

(別紙 2)

**局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査
成人調査研究計画書**

平成 19 年 9 月

**環境省総合環境政策局
環境保健部**

目次

概要	1
背景	1
研究計画	3
第1部 呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究	3
1 目的	3
2 基本デザイン	3
3 対象	4
3.1 調査対象候補者	4
3.2 調査対象候補者の選定	4
3.3 調査対象者	5
4 説明と同意	5
5 断面調査	7
5.1 健康影響評価手法	7
5.1.1 評価項目	7
5.1.2 質問票調査	8
5.2 曝露評価手法	8
6 症例対照研究	9
6.1 健康影響評価手法	9
6.2 曝露評価手法	9
6.3 症例対照研究の手法	9
6.4 ステージ1(第1段階)	10
6.4.1 症例の抽出	10
6.4.2 対照の抽出	10
6.4.3 4群の構成人数の把握	10
6.5 ステージ2(第2段階)	11
6.5.1 詳細調査	11
6.5.1.1 インタビュー調査	11
6.5.1.2 血液検査	11
6.5.1.3 肺機能検査等	12
6.5.2 個人曝露量推計	12
7 大気汚染物質測定	13
8 対象者数	14
9 解析手法	15

第2部 慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する研究.....	16
1 目的.....	16
2 基本デザイン.....	16
3 対象.....	16
3.1 調査対象候補者.....	16
3.2 調査対象候補者の選定.....	17
3.3 調査対象者.....	17
4 説明と同意.....	17
5 断面研究.....	19
5.1 健康影響評価手法.....	19
5.1.1 評価項目.....	19
5.1.2 肺機能検査等.....	19
5.1.3 質問票調査.....	19
5.2 曝露評価手法.....	20
5.2.1 曝露評価指標.....	20
5.2.2 個人曝露量推計.....	20
6 対象者数.....	20
7 解析手法.....	22
8 追跡調査.....	22
調査研究期間.....	23
測定・分析、データ収集、精度保証・管理.....	23
倫理的事項.....	24
調査研究成果の公表.....	24
調査研究組織.....	24
調査研究計画の変更.....	26
参考文献.....	26

概要

本調査研究計画書は、「局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査研究」のうち「成人調査」に係る調査研究計画書であり、以下の2つの研究からなる。

気管支喘息の発症に関する症例対照研究

慢性閉塞性肺疾患(以下「COPD」という。)に関する研究

いずれの研究においても、大都市部の主要幹線道路が通過する地域に居住する住民を調査対象者とし、については、自記式質問票により気管支喘息等の呼吸器症状に関する断面研究を実施するとともに、気管支喘息症状有症者のうち過去4年以内に気管支喘息を発症したものを症例、気管支喘息を発症していないものを対照として選定し、症例対照研究を実施する。については、スパイロメトリーを用いた肺機能検査を実施して、COPDの有病率を捉える断面研究を実施する。

自動車排出ガスへの曝露については、のいずれの研究においても、症例対照研究又は肺機能検査の断面研究の調査対象者ごとに個人曝露量を推計して評価する。推計された自動車排出ガスの個人曝露量と呼吸器症状の発現、COPD等の健康状態との関連について解析・評価する。

背景

自動車排出ガスによる健康影響に対しては、世界的に関心が持たれており、国内外で種々の疫学研究が実施されてきた。これらのうち、交通量の多い幹線道路沿いの地域的に狭い範囲に限定した研究(以下「局地的大気汚染研究」という。)については、交通量が多いほど又は道路からの距離が近いほど、住民の呼吸器疾患・症状の有病率や有症率等が高いことを示唆する研究結果も得られているが、疫学研究の結果には必ずしも関連の一致性が認められていない。そのため、自動車排出ガスへの曝露と呼吸器疾患・症状の発現との関連を明らかにすることが強く求められている。

環境省環境保健部では、昭和63年の公害健康被害補償法の改正(いわゆる、公健法第1種地域指定の解除)以降、局地的大気汚染による健康影響に係る調査

手法の検討を行ってきた。それらの成果を踏まえて、平成 17 年度から「局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査 - そら (SORA) プロジェクト - 」を開始しており、平成 17 年度から平成 22 年度までの予定で小学生を対象とした学童コホート調査、平成 18 年度から平成 22 年度までの予定で 1 歳 6 か月から 3 歳を対象にした幼児症例対照調査を実施している。これらの調査研究は、いずれも幹線道路沿道における自動車排出ガスへの曝露と小児における気管支喘息の発症との関連を評価するために、対象年齢及び疫学的手法を変えて実施するものである。

一方、これまでの局地的大気汚染研究の大部分は小児を対象としたものであるが、例えば、気管支喘息について、小児期に発症する喘息はアトピー型であることが多いのに対して、成人期に発症する喘息では非アトピー型が多い傾向があるなどの違いが指摘されていることや、自動車排出ガスへの曝露と気管支喘息以外の呼吸器疾患・症状との関連を明らかにする必要があることから、成人を対象とした調査研究の実施が求められている。

昭和 63 年に改正される前の公害健康被害補償法においては、大気汚染による健康被害の対象疾病は、慢性気管支炎、気管支喘息、喘息性気管支炎及び肺気腫並びにこれらの続発症であるが、慢性気管支炎及び肺気腫は、近年、包括されて、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) として診断されている。そのため、本調査においては、成人に多い疾患である気管支喘息と COPD を、健康影響評価項目として考慮した。

本調査研究は、成人を対象として、自動車排出ガスへの曝露と気管支喘息、COPD 等の呼吸器疾患・症状との関連を評価するものであり、調査実施の意義は大きく、そらプロジェクトの一環として環境省の調査研究事業として実施するものである。

研究計画

第1部 呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究

1 目的

本調査研究の主目的は、幹線道路沿道における自動車排出ガスへの曝露と気管支喘息の発症との関連性について疫学的に評価することである。また、気管支喘息及び慢性気管支炎の基本症状に対応する呼吸器症状についても、質問票調査を実施し、その結果を活用して、これらと自動車排出ガスへの曝露状況の関連性についても併せて検討する。

2 基本デザイン

本調査研究は症例対照研究とする。断面調査を実施して症例群・対照群の抽出を行い、症例対照研究を実施する。併せて、断面調査における呼吸器症状についての解析も行う。

断面調査

健康影響評価に係わる質問票調査を実施し、気管支喘息や持続性せき・たんなどの呼吸器症状の有症率を把握するとともに、これらの呼吸器症状と自動車排出ガスへの曝露との関連について解析を行う。

自動車排出ガスによる大気汚染物質の個人曝露量の推計に資するため、調査対象者ごとに居住家屋の屋外年平均濃度を算出する。

症例対照研究

断面調査において気管支喘息症状を有している者又は過去に気管支喘息症状を有していた者であって、最初に喘息発作を起こしたのが過去4年以内のものを症例、気管支喘息症状を有していたことがない者を対照として選定して、症例対照研究を行い、自動車排出ガスへの曝露と気管支喘息の発

症との関連性について解析を行う。

自動車排出ガスによる大気汚染物質の個人曝露量については、調査対象者毎に拡散モデルにより推計する屋外年平均濃度等から時間荷重モデルにより算出を行う。

3 対象

3.1 調査対象候補者

調査対象候補者は、自動車交通量の多い幹線道路が通過する近傍地区及び幹線道路が通過しない遠隔地区に居住する成人とする。本調査は、以下の理由から、断面調査実施時におおむね40歳以上75歳未満である者を対象として実施する。

- ・成人喘息では中高年発症が多いとされていること。
- ・パイロット調査結果によれば、年齢が高いほど協力者の割合が高くなるが、一方、質問票への記入状況が悪くなる傾向があること。

3.2 調査対象候補者の選定

調査対象地域は、「学童コホート調査」の実施地域及びその周辺の地域から選定するものとする。「局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査学童コホート調査研究計画書(平成18年9月環境省総合環境政策局環境保健部)」(以下「学童コホート調査研究計画書」という。)の5.2で選定された幹線道路又はその延長路が通過し、又は接する住居表示制度における町名・丁目(以下「町・丁目」という。)を単位とした地域を含む地区の中から、道路沿いの居住人口(以下「沿道人口」という。)を十分に確保できると見込まれる町・丁目を選定する。近傍地区のうち、道路端0～50m範囲の地区(地区A)と道路端から50m以上の範囲(地区B)と便宜的に称する。また、学童コホート調査研究計画書の5.2の遠隔地区の小学校の学区内の町・丁目を選定する(地区C)とする。

調査対象候補者は、で選定した町・丁目に住所があり、生年月日が昭和8年1月1日から昭和42年12月31日(断面調査実施時におおむね40歳以上75

歳未満)の者とする。

環境省は、調査対象地域の市区長に対して、住民基本台帳に記録されている調査対象候補者の住所、氏名、生年月日及び性別の提供を求め、市区長は、各市区の個人情報保護条例等に基づく必要な手続きを行い、環境省にこれらの資料を提供する。

提供された調査対象候補者の住所、氏名、生年月日及び性別は、説明文書、同意書及び質問票等の送付、4.2 の同意者に偏りのないことの確認、回答の補完に利用する。

3.3 調査対象者

調査対象候補者のうち同意が得られた者を調査対象者とする。

4 説明と同意

4.1 説明と同意の手続き

断面調査においては、調査対象候補者に対し、以下の から までの事項を文書により説明し、別添1の同意書により署名を得ることによって同意を確認して調査を実施する。6.5 症例対照研究のステージ2(第2段階)の同意書については、別途作成する。

環境省が実施する調査研究であること。

成人を対象に自動車排出ガスと呼吸器疾患・症状との関係を調べることが主たる目的であること。

幹線道路の交通量などをもとに対象地域が選ばれたこと。

自動車排出ガスによる大気汚染状況と気管支喘息などの呼吸器疾患・症状との関連を調べるための調査研究であり、以下の調査を実施すること。

- ・ 質問票調査
- ・ 症例対照研究の対象者の一部に、インタビュー調査、血液検査、肺機能検査等の詳細調査及び環境測定調査

・ 質問票調査同意者の一部に、第2部に定める慢性閉塞性肺疾患に関する研究における肺機能検査等

本人の同意が得られた者を対象とすること。

調査研究への参加は自由意思によるものであること。

調査研究への参加に同意しない場合でも不利益を受けることはないこと。

調査期間中、参加を取りやめることができること。

調査研究に参加することにより、詳細調査の対象者には調査結果が通知されるが、その他に直接の利益はないこと。

調査研究の結果は個人が特定できないような形式で公表すること。

血液検査、肺機能検査等の詳細調査及び環境測定調査の結果については、調査対象者へ個別に通知すること。

個人情報の取り扱いに関する問い合わせは調査事務局において受け付けること。

個人情報は環境省の監督のもとに適正に管理し、調査研究に必要な範囲で共同利用すること。

上記の説明文書及び同意書は、調査対象候補者に郵送配布し、郵送回収する。

また、上記の郵送配布に先立ち、市(区)役所及び調査対象地域にある掲示板などにおけるポスターの掲示、町内会でのリーフレットの回覧、市(区)の広報や環境省ホームページへの掲載等により、できる限り調査の内容に関する情報提供に努める。

4.2 同意者に偏りのないことの確認

3.2 により調査対象地域の市区より提供された調査対象候補者の住所、生年月日及び性別に関する情報を利用して、同意者に偏りがなかったことを確認する。

5 断面調査

5.1 健康影響評価手法

5.1.1 評価項目

気管支喘息及び慢性気管支炎の基本症状に対応する呼吸器症状を評価項目とし、他の呼吸器症状・アレルギー症状についてもこれらに関わる症状として関連を検討する。

呼吸器症状の把握は自記式質問票によるものとし、環境庁環境保健部が実施した質問票を用いた呼吸器疾患に関する調査(1986)¹⁾に基づき、以下のとおり気管支喘息症状及び慢性気管支炎に対応する呼吸器症状を定義する。

気管支喘息に対応する呼吸器症状(気管支喘息症状)

これまでに胸がゼーゼーとかヒューヒューして、息が急に苦しくなる発作を起こしたことがありますか。	いずれにも 「はい」
そのような発作は、いままでに2回以上ありましたか、	
医師にぜん息といわれたことがありますか。	
そのとき、息をするとゼーゼーとかヒューヒューという音がしましたか。	
そのとき、ゼーゼーとかヒューヒューといって息が苦しくなりましたか。	

慢性気管支炎に対応する呼吸器症状(持続性せき・たん症状)

せき	冬にふだんせきがでますか。	いずれかに 「はい」
	冬以外にもふだんせきがでますか。	
	そのせきは1日に4回以上でますか。	いずれにも 「はい」
	そのせきは1週間に4日以上でますか。	
	ふだんでると答えられたそのせきは、年に3か月以上も毎日のように(週4日以上)つづいてでますか。	
たん	冬にふだんたんがでますか。	いずれかに

	冬以外にもふだんたんがでますか。	「はい」
	そのたんは1日に2回以上でますか。	いずれにも 「はい」
	そのたんは1週間に4日以上でますか。	
	ふだんでると答えられたそのたんは、年に3カ月以上も毎日のように(週に4日以上)つづいてでますか。	

5.1.2 質問票調査

質問票は、別添2を用いる。これは、気管支喘息等の呼吸器症状の把握に関して国際的に用いられている標準化された質問票に準拠したものを基本として、これに、成人の呼吸器疾患に関連する可能性のある本人及び家族に関する基本属性、居住歴、既往歴、職歴、喫煙、居住環境に関する質問を含めたものである。

調査対象候補者に、4.1 に規定する から までの事項を説明した説明文書、同意書(別添1)、質問票(別添2)及び返信用封筒を郵送配布し、郵送回収する。また、より多くの協力を得るために、質問票の提出締切日前に、調査対象候補者の全員に締切日を通知するとともに、締切日から一定期間経過した後に再度協力をお願いする文書を調査対象候補者のうち質問票未提出者に対して郵送する。

5.2 曝露評価手法

元素状炭素(以下「EC」という。)及び窒素酸化物(以下「NO_x」という。)を曝露指標として、拡散モデルを用いて調査対象者毎の居住家屋の屋外年平均濃度を推計する。推計値は、「学童コホート調査研究計画書 8.1.1 屋外濃度推計モデル」と同様の推計方法を用いて、「対象幹線道路寄与濃度」に「その他の発生源寄与濃度」を加えて算出する。

6 症例対照研究

6.1 健康影響評価手法

気管支喘息の発症を主要評価項目とする。気管支喘息の把握は、断面調査において5.1.1 評価項目の定義により「気管支喘息である」と判断され、断面調査の実施前4年以内に最初の発作があった場合を、過去4年以内に発症したものとし、症例とする。

なお、小児期に喘息があり、寛解していたものが過去4年以内に再発した場合については、症例に含むものとする。

6.2 曝露評価手法

調査対象者毎の自動車排出ガスへの個人曝露量を、ECとNO_xを曝露指標として、屋外濃度推計値、屋内濃度推計値、行動時間推計値を用いた時間加重モデルにより推計する。第1の指標であるECは、道路沿道において自動車排出ガスの寄与の大きい成分であり、室内外で自動車以外の発生源がほとんどなく、浮遊粒子状物質(以下「SPM」という。)に比べても自動車排出ガスに関して特異性の高い指標である。また、第2の指標であるNO_xは、種々の大気汚染物質の中で大気拡散モデル、大気動態、室内汚染、個人曝露測定などに関する知見が最も多く、かつ、都市部での自動車寄与が大きい指標である。

6.3 症例対照研究の手法

6.3.1 Two-Stage 法(2段階法)

症例対照研究は、Two-Stage 法(2段階法)²⁾を用いる。このTwo-Stage 法は、症例及び曝露がともにまれである場合に、有益な手法である。全対象者について一定の曝露情報があれば、交絡因子などの詳細情報については少ないサンプル数でOne-Stage 法とほぼ同等な検出力が得られる。

ステージ1(第1段階)では、6.4.1及び6.4.2により症例及び対照を抽出し、6.4.3により屋外濃度推計値の高値群(以下「曝露A群」という。)とそれ以外の群(以下「曝露B群」という。)に分類し、曝露A症例群、曝露A対照群、曝露B症例群、曝露

B対照群の4群の構成人数を把握する。

ステージ2 (第2段階) では、曝露A症例群及び曝露A対照群は全員を対象に、曝露B症例群及び曝露B対照群はそれぞれ無作為に曝露A群と同数程度の対象者を選び、交絡因子などに関する詳細情報を集める。オッズ比の推定は、サンプルを抽出した割合を用いて、サンプル割合の逆数で重み付けることによって行う³⁾。

6.4 ステージ1(第1段階)

6.4.1 症例の抽出

気管支喘息を過去4年以内に発症した者を症例とする。具体的には、断面調査において5.1.1 評価項目の定義により気管支喘息症状があると判断され、以下の質問の回答年齢と調査時の年齢から、最初の発作を起こしたのが4年以内と判断される者とする。

- ・ 「最初に発作を起こしたのは、何歳のときですか。」

ただし、回答が20才未満の場合は、以下の質問の回答年齢から判断する。

- ・ 「子どもの頃に発作があり、一度よくなった方は、大人になってまた発作を起こしたことはありますか。」
- ・ 「それは、何歳のときですか。」

6.4.2 対照の抽出

気管支喘息の症状のなかった対象者のうち、6.4.1 の症例と地域、年齢、性別が一致する対象者の中から、1:2 のペアで無作為に選んで対照として選定する。

6.4.3 4群の構成人数の把握

曝露A群及び曝露B群の把握のため、抽出された症例及び対照の対象者ごとに、「学童コホート調査研究計画書 8.1.1 屋外濃度推計モデル」と同様の推計方法を用いて、ECの屋外濃度を推計する。なお、推計値は、「対象幹線道路寄与濃度」に「その他の発生源寄与濃度」を加えて算出する。

曝露A群及び曝露B群のカットオフ値は、「幼児症例対照調査研究計画書 8.2.3

曝露A群及び曝露B群の把握」におけるカットオフ値を参考に、最終的な全同意者の10%（予備研究として、調査対象地域における推計DEP排出強度が8,000g/km/dayを超える道路の道路端0～50m範囲の地区の人口割合を10%と推計した。）が確保できると見込まれる値に設定し、それよりも高い群を「曝露A群」、低い群を「曝露B群」とし、曝露A症例群、曝露A対照群、曝露B症例群、曝露B対照群の4群の構成人数を把握する。

6.5 ステージ2(第2段階)

6.5.1 詳細調査

曝露A症例群及び曝露A対照群については全員を対象に、曝露B症例群及び曝露B対照群については曝露A症例群と同数程度の同意者が得られるまで、それぞれ無作為に抽出した者を対象に、4説明と同意に規定する事項を説明した説明文書及び同意書を郵送法により配布、回収する。同意が得られた者を対象にインタビュー調査、血液検査、肺機能検査等の詳細調査を実施する。また、7.2 及び 7.3 に定める大気汚染物質の測定についても実施する。

なお、6.5.1.1 インタビュー調査の同意状況に応じ、曝露B群症例群及び曝露B対照群の同意者がそれぞれの母集団を代表しているか否かの確認に必要な調査を行う。

ステージ2におけるインタビュー調査、血液検査、肺機能検査等の詳細調査については、以下に定めるほか、詳細については別途検討する。

6.5.1.1 インタビュー調査

気管支喘息の発症に関わる要因の関与を評価するため、インタビュー調査を行い、以下の事項について発症時点までの状況を把握する。

- ・ 病歴、家族歴、居住歴、職業歴、身長、体重、建物構造、暖房方法、喫煙、ペット、生活環境(カビ、ハウスダスト等)、生活時間

6.5.1.2 血液検査

気管支喘息等の呼吸器症状とアレルギー素因との関連性の評価のために血液

検査を実施し、血清中総 IgE 量、ダニ、スギ等に対する特異 IgE の測定を行う。

6.5.1.3 肺機能検査等

スパイロメトリーによる肺機能検査等により、閉塞性障害の有無、気道炎症等について評価する。

6.5.2 個人曝露量推計

時間加重モデルは、個人曝露量推計を行う生活行動空間をいくつか分割し、それぞれの空間の汚染物質濃度をその空間での滞在時間で重み付けて推計するものである。学童、幼児が生活空間の多様性が少なく、地域に密着して生活しているのに対して、成人は、就労等により昼間の生活空間や移動の多様性が多く、成人については、自宅以外の生活行動空間及びその滞在時間を定型化することは困難である。したがって、個人曝露量は、居住家屋での寄与を基本とし、自宅以外の外出先等での寄与については、7.2 個人曝露量測定の結果等から評価する。

調査対象者毎の個人曝露量は、調査対象者ごとに、居住家屋での屋外濃度推計値及び屋内濃度推計値並びに各空間での生活時間推計値をもとに、これに自宅以外での寄与を考慮して時間加重モデルにより推計する。居住家屋での屋外濃度推計値は、「学童コホート調査研究計画書 8.1.1 屋外濃度推計モデル」と同様の推計方法を用いて求め、屋内濃度推計値は、屋外濃度推計値に「学童コホート調査研究計画書 8.2.2 家屋の屋内・屋外測定」によって得られた屋内・屋外濃度関係パラメーターを乗じて求める。各空間での生活時間推計値は、調査対象者ごとの値を用いる。

なお、調査対象者の住所地については、必要により 3.2 により調査対象の市区から提供を受けた情報を利用する。

7 大気汚染物質測定

7.1 屋外連続測定

対象地域内に調査期間中測定地点を設定して浮遊粒子状物質(SPM)、SPM のうちの粒径 $2.5\mu\text{m}$ 以下の微小粒子状物質(以下「PM_{2.5}」という。)、NO_x、EC の連続測定を実施する。

原則として学童コホート調査及び幼児症例対照調査の連続測定データを利用する。

7.2 個人曝露量測定

「6.5.2 個人曝露量推計」の妥当性を評価するため、ステージ2のインタビュー調査等の詳細調査対象者についてNO_xの個人曝露量を測定する。測定は、1年間の各季節それぞれ1回各平日・休日を含む4日間程度、個人モニターを携行してもらうことによって行う。

7.3 家屋の屋内・屋外測定

「6.5.2 個人曝露量推計」の妥当性を評価するため、ステージ2のインタビュー調査等の詳細調査対象者の居住家屋について、屋内及び屋外のNO_x濃度を測定する。測定は、1年間の各季節それぞれ1回各平日・休日を含む4日間程度行う。

8 対象者数

有意水準を片側 5%、症例群と対照群の比を 1:2、対照群の沿道人口割合を 10%とし、オッズ比を 1.5～2.0 の範囲で検出力が 60～90%となるために必要な症例群のサンプルサイズを算出した(表1)。成人においては、喫煙・職業曝露などのリスク要因があることを考慮して、リスク比 1.5 で検出力 80%以上が確保できるサンプルサイズとする。その結果、症例群 600 名、対照群 1,200 名を確保すれば、オッズ比が 1.5 以上であれば検出力 80%以上を確保できると考えられた。

最終的に解析可能な症例数 600 名を得るためには、以下の点を考慮した数の成人を調査対象候補者として調査を行う必要がある。

- 環境省が実施したパイロット調査では、質問票調査への協力者は調査対象候補者の 28%であったが、事前広報等を実施することにより、40%程度の協力が得られると想定されること。
- 4年以内に気管支喘息を発症した者の割合は、環境省が実施したパイロット調査では 1.1%であったが、厚生労働省長期慢性疾患総合研究事業(1996)⁴⁾ 及び秋山ら(1992)⁵⁾ を考慮すると 0.8%と想定されること。
- 症例対照研究ステージ2のインタビュー調査の同意率は、70～80%と想定されること。

表1 症例群のサンプルサイズの見積り
(症例群と対照群は1:2、片側5%水準、沿道人口の割合10%)

オッズ比	検出力	症例群のサンプルサイズ	オッズ比	検出力	症例群のサンプルサイズ
1.5	90%	775	1.8	90%	351
	80%	569		80%	260
	70%	441		70%	203
	60%	346		60%	160
1.6	90%	567	1.9	90%	290
	80%	417		80%	215
	70%	324		70%	168
	60%	255		60%	133
1.7	90%	438	2.0	90%	246
	80%	323		80%	182
	70%	252		70%	143
	60%	198		60%	114

9 解析手法

断面調査の質問票調査に回答した調査対象者を解析対象者とする。

断面調査においては、気管支喘息症状及び持続性せき・たん症状の有無を主要評価項目とする。曝露指標として、5.2により調査対象者ごとに推計値を求める2つの曝露指標ECとNOxを用いる。統計解析は、曝露指標単位濃度あたりのオッズ比とその95%信頼区間を計算する。

症例対照研究においては、気管支喘息の発症の有無を主要評価項目とする。曝露指標として、6.5.2により調査対象者ごとに推計値を求める2つの曝露指標EC及びNOxを用いる。共存大気汚染物質のほか、その他、気管支喘息発症の潜在的交絡因子又は修飾因子として、性、年齢、肥満度、家族歴、アレルギー素因、喫煙、職歴を考慮する。統計解析は、上記の各変数を調整し、濃度帯別に分類した場合のオッズ比とその95%信頼区間を計算する。

解析手法の詳細は別途解析計画書に示す。

第2部 慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する研究

1 目的

本研究の主目的は、幹線道路における自動車排出ガスへの曝露とCOPDとの関連性について疫学的に評価することである。

2 基本デザイン

本調査研究は、断面研究とし、スパイロメトリーによる肺機能検査及び質問票調査(第1部 5.1.2 による調査内容を利用)を実施する。

自動車排出ガスによる大気汚染物質の個人曝露量については、調査対象者毎に拡散モデルにより推計する屋外年平均濃度等から時間加重モデルにより算出を行う。

3 対象

3.1 調査対象候補者

調査対象候補者は、自動車交通量の多い幹線道路が通過する近傍地区及び幹線道路が通過しない遠隔地区に居住する成人とする。

本調査は、以下の理由から、おおむね40歳以上75歳未満である者を対象として実施する。

- ・COPD有病率は高年齢になるほど高くなり、40歳以上では約4分の1に気流制限(閉塞性換気障害)が見られるとの報告があること⁶⁾。
- ・多くの疫学調査は、40歳以上を対象として実施されていること。
- ・パイロット調査結果によれば、年齢が高いほど協力者の割合が高くなるが、一方、質問票への記入状況が悪くなる傾向があること。

3.2 調査対象候補者の選定

調査対象地域は、「第1部 気管支喘息の発症に関する症例対照研究」の実施地域から選定する。近傍地区については、幹線道路ごとに、沿道人口の割合、肺機能検査の実施の利便性等を考慮の上、原則として行政区単位で町・丁目を選定する。遠隔地区については、近隣の一般環境大気測定局の測定値から大気汚染物質濃度が低いと推定される地区を関東、中京及び関西について各1箇所選定し、肺機能検査の実施の利便性等に配慮して町・丁目を選定する。

調査対象候補者は、で選定した町・丁目に住所があり、生年月日が昭和8年1月1日から昭和42年12月31日(質問票調査実施時におおむね40歳以上75歳未満)の者で、現住所に3年以上居住している者のうち、近傍地区の地区Aについては全員、地区B及び遠隔地区の地区Cについては無作為に抽出した者とする。

3.3 調査対象者

調査対象候補者のうち同意が得られた者を調査対象者とする。

4 説明と同意

調査対象候補者のうち、第1部 5.1.2 の質問票調査への同意が得られた者に対して、以下の から までの事項を文書により説明し、別途作成する同意書により文書による同意を得て肺機能検査等を実施する。

環境省が実施する調査研究であること。

成人を対象に自動車排出ガスと呼吸器疾患・症状との関係を調べることが主たる目的であること。

幹線道路の交通量などをもとに対象地域が選ばれたこと。

自動車排出ガスによる大気汚染状況と呼吸器疾患・症状との関連を調べるための調査研究であり、以下の調査を実施すること。

- ・ 肺機能検査等

同意が得られた者を対象とすること。

調査研究への参加は自由意思によるものであること。

調査研究への参加に同意しない場合でも不利益を受けることはないこと。

調査期間中、参加を取りやめることができること。

調査研究に参加することにより、肺機能検査等実施者には検査結果が通知されるが、その他に直接の利益はないこと。

調査研究の結果は個人が特定できないような形式で公表すること。

肺機能検査等の結果については、調査対象者へ個別に通知すること。

個人情報の取り扱いに関する問い合わせは調査事務局において受け付けること。

個人情報は環境省の監督のもとに適正に管理し、調査研究に必要な範囲で共同利用すること。

上記の説明文書及び同意書は、調査対象候補者に郵送配布し、郵送回収する。

5 断面研究

5.1 健康影響評価手法

5.1.1 評価項目

COPD有病割合を主要評価項目とする。

「COPD 診断と治療のためのガイドライン第2版 / 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第2版作成委員会」によれば、COPD の診断基準は、以下のとおりとされている。

1. 気管支拡張薬投与後のスパイロメトリーで 一秒率 (FEV_1 / FVC) $< 70\%$ を満たすこと。
2. 他の気流制限を来しうる疾患を除外すること。

しかしながら、本調査が健常人を含めた一般住民を対象として実施する調査であることを考慮し、本調査では、気管支拡張薬を投与しない状態においてスパイロメトリーで $FEV_1 / FVC < 70\%$ を満たす場合を「COPD有病者」と判断するものとする。これは、一般住民を対象としたCOPDの疫学調査において汎用されている定義である⁷⁾。

スパイロメトリーによる他の検査値についても、COPDに関わるものとして関連を検討する。

5.1.2 肺機能検査等

COPDであるか否かなどを評価するために、スパイロメトリーによる肺機能検査等を実施する。

肺機能検査等は、質問票調査実施後、速やかに、医療機関以外の検査会場を設定して実施する。

5.1.3 質問票調査

第1部 5.1.2 の質問票調査による。

5.2 曝露評価手法

5.2.1 曝露評価指標

「第1部 6.2」と同様に、EC及びNO_xを曝露指標とする。

5.2.2 個人曝露量推計

「第1部 6.5.2」と同様な方法で、調査対象者毎の個人曝露量を推計する。

6 対象者数

必要な対象者数は、従来の疫学調査デザインを考慮して、近傍地区のうち0～50m 範囲の地区(地区A)と道路端から50m以上の地区(地区B)におけるCOPD有病割合の比較に必要なサンプルサイズを統計学に基づいて検討した。なお、遠隔地区(地区C)のサンプルサイズは地区Aと同数程度とする。

40歳以上75歳未満の成人におけるCOPD有病割合についてはパイロット調査に基づき3.5%とし、有意水準片側5%、沿道人口の割合を10%で、検出力が50～90%となるために必要なサンプルサイズを算出した(表2)。

その結果、断面研究においてリスク比1.5、検出力80%を確保するためには約11,000名が必要であるが、そのうち地区Aは1,100名、地区Bは9,900名であることから、調査の効率を上げるため、地区Bの対象者を1:1で無作為抽出すれば、地区A、地区Bにおいて各1,100名でよいと考えられた(表3)。

なお、環境省が実施したパイロット調査においては、質問票調査協力者の約50%が肺機能検査に協力したことを考慮して、地区A、地区B及び地区Cにおいてそれぞれ1,100名の対象者を確保できるような数を調査対象候補者として調査を行う必要があるが、⁸ 追跡調査の実施を考慮する。

表2 サンプルサイズの見積り

リスク比	検出力	サンプルサイズ	リスク比	検出力	サンプルサイズ
1.5	90%	14,810	1.8	90%	6,580
	80%	10,860		80%	4,860
	70%	8,410		70%	3,790
	60%	6,580		60%	2,990
	50%	5,090		50%	2,330
1.6	90%	10,760	1.9	90%	5,410
	80%	7,910		80%	4,000
	70%	6,140		70%	3,120
	60%	4,820		60%	2,470
	50%	3,740		50%	1,930
1.7	90%	8,250	2.0	90%	4,550
	80%	6,080		80%	3,370
	70%	4,730		70%	2,630
	60%	3,720		60%	2,090
	50%	2,900		50%	1,640

表3 サンプルサイズの見積り

	対象者数		対象者数
地区 A	1,100	⇒	地区 A
地区 B	9,900		地区 B(無作為抽出)
			地区 C(無作為抽出)

7 解析手法

質問票調査及び肺機能検査等を実施した者を解析対象者とする。

主要評価項目は、COPDの有病の有無とし、その他の肺機能検査の結果についても関連を検討する。曝露指標として、5.2.2 により調査対象者ごとに推計値を求める2つの曝露指標 EC 及び NO_x を用いる。共存大気汚染物質のほか、気管支喘息発症の潜在的交絡因子又は修飾因子として、性、年齢、肥満度、家族歴、アレルギー素因、喫煙歴、職歴を考慮する。

統計解析は、上記の各変数を調整し、曝露指標単位濃度あたりの COPD 有病のオッズ比及びその 95%信頼区間を計算する。

解析手法の詳細は別途解析計画書に示す。

8 追跡調査

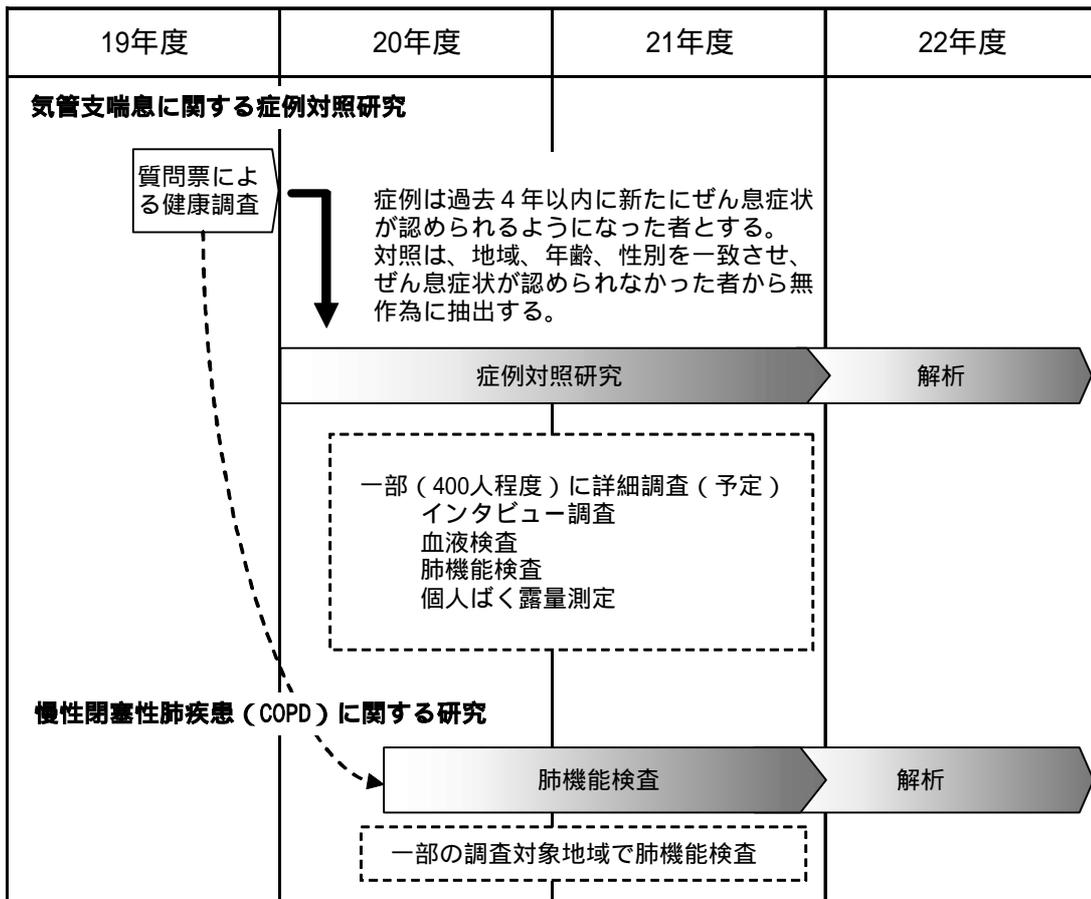
5 断面研究におけるスパイロメトリーによる肺機能検査値については、期間経過による変化との関連についても把握するため、追跡調査の実施も考慮する。

調査研究期間

調査期間： 平成 19 年 7 月から平成 22 年 3 月まで

データ解析： 平成 22 年 4 月から平成 23 年 3 月まで

表4 スケジュール



測定・分析、データ収集、精度保証・管理

健康影響評価、並びに曝露評価に係る各種測定・分析、データ収集及び精度保証・管理の詳細については別途標準実施手順書に定める。標準実施手順書では、測定・分析、データ収集の具体的方法、調査員訓練方法、データコーディング、入力、誤り点検、データ管理ソフトウェア、ハードウェアについて記述する。

倫理的事項

本調査研究は、「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第2号(平成 16 年 12 月 28 日全部改正、平成 17 年 6 月 29 日一部改正、平成 19 年 8 月 16 日全部改正))に準拠して実施する。本調査研究は、環境省総合環境政策局環境保健部に設置された「疫学研究に関する審査検討会」の承認を得て実施する。なお、「第1部 6. 症例対照研究」及び「第2部 慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する研究」については、研究を開始する前に、改めて同検討会の承認を得た上で実施する。

調査研究によって得られた個人情報については、別添3の体制により取り扱うこととし、個人情報管理者を XXX(注)において個人情報の安全管理を図り、研究組織に属する者及び業務を委託する外部事業者に対する監督を行う。

(注) XXX は環境省から事業を請け負う業者が決定した後記載する予定

調査研究成果の公表

本調査研究に係る成果は、専門家による審査システムのある学術誌に公表するとともに、調査対象者等の関係者に対してフィードバックするほか、ホームページ等を通じて広く公表する。

成果については調査研究完了後に公表するが、調査研究に係る手法の妥当性確認等の成果については随時公表する。

調査研究組織

本調査研究は、環境省総合政策局環境保健部の調査研究事業として実施するものであり、以下の研究者により実施する。また、研究者及び研究協力者からなる健康影響評価委員会、曝露評価委員会、解析委員会を構成する。

主任研究者 工藤 翔二 日本医科大学教授
(担当:総括)

分担研究班長 島 正之 兵庫医科大学公衆衛生学教室教授

(担当: 気管支喘息に関する症例対照研究班長、健康影響評価)

新田 裕史 独立行政法人国立環境研究所室長

(担当: 慢性閉塞性肺疾患に関する研究班長、健康影響評価、個人曝露量測定・推計)

分担研究者

健康影響評価担当

小野 雅司 独立行政法人国立環境研究所室長

粒来 崇博 国立病院機構相模原病院臨床研究センター

中館 俊夫 昭和大学医学部教授

溝上 哲也 国立国際医療センター国際保健医療部長

棟方 充 公立大学法人福島県立医科大学教授

茂木 孝 日本医科大学助教

山崎 新 国立大学法人京都大学大学院医学研究科准教授

大気汚染物質測定、個人曝露量測定・推計担当

大原 利眞 独立行政法人国立環境研究所室長

田村 憲治 独立行政法人国立環境研究所

中井 里史 国立大学法人横浜国立大学大学院教授

解析担当

佐藤 俊哉 国立大学法人京都大学大学院医学研究科教授

大森 崇 国立大学法人京都大学大学院医学研究科准教授

また、以下の委員からなる外部評価委員会を設け、調査研究内容、実施状況について評価を受ける。

秋葉 澄伯

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科教授

大田 健	帝京大学医学部教授
笠原 三紀夫	中部大学総合工学研究所教授
白井 泰子	早稲田大学大学院法務研究科兼任講師
富永 祐民	愛知県がんセンター名誉総長
福地 義之助	順天堂大学医学部客員教授
森川 昭廣	群馬大学大学院医学系研究科教授
柳澤 幸雄	東京大学大学院新領域創成科学研究科教授
吉村 功	東京理科大学工学部教授

調査研究計画の変更

調査研究計画の変更については、外部評価委員会及び「疫学研究に関する審査検討会」の承認を得る。

参考文献

- 1) 環境庁環境保健部(1986)、質問票を用いた呼吸器疾患に関する調査 昭和61年4月
- 2) White JE. (1982) A two stage for the study of the relationship between a rare exposure and a rare disease. American Journal of Epidemiology, 115, 119-128.
- 3) Zhao LP, Lipsitz S. (1992) Design and analysis of two-stage studies. Statistics in Medicine, 11, 769-782.
- 4) 厚生省 (1996)、平成8年度厚生省慢性呼吸器疾患総合研究事業 アレルギー疾患の疫学に関する研究、131-133
- 5) 秋山一男、ほか (1992)、成人気管支喘息の新しい分類の提唱, アレルギー, 41, 727-738.
- 6) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2006), Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2006, Chapter 2, 8-13.

7) Fukuchi Y, et al. (2004) COPD in Japan : the Nippon COPD Epidemiology study.
Respirology, 9, 458-465.