

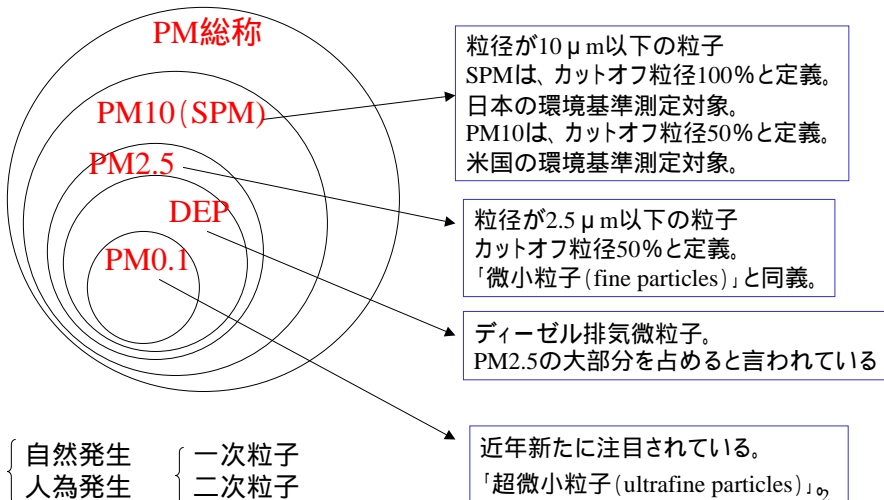
浮遊粒子状物質による健康影響の 定量評価の現状と課題

独立行政法人 産業技術総合研究所
化学物質リスク管理研究センター
リスク管理戦略研究チーム研究員
岸本充生

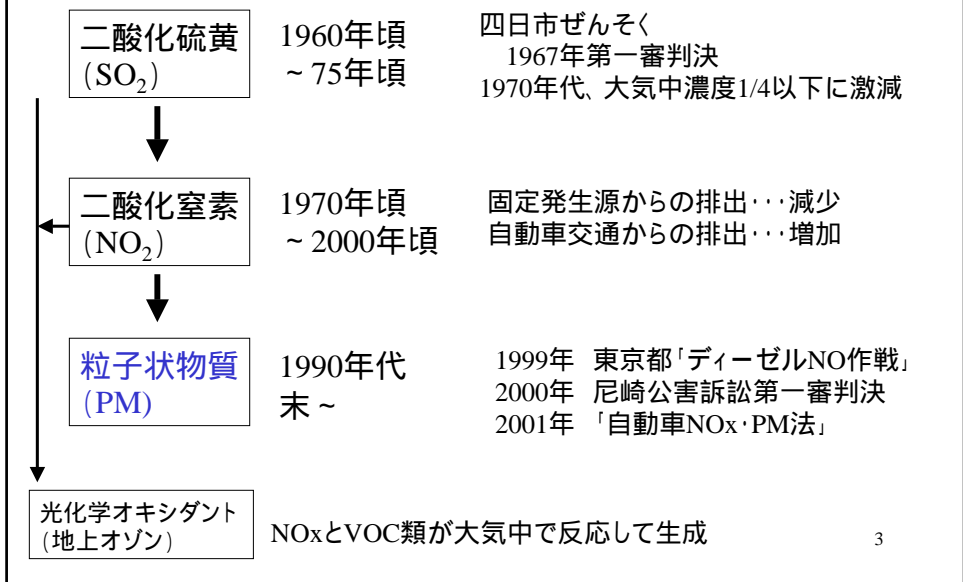
1

粒子状物質 (particulate matter: PM) とは？

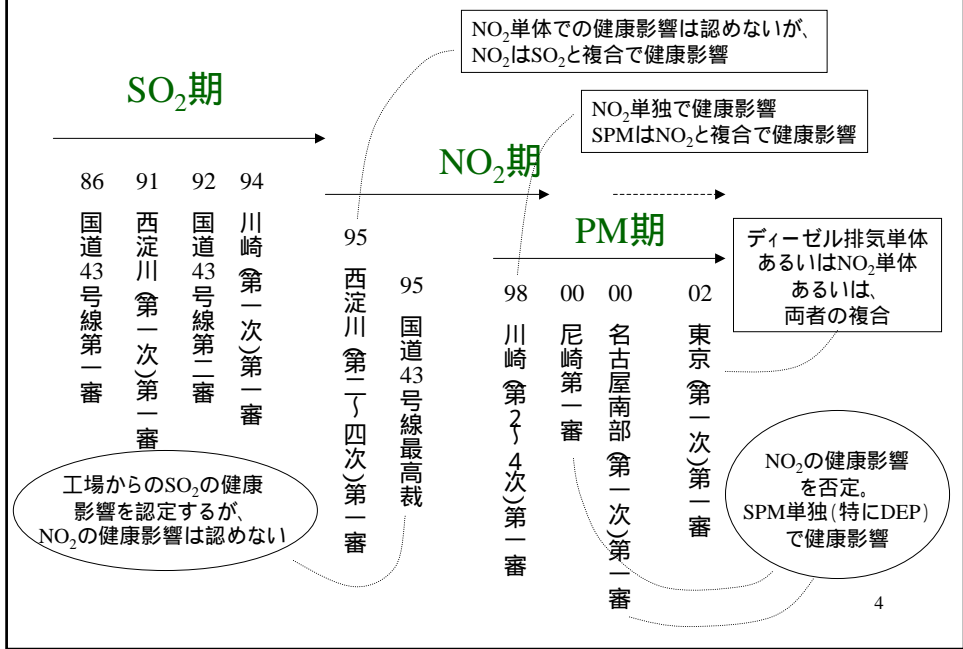
- PMは、サイズ、構成要素、発生源の異なる様々な粒子の混合物である。
そのために毒性の大きさも一様ではないと予想される。



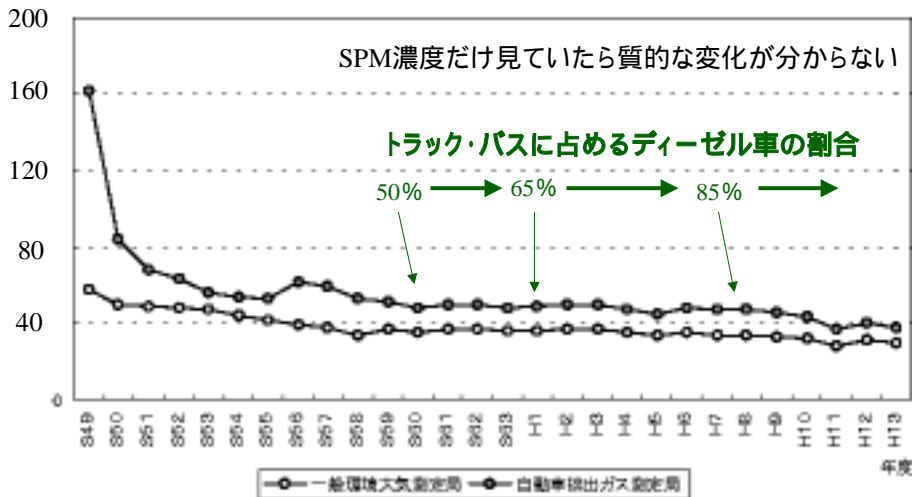
「伝統的大気汚染物質」



自動車大気汚染訴訟に見る「悪玉」の変遷



日本におけるSPM濃度(年平均値 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)の変遷



5

疫学 (epidemiology)

PMについての疫学のスタイルは対象期間で分けると;

短期曝露研究

時系列分析 (daily time-series studies)

横断研究 (cross-sectional studies)

長期曝露研究

前向きコホート研究 (prospective cohort study)

症例対照研究 (case control study)

日本

欧米の
定量的研究

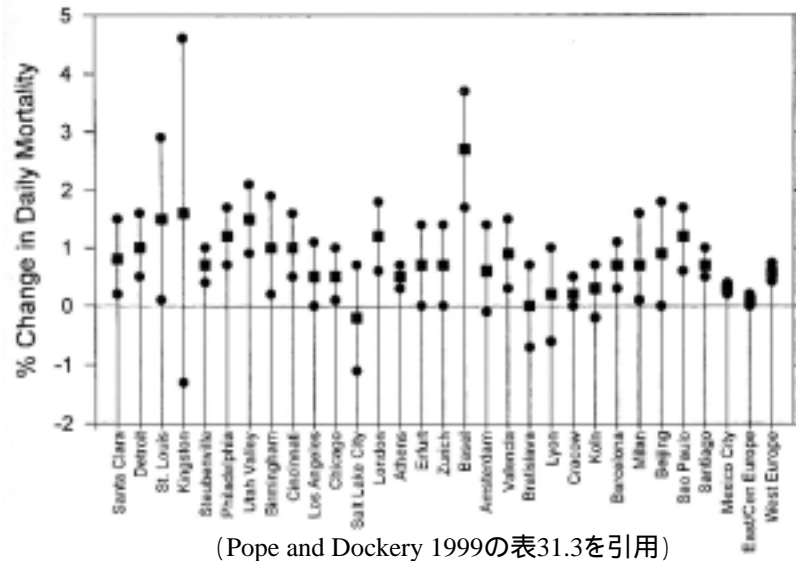
定量評価のための3つの仮定

- 1) 疫学的相関の因果関係
- 2) 曝露反応関数の線形性 (あるいは対数線形)
- 3) 閾値がない、またはあっても非常に低いこと

6

短期曝露研究(時系列分析)の結果

PM₁₀の10 μg/m³上昇に伴う毎日死亡率の変化とその95%信頼区間



欧州では？

「大気汚染と健康：欧州アプローチ」(APHEA1,2)プロジェクト
欧州委員会が資金提供、多数の研究報告

日本では？

初めて短期の時系列研究が報告された。
東京23区において、1990年～1994年の5年間の、
 { 事故死を除く65歳以上の毎日の死亡者数
 { SPM濃度に日平均値
 SPM濃度が100 μg/m³上昇すると、非事故死亡率が約6%増加

	リスク比	95%信頼区間
全死亡	1.06	(1.04, 1.07)
呼吸器疾患	1.05	(1.00, 1.09)
循環器疾患	1.06	(1.03, 1.09)

「100 μg/m³あたり」
であることに注意

(藤本他 2001) 8

短期曝露研究の欠点

- ・カウントされる死者の損失余命は非常に短いと予想される。
 - - 「刈り取り効果 (harvesting effect)」の可能性。
- ・長期影響を考慮できない。

前者が過大評価に、後者が過小評価につながる。

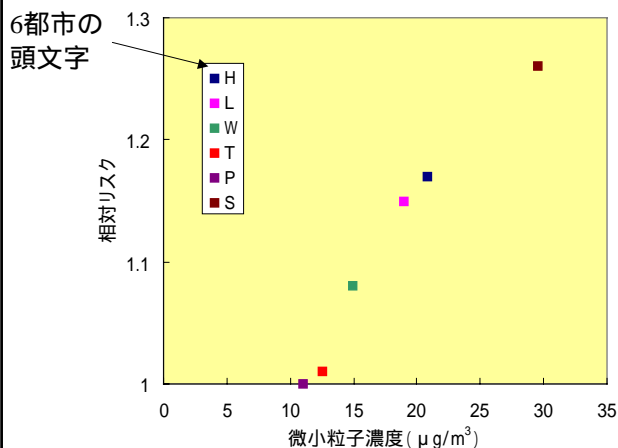
9

長期曝露研究(1)

ハーバード6都市研究の結果(1993年発表)

・1974～77年に米国の6都市で、25～74歳までの8111人の白人を無作為抽出。1991年前半まで(14～16年間)毎年追跡調査

・微小粒子(PM2.5)濃度は、各都市の1979～85年の年平均値を平均。



PM2.5濃度と死亡率に強い相関

10

PM2.5濃度 11.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vs. 29.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
 最も汚染の少ない都市 最も汚染のひどい都市

死因	喫煙者 (現)	喫煙者 (元)	最も汚染のひどい 都市vs.最も汚染 の少ない都市
	相対リスク(95%信頼区間)		
すべての死因	2.00 (1.51-2.65)	1.39 (1.10-1.75)	1.26 (1.08-1.47)
肺癌による死亡	8.00 (2.97-21.6)	2.54 (0.90-7.18)	1.37 (0.81-2.31)
循環器系・呼吸器系 疾患による死亡	2.30 (1.56-3.41)	1.52 (1.10-2.10)	1.37 (1.11-1.68)
すべてのその他の死因	1.46 (0.89-2.39)	1.17 (0.80-1.73)	1.01 (0.79-1.30)

Dockery, D. W. et al. (1993), *The New England Journal of Medicine*, 329(24), 1753-59.

長期曝露研究(2)

全米がん協会(ACS)研究 の結果(1995年発表)

・全米151の大都市に住む30歳以上の
552,138人の死亡動向を、1982~89
年まで8年間追跡調査

・微小粒子(PM2.5)濃度は、各都市の
1979~83年の年平均値の平均。
平均18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (9.0~33.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

最も汚染のひどい都市と最も汚染の少ない都市の間の相対リスク(95%信頼区間)

死因	喫煙者 (現行)	サルフェート (19.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	微小粒子 (24.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)
すべての死因	2.07 (1.75-2.43)	1.15 (1.09-1.22)	1.17 (1.09-1.26)
肺癌による死亡	9.73 (5.96-15.9)	1.36 (1.11-1.66)	1.03 (0.80-1.33)
循環器系・呼吸器系 疾患による死亡	2.28 (1.79-2.91)	1.26 (1.16-1.37)	1.31 (1.17-1.46)
すべてのその他の死因	1.54 (1.19-1.99)	1.01 (0.92-1.11)	1.07 (0.92-1.24)

Pope III, C. A. et al. (1995), *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151, 669-674.

米国におけるPM2.5環境基準の設定の経緯

きっかけ

- ・多数の短期曝露研究で、環境基準値以下でも健康影響
- ・1993年 「ハーヴァード6都市研究」(長期曝露)
- ・1995年 「全米がん協会(ACS)研究」(長期曝露)

基準値

- ・1996年 PM2.5の環境基準値を新たに提案
- ・1997年 最終ルールを発表
長期曝露研究の結果を用いて、年間15,000人救命と推計。

訴訟

- 全米トラック協会、商工会議所、その他業界団体などが提訴。
- ・EPAの権限について 2001年、EPA勝訴
 - ・基準値の妥当性について 2002年、EPA勝訴

13

「健康影響研究所(Health Effects Institute)」の役割

1) 「全国疾病死亡及び大気汚染研究」(NMMAPS)

全米90の大都市で、短期曝露研究を、同じ手法で

PM10が $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇することに死亡の相対リスクが0.5%上昇

2) 6都市研究とACS研究(長期曝露研究)の再分析

もとの研究とほぼ等しい結果が確認された。

3) ディーゼル排気のリスク評価についても重要なレビュー(後述)

14

ディーゼル排気微粒子(DEP)のリスク評価(1)

DEPとPM2.5とはまったく別の文脈でリスク評価が行われてきた。

・世界保健機構(WHO)

ヒトの吸入ユニットリスク値として、動物実験データから外挿されたユニットリスク値の幾何平均値である 3.4×10^{-5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)を提案

・健康影響研究所(HEI)

動物実験の結果をヒトに適用することは不適切であると主張。またヒトの疫学調査も曝露評価が不十分なために、定量的な評価に使えないと主張

・カリフォルニア環境保護庁(CalEPA)

ユニットリスク値を、ヒトの疫学調査の結果から、 $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり $1.3 \times 10^{-4} \sim 2.4 \times 10^{-3}$ とし、もっとも妥当な値として 3.0×10^{-4} を推奨

15

ディーゼル排気微粒子(DEP)のリスク評価(2)

つづき;

・米国環境保護庁(USEPA)

1994年から4度の草稿を経て、2002年8月、最終報告書を発表。

- * 発がん性の確からしさをB1(probable human carcinogen)
- * 批判を受け入れ、ユニットリスク値を確定することを断念
(草稿段階ではユニットリスク値を提案)

・日本環境省

2000年3月「ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会」を設置。
2002年3月に最終報告書を発表。

- * 発がん性は強く示唆されていると評価
- * 健康リスクの定量的評価を行うには疫学調査も動物実験もデータが不十分と判断

16

長期曝露研究のデザイン(3)

全米がん協会(ACS)研究の続編2002年 (最強)

1998年末までフォローアップし(16年間)、死者数データは3倍に

PM2.5の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 変化あたりの調整相対リスク

死因	調整相対リスク(95%信頼区間)		
	1973-1983	1999-2000	平均
すべての死因	1.04 (1.01-1.08)	1.06 (1.02-1.10)	1.06 (1.02-1.11)
肺癌による死亡	1.06 (1.02-1.10)	1.08 (1.02-1.14)	1.09 (1.03-1.16)
循環器系・呼吸器系 疾患による死亡	1.08 (1.01-1.16)	1.13 (1.04-1.22)	1.14 (1.04-1.23)
すべてのその他の死因	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.97-1.06)	1.01 (0.95-1.06)

Pope III, A. C. et al. (2002), *Journal of American Medical Association*, 287(9), 1132-1141. 17

PMの健康リスク定量評価の歴史(1)

・1994年 New Scientist誌に、イングランドとウェールズでPM10曝露によって年間10,000人が死亡している、と発表され話題に。

・1994年、イギリスで『道路交通の真のコスト』発売。PMを中心とした道路交通に起因した大気汚染により年間6,700人が死亡と推計。

(以上は、短期曝露研究の結果を利用)

・1996年、米国の環境NGO「天然資源防衛委員会」が米国主要239都市で、PM10に曝露することによって年間64,000人が死亡と推計。

・1997年、米国環境保護庁は、大気清浄法の効果を、法律が存在しなかった場合、と比較して、1990年時点で年間184,000人が救われたと推計。続いて、1999年、同じく将来の効果を計算。2010年時点で年間23,000人が救われると推計。

(以上は、長期曝露研究の結果を利用)

PMの健康リスク定量評価の歴史(2)

・1998年、イギリス健康省は、「大気汚染健康影響委員会」に、イギリスにおける大気汚染の影響を定量的に示すことを要請。PM10への曝露によって年間8,100人が死亡と推計。

(短期曝露研究の結果を利用)

・2000年、医学雑誌『ランセット』に発表された論文で、道路交通によって発生するPM10で30歳以上の成人が年間、オーストリアで2,400人、スイスで1,800人、フランスで17,600人死亡していると発表。

(長期曝露研究の結果を利用)

・2001年、岩井・内山(2001)はディーゼル排気による年間発がん人数を年間5,000人あまりであると推計。

(カリフォルニア州のユニットリスク値を利用)

19

PMの健康リスク定量評価の歴史(3):モデル

米国環境保護庁が使っている対数線形モデル

$$\text{Mortality} = - [y_0 \times (e^{-\beta \times \text{PM}_{2.5}} - 1)]$$

ここで、 Mortality: PM2.5に起因する死者数の変化

y_0 : 年間非事故死者数(30歳以上)

PM2.5: PM2.5の年間中央値の変化

β : PM2.5係数 (= 0.006408 = $\ln(1.17) / 24.5$)

イギリス健康省が使った線形モデル

$$\text{Mortality} = y_0 \times (\text{RR} - 1) \div 10 \times \text{PM}_{10}$$

ここで、 Mortality: PM10に起因する死者数の変化

y_0 : 年間非事故死者数

PM10: PM10の年間平均値の変化

RR: PM10の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの相対リスク (= 1.0075)

20

PMの健康リスク定量評価の歴史(4): 試算例

例) 平均SPM濃度が、環境対策によって $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$
(一般局で $35 \sim 25 \mu\text{g}/\text{m}^3$)下がったときの効果;

$$\text{Mortality} = y_0 \times (\text{RR} - 1) / 10 \times \text{PM}_{10}$$

ここで、 Mortality: PM10に起因する死者数の変化

y_0 : 年間非事故死者数 (= 88.9万人)

PM10: PM10の年間平均値の変化 (= 10)

RR: PM10の $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの相対リスク (= 1.0075)

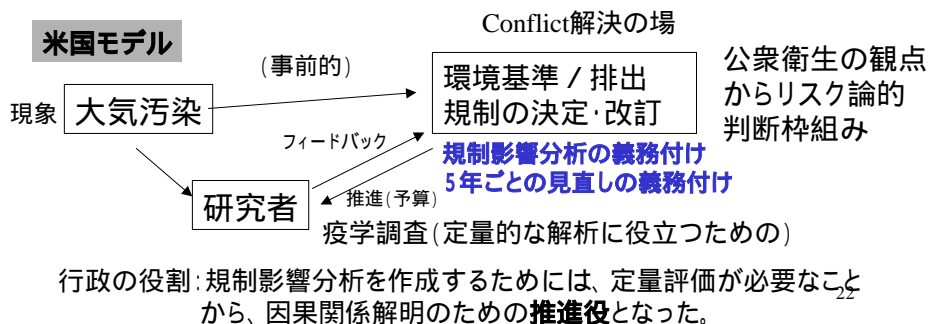
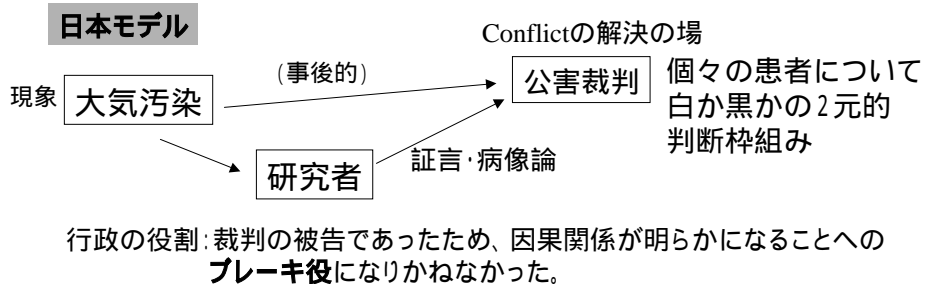
短期曝露

計算結果は、

$$88.9\text{万人} \times 0.0075 \div 10 \times 10 = \text{約}6,700\text{人(年間)}$$

21

なぜ米国で定量評価が進んだのか(日本では...): 試論



おわりに(メッセージ)

・大気汚染物質、とくに粒子状物質の疫学調査が近年欧米で多数行われている。これらは、定量的なリスク評価に用いることができる。

・日本では、行政、研究者、市民、すべてが大気汚染 = NO_x という前提で議論してきた。しかし現在もっとも問題である大気汚染は、ディーゼル排気を中心とする粒子状物質である。

・日本の疫学は常に、公害裁判や公健法を意識して行う宿命にあったために、健康影響があるかないか、あるいは患者の疾病が大気汚染によるのかどうか(「白か黒か」)に焦点。その間に世界は「どのくらい影響があるか」に進んでいた。

23

つづき

・大気汚染に起因する健康影響は多くの場合、非特異的であるので、公害裁判に代表される伝統的な判断枠組みはなじまない。

・前向きコホート研究のような調査はコストも時間もかかるが、ディーゼル排気の疫学調査ならできるのではないか。日本はディーゼル車普及率が高いために好都合。

・日本独自の定義(「SPM」や「光化学オキシダント」)には海外の疫学結果を外挿しにくい。また、PM_{2.5}や、さらに細かいPM_{0.1}のモニタリングを充実させるべき。

24