

論文の内容の要旨

論文題目 大気中微小粒子状物質による短期健康影響の
地域間差を検出するためのモデル開発

氏 名 竹内 文乃

大気汚染の原因物質である粒子状物質(Particulate Matter; PM)の中でも、粒径が $10\mu\text{m}$ 以下のものは非常に軽く、大気中に 長期間浮遊・滞留して体内に取り込まれ、最終的には呼吸器系へ沈着することから、特に浮遊粒子状物質と呼ばれ、1970 年代ごろから世界各国で環境基準が策定されてきた。ところが、1990 年代に入ってから、環境基準以下の濃度の
大気汚染であっても、その濃度変化が当日もしくは数日以内の死亡と関連するという疫学研究の知見が米国を中心に相次いで報告されるようになり、その原因物質として PM に含まれる微小粒子状物質または $\text{PM}_{2.5}$ と呼ばれる、粒径が $2.5\mu\text{m}$ 以下で、さらに肺深部まで侵入して沈着する物質の影響が疑われた。

多くの先進国では浮遊粒子状物質または微小粒子状物質の日常的なモニタリングが行われており、また市町村ごとの詳細な死因別死亡統計も整備されているため、このような疫学研究の知見を受けて、世界各国で数年のうちに $\text{PM}_{2.5}$ 濃度と死亡統計のデータが日単位で突合された。その結果、多くの国で $\text{PM}_{2.5}$ が循環器疾患や呼吸器疾患の日死亡に与える短期健康影響が明らかになり、新たな環境基準設定の動きが高まってきた。 $\text{PM}_{2.5}$ の短期健康影響は、住民が避けがたく影響されるという意味では公衆衛生学的なインパクトは大きいですが、リスク比等の効果の指標でみると、その影響そのものが非常に大きいわけではない。また、共存汚染物質や気象条件などの影響も強く受けることから、統計解析上の取り扱い、特に統計解析モデルの開発には慎重になる必要があるとの指摘も相次いだ。

わが国でも $\text{PM}_{2.5}$ 濃度に関する環境基準を策定するために、欧米で利用したのと同様の統計解析モデルを用いて、日本の 20 地域を対象として人口動態統計データと大気汚染データを突合した疫学研究（20 都市研究）が実施され、報告書としてまとめられた。ただその報告書の考察部分でも、共存汚染物質や気象条件の統計解析モデルへの含め方などに関して、統計解析手法のさらなる検討の必要性が指摘された。本研究は、日本の 3 年間分（2002 年から 2004 年）の死亡データと大気汚染データを突合して解析が行われた前述の 20 都市研究データに、新たに 2007 年までの 3 年間分のデータを追加し、同様の解析を実施するとともに、統計解析上の課題に取り組んだものである。

本研究では、環境省が設置する大気汚染状況を常時監視（24 時間測定）する大気汚染常時監視測定局のうち、PM_{2.5}の濃度測定を行っている一般環境大気測定局を有する北海道（札幌市）、宮城県（仙台市、涌谷町）、茨城県（取手市）、群馬県（太田市[旧新田町]）、埼玉県（戸田市、蓮田市）、千葉県（市川市）、東京都（23 区）、神奈川県（川崎市）、新潟県（上越市）、愛知県（名古屋市）、大阪府（大阪市、堺市、守口市）、兵庫県（尼崎市、神戸市）、岡山県（倉敷市）、福岡県（福岡市）及び宮崎県（日向市）の 15 都道府県 20 市区町を対象地域とした。解析期間は 20 都市研究から 3 年分のデータが追加され、2002 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までとなった。解析対象疾患は、人口動態統計データから対象市町村ごとの毎日の全死因死亡数（事故死を除く）、呼吸器疾患死亡数、循環器疾患死亡数とした。共存汚染物質としては二酸化窒素(NO₂)濃度と光化学オキシダント濃度、気象条件としては気温と相対湿度、長期トレンドを調整するための日付変数を調整因子に用いた。

これまでに世界で行われてきた同様の PM_{2.5}の短期健康影響を評価する研究における統計解析モデルを概観すると、一般化加法モデル（Generalized Additive Models; GAM）や一般化線形モデル（Generalized Linear Models; GLIM）を主要な統計解析モデルとして用い、共存汚染物質や気象条件、季節性などの長期トレンドの影響を共変量としてモデルに加えて PM_{2.5}の影響を定量するのが主流である。GAM は、平均構造には加法モデルを仮定し、気象条件などの共変量は非線形な関数を使ってモデルに含めて、その関数形をデータから推定するノンパラメトリックなスプライン関数を利用した平滑化回帰モデルである。GLIM は、本研究をはじめとする PM_{2.5}短期健康影響評価の文脈においては、気象条件などの共変量にはパラメトリックな平滑化関数を用い、関数間の節点はデータから推定することで調整を行う一般化線形回帰モデルである。双方の統計解析モデルを比較検討した結果、GAM によるリスクの過小評価もしくは GLIM による過大評価の可能性が示唆されるなど、結果である推定値が統計モデルへの依存の強さが問題視されることもしばしばあった。そこで、本研究では GAM と GLIM の欠点を補う性質を持つと考えられる分数多項式モデル（Fractional Polynomial Models; FPM）の適用を試みる。FPM は、共変量ごとに柔軟な分数多項式（累乗項の候補は-2, -1, -0.5, 0, 0.5, 1, 2, 3）をすべて当てはめ、その候補モデルの中からデータのモデルへの当てはまりを示すデビアンスが最小となるモデルを選択する回帰モデルである。1 次の FPM であれば前述累乗項の候補から 1 つ、2 次の FPM であれば 1 次の候補モデルに加えて前述累乗項の候補から 2 つを選んですべての組み合わせを当てはめて候補モデルを列挙することになるが、医学研究では一般的に 2 次の FPM で十分であることが指摘されており、本研究でも 2 次の FPM を利用した。

また従来の研究では、地域ごと推計した PM_{2.5}のリスク比をメタアナリシスの手法で併合することで、広域での PM_{2.5}のリスクに対する結論を導いてきた。ただ、PM_{2.5}は前述のとおりの粒径のみで定義されているため、その粒子を構成する成分の違いは考えられていない。PM_{2.5}は物質の燃焼でも発生するし、大気中で 2 次生成されることもあるため、大きさは同じであってもその構成成分は生成場所や生成過程によって大きく異なると考えられる。構

成分が異なるということは、ヒトの呼吸器に取り込まれた後の実際の健康影響が異なる可能性があるということを示唆するものである。特に、日本の $\text{PM}_{2.5}$ には、季節によって大陸由来の黄砂が一部含まれ、このような越境大気汚染に関しては、通常の国内発生源（自動車等の移動発生源や工場等の固定発生源）に由来する $\text{PM}_{2.5}$ とは成分が違うことが知られている。そこで、本研究では FPM を採用し、地域を変量効果としてモデルに含めて全地域のデータを同時に解析する一般化線形混合モデルへの拡張を実施する。また、地域そのものに加えて地域と $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の交互作用項も変量効果としてモデルに含めることで、地域によって $\text{PM}_{2.5}$ の短期健康影響に違いがあるかどうかの検討も行った。なお、これまでよく利用されてきた GAM と GLIM に関しては、スプライン関数や平滑化関数に加えて変量効果をモデルに組み込むことは可能ではあるが、今回のように地域だけでなく、地域と $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の交互作用という 2 つの変量効果をモデルに組み込み、かつ他の関数や共変量と同時推定を行うことは極めて困難なのに対し、FPM では計算上比較的容易に 2 つの変量効果の組み込みができるという長所がある。さらに、日本に飛来する黄砂は、季節が春季に集中することが知られているため、解析期間を黄砂の 90% 近くが集中するとされる春季（3 月から 5 月）に限定して同様の解析を実施した。

本研究の結果、GAM、GLIM、FPM によって推定される $\text{PM}_{2.5}$ の日死亡リスクは $\text{GLIM} > \text{FPM} > \text{GAM}$ の順に高く推定される傾向にあった。推定された日死亡リスクは、 $\text{PM}_{2.5} 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増ごとに最も高い場合でリスク比 1.1 程度であり、ほとんどの場合は 2% 増未満であった。 $\text{PM}_{2.5}$ の短期健康影響が数日間続くことを仮定し、当日の日死亡から 3 日後の日死亡までのタイムラグを持たせてデータを突合した場合もそれぞれ検討したが、いずれも有意差が確認できた死因はなかった。ここで GAM および GLIM から得られた各種結果は、先行研究である 20 都市研究の結果と大きく食い違うものでなく、相違部分についても汚染物質濃度の経年的な変化（ $\text{PM}_{2.5}$ の減少と光化学オキシダントの増加）で説明が可能であったため、解析期間を延長しても $\text{PM}_{2.5}$ の短期健康影響の傾向が変わらないことが示された。また 20 都市研究および諸外国の研究結果においても GLIM より GAM の結果が高く推定されることは知られており、FPM に関しては先行研究等を通じて予測された通り、両者のモデルの間をとる性質をもつことが分かった。

また、GAM および GLIM の結果と比較するために FPM を地域ごとに適用した結果、同一地域では調整共変量やタイムラグを変えても類似したモデルが選ばれる傾向にあり、「地域」という変数はモデルに含めた共変量だけでは説明できない要因が含まれている可能性が示唆された。また FPM を混合効果モデルに拡張して、地域を変量効果としてモデルに含めた解析をした結果、 $\text{PM}_{2.5}$ 短期健康影響の地域間差については、通年・経年的には有意な差はみられなかった。ただ、解析期間を、黄砂の飛来が集中する 3 月から 5 月の 3 ヶ月に限定した場合には短期健康影響の地域差が有意に検出された。このことは当該期間においては同程度の $\text{PM}_{2.5}$ 濃度であっても、短期健康影響が異なることを示唆する。ここで

意な地域差が検出された地域は九州や日本海側に偏在していたが、確認のため全地域で解析期間中の 3 月から 5 月に何日間が“黄砂飛来日”と判定されているかを気象庁「地球環境のデータバンク」中の「黄砂観測日および観測地点」から調べると、福岡市の 71 日を最大として、有意な地域差がみられた地域は軒並み 40 日以上黄砂飛来が観測されており、黄砂による成分の違いが特異的に日死亡に影響している可能性を裏付けた。

本研究では $PM_{2.5}$ の構成成分に地域差、季節差があり構成成分によって健康影響が異なる可能性を統計的に検証した。本検証に基づき、今後成分測定研究が促進されることが望まれる。本研究を通じて、 $PM_{2.5}$ 濃度の経年的な減少に伴って日本の $PM_{2.5}$ 濃度の短期健康影響そのものは減少傾向にあること、また通年・経年的には健康影響に地域間差はないが、季節を限定することで短期健康影響にも地域差があることが確認され、大陸由来の黄砂が日死亡に影響している可能性が示唆された。