

Environment Research and Technology Development Fund

環境研究総合推進費 終了研究成果報告書

微小（PM_{2.5}）及び粗大粒子状物質が脳卒中発症や死亡に及ぼす
短期曝露影響に関する研究

（５－１７５１）

平成２９年度～令和元年度

5-1751 / A Study for Acute Effects of Stroke and Mortality Caused by PM_{2.5} and Coarse Particle

＜研究代表機関＞

国立研究開発法人国立環境研究所

＜研究分担機関＞

九州大学

京都大学

＜研究協力機関＞

東邦大学

長崎大学

令和2年5月

目次

I. 成果の概要	1
1. はじめに（研究背景等）	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発の方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた主な成果	
6. 研究成果の主な発表状況	
7. 研究者略歴	
II. 成果の詳細	16
II-1 粒子状物質の大気曝露と死亡に関する研究 要旨	
1. はじめに	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた成果	
6. 国際共同研究等の状況	
7. 研究成果の発表状況	
8. 引用文献	
II-2 粒子状物質の大気曝露と脳卒中に関する研究 要旨	44
1. はじめに	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた成果	
6. 国際共同研究等の状況	
7. 研究成果の発表状況	
8. 引用文献	
II-3 PM2.5の質量濃度・化学組成が救急搬送や外来受診に及ぼす影響 要旨	61
1. はじめに	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発方法	
4. 結果及び考察	

- 5. 本研究により得られた成果
- 6. 国際共同研究等の状況
- 7. 研究成果の発表状況
- 8. 引用文献

III. 英文Abstract 76

I. 成果の概要

課題名 5-1751 微小（PM2.5）及び粗大粒子状物質が脳卒中発症や死亡に及ぼす短期曝露影響に関する研究

課題代表者名 高見 昭憲（国立研究開発法人国立環境研究所地域環境研究センターセンター長）

研究実施期間 平成29年度～令和元年度

研究経費（累計額） 107,073千円
（平成29年度：36,296千円、平成30年度：34,481千円、令和元年度：36,296千円）

本研究のキーワード PM2.5、粗大粒子、死亡、院外心停止、脳梗塞、救急搬送、化学組成

研究体制

- （１）粒子状物質の大気曝露と死亡に関する研究（国立研究開発法人国立環境研究所）
- （２）粒子状物質の大気曝露と脳卒中に関する研究（九州大学）
- （３）PM2.5の質量濃度・化学組成が救急搬送や外来受診に及ぼす影響（京都大学）

研究協力機関

東邦大学、長崎大学

1. はじめに（研究背景等）

PM2.5に関する環境基準は2009年に定められたが、その専門委員会報告では「取り組むべき調査研究」としては以下の項目が挙げられた。

- 1）循環器疾患患者や循環器疾患に対するリスクの高い者を対象とした研究
- 2）高感受性集団に対する研究
- 3）化学組成に着目した研究

環境基準設定当時は国内の知見が少なかったため、外国の知見も多く参考にしていた。しかし、外国での疫学調査結果がそのまま日本国内の状況に当てはまるかについては議論があり、PM2.5の死亡への影響も含めた国内における疫学的知見の収集が必要とされていた。その後、2013年1月には中国北京での微小粒子状物質（PM2.5）の高濃度の事例が報告され、これを契機として粒子状物質の健康影響は国内でも大きな関心をもたれるようになった。

上記PM2.5の環境基準設定とともに、大気中のPM2.5質量濃度測定に関して自動測定機の開発がすすめられた。常時監視マニュアルでは、濾過（フィルター）法による24時間捕集、及び、気温21℃、湿度35%という条件下での質量濃度測定が定められている。2009年のPM2.5の環境基準設定後、PM2.5質量濃度の自動測定機の開発が進み、濾過法との等価性が認証された自動測定機による測定が2011年ごろから全国に普及した。しかし、この自動測定機による最新のデータを用いた疫学的解析はほとんどないため、改めてPM2.5が及ぼす健康影響評価を行う必要があった。

このような状況のもと、2017年度（平成29年度）の環境研究総合推進費の行政ニーズとして挙げられた新規課題の研究例として、

【重点課題⑭】化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究

(5-5) 微小粒子状物質 (PM2.5) の成分組成に着目した疫学研究

微小粒子状物質 (PM2.5) については、我が国におけるPM2.5の健康影響に関する知見の蓄積を進める必要性を、中央環境審議会答申 (平成21年9月) より指摘されている。

本研究においては、我が国におけるPM2.5に関する呼吸器系疾患及び循環器系疾患等の健康影響について、成分組成の相違に着目した疫学研究を実施し、科学的知見の集積を進め、大気汚染物質による健康影響の解明を進める。本研究による成果は、我が国における最新の科学的知見として、PM2.5の環境基準の見直し・総合的な対策等に係る検討に活用されることが期待される。

が記載されていた。その前年 (2016年度) には行政ニーズとして

国内のPM2.5濃度の高い地域と低い地域において、複数年に渡ってPM2.5濃度及びその成分に関するデータを取得し、(中略) PM2.5の組成成分と健康影響の関連について解明する。

が挙げられていた。このような背景のもと、

- 1) 地域差に着目した研究
- 2) 循環器疾患・呼吸器を対象とした研究
- 3) 高感受性集団に対する研究
- 4) 化学組成の影響に関する研究

の研究を進める必要があると考えられた。

2016年前後にはPM2.5質量濃度自動測定機は国内に広く普及しており、データも数年分蓄積されていた。PM2.5総体が人の健康に影響を与えることはわかりつつあったが、どの成分が原因となるかは未解明である。国環研でも毒性研究者と協力し、細胞にPM2.5から抽出した化学成分を曝露し影響を検討しているが、明確な結論は得られていない。PM2.5の化学組成に関しては、2013年以降、東京、大阪、福岡などでPM2.5及び粗大粒子の化学組成連続データが大学や研究機関によって独自によって収集されており、それらのデータも利用が可能となっていた。環境省も全国の自治体と協力して各季節それぞれ2週間の化学組成データを収集し、一般に公開しており、化学組成データと健康影響データを用いた疫学研究が可能となってきた。

PM2.5は死亡だけではなく、呼吸器、循環器などの疾病の発症をもたらす可能性がある。九州大学では長年脳卒中 (脳梗塞) に関するデータベースを福岡県内の複数の病院と提携し蓄積してきた。このデータには対象となる患者さんの属性 (年齢、性別、既往症など) が含まれており、高感受性集団に対するPM2.5の影響を調査することが可能と考えられた。また、国内の救急搬送データや医療機関に受診した場合のレセプトデータなどからPM2.5と発症との関連を研究できる状況となってきた。

このような背景のもと次に述べるような目的での研究を行った。

2. 研究開発目的

本研究では、福岡の脳卒中データ (FSR)、全国の死亡、救急搬送データと、PM2.5や粗大粒子の質量濃度及び化学組成データを用いて、PM2.5が脳卒中、死亡、救急搬送に及ぼす短期曝露影響について疫学研究を推進した。具体的には以下の3点を目的とした。

- 1) 既存の国内の死亡データおよび病院外心停止データを収集するとともに、2012年以降の日本国内での等価性評価において認証を受けた自動測定装置のPM2.5質量濃度データを収集する。さらに、東京、大阪、福岡におけるPM2.5及び粗大粒子の化学組成測定データを収集し、死亡や病院外心停止に与える短期曝露影響や地域差の有無について検証する。

- 2) 福岡県内の既存のFSRデータを整備するとともに患者登録を継続しFSRデータを蓄積する。同時に、福岡におけるPM2.5や粗大粒子の質量濃度および化学組成について、2012年以降の既存の観測データを収集するとともに、観測を継続しデータの蓄積を図る。脳卒中の発症、入院などのデータをPM2.5や粗大粒子の曝露データと結合し、脳卒中に対する短期曝露影響を統計的に評価する。さらに、患者の属性などを用いて高感受性集団について特定する。
- 3) 国内の救急搬送や診療報酬明細書（レセプト）データを収集し、上記1) で収集したPM2.5質量濃度や化学組成データに加え、環境省が全国の自治体と協力し各季節それぞれ2週間かけて収集した化学組成データも用いて、日本国内におけるPM2.5が救急搬送やレセプトデータからわかる疾病への影響を検討し、併せて、地域差の有無について検証する。

3. 研究開発の方法

3. 1. 粒子状物質の大気曝露と死亡に関する研究

大気曝露データであるが以下のデータを用いた。

- 1) 国内の常時監視局で測定されているPM2.5質量濃度測定データ（「全国PM2.5測定データ」）
- 2) 環境省と地方環境研究所などが行っている、各季節（四季）2週間にわたるPM2.5化学組成分析データ（「環境省四季PM2.5化学組成データ」）
- 3) 東京、大阪、福岡で、本研究における観測、及び自治体研究機関、企業、大学が独自に観測しているPM化学組成データ（「三都市PM化学組成データ」）

（1）健康影響に係る疫学研究

サブテーマ1では健康影響として「死亡」「病院外心停止」を扱った。死亡は、古典的なアウトカムで新規性には欠けるが、全国データであり、死因に国際死因分類コード(ICD code)が付与されて明確であること、数が多いので統計学的な検出力を確保できるという利点がある。また病院外心停止については、統一したウツタイン様式で全国データを集めるようになったのは日本が初めてであり国際的に希少なデータである。

① 質量濃度と死亡および院外心停止にかかる分析

死亡に関しては、2015年の国勢調査で人口20万以上だった110都市のうち、2012～2014年度に一般環境大気測定局において等価性を有する自動測定機にてPM2.5濃度測定（「全国PM2.5測定データ」）を行っていた100都市を対象として、厚生労働省から人口動態調査調査票（死亡票）情報の提供を受けた（厚生労働省発政統0528第1号）。外因を除く全死亡（ICD-10 code: A00-R99）を主たるアウトカムとし、循環器系の死亡（I00-99）、虚血性心疾患（I20-25）、脳卒中（I60-69）、呼吸器系の死亡（J00-99）についても検討した。

院外心停止については循環器内科学会がクリーニングし加工した救急蘇生統計データ（ウツタイン統計データ）の二次データの提供を受けた。2011～2016年における47都道府県の心原性院外心停止（心臓が原因と考えられる病院外での心停止）の中で、主に発生時刻が明確である市民目撃例に絞ってデータを解析した。

PM2.5や共存汚染物質の濃度は国立環境研究所の環境数値データベースより、都道府県内各都市にある一般環境大気測定局の測定データを入手した。院外心停止については都道府県単位のデータなので、都道府県庁所在地での測定局を利用した。

時間層化ケースクロスオーバーデザインを用いて、条件付ロジスティック回帰分析を行い、各都市における死亡当日および前日の平均PM2.5濃度の $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する死亡や院外心停止オッズ比とそこから算出される増加率（ $= (\text{オッズ比} - 1) \times 100$ ）を推計した（気温、湿度、インフルエンザ流行

を調整)。その後、メタ解析を実施して統合推定値を得た。

最後にACSAによるPM10の観測データがある大阪府と福岡県については、府県単位でPM10およびPM_{2.5}(PM10とPM_{2.5}濃度の差)を使って粗大粒子濃度による健康影響に係る関連性分析を実施した。

② 成分濃度と死亡および院外心停止にかかる分析

まず年間を通した連続測定データ(「三都市PM化学組成データ」)がある東京都(23区)、大阪府、福岡県を対象地域とした。東京都については東京都環境研究所でフィルターに採取した粒子を分析した(2013～2016年度)。大阪府については大阪市内の紀本電子本社(2012～2016年度)、また福岡県については九州大学応用力学研究所(2014/9/10～12/15、2016/3/29～2017年4月末)及び直線距離3kmほどの福岡県保健環境研究所(2013/10/25～2014/9/9、2014/12/16～2016/3/28)にてACSAを使い測定した。EC(OBC)、硝酸イオン、硫酸イオンの日平均濃度を算出して使用した。続けて、「環境省四季PM_{2.5}化学組成データ」を使い、足立区綾瀬局の測定データを割り当てる関東(東京23区と隣接する県人口20万以上11市)、豊中市千成局におけるデータを割り当てる関西(大阪府と周囲3府県20万以上17市)の2地域で、OC、EC、硝酸イオン、硫酸イオン(日平均濃度)について検討した。健康アウトカムとしてとくに解析症例数を確保できる「死亡」を扱い、時間層化ケースクロスオーバーデザインを用いた分析を実施した。

(2) 大気曝露データの収集、及び、大気中PM_{2.5}質量濃度とその化学組成の観測

疫学解析に使用するため、「全国PM_{2.5}測定データ」「環境省四季PM_{2.5}化学組成データ」「三都市PM化学組成データ」の収集・整備を行った。必要であればスクリーニングをして疫学研究に使えるよう整備した。一般の大気環境データは環境省及び全国自治体が観測・収集を行っており、PM_{2.5}、SPM、オゾン、NO₂、SO₂、COなどのデータがある。2011年度から2017年度のデータを収集し、疫学に使用可能のように日平均値データにした。

「全国PM_{2.5}測定データ」や「環境省四季PM_{2.5}化学組成データ」について、関東、関西、九州北部を対象に観測地点のデータの代表性について検討し、同一の観測データを用いてもよい範囲を検討した。

福岡やつくばにおいて国環研が独自にPM_{2.5}の質量濃度と化学組成分析を行った。今回本研究でもPM_{2.5}などの粒子状物質の質量濃度とその化学成分を測定できるACSA14を導入し、その性能評価を行った。ACSA14は「三都市PM化学組成データ」の観測に用いられ、また2017年から環境省が全国に10台導入して連続観測を行っている。そのため、大学などの研究ユーザーとメーカーを対象にユーザーズミーティングを開き、装置の不具合、観測データの精度などについて検討した。PM_{2.5}の大気観測データを疫学調査に活用するうえでの課題について疫学研究班とともに検討し明らかにした。

3. 2. 粒子状物質の大気曝露と脳卒中に関する研究

サブテーマ2では健康影響として「脳卒中発症」との関連を評価した。脳卒中は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に分類されるが、本研究においては脳卒中の7-8割を占める脳梗塞を対象とした。

① 質量濃度と脳梗塞発症の関連ならびに高感受性集団の分析

2011～2016年度に福岡脳卒中データベース研究(Fukuoka Stroke Registry: FSR)参加施設に入院した発症7日以内の急性期脳梗塞患者のうち、データ測定のない期間中の登録、年齢20歳未満、院内発症、発症前日常生活非自立患者を除いた6710名を対象とした。環境データである、Suspended Particular Matter(SPM)、PM_{2.5}、その他の大気汚染物質の濃度は、国立環境研究所の環境数値データベースにおける一般環境大気測定局のデータを用いた。統計解析手法として、時間層化ケースクロスオーバーデザインを用いて条件付ロジスティック回帰分析を行い、脳梗塞発症当日および前日の粒子状物質の平均濃度の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する脳梗塞発症オッズ比(気温、湿度、インフルエンザ流行を調整)

とそこから算出される増加率（＝（オッズ比－1）× 100）を推計した。粗大粒子（Coarse PM [CPM]）については、SPMとPM2.5の差をCPMとして同様に検討した。臨床病型、75歳以上の高齢、性、高血圧、脂質異常、糖尿病、心房細動、喫煙、居住地（福岡市、福岡市以外）の各群間で層別解析を行い、高感受性集団を同定した。また、気温や黄砂飛来時期、四季など季節別の解析も行った。

② 成分濃度と脳梗塞発症の関連の分析

最終分析対象者6710名のうち、成分濃度の測定が行われた時期に登録された4313例を対象とした。環境データとして、九州大学応用力学研究所（2014/9/10～12/15、2016/3/29～2017年4月末）及び直線距離3kmほどの福岡県保健環境研究所（2013/10/25～2014/9/9、2014/12/16～2016/3/28）において、ACSAを用いてPM2.5、PM10濃度、およびその成分濃度として、EC(OBC)、硝酸イオン（NO₃⁻）、硫酸イオン（SO₄²⁻）濃度を測定した。PM2.5とPM10の差分をCPMとした。それぞれの一日平均濃度を算出し、時間層化ケースクロスオーバーデザインを用いた解析を行った。

3. 3. PM2.5の質量濃度・化学組成が救急搬送や外来受診に及ぼす影響

サブテーマ3では、以下の3点について検討した。

① 救急救助統計を用いたPM2.5の質量濃度・化学組成との関連

全国50万人以上の27都市を対象とし、日々の急病による救急搬送数を抽出し、サブテーマ1にて整備された「全国PM2.5測定データ」と結合したデータセットを作成した。統計解析は、まず市別に解析を行い、次に都市別推定値をメタ解析で統合した。都市別解析では、時間層別化ケースクロスオーバーデザインを用いた条件付きロジスティック回帰分析を行った。結果はPM2.5が10 μg/m³上昇することによる救急搬送のオッズ比とその95%信頼区間として示した。また、影響推定値の都市間差の有無を検討した。統計的揺らぎによらない差がある場合、都市の属性が影響推定値を修飾しているかどうかを検討するために、各都市の影響推定値を目的変数とし、都市の属性（人口密度や失業率などの社会的要因、PM2.5平均濃度の分布など）を説明変数としたランダム効果メタ回帰分析を行った。

PM2.5の化学組成と救急搬送との関連の検討には大阪市のデータを用いた。粒子成分は、市内の紀本電子工業本社屋上（大阪市天王寺区舟橋町3-1）で観測された大気エアロゾル化学成分連続自動分析装置(ACSA-14)にて観測された微小粒子（PM2.5）の硝酸塩(fNO3)、水溶性有機成分(fWSOC)および粗大粒子の（PM_{10-2.5}）の硝酸塩(cNO3)、水溶性有機成分(cWSOC)、および光学的黒色炭素粒子(OBC)を用い、Poisson 回帰モデルを適用した。

② 健康保健組合のレセプト情報を用いたPM2.5質量濃度と外来受との関連

レセプト情報から、呼吸器・循環器疾患による日々の外来受診数を抽出し、PM2.5との関連を検討するために時間層別化ケースクロスオーバーデザインを適用した一般化加法モデルで、都市別の影響推定値を算出し、次にそれらを一般化加法混合モデルで統合した。統計モデルでは、気温、インフルエンザ発生数を調整した。

③ PM2.5が関連する救急搬送数の推定

①で得られた統合結果を用い2015年における寄与割合およびPM2.5関連救急搬送数を推定した。PM2.5関連の集団寄与割合および救急搬送数を他の環境要因と比較するために、同様の方法を用い、暑熱関連救急搬送の寄与割合と搬送数も推定した。

4. 結果及び考察

4. 1. 粒子状物質の大気曝露と死亡に関する研究

(1) 健康影響に係る疫学研究

① 質量濃度と死亡および院外心停止にかかる分析

死亡当日と前日の平均PM_{2.5}濃度と外因を除く総死亡との関連を検討したところ、都市ごとに死亡増加率にばらつきを認めるものの地域による傾向は認めず、都市ごとの関連性の大きさについて統計学的な異質性は認められなかった (I^2 統計量 = 9.8%)。そのため点推定値の違いは統計学的な揺らぎの範囲内であり、PM_{2.5}と死亡との関連性に明確な地域差はないと考えられた。そこでメタ解析によって日本全国における統合推定値を算出したところ、 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する死亡増加率は1.3% (95%信頼区間 = 0.9-1.6)と推計された (図4.1.2)。死因分類別に解析したところ、循環器系死亡と呼吸器系死亡のいずれもPM_{2.5}曝露と関連していた。

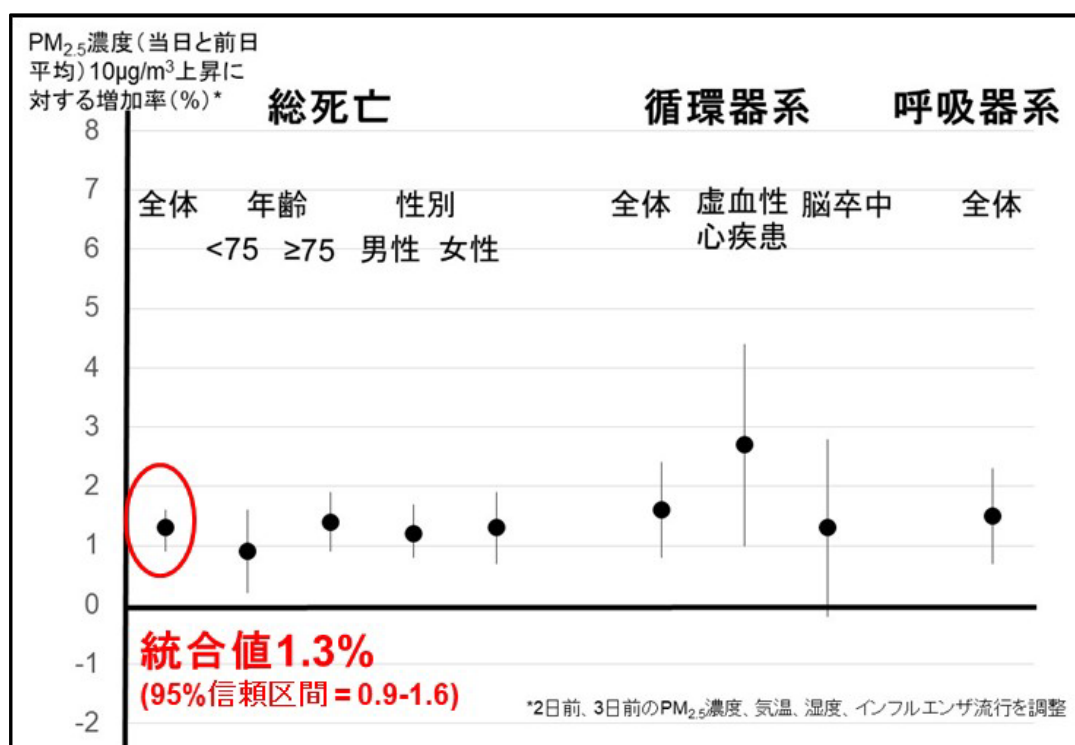


図4.1.2 日本の100都市におけるPM_{2.5}と死亡との関連性にかかる統合推定値

死亡当日と前日の平均PM_{2.5}濃度と心原性院外心停止との関連性についても統計的な異質性の検討結果では都道府県毎に関連性の違いはないと考えられた。 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する心停止増加率の統合推定値は1.6% (95%信頼区間 = 0.1-3.1)であった。

なお、死亡と院外心停止両方ともPM_cと明瞭な関連性を観察しなかった。

② 成分濃度と死亡および院外心停止にかかる分析

成分濃度と総死亡との関連性を「三都市PM化学組成データ」で検討しても、「環境省四季PM_{2.5}化学組成データ」で検討しても、EC (あるいはOBC) が概ね正の関連性を示す傾向だった (図4.1.5)。

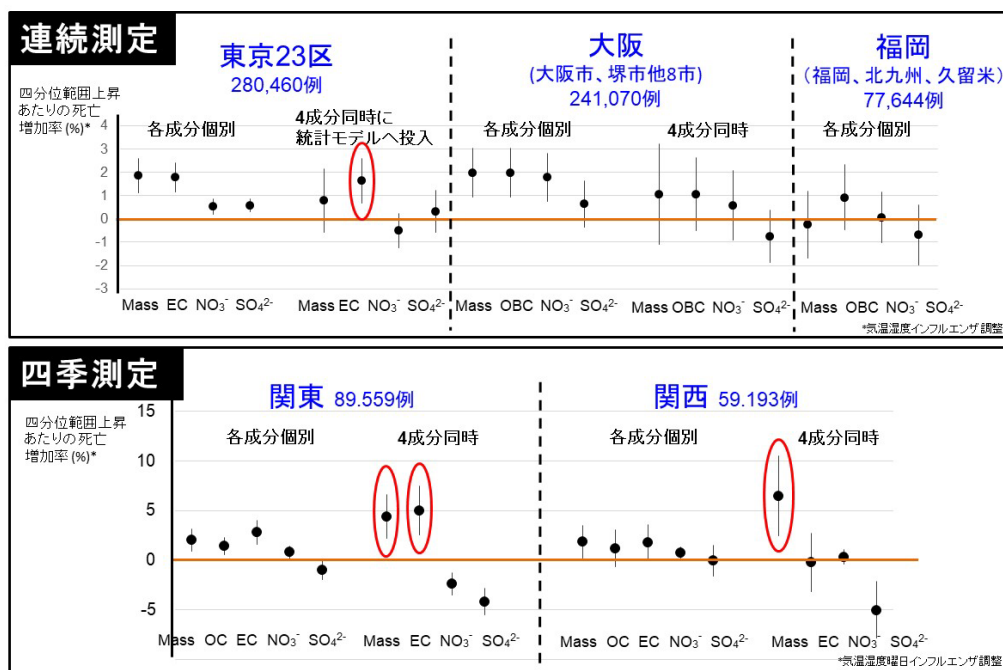


図4.1.5 PM2.5成分濃度（死亡前日と当日の平均）と総死亡との関連、
上段は連続測定、下段は四季測定

（２）大気曝露データの収集、及び、大気中PM2.5質量濃度とその化学組成の観測

①「環境省四季PM2.5化学組成データ」の疫学に適用可能な範囲の検討

「環境省四季PM2.5化学組成データ」を用いた地域内・地域間の成分濃度の相関解析により（図4.1.13）、

- ・ 関東、近畿、九州北部のいずれにおいても同一市内もしくは同一県内における測定局間の相関係数は比較的大きく、相関係数0.8程度を同一地域と見做す目安とするならば、同一市内はもとより同一県内においては同一と見做せる場合が多い。
- ・ 地域や季節にも依存するが、今回の解析では相関係数の大きさとして以下の傾向が得られた。
冬、秋＞春、夏、SO₄≥NH₄≥OC＞EC＞NO₃
- ・ 成分としてはNO₃やEC、季節としては春や夏を対象にする場合には、同一市内であっても振舞いが同一とは見做せないことがあり、注意が必要である。
- ・ 関東、近畿、九州北部の間に特に大きな違いは見いだせない。
- ・ 同一地域と見做せる範囲は必ずしも県境により分割されておらず、例えば東京都では区部と郡部を基本的に分けて考える必要がある。

ということが明らかになった。対象とする成分や季節により個々に確認する必要があるが、都県程度の範囲を同一の領域とみなすことは可能であることが分かった。

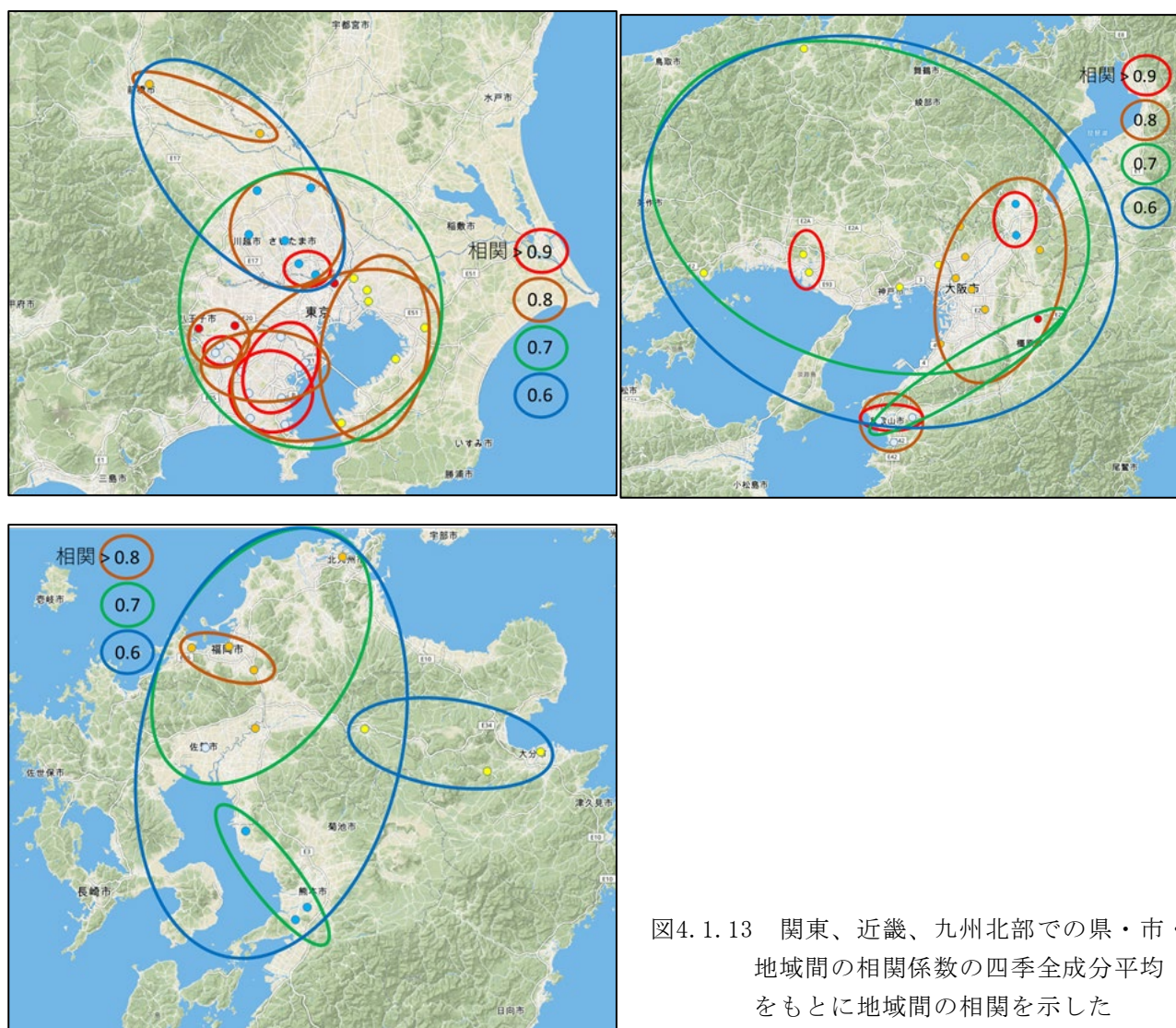


図4.1.13 関東、近畿、九州北部での県・市・地域間の相関係数の四季全成分平均をもとに地域間の相関を示した

② PM化学組成自動観測とデータの検証について

PM化学組成自動観測を行うことで、AMS、ACSA14、フィルター捕集イオン分析による硫酸イオン、硝酸イオンの観測値を比較し、それぞれ二者間で観測値が比較的良好な一致を示すことを明らかにした。このことからある程度の誤差はあるものの、ACSA14の観測結果は従来からの測定法と比較しても妥当な結果が得られていると考えられる。したがって、ACSA14の観測結果を疫学研究に活用することに大きな問題はないと思われる。

③ ACSA14の性能評価とユーザズミーティング

ACSAについては環境省が全国に10台導入することもありメーカーとユーザー間の情報交換が必要と考え、ユーザズミーティングを2017年から開催した。データの取り扱いについては研究者の裁量に任されていたが、ユーザーとメーカーが意見を出し合い共通のデータ処理フォーマットが作られた。これは環境省のACSA14データ処理にも利用されている。ACSA14のOBCについては、その濃度変動はおおむね正しいが、濃度の絶対値は不確実性が高いという結論が得られた。

④ PM_{2.5}化学組成分析観測に対する提言

「環境省四季PM_{2.5}化学組成データ」を活用して、疫学解析を行う方法を構築した。一方で、疫学解

析においては代表性のある都市での長期連続観測が必要であることも明らかにした。

ACSA14の自動測定器や東京都のフィルター分析の1日値を用いた連続データは、まだまだ観測した年数が短く疫学解析を行っても統計学的に有意な結果にはなっていない。今後ACSA14の観測データは全国で10か所、そのうち都市部は札幌、東京、名古屋、大阪、福岡と測定場所は増えるが、ACSA14の場合は測定項目が限られている。一方「環境省四季PM2.5化学組成データ」は観測年数も長く測定項目も多いためデータの価値は非常に高いが、年間の観測日数が56日と少なく季節も異なるため統計的に有意な疫学調査の結果を得ることが難しい。「環境省四季PM2.5化学組成データ」に関する観測については、同一の観測結果になる地点は統廃合し観測地点数を減らす代わりに、観測の期間を半年や1年間にのばす方が疫学研究には有用である。今後の大気汚染観測については目的に応じて十分な検討が必要である。

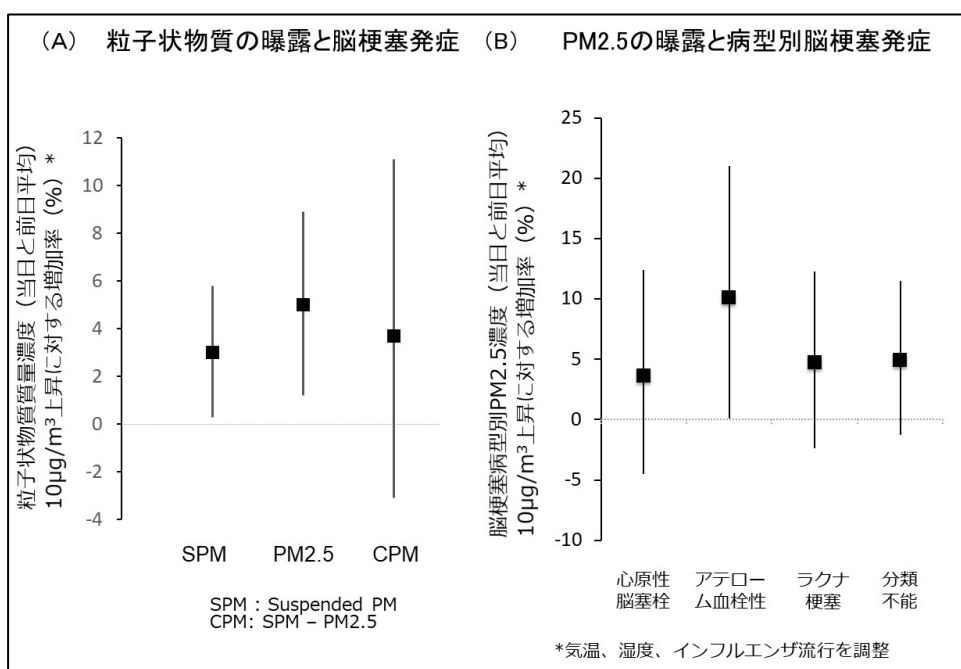
4. 2. 粒子状物質の大気曝露と脳卒中に関する研究

① 粒子状物質の質量濃度と脳梗塞発症の関連ならびに高感受性集団の分析

対象者の平均年齢（標準偏差）は72.4歳（12.4）で、女性が38.6%を占めた。臨床病型別の頻度は心原性脳塞栓21%、アテローム血栓性脳梗塞15%、ラクナ梗塞27%であった。

発症当日および前日の粒子状物質（SPM、PM2.5、CPM）平均濃度 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの脳梗塞発症増加率の推定値（95%信頼区間）は、それぞれ3.0%(0.3-5.8)、5.0%(1.2-8.9)、3.7%(-3.1-11.1)といずれも増加して、SPMとPM2.5では有意な関連が見られた（図4.2.2）。臨床病型別の解析では、アテローム血栓性脳梗塞においてPM2.5による脳梗塞発症の有意な増加がみられた（図4.2.3）。層別解析の結果、75歳以上の高齢者、男性、高血圧あり、糖尿病なし、脂質異常なし、心房細動あり、喫煙あり、福岡市外在住の群において脳梗塞発症率が統計学的に有意な上昇を示した（図4.2.4）。

今回粒子状物質の短期曝露と脳梗塞発症の間に有意な関連が示されたが、粗大粒子より微小粒子の方が発症に寄与しているようだった。また、その発症機序は明らかでないもののアテローム血栓性梗塞において有意な関連が見られたことから、体内で取り込まれた微小粒子状物質が炎症反応を惹起し、動脈硬化の促進、進展、あるいはプラーク破綻の原因となっている可能性があった。特に関連性が強い高齢者、男性、喫煙者はアテローム血栓性梗塞で見られる特徴に一致しており注意が必要と考えられた。



(A) 図4.2.2 粒子状物質の短期曝露と脳梗塞発症の関連

(B) 図4.2.3 粒子状物質の短期曝露と脳梗塞発症の関連（臨床病型別）

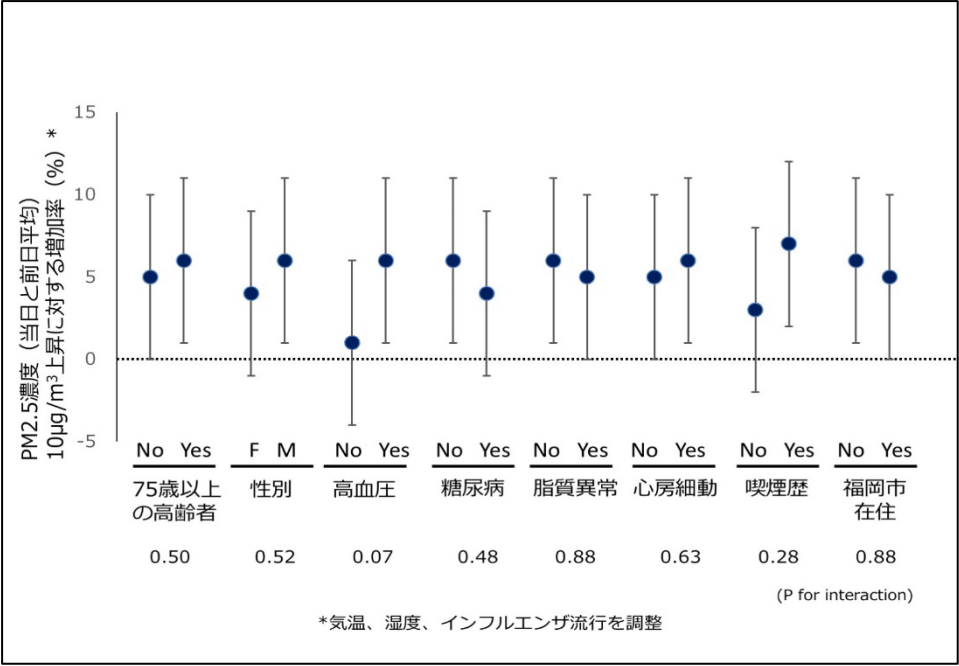


図4.2.4 層別解析を用いたPM2.5の短期曝露と脳梗塞発症に関する高感受性集団

② 粒子状物質の成分濃度と脳梗塞発症の関連の分析

PM2.5濃度の上昇に対して脳梗塞発症増加率の推定値は上昇する傾向を認めたため、発症当日と前日の粒子状物質に含まれるOBC、NO₃⁻、SO₄²⁻の平均濃度と脳梗塞発症については検討を行った。しかしながら、粒子状物質に含まれる各成分OBC、NO₃⁻、SO₄²⁻の平均濃度と脳梗塞発症の関連は明らかではなかった。ただし測定期間が限られており、今後さらにサンプル数を増やした検討が必要と考えられる。

4. 3. PM2.5の質量濃度・化学組成が救急搬送や外来受診に及ぼす影響

① 救急救助統計を用いたPM2.5の質量濃度・化学組成との関連

当日と前日の平均PM2.5濃度が10 μg/m³増えることによる急病による救急搬送のリスクは1.4%(95%信頼区間 = 1.1-1.8)増加し、影響推定値は17歳以下で大きかった（図4.3.3）。大阪市内で粒子成分濃度を用いた検討では、粗大・微小のOBC、硝酸塩、WSOCとも正の関連が見られ、硝酸塩、WSOCとの関連は有意であった。

地域の属性要因を含めたメタ回帰分析では、PM2.5濃度が高い地域ほど影響推定値は小さかった（図4.3.4）。

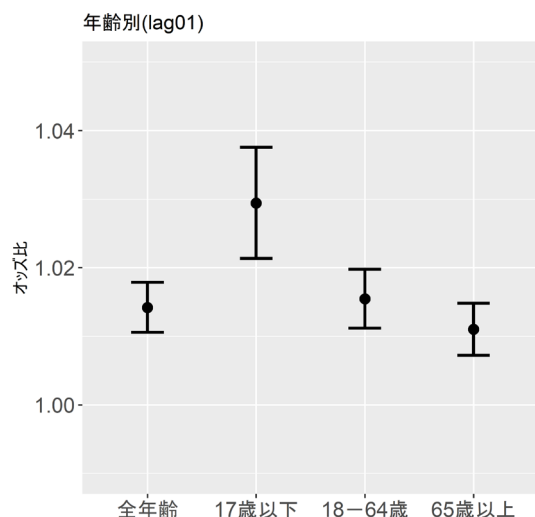


図4.3.3 年齢階級別、PM2.5濃度（当日と前日の平均） $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対するオッズ比の統合値

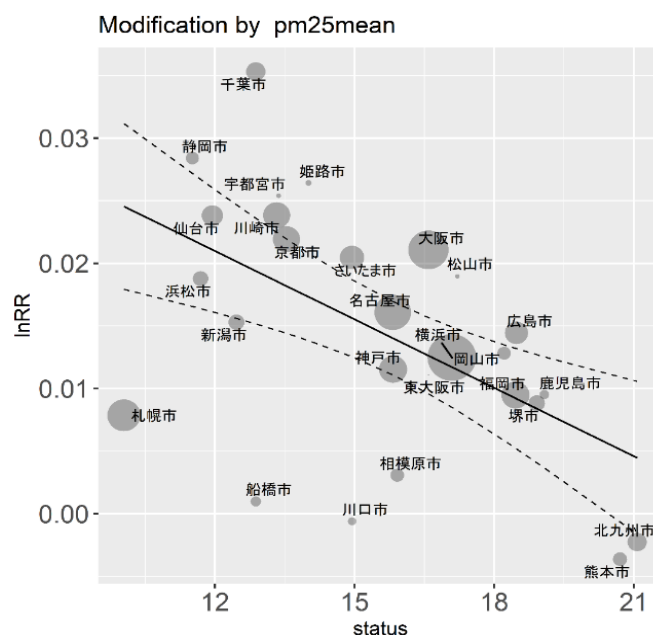


図4.3.4 各市のPM2.5平均濃度とその影響推定値(lnRR)の関係

② 健康保健組合のレセプト情報を用いたPM2.5質量濃度と外来受との関連

PM2.5と外来受診との関連について、統合した結果で循環器疾患、呼吸器疾患による受診のいずれも正の関連はみられなかった。

③ PM2.5が関連する救急搬送数の推定

急病による救急搬送数に対する寄与割合は、1.1%（札幌市）～3.1%（北九州市）であった。PM2.5の閾値がないと仮定した場合のPM2.5関連救急搬送数は、各地の77.6パーセンタイルを超える暑熱関連救急搬送数とほぼ同程度であった

5. 本研究により得られた主な成果

本推進費では、PM2.5が脳卒中、死亡、救急搬送に及ぼす短期曝露影響に関する疫学研究を推進した。得られた主な成果は、1) PM2.5が死亡や病院外心停止に影響していたが、明確な地域差は見られなかったこと、2) PM2.5が脳卒中（脳梗塞）発症に影響していたこと、3) PM2.5が救急搬送に影響していて、この関連性には地域差も観察されたこと、であり研究開発目的をほぼ達成した。

（1）科学的意義

① PM2.5短期曝露が及ぼす疾患や症状発症への影響について

死亡に至る前の急性疾患の発症について考察するため、全国規模でのデータが利用できる病院外心停止と救急搬送データを収集しPM2.5との関連性にかかる疫学分析を実施した。院外心原性心停止については47都道府県単位、救急搬送については人口50万以上の27市単位の影響推定値を統合した結果、PM2.5濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり1.6%（95%信頼区間 = 0.1-3.1%）心停止が増え、1.4%（95%信頼区間 = 1.1-

1.8%) 救急搬送が増えることが示された。急性疾患の発症でも一貫してPM2.5濃度と正の関連性を観察したことで、日本国内においてPM2.5短期曝露によって健康影響が生じているという現状を把握した。

福岡県での臨床データベースを利用してPM2.5と脳梗塞との関連性を確認した。とくに心筋梗塞のように動脈硬化を基盤とし発生するアテローム血栓性脳梗塞との関連性が示されて、そのアテローム血栓性脳梗塞の危険因子である高齢者、男性、喫煙者においてPM2.5との関連性が明瞭に観察された。

② PM2.5の健康影響に係る都市間の違いについて

PM2.5短期曝露による健康影響に国内都市による違いがあるかを検討するため、全国規模のデータを利用して地域ごと（市単位、都道府県単位）にPM2.5と死亡および病院外心原性心停止との関連性の大きさを推計した。PM2.5短期曝露による推定値には都市間で多少なりとも違いはあったが、系統だって説明できるような要因を特定することは出来なかった。一方、PM2.5と救急搬送に関しては、その関連性について統計学的に検出される都市間の違いがあり、PM2.5濃度の高い都市ほど関連性は小さかった。注意喚起の実施や健康への懸念が関連性を修飾している可能性はあるものの、要因の解明には至っておらず今後さらに検討が必要であると思われる。

③ PM2.5の化学組成観測とその影響について

「環境省四季PM2.5化学組成データ」を利用し、領域内の化学成分データの相関解析などを行って疫学解析に使用が可能な濃度範囲が一定と考えられる地域範囲を特定した。

「環境省四季PM2.5化学組成データ」や「三都市PM化学組成データ」を利用して、PM2.5の主成分である有機炭素、黒色炭素（元素状炭素）、硝酸イオンと硫酸イオンが死亡に及ぼす影響を検討した。黒色炭素について死亡や救急搬送と正の関連性を示す傾向を認めた。これまで化学組成に関する短期曝露健康影響の国内知見はほとんどなかった（Ueda K et al. J Epidemiol. 2016;26:249-57）こともあり、データの蓄積を待って検証していく必要があると考えている。

（２）環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

環境省の微小粒子状物質等専門委員会（第9回 平成31年3月25日（月））の中で本課題の研究成果が紹介された（資料5 「PM2.5の健康影響に関する近年の科学的知見について」の中に採用された）。

<行政が活用することが見込まれる成果>

① PM2.5化学組成観測について

環境省と地方自治体の環境研究所などが各季節（四季）それぞれ2週間のPM2.5化学組成観測を行った公開データ「環境省四季PM2.5化学組成データ」を利用し、領域内の化学成分データの相関解析などを行って疫学解析に使用が可能な濃度範囲が一定と考えられる地域範囲を特定した。その結果に基づき、「環境省四季PM2.5化学組成データ」の観測については、同じような観測結果になるいくつかの地点は統廃合し観測地点数を減らす代わりに、観測の期間を増やす方が疫学研究には有用である。一方で、地方環境研究所の観測レベルの維持や人材育成という意味では、ある程度の重複はあっても複数地点で観測を継続する意義はあると考える。

② PM2.5と脳梗塞について

脳梗塞発症予防対策の一環としての環境対策の充実、高感受性集団と考えられる者（高齢者、男性、喫煙者）に対する粒子状物質への曝露予防などの啓発活動等に活かせる。

③ 疾病負荷評価について

疾病負荷評価は、PM2.5の短期曝露による集団の疾病負荷を定量的に評価するものである。PM2.5や他の要因にも適用することにより、リスクや疾病負荷の大きさを比較することができ、政策の優先順位を検討する情報となる。

④ 環境基準の再評価の際の科学的根拠について

本研究の成果は、PM2.5環境基準設定の際に課題とされたいくつかの事項について疫学知見を示しており、将来の環境基準再評価の際に重要な科学的知見となり得る。

6. 研究成果の主な発表状況

(1) 主な誌上発表

<査読付き論文>

- 1) A. Yoshino, A. Takami, K. Misawa, M. Hayashi, K. Hara, C. Nishita, N. Kaneyasu, T. Seto and S. Hatakeyama: Proceedings of the 20th International Conference on Nucleation and Atmospheric Aerosols, PS1-36 (2017), Analysis of aerosol chemical composition measured at urban and rural sites in Japan.
- 2) T. Michikawa, K. Ueda, A. Takami, S. Sugata, A. Yoshino, H. Nitta and S. Yamazaki: J. Epidemiol, 29:471-477 (2019), Japanese nationwide study on the association between short-term exposure to particulate matter and mortality.
- 3) X. Seposo, K. Ueda, S.S. Park, K. Sudo, T. Takemura and T. Nakajima: Glob. Health. Action, 12:1664130 (2019), Effect of global atmospheric aerosol emission change on PM2.5-related health impacts.
- 4) T. Sugiyama, K. Ueda, X. T. Seposo, A. Nakashima, M. Kinoshita, H. Matsumoto, F. Ikemori, A. Honda, H. Takano, T. Michikawa and H. Nitta: Sci. Total. Environ, 709:136023 (2020), Health effects of PM2.5 sources on children's allergic and respiratory symptoms in Fukuoka, Japan.
- 5) S. Kojima, T. Michikawa, K. Matsui, H. Ogawa, S. Yamazaki, H. Nitta, A. Takami, K. Ueda, Y. Tahara, N. Yonemoto, H. Nonogi, K. Nagao, T. Ikeda, N. Sato, H. Tsutsui and for the Japanese Circulation Society with Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group: JAMA. Netw. Open, 3:e203043 (2020), Association of fine particulate matter exposure with bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin in Japan.
- 6) V. L. H. Phung, K. Ueda, X. T. Seposo, A. Takami, S. Sugata, A. Yoshino, T. Michikawa, S. Yamaazaki, A. Honda and H. Takano: Environ. Res, 185:109448 (2020), Hourly association between ambient PM2.5 and emergency ambulance dispatches in 11 cities in Japan.

(2) 主な口頭発表 (学会等)

- 1) A. Yoshino, A. Takami, K. Misawa, M. Hayashi, K. Hara, C. Nishita, N. Kaneyasu, T. Seto, S. Hatakeyama: The 20th International Conference on Nucleation and Atmospheric Aerosols, 2017.

一般演題「Analysis of aerosol chemical composition measured at urban and rural sites in Japan」

- 2) A. Takami, A. Yoshino: International Symposium on continuously improvement of air quality: science, technology and policy, 2017 annual meeting of Association of Atmospheric Environment, Chinese Society for Environmental Sciences, 2017.
招待講演「Simultaneous measurements of aerosol chemical composition at three sites in Japan」
- 3) A. Yoshino, A. Takami, M. Hayashi, C. Nishita, K. Hara, N. Kaneyasu: 2018 Joint 14th iCACGP Quadrennial Symposium and 15th IGAC Science Conference. Takamatsu, Japan, 2018.
一般演題「Variation of particle numbers in the urban area for winter period, Japan.」
- 4) T. Michikawa, K. Ueda, A. Takami, S. Sugata, A. Yoshino, H. Nitta, S. Yamazaki : ISES ISEE 2018 Joint Annual Meeting. Ottawa, Canada, 2018.
一般演題「Short-term exposure to ozone and all-cause mortality in 95 highly-populated Japanese cities」
- 5) X. Seposo, K. Ueda. ISEE-AC 2018, Taipei, 2018.
一般演題「Air pollution and outpatient skin disease visits in Japan.」
- 6) K. Paoan, K. Ueda, X. Seposo, J. Hayano, K. Kiyono, N. Ueda, T. Kawamura, T. H. Takano. ISEE-AC 2018, Taipei, 2018.
一般演題「The association between PM2.5 and heart rate variability in Japan」
- 7) K. Ueda, V. H. L. Phung, X. Seposo, A. Takami, S. Sugata, A. Yoshino. Better Air Quality 2018, Kuching, Malaysia, 2018.
一般演題「Exploring the regional variation in the association of fine particulate matter and emergency ambulance dispatches in Japan.」
- 8) T. Michikawa, A. Takami, A. Yoshino, S. Sugata, K. Ueda, S. Saito, J. Hoshi, H. Nitta, S. Yamazaki : The 31st Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology. Utrecht, Netherland, 2019.
一般演題「Non-accidental mortality risk of short-term exposure to fine particulate matter and its components in Tokyo」
- 9) S. Kojima, T. Michikawa, K. Matsui, H. Ogawa, S. Yamazaki, H. Nitta, A. Takami, K. Ueda, Y. Tahara, N. Yonemoto, H. Nonogi, K. Nagao, T. Ikeda, N. Sato, H. Tsutsui : American Heart Association, Scientific Sessions 2019. Phyladelphia, USA, 2019.
一般演題「Particulate matter and out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin in the nationwide registry in Japan」
- 10) A. Yoshino, A. Takami, M. Hayashi, K. Hara, C. Nishita-Hara, I. Uno: European Aerosol Conference 2019, Gothenburg, Sweden, 2019.
一般演題「Variation of aerosol chemical composition and its relation to the trans-boundary air pollution in Japan.」

7. 研究者略歴

研究代表者

研究代表者：高見昭憲

京都大学工学部卒業、英国オックスフォード大学博士課程修了、博士 (D.Phil) 、現在国立環境研究所地域環境研究センター センター長

研究分担者：

サブテーマ1（国立環境研究所）

1) 菅田誠治

京都大学大学院理学研究科博士後期課程院単位取得退学、博士（理学）、現在国立研究開発法人国立環境研究所地域環境研究センター 大気環境モデリング研究室 室長

2) 新田裕史

東京大学大学院医学系研究科修了、保健学博士、独立行政法人国立環境研究所 環境健康研究センター センター長を経て、現在、国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター フェロー

3) 山崎 新

京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻博士後期課程修了、博士（社会健康医学）
現在、国立研究開発法人国立環境研究所 環境リスク・健康研究センター 副センター長

サブテーマ2（九州大学）

1) 鴨打正浩

九州大学医学部卒業、医学博士、国立病院九州医療センター脳血管内科科長、九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助手、同助教、同講師、現在、九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学教授、同附属総合コホートセンター 教授（兼任）

2) 北園孝成

九州大学医学部卒業、医学博士、九州大学大学院医学研究院病態機能内科助手、同講師、現在、九州大学大学院医学研究院病態機能内科 教授

3) 松尾 龍

九州大学医学部卒業、医学博士、九州大学病院臨床教育研究センター助教、現在、九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学 助教

サブテーマ3（京都大学）

1) 上田佳代

山口大学大学院医学研究科博士課程修了、独立行政法人国立環境研究所 環境健康研究センター 主任研究員を経て、現在、京都大学大学院地球環境学堂 准教授

II. 成果の詳細

II-1 粒子状物質の大気曝露と死亡に関する研究

国立研究開発法人国立環境研究所

地域環境研究センター

環境リスク・健康研究センター

高見昭憲・菅田誠治

新田裕史・山崎新

〈研究協力者〉

国立研究開発法人国立環境研究所 地域環境研究センター

吉野彩子

東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野／国立研究開発法人国立環境研究所

道川武紘

平成29年度～令和元年度研究経費（累計額）：90,394千円（研究経費は間接経費を含む）

（平成29年度：30,641千円、平成30年度：29,112千円、令和元年度：30,641千円）

【要旨】

「全国PM_{2.5}測定データ」、「環境省四季PM_{2.5}化学組成データ」「三都市PM化学組成データ」を用いて、日本全国規模の死亡、院外心停止などの健康アウトカムと突合し、PM_{2.5}やその化学組成の短期曝露影響を明らかにする疫学研究を実施した。その結果、PM_{2.5}濃度の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇について1.3%（95%信頼区間：0.9～1.6%）死亡が増え、1.6%（95%信頼区間：0.1～3.1%）院外心停止が増えることが示された。PM化学組成について一部で黒色炭素と関連があるような結果が得られたが、対象例が少なく一貫性のある結果は得られなかった。

「全国PM_{2.5}測定データ」や「環境省四季PM_{2.5}化学組成データ」について、関東、関西、九州北部を対象に、同一の観測データを用いてもよい範囲を検討した。福岡やつくばにおいてPM_{2.5}の質量濃度と化学組成分析を行い、装置の性能評価を行った。長期連続のPM_{2.5}の大気観測を行うことが疫学研究に活用するうえで有用であることを明らかにした。

【キーワード】

PM_{2.5}、粗大粒子、死亡、院外心停止、化学組成

1. はじめに

PM_{2.5}に関する環境基準は2009年に定められたが、その専門委員会報告では「取り組むべき調査研究」としては以下の項目が挙げられた。

- 1）循環器疾患患者や循環器疾患に対するリスクの高い者を対象とした研究
- 2）高感受性集団に対する研究
- 3）化学組成に着目した研究

環境基準設定当時は国内の知見が少なかったため、外国の知見も多く参考にしていた。しかし、外国での疫学調査結果がそのまま日本国内の状況に当てはまるかについては議論があり、PM_{2.5}の死亡への影響も含めた国内における疫学的知見の収集が必要とされていた。その後、2013年1月には中国北京での微小粒子状物質（PM_{2.5}）の高濃度の事例が報告され、これを契機として粒子状物質の健康影響は国内でも大きな関心をもたれるようになった。

上記PM_{2.5}の環境基準設定とともに、大気中のPM_{2.5}質量濃度測定に関して自動測定機の開発がすすめられた。常時監視マニュアルでは、濾過（フィルター）法による24時間捕集、及び、気温21℃、湿度35%という条件下での質量濃度測定が定められている。2009年のPM_{2.5}の環境基準設定後、PM_{2.5}質量濃

度の自動測定機の開発が進み、濾過法との等価性が認証された自動測定機による測定が2011年ごろから全国に普及した。しかし、この自動測定機による最新のデータを用いた疫学的解析はほとんどないため、改めてPM_{2.5}が及ぼす健康影響評価を行う必要があった。

このような状況のもと、2017年度（平成29年度）の環境研究総合推進費の行政ニーズとして挙げられた新規課題の研究例として、

【重点課題④】化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究

（5－5）微小粒子状物質（PM_{2.5}）の成分組成に着目した疫学研究

微小粒子状物質（PM_{2.5}）については、我が国におけるPM_{2.5}の健康影響に関する知見の蓄積を進める必要性を、中央環境審議会答申（平成21年9月）より指摘されている。

本研究においては、我が国におけるPM_{2.5}に関する呼吸器系疾患及び循環器系疾患等の健康影響について、成分組成の相違に着目した疫学研究を実施し、科学的知見の集積を進め、大気汚染物質による健康影響の解明を進める。本研究による成果は、我が国における最新の科学的知見として、PM_{2.5}の環境基準の見直し・総合的な対策等に係る検討に活用されることが期待される。

が記載されていた。その前年（2016年度）には行政ニーズとして

国内のPM_{2.5}濃度の高い地域と低い地域において、複数年に渡ってPM_{2.5}濃度及びその成分に関するデータを取得し、（中略）PM_{2.5}の組成成分と健康影響の関連について解明する。

が挙げられていた。このような背景のもと、

- 1）地域差に着目した研究
- 2）循環器疾患・呼吸器を対象とした研究
- 3）高感受性集団に対する研究
- 4）化学組成の影響に関する研究

の研究を進める必要があると考えられた。

2016年前後にはPM_{2.5}質量濃度自動測定機は国内に広く普及しており、データも数年分蓄積されていた。PM_{2.5}が人の健康に影響を与えることはわかりつつあったが、どの成分が原因となるかは未解明である。国環研でも毒性研究者と協力し、細胞にPM_{2.5}から抽出した化学成分を曝露し影響を検討しているが、明確な結論は得られていない。PM_{2.5}の化学組成に関しては、2013年以降、東京、大阪、福岡などでPM_{2.5}及び粗大粒子の化学組成連続データが大学や研究機関によって独自によって収集されており、それらのデータも利用が可能となっていた。環境省も全国の自治体と協力して各季節それぞれ2週間の化学組成データを収集し、一般に公開しており、化学組成データと健康影響データを用いた疫学研究が可能となってきた。

このような背景のもと次に述べるような目的での研究を行った。

2. 研究開発目的

本研究では、既存の国内の死亡データおよび病院外心停止データを収集するとともに、2012年以降の日本国内での等価性評価において認証を受けた自動測定装置のPM_{2.5}質量濃度データを収集する。さらに、東京、大阪、福岡におけるPM_{2.5}及び粗大粒子の化学組成測定データを収集し、死亡や病院外心停止に与える短期曝露影響や地域差の有無について検証する。

短期曝露影響を評価する疫学調査には、理想的には日単位のできるだけ長期の連続的な観測データが必要である。自動連続観測機器として環境省は紀本電子（株）製のACSA14を導入した。このACSA14に

については、機差の検証、フィルター法など公定法との濃度の比較、他の連続観測装置による時間地データの比較などは行われておらず、装置性能評価が不十分だったため、その性能評価を行った。また、環境省と全国地方自治体が行っているPM2.5の化学組成データの疫学調査への適用の可能性を検討した

3. 研究開発方法

(1) 健康影響に係る疫学研究

大気曝露データであるが以下のデータを用いた。

- 1) 国内の常時監視局で測定されているPM2.5質量濃度測定データを「全国PM2.5測定データ」と呼ぶ。
- 2) 環境省と地方環境研究所などが行っている、各季節（四季）2週間にわたるPM2.5化学組成分析データを「環境省四季PM2.5化学組成データ」と呼ぶ。
- 3) 東京、大阪、福岡で、本研究における観測、及び自治体研究機関、企業、大学が独自に観測しているPM化学組成データを「三都市PM化学組成データ」と呼ぶ。

① 質量濃度と死亡および院外心停止にかかる分析

死亡に関しては、2015年の国勢調査で人口20万以上だった110都市のうち、2012～2014年度に一般環境大気測定局において等価性を有する自動測定機にてPM2.5濃度測定を行っていた都市、すなわち「全国PM2.5測定データ」が利用できる100都市を対象とした。対象とした100都市は44都道府県に渡り（表3.1.1）、日本全国をほぼ網羅していた。この100都市について厚生労働省から人口動態調査調査票（死亡票）情報の提供を受けた（厚生労働省発政統0528第1号）。外因を除く全死亡（ICD-10 code: A00-R99）を主たるアウトカムとし、循環器系の死亡（I00-99）、虚血性心疾患（I20-25）、脳卒中（I60-69）、呼吸器系の死亡（J00-99）についても検討した。死亡は古典的なアウトカムで新奇性には欠けるが、全国データであり、死因にICD codeが付与されて明確であること、数が多いので統計学的な検出力を確保できるという利点がある。

表3.1.1 対象100都市

都道府県	都市名	都道府県	都市名
北海道	札幌市 旭川市 函館市	三重県	津市 四日市市
青森県	青森市 八戸市	滋賀県	大津市
岩手県	盛岡市	京都府	京都市
宮城県	仙台市	大阪府	大阪市 堺市 豊中市 吹田市 東大阪市 八尾市 枚方市 茨木市 寝屋川市 高槻市
秋田県	秋田市	兵庫県	神戸市 姫路市 明石市 加古川市 尼崎市 宝塚市
山形県	山形市	奈良県	奈良市
福島県	福島市 郡山市 いわき市	和歌山県	和歌山市
茨城県	水戸市 つくば・土浦市	岡山県	岡山市 倉敷市
栃木県	宇都宮市	広島県	広島市 福山市 呉市
群馬県	前橋市 高崎市 太田市	山口県	下関市
埼玉県	さいたま市 所沢市 川口市 川越市 越谷市	徳島県	徳島市

千葉県	千葉市 市川市 船橋市 松戸市 柏市 市原市	香川県	高松市
東京都	東京23区 八王子市 町田市 府中市 調布市 西東京市	愛媛県	松山市
神奈川県	横浜市 川崎市 横須賀市 相模原市 平塚市 藤沢市 大和市 厚木市	高知県	高知市
新潟県	新潟市	福岡県	福岡市 北九州市 久留米市
富山県	富山市	佐賀県	佐賀市
石川県	金沢市	長崎県	長崎市 佐世保市
福井県	福井市	熊本県	熊本市
長野県	長野市、松本市	大分県	大分市
岐阜県	岐阜市	宮崎県	宮崎市
静岡県	静岡市 浜松市 富士市	鹿児島県	鹿児島市
愛知県	名古屋市 豊橋市 一宮市 豊田市	沖縄県	那覇市

院外心停止については循環器内科学会がクリーニングし加工した救急蘇生統計データ（ウツタイン様式）の二次データの提供を受けた。統一したウツタイン様式で全国データを集めるようになったのは日本が初めてであり国際的に希有なデータである。2011～2016年における47都道府県の心原性院外心停止の中で、主に発生時刻が明確である市民目撃例に絞ってデータ分析をした。データには、救急隊到着時の波形、発見者による心肺蘇生の有無、倒れてから心肺蘇生開始までの時間という情報もあった。

PM2.5他汚染物質濃度は国立環境研究所の環境数値データベースより入手し「全国PM2.5測定データ」として整理した。都道府県内各都市にある一般環境大気測定局の測定データ（時間値）からPM2.5や浮遊粒子状物質（SPM）、二酸化窒素（NO2）、二酸化硫黄（SO2）の日平均濃度、光化学オキシダント（Ox）の日最高8時間値を算出した。「全国PM2.5測定データ」の一般環境大気測定局が複数ある都市の場合は、SPM、NO2、SO2やOxを同時に測定しており、かつ、都市の重心に一番近い、という条件に合う1局を選択することにした。院外心停止については都道府県単位のデータなので、都道府県庁所在地での測定局を利用した。都道府県庁所在地に複数の等価性評価を有する自動測定機のある測定局がある場合は、PM2.5と死亡解析で使用した測定局とした。その他、気象庁データベースから都市に一番近い気象台の気象データを、国立感染症研究所のデータベースからインフルエンザ報告情報を収集した。

統計分析には時間層化ケースクロスオーバーデザインを用いた。これは同じ個人について死亡や院外心停止というイベントが起こった日（とその前数日）の曝露と、それと同じ年同じ月の他の週の同じ曜日に設定する対照日の曝露とを比較するものである（例えば2019/10/16に死亡した場合は、10/2、9、23、30を対照日として設定する）。同じ個人の中でイベント日と対照日を比較するので年齢や性別など対象者特性は同じと見なすことができる。今回のPM2.5濃度範囲においては死亡や院外心停止との関連性を直線モデルで説明することが可能であったので、条件付ロジスティック回帰分析を行い、各都市における死亡当日および前日の平均PM2.5濃度の $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する死亡や院外心停止オッズ比とそこから算出される増加率（＝（オッズ比－1）×100）を推計した（気温、湿度、インフルエンザ流行を調整）。その後、関連性結果の異質性を検討した上で（ I^2 statistics）メタ解析を実施して統合推定値を得た。統計分析はSTATA ver15および16を使用して実施した。

最後にACSAによるPM10の観測データがある大阪府と福岡県、すなわち、「三都市PM化学組成データ」がある両府県については、府県単位でPM10およびPMc（PM10とPM2.5濃度の差）を使って粗大粒子濃度による健康影響に係る関連性分析を実施した。

② 成分濃度と死亡および院外心停止にかかる分析

まず、「三都市PM化学組成データ」がある東京都（23区）、大阪府（大阪市、堺市、豊中市、吹田市、東大阪市、八尾市、枚方市、茨木市、寝屋川市と高槻市）、福岡県（福岡市、北九州市と久留米市）を対象地域とした。東京都については東京都環境研究所でフィルターに採取した粒子を分析した（2013～2016年度）。大阪府については大阪市内の紀本電子本社（2012～2016年度）、また福岡県については九州大学応用力学研究所（2014/9/10～12/15、2016/3/29～2017年4月末）及び直線距離3kmほどの福岡県保健環境研究所（2013/10/25～2014/9/9、2014/12/16～2016/3/28）にてACSAを使い測定した。EC(OBC)、硝酸イオン、硫酸イオンの日平均濃度を算出して使用した。

「環境省四季PM2.5化学組成データ」を使い、大気グループの分析結果をもとに濃度がほぼ同一とみなせる範囲を対象地域とした（詳しくは大気曝露データの方に記した）。具体的には足立区綾瀬局の測定データを割り当てる関東（東京23区、神奈川県横浜市と川崎市、埼玉県さいたま市、越谷市、草加市と川口市、千葉県千葉市、市川市、船橋市、松戸市と柏市）、豊中市千成局におけるデータを割り当てる関西（大阪府大阪市、堺市、豊中市、吹田市、東大阪市、八尾市、枚方市、茨木市、寝屋川市と高槻市、京都府京都市、兵庫県尼崎市、西宮市、宝塚市、神戸市と明石市、滋賀県大津市）という2地域を定義した。OC、EC、硝酸イオン、硫酸イオン（日平均濃度）について検討した。

死亡情報は前述したものと同様に厚生労働省から提供を受けた。成分測定データの期間における死亡数を考慮して循環器系や呼吸器系の個別死亡原因まで分析して解釈に結びつけるのは難しいと考えて総死亡に焦点を当てることにした。院外心停止は同様に都府県単位の心原性院外心停止を扱った。

統計分析には時間層化ケースクロスオーバーデザインを用いた。「環境省四季PM2.5化学組成データ」を使った解析については、限定された日数（年8週間、4年224日）で統計学的検出力を確保するために対照日を増やすことにした。具体的にはイベント発生日以外の13日全てを対照日として設定した。条件付ロジスティック回帰分析を行い、各都市における死亡当日および前日の平均成分濃度の四分位範囲上昇に対する死亡や院外心停止オッズ比とそこから算出される増加率（ $= (\text{オッズ比} - 1) \times 100$ ）を推計した（気温、湿度、インフルエンザ流行、環境省四季成分についてはさらに曜日を調整）。統計分析にはSTATA ver15および16を使用した。

（2）大気曝露データの収集、及び、大気中PM2.5質量濃度とその化学組成の観測

疫学解析に使用するため、（1）冒頭に示した「全国PM2.5測定データ」、「環境省四季PM2.5化学組成データ」、「三都市PM化学組成データ」の収集・整備を行った。これらは環境省、自治体、大学、民間会社などが観測しているデータである。

「全国PM2.5測定データ」については、ろ過法（フィルター法）との等価性が認められたPM2.5自動測定機がある程度普及した2011～2017年度の各都市にある一般環境大気測定局の大気環境時間値データを入手し、日平均値にするなど整備した。SPM、オゾン、NO2、SO2、COも入手して日平均濃度を算出した。疫学解析に用いるため、2015年国勢調査で人口20万以上であり、等価性を有する自動測定機にてPM2.5濃度測定を行っていた全国100都市のデータを抽出した。

「環境省四季PM2.5化学組成データ」は、濃度データと同一年度のPM2.5成分測定結果を入手し、PM2.5各成分（イオン8種、無機元素30種、炭素10種）の一日値を整備した。データには日付等の誤りもあったため訂正し、また、不適切なデータはスクリーニングを行った上で使用した。この「環境省四季PM2.5化学組成データ」は、毎年5月、7-8月、10-11月、1-2月に期間をほぼ合わせて全国の地方自治体関係者が2週間にわたってフィルター捕集を毎日行い、各種分析手法を用いて、イオン成分、炭素成分、金属成分を測定したものである。非常に精度は高く、また各種化学組成データがあるため非常に貴重ではあるが、年間で14日間×4季節＝56日間しかデータがないため、各都市での疫学解析は統計的な有意性を確保するのが難しい。そのため、なるべく広域で成分濃度等が同一とみなせることが望ましいので、関東、関西、九州北部を対象に、データの代表性について検討し、同一の領域とみなせる範囲を

検討した。各測定局（一般局）におけるPM2.5濃度および各成分濃度（NO3、SO4、NH4、OC、ECの5成分）に対して平均値と標準偏差を求めた上で、各地域内での測定局間での各濃度の相関係数を求めた、また、各地域内での各濃度を用いたクラスター解析（ウォード法）を行った。

「三都市PM化学組成データ」については、東京、大阪、福岡の既存データを収集した。東京については、東京都環境科学研究所（東京都江東区）がフィルター捕集しPM2.5の質量濃度及び化学成分を分析している2013-2016年度データ入手し疫学グループに提供した。大阪については、紀本電子工業（大阪市天王寺区）がACSAで観測している2011年9月初旬から2017年3月までの微小粒子（PM2.5）、粗大粒子（PM10）及びそれぞれの化学成分（硝酸イオン、硫酸イオン、水溶性有機化合物、黒色炭素）のデータ入手し、日平均値として整備し疫学グループに提供した。福岡については、九州大学応用力学研究所・鶴野教授（福岡県春日市）がACSAで観測している2013年10月末から2017年4月末のデータ入手し、データを確認して日平均値に整備を行った。

福岡においては、国環研が独自にPM2.5の質量濃度と化学組成分析を行った。福岡では、エアロゾル質量分析計（Aerosol Mass Spectrometer: AMS、Aerodyne社製）、エアロゾル化学組成分析機（Continuous Dichotomous Aerosol Chemical Speciation Analyzer: ACSA14、紀本電子工業製）を福岡県福岡市の福岡大学理学部18号館に設置し、観測を行った。AMSは、大気中の微小粒子を真空チャンバーに導入し、600℃に加熱した蒸発器で蒸発する粒子の成分を四重極質量分析計で分析し、硫酸イオン、硝酸イオン、アンモニウムイオン、有機物を観測した。ACSA14は、大気中の粒子をPM2.5と粗大粒子に分けてフィルター上に捕集し、硫酸アンモニウム溶液で抽出したのち、溶液中の硫酸イオンは比濁法で、硝酸イオン、水溶性有機物は光吸収法を用いて測定した。今回、ACSA14とAMS、及びACSA14とフィルター捕集イオン分析法の硫酸イオン、硝酸イオンデータを比較し、ACSA14の性能を評価した。

今回本研究でもACSA14を用いてPM2.5の化学組成分析を行ったが、これまでほとんど体系的な性能評価はなされていなかった。2017年より環境省は全国10か所にACSA14を導入し、PM2.5、粗大粒子の質量濃度と化学組成分析を開始した。今後全国10か所で環境省から観測データが公開されるACSA14についても情報交換が必要と考え、メーカーの紀本電子、大学などの研究ユーザー、全国10か所のACSA14データを取り扱う日本環境衛生センターとアジア大気汚染研究センターの関係者を対象に、ユーザーズミーティングを開き、装置の不具合、観測データの精度などについて検討した。

これらについては表3.1.2にまとめた

表3.1.2 大気曝露データのまとめ

収集データ	提供元	地域	地点情報 (地点数)	疫学研究における	
				長所	短所
1) PM2.5質量濃度データ					
全国PM2.5測定データ	環境省・自治体	全国	常時監視局 (1,038か所@ H29年度)	・フィルター法との 等価性 あり ・測定地点が多い ・通年観測でデータ数が多い(250日以上/年)	・都市部や人口の多いところにデータが 集中
2) PM2.5化学組成データ					
環境省四季PM2.5化学組成データ	環境省・自治体	全国	常時監視局の一部 (189か所@ H29年度)	・フィルター捕集・手分析なのでデータの 信頼性が高い ・イオン、有機物、金属など 多くの化学成分 を分析	・疫学研究に適用するには 日数が不足 (14日×4季=56日/年) ・捕集分析の負担が大きい
三都市PM化学組成データ (ACSA)	国環研・九州大紀本電子	福岡大阪	福岡大九州大春日大阪・鶴橋 (3)	・主要な成分が 通年観測 できる(300日以上/年)	・測定できない成分もある ・初期投資、維持費用が 高額
三都市PM化学組成データ (フィルター)	東京都環境科学研究所	東京	江東区 (1)	・データの信頼性が高い・東京都江東区 1地点 で ・ 多くの化学成分 を分析あり、疫学研究に適用 ・ 通年観測 でデータ数が多い(350日以上/年) ・ 範囲 が23区内と隣接地域に 限られる	

4. 結果及び考察

(1) 健康影響に係る疫学研究

① 質量濃度と死亡および院外心停止にかかる分析

A. 質量濃度と死亡との関連性

表4.1.1にはPM2.5他環境因子の100都市をとりまとめた集計を示す。全都市におけるPM2.5の日平均濃度の平均は14.6（標準偏差 = 8.3） $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、98パーセンタイル値は37.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

表4.1.1 PM2.5他環境因子の全国集計

日平均	都市数	平均	パーセンタイル			
		(標準 偏差)	25	50	75	98
PM2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	100	14.6 (8.3)	8.6	13.1	18.8	37.8
Ox (ppb)*	95	42.3 (15.2)	31.8	40.6	51.7	
NO2 (ppb)	99	12.4 (6.1)	7.9	11.2	15.7	
SO2 (ppb)	91	2.1 (1.2)	1.3	1.9	2.7	
気温 (°C)	100	15.7 (8.5)	7.7	16	23	
相対湿度 (%)	100	67 (13)	58	68	76	

*最大8時間濃度平均

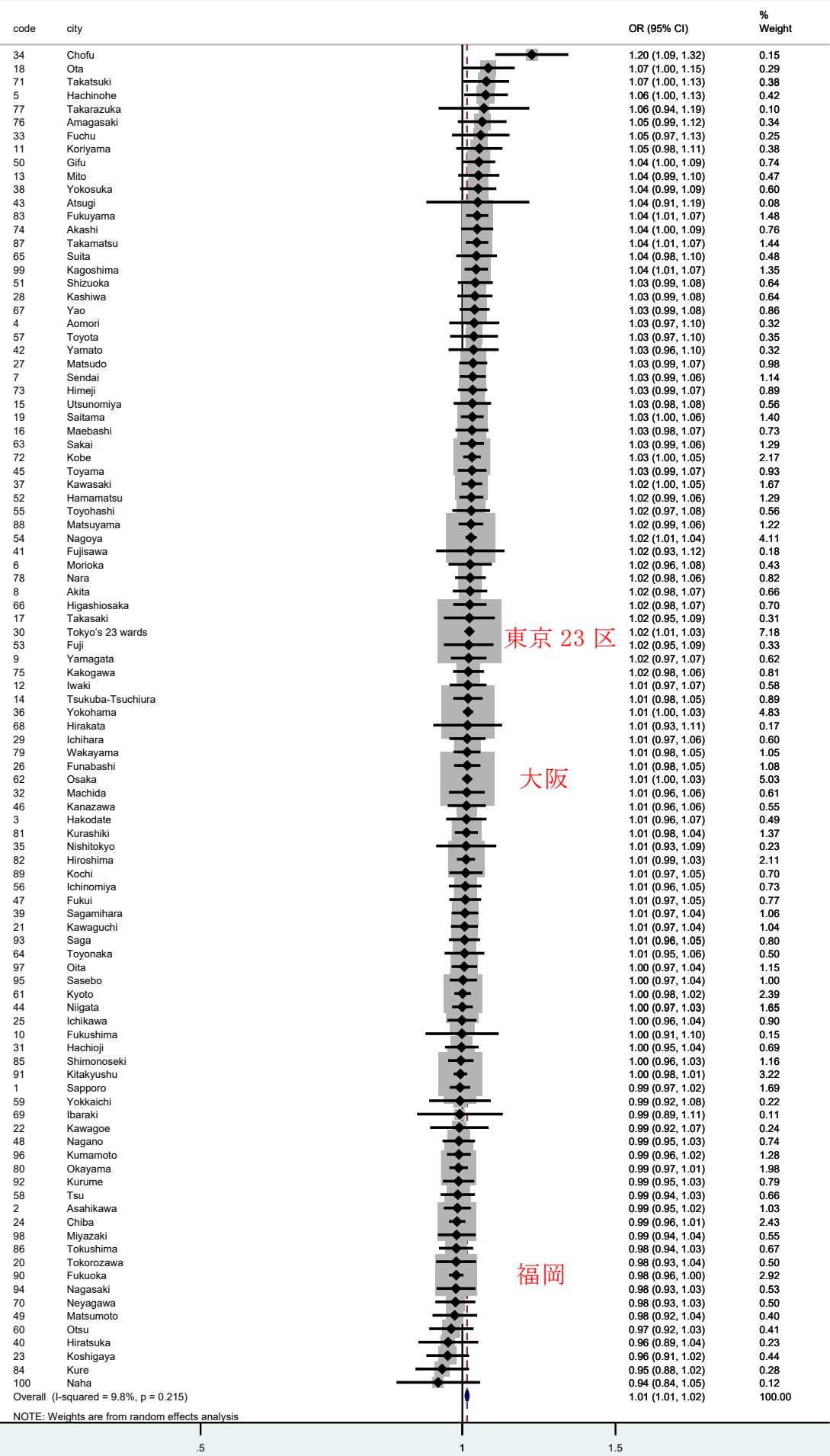


図4. 1. 1
都市ごとの
PM2. 5の10 μ
g/m³上昇に
伴う総死亡
のオッズ比

研究期間中の100都市における外因を除く総死亡合計 1,347,152件であり、75歳以上が72.1%、男性が51.9%をしめた。死因別には循環器系死亡が28.1%、呼吸器系死亡が16.7%であった。

死亡当日と前日の平均PM_{2.5}濃度と外因を除く総死亡との関連を検討したところ72都市で正の関連性を観察した(図4.1.1)。図のように都市ごとに死亡増加率にばらつきを認めるものの、 I^2 statisticsは9.8%で統計学的な異質性はないと考えられた。点推定値の違いは統計学的な揺らぎ以外に系統的に整理できない(原因を明確に出来ない)差であった。そこでメタ解析によって日本全国における統合推定値を算出したところ、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する死亡増加率は1.3% (95%信頼区間 = 0.9-1.6)と推計された(図4.1.2)。年齢で層化したところ、75歳未満よりも75歳以上で影響が大きい傾向を認めた。男性と女性で関連性に差はなかった。個別の死因について、循環器系死亡と呼吸器系死亡のいずれもPM_{2.5}曝露と関連していた。循環器系の中の脳卒中死亡とは統計学的に有意な関連を観察しなかったが点推定値は正の値であった。

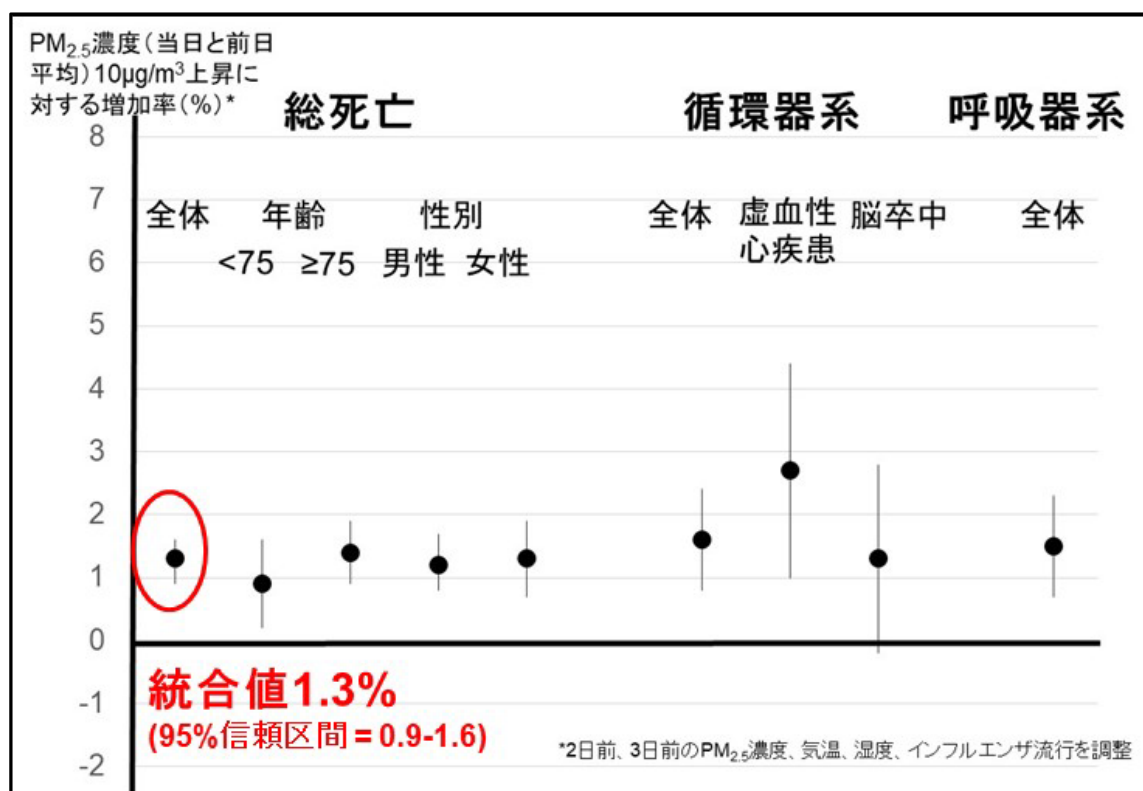


図4.1.2 日本の100都市におけるPM_{2.5}と死亡との関連性にかかる統合推定値

我々が観察した「10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する死亡増加率1.3%」は、全米における研究結果と近かった。2000～2012年においてメディケアという65歳以上に対する公的ヘルスケアサービス利用者(全米2,200万以上)について、死亡当日から前日の平均PM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇における死亡増加率は1.1% (95%信頼区間1.0-1.2%)だった¹⁾。この研究では1日平均値濃度が25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回った日が研究期間中の93.6%を占めていた。またPM_{2.5}濃度上昇とともに死亡は直線的に増える(ある濃度から急に死亡増加率が変化するという閾値はない)としており我々の結果と同様だった。欧州については、2001～2010年における地中海沿岸の12都市(イタリアのマルセイユ、ギリシャのアテネとテッサロニキ、イタリアのボローニャ、ミラノ、モデナ、パルマ、レッジョ・エミリア、ローマとトリノ、スペインのバルセロナとマドリード)、PM_{2.5}日平均濃度中央値は13.6～27.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、で統合推定値0.6% (95%信頼区間0.3-0.8%)と報告していて²⁾、同様にPM_{2.5}濃度上昇による死亡増加を認めたという結果であった。都市ごとに研究

期間は異なるが2001～2010年を対象にしている、各都市のPM2.5日平均濃度の中央値は13.6～27.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。12都市のうち11都市で、PM2.5濃度上昇とともに災害や事故などによる外因性死亡を除く総死亡が増えるという関連性が観察され、統合すると死亡当日から前日の平均PM2.5濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇について0.55%（95%信頼区間0.27-0.84%）の死亡増加であった。2013～2015年における272都市のPM2.5日平均濃度56 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （範囲18～127 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）であった中国では、死亡当日から前日の平均PM2.5濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの死亡増加率は0.22%（95%信頼区間0.15-0.28%）と低めに推定されたものの、正の関連性であった³⁾。低めに推定されたのは、70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ までよりも70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える高濃度域の方において死亡増加率が鈍化していたことによるようだ。いずれにしても、日本においてこれまでの諸外国における知見と同様の方向の関連性（短期的なPM2.5濃度上昇にともない死亡が増える）を確認した。

続けて、PM2.5質量濃度と総死亡に総じて正の関連性があり、また「三都市PM化学組成データ」のある（2012～2016年度）大阪府については大阪市、堺市、豊中市、吹田市、東大阪市、八尾市、枚方市、茨木市、寝屋川市と高槻市における死亡をとりまとめたPM2.5、PM10とPMc（PM10とPM2.5の濃度差）との関連性を検討した。PMcは粒径別モデルにおいては総死亡や循環器系死亡と正の関連性が観察されたが、PM2.5を調整するとその関連性は消失した（図4.1.3）。

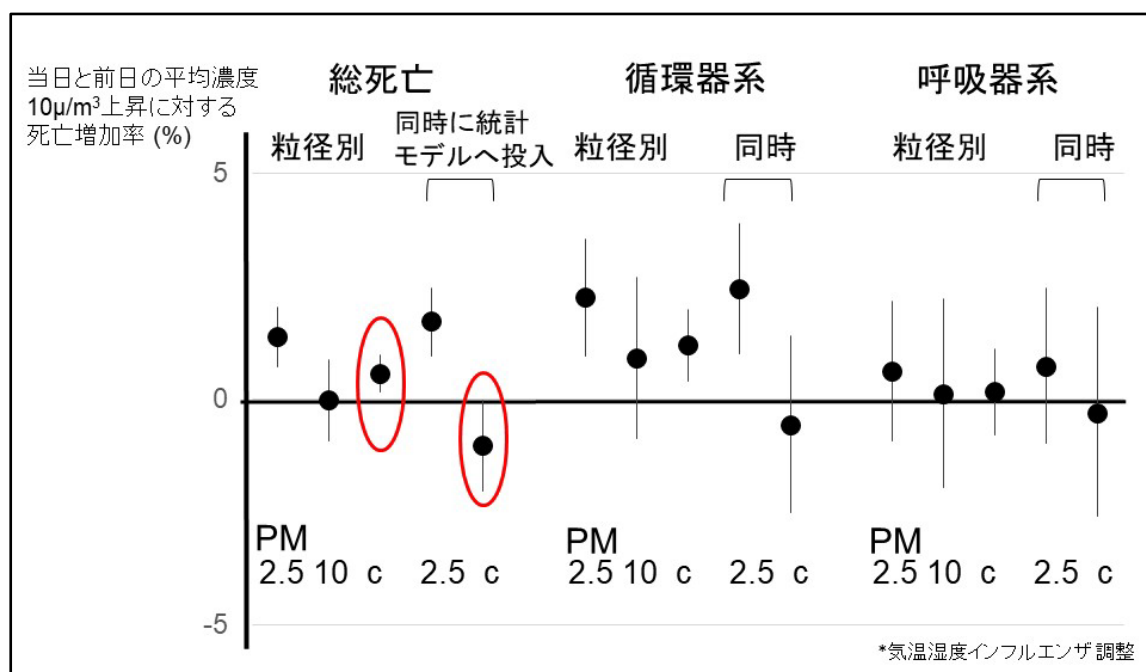


図4.1.3 大阪府におけるPM2.5、PM10とPMc（PM10とPM2.5の濃度差）と総死亡との関連性

B. 質量濃度と心原性院外心停止との関連性

研究期間である2011～2016年（PM2.5測定の有無により、都道府県単位で期間が変わる）の47都道府県を取りまとめたPM2.5の日平均濃度の平均は13.9（標準偏差 = 7.9） $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。PM2.5とOxの相関係数は0.42、NO2については0.31、SO2については0.44であった。市民目撃例の心原性院外心停止について都道府県毎の件数は表4.1.2の通りで合計すると103,189例であった。その中で75歳以上が61.2%、男性が60.9%をしめ、5～10月の暖かい時期よりも11～4月の寒い時期に多かった（54.6%）。救急隊到着時の心電図波形では電気ショックが有効な波形（ventricular fibrillation and pulseless ventricular tachycardia）よりも、有効ではない波形（pulseless electrical activity and asystole、77.6%）の方が多かった。

表4.1.2 都道府県毎の市民目撃例心原性院外心停止発生数

都道府県	件数	都道府県	件数	都道府県	件数
北海道	4,079	石川県	518	岡山県	1,185
青森県	1,055	福井県	499	広島県	1,911
岩手県	1,798	山梨県	1,003	山口県	1,178
宮城県	2,575	長野県	1,876	徳島県	520
秋田県	1,310	岐阜県	1,870	香川県	633
山形県	1,113	静岡県	2,520	愛媛県	1,379
福島県	1,173	愛知県	7,039	高知県	476
茨城県	2,518	三重県	1,747	福岡県	2,327
栃木県	1,524	滋賀県	794	佐賀県	526
群馬県	2,273	京都府	2,044	長崎県	561
埼玉県	5,274	大阪府	7,099	熊本県	804
千葉県	4,518	兵庫県	3,370	大分県	726
東京都	16,146	奈良県	1,280	宮崎県	647
神奈川県	7,022	和歌山県	755	鹿児島県	1,290
新潟県	1,925	鳥取県	614	沖縄県	575
富山県	635	島根県	485		

死亡当日と前日の平均PM2.5濃度と心原性院外心停止との関連性について、都道府県毎に点推定値を算出して異質性がないと考えられることを確認した上で（ I^2 statistics = 20.1%）統合推定値を求めたところ、 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する心停止増加率は1.6%（95%信頼区間 = 0.1-3.1）であった（図4.1.4）。とくに救急隊到着時に電気ショックが有効ではない波形との関連性が統計学的に有意であり、発見者による心肺蘇生の有無や倒れてから心肺蘇生開始までの時間によってその関連性が修飾されていないかった。

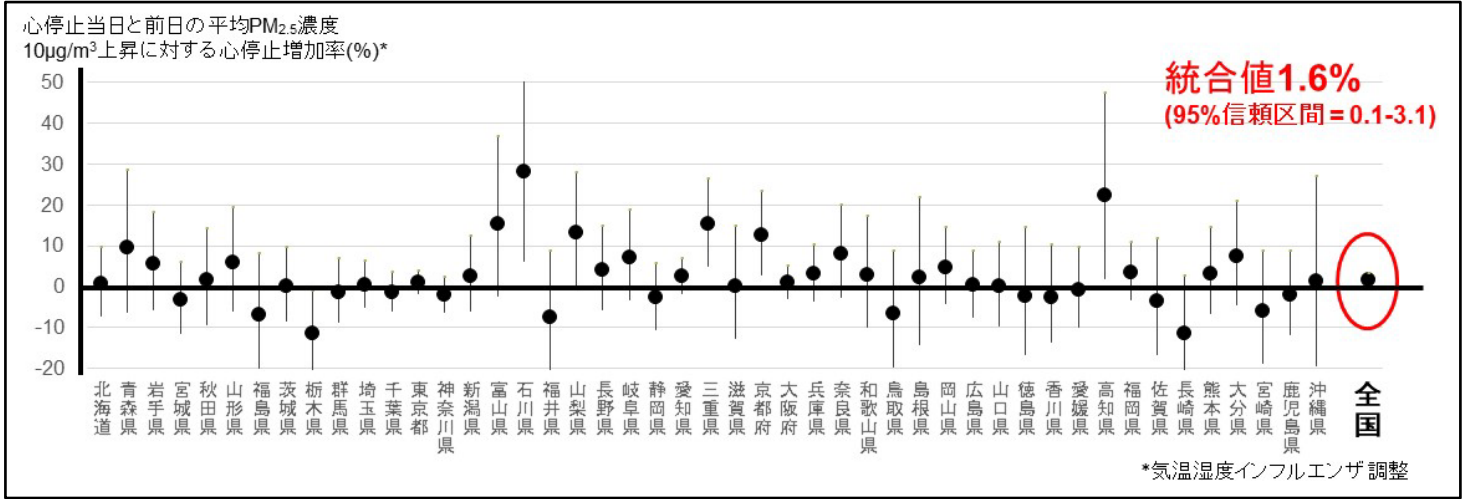


図4.1.4 日本全国におけるPM2.5と心原性院外心停止との関連性

なお、「三都市PM化学組成データ」のある大阪府と福岡県ではPMc（PM10とPM2.5濃度の差）を使って粗大粒子の影響を分析したが、院外心停止との関連性は示されなかった。

② 成分濃度と死亡および院外心停止にかかる分析

「三都市PM化学組成データ」（連続測定）と「環境省四季PM2.5化学組成データ」（四季測定）による地域別の成分濃度をまとめたのが表4.1.3である。東京（関東）と大阪（関西）で濃度に大きな違いはなく、ただ福岡ではやや硫酸イオン濃度が高い傾向があり越境汚染の影響を受けていることが推測された。季節により各成分濃度の大きな変動はなさそうだったが、硝酸イオンについては夏に濃度が低くなるという季節変動があった。質量濃度と成分濃度の相関（東京都）を調べたところ、ECについては0.60、硝酸イオンについては0.45、硫酸イオンについては0.71と中等度以上の相関があった。

図4.1.5にはPM2.5成分濃度と総死亡との関連性を、「三都市PM化学組成データ」で検討した場合、「環境省四季PM2.5化学組成データ」で検討した場合をまとめた。東京（関東）、大阪（関西）に関して、質量濃度は測定方法や測定場所が変わっていても前述したように正の関連性であり矛盾はなかった。「三都市PM化学組成データ」および「環境省四季PM2.5化学組成データ」いずれを使ってもECあるいはOBC、硝酸イオンと死亡とに正の関連性が観察された。質量濃度に加えてECあるいはOBC、硝酸イオンに硫酸イオンと各成分まで同時にモデルに含めた分析を実施したところ（図の中の4成分同時）、ECが概ね正の関連性を示す傾向にあった。質量濃度と死亡とに関連性を認めなかった福岡においては成分についても明らかな関連性を検出できなかったが、OBCにかかる点推定値は0%を上回っていた。

表4.1.3 成分濃度集計、上段は連続測定「三都市PM化学組成データ」、下段は四季測定「環境省四季PM2.5化学組成データ」（5月中旬、7月下旬～8月上旬、10月下旬から11月上旬、1月下旬から2月上旬の各期2週間）

連続測定	東京 (都環研 フィルター)				大阪 (紀本電子本社 ACSA)				福岡 (九州大学 ACSA)			
	平均 (標準 偏差)	パーセンタイル			平均 (標準 偏差)	パーセンタイル			平均 (標準 偏差)	パーセンタイル		
		25	50	75		25	50	75		25	50	75
PM2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	16.0 (8.9)	9.7	14.0	20.4	17.1 (8.8)	10.6	15.4	21.3	17.5 (8.0)	11.4	16.2	22.1
EC or OBC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.3 (0.7)	0.8	1.1	1.6	0.7 (0.5)	0.3	0.5	0.9	0.8 (0.4)	0.5	0.7	1.0
硝酸イオン ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.3 (1.9)	0.2	0.6	1.7	1.5 (1.2)	0.7	1.0	1.9	1.5 (1.4)	0.6	1.1	2.0
硫酸イオン ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	2.7 (2.3)	1.2	2.0	3.4	2.9 (2.4)	1.3	2.3	3.8	4.4 (2.7)	2.5	3.9	6.0

四季測定	関東（足立区綾瀬局）				関西（豊中市千成局）			
	平均 (標準偏差)	パーセンタイル			平均 (標準偏差)	パーセンタイル		
		25	50	75		25	50	75
PM2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	15.8 (9.8)	8.8	13.1	19.8	14.4 (7.9)	8.5	12.8	18.8
OC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	2.5 (1.7)	1.5	2.2	3.1	3.3 (1.5)	2.1	3.0	4.2
EC ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.1 (0.7)	0.6	0.9	1.4	1.0 (0.5)	0.6	0.9	1.3
硝酸イオン ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.6 (2.4)	0.3	0.7	1.7	0.8 (1.4)	0.2	0.3	0.7
硫酸イオン ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	3.1 (2.8)	1.3	2.3	4.0	4.2 (3.4)	1.8	3.2	5.4

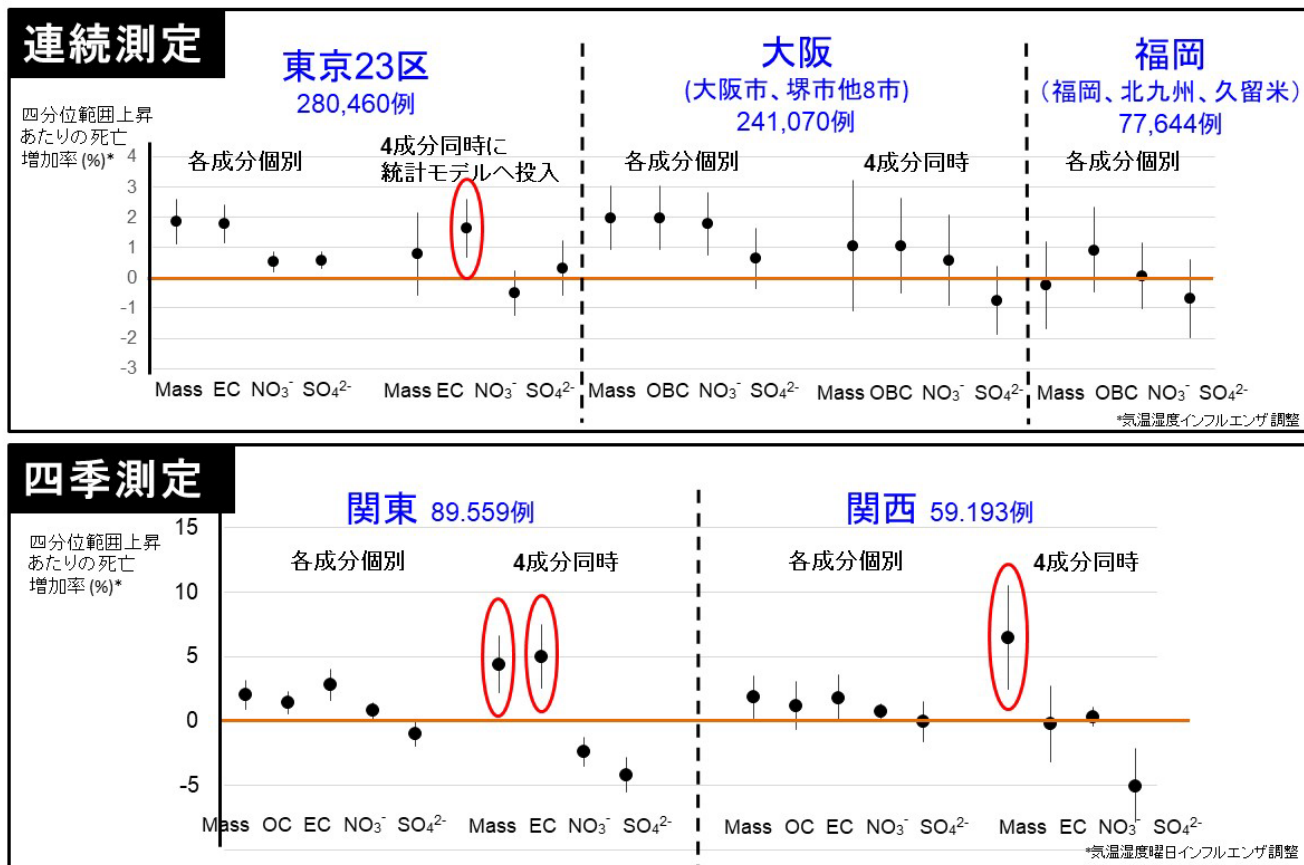


図4.1.5 PM2.5成分濃度（死亡前日と当日の平均）と総死亡との関連性、上段は連続測定「三都市PM化学組成データ」、下段は四季測定「環境省四季PM2.5化学組成データ」

日本では上田らによって、名古屋市で2003～2007年の65歳以上の総死亡32,969例についてPM2.5成分との関連性を検討した研究が報告されている⁴⁾。ECの平均濃度は $3.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と今回よりも少し高めでありsingle-pollutant modelにて総死亡とに統計学的に有意な関連性を観察した。硫酸イオン等を調整すると95%信頼区間の下限は死亡増加率0%を下回っていたが、点推定値は約2%と正の方向を示していた。ECと死亡との関連性は国際的にも比較的一貫しており⁵⁾、今回我々が観察した結果はそれに矛盾しないものと思われた。ECが他の大気汚染物質の代替指標となっている可能性などについて再検討が必要と考えられる。本研究で我々は総死亡との関連性を主に解析した。より詳細な死因である循環器系死亡や呼吸器系死亡との関連性にも着目して分析して行くには健康アウトカムデータ数が十分ではなく、今後のデータ蓄積を待つ必要があると考えている。

最後に心原性院外心停止と「三都市PM化学組成データ」での成分濃度との関連性を分析した。成分濃度データのある2013～2016年（大阪府については2012～2016年）において、登録されていた東京都11,649例、大阪府7,487例、福岡県1,751例の院外心停止症例を分析に用いたが、関連性ははっきりしなかった（図4.1.6）。福岡県においてOBCとの関連性が統計学的に有意ではあったものの95%信頼区間が広く解釈は難しかった。なお、四季PM2.5化学組成データではデータのある期間における心停止の発生数が少なく統計学的分析を実施するに至らなかった。

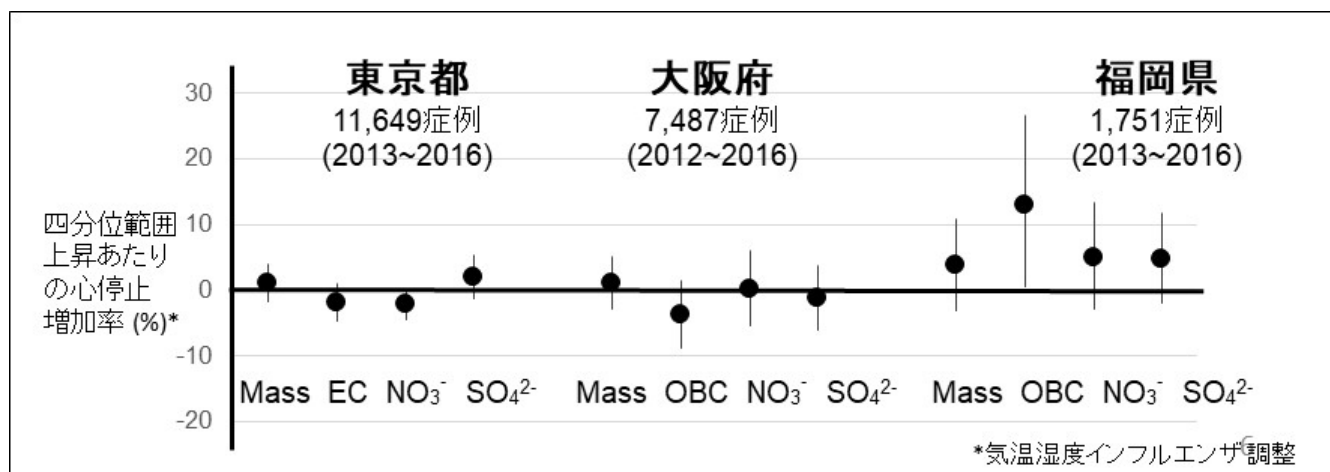


図4.1.6 PM2.5成分濃度（発生当日から前日の平均濃度）と院外心停止との関連性

（２）大気曝露データの収集、及び、大気中PM2.5質量濃度とその化学組成の観測

① 環境省四季PM2.5化学組成データの収集と、疫学に適用可能な範囲の検討

3.（２）で説明したように、疫学解析を行う際にどの程度の広さの領域を同一のPM2.5成分濃度を持つとみなせるかを解析するために、関東、関西、九州北部を対象に、各測定局（一般局）におけるPM2.5濃度および各成分濃度（NO₃, SO₄, NH₄, OC, ECの5成分）に対して平均値と標準偏差を求めた上で、各地域内での測定局間での各濃度の相関係数を求めた、さらに各地域内での各濃度を用いたクラスター解析（ウォード法）を行った。以下では測定局間の相関係数についての検討について紹介する。

2015年度の成分分析期間の四季各2週間に得られた5成分（SO₄, NO₂, NH₄, OC, EC）の成分濃度について関東、近畿、九州北部のそれぞれで、測定局間の相関係数を成分別季節別に求めた。測定局は離島部を除く一般局のうちそれぞれの季節でデータの揃っているものを抽出した。関東は30局、近畿は19局、九州北部は季節と成分によって9～11局を用いた。同じ県内もしくは市内に属する測定局は以下のようであった。関東は、茨城県1局、栃木県1局、群馬県2局、埼玉県6局（川口市2局、その他4局）、千葉県6局、東京都3局（郡部2局、その他1局）、神奈川県11局（横浜市3局、川崎市2局、相模原市3局、その他3局）、近畿は、京都府2局、大阪府7局、兵庫県6局（加古川市2局、その他4局）、奈良県1局、和歌山県3局（和歌山市2局、その他1局）、九州北部は福岡県5-6局（福岡市2局、その他2～3局）、佐賀県1局、熊本県3局、大分県1～3局であった。ここで、東京都は郡部の2局を同一地域と見做した。

疫学解析では、都道府県単位、もしくは、市町村単位で解析が行われることが多いため、上で求めた全測定局間の相関係数を同一市内もしくは同一地域内（東京都郡部の場合）に複数の測定局が存在する場合には平均し、無い場合には都府県内で平均し、それぞれの地域内と地域間の相関係数の強さを見積もった。ただし、関東においては測定局が1つしかない茨城県と栃木県は以下では含めていない。

関東について図4.1.7に4季平均した成分毎の相関係数、図4.1.8に全成分平均した季節毎の相関係数を示す。成分別ではSO₄の相関係数は大きく、全ての地域内で0.9を超え、ほぼ全ての組合せでも0.8を超えており、関東一円で非常に似た振舞いをしていることがわかる。NH₄とOCがSO₄に続き大きい。一方でNO₃は相関係数が全般に小さく、同一地域内でも0.7を下回ることがある。成分を問わず、東京都では区部と郡部の間で相関係数は余り小さくなく、同一県内であるのに振る舞いが異なっていると言える。4季の違いを見ると、相関係数は冬が最も大きく夏が小さい。

近畿について図4.1.9および図4.1.10を示す。成分別に見ると、SO₄とNH₄が同程度に大きい相関係数を示し近畿一円で似たような振舞いを示している。NO₃は関東より小さな相関係数を示し、同一地域内の相関係数も0.5程度を示す地域がある。季節依存性を見ると秋が最も相関係数が大きく、春と夏が小さい。

九州北部について図4.1.11および図4.1.12を示す。成分別では近畿同様にSO4とNH4が大きく、NO3が小さい。季節依存性を見ると、冬と秋が大きく、夏が小さい。

関東、近畿、九州北部について全成分と4季で平均した相関係数を図4.1.13に示す。

以上の環境省四季PM2.5化学組成データを用いた地域内、地域間の成分濃度の相関係数の解析により分かったことは以下の通りである。

- ・ 関東、近畿、九州北部のいずれにおいても同一市内もしくは同一県内における測定局間の相関係数は比較的大きく、相関係数0.8程度を同一地域と見做す目安とするならば、同一市内はもとより同一県内においては同一と見做せる場合が多い。
- ・ 地域や季節にも依存するが、今回の解析では相関係数の大きさとして以下の傾向が得られた。
冬、秋＞春、夏、SO4≥NH4≥OC＞EC＞NO3
- ・ 成分としてはNO3やEC、季節としては春や夏を対象にする場合には、同一市内であっても振舞いが同一とは見做せないことがあり、注意が必要である。
- ・ 関東、近畿、九州北部の間に特に大きな違いは見いだせない。
- ・ 同一地域と見做せる範囲は必ずしも県境により分割されておらず、例えば東京都では区部と郡部を基本的に分けて考える必要がある。

2015四季 関東SO4										2015四季 関東NO3									
		群馬県		埼玉県		千葉県		東京都		神奈川県									
		川口市		その他				足立区		横浜市		川崎市		相模原市		その他			
群馬県		0.92																	
埼玉県	川口市	0.83	0.97																
	その他	0.88	0.93	0.93															
千葉県		0.74	0.90	0.85	0.94														
東京都	足立区	0.78	0.87	0.85	0.84														
	郡部	0.89	0.89	0.91	0.83	0.83	0.97												
神奈川県	横浜市	0.73	0.88	0.84	0.93	0.80	0.87	0.98											
	川崎市	0.77	0.92	0.87	0.94	0.85	0.89	0.97	0.98										
	相模原市	0.86	0.89	0.90	0.85	0.83	0.98	0.90	0.91	0.98									
	その他	0.74	0.87	0.84	0.92	0.80	0.88	0.97	0.95	0.91	0.96								

2015四季 関東NH4										2015四季 関東EC									
		群馬県		埼玉県		千葉県		東京都		神奈川県									
		川口市		その他				足立区		横浜市		川崎市		相模原市		その他			
群馬県		0.84																	
埼玉県	川口市	0.68	0.95																
	その他	0.81	0.88	0.91															
千葉県		0.61	0.85	0.78	0.89														
東京都	足立区	0.69	0.90	0.83	0.81														
	郡部	0.79	0.78	0.83	0.76	0.73	0.93												
神奈川県	横浜市	0.60	0.83	0.77	0.89	0.75	0.82	0.96											
	川崎市	0.66	0.91	0.82	0.92	0.84	0.83	0.95	0.97										
	相模原市	0.74	0.80	0.82	0.79	0.74	0.95	0.86	0.86	0.97									
	その他	0.62	0.80	0.76	0.88	0.72	0.85	0.95	0.92	0.88	0.95								

2015四季 関東OC																			
		群馬県		埼玉県		千葉県		東京都		神奈川県									
		川口市		その他				足立区		横浜市		川崎市		相模原市		その他			
群馬県		0.86																	
埼玉県	川口市	0.78	0.90																
	その他	0.90	0.89	0.93															
千葉県		0.64	0.78	0.78	0.87														
東京都	足立区	0.75	0.84	0.83	0.82														
	郡部	0.72	0.78	0.80	0.69	0.75	0.89												
神奈川県	横浜市	0.70	0.83	0.83	0.85	0.87	0.81	0.95											
	川崎市	0.74	0.86	0.86	0.87	0.89	0.81	0.94	0.94										
	相模原市	0.71	0.81	0.81	0.75	0.78	0.91	0.88	0.86	0.94									
	その他	0.65	0.78	0.79	0.84	0.83	0.78	0.94	0.91	0.85	0.91								

図4.1.7 成分毎の関東における県・市・地域間の相関係数の四季平均。

相関係数が0.9以上は赤、0.8以上は橙、0.7以上は黄、0.6以上は緑で示している。

2015春		群馬県	埼玉県	千葉県	東京都	神奈川県					2015夏		群馬県	埼玉県	千葉県	東京都	神奈川県						
関東全成分			川口市	その他		足立区	郡部	横浜市	川崎市	相模原	その他	関東全成分			川口市	その他		足立区	郡部	横浜市	川崎市	相模原	その他
群馬県		0.91										群馬県		0.61									
埼玉県	川口市	0.69	0.96									埼玉県	川口市	0.59	0.90								
	その他	0.84	0.86	0.91									その他	0.69	0.76	0.77							
千葉県		0.44	0.80	0.66	0.82							千葉県		0.47	0.69	0.58	0.79						
東京都	足立区	0.61	0.89	0.79	0.80							東京都	足立区	0.61	0.61	0.60	0.66						
	郡部	0.77	0.80	0.83	0.61	0.72	0.85						郡部	0.64	0.70	0.71	0.62	0.65	0.74				
神奈川県	横浜市	0.46	0.74	0.61	0.77	0.75	0.68	0.92				神奈川県	横浜市	0.48	0.73	0.60	0.83	0.62	0.66	0.92			
	川崎市	0.55	0.84	0.71	0.82	0.85	0.72	0.90	0.89				川崎市	0.47	0.74	0.61	0.83	0.66	0.68	0.93	0.97		
	相模原市	0.68	0.83	0.79	0.70	0.77	0.89	0.78	0.81	0.93				相模原市	0.66	0.67	0.68	0.61	0.63	0.81	0.68	0.66	0.84
	その他	0.45	0.74	0.61	0.78	0.76	0.67	0.92	0.85	0.77	0.88				その他	0.47	0.69	0.59	0.77	0.60	0.66	0.89	0.90

2015秋		群馬県	埼玉県	千葉県	東京都	神奈川県				2015冬		群馬県	埼玉県	千葉県	東京都	神奈川県					
関東全成分			川口市その他		足立区郡部	横浜市	川崎市	相模原	その他	関東全成分			川口市その他		足立区郡部	横浜市	川崎市	相模原	その他		
群馬県		0.87								群馬県		0.80									
埼玉県	川口市	0.72	0.97							埼玉県	川口市	0.68	0.95								
	その他	0.80	0.91	0.90							その他	0.86	0.88	0.93							
千葉県		0.53	0.84	0.75	0.86					千葉県		0.77	0.88	0.87	0.91						
東京都	足立区	0.67	0.91	0.82	0.83					東京都	足立区	0.79	0.89	0.87	0.90						
	郡部	0.63	0.78	0.75	0.70	0.70	0.89				郡部	0.83	0.69	0.84	0.78	0.76	0.89				
神奈川県	横浜市	0.60	0.88	0.83	0.81	0.80	0.86	0.94		神奈川県	横浜市	0.81	0.88	0.91	0.91	0.89	0.86	0.96			
	川崎市	0.65	0.92	0.86	0.84	0.85	0.86	0.96	0.98			川崎市	0.81	0.93	0.91	0.92	0.91	0.83	0.96	0.95	
	相模原市	0.60	0.79	0.75	0.72	0.72	0.92	0.88	0.87		0.92	相模原市	0.82	0.74	0.85	0.80	0.77	0.93	0.88	0.85	0.94
	その他	0.56	0.79	0.76	0.77	0.72	0.85	0.92	0.89		0.88	0.91	その他	0.80	0.83	0.89	0.88	0.86	0.87	0.96	0.94

図4.1.8 季節毎の関東における県・市・地域間の相関係数平均の全成分平均。
相関係数が0.9以上は赤、0.8以上は橙、0.7以上は黄、0.6以上は緑で示している。

四季SO4		京都府	大阪府	兵庫県		奈良県	和歌山県		四季NO3		京都府	大阪府	兵庫県		奈良県	和歌山県	
				加古川	その他		和歌山	その他					加古川	その他		和歌山	その他
京都府		0.97							京都府		0.85						
大阪府		0.96	0.96						大阪府		0.65	0.53					
兵庫県	加古川市	0.89	0.91	0.97					兵庫県	加古川市	0.46	0.48	0.82				
	その他	0.88	0.90	0.92	0.88					その他	0.57	0.49	0.61	0.50			
奈良県		0.91	0.94	0.85	0.85				奈良県		0.49	0.54	0.61	0.63			
和歌山県	和歌山市	0.84	0.87	0.79	0.81	0.91	0.98		和歌山県	和歌山市	0.40	0.42	0.26	0.30	0.33	0.72	
	その他	0.77	0.81	0.76	0.78	0.83	0.97			その他	0.41	0.26	0.02	0.17	0.20	0.50	

四季NH4		京都府	大阪府	兵庫県		奈良県	和歌山県		四季EC		京都府	大阪府	兵庫県		奈良県	和歌山県	
				加古川	その他		和歌山	その他					加古川	その他		和歌山	その他
京都府		0.97							京都府		0.88						
大阪府		0.95	0.95						大阪府		0.87	0.86					
兵庫県	加古川市	0.89	0.91	0.97					兵庫県	加古川市	0.84	0.87	0.94				
	その他	0.83	0.86	0.89	0.84					その他	0.81	0.83	0.83	0.80			
奈良県		0.88	0.93	0.83	0.83				奈良県		0.86	0.82	0.72	0.71			
和歌山県	和歌山市	0.80	0.84	0.77	0.76	0.92	0.98		和歌山県	和歌山市	0.73	0.78	0.75	0.74	0.71	0.91	
	その他	0.71	0.77	0.71	0.72	0.84	0.97			その他	0.50	0.60	0.57	0.62	0.47	0.79	

四季OC		京都府	大阪府	兵庫県		奈良県	和歌山県	
				加古川	その他		和歌山	その他
京都府		0.92						
大阪府		0.87	0.92					
兵庫県	加古川市	0.84	0.88	0.96				
	その他	0.80	0.86	0.85	0.79			
奈良県		0.89	0.83	0.80	0.74			
和歌山県	和歌山市	0.72	0.85	0.78	0.78	0.67	0.92	
	その他	0.59	0.73	0.67	0.67	0.55	0.90	

図4.1.9 成分毎の近畿における県・市・地域間の相関係数の四季平均。

相関係数が0.9以上は赤、0.8以上は橙、0.7以上は黄、0.6以上は緑で示している。

春全成分		京都府	大阪府	兵庫県		奈良県	和歌山県		夏全成分		京都府	大阪府	兵庫県		奈良県	和歌山県		
				加古川	その他			和歌山	その他					加古川	その他		和歌山	その他
京都府		0.90								京都府		0.89						
大阪府		0.82	0.81							大阪府		0.83	0.80					
兵庫県	加古川市	0.75	0.78	0.91						兵庫県	加古川市	0.68	0.72	0.89				
	その他	0.69	0.71	0.77	0.65						その他	0.71	0.72	0.77	0.72			
奈良県		0.83	0.81	0.74	0.73					奈良県		0.70	0.69	0.71	0.69			
和歌山県	和歌山市	0.57	0.69	0.70	0.62	0.57	0.92			和歌山県	和歌山市	0.81	0.80	0.68	0.71	0.53	0.82	
	その他	0.56	0.57	0.63	0.58	0.33	0.74				その他	0.83	0.78	0.52	0.64	0.52	0.87	

秋全成分		京都府	大阪府	兵庫県	奈良県	和歌山県		冬全成分		京都府	大阪府	兵庫県	奈良県	和歌山県	
				加古川	その他		和歌山	その他				加古川	その他	和歌山	その他
京都府		0.92						京都府		0.96					
大阪府		0.86	0.85					大阪府		0.93	0.92				
兵庫県	加古川市	0.80	0.84	0.97				兵庫県	加古川市	0.90	0.89	0.96			
	その他	0.82	0.83	0.85	0.82			兵庫県	その他	0.89	0.89	0.89	0.86		
奈良県		0.85	0.86	0.86	0.79			奈良県		0.85	0.89	0.74	0.80		
和歌山県	和歌山市	0.80	0.84	0.84	0.82	0.87	0.92	和歌山県	和歌山市	0.61	0.67	0.45	0.56	0.86	0.95
	その他	0.63	0.69	0.75	0.71	0.69	0.83	和歌山県	その他	0.44	0.53	0.26	0.44	0.78	0.89

図4.1.10 季節毎の近畿における県・市・地域間の相関係数平均の全成分平均。

相関係数が0.9以上は赤、0.8以上は橙、0.7以上は黄、0.6以上は緑で示している。

2015四季九州SO4		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県	2015四季九州NO3		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県
		福岡市	その他						福岡市	その他			
福岡県	福岡市	0.95					福岡県	福岡市	0.62				
	その他	0.87	0.84					その他	0.60	0.60			
佐賀県		0.83	0.80				佐賀県		0.49	0.48			
熊本県		0.89	0.83	0.86	0.92		熊本県		0.34	0.33	0.24	0.61	
大分県		0.71	0.79	0.68	0.74	0.94	大分県		0.32	0.31	0.12	0.30	0.24

2015四季九州NH4		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県	2015四季九州EC		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県
		福岡市	その他						福岡市	その他			
福岡県	福岡市	0.93					福岡県	福岡市	0.85				
	その他	0.86	0.79					その他	0.75	0.69			
佐賀県		0.80	0.76				佐賀県		0.79	0.79			
熊本県		0.87	0.82	0.83	0.94		熊本県		0.54	0.57	0.68	0.70	
大分県		0.68	0.75	0.63	0.72	0.89	大分県		0.52	0.58	0.55	0.53	0.71

2015四季九州OC		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県
		福岡市	その他			
福岡県	福岡市	0.66				
	その他	0.70	0.71			
佐賀県		0.66	0.82			
熊本県		0.58	0.68	0.81	0.80	
大分県		0.42	0.60	0.54	0.56	0.55

図4. 1. 11 成分毎の九州北部における県・市・地域間の相関係数の四季平均。

相関係数が0.9以上は赤、0.8以上は橙、0.7以上は黄、0.6以上は緑で示している。

2015春九州全成分		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県	2015夏九州全成分		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県
		福岡市	その他						福岡市	その他			
福岡県	福岡市	0.85					福岡県	福岡市	0.56				
	その他	0.75	0.69					その他	0.47	0.50			
佐賀県		0.63	0.66				佐賀県		0.53	0.59			
熊本県		0.60	0.62	0.61	0.87		熊本県		0.43	0.48	0.65	0.61	
大分県		0.36	0.55	0.25	0.35		大分県		0.37	0.47	0.50	0.49	

2015秋九州全成分		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県	2015冬九州全成分		福岡県		佐賀県	熊本県	大分県
		福岡市	その他						福岡市	その他			
福岡県	福岡市	0.95					福岡県	福岡市	0.86				
	その他	0.91	0.85					その他	0.89	0.87			
佐賀県		0.80	0.77				佐賀県		0.90	0.89			
熊本県		0.75	0.73	0.67	0.84		熊本県		0.80	0.76	0.80	0.85	
大分県		0.68	0.68	0.60	0.68	0.53	大分県		0.71	0.73	0.67	0.78	0.80

図4. 1. 12 季節毎の九州北部における県・市・地域間の相関係数平均の全成分平均。

相関係数が0.9以上は赤、0.8以上は橙、0.7以上は黄、0.6以上は緑で示している。

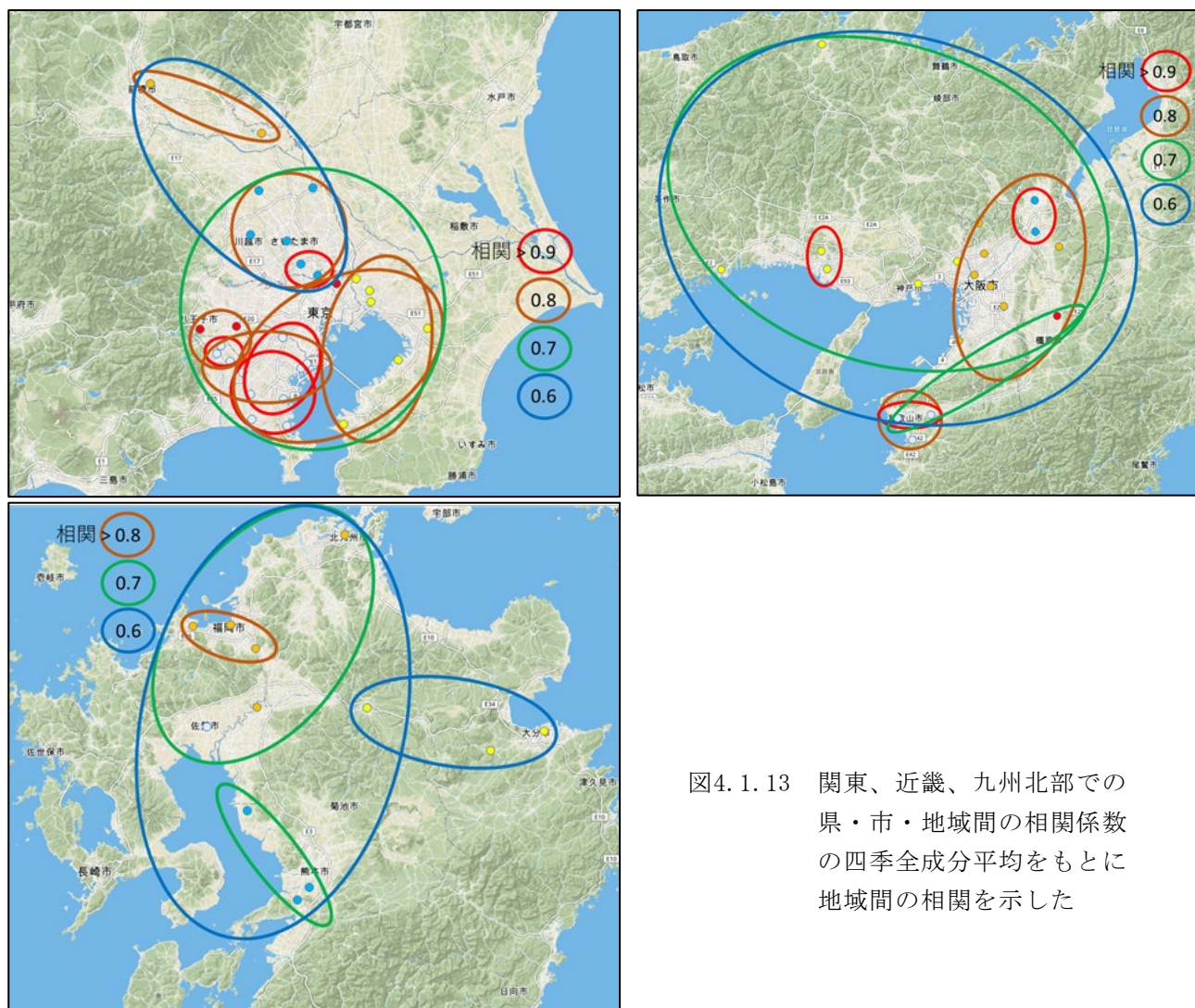


図4. 1. 13 関東、近畿、九州北部での
県・市・地域間の相関係数
の四季全成分平均をもとに
地域間の相関を示した

以上のように、対象とする成分や季節により個々に確認する必要があるが、都県程度の範囲を同一の領域とみなすことは可能であると考えられた。

② 福岡でのPM化学組成自動観測

2017年3月からACSA14を福岡大学理学部18号館に設置し、調整を行った後、観測を開始した。図4. 1. 14 には2018年1月から2月にかけてのACSA14の時系列データを示している。福岡市内の香椎局のPM_{2.5}データと比較したところ、両者の変動は同じであり、濃度もほぼ一致していた。2018年冬に同じく福岡大学理学部18号館に設置してあるAMSによる観測も行い、AMSとACSA14の結果を比較した。図4. 1. 15に硫酸イオン、硝酸イオンの比較を示す。硫酸イオンでは濃度が高いときにACSAの観測値が高い傾向があるが、AMSの方が10%程度高い濃度を観測した。硝酸イオンでは両者の濃度はほぼ一致しており、硫酸イオン、硝酸イオンとも相関が高く、両者の変動は同じであった。

ACSAの性能評価の目的で、茨城県つくば市の国立環境研究所構内で2017年12月から2018年4月にかけて、フィルター捕集による硫酸イオン、硝酸イオンの分析を行い、ACSA14の結果と比較した(図4. 1. 16)。硫酸イオンは、傾きはほぼ1であり、あまりばらつきはなかった。また、切片があるので低濃度で精度が落ちる可能性がある。これは比濁法(光散乱法)を用いているため低濃度では十分な散乱強度を得られない可能性が示唆された。硝酸イオンは、傾きが1.27でACSA14の濃度が高いが、一般的にフィルター捕集では硝酸アンモニウムは揮発すると言われており、この程度の誤差は許容範囲と思われる。

今回場所は異なるが、AMS、ACSA14、フィルター捕集イオン分析による硫酸イオン、硝酸イオンの観測値を比較し、それぞれ二者間で観測値が比較的良い一致を示した。このことからある程度の誤差はあ

るものの、ACSA14の観測結果は従来からの測定法と比較しても妥当な結果が得られていると考えられる。したがって、ACSA14の観測結果を疫学研究に活用することに大きな問題はないと思われる。

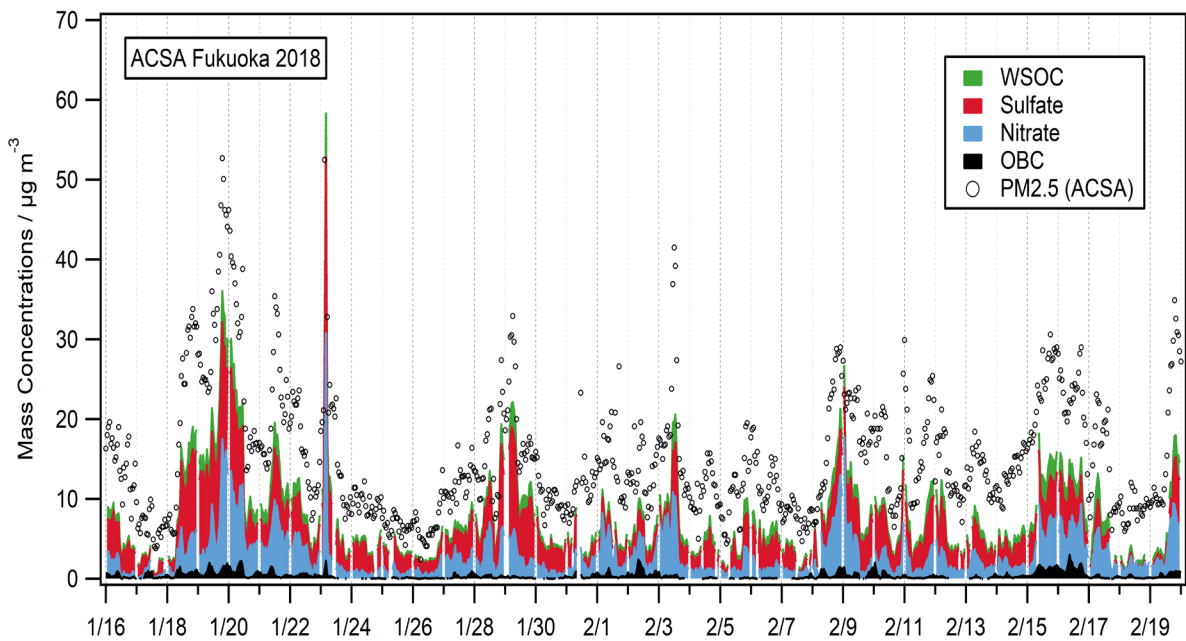


図4. 1. 14 福岡での観測例

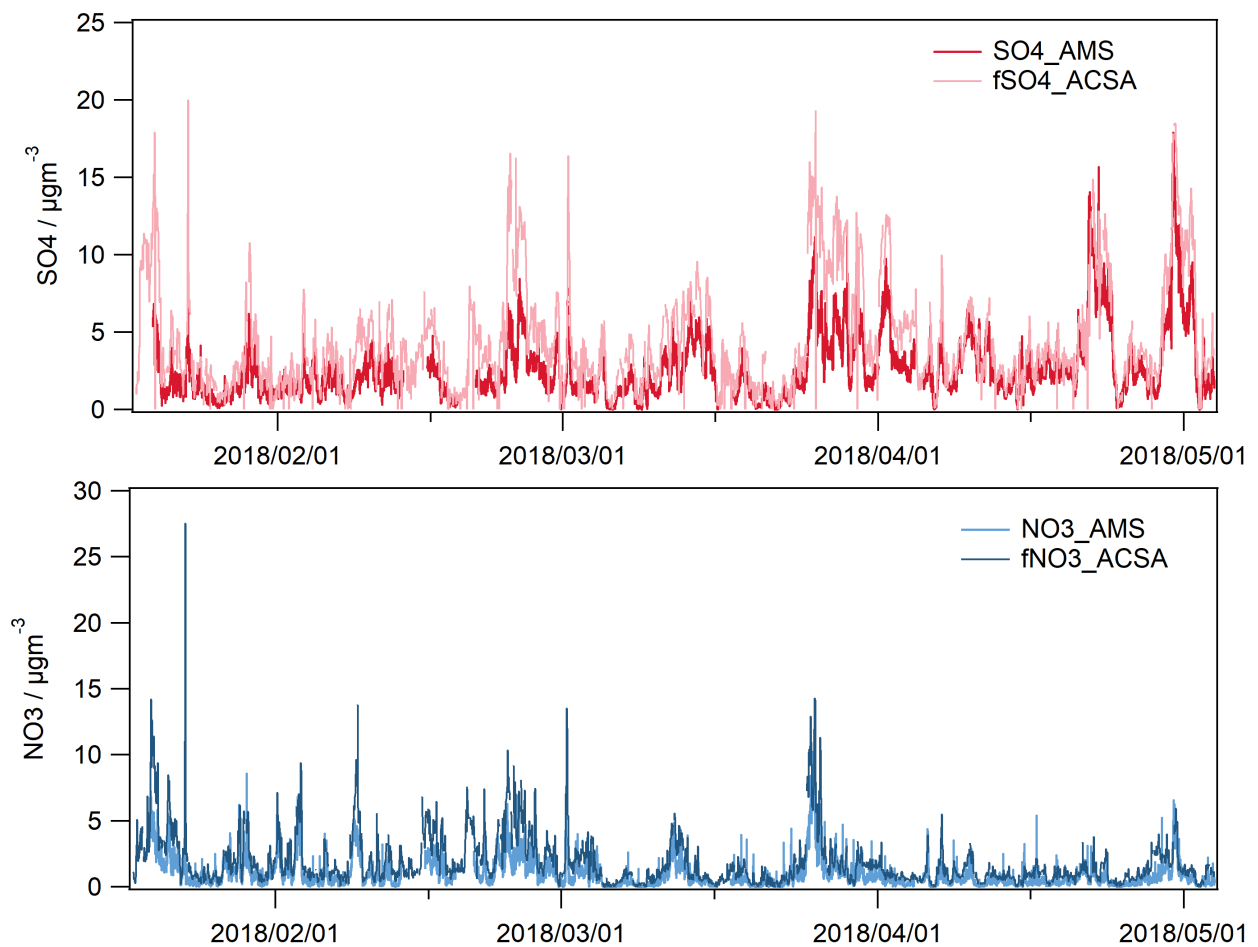


図4. 1. 15 AMSとACSA14の結果を比較した（福岡）

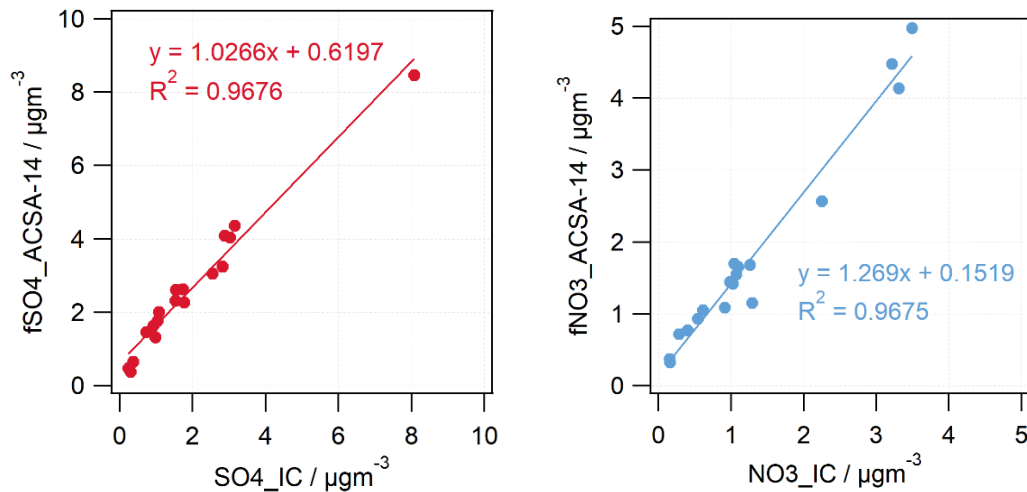


図4.1.16 ACSA14とフィルター捕集の比較(つくば)

③ 自動観測装置ACSA14の性能評価

我々は2017年からACSA14を福岡大学に設置し観測を開始した。環境省も同型機を福岡大学に設置したため、両者の比較を行った。その結果、PM_{2.5}質量濃度、OBC、硫酸イオン、硝酸イオン、水溶性有機物ともに良い一致を示した(図4.1.17)。だが、冬季の硫酸イオンデータでみられるように、ずれているところも見られる(図4.1.17 右下赤丸)。これは、環境省のACSA14の調整があまりうまくいっていなかったことがユーザズミーティングで判明した。このことから、ACSA14はきちんと調整をすればあまり機差がなく同じような観測データが得られると考えられる。

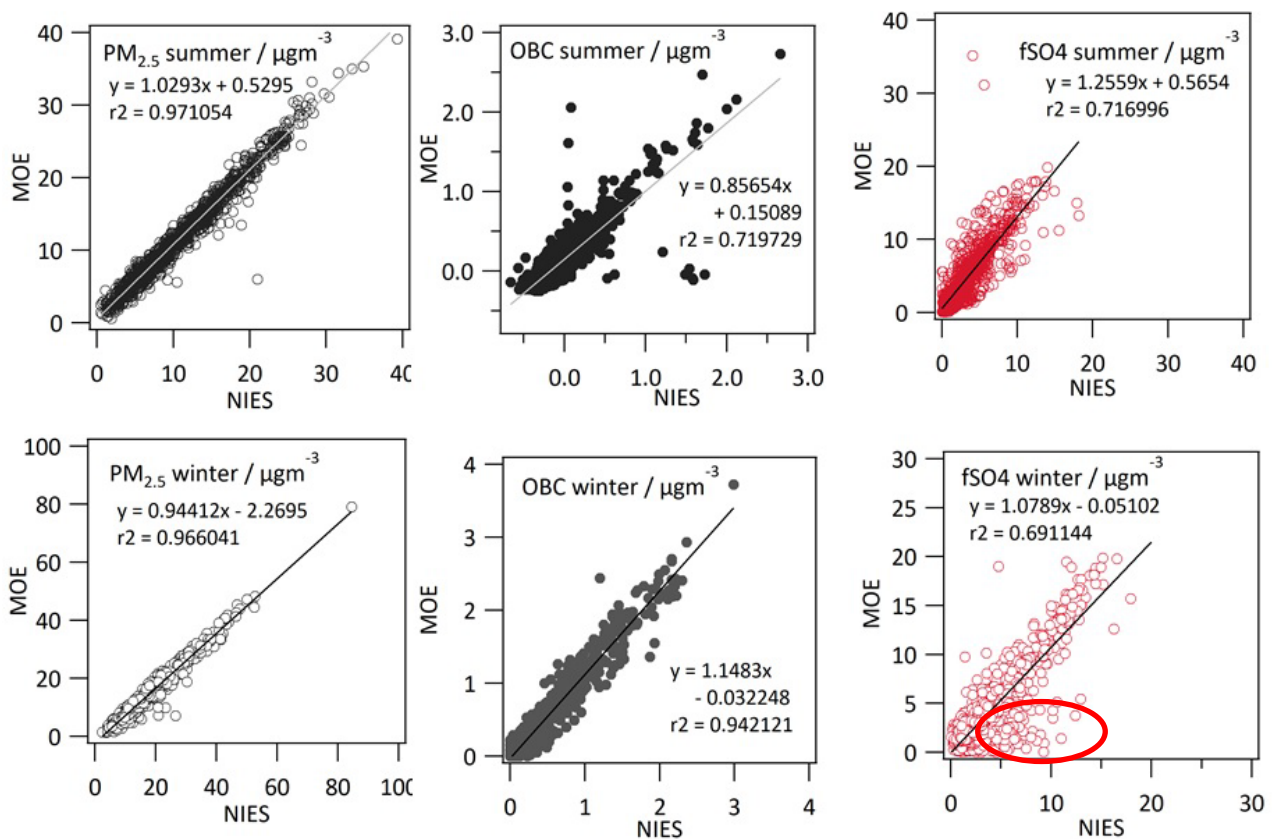


図4.1.17 福岡大学における2台のACSA14の比較

④ 自動観測装置ACSA14の性能評価とユーザーズミーティング

ACSAについては、環境省が全国に10台導入することもあり、メーカーとユーザー間の情報交換が必要と考え、高見が主導しユーザーズミーティングを2017年から開催した。例えば、2019年のACSAユーザーズミーティングは、第60回大気環境学会の前日に東京農工大学において開催し、ユーザー間の情報交換（トラブル事例、解析方法など）、及び、メーカーからのACSAの技術情報の提供を行った。参加者は33名で、九州大学、福岡大学、熊本大学、愛媛大学、兵庫医科大学、東京都環境科学研究所、ひょうご環境創造協会、埼玉県環境科学国際センター、日本環境衛生センター（ACAPも含む）、電力中央研究所、日本自動車研究所、国立環境研究所、産業技術総合研究所、紀本電子工業であった。

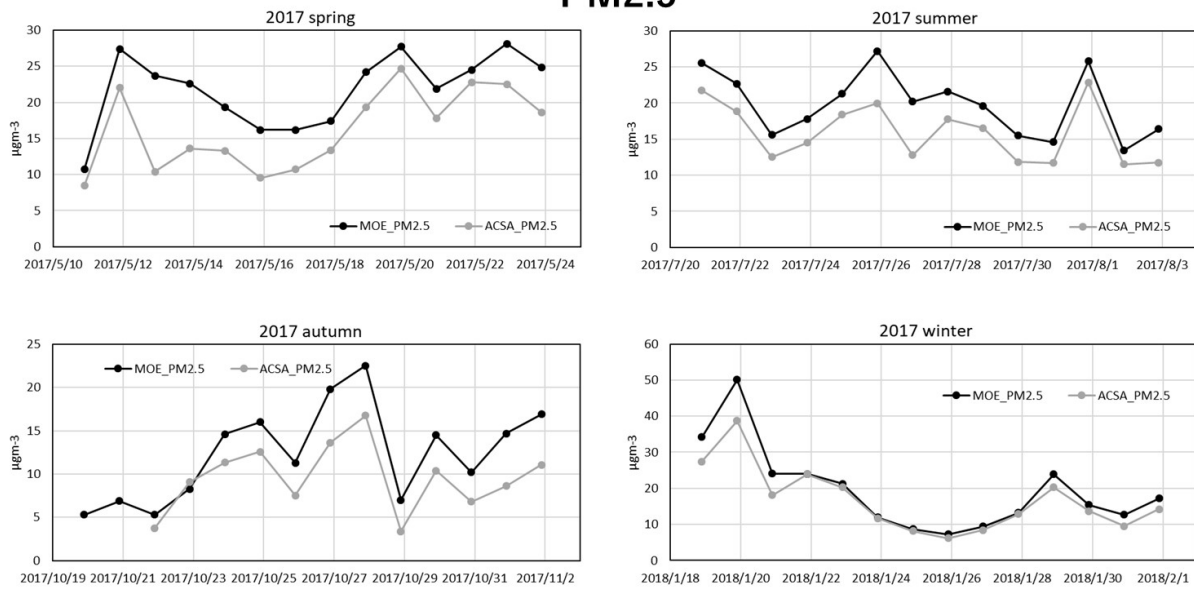
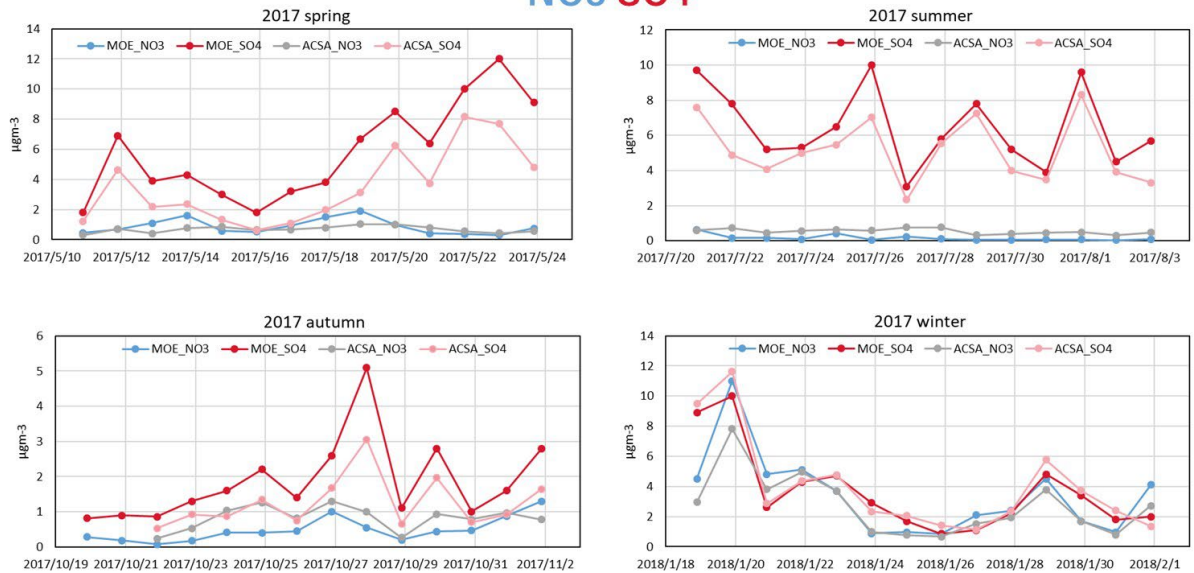
これまで開催してきた結果、各種装置の不具合がユーザーから出され、それに対しメーカーから改善策が提案された。一例では、硫酸イオン測定精度を上げるため、セルの攪拌子の改良がおこなわれた。また、これまでデータの取り扱いについては研究者の裁量に任されていたが、ユーザーとメーカーが意見を出し合い、共通のデータ処理フォーマットが作られた。これは環境省のACSA14データにも利用されている。さらに技術情報をメーカーに開示してもらい、硝酸イオン、水溶性有機物の測定方法についても理解が深まった。OBCについては以前から測定値の値付けが問題になっていたが、2019年のユーザーズミーティングで過去の経緯がメーカーから明らかにされ、ACSA14のOBCについて、濃度変動はおおむね正しいが、濃度の絶対値は不確実性が高いという結論が得られた。これは今後環境省が公開するデータにおいて注意書きとして付記されるべき結論である。（ACSA14のOBCはCOSMOSなど他機種とのOBCに比べ約6割程度の濃度である。また機種や測定地点によりこの値が変動するため、補正はできない。）

⑤ PM2.5化学組成分析観測に対する提言

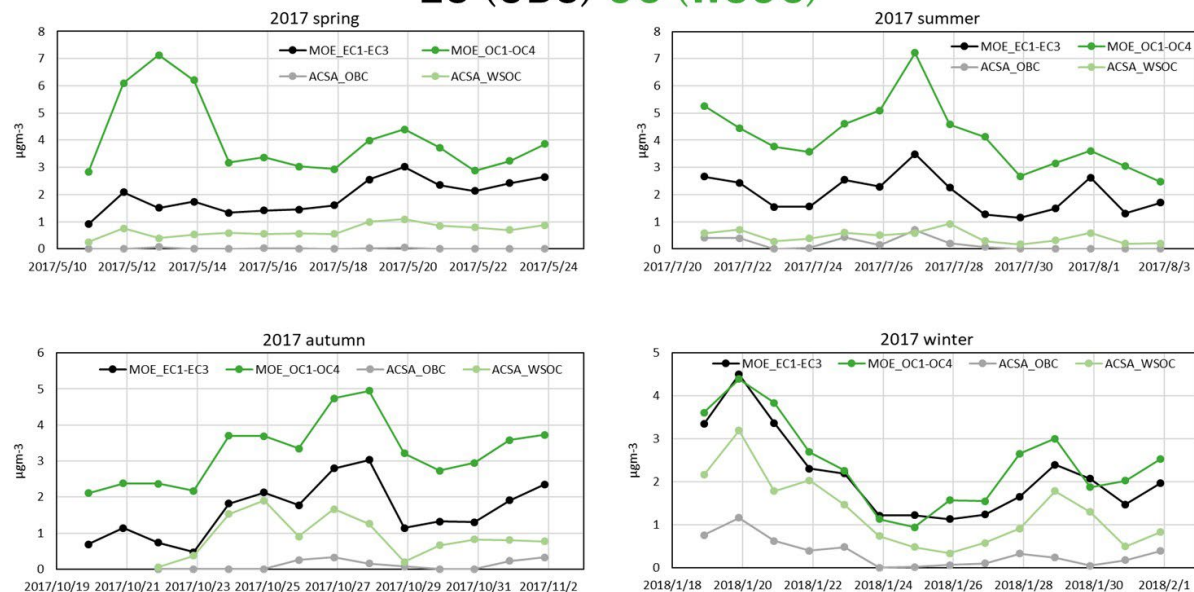
環境省と全国の地方自治体が行っている「環境省四季PM2.5化学組成データ」を活用して、疫学解析を行う方法を構築した。一方で、疫学解析においては代表性のある都市での長期連続観測が必要であることも明らかにした。

ACSA14の自動測定器や東京都のフィルター分析の1日値を用いた連続データ（「三都市PM化学組成データ」）は、観測年数が短く疫学解析を行っても統計学的に有意な結果にはなっていない。今後ACSA14の観測データは全国で10か所、そのうち都市部は札幌、東京、名古屋、大阪、福岡と測定場所は増える。しかしACSA14の測定項目は限定的であり、疫学調査に用いるには限界がある。一方「環境省四季PM2.5化学組成データ」は、毎年5月、7-8月、10-11月、1-2月と期間をほぼ合わせて全国の地方自治体関係者が2週間にわたってフィルター捕集を毎日行い、各種分析手法を用いて、イオン成分、炭素成分、金属成分を測定したものである。非常に精度は高く、また各種化学組成データがあるため非常に貴重ではあるが、年間で14日間×4季節＝56日間しかデータがないため、各都市での疫学解析は統計学的な有意性を確保するのが難しい。長期にわたる毎日の連続観測データが必要である。「環境省四季PM2.5化学組成データ」に関する観測については、同じような観測結果になるいくつかの地点は統廃合して観測地点数を減らす代わりに、例えば半年分や通年にするなど観測期間を長くするほうが疫学研究には非常に有用である。今後の大気汚染観測については目的に応じて十分な検討が必要である。

最後に、我々が福岡大学に設置したACSA14による観測データと福岡市役所における「環境省四季PM2.5化学組成データ」との比較をしたところ、PM2.5質量濃度、硫酸イオンや硝酸イオンについては測定濃度に多少のずれはあるものの日変動の挙動は一致することを確認した（図4.1.18）。EC（ACSAではOBC）、OC（ACSAではWSOC）については測定方法や測定成分の違いがあるので注意が必要である。

PM_{2.5}NO₃ SO₄

EC (OBC) OC (WSOC)

図4.1.18 環境省四季2週間PM_{2.5}化学組成データ（福岡市役所）とACSA-14（福岡大学）の比較

5. 本研究により得られた成果

サブテーマ①では、PM2.5が死亡や心原性病院外心停止に及ぼす短期曝露影響に関する疫学研究を推進した。主な成果は、PM2.5が死亡や病院外心停止に影響していたが、それらの関連性に明確な地域差は見られなかったことであり、研究開発目的をほぼ達成した。

（１）科学的意義

① PM2.5短期曝露が及ぼす死亡や心原性病院外心停止への影響について

全国規模でのデータが利用できる死亡と心原性病院外心停止データを収集しPM2.5との関連性にかかる疫学分析を実施した。死亡については100都市単位、病院外心原性心停止については47都道府県単位の影響推定値を統合した結果、PM2.5濃度 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり1.3%（95%信頼区間 = 0.9-1.6%）死亡が増え、1.6%（95%信頼区間 = 0.1-3.1%）心停止が増えることが示された。死亡と発症に近い病院外心停止とで一貫してPM2.5濃度と正の関連性を観察したことで、日本国内においてPM2.5短期曝露によって健康影響が生じているという現状を把握した。

② PM2.5の健康影響に係る都市間の違いについて

PM2.5短期曝露による健康影響に国内都市による違いがあるかを検討するため、全国規模のデータを利用して地域ごと（市単位、都道府県単位）にPM2.5と死亡および病院外心原性心停止との関連性の大きさを推計した。PM2.5短期曝露による推定値には都市間で多少なりとも違いはあったが、系統だって説明できるような要因を特定することは出来なかった。一方、サブテーマ3で検討したPM2.5と救急搬送に関してはその関連性について統計学的に検出される都市間の違いがあったので、今後さらに検討が必要であると思われる。

③ PM2.5の化学組成観測とその影響について

「環境省四季PM2.5化学組成データ」を利用し、領域内の化学成分データの相関解析などを行って疫学解析に使用が可能な濃度範囲が一定と考えられる地域範囲を特定した。

「環境省四季PM2.5化学組成データ」や「三都市PM化学組成データ」を利用して、PM2.5の主成分である有機炭素、黒色炭素（元素状炭素）、硝酸イオンと硫酸イオンが死亡に及ぼす影響を検討した。黒色炭素について死亡と正の関連性を示す傾向を認めた。これまで化学組成に関する短期曝露健康影響の国内知見はほとんどなかった（Ueda K et al. J Epidemiol. 2016;26:249-57）こともあり、データの蓄積を待って検証していく必要があると考えている。

（２）環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

環境省の微小粒子状物質等専門委員会（第9回 平成31年3月25日（月））の中で本課題の研究成果が紹介された（資料5 「PM2.5の健康影響に関する近年の科学的知見について」の中に採用された）。

<行政が活用することが見込まれる成果>

環境省と地方自治体の環境研究所などが各季節（四季）それぞれ2週間のPM2.5化学組成観測を行った公開データ「環境省四季PM2.5化学組成データ」を利用し、領域内の化学成分データの相関解析などを行って疫学解析に使用が可能な濃度範囲が一定と考えられる地域範囲を特定した。その結果に基づき、「環境省四季PM2.5化学組成データ」の観測については、同じような観測結果になるいくつかの地点は統廃合し観測地点数を減らす代わりに、観測の期間を増やす方が疫学研究には有用である。一方で、地方環境研究所の観測レベルの維持や人材育成という意味では、ある程度の重複はあっても複数地点で観測を継続する意義はあると考える。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況

(1) 誌上発表

<論文(査読あり)>

- 1) A. Yoshino, A. Takami, K. Misawa, M. Hayashi, K. Hara, C. Nishita, N. Kaneyasu, T. Seto and S. Hatakeyama: Proceedings of the 20th International Conference on Nucleation and Atmospheric Aerosols, PS1-36 (2017), Analysis of aerosol chemical composition measured at urban and rural sites in Japan.
- 2) T. Michikawa, K. Ueda, A. Takami, S. Sugata, A. Yoshino, H. Nitta and S. Yamazaki: J. Epidemiol, 29:471-477 (2019), Japanese nationwide study on the association between short-term exposure to particulate matter and mortality.
- 3) S. Kojima, T. Michikawa, K. Matsui, H. Ogawa, S. Yamazaki, H. Nitta, A. Takami, K. Ueda, Y. Tahara, N. Yonemoto, H. Nonogi, K. Nagao, T. Ikeda, N. Sato, H. Tsutsui and for the Japanese Circulation Society with Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group: JAMA. Netw. Open, 3:e203043 (2020), Association of fine particulate matter exposure with bystander-witnessed out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin in Japan.

<その他誌上発表(査読なし)>

- 1) 道川武紘：微小粒子状物質の短期曝露による健康影響：クリーンテクノロジー、29, 3, 40-42 (2019)
- 2) 高見昭憲、吉野彩子：大気汚染とPM2.5：現代化学、577, 52-55 (2019)
- 3) 高見昭憲：大気環境の辞典 大気環境学会編 「越境大気汚染による大気環境影響」 P16-17 (2019)

(2) 口頭発表(学会等)

- 1) 新田裕史：第76回日本公衆衛生学会 (2017)
特別講演9「大気汚染による健康リスクの現状と低減への課題」
- 2) 山崎新, 道川武紘, 新田裕史, 高見昭憲：第76回日本公衆衛生学会 (2017)
一般演題「PM2.5の成分濃度と心原性の病院外心停止との関連性」
- 3) A. Yoshino, A. Takami, K. Misawa, M. Hayashi, K. Hara, C. Nishita, N. Kaneyasu, T. Seto, S. Hatakeyama: The 20th International Conference on Nucleation and Atmospheric Aerosols (2017)
一般演題「Analysis of aerosol chemical composition measured at urban and rural sites in Japan」
- 4) 高見昭憲, 高橋里美, 吉野彩子：第58回大気環境学会年会 (2017)
一般演題「つくばにおけるACSA-14を用いた大気中PM2.5の化学組成分析」
- 5) 吉野彩子, 高見昭憲, 三澤健太郎, 小島知子, 原圭一郎, 西田千春, 林政彦, 兼保直樹, 畠山史郎, 山本重一, 鶴野伊津志：第58回大気環境学会年会 (2017)
一般演題「福岡および熊本における大気中微小粒子状物質の化学成分の観測」

- 6) A. Takami, A. Yoshino: International Symposium on continuously improvement of air quality: science, technology and policy, 2017 annual meeting of Association of Atmospheric Environment, Chinese Society for Environmental Sciences (2017)
招待講演「Simultaneous measurements of aerosol chemical composition at three sites in Japan」
- 7) 新田裕史：第28回日本疫学会（2018）
シンポジウム「疫学研究の行政政策、診療ガイドラインへの応用」
- 8) 道川武紘, 上田佳代, 高見昭憲, 菅田誠治, 吉野彩子, 新田裕史, 山崎新：第28回日本疫学会（2018）
一般演題「日本の100都市における微小粒子状物質（PM_{2.5}）の短期曝露と死亡との関連」
- 9) 道川武紘, 上田佳代, 高見昭憲, 菅田誠治, 吉野彩子, 新田裕史, 山崎新：第88回日本衛生学会(2018)
一般演題「日本の主要都市における粗大粒子短期曝露と死亡の関連性についての検討」
- 10) 高見昭憲, 小島淳, 道川武紘, 上田佳代, 吉野彩子, 三澤健太郎, 小島知子, 坂本哲夫, 畠山史郎, 新田裕史, 小川久雄：第35回エアロゾル科学・技術研究討論会（2018）
シンポジウム「エアロゾルと健康影響との関連を探る、粒子の化学組成と健康影響—推進費研究の紹介—」
- 11) 山崎新, 道川武紘, 新田裕史, 吉野彩子, 高見昭憲：第35回エアロゾル科学・技術研究討論会（2018）
シンポジウム「エアロゾルと健康影響との関連を探る、PM_{2.5}の成分濃度と心原性の病院外心停止との関連性。」
- 12) 高見昭憲, 小島淳, 道川武紘, 上田佳代, 吉野彩子, 三澤健太郎, 小島知子, 坂本哲夫, 畠山史郎, 新田裕史, 小川久雄：第59回大気環境学会（2018）
シンポジウム「越境粒子状物質の健康影響、黄砂など粒子状物質が循環器疾患に及ぼす短期曝露影響に関する研究」
- 13) 吉野彩子, 高見昭憲, 原圭一郎, 西田千春, 林政彦, 兼保直樹, 畠山史郎：第59回大気環境学会（2018）
一般演題「長崎県福江島および福岡県福岡市におけるエアロゾル化学組成の変動について」
- 14) 西橋政秀, 高橋里美, 吉野彩子, 高見昭憲, 向井人史：第59回大気環境学会（2018）
一般演題「つくばにおけるACSA-14の並行試験」
- 15) A. Yoshino, A. Takami, M. Hayashi, C. Nishita, K. Hara, N. Kaneyasu: 2018 Joint 14th iCACGP Quadrennial Symposium and 15th IGAC Science Conference. Takamatsu, Japan, 2018.
一般演題「Variation of particle numbers in the urban area for winter period, Japan.」
- 16) T. Michikawa, K. Ueda, A. Takami, S. Sugata, A. Yoshino, H. Nitta, S. Yamazaki: ISES-ISEE 2018 Joint Annual Meeting. Ottawa, Canada, 2018.
一般演題「Short-term exposure to ozone and all-cause mortality in 95 highly-populated Japanese cities」
- 17) 道川武紘, 高見昭憲, 吉野彩子, 菅田誠治, 上田佳代, 齊藤伸治, 星純也, 新田裕史, 山崎新：第89回日本衛生学会（2019）
一般演題「東京における微小粒子状物質化学成分と死亡との関連性について」
- 18) T. Michikawa, A. Takami, A. Yoshino, S. Sugata, K. Ueda, S. Saito, J. Hoshi, H. Nitta, S. Yamazaki: The 31st Annual Conference of the International Society for Environmental Epidemiology. Utrecht, Netherland, 2019.
一般演題「Non-accidental mortality risk of short-term exposure to fine particulate matter and its components in Tokyo」

- 19) S. Kojima, T. Michikawa, K. Matsui, H. Ogawa, S. Yamazaki, H. Nitta, A. Takami, K. Ueda, Y. Tahara, N. Yonemoto, H. Nonogi, K. Nagao, T. Ikeda, N. Sato, H. Tsutsui : American Heart Association, Scientific Sessions 2019. Phyladelphia, USA, 2019.
一般演題「Particulate matter and out-of-hospital cardiac arrest of cardiac origin in the nationwide registry in Japan」
- 20) A. Yoshino, A. Takami, M. Hayashi, K. Hara, C. Nishita-Hara, I. Uno: European Aerosol Conference 2019, Gothenburg, Sweden, 2019.
一般演題「Variation of aerosol chemical composition and its relation to the trans-boundary air pollution in Japan.」
- 21) 吉野彩子、高見昭憲、林政彦、原圭一郎、西田千春、鶴野伊津志：第60会大気環境学会（2019）
一般演題「長崎県福江島における近年のエアロゾル化学成分の変化」
- 22) 道川武紘、高見昭憲、菅田誠治、吉野彩子、上田佳代、新田裕史、山崎新：第30回日本疫学会（2020）
一般演題「微小粒子状物質（PM_{2.5}）の短期曝露影響：環境省四季PM_{2.5}化学組成と死亡との関連性について」

（３）知的財産権

特に記載すべき事項はない。

（４）「国民との科学・技術対話」の実施

- 1) 国立研究開発法人国立環境研究所 春の環境講座「PM_{2.5}って健康に影響しているの」（主催：国立研究開発法人国立環境研究所、平成29年4月22日、研究所内、観客約30人）にて講演
- 2) 国立研究開発法人国立環境研究所 夏の一般公開（主催：国立研究開発法人国立環境研究所、平成29年7月22日、平成30年7月21日、令和元年7月20日、来場した約100人）にて研究紹介を行った。
- 3) 日本エアロゾル学会主催の市民講座「大気エアロゾルの環境管理・改善に関する研究最前線」にて、市民向け講演を行った。（平成30年8月2日（木）名古屋大、来場者約80人）
- 4) 国立研究開発法人国立環境研究所 公開シンポジウム（主催：国立研究開発法人国立環境研究所 令和元年6月14日北九州、同6月21日東京 来場者はそれぞれ約200人と600人）にて研究紹介を行った。
- 5) 福岡県立小倉高校（スーパーサイエンスハイスクール、ふくおかスーパーハイスクール指定校）科学クラブの高校生10名に対し、大気汚染に関する談話を行った（2019年6月13日）。
- 6) 環境の総合展示会「エコプロ2019」において研究紹介パネルを展示した（2019年12月5～7日）
- 7) 長野県伊那北高校の1、2年生13名に対し越境大気汚染に関する講義をした（2020年2月26日）。
- 8) 令和2年（2020年）2月発行の国立環境研究所ニュース（38巻6号）に特集記事を掲載した。

（５）マスコミ等への公表・報道等

- 1) 4/18（土）報道解禁としてPM_{2.5}と院外心停止の関連性に係る研究内容を伝えるプレスリリース「PM_{2.5}濃度上昇が心停止の発生に影響？ ～日本全国規模の人を対象とした疫学研究の成果～」を行った。

(6) その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

- 1) Q. Di, L. Dai, Y. Wang, et al: JAMA, 318:2446-2456 (2017), Association of short-term exposure to air pollution with mortality in older adults.
- 2) E. Samoli, M. Stafoggia, S. Rodopoulou, et al: Environ. Health. Perspect, 121:932-938 (2013), Associations between fine and coarse particles and mortality in Mediterranean cities: Results from the MED-PARTICLES Project.
- 3) R. Chen, P. Yin, X. Meng, et al: Am. J. Respir. Crit. Care. Med, 196:73-81 (2017), Fine particulate air pollution and daily mortality. A nationwide analysis in 272 Chinese cities.
- 4) K. Ueda, M. Yamagami, F. Ikemori, et al: J. Epidemiol, 26:249-257 (2016), Associations between fine particulate matter components and daily mortality in Nagoya, Japan.
- 5) S. Achilleos, M. A. Kioumourtzoglou, C. D. We, et al: Environ. Int, 109:89-100 (2017), Acute effects of fine particulate matter constituents on mortality: A systematic review and meta-regression analysis.

Ⅱ－２ 粒子状物質の大気曝露と脳卒中に関する研究

九州大学大学院医学研究院

医療経営・管理学講座

病態機能内科学講座

鴨打正浩・松尾 龍

北園孝成

平成29年度～令和元年度研究経費（累計額）：3,042千円（研究経費は間接経費を含む）

（平成29年度：1,170千円、平成30年度：702千円、令和元年度：1,170千円）

〔要旨〕

近年、微小粒子状物質の短期曝露が脳卒中を含む循環器疾患の発症を増加させることが報告されているが、本邦における報告は少ない。我々は福岡県における脳卒中患者登録研究を行い、微小粒子状物質の短期曝露が脳梗塞の発症に有意に関連していることを明らかにした。特にアテローム血栓性脳梗塞においては発症が有意に増加していた。高感受性集団の分析では、とくに高齢者、男性、喫煙者の集団で脳梗塞発症との関連がみられ、注意が必要と考えられた。

PM2.5濃度の上昇に対して脳梗塞発症増加率の推定値は上昇する傾向を認めたため、発症当日と前日の粒子状物質に含まれる成分（OBC、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} ）の平均濃度と脳梗塞発症については検討を行ったが、各成分と脳梗塞発症とに明らかな関連性は認めなかった。ただし測定期間が限られており、今後さらにサンプル数を増やした検討が必要と考えられた。

〔キーワード〕

PM2.5、脳卒中、脳梗塞、高感受性集団、化学組成

1. はじめに

脳卒中は、わが国において死亡原因の第3位、要介護となる原因疾患の第2位を占めている。その発症は国民の生命を脅かすだけでなく、脳卒中発症後の後遺症は本人のみならず家族のQuality of Life（QOL：生活の質）をも低下させる。わが国の平均寿命は世界でもトップクラスにあるが、健康寿命との差は依然として縮まらず、健康寿命の延伸はわが国において最優先の健康課題の一つである。そこで健康寿命を損なう主たる原因疾患である脳卒中を含む循環器疾患の予防に対しては、一層の取り組みが求められている。

2018年12月には、「健康寿命の延伸等を図るための脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る対策に関する基本法」いわゆる、脳卒中・循環器病対策基本法が成立した。同法は、脳卒中や心筋梗塞などの循環器病の予防推進と、迅速かつ適切な治療体制の整備を進めることで、人々の健康寿命を延ばし、医療・介護費の負担軽減を図ることを目的としており、官民一体と取り組む体制が整いつつある。脳卒中・循環器病対策基本法の基本理念の一つが、予防と発症時の適切な対応に関する啓発である。これまでも脳卒中の予防の重要性が指摘され、生活習慣病対策を中心に啓発活動が行われてきた。さらに特に高血圧を主とする生活習慣病治療の進歩により、脳卒中のなかでも脳出血患者は減少しているが、一方で脳梗塞患者は高齢化とともに増加しており、生活習慣病の対策のみで発症予防は必ずしも十分とはいえない。

近年、大気汚染等の環境因子が脳卒中を含む循環器疾患の発症の誘因となる可能性が示されており

¹⁾、循環器疾患予防の観点からも注目されている。大気物質の中でも、とくに微小粒子状物質

(PM2.5)は、健康影響の一つとして短期的にも長期的にも脳卒中発症リスクを高める危険性があるのではないかと国内外で指摘されるようになってきている²⁾³⁾。

そこで、本邦における粒子状物質と脳卒中の関連を評価すべく、本研究を行うこととした。

2. 研究開発目的

福岡県内の既存のFSRデータを整備するとともに患者登録を継続しFSRデータを蓄積する。脳卒中の発症、入院などのデータをサブテーマ①（Ⅱ-1）で収集したPM2.5や粗大粒子の曝露データと結合し、脳卒中に対する短期曝露影響を統計的に評価する。さらに、患者の属性などを用いて高感受性集団について特定する。

3. 研究開発方法

本研究は、多施設共同疾患コホートである福岡脳卒中データベース研究（Fukuoka Stroke Registry: FSR）と共同で検討を行った（図3.2.1）。FSRはわが国における代表的な脳卒中コホートであり、福岡県内の7つの脳卒中専門病院、九州大学病院（福岡市）、九州医療センター（福岡市）、福岡赤十字病院（福岡市）、福岡東医療センター（古賀市）、聖マリア病院（久留米市）、製鉄記念八幡病院（北九州市）、九州労災病院（北九州市）で構成されている。同参加施設において発症7日以内の脳卒中と診断された入院患者を2007年6月から2019年9月まで登録し、登録患者総数は2万人を超えている。データベースには、性、年齢、危険因子情報などの患者基本情報、脳卒中発症日や脳卒中分類、重症度などの臨床情報、入院前の治療情報、入院中の治療情報、転帰などの詳細な情報が収集されている。

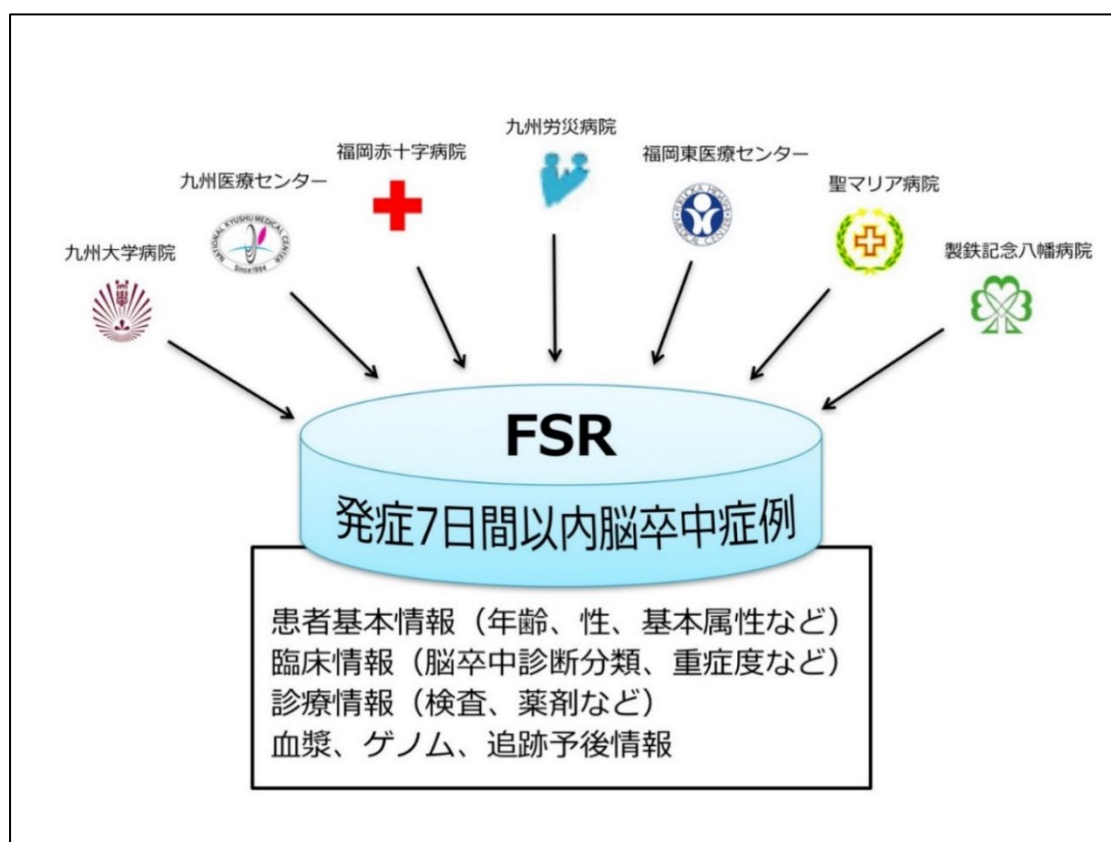


図3.2.1 福岡脳卒中データベース研究（Fukuoka Stroke Registry:FSR）

脳卒中は、虚血性脳卒中である脳梗塞、出血性脳卒中である脳出血とくも膜下出血の、大きく3つに分類される（図3.2.2）。脳梗塞は、動脈硬化や心房細動を原因として動脈が閉塞することによって生じる。脳出血は、高血圧等により血管が破綻することによって生じ、くも膜下出血は動脈瘤の破裂によるに生じる。このように、原因、病態が異なるため、その後の治療方針も診断により大きく異なり、脳梗塞では発症早期の再開通を目的とした血管内治療や脳保護を主とする内科的治療、脳出血では進行予防あるいは救命のための血腫除去術など外科的治療、くも膜下出血では再破裂を予防するための外科的治療が行われることが多い。また、わが国においては、以前は高血圧に伴う脳出血が多かったが、近年は高血圧治療の進歩により脳出血が減少する一方で、食生活の欧米化と糖尿病を含む代謝疾患の増加に伴い、脳梗塞が増加し、現在では脳卒中の7-8割を脳梗塞が占めている。そのため、本研究では脳梗塞を対象とした。

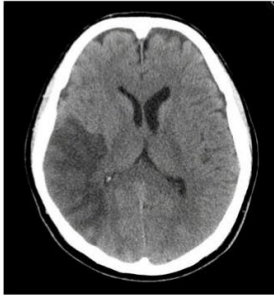
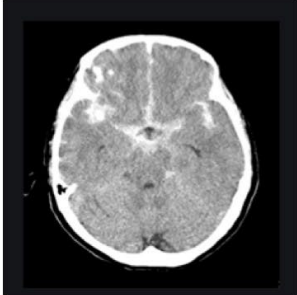
	脳梗塞	脳内出血	くも膜下出血
			
原因	動脈硬化、心房細動	高血圧	動脈瘤
病態	血管の閉塞	血管の破綻	動脈瘤の破裂
治療	内科治療 (脳保護) 血管内治療 (再開通)	内科治療 外科治療 (進行予防/救命)	内科治療 外科治療 (再破裂予防)

図3.2.2 脳卒中の臨床分類

脳梗塞は、その機序により大きく3つの臨床病型に分類される（図3.2.3）。アテローム血栓性脳梗塞は、頸動脈や頭蓋内血管に生じた動脈硬化を基盤とした血管病変を原因とし、機序としても、血栓性機序、塞栓性機序、血行力学性機序のいずれでも生じる。一般に男性に多く、高血圧、糖尿病、喫煙など生活習慣病のリスクを合併していることが多い。心原性脳塞栓は、心内栓子を原因とした塞栓性機序によって生じる。心内血栓は、不整脈とくに心房細動によって生じることが知られている。臨床的には、突発発症、重症例であることが多く、高齢女性に多いこともその特徴である。ラクナ梗塞は、穿通枝領域の脳内微小血管に生じる小さい梗塞であり、多くは血栓性機序による。男性に多く、一般には軽症である。本研究では、粒子状物質の脳梗塞発症への影響を機序からも検討するべく、臨床病型別にも解析を行うこととした。

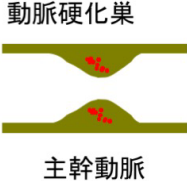
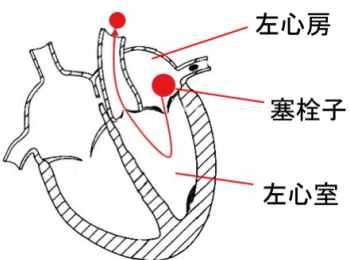
	アテローム血栓性脳梗塞	心原性脳塞栓	ラクナ梗塞
原因特徴	動脈硬化を原因とする	不整脈などによる心内塞栓子を原因とする 大きな梗塞が多い	動脈硬化を原因とする 微小血管(穿通枝)の梗塞 小さい梗塞が多い
機序	血栓性 塞栓性 血行力学性	塞栓性	血栓性
病態			

図3. 2. 3 脳卒中の臨床分類

大気汚染物質の質量濃度と脳梗塞発症の関連に関する検討では、2011～2016年度にFSR参加施設において入院加療された急性期脳梗塞患者8911例のうち、環境測定データが存在しない期間中の登録患者1534名、さらに年齢20歳未満、院内発症、発症前日常生活非自立(modified Rankin Scale[mRS]=4, 5)の各除外基準を満たす667名を除外し、6710名を最終解析対象者とした(図3. 2. 4内の①)。

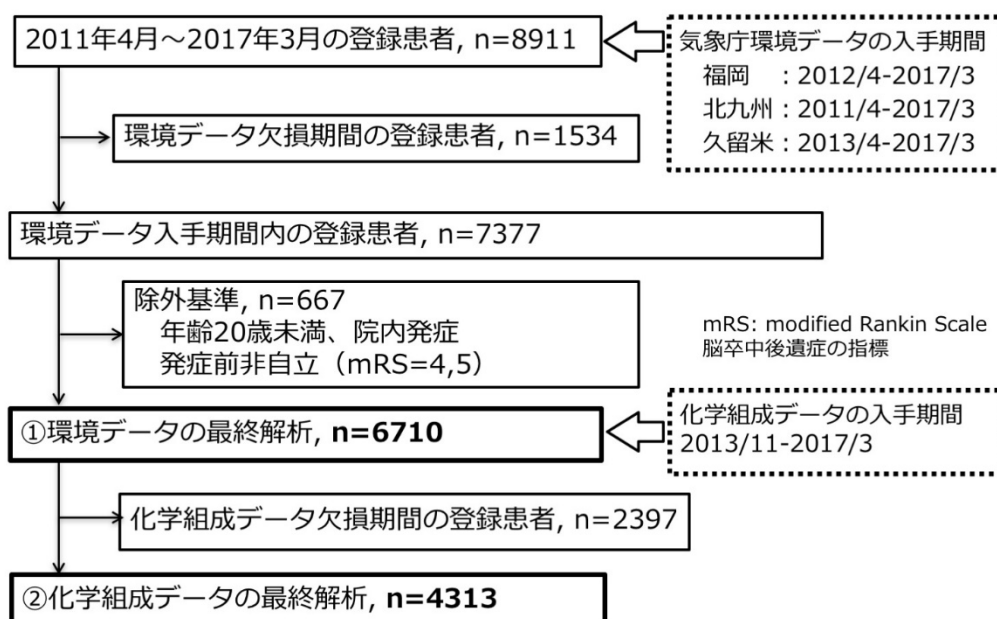


図3. 2. 4 患者選択

粒子状物質としては、Suspended PM (SPM)、PM2.5の測定値を用いた。SPM、PM2.5、共存汚染物質 (NO_2 、 SO_2 、 O_3) の濃度は国立環境研究所の環境数値データベースの中から、福岡市、北九州市、久留米市にある一般環境大気測定局のデータを用いた (図3.2.5)。気温、湿度は気象庁の観測データを用いた。

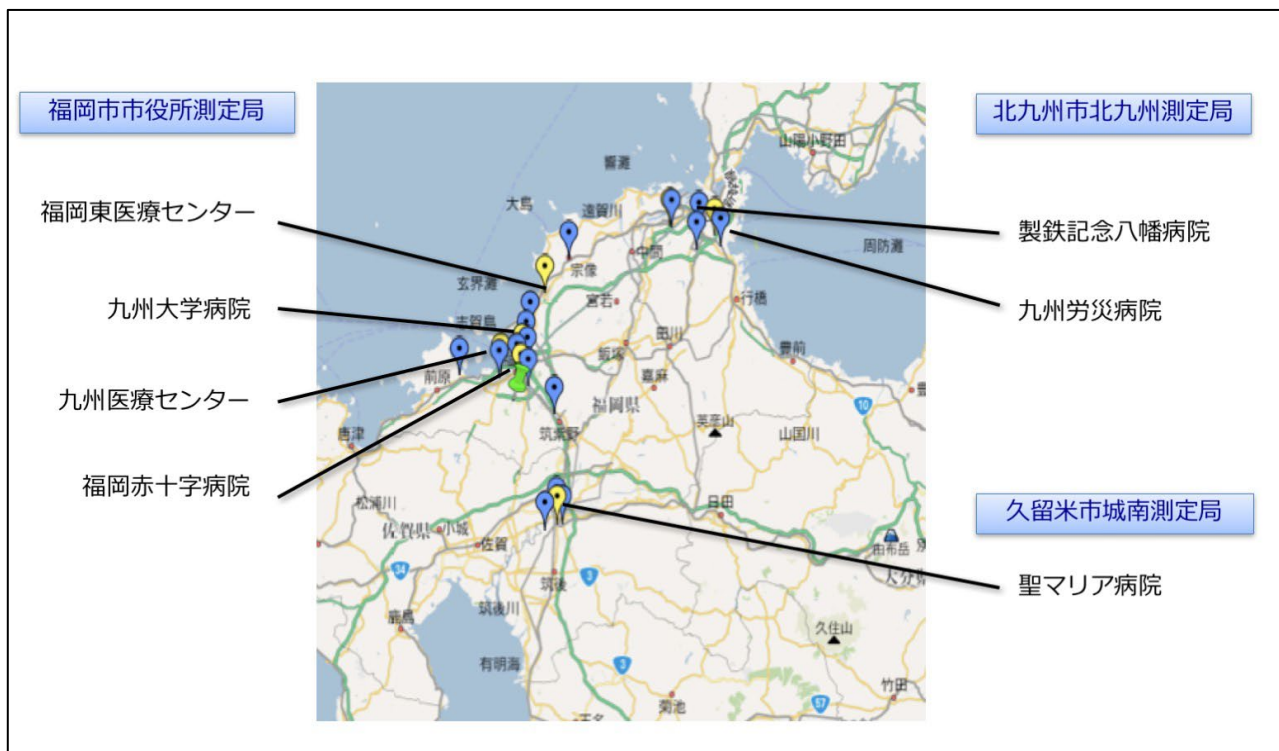


図3.2.5 一般環境測定局とFSR関連施設

統計解析は、時間層化ケースクロスオーバーデザインを用いて、条件付ロジスティック回帰分析を行い、脳梗塞発症当日および前日の粒子状物質の平均濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対するオッズ比と増加率 (= (オッズ比 - 1) $\times$ 100) を推計した。多変量調整は、気温、湿度、インフルエンザ流行の各因子を用いて行った。粗大粒子 (Coarse PM [CPM]) はSPMとPM2.5の差を用いて同様に検討した。それぞれの粒子状物質において、気温や共存汚染物質が脳梗塞発症に影響を与える可能性を考え、気温、共存汚染物質 (NO_2 、 SO_2 、 O_3) で調整するモデル、さらにPM2.5の脳梗塞発症の関連にCPMが与える影響についてもCPMを加えたモデルで検討した。

PM2.5濃度と脳梗塞発症の関連については、臨床病型別 (心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他)、さらには年齢 (75歳以上、未満)、性、高血圧、脂質異常、糖尿病、心房細動、喫煙、居住地 (福岡地区、福岡地区以外)、季節 (暖期5-10月、寒期11-4月)、黄砂飛来時期 (少ない時期6-9月、多い時期10-5月) の各群間で層別解析を行い、高感受性集団の同定を試みた。

粒子状物質の成分濃度と脳梗塞発症の関連についても同様の検討を行った。対象は前述の最終分析対象者6710名のうち、成分濃度の測定値がない期間に登録された患者を除いた4313例とした (図3.2.4内の②)。環境データとしては、九州大学応用力学研究所 (2014/9/10~12/15、2016/3/29~2017年4月末) 及び直線距離3kmほどの福岡県保健環境研究所 (2013/10/25~2014/9/9、2014/12/16~2016/3/28) にてACSAを用いてPM2.5、PM10を測定するとともに、粒子状物質の成分濃度として、EC (OBC)、硝酸イオン (NO_3^-)、硫酸イオン (SO_4^{2-}) を測定した。粗大粒子 (Coarse PM [CPM]) はPM10とPM2.5の差を用いた。成分それぞれの一日平均濃度を算出し、時間層化ケースクロスオーバーデザインを用いた解析を行った。

4. 結果及び考察

4. 1. 結果

各環境因子の基本統計量を表4.2.1に示す。SPMの質量濃度は、平均値（標準偏差）25.1(13.2) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位）22.5(15.9-31.2) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、微小粒子PM2.5の質量濃度は、平均値（標準偏差）19.2(9.7) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位）17.4(12.1-24.1) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。粗大粒子CPMの濃度は、SPM濃度とPM2.5濃度の差と定義した。CPMの質量濃度は、平均（標準偏差）値5.97(6.38) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位）5.21(2.54-8.33) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

共存汚染物質である、NO₂、SO₂、Ox (ppb) はそれぞれ平均（標準偏差）値が14.2(6.2)、2.03(1.45)、41.1(14.8)であり、中央値（四分位）はそれぞれ13.6(9.5-18.0)、1.75(1.04-2.71)、39.4(30.9-50.1)であった。気象については、温度の平均は17.5（標準偏差7.8）℃、湿度は平均69.5（標準偏差12.8）％であった。

表4.2.1 環境因子の統計量

	平均値	標準偏差	パーセンタイル		
			25%値	50%値	75%値
SPM ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	25.1	13.2	15.9	22.5	31.2
PM2.5($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	19.2	9.7	12.1	17.4	24.1
CPM($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	5.97	6.38	2.54	5.21	8.33
NO₂ (ppb)	14.2	6.2	9.5	13.6	18
SO₂ (ppb)	2.03	1.45	1.04	1.75	2.71
Ox (ppb)*	41.1	14.8	30.9	39.4	50.1
温度 (℃)	17.5	7.8	10.4	18.1	23.9
湿度 (%)	69.5	12.8	60	69	79

* 最大8時間濃度平均

表4.2.2に対象患者の臨床基本背景を示す。最終解析対象者6710名の平成年齢（標準偏差）は72.4歳（12.4）で、女性が38.6％を占めた。危険因子の保有率は、高血圧80.5％、糖尿病31.1％、脂質異常56.9％、心房細動23.4％であり、喫煙歴は56.3％、飲酒歴は34.6％にみられ、現在喫煙者は22.9％であった。冠動脈疾患既往歴、慢性腎臓病既往歴、脳卒中の既往歴のある患者は、それぞれ14.5％、43.2％、18.4％にみられた。脳卒中による神経学的重症度の指標であるNational Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) スコアの中央値（四分位）は2（1-5）であった。居住地別の割合は、福岡地区（福岡市、古賀市）、北九州市、久留米市はそれぞれ48.5％、29.6％、21.9％で、福岡地区の居住者が約半数を占めた。

臨床病型分類としては、心原性脳塞栓21％、アテローム血栓性脳梗塞15％、ラクナ梗塞27％、その他37％にみられた（図4.2.1）。

表4.2.2 患者背景

年齢, 平均±SD	72.4±12.4
女性, n (%)	2591 (38.6)
危険因子, n (%)	
高血圧	5399 (80.5)
糖尿病	2089 (31.1)
脂質異常	3815 (56.9)
心房細動	1569 (23.4)
喫煙歴, n (%)	3775 (56.3)
現在喫煙, n (%)	1537 (22.9)
飲酒, n (%)	2324 (34.6)
冠動脈疾患既往, n (%)	974 (14.5)
慢性腎臓病, n (%)	2899 (43.2)
脳卒中既往, n (%)	1235 (18.4)
脳卒中重症度 (NIHSS)	2 (1-5)
地域, n (%)	
福岡	3253 (48.5)
北九州	1986 (29.6)
久留米	1471 (21.9)

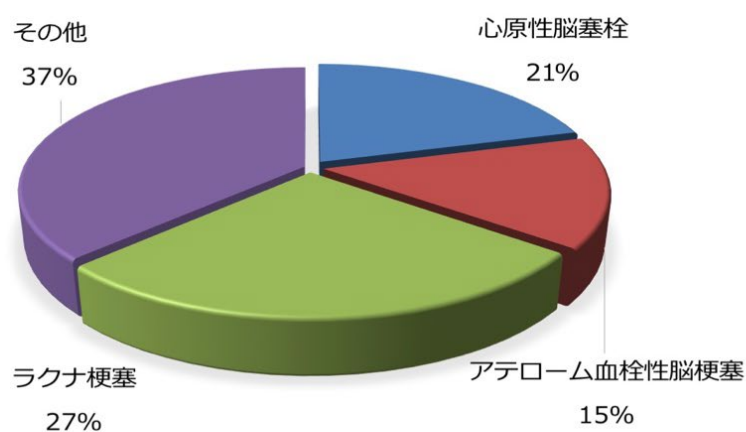


図4.2.1 本研究対象者の脳梗塞病型分類

粒子状物質の発症当日と前日の平均濃度と脳梗塞発症との関連を検討した。SPM、PM2.5、CPMの平均濃度 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する脳梗塞発症増加率の推定値（95%信頼区間）は、それぞれ、3.0%(0.3-5.8)、5.0%(1.2-8.9)、3.7%(-3.1-11.1)といずれも正に関連する傾向がみられ、CPMでは有意な関連を認めなかったものの、SPM、PM2.5では有意な関連が認められた（図4.2.2）。

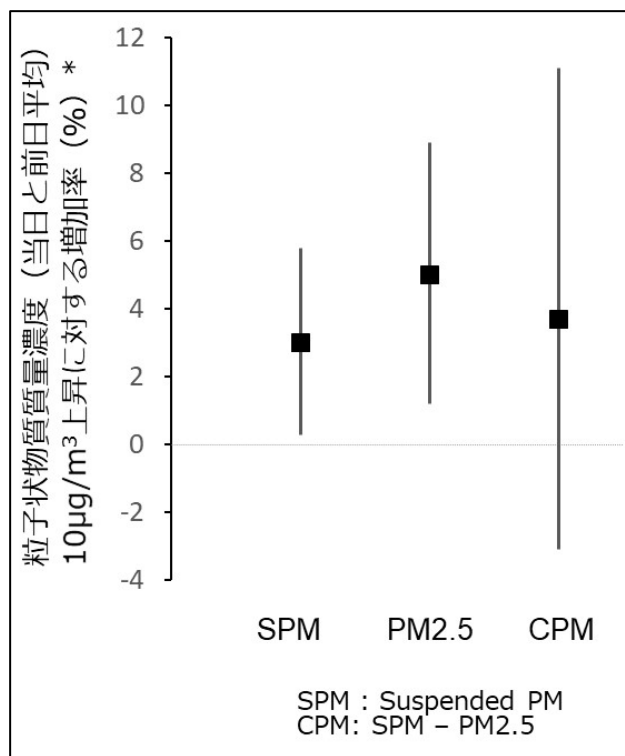


図4.2.2 粒子状物質の短期曝露と脳梗塞発症の関連

それぞれの粒子状物質による脳梗塞発症の関連に、気温や共存汚染物質が影響を与えている可能性を考え、気温のみの調整、さらに共存汚染物質（ SO_2 、 NO_2 、 O_3 ）を加えたモデルで検討した。その結果は、SPMでは気温のみ、気温と O_3 による調整で有意な関連を示したが、その他の調整では有意差にいたらなかった。PM2.5は、気温と NO_2 による調整のみでわずかに有意差がみられなかったものの、他の調整では有意差がみられた。CPMではいずれも有意な関連がみられなかった（表4.2.3）。PM2.5は、他の共存汚染物質とは独立して脳梗塞の発症に関連していると考えられる。

次に、PM2.5と脳卒中発症の有意な関連にCPMが影響を与えている可能性を考え、CPM、さらに共存汚染物質として、 SO_2 、 NO_2 、 O_3 をそれぞれ加えたモデル、あるいはすべてを加えたモデルで検討した。CPMのみで調整したときの脳梗塞発症増加率の推定値（95%信頼区間）は、5.9%(1.4~10.7)であり、有意な上昇であり、PM2.5の脳梗塞発症との関連はCPMとは独立していることが示された。共存汚染物質の影響については、CPMにそれぞれ SO_2 、 NO_2 、 O_3 を加えたモデルでの脳梗塞発症増加率の推定値（95%信頼区間）は、それぞれ5.5%(0.5~10.7)、6.3%(1.3~11.5)、6.9%(1.8~12.2)であり、推定値は有意に上昇していた。CPMに SO_2 、 NO_2 、 O_3 のすべてを加えたモデルでの脳梗塞発症増加率の推定値（95%信頼区間）は、6.1%(0.2~12.4)であった。いずれのモデルにおいてもPM2.5と脳梗塞発症の有意な関連は示され、PM2.5がCPMとは独立して脳梗塞の発症に関連していることが明らかとなった（表4.2.4）。

表4.2.3 粒子状物質と脳梗塞発症の関連に共存大気物質が及ぼす影響

調整因子	SPM			PM2.5			CPM		
	増加率 (%)	95% 信頼区間	P値	増加率 (%)	95% 信頼区間	P値	増加率 (%)	95% 信頼区間	P値
気温	2.8	(0.1~5.5)	0.04	4.5	(0.8~8.4)	0.02	3.8	(-2.9~11.1)	0.27
気温、NO ₂	2.2	(-0.7~5.2)	0.13	3.8	(-0.2~8.0)	0.06	2.8	(-4.1~10.2)	0.43
気温、SO ₂	2.6	(-0.2~5.6)	0.07	4.6	(0.6~8.9)	0.03	3.6	(-3.2~10.9)	0.30
気温、O _x	3.3	(0.4~6.3)	0.02	5.7	(1.5~10)	0.007	3.9	(-2.9~11.3)	0.27
気温、NO ₂ 、SO ₂ 、O _x	2.6	(-0.7~5.9)	0.13	5.1	(0.2~10.3)	0.04	2.7	(-4.3~10.2)	0.46

表4.2.4 PM2.5の效果に及ぼすCPMおよび共存大気物質の影響

	増加率 (%)	95%信頼区間	P値
None	5.0	(1.2 - 8.9)	0.01
+ CPM	5.9	(1.4 - 10.7)	0.01
+ CPM + NO ₂	5.5	(0.5 - 10.7)	0.03
+ CPM + SO ₂	6.3	(1.3 - 11.5)	0.01
+ CPM + O _x	6.9	(1.8 - 12.2)	0.007
+ CPM + NO ₂ + SO ₂ + O _x	6.1	(0.2 - 12.4)	0.04

*気温、湿度、インフルエンザ流行を調整

脳梗塞の臨床病型別にみると、アテローム血栓性脳梗塞においてPM2.5の平均質量濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対して脳梗塞発症の有意な増加がみられた。心原性脳塞栓、ラクナ梗塞、その他の病型では正の関連を示すものの、有意差には至らなかった（図4.2.3）。

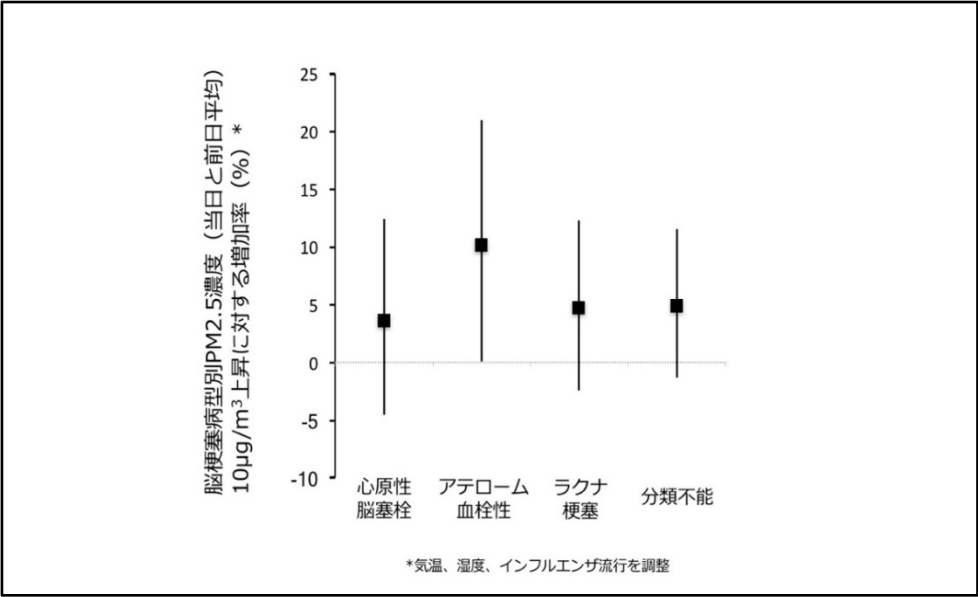


図4. 2. 3 粒子状物質の短期曝露と脳梗塞発症の関連（臨床病型別）

層別解析を、年齢（75歳以上、75歳未満）、性（男性、女性）、高血圧（あり、なし）、脂質異常（あり、なし）、糖尿病（あり、なし）、心房細動（あり、なし）、喫煙歴（あり、なし）、居住地（福岡地区在住、福岡地区外在住）、季節（暖期5-10月、寒気11-4月）、黄砂飛来時期（少ない時期6-9月、多い時期10-5月）、四季（春、夏、秋、冬）について行った。

いずれの群においてもPM2.5の平均質量濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対して脳梗塞発症は増加する傾向がみられた。なかでも、75歳以上の高齢者、男性、高血圧あり、糖尿病なし、脂質異常なし、心房細動あり、喫煙あり、福岡市外在住の群において、増加率は統計学的有意に上昇し、高感受性集団である可能性が示唆された（図4. 2. 4）。

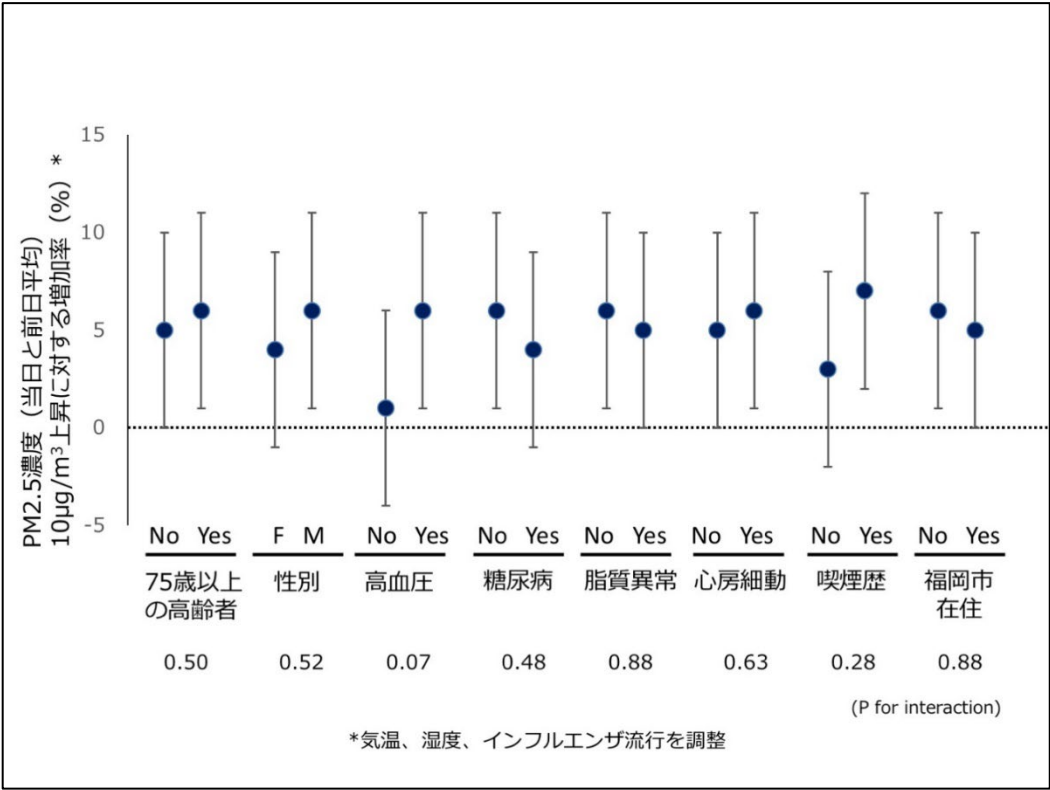


図4. 2. 4 層別解析を用いたPM2. 5の短期曝露と脳梗塞発症に関する高感受性集団

また、時期別の検討では、暖期5-10月、黄砂の少ない時期の発症例が多く、四季別にみると、特に夏に多いことが明らかとなった（図4.2.5）。ただし、いずれの層別解析においても有意な交互作用はみられなかった。

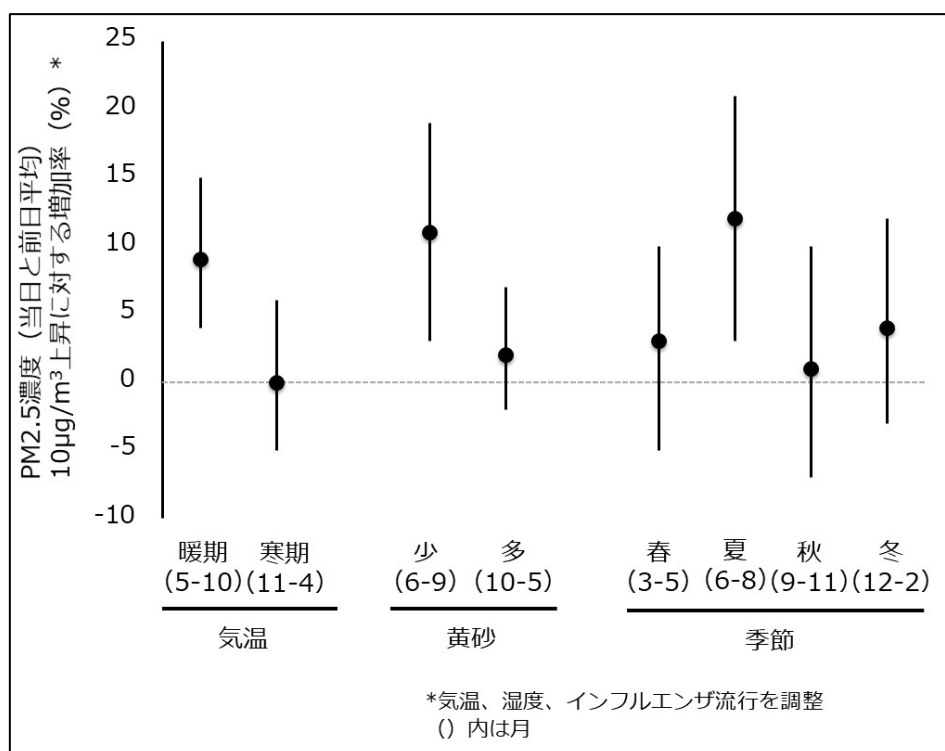


図4.2.5 季節別粒子状物質と脳梗塞発症の関連

さらに、粒子状物質の各成分に注目し、その成分濃度と脳梗塞発症の関連について検討した。粒子状物質の成分濃度として、EC(OBC)、硝酸イオン (NO_3^-)、硫酸イオン (SO_4^{2-}) を測定した。

大気物質および成分物質の基本統計量を表4.2.5に、また物質同士の相関を表4.2.6に示す。ACSAで測定した粒子状物質の質量濃度の結果は、PM2.5濃度の平均値（標準偏差） $18.7(9.9) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位） $16.9(11.2-24.6) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、PM10濃度の平均値（標準偏差） $34.0(17.7) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位） $30.6(22.3-41.7) \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。PM10とPM2.5の差で定義した、粗大粒子CPMの質量濃度は、平均値（標準偏差） $10.8(8.4) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位） $9.0(6.4-12.5) \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。成分濃度についてみると、PM2.5の硝酸イオン (PM2.5 NO_3^-) 濃度の平均値（標準偏差） $1.53(1.38) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位） $1.06(0.64-1.95) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、PM2.5の硫酸イオン (PM2.5 SO_4^{2-}) 濃度の平均値（標準偏差） $4.44(2.71) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位） $3.86(2.54-5.97) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、CPMの硝酸イオン (CPM NO_3^-) 濃度の平均値（標準偏差） $1.11(0.78) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位） $0.94(0.60-1.38) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、CPMの硫酸イオン (CPM SO_4^{2-}) 濃度の平均値（標準偏差） $0.87(0.70) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、中央値（四分位） $0.85(0.43-1.26) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、光学的元素炭素 (OBC) 濃度の平均値（標準偏差） $0.76(0.41)$ 、中央値（四分位） $0.70(0.48-0.99)$ であった。

粒子状物質の相関係数は、PM2.5とPM10は0.826、PM10とCPMは0.805、PM2.5とCPMは0.538であり、微小粒子PM2.5と粗大粒子CPMの間にも中等度の正の相関がみられた。成分濃度同士の相関係数は、PM2.5 NO_3^- とPM2.5 SO_4^{2-} は0.360で正の弱い相関を認め、CPM NO_3^- とCPM SO_4^{2-} は0.113で相関がみられなかった。OBCは、PM10、PM2.5との相関係数がそれぞれ0.443、0.547と中程度の正の相関を認めたが、CPMとは相関を認めなかった。

表4.2.5 大気物質濃度と成分濃度

			パーセンタイル			
		平均	標準偏差	25%値	50%値	75%値
大気物質濃度						
PM2.5 (μg/m³)		18.7	9.9	11.2	16.9	24.6
CPM (μg/m³)		10.8	8.4	6.4	9.0	12.5
PM10 (μg/m³)		34.0	17.7	22.3	30.6	41.7
成分濃度						
PM2.5	NO ₃ ⁻ (μg/m³)	1.53	1.38	0.64	1.06	1.95
	SO ₄ ²⁻ (μg/m³)	4.44	2.71	2.54	3.86	5.97
CPM	NO ₃ ⁻ (μg/m³)	1.11	0.78	0.60	0.94	1.38
	SO ₄ ²⁻ (μg/m³)	0.87	0.70	0.43	0.85	1.26
光学的元素状炭素 (OBC)		0.76	0.41	0.48	0.70	0.99

表4.2.6 粒子状物質およびその化学組成の相関

	PM2.5	CPM	PM10	OBC	NO_3^- (PM2.5)	SO_4^{2-} (PM2.5)	NO_3^- (CPM)	SO_4^{2-} (CPM)
PM2.5	1							
Coarse PM	0.538	1						
PM10	0.926	0.805	1					
OBC	0.547	0.091	0.443	1				
NO_3^- (PM2.5)	0.679	0.335	0.629	0.551	1			
SO_4^{2-} (PM2.5)	0.805	0.311	0.699	0.373	0.360	1		
NO_3^- (CPM)	0.721	0.782	0.835	0.327	0.597	0.463	1	
SO_4^{2-} (CPM)	0.178	0.083	0.166	0.010	-0.046	0.444	0.117	1

発症当日と前日の各粒子状物質の平均濃度と脳梗塞発症との関連をみた。ACSAにより測定された平均質量濃度 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する脳梗塞発症増加率の推定値(95%信頼区間)は、PM10が2.4% (-0.3～5.1)、PM2.5が3.5% (-1.3～8.4)、CPMが4.7% (-1.1～10.9)と、いずれも増加率は上昇したが、有意な差はみられなかった(図4.2.6)

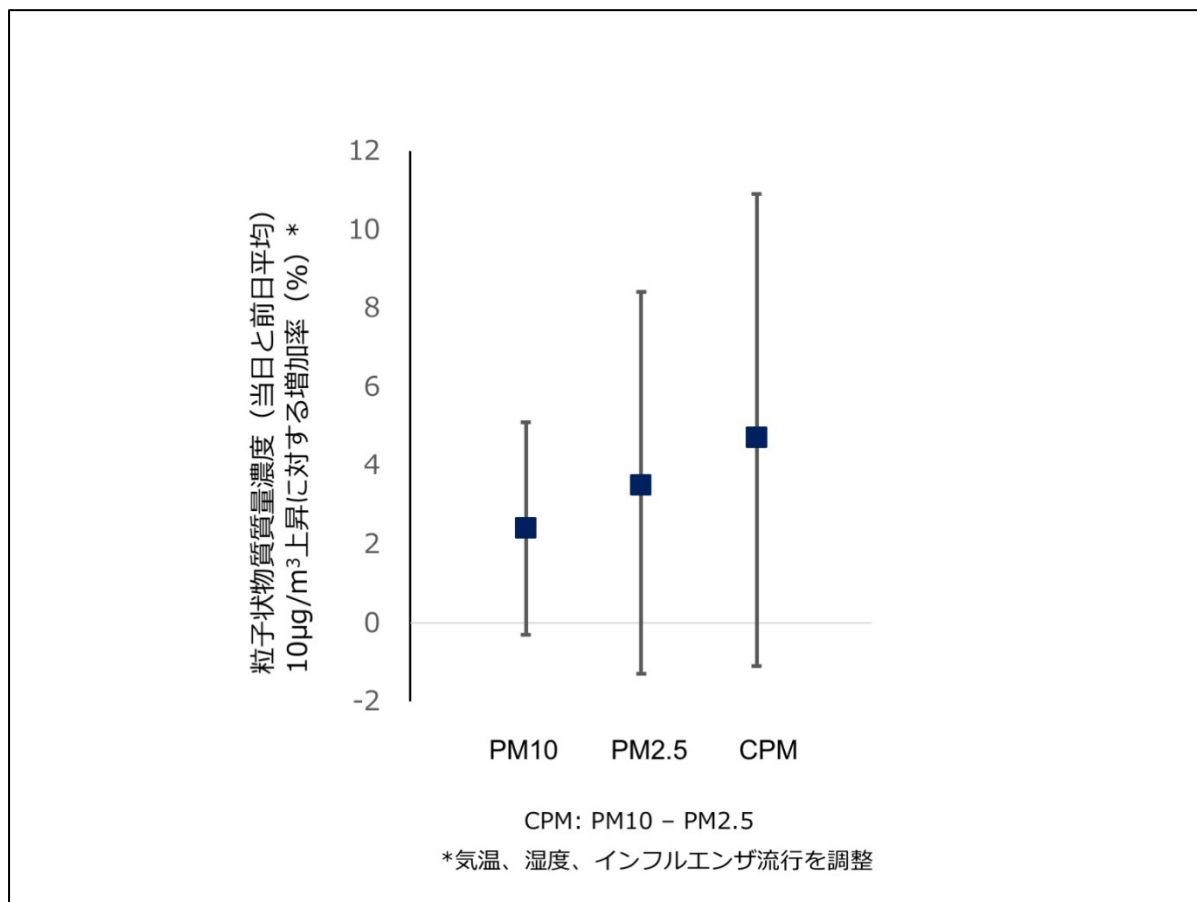


図4.2.6 ACSAを用いた粒子状物質の短期曝露と脳梗塞発症の関連

PM2.5およびCPMはいずれも明らかな有意な発症の増加はみられなかったが、その傾向はみられることから、それぞれの成分濃度の影響を検討することとした。まず、PM2.5、CPMにおける含まれる成分として NO_3^- 、 SO_4^{2-} 、さらにOBCをそれぞれ単独で脳梗塞発症との関連をみた (Single-component model)。PM2.5 NO_3^- 、CPM NO_3^- 、CPM SO_4^{2-} 、OBCと脳梗塞発症の関連はあるとはいえず、唯一、PM2.5 SO_4^{2-} のみ脳梗塞の発症が増加する傾向をみとめたものの、有意差には至らなかった。次に、それぞれの成分の影響を考慮して、PM2.5については、PM2.5 NO_3^- 、PM2.5 SO_4^{2-} 、OBCを、CPMについては、CPM NO_3^- 、CPM SO_4^{2-} 、OBCをまとめたそれぞれのモデルでも検討した (Multi-component model)。PM2.5 SO_4^{2-} については脳梗塞発症が増加する傾向を認めたが有意差はみられなかった。それ以外のPM2.5における NO_3^- 、OBC、CPMにおける、 NO_3^- 、 SO_4^{2-} 、OBCは、いずれも脳梗塞発症との有意な関連を認めなかった(図4.2.7)。

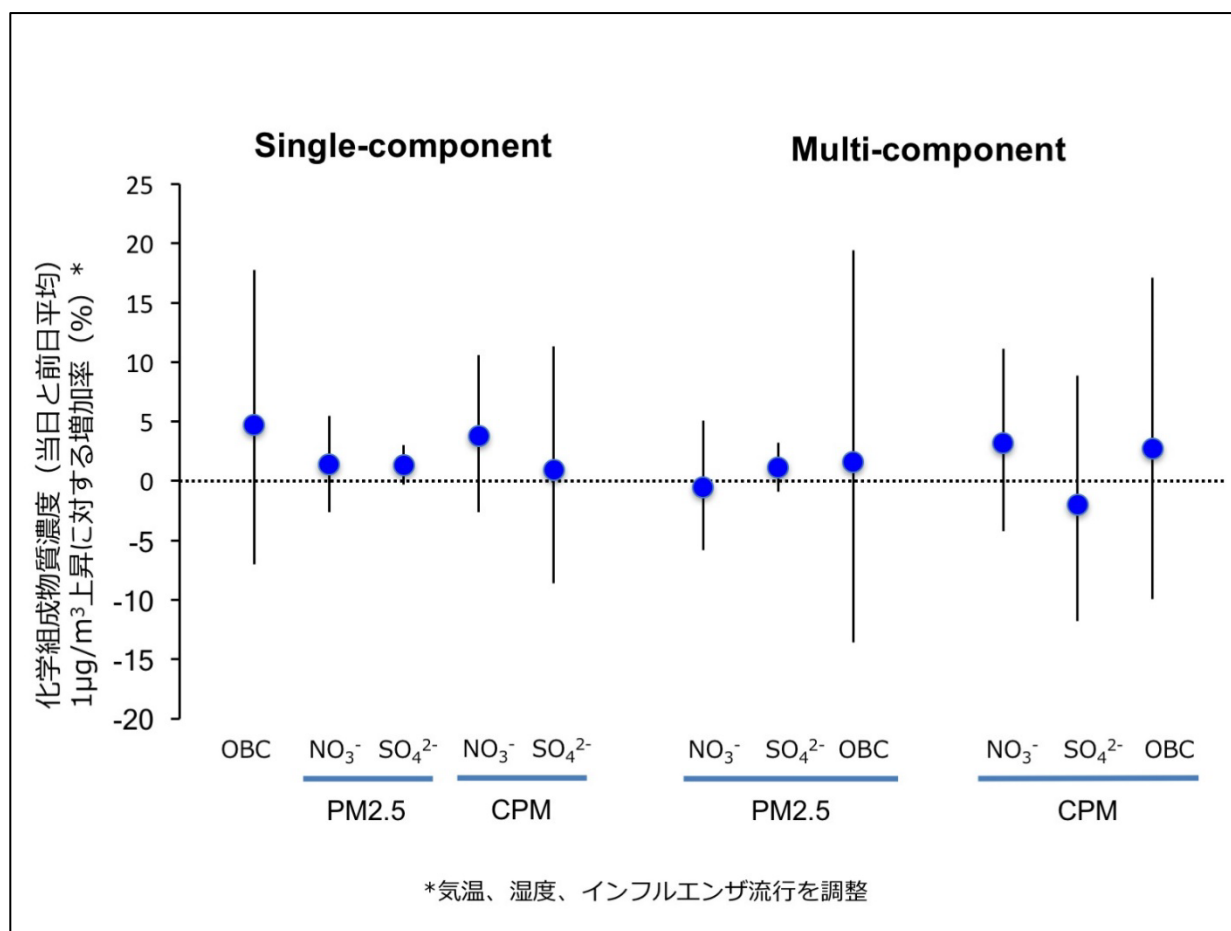


図4.2.7 粒子状物質の成分濃度と脳梗塞発症の関連

4. 2. 考察

本研究より、粒子状物質とくにPM2.5の短期曝露は脳梗塞の発症と有意に関連する可能性が示された。脳梗塞の臨床病型別にみると、とくにアテローム血栓性脳梗塞で関連性が強く、高齢、男性、喫煙歴などの特徴を有する者では感受性が高い可能性が示唆された。大気汚染物質の各成分と脳梗塞発症の間には明らかな関連を見出すことができなかった。

大気中の粒子状物質は脳卒中発症の誘因となりうる可能性が疑われており、とくに微小粒子物質であるPM2.5の短期曝露が脳梗塞の発症と関連している可能性が報告されている¹⁾²⁾³⁾。一方、どのサイズの粒子状物質が脳卒中発症に関連するのかは依然として不明である。われわれの検討では、微小粒子PM2.5は脳梗塞との関連性が見られたものの、粗大粒子CPMと脳梗塞発症の関連には統計学的には有意差がみられなかった。ただし、CPMの平均質量濃度の上昇は脳梗塞発症を増加させる傾向は認めた。粗大な粒子状物質の健康影響については、今後も大規模な検討が求められる。

微小粒子状物質が脳梗塞発症に関連する機序については未だ明らかではない。脳梗塞の発症機序としては、心房細動などによる心内血栓が剥離し脳動脈を塞栓することで起こる心原性脳塞栓症、大血管の動脈硬化が進行しそれを原因として生じるアテローム血栓性脳梗塞、小血管が血栓性機序で閉塞して生じるラクナ梗塞などが、その多くを占める。今回行った臨床病型別の検討では、アテローム血栓性脳梗塞においてPM2.5の短期曝露がその発症と有意に関連していた。PM2.5のような微小粒子は気道から取り込まれ肺胞内において、あるいは肺から血管内に取り込まれ炎症を惹起し、動脈硬化の進展やプラークの破綻を引き起こすことで脳梗塞の発症に関連している可能性が考えられている⁴⁾。高感受性集団

の検討で、特に75歳以上の高齢者、男性、喫煙者でPM2.5の短期曝露による脳梗塞発症の有意な増加がみられたが、これらはアテローム血栓性脳梗塞患者に多くみられることから、PM2.5の短期曝露が動脈硬化を介した脳梗塞の発症に関与する仮説に矛盾しない。脂質異常や糖尿病については、治療歴を考慮していなかったことであり群において統計学的に有意な関連性を観察しなかった可能性がある。

季節別の検討では、夏季においてPM2.5濃度上昇は脳梗塞発症と有意に関連しており、暖期と寒期の二期でみても暖期で有意な増加と関連していた。その意義は不明であるが、夏季は冬季よりも外出する機会が多く、大気汚染物質に曝露される機会も多いことも原因の一つかもしれない。われわれは以前、黄砂が脳梗塞発症の増加と関連することを明らかにした⁵⁾。今回、黄砂の多い時期と少ない時期の二群に分けて層別解析を行った。黄砂の多い時期の脳梗塞発症の増加はみられず、むしろ黄砂の少ない時期に増加していた。これらの関連性については今後さらに検討を行う必要がある。

PM2.5はさまざまな成分を含んでおり、どの成分が脳梗塞発症と関連があるのかは明らかにすべき課題である。本研究においては代表的な成分である NO_3^- 、 SO_4^{2-} 、OBCについて、それぞれ脳梗塞発症との関連を検討した。その結果、とくに SO_4^{2-} については脳梗塞発症が増加する傾向をみとめたものの、いずれも有意な関連はみられなかった。 SO_4^{2-} は、主として地域の工場や船舶、また九州地方では火山が発生源となっており夏季に高い。本研究において、微小粒子状物質と脳梗塞の関連は夏季にみられ、その関連性が疑われるアテローム血栓性脳梗塞は心原性脳塞栓症などと比べ相対的に夏に多い。これらのことは、 SO_4^{2-} が脳梗塞発症に関与しているとしても矛盾はしない。さらなる大規模数での詳細な検討が必要である。

5. 本研究により得られた成果

サブテーマ②では、PM2.5が脳卒中に及ぼす短期曝露影響に関する疫学研究を推進した。主な成果は、PM2.5が脳卒中、とくに脳梗塞、に影響していたことであり、研究開発目的をほぼ達成した。

(1) 科学的意義

粒子状物質、とくに微小粒子PM2.5の短期曝露が脳梗塞発症と有意に関連することを明らかにするとともに、アテローム血栓性脳梗塞発症における有意な増加は、PM2.5が動脈硬化性機序による脳梗塞発症に関与している可能性を示した。

(2) 環境政策への貢献

粒子状物質と脳梗塞発症の関連を明らかにしたことで、大気汚染物質が及ぼす健康影響を減らす環境政策の根拠となる。

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

脳梗塞発症予防対策の一環としての環境対策の充実、高感受性集団と考えられる者（高齢者、男性、喫煙者）に対する粒子状物質への曝露予防などの啓発活動等に活かせる。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況

(1) 誌上発表

<論文（査読あり）>

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表（査読なし）>

- 1) 松尾 龍, 鴨打正浩: 脳卒中の新しいリスク -大気汚染と脳梗塞- : Cardio-Coagulation, 6, 39-45 (2019)

(2) 口頭発表（学会等）

- 1) R. Matsuo, T. Michikawa, T. Ago, K. Ueda, S. Yamasaki, H. Nitta, A. Takami, T. Kitazono, M. Kamouchi M: 11th World Stroke Congress, Montreal, Canada (2018)
一般演題「Short-term exposure to fine particulate matter (PM2.5) and risk of ischemic stroke in Japan.」

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) 「国民との科学・技術対話」の実施

- 1) 九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座 公開講座 講演「環境因子と脳梗塞」
(主催: 九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座 平成30年12月15日福岡
来場者は約50人) にて講演を行った。

(5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

(6) その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

- 1) A, K, Boehme, C. Esenwa, M.S. Elkind: Circ. Res, 120:472-495 (2017), Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention.
- 2) A. S. Shah, K. K. Lee, D. A. McAllister, et al: BMJ, 350:h1295 (2015), Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis.
- 3) R. Matsuo, T. Michikawa, K. Ueda, et al: Stroke, 47:3032-3034 (2016), Short-Term exposure to fine particulate matter and risk of ischemic stroke.

- 4) R. D. Brook, S. Rajagopalan, C. A. Pope, et al: Circulation, 121:2331-2378 (2010), Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association.
- 5) M. Kamouchi, K. Ueda, T. Ago, et al: Stroke, 43:3085-3087 (2012), Relationship between asian dust and ischemic stroke: a time-stratified case-crossover study.

Ⅲ－３ PM2.5の質量濃度・化学組成が救急搬送や外来受診に及ぼす影響

京都大学大学院 地球環境学堂

上田佳代

〈研究協力者〉

京都大学大学院 地球環境学堂

Vera Phung Ling Hui

長崎大学 熱帯医学研究所

Seposo Xerxes

京都大学工学研究科 都市環境工学専攻

Athicha Uttajug

平成29年度～令和元年度研究経費（累計額）：13,637千円（研究経費は間接経費を含む）

（平成29年度：4,485千円、平成30年度：4,667千円、令和元年度：4,485千円）

[要旨]

PM2.5の健康影響には季節変動や地域差が見られることが分かっているが、健康影響を修飾する要因（粒子成分の違い、地域の要因）についての検討はほとんどない。また、国や地域レベルでのPM2.5が地域の公衆衛生に及ぼす影響の大きさ、すなわちPM2.5による疾病負荷の検討はほとんど行われていない。本検討では全国の救急救助統計やレセプトデータを用い、地域の属性要因についても明らかにする。また、大阪市の粒子成分濃度を用いて、各粒子成分と救急搬送との関連について明らかにする。さらに、救急搬送に対する影響推定値の結果を用い、急病による救急搬送数全体のうち、PM2.5の寄与割合（PM2.5が寄与する救急搬送数の割合）を推定した。

救急搬送の解析では、全国50万人以上の都市を対象とし、サブテーマ1で整備された全国PM2.5測定データを用い、日々のPM2.5濃度と急病による救急搬送数との関連について検討した。当日と前日の平均PM2.5濃度が $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増えることによる急病による救急搬送のリスクは1.4%(95%信頼区間：1.1, 1.8)増加したが、統計学的に有意な異質性（地域差）が見られた。大阪市内で粒子成分濃度を用いた検討では、粗大・微小のOBC、硝酸塩、WSOCとも正の関連が見られ、硝酸塩、WSOCとの関連は有意であった。

地域の属性要因を含めたメタ回帰分析では、PM2.5濃度が高い地域ほど影響推定値は小さかったが、それ以外の地域の人口・社会経済要因はPM2.5の健康影響を修飾しなかった。

21市でのレセプト情報を用いた検討では、PM2.5と外来受診との関連について、統合した結果で循環器疾患、呼吸器疾患による受診のいずれも正の関連はみられなかった。

上述のPM2.5による影響推定値を用いて、2015年のPM2.5関連救急搬送の寄与割合を算出した。カットオフ値 $X_0=0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした場合の各市の寄与割合は、1.1%（札幌市）～3.1%（北九州市）であった。これらの値はカットオフ値により異なり、 $X_0=15, 30$ の場合の寄与割合は、それぞれ0.1～1.1、0.001～0.1%であった。比較として、暑熱曝露による関連救急搬送の寄与割合は1.6～2.1%であった。今回の検討では、短期曝露の疾病負荷を評価する仕組みを提案するとともに不確実性の要因について考察した。

[キーワード]

PM2.5、化学組成、morbidity、救急搬送、外来受診

1. はじめに

微小粒子状物質に関する環境基準が2009年に定められて以降、国内での疫学研究が報告されるようになるとともに、呼吸器・循環器疾患だけでなく、糖尿病や中枢神経系疾患など様々な疾患への影響の可能性も指摘されるようになった。一方、国内においてはPM2.5と疾病発生との関わりを示す報告はなお限られている。これまでの研究より、PM2.5の健康影響には季節変動¹⁾や地域差²⁾が見られることが分かっている。地域による健康影響の差を作り出す要因としては、地域の気候や曝露に関わる生活スタイル（戸外での過ごす時間や窓を開けている時間が多いかどうか）や、社会経済要因による影響修飾が挙げられる。また、PM2.5は様々な粒子成分の混合物であるため、地域により異なる粒子組成が異なる毒性を生み出している可能性がある。

近年では、全国の救急救助統計やレセプトデータを用いた環境疫学研究が可能となり、死亡のみならず、疾病発生による入院や受診に対する影響評価を全国規模、多国間規模で行われるようになってきた。一方、健康影響の地域間比較に関する研究は限られている。健康影響を修飾する地域特性は、地域住民の特性を反映すると考えられるため、それを明らかにすることは、地域の脆弱性を明らかにし、対策を考える上での重要な知見となり得る。

また、これまでの疫学研究・毒性学的研究から、PM2.5の曝露と様々な疾患発生や死亡と因果関係があると認識されるようになり、その因果関係を前提に、PM2.5が地域の公衆衛生に及ぼす影響の大きさ、すなわちPM2.5による疾病負荷に対する関心が高まってきた。大気汚染による疾病負荷は、大気汚染物質濃度と疫学知見から得られた曝露と健康アウトカムの関数を構築し、地域の大気汚染物質濃度の情報を組み合わせることにより推定され、大気汚染物質曝露に起因する死亡数や疾病発生数として示されることが多い。全球レベルでPM2.5による疾病負荷を評価したGlobal burden of disease (GBD)研究では、コホート研究で得られたPM2.5の長期曝露と死亡に対する影響評価を用いた関数を用いた検討を行い、開発途上国を中心に数百万人のPM2.5関連死亡数があると報告した。この疾病負荷は、その要因を取り除くことによって減らすことのできるリスクと考えることができる。大気質改善政策による短期的な効果の指標として短期曝露の影響関数を用いた検討も行われている³⁾ものの、国内では、このような評価はほとんどない。

このような背景のもと次に述べるような目的での研究を行った。

2. 研究開発目的

本研究では、国内の救急搬送や診療報酬明細書（レセプト）データを収集し、サブテーマ①（Ⅱ-1）で収集したPM2.5質量濃度や化学組成データを用いて、日本国内におけるPM2.5が救急搬送やレセプトデータからわかる疾病への影響を検討し、併せて、地域差の有無について検証する。具体的には以下の3点である。

(1) PM2.5曝露が急病発生に及ぼす影響の検討

① PM2.5と急病による救急搬送との関連：27市における地域要因の検討

② PM2.5成分と急病による救急搬送との関連：大阪市における検討

(2) PM2.5と循環器・呼吸器疾患による外来受診との関連：21市における検討

(3) PM2.5による疾病負荷の推定：PM2.5関連救急搬送数

(1)では、全国の救急救助統計データを健康アウトカムとして用い、①で地域差の有無について検討する。地域差がある場合には、その原因となる地域の属性要因についても明らかにする。また、大阪市内で観測されたPM2.5成分濃度の情報を用い、個別の成分との関連についても明らかにする。(2)では、急病だけでなく日々の受診行動に対する影響にも着目し、レセプトデータを用いて循環器・呼吸器疾患による外来受診数とPM2.5との関連について明らかにすることを目的とする。さらに、(3)では、(1)①で得られた影響推定値の結果を用い、PM2.5が関連する救急搬送数と急病による救急搬送に対する割合を推定する。

3. 研究開発方法

3. 1. PM2.5曝露が急病発生に及ぼす影響の検討

① PM2.5と急病による救急搬送との関連：27市における地域要因の検討

本検討では、全国50万人以上の都市を対象とし、日々のPM2.5濃度と急病による救急搬送数との関連について検討するとともに、地域差の有無および地域差の原因となる要因について探索的に検討した。健康アウトカムとして、総務省消防庁から提供された2012-2015年救急救助統計を用いた。なお、東京都の救急救助統計は東京都消防庁が管轄しているため、対象地域には含めていないため、27都市における検討となった。救急救助統計には、救急搬送の日時、および事故種別のほか、年齢区分（新生児（生後28日未満）、乳幼児（生後28日以上7歳未満）、少年（7歳以上18歳未満）、成人（18歳以上65歳未満）、高齢者（65歳以上））などの情報が含まれる。性別の情報は必ずしも含まれていない。本研究では、急病による救急搬送の情報を抽出し、全年齢および年齢区分別（18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上）の日々の救急搬送数のデータを作成した。

日々の環境データとして、サブテーマ1にて整備された「全国PM2.5測定データ」を用いた。各都市について、市内にある測定局のデータのうちPM2.5濃度について最も欠損値の少ない測定局を選び解析に用いた。複数の市では、市内のPM2.5で数か月以上の欠損値があるため、その市について、近隣（20km以内）の測定局のPM2.5データを用いた（さいたま市、川口市、相模原市、東大阪市、熊本市）。いずれも市内の測定局でのPM2.5濃度の相関係数は0.9以上であった。宇都宮市では、PM2.5濃度は2013年1月中旬以降のみであったが、近隣で対象期間をカバーする測定局がなかったため、対象期間は2013年1月18日からになる。交絡要因となる気象データは、気象庁から得た気温、相対湿度を用いた。インフルエンザ流行の情報は、都道府県ごとに集計された週別のインフルエンザによる受診件数のデータを国立感染症研究所から入手した。

地域差の要因を検討するために、都市の属性データとして平成27年度国勢調査の市区町村別人口等基本集計から、各市における高齢夫婦世帯の割合、高齢単身世帯の割合、失業率、母子世帯・父子世帯の割合を算出した。

統計解析は、まず市別に解析を行い、次に都市別推定値をメタ解析で統合した。都市別解析では、時間層別化ケースクロスオーバーデザインを用いた条件付きロジスティック回帰分析を行った。このデザインでは、季節変動と長期トレンドおよび曜日による交絡を取り除くことができる。日々変動する気象による交絡を調整するために、気温および相対湿度の当日～3日前までの平均値をモデルに加えた。また、インフルエンザ受診件数の90パーセンタイル値以上をインフルエンザ流行とする二値変数もモデルに加えた。結果はPM2.5が $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇することによる救急搬送のオッズ比とその95%信頼区間として示した。

各都市の影響推定値を用いランダム効果モデルのメタ解析を行った。影響推定値の異質性（heterogeneity）すなわち影響推定値の都市間の偶然によらないばらつきの有無を検討するために、CochranのQ検定を行うとともに、 I^2 統計量を算出した。CochranのQ検定のp値（有意確率）が0.1未満の場合、都市の属性が影響推定値を修飾しているかどうかを検討するために、各都市の影響推定値を目的変数とし、都市の属性（人口、人口密度、研究期間中のPM2.5平均濃度・最高濃度・標準偏差、PM2.5の高濃度日数（日平均PM2.5濃度が $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えた日数）、高齢夫婦世帯の割合、高齢単身世帯の割合、失業率、母子世帯・父子世帯の割合）を説明変数としたランダム効果メタ回帰分析を行った。

② PM2.5成分と急病による救急搬送との関連：大阪市における検討

PM2.5による健康影響の地域差や季節性変動の原因として、粒子組成の違いが寄与している可能性があるため、大阪市の救急救助統計と粒子成分濃度情報を用い、各粒子成分と急病による救急搬送数との関連について検討した。健康アウトカムとして用いる急病による救急搬送数は総務省消防庁から得た救急救助統計を用いた。

粒子成分は、市内の紀本電子工業本社屋上（大阪市天王寺区舟橋町3-1）で大気エアロゾル化学成分

連続自動分析装置 (ACSA-14) にて観測された微小粒子PM_{2.5} (PM_f) の硝酸塩 (fNO₃)、水溶性有機成分 (fWSOC) および粗大粒子PM_{10-2.5} (PM_c) の硝酸塩 (cNO₃)、水溶性有機成分 (cWSOC)、および光学的黒色炭素粒子 (OBC) を用いた。

日々の粒子成分と救急搬送数との関連は、Poisson 回帰モデルを適用した。モデルでは、季節変動と長期変動を調整するために日 (calendar time) を含めるとともに、気温と相対湿度も含めた。結果は各成分の四分位範囲 (IQR) 変化当たりのリスク変化率とその95%信頼区間として示した。

3. 2. PM_{2.5}と循環器・呼吸器疾患による外来受診との関連：21市における検討

PM_{2.5}曝露は様々な生体への影響を引き起こす。特に循環器疾患や呼吸器疾患を基礎疾患として持つ患者は高感受性集団と考えられ、大気汚染物質などの環境要因に対する高感受性集団と考えられる。外来受診は定期受診も多く含まれるが、高濃度へのPM_{2.5}への曝露は、定期以外の受診を増やす可能性がある。ここでは外来受診・入院との関連について検討するために、健康保健組合の診療報酬明細書 (レセプト) 情報を用い、PM_{2.5}と外来受診・入院との関連について検討した。

日々の外来受診数とPM_{2.5}濃度との関連について検討するために、2段階のヒエラルキーモデルを用いた。まず、時間層別化ケースクロスオーバーデザインを適用した一般化加法モデルで、都市別の影響推定値を算出し、次にそれらを一般化加法混合モデルで統合した。都市別解析では、日々の外来受診数はPoisson分布に従うと仮定した。統計モデルでは、気温、インフルエンザ発生数を調整した。

3. 3. PM_{2.5}による疾病負荷の推定：PM_{2.5}関連救急搬送数

現在のPM_{2.5}レベルによる疾病負荷を評価するために、2015年におけるPM_{2.5}が関連する救急搬送数 (N_{attr}) を推定した。

PM_{2.5}が関連する健康アウトカム数 N_{attr} は、まず既存の疫学研究から得られる曝露—反応関数より相対リスク、および集団寄与割合を推定し、得られた集団寄与割合にアウトカム全数 N_{total} を乗ずることにより算出される。具体的には、本研究ではVeraらにより国内複数地点で行われた疫学研究の知見から、ある日 (t) におけるPM_{2.5}濃度 (X_t) のカットオフ値 (X_0) に対する救急搬送のリスク比 RR_t は以下の式で表わされる。

$$RR_t = e^{\beta(X_t - X_0)} \quad (X_t > X_0)$$

$$RR_t = 1 \quad (X_t \leq X_0)$$

PM_{2.5}濃度と救急搬送リスクとの間に対数線形関数を仮定しており、 β は3. 1. ①で推定された係数を用いた。単独ラグでは当日の影響推定値が最も大きい harvesting が疑われるため、当日の影響推定値を用いて算出した寄与割合は過大評価となる可能性がある。そのため、当日～前日の移動平均のラグ (前日～当日) の影響推定値を用いることとした。 X_0 は、リスクが1となる基準となる値である。PM_{2.5}は自然由来の発生源もあることから、過去の研究では人為由来発生源がないと仮定した場合のPM_{2.5}濃度を用いることが多いが本研究では $X_0=0$ とした。

次に集団寄与割合 PAF_t を計算した。 PAF_t は全救急搬送数のうちその日のPM_{2.5}への曝露に起因するものの割合を指し以下の式とで求められる (RR_t はPM_{2.5}が基準となる濃度を超えた場合の相対リスク)。

$$PAF_t = \frac{P_e(RR_t - 1)}{P_e(RR_t - 1) + 1}$$

ここで P_e は集団における曝露人口の割合を示す。大気汚染は全員が曝露するため $P_e=1$ となり、上式は以下の式で表される。

$$PAF_t = \frac{RR_t - 1}{RR_t}$$

対象地域におけるある日(t)の急病による救急搬送数 $N_{total,t}$ に対してその日のPM2.5が関連すると思われる救急搬送数 $N_{attr,t}$ は、PAF $_t$ から計算され、日々の $N_{attr,t}$ を足し合わせることで、対象期間中のPM2.5関連救急搬送数を推定することができる。

$$N_{attr,t} = N_{total,t} \times PAF_t$$

$$N_{attr} = \sum_t N_{attr,t}$$

PM2.5関連の集団寄与割合および救急搬送数を他の環境要因と比較するために、暑熱関連救急搬送の寄与割合と搬送数も算出した。影響推定値は同じデータを用いて暑熱影響を評価した既往研究⁴⁾をもとにした。この研究では、各市において気温と救急搬送リスクの関係を確認し、救急搬送リスクの上がり始める気温(T_{ref})を対照として、それに対する95パーセンタイル値の気温の相対リスクを推定した。市別の結果にはばらつきがあるものの、メタ解析で統合したリスク比は1.14であった。そこで本研究では、は各市の T_{ref} (77.6パーセンタイル)を超えた高気温(暑熱)による救急搬送数を推定することとした。 T_{ref} に対する日平均気温($TEMP$)の暑熱関連のリスク比について、77.6パーセンタイルのリスク1から95パーセンタイル値でのリスク1.14を通る線形関数をあてはめた。

$$RR_{heat,t} = e^{\beta(TEMP_t - T_{ref})} \quad (TEMP_t > T_{ref})$$
$$RR_{heat,t} = 1 \quad (TEMP_t \leq T_{ref})$$

4. 結果及び考察

4. 1. PM2.5曝露が急病発生に及ぼす影響の検討

① PM2.5と急病による救急搬送との関連：27市における地域要因の検討

本検討では、表4.3.1に示す東京都以外の27都市の情報を用いて行われた。総数は、41,319(宇都宮市)～474,288(大阪市)件であった。日別救急搬送数は、全年齢が28.3～324.6件/日、0～17歳が2.1～21.7件/日、18～64歳が10.7～135.2件/日、65歳以上が15.4～167.8件/日であった。

表4.3.1 2012～2015年における対象市の年齢階級別、急病による救急搬送数

	全数	日別救急搬送数 平均±標準偏差 / 日			
		全年齢	0～17 歳	18～64 歳	65 歳以上
札幌市	193,305	132.3 ±16.7	9.1 ±3.5	53.9 ±8.6	69.4 ±11.5
仙台市	99,518	68.1 ±10.8	5 ±2.4	27.1 ±5.9	36 ±7.2
宇都宮市	41,319	28.3 ±6.2	2.1 ±1.6	10.7 ±3.4	15.4 ±4.6
さいたま市	135,934	93 ±14.5	8.6 ±3.5	35.1 ±7.2	49.3 ±9.8
川口市	56,603	38.7 ±7.5	2.9 ±1.8	14.3 ±4	21.5 ±5.3
千葉市	112,334	76.9 ±12.3	6.4 ±3.1	30.5 ±6.7	40 ±7.9
船橋市	68,895	47.2 ±8.5	3.9 ±2.2	17.1 ±4.4	26.2 ±5.9
横浜市	401,955	275.1 ±32.6	20.6 ±6.2	97.7 ±13.6	156.8 ±23.2
川崎市	156,003	106.8 ±15.4	8.6 ±3.6	41.1 ±8.1	57.1 ±10.6
相模原市	76,463	52.3 ±9.5	4.5 ±2.3	20.3 ±5.4	27.5 ±6.4
新潟市	78,540	53.8 ±8.9	3.1 ±1.8	17.8 ±4.7	32.8 ±6.7
静岡市	78,671	53.8 ±11.6	3 ±2	16.2 ±4.8	34.7 ±8.9
浜松市	79,082	54.1 ±10.1	3.9 ±2.2	17.8 ±4.8	32.4 ±7.5
名古屋市	275,632	188.7 ±25.1	12.1 ±4.3	70.2 ±11.5	106.3 ±17.4
京都市	190,510	130.4 ±18.4	7.6 ±3.3	46.2 ±8.7	76.5 ±12.9
大阪市	474,288	324.6 ±37.7	21.7 ±6.7	135.2 ±18	167.8 ±23.7

堺市	116,947	80 ±12.1	7.1 ±3	26.8 ±5.9	46.2 ±8.8
東大阪市	67,329	46.1 ±8.7	3.4 ±2	16.1 ±4.4	26.6 ±6.5
神戸市	169,311	115.9 ±16.6	7.2 ±3	38.8 ±7.7	69.9 ±12.3
姫路市	56,352	38.6 ±7.8	3.4 ±2	13.1 ±4.1	22 ±5.7
岡山市	69,614	47.6 ±8.6	3.2 ±2	17.4 ±4.7	27 ±6.2
広島市	115,231	78.9 ±12.2	5.8 ±2.6	30 ±6.5	43.1 ±8.6
松山市	54,028	37 ±8	2.2 ±1.6	14.1 ±4.3	20.7 ±5.7
北九州市	127,354	87.2 ±13.1	4.7 ±2.4	26.8 ±6.1	55.7 ±9.9
福岡市	157,532	107.8 ±15.7	7.6 ±3.2	45.6 ±8.4	54.6 ±10.7
熊本市	74,978	51.3 ±9.6	3.6 ±2	19 ±4.8	28.7 ±7.2
鹿児島市	57,288	39.2 ±8	2.8 ±1.8	14.5 ±4.2	21.9 ±6

表4.3.2には、各市で用いたPM2.5測定局と対象期間中のPM2.5濃度分布を示す。概して、西日本が東日本よりも高く、また東日本内では首都圏での濃度が高い傾向だった。PM2.5濃度が $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えた日は札幌市で最も少なく、西日本で多かった。 $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えた日は少ないが複数都市で認められた。

表4.3.2 2012～2015年における対象市のPM2.5濃度の分布

	測定局	測定局名	PM2.5(平均 ±SD)	PM2.5 カットオフ値を超えた日数*	
				$35 \mu\text{g}/\text{m}^3$	$70 \mu\text{g}/\text{m}^3$
札幌市	1102010	篠路	10.0±6.3	9	0
仙台市	4201230	榴岡	11.9±7.6	17	0
宇都宮市*	9201060	雀宮中学校	13.4±7.5	21	0
さいたま市	11234010	八潮	14.9±8.9	19	0
川口市	11234010	八潮	14.9±8.9	40	1
千葉市*	12204060	船橋高根台	12.9±7.7	22	0
船橋市*	12204060	船橋高根台	12.9±7.7	22	0
横浜市	14101010	鶴見区潮田交流プラザ	17.1±9.4	54	0
川崎市	14135070	弘法松公園	13.3±7.5	25	0
相模原市	14116010	泉区総合庁舎	15.9±8.9	33	0
新潟市	15201430	大山	12.5±8.1	21	1
静岡市	22201030	千代田小学校	11.5±7.2	22	0
浜松市	23201520	豊橋市吾妻	11.7±7.8	24	0
名古屋市	23110040	八幡中学校	15.8±8.9	41	0
京都市	26104010	京都市役所	13.5±7.8	19	0
大阪市	27118020	聖賢小学校	16.6±9.0	81	0
堺市	27201080	三宝	18.9±9.7	68	1
東大阪市	27118020	聖賢小学校	16.6±9.0	31	0
神戸市	28107010	須磨	15.8±8.3	34	0
姫路市	28201060	飾西	14.0±8.4	28	0
岡山市	33201040	江並	18.2±9.4	68	0
広島市	34201250	井口小学校	18.5±8.6	46	0
松山市	38201090	垣生小学校	17.2±8.5	39	0
北九州市	40106010	北九州観測局	21.1±10.2	116	1
福岡市	40133010	市役所	18.5±9.3	60	0
熊本市	43443010	益城町役場	20.7±11.5	50	0
鹿児島市	46201010	鹿児島市役所	19.1±8.8	54	3

PM2.5濃度と救急搬送の関連について、市別の解析では、たとえば当日と前日の平均PM2.5濃度が10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増えることによる急病による救急搬送（全年齢）のオッズ比はほぼすべての市で1を超え、統合したオッズ比は1.014(95%信頼区間：1.011, 1.018)であった（図4.3.1）。市別の影響推定値の違いについてCochranのQ検定を行ったところ、当日(lag0)およびすべての移動平均ラグ(lag01-lag07)で有意であり、各市の影響推定値は、統計的なばらつきだけではできない要因の存在が疑われた。

ラグのパターンは図4.3.2の通りであり、当日(lag0)の関連が最も強く、前日(lag1)のPM2.5とは負の関連が見られた。2007～2011年の全国8都市の救急救助統計を用いた解析や、大気汚染の短期曝露と死亡との関連にも同様のパターンが見られており、刈り取り効果(Harvesting)と考えられる。年齢階級別の結果（当日および前日のPM2.5平均濃度）は、0～17歳のオッズ比が18～64歳および65歳以上のオッズ比よりも大きかった（図4.3.3）。

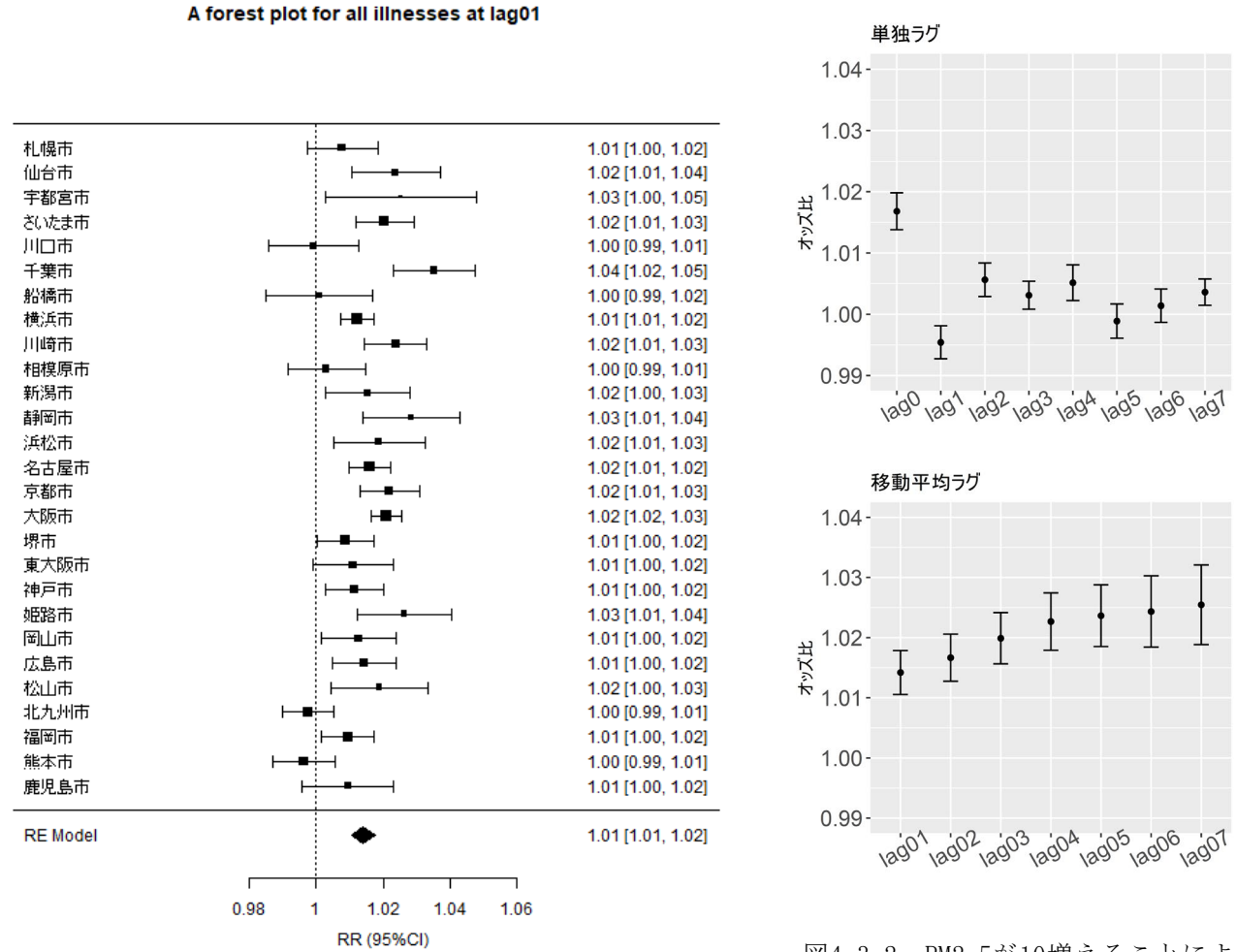


図4.3.1 全年齢のPM2.5濃度（当日と前日の平均）
10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対するオッズ比のフォレストプロット

図4.3.2 PM2.5が10増えることによる全年齢の急病による救急搬送のオッズ比。左は当日(lag0)から7日前(lag7)までの単独ラグ、右は当日から7日前までのそれぞれの移動平均

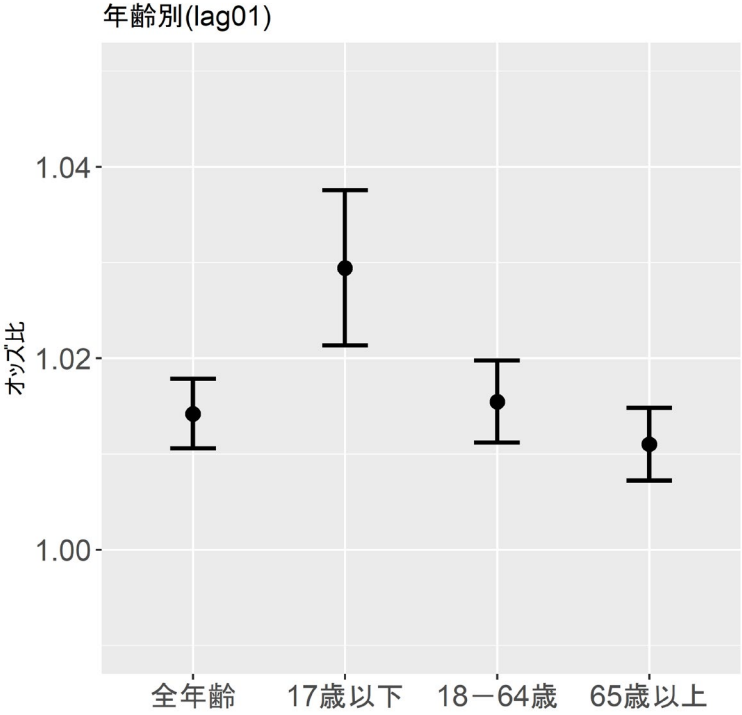


図4.3.3 年齢階級別、PM2.5濃度（当日と前日の平均）
10 µg/m³上昇に対するオッズ比の統合値

次に影響推定値を修飾する要因(表4.3.3)を検討するために、各市の属性情報を結合させメタ回帰分析を行った。PM2.5の影響推定値は、人口、人口密度、高齢世帯の割合、高齢者単身世帯の割合、完全失業率、父子・母子家庭の割合など、人口や社会経済要因の影響を受けていなかった。一方、PM2.5平均濃度、最大濃度、PM2.5日平均濃度が35 µg/m³を超えた日数と影響推定値とは有意な負の関係を示した(図4.3.4)。すなわちPM2.5濃度が高い市やそのばらつきが大きい市ほど影響推定値は小さかった。

表4.3.3 各市の属性

市の属性	最小値	P25	中央値	P75	最大値
人口	502,784	663939.5	839,310	1475198	3,724,844
人口密度 (/km ²)	499	1221.6	1,954	6422.7	11,950
高齢者世帯の割合	7.7%	10.3%	11.2%	11.8%	13.4%
高齢者単身世帯の割合	8.5%	9.3%	10.9%	11.8%	14.8%
完全失業率	3.6%	4.0%	4.4%	5.0%	5.7%
父子家庭世帯の割合	0.2%	0.2%	0.3%	0.3%	0.4%
母子家庭世帯の割合	1.1%	1.7%	1.9%	2.2%	2.7%

表4.3.5 各成分濃度の相関係数

	PMf	PMc	OBC	fNO3	fWSOC	cNO3	cWSOC
PMf	1						
PMc	0.35	1					
OBC	0.45	0.27	1				
fNO3	0.55	0.25	0.48	1			
fWSOC	0.56	0.37	0.44	0.62	1		
cNO3	0.50	0.55	0.35	0.45	0.45	1	
cWSOC	0.49	0.44	0.39	0.43	0.62	0.47	1

救急搬送との関連は、粗大・微小の硝酸塩、WSOC、およびOBCとも正の関連が見られ、硝酸塩、WSOCとの関連は有意であった（図4.3.5）。今回検討した粒子成分はおおむね正の関連が見られたが、粒子成分による健康影響の差はみられなかった。粗大成分の硝酸塩、WSOCとの関連はあるものの、粗大粒子の重量濃度はlag01のみ有意な関連が認められるため、他の微小粒子成分による交絡の可能性はある。

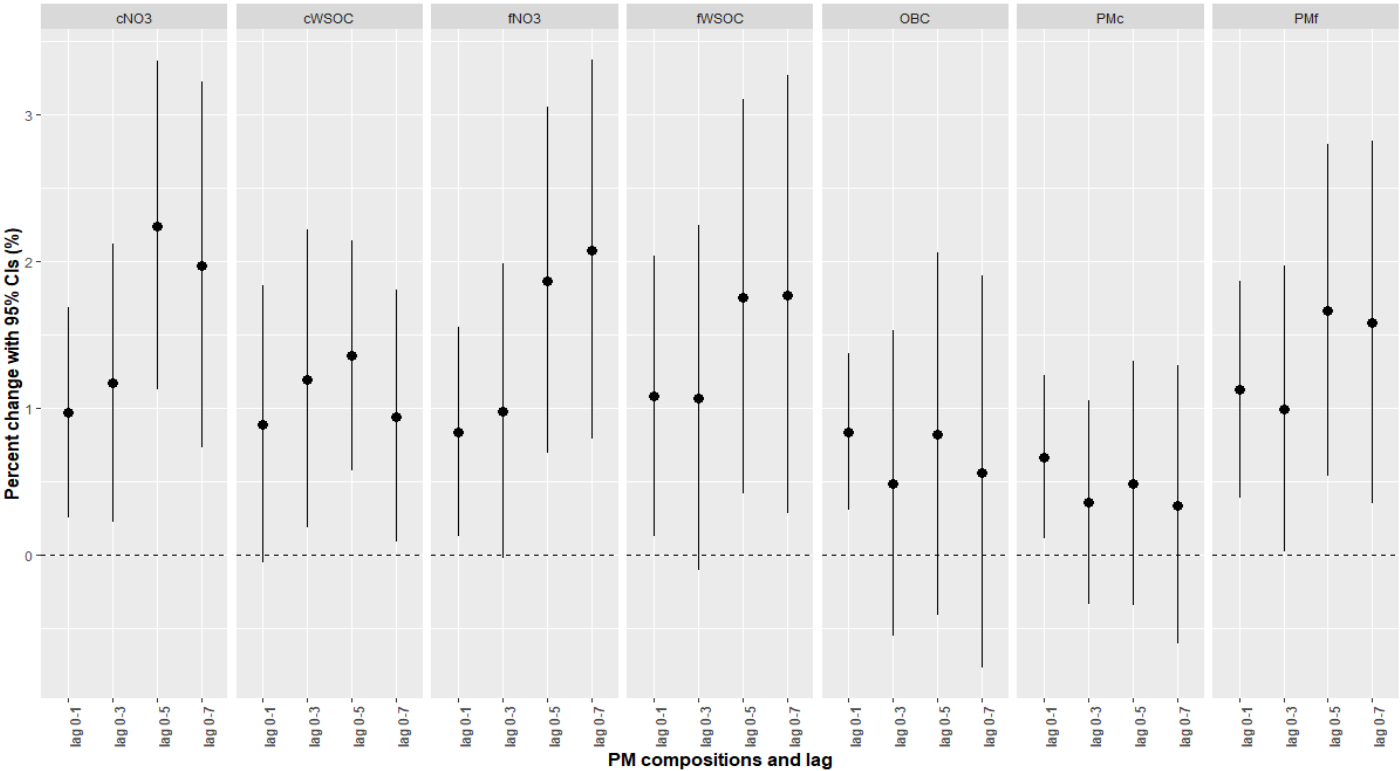


図 4.3.5 粗大および微小粒子の各成分の四分位範囲増加当たりのリスク変化率。
左からcNO3, cWSOC, fNO3, fWSOC, OBC, PMc, PMf

4. 2. PM2.5と循環器・呼吸器疾患による外来受診との関連：21市における検討

21市における循環器・呼吸器疾患による受診数1450万件のうち（表4.3.6）、循環器疾患のみ、呼吸器疾患のみ、両方の診断によるものは、32.7%（475,442）、52.6%（763,960）、14.7%（213,103）であった。

表4.3.6 21都市における循環器疾患、および呼吸器疾患による外来受診総数（2013/4/1～2016/3/31）

都市	循環器・呼吸器疾患による受診数	割合(%)			PM2.5* (μg/m ³)
		循環器疾患	呼吸器疾患	両方	
千葉市	71,410	37.0%	49.1%	13.8%	13.28 (±0.8)
福岡市	20,032	37.9%	47.1%	15.0%	17.6 (±0.91)
浜松市	183,889	33.0%	52.5%	14.6%	12.56 (±0.76)
広島市	183,342	28.1%	57.6%	14.3%	16.37 (±0.86)
川崎市	87,642	35.3%	51.1%	13.7%	14.38 (±0.79)
北九州市	34,868	39.6%	43.3%	17.1%	17.89 (±0.9)
神戸市	114,431	33.5%	52.1%	14.5%	14.18 (±0.78)
熊本市	24,521	34.7%	54.2%	11.2%	17.9 (±0.99)
京都市	15,911	30.8%	53.5%	15.8%	14.08 (±0.78)
名古屋市	55,066	31.9%	52.9%	15.3%	15.22 (±0.81)
新潟市	14,267	38.5%	42.2%	19.4%	11.88 (±0.78)
岡山市	20,309	38.1%	45.6%	16.3%	16.37 (±0.87)
大阪市	38,260	36.1%	49.2%	14.7%	16.5 (±0.87)
相模原市	19,485	41.3%	42.1%	16.6%	12.81 (±0.75)
さいたま市	16,298	33.5%	55.1%	11.4%	13.91 (±0.78)
堺市	11,832	35.5%	45.2%	19.4%	15.56 (±0.83)
札幌市	23,851	37.7%	49.6%	12.8%	8.54 (±0.62)
仙台市	32,917	35.8%	51.1%	13.2%	11.59 (±0.73)
静岡市	73,984	36.0%	42.4%	21.6%	12.18 (±0.74)
東京	257,361	28.5%	57.8%	13.7%	15.87 (±0.84)
横浜市	152,829	32.6%	53.4%	14.0%	14.52 (±0.8)
合計	1,452,505	32.7%	52.6%	14.7%	14.47 (±8.43)

* 平均(±標準偏差)

PM2.5と外来受診との関連について、統合した結果で循環器疾患、呼吸器疾患による受診のいずれも正の関連はみられなかった（表4.3.7）。外来受診数は、定期的な受診が多く含まれるため、PM2.5による疾病の発生や体調不良による受診を反映しづらい可能性がある。

なお、本研究で用いたレセプトデータは、被用者保険のうち健康保険組合から得られる被用者とその扶養家族のものであり、後期高齢者は含まれず、日本の全集団とは属性が異なるため、結果の一般化には注意が必要である。谷原らの検討でも、健康保険組合のレセプトデータから得られた母集団と、すべての医療保険を反映したナショナルデータベース(NDB)の母集団との比較では、被用者保険の母集団は、NDBの母集団よりも男性や40歳代が多い⁵⁾。

表4.3.7 PM2.5が10 μg/m³上昇した場合の各疾患のリスク変化率

診断	リスク変化率(%)
循環器疾患	-0.05 (-0.56 to 0.46)
呼吸器疾患	-0.57 (-0.97 to -0.18)
両方	-0.52 (-1.27 to 0.24)

4. 3. PM2.5による疾病負荷の推定：PM2.5関連救急搬送数

4.1. ①で得られた影響推定値 $\beta = 0.0014$ (PM2.5の $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加当たり) を用いて2015年のPM2.5関連救急搬送数を推定した。各市におけるPM2.5濃度は図に示した通りで、PM2.5濃度が $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えた日数は1 (札幌、さいたま市、川崎市、相模原市) ~42 (北九州市) 日であった。カットオフ値 $X_0=0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした場合の各市の2015年におけるPM2.5関連救急搬送数は、185人 (宇都宮市) ~3,006人 (大阪市) であり、急病による救急搬送数に対する寄与割合は、1.1% (札幌市) ~3.1% (北九州市) であった。これらの値はカットオフ値により異なり、 $X_0=15, 30$ の場合の寄与割合は、それぞれ0.1~1.1、0.001~0.1%であった。暑熱曝露による関連救急搬送の寄与割合は、1.6~2.1%であった。また、対象都市のPM2.5関連救急搬送数は、 $X_0=0, 15, 35$ の場合それぞれ18724、4093、200人であり、暑熱関連救急搬送数は17081人であった。

PM2.5関連救急搬送数はカットオフ値や用いる曝露-反応関数により大きな変動がある。同様に暑熱関連救急搬送数も、その市の至適気温 (77.6パーセンタイル値) や用いる係数の値により関連救急搬送数の大きさが異なる。短期曝露の影響推定値を用いた疾病負荷評価は、長期曝露の影響推定値を用いるより過小評価するのではないかという懸念があるため、単純な比較はできないものの、今回の検討では、PM2.5の閾値がないと仮定した場合のPM2.5関連救急搬送数は、各地の77.6パーセンタイルを超える暑熱関連救急搬送数とほぼ同程度であった (図4.3.6)。PM2.5の疾病負荷はカットオフ値の影響を大きく受けるが、カットオフ値を「どこまでのPM2.5を許容するか (低減するべきか)」とする値と解釈することにより、他のリスクとの比較や政策に係るコストとの比較が可能となる。

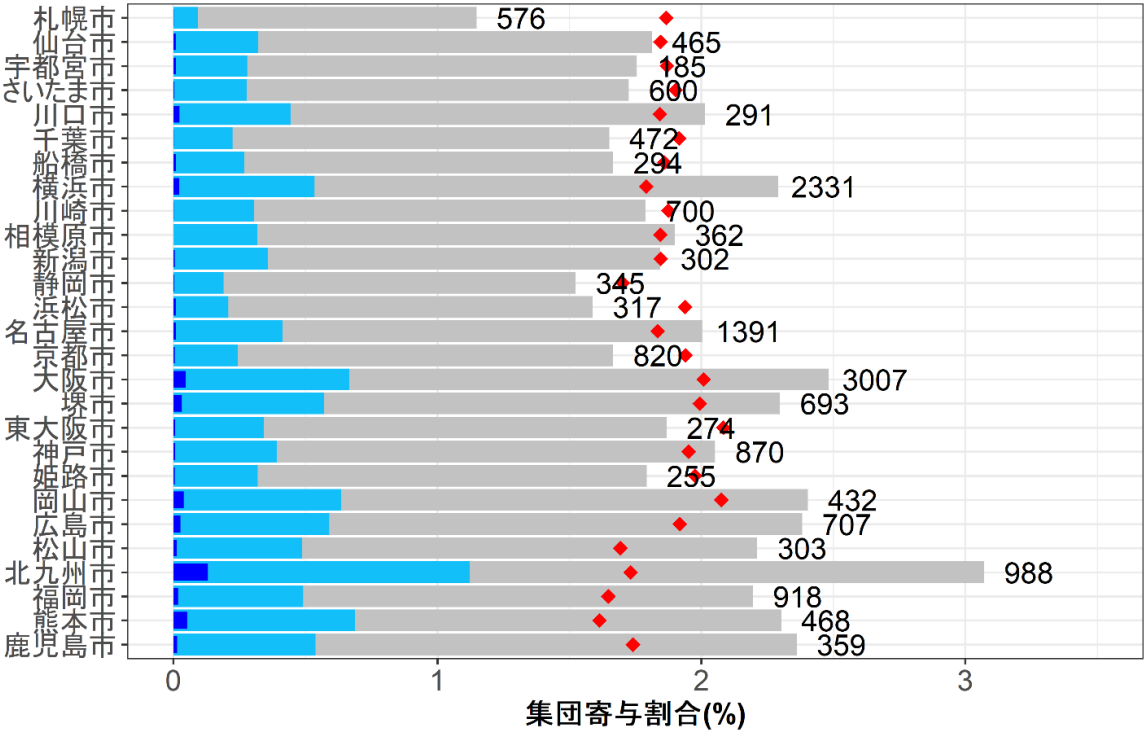


図4.3.6 2015年のPM2.5濃度をもとにしたPM2.5濃度に関連する救急搬送の集団寄与割合 (急病)。
カットオフ値 (X_0) が0, 15, $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ とした場合の寄与割合は、それぞれ灰色、水色、青色で示される。数値は、 $X_0=0$ の場合のPM2.5関連救急搬送数、赤点は暑熱関連の集団寄与割合を示す。

5. 本研究により得られた成果

サブテーマ③では、PM2.5が救急搬送に及ぼす短期曝露影響に関する疫学研究を推進した。主な成果は、PM2.5が救急搬送に影響していて、その関連性には地域差も観察されたことであり、研究開発目的をほぼ達成した。

(1) 科学的意義

PM2.5と健康アウトカムとの関連には地域差が認められた、健康影響推定値の地域差や時間的な変動の原因として粒子成分の毒性学的属性だけでなく、人々の行動に関する要因が関わっている可能性を示した。また、短期曝露の疾病負荷を評価する仕組みを提案した。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

疾病負荷評価は、PM2.5の短期曝露による集団の疾病負荷を定量的に評価するものである。PM2.5や他の要因にも適用することにより、リスクや疾病負荷の大きさを比較することができ、政策の優先順位を検討する情報となる。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況

(1) 誌上発表

<論文（査読あり）>

- 1) X. Seposo, K. Ueda, S.S. Park, K. Sudo, T. Takemura, T. Nakajima: Glob Health Action. 12(1) 1664130 (2019), Effect of global atmospheric aerosol emission change on PM2.5-related health impacts.
- 2) T. Sugiyama, K. Ueda, X.T. Seposo, A. Nakashima, M. Kinoshita, H. Matsumoto, F. Ikemori, A. Honda, H. Takano, T. Michikawa, H. Nitta: Sci Total Environ. 709:136023 (2020), Health effects of PM2.5 sources on children's allergic and respiratory symptoms in Fukuoka, Japan.
- 3) V. L. H. Phung, K. Ueda, X. T. Seposo, A. Takami, S. Sugata, A. Yoshino, T. Michikawa, S. Yamaazaki, A. Honda and H. Takano: Environ. Res. 185:109448 (2020), Hourly association between ambient PM2.5 and emergency ambulance dispatches in 11 cities in Japan.

<その他誌上発表（査読なし）>

- 1) 大気環境の事典、192-193 (2019)
「4-3 循環器疾患に対する影響（執筆担当：上田佳代）」
- 2) 大気環境の事典、196-197 (2019)
「4-6 その他の健康影響（執筆担当：上田佳代）」

(2) 口頭発表 (学会等)

- 1) V. H. L. Phung、上田佳代、X. Seposo、道川武紘、山崎新、新田裕史、高見昭憲、菅田誠治、吉野彩子、本田晶子、高野裕久：第59回大気環境学会 (2018)
一般演題 「Hourly variation in ambient SPM and its association with emergency ambulance dispatches」
- 2) X. Seposo、上田佳代、吉野彩子、菅田誠治、高見昭憲：第89回日本衛生学会 (2019)
一般演題 「日本の21都市におけるオゾンと外来患者の非線形な関連」
- 3) X. Seposo, K. Ueda. ISEE-AC 2018, Taipei.
一般演題 「Air pollution and outpatient skin disease visits in Japan.」
- 4) K. Paoin, K. Ueda, X. Seposo, J. Hayano, K. Kiyono, N. Ueda, T. Kawamura, T. H. Takano. ISEE-AC 2018, Taipei.
一般演題 「The association between PM2.5 and heart rate variability in Japan」
- 5) K. Ueda, V. H. L. Phung, X. Seposo, A. Takami, S Sugata, A. Yoshino. Better Air Quality 2018, Kuching, Malaysia
一般演題 「Exploring the regional variation in the association of fine particulate matter and emergency ambulance dispatches in Japan.」

(3) 出願特許

特に記載すべき事項はない。

(4) 「国民との科学・技術対話」の実施

特に記載すべき事項はない。

(5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

(6) その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

- 1) K. Ueda, H. Nitta, M. Ono, A. Takeuchi: J. Air Waste Manag. Assoc, 59:1212-8 (2009), Estimating mortality effects of fine particulate matter in Japan: a comparison of time-series and case-crossover analyses.
- 2) K. Ueda, M. Yamagami, F. Ikemori, et al: J. Epidemiol, 26:249-57 (2016), Associations between fine particulate matter components and daily mortality in Nagoya, Japan.
- 3) A.S. Voorhees, J. Wang, C. Wang, et al: Sci. Total. Environ, 485-486:396-405 (2014), Public health benefits of reducing air pollution in Shanghai: a proof-of-concept methodology with application to BenMAP.
- 4) 小谷和也、上田佳代、Xerxes Seposo、小野雅司、本田晶子、高野裕久：日本衛生学会雑誌, 74:19007 (2019), 都市の属性が暑熱による救急搬送リスクに及ぼす影響.
- 5) 谷原真一、辻雅善、川添美紀、山之口稔隆、志村英生：厚生の指標, 64:1-8 (2017),

- 6) 社会医療診療行為別調査と健保組合レセプトデータにおける傷病大分類別人口当たりレセプト件数の比較.
- 7) R. T. Burnett, C. A. Pope 3rd, M. Ezzati, et al: Environ. Health. Perspect, 122:397-403 (2014), An integrated risk function for estimating the global burden of disease attributable to ambient fine particulate matter exposure.

III. 英文Abstract

A Study for Acute Effects of Stroke and Mortality Caused by PM2.5 and Coarse Particle

Principal Investigator: Akinori TAKAMI

Institution: National Institute for Environmental Studies (NIES)

16-2 Onogawa, Tsukuba-City, Ibaraki 305-8506, JAPAN

Tel: +81-29-850-2509 / Fax: +81-29-850-2569

E-mail: takamia@nies.go.jp

Cooperated by: Kyushu University, Kyoto University

[Abstract]

Key Words: PM2.5、Coarse particle、Mortality、Out-of-hospital cardiac arrest、Ischemic stroke、Ambulance dispatches、PM chemical components

In this study, we examined the Japanese nation-wide association between short-term exposure to PM2.5, and mortality and morbidity. In addition, we focused on PM chemical components, and investigated whether there were specific components that had more harmful effects on human health.

We collected the following exposure data: PM2.5 concentrations based on the standardised measurement method throughout Japan; nationwide, two-week seasonal concentrations of PM2.5 chemical components; and continuous measurement data for PM2.5 chemical components in three large cities (Tokyo, Osaka, and Fukuoka). We confirmed the homogeneity regions of PM2.5 chemical concentrations in Kanto, Kansai, and northern Kyushu.

Mortality data for 100 highly populated cities was collected from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and city-specific associations between exposure to PM2.5 and mortality were estimated. Our meta-analysis showed that the percentage increase in total non-accident mortality per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM2.5 concentrations, for the average of the day of death and the previous day, was 1.3% (95% confidence interval (CI) = 0.9–1.6%). With regard to morbidity, we obtained data on out-of-hospital cardiac arrests (OHCAs) of cardiac origin in 47 prefectures, and emergency ambulance dispatches in 27 cities. The pooled estimates per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase for the association with PM2.5 were 1.6% (95%CI = 0.1–3.1%) for OHCAs, and 1.4% (95%CI = 1.1–1.8%) for ambulance dispatches. The association between PM2.5 and both mortality and OHCAs did not differ among the cities (or prefectures). Although we observed statistically significant heterogeneity in the PM2.5-dispatches association, this was not accounted for by city-

specific characteristics such as population and socioeconomic factors. In Fukuoka, using the data from the Fukuoka Stroke Registry, we found that exposure to PM2.5 was associated with an increased risk of ischemic, and particularly atherothrombotic ischemic, stroke onset.

When we investigated the association between PM2.5 chemical components, such as elemental carbon (EC), organic carbon, nitrate, and sulphate, and total non-accidental mortality, exposure to EC was positively associated with mortality in some regions. However, as we did not include a sufficient number of cases in the analysis, due to the brevity of the study period, the EC-mortality association was not consistently observed across the regions.

In conclusion, reflecting the findings in the western countries, short-term exposure to PM2.5 slightly but significantly increased the risk of mortality and morbidity in Japan. With regard to PM2.5 chemical components, further epidemiological research, based on a much larger sample size, is likely required.