

論 文 要 旨

Chronic Respiratory Disease Mortality
in the Vicinity of Mt. Sakurajima

〔 桜島近郊における慢性呼吸器疾患による死亡 〕

樋 口 健 太

【序論および目的】

活火山である桜島は様々な大気汚染物質を放出している。例えば、火山灰に7%程度含まれるクリストバライトがある。また、桜島近郊では比較的高い屋外ラドン濃度が報告されている。桜島火山活動の健康影響として、脇坂や新倉らが急性呼吸器疾患の影響を報告しているが、慢性呼吸器疾患についての明らかな影響は報告されていない。そこで本研究では、降灰量が最も多い垂水市に着目し桜島の火山活動が慢性呼吸器疾患による死亡に与える影響について調査した。また、ラドンおよびその壊変生成物への曝露による肺がん死亡の増加を疑い、垂水と鹿児島市でラドンとその壊変生成物の濃度を測定した。

【材料および方法】

1965-2006年の標準化死亡比 (SMR) とその95%信頼区間を鹿児島県を標準の集団として計算した。さらに、50-84歳の垂水市と同規模の人口をもつ県内8市の相対リスク (RR) について、ポアソン回帰分析を用いて算出した。また、垂水市(2002-2007年)と鹿児島市(2001-2002年)で屋外のラドンとその壊変生成物濃度を測定した。同様に、垂水中央病院で診断された肺がん患者と対照の家屋で屋内のラドン濃度を2001-2006年に測定した。桜島の爆発、噴火回数と降灰量については鹿児島地方気象台、SPMとSO₂については鹿児島県環境生活部から入手したデータを用いた。

【結果】

桜島は20世紀後半以降の1980年代に最も活発であった。1965-2006年における垂水市におけるSMRは、男性の肺がんが1.61 [95%信頼区間(95% CI): 1.44-1.78]、女性は1.68 (95% CI: 1.40-1.97) と他の都市に比べ最も有意に高く、明らかな経年変化はなかった。がんを除いた全呼吸器疾患のSMRは男性が1.15 (95% CI: 1.06-1.23)、女性は1.21 (95% CI:

1.11-1.31) と有意に高かった。その SMR は、2003-2006 年の期間にピークを示した。2003-2006 年の COPD の SMR は男性が 2.75 (95% CI: 1.81-3.69)、女性は 1.90 (95% CI: 0.72-3.08) であった。垂水における肺がんの RR は他の都市と比べ男性で 1.18 (95% CI: 1.01-1.39)、女性は 1.35 (95% CI: 1.03-1.76) であった。がんを除いた全呼吸器疾患の RR は男性で 1.16 (95% CI: 1.03-1.30)、女性で 0.92 (95% CI: 0.78-1.08) と、垂水における全呼吸器疾患は上昇していなかった。垂水において、塵肺による死亡は男性だけが有意に高く、女性では高い結果は得られなかった。

我々がラドンを測定した 2000 年代は火山活動が静穏な時期だったにも関わらず、屋外において 20 Bq m^{-3} を超える比較的高いラドン濃度を頻回に記録した。1 ヶ月の間に 20 Bq m^{-3} を超える高い屋外ラドン濃度を記録した時間と月別の噴火回数の間には、弱い統計学的に有意な関連が認められた ($P=0.016$)。患者・対照研究を行った結果、垂水の肺がん患者の住居の屋内ラドン濃度は 11.0 Bq m^{-3} (算術平均) で、対照の住居では 9.1 Bq m^{-3} と患者の方が対照よりも高い濃度であったが、統計学的に有意な差ではなかった。

【結論及び考察】

本研究により、桜島近郊に位置する垂水市の住民において、肺がんによる死亡が高いことが明らかになった。また、COPD や塵肺による死亡も増えている可能性がある。垂水における肺がんによる死亡の増加はラドンだけでは説明できなかった。火山灰に含まれるクリストバライトの関与も否定できない。今後、桜島の火山活動による健康影響について、さらなる研究が必要である。

(鹿児島大学医学雑誌 VOL.63 NO.3 (2012 年 1 月 10 発刊予定) 掲載予定)

論文審査の要旨

報告番号	総研第 179 号	学位申請者	樋口 健太
審査委員	主査	嶽崎 俊郎	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	黒野 祐一	副査 佐藤 雅美
	副査	井上 博雅	副査 堀内 正久

Chronic Respiratory Disease Mortality in the Vicinity of Mt. Sakurajima
(桜島近郊における慢性呼吸器疾患による死亡)

活火山である桜島からは様々な大気汚染物質が放出されており、呼吸器疾患を始めとする健康影響が懸念される。そのため、これまでに複数の研究が行われてきたが不明の点も多い。更に火山灰に含まれているクリストバライトやラドンによる健康影響については、検討はほとんどなされていない。本研究では、桜島の火山活動が周辺住民の呼吸器疾患による死亡に与える影響を明らかにする目的で、火山活動に関する観測データと鹿児島県内の地域別死亡率のデータを用いて生態学的に検討した。

対象地域は、垂水市および同市と人口が同規模の県内 8 つの市である。但し、離島部の地域は除いた。鹿児島県全体を基準人口とし、1965-2006 年の各地域の死因別標準化死亡比 (SMR) を計算するとともに、ポアソン回帰分析を用いて、50-84 歳に限定した死因別相対リスクを算出した。桜島の爆発回数と降灰量については鹿児島地方気象台、SPM と SO₂ については鹿児島県環境生活部から測定データを得た。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) 桜島に最も近い垂水市の肺がんの SMR は、男性 1.61 [1.44-1.78]、女性 1.68 [1.40-1.97] と、男女とも他の地域より高値を示した。一方、火山活動との関連を示唆するような明らかな経年変化は確認できなかった。
- 2) 垂水市以外の地域と比較して、垂水市の肺がんの相対リスクは、男性で 1.18 [1.01-1.39]、女性 1.35 [1.03-1.76] と有意に高かった。
- 3) 肺がんの重要なリスク因子である喫煙に関して、肺がん以外の喫煙関連がんの相対リスクを求めたが、男女とも垂水市とそれ以外の地域で有意差はなかった。
- 4) 肺がんと結核を除く呼吸器疾患の SMR は、垂水市では男性 1.38 [1.28-1.48]、女性 1.21 [1.11-1.31] と有意に高く、特に 2003-2006 年の慢性閉塞性疾患 (COPD) の SMR は、男性 2.75 [1.81-3.69]、女性 1.90 [0.72-3.08] と高値であった。さらに、男性の塵肺による死亡率も垂水市で高かった。
- 5) 桜島近郊の屋外ラドン濃度を連続測定したところ、火山活動が比較的落ち着いていた 2000 年代前半においても 20 Bqm³ を超える高い濃度を頻回に確認した。

これらの結果から、桜島近郊の垂水市では肺がん死亡率が男女とも高く、一方、他の喫煙関連がんの死亡率は高くないことが示され、非常に興味深い。また垂水市では、COPD や塵肺による死亡率も高い可能性があり、桜島の火山活動はこれらの慢性呼吸器疾患に少なからず影響を与えていることが示唆された。今回、確認された屋外ラドン濃度では、垂水市の肺がん死亡率の増加は説明できないが、火山活動が活発であった 1970~80 年代は更に高い濃度であったことは充分考えられる。さらに、塵肺と深く関連するクリストバライトなど、火山灰に含まれる他の物質も考慮する必要がある。本研究では、火山活動によって放出されるラドンやクリストバライトの発がん関与の可能性が示唆され、今後も火山活動による健康影響を検討する必要性が示された。従って、本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 179 号	学位申請者	樋口 健太
審査委員	主査	嶽崎 俊郎	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	黒野 祐一	副査 佐藤 雅美
	副査	井上 博雅	副査 堀内 正久
<p>主査および副査の5名は、平成24年1月19日、学位申請者 樋口 健太 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) 死亡に関する情報はどのように得たのか。</p> <p>(回答) 死因は鹿児島県が発表している衛生統計年報を使用した。これは人口動態統計から得たデータが基となっているため、死亡診断書に記載された死因によって分類されたものである。</p> <p>質問2) それぞれの死因診断の正確性をどう考えるのか。COPD 患者についてはすべての症例で呼吸機能を評価しているとは言えないのではないかと。また、地域間の診断精度の差はどの程度だと考えているか。</p> <p>(回答) 診断の正確性についてはある程度の誤差は存在すると考えられる。ご指摘の通り、COPD 患者については、すべての患者で呼吸機能を評価しているとは言いがたく、特に古い症例においては少ないと思われる。しかしながら、同時代において地域間の診断精度に差があるかという点については、垂水市を含め対象地域が同程度の人口規模であること、地理的背景や専門医療機関へのアクセスを考えると、地域間の診断精度に大きな差がないと思われる。</p> <p>質問3) 女性の急性呼吸器疾患が垂水市では低いが、これはどう解釈するか。</p> <p>(回答) 肺炎が原因で死亡した場合でも基礎疾患に COPD がある場合には COPD を死因と診断する傾向があった可能性もある。しかしながら、それだけでは女性のみが低くなっている説明はできず、原因は不明である。</p> <p>質問4) 肺がんを発症する以前に罹患していた呼吸器疾患、症例の職業などに関する情報はないのか。</p> <p>(回答) 今回は人口動態統計報告にあげられた死因の情報しか検討しておらず、基礎疾患で他の呼吸器疾患を持っていたかどうか、また職業性曝露については患者・対照研究等による新たな検討が必要である。</p> <p>質問5) 垂水市の肺がん死亡リスクの増加が喫煙によるものではないと本当に言えるのか。</p> <p>(回答) 喫煙と肺がんリスクとの関連については患者・対照研究で検証すべきだったが、本研究で調査した症例数は少なすぎて検証できなかった。1999年に宇田らが行った調査では、垂水市の喫煙率は県内の他の市と相違はないと報告している。各自治体が行った調査結果によると、垂水市の喫煙率は男性39%、女性6%であり、鹿屋市の男性40%、女性8%と同程度であった。近年、わが国の女性の喫煙率は20%未満であるが、上記の調査結果より垂水市で女性の喫煙率が特に高いということは考えにくく、肺がん死亡リスクの増加が喫煙の交絡による影響の可能性は低いと考える。さらに、国際がん研究機関 (IARC) が喫煙と関連づけた肺がん以外の喫煙関連がんでは、他の地域と死亡リスクの差が見られなかった点、垂水では女性の肺がん死亡リスクの増加がより顕著であった点から、喫煙による交絡の可能性は低いと判断した。</p> <p>質問6) がんの組織型や発症部位など、垂水市の肺がん症例が喫煙関連ではないと言える詳細なデータはないのか。</p> <p>(回答) 今回は死因のみの情報しか得ていないため、組織型や詳細な発症部位別の検討はできていない。また、垂水市において特定の組織型や部位の肺がんが増加しているかどうかは検討しておらず、今後の課題と考える。</p> <p>質問7) ラドンの屋内曝露によって肺がんリスクが高くなるとの報告もあるが、降灰が多いと窓を閉め切っているので、受動喫煙のリスクも高くなると考えられないか。</p> <p>(回答) 症例数は少ないが、垂水市の肺がん症例と対照者の屋内ラドン濃度を測定した結果では有意差は認めず、またこれまでに報告されている全国平均値よりもむしろ低い値であった。受動喫煙による死亡リスクへの影響については、生態学的研究である本研究では検証できなかったため、患者・対照研究による検証が必要である。</p>			

最終試験の結果の要旨

質問 8) 垂水市を主な対象地域とした理由はなぜか。桜島に最も近い市町村としては桜島町も考えられたのではないか。

(回答) 垂水市を選んだ理由は、降灰量が突出して多かったためと、安定した死亡リスクの計算のためにある程度の人口規模を有する自治体を対象とする必要があったためである。同じ人口規模を持つ県内の 9 つの市の中で 2 番目に降灰量が多い国分市と比べても、垂水市は一桁多い降灰量であった。先行研究では桜島からの距離との関係を解析することが多かったが、本研究の解析過程で、必ずしも桜島から同心円状に距離が遠ざかるほど降灰量が少なくなるというわけではなく、垂水市が突出して降灰量が多いことが確認されたため、垂水市に着目して死亡率の解析を行った。桜島に最も近い西桜島町は人口が少なすぎることで、東桜島村は 1950 年に鹿児島市に編入されているため対象としなかった。

質問 9) 比較した市の人口構成は異なることが考えられるが、その影響は考慮したのか。

(回答) 間接法による年齢調整法を用いて、男女別に SMR を計算した。相対リスクについても年齢調整を行った。

質問 10) SMR を算出する場合には、基準人口とした鹿児島県の年齢別死亡率と垂水市のそれとが同じという前提が必要だが、そう考えた根拠はあるのか。

(回答) 同じであるという根拠はないが、逆に、垂水市と鹿児島県の年齢別死亡率が異なるという明確なデータもないため、本研究では双方の年齢別死亡率は同じという前提で検討した。

質問 11) 火山由来の大気汚染物質が肺がんの原因であるとする、発症までの潜伏期間をどの程度と考えるか。

(回答) 原因物質によって異なるが、放射線曝露から発がんまでは十数年から数十年、結晶質シリカ（クリストバライト）の曝露から発がんまでは 20-30 年程度の期間を要すると言われている。

質問 12) 降灰量の変動と肺がん死亡率の経年変化に相関はみられたのか。

(回答) 肺がんの潜伏期間を考慮しても火山活動と死亡率の経年変化に明らかな関連は確認できなかった。また桜島の活動は 10-20 年の周期で活発化しており、肺がんの非常に長い潜伏期間や曝露物質による潜伏期間のばらつきを考えると火山活動との相関の検証は難しいと考える。

質問 13) クリストバライトは体内に入るのか。肺がんの病理組織で検証されているのか。

(回答) 疫学的研究でも、クリストバライトの職業性曝露によって肺がんリスクが高くなることは知られているため、体内に入ると考える。本研究では、実際の病理標本等を用いた検証はしていないが、北島らの報告によると、鹿屋市の非呼吸器系疾患患者の剖検例においては県外の剖検例と比較して結晶質シリカは少なかったとしている。今後、肺がん組織を用いた検証が必要と考える。

質問 14) 垂水の症例で中皮腫はなかったのか。クリストバライトは中皮腫との関係は報告されているのか。

(回答) 死亡に関する情報もがんの組織型別の情報は得ていないので、垂水市の肺がんの中皮腫の症例が含まれていたかどうかは確認できていない。IARC の評価でグループ 1 とされているクリストバライトは、肺がんの原因となることは報告されているが、中皮腫の原因となることは知られていない。

質問 15) 火山灰でも桜島周辺の降灰と遠隔地の降灰に付着する成分は同じであるか。そのような調査は行っているか。

(回答) 本研究では、地域別に降下した火山灰の成分を比較することはしていないが、比重が重い火山灰は火口周辺に降下しやすく、SPM や SO₂ といった比重の軽いものは、気流に乗って遠方に運ばれることは大いに考えられる。実際に矢野らは桜島から離れている串良町で高い SPM 濃度が検出されることを報告している。本研究で観察された肺がんや慢性呼吸器疾患の死亡リスクの地域差も、桜島周辺に降下する火山灰と遠隔地に降下する火山灰の違いというよりも、むしろ拡散して到達する物質が異なると考えた方が自然ではないかと考える。

質問 16) SO₂ やラドン濃度は風向きや季節による影響は受けけないのか。

(回答) 垂水市の SO₂ 濃度は、桜島方向から吹く北西から北の風と正の相関を示したが、ラドン濃度は、すべての方向からの風と負の相関を示した。従ってラドンは、桜島上空より飛来するのではなく、地面の下から上がってくる地殻由来と考えられた。ラドン濃度は夏よりも冬に高い傾向が見られ、桜島の爆発回数と 20Bq/m³ 以上のラドン濃度を計測した頻度は相関していた。

質問 17) ラドンやポロニウムは他の火山の火山灰にも含まれているのか。ラドンの半減期はどれくらいで、その健康影響にはどのようなものがあるか。

(回答) ラドンは他の火山由来の火山灰でも検出され、半減期は 3.8 日である。ラドンとその壊変生成物は、IARC によりヒトに対する発がん性が認められているグループ 1 に分類され、肺がんへの影響が考えられる。

以上の結果から、5 名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。