

講 演

疾病の予防と環境

昭和大学医学部衛生学公衆衛生学講座（衛生学部門）

中 館 俊 夫

最終講義

2018年3月17日 13:30～14:00 昭和大学1号館地下1階臨床講堂

○司会 それでは続きまして、公衆衛生学講座衛生学部門中館俊夫教授から疾病の予防と環境ということで、最終講義をいただきたいと思います。中館先生ももう本学の教授に就任されて20年近く経たれております。もう本当に長い間どうもありがとうございます。それでは、よろしく願いいたします。

○中館 はい。小川先生、ご紹介ありがとうございます。ここ1か月ぐらい部屋の片づけをしております。昔やった研究ノートとか本とかが出て来て、昔はずいぶん勉強していたんだなという感じですね、思い出しております。今どんどん捨てていきますけど、そういう状況です。

それで、この題も結構適当につけてしまったところがあって、今日は少し昔話をさせていただいて、最後になぜこんな題になったのかということが皆さんにお分かりいただければそれでいいかなと思います。ですからスライドも、「・・・のようなもの」ぐらいの感じで気楽にご覧いただければと思います。

さて、私は1978年に母校の慶応の医学部を卒業しまして、すぐに衛生学公衆衛生学の大学院に入りました。この左がその、人はどうでもいいのですけれども、建物、とても古い建物です。戦前の建物ですね。ロックフェラーのお金で建てた洋館なのだそうです。そのおかげかどうか、第二次大戦の空襲でも焼けなかったということなんですね。玄関のところには焼夷弾の不発弾の跡が残ってまして、そういう非常に古い建物が衛生学の教室です。

そして右側が私の恩師の外山敏夫教授です。なぜ私がこの教室に入ったかといいますと、当時は、現在の本学のような学部のようにモチベーション教育があるわけでもなく、ポリクリは6年生の1年間だ

け、それもほとんど見学と、あとはクルズスみたいなものだけで、入局すると、もうそのままストレートですので、いったいどの科に入局したらいいのかがよく分からなかったというのが正直なところでした。

それで、実は学部学生のとときのクラブ活動で部長をされていたのがこの外山先生で、私は学生のとから教室に少し出入りをしておりまして、先生がどんなことをされているのかを知っていたものですから、それで、大学院でも行ってみようかというような、かなりアバウトな感じで衛生学の大学院に入ったということです。

この外山先生のご専門というのは、大気汚染の環境衛生、とくに大気汚染の人体影響という分野でした。詳しいことは省きますけど、今から思えば、大気汚染物質というのはガスもあれば粒子もあるので、その中の粒子、これに大変注目されていたというのは慧眼だったんだと、今改めて思っています。それで、このようなものをご自分で作られてですね、これはボンベからガスを発生させ、このチャンパーという、箱の中でガスを混合し、粒子を作るという、そういう実験もされていらっしゃいました。

左がガスを発生させてないときの写真で、これはベタベタの粘着ベッドみたいな捕集層で、これも手作りをしてですね、実際にガスを発生、混合させると、右の写真のように小さな粒が映っているのが分かると思いますが、スケールもありますけど、サブミクロンの粒子が生成されるという実験で、このような研究をされておられたんですね。

これはオシレーション法という肺機能の測定の方法ですけれども、私は学位論文のテーマでこれをするようにと言われました。口から圧力をかけてそれによって生じる気流の流速、フローとの関係から、

呼吸器のインピーダンスを測る方法ですが、被検者の協力が最小限で済むものですから、大気汚染の人体影響を研究しようというときに、子どもというのは、いわゆるサセプタブルな集団ということで、研究対象としては非常に重要なので、こういう負担の少ない検査をやってみなさいということだったわけですね。

当時もうすでに日本光電から、3ヘルツの値を測る機械は市販されていましたが、まあ測定するだけだとつまらないので、これはちょっと見えないかもかもしれませんが、自分で作ろうと思ったわけです。そして、3ヘルツから50ヘルツぐらいまで周波数をスイープさせて、インピーダンス曲線を測るという装置を作って学位をいただきました。当時ですね、まだパソコン黎明期で、デジタル処理というのがなかなか難しかったので、回路を組んで、流速と圧力のセンサーから出てきた信号のエンベロープを採って、それから割り算をしてインピーダンスを計算する、それをアナログの回路で設計するということでした。

ただこれは、もちろん私だけでできるわけではなくてですね、ほとんど99%工学部の先生に助けていただきました。たまたま富田豊先生という計測工学の先生がいらっしゃってですね、秋葉原に連れていかれて、当時の秋葉原と言うと、ご存知かどうか分かりませんが、総武線の下には電気街という、ほんとうに間口一間ぐらいのお店が軒を連ねていて、こんなふうに細々した部品を売っているんですよ、抵抗とかコンデンサーとかですね。それをこの100オームの抵抗を2個とかですね、何ファラドのコンデンサーを3個とかですね、こんな小皿に入れて買うというわけです。今はもうないかなと思って去年の暮れにちょうど秋葉原に行ったついでに寄ってみたら、まだ場所だけはあるんですね。ただほとんどシャッターが閉まっていて、もう大部分はやってないのかもしれませんが、場所だけは残っていました。

まあこんなことをしながら学位を頂いたのですが、外山先生にお世話になったもう一つの、そして一番大きなことはですね、実はこの本、これを読みなさいと言われたことです。これが『The Natural History of Chronic Bronchitis and Emphysema』という本ですけども、これはフレッチャーという先生が書かれた本なんですけど、左にちょっと図があ

ります。これをあとでお話しますが、これを見て私は大変びっくりしたということなんです。

このフレッチャーの研究自体は、British Medical Journalにもそのエッセンスが出ているのですけれども、約1,000人の人の呼吸器の状態、肺機能も含めてですね、8年間フォローアップして、COPDに関して重要な結果を得たというものです。

それからもうひとつ次に絵があります。ほとんど同じものですが、今でもCOPDの自然経過や予後を表すときに必ず使われる図だと思います。COPDというのは要するに、気道閉塞、あるいは気流閉塞の加速ということによって起こるということで、これは1秒量という検査指標で表されます。1秒量は経時的に、年齢と共に低下していきませんが、これが加速するとCOPDになるということですね。その一番大きな原因がタバコであるということです。当時言われていた粘液過分泌、痰が出るとかですね、それから気道感染というのは、基本的には関係ないということをはっきりとした研究です。

それはそれとして、こういう図が実はこの本の中に出てくるんですね。この本というのは、雑誌に発表された研究のエッセンスを解析する上で重要なことを、書ききれないことをいろいろ書いている本なんです。この図は、3人の人がこういうふうに1秒量が落ちこちますよということを表しているのですが、私はこれを見てですね、これはとんでもないと思ったわけですね。一番先に落ちているSさんですが、要するに肺機能が早く低下するということです。時間が経つともっと急速に低下するということなんですね。

つまり、お金にたとえれば、貧乏になるともっと金遣いが荒くなって、その貧富の差はますます広がるということです。これはHorse Racing Effectというんですけど、競馬で最終コーナーを回ると、先頭の馬は直線に早く出ますから、すぐ直線に入ります。後ろにいる馬は、どうしても外を回らないと直線に入れないので、大回りをして直線に入るということで、コーナーのところで差が開くということになるわけですが、この現象が1秒量の加齢低下にも見られるというわけですね。もしこれが本当だとすれば、この一番下のSさんのトラックに乗ってしまうと、どうしようもないわけですね。最後は滝つぼに落ちるようにどんどん低下してしまいます。

こんなこと本当にあるのかなということですが、もし本当にそうであれば、結局、川の流れに例えれば、上流の方に遡って行って、いったい上流のどこで何が起きているのか、何がこのトラックを決めているのかを知りたいなというふうに思ったのです。タバコが大きな原因だというのは分かりましたけれども、空気の汚染というのは、他にもいろいろな物質がありますから、それが上流の方で、このSさんのトラックをどうやって決めているのだろう、あるいは何が影響しているか、そのあたりをですね、知りたいと思ったんです。

大学院卒業後、助手を1年したあと、労働省の研究所に移って、また6年勤めてから、今度は東京女子医大に移るといのように、あちこちに動いていますが、基本的には、このCOPDに代表されるような慢性疾患の自然史、特にそれを上流にまで遡って見てみたいという興味で、空気汚染と、それから粒子状物質をキーワードにしながら研究をしてきました。

当初労働省の研究所に行きましたので、職業性ということ、アスベストとか溶接といったようなことを手掛けました。これはアスベストの鉱山の写真ですが、労働省の研究所にいるときに、留学する機会がありました。あとでも出てきますが、6都市研究という大気汚染では非常に有名な研究をしていたハーバード大学のグループのところに留学するチャンスがありまして、米国の東部なのでカナダのケベック州が近いのですが、ケベック州というのは、アスベストの大生産地なんですね。それで、夏休みを利用して鉱山に行ってきました。鉱山に行くついでに夏休みの旅行をしたというのが良いのかもしれませんが、まあいずれにしてもそれで行った鉱山です。LAQというのは、確か「Lac d'Amiante du Québec」ということで、アミアンテは石綿ということですので、ケベック州のアスベスト鉱山というような意味合いの鉱山です。

露天掘りです。さきほどありましたように、ダイナマイトで爆破して、その破片をこういう大きな重機で集めてきます。これは鉱石ですが、これをほぐすと綿のようになります。ただ細かく見るとこれはファイバーです。直径はもう非常に細いんですね。長さは長いですけど、非常に細い。このアスベストは当時もう大きな社会問題でしたので、これを一つの研究材料にしたというわけです。

ただアスベストに関しては何といっても発がんというのが、一番大きな健康影響であることが当時分かっていました。これは私が留学する10年も前でですけど、カナダのマッキューリー大学のBecklake先生が専門誌に書いたレビューですが、もう悪性中皮腫とか肺がんはアスベストとの関係が確立しているということでした。ですから、欧米ではもう1980年代には使用禁止の方向に舵を切っていました。その頃に一応労働省の職員としてこのアスベスト鉱山に行ったので、ずいぶん丁寧に案内をしてもらいました。まだ日本は結構使っていたんです。

ただ、私の興味はこういう悪性の腫瘍ではなく、さっき申し上げたような非特異的な慢性疾患ということで、日本では大きな企業、固有名詞は出しませんが、アスベストを使っている大企業の作業の方を、コホート研究をさせていただきました。その結果は、肺機能への関連というようなことで、英文誌にまとめて出すことができました。

あともう一つこのアスベストに関しては、この会社の環境濃度ですね、これが1970年代、80年代、90年代で、いくつかのその作業場所で比べると、70年代は非常に高い、今から思えばですね、高い濃度だったんですね。私が研究するようになったのは80年代以降ですけども、その頃には非常に低くなっています。ただこの70年代にある程度曝露を受けた人たちというのが、その後も結局使用禁止になったあともですね、影響が出続けている。今でもこの石綿の中皮腫や肺がんの労災がなかなか減らないんですけども、そういったところはこういった影響かなと思います。やはり使用を禁止する、あるいは使うということを決断するのは、非常に難しいというのがよく分かります。

もう一つは溶接です。溶接というのは、特にアーク溶接というのは、高い電圧でアークを作って、そのエネルギーで金属を溶かしてくっつけるというものです。このときヒュームと言われる小さな粒子が発生します。これは金属が溶けて蒸気になったものが冷やされて小さな粒子になるんです。この図はちょっと細かいですが、横軸が粒子のサイズで、対数スケールになっています。ちょうどここに2.5というところがありますが、この2.5ミクロンを境にして、より大きなものと小さなもの、2つのモードに分かれるんですね。この2.5ミクロンより小さい

もの、今はPM_{2.5}と言いますが、溶接ヒュームはこちらに該当します。つまり、2.5ミクロンより小さいものというのは、空気中でガスや蒸気が溶けきれなくなって固まってできてくる粒子がほとんどなんですね。

これはこういったものを実際に吸い込みますと、粒径によってどの程度肺に沈着するかを示すグラフですが、ざっくり言って、小さいほど末梢まで行くということで、肺の深部まで行って毒性を發揮するということになります。

ただ、こういう粒子の研究で難しいのは、どのぐらいヒトの体の中に本当にそういう汚染物質が入ったかが分かりにくいということです。これがガス状の化学物質であれば、血液の中の濃度を測るとか、尿中の代謝物を見るとかができるのですが、粒子の場合は、どのぐらい入ったか、なかなか分からないのです。ところで、溶接に関しては鉄の成分を含んでいますので、磁性を持っています。そこで、肺磁界測定では、体の外部から磁場をかけるわけですね。そうすると、肺にたくさんこの鉄を含む粒子が入っていると、磁化されます。その強さを測って、どのくらい肺に粒子が入っているかを測る、そういうことをやってみようというわけです。これは東京電機大学の小谷先生という方がやっておられたんですけども、これをその溶接の現場でもできるように、ポータブルなものにしようということをやりました。

これは実際に作業者の胸部に電磁石を当てて肺を磁化しているところです。そのあと、ガウスメーターでその磁性の強さを測るということを行います。これは実際の生データですけれども、こんなふうな磁性曲線が得られます。また、肺のいろいろな部位を一定のリズムでスキャンして、その磁場の強さを測ると、こんなような、肺のどこに溶接粉塵が溜まっているかを測ることができます。結果がどうこうというよりはですね、こういう装置を作って測ってみるのが結構楽しいというか、そんなちょっと自己満足的なところもありますけれども、まあこんなようなことを実際にやってみました。

この装置で、溶接をやるような大企業さん、それからこれは蒲田の工業団地ですけども、中小企業さんで溶接をやっている人たちがいるので、こういったところをフィールドにして実際にいろいろ調

べさせてもらい、結果をいくつかの研究論文にまとめさせていただいています。

先ほどと同じ図が出てきましたが、さっきお話ししたPM_{2.5}というのは1990年代から欧米では大きな問題になりました。そしてこの問題を提示したのが、さきほど申し上げた6都市研究を行っていたグループなんですね。6都市というのは、下に都市の名前が書いてありますが、アメリカの6つの都市で、空気のきれいなところから汚いところまで、6つの都市を選んで、そのPM_{2.5}濃度の変化と、死亡状況の変化を対比すると、きれいなところでも汚いところでも、一定の量PM_{2.5}濃度が上がると、それに応じて死亡のリスクが一定量増える、ということを示すことができました。

この相対リスクは1.02から1.04、おおむね数パーセント程度なので、相対リスクとしては非常に小さいのですが、基本的には一般環境大気というのは全ての人が吸いこみますので、その汚染は、住民全員がいわゆる危険曝露人口、いわゆるポピュレーションアットリスクということになりますので、絶対リスク、つまりアブソリュートリスクは非常に高いということになるわけです。

この研究を行った私の留学先の先生が、この一番右に映っているフェリス先生で、帽子をかぶっていらっしゃいます。お前はどこにいるんだと言われるかと思いますが、私はこの写真を撮っているんです。ただ一人よく見ると、東洋人の女性がいると思えますが私の奥さんでございます。今日後ろの方に来ています。

さて1999年に本学に採用していただきましたが、こちらに参りましてから、また一般環境の方に少し軸足を移して研究を行いました。特に環境省さんのお仕事をいくつか手伝わせていただきましたので、そのことを少しお話いたします。1つが今言ったPM_{2.5}ですね。もうひとつが「そらプロジェクト」というものです。

PM_{2.5}については、日本も遅ればせながら10年前2009年に環境基準が作られましたけれども、そのためのいろいろな情報を集めようということで、たくさんの研究者が集まっていろいろなことをやりました。私は循環器に関する研究のお手伝いをしたのですが、大気汚染というのは、呼吸器に影響するというのは昔から当然判っていたのですが、PM_{2.5}

の問題が明らかになってから、循環器影響があるということが大きな注目を浴びました。短期の影響、例えば汚染が高い日に死亡数が多くなったり、それから長期の慢性影響の両方なんです。

そのようなことが本当にあるのかということで、日本でも起こっているのかどうかということです。20年ぐらい前の研究なので、少し古くなりますが、植込型除細動器を体内に植え込んで治療を受けている方がいらっしやいます。これは必要な時に電気ショックをかけて除細動するということになります。先生の方がよくご存知だと思うのですが、心室細動を起こしますと、これを自動的にモニターしていて、電気ショックをかけて、サイナスリズムに戻してあげるといことです。このイベントが発生しますと、器械がその日時など、イベント発生を記録してくれていますので、この情報をダウンロードすると、この患者さんはいつ、何月何日の何時にどういイベントが発生したかが分かるわけです。

一方で、大気汚染の状態も常時モニタリングステーションで観測していますので、1時間毎にその平均値が自動的に出ているんですね。ですから、この2つの情報を対比させると、本当にPM_{2.5}が高くなり、大気汚染がひどくなると、心室細動を起こす人が増えるかということが分析できるだろうということで、前におりました女子医大の心研の先生と協力をして調査をしたということです。細かい数字は良いんですけども、これはCase-crossover法という若干凝った方法で解析をするんですけども、解析をしますと、イベント発生から遡ってですね、1時間ごとにそのイベントの発生のリスクをオッズ比で示すことができます。ちょうど12時間ぐらいのタイムラグで、どうもイベント発生のリスクが高まるんじゃないかというようなことが、ここでは示されています。これはPM_{2.5}ではなくてNO_x、こっちがSPMという粒子状物質の結果で、PM_{2.5}よりも少し大きな粒子を含んでいるんですけども、このような結果が得られています。

こういったことを含めて、いろいろな研究が行われて、今PM_{2.5}に関しては環境基準がこのように決まっています。非常に特徴的なのは、年平均値、これは慢性疾患、がんなどを想定している基準値と、それから呼吸器・循環器の短期影響をターゲットにした1日平均値と、2つの基準値が決まっていると

いうことです。これが他の大気汚染物質にはない特徴です。こういったものを決める過程で貢献とまではいきませんが、参加することができたというのは、大変私にとっては良かったと思っています。

もう一つの「そらプロジェクト」というのは、もう時間がないので簡単に申し上げますが、日本の大気汚染レベルというのはかなりよくコントロールされているんですけども、自動車排ガスの影響を受けやすい幹線道路近くではどうかということが10年ぐらい前まで実は明確ではなかったということで、この点をきちんと明らかにしましょうという研究を環境省が研究班を作って行いました。

幼児、学童、成人という3つの対象者区分があるのですが、学童調査について少しご紹介しますと、全国で汚染幹線道路がある、関東、中京、関西が対象地域で、関東では千葉、東京、神奈川です。私は神奈川の川崎地区を担当したのですが、全国で50の小学校、約15,000人の学童を対象にして5年間の喘息の罹患率調査をやりました。

この特徴は、既存の大気汚染の観測ステーションと、必要な場合にはこの調査のために新たにステーションを設置して、常時大気汚染のレベルを監視して、各対象地区で、どのぐらいの汚染があるかを示す濃度を、モデルを用いて推計しました。一方で、対象者のお子さんについては、住所地がわかりますし、通学する学校の場所もわかりますから、お子さんがどの範囲で生活しているかが分かるわけです。この2つの情報を掛け合わせると、一人ひとりのお子さんがどのくらい大気汚染に曝されているのかを推計することができるということです。こういう方法で15,000人の学童を5年間追跡して、大気汚染とぜん息罹患に関する結果を出したということです。

これは環境省のホームページにもそのまま出ている結果そのままですけども、ECというのはエレメンタルカーボンで、特にディーゼル排ガスなどに含まれる粒子、自動車排ガスの粒子状物質の指標となるものです。それから、NO_x、つまり窒素酸化物はもちろん自動車排ガスに含まれるガス状の汚染物質で、これらの汚染物質濃度と喘息の罹患には関係が見られるという結論です。

ただ残念ながら、下にありますように、どのくらいの濃度かというような数量的な推定までは今の時点では困難であるということです。その大きな理由

の一つは、汚染レベルが下がった、まあ下がったというのは良いことですが、低下傾向にあるということが挙げられます。こういう追跡調査というのは得てしてそうなんですけれども、実施期間中に曝露の状況が変わってしまうんですね。そのため、結果が曖昧になってしまうというようなことが時々あるのですが、ただ一方では、調査をやったことによって、大気汚染の状況が改善したという見方もできますので、これはこれで良かったのかもしれない。これらの結果は学術論文としてもまとめさせていただいて、発表させていただいております。

そろそろ時間が近づきましたので、締めくくりなんですけど、結局私のやってきた衛生学というのは、さきほどフレッチャーの本に出てくる図を紹介しましたが、これが本の実物で、今部屋の片づけでどんどん捨てていると言いましたが、この本だけは捨てるに忍びず、もうしばらく持っていようかなと思っていますが、病気の予防をこの図で考えてみると、結局図の左に進んでいく、川に例えると上流へ進んでいくということで、疾病の自然史を、ナチュラルヒストリーを明らかにすることで、私達は予防につなげることができるわけですが、自然史のできるだけ上流に遡って、遡れば遡るほどより本質的な予防が可能になるわけです。

ただ一方で、予防というのは将来起こる病気の危険性、可能性を見ているだけなので、これを私たちはリスクと言っていますが、そのリスクの評価というのは、上流に遡れば遡るほど不確実になって行きます。そのジレンマ、つまり、より精度の高いリスク評価のためには、病気に近い方、つまり下流の方が良いのですが、予防としては上流の方に行くほどより本質的なものになります。そのジレンマを常

に抱えながら病気の予防を目指すというのが衛生学と公衆衛生学ということかと思います。

その関連で最後に、ヒポクラテスの箴言、これは医療を志す者にヒポクラテスが与えた戒め、教訓というふうに言われていますが、「人生は短く、医療技術は長い。Vita brevis, Ars longa」とよく言われると思います。そのあとに続く3つは、「好機は逃しやすく、経験には騙されやすく、判断は難しい」というものです。皆様よくご存知だと思いますが、この戒めは医療だけではなくて、病気の予防、衛生学においても良くあてはまるもので、予防のために何かのアクションを取るチャンスは逃しやすいくらい思いますが、リスク評価に基づく判断は本当に難しいと感じています。

最後に、これは教室の去年の忘年会です。普段は現在在籍している人にしか声を掛けないのですが、去年はいつもよりもたくさんの方が来て下さいまして、みんながここに写っているのが最後のスライドにさせていただきました。

本日は小川医学部長にはこのような機会を与えて下さいまして、本当にありがとうございました。また多くの先生にお集まりいただきましてありがとうございました。昭和大学で大過なく務めさせていただきましたのは、本当に先生方のご支援とお導きの賜物と思っておりますので、この場をお借りして御礼を申し上げたいと思います。本当にありがとうございました。

○司会 中館先生、長年に渡るご研究の成果をどうもありがとうございました。また最近では大学院の運営に大変ご尽力いただきまして感謝しております。

それでは花束を贈呈します。
(花束贈呈)