

疫学研究の健康影響に関する知見の整理

1. はじめに

大気汚染による健康影響を把握する調査研究方法としての疫学をその研究実施の動機からみた場合には、大きく二つに分けることができる。一つは1952年のロンドンスモッグ事件に代表される大気汚染エピソードと呼ばれる短期的な高濃度事象の発生と引き続き生じたと想定される死亡数の増加のような被害事例における原因の解明ならびに被害実態の定量的把握のための調査研究である。このような場合には、大気汚染物質への曝露と健康影響との関連性は確度の高い仮説として設定されており、大気汚染が単一の原因ではないとしても大きな寄与を持つ要因であることを前提としている。調査研究は因果関係の確認と曝露と健康影響との量的な関係性を評価することを目的として実施され、直接的に大気汚染防止に資するデータを提供する。

もう一つは近年の多くの疫学研究に当てはまるものであるが、大気汚染濃度は通常の変動範囲にあるようなレベルであって、適切に計画された、もしくは精密な統計制度によって収集された大気汚染濃度と健康影響のデータによってはじめて、曝露と健康影響との関連性に関する評価が可能となるような疫学研究である。このような場合には、大気汚染は健康影響を引き起こしうる多数の要因の一つであり、一般的に相対的な寄与はそれほど大きくない。したがって、曝露と健康影響の関連性を評価するためには、計画立案、データ収集ならびに解析などの一連の調査研究が適切に実施されていなければならない。

これらいずれの場合においても、疫学研究の最も重要な特徴は、現実の世界における大気汚染物質への曝露とそれに引き続く健康影響の関連性を検討し、評価できることである。一方、このような疫学研究は基本的に観察研究であり、因果関係の推論には多くの制約があり、不確実性が伴う。そのため、疫学知見に基づく大気中粒子状物質の健康影響評価にあたっては、不確実性を十分に考慮して結論を導かなければならない。

大気中粒子状物質の健康影響に関する知見を提供する疫学研究にはいくつかのタイプがある。生態学的研究、時系列研究、パネル研究、コホート研究、ケースコントロール及びケースクロスオーバー研究、介入研究などである。このうち、時系列研究は一般の疫学研究で用いられることは少なく、大気汚染研究のうちの短期影響研究に特徴的なものである。

生態学的研究 (ecological study) と呼ばれている研究手法では、共変量も含めて曝露指標 (大気汚染物質濃度) と健康影響指標の双方が集団要約値となっている。例えば、多数の地域の大気汚染物質平均濃度と人口動態統計の二次資料に基づく死亡率との相関について統計解析を行うような地域相関研究とよばれるものがある。また、一つの地域において大気汚染濃度と死亡率等との経年変化の関係を解析する研究もある。曝露と健康影響の関連性を評価する上で生態学的研究には大きな制約がある。生態学研究では分析には個人データは使用されていない。そのため、交絡因子の調整が困難であることなど、結果に偏りが生じやすいと考えられている。種々の集団単位に要約された曝露と健康指標との関係は、個

人レベルでの曝露と健康影響との関係を反映していない場合がある。大気汚染による健康影響に関する疫学研究の場合には、共変量や健康影響指標については個人レベルのデータに基づくものの、その曝露評価の困難さから大気汚染物質への曝露について地域の濃度平均値を用いるなど集団要約値である場合がほとんどである。その意味で、半生態学的研究（semi-ecological study）と呼ばれることがある。これは以下に示す全ての類型の研究に当てはまることである。したがって、大気汚染疫学研究では他の疫学研究にも増して曝露評価の妥当性と不確実性に関わる諸問題が、疫学知見の評価に当たって重要となっている。

時系列研究は大気汚染物質濃度の時間変動（多くの場合、日変動）が死亡やその他の健康指標に与える影響を検討するものである。ある特定の地域集団における健康指標に関する日単位のデータと、同日または先行する何日前かの大気汚染物質の日単位のデータおよびその他の時間変動因子（気温など）との関連性を何らかの統計モデルを用いて解析する。統計制度の整った国・地域では死亡データ等が入手できることが多く、また大気汚染モニタリングも公的に実施されている場合が多い。近年の大気汚染物質の短期的曝露の健康影響に関する研究の多くはこのタイプの研究である。統計モデルとしては気象因子などの共変量の調整に関する自由度の大きい一般化加法モデル（Generalized Additive Model, GAM）が最もよく用いられており、標準的な解析手法となっている。時系列研究では対象地域における交絡因子の分布が対象期間を通して変化しない場合には、喫煙のような潜在的な交絡因子を考慮する必要がなく、統計資料など既存データを用いて大規模な人口集団に関する短期影響の検討が可能であることなどが大きな長所となっている。

パネル研究はある属性を持った集団を対象として、比較的短い期間に対象者各自の症状や機能などの健康影響を継続的に繰り返し測定し、大気汚染との関係を時系列的に解析するものである。喘息などの疾患を持った集団、子供や高齢者など高感受性群と考えられる集団に対する短期影響を検討することができる。パネル研究では対象者数が限定されることも多いため、個人単位で曝露量が得られる場合もある。解析手法として、後述するケースクロスオーバー法を用いることもある。

コホート研究は、健康影響指標および個人の共変量や危険因子などを長期にわたって観測する。大気汚染の健康影響に関するコホート研究では、大気汚染の程度の異なる複数の地域に居住する人々を対象として、大気汚染物質への長期の平均的な曝露と健康影響指標（死亡や疾病の発症など）との関連性を検討する。コホート研究は、性、年齢、喫煙、職業などの潜在的交絡因子や修飾因子に関するデータを個人レベルで得て、その影響を考慮した解析、推定を行うことができる点で、他の疫学研究手法よりも優れていると考えられている。また、時系列研究のような短期影響研究では把握できない、すなわち大気汚染物質への曝露の短期的変動と関係しない、長期的な曝露による死亡や疾病発症をコホート研究では把握することができるという意味で、大気汚染の公衆衛生上の影響の大きさを推定できる。しかしながら、他の大気汚染研究と同様にコホート研究においても居住する地域の平均濃度を曝露の代替指標とすることが多い。そのため、一つの曝露量を与えられている地域内においてその代表性や一つの曝露量で代表することによる誤差の問題が発生しうる。

ケースコントロール研究（症例対照研究）は、健康事象が発生した後に過去に遡って大気汚染への曝露や関連要因との関係を検討するものである。ある疾患に罹患している症例、もしくは死亡したケース（症例）とそうでないコントロール（対照）を選び、過去の曝露に関するデータとの関連性を解析する。大気汚染研究の場合には、過去に遡って大気汚染への曝露を推計することが困難であることが多いことなどから、研究例は少ない。

ケースクロスオーバー法は、変動する曝露の直後に発生すると考えられる急性の健康事象の発生の研究に適している。この手法はケースコントロール研究の一種の変法であり、同一個人の健康事象の発生直前の曝露と健康事象の発生のない異なる期間の曝露とを比較する。このような比較は、曝露も交絡因子も時間経過に沿って系統的には変化していないという仮定に依存している。逆に、曝露に時間的傾向が存在する場合にはバイアスが存在する可能性がある。同一人物における比較を行うために、個人内で時間的に変化しない特性は曝露と健康影響の関連性に作用せず、交絡とならないという利点がある。

介入研究や自然の実験とよばれる研究は、大気汚染と人間集団における健康影響との潜在的な因果関係を評価する上で、有効な手法である。大気汚染の問題では曝露群と非曝露群を無作為に割り付けることはできないが、大気汚染物質の減少へとつながる積極的介入の効果が、人口集団の疾病率や死亡率などの健康影響指標の変化と関係するか否かは検討できる。大気汚染防止対策の効果として大気汚染濃度が短期間に急激に低減したような状況では、他の要因による交絡の影響などが少ないことが期待される。そのため、因果推論における重要な知見となりうる。しかしながら、大気汚染防止対策効果は徐々に現れるような場合も多く、大気汚染の疫学研究において介入研究ないし自然の実験に分類されるものは非常に少ない。

この他、大気汚染の健康影響に関する疫学研究で用いられてきたものに横断研究（断面研究）がある。横断研究では、異なる集団（多くは地域集団）における大気汚染物質への長期曝露による影響を一時点で比較する。これは、同程度の曝露が長期間継続していることを仮定して、それによって引き起こされた慢性影響を把握するためである。健康影響指標および交絡因子や修飾因子等の共変量は個人レベルで測定されるという点で、地域相関研究とは異なっている。一方、横断研究では曝露と影響との時間的な関係の評価が困難であるという弱点を持っている。

以下では、上述したさまざまなタイプの疫学研究によって得られた、大気中粒子状物質への曝露に伴って生じたと想定される健康影響に関する知見について評価を行っている。大気中粒子状物質はその粒径によっていくつかに分類されている。国際的に最も多く測定対象となっている PM_{10} 、微小粒子を代表する $PM_{2.5}$ 、粗大粒子のうちの吸入性粒子を代表する $PM_{10-2.5}$ 、さらに我が国で環境基準が設定されている SPM などである。その他、種々の測定法に依存した形の大気中粒子状物質の指標が存在するが、本章では、本検討会で微小粒子状物質の健康影響評価を行うことを目的としていることから、微小粒子の曝露に関する影響との関連性が検討されている $PM_{2.5}$ を主な検討対象としたが、微小粒子と粗大粒子の影響の違いを比較する上で PM_{10} 、 $PM_{10-2.5}$ 及び我が国の環境基準である SPM 、それぞれについても、 $PM_{2.5}$ と比較する観点から検討対象とする。健康影響には数時間から数日程度までの曝露によって生ずると考

えられる短期曝露影響と 1 年からそれ以上の長期間の曝露によって生ずると考えられる長期曝露影響があり、両者について、死亡やその他の疾病、各種の症状や機能変化などの種々のエンドポイントについて項目別に検討を加えるとともに、大気中粒子状物質への曝露と健康影響との関連性に関する総合的評価を提示している。ここで検討されている疫学知見は体系的な文献レビューによってまとめられた、主として諸外国における疫学知見、ならびに環境省が実施して、先ほど取りまとめられた微小粒子状物質曝露影響調査の結果を中心とした我が国における知見を含んでいる。

なお、以下の各項において、粒子状物質に限らず大気汚染物質の健康影響の大きさを示す場合に、大気汚染物質の単位濃度当たりのリスク比（ないし過剰リスク = (リスク比 - 1) 100%) という表現をしばしば用いている。近年の多くの疫学知見ではこの表現が採用されているが、これは濃度 - 影響関係が対数をとったスケールで相加的であり、かつ線形であることを仮定したものである。しかしながら、必ずしもその仮定が実証されたものとして用いられているわけではない。このような表現を用いることによって、死亡、入院等の健康影響指標と関連する大気汚染以外の種々の要因が調査研究間で異なっても、それらを共変量として調整することで、大気汚染の影響を比較することができるという利点が重視されている。ここでは米国環境保護庁の報告書に倣い、原則として PM_{2.5}、PM_{10-2.5} および SPM については 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 単位、PM₁₀ については 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 単位に換算して表現しているが、これらはそれぞれの粒子状物質指標の現実の環境における曝露に対応するリスクの大きさを示すものではない。

また、この表現では、検討する大気汚染物質の濃度 - 反応関係に閾値が存在しないことを暗黙に前提としているが、これについても大気汚染物質の閾値がないことが確認された上で用いられているものではない。閾値を含め、濃度 - 反応関係に関わる問題については疫学研究の評価に関連する影響要因およびまとめでさらに詳しく論じる。

2. 短期曝露影響

2.1. 死亡

粒子状物質による短期影響の中で死亡に関しては、時系列研究に分類される多くの研究で、粒子状物質と外因死を除く全ての死因による死亡（全死亡）、循環器系疾患による死亡、呼吸器系疾患による死亡との関連性が報告されている。さらに、心筋梗塞、COPD（慢性閉塞性肺疾患）など個別の疾患による死亡との関連性を報告しているものもある。200 編を超える文献のうち、複数の都市において短期曝露による死亡への影響を統合的なリスクとして提示した研究があり、また欧米だけでなく、世界各地の地域における解析結果も報告されている。主要な報告に示された結果を要約すると以下のとおりである。なお、これらの報告のうちのいくつかについては後述する解析ソフトウェアに関する問題（7.2 節）から再解析が行われている。そのようなものについては、基本的に再解析結果に基づいて検討を加えた。

PM_{2.5} に関しては、米国 6 都市における解析結果 (Klemm and Mason, 2003) では、PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （当日および前日平均）あたりの全死亡の過剰リスク推定値（統合値）は、3.0%であり、カナダの 8

都市における解析結果(Burnett and Goldberg, 2003)では、全死亡に関する過剰リスク推定値(1日ラグ)はPM_{2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり2.2%であった。また、日本国内の知見に関して、微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)において、20地域で行われた研究では、PM_{2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの過剰リスクはラグ0日では全死亡0.5%、循環器系疾患0.2%、呼吸器系疾患0.2%、でいずれも有意ではなかったが、ラグ0~5日の多くで過剰リスク推定値は正であり、呼吸器系疾患の3日ラグでPM_{2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり2.5%と有意な増加が見られた。また、SPM濃度については全死亡、循環器系疾患及び呼吸器系疾患ともPM_{2.5}の場合と類似した結果であったが、単位濃度当たりの過剰リスク推定値についてはおおむねPM_{2.5}の方が大きかった。

次に、PM₁₀に関しては、米国90都市研究(NMMAPS(National Morbidity and Mortality Air Pollution Study)。ただし、90都市からホノルル及びアンカレッジを除く)における研究(Dominici et al., 2003)では、全死亡のリスク比推定値は大部分の都市で1を超えており、全体の統合値は1日ラグでPM₁₀濃度50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、全死亡では1.4%過剰と推定された。NMMAPSの大都市20都市における結果はやや大きなリスク比を示しており、PM₁₀濃度が50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり全死亡では2.6%、循環器系および呼吸器系疾患による死亡では3.4%の増加であった。米国10都市(NMMAPS等と異なり、PM₁₀の測定が毎日行われている)における解析(Schwartz, 2003a)では、当日および前日平均のPM₁₀濃度50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する死亡増加は総死亡で3.4%であり、過剰リスク推定値は、NMMAPSの90都市研究からの推定値よりも大きかった。同じく、カナダの8都市における解析結果(Burnett and Goldberg, 2003)では、全死亡に関する過剰リスク統合推定値(1日ラグ)は、PM₁₀濃度50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり2.7%であった。APHEA(Air Pollution and Health: a European Approach)プロジェクト(広範囲な地域性を持つヨーロッパ都市で行われた短期影響に関する共同研究)の解析結果(Katsouyanni et al., 2003)では、PM₁₀濃度50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加(当日および前日平均)に対する全死亡のリスク推定値は3.0%であった。APHEAの大都市10都市での解析結果(Zanobetti and Schwartz, 2003b)では、PM₁₀濃度50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、循環器系疾患による死亡リスクは3.4%増加、呼吸器系疾患による死亡リスクは3.7%増加であった。

日本の13の政令指定都市におけるSPMと日死亡の関係についての解析結果(Omori et al., 2003)では、統合リスク(65歳以上)はSPM濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、全死因では2.0%増加、循環器系疾患は2.2%増加、呼吸器系疾患は2.7%増加であった。

粗大粒子PM_{10-2.5}に関しては、米国6都市における解析結果(Klemm and Mason, 2003)では、PM_{10-2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (当日および前日平均)あたりの全死亡の過剰リスク推定値は0.8%であった。一方、カナダの8都市における解析結果(Burnett and Goldberg, 2003)では、全死亡に関する過剰リスク統合推定値(1日ラグ)は、PM_{10-2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり1.8%であった。粒径別の比較では、米国6都市における解析結果では、全死亡の過剰リスク推定値(統合値)は、PM_{2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり3.0%、PM_{10-2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり0.8%であり、PM_{2.5}の方がリスク比が大きく、カナダの8都市における解析結果でも、全死亡に関する過剰リスク統合推定値(1日ラグ)はPM_{2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり2.2%、

PM_{10-2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 1.8%、PM₁₀濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 2.7%とほぼ同程度であったが、PM_{2.5}でのみ有意であった。

以上示したように、publication bias が存在する可能性のある単一都市研究よりも疫学的観点から研究の質が高いと考えられる複数都市研究報告を中心に検討したが、PM_{2.5} および PM₁₀ と日死亡（全死因、循環器系疾患、呼吸器系疾患）との関連性に関する報告では多くの場合影響推定値が正を示しており、統計的にも有意なものが多かった。

これらの結果は、北米、ヨーロッパだけでなく、日本をはじめ世界各地で行われた複数都市研究やその他の単一都市研究に共通しており、一貫性を示していた。なお、リスク推定値に関しては、都市間でかなりの開きが見られた。これら地域間の不均一性に関する検討も行われているが、これらの相違点を説明し得る可能性のある因子を特定できなかつたと述べている。

短期影響に関する疫学研究においては解析手法の妥当性が非常に重要である。WHO 報告書(World Health Organization, 2006)等で引用されている文献でも採用されている GAM、GLIM（一般化線形モデル Generalized Linear Model）、ないしケースクロスオーバー法が多くの研究で採用されている。解析に用いた統計モデルによるリスクの違いについては、GAM によるリスク比に比べて、GLIM モデルが小さいとする結果(Dominici et al., 2003)や、逆に GLIM モデルの方が大きくなるといった結果(環境省, 2007)もあるが、全体的な傾向は一致しており、疫学的知見の頑健性を示す結果であった。

死因（全死因、循環器系疾患、呼吸器系疾患）により、最大のリスクを示すラグ（時間遅れ日数）に相違が見られるとする報告もあるが、多くの研究で死亡の当日、前日あるいはその平均の PM₁₀ 濃度ないし PM_{2.5} 濃度が最大のリスク推定値を示す場合の多いことが示されている。また 0～3 日あるいは 0～5 日ラグにおいても死亡リスク比は 1 よりも大きい場合が多かった。

共存汚染物質の影響に関しても、single-pollutant model、multi-pollutant model による比較を行った研究も多く、共存汚染物質を加えた場合にリスク比が大きくなるといった報告や逆に共存汚染物質を加えた場合にリスク比が小さくなるといった報告もあるが、全体としては共存汚染物質を加えたばあいにも粒子状物質による過剰リスク推定値が正を示すという傾向は変化しないとする報告が多かった。

粒径に着目した研究もいくつか報告されており、粒径のより小さい PM_{2.5} の方が粗大粒子 PM_{10-2.5} より全死亡に対するリスクが大きいたるもの(Klemm and Mason, 2003)、や微小粒子 PM_{2.5} でのみ有意であり粗大粒子 PM_{10-2.5} や PM₁₀ では有意でないとするもの(Burnett and Goldberg, 2003)もあるが、PM_{2.5}、PM₁₀ にくらべ粗大粒子 PM_{10-2.5} に関する知見は十分とはいえない。

2.2. 入院及び受診

大気中粒子状物質への曝露による入院および受診の短期影響に関しては、入院記録等のさまざまな保健医療データベースに基づいて、GAM や GLIM 等の統計モデルを当てはめて、影響の有無やリスクの大きさを推定している。しかしこのような各種データベースは、患者の受療行動に関わる種々の要因が国や地域の医療制度や医療体制によって異なることから、本知見の結果を死亡等の他の健康影響指標と

同様の尺度で関連性の強さや結果の一貫性を評価することは困難であると考えられる。例えば、米国におけるメディケア（高齢者向け医療保険）やメディケイド（低所得者向け医療保険）などのように保険適用の対象者の年齢や収入等の社会経済因子等の背景が必ずしも統一できるものではなく、研究対象となっている病院を受診・入院する患者集団の属性に研究報告間で違いがあることが考えられる。したがって、入院や受診への影響に関しては、主として影響の有無に焦点をあてて検討を行うこととする。

粒子状物質曝露と呼吸器系疾患（COPD、喘息等）による入院や受診との関連性を日単位に解析した多くの研究が報告されている。また、受診に関する研究に関しては救急外来受診に焦点を当てたものが主であったが、一般開業医をも含む一般外来受診に関する検討も徐々にではあるが増えてきており、大気汚染との正の関連性も認められている。一定規模以上の医療機関への入院や救急外来のみを調査することは、大気中粒子状物質曝露による呼吸器系への急性影響の大きさを過小評価する恐れがあることが指摘される。検討対象としている対象者の年齢は全年齢にはわたっているが、主として、65歳以上の高齢者を対象とした研究が多い。

検討対象としている粒子状物質に関しては、PM₁₀との関連性に関する研究が多く、近年増えてきてはいるがPM_{2.5}との関連性を比較した研究はまだ必ずしも多くない。対象地域のPM平均濃度（多くは24時間平均値）をみてみると、北米での入院研究においては、PM₁₀濃度は13.3～48μg/m³程度、PM_{2.5}は7.7～26.3μg/m³程度の範囲にあり、受診研究では、PM₁₀は14～61.2μg/m³、PM_{2.5}は8.5～19.4μg/m³程度の範囲での検討となっている。PM₁₀、PM_{2.5}いずれもの平均濃度も、最近の研究の方が低い傾向にある。

健康影響に関しては、全年齢および年齢ごとの呼吸器系入院総件数、全年齢および年齢ごとの喘息入院件数、COPD入院件数（主に65歳以上）、肺炎入院件数（65歳以上）などが検討対象となっている。

NMMAPSの複数都市研究(Zanobetti and Schwartz, 2003a)では、14都市でPM₁₀濃度と65歳以上の入院との関連性が解析された。PM₁₀の50μg/m³増加あたりの入院の増加率はCOPDでは8.8%、肺炎では8.8%であったと報告している。その他にも、多数の単一都市研究で、PM₁₀曝露と呼吸器系疾患による入院あるいは救急受診の関連性（正の関係）が報告されている。PM_{2.5}との関連性についても全体的に呼吸器系疾患による入院あるいは救急受診との関係は正の関係であり、有意な関連が認められるものが多い。個々の疾患分類（COPD、肺炎、喘息）との関係は、標本数が少ないためか関係が有意である報告と有意でない報告があり、結論づけるのは難しい。PM₁₀およびPM_{2.5}と呼吸器系疾患による入院との関連性については65歳以上で認められていたが、65歳以下でも増加が認められるものもあった。

粒子状物質曝露と呼吸器系疾患入院との関連性は、すべての年齢層においてみられていたが、高齢者や子供の方が顕著であった。しかし、子供を対象とした研究の数は現時点ではさほど多くない。主に、米国およびカナダの両国で実施された調査結果を考慮すると、PM₁₀およびPM_{2.5}と呼吸器系入院や受診と正の関連性、および多くの場合統計的に有意な関連が認められている。PM_{10-2.5}の研究もわずかではあるが行われており、PM₁₀やPM_{2.5}と同様に呼吸器系疾患による入院との関連の証拠がいくつか提

示されている。ただし、推定された $PM_{10-2.5}$ と入院とのリスク推定値は PM_{10} および $PM_{2.5}$ のものとはほぼ同じ程度ではあったが、信頼区間はより広く、精度の観点からは不十分であると考えられる。

一方、わが国においても SPM と受診・入院との関連性が検討されているものも見受けられるが、両者の関連性はほとんど認められていない。微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)においては、 $PM_{2.5}$ 濃度と喘息による夜間急病診療所の受診との関連性が検討されている。ここでは、喘息による夜間急病診療所の受診者を対象に、大気中 $PM_{2.5}$ 濃度と喘息受診との関連性について検討している。寒冷期(10~3月)において、single-pollutant model で受診の48~71時間前の24時間平均 $PM_{2.5}$ 濃度が高くなると喘息による受診リスクが小さいという関連がみられ、二酸化窒素(NO_2)及び光化学オキシダント(Ox)濃度を含む multi-pollutant model でも有意であった。しかし、その他の時間帯の濃度との関連は有意ではなく、 $PM_{2.5}$ 濃度が高くなると喘息による受診リスクが大きくなるという関連はみられなかった。温暖期(4~9月)や盛夏期(7~9月)には $PM_{2.5}$ 濃度との関連はまったくみられなかった。しかし、この結果については、本調査の対象が一つの市の急病診療所に受診した者に限定され、診療時間帯も限られること等様々な制約の下で検討を行ったことにも留意する必要があると報告されている。

以上、大気中粒子状物質への曝露と呼吸器系疾患に関する関連性については、患者の受療行動に関わる種々の要因が国や地域の医療制度や医療体制によって異なることによって、関連性の強さや結果の一貫性を評価することは困難な要素が存在するが、日死亡との関連性が認められていたのと同様に、 PM_{10} 曝露さらには $PM_{2.5}$ 曝露に関して、全般的に正の関係が、そしてその関係の多くには有意差が認められており、大気中粒子状物質への曝露と入院・受診との関連性を示すものと考えられた。

また、循環器系疾患については、NMMAPSの複数都市研究(Zanobetti and Schwartz, 2003a)では、呼吸器系疾患だけでなく、 PM_{10} 濃度と65歳以上の循環器系疾患による救急入院との関連性が解析され、 PM_{10} の $50\mu g/m^3$ 増加あたりの循環器系疾患による入院の増加率は5.0%であったと報告している。粒子状物質(PM_{10} あるいは $PM_{2.5}$)の曝露レベルの増加が、同日から数日後の循環器系疾患(冠動脈疾患、脳血管疾患、脳梗塞、うっ血性心不全等)の入院の増加と関連していることを報告しているいくつかの複数都市研究や単一都市研究がある。この関連については特に65歳以上の高齢者での報告が多かった。 PM_{10} に関する報告が多いが、 $PM_{2.5}$ に関する報告もあり、両者の影響に明らかな差を認めていない。 $PM_{10-2.5}$ に関して PM_{10} 、 $PM_{2.5}$ と同様な影響が報告されているが、その報告数は少なかった。

2.3. 症状及び機能変化

2.3.1. 循環器系

循環器系の症状・機能変化に関する短期曝露影響に関する研究は、時系列研究及びケースクロスオーバー研究が主体であり、北米、ヨーロッパからの研究報告が多い。これらの研究は短期曝露影響として疫学研究で示されている循環器系疾患による死亡や入院・救急受診との関連性、および長期曝露影響としての循環器系疾患の発症、死亡のメカニズムに関する根拠を提供している。

粒子状物質（PM₁₀あるいはPM_{2.5}）の曝露レベルの増加は、数時間後から数日後の心拍数の増加、心拍変動の低下、安静時血圧値の上昇、C-反応性タンパク濃度やフィブリノーゲン濃度の増加、高齢者の上室性期外収縮の増加、糖尿病患者における血管拡張障害、徐細動器埋め込み患者における心室性不整脈の発生、虚血性心疾患患者におけるT波の振幅低下・運動負荷時のST-segment低下、原発性心停止のリスクの上昇等と関連しているとするいくつかの報告がある。これらの関連については、PM₁₀に比べて、PM_{2.5}の報告が多くみられた。

粒子状物質が肺胞内でサイトカイン産生、炎症反応の惹起等を介して、血管内エンドセリン産生増加等による血管内皮機能低下（血管収縮）、血液中のC-反応性タンパク濃度やフィブリノーゲン濃度の増加による動脈硬化の進展、血栓形成につながることを示唆している。また、肺胞内での炎症反応、血管内エンドセリン産生増加あるいは粒子状物質の直接的影響等により、交感神経活動の亢進等を介して、心拍数の増加、心拍変動の低下、血圧値の上昇、不整脈の発生、心筋虚血・心筋負荷の増大、動脈硬化の進展、循環器系疾患のリスクの増大へとつながる可能性を示唆するものである。

短期影響研究で示されたものも含めこれらの機能変化の多くは、循環器系疾患の中でも、特に冠動脈疾患や動脈硬化性脳梗塞（いずれも太い動脈の粥状硬化症が基盤）のリスクファクターであり、そのため、粒子状物質の曝露影響がこれらの疾患に強く現れる可能性が大きい。欧米では、アジアに比べて循環器系疾患の中で、冠動脈疾患や動脈硬化性脳梗塞の占める割合が多く、一方、アジアでは脳血管疾患、中でも出血性脳卒中やラクナ梗塞（いずれも細動脈硬化症が基盤）の割合が多い。この循環器系疾患の疾病構造の相違が、粒子状物質の循環器系への健康影響の相違に係る可能性があるが、これまで国際的な比較研究は実施されておらず、その解明は今後の課題である。

2.3.2. 呼吸器系

肺機能と呼吸器症状に対する粒子状物質曝露の影響については多くの研究がある。これらのほとんどは、1回または複数の期間にわたって対象者を調査し、PM₁₀、PM_{2.5}、PM_{10-2.5}等の変動に関して、日単位の肺機能や呼吸器症状を観察している。肺機能に関する多くの研究では、ピークフロー、FEV₁、FVCなどについて毎日、朝、夜の2回測定されている。また、咳、痰、呼吸困難、喘鳴、気管支拡張薬の使用など、様々な呼吸器症状等に関する項目について調査されている。

大気中のPM₁₀濃度と肺機能や呼吸器症状との関連性に関する調査は、様々な研究デザインで行われており、分析に使用されたモデルもさまざまであった。症状や機能変化に関する研究には、患者または健常者を対象としたものがある。

患者を対象とした研究は、喘息またはCOPD患者を対象としたものが主であり、対象者が小児の場合はほとんどが喘息児童、成人の場合は喘息、またはCOPD患者を対象としたものに分類される。汚染物質に関してはPM₁₀が主であり、PM_{2.5}との関連性を調べた研究よりも多くの研究がある。しかし、2000年前後からPM_{2.5}を対象とした研究は増える傾向にある。患者を対象とした研究において影響として考えられているものは、喘鳴等の症状出現、ピークフロー、そして喘息発作に係る薬

剤使用の検討が主である。

喘息患者のピークフローとの関連性に関する報告では PM_{10} や $PM_{2.5}$ 濃度が増加するとピークフローは減少を示す傾向にあったが、統計的に有意なものとは認められない。喘息患者の呼吸器症状に対する PM_{10} の影響は、肺機能への PM_{10} の影響よりもやや一貫性に欠けており、一般的に統計的に有意ではなかったが、ほとんどの研究では、咳、粘液、呼吸困難、気管支拡張薬の使用の増加を示していた。また、呼吸器症状等が多く見られる人、症状がより重篤な人、また喫煙者の方が強い関連性が認められる傾向がある。

健康者を含む喘息患者以外を対象とした研究では、喘息患者を対象とした検討と同様に $PM_{2.5}$ との関連性を検討したものは多くない。健康影響指標としては、急性呼吸器症状の出現やピークフローの低下に関する検討が多く、次いで（ピークフローを除く） FVC 、 FEV_1 等の肺機能の検討が多い。また小児（小学生）を対象とした研究が大半となっている。喘息患者以外におけるピークフローとの関連性に関する研究は、喘息患者に関する報告に比べて研究が少ないため、結果については概ね正の関連傾向は認められるが、一貫性を欠いており、 PM_{10} 濃度の増加に対してピークフローが減少ではなく増加を示したものもみられた。

喘息患者以外の呼吸器症状への影響は喘息患者のものと類似していた。大多数の研究は、 PM_{10} 濃度が咳、痰などの呼吸器症状を増加させることを示したが、統計的には有意ではないものが認められる。喘息患者以外における $PM_{2.5}$ 濃度とピークフローおよび症状との関連性に関する結果は、 PM_{10} 濃度との関連性に関するものと類似していた。

これらの結果からは、肺機能に関しては、ピークフローは、 PM_{10} 濃度 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ （24 時間平均）増加につき $2\sim 5\text{L}/\text{分}$ の範囲で減少し、喘息患者の方が、呼吸器症状がない者の場合よりもその影響が大きいことが示唆されている。 FEV_1 または FVC をエンドポイントとして利用した研究では、一貫性のある影響はあまり認められていない。

PM_{10} については、ピークフロー分析結果に朝と夕方のピークフロー値ともに一貫性が認められている。 $2\sim 5$ 日のラグによる PM の影響は、 $0\sim 1$ 日のラグを利用した場合と、推定値の平均はほぼ同じだったが、信頼区間が広がった。数は少ないが、同様の結果が $PM_{2.5}$ の研究でも示されている。概して、 PM_{10} と $PM_{2.5}$ の両方とも、喘息患者の肺機能に影響はしているが、粗大粒子と比較して微小粒子がより強い影響を与えるという十分な証拠は認められていない。さらに、超微小粒子が、他の粒径の大きな微小粒子よりも顕著に強い影響を与えているという証拠もない。また、ガス状物質などのその他の汚染物質と PM_{10} 、 $PM_{2.5}$ による影響の違いを区分できるものはほとんどない。

微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)においては、 $PM_{2.5}$ ないし SPM との関連性がいくつかの観点から検討されている。長期入院治療中の気管支喘息患児を対象に大気中 $PM_{2.5}$ 濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、午後 4 時以降の大気中 $PM_{2.5}$ 濃度の上昇と当日午後 7 時及び翌朝午前 7 時のピークフロー値の低下との関連性が示され、他の汚染物質を考慮しても、午前 7 時のピークフロー値は前日午後 9 時から当日午前 2 時までの大気中 $PM_{2.5}$ 濃度との関連性が有意で

あった。また、病院で治療を受け水泳教室に通う喘息患児を対象に、大気中 SPM 濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、喘息患児のピークフロー値が大気中 SPM 濃度の 3 時間平均値と関連することが温暖期の起床時においてみられた。さらに、2 小学校の 4, 5 年生を対象に、大気中 PM_{2.5} 濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、小学生の夜間の肺機能値については、測定前の一部の時間帯における PM_{2.5} 濃度が高いとピークフロー値及び 1 秒量が低下するという有意な関連性がみられ、日中における大気中粒子状物質濃度の増加と当日夜の小学生の肺機能の低下との関連がみられた。このように、長期入院治療中の喘息児、水泳教室に通う喘息児及び一般の小学生という異なる条件下の 3 つの集団を対象としたピークフロー値に関する調査においては、数時間前の大気中 PM_{2.5} 濃度もしくは SPM 濃度の上昇がピークフロー値の低下と関連している傾向が示された。この関連性は他の共存大気汚染物質を考慮してもみられるものがあつた。一方、有意な関連性がみられたのは一部の時間帯のみである場合や、特定の季節においてのみである場合など、関連性の程度や関連性がみられた状況は必ずしも一致していなかった。推計された単位濃度当たりのピークフロー値低下量については水泳教室に通う喘息児、入院喘息児及び一般小学生との間で大きな差はみられなかった

以上、これまでの研究結果からすると、喘息患者のピークフローに関しては概ね大気中粒子状物質 (PM₁₀ および PM_{2.5}) 曝露の影響が認められる。一方、呼吸器症状については、ピークフローほどの関連性は認められないものの影響を示唆している。喘息患者以外では、ピークフロー、呼吸器症状ともに、粒子状物質との関連性は疑われるものの、喘息患者に比べて一貫性に欠いている。

3. 長期曝露影響

3.1. 死亡

死亡をエンドポイントとした長期曝露影響は、主に前向きコホート研究により検討されており、以下に代表的な 6 つの研究について記述する。

米国 6 都市研究では、米国東部 6 都市で 1974~77 年にランダム抽出された 25~74 歳の白人約 8,000 人を 14~16 年間追跡した(Dockery et al., 1993)。大気汚染濃度は都市ごとに測定し、性、年齢 (5 歳毎)、喫煙 (pack-years)、職業性曝露、教育レベル、body mass index (BMI) で調整した上で Cox の比例ハザード回帰モデルを含む生存解析を行った。汚染レベルの最も高い都市における調整死亡率の最も低い都市に対する比は 1.26 であつた。都市別の死亡率と大気汚染濃度との関連をみると、吸入性粒子、微小粒子、硫酸塩との関連が強かったが、TSP、SO₂、NO₂、エアロゾルの酸性度との関連は強くなく、O₃ は都市間の濃度差が小さいために関連はみられなかった。大気汚染は肺がん及び心肺疾患による死亡と正の関連があつたが、他の死因による死亡とは関連がみられなかった。この結果は、第三者機関によって、(1)サンプリングによる質問票・死亡診断書の確認と修正データでの再解析、および、(2)別のリスクモデル及び分析アプローチによる再解析が行われたが、ほぼ同様の結果が確認された

(Krewski et al., 2000)。同研究の観察期間を 8 年間延長した解析(Laden et al., 2006)では、6 都市ごとの曝露を全観察期間の PM_{2.5} 濃度の平均とした場合、PM_{2.5} の 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対して、全死亡リスクは 1.45 倍となり、観察期間前半 (1974~89 年) では 1.48 倍、後半 (1990~98 年) では、1.36 倍となった。また、曝露を死亡時の PM_{2.5} 濃度とした場合は、1.39 倍となった。全期間の平均 PM_{2.5} 濃度を曝露とした場合、肺癌死亡リスクは 1.82 倍、循環器系疾患死亡リスクは 1.85 倍に増加した。前半の曝露レベルと、前半から後半への曝露の改善度を同時にモデルに変数として含めた場合、PM_{2.5} 濃度の改善 (25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の減少当たり) が、全死亡の減少 (リスク比=0.46) と関連していた。

ACS (American Cancer Society) 研究は、ACS-CPS II (Cancer Prevention Study II、米国 50 州に居住する 120 万人の成人ボランティアを対象に行ったコホート研究) の追跡調査 (1982~98 年) から得られたデータと米国の市郡ごとの大気汚染測定データとを用いて、大気汚染の長期健康影響を検討した研究である(Pope et al., 2002; Pope et al., 1995)。PM_{2.5} については、50 都市約 30 万人を対象として解析された。性、年齢 (5 歳毎)、人種、喫煙 (喫煙年数、本数)、職業性曝露、教育レベル、婚姻状況、飲酒、BMI で調整した上で Cox の比例ハザード回帰モデルを含む生存解析を行った。PM_{2.5} 濃度 (1979~83 年の平均) が 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇することに伴い、全死亡では 10%、心肺疾患死亡では 16%、肺癌死亡では 21%の増加が認められた。この他に死亡と関連が認められたのは SO₂ 関連の大気汚染物質のみであり、粗大粒子、TSP に関しては、死亡と一貫性のある結果は認められなかった。

AHSMOG (Adventist Health Study on Smog) 研究は、米国カリフォルニア州の Seventh-day Adventist (非喫煙、非ヒスパニック系白人) 約 6,000 人を 1977 年から追跡したコホート研究である (Abbey et al., 1991; Abbey et al., 1999)。9ヶ所の空港に隣接する 11 気流域内に居住する参加者 3,769 人を分析対象とし、個人ごとに月平均 PM_{2.5} および PM₁₀ 濃度を住所に基づいて推定した。女性では PM₁₀、PM_{2.5} 濃度と死亡との間に、弱い関連および負の関連があった。男性の全死亡 (事故を除く) とがん以外の呼吸器系疾患の死亡については、PM_{2.5} の方が PM_{10-2.5} よりも強く正に関連していた。PM_{2.5} と PM_{10-2.5} の両方を含むモデルでは、PM_{10-2.5} と死亡率との関連が消えたのに対し、PM_{2.5} と死亡率との関連は安定していた。すなわち、25~75 パーセンタイル値の差(IQR)に相当する濃度上昇の死亡率比は、全自然死で PM_{2.5} が 1.24、PM_{10-2.5} が 0.99、がん以外の呼吸器系疾患死亡で PM_{2.5} が 1.55、PM_{10-2.5} が 1.06 であった。同様の関連は肺癌死亡でも認められたが、肺癌死亡数は少なかった。全死亡についての O₃ を除き、共存物質をモデルに含めても、PM_{2.5} の死亡率比に大きな変化はなかった。

VA (Veterans Administration) 研究は、1970 年代に行われた高血圧の大規模スクリーニング研究の対象者を追跡した米国の男性退役軍人約 9 万人のコホートを対象として、郡レベルの交通密度及び大気汚染との関連を調べた研究である (Lipfert et al., 2006a; Lipfert et al., 2000; Lipfert et al., 2003; Lipfert et al., 2006b)。最近の解析では、交通密度は、その他の大気汚染 (O₃ を除き) よりも死亡率との関連が強く、PM_{2.5} と全死亡との関連については、単独では 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加につき相対リスク が 1.18 と推定されたが、2 種類以上の汚染物質を同時に考慮すると関連は小さくなった。

WHI (Women's Health Initiative Observational Study) 研究は、米国の 50~79 歳の閉経後女性コ

ホートのデータを用いて、PM_{2.5} への曝露と循環器系疾患の発症との関連性を検討した(Miller et al., 2007)。WHI 研究の参加者のうち 65,893 人について居住地から 30 マイル以内の最も近い測定局の PM_{2.5} 濃度を割り当てた PM_{2.5} の 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの循環器系疾患の発症ハザード比は 1.71、冠動脈疾患の発症ハザード比は 1.61、脳血管疾患の発症ハザード比は 2.12 であった。同じく循環器系疾患の死亡ハザード比は、4.11 で、冠動脈疾患の死亡の確実例でもっとも強い関連(PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりのハザード比 7.26)が認められた。他の汚染物質を調整しても結果は同様であった。

ノルウェー研究では、オスロ市全住民 143,842 人を対象として、470 地区にわたる大気汚染と死亡との関連について検討した(Naess et al., 2007)。PM_{2.5} 濃度の最低四分位階級に対する最高四分位階級の全死因死亡ハザード比は、男性若年群 1.44、男性高年群 1.18、女性若年群 1.41、女性高年群 1.11 であった。循環器系疾患については、PM_{2.5}、PM₁₀ の効果は若年女性群で大きかった。COPD については、両性別、年齢群で大きな効果がみられたが、若年男性で強い効果が認められた。肺がんについては女性、とくに若年女性で効果が大きかった。

上記 6 つの前向きコホートを比較すると、対象者の特性について、米国 6 都市研究は各都市の地域住民を代表するようにランダム抽出されており、ACS 研究は全米をカバーする地域のボランティアから設定されているのに対し、AHSMOG 研究は、Seventh-day Adventist という非喫煙者集団、VA 研究は、退役軍人（喫煙経験者率が 80%と高い）の高血圧患者、WHI 研究は、閉経後女性のみと、一部の限られた集団を対象としている。ヨーロッパのノルウェー研究ではオスロ市全住民を対象としている。

PM_{2.5} の曝露レベルと変動範囲については、米国 6 都市研究では、観察期間前半（1974～89 年）では、期間内平均が 11.4～29.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、後半（1990～98 年）では 10.2～22.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ACS 研究では、50 地域の平均（1982～89 年）が 18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲 9.0～33.5 であった。また、AHSMOG 研究では、PM_{2.5} 濃度のベースライン時の月平均は、平均 31.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲 17.2～45.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、VA 研究では、PM_{2.5} 濃度は 1979～81 年の平均で 24.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲 5.6～42.3、2000～03 年の平均は 11.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲 1.8～25.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。WHI 研究では、PM_{2.5} 濃度の個人レベルの平均が 13.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲が 3.4～28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ノルウェー研究では、PM_{2.5} 濃度の平均は 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲は 7～22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、概ね同程度の曝露レベルであった。

曝露の測定時期と死亡の観察時期の時間関係については、AHSMOG 研究では、死亡観察開始前に曝露を実測できているが、米国 6 都市研究、ACS 研究、VA 研究、ノルウェー研究では、両者の時期が重なり、また、WHI 研究では死亡観察期間より後の曝露測定値が使われており、原因と結果の時間的關係が適切に保たれている研究は少ない。ただし、米国 6 都市研究では、死亡観察期間内の地区ごとの曝露状況の年次推移を確認し、曝露レベルの順位の変動がないことを確認している。ACS 研究では、前後 2 期間の地区ごとの曝露状況に正の相関があることを確認しており、地区ごとの相対的な曝露レベルが観察期間内で一定である仮定が適切であると想定している。一方、対象者の転居等による曝露状況の変化については、適切に記述された研究は少ない。

交絡要因の調整については、ノルウェー研究以外の研究では、喫煙を含む個人の生活習慣、職歴など

について適切に調整されており、ノルウェー研究においても教育レベル、職歴については調整されていた。共存汚染物質については、それを交絡要因として考慮して解析した研究もあるが、数が少なく、汚染物質間の相関が大きいことから、PM_{2.5}単独の影響を示したものかどうかの判断は難しい。

PM_{2.5}の死亡に対する影響の大きさを表 3.1 に示す。PM_{2.5}の長期死亡への影響に関しては、全死因死亡について、多くの研究で 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの過剰相対リスクが約 10~50%の範囲内にあり、正の関連を示す一貫性のある結果となっている。循環器系・呼吸器系疾患死亡、肺がん死亡については、イベント数が少なくばらつきはやや大きくなるものの、概ね正の関連を示す一貫性のある結果となっている。PM_{10-2.5}の死亡に対する作用については、PM_{2.5}の作用に比べて小さいことを示唆する結果が示されているが、明確な結論を得るには至っていない。

表 3.1 主要コホート研究における過剰相対リスクの比較

研究 (文献)	PM 指標	単位	対象	全死因死亡			循環器・呼吸器系死亡			肺がん死亡			研究における 平均濃度 (範囲) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
				過剰 RR	95%CI 下限 上限		過剰 RR	95%CI 下限 上限		過剰 RR	95%CI 下限 上限		
米国 6 都市調査 Dockery et al.(1993)	PM _{2.5}	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		36%	11%	68%	51%	16%	100%	51%	-25%	209%	NR* (11-30)
	PM _{15/10}	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		51%	16%	100%							NR* (18-47)
米国 6 都市調査再解析 Krewski et al.(2000)	PM _{15/10}	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		54%	16%	45%	58%	8%	136%	39%	-51%	299%	NR* (18-47)
米国 6 都市調査拡張 Laden et al.(2006)	PM _{2.5}	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		45%	18%	78%	85%	36%	149% a	82%	-10%	271%	NR*(10.2-22)
							21%	-45%	171% b				
ACS 調査 Pope et al.(1995)	PM _{2.5}	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		17%	9%	26%	33%	18%	48%	3%	-20%	33%	20(10-34)
ACS 調査再解析 Krewski et al.(2000)	PM _{15/10}	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		11%	2%	20%	19%	8%	33%	2%	-19%	30%	59(34-101)
	PM _{15-2.5}	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		1%	-3%	6%	1%	-5%	8%	-3%	-17%	13%	7(9-42)
ACS 調査拡張 Pope et al.(2002)	PM _{2.5}	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		16%	4%	30%	25%	8%	45%	37%	11%	68%	18(7.5-30)
AHSMOG 調査 McDonnell et al.(2000)	PM _{2.5}	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	非喫煙男性	23%	-6%	61%	68%	-7%	199% b	128%	-45%	888%	32(17-45)
	PM _{10-2.5}	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	非喫煙男性	14%	-19%	61%	58%	-29%	244% b	78%	-70%	938%	51(0-84)
VA 調査 Lipfert et al.(2000) , Lipfert et al.(2006)	PM _{2.5} (1979-83)	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	男性	-23%	-33%	-12%							24(6-42)
	PM _{2.5} (1999-2001)	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	男性	33%	10%	58%							14.6(NR*)
	PM _{10-2.5} (1989-96)	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	男性	18%	3%	33%							16(NR*)
WHI 調査 Miller et al.(2007)	PM _{2.5}	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	女性				311%	75%	859%				13.5(3.4-28.3)
Norway 調査 Næss et al.(2007)	PM _{2.5}	四分位**	男性 51-70 歳	44%	32%	58%							
	PM _{2.5}	四分位**	男性 71-90 歳	18%	10%	26%							
	PM _{2.5}	四分位**	女性 51-70 歳	41%	27%	57%							
	PM _{2.5}	四分位**	女性 71-90 歳	11%	5%	17%							15(7-22)

*報告なし

**最低四分位階級 (6.6-11.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) に対する最高四分位階級 (18.4-22.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) の過剰リスク

a:循環器系疾患、b:呼吸器系疾患

未定値

3.2. 疾病発症、症状及び機能変化

3.2.1. 循環器系

長期曝露影響に関する研究は、北米の横断研究の報告がある。PM_{2.5}の曝露によって血中のC-反応性タンパク濃度が増加傾向を示すこと(Diez Roux et al., 2006)や、PM_{2.5}の10 μ g/m³の増加は、頸動脈内膜中膜肥厚の6%の増加と関連したと報告されている(Künzli et al., 2005)。

長期曝露による循環器系疾患発症についての報告は少ない。このテーマに関する研究は、ケースコントロール研究と前向きコホート研究であり、北米、ヨーロッパから3つの研究が報告されている。そのうち、循環器系疾患の発症数が1000人以上と大きく、かつコホート研究のデザインを採用しているのは、現時点ではWHI研究(Miller et al., 2007)のみである。この研究では、循環器系疾患の危険因子を調整したPM_{2.5}の10 μ g/m³増加は、循環器系疾患発症リスクについては25%、冠動脈疾患の発症リスクでは21%、脳血管疾患の発症リスクは35%の増加と関連し、いずれもPM_{2.5}に関する短期影響や長期影響でこれまで報告されてきたリスクに比べて大きい影響が認められた。PM_{2.5}への長期曝露と循環器系疾患の発症との関連は、循環器系疾患の危険因子を調整しても認められた。また、3.1節で示したように、発症と同様に死亡との関連性についても循環器系疾患の危険因子を調整しても認められ、さらに、循環器系疾患の中でも冠動脈疾患確実例において、より強い関連がみられた。

3.2.2. 呼吸器系

粒子状物質をはじめとする大気汚染物質は吸入によって取り込まれるため、呼吸器系は大気汚染物質の影響を受けやすい。そのため、大気汚染の健康影響を評価する疫学研究においては、呼吸器症状・疾患、肺機能検査などの呼吸器系の指標が従来から広く用いられてきた。

粒子状物質への長期的な曝露が呼吸器系に及ぼす影響に関する疫学研究は国内外で実施されているが、その多くが断面研究であり、粒子状物質への曝露と健康影響との時間的な関係が不明確である場合が多い。しかしながら、規模が大きく、交絡因子等について調整した質の高い断面研究も報告されている。また、主として小児集団を対象に長期間にわたって追跡し、呼吸器症状・疾患の発症、肺機能の変化等を評価した大規模なコホート研究も実施されている。これらのいくつかの研究では、粒子状物質への長期曝露、小児の肺機能の成長量の減少および慢性呼吸器系疾患のリスクの増加と関係があることを示している。

米国6都市(Dockery et al., 1989)および24都市研究(Raizenne et al., 1996)の一部として実施された呼吸器系症状質問票に基づく研究では、小児の慢性の咳、胸部疾患および気管支炎とPM_{2.5}濃度との有意な関連性が示された。一方、米国6都市研究において肺機能と粒子状物質との関連性はみられなかったが、24都市研究では酸性粒子および微小粒子(PM_{2.1})と小児のFEV₁及びFVCの低下との関連性を報告している。

カリフォルニア州の小児を対象としたコホート研究に基づくいくつかの報告がされている。初期の段階における横断的解析として、1993年に南カリフォルニアの12のコミュニティにおける呼吸器系

症状の有症率に関する研究が行われたが、小児の呼吸器系症状と各地区の粒子状物質 (PM₁₀) の平均濃度との間に有意な関連はみられなかった(Peters et al., 1999)。しかし、PM₁₀ 濃度が高い地区ほど、喘息の既往がある小児の気管支炎症状のリスクが有意に増加すると報告されている。また、同じ 12 地区の小児を対象として、1993~1997 年に肺機能検査を毎年繰り返し実施し、肺機能指標 (FEV₁、FVC、MMEF) の成長と粒子状物質との関連性を検討している(Gauderman et al., 2000)。4 年間で 2 回以上の有効な検査結果が得られた 3,035 人のうち、ベースライン時に 4 年生のコホートでは、PM_{2.5} 濃度が MMEF、FEF₇₅ の成長率の低下と有意に関連し、また PM_{10-2.5} 濃度が FEV₁、MMEF の成長率の低下と有意に関連していた。ベースライン時に 7 年生、10 年生のコホートでも同様の成長率減少が認められたが、有意ではなかった。この肺機能検査の対象者のうち、観察期間中に別の地域に転居した 110 人について、PM₁₀ 濃度が転居前の居住地よりも低い地域に転居した場合は肺機能の成長率が向上し、PM₁₀ 濃度が転居前の居住地より高い地域に転居した場合には肺機能の成長に遅延が生じることも示されている(Avol et al., 2001)。さらに、この後も継続して 18 歳まで 8 年間検査を行った 1,079 人については、観察期間中の FEV₁ の成長率と PM_{2.5}、NO₂、acid vapor、元素状炭素との間に有意な負の相関がみられたこと、FEV₁ が低い (予測値の 80%以下) 人の割合は、PM_{2.5} 高濃度地域では低濃度地域の 4.9 倍であると推定している(Gauderman et al., 2004)。

成人の肺機能への影響に関する知見は少ないが、カリフォルニア州で、1976 年に 25 歳以上の非ヒスパニック系白人 Seventh-Day Adventist、1,391 人を対象に肺機能検査が行われ、PM₁₀ 濃度と %FEV₁ (予測値に対する%) の間に負の関連が認められており、複数の共存汚染物質を含めた解析から、PM₁₀ との関連は O₃、SO₂、SO₄ による交絡では説明できないとしている(Abbey et al., 1998)。

ヨーロッパにおいても粒子状物質への長期曝露が呼吸器系に及ぼす影響について種々の報告がある。スイスの 10 地区の小児を対象とした呼吸器症状に関する断面研究では、慢性の咳、夜間の乾性咳、気管支炎、結膜炎の症状と PM₁₀ 濃度との間に有意な関連が示されている(Braun-Fahrländer et al., 1997)。オーストリアの 8 地区で小児の肺機能検査を繰り返して実施した結果では、FEV₁ および MEF₂₅₋₇₅ の成長速度は夏期の PM₁₀ 濃度と有意な負の関連がみられ、これは他の汚染物質の影響を考慮しても有意であったと報告している(Horak et al., 2002)。ミュンヘン地域における新生児を対象とした研究では、感染を伴わない咳および夜間の咳は PM_{2.5} と関連性があったが、喘鳴、気管支炎、呼吸器系感染症および鼻汁は PM_{2.5} 濃度と関連性がみられなかったと報告している(Gehring et al., 2002)。また、TSP に関するものであるが、旧東ドイツの大気汚染濃度の異なる 3 地域で学童を対象とした 2 回の調査 (1992/93 年と 1995/96 年) が実施され、初回調査時に比して大気中 TSP 濃度が低下していた 2 回目の調査では、多くの呼吸器症状の粗有症率が低下しており、気管支炎、中耳炎、感冒等の調整オッズ比は有意に低下したことを報告している(Heinrich et al., 2000)。旧東ドイツ 4 地区および旧西ドイツ 2 地区の児童を対象に繰り返し質問票調査を行った結果では、TSP 濃度と気管支炎との関連性を報告している(Krämer et al., 1999)。

成人については、スイスの 8 地区で行われた断面研究において、健康な非喫煙者の FVC、FEV₁ の

低下は SO₂、NO₂、TSP、PM₁₀ のいずれとも有意な関連を示し、特に PM₁₀ との関連が大きいことを報告している(Ackermann-Liebrich et al., 1997)。

その他、欧米以外の各地域においても呼吸器症状や肺機能と粒子状物質への長期曝露との関連性を検討した多くの報告がある。わが国では千葉県 8 地域の小学生の呼吸器症状の追跡調査に関する報告があり、SPM 濃度については喘息発症率と関連していたが有意ではなかったとしている(Shima et al., 2002)。成人については、東京都内 8 市区の 30~59 歳の女性を対象とした呼吸器症状質問票調査と肺機能検査に関する報告があり、大気汚染濃度の高い地域 (NO₂ と SPM 濃度により 3 群に分類) では持続性の痰、息切れの有症率が有意に高く、FEV₁ の年平均低下量が有意に大きかったとしている(Sekine et al., 2004)。

環境省の微小粒子状物質曝露影響調査 (2007 年) では、全国の大気汚染濃度の異なる 7 地域の 3 歳児とその保護者について、5 年間の呼吸器症状等に関する追跡調査を実施した。小児では 3 歳から 7 歳までの呼吸器症状の有症状況及び喘息様症状の発症と PM_{2.5} 濃度との関連性はみられなかったが、保護者においてのみ、断面調査またはその繰り返し調査で、持続性の咳、痰の有症率と PM_{2.5} 濃度の関連性が認められている。また、SPM 濃度についても PM_{2.5} 濃度とほぼ同様の傾向であった。

環境庁がこれまでに行った調査でも、SPM 濃度と小児の喘息様症状との関係について報告されている。大気汚染健康影響継続観察調査(環境庁大気保全局, 1991)では、8 地区の小学生に毎年呼吸器症状質問票調査を繰り返して実施し、男子では地区別の喘息様症状の新規発症率と SPM 濃度との間に有意な相関があったとしているが、地域間の SPM 濃度の差は小さく、交絡因子の調整も行われていない。窒素酸化物等健康影響継続観察調査(環境庁大気保全局, 1997)では、6 府県 11 地域の小学生を対象に 4 年間にわたって呼吸器症状調査を行い、初回調査時の喘息様症状有症率と SPM 濃度との間に有意な関連性が示されているが、観察期間中の喘息様症状の発症率と SPM との関連はみられなかった。

このように、わが国においては、断面研究では保護者の持続性の咳、痰の有症率と PM_{2.5} 濃度の関連、小学生の喘息様症状有症率と SPM 濃度の関連を認めたものがあるが、コホート研究で喘息様症状の発症と PM_{2.5} あるいは SPM 濃度との関係について、交絡因子も調整した上で明確に示した報告はみられない。これらの研究は大気汚染濃度の異なる複数の地域で実施されているが、計画段階では NO₂ 濃度との関連性の評価を目的としたものが多く、また、環境省の微小粒子状物質曝露影響調査をはじめいずれも地域間の PM_{2.5} あるいは SPM 濃度の差はそれほど大きくなかった。そのため、これらのコホート研究で得られた結果 (PM_{2.5} あるいは SPM 濃度と喘息発症などとの関連性が認められない) だけから、粒子状物質の呼吸器系に対する長期的影響を否定することは出来ない。

以上のように、大気中 PM_{2.5} への長期曝露と呼吸器症状・疾患、肺機能との関係については、欧米諸国における疫学研究を中心にいくつかの断面研究及びコホート研究で関連性が報告されており、その多くは交絡因子の影響を調整しても関連性は有意であることを示している。PM₁₀ への長期曝露の呼吸器系への影響についてはさらに多数の研究があり、PM_{2.5} に関する知見とほぼ同様の結果が得ら

れている。居住地域の大气中 $PM_{2.5}$ あるいは PM_{10} 濃度の改善、低濃度地域への転居などに伴って、呼吸器症状の有症率が低下し、肺機能値が改善することを示した研究もある。これらの知見より、大气中 $PM_{2.5}$ 及び PM_{10} への長期的な曝露が呼吸器系に影響を及ぼすことが示唆される。

ところで、 $PM_{2.5}$ が高濃度の地域においては、 NO_2 をはじめとする様々な大気汚染物質も高濃度であることがほとんどである。共存汚染物質の影響を考慮した解析を行った研究もあるが、数は少なく、大気汚染物質間の相関が大きいことから、結果の解釈は困難である。そのため、疫学研究で観察された健康指標との関連性が $PM_{2.5}$ 単独の影響を示したものであるのか否かの評価は慎重に行う必要がある。

なお、粒子状物質の長期的な曝露による呼吸器系疾患への影響に関する研究については、これらの他にも、COPD、喘息等の発症要因を検討した症例対照研究などの報告があるが、数が少なく、現時点では健康影響評価において一定の結論を得ることができるほどの知見の蓄積はないと考えられる。

4. 成長・発達影響

出生前の大气中粒子状物質曝露と胎児の成長や発達との関連性に関する報告がなされている。出生時の低体重や早産、乳幼児死亡率との関連性が検討されている。妊娠中最初の1ヶ月や、出産前6週間の PM_{10} の曝露が、早産のリスクの増加と関係があることが示された。しかし、他の大規模な米国の研究では、妊娠中の PM_{10} 曝露が低出生体重のリスク増大に関連することを示す結果ではなかった。一方で、チェコの研究では、子宮内成長遅延が妊娠の最初の1ヶ月間の $PM_{2.5}$ への曝露と関連があることが示された。

これらの知見は脆弱性を持つ胎児や新生児、乳幼児に対する健康影響を示唆している点で重要なものであり、今後より注目すべき分野であるが、現時点で粒子状物質の健康影響評価において一定の結論を導くことができるほどの知見の蓄積はないと考えられる。

5. 特定の粒子成分と健康影響の関係

疫学的に観察される粒子状物質の健康影響を、粒子中の特定の成分に関連付けられないか、という視点から行われた疫学研究は必ずしも多くないが、いくつかの報告で、硫酸塩、酸性度、金属、炭素化合物などの健康影響に対する寄与が検討されている。また、粒子を構成する特定の成分や構成パターンから、その発生源を類型化して予測を行い、健康影響との関連を検討した報告がある。

特定の成分として、健康影響指標への寄与に関する報告が最も多く見られるのは硫酸塩（粒子の酸性度を含む）である。その短期影響に関する報告として、Schwartz ら(Schwartz et al., 1996)は、米国の6都市において、大气中硫酸塩濃度が日々の死亡と有意に関連することを報告し、その後の再解析においても同様の結果が得られたことを報告している(Schwartz, 2003b)。また Burnett らは、カナダの8都市における研究で、粒子の成分のうち、硫酸塩、Fe、Ni、Zn が短期の死亡と最も強く関連

し、これら 4 成分全体では $PM_{2.5}$ 単独よりも大きな影響を示したことを報告している(Burnett et al., 2000)。死亡以外の短期影響指標では、硫酸塩および酸性度と呼吸器系疾患による入院との関連、硫酸塩と外来受診数との関連、硫酸塩と喘息小児の肺機能および症状との関連、硫酸塩と呼吸器症状との関連、など、複数のエンドポイントで有意な関連が報告されている。

一方長期影響に関しては、 $PM_{2.5}$ と死亡の関連を検討した ACS 研究、米国 6 都市研究、および AHSMOG 研究で、硫酸塩濃度との関連も検討されている。ACS 研究では硫酸塩の有意な寄与が認められ、全体的には $PM_{2.5}$ の方が硫酸塩よりも関連が強い傾向を示したが、肺がん死亡では硫酸塩の方が強い関連を示した(Pope et al., 1995)。米国 6 都市研究では、硫酸塩は $PM_{2.5}$ の場合と同様に死亡と強い関連性を示した(Dockery et al., 1993)。死亡以外の長期影響指標でも、硫酸塩と呼吸器症状との関連、硫酸塩および酸性度と小児期気管支炎罹患との関連、酸性度と小児の肺機能の関連などの報告がある。

このように硫酸塩については、短期および長期影響ともに、また複数の影響指標に対して、有意な関連が報告されているが、最も多くのデータを提供している米国 6 都市研究の結果でも、硫酸塩濃度の寄与は $PM_{2.5}$ のそれよりも大きいものではなかった。また同様の影響指標に関して有意な関連を示さなかったとする報告も散見される。

硫酸塩および酸性度以外の成分では、硝酸塩、金属、元素状炭素などについて、種々の健康影響との有意な関連を示唆する報告があるが、硫酸塩の場合に比べて、そのデータは質・量ともに限られている。

粒子状物質の構成成分やそのパターンの特徴から発生源を推定し、発生源別に健康影響との関連性を評価した報告があり、自動車由来、および二次生成粒子との関連を示唆する報告が多い。Mar らは、米国フェニックスにおける研究で、高齢者の日々の循環器死亡と $PM_{2.5}$ の関連性を発生源別に検討し、二次生成硫酸塩が最も強い関連を示すこと、また交通由来、および銅精錬由来の粒子も一貫した関連を示すことを報告している(Mar et al., 2006; Mar et al., 2000; Mar et al., 2003)。また Ito らは、これまでに報告されている種々の発生源推定手法を適用し、米国ワシントン DC の死亡データとの関連を解析した(Ito et al., 2006)。その結果、二次硫酸塩は総死亡、循環器死亡、心肺死亡に対して最も強い関連を示し、交通由来の粒子の関連はあるものの、その強さに一貫性が少なく、土壌由来の粒子は弱い関連を示したことを報告している。この他にも自動車由来粒子と死亡との有意な関連を示す報告がある(Laden et al., 2000)。

また粒子に限定せず、自動車から排出される大気汚染物質に焦点をあて、居住地と周辺道路との位置関係およびその交通量から健康影響との関連を評価した研究がわが国も含め多数報告されている。ただしその大部分は、粒子成分とガス成分を分離して影響を評価するには至っていない。

以上のように、粒子状物質の健康影響を説明し得る要因として、特定の成分では硫酸塩に関して、長期および短期の複数の健康影響指標との間の有意な関連が複数の報告で示されている。ただその関連は、 $PM_{2.5}$ 濃度自体における関連性よりも弱いものであることが多く、また共存する他の汚染物質

指標と健康指標との関係も同時に認められる場合がほとんどである。したがって現時点で、粒子の硫酸塩濃度が $PM_{2.5}$ の健康影響を説明する独立した要因であるとするには、なお十分な証拠が得られているとは言えない。硫酸塩以外の構成成分に関しては、健康指標との関連性を詳しく評価するためにはデータの蓄積がなお不十分である。発生源としては二次生成粒子、自動車由来粒子と健康影響指標の関連を示唆する報告がある。とくに自動車由来の汚染については、道路交通量を用いた多くの疫学研究でもその有意な影響が報告されているが、共存するガス状物質との影響の区別は困難である。

6. 粒径と健康影響の関係

都市大気中の粒子はその粒径分布によって大きく二つに区別することができる。微小粒子と粗大粒子と呼ばれるものである。 $PM_{2.5}$ は微小粒子の全体を、 $PM_{10-2.5}$ は粗大粒子のうちの吸入性粒子をカバーしている。したがって、 PM_{10} は微小粒子と粗大粒子の一部を含む粒子を表している。また、微小粒子のうちさらに粒径の小さい $0.1\mu m$ 以下の超微小粒子に注目した研究もみられる。健康影響との関係で粒子濃度を表す場合には一般に質量濃度が用いられるが、超微小粒子の場合にはしばしば個数濃度表現が用いられる。

粒子状物質の粒径が健康影響と密接に関係していることは、第一に気道における粒子沈着に粒径(空気力学径)が大きく関わっていることに由来している。さらに、粒径は大気中粒子の生成機構にも関係する。そのため粒径によって成分構成にも違いがみられる。したがって、ある粒径範囲の大気中粒子状物質への曝露と健康影響指標との間に関連性がみられた場合において、それが粒径に依存したものか、成分に依存したものか、または粒径と成分の両者による影響であるのかを区別して議論することは困難である。さらに、粒径別質量濃度分布や粒径別組成に地域差があり、時間的にも変動する。また、粒径別濃度間には相関関係も存在することから、短期曝露影響、長期曝露影響のいずれの場合においても、疫学知見に基づいて粒径範囲毎の健康影響の差異を論ずることは困難が伴う。

米国において、 PM_{10} の環境基準に加えて 1997 年に初めて $PM_{2.5}$ の環境基準が導入された際に、 PM_{10} の粒径範囲が $PM_{2.5}$ を含むものであったために、微小粒子領域に二重に基準が設定されていることに関して議論となった。その経緯から、 $PM_{2.5}$ の健康影響に関する研究と共に PM_{10} のうちの $PM_{2.5}$ を除く粒径領域として $PM_{10-2.5}$ の研究が推進された。その結果、米国を中心として、 $PM_{10-2.5}$ の健康影響に関する疫学研究が進められ、近年その報告が増加しつつある。

一方、我が国では粒径範囲が PM_{10} と $PM_{2.5}$ の間に位置する SPM の環境基準が定められており、 SPM に関する大気モニタリングが実施されている。我が国における大気中粒子状物質の健康影響に関する疫学知見の大部分は SPM に関するものである。

以下では、主として微小粒子と粗大粒子の影響の違いを比較するという観点で、粒径による健康影響の差異に関する疫学知見をまとめた。

- ・ 死亡に関する短期影響については、微小粒子($PM_{2.5}$)と粗大粒子($PM_{10-2.5}$)の相対的な重要性を検

討した解析結果がいくつか報告されている。いずれの研究でも微小粒子と粗大粒子の両指標間に正の関連性がみられた。いくつかの研究では、PM_{10-2.5}の影響に関するものよりもPM_{2.5}に対して大きな相対リスク推定値を示していた。米国6都市の時系列研究データでは、PM_{2.5}が全死亡と有意に関連していたが、PM_{10-2.5}とは関連がみられなかった。その他、PM_{10-2.5}に対してよりも更に大きなPM_{2.5}の循環器系死亡との関連性がPM_{10-2.5}よりも大きいとする報告や、他方、PM_{2.5}よりもPM_{10-2.5}の方がより大きい過剰リスクを示すことを報告するものもある。その他、多くの報告ではPM_{2.5}とPM_{10-2.5}の重要性に差はみられなかった。

- ・入院や救急受診とPM_{10-2.5}との関連性を検討した研究がいくつかあり、有意な関連性を報告しているものがあつた。
- ・長期影響に関する検討では、米国6都市研究においてPM_{10-2.5}と死亡との有意な関連性はみられなかったと報告している。また、AHSMOG コホートの男性ではPM_{10-2.5}よりもPM_{2.5}の方がより強い関係がみられたと報告している。PM_{10-2.5}とPM_{2.5}およびPM₁₀との相対的な関連性の大きさは明確ではなかった。
- ・この他、主にヨーロッパにおいて超微小粒子の個数濃度と日死亡や肺機能、呼吸器症状、循環器系への影響等との関連性を検討し、有意な関連性を報告したものがあつた。
- ・SPMについては、我が国の13都市における死亡に関する短期影響研究があり、全死因、呼吸器系疾患、循環器系疾患のいずれについても関連性をみとめている。我が国の20都市の解析では、PM_{2.5}と同様に、SPMについても有意でないものもあるが、概ね正の関連性を示していた。また、肺機能に対する短期曝露においてもSPMの影響を示す報告があつた。SPMの長期曝露による呼吸器症状に対する影響についても関連性を報告するものがある。

このように、微小粒子と比較した場合に、PM_{10-2.5}に表される粗大粒子の健康影響についてはかなり限定されたものではあるが、短期曝露と死亡およびその他の健康指標との関係を示唆しているものがある。ただし、その結果は個々の調査や対象地域によって異なり、一貫性に乏しい。このような地域差が存在する理由は種々考えられるが、現時点で明らかなものはない。PM_{10-2.5}に表される粗大粒子の長期曝露による影響については、まだ研究が緒についたばかりであるためPM₁₀やPM_{2.5}に関する知見と比較すると疫学知見は少なく、明確な結論を導くことは困難である。その一方、微小粒子のみならず粗大粒子をも含んだPM₁₀やSPMにおいて健康影響に関する報告が多くなされていることから、健康影響のかなりの部分が微小粒子によって説明できるとしても、微小粒子による影響とは独立した粗大粒子の影響が存在する可能性は残ると考えられる。

7. 疫学研究の評価に関連する影響要因等

7.1. 測定誤差及び曝露誤差

疫学研究において曝露と影響との関連性を検討する場合に、両者を表現する変数の測定誤差 (measurement error) がどのような作用をもたらすかは重大な問題であり、これまでも理論的な検討が加えられてきた。疫学研究における測定誤差の問題は単なる測定分析誤差の問題ではなく、主たる関心のある因子（ここでは粒子状物質）と交絡因子、修飾因子を含めた曝露因子と影響因子全体に関わる、真の値と我々が観測する値との差によってもたらされる種々の問題を含むものである。

大気汚染の健康影響に関する疫学研究では、大気汚染物質への曝露に関わる測定誤差、すなわち曝露誤差が非常に大きいと考えられるため、それが曝露と健康影響の関連性に対する作用は大気汚染疫学における最大の不確実性要因の一つである。その誤差をもたらす要因は複数存在するが、最も大きな問題と考えられているのは曝露が個人レベルではなく、集団代表値として測定局などで測定した大気汚染物質濃度を用いていることによるものである。これらの関係を概念図（図 ）に示した。我々が知りたいものは曝露 (X_{it}) とリスク (λ_{it}) の関係である。しかしながら、ほとんどの場合、 X_{it} は直接には得られず、 Z_t を代替指標として用いることになる。 X_{it} と Z_t の関係を以下のように分解して考えると

$$X_{it} = Z_t + (X_{it} - \bar{X}_t) + (\bar{X}_t - Z_t^*) + (Z_t^* - Z_t)$$

① $(X_{it} - \bar{X}_t)$ の項は個人曝露と個人曝露の平均 (集団代表値) との誤差、② $(\bar{X}_t - Z_t^*)$ の項は屋外の大気汚染レベルと個人曝露の平均値との差異による誤差、③ $(Z_t^* - Z_t)$ の項は真の環境大気汚染レベルと測定された環境大気汚染レベルとの差による誤差、の3つに分けることができる。

短期影響の時系列解析では、これらの曝露誤差のうち、①の誤差については、**Berkson** 誤差と呼ばれるもので、リスク推定において大きなバイアスをもたらさないことが示されている。②の曝露誤差はバイアスをもたらす可能性がある。しかしながら、すでに曝露評価の章で述べたようにいくつかの研究があり、測定局における観測値と個人曝露量の平均値との間には相当の相関関係が認められることが示されている。③の誤差は主に大気汚染レベルの空間変動によるものであり、一般に、測定局間の大気汚染レベルの相関ないし差異という観点から評価されている。微小粒子は物理的特性や生成機構から、粗大粒子や一次発生源の寄与の大きいガス状大気汚染物質に比べて、地域的な均一性はより高いと考えられる。同様に、屋外と屋内の濃度相関性をみた場合においても、微小粒子は比較的相関が高いことがいくつかの研究で示されている。

これらの曝露誤差に関する各要素についてその大きさを見積もることは困難であり、また、調査毎に異なっていると考えられる。例えば、一つの測定局で代表している地域の広さや居住人口の大きさは異なっており、それによって曝露誤差の大きさには差が生じている可能性がある。

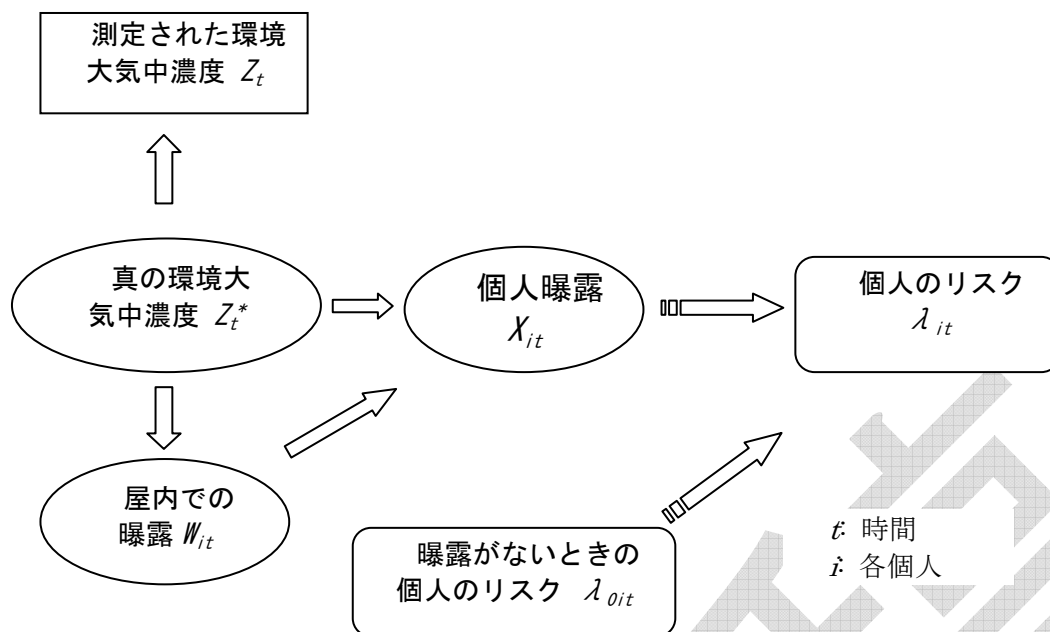


図. 曝露誤差に関する概念図 ((Zeger et al., 2000)を改編)

このように、大気中粒子状物質の曝露誤差については曝露と健康影響の関連性における大きなバイアスとはなっていないと考えられるが、リスク推定値の推定誤差を大きくし、統計的有意性には影響している可能性がある。

粒子状物質と共存大気汚染物質に曝露誤差が存在し、かつ両者間に高い相関がある場合には、誤差の大きい方の汚染物質のリスク推定値が小さくなる傾向があることが、いくつかの検討結果で示されている。しかしながら、粒子状物質の「真」の影響がその他の共存大気汚染物質の影響と誤って推定されるのは、相関が非常に高く、共存大気汚染物質の曝露誤差が小さい等の条件下でのみ生ずることが示されている。

米国においては粒子状物質が6日に1日の頻度で測定されていることによる誤差に関する検討も行われている。これによると、毎日測定されている場合と比較した場合にリスク推定値の大きさは変動し、測定頻度が小さいと誤差が大きくなることが示されている。我が国では大気環境モニタリングは連続測定を基本としているためにこのような誤差は生じないと考えられる。

また、一部の研究では、PM_{2.5} 実測値と黒煙(BC)や視程(COH)との相関関係に基づき、PM_{2.5} 濃度を推計補間して解析に用いているものもある。このような場合には推計誤差が種々の曝露誤差に対してさらに加わることになる。

曝露誤差とは別に、健康影響評価における誤差が曝露と健康影響の関連性に作用する可能性もある。米国6都市調査とACS調査の第三者による再解析では、死亡診断に関わるデータの検証も行われた。この結果では、死亡コードや死亡日等の誤りが認められたが、その割合は非常に小さく、結果を変えるものではなかったと報告されている。また、通常、解析には直接死因が用いられているが、直接死因ではない関連する疾患が粒子状物質の影響を直接的に反映している場合も考え得る。また、粒子状物質への曝露が死亡をもたらした疾患発症に関係しているが、死亡とは直接関係していない場合も考えられる。このような場合には、短期

曝露による死亡リスクは低く推定されることになる。

7.2. 統計モデル仕様の相違

疫学におけるコホート研究において曝露と健康影響の関連性を解析するモデルは Cox 比例ハザードモデルのような標準的であるとみなせる手法がすでに存在する。もちろん、より適切と考えられる手法の提案は常に行われているが、手法に依存して曝露－影響関係の解釈が大幅に変わるような状況は稀である。米国 6 都市調査について、ポアソン回帰モデルを用いた解析では Cox モデルでの結果とリスク推定値はほとんど変わらなかったと報告されている。また、米国 6 都市調査と ACS 調査では種々の調整変数(共変量)の組合せについて詳細な感度解析が行われている。その結果では、大気中粒子状物質に関するリスク推定値の信頼区間はやや変化する場合があったが、リスク推定値自身はほとんど変化しなかったとされ、調整変数の選択に対して頑健であったと報告されている。

一方、大気汚染の健康影響に関して近年多くの知見が蓄積されてきた短期影響に関する時系列的な解析については、一般化加法モデル(GAM)などの手法が用いられるようになったのが比較的最近のことであるために、統計モデルに関わる種々の課題が指摘されている。

第一の問題は統計モデル自体の問題というよりも、コンピュータソフトウェアによるパラメータ推定の技術的問題である。この分野で先行した米国では GAM を用いた解析が盛んに行われ、パラメータ推定には統計ソフトウェア S-plus が用いられていた。GAM のようなスムージングの手法では繰り返しパラメータ推定を行って推定値を逐次改善し、推定値の変化がある基準値(収束基準)よりも小さくなった場合にパラメータ推定値が「収束」とみなして、その時点の値が最終的な推定値として用いられる。さらに、通常、収束しなかった場合を想定して、ソフトウェアには繰り返し回数に制限が設けられている。ある時期に公表された疫学研究の中で、このような収束基準を満たさない推定打ち切り時点での値を用いた研究報告が存在したことが、後で明らかになった。そのため、主要な研究報告についての再解析が行われた。再解析の結果、推定リスクが小さくなる場合があるが、粒子状物質曝露と日死亡などの短期影響指標との間に関連性が認められるという結論には大きな影響を与えないことが示された。

日単位の時系列解析における交絡因子として最も重要なものは気象因子である。そのため、大気汚染物質への短期曝露による影響を推定する場合には常に気温等の気象因子を調整した上での評価が行われるが、この調整方法は推定結果に大きな影響を与える。短期影響研究で最もよく用いられている GAM では気象因子の調整のために種々の方式が試みられている。気象因子の作用は非線形と考えられ、それを調整するために GAM ではノンパラメトリックな平滑化関数が使用できる。しかしながら、最適な気象因子の調整方法を一般的に決定することはできない。死亡についてみれば死因によっておそらく最適な調整方法は異なるであろうし、その他の短期影響に関わるエンドポイントでも最適モデルはそれぞれ異なると考えられる。このような気象因子の調整方法によるリスク推定値の変動が大きいことは、上記の GAM におけるパラメータ推定上の問題を検討する中で明らかになってきた。リスク推定値の大きさに関する不確実性において気象因子の作用は非常に大

きいものと考えられる。

7.3. 共存汚染物質およびその他の因子による交絡と影響修飾

共存汚染物質に関する問題は大気汚染物質の健康影響に関する疫学研究の結果を解釈する上で最も重大な不確実性をもたらす要因である。現実の大気中には粒子状やガス状の複数の大気汚染物質が常に存在する。大気中粒子状物質の健康影響を評価しようとする場合に、共存大気汚染物質はいくつかの観点でそれを困難にする。最も深刻な作用をもたらすものは交絡である。共存汚染物質が交絡因子ではない場合でも、共存汚染物質の濃度レベルによって粒子状物質への曝露による健康影響の大きさが変動する場合（影響修飾）もありえる。また、共存大気汚染物質も含む解析モデルにおいて、粒子状物質と共存汚染物質との相関が高い場合に、粒子状物質に関するリスク推定値に偏りが生ずる場合（多重共線性）もある。

粒子状物質のうちの一次粒子の主要な発生源は自動車排出ガスや工場等の固定発生源における石炭・石油等の化石燃料の燃焼によるものである。これらの発生源では同時に窒素酸化物や一酸化炭素なども排出される。また、燃料中の硫黄含有量が高い場合には硫黄酸化物も多く排出される。粒子状物質はこれらのガス状汚染物質と共通の発生源を持っていることから、大気中の挙動に類似性がみられる場合が多い。また、窒素酸化物と硫黄酸化物はそれぞれ硝酸塩、硫酸塩の前駆物質である。オゾン生成の基本メカニズムである光化学反応においては粒子状物質も形成される。したがって、古典的大気汚染と呼ばれるような従来からその健康影響が問題とされてきたガス状大気汚染物質と粒子状物質、特に微小粒子はその発生、大気動態に関して何らかの関連性を持っている。

粒子状物質のうちの微小粒子と粗大粒子についても、両者の影響を分離して評価しようとする場合には同様に深刻な問題が生ずる可能性がある。また、両者の発生、動態は異なっており、ガス状大気汚染物質との関係は異なる。したがって、粒径別の大気中粒子状物質の健康影響評価における共存大気汚染物質の問題はさらに複雑である。大気汚染物質の発生、大気動態には地域差があるため、粒子状物質とガス状汚染物質の相互関連性の構造も地域によって差異が生ずる。そのため、粒子状物質への曝露と健康影響との関連性を検討する上での共存大気汚染物質の影響の有無やその作用の大きさは地域によって異なる可能性がある。すなわち、ある地域で影響を与えうる共存大気汚染物質が別の地域では影響しない場合もあり得ることになる。

共存汚染物質の存在下での粒子状物質の曝露と影響との関連性が認められた場合には、以下のようないくつかの状況が想定できる。

- ① 粒子状物質の推定された影響は真の影響であり、因果関係を示している。
- ② 粒子状物質の推定された影響は大気汚染総体の影響を反映しており、粒子状物質はその指標となっている。
- ③ 粒子状物質の推定された影響は他の汚染物質との相関を反映しており、見かけのものである。
- ④ 粒子状物質の推計された影響は他の汚染物質レベルで修飾されており、真の影響の大きさとは異なる。

- ⑤ 粒子状物質の推定された影響は粒子状物質と関係する他の汚染物質を含めることによって真の影響よりも小さく推定されている。

ある因子が単独で影響があるかどうかを判断することは通常非常に困難であるが、一般的には評価対象である因子(ここでは、粒子状物質)のみを解析モデルに含んだ場合(**single-pollutant model**と呼ばれる)と共存大気汚染物質もあわせて含む解析モデル(**multi-pollutant model**と呼ばれる)の結果を比較することが行われる。両者におけるリスク推定値が大きく異なることがなければ、共存汚染物質による影響や影響修飾の可能性は小さいと判断される場合が多い。しかしながら、②や⑤の状況が真実である場合には、**single-pollutant model**と**multi-pollutant model**の比較では、その点を明らかにすることは困難である。

時系列研究では対象地域における交絡因子の分布が対象期間を通して変化しないと考えられる場合には、喫煙のような潜在的な交絡因子を考慮する必要がないが、時系列に変化するものは潜在的な交絡因子となりうる。すでに述べたように、気象要因は最も重要な潜在的交絡因子の一つである。その他、花粉やエンドトキシンなど生物由来の粒子が大気中に存在し、呼吸器系や免疫系に影響を与えることが知られている。一般に、日変動という観点からは、生物粒子と大気汚染物質との関連性は小さく、粒子状物質の健康影響評価において影響を与える可能性は小さいと考えられる。しかしながら、生物粒子は季節変動するものが多く、大気汚染物質濃度の季節変動と類似する場合にはリスク推定における留意点の一つと考えられる。

大気中粒子状物質への長期曝露による健康影響を検討する場合にも、種々の交絡因子や影響修飾因子の作用を考慮する必要がある。性、年齢、喫煙状況などのような関連要因はコホート研究結果の解析では常に考慮されているが、その他、どのような組合せの調整変数を用いるかが重要である。米国6都市調査とACS調査でこの点について詳細な感度解析が行われた結果では、リスク推定値の信頼区間はやや変化する場合があったが、リスク推定値自身はほとんど変化しなかったとされている。また、長期コホート研究では教育水準と死亡リスクとの関係が示されるなど、社会経済状態が影響修飾要因もしくは交絡因子になっている可能性が示されている。また、粒子状物質への曝露による健康影響に関するリスクが発生源に近い居住者の方が大きいことを示す研究がある。このような知見が、単に平均よりも高曝露をうけたことによるものであるのか、社会経済状態によって影響が修飾されて、粒子状物質への曝露に影響がより強く表れたものであるのかなどについては明らかではない。

7.4. 曝露と健康影響の時間構造

大気汚染物質への短期曝露と日死亡や入院、救急受診等の健康影響に関する検討では、大気汚染濃度と健康影響指標との関連性が最も大きくなる時間的な遅れ(ラグ)が存在することが多くの研究で示されている。一般的に、循環器系に関わる影響指標は数時間から当日、もしくは前日の濃度と関連性が大きいと考えられており、一方、呼吸器系に関わる影響指標ではより長い時間的な遅れでの関連性が大きくなるとの報告が多い。大気汚染の濃度上昇の影響が数日で現れることはロンドンスモッグ事件のような大気汚染エピソードからの知見によっても裏付けられる。また、後述するような介入研究もしくは自然の実験とよばれる事例からも曝露

の大幅な変動に伴う健康影響の変化が比較的すみやかに発現することが示されている。

近年多くの知見が報告されている時系列研究ではリスク推定の際にどのようなラグを採用するかによってリスク推定値の大きさは変動する。集団で見れば、影響が最も大きく現れるラグは分布すると考えられるため、特定のラグ(当日、前日、等々)におけるリスク推定値は考え得る影響の全体よりも小さいと考えられる。ラグの取り扱いにはいくつかの方法が考えられる。どの地域でも同じラグ構造を持つと仮定して、複数都市研究においてもラグ毎(0日、1日、等)にリスク推定値を求める方法である。別の方法では最も大きいリスク推定値を与えるラグを用いたり、ラグに分布を仮定したモデル(distributed lag model)を用いて、最適なパラメータをそれぞれの地域で推定する方法もある。最初の方法は推定値の一貫性を評価する上では有効であるため、いくつかの複数都市研究で採用されている。この方法ではすべての地域で同じラグで最大のリスク推定値が得られるとは限らないことから、リスク推定が過小評価される可能性がある。このようなラグ構造は大気汚染物質毎に、またエンドポイントによって異なっていると考えられ、短期影響に関する時系列解析では大きな不確実性を与える要因となる。

一般に粒子状物質の測定が24時間単位で行われているために、24時間よりも短い時間単位の曝露に関する研究の数は非常に少ない。我が国における報告も含めて、循環器系の健康影響指標などと時間単位の粒子状物質濃度との関連性を示す知見がいくつか報告されている。これらの報告は、24時間単位の検討で示されていた当日(ラグ0日)の曝露と影響との関連性がそれよりも短い時間の曝露による影響を反映していた可能性がある。しかしながら、時間単位の曝露に関する報告は数少なく、現時点では24時間単位の曝露と影響との関連性では評価しきれない、より短い時間の曝露による影響について判断することは困難である。

短期曝露による影響を評価する場合に最もよく用いられている曝露データは大気汚染物質の日平均濃度であり、影響指標としては日単位の死亡や入院・受診数である。これは、ある日の0時から24時間の死亡数と日内変動する濃度を平均化したものとの関連性を検討していることになる。したがって、両者の関連性が24時間よりも短い時間で生ずるとすれば、時間のずれによる誤分類が生じている可能性もある。

長期影響に関する疫学研究においては、曝露と影響の時間的關係はほとんど検討されていない。前向きコホート調査では多くの場合、調査期間の数年間に得られた大気汚染物質濃度測定値が大気汚染への長期曝露の指標として使用されている。これらの調査で示された関連性は、影響が現れる潜伏期間を考慮した測定値ではない。最近報告された追跡期間を1990～98年まで延長した米国6都市調査の結果では、1974～89年までの調査期間に比べて微小粒子濃度の低下に伴う循環器系疾患の死亡と呼吸器系疾患の死亡の低下が認められたが、肺がん死亡率の低下はみられなかったとしている。この結果は、がんを除いては数年程度の曝露によって影響が発現することを示唆していると考えられる。

7.5. 影響度の地域差に関する不均一性

欧米等で実施された短期影響に関する複数都市研究では、リスク推定値の大きさに関する地域的な不均一性についての検討が加えられている。米国でのNMMAPS調査等では個々の地域におけるリスク推定の誤差が比較的大きいことから、地域間の不均一性は統計学的には有意なものではなかったとされているが、我が国

における調査結果も含めて、リスク推定値の大きさの地域間のバラツキは相当に大きいと判断される。このような不均一性をもたらす要因は種々のものが考えられる。粒子状物質の発生源は地域によって異なり、粒子状物質の成分や粒径分布にも違いを生ずる。また、地域によって大気汚染物質の影響に対する感受性が高い集団の割合や特徴に違いがあり得る。さらに、地域により大気汚染物質への曝露に影響を及ぼす因子が異なる可能性がある。例えば、気候条件等による家屋の換気率、空調使用率の違い、発生源の空間分布や気象パタンの違いによる大気汚染濃度の空間変動パターン相違、などがある。その他、複数都市研究では各都市の解析において気象要因の調整などは同一のモデル仕様が適用されている。そのため、それぞれの地域で最適なモデルとなっていない可能性もある。さらには、共存汚染物質の相互関係など、地域差をもたらす要因は多数存在する。現時点で、このような地域差を説明することにいずれの研究でも成功していないと考えられる。

7.6. 高感受性群に対する影響

汚染物質への曝露によって影響をうける可能性が平均的な集団に比べてより高い集団を高感受性群と呼んでいる。感受性(susceptibility)は遺伝的素因のような先天的因子と年齢、ある種の疾患などの後天的因子によって生ずる。また、高曝露を受けやすいことや社会経済的状态なども含めて脆弱性(vulnerability)という概念でとらえる場合もある。ここでは、両者の意味を含めた高感受性群に対する影響について整理したい。なお、高感受性群については、汚染物質の影響をより強くうけるという関連性の強さの観点だけでなく、より低いレベルでも影響をうけるという閾値に関わる観点も重要である。

短期影響に関する研究では循環器系疾患や呼吸器系疾患の既往のある集団でリスクが増加することが報告されている。さらに、糖尿病患者はおそらく糖尿病に関連する循環器系合併症のために、粒子状物質への曝露に感受性が高いことを示唆する研究報告がいくつか示されている。また、喘息の子供では粒子状物質への曝露によるピークフローの低下量がより大きいことを示す報告がある。病態と関連すると考えられる感受性の違いは影響メカニズム解明の観点から多くの情報を与えるものである。また、新生児、乳幼児や高齢者も高感受性群と考えられている。高齢者は循環器系疾患系の健康指標の増悪や死亡リスクに関して感受性が高い傾向を示している。感受性の性差に関する検討もいくつか行われているが、明確な結論は得られていない。

7.7. 平均余命に対する影響

粒子状物質濃度と日死亡に関する短期的な関連性が報告されるようになった初期には、**harvesting** ないし **displacement** と呼ばれる仮説が提示された。これは、大気汚染濃度が高レベルにある時に死亡率が上昇することが確かだとしても、それは死期が迫っている集団の死亡日をいくぶん早めるだけで、高濃度日以降に死亡率は低下して、結果的に長期的な死亡率に影響を及ぼさないのではないかというものである。もし、この仮説が正しいとすれば、粒子状物質への短期的な曝露と死亡との関連性が因果関係を示すものであったとしても、公衆衛生上の意味は小さいことになる。この問題に関するいくつかの研究成果によれば、粒子状物質が数日だけ寿命を短縮するという影響しか持たないという仮説を支持する結果は得られていない。粒子状物質と日死亡との関連性には数日から数十日単位のいくつかの周期があり、それらが重なり合っていることを示唆する

結果となっている。

短期影響に関する時系列研究から推定される死亡リスクと長期影響調査で示される死亡リスクが大きく異なることがいくつかの疫学研究から示されている。長期曝露による何らかの影響を受けた(すなわち、死亡リスクが上昇した)人の死亡は必ずしも高濃度日に発生するわけではないため、時系列研究で提示される死亡リスクの上昇の方が小さいということは理にかなっていると考えられている。

長期コホート調査から推定されている粒子状物質曝露による死亡リスクの上昇が平均余命にどのような影響を与えるかについての試算も行われている。例えば、 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり 10% の死亡リスク上昇を米国白人男性に当てはめると、25 歳の平均余命は 1 歳程度短縮すると報告されており、比較的小きなリスク上昇が大きな影響を与える可能性が指摘されている。このような観点は粒子状物質曝露による影響の公衆衛生上の大きさを知る上で重要な試みではあるが、いくつかの仮定に基づく推算であるため、我が国における適用も含めて今後さらに検討する必要がある。

7.8. 閾値

疫学研究における閾値の概念についてこれまで十分に研究されてきたとは言い難い。これまでは主として、毒性学における考え方を疫学研究による知見に単に当てはめたものが多い。毒性学においては NOAEL(No Observed Adverse Effect Level、無毒性量)の考え方やその算出方法も定式化されているが、疫学知見に基づいて、閾値の有無を判断し、さらに閾値レベルを推定することは困難な点が多い。まず、個人の閾値と集団の閾値という二つの考え方の違いに注目する必要がある。個人の閾値が存在するとしても、それは遺伝的素因や感受性によって変動することから、さまざまな素因や感受性を持つと考えられる集団において、閾値が存在することを統計学的に示すことは非常に困難である。線形、非線型モデルを含む閾値の存在を仮定した統計モデルと仮定しない統計モデルについて、観察データに対する適合度に意味ある差を見いだすことは困難である。さらに、曝露評価における種々の誤差、特に低濃度領域での誤差の存在やゼロレベルでの曝露がほとんど存在しないことなどが閾値の検出をより困難にする。

粒子状物質濃度と日死亡との短期影響を検討したいくつかの研究で、閾値が存在しない可能性について言及しているものがある。しかしながら、集団の閾値における概念的な問題や得られる疫学知見における制約から、粒子状物質への曝露による閾値の存在を裏付けることも、否定することもできない。

一方、長期影響研究では汚染度の低い地域と高い地域を含んだ形で対象地域が選定されるが、基本的に地域の選定は任意に行われる。したがって、最も大気汚染濃度の低い地域におけるリスク推定値に対して、統計学的に有意な上昇がみられる地域の大气汚染濃度を比較して、リスクの上昇がみられる濃度範囲を疫学知見に基づいて推論することは可能であるが、この濃度範囲が閾値の概念に相当するかどうかは疫学から判断することは困難な問題である。閾値を仮定するモデルや閾値を仮定しないモデルなど、濃度－反応関係を表す種々の統計モデルの適合度を検討することは短期影響の場合と同様に、もしくはそれ以上に困難であると考えられる。

8. 疫学知見に基づく評価

疫学による知見を総合的に評価し、曝露と影響との関連性に関する因果推論を行う場合の手順として、Hill が提示したいくつかの観点(Hill, 1965)や米国の公衆衛生局長官による喫煙と健康との関連性評価において採用された基準(U.S. Department of Health, 1964)などが、疫学における最も重要な概念として多くの検討が行われてきた。もちろん、Hill の判定条件ないし基準と呼ばれるものが、因果関係判定の必要条件ではないことは Hill 自身が述べている通りである。一方、Hill が示した観点が多くの関係する疫学知見を整理して、曝露と影響の因果関係を総合的に評価する上で有用であることも確かである。

なお、Hill の観点のうち、特異性 *specificity* についてはここでは考慮していない。粒子状物質への曝露による健康影響は広範囲にわたり、またそれぞれの健康影響の原因となりうる因子は粒子状物質以外にも数多く存在する。そのため、粒子状物質への曝露と健康影響の関連性については一般に特異性を評価することは困難である。

また、Hill の観点には含まれていない頑健性に関する評価を示しているが、これはさまざまな研究で示されている関連性が偶然、バイアス、もしくは交絡の作用を受けている可能性がないかを詳細に検討したものである。

なお、Hill の示した観点のうち整合性および生物学的妥当性は毒性学知見との統合を行う健康影響評価の章において検討する。

8.1. 関連性の強さ

関連性の強さは関連性の大きさと統計学的有意性の二つの要素からなっている。これまで、個々の疫学知見やエンドポイント毎の疫学知見の評価において、しばしば、「関連性がみられた」、もしくは「影響がみられた」等の表現を用いてきた。いうまでもなく、これらの表現は直接的に因果関係を示すものではなく、統計学的な関連性を示すものである。統計学的な関連性はほとんどの場合、仮説検定や信頼区間などの手法に基づき、確率的に偶然性の観点を評価した結果として、「統計的に有意である」と表現される。一方、曝露と影響の関連性の大きさは通常用いられる統計モデルに基づいて、リスク比の大きさとして表される。関連性が大きく、かつ統計学的に有意ならば、示された関連が偶然や交絡によって説明される可能性は小さくなる。

短期影響のうち、死亡との関連性については以下のように要約することができる。

- 報告されている PM₁₀ と全死亡との関連の多くが正であり、統計的に有意なものが多かった。PM₁₀ と循環器系死亡および呼吸器系死亡との間に報告された関連性についても正のものも多く、統計的に有意なものが多かった。影響推定値は、PM₁₀ 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり過剰リスク約 1~8%であり、複数都市調査の影響推定値は PM₁₀ 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり約 1.0~3.5%であった。
- PM_{2.5} に関する知見は PM₁₀ より少ないが、ほぼ同様のパターンがみられた。PM_{2.5} と全死亡との関連は多くが正であるが影響推定値は PM₁₀ よりも一般に誤差が若干大きく、統計的に有意である頻度が少なかった。PM_{2.5} と循環器系および呼吸器系死亡との関連は正であり、循環器系死亡との関連の約半数が

統計的に有意であるが、呼吸器系死亡との関連は統計的に有意なものは少なかった。影響推定値は PM_{2.5}濃度 25 μg/m³ 当たり約 2～6% であり、複数都市調査では PM_{2.5}濃度 25 μg/m³ 当たり約 1～3.5% であった。

- PM_{10-2.5} に関する知見はわずかであるが、ほぼすべての影響推定値が正であり、関連性の大きさは PM_{2.5} および PM₁₀ で報告されたものに類似するが、統計的に有意なものは少なかった。
- 我が国における SPM については、全死亡で SPM 濃度 25 μg/m³ 当たり約 0.5～2%、呼吸器系死亡で約 1～3% であった。

また、入院・受診との関連性については、

- PM₁₀ と循環器系疾患および呼吸器系疾患による入院との関連性は正であり、かつ大多数は統計的に有意であった。PM₁₀ と循環器系疾患および呼吸器系疾患による救急受診との関連性はほぼすべて正であり、呼吸器系疾患との関連の大部分が統計的に有意であった。
- PM_{2.5} に関しては循環器系疾患および呼吸器系疾患による入院との関連性は正であるものが多く、多くの場合が統計的に有意であった。循環器系疾患および呼吸器系疾患による救急受診についても関連性は多くの場合正であった。
- 循環器系疾患および呼吸器系疾患による入院と PM_{10-2.5} との関連性についての知見は少ないが、PM₁₀ および PM_{2.5} に関するものと同様の大きさを示していた。
- SPM については知見が乏しく、入院・受診に関する関連性の強さについて言及することはできない。

短期影響に関する疫学的証拠は、PM₁₀ および PM_{2.5} と死亡との間に関連性を認めている。リスク比は大きいものではないが、循環器系疾患および呼吸器系疾患による死亡、入院および受診をはじめとする循環器系と呼吸器系の健康指標に関して、全体として PM₁₀ および PM_{2.5} との正の関連性がみられ、多くの場合には統計的に有意であった。PM_{10-2.5} と入院との影響推定値は、PM₁₀ および PM_{2.5} のものと類似の大きさであったが、推定値の誤差はより大きかった。PM_{10-2.5} については、死亡との関連に関する証拠はより限られており、影響推定値の大きさは PM_{2.5} および PM₁₀ のものと類似していたが、関連性は PM_{2.5} および PM₁₀ と比較して強固なものではなかった。SPM についても影響推定値の大きさは PM_{2.5} と類似していた。超微粒子および他の微粒子の成分および発生源との関連性を示唆する疫学的証拠がいくつかあるが、それらの知見は不十分であり、明確な結論を下すことはできない。

PM_{2.5} への長期曝露と死亡との関連性については、ACS 調査および米国 6 都市調査の初期の結果、再分析、拡張研究の結果やその他のコホート調査の結果から、正の関連性が認められた。ACS 調査および米国 6 都市調査では PM_{2.5} 濃度 25 μg/m³ 当たり約 16～45% 増加であり、短期曝露の場合の死亡リスク増加よりも大きい値を示していた。死亡以外の健康影響については、カリフォルニアの小児コホート調査の結果は PM_{2.5} への長期曝露が慢性呼吸器症状の発症と肺機能発達の遅れと関連することを示している。その他のコホート研究や多くの横断研究で、正の関連性を示すものがあるが、統計的に有意でない場合も多く、関連性の強さに関する評価は困難であった。

大気中粒子状物質への曝露に関して観察される相対リスクは短期影響、長期影響いずれにおいても都市

域での粒子状物質の変動範囲において(下限と上限レベルとの比較で)、一部の例外(WHI 研究)を除いて、2を超えるようなものは報告されておらず、他のリスクファクターと比較して小さいものと考えられた。

8.2. 関連性の頑健さ

短期影響に関する時系列研究においては解析に用いた統計モデルの仕様によってリスク推定値が大きく変動する可能性が指摘されている。米国で問題となった GAM のパラメータ推定におけるソフトウェア上の問題については、リスク推定値の低下はそれほど大きいものではなかったことが示されている。一方、気象因子の調整方法によってリスク推定値が大きく変動する可能性が指摘されたが、少なくとも関連性の方向が変化することはないと考えられている。ただし、調整方法の違いによってリスク推定値にどの程度の変動をもたらすかという定量的な検討は不十分である。

長期影響に関する二つのコホート調査(米国 6 都市調査および ACS 調査)についての再解析プロセスにおいて、結果の頑健性に関する詳しい検討が行われた。共変量の追加など Cox モデルに基づく種々の検討によって、粒子状物質に関する死亡リスクの推定値は異なる解析モデルに対しても頑健であることが示された。

共存大気汚染物質による影響については、短期影響と長期影響いずれにおいても、示された関連性に最も大きな作用をもたらしうると考えられる。大気中粒子状物質への曝露は通常、共存大気汚染物質への曝露を伴い、粒子状物質自身も多様な物理的・化学的特性を有している。したがって、関連性の大きさとしては決して大きいとは言えない大気汚染物質の健康影響の中で、粒子状物質の粒径や成分による影響を別々に評価することは困難である。複数汚染物質モデルなどある統計モデルの下で、個々の大気汚染物質に影響の寄与を振り分けることは可能であっても、現実には起きている多数の汚染物質への曝露と影響の関係を完全に説明することは困難である。短期影響に関する時系列研究の場合には、単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルとの比較において粒子状物質に関する影響推定値が比較的安定していることなど、これまでの多くの検討から考えて、大気中粒子状物質への曝露と死亡等の健康影響指標との関連性が共存汚染物質による影響による見かけの結果である可能性は大きくないと判断される。一方、長期影響については複数汚染物質モデルにおいても粒子状物質の影響が示されているものの、粒子状物質と共存汚染物質濃度はいずれも調査地域の集団要約値として与えられている。粒子状物質と共存汚染物質は共通の発生源を持つものや一連の反応過程上にあるものがあり、両者の濃度間には相関が存在するものが多い。

したがって、短期影響については粒子状物質の影響として示されたリスク推定値が共存汚染物質とは独立した粒子状物質単独の影響を示しているという点についてはやや頑健性に乏しいものの、微小粒子と死亡等の健康影響指標との関連性に関する頑健性は他の大気汚染物質に比して大きいと考えられる。一方、長期影響については共存汚染物質の作用に関する頑健性の評価は困難である。

曝露誤差に対する頑健性についてもいくつか検討がされている。一般に、2 つの汚染物質が健康影響を示し、両汚染物質間に相関がある場合には、この 2 つの汚染物質を 1 つの統計モデルに含めると、測定誤差の大きい方の汚染物質のリスク推定値が小さくなる可能性があることが指摘されている。粒子状物質と共存汚染物質については、相互の相関係数の大きさや見積もられた測定誤差に関する検討から、そのような現象が起

きている可能性が小さいことが示されている。また、曝露誤差の別の要因として、曝露の代替指標として用いられる大気測定局の観測値と個人曝露量の関係についての問題がある。曝露評価の章で詳しく検討したように大気中粒子状物質濃度と個人曝露濃度の時間変動はよく相関することが示されている。また、種々の手法的な検討から、大気汚染物質の曝露について集団代表値を用いていることが結果に大きなバイアスを与えている可能性は低いものと考えられる。しかしながら、その相関性は粒子状物質の種類(PM₁₀、PM_{2.5}、PM_{10-2.5})によっても、また共存汚染物質の種類によっても異なると考えられるため、曝露誤差が曝露と健康影響の関連性に与える作用にも違いを生ずることが考えられる。したがって、関連性の方向に関する頑健性は十分であるとしても、汚染物質間でリスクの大きさを比較する場合には曝露誤差の大きさの違いに留意する必要があると考えられる。

8.3. 一貫性

Hillの示した因果推論に関する9つの観点の中で、環境汚染物質への曝露と影響との関連性を評価するうえで最も重要なものと考えられるのが、疫学知見の一貫性(一致性と呼ぶ場合もある)である。これは、異なる集団、異なる地域、異なる時期などで同様の結果が観察されることを意味している。一貫性を持って曝露と健康影響の関連性が観察された場合には、その関連性が偶然や測定されない交絡によって示された可能性は低いと推測できる。以下では、関連性の方向と大きさ、それぞれの一貫性について検討する。

これまで示された種々の疫学知見によれば、短期曝露による死亡リスクの上昇に関する多都市研究ではリスク推定値に地域間でややその大きさに差が認められるものがあるが、ほとんどの多都市研究や単一都市研究で、関連の方向性に関する一貫性が認められる。これらの結果は、欧米のみならず我が国をはじめとして世界のさまざまな地域においてみられている。死亡以外の健康影響指標に関する調査結果の一貫性は死亡に比べればやや劣ると考えられるが、ある程度一貫性を示しているものと認められる。

長期曝露による循環器系や呼吸器系の死亡および疾病への影響についても複数の調査について認められ、統計的に有意でない場合でも影響を表す方向性を示していることから、一貫性があると判断できる。

大気中粒子状物質はそもそも多様な特性を持つ物質の集合体であるので、その特性は地域、時期によって異なっていると考えられ、その結果として影響の大きさや特徴も異なる可能性は十分に考えられる。短期曝露による死亡に関しては影響の大きさについて地域間でやや不均一性がみられることも報告されており、その要因については十分に解明されていないものの、大気中粒子状物質のこのような特性を反映している可能性も考慮する必要がある。

8.4. 時間的關係

時間的な関係とは、原因は結果よりも先に発生しているということを示すものである。粒子状物質への曝露と影響との関係が因果関係を示すものであれば、曝露が先行している必要がある。しかしながら、大気汚染のよう

に程度の差はあっても過去から継続して存在している原因では、原因と結果の時間的な関係を明確に示すことは一般に困難である。

短期曝露による影響では、当日ないし前日、もしくは数日前の粒子状物質と死亡等との関連性が認められており、時間的な関係があることを示唆するものではある。しかしながら、ここで示されている結果は関連性が統計学的に認められたに過ぎず、時間的な関係が逆転していないことを明らかにしたものではない。

長期曝露に関する影響については、前向きコホート研究であっても大気汚染への曝露は研究開始前から開始後までさまざまに変化・変動しながら継続している。さらに曝露を受けてから死亡やその他の健康影響が発現するまでにどれぐらいの潜伏期間が必要か、もしくは曝露がどれぐらいの期間継続することが影響を増大させるのかなど、曝露と健康影響の時間的な関係に関する基本的なデータはほとんど得られていない。そのために、厳密な時間的な関係を評価することはできない。

なお、後述する自然の実験ないし介入研究に類似する知見では、大気汚染濃度の人為的な制御の後に健康影響指標が変化したことが示されている。

8.5. 量－反応関係

量－反応関係は生物学的勾配 (biological gradient) と呼ばれ、曝露要因の増加によって影響が増加することを意味するものである。大気汚染研究の場合には、すでに述べたように正確な曝露量は通常把握できず、大気中濃度を代替指標としているために、濃度－反応関係と表されることもある。量－反応関係の存在は因果関係を強く示唆するものと考えられている。ただし、対象となる健康影響について交絡因子自身が量－反応関係を示す場合には、見かけ上の濃度－反応関係が出現する可能性は否定できない。

短期影響に関する時系列研究は濃度－反応関係を前提とした統計モデルによって解析されており、多くの研究で一貫して大気中粒子状物質濃度の増加と健康影響指標（死亡、入院、受診等）の増加との関係があることが示されている。長期影響に関する前向きコホート研究においても粒子状物質濃度の高い地域ほど死亡リスクが増加していることが複数の研究で示されている。

また、閾値の存在については現在得られている疫学知見からは否定も肯定もできない。低曝露レベル領域で想定される平均曝露レベルに比して曝露誤差が相当の大きさを持つと考えられ、また、感受性の異なる個人からなる集団における健康影響指標に関して疫学的証拠に基づく閾値の検出は非常に困難である。

8.6. 自然の実験（介入研究）

大気汚染研究では厳密な意味での介入研究は存在しないが、自然の実験に分類できる知見がいくつか存在する。

ユタ溪谷(米国)で製鋼所の一時閉鎖と再開により大きな PM₁₀ 濃度の変動が観察された期間の呼吸器系疾患による入院との関連を検討した報告がある(Pope, 1996)。製鋼所が閉鎖していた 1986～87 年の冬と比べ、1985～86 年、1987～88 年の冬は小児の入院数が約 3 倍であったと報告されている。また、アイルランド、ダブ

リン市における石炭販売禁止後の粒子状物質濃度レベルの減少に対して、死亡率が減少していたことが示されている(Clancy et al., 2002)。

大気汚染防止対策は多くの国々で実施されているが、その大気汚染濃度低減効果は徐々に現れるような場合も多く、因果関係の判断に寄与する事例に乏しい。しかし、自然の実験で示される事例はこれまで述べてきた曝露と健康影響の関連性に関する多くの疫学知見に裏付けを与えるものである。さらに、このような疫学知見の持つ意義は粒子状物質濃度の低減が公衆衛生上の利益となることを具体的に示していることにあると考えられる。

8.7. まとめ

これまで、疫学知見に基づいて関連性の強さ、頑健性、一貫性などの観点について評価を行った。ここでは、大気中粒子状物質の健康影響に関する疫学的証拠の総合的な評価について記述する。

これまで、同様な評価が国際機関や諸外国でも行われてきた。米国環境保護庁(U.S. Environmental Protection Agency, 2004; U.S. Environmental Protection Agency, 2005)では、大気中粒子状物質の健康影響に関して疫学的証拠に基づいて以下のように評価している。

- ・ PM_{2.5}およびPM₁₀と、循環器系および呼吸器系疾患による死亡および疾病状況の間に因果的関連性がある
- ・ PM_{10-2.5}については、得られている証拠は少なく、短期曝露に関する研究では統計学的に有意でないことが多く、関連性の強さは低いが、PM₁₀ および PM_{2.5} と同程度の大きさの結果を示しており、この関連性は代替モデルや共存汚染物質による潜在的交絡の考慮に対して一般に頑健である。この証拠は、PM_{10-2.5}の短期的変化と疾病状況との間に関連性があることを示唆している
- ・ 疫学的研究は、研究で観測された大気中粒子状物質濃度の範囲において、粒子状物質と死亡の関係に明確な閾値があるという証拠を示していない。
- ・ 粒子状物質およびその他の大気汚染物質の低減が地域の健康影響の改善をもたらすという、発生源寄与研究および自然の実験からの重要な新たな結果は、その他の疫学的研究の結果に裏づけを与えている。

また、国際保健機構 WHO(World Health Organization, 2006)では以下のように評価している。

2000年に行った評価(World Health Organization, 2000)では短期及び長期の曝露について、大気中粒子状物質が死亡及びその他の種々の健康影響指標と関連していることを示す十分な証拠があること認めた。その後の研究によって、粒子状物質と種々の健康影響との関連性が再確認されており、循環器系疾患に関する影響を含めて、健康影響の範囲は広がっている。日死亡に関する時系列研究、特に、ヨーロッパ及び北米地域の複数都市研究からかなりの新しい証拠が出ている。死亡に関するコホート研究も拡大されており、米国 6 都市調査およびACS調査の2つの最も重要な研究の結果は広範囲に再解析が行われ、結果は再確認された。また、死亡以外の健康影響指標に関する多数の研究が追加された。

米国及び WHO における評価の後に公表された疫学知見ならびに我が国における疫学知見も含めて評価した結果は以下の通りである。

PM_{2.5} への短期曝露と死亡およびその他の健康影響指標、並びに PM_{2.5} への長期曝露と循環器系・呼吸器系疾患死亡、および呼吸器系健康影響指標にする知見を総合的に評価したところ、長期曝露と呼吸器系症状に関して関連性の強さに関する評価は困難であったが、PM_{2.5} への曝露と健康影響指標との関連性には相応の疫学的証拠があることが認められた。PM₁₀ への短期曝露と死亡およびその他の健康影響指標との関連については、PM_{2.5} より多くの疫学的証拠が存在する。PM₁₀ への長期曝露については健康影響指標との関連性の強さに関する評価は困難であった。我が国の SPM については短期曝露による死亡や長期曝露と呼吸器系健康影響指標との関連を示唆する知見が存在する。PM_{10-2.5} に関して得られる調査はいくつかあるが、種々の誤差のために PM_{10-2.5} に関する関連性の強さは PM₁₀ や PM_{2.5} に比べて強くない。

粒子状汚染物質と共存汚染物質の影響の相互関係については不確実性が存在するが、全体として PM₁₀ および PM_{2.5} は単独あるいはガス状大気汚染物質の共存効果によって、死亡やその他の健康影響指標と関連していると考えられる。

信頼性の高い調査に着目すると、PM_{2.5} への短期曝露および長期曝露と循環器系・呼吸器系死亡およびその他の健康影響との関連に関する疫学的証拠には一貫性がみられる。

曝露と健康影響の時間的構造は直接的には評価は困難であるが、大気中粒子状物質の経時的变化がその後の健康影響指標の変化をもたらしているという知見がある。

以上、今日まで蓄積されてきた多くの疫学的証拠に基づく、整合性・生物学的妥当性に関する観点を除く因果関係に関する評価から、PM_{2.5} および PM₁₀ と循環器系および呼吸器系疾患による死亡およびその他の健康影響との因果関係が存在することが示唆された。我が国の SPM については関連性の大きさが PM_{2.5} ないし PM₁₀ と類似していることを示唆するいくつかの知見がある。

PM_{10-2.5} に関してはその健康影響を示唆するものの、疫学知見は少なく現時点で明確な結論を導くことは困難であり、一層の知見の積み重ねが課題となる。その一方、微小粒子のみならず粗大粒子をも含んだ PM₁₀ や SPM について健康影響に関する報告が多くなされており、これらの影響が微小粒子のみによる影響のものとは言い切れない。

【引用文献】

- Abbey, D. E., et al., 1998. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 158, 289-98.
- Abbey, D. E., et al., 1991. Long-term ambient concentrations of total suspended particulates and oxidants as related to incidence of chronic disease in California Seventh-Day Adventists. *Environ Health Perspect.* 94, 43-50.
- Abbey, D. E., et al., 1999. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 159, 373-82.
- Ackermann-Lieblich, U., et al., 1997. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 155, 122-9.
- Avol, E. L., et al., 2001. Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *Am J Respir Crit Care Med.* 164, 2067-72.
- Braun-Fahrlander, C., et al., 1997. Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. SCARPOL Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen. *Am J Respir Crit Care Med.* 155, 1042-9.
- Burnett, R. T., et al., 2000. Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhal Toxicol.* 12 Suppl 4, 15-39.
- Burnett, R. T., Goldberg, M. S., Size-Fractionated Particulate Mass and Daily Mortality in Eight Canadian Cities. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003, pp. 85-89.
- Clancy, L., et al., 2002. Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet.* 360, 1210-4.
- Diez Roux, A. V., et al., 2006. Recent exposure to particulate matter and C-reactive protein concentration in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am J Epidemiol.* 164, 437-48.
- Dockery, D. W., et al., 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med.* 329, 1753-9.
- Dockery, D. W., et al., 1989. Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis.* 139, 587-94.
- Dominici, F., et al., Mortality Among Residents of 90 Cities. Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. Health Effects Institute, 2003, pp. 9-24.
- Gauderman, W. J., et al., 2004. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med.* 351, 1057-67.
- Gauderman, W. J., et al., 2000. Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med.* 162, 1383-90.
- Gehring, U., et al., 2002. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J.* 19, 690-8.
- Heinrich, J., et al., 2000. Decline of ambient air pollution and respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 161, 1930-6.
- Hill, A. B., 1965. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London.* 58, 295-300.
- Horak, F., Jr., et al., 2002. Particulate matter and lung function growth in children: a 3-yr follow-up study in Austrian schoolchildren. *Eur Respir J.* 19, 838-45.
- Ito, K., et al., 2006. PM source apportionment and health effects: 2. An investigation of intermethod variability in associations between source-apportioned fine particle mass and daily mortality in Washington, DC. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 16, 300-10.
- Künzli, N., et al., 2005. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect.* 113, 201-6.
- Katsouyanni, K., et al., Sensitivity Analysis of Various Models of Short-Term Effects of Ambient Particles on Total Mortality in 29 Cities in APHEA2. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003, pp. 157-164.
- Klemm, R. J., Mason, R., Replication of Reanalysis of Harvard Six-City Mortality Study. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003, pp. 165-172.
- Krämer, U., et al., 1999. Airway diseases and allergies in East and West German children during the first

- 5 years after reunification: time trends and the impact of sulphur dioxide and total suspended particles. *Int J Epidemiol.* 28, 865-73.
- Krewski, D., et al., 2000. Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality. A special report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project. Cambridge, MA: Health Effects Institute.
- Laden, F., et al., 2000. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities. *Environ Health Perspect.* 108, 941-7.
- Laden, F., et al., 2006. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am J Respir Crit Care Med.* 173, 667-72.
- Lipfert, F. W., et al., 2006a. PM_{2.5} constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U.S. military veterans. *Inhal Toxicol.* 18, 645-57.
- Lipfert, F. W., et al., 2000. The Washington University-EPRI Veterans' Cohort Mortality Study: preliminary results. *Inhal Toxicol.* 12 Suppl 4, 41-73.
- Lipfert, F. W., et al., 2003. Air pollution, blood pressure, and their long-term associations with mortality. *Inhal Toxicol.* 15, 493-512.
- Lipfert, F. W., et al., 2006b. Traffic density as a surrogate measure of environmental exposures in studies of air pollution health effects: Long-term mortality in a cohort of US veterans. *Atmospheric Environment.* 40, 154-169.
- Mar, T. F., et al., 2006. PM source apportionment and health effects. 3. Investigation of inter-method variations in associations between estimated source contributions of PM_{2.5} and daily mortality in Phoenix, AZ. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 16, 311-20.
- Mar, T. F., et al., 2000. Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environ Health Perspect.* 108, 347-53.
- Mar, T. F., et al., Air Pollution and Cardiovascular Mortality in Phoenix, 1995-1997. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003, pp. 177-182.
- Miller, K. A., et al., 2007. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 356, 447-58.
- Naess, O., et al., 2007. Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *Am J Epidemiol.* 165, 435-43.
- Omori, T., et al., 2003. Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *J Epidemiol.* 13, 314-22.
- Peters, J. M., et al., 1999. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 159, 760-7.
- Pope, C. A., 1996. Particulate pollution and health: A review of the Utah Valley experience. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology.* 6, 23-34.
- Pope, C. A., 3rd, et al., 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA.* 287, 1132-41.
- Pope, C. A., 3rd, et al., 1995. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 151, 669-74.
- Raizenne, M., et al., 1996. Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function. *Environ Health Perspect.* 104, 506-14.
- Schwartz, J., Airborne Particles and Daily Deaths in 10 US Cities. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003a, pp. 211-218.
- Schwartz, J., Daily Deaths Associated with Air Pollution in Six US Cities and Short-Term Mortality Displacement in Boston. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003b, pp. 219-226.
- Schwartz, J., et al., 1996. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manag Assoc.* 46, 927-39.
- Sekine, K., et al., 2004. Long term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo, Japan. *Occup Environ Med.* 61, 350-7.
- Shima, M., et al., 2002. Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Arch Environ Health.* 57, 529-35.
- U.S. Department of Health, E., and Welfare., Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the

- Surgeon General of the Public Health Service. 1964.
- U.S. Environmental Protection Agency, Air Quality Criteria for Particulate Matter Volume II. 2004.
- U.S. Environmental Protection Agency, Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information. 2005.
- World Health Organization, 2000. Guidelines for air quality World Health Organization, Geneva.
- World Health Organization, Air Quality guidelines, Global update 2005 World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, 2006.
- Zanobetti, A., Schwartz, J., Airborne Particles and Hospital Admissions for Heart and Lung Disease. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003a, pp. 241-248.
- Zanobetti, A., Schwartz, J., Multicity Assessment of Mortality Displacement Within the APHEA2 Project. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003b, pp. 249-253.
- Zeger, S. L., et al., 2000. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. Environ Health Perspect. 108, 419-26.
- 環境省, 微小粒子状物質曝露影響調査. 2007.
- 環境庁大気保全局, 大気汚染健康影響継続観察調査報告書 (昭和 61~平成 2 年度) . 1991.
- 環境庁大気保全局, 窒素酸化物等健康影響継続観察調査報告書 (平成 4~7 年度) . 1997.