

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気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(ないし、過剰リスク)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 PM<sub>10</sub> 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。PM<sub>10</sub> 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、PM<sub>10</sub> 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 PM<sub>10</sub> 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  当たり約 1.0~3.5%であった。
- ・ PM<sub>2.5</sub> に関する知見は PM<sub>10</sub> より少ないが、ほぼ同様のパターンがみられた。PM<sub>2.5</sub> と全死亡との関連は多くが正であるが影響推定値は PM<sub>10</sub> 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<sub>2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  当たり約 2~6%であり、複数都市調査では PM<sub>2.5</sub> 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  当たり約 1~3.5%であった。
- ・ PM<sub>10-2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> および PM<sub>10</sub> 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 の影響推定値は、全死亡で SPM 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  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、

- ・ PM<sub>10</sub> 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。PM<sub>10</sub> 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<sub>2.5</sub> 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<sub>10-2.5</sub> との関連性についての知見は少ないが、PM<sub>10</sub> および PM<sub>2.5</sub> 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。

以上、短期影響に関する疫学的証拠は、PM<sub>10</sub> および PM<sub>2.5</sub> 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 PM<sub>10</sub> および PM<sub>2.5</sub> 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<sub>10-2.5</sub> と入院との影響推定値は、PM<sub>10</sub> および PM<sub>2.5</sub> 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<sub>10-2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> および PM<sub>10</sub> のものと類似していたが、関連性は PM<sub>2.5</sub> および PM<sub>10</sub> 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<sub>2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  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<sub>2.5</sub> 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 研究等)を除いて、2 を超えるようなものは報告されていない。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が、その観点からは相対リスクが十分に大きいとは言えない。

## 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さうと考えられる。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(PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10-2.5</sub>)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複数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、ほとんどの複数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

時間的關係とは、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關係が因果關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關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などの関連性が認められており、時間的關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、時間的關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關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、厳密な時間的關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－反応關係

量－反応關係は生物学的勾配 (biological gradient) とも呼ばれ、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－反応關係と表されることもある。量－反応關係の存在は因果關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－反応關係を示す場合には、見かけ上の濃度－反応關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－反応關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）の増加との關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 PM<sub>10</sub> 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<sub>2.5</sub> および PM<sub>10</sub> 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<sub>10-2.5</sub> 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、PM<sub>10</sub> および PM<sub>2.5</sub> 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<sub>10-2.5</sub> 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付けを与えている。

また、世界保健機関 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<sub>2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> 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関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<sub>2.5</sub> 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。PM<sub>10</sub> 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<sub>2.5</sub> より多くの疫学的証拠が存在する。PM<sub>10</sub> 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<sub>10-2.5</sub> 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<sub>10-2.5</sub> に関する関連性の強さは PM<sub>10</sub> や PM<sub>2.5</sub> に比べて強くない。

粒子状汚染物質と健康影響指標との関連性には種々の不確実性が存在する。これまでの検討では、関連性の大きさ(影響推定値)やその誤差についてはさまざまな要因の作用によって変動する可能性があるが、それらが大きな偏りを与えて、関連性の方向を誤ったり、関連性が見かけのものである可能性は低いと判断される。共存汚染物質の影響との相互関係については大きな不確実性が存在しうると考えられるが、全体として PM<sub>10</sub> および PM<sub>2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> 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変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き、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<sub>2.5</sub> および PM<sub>10</sub> 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<sub>2.5</sub> ないし PM<sub>10</sub> 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<sub>10-2.5</sub> 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 PM<sub>10</sub> 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 multiethnic 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. PM2.5 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<sub>2.5</sub> 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.