

有害性同定に関する評価

粒子状物質や含まれる成分の曝露による健康影響を総合的に評価するにあたって、疫学知見から示される結果が、粒子の生体内沈着及び動態や毒性学知見より想定されるメカニズムとの生物学的妥当性や整合性に関する評価を行う必要がある。

具体的には、呼吸器疾患、循環器疾患、発がん等の分類毎に、疫学により観察された、死亡、入院・受診、症状及び機能変化の異なる指標毎の短期、長期曝露による影響が、各影響に関連する毒性学等の知見から得られる想定メカニズムによって、ある地域の大气粒子を採取して疫学と毒性学の実験を行っている特定の知見も踏まえ、支持できる、あるいは矛盾しないものであるかについて検討を行う。

多様な成分で構成されている粒子状物質への曝露による健康影響の基礎となる生物学的メカニズムは複雑であり、単一の毒性学的変化の結果とは限らない。また、炎症のような非常に一般的な反応であっても感受性の異なる人に対しては異なる反応を引き起こすかもしれない。したがって、いくつかの毒性学的仮説を提示して、粒子状物質への曝露による健康影響に関する疫学知見を説明しうるものであるかについて検討する。

そのうえで、疫学研究の健康影響に関する知見の整理に基づく評価とこれらの生物学的妥当性および整合性に関する評価を統合して、有害性同定に関する評価を行う。

また、疫学研究や毒性学研究の知見や粒子状物質に関する曝露情報や既存の疾病構造に関する知見などを用いて、粒径の大きさ、共存汚染物質の影響、閾値の有無の判定、感受性が高いと予測される集団、日本と欧米等諸外国の違いに関する影響要因毎の考察も行う。

なお、ここで提示する毒性学的仮説に関する影響メカニズムの検証を行っている知見の多くが動物実験によるものでありヒトと動物の様々な種差が存在することや、用いられている曝露濃度および用量は通常の大気環境よりも高い場合が多いことから、一般大気環境中における影響メカニズムとして解釈する際には注意が必要である。

1. 生物学的妥当性や整合性に関する疾患分類毎の評価

(1) 呼吸器疾患

- 疫学知見の評価はそれぞれの健康影響指標毎にその関連性の強さや一貫性等に差異はあるが、大気中粒子状物質への短期および長期の曝露と呼吸器系疾患による死亡、呼吸器疾患による入院および受診、肺機能の低下、呼吸器症状の増加など広範囲な影響を示唆している。また、COPD や喘息患者が粒子状物質への曝露に対して感受性が高いことを示す知見も存在する。
- 粒子状物質が呼吸器内に吸入されることで生じうる影響に関するメカニズムや吸入

粒子の体内挙動を解明するため、これまで数多くの実験的研究が行われてきている。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見から、曝露した粒子状物質によって呼吸器への影響をきたすと想定されるメカニズムは以下のとおりである。

- 1) 気道や肺に炎症反応を誘導するし、より高濃度な曝露の場合、肺障害が生じうる。
- 2) さまざまな種類の粒子状物質が気道の抗原反応性を増強するアジュバントとして働き、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる。特に、DE や DEP は気道反応性を亢進し喘息、鼻アレルギー症状を増悪させる可能性がある。
- 3) 呼吸器感染の感受性を増加する。

- 同じ環境中の粒子状物質を対象とした呼吸器に関する疫学的調査と毒性学的調査を行った研究事例として、米国ユタバレーで実施された一連の調査がある。ユタバレーにおける粒子状物質の影響に関するいくつかの疫学調査およびヒトボランティアの曝露実験および動物実験では、PM₁₀と肺炎症などの呼吸器への影響が示されている。

疫学調査では、粒子状物質の主な発生源である製鋼所が操業を停止していた期間中は小児の呼吸系疾患による入院が減少したことを報告した。一方、製鋼所閉鎖期間の前後、および閉鎖期間中に捕集した大気粒子の抽出物を使用した気管内投与による曝露実験では、ヒトボランティア実験および動物実験のいずれにおいても、製鋼所閉鎖期間の前後に得られた抽出物は閉鎖期間中に捕集された抽出物に比してより大きな肺炎症反応を示す結果となっていた。

【審議事項】

- 疫学調査で得られた呼吸器疾患による入院および受診、肺機能の低下、呼吸器症状の増加などに関する結果に関しては、毒性学知見に基づく想定メカニズムによって説明が可能か。
- 疫学調査で得られた呼吸器疾患による死亡リスクの増加に関する結果について、生体反応から死亡に至る生体影響のプロセスにおいて説明が可能か。
- 疫学調査や毒性学調査において得られた結果は、浮遊粒子状物質などを含めた大気汚染による呼吸器疾患に関する知見と比較して微小粒子特有のものといえるか。また、共存汚染物質による呼吸器疾患に関する影響と区別できるか。

(2) 心血管系（循環器系）疾患

- 大気中粒子状物質への短期および長期の曝露と心血管系疾患に関わる種々の健康影響指標、すなわち循環器系疾患による死亡ならびに心筋梗塞等の個別の死因による死亡、冠動脈疾患、脳血管疾患等の心血管疾患による入院および受診の増加との関連性が示されている。さらには、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 低下など、種々の心血管系の機能変化との関連性に関する研究がなされている。

これらは、循環器系への影響メカニズムとして、自律神経系の制御に関わる作用と血液凝固系の制御に関わる作用という主として二つの仮説を想定したものである。循環器系への影響は、肺組織を透過して心血管系に直接影響する可能性、呼吸器内に存在する知覚神経終末を刺激して自律神経に変調をきたす可能性、呼吸器内炎症反応等に伴う影響や血液凝固系の促進の可能性など様々なプロセスによって生じることが想定される。

- ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見より、曝露した粒子によって循環器への影響を示唆するメカニズムは、以下のとおりである。
 - 1) 呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響等を介し、不整脈など心機能に変化が生じやすくなりうる。
 - 2) 生理活性物質や過酸化物の増加等を起こし、血管系の構造変化を促進しうる。
 - 3) 血小板や血液凝固系の活性化、血栓形成の誘導等を介し、血管狭窄性病変を起こしやすくし、心臓に直接的、間接的悪影響を及ぼしうる。

【審議事項】

- 疫学調査で得られた心血管系循環器疾患に関する死亡リスクの増加に関する結果について、毒性学知見に基づく心機能の変化、自律神経機能の変化や血栓の形成などのメカニズムによって説明が可能か。
- 疫学調査で得られた循環器疾患に関する入院および受診の増加に関する結果や心拍数の増加、血圧値の上昇、血中フィブリノゲン濃度の上昇、心電図に関する T 波の振幅変化など種々の心血管系の機能変化に関する結果に関しては、毒性学知見に基づく心機能の変化、自律神経機能の変化や血栓の形成などのメカニズムによって説明が可能か。

(3) 肺がん

- 微小粒子状物質の長期曝露による肺がん死亡リスクの変動に関する疫学知見に関しては、いくつかのコホート研究によって概ね正の関連を示す一貫性のある結果となっている。
- 実験動物や *in vitro* 試験による毒性学の知見によって、DEP や DEP 以外の燃料燃焼由来の粒子成分の変異原性や遺伝子傷害性の存在が示唆されるが、これらの成分以外の知見は不足している。
- DEP や燃焼燃料由来成分が、肺組織内で炎症や貪食されたマクロファージを介して

活性酸素を産生し酸化ストレスを増加させ8-OHdGなど変異の原因となるDNA損傷を引き起こすことや、ニトロ化PAH等の微量でも強力な変異原成分が付加体を形成することによってがん発生に寄与しうる。

- 毒性学知見による都市大気微小粒子の発がん性の検証に関して、都市大気微小粒子自体の発がん性の実験的根拠は不足しているものの、都市大気微小粒子を構成する成分としてDEPや燃料燃焼由来粒子を含むことから、発がんに関与することが示唆される。しかしながら、都市大気微小粒子の質量濃度や成分組成は地域や時間によって変動し一様ではないことから、粒子が一様に発がん影響を有すると判定することは困難である。

【審議事項】

- 疫学調査で得られた長期曝露による肺ガン死亡リスクの増加に関する結果について、毒性学知見に基づくDEPや燃焼燃料由来成分の変異原性の存在によって説明が可能か。

2. 有害性の同定について

(疫学知見の整理に関するまとめおよび1. 疫学知見の生物学的妥当性や整合性に関する疾患分類毎の評価を踏まえ記述)

3. 影響要因毎の考察

(1) 粒径(微小成分と粗大成分の違い)

- PM_{2.5}やPM₁₀について示されている健康影響に比べて、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。
- 毒性学の知見から、小さい粒子の毒性が強いことを示す知見は多いが、大きい粒子にも毒性を認める知見は存在することから、一概に粒径の大きさのみによって毒性が決定されるとはいいきれない。

【審議事項】

- 疫学調査と毒性学の知見から、微小粒子の影響と比較して、粗大粒子の影響を明ら

かにすることはできるか。または、粗大粒子の影響を否定できるか。

(2) 成分

- 粒子状物質の成分と健康影響との関連性については、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関連性を示す疫学調査が報告されている。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不十分であるが、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。
- 毒性学の知見から、微小粒子状物質の成分である元素状炭素、有機炭素、酸性エアロゾル（硫酸塩、硝酸塩など）、Br、Cl、NH₃、ピレン、PAH、ニトロ PAH、金属（Al、V、Ni、Fe、Si、Pb、Ca、Mn、Cu、Zn、Mg、Ti、La、Cd、In、Co など）の毒性や影響への寄与に関する報告があり、疫学知見における硫酸塩等の特定成分の影響を否定するものではない。しかしながら、毒性学の知見においても結果は必ずしも一様ではない。CAPs 曝露実験においても、CAPs の中に含まれる成分と毒性に関する研究は非常に限定的であり、特定の成分により引き起こされる明確な証拠はなかった。

【審議事項】

- 疫学調査と毒性学の知見から、特定の成分が健康影響と関連することは明確にできず、様々な成分を含みうる微小粒子状物質を包括的な指標としてとらえることが適当か。

(3) 共存汚染物質の影響

- 粒子状物質はある種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。そのため、粒子状物質とガス状汚染物質、それぞれの健康影響を疫学研究において区別して評価することには大きな困難がある。
- 毒性学では粒子状物質とガス状汚染物質を組み合わせさせて曝露させる実験が行われ、粒子状物質とガスの相互作用が生じる機構が検討されている。その機構としては以下によるものが考えられている：
 - (1) ガスと粒子の化学的相互作用による副産物の形成
 - (2) 物質の粒子への接着、その後の感受性部位への運搬しかし、粒子状物質とガス状汚染物質に関するこれまでの研究からは、粒子状物質とガ

ス状汚染物が、その組み合わせにより相加的または相互的な作用を及ぼすことを示す証拠は、比較的限られたものしか得られていない。

【審議事項】

- 疫学知見の結果と毒性学の知見から、共存汚染物質の存在によって粒子状物質の健康影響への作用はどのようなものか。
- ガス状共存汚染物質の持つ健康影響と粒子状物質の健康影響についてどのように解釈すればよいか。

(4) 閾値の有無の判定

- 閾値は本来曝露条件及び影響を厳格に設定しうる実験的研究においてのみ有無を判定しうる。
- 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疫学研究で、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、統計学的に閾値を推定する上での困難さ、さらには曝露評価など疫学知見における種々制約から、疫学知見に基づいて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、否定することはできない。
- 都市大気微小粒子への寄与が大きいとされているディーゼル排気微粒子 (DEP) の影響を検討した DE 吸入実験の成績は、粒子の過剰負荷やラット以外の動物種では一致した見解が得られていない等の問題はあるが、ラットで肺腫瘍発生影響を認めており、DEP は遺伝子傷害性があり、閾値のない発がん性物質と考えるべきである。(ディーゼル排気微粒子リスク評価検討会平成 13 年度報告)
- 都市大気微小粒子の発がん性に関しては、都市大気微小粒子自体の発がん性の実験的根拠は不足しているものの、曝露情報から都市大気微小粒子を構成する成分として DEP や燃料燃焼由来粒子を含むことから、発がんに関与することが示唆される。しかしながら、都市大気微小粒子の質量濃度や成分組成は地域や時間によって変動し一様ではないことから、粒子が一様に発がん影響を有すると判定することは困難である。

【審議事項】

- 粒子状物質を構成する成分について、発がん性物質と考えるべき DEP 等の成分と発がん性を有しない成分で構成され、粒子が一様に発がん影響を有すると判定することが困難な場合に閾値の有無を明らかにすることは可能か。

- 粒子状物質について、何らかの健康指標に関して個人に閾値が存在すると仮定した場合、高感受性等個人差も考慮して集団を対象とした閾値を特定することは可能か。

(5) 感受性が高いと予測される集団

- ロンドンスモッグにおいて慢性心肺疾患患者及び高齢者に死亡率が高いことが観察されて以来大気汚染に対すると高感受性集団の存在が注目されてきた。
- 微小粒子に関する疫学研究においても、短期影響に関する研究では心臓や呼吸器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心血管合併症のために、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。高齢者は心血管疾患系の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。
- 粒子状物質の健康影響に対する感受性は、年齢、遺伝性素因、既存疾患など種々の宿主要因に左右される可能性がある。

高齢あるいは若齢動物が粒子状物質に対し感受性が高いとする報告は、現在のところそれほど多くない。粒子状物質の沈着に関して、小児が成人と比較すると、体格や呼吸のパターンが異なることによる影響を受けることも示唆されているが、年齢による差を明確に示した報告は少ない。

一方、既存疾患によって粒子状物質やその成分の曝露に対する病態生理学的応答が変わることは広く認められている。感染を受けやすい宿主、アレルギー性喘息、肺高血圧、虚血性心疾患を持つ宿主では、粒子状物質に対する感受性が高まることが示唆される。粒子状物質の沈着に関して、呼吸器疾患の存在は、気道構造と換気パラメータへ影響し、その結果、健常人とは異なった沈着パターンが生じる可能性がある。

遺伝的素因は、感受性に大きく左右と考えられるが研究は多くないものの、グルタチオンSトランスフェラーゼ多型と DEP のアジュバント効果の間に関連が示唆される。

【審議事項】

- COPD や喘息等の呼吸器疾患患者や心血管疾患に関する高血圧患者などの潜在疾患を有する者に関して、潜在疾患が大気汚染物質による健康への影響を増悪させるとい

えるか。

- 年齢、性別、遺伝的因子に関して、大気汚染物質による健康への影響を増悪させるといえるか。

(6) 循環器疾患に関する日本と欧米等諸外国の違い

- 微小粒子状物質曝露影響調査報告の疫学調査のうち、PM_{2.5}への曝露による短期影響については、呼吸器系疾患の健康影響指標で得られた結果は、従来の諸外国での疫学的知見とほぼ整合する結果であったが、循環器系別死亡との関連性については、米国における知見とやや異なる結果となった。このため、循環器疾患に関する日本と欧米等諸外国との違いに着目して検討をする。
- 疫学研究について、短期影響に関する微小粒子状物質と循環器疾患の死亡との関連性に関して、PM_{2.5}と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った。米国の研究における死亡リスクはPM_{2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり約 3~7%であった。
- 微小粒子状物質曝露影響調査報告の疫学調査のうち、日死亡とPM_{2.5}日平均濃度との関連性をみる短期影響調査について、PM_{2.5}濃度に対する日死亡リスク比について、循環器疾患については全死亡や呼吸器疾患と比べて日死亡リスク比は小さかった。
- 第3回検討会に提示した微小粒子状物質曝露影響調査の追加解析調査結果において、急性心筋梗塞による死亡リスクの大きさは3日から5日遅れで有意ないし有意に近い増加を示していた。死亡リスクの大きさは、米国等で報告されている循環器系死亡のリスクと同程度であった。年齢別の解析では、64歳以下では当日で1よりも大きい死亡リスクがみられ有意であった。脳内出血では当日でリスク比が1より大きい傾向がみられたが、1日から5日遅れではリスク比の上昇はほとんどみられなかった。
- 第3回検討会に提示した心疾患—脳血管疾患死亡統計の概況(厚生労働省発表資料)によると、「心疾患」と「脳血管疾患」の年齢調整死亡率(人口10万対)をみると、日本は欧米諸国と比較して、「心疾患」では男女ともに低く、「脳血管疾患」では男がやや高くなっている。
第3回検討会に提示した循環器系疾患の国際比較について(上島委員提供資料)によると、アジア諸国の死因別統計では西欧諸国と比較して冠動脈性心臓病による死亡率が低く、脳卒中による死亡率が高いことを特徴としてあげている。この冠動脈性心

臓病による死亡率が低さは、急性心筋梗塞発症率の低さに起因するとしている。冠動脈性心臓病の危険因子は、アジア諸国と西洋諸国で共通していて、高血圧、高コレステロール血症、喫煙、糖尿病などが危険因子であることが多くの疫学コホート研究で明らかになっていることを紹介している。アジア諸国の危険因子の特徴として、西欧諸国と比較して、血清総コレステロールレベルが低いことをあげている。

- 疫学研究の短期影響研究で循環器疾患に関する機能変化の多くは、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、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関する可能性があるが、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。

【審議事項】

- 日本と欧米の循環器疾患の疾病構造の違いによって、微小粒子状物質による循環器疾患の発症への影響に違いが生じるか。
- 循環器疾患の発症に関する危険因子（高血圧、高コレステロール、喫煙等）が大気汚染物質による健康への影響を増悪させるといえるか。それとも交絡要因とみることが適切か。
- 食生活の違い以外に人種や遺伝的な違いがありうるか。