

疫学研究の健康影響に関する知見の整理

1. 導入

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、適切に計画された調査手法、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類型がある。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影響指標との関係は、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影響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影響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、一つの曝露量が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が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PM₁₀、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PM₁₀、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った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。なお、以下では、特に明示がない限り、cardiovascular diseaseの訳語として循環器系疾患を用いる。これは、心臓と血管に関する疾患、すなわち冠動脈疾患等の心疾患と脳出血、くも膜下出血、脳梗塞等の脳血管疾患の両者を含むものである。また、呼吸器系疾患についても断りがない限り、肺がん等の呼吸器系がんを除いた非がん疾患を示すものとする。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（図2.1作成中）。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それよりも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。また、これらの複数都市研究における個々の対象地域の観察期間中の日平均濃度の変動範囲は PM_{2.5}で約 10~90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、PM₁₀で約 15~120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。その他の多くの単一都市研究についても概ね同様の濃度範囲であった。

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ったと述べている。

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とするとするもの(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 PM_{10} では有意でないとするもの(Burnett and Goldberg, 2003)もあるが、 $PM_{2.5}$ 、 PM_{10} 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、 PM_{10} 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（図 2.2 作成中）。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、 PM_{10} 濃度は $13.3\sim 48\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度、 $PM_{2.5}$ は $7.7\sim 26.3\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の範囲にあり、受診研究では、 PM_{10} は $14\sim 61.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $PM_{2.5}$ は $8.5\sim 19.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の範囲での検討となっている。 PM_{10} 、 $PM_{2.5}$ 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 PM_{10} 濃度と 65 歳以上の入院との関連性が解析された。 PM_{10} の $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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、 PM_{10} 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。 PM_{10} 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、 PM_{10} 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、 PM_{10} 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 $PM_{2.5}$ のものと同程度ではあったが、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、PM₁₀ 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、PM₁₀ 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、PM₁₀ の 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 (PM₁₀ 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。PM₁₀ 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 PM₁₀、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。また、SPM に関しては、徐細動器埋め込み患者における心室性不整脈の治療発生との関連性は認められなかった (微小粒子状物質曝露影響調査 (環境省, 2007))。

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関係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。

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 PM₁₀ 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有意でないものの両者が認められる。喘息患者の呼吸器症状に対する PM₁₀ の影響は、肺機能への PM₁₀ 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。

健常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、FEV₁ 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負の関連傾向は認められるが、一貫性を欠いており、PM₁₀ 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、PM₁₀ 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、PM₁₀ 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、PM₁₀ 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24 時間平均) 増加につき 2~5L/分の範囲で減少し、喘息患者の方が、呼吸器症状症状がない者の場合よりもその影響が大きいたことが示唆されている。FEV₁ 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。

PM₁₀ 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。2~5 日のラグによる PM の影響は、0~1 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、PM₁₀ 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 PM₁₀、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つた。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つた

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つたが、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つた。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つた。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25µg/m³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倍となつた。また、曝露を死亡時のPM_{2.5}濃度とした場合は、1.39倍となつた。全期間の平均PM_{2.5}濃度を曝露とした場合、肺がん死亡リスクは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(25µg/m³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25µg/m³上昇することに伴い、全死亡では10%、心肺疾患死亡では16%、肺がん死亡では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つた。

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つた。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}