

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、循環器系死亡、心肺疾患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)。

また粒子状物質に限定せず、自動車から排出される大気汚染物質総体に焦点をあて、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性を評価した研究がわが国も含め多数報告されている。これらの報告の中にはPM_{2.5}などの粒子状物質の測定を行って健康影響との関連性を検討しているものもあり、一部で関連性を認めるものがあるが、窒素酸化物などのガス状汚染物質を指標として関連性を検討したものもある。曝露評価の章で述べたように、都市大気中の粒子状物質の発生源として自動車は一定の寄与を持っているが、この種の疫学研究において、沿道付近では、ガス状物質と粒子状物質の影響を分離して評価することは困難である。

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影響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ない。硫酸塩以外の構成成分に関しては、健康影響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の影響と区別して、粒子状物質による独立した影響を評価するのは困難である。

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分することができる。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、PM₁₀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0.1μm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、PM₁₀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、PM₁₀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PM₁₀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 PM_{10} 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影響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 PM_{10} 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 PM_{10} 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しう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。

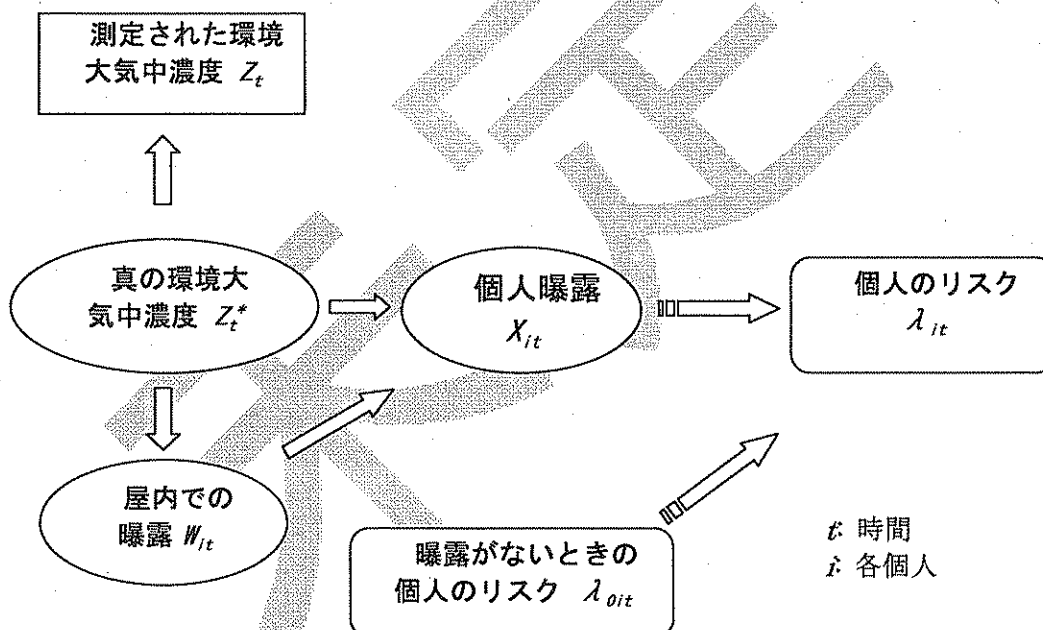


図. 曝露誤差に関する概念図((Zeger et al., 2000)を改編)

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、後で明らかとなった。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を使用できる。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 粒子状物質の推定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ー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、地域差をもたらさる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影響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うけた(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、比較的小さ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がたい。これまで主として、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 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い。