

有害性同定に関する評価

粒子状物質やそれらに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た結果について、毒性学知見から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、呼吸器系および循環器系への影響、ならびに肺がんの分類毎に、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影響が、毒性学等の知見から想定される影響メカニズムによって支持できる、あるいは矛盾しないものであるかについて検討を行う。また、粒径及び成分の違い、共存汚染物質の影響、感受性が高いと予測される集団に関する影響要因毎の考察も行う。

最後に、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。

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や系統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評価

(1) 呼吸器系への影響

現在までの疫学知見は、大気中の粒子状物質への短期および長期の曝露により、呼吸器系疾患による死亡、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患者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。一方、粒子状物質への長期曝露と呼吸器系疾患の発症との関連については、我が国の疫学研究を含めて明確に示されていない。

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研究と毒性学研究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研究がある。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研究および人志願者実験および動物実験の研究では、気道および肺の炎症などの影響が示されている。疫学研究では、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器系疾患による入院患者数が減少したことが観察された。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中粒子の抽出物の気管内投与による曝露実験では、人志願者実験および動物実験の研究いずれにおいても、前者による曝露は、後者による曝露に比べてより大きな気道および肺の炎症反応を示す結果となっていた。

疫学研究で得られた入院および受診、肺機能の低下、呼吸器症状の増加などの影響は、毒性学研究から想定される気道や肺への炎症反応の誘導、気道の抗原反応性の増強、呼吸器感染の感受性の増大によって基本的に説明が可能である。

毒性学研究から想定された影響メカニズムによれば、疫学研究で示された呼吸器疾患に関する死亡増加は、種々の病態の増悪に伴うものと解釈できるが、直接的な死因を推定することや死亡に至るまでの生体反応の過程を説明することは現時点では困難である。

なお、疫学知見で見られた呼吸器系への影響は、PM_{2.5}のみならずPM₁₀においても同様の結果が見られ、また数は少ないもののPM_{10-2.5}も影響を示唆する知見が存在しており、疫学調査で観察された健康影響指標との関連性が、微小粒子領域に存在する粒子のみの影響を示すものであると明確に結論付けることは困難である。

(2) 心血管系（循環器系）への影響

大気中の粒子状物質への短期および長期の曝露と冠動脈疾患等の心血管系疾患による死亡、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心電図上の変化（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。

一般大気環境で行われている疫学研究で得られた心拍数の増加、血圧値の上昇、血中フィブリノゲン濃度の上昇、心電図に関する変化など種々の結果については、毒性学研究から想定される呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響等を介した作用、生理活性物質や過酸化物の増加等を介した作用、血液凝固系の活性化や血栓形成の誘導等を介した作用によって基本的に説明が可能である。また、疫学研究で得られた心血管系疾患による死亡増加の結果について、疫学研究で得られた症状及び機能変化に関する種々の結果や毒性学研究から想定される影響メカニズムから、不整脈、心筋梗塞、冠動脈疾患等により、重篤な場合は死亡に至る過程は基本的に説明が可能である。

ただし、粒子状物質の循環器系への影響を検討する場合には、欧米とわが国の循環器系疾患の疾病構造の相違に留意する必要がある。

欧米とアジアの循環器系疾患の疾病構造について、欧米では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）の割合が多いという相違が存在し、病態の違いやリスクファクターの重要度なども相違がみられる。これらの疾病構造などの相違によって、循環器疾患の健康影響指標に関する疫学研究の結果において、日本と欧米で見かけ上異なる結果を示すことが推察される。

例えば、「微小粒子状物質曝露影響調査報告書」によれば、PM_{2.5}への曝露による循環器系疾患に関する死亡リスクの大きさは、欧米の知見とやや異なる結果となった。しかし、急性心筋梗塞に限れば、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。一方、脳出血では死亡リスクの上昇はほとんどみられなかった。また、三府県コホート研究においても、重要なリスクファクターの一部が調整されていないが、粒子状物質への長期曝露と循環器系疾患による死亡との関連性はみられていなかった。

なお、疫学知見で見られた循環器系への影響は、PM_{2.5}のみならずPM₁₀においても同様の結果が見られているが、PM_{10-2.5}に関する知見は少ない。そのため、粗大粒子の循環器系への影響を現時点で判断することは困難である。

(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、我が国における研究も含めていくつかのコホート研究によって概ね正の関連を示す結果となっている。

実験動物や *in vitro* 試験による毒性学知見によって、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 や燃料燃焼由来成分が、肺組織内で炎症や貪食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酸化的損傷の指標である8-ヒドロキシグアニン (8-OHdG) の増加にみるように変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、ニトロ 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。

微小粒子状物質を構成する個々の成分について発がん性が不明な部分も多いが、主に都市地域における微小粒子状物質には、DEP や燃料燃焼由来成分が主要成分として含まれている。このことを踏まえれば、疫学調査で得られた微小粒子の長期曝露による肺がん死亡リスクの増加の結果について、DEP や燃料燃焼由来成分による発がん性を有すると考えられる物質の関与を否定できない。なお、粒子状物質は様々な成分で構成されるとともに、地域によって大気環境中の粒子成分が変動することを踏まえれば、粒子状物質全体の発がん性に関する閾値の存在を明らかにすることは困難である。

(4) 粒径および成分

微小粒子が人々の健康に一定の影響を与えていることは、疫学知見ならびに毒性学知見から示されている。一方、微小粒子の影響に比較して、粗大粒子に関してはその健康影響が示唆されるものの、疫学知見は少ない。しかし、毒性学研究からは微小粒子と比較する形で粗大粒子の影響を示す研究が少ないものの、一概に粒径の大きさのみによっ

て毒性が決定されるものではないことが示唆されている。

また、超微小粒子が健康影響にどのように関連しているかについては、まだ検討が加えられつつある段階である。

微小粒子の成分に関する影響については、微小粒子には人為起源の様々な成分も含まれているが、疫学知見と毒性学知見を統合すると、現在の知見では特定の成分が健康影響と関連する明確な証拠はない。

(5) 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。

疫学知見では、呼吸器系の健康影響指標に関して、PM_{2.5}やPM₁₀の粒子状物質について知見が多く存在するものの、粒子状物質が高濃度の地域においてNO₂をはじめとする様々な大気汚染物質が高濃度に存在し、気道や肺への炎症反応の誘導については気道刺激性を有するNO₂等その他のガス状汚染物質による曝露においても同様の関連性がみられる。循環器系の健康影響指標に関して、PM_{2.5}に多くの知見が得られ微小粒子の影響が示唆されるものの、近年、オキシダントなどの大気汚染物質による影響を示唆する知見も存在する。肺がんについては、PM_{2.5}の長期曝露による死亡に関する知見に限られ、その他のガス状汚染物質も同様に関連性がみられる場合がある。これらのことから、疫学研究で観察された健康影響指標とPM_{2.5}との関連性については、毒性学知見を含めて解釈することが必要である。

共存汚染物質の物理的・化学的な相互作用が生じる機構としては、ガス状物質と粒子状物質の化学的相互作用による二次生成物の形成、ガス状物質の粒子状物質への吸収・吸着、その後の末梢気道領域への運搬などが考えられる。毒性学知見ではPM_{2.5}の影響に関して多くの知見が得られており、微小粒子の影響が示唆されているが、共存汚染物質の存在が、相加的、相乗的若しくは相殺的に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。

(6) 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、高齢者及び小児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高感受性集団の存在が注目されてきた。微小粒子状物質に関する疫学研究においても虚血性心疾患等の心血管系疾患患者や、COPDや喘息等の呼吸器系疾患患者でリスクが増加することが報告されている。また、種々の環境要因に対する脆弱性が高いことが示唆される高齢者や小児等においてもリスクが増加することが報告されている。これらの知見は、毒性学知見でも知見は限られるもののほぼ支持されている。

2. 有害性の同定について

本報告書では疫学知見の評価、およびそれらの知見の生物学的妥当性、特に毒性学知見に基づいて想定される影響メカニズムとの整合性に関する検討を行ってきた。また、疫学知見を評価するための基礎的データとなる大気中粒子状物質への曝露に関する評価を行った。

疫学知見の評価においては諸外国における多くの疫学研究と我が国における疫学研究を合わせて評価したものであり、またこれらの疫学知見は短期曝露ならびに長期曝露による死亡および入院・受診、症状・機能変化などその他の健康影響指標に関する種々の知見を含んでいる。

大気中粒子状物質の曝露指標についても、PM_{2.5}、PM₁₀、PM_{10-2.5}、SPM など種々の指標が検討対象となっている。本報告書では微小粒子の指標としてのPM_{2.5}の健康影響評価に主眼をおいているが、測定上このPM_{2.5}の範囲を含むPM₁₀に関する検討が諸外国において多く実施されている。SPMもPM_{2.5}を含むものであり、かつPM₁₀よりもさらに粒径範囲がPM_{2.5}に近いものであるが、SPMの疫学知見は我が国に限定されている。

このような曝露指標と健康影響指標の組合せについてそれぞれの関連性をみた場合には、曝露指標によって測定データの蓄積に差異があること、古くから調査の実施がすすめられてきた呼吸器系への影響に関する研究と近年調査が実施されるようになった循環器系への影響に関する研究とでは疫学知見の蓄積に差があること、短期影響や長期影響などの疫学研究を実行する容易さなどの違いから疫学知見の蓄積の程度に差があることから結果の一貫性や関連性の強さのばらつきにも違いが認められる。

大気中粒子状物質への曝露が人々の健康に対して有害性があるか否かの判断は、種々の曝露指標と健康影響指標の組み合わせによる結果を基に総合的に評価した結果に基づいている。これらの総合的な評価の過程で、個々の知見の持つ不確実性が相互に補われることによって、個々の知見の単なる積み重ね以上の評価を可能にするものと考えられる。総合評価の基礎となる曝露指標とそれぞれの健康影響指標に関する個別の評価は以下のとおり示される。

- PM_{2.5}ないしPM₁₀への短期曝露と死亡に関するいくつかの複数都市研究において、日単位の曝露（場合によっては数日遅れで）と死亡との間に関連性がみられている。これらの研究には、我が国におけるPM_{2.5}と死亡に関する複数都市研究が含まれ、その他世界各国の単一都市研究においても多くの同様の報告がある。これらの知見では、過剰リスク推定値には解析対象地域間でばらつきがみられるものの、関連の方向性については頑健性があり、一貫性が認められた。循環器系疾患の死亡リスクの増加に関する結果は、不整脈、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、脳血管疾患等の病態を修飾し、重

篤な場合は死亡に至る過程によって基本的に説明が可能である。しかし、呼吸器系疾患の死亡リスクの増加に関する結果については、直接的な死因を推定することや死亡に至るまでの生体反応の過程を説明することは困難であった。

- $PM_{2.5}$ への長期曝露と死亡に関するいくつかのコホート研究において、 $PM_{2.5}$ と全死亡、呼吸器・循環器死亡、肺がん死亡との間に関連性がみられている。我が国におけるコホート研究においても SPM について肺がん死亡との関連性がみられている。これらの関連性は大気汚染以外の主要なリスクファクターを調整した後も認められており、肺がん死亡の過剰リスク推定値は我が国と欧米の結果が類似していた。この肺がん死亡との関連に関する結果について、DEP や燃料燃焼由来成分など発がん性を有すると考えられている物質の関与を否定できない。
- $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への短期曝露と医療機関への呼吸器系疾患や循環器系疾患による入院・受診との関連性が世界各国の多くの研究においてみられている。これらの関連性は死亡に至る過程を直接示すものではないが、 $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への短期曝露と日死亡との関連性に対して整合性を示唆するものである。また、米国コタバレーでの事例は、疫学研究で観察された入院数の増加と大気中粒子状物質曝露との関連性が気道および肺の炎症によって説明しうることを人志願者および動物実験の両者によって裏付けたものである。
- $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への短期曝露と循環器系の症状及び機能変化との関連について多くの知見がある。これらの結果は、呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響などを介した作用、生理活性物質や過酸化物の増加などを介した作用、血液凝固系の活性化や血栓形成の誘導などを介した作用などの想定されるメカニズムで説明することが可能である。さらに、 $PM_{2.5}$ への長期曝露と循環器系疾患の発症ならびに死亡との関連性を示す米国における大規模なコホート研究による知見がある。
- $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への短期曝露と呼吸器症状および肺機能変化に関する疫学研究で示されている結果は、死亡等を指標とした知見に比べてやや一貫性が乏しいものの、関連性を示唆する多くの知見があり、呼吸器系疾患による入院・受診に関する知見と整合性も認められ、我が国の研究においても $PM_{2.5}$ ないし SPM との関連性を示している。 $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への長期曝露と呼吸器症状及び肺機能変化については、呼吸器系疾患の発症との関連については明確に示されないものの、肺機能の低下や呼吸器症状有症率の増加に影響しうることを示されている。これらの疫学知見は炎症反応の誘導、感染抵抗性の低下、アレルギー反応の亢進などの想定されるメカニズムで基本的に説明することは可能である。

なお、疫学知見に基づく粒子状物質の影響の閾値の判定については、集団における閾値設定の種々の問題から、疫学知見に基づいて粒子状物質への曝露に対する閾値の存在を明

らかにすることは難しい。

これら個別の評価に関するいくつかの我が国の疫学研究では、事例は少ないとはいえ粒子状物質と健康影響指標の間の関連が認められなかった報告もある。我が国と欧米の間にある循環器系疾患の疾病構造の相違についてはすでに述べたところであるが、ライフスタイル等のリスクファクターにも違いがあるため、欧米における疫学研究の結果を我が国における粒子状物質の健康影響の評価に直接使用するには留意が必要である。さらに、大気中粒子状物質に関して示された種々の健康影響については、微小粒子のみならず微小粒子を含むSPMやPM₁₀においても同様の影響が見られ、粗大粒子の影響も否定できないこと、粒子状物質とともに他の共存汚染物質との関連性を示す疫学知見も多くみられること、気道や肺の炎症作用など粒子状物質と他の共存汚染物質による毒性学的な作用に類似性が認められること、大気中の粒子状物質と共存汚染物質の濃度変化に相関性がみられることなどから、それぞれの物質の影響を分離することが困難な場合が多いことに留意する必要がある。

しかしながら、上記の個別の評価を総合的に評価すると、微小粒子状物質が、総体として人々の健康に一定の影響を与えていることは、疫学知見ならびに毒性知見から支持される。この結論に至る科学的知見の多くは疫学知見から構成されているが、人志願者に対する曝露実験や各種病態モデル動物を含む動物実験の結果に基づく毒性学的メカニズムによって、疫学知見の整合性や生物学的妥当性が十分に存在することが疫学知見による結論をより強固にしている。