

7. 知見の統合による健康影響評価

粒子状物質の特性、曝露評価、生体内沈着・体内動態、毒性学研究の健康影響及び疫学研究の健康影響に関する知見を統合し、適切な粒子状物質の指標に関するカットポイントや微小粒子状物質の影響メカニズム、有害性同定に関する健康影響の評価を記述する。

最初に、粒子状物質の特性、曝露評価及び生体内沈着・体内挙動に関する結果を要約して粒子状物質の大気や体内中の挙動に関する整理を行う。これらの結果等を踏まえ、粒径の適切なカットポイントを検証する。

次に、ヒト志願者試験や動物実験による毒性学研究の知見を踏まえ、呼吸器系、循環器系(心血管系)、免疫系、発がん等の分類毎に微小粒子状物質の曝露による有害性に関する影響メカニズムを記述する。

最後に、粒子状物質の曝露による健康影響を総合的に評価するため、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とともに、これらの評価と疫学研究の健康影響に関する知見の整理に基づく評価を統合して、有害性同定に関する評価を行う。

7.1. 粒子状物質の大気・体内中の挙動

7.1.1. 粒子状物質の特性の整理

7.1.1.1. 粒子状物質の物理・化学的性質

環境大気中に存在する粒子には、堆積物等の破碎や研磨等の細粒化や物の燃焼に伴って排出される一次発生粒子と、固定発生源、移動発生源等における燃焼に伴って発生する硫黄酸化物、窒素酸化物、塩化水素等のガス状物質が、主として大気中での化学反応により蒸気圧の低い物質に変化して粒子化した二次粒子がある。このように粒子状物質は様々な生成過程を経たものの混合体であり、粒子の化学組成は、無機成分($(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、 NH_4NO_3 、 NH_4Cl)、炭素成分(有機炭素(OC)、元素状炭素(EC)、炭酸塩炭素(CC)等)、金属成分、土壌成分等に分類される。また、二次粒子の前駆物質としては、硫黄酸化物、窒素酸化物、塩素化合物、 NH_3 、揮発性有機化合物(VOC)が挙げられる。

環境中に存在する粒子は広い粒径範囲に分布しているが、質量(体積)濃度分布は、粒子径(直径)が空気動力学径で約 $1\ \mu\text{m}$ に谷をもつ二峰型を示し、粒径の大きい方を粗大粒子、小さい方を微小粒子と呼ぶ。また、微小粒子はさらに分類され、約 $0.1\ \mu\text{m}$ 以下の粒子を超微小粒子と呼ぶことがある。質量(体積)濃度では、約 $6\ \mu\text{m}$ 付近と約 $0.3\ \mu\text{m}$ 付近にピークを持つ二峰性分布を示すが、表面積濃度分布では、約 $0.2\ \mu\text{m}$ の所にピークを持つ単峰性分布を示し、個数濃度分布では約 $0.01\ \mu\text{m}$ の所にピークを持つ一山分布を示す。主として粗大粒子は機械的な破碎や磨耗等により微細化して発生し、非球形の様々な形態で存在す

るが、微小粒子は燃焼に伴う高温蒸気からの形成や気体からの二次生成によるもので球形粒子として存在している（図 7.1.1）。

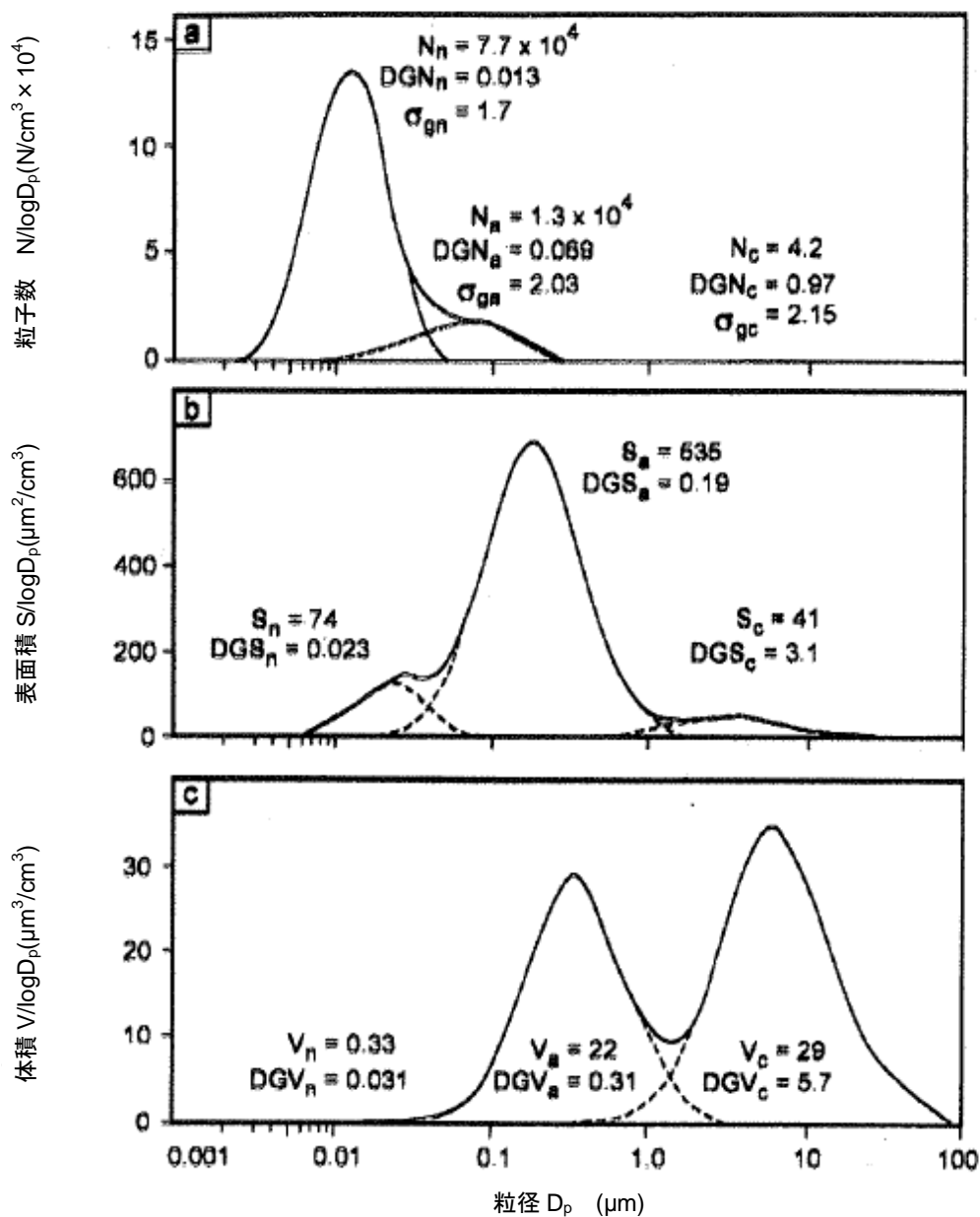


図 7.1.1 粒子状物質の粒子数・表面積濃度・質量（体積）濃度分布(Whitby (1978))

粒子状物質の発生源としては、人為起源と自然起源に大別され、人為起源には、固定発生源（工場・事業場等）と移動発生源（自動車、船舶、航空機等）がある。

自然発生源としては、土壌粒子、海塩粒子、火山噴煙等がある。特に、四方を海に囲まれ、海岸線に沿って都市が発達しているわが国では、季節特有の風系により飛散する海塩

粒子の影響に留意する必要がある。

国外より越境移流する代表的な粒子状物質として、黄砂が挙げられる。中国内陸部のタクラマカン砂漠、ゴビ砂漠や高度高原等の乾燥、半乾燥地域で風によって巻き上げられた鉱物・土壌粒子は偏西風によって運ばれ、しばしば日本にまで飛来する。日本においては、黄砂は一般的に3月～4月に多く観測され、11月にも観測される場合がある。

大気粒子は、発生後、風速、風向、気温、相対湿度、日射量、気温垂直分布、大気安定度、混合層高度、局地気象（海陸風、不連続線・前線、ヒートアイランド）等の気象条件の影響を受けて、拡散・輸送及び混合され、反応・変質過程を繰り返しながら、降水を伴う湿性沈着ならびに土壌、草木、水面、建造物表面等へ乾性沈着して除去される。

粒子状物質の大気中での滞留時間には、気象条件と粒径が大きく影響する。降雨がある場合は、乾性や湿性沈着により大気中から除去される比率が高まる。また、それぞれの粒子がもつ粒径に由来する拡散係数と重力沈降にも支配される。粗大粒子は主として、重力沈降、超微小粒子は拡散による沈着や凝集による微小粒子への成長により除かれていくが、拡散や重力沈降の影響を受けにくい微小粒子は大気中での滞留時間が最も長く、降水に伴う除去が主要機構となるため数週間の寿命を持っている。よって、超微小粒子や粗大粒子の大気中での半減期は数分から数時間であるのに対し、微小粒子(蓄積モード粒子)は数日から数週間に亘り大気中に存在し、微小粒子による環境やヒトへの健康に大きく影響することになる。

また、微小粒子は、EC、OC、 $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、 NH_4NO_3 、 NH_4Cl 、水溶性や吸湿性の高い成分との結合水等から構成されており、その濃度や存在割合は都市部、後背地、交通量、季節等により大きく変化する。しかし、粒子と気体との平衡が存在しないEC、硫酸塩等は、大気中での滞留時間が長いこと微小粒子成分として普遍的に存在している。

大気微小粒子の時間・空間変化には発生源条件、気象条件、化学反応条件が影響を及ぼす。多くの都市では、ラッシュアワー時間帯に粒子状物質の発生量が多くなるので、特に、沿道の自動車排ガス測定局では朝夕に大気微小粒子濃度のピークが発生する。

また、大気微小粒子濃度は、一般に生産活動や大型車の走行が多い平日の方が高く、それらからの発生が減少する祝祭日には濃度が低い。

冬季と夏季とでは、大気微小粒子生成に及ぼす気象条件に違いがあるので微小粒子の構成物質が大きく異なる。冬季において高濃度が発生する主要因は接地逆転層の発生と弱風であるのに対し、夏季においては沈降性逆転層内における活発な空気の混合と光化学反応が主要要因である。このため、冬季には接地層付近に存在する炭素状成分を主体とした一次生成微小粒子が主構成要素であるのに対し、夏季には二次生成微小粒子が主構成要素となる。冬季に微小粒子濃度が高濃度になる時には炭素粒子や気温に依存するガスと粒子間の平衡に関わる NH_4NO_3 や NH_4Cl が多いのに対し、夏季には有機粒子が多く存在する。春季には黄砂飛来によるSPMの上昇があり、この事が特に日本の西部地域でのSPM環境

基準未達成の大きな要因となっている。

経年変化には、気象条件と発生源条件が影響を及ぼす。例えば、1999年に一年間だけSPM濃度が全国的に多く低減したが、その主要因は夏季における気圧配置パターンが通常の年とは大きく異なり、北太平洋高気圧の中心が仙台沖まで北上して強風が卓越したためであった。一方、1999年以降、SPM濃度は明瞭に低減の傾向にあり、この背景としては、自動車の単体規制、ダイオキシン対策特別措置法、首都圏を中心としたディーゼル車規制や、自動車NO_x・PM法規制等による効果が考えられる。

気象は周期的に変化するので野外調査での環境動態把握には、この周期よりも長い期間の観測が必要となる。例えば、春季には低気圧と移動性高気圧の1サイクルが1週間程度の事が多いので、平均的な状況を知るためには少なくとも2週間程度の期間に亘る統計値取得が望ましい。

7.1.1.2. 粒子状物質の測定方法

現在、諸外国においてPM_{2.5}標準測定法として定められている方法は、米国EPAのFRMの規定に代表されるフィルタ法による質量濃度測定のみである。

我が国においてはSPM濃度の環境基準が1時間値及び1時間値の1日平均値で定められており、1時間毎の測定が可能なβ線吸収法、光散乱法、圧電天びん法が環境基準を評価する方法として定められている。

一方、米国において定められているPM_{2.5}の環境基準値は日平均値及び年平均値であり、1時間値の基準値は設定されていない。しかしながら、現行のSPMと同様、時間変動をリアルタイムに確認できる自動測定機は有用であると考えられており、わが国を含む諸外国において、PM_{2.5}自動測定機、特にTEOM、β線吸収法及び光散乱法による各種自動測定機の開発が活発に行われている。PM_{2.5}ではSPM以上に高性能が要求されるため、それぞれの装置のいずれも改良が実施されている。

TEOM、β線吸収法では水分や半揮発性物質の影響を受けやすく、特に日本では米国に比べ湿度が高い傾向にあることから湿度影響の程度を把握するとともに影響の低減を図るための改良を行う必要がある。一方で、PM_{2.5}を測定する場合にはフィルタ法による質量濃度測定が最も信頼性が高い測定法であるが、1時間値の測定ができないことその他、フィルタの測定にあたっては温度、湿度のコントロールが可能な計測環境が必要である。このように、PM_{2.5}測定機は機械的な構造改良の途上であり、低濃度域における測定精度の確認が必要であること、PTFE製フィルタの吸湿性は低いですが、高温多湿であるわが国の夏季において、測定値に正の誤差を生じやすいこと、また、気温やPM_{2.5}の組成等により程度の差はあるが、試料採取時の半揮発性物質の揮散による負の誤差を生じることから、これらの測定値に与える影響の把握、ならびに正確な濃度を測定するため、誤差の解消に向け、さらなるデータの蓄積や測定機器の改良等が今後の課題と言える。

なお、我が国では大気中微小粒子状物質(PM_{2.5})質量濃度に関して調査を行う場合の参

考として、平成 12 年に測定マニュアルが作成され、さらに平成 19 年には同マニュアル作成以降に収集された PM_{2.5} 計測技術に関する情報等をもとに、同マニュアルの改訂版が作成され、併せて成分測定マニュアルも作成されている。

7.1.2. 曝露評価の整理

7.1.2.1. 大気環境データの現状

日本では、環境省が平成 13～18 年にかけて、PM_{2.5} 及び大気環境基準の対象となっている浮遊粒子状物質 (SPM) を対象とし、それぞれ 35、31 地点で測定を実施した。SPM は 8 線式粉じん濃度計で、PM_{2.5} は 50℃加熱方式 TEOM による連続測定 (2001～2006 年、平成 13～18 年) を行った。いずれも自動車排ガス測定局で顕著な濃度低下がみられ、都市部一般局では初期に減少したが最近では横ばい傾向、非都市部一般局では全体にわたって横ばいであった。PM_{2.5}/SPM 比が冬季に最も低くなる傾向にあったが、地域差は認められなかった。高温多湿の夏季におけるそれぞれの測定機器 (方法) の違いによるものと思われる、SPM と PM_{2.5} の本質的な粒子特性とは考えられない。

平成 13～18 年度に観測した粒子状物質質量濃度の全平均粒径分布をみると、微小粒子側の 0.5μm と粗大粒子側の 5μm の粒径をピークとし、1～2μm が谷となる二峰型の分布となり、自排局では微小粒子側の粒径の濃度が一般局に比べやや高くなった。一般局の都市部と非都市部での比較では微小粒子、粗大粒子ともに都市部の方で濃度が高くなっており、特に微小粒子側でその差が大きくなっている。

PM_{2.5} の主要成分である炭素成分について、EC は 0.5μm 以下の微小粒子側の粒径に偏在し、OC は 0.6μm 付近にピークをもつ濃度分布形を示す。都市部の一般局及び自排局では 4μm 付近の粒径でも EC と OC 濃度がやや高くなる傾向がある。

7.1.2.2. 発生源影響

大気中微小粒子の評価を行うためには、各種発生源から排出される粒子状物質 (一次粒子) の排出量を把握することに加えて、大気中粒子の約半分を占める二次粒子の原因となる前駆物質に関する排出量を把握する必要がある。

粒子状物質に関する排出量の推計に当たって、排出量を把握することが望ましい物質としては PM、NO_x、CO、SO_x、NMVOC、NH₃、HCl があげられる。

各種発生源からの大気汚染物質排出量を算出する方法としては、排出量の実態調査をもとに排出量を算出する方法と原単位法と呼ばれる排出係数に活動量を乗じて間接的に推計する方法とがある。

実態調査に基づく排出量の算出では、環境省が実施している大気汚染物質排出量総合調査が良く知られている。この調査は、ある規模以上の事業所からの排出量の実態を反映したものであるが、大気汚染に係わる全ての発生源を網羅している訳ではないことに加え

て、二次粒子の前駆物質である NMVOC、NH₃、HCl 等については調査対象外である。そのため、大気環境評価予測モデルの入力データとしての排出インベントリの作成には、実態調査に基づく方法と原単位法が併用されている。

原単位法では、単位活動量当たりの排出係数を設定し、各種統計資料等より求めた活動量に乗じて排出量を算出するが、特に我が国では、排出係数の情報は少なく、数少ない測定値や諸外国における値を使用しているのが実状であり、その代表性や活動量との対応については、注意が必要である。

粒子状物質に関する我が国の排出インベントリについては、これまで、推計例が幾つか存在するが、その推計には①大気汚染物質排出量総合調査の対象施設以外の発生源データの整備、②排ガス性能が大きく変化している新しい車両の排気組成に関する情報収集、③植物起源の排出インベントリの整備の課題が残されている。これらの課題を踏まえた推計精度の高い排出インベントリの早急な整備が望まれる。

7.1.2.3. モデルによる推計

大気汚染物質制御の最適政策を展開するために汚染質の発生源寄与濃度の把握が必須であり、様々なモデルを用いて推定される。その代表的なアプローチにはシミュレーションモデルとレセプターモデルがある。

シミュレーションモデルでは発生源インベントリから出発し、汚染質の輸送と変質をシミュレートして最終地点での大気質への影響を推定する。他方、レセプターモデルの出発点は環境大気の測定であり、そこから逆に辿って発生源寄与濃度が推定される。

レセプターモデルは CMB モデルと多変量モデルに大別される。CMB モデルでは、発生源プロファイルと呼ばれる発生源粒子の化学成分データが必要である。この発生源プロファイルを利用することによって 1 組の環境測定データによっても簡便に発生源寄与を推定できる。しかし、対象地域での主要な発生源とその代表的な発生源プロファイルを必要とすることは、CMB モデルの大きな短所である。これに対して、多変量モデルでは、多数個の環境測定データを統計的に解析処理して、主要発生源数とそれら発生源プロファイル及び寄与濃度を同時に導出しようとするものである。

また、主要成分の分析値から再構築した質量濃度とフィルタ秤量法で測定された微小粒子濃度との一致性を調べるマスクロージャーモデルにより精度管理された精度の良い環境データの提供は、CMB モデル等による発生源寄与濃度の推定に大いに貢献している。

シミュレーションモデルで発生源別寄与濃度を算出するためには、発生源から排出される一次粒子ならびに二次粒子の前駆ガスが大気中で輸送・変質・沈着する複雑な物理化学過程をシミュレートする必要があるが、不確実性は大きい。しかし、シミュレーションモデルは、発生源別寄与濃度の時空間分布を計算できること、発源地域や個々の発生源からの寄与濃度を推計できること、対策効果の評価や将来予測に使用できること、といったメ

リットがある。

国内で粒子状物質を対象としたシミュレーションモデルは、行政調査用には解析モデルが、研究用には数値モデルが使用されることが多い。一般的に、解析モデルは SPM 年平均濃度の再現性が高く、少ない情報で環境濃度を推計でき計算も容易である。その一方、モデルが単純であり、粒子の変質や粒径分布を考慮していない、簡略な二次粒子生成モデルを使用している、領域外からの流入は一定値を用いている、単純な拡散場・輸送場を仮定している、などの課題がある。また、国内で使用されている解析モデルは、国際的に充分、認知されていないと考えられる。一方、数値モデルは解析モデルよりも大気の詳細にモデル化でき、排出データや気象データが正確であれば、より確かな結果が得られる。特に、発生源対策により一次粒子が低減し、相対的に二次粒子の割合が増加している現状を考慮すると、数値モデルの必要性・重要性が増加している。しかし、数値モデルは、解析モデルに比べて計算負荷が大きく、例えば、年平均値のような長期評価や多数ケースの感度解析を行う場合に問題となることがある。また、粒子濃度の現況再現性が不十分な場合があり、その一つとして、二次生成有機粒子(SOA)を過少評価することがあげられる。

なお、国内において一次粒子の発生源別寄与率をシミュレーションモデルで評価した場合、レセプターモデルによる結果と大きな乖離が生じる可能性がある。国内では、このような比較資料が皆無であるため、早急に両者の比較研究を実施することが重要であり、その結果も踏まえて、排出インベントリの改良を進める必要がある。

7.1.2.4. ヒトへの曝露様態

大気中の粒子状物質濃度と個人への粒子状物質の曝露の関係を明らかにするためには、1) モニタリングサイトで測定した広範囲の環境を代表する環境大気濃度と家屋近傍の屋外等のより居住空間に近い大気濃度との関係、2) 居住空間に近い大気濃度と家屋内の濃度との関係、3) 家屋内の濃度と個人曝露との関係を観察する必要がある。

環境省「微小粒子状物質曝露影響調査報告書」(平成 19 年 7 月)に 7 地域の調査結果が掲載されている。地域内の測定局に家屋内外の測定に用いたサンプラで同時に測定した結果、PM_{2.5} の屋外の平均濃度は測定局における濃度とほとんど一致していることが確認された。多くの場合、屋内濃度の方が屋外濃度より低いか同じレベルであることがわかった。また、この調査に限らず欧米等の多くの調査でも屋内濃度と個人曝露量には強い相関があり、ほぼ同じ濃度であることも確認されている。特に、沿道等、屋外濃度が高い場合には屋内の方が屋外より低い傾向があった。よって、個人曝露濃度と環境濃度に関する相関関係の強さは、屋外濃度と屋内濃度に関する相関関係の強さを見ることで概ね推定できることになる。

個人の曝露には、屋外の一般環境から曝露される粒子状物質のほか、屋内で生成された粒子状物質による非環境大気成分、または個人活動に伴い曝露することによって大気粒子

状物質の濃度と相関が良くない成分も含まれる。また、日本人は平日の生活時間の約 90% を屋内で過ごしている等の統計も踏まえれば、個人曝露はほとんど屋内濃度によって決定されるのが現状である。屋内の人の行動は屋内大気中へ粒子状物質を発生させる原因でもあるが、屋内で靴を脱ぐなど欧米と異なる日本の生活習慣が、欧米に比べ屋内濃度を増加させない原因として考えられる。

米国における調査では、屋内への粒子状物質の侵入は換気率に依存するが、屋外環境の粒子は、 $0.5\mu\text{m}$ 以上では粒径が大きくなるほど侵入率が低下し、 $0.1\mu\text{m}$ 以下では小さくなるほど侵入率が低下し、夜間では $0.1\sim 0.5\mu\text{m}$ ではほぼ 90% から 100% が屋外からの粒子であるという結果であった。また、屋内に侵入する環境中粒子状物質は換気率が低い秋よりも換気率が高い夏に高くなっていた (図 7.1.2)。

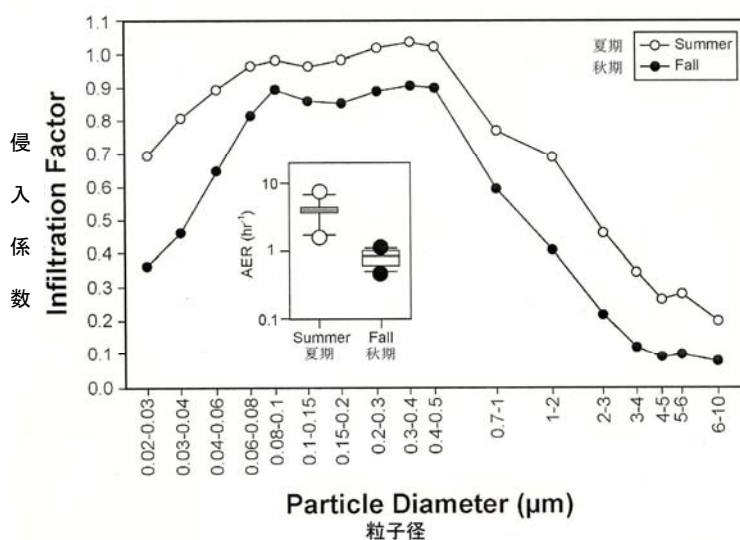


図 7.1.2 季節の夜間 1 時間ごとの非発生源データによる幾何平均侵入係数 (屋内/屋外比)

出典 : Long ら (2001)

また、 $\text{PM}_{2.5}$ に該当する微小粒子は粗大粒子や超微小粒子に比べて地域内での濃度の差が小さいことも知られている。さらに、 $\text{PM}_{2.5}$ は、粗大粒子に比べ屋内に侵入しやすく、屋外濃度との差が小さいことから、 PM_{10} 以上に個人曝露濃度との相関が強く、 $\text{PM}_{2.5}$ の環境濃度は、個人曝露濃度の代替指標として適していることを示している。

7.1.3. 生体内沈着及び体内動態の整理

7.1.3.1. 生体内沈着

粒子の呼吸器系への沈着部位や沈着量を決定する要素として、粒子の粒径、粒径分布、粒子の形、表面の性状、密度のほか吸湿性、水溶性等の物理・化学的性状や気道の構造、

気道内での気流の状態や呼吸のパターン（口呼吸か鼻呼吸、呼吸回数や一回換気量等の換気因子）などがある。

沈着の機構としては、慣性による衝突、沈降、遮断、粒子荷電及び拡散があり、粒子の大きさや形状等により寄与が変わる。

上気道領域、気管支領域、肺泡領域における粒子沈着を詳細に分析しているモデルによって推計したところ、その粒子の沈着率の傾向として上気道領域では 0.01~1 μm (鼻呼吸)及び 3 μm (口呼吸)までの粒子は沈着率が低い。下気道領域では 0.05~2 μm まで(口呼吸)、0.05 μm より大きい粒子（鼻呼吸）の沈着率が低い。肺泡領域では 0.1~1 μm 、0.001 μm あたりの超微小粒子、10 μm 以上の粗大粒子の沈着率が低い。微小粒子に関して粒径の大きさや呼吸器系の部位によって沈着の挙動が異なることから、沈着率の観点から、粒子サイズ域を明確に区別するカットポイントをみつけるのは容易ではない。

また、蓄積モード粒子は肺内に沈着しにくいものの、一部の粒子は肺内の中で保持されている時に次第に沈着されるものもあり、呼吸器内の湿度の影響を受けて膨潤化して沈着するものもある。吸湿性が気道内粒子沈着パターンに影響を及ぼすことにも留意が必要である。

7.1.3.2. 体内動態

呼吸器系に一旦、沈着した粒子は呼吸器系がもつ種々の機構により移行、除去される。鼻汁、粘液線毛輸送、咳、くしゃみ、肺泡マクロファージ等による貪食と貪食後の移動、嚥下、痰、上皮細胞による飲作用、間質への浸透、血流中への移行、リンパ系への移行等の機構がある。また、粒子の物理・化学的性状（溶解性、形状、粒径等）や生物学的特性（タンパク等との結合、細胞内での動態等）も動態には影響を与える。

肺泡に沈着した粒子は、貪食と輸送という二つの機構により除去されるが、肺泡領域に沈着した粒子は一般に、粘液線毛輸送で排出される気道に沈着した粒子より保持時間が長い。

7.2. 適切なカットポイント

粒子状物質は、形状や粒径も多様であり、また発生起源によって異なる成分を含みうることから、化学的、物理的性質が異なる。粒子状物質の持つこれらの多様な性質が、呼吸を通じて吸入する粒子の気道内の沈着場所及び除去の経路を決定することになる。

これまで、世界各国において行われた粒子状物質の環境基準の設定や、多くの研究者による粒子状物質の健康影響に関する研究において、様々な性質を有する粒子状物質を定義するにあたり、空気力学径によりカットポイントを設定して基準や研究の対象となる粒径範囲を特定してきた。これは、粒子状物質の大気中の挙動や気道内に吸入した後の体内の挙動から、粒子の粒径がヒトへの健康影響に関して重要な要素となるためである。

我が国では、粒子状物質の指標に関して、粒径に着目し、粒径 $10\mu\text{m}$ 以上の粒子を 100% カットする浮遊粒子状物質 (SPM) の環境基準を 1973 年に設定した。

この理由は、以下に示す当時の医学的な知見に基づくものであり、米国では当時、全浮遊粒子 (TSP : Total Suspended Particles) を対象としていたことを考えると、日本ではより小さな粒子に着目していたと言える。

- (1) $10\mu\text{m}$ 以下の粒子は、沈降速度が小さく、大気中に比較的長期間滞留する。
- (2) $10\mu\text{m}$ を超える粒子状物質は鼻腔及び咽喉頭でほとんど捕捉されるが、 $10\mu\text{m}$ から $5\mu\text{m}$ の粒子は90%が気道及び肺胞に沈着し、呼吸器に影響を与える。
- (3) $2\sim 4\mu\text{m}$ の間の粒子状物質の肺胞沈着率は最大である等の当時の医学的な知見に基づいているものである。

一方、米国では、1997 年に、空気力学径で $10\mu\text{m}$ 以下の粒子状物質 (PM_{10}) に加えて $2.5\mu\text{m}$ 以下の粒子状物質 ($\text{PM}_{2.5}$) に関する基準も追加している。これは、粒径が $2.5\mu\text{m}$ 以下の粒子に関する健康影響の知見の存在や微小粒子や粗大粒子の発生源の相違、体内の挙動の相違によるものである。

今般、微小粒子状物質の健康影響評価の作業を行うにあたって、粒子状物質の特性、曝露評価、生体内沈着及び体内動態、毒性学研究や疫学研究に関する知見の整理を行ってきたが、これらの知見を踏まえ、(1) 粒子の物理的・化学的要素、(2) 曝露データ、(3) 吸入粒子の生体内挙動、(4) 科学的知見の蓄積等実態面からの検討材料を提供し、微小粒子や粗大粒子に関する粒径の適切なカットポイントを検証する。

7.2.1. 物理的・化学的要素からの検討

環境大気中に存在する粒子は広い粒径範囲に分布するが、質量 (体積) 濃度分布では、粒子径が $1\mu\text{m}$ 付近に谷を持つ二峰型を示し、この峰のうち粒径の大きい方が粗大粒子、

小さい方が微小粒子に相当する。粒子は、その粒径から核形成モード、蓄積モード、粗大粒子モードに分類されるが、核形成モードの粒子は、凝集により速やかに蓄積モードの粒子に移行するが、 $0.1\sim 1.0\mu\text{m}$ の大きさとなった蓄積モード粒子は粗大粒子にはほとんど成長しない。その一方、相対湿度の高い状態下では、吸湿性の蓄積モード粒子は、微小粒子と粗大粒子が重複するサイズ ($1\mu\text{m}\sim 3\mu\text{m}$)、場合によってはそれより大きい粒子に成長する(図 7.2.1)。

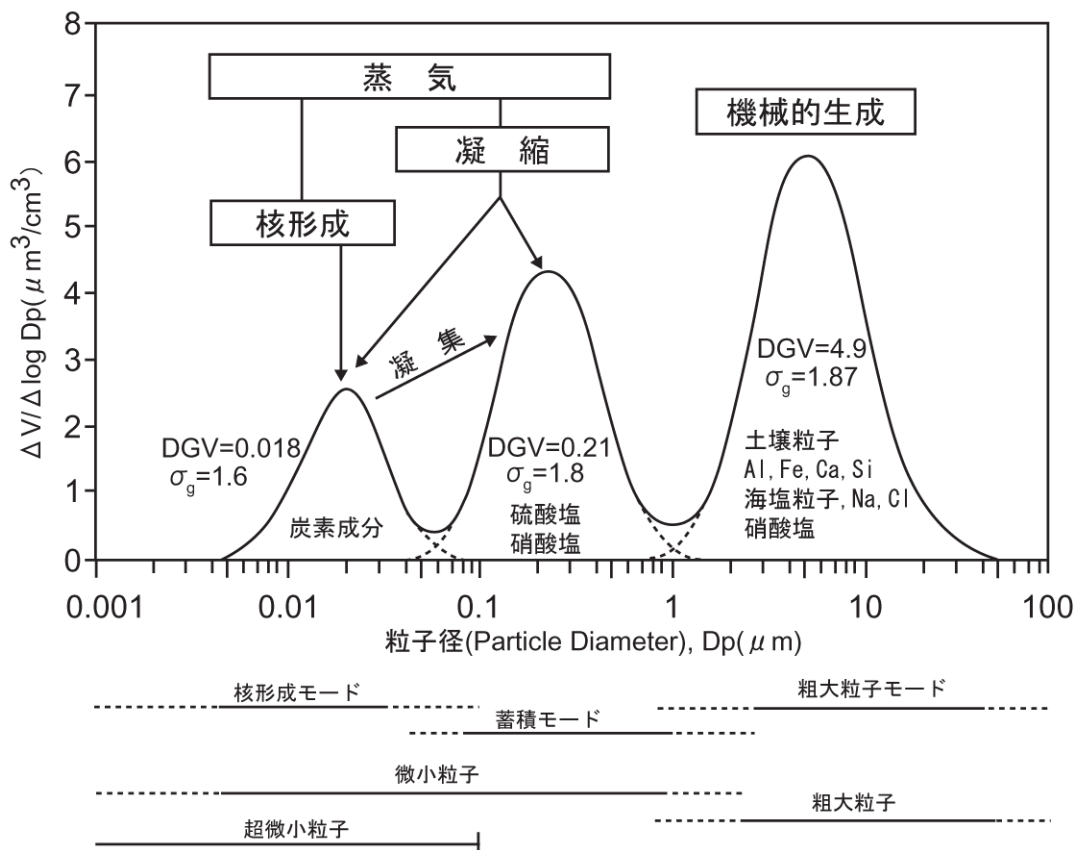


図 7.2.1 粒子の粒径分布及び代表的な組成例

粗大粒子は地殻物質及び有機堆積物等の機械的な破碎や磨耗等により微細化して発生するが、微小粒子は燃焼に伴う EC や有機化合物等ならびにガス状物質からの光化学反応による硫酸塩、硝酸塩、有機化合物等の粒子として存在しており、主な発生源は人為由来である。

超微小粒子や粗大粒子の大気中での半減期は数分から数時間であるのに対し、蓄積モード粒子は数日から数週間に亘り大気中に存在することから、空間的により均一に存在し、環境やヒトの健康には蓄積モード粒子が大きく関与することになる。

7.2.2. 曝露データからの検討

7.2.2.1. 大気環境濃度

国内の粒子状物質の大気環境濃度について、2000年以降、SPM濃度は、明瞭に低減傾向にあり、PM_{2.5}濃度は、微小粒子状物質曝露影響調査の測定結果から、自動車排ガス測定局で減少割合が大きい傾向がみられる。この背景には、自動車の排ガス規制等の施策により、人為発生源起因の粒子の削減による影響が存在するものと考えられる。

PM_{2.5}の主要成分はEC、OC、NO₃⁻、SO₄²⁻、NH₄⁺である。一般環境大気測定局ではSO₄²⁻の占める割合が最も多いのに対し、自動車排ガス測定局ではECの占める割合が最も多い。一般環境大気測定局のうち都市部と非都市部を比較すると、都市部では非都市部よりNO₃⁻の占める割合が多くなっており、非都市部では都市部よりSO₄²⁻の占める割合が多くなっている。

粒子状物質の粒径分布に関して、自動車排出ガス測定局では微小粒子側の粒径の濃度が一般環境大気測定局に比べやや高い。一般環境大気測定局では微小粒子、粗大粒子ともに非都市部に比べ、都市部の方で濃度が高く、特に微小粒子でその差は明瞭である。

以上のように、近年の粒子状物質の成分や粒径分布のデータからみると、微小粒子は粗大粒子に比べ人為発生源の寄与率が高く、このため大気環境保全の施策実施による効果が現れやすいと言え、微小粒子をターゲットにした対策が有効であると推察できる。

なお、春季には黄砂が観測されるため、他の季節に比べSPM及びPM_{2.5}濃度が高くなることもある。ただし、黄砂のピーク粒径は4μm程度であるため、PM_{2.5}の影響はあるものの、SPMに比べ、その影響は小さい。

7.2.2.2. 個人曝露

大気中の粒子状物質濃度と個人への粒子状物質の曝露の相関を明らかにするためには、1) 環境大気濃度と家屋近傍の居住空間に近い大気濃度との関係、2) 居住空間に近い大気濃度と家屋内の濃度との関係、3) 家屋内の濃度と個人曝露の関係を観察する必要がある。

粒子状物質の個人曝露は、屋外の一般環境から曝露されるほか、屋外から屋内に侵入した粒子状物質、屋内で発生する粒子状物質等の非大気環境からの曝露も含まれる。屋内への粒子状物質の侵入は空気交換率に依存するものの、屋外環境の粒子は、0.1から0.5μmの粒径の粒子の侵入率は他の粒径の大きさの粒子よりも高く、PM_{2.5}に該当する微小粒子は、粗大粒子に比べ屋内に侵入しやすく、屋外濃度との差が小さい。

わが国で実施された調査では、PM_{2.5}の屋外の平均濃度は測定局における濃度とほとんど一致しており、多くの場合、屋内濃度の方が屋外濃度より低いか同じレベルであることが示されている。諸外国の多くの調査においても、屋内濃度と個人曝露量には強い相関があり、ほぼ同じ濃度であることも確認されている。特に、沿道等屋外濃度が高い場合には

屋内の方が屋外より低い傾向がある。また、微小粒子のうち蓄積モード粒子については、粗大粒子や超微小粒子と比較して地域全体に均一に分布し、屋外から屋内への侵入率も高く屋外濃度との差が小さい。

これらのことから、PM₁₀ と比べ個人曝露濃度との相関性がより強い PM_{2.5} の環境濃度は、粒子状物質の著しい屋内発生源がない場合には個人曝露濃度の代替指標となりうる。

7.2.3. 粒子の体内挙動からの検討

粒子状物質の気道内の沈着パターンは複雑であり、上気道領域、下気道領域及び肺胞領域における超微小粒子、蓄積モード及び粗大粒子の沈着は、それぞれ、換気量の増加及び口・鼻呼吸によって複雑な変化を示す。

上気道領域、下気道領域、肺胞領域における粒子沈着を詳細に分析しているモデルによって推計したところ、その粒子の沈着率の傾向として領域により沈着率に差異がみられ、上気道領域では 0.01~1 μ m(鼻呼吸)及び 0.01~3 μ m(口呼吸)までの粒子の沈着率が低く、下気道領域では 0.05~2 μ m(口呼吸)、0.05~10 μ m (鼻呼吸) までの粒子の沈着率が低い。また、肺胞領域では 0.1~1 μ m、超微小粒子の下端、粗大粒子の上端モードでの沈着率が低くなっている。

微小粒子全般に関しては、粒径の大きさや呼吸器の部位によって沈着の挙動が異なることから、沈着率の観点から粒子サイズ域を明確に区別するカットポイントをみつけるのは容易ではない。

0.1~1 μ m の蓄積モード粒子は肺内に沈着しにくいものの、一部の粒子は肺の中で保持されている時に次第に沈着されるものもあり、呼吸器内の湿度の影響を受けて膨潤化して沈着するものもある。吸湿性が気道内粒子沈着パターンに影響を及ぼすものもある。

一方、粗大粒子に関してその粒径分布に応じた粒子の沈着率を見ると、10 μ m を超過する粒子に関しては多くが上気道領域で捕捉され、下気道領域や肺胞領域の沈着率が低いことから、粒子状物質のカットポイントの上端を 10 μ m とした従前の知見に変更はない。

7.2.4. 科学的知見の蓄積等からの検討

粒子状物質のヒトへの健康影響を調査するため、毒性学や疫学に関する膨大な研究が行われている。これらの文献レビュー結果から、粒子状物質を粒径で分画して微小粒子の影響を見る研究は、カットポイントを 2.5 μ m とする研究が大半であった。この理由は、米国において、微小粒子状物質による健康影響に関する研究が先導的に実施されており、1970年代に当時の新式の 2 分級サンプラでは 2.5 μ m のカットポイントが選択され、微小粒子として測定されてきたことが発端になっている。

米国において、1997 年に PM_{2.5} の大気環境基準の設定に伴い、PM_{2.5} の測定法が制定され、測定データがさらに蓄積されたことによって PM_{2.5} を微小粒子のカットポイントとす

る考えがさらに一般化され、米国以外の国の研究機関や研究者が行う研究にも影響を与えたと推察される。また、米国では微小粒子のカットポイントを $1\mu\text{m}$ とする案も検討されたが、相対湿度が高い条件下において、微小粒子が成長して粒径の上端が $2.5\mu\text{m}$ を超えるものが発生することから、微小粒子をより完全に捕集する必要があることからカットポイントを $2.5\mu\text{m}$ とすることを妥当としている。

粗大粒子の影響については、近年では米国を中心に $\text{PM}_{10-2.5}$ の研究も行われているものの、知見としてはまだ十分に蓄積されているとは言えないが、粒子全体の影響を見るものとして、欧米では PM_{10} 、国内では SPM を対象にカットポイントを $10\mu\text{m}$ とする研究が大半であった。

7.2.5. 適切なカットポイント

粒子状物質は質量濃度の粒径分布から微小粒子と粗大粒子に分けられる。微小粒子と粗大粒子のカットポイントについて、以上の視点から総合的に検証すると、①毒性に關与しうる微小粒子は人為発生源からの排出ガスに多く含まれ、制御がより容易であること、②微小粒子のうち蓄積モード粒子は大気中に長期間滞留し、一定地域内ではより均一に存在し、屋内にも侵入しやすく、微小粒子の大気環境測定結果はヒトへの曝露量と見ることができると、③粒径による体内の沈着は複雑で明確なカットポイントを示すことは困難であるが、微小粒子は肺胞領域にまで侵入しやすいこと、④多くの健康影響に関する研究論文や測定データは微小粒子を $\text{PM}_{2.5}$ と扱い科学的知見が蓄積されていること、⑤高湿度等の条件でも $\text{PM}_{2.5}$ は微小粒子の大半を捕集することができることから、粒子状物質に関する微小粒子と粗大粒子の間のカットポイントは欧米と同様に $2.5\mu\text{m}$ とすることが妥当である。

また、我が国では、粒子状物質の指標に関し、粒径に着目し、粒径 $10\mu\text{m}$ 以下の浮遊粒子状物質(SPM 、測定においては粒径 $10\mu\text{m}$ 以上の粒子を 100%カット)の環境基準を設定している。今回の検討において、粗大粒子については $10\mu\text{m}$ を超える粒子は上気道領域で捕捉されるが、 $10\mu\text{m}$ 以下の粒子は下気道領域や肺胞領域での沈着率が高く、粗大粒子を含めた粒子状物質のカットポイントの上端を $10\mu\text{m}$ とする従前の知見とは変わりがないことを確認した。

カット特性については、 $\text{PM}_{2.5}$ は米国における環境基準で用いられている 50%カットであるが、粗大粒子を含めた粒子状物質に関するカット特性については $10\mu\text{m}$ の粒子について、50%カットの PM_{10} と 100%カットの SPM の 2 通りある。なお、 SPM を PM_{10} と同じ基準で表した場合は PM_7 程度となる。

7.3. 影響メカニズム

粒子状物質の影響メカニズムについて、毒性学的影响メカニズムに関する知見を整理し、器官等の分類ごとに、それぞれの障害の仮説の確からしさの評価を行った。また、粒子状物質の曝露による健康影響のメカニズムを理解するため、粒子状物質の沈着やクリアランスに関する知見の整理を行った。これらの知見も考慮し、分類ごとの粒子状物質やその成分による影響について想定されるメカニズムを考察し、以下に記述する。

また、粒子状物質を構成する様々な成分の違い、粒径の違い、感受性が高いと予測される集団への影響、共存汚染物質の影響に関する影響要因ごとの考察も併せて記述する。

なお、影響メカニズムを検証する際に用いる知見は、ヒト志願者による試験や動物実験の知見を主に用いているが、安全性や倫理上の問題から、ヒト志願者による試験の実施は困難であるため、動物実験による知見が多くを占めている。このため、粒子状物質の曝露がヒトの健康に及ぼす影響メカニズムを検証する際には、ヒトや動物を対象とした実験に関して、曝露期間の違い、粒子の体内沈着及び動態に差異があること、遺伝子学的、解剖学的、生理学的、生化学的、さらには、障害（疾患）個体の特性を考慮し、病理・病態学的にも種による差異が存在することに留意する必要がある。さらに、実験的研究は、多くの場合、影響に関する量-反応関係の特定を主目的とするものではなく、疫学的に観察されている健康影響の生物学的妥当性を検証することを意図しているため、用いられている曝露濃度及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。

7.3.1. 呼吸器系への影響

粒子状物質の曝露によって吸入された粒子が呼吸器に沈着する際に、呼吸器に様々な影響を生じさせると想定される。呼吸形態（鼻呼吸と口呼吸）、一回換気量、呼吸数や粒子の大きさによって、粒子の体内に沈着する部位が異なり、沈着率やクリアランスも異なるが、微小粒子については、下気道領域や肺胞領域に到達し、その領域で沈着する粒子が存在する。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見によって、曝露した粒子によって呼吸器系への影響を来たと想定されるメカニズムについては、以下のとおりである。

- 1) 気道や肺に炎症反応を誘導し、より高濃度な曝露の場合、肺障害が生じる。
- 2) 気道の抗原反応性を増強し、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる。
- 3) 呼吸器感染の感受性を増加する。

7.3.2. 循環器系（心血管系）への影響

循環器系への影響は、肺組織を透過して血管や循環器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、呼吸器内の炎症反応を介する血液凝固系の促進の可能性等、様々なプロセスによって生じることが想定される。なお粒子の循環血液中への移行経路は特定されていない。

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来すと想定されるメカニズムは、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、不整脈等、心機能に変化が生じやすくする。
- 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する。
- 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す。

7.3.3. 免疫系への影響

体内に吸入された粒子状物質により、免疫系に様々な影響を生じることが想定されるが、これらの多くは呼吸器系への影響にもつながると考えられる。今日までの実験動物による毒性学の知見の範囲で曝露した粒子による免疫系への影響を来すと想定されるメカニズムについては、以下のとおりである。

- 1) 肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、感染感受性を高める。
- 2) さまざまな種類の粒子状物質が抗体産生の増大を来すアジュバンドのように作用する。

7.3.4. 発がん影響

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強く示唆されるが、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、DNA の酸化的損傷の指標である 8-ヒドロキシグアニン (8-OHdG) の増加に見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。

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、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、

少なくとも部分的に発がんに関与することが示唆される。

7.3.5. 粒子成分と健康影響の関係

微小粒子状物質の成分である元素状炭素、有機炭素、酸性粒子（硫酸塩等）、臭化物、塩化物、アンモニウム塩、ピレン、PAH、ニトロ PAH、金属（Al、V、Ni、Fe、Pb、Zn、Cr 等）の毒性や影響への寄与に関して、結果は必ずしも一様ではなく、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、特定の成分により影響が引き起こされる明確な証拠はなかった。

7.3.6. 粒径と健康影響の関係

小さい粒子ほど炎症や酸化ストレス等の影響が強いことを示す知見は多いが、大きい粒子にも炎症等の影響を認める知見が存在し、粒径によって気道内沈着箇所や沈着率が異なることに加え、成分や組成も異なる可能性があるため、粒径の大きさのみによって影響が決定されると断定できない。

7.3.7. 粒子状物質に対する高感受性

粒子状物質の健康影響に対する感受性の影響は、年齢、遺伝性素因、既存疾患等、種々の宿主要因に左右される可能性がある。

疾患を有することによって、宿主の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り得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。一方、年齢に関して、疾患構成や解剖・生理等が異なる高齢者や若齢者の脆弱性も示唆されているが、知見は比較的限られている。

遺伝的感受性に関しては、一例としてグルタチオン S 転フェラーゼ多型と DEP のアジュバント効果の間に関連が示唆される。

7.3.8. 共存汚染物質との相互作用

粒子状物質とガス状物質の物理的・化学的な相互作用が生じる機構は以下によるものと考えられている：

- 1) 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
- 2) 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

これまでの研究から、粒子状物質とガス状汚染物質が、その組み合わせにより相加的・相乗的若しくは相殺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。

7.4. 有害性の同定

粒子状物質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、呼吸器系及び循環器系への影響、ならびに肺がんの分類ごとに、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ごとの影響が、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ごとの考察も行う。

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及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及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。

7.4.1. 生物学的妥当性や整合性に関する評価

7.4.1.1. 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及び長期の曝露により、呼吸器系疾患による死亡、入院及び受診、肺機能の低下、呼吸器症状の増加等、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及びヒト志願者実験及び動物実験の研究では、気道及び肺の炎症等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、及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、ヒト志願者実験及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及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及び受診、肺機能の低下、呼吸器症状の増加等の影響は、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系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。

7.4.1.2. 循環器系（心血管系）への影響

大気中の粒子状物質への短期及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、入院及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低下等)、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等、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等も相違がみられる。これらの疾病構造等の相違によって、

循環器系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正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。

7.4.1.3. 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。

7.4.1.4. 粒径及び成分

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んでいるが、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。

7.4.1.5. 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、オキシダント等の大気汚染物質による影響を示唆する知見も存在する。肺癌については、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等が考えられる。毒性学研究では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。

7.4.1.6. 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。

7.4.2. 有害性の同定

本報告書では疫学知見の評価及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及び入院・受診、症状・機能変化等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 等、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等の疫学研究を実行する容易さ等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でも認められており、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等、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、米国ユ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及び肺の炎症によって説明しうることをヒト志願者及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等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及び肺機能変化に関する疫学研究では、研究デザインや調査対象者が一様でないために結果にばらつきが存在するものの、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 との関連性が示唆されている。 $PM_{2.5}$ 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等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。

また、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ず、微小粒子領域に存在する粒子のみの影響であると明確に結論付けることは困難である。

さらに、粒子状物質とともに他の共存汚染物質と健康影響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等、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等から、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学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、ヒト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。