

ート研究による疫学研究であっても、呼吸器症状に関する検討については横断的な解析によるものも多かった。したがって、以下で、呼吸器への影響に関する知見の整理にあたっては、これまで示されてきた疫学知見の抽出の考え方に従うとともに、コホート研究のみならず横断研究も含めることとした。また、国内の知見については $PM_{2.5}$ が測定されておらず、 SPM の測定データがあるものも含めた。

① 疫学研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度の平均値および濃度範囲

1974～79 年の間、米国 6 都市において小学生を対象とした調査が開始され、毎年繰り返し呼吸器症状調査と肺機能検査が実施された結果がいくつか報告されている。1980～81 年の調査に基づく解析では、慢性の咳、気管支炎、胸部疾患の有症率は、 $PM_{2.5}$ など粒子状物質と正の相関がみられたが、肺機能測定値 (FVC 、 $FEV_{1.0}$ 、 $FEV_{0.75}$ 、 $MMEF$) との間には関連がみられなかった (Dockery, Speizer et al. 1989)。対象地域の濃度範囲は $11.8\sim 36.7\mu g/m^3$ (調査前 1 年平均値) であった。

米国とカナダの 24 都市において、1988～1991 年に 8～12 歳の白人児童 13,369 人を対象とし、粒子状物質への長期曝露と呼吸器症状との関係を検討した結果では (Dockery, Cunningham et al. 1996)、粒子の酸性度の最も高い都市の児童は、最も汚染の低い都市の児童に比べて過去 1 年間に少なくとも 1 回以上の気管支炎を起こしたことが有意に多かった、また、微小粒子中硫酸塩も気管支炎の増加と関連があったと報告している。また、 $PM_{2.1}$ と FVC および $FEV_{1.0}$ との関連性が報告されている (Raizenne, Neas et al. 1996)。24 都市の $PM_{2.1}$ 濃度範囲は $5.8\sim 20.7\mu g/m^3$ 、平均 $14.5\mu g/m^3$ (1988-1991 年) であった。

1977 年から米国カリフォルニアに居住するセブンスデーアドベンティスト派の約 6 千人のコホートを対象とした調査が行われ、各種の大気汚染物質指標と呼吸器疾患との関連性が報告されている (Abbey, Lebowitz et al. 1995; Abbey, Ostro et al. 1995)。1987 年には気道閉塞性疾患、慢性気管支炎および喘息の発症、悪化について調べた。1967～87 年に空港で観測した視程から推定された $PM_{2.5}$ とこれらの呼吸器疾患発症との関連性はみられなかった。さらに、9 つの空港の近辺に 1966 年以来居住している非喫煙者 1,868 人に限定して再解析した結果、推定 $PM_{2.5}$ 濃度が $20\mu g/m^3$ を越えた頻度と、1977 年と 1987 年の期間で慢性気管支炎の発症との間に関連性がみられたと報告している。

南カリフォルニアの 12 のコミュニティにおける学童を対象としたコホート研究に基づくいくつかの報告がなされている。12 のコミュニティにおいて大気汚染測定局が設置され、各種大気汚染物質

が1994年から測定されている。カルフォルニア子供調査では基本的に、1993年に4年生(9~10歳)、7年生(12~13歳)、10年生(15~16歳)、および1996年に4年生(9~10歳)であった計4つのサブコホートがある。各サブコホートは高校卒業まで追跡された。1993年のベースライン調査時点での呼吸器症状有症率の場合に大気汚染濃度と関連性を示していた(McConnell, Berhane et al. 1999)。12の対象地域の1994年のPM_{2.5}平均濃度は15.3μg/m³、濃度範囲は6.7~31.5μg/m³であった。全コホートの1996~1999年の毎年の気管支炎症状との関連性が検討され、喘息の既往のある者でPM_{2.5}濃度との関連性をみとめた(McConnell, Berhane et al. 2003)。12の対象地域の1996~1999年のPM_{2.5}平均濃度は13.8μg/m³、濃度範囲は5.5~28.5μg/m³であった。また、1993年コホートの肺機能成長率に関する4年追跡および8年追跡結果(Gauderman, McConnell et al. 2000; Gauderman, Avol et al. 2004)、1996年コホートの4年追跡結果(Gauderman, Gilliland et al. 2002)が示されている。12の対象地域の8年間のPM_{2.5}平均濃度は13.8μg/m³、濃度範囲は5.6~28.5μg/m³であった(Peters 2004)。

ミュンヘン(ドイツ)の2つの出生コホート研究(登録期間1995~98年、および1997~1999年)対象者の2歳までの呼吸器症状との関連性が報告されている。PM_{2.5}濃度は1歳までの感染のない咳や夜間の咳との関連が報告されている。PM_{2.5}濃度は短期間の測定と交通量、人口密度などの変数による回帰分析に基づいて、地理情報システムを利用して推計された。推定PM_{2.5}濃度は平均13.4μg/m³、濃度範囲は11.9~21.9μg/m³であった(Gehring, Cyrus et al. 2002)。さらに、2つの出生コホートについて、4歳と6歳時点でのアレルギー症状等との関連性を検討した(Morgenstern, Zutavern et al. 2008)。PM_{2.5}濃度と喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎との関連性はみられなかった。6歳時点の推定PM_{2.5}濃度は平均11.1μg/m³、濃度範囲は9.2~13.0μg/m³であった。

オランダの出生コホート研究対象者における喘息やアレルギー症状の発症と大気汚染との関連性が報告されている(Brauer, Hoek et al. 2007)。4歳までの呼吸器感染症とPM_{2.5}濃度との関連性が示されていた。PM_{2.5}濃度は短期間の測定に基づいて地理情報システムを利用して、各対象者の居住地別に推計された。推定PM_{2.5}濃度は平均16.9μg/m³、濃度範囲は13.5~25.2μg/m³であった。

カナダのオンタリオ州で、4~6年生の学童の肺機能と呼気NOに関する断面研究が報告されている(Dales, Wheeler et al. 2008)。PM_{2.5}濃度は土地利用状況に基づく回帰分析により、地理情報システムを利用して推計された。推定PM_{2.5}濃度は平均15.6μg/m³、5パーセンタイル14.2μg/m³、95パーセンタイル17.2μg/m³であった。

サンフランシスコ地域の幹線道路周辺の 10 小学校の学童を対象とした呼吸器症状に関する断面調査結果が報告されている(Kim, Smorodinsky et al. 2004)。PM_{2.5}濃度は各小学校で測定されている。気管支炎と喘息有症率と PM_{2.5} 等の大気汚染物質濃度との関連性は明確ではなかった。PM_{2.5}濃度は平均 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は 11~15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

ヨーロッパ 10 ヶ国の 21 地域で 1991~1993 年に成人の慢性呼吸器症状に関する最初の調査を実施し、2000~2002 年まで追跡した結果が報告されている(Sunyer, Jarvis et al. 2006)。PM_{2.5}濃度は 2000~2001 年にかけて各地域で測定された。持続性たん症状と PM_{2.5}濃度との関連性はみられなかった。また、肺機能との関連性もみられなかった(Gotschi, Sunyer et al. 2008)。PM_{2.5}濃度は平均 19.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は 3.7~44.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。人口規模で重みづけた平均濃度は 17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

日本における調査のうち、窒素酸化物等健康影響調査継続観察調査では、1992~1995 年度までの 4 年間継続して、6 都府県の 11 調査地域(19 対象校)で呼吸器症状調査が実施された(環境庁大気保全局 1997)。対象者数は各地域約 300 名から約 1,800 名で、4 年間の総延べ対象者数は 38,330 名、実人数は 15,140 名であった。初回調査時の喘息様症状有症率と SPM 濃度との間に有意な関連性が示されているが、観察期間中の喘息様症状の発症率と SPM との関連はみられなかったと報告されている。調査地域における SPM 濃度 28~57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

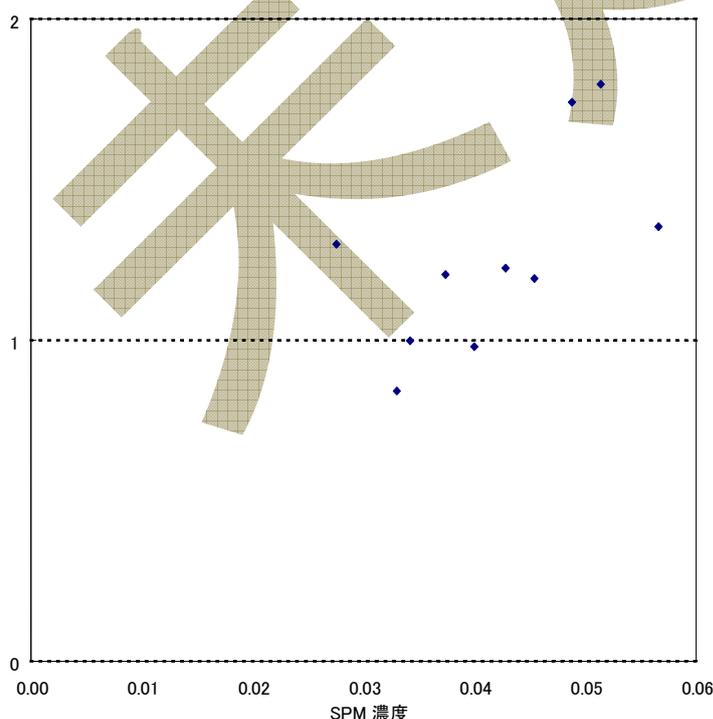


図 14. 喘息様症状調整済みオッズ比と SPM 濃度(環境庁大気保全局 1997)

微小粒子状物質曝露影響調査では全国 7 地域において、小児の呼吸器症状とその保護者の呼吸器症状等について、5 年間の追跡調査を実施した(環境省 2007)。PM_{2.5} 濃度が 3 歳から 7 歳にいたる小児の呼吸器症状等の有症状況及び喘息様症状の発症と関連していることを示す疫学的知見は得られなかった。保護者における持続性の咳や痰症状の有症状況に PM_{2.5} をはじめとした大気汚染物質への曝露が関連している可能性が示唆された。7 地域の PM_{2.5} 濃度は全期間平均で 16.5~25.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ベースライン調査では 19.2~28.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あった。

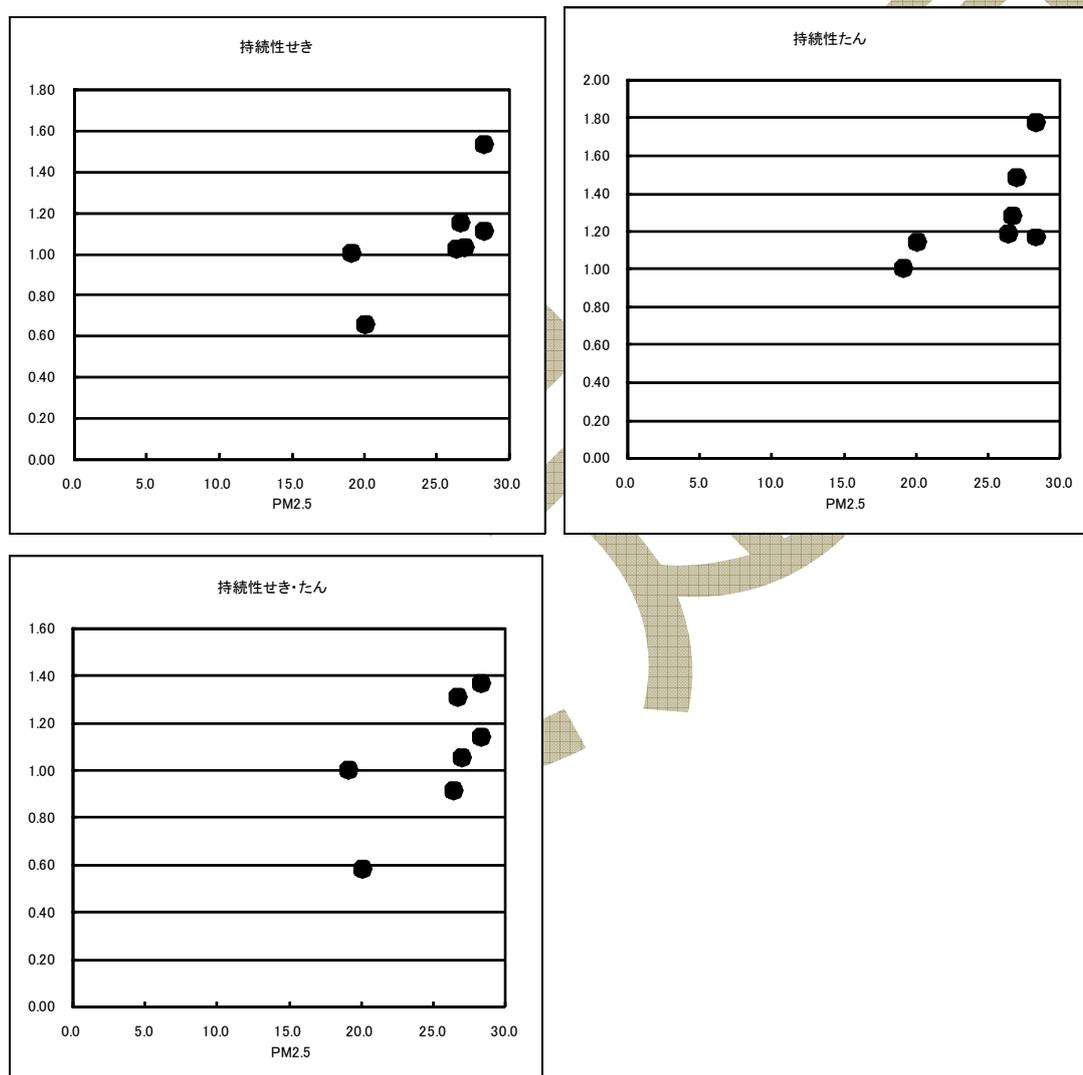


図 15. 成人の持続性せき、持続性たん、持続性せきたん症状の調整済みオッズ比と PM_{2.5} 濃度

PM_{2.5} への長期曝露と循環器への影響を報告した研究がある。

WHI(Women's Health Initiative Observational Study) 研究では死亡のみならず、PM_{2.5} への曝露と心血管疾患の発症との関連性も検討している(Miller, Siscovick et al. 2007)。

Diez Roux ら(2008)(Diez Roux, Auchincloss et al. 2008)はアテローム性動脈硬化症に関する MESA 研究の 5,172 名のデータを用いて、粒子状物質への曝露と無症候性変化との関連性を検討して、血管内膜肥厚と PM_{2.5} 曝露との関連性を報告している。PM_{2.5} 濃度は 1982 年から 20 年間の居住歴に基づいて推計された PM₁₀ 濃度に対する比から推計された。推定 PM_{2.5} 濃度(2001 年)の平均値は 16.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

米 国 環 境 保 護 庁

② 濃度－反応関係に関する情報

(ア) WHI 研究

WHI(Women's Health Initiative Observational Study)研究では、心血管疾患による発症について、PM_{2.5}濃度が11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のレベルを参照水準として、ハザード比とPM_{2.5}濃度の関係を示している(図16)。また、36の都市毎の心血管疾患発症のハザード比とPM_{2.5}濃度の関連性が示されている(図17)。

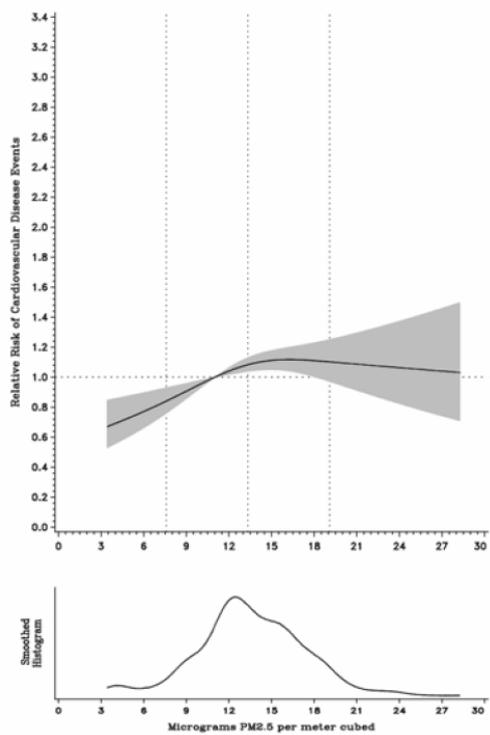


図16 PM_{2.5}濃度と心血管疾患発症との関係((Miller, Siscovick et al. 2007)に基づく)

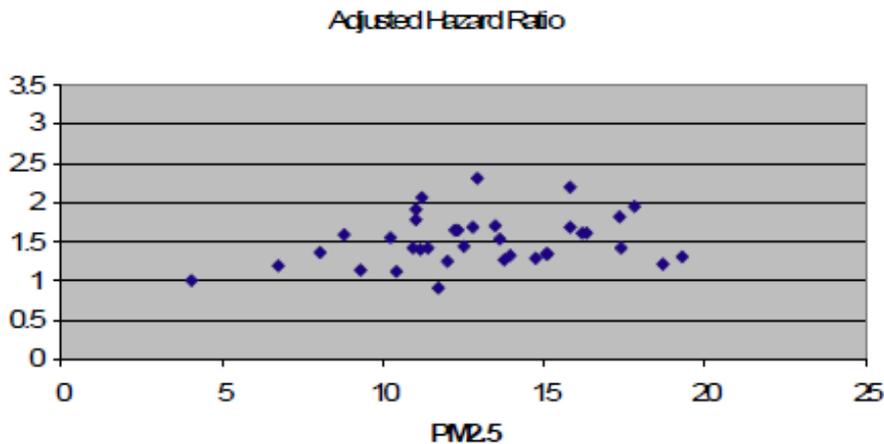


図 17. 対象地域毎の PM_{2.5} 濃度とハザード比との散布図

(イ) カルフォルニア子供調査

1993 年に 4 年生、7 年生、10 年生であった子供の肺機能検査を 4 年間毎年繰り返し実施し、肺機能指標 (FEV_{1.0}、FVC、MMEF) の成長と粒子状物質との関連性を検討した結果を報告している (Gauderman, McConnell et al. 2000)。4 年間で 2 回以上の有効な検査結果が得られた 3,035 人のうち、ベースライン時に 4 年生のコホートでは、PM_{2.5} 濃度 (1994～1996 年の平均) が肺機能成長率の低下と有意に関連していた (図 18)。

1996 年にコホートに加わった 4 年生 1678 人の肺機能検査を 4 年間毎年繰り返し実施し (Gauderman, Gilliland et al. 2002)、肺機能指標 (FEV_{1.0}、FVC、MMEF) の成長と PM_{2.5} 濃度 (1996～1999 年の平均) との関連性について示している (図 19)。

1993 年に 4 年生だった 1759 人を、さらに継続して 18 歳まで 8 年間肺機能検査を繰り返し実施した結果を報告している (Gauderman, Avol et al. 2004)。観察期間中の FEV_{1.0} の成長率と PM_{2.5} (1994～2000 年の平均) との間に有意な負の相関がみられたこと、18 歳時点で FEV_{1.0} が低い (予測値の 80% 以下) 人の割合と PM_{2.5} 濃度との関連性が示されている (図 20)。

カルフォルニア子供調査において、肺機能の成長に対する影響がみられる地域の PM_{2.5} 濃度は概ね 15～20 μg/m³ 以上であるとみなせた。

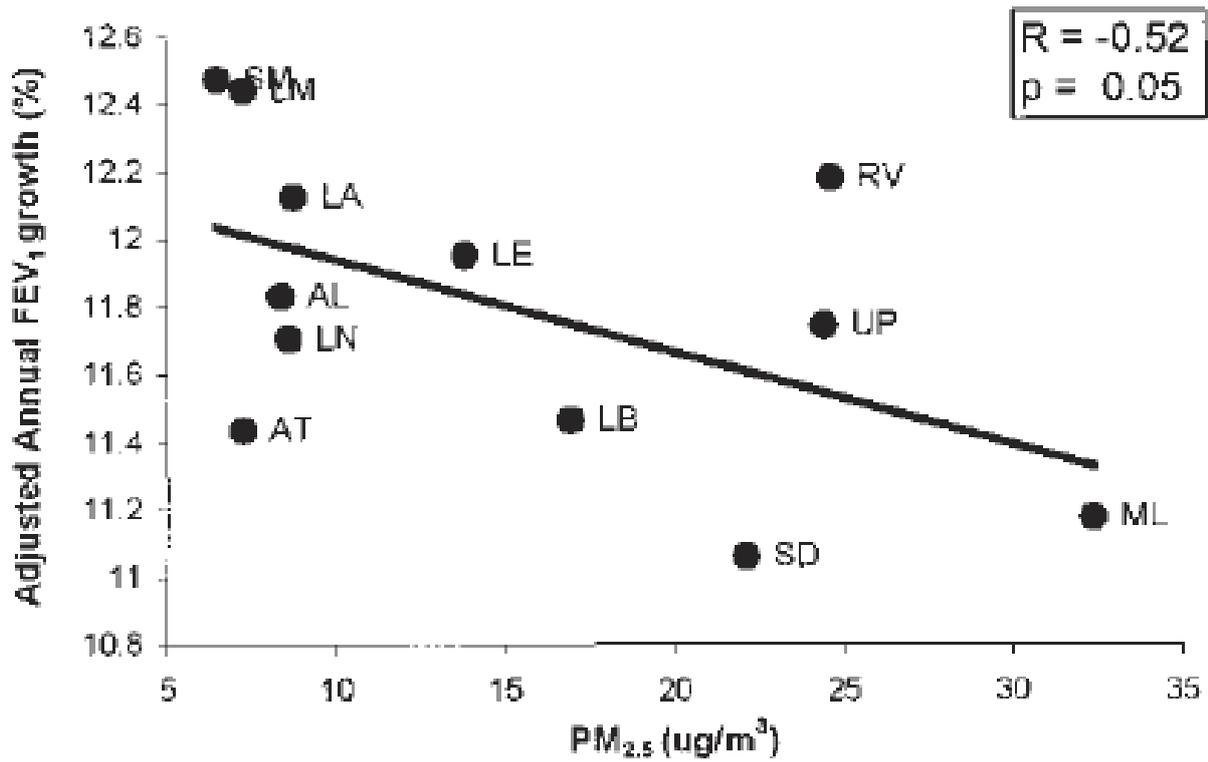


図 18. 地区別平均濃度と1秒量成長率の散布図(1993年コホート・4年追跡)

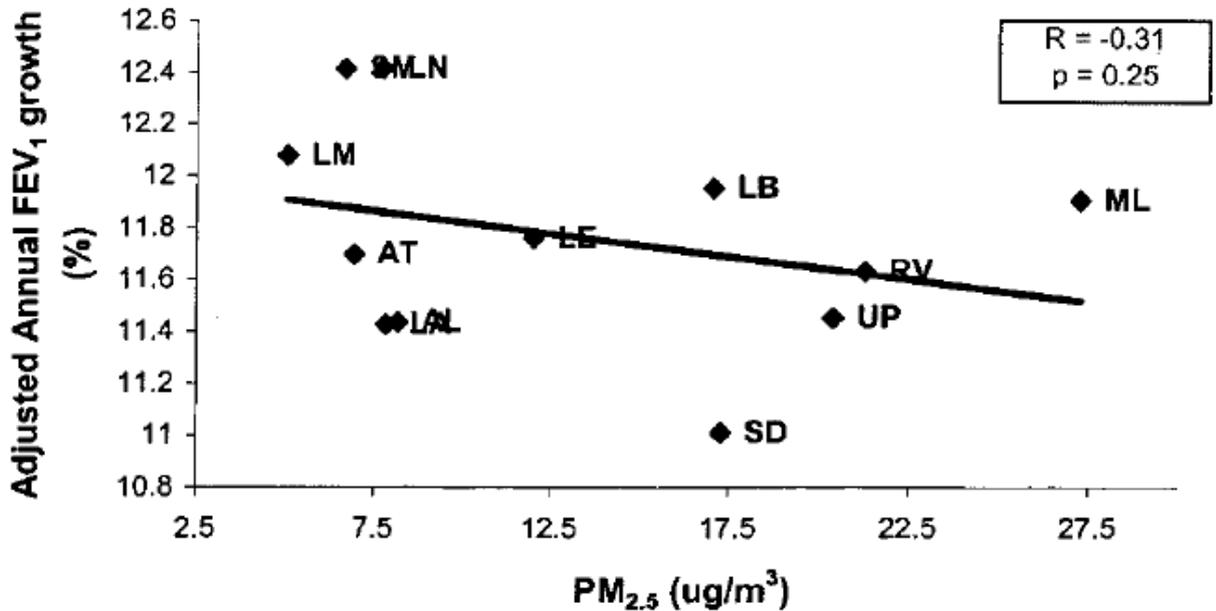


図 19. 地区別平均濃度と1秒量成長率の散布図(1996年コホート・4年追跡)

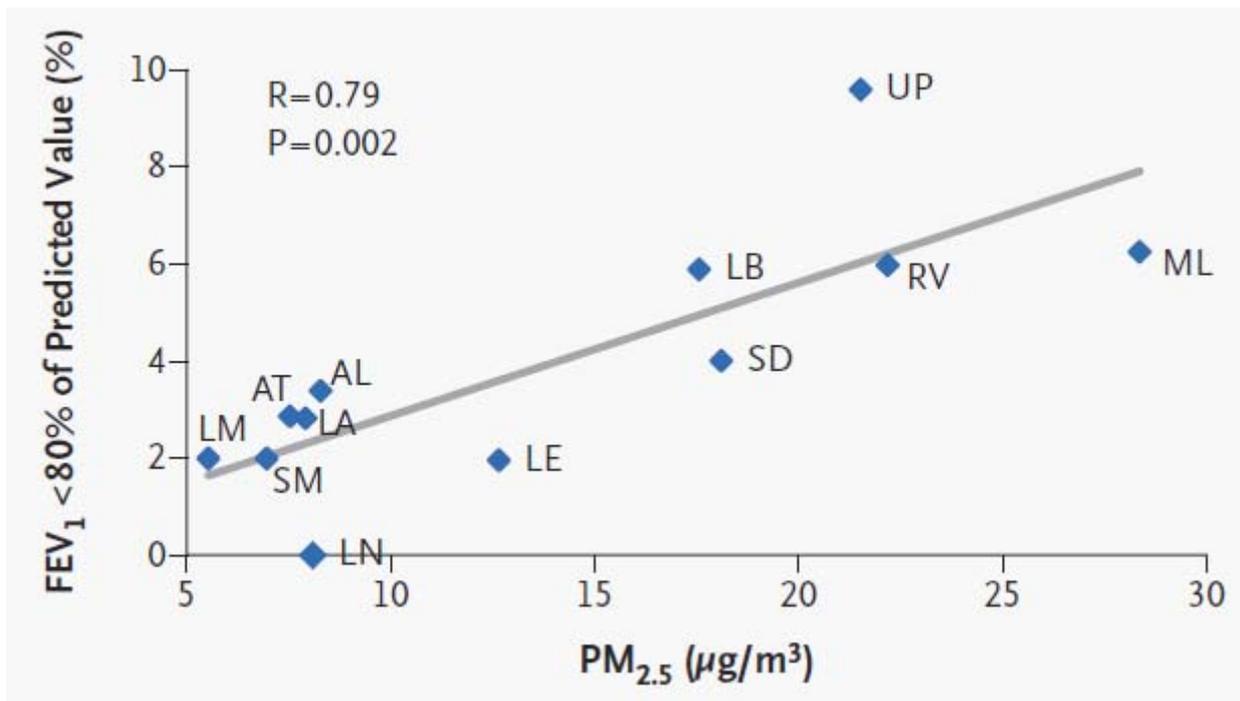


図 20. 地区別平均濃度と 1 秒量低値群(予測値の 80%以下)割合の散布図(1993 年コホート・8 年追跡)

3. 濃度－反応関係における不確実性

微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告で述べられているように疫学知見の評価にあたっては種々の不確実性を考慮する必要がある。さらに、長期コホート研究に基づく濃度－反応関係の検討においては、個々の疫学知見における **Exposure time window** と呼ばれる曝露時期や期間と健康影響出現の時間的關係に関する問題に留意する必要がある。

多くのコホート研究では、調査期間は数年から20年程度の期間にわたっており、その間の死亡や発症をエンドポイントとして、曝露濃度との関連性が検討されている。このような解析は一般に曝露要因が時間的に変化しないことを仮定したCox比例ハザードモデルで解析されており、エンドポイント発現時点前のどの期間の曝露が最も関連性が大きい点についてはほとんど明らかとなっていない。米国6都市研究のオリジナル研究では1974年から1989年までの調査期間のうち、PM_{2.5}の測定データが入手できた1979～1985年の平均値を解析に用いている。さらに、その拡張研究では調査期間の第1期(1979～1989年)と第2期(1990～1998年)について、曝露濃度としてそれぞれ1980～1985年の平均、1990～1998年の平均を用いて、死亡との関連性を検討した。Villeneuveら(2000)はオリジナル研究のデータをポワソン回帰モデルによってPM_{2.5}濃度の経年変化を考慮した解析を行い、異なる期間の平均濃度を用いた場合にも死亡リスクに大きな変動はなかったと報告している。一方、Schwartz(2008)は拡張研究のデータを用いて、曝露時期や期間と死亡リスクとの関係を解析し、PM_{2.5}曝露による死亡リスクの大きさが死亡前2年間で変化すると報告している。

図 21 に示したように米国におけるPM₁₀濃度は1990年代以降低下傾向にあり、PM_{2.5}濃度も近年わずかながら低下傾向にある。6都市研究の対象地域における経年変化をみても全般に低下傾向にあり、特に高濃度地域での低下が著しいことが示されている(図 22)。我が国においても、SPM濃度の低下傾向はみとめられており、PM_{2.5}濃度についても自動車排出ガス測定局や都市部の一般大気環境測定局では低下傾向がみられている(図 23)。このような経年変化が地域間で大きく異なることがなければ、健康影響の定性的な評価において問題とはならない。

しかしながら、どの曝露時期・期間の曝露が最も健康影響と関連するかということが明確になっていない状況では、定量評価においては疫学知見で採用されている曝露時期・期間による不確実性を考慮する必要がある。

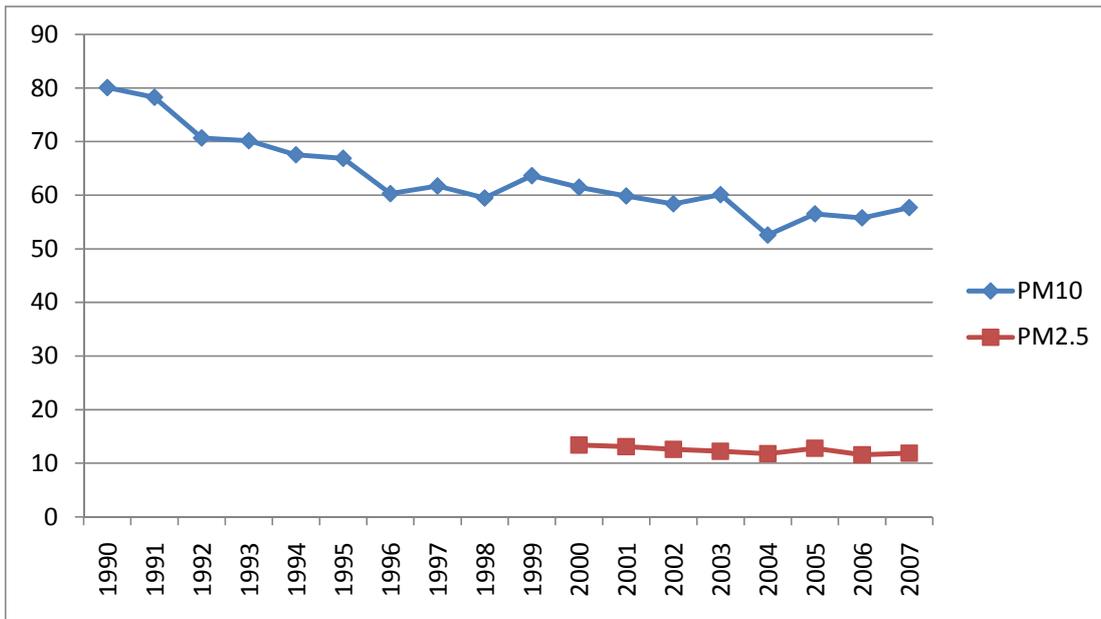


図 21. 米国の PM₁₀ と PM_{2.5} 濃度の経年変化(全米測定局の平均)

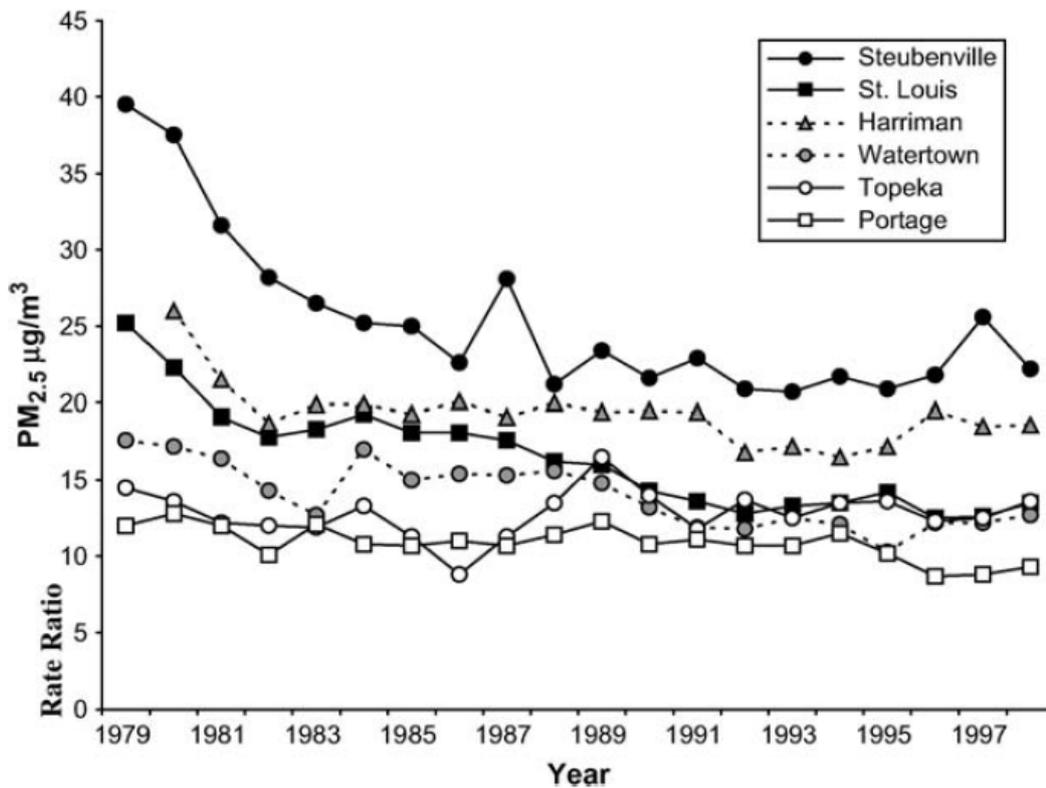


図 22. 米国 6 都市研究対象地域の PM_{2.5} 濃度平年変化 ((Laden, Schwartz et al. 2006) に基づく)

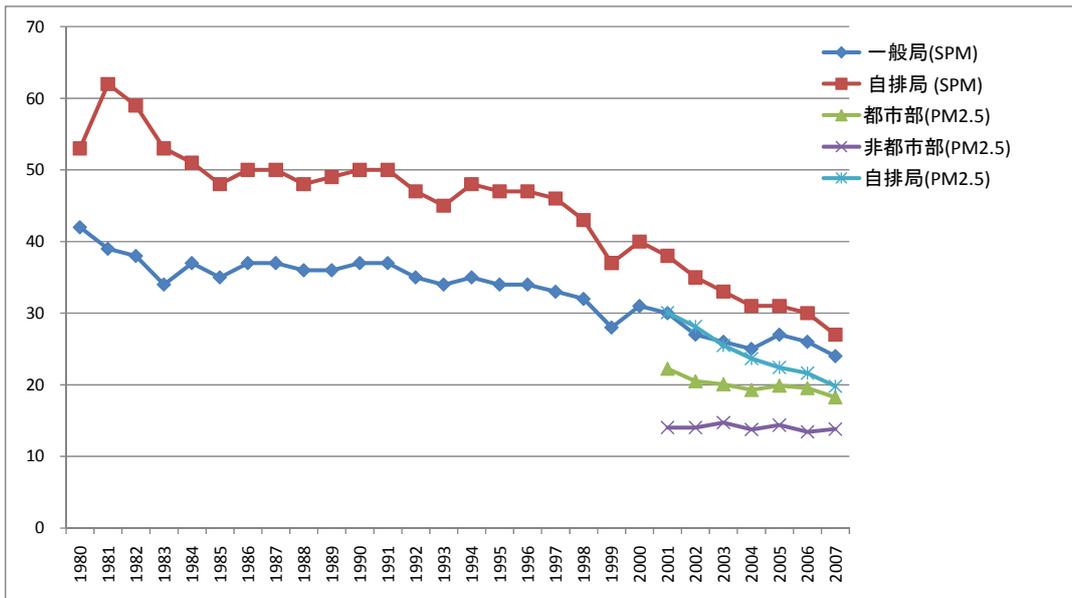


図 23. 我が国の SPM と PM_{2.5} 濃度の経年変化 (SPM は全国の継続測定局の平均)

文献

- Abbey, D. E., M. D. Lebowitz, et al. (1995). "Long-Term Ambient Concentrations of Particulates and Oxidants and Development of Chronic Disease in a Cohort of Nonsmoking California Residents." Inhal Toxicol **7**(1): 19-34.
- Abbey, D. E., B. E. Ostro, et al. (1995). "Chronic respiratory symptoms associated with estimated long-term ambient concentrations of fine particulates less than 2.5 microns in aerodynamic diameter (PM_{2.5}) and other air pollutants." J Expo Anal Environ Epidemiol **5**(2): 137-59.
- Beelen, R., G. Hoek, et al. (2008). "Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study)." Environ Health Perspect **116**(2): 196-202.
- Brauer, M., G. Hoek, et al. (2007). "Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort." Eur Respir J **29**(5): 879-88.
- Dales, R., A. Wheeler, et al. (2008). "The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren." Environmental Health Perspectives **116**(10): 1423-1427.
- Diez Roux, A. V., A. H. Auchincloss, et al. (2008). "Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis." Am J Epidemiol **167**(6): 667-75.
- Dockery, D. W., J. Cunningham, et al. (1996). "Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms." Environ Health Perspect **104**(5): 500-5.
- Dockery, D. W., C. A. Pope, et al. (1993). "An association between air-pollution and mortality in 6 United-States cities." New England Journal of Medicine **329**(24): 1753-1759.
- Dockery, D. W., F. E. Speizer, et al. (1989). "Effects of inhalable particles on respiratory health of children." Am Rev Respir Dis **139**(3): 587-94.
- Gauderman, W. J., E. Avol, et al. (2004). "The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age." N Engl J Med **351**(11): 1057-67.
- Gauderman, W. J., G. F. Gilliland, et al. (2002). "Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort." Am J Respir Crit Care Med **166**(1): 76-84.
- Gauderman, W. J., R. McConnell, et al. (2000). "Association between air pollution and lung function growth in southern California children." Am J Respir Crit Care Med **162**(4 Pt 1): 1383-90.
- Gehring, U., J. Cyrus, et al. (2002). "Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life." Eur Respir J **19**(4): 690-8.
- Gotschi, T., J. Sunyer, et al. (2008). "Air pollution and lung function in the European Community Respiratory Health Survey." International Journal of Epidemiology **37**(6): 1349-1358.
- Kim, J. J., S. Smorodinsky, et al. (2004). "Traffic-related air pollution near busy roads - The East Bay children's respiratory health study." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **170**(5): 520-526.
- Krewski, D., R. T. Burnett, et al. (2005). "Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, Part II: Sensitivity analysis." Inhalation Toxicology **17**(7-8): 343-353.
- Krewski, D., R. T. Burnett, et al. (2000). "Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality." A

- special report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project.
Cambridge, MA: Health Effects Institute.
- Laden, F., J. Schwartz, et al. (2006). "Comments on the updated Harvard Six Cities study." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **174**(6): 722-724.
- Laden, F., J. Schwartz, et al. (2006). "Reduction in fine particulate air pollution and mortality - Extended follow-up of the Harvard six cities study." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **173**(6): 667-672.
- McConnell, R., K. Berhane, et al. (1999). "Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma." Environ Health Perspect **107**(9): 757-60.
- McConnell, R., K. Berhane, et al. (2003). "Prospective Study of Air Pollution and Bronchitic Symptoms in Children with Asthma." Am J Respir Crit Care Med **168**(7): 790-797.
- McDonnell, W. F., N. Nishino-Ishikawa, et al. (2000). "Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM10 concentrations in nonsmokers." J Expo Anal Environ Epidemiol **10**(5): 427-36.
- Miller, K. A., D. S. Siscovick, et al. (2007). "Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women." N Engl J Med **356**(5): 447-58.
- Morgenstern, V., A. Zutavern, et al. (2008). "Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children." Am J Respir Crit Care Med **177**(12): 1331-7.
- Naess, O., P. Nafstad, et al. (2007). "Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway." Am J Epidemiol **165**(4): 435-43.
- Naess, O., F. N. Piro, et al. (2007). "Air pollution, social deprivation, and mortality: a multilevel cohort study." Epidemiology **18**(6): 686-94.
- Peters, J. M. (2004). Epidemiologic investigation to identify chronic effects of ambient air pollutants in southern California. Prepared for the California Air Resources Board and the California Environmental Protection Agency Contract No. 94-331.
- Pope, C. A., 3rd, R. T. Burnett, et al. (2002). "Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution." Jama **287**(9): 1132-41.
- Pope, C. A., 3rd, M. J. Thun, et al. (1995). "Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults." Am J Respir Crit Care Med **151**(3 Pt 1): 669-74.
- Raizenne, M., L. M. Neas, et al. (1996). "Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function." Environ Health Perspect **104**(5): 506-14.
- Sunyer, J., D. Jarvis, et al. (2006). "Chronic bronchitis and urban air pollution in an international study." Occupational and Environmental Medicine **63**(12): 836-843.
- 環境省 (2007). "微小粒子状物質曝露影響調査報告書."
- 環境庁大気保全局 (1997). "窒素酸化物等健康影響調査継続観察調査報告書(平成4~7年度)."
- 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会 (2009). 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査報告書.