

微小粒子状物質と健康影響に関する疫学研究の事例

1. 長期曝露影響

1.1. ハーバード 6 都市研究

1.1.1. 主な文献

死亡に関するハーバード 6 都市研究のオリジナル研究は、Dockery ら (1993)によって報告された。その後、Krewski ら (2000)による再解析が行われ、さらに Krewski ら (2005a)、Krewski ら (2005b)などによって、データの監査や各種要因に関する感度解析が行われた。さらに、Laden ら (2006)によって、観察期間を 8 年間延長して追跡した拡張研究が報告されている。

1.1.2. 曝露評価

Krewski ら (2000)による再解析によると、PM_{2.5}濃度は、1979～1985 年の期間に対象都市の測定局で測定され、各都市別の平均値は 11.0～29.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であり、6 都市の平均値をさらに平均すると、18.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (表 2)。

Laden ら (2006)では、PM_{2.5}濃度について 1979～88 年の期間は実測値を用い、1985～98 年の期間は、EPA の AIRS によって得られた PM₁₀濃度に都市ごとに設定した係数を乗じて推定した。1990～1998 年の各都市別の平均値は 10.2～22.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であり、6 都市の平均値をさらに平均すると、14.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (表 2)

6 都市試験の主要な特長の一つは、大気汚染と健康の関連性を評価するために特別に設計された点であり、コホートの曝露を特徴付けるために選定した地域において、意図的な大気モニタリングを実施している点が挙げられている (U.S.EPA (2006))。

1.1.3. 対象集団の特性

ハーバード 6 都市研究は、米国東部の 6 都市 (ウィスコンシン州ポーテージ、カンザス州トペカ、マサチューセッツ州ウォータータウン、ミズーリ州セントルイス、テネシー州ハリマン、オハイオ州スチューベンビル) において実施された前向きコホート研究である。

成人の死亡に関する検討では、登録時年齢 25～74 歳の白人 8,111 人を対象とした (Dockery ら (1993)) (表 2)。

6 都市研究の限界として挙げられている点は、対象とした集団や都市に関連するもので、標本サイズが小さい点、都市の数が限られている点、全米における 6 都市の代表性について懸念がある点などである (U.S.EPA (2006))。

1.1.4. 観察期間

Dockery ら (1993)によるオリジナル研究は、1974～1977 年に参加者の登録を始め、1991 年まで追跡した。Laden ら (2006)による拡張研究では、観察期間を 1998 年まで延長し、1974～1989 年をピリオド 1、1990～1998 年をピリオド 2 として解析を行った。

1.1.5. 主要な健康エンドポイント

主要なエンドポイントを全死亡と死因別死亡 (心肺疾患死亡、肺癌死亡、その他死亡) とし、観察を行った。

1.1.6. 主な結果

オリジナルの報告 (Dockery ら (1993)) によると、年齢、性、喫煙、教育、BMI の因子を調整したところ、PM_{2.5}濃度と死亡率との間に有意な正の関連性が認められた。PM_{2.5}濃度の 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

あたりの相対リスクの増加は、全死亡で 1.36 倍 (95%CI:1.11, 1.68) (図 1)、肺がん死亡で 1.51 倍(95%CI: 0.75, 3.09)、心肺疾患死亡で 1.51 倍(95%CI: 1.16, 2.00)、その他死亡で 1.01 倍(95% CI: 0.73, 1.42)であった。

Krewski ら (2000)、Krewski ら (2005a)、Krewski ら (2005b)による再解析、データ監査、感度分析などが実施されており、これらの報告において Dockery ら (1993)によって示された PM_{2.5} への曝露と死亡との関連性が確認されている。

Laden ら (2006)による拡張研究では、曝露を全観察期間の PM_{2.5} 濃度の平均値として解析すると、PM_{2.5} の 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対して、全死亡リスクは 1.45 倍 (95%CI:1.18, 1.78) となり、観察期間前半 (1974~89 年) では 1.48 倍 (95%CI:1.21, 1.78)、後半 (1990~98 年) では、1.36 倍 (95%CI:1.03, 1.82) となった。また、死亡時の PM_{2.5} 濃度をもって曝露とした場合は、全死亡の相対リスクは 1.39 倍 (95%CI: 1.16, 1.64) となった。また、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 (95%CI: 0.90, 3.71)、心血管死亡リスクは 1.85 倍 (95% CI: 1.36, 2.49) であった。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 (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の減少) が、全死亡の減少 (rate ratio) =0.73(95%CI: 0.57, 0.95) と関連していた (表 1)。

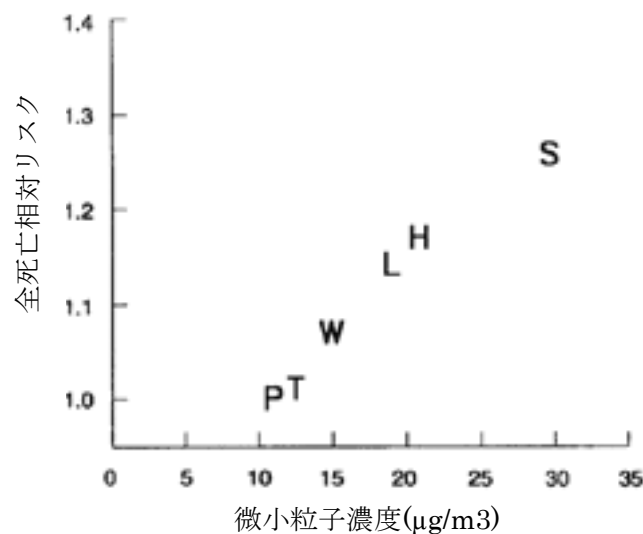


図 1 ハーバード 6 都市研究における粒子状物質の相対リスク
縦軸は都市別の全死亡相対リスク (ポーテージの全死亡リスクを 1 とする)

S; スチューベンビル(オハイオ州), H; ハリマン(テネシー州),
L;セントルイス(ミズーリ州) W; ウォータータウン(マサチューセッツ州),
T; トペカ(カンザス州), P;ポーテージ(ウィスコンシン州)

出典 : Dockery ら (1993)

表 16 拡張都市研究における死因別の相対リスク

TABLE 3. ADJUSTED PROPORTIONAL HAZARD MORTALITY RATE RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVALS FOR A 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ INCREASE IN AVERAGE AMBIENT $\text{PM}_{2.5}$ OVER THE ENTIRE FOLLOW-UP (1974–1998) AND THE RATE RATIOS FOR AVERAGE $\text{PM}_{2.5}$ IN PERIOD 1 AND THE DECREASE IN LEVELS BETWEEN THE TWO PERIODS

	RR (95% CI)			
	Model 1		Model 2	
	Cases	Entire Follow-Up Average $\text{PM}_{2.5}$ [†]	Period 1 Average $\text{PM}_{2.5}$ [‡]	Decrease in Average $\text{PM}_{2.5}$ [‡]
Total mortality	2,732	1.16 (1.07–1.26)	1.18 (1.09–1.27)	0.73 (0.57–0.95)
Cardiovascular*	1,196	1.28 (1.13–1.44)	1.28 (1.14–1.43)	0.69 (0.46–1.01)
Respiratory*	195	1.08 (0.79–1.49)	1.21 (0.89–1.66)	0.43 (0.16–1.13)
Lung cancer*	226	1.27 (0.96–1.69)	1.20 (0.91–1.58)	1.06 (0.43–2.62)
Other	1,115	1.02 (0.90–1.17)	1.05 (0.93–1.19)	0.85 (0.56–1.27)

For definition of abbreviations, see Table 2.

Rate ratios have been adjusted for age in 1-yr categories, sex, current smoker, current pack-years of smoking, former smoker, former pack-years of smoking, less than high school education, and linear and quadratic terms for body mass index.

* Cardiovascular disease (International Classification of Disease, 9th edition [ICD-9] codes 400–440); nonmalignant respiratory disease (ICD-9 codes 485–496); lung cancer (ICD-9 code 162).

[†] Average $\text{PM}_{2.5}$ calculated as the average of Six Cities monitoring data for available years 1980–1988 and $\text{PM}_{2.5}$ estimated from Aerometric Information Retrieval System and extinction data for years where Six Cities data were not available.

[‡] Average $\text{PM}_{2.5}$ in Period 1 calculated as the average from 1980–1985, the years where there are monitoring data for all cities, decrease in average $\text{PM}_{2.5}$ (average Period 2 (1990–1998) – average Period 1).

1.1.7. 追補

Villeneuve ら (2002)は、過去に受けた $\text{PM}_{2.5}$ 曝露が、死亡リスクに及ぼす影響を検証することを目的として、6都市研究のオリジナルデータ (1974～1991年, 死亡数 1,430件) を解析した。 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度として各都市の 1979～1985年の $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の平均値に基づく全死亡の相対リスクと比較して、経年的に変動する $\text{PM}_{2.5}$ 濃度を用いた場合には、相対リスクが低下した。このような相対リスクの低下は、各都市における死亡率の大きな年変動が、 $\text{PM}_{2.5}$ による影響を弱めていることや、観察期間中に起きた $\text{PM}_{2.5}$ 濃度レベルの低下による複合的な影響であると考えている。また、相対リスクの低下は、生涯にわたる累積的な $\text{PM}_{2.5}$ への曝露が、死亡率に対して影響を及ぼしているという仮説と一致しているようにみえる。

Schwartz ら (2008)は、大気中の $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の変化と健康影響が起こる時間的なずれについて検討するため、6都市研究のフォローアップを行っている。この報告では、統計的モデルの検討を行い濃度-反応関数の形状や、 $\text{PM}_{2.5}$ 曝露と健康影響 (全死亡・肺癌死亡) とのラグについて検討を行っている。この結果として、死亡に関連した $\text{PM}_{2.5}$ 濃度に閾値が存在する証拠はとても小さいことが挙げられている (図 2)。また、 $\text{PM}_{2.5}$ 曝露に関連した全死亡のリスク増加は曝露から 2 年以内に健在化していること (図 3)、肺癌死亡のリスク増加は 3 年以内に顕在化 (図 4) していることが示されている。

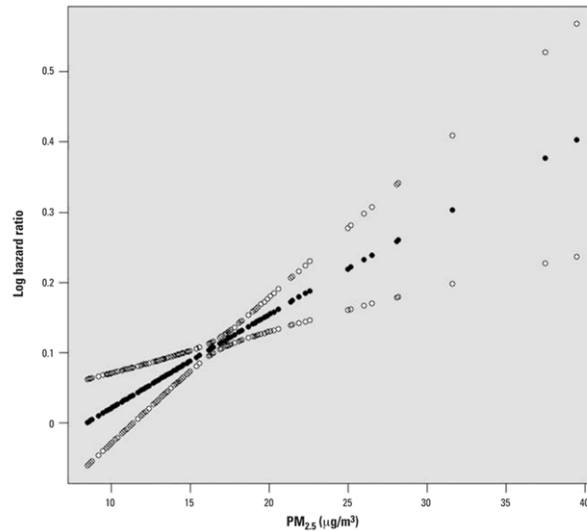


Figure 1. The estimated concentration-response relation between $PM_{2.5}$ and the risk of death in the Six Cities Study, using a penalized spline with 18 knots. Also shown are the pointwise 95% CIs.

図 2 $PM_{2.5}$ と死亡リスクとの濃度 - 反応関数 (○は 95%信頼区間)

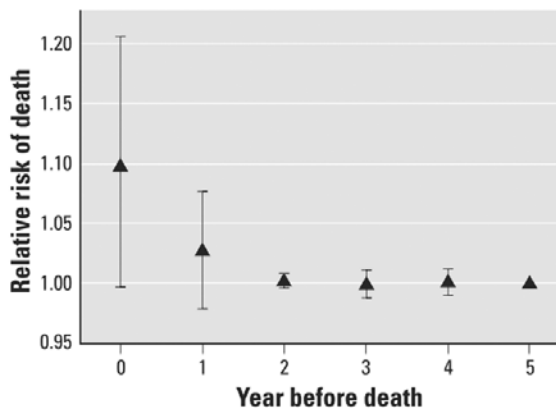


Figure 4. The model-averaged estimated effect of a $10\text{-}\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $PM_{2.5}$ on all-cause mortality at different lags (in years) between exposure and death. Each lag is estimated independently of the others. Also shown are the pointwise 95% CIs for each lag, based on jackknife estimates.

図 3 $PM_{2.5}$ 曝露からの期間の長さによる全死亡の相対リスクの大きさ

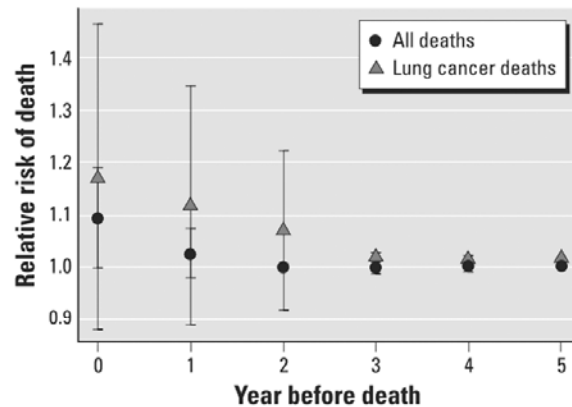


Figure 5. The model-averaged estimated effect of a $10\text{-}\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in $PM_{2.5}$ on all-cause mortality and on lung cancer mortality. The estimated effect for lung cancer remains elevated up to 3 years preceding the death. Also shown are the pointwise 95% CIs for each lag, based on jackknife estimates.

図 4 $PM_{2.5}$ 曝露からの期間の長さによる全死亡リスクと肺がん死亡リスクの大きさ

Eftim ら (2008)は、ACS 研究および 6 都市研究と同じ都市、地域において Medicare データと EPA Air Quality System の大気モニタリングデータを用いて、 $PM_{2.5}$ 曝露と健康影響との関連性を検討しており、ACS 研究と同じ地域で行った研究を Med-ACS とし、6 都市研究と同じ地域で行った研究を Med-SCS としている。

Med-SCS 研究における対象者数は 65 歳以上の 341,009 人で、死亡数は 54,160 件であった。観察期間は 2000~2002 年で、この期間の $PM_{2.5}$ の平均濃度は $14.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ (S.D. 3.1) であり、平

均値の範囲は 9.1~19.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

交絡因子として参加者の年齢と性を調整した結果、PM_{2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの全死亡の相対リスクは、1.60 倍 (95%CI 1.41-1.82) であり、6 都市研究のオリジナル、再解析、6 都市拡張研究よりも高い相対リスクが得られた。PM_{2.5}への曝露評価の指標値として、2000~2002 年の全体の平均値を用いたケースと各年の平均値を用いたケースを比較する感度分析を行った結果、全てのケースで有意な関連性が認められた。

1.2. ACS 研究

1.2.1. 主な文献

ACS (American Cancer Society) 研究のオリジナル文献は、Pope ら (1995)であり、その後、Pope ら (2002)が、追跡期間をオリジナルの 2 倍に延長した ACS 拡張研究を行っている。また、オリジナルについては、Krewski ら (2000)による再解析が行われている。Jerrett ら (2005)は、ACS 研究のうち、ロサンゼルスの対象者 22,905 人の 1982~2000 年の死亡データを抽出し、ロサンゼルス内の PM_{2.5}濃度分布と死亡率との関連性について解析を行った。

ACS 拡張研究 (Pope ら (2002)) では、①ACS 研究の追跡期間を 2 倍の 16 年以上とし、3 倍の死亡数を得た、②曝露データに共存物質と新たな PM_{2.5}濃度のデータを追加した、③職業曝露についてよりの確に補正した、④総脂肪摂取量や野菜・かんきつ類・高繊維穀物の摂取量など食事に関する変数を考慮した、⑤Cox 比例ハザードモデルに変量効果とノンパラメトリック空間平滑化成分の併用など代替的なモデリング手法を採用した、などの点を拡張している。

1.2.2. 曝露評価

オリジナル文献 (Pope ら (1995)) の曝露評価では、1979~1983 年の 50 都市における PM_{2.5}濃度の中央値は、9.0~33.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であり、さらにそれら中央値の平均値は 18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あった (表 2)。

ACS 拡張研究 (Pope ら (2002)) によると、1979~1983 年の 61 都市で測定した PM_{2.5}濃度の平均値は 21.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (標準偏差 4.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であり、1999~2000 年に測定した PM_{2.5}濃度の平均値は 14.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (標準偏差 3.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。1979~1988 年と 1999~2000 年の測定結果を統合すると、PM_{2.5}濃度の平均値は、17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (標準偏差 3.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった (表 2)。

1.2.3. 対象集団の特性

ACS研究全体としては、30歳以上の男女約55万人を対象とした大規模コホート研究である。ただし、微小粒子についての分析の対象者は、50都市で295,223人である。このうち死亡者20,765人のデータを用いて、微小粒子と死亡との関係を解析した (表 2)。Jerrettら (2005)は、ACS研究のうち、ロサンゼルスの対象者22,905人の死亡について解析を行っていた。

ACS研究では、対象とする個々人の登録方法であり、米国の一般母集団と比較すると、ACS研究への参加者は、収入が高い、教育レベルが高い、白人の割合が高いグループとなっている。ACS研究 (Krewskiら (2000)) と6都市研究 (Krewskiら (2000)) に基づくリスク推定値をボストンおよびセントルイスに関して比較すると、6都市研究の全死亡のリスク推定値は、ACS拡張研究の2倍以上となっている。ACS研究ではPM_{2.5}と死亡率間の最も強力な関連性は教育水準の低い参加者において認められているが、ACS研究の参加者ではこのような集団の比率が低く (表 2)、教育の分布を米国一般母集団の教育分布を反映するように調整した場合、影響推定値は増加し、これ

はACS研究および6都市研究間のリスク推定値に観察される差を縮小すると思われる（U.S.EPA (2006)）。

1.2.4. 観察期間

ACS研究における観察期間は、1982年9月～89年12月である（表2）。ACS拡張研究では、観察期間を1998年12月まで延長している。Jerrettら（2005）は、ACS研究のコホートから、ロサンゼルス居住者を対象に1982～2000年の死亡データを抽出した。

1.2.5. 主要な健康エンドポイント

ACS研究での健康エンドポイントは、全死亡、心肺疾患死亡、肺癌死亡、その他の死因による死亡である。

1.2.6. 主要な結果

オリジナル研究（Popeら（1995））の結果では、PM_{2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加についての相対リスクは、全死亡が1.17倍（95%CI:1.09, 1.26）、肺癌1.03（95%CI: 0.80, 1.33）、心肺疾患1.33（95%CI: 1.18, 1.48）、他の死因が1.07（95%CI: 0.92, 1.25）で、全死亡と心肺疾患がPM_{2.5}濃度と有意な正の関連を示した。

ACS拡張研究（Popeら（2002））の結果では、PM_{2.5}濃度（1979～83年と1999～2000年の平均）が25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇することに伴い、相対リスクは、全死亡で1.16倍（95%CI: 1.04, 1.30）、心肺疾患死亡で1.25倍（95%CI: 1.08, 1.45）、肺癌死亡で1.37倍（95%CI: 1.11, 1.68）の増加が認められた（図5）。

ACS研究については、オリジナル研究（Popeら（1995））、その再解析（Krewskiら（2000））や拡張研究（Popeら（2002））を通して、PM_{2.5}濃度と全死亡、心肺疾患死亡との有意な関連性が、一貫して認められた。

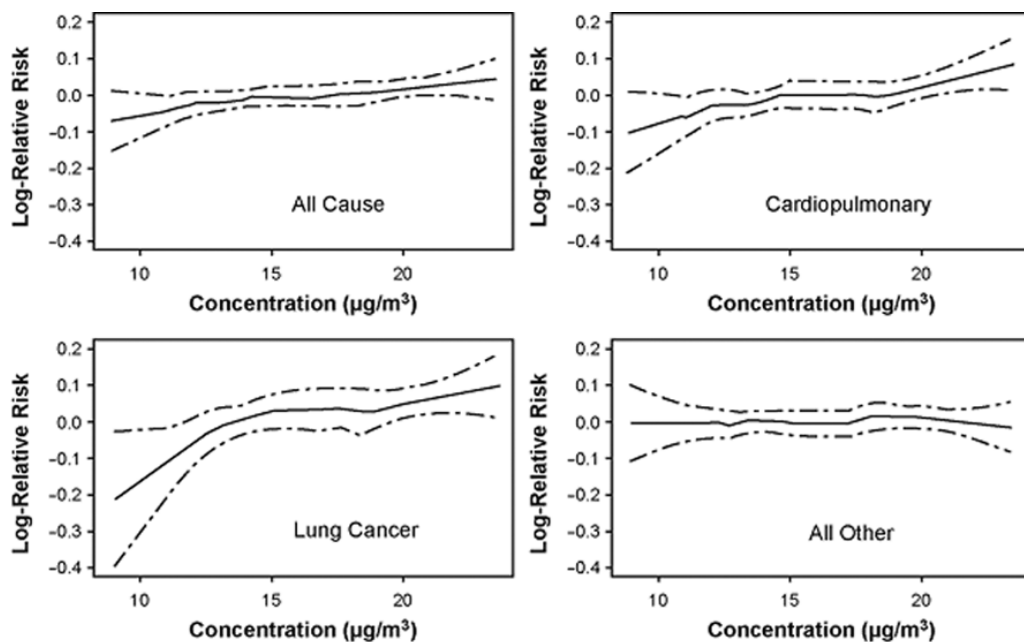


図5 ACS拡張研究における全死亡率、疾患別死亡率と相対リスク（対数変換）との関連性

Jerrett ら (2005)によるロサンゼルス居住者を対象とした解析では、居住地区に対応した PM_{2.5} 濃度と、個人単位で観察された 44 の交絡因子を調整した Cox 回帰により、死亡と大気汚染の関連を検討した。PM_{2.5} の 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する相対リスクは、全死亡で 1.48 (95%CI: 1.13, 1.93)、虚血性心疾患死亡で 2.28 (95%CI: 1.33, 3.94)、心肺疾患死亡で 1.33 (95%CI: 0.93, 1.93)、肺がん死亡で 2.49 (95%CI: 0.95, 6.47) であった。本研究において、ロサンゼルス市内における PM_{2.5} の濃度分布と死亡リスクとの関連性がみられ、その相対リスクは、都市間の比較で観察された相対リスクより大きかった。

1.2.7. 追補

Eftim ら (2008)は、ACS 研究と同じ地域において、Medicare のデータを使用して Med-ACS 研究を実施した。対象者は、110 郡に居住する 65 歳以上の 7,333,040 人で、死亡数は 1,122,311 件であった。観察期間は 2000~2002 年であり、この期間の PM_{2.5} の平均濃度は 13.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (標準偏差 2.8) であり、平均値の範囲は 6.0~25.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

対象者の年齢と性を調整した全死亡の相対リスクは、PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 1.29 倍 (95%CI 1.23-1.36) であった。参加者が居住する地域に共通した交絡因子として教育、収入、貧困さ、雇用状況などの因子を調整すると相対リスクは低下するものの、全死亡の相対リスクは、オリジナルの ACS 研究やその再解析、ACS 拡張研究における相対リスクに近い値となった。PM_{2.5} への曝露評価の指標値として、2000~2002 年の全体の平均値を用いたケースと各年の平均値を用いたケースを比較する感度分析を行い、全てのケースで有意な関連性が認められた。地域レベルの長期の喫煙状況を示す代替指標として COPD や肺がん死亡率などで調整しても PM_{2.5} 曝露と全死亡との有意な関係が認められた。

表 2 コホート研究の諸元比較（死亡）

研究名	6 都市研究	6 都市拡張研究	ACS 研究	ACS 拡張研究
文献	Dockery ら (1993)	Laden ら (2006)	Pope ら (1995)	Pope ら (2002)
全対象者数	8,111 人	←	295,223 人	1979-1983 : 359,000 1999-2000 : 500,000 平均 : 319,000
死亡数	1,430 件	2,732	20,765 件	オリジナルの約 3 倍
登録者の平均年齢	49.7 歳	←	58.6 歳	記載なし
女性の比率	54.8%	←	35.9%	記載なし
人種構成	白人 黒人 その他	←	94% 4.1% 1.9%	記載なし
教育	高校未達 高校 高校以上	←	11% 30% 59%	記載なし
集団	任意抽出した集団 1974~1989 年の 前向き観察	任意抽出した集団 1974~1998 年の 前向き観察	ボランティア集団 1982~1989 年に前向き観察	ボランティア集団 1982~1998 年に前向き観察
調査期間の長さ	14~16 年	23~25 年	約 7 年	約 16 年
濃度分布	1979-1985 平均値 : 18.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 平均値の範囲 : 11.0-29.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1974~1989 年 平均値:18.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 平均値の範囲:11.4-29.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1990~1998 年 平均値:14.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 平均値の範囲:10.2-22.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1979-1983 年 都市別中央値 9.0 - 33.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 平均値 18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	平均値 1979-1983 21.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1999-2000 14.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1979-1983,1999-2000 17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

2. 短期曝露影響

EPA では、多くの時系列研究を取り上げ、PM₁₀、PM_{2.5}、PM_{10-2.5}の短期曝露と健康影響との関連性について、検討を行っている。

図 6 には、死亡の過剰リスクの予測値の分布を示し、図 7 には、Morbidity の過剰リスクの予測値の分布を示している。

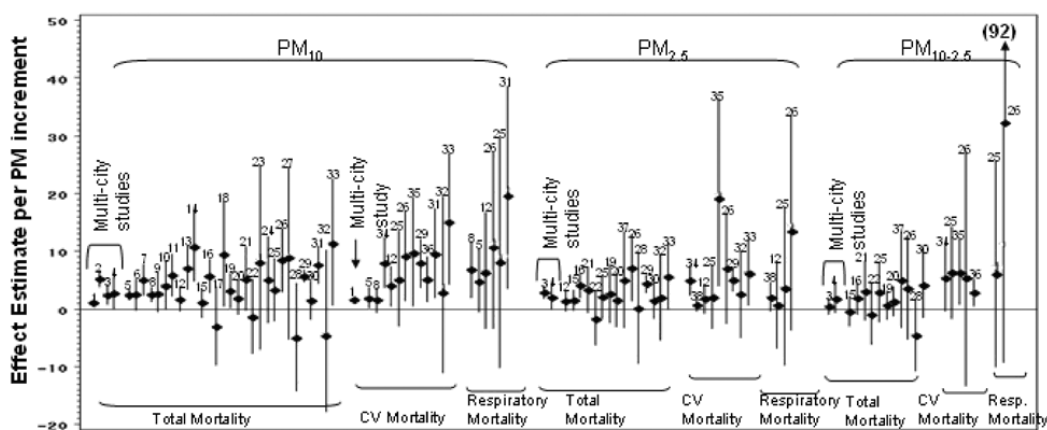


Figure 3-1. Excess risk estimates for total nonaccidental, cardiovascular, and respiratory mortality in multi-pollutant (in bold font below) and single-pollutant models for U.S. and Canadian studies. PM increments: 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for PM₁₀ and 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for PM_{2.5} and PM_{10-2.5}. Results presented from time-series studies that did not use GAM or were reanalyzed using GLM.

- | | | |
|---|---|--|
| 1. Dominici et al. (2003a), 90 U.S. cities | 14. Schwartz (2003b), Minneapolis | 27. Schwartz (2003b), Colorado Springs |
| 2. Schwartz (2003b), 10 U.S. cities | 15. Klemm and Mason (2003), St. Louis | 28. Klemm and Mason (2003), Topeka |
| 3. Klemm and Mason (2003), 6 U.S. cities | 16. Klemm and Mason (2003), Boston | 29. Tsai et al. (2000), Newark |
| 4. Burnett and Goldberg (2003), 8 Canadian cities | 17. Schwartz (2003b), Birmingham | 30. Klemm and Mason (2003), Steubenville |
| 5. Moolgavkar (2003), Cook County | 18. Schwartz (2003b), New Haven | 31. Pope et al. (1992), Utah Valley |
| 6. Kinney et al. (1995), Los Angeles | 19. Chock et al. (2000), Pittsburgh (< 75 y.o.) | 32. Tsai et al. (2000), Elizabeth |
| 7. Schwartz (2003b), Chicago | 20. Chock et al. (2000), Pittsburgh (75+ y.o.) | 33. Tsai et al. (2000), Camden |
| 8. Ito and Thurston (1996), Cook County | 21. Klemm and Mason (2003), Kingston-Harriman | 34. Lipfert et al. (2000), Philadelphia |
| 9. Schwartz (2003b), Pittsburgh | 22. Klemm and Mason (2003), Portage | 35. Mar et al. (2003), Phoenix |
| 10. Styer et al. (1995), Cook County | 23. Schwartz (2003b), Canton | 36. Ostro et al. (2003), Conchella Valley |
| 11. Schwartz (2003b), Detroit | 24. Schwartz (2003b), Spokane | 37. Klemm and Mason (2000), Atlanta |
| 12. Moolgavkar (2003), Los Angeles | 25. Ito (2003), Detroit | 38. Ostro et al. (1995), Southern California |
| 13. Schwartz (2003b), Seattle | 26. Fairley (2003), Santa Clara County | |

図 6 予測される非事故による全死亡、循環器疾患および呼吸器疾患による死亡に関する過剰リスクの予測値（グラフの Y 軸：Excess Risk Estimate）。米国およびカナダで実施された複合汚染物質モデルと単一汚染物質モデルを用いた疫学研究による。GAM を使用していないか、GLM を適用した再解析を行っている時系列研究の結果による。過剰リスクは、PM₁₀ の 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、PM_{2.5} と PM_{10-2.5} では 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対応した予測値である。バーは 95%信頼区間を示す。

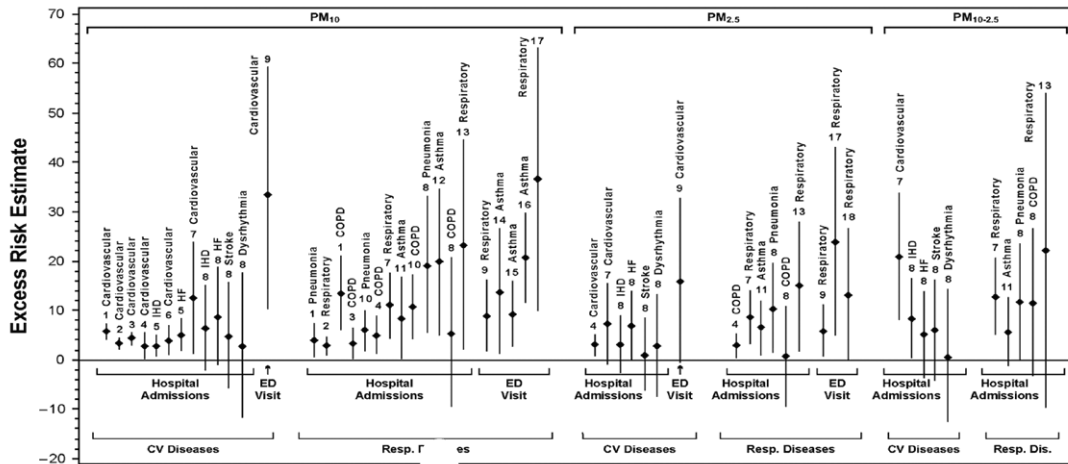


Figure 3-2. Excess risk estimates for hospital admissions and emergency department visits for cardiovascular and respiratory diseases in single-pollutant models from U.S. and Canadian studies, including aggregate results from one multicity study (as denoted in bold below). PM increments: 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for PM_{10} and 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for $\text{PM}_{2.5}$ and $\text{PM}_{10-2.5}$. Results presented from time-series studies that did not use GAM or were reanalyzed using GLM. PM effect size estimate (\pm 95% confidence intervals) are depicted for the studies listed below. (Source: CD Figure 9-5)

- | | | |
|--|--|--|
| 1. Zanobetti and Schwartz (2003)
U.S. 14 cities | 7. Burnett et al. (1997), Toronto | 13. Thurston et al. (1994), Toronto |
| 2. Linn et al. (2000), Los Angeles | 8. Ito (2003), Detroit | 14. Tolbert et al. (2000), Atlanta |
| 3. Moolgavkar (2003), Cook County | 9. Stieb et al. (2000), St. John | 15. Lipssett et al. (1997), Santa Clara County |
| 4. Moolgavkar (2003), Los Angeles | 10. Schwartz (1994), Detroit | 16. Choudhury et al. (1997), Montreal |
| 5. Schwartz and Morris (1995), Detroit | 11. Sheppard (2003), Seattle | 17. Delfino et al. (1997), Montreal |
| 6. Morris and Naumova (1998), Chicago | 12. Nauenberg and Basu (1999), Los Angeles | 18. Delfino et al. (1998), Montreal |

図 7 予測される循環器疾患および呼吸器疾患による入院・救急受診など morbidity に関する過剰リスクの予測値（グラフの Y 軸：Excess Risk Estimate）。米国およびカナダで実施された単一汚染物質モデルを用いた疫学研究による。単一都市研究と多都市研究を合わせている。GAM を適用していないか、GLM を適用した再解析を行っている時系列研究の結果による。過剰リスクは、 PM_{10} の $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $\text{PM}_{2.5}$ と $\text{PM}_{10-2.5}$ では $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対応した予測値である。バーは 95% 信頼区間を示す。

これらの短期曝露に関する疫学研究のうち、スタッフペーパーの 5 章の 5.3.1.1 において、年間 $\text{PM}_{2.5}$ 基準のレベル ($15\mu\text{g}/\text{m}^3$) を下回る長期平均濃度を有する地域で行われ、 $\text{PM}_{2.5}$ 曝露と死亡率との統計的に有意な関連性が認められた疫学研究であり、かつ、重量法による $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の測定が実施された研究として、3 つの疫学研究が挙げられている。これら 3 つの疫学研究の諸元について表 3 にまとめるとともに、その結果について以下に示す。

表 3 時系列研究の諸元比較

	カナダ 8 都市	フェニックス	サンタクララ郡
原著	Burnett ら (2000) Burnett と Goldberg (2003)	Mar ら (2000) Mar ら (2003)	Fairley (1999) Fairley (2003)
対象都市	モントリオール オタワ トロント ウィンザー ウィニペグ カルガリー エドモントン バンクーバー (全てカナダ)	アリゾナ州フェニックス (米国)	カリフォルニア州 Santa Clara County (米国)
エンドポイント	全死亡(非外因性)	全死亡(非外因性) 心血管系疾患死亡	全死亡(非外因性) 心血管系疾患死亡 呼吸器系疾患死亡
対象者数 (都市人口)	8,696,698 人(1991 年)	フェニックス市人口： 約 100 万人 65 歳超の人口比率 9.7%	記載なし
死亡者数	19.18 人/日	全死亡：9,276 人 心血管系：4,182 人	全死亡：58,440 人 心血管系：25,395 人 呼吸器系：7,180 人
死亡データ取 得方法	国勢調査区域の記録か ら各都市居住・死亡者を 抽出	死亡証明からフェニックス 市内大気汚染測定局近傍の 居住者を抽出	California Department of Health Services の記録から 郡内居住・死亡者を抽出
年齢 その他属性	記載なし (死亡年齢等、 属性による抽出なし)	65-100 歳(死亡年齢) その他記載なし	記載なし (死亡年齢等、属性 による抽出なし)
調査期間	1986-1996 年	1995~1997 年	1989-1996 年 (PM _{2.5} データは 1990 以降)
調査期間の長 さ	11 年(4,018 日)	3 年	8 年(2,922 日) (PM _{2.5} データは 7 年)
PM _{2.5} 濃度分 布	平均値：13.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 都市毎の平均値範囲： 9.5~17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	DFPSS 平均値：12.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 濃度範囲：2~39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ TEOM 平均値：13.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 濃度範囲：0~42 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	平均値 13.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 年平均値範囲： 9.5~18.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 98 パーセンタイル値範囲： 25~88 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

2.1. カナダ 8 都市研究の主な結果

オリジナル研究(Burnett ら (2000))では、死亡と最も関連が強いのは当日または前日の濃度であること、PM_{2.5} は PM_{10-2.5} よりも死亡との関連が強いことが示された。前日の PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加当たりの全死亡の相対リスク増加は 1.03 倍(95%CI: 1.01, 1.05)、PM_{2.5}、PM_{10-2.5}、4 種のガス状汚染物質を含む複数汚染物質モデルでは 1.02 倍(95%CI: 1.01, 1.03)

であった。

収束条件を厳密化した GAM モデル、GLM モデルを用いた再解析 (Burnett と Goldberg (2003)) の結果もオリジナル研究と同様の傾向を示し、PM_{2.5} 曝露に関連した死亡率の有意な増加が認められた。

2.2. 米国アリゾナ州フェニックスにおける研究の主な結果

オリジナル研究(Marら (2000))では、全死亡はCO およびNO₂ と有意な関係があり、SO₂、PM₁₀、PM_{10-2.5}とは弱い関連性が認められた。心血管系疾患死亡については、CO、NO₂、SO₂、PM_{2.5}、PM₁₀、PM_{10-2.5}、およびPM_{2.5}の成分EC との関係が認められた。

主成分回帰に基づく検討では燃焼関連の汚染物質および二次生成粒子(硫酸塩)が心血管系疾患死亡と関係していたと報告している。

収束条件を厳密化したGAMモデル、GLMモデルを用いた再解析(Marら (2003))でも同様な傾向であったと報告されている。

2.3. 米国カリフォルニア州サンタクララ郡における研究における主な結果

GAM モデルを用いたオリジナル研究(Fairley (1999))では、日死亡と強い関連を示したのは、PM_{2.5} の 25μg/cm³ 増加あたり 1.08 倍、硝酸塩 25μg/cm³ 増加あたり 1.24 倍 (ラグなし) で、CO、NO₂、オゾン、PM_{2.5}、硝酸塩の複数汚染物質モデルでは、各々1.12 倍、1.31 倍の死亡増加であったと報告している。呼吸器系疾患死亡は CO、硫酸塩と、心血管系疾患死亡は PM₁₀、CO、硝酸塩と有意な関連を示した。

収束条件を厳密化した GAM モデル、GLM モデル を用いた再解析(Fairley (2003))では、オリジナルの結果と違いは見られなかった。

参考文献

- Burnett, R.T., Brook, J., Dann, T., Delocla, C., Philips, O., Cakmak, S., Vincent, R., Goldberg, M.S. & Krewski, D. (2000) Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhalation Toxicology*, 12 Suppl 4, 15-39.
- Burnett, R.T. & Goldberg, M.S. (2003) Size-Fractionated Particulate Mass and Daily Mortality in Eight Canadian Cities. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 85-89. Health Effects Institute: Boston MA.
- Dockery, D.W., Pope, C.A., 3rd, Xu, X., Spengler, J.D., Ware, J.H., Fay, M.E., Ferris, B.G., Jr. & Speizer, F.E. (1993) An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New England Journal of Medicine*, 329, 1753-1759.
- Eftim, S.E., Samet, J.M., Janes, H., McDermott, A. & Dominici, F. (2008) Fine particulate matter and mortality: a comparison of the six cities and American Cancer Society cohorts with a medicare cohort. *Epidemiology*, 19, 209-216.
- Fairley, D. (1999) Daily mortality and air pollution in Santa Clara County, California: 1989-1996. *Environmental Health Perspectives*, 107, 637-641.
- Fairley, D. (2003) Mortality and Air Pollution for Santa Clara County, California, 1989-1996. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 97-106. Health Effects Institute: Boston MA.
- Jerrett, M., Burnett, R.T., Ma, R., Pope, C.A., 3rd, Krewski, D., Newbold, K.B., Thurston, G., Shi, Y., Finkelstein, N., Calle, E.E. & Thun, M.J. (2005) Spatial analysis of air pollution and mortality in Los Angeles. *Epidemiology*, 16, 727-736.
- Krewski, D., Burnett, R.T., Goldberg, M., Hoover, K., Siemiatycki, J., Abrahamowicz, M., Villeneuve, P.J. & White, W. (2005a) Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, part II: sensitivity analysis. *Inhalation Toxicology*, 17, 343-353.
- Krewski, D., Burnett, R.T., Goldberg, M., Hoover, K., Siemiatycki, J., Abrahamowicz, M. & White, W. (2005b) Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, part I: validation and replication. *Inhalation Toxicology*, 17, 335-342.

- Krewski, D., Burnett, R.T., Goldberg, M.S., Hoover, K., Siemiatycki, J., Jerrett, M., Abrahamowicz, M. & White, W.H. (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., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (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, 667-672.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Koenig, J.Q. & Larson, T.V. (2000) Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environmental Health Perspectives*, 108, 347-353.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Larson, T.V., Wilson, W.E. & Koenig, J.Q. (2003) Air Pollution and Cardiovascular Mortality in Phoenix, 1995-1997. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 177-182. Health Effects Institute: Boston MA.
- Pope, C.A., 3rd, Burnett, R.T., Thun, M.J., Calle, E.E., Krewski, D., Ito, K. & Thurston, G.D. (2002) Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, 287, 1132-1141.
- Pope, C.A., 3rd, Thun, M.J., Namboodiri, M.M., Dockery, D.W., Evans, J.S., Speizer, F.E. & Heath, C.W., Jr. (1995) Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151, 669-674.
- Schwartz, J., Coull, B., Laden, F. & Ryan, L. (2008) The effect of dose and timing of dose on the association between airborne particles and survival. *Environmental Health Perspectives*, 116, 64-69.
- U.S.EPA. (2006) Expanded Expert Judgment Assessment of the Concentration-Response Relationship Between PM_{2.5} Exposure and Mortality.
- Villeneuve, P.J., Goldberg, M.S., Krewski, D., Burnett, R.T. & Chen, Y. (2002) Fine particulate air pollution and all-cause mortality within the Harvard Six-Cities Study: variations in risk by period of exposure. *Annals of Epidemiology*, 12, 568-576.

主要コホート研究における死亡の相対リスクの比較

研究	PM 指標	単位	対象	全死亡		循環器・呼吸器系死亡			循環器系死亡			呼吸器系死亡			肺がん死亡		PM 以外の 検討対象 汚染物質 ***	調整 変数 ****	研究における平 均濃度 (範囲) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	曝露量評価			
				RR	95%CI	RR	95%CI	RR	95%CI	RR	95%CI	RR	95%CI	RR	95%CI								
					下限	上限		下限	上限		下限	上限		下限	上限								
6 都市	PM _{2.5}	25	25~74 歳白人 米国東部 6 都 市	1.36	1.11	1.68	1.51	1.16	2.00						1.51	0.75	3.09	a	A	NR* (11-30)	各都市の測定局の データを割り当て		
	PM _{15/10}	50		1.51	1.16	2.00														NR* (18-47)			
6 都市再解析	PM _{15/10}	50		1.54	1.16	1.45	1.58	1.08	2.36						1.39	0.49	3.99			NR* (18-47)			
6 都市拡張	PM _{2.5}	25		1.45	1.18	1.78				1.85	1.36	2.49	1.21	0.55	2.71	1.82	0.90	3.71			NR*(10.2-22)		
ACS	PM _{2.5}	25	30 歳以上 全米	1.17	1.09	1.26	1.33	1.18	1.48						1.03	0.80	1.33	b	B	20(10-34)	大都市圏単位に測 定局データを割り 当て		
ACS 再解析	PM _{15/10}	50		1.11	1.02	1.20	1.19	1.08	1.33						1.02	0.81	1.30			59(34-101)			
	PM _{15-2.5}	25		1.01	0.97	1.06	1.01	0.95	1.08						0.97	0.83	1.13			7(9-42)			
ACS 拡張	PM _{2.5}	25		1.16	1.04	1.30	1.25	1.08	1.45						1.37	1.11	1.68	c	C	18(7.5-30)			
ACS LA	PM _{2.5}	25	ACS コホートの うち、ロサン ゼルス居住者	1.48	1.13	1.93	1.33	0.93	1.93	2.28	1.33	3.94			2.49	0.95	6.47	k	K	(9.0-27.1)	LA のモニタリン グサイト測定値を 用いた補間値		
AHSMOG	PM _{2.5}	25	米国カリフォル ニアセブンス ステイアドベ ンティスト 非喫煙男性	1.23	0.94	1.61							1.68	0.93	2.99	2.28	0.55	9.88	d	D	32(17-45)	PM2.5 は 11 の空 港の視程から推 計。その他は ZIP コード単位に最近 隣の測定局デー タを割り当て	
	PM _{10-2.5}	25		1.14	0.81	1.61							1.58	0.71	3.44	1.78	0.30	10.38			27(4-484)		
VA	PM _{2.5}	25	退役軍人男性 全米	0.77	0.67	0.88												e	E	24(6-42)	郡単位に測定デー タの割当		
	PM _{2.5}	25		1.33	1.10	1.58															14.6		
	PM _{10-2.5}	25		1.18	1.03	1.33																16	
WHI	PM _{2.5}	25	50~79 歳閉経 後女性 全米都市域				4.11	1.75	9.59									f	F	13.5(3.4-28.3)	ZIP コード単位に 最近隣の測定局デ ータを割り当て		
Norway	PM _{2.5}	四分位**	男性 51-70 歳	1.00	1.00	1.00												g	G	15(7-22)	オスロ市内 470 区 域単位に大気モデ ルで推計		
Norway	PM _{2.5}	四分位**	男性 71-90 歳	2.49	2.00	3.14																	
Norway	PM _{2.5}	四分位**	女性 51-70 歳	1.51	1.27	1.78																	
Norway	PM _{2.5}	四分位**	女性 71-90 歳	2.36	1.82	3.09																	
日本	PM _{2.5} ****	25	40 歳以上 宮城、愛知、大 阪の各 2 地区、 計 6 地区	0.87	0.81	0.94	0.68	0.61	0.76						1.83	1.30	2.57	h	H	25(15-38)	各地区の測定局の データを割り当て		
NLCS-Air	PM _{2.5}	25	オランダ	1.16	0.92	1.45				1.10	0.76	1.61	1.18	0.48	2.85	1.16	0.61	2.24	i	I	28.3(23.0-36.8)	ACN コードから 住所を識別し割当	
	BS		55-69 歳の 男女	1.13	1.00	1.30				1.10	0.87	1.36	1.64	0.98	2.76	1.08	0.73	1.58					
Medicare	PM _{2.5}	25	米国 6 都市研 究と同一地点 65 歳以上 全米 ACS 研 究と同一地点 65 歳以上	1.60	1.41	1.82												j	J	14.1(9.1-19.1)	群単位に測定デー タの割当		
				1.29	1.23	1.36																13.6(6.0-25.1)	

*報告なし

**最低四分位階級 (6.6-11.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) に対する最高四分位階級 (18.4-22.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) のリスク

***PM 以外の検討対象汚染物質

****SPM 濃度に基づいて換算 (PM_{2.5}=0.7*SPM)a: 粗大粒子、硫酸塩、SO₂、NO₂、O₃、粒子酸性度

b: 硫酸塩

c: 硫酸塩、TSP、SO₂、NO₂、CO、O₃d: O₃、SO₂、NO₂、硫酸塩e: TSP、PM₁₀、CO、O₃、NO₂f: PM₁₀、SO₂、NO₂、CO、O₃g: PM₁₀、NO₂h: NO₂、Oxi: BS、NO₂、SO₂

j: 記述なし

k: O₃

****調整変数

A: 年齢、性、喫煙、教育、BMI

B: 年齢、性、人種、喫煙、受動喫煙、BMI、飲酒、教育、職業

C: 年齢、性、人種、喫煙、受動喫煙、BMI、飲酒、教育、職業、婚姻、食物摂取

D: 年齢、教育、過去喫煙年数、高血圧既往、運動

E: 年齢、喫煙、教育、人種、貧困、身長、収縮期・拡張期血圧、BMI

F: 年齢、人種、教育、収入、喫煙、収縮期血圧、BMI、糖尿病、高血圧、

高コレステロール血症の既往

G: 職業、教育 (性、年齢で層別解析)

H: 年齢、喫煙状況、職業、野菜摂取、果物摂取、BMI、飲酒、及び健康保険の種類

I: 年齢、性、喫煙状況、地域の社会経済環境を示す指標 (高収入・低収入の比率)

J: 年齢、性

K: ライフスタイル、食事、人口統計、職業、教育、喫煙など 44 の個人レベルの交絡因子