

## 微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会 報告書(案)

1.	目的及び背景 .....	1
2.	基礎的な考え方 .....	3
2.1.	微小粒子状物質の健康影響について .....	3
2.2.	これまでの環境目標値設定の考え方 .....	3
2.3.	微小粒子状物質の環境目標値設定の考え方 .....	4
2.4.	考慮すべきエンドポイント .....	6
2.5.	短期曝露影響と長期曝露影響 .....	11
3.	解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方 .....	13
3.1.	優先すべき疫学研究手法 .....	13
3.2.	疫学知見の不確実性 .....	15
3.2.1.	曝露評価 .....	16
3.2.2.	統計モデルの相違 .....	16
3.2.3.	共存大気汚染物質及びその他の因子による交絡と影響修飾 ..	17
3.2.4.	曝露と健康影響の時間構造 .....	17
3.3.	定量評価の対象とすべき疫学研究 .....	18
3.4.	国内の疫学知見と国外の疫学知見の取扱い .....	19
4.	定量的解析手法 .....	21
4.1.	定量的解析手法について .....	21
4.2.	国外の定量的解析手法 .....	22
4.2.1.	疫学知見に基づく影響度評価手法の概要 .....	22
4.2.2.	リスク削減予測に基づく影響度評価手法の概要 .....	26
4.3.	疫学知見に基づく影響度評価における解析手法とその不確実性 ..	28
4.3.1.	長期曝露影響 .....	28
4.3.2.	短期曝露影響 .....	30
4.4.	実施可能な定量的解析手法の考察 .....	32
4.4.1.	長期曝露影響 .....	33
4.4.2.	短期曝露影響 .....	33
5.	まとめ .....	35

## 1. 目的及び背景

我が国では、粒子状物質に関する取組みとして、大気中に比較的長く浮遊し、呼吸器系に吸入される粒径  $10\mu\text{m}$  以下の粒子を浮遊粒子状物質と定義して昭和 48 年に環境基準を定め、総合的な大気環境保全施策を進めてきた。近年、これらの浮遊粒子状物質の中でも粒径  $2.5\mu\text{m}$  以下の微小粒子状物質(いわゆる  $\text{PM}_{2.5}$ )が、呼吸器系の奥深くまで入りやすいこと、粒子表面に様々な有害な成分が吸収・吸着されていること等から健康への影響が懸念されるようになり、欧米においては、浮遊粒子状物質に加えて、このような微小粒子状物質の環境目標値を設定する動きが生じた。米国では微小粒子状物質の大気環境基準が 1997 年に設定された後、2006 年 9 月に基準の改定が行われた。WHO(世界保健機関)では微小粒子状物質の環境目標値に関するガイドライン 2005 年版(WHO,2006, 以下「WHO 大気質ガイドライン」という)を 2006 年 10 月に公表した。また、EUにおいても、2008 年 6 月に  $\text{PM}_{2.5}$  の限界値に関するEU指令が公布された。

一方、我が国においても、これらの動向を踏まえ、環境省では、平成 11 年度(1999 年度)より「微小粒子状物質曝露影響調査研究」を開始し、平成 19 年 7 月にその成果をとりまとめ公表した(環境省, 2007)。さらに、微小粒子状物質( $\text{PM}_{2.5}$ )に係る健康影響を評価する「微小粒子状物質健康影響評価検討会」を平成 19 年 5 月から開催し、国内の調査研究結果やその他の国内外の科学的知見を踏まえ、平成 20 年 4 月に検討結果が、「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」(環境省, 2008)としてとりまとめられた。

上記報告書では、従前から認められている粒子状物質の呼吸器系への影響がみられるとともに、新たに微小粒子状物質による循環器系や肺がんの健康影響もみられ、総体として一定の影響を与えていることが示された。また、微小粒子状物質の測定精度の改善や生成機構等の情報整理といった課題とともに、環境目標値設定のための定量的リスク評価に係る手法については十分に検討をすべきとされた。

これを受け、微小粒子状物質の定量的なリスク評価手法について審議するため、平成 20 年 6 月、中央環境審議会大気環境部会に本専門委員会が新たに設置され、微

小粒子状物質に係る定量的リスク評価手法に関する専門的事項を調査審議することとされた。

専門委員会では、各国機関より公表されている資料や、平成 20 年 7 月から 8 月にかけて実施された WHO、EPA 及びカリフォルニア州 EPA への加藤委員、武林委員及び新田委員による現地調査結果を踏まえ、これらの機関のリスク評価手法の分析・整理を行った。さらに、短期及び長期曝露に関する国内外の疫学知見の情報も踏まえて、リスク評価手法に係る基礎的な考え方、解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方、定量的解析手法について、審議を重ね、その成果をとりまとめたのでここに報告する。

## 2. 基礎的な考え方

### 2.1. 微小粒子状物質の健康影響について

微小粒子状物質の健康影響に関して、微小粒子状物質健康影響評価検討会において、国内外の疫学知見や毒性学知見を踏まえ、微小粒子状物質の呼吸器系や循環器系等への健康影響に関する評価を行ってきた。また、健康影響の評価に関連して、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評価を行った。

疫学知見の評価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、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。疫学知見に基づく微小粒子状物質への曝露と健康影響との関連性については、共存大気汚染物質の影響等、多くの不確実性が存在すると考えられるものの、信頼性の高い調査に着目すると、短期曝露及び長期曝露と循環器系・呼吸器系死亡、肺がん死亡及びその他の健康影響との関連に関する疫学的証拠には一貫性がみられることから、これらの健康影響の原因の一つとなりうると結論されている。また、これらの疫学知見の評価と生物学的妥当性や整合性の検討結果とを統合して評価を行っており、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ているとしている。

これらの疫学知見において示される健康影響について、大気中粒子状物質の曝露に関して観察される相対リスクは他の曝露要因・リスク要因と比較して必ずしも大きくはない。しかし、大気汚染による曝露は、人の嗜好や生活パターンによらず全ての者に健康影響を及ぼしうるものであって、避けることが困難であるという特性を持つことから、公衆衛生の観点からは微小粒子状物質による健康影響を軽視することはできない。このため、微小粒子状物質に関する様々な影響について、さらに定量的な評価に関する考察を進める必要があるとされた。

### 2.2. これまでの環境目標値設定の考え方

我が国において、二酸化いおうや二酸化窒素等の環境基準は、得られた科学的知

見に基づき、各物質の人への影響の特性を考慮し、我が国における大気汚染の実態等を踏まえて、これらの物質による大気汚染が人の健康に好ましからざる影響を与えることのないように設定されたものである。具体的には、一般集団を対象とした疫学研究に基づく知見によって、その物質の曝露量と健康影響との曝露量－反応関係を把握するとともに、毒性学の知見による用量－効果関係も踏まえて総合的に判断し、地域の人口集団の健康を適切に保護することを考慮して人の健康を保護する上で維持されることが望ましい大気環境濃度として示された目標値(以下「環境目標値」という。)が定められている。

一方、有害大気汚染物質については、継続的に摂取される場合にはヒトの健康を損なうおそれがあるものであることから、長期的曝露による有害影響を将来にわたって未然に防止することが求められる。この物質の中には、閾値(その曝露量では影響が生じないとされる値)がある物質と閾値がない物質があり、これらの性質に応じた手法によって環境目標値を設定することとしている。閾値のある物質については、物質の有害性に関する各種の知見からヒトに対して影響を起ささない最大の量(最大無毒性量)を求め、さらに不確実係数を考慮して環境目標値の目安としている。また、閾値のない物質については、国民の健康に影響を及ぼすおそれ(健康リスク)が十分低い場合は実質的に安全とみなすことができるとして、そのリスクレベルに対応する曝露量が環境目標値の目安として用いられている。

### 2.3. 微小粒子状物質の環境目標値設定の考え方

一般に、環境目標値の目安となる数値は、当該物質の濃度がその水準以下であれば、その曝露により好ましからざる健康影響が起らないことを目安として設定されるものである。具体的には、健康影響の重篤度の観点から、好ましからざる健康影響の種類(エンドポイント)を定め、さらにその健康影響と曝露濃度との関係を明らかにすることによって、健康影響が起らない濃度水準を見出すことができる。

このような閾値の概念について、これまでは主として毒性学における NOAEL(No Observed Adverse Effect Level、無毒性量)の考え方を疫学研究による知見に当てはめて解釈されてきたと考えられる。毒性学においてはNOAEL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には困難が多い。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個人の集まりである集団においては個々の閾値は幅広く分布し、集団における閾値を見出すことが困難になる。さらに、曝露評価における種々の誤差の存在と、特に低濃度領域での健康リスクの推定誤差が大きくなること等が閾値の検出をより困難にする。そのため、曝露量－反応関係に関して、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、疫学データに対する適合度に意味ある差を見いだすことは一般に困難である。微小粒子状物質について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もあり、疫学知見に基づく評価において、集団における微小粒子状物質への短期的、長期的曝露に対する影響に閾値の存在を明らかにすることはさらに難しい。このため、微小粒子状物質の濃度が低い環境下においてもいくらかの残存リスクがある可能性は否定できない。

微小粒子状物質の健康影響の現れ方は、現下の大気環境において、個人の健康への作用として日常的に臨床の場で観察されるものではなく、比較的小さな相対リスクが幅広い地域において疫学的に観察されるものと言える。

WHO 大気質ガイドラインにおいては、微小粒子状物質の大気中濃度を、そのバックグラウンド濃度まで低減しない限り、いかなる濃度の基準を設定しても、いくらかの残存リスクがありうるとしている（なお、ここで示される残存リスクは人為発生源からの汚染によるものに限定していると解される）。そのため、健康への悪影響に対する完全な保護を導くことはできないことから、基準設定プロセスでは地域的な制限、能力、公衆衛生の優先性を考慮したうえで可能な限り低い濃度にすることを目標としている。

米国 EPA においては、短期曝露及び長期曝露の知見によって微小粒子状物質の閾値を検出することは困難であると認識している。疫学知見の不確実性も考慮すれば、基準をゼロリスクレベルに設定するのではなく、疫学知見に基づく曝露量－反応関係から健康影響が生じることが確からしい濃度水準を見出し、そこから適切な安全幅をもって公衆衛生を保護できる基準値を設定している。

我が国においては、大気汚染が人の健康に好ましくからざる影響を与えることのないように、微小粒子状物質の健康リスクに関する現状を踏まえた手法を採用することが考えられる。当面、現下の大気環境においてみられる一般地域集団における健康影響を低減していくという公衆衛生の観点を考慮し、疫学知見に基づく曝露量－反応関係から健康影響を生じることが確からしいとされる濃度水準を見出し、それを微小粒子状物質の環境目標値の目安となる数値を検討する際の出発点にするのが適当であると考えられる。また、検討にあたっては、毒性学の知見も踏まえた健康影響メカニズムも含めた統合的な評価が必要である。

一般人口集団の中には、大気汚染物質への曝露によって影響を受ける可能性が、平均的な集団に比べてより高い集団が存在すると考えられる。感受性(susceptibility)は遺伝的素因のような先天的因子と年齢、ある種の疾患等の後天的因子によって生ずるものであり、微小粒子状物質についても高感受性者が存在すると考えられる。また、この集団とは別に、高曝露を受けやすいことや社会経済的状態等も含めて脆弱性(vulnerability)という概念でとらえられる集団が存在すると考えられる。公衆衛生の観点からは、大気汚染物質の影響に対してより敏感であり、またより大きな健康リスクを生じうると考えられる高感受性者や脆弱性を有する者(以下、「脆弱者」という。)の健康影響にも慎重に配慮することが必要である。

微小粒子状物質の環境目標値を設定するにあたって、閾値の有無を明らかにすることができない状況においても、高感受性者・脆弱者を対象とした疫学知見あるいは高感受性者・脆弱者が含まれる一般的な人口集団を対象とした疫学知見に基づいて、微小粒子状物質の健康影響が生じうる濃度水準を見だし、これを出発点にすることによって、多くの高感受性者・脆弱者を保護する環境目標値を検討することができると考えられる。

#### 2.4. 考慮すべきエンドポイント

米国議会文書(1972)<sup>1)</sup>は環境汚染物質への曝露に起因する健康影響の重篤度を医学・生物学的反応の観点から、概念的に 5 段階からなる図1に示すようないわゆる

<sup>1)</sup>吉田克己:窒素酸化物の人体影響評価、「新しい疫学の方法論(重松逸造編、ソフトサイエンス社)、1979」p177 より引用

健康ピラミッドに示し、「疾病の前兆である生理機能的変化」以上の反応を健康に対する好ましからざる影響としている。後述する我が国の二酸化窒素の環境基準設定においては、同様な医学・生物学的反応の観点から大気汚染の影響を 6 段階に分け、影響の可逆性が明らかでないか、あるいは生体の恒常性の保持の破綻、疾病への発展について明らかではない段階のものを、「健康からの偏り」と定義して、健康影響評価の対象とした。一般に、曝露と健康影響の間には曝露量の増加に伴って健康影響の重篤度が増すという曝露量－効果関係がある。一方、一般に同じ曝露量においては、健康影響の重篤度とその発生頻度は負の相関関係(程度の軽い健康影響の発生頻度は高く、より程度の重い健康影響の発生頻度は低い)にあると考えられる。

一般に、疫学調査で具体的に使用され、また解析の対象となる健康影響エンドポイントには医学・生物学的反応に加えて、医療機関への入院・受診等の受療行動が含まれる。事実、WHO 大気質ガイドラインは、大気汚染に関連する健康影響を表 1 のようにまとめており、短期曝露および長期曝露に関係する幅広いエンドポイントを取り上げている。

これら各エンドポイントが上記の医学・生物学的な各反応とどのように対応するかは、特に重篤度の小さいエンドポイントにおいては必ずしも容易ではなく、当面は具体的、個別的にエンドポイントを論じるときにその対応を考慮するのが実際的と考える。

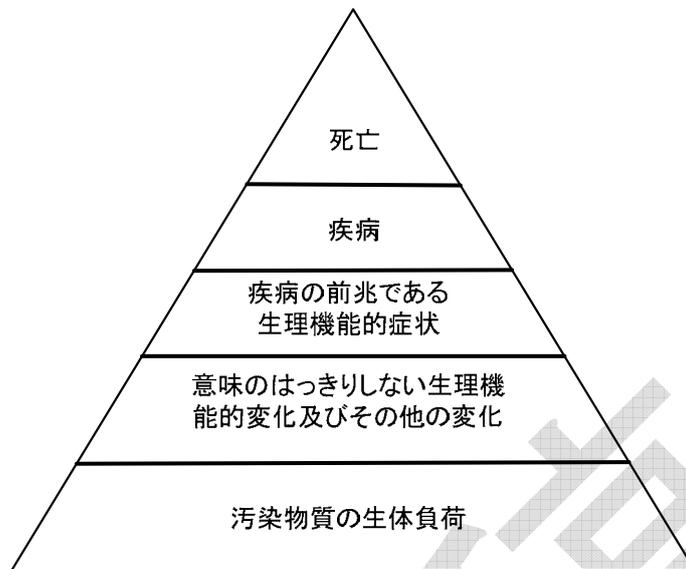


図 1. 健康ピラミッドの概念図

表 1 大気汚染に関連する健康影響

<p><b>短期曝露による影響</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 日死亡(早期死亡)</li> <li>・ 呼吸器系および循環器系疾患による入院</li> <li>・ 呼吸器系および循環器系疾患による救急外来受診</li> <li>・ 呼吸器系および循環器系疾患による一次医療機関受診</li> <li>・ 呼吸器系および循環器系疾患治療薬の使用</li> <li>・ 日常活動制限日数</li> <li>・ 仕事欠勤</li> <li>・ 学校欠席</li> <li>・ 急性症状(喘鳴、咳、痰、呼吸器感染)</li> <li>・ 生理学的変化(呼吸機能等)</li> </ul>
<p><b>長期曝露による影響</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 呼吸器系および循環器系疾患による死亡</li> <li>・ 慢性呼吸器疾患発病率および有病率(喘息、COPD、慢性的病理学的変化)</li> <li>・ 生理機能の慢性的変化</li> <li>・ 肺がん</li> <li>・ 慢性循環器系疾患</li> <li>・ 胎内成長制限(低出生体重、胎内発育遅延、在胎週数短縮)</li> </ul>

(出典：WHO, 2006)

我が国において、二酸化窒素や二酸化いおう等の環境基準が定められている物質に関して、当該物質の環境目標値に資する定量評価の考察が行われているが、それぞれの物質ごとに科学的知見の評価において重視したエンドポイントは異なっている

る。

二酸化いおうや浮遊粒子状物質では慢性気管支炎あるいは閉塞性肺疾患の有症率の増加等の呼吸器症状に関する科学的知見に着目するとともに死亡数の増加に関する科学的知見も含めて考察されている。

光化学オキシダントについては眼及び呼吸器の刺激症状をはじめとする短期曝露の影響に関する科学的知見に着目して考察されている。

二酸化窒素では、呼吸器症状や機能変化の疫学知見や動物実験やヒト志願者に関する呼吸器の反応に関する知見を基に、「観察された影響の可逆性が明らかでないか、あるいは生体の恒常性の保持の破綻、疾病への発展について明らかでない段階」と定義される「健康状態からの偏り」にも留意して考察されている。

微小粒子状物質の環境目標値の検討過程においても、微小粒子状物質への曝露と種々のエンドポイントとの関連性に関する疫学知見や毒性学の知見も踏まえた健康影響メカニズムも含めた総合的かつ包括的な評価に基づき、様々な重篤度の健康影響の中から、考慮するエンドポイントを選択するべきであると考えられる。

WHO 大気質ガイドラインでは、粒子状物質の疫学研究において選択されたエンドポイントを表 2 のようにまとめている。また、米国 EPA が大気環境基準設定過程で検討対象としたエンドポイントもこの中に含まれている(U.S.EPA, 2005b)。

表 2 WHO 大気質ガイドライン(WHO, 2006)において粒子状物質の疫学研究で選択されたエンドポイント

Mortality	全死亡 死因別死亡
Morbidity	入院 受診
Cardiovascular	虚血性イベント 不整脈 心血管系イベント 心拍変動
Disease status	症状 肺機能 治療薬使用

疫学知見の定量評価の過程において、考慮すべきエンドポイントが複数存在しうる

場合には、それぞれについて、微小粒子状物質への曝露量－反応関係を推定して、影響が確からしい濃度水準を示し環境目標値の目安となる数値を見出すことが適当である。特定のエンドポイントを重視する場合においても、他のエンドポイントに関する影響が確からしい濃度水準を参考情報として活用することも考えられる。

なお、より重篤度の低い健康影響は、重篤度の高い健康影響と比較して、より早期の、または低濃度における変化として現れると想定される。しかし、疫学研究において、常に軽度の健康影響が、重度の健康影響より早期に、または低濃度で検出できるとは限らないことにも留意する必要がある。これは、疫学研究の実施可能性やエンドポイントを評価する手法の精度等にも関連すると推察される。

最終的には、それぞれのエンドポイントに関する疫学知見の信頼性や、毒性学知見等から機序が説明可能なものか等の観点も加えて、総合的に判断し、重視すべきエンドポイントを選択すべきである。具体的には、まず曝露と影響との関連性に関する疫学的因果関係について検討する。これについては従来から用いられてきた Hill (1965) が提示したいくつかの観点(関連性の強さ、一貫性、時間的關係、自然の実験等)について疫学知見に基づく評価を行う。その上で、毒性学知見を加えて Hill の示した観点のうち整合性及び生物学的妥当性についても総合的に検討して、疫学的因果関係に関する証拠の程度を評価して、疫学的因果関係を示している可能性が高いと考えられるエンドポイントを選択する。

なお、疫学的因果関係の判断については、「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」(環境省、2008)において検討が行われており、現時点での疫学知見および毒性学知見を総合的に判断して、「循環器系及び呼吸器系疾患による死亡、肺がん死亡及びその他の健康影響の原因の一つとなりうることを示された。」とされている。WHO 大気質ガイドラインや米国等における大気環境目標値の設定においても死亡に関する疫学知見が最も重視されており、同様な評価に基づくものと考えられる。疫学知見の統計学的な検出力の強さの観点、「死亡」の指標としての重篤度や客観性、定量評価に係る濃度－反応関係の作成の観点をも加味して判断すると、「死亡」は最も考慮すべきエンドポイントであると考えられる。一方、死亡以外のエンドポイントに関する疫学知見も数多くあり、これらのエンドポイントに関する考察も行い、適切な健康影

響の種類と曝露量－反応関係を推定することが妥当である。

## 2.5. 短期曝露影響と長期曝露影響

一般に、大気汚染の曝露による健康影響は、比較的濃度の高い大気汚染物質への短期曝露による健康影響と低濃度の長期曝露による健康影響に分けられる。長期曝露ではより低濃度で慢性影響が起これ、短期曝露ではより高濃度で急性影響が起これと考えられる場合には、それぞれの健康影響について環境目標値の目安となる数値を選択することが妥当であると考えられる。したがって、このような曝露期間による健康影響の発生に質的な差があるかどうかを、科学的知見に基づき評価することが重要である。

長期曝露に関する疫学研究は、様々な交絡因子を調整した上で、大気汚染への曝露の累積による影響を見ることができる。死亡の増加を対象として評価した場合には、短期曝露の影響も包含して評価できる。短期曝露に関する疫学研究は、豊富な複数都市調査やパネル研究の知見を組合せることで、都市ごとに日単位の短期的な大気汚染濃度の変動と健康影響の関係を見ることができる。

なお、地域における微小粒子状物質の長期平均濃度(年平均値等)と短期平均濃度(日平均値等)の高濃度出現頻度の間には統計的な関連性が観察される。さらに、疫学知見のエンドポイントの内容や確からしさが、長期影響に関するものと短期影響に関するものとは異なる場合も想定される。したがって、これらの点を勘案して、長期影響と短期影響のいずれかに重点を置き、他方は補完的な位置づけにすることも考慮することが考えられる。また、これらの検討と併せて、環境目標値として短期曝露影響と長期曝露影響のそれぞれについて、濃度測定データから平均値を算出する時間間隔・期間である平均化時間を検討する必要がある。

「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」では、「PM<sub>2.5</sub> への短期曝露と死亡及びその他の健康影響指標、並びに PM<sub>2.5</sub> への長期曝露と循環器系・呼吸器系疾患死亡、及び呼吸器系健康影響指標に関する知見を総合的に評価したところ、長期曝露と呼吸器症状に関して関連性の強さに関する評価は困難であったが、PM<sub>2.5</sub> への曝露と健康影響指標との関連性には相応の疫学的証拠があることが認められた。

これらの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。」と短期曝露と長期曝露による死亡リスクの増加に関する健康影響について言及している。この例で示すように健康影響の現れ方が同一であっても、それぞれの健康影響の発生に質的な差がある可能性があるならば、短期曝露に係る環境目標値と長期曝露に係る環境目標値の両者を設定することには、それぞれ意味がある。

### 3. 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方

#### 3.1. 優先すべき疫学研究手法

「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」に示されているとおり、大気汚染物質への曝露による健康影響を評価するための疫学研究では生態学的研究、時系列研究、パネル研究、コホート研究、ケースコントロール研究、ケースクロスオーバー研究及び介入研究等、種々の手法が適用されている。また、これらの手法の変法も様々なものが提案されている。これらの手法はひとつの観点で分類されているものではないため、ある研究で採用された調査研究手法が複数の疫学研究手法に分類されることもあり得る。また、大気汚染疫学研究では同一のエンドポイント(例えば、死亡)であっても、通常は短期影響の評価を主眼としたものと長期影響の評価を主眼としたものの二つに分けられるという特徴がある。

大気汚染による健康影響に関する疫学研究の場合には、共変量や健康影響指標については個人レベルのデータに基づくものの、大気汚染物質への曝露について地域の濃度平均値を用いる等、集団要約値である場合がほとんどである。その意味で、半生態学的研究(semi-ecological study)と呼ばれることがある。これは以下に示すほとんどの大気汚染研究手法に当てはまることである。

半生態学的研究が共変量や健康影響指標については個人レベルのデータに基づいているのに対して、生態学的研究(ecological study)では、共変量も含めて曝露指標(大気汚染物質濃度)と健康影響指標の双方が集団要約値となっている。曝露と健康影響の関連性を評価する上で生態学的研究には大きな制約がある。生態学研究では交絡因子の調整が困難であること等、結果に偏りが生じやすいと考えられている。種々の集団単位に要約された曝露と健康影響指標との関係は、個人レベルでの曝露と健康影響との関係を反映していない場合がある。

大気汚染の健康影響に関するコホート研究では、大気汚染の程度の異なる複数の地域に居住する人々を対象として、健康影響指標(死亡や疾病の発症等)を長期にわたって観察して、大気汚染物質への長期の平均的な曝露と健康影響指標との関連性を検討する。コホート研究は、性、年齢、喫煙、職業等の潜在的交絡因子や修飾因子に関するデータを個人レベルで得て、その影響を考慮した解析、推定を行うことができ

る点で、他の疫学研究手法よりも優れており、特に、大気汚染による健康影響を評価するうえで前向きコホート研究が適切であると考えられている。

時系列研究は、大気汚染物質濃度の時間変動(多くの場合、日変動)が死亡やその他の健康影響指標に与える影響を検討するものである。ある特定の地域集団における健康影響指標に関する日単位のデータと、同日または先行する何日前かの大気汚染物質の日単位のデータ及びその他の時間変動因子(気象因子等)との関連性を何らかの統計モデルを用いて解析する。統計モデルとしては共変量の非線形な影響に対する柔軟な調整が可能な一般化加法モデル(**Generalized Additive Model, GAM**)が最もよく用いられており、標準的な解析手法となっている。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く、統計資料等、既存データを用いて大規模な人口集団に関する短期影響の検討が可能であること等が大きな長所となっている。

パネル研究はある属性を持った集団を対象として、比較的短い期間に対象者各自の症状や機能等の健康影響を継続的に繰り返し測定し、大気汚染との関係を時系列的に解析するものである。喘息等の疾患を持った集団、子供や高齢者等、高感受性群と考えられる集団に対する短期影響を検討することができる。パネル研究では対象者数が限定されることも多いため、個人単位で曝露量が得られる場合もある。解析手法として、ケースクロスオーバー法を用いることもある。

ケースコントロール研究(症例対照研究)は、健康事象が発生した後に過去に遡って大気汚染への曝露や関連要因との関係を検討するものである。ある疾患に罹患しているもしくは死亡したケース(症例)とそうでないコントロール(対照)を選び、過去の曝露に関するデータとの関連性を解析する。大気汚染研究の場合には、過去に遡って大気汚染への曝露を推計することが困難であることが多いこと等から、研究例は少ない。

ケースクロスオーバー法は、変動する曝露の直後に発生すると考えられる急性の健康事象の発生の研究に適している。この手法は同一個人の健康事象の発生直前の曝露と健康事象の発生のない異なる期間の曝露とを比較する。このような比較は、曝

露も交絡因子も時間経過に沿って系統的には変化していないという仮定に依存している。逆に、曝露に時間的傾向が存在する場合には偏りが存在する可能性がある。同一人物における比較を行うために、個人内で時間的に変化しない特性は曝露と健康影響の関連性に作用せず、交絡とならないという利点がある。

介入研究や自然の実験とよばれる研究は、大気汚染と人間集団における健康影響との潜在的な因果関係を評価する上で、有効な手法である。大気汚染の問題では曝露群と非曝露群を無作為に割り付けることはできないが、大気汚染物質の減少へとつながる積極的介入の効果が、人口集団の疾病率や死亡率等の健康影響指標の変化と関係するか否かは検討できる。

この他、大気汚染の健康影響に関する疫学研究で用いられてきたものに横断研究(断面研究)がある。横断研究では、異なる集団(多くは地域集団)における大気汚染物質への長期曝露による影響を一時点で比較する。これは、同程度の曝露が長期間継続していることを仮定して、それによって引き起こされた慢性影響を把握するものである。横断研究では曝露と影響との時間的な関係の評価が困難であるという弱点を持っている。

微小粒子状物質への曝露による健康影響を定量的に評価する上で重要なことは、微小粒子状物質と共に他の共存大気汚染物質への曝露評価が適切に実施できること、また、種々の交絡因子の調整を的確に行うことができることである。したがって、長期曝露による影響をみる方法としては、適切に計画された場合には、交絡因子の調整や複数のエンドポイントに関する検討もでき、曝露との関連も継続してみることのできるコホート研究が優れていると考えられる。一方で、短期曝露による影響をみる方法として、時系列研究やケースクロスオーバー法を用いた研究が適切であると考えられる。

### 3.2. 疫学知見の不確実性

疫学知見の最も重要な特徴は、人間集団を対象として現実の世界における大気汚染物質への曝露とそれに引き続く健康影響の関連性を検討し、評価できることである。一方、このような疫学知見は基本的に観察研究であり、因果関係の推論には多くの制約があり、不確実性が伴う。そのため、疫学知見に基づく評価にあたって、以下に示

す不確実性を十分に考慮する必要がある。

### 3.2.1. 曝露評価

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。最も大きな誤差要因は曝露が個人レベルではなく、集団代表値として測定局等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。

また、曝露誤差には微小粒子状物質の測定方法、推計方法の問題もある。粒子が複雑な物理化学特性を持つ混合物であるために、成分組成の違いや湿度の影響等によって誤差や偏りをもたらす場合がある。一部の研究では、微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) の実測値と他の方法による粒子状物質濃度との相関関係に基づき、PM<sub>2.5</sub> 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。

これらの曝露誤差に関する各要素についてそのリスク推定値に対する作用の大きさを見積もることは困難であり、また、疫学研究ごとに異なっていると考えられる。微小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の方向における大きな偏り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ことを考慮する必要がある。

### 3.2.2. 統計モデルの相違

疫学におけるコホート研究において長期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が標準的な手法となっている。ポアソン回帰モデルを用いた解析等、その他の手法の提案は常に行われているが、手法に依存して曝露量-反応関係が大幅に変わるような状況は稀であると考えられる。

短期曝露による影響に関する時系列的な解析についてはGAMが最もよく用いられてきた。この手法は、ポアソン回帰モデルを含む一般化線形モデルのノンパラメトリック回帰への拡張であり、一般により柔軟なリスク評価モデルとして、近年利用されているところであるが、その適用に関しては種々の課題が指摘されている。まず、コンピ

ユーザソフトウェアによるパラメータ推定の際の収束条件や実行自由度の恣意的設定の技術的問題が取り上げられ、再解析の結果、推定リスクが小さくなる場合があることが示された。これらの技術的問題については、現状ではクロスバリデーションによる自由度の最適選択等を通じてほぼ克服されている。一方、標本数が小さくなる可能性の高い共変量の分布の上限と下限で、対応するパラメトリック回帰法に比べて予測誤差が大きくなることは否めない。なお、時系列解析における交絡因子として最も重要な気象因子の調整方法の影響を大きく受けることも明らかとなっており、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。

### 3.2.3. 共存大気汚染物質及びその他の因子による交絡と影響修飾

共存大気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重大な不確実性をもたらす要因である。ガス状大気汚染物質と微小粒子状物質はその発生や大気中の動態に関して関連性を持っている。一方、大気汚染物質の発生や大気中の動態には地域差があるため、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。また、共存大気汚染物質も含む解析モデルにおいて、微小粒子状物質と共存大気汚染物質との相関が高く、いわゆる多重共線性がみられる場合や相互作用がみられる場合には、微小粒子状物質に関するリスク推定値に偏りが生ずる場合もある。

共存大気汚染物質以外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、喫煙状況等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によってリスク推定値の大きさが変わりうる。

### 3.2.4. 曝露と健康影響の時間構造

長期曝露に関する疫学研究における前向きコホート研究では多くの場合、調査期間の数年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。一般に、地域間の長期的な濃度傾向は類似しており、そのためどの期間の曝露が最も健康影響と関連するかを判断することは困難である。

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。時系列解析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し、短期影響に関する解析では大きな不確実性を与える要因となる。

### 3.3. 定量評価の対象とすべき疫学研究

3.1 節に示したように、長期影響については、前向きコホート研究による疫学知見を優先することが適当であると考えられる。特に、より広い曝露濃度範囲が観察され、高感受性者を含む一般集団を対象として実施された研究を重視することが考えられる。

短期影響については、時系列解析による研究やケースクロスオーバー法等、同一の研究デザインで行われた複数都市研究に基づく知見を優先することが考えられる。また、単一都市研究の知見についても、対象地域の微小粒子状物質の濃度範囲が定量評価において重要と考えられるものは評価対象に含むべきであると考えられる。

具体的な疫学知見の選定にあたっては、以下の事項を考慮して、短期影響と長期影響について広範囲なエンドポイントに関するより質の高い疫学研究を評価対象とすることが考えられる。

- ・ 健康影響を評価するために十分な対象数と適切な対象地域の選定が行われているか、もしくは時系列的な解析を行うために適切な集団が選ばれているか
- ・ 大気汚染物質の測定が適切、十分に行われて、対象集団の空間的、時間的な変動を反映するような曝露評価が行われているか
- ・ 信頼できるエンドポイントの測定、評価が行われているか
- ・ 交絡因子の調整等、適切な解析手法が採用されているか

その上で、微小粒子状物質の定量評価のために必要な曝露評価については、対象者の曝露指標として、十分な期間について、空間的な代表性をもった微小粒子状物質の実測値、ないしは適切な方法による推計値が示されている研究を採用することが考えられる。さらに、共存大気汚染物質についても適切な曝露評価が行われている必要がある。

なお、微小粒子状物質の測定方法、推計方法は粒子が複雑な物理化学特性を持つ混合物であるために、成分組成の違いや湿度の影響等、疫学研究が実施された地域や時期によって、それらの誤差や偏りをもたらすと考えられる各種要因が異なる場合もあり得る。したがって、疫学知見に基づく定量評価にあたっては、曝露評価上の誤差、偏りについても考慮することが考えられる。したがって、評価対象となる疫学研究において、これらを検討するための情報が与えられていることが重要である。

### 3.4. 国内の疫学知見と国外の疫学知見の取扱い

WHO 大気質ガイドライン(WHO, 2006)は、全世界で使用されることを想定し、様々な状況下で公衆衛生を保護するために最適で達成可能な大気質を目指す取組みを支援することを目的としている。一方、各国の大気質基準設定は、国ごとの粒子状物質曝露による健康リスク、技術的実現可能性その他の要因のバランスを考慮した手法によって異なり、ガイドラインにおいてそれらの多様性を認めるとともに、各国の大気質基準を設定する際には、ガイドラインを適用する前に自国の地域環境を慎重に考慮すべきと示されている。米国では、地域の人口統計学的特性や大気汚染物質特性から米国とカナダの研究を重視している(U.S.EPA, 2005b)。

定量評価に際しては、原則として国内知見と国外知見を総合的、包括的に評価することが考えられる。その際には、国内知見と国外知見で微小粒子状物質への曝露との関連性が認められるエンドポイントごとの一致性やそれぞれの知見の特徴に留意して検討する必要がある。

具体的には、微小粒子状物質との関連性が疫学的因果関係を示している可能性が高いと判断されているエンドポイントごとに、前節で示した事項に合致する国内知見を選択して、国外知見と国内知見の共通性、相違点等を整理した上で、検討することが必要である。

基本的に、国内と国外の知見に一致性が認められる場合には、それらを包括的に評価することが考えられる。国内と国外の知見に一致性が認められない場合には、エンドポイントごとにリスク要因の分布の違い等の観点についてさらに検討を加えた上で、個々の疫学知見の妥当性を考慮して、総合的に評価することが考えられる。

なお、環境目標値の目安を選択するにあたって、その重要な根拠となった疫学知見の対象集団の特性や疾病構造等を国内外のデータと比較が可能になるよう情報を収集する必要がある。同時に、曝露評価についても、その違いや変動、あるいは測定方法そのものに起因する違いにも留意して情報を収集する必要があると考えられる。

未定稿