

4. 定量的解析手法

WHO や米国 EPA 等では、環境目標値の目安となる数値を検討する具体的な定量的解析手法として、「疫学知見に基づく影響度評価手法」と、「リスク削減予測に基づく影響度評価手法」の二つの方法を用いて定量的な評価に関する作業が行われている。前者は米国 EPA では evidence-based approach (consideration) といわれているものであり、evidence の主体が疫学知見であることから、本報告書では「疫学知見に基づく影響度評価手法」と呼んでいる。後者は risk-based approach (consideration) といわれているものであり、WHO では健康インパクト評価 (health impact assessment) と呼んでいる。

4.1. 定量的解析手法について

微小粒子状物質についてこれまでに得られている疫学知見では、閾値の有無およびその濃度水準について確認ができない。そのような状況下で、環境目標値の目安となる数値を検討する具体的な定量的解析手法として、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とされる濃度水準を見出す「疫学知見に基づく影響度評価手法」と、疫学知見に基づく曝露量－反応関係から一定の濃度水準に伴うリスクの大きさ、あるいは一定のリスクレベルに対応する濃度水準を見出す「リスク削減予測に基づく影響度評価手法」の二つの方法が考えられる。

WHO や米国 EPA 等が微小粒子状物質の大気質ガイドラインや大気環境基準を検討する際にも、これらの二つの方法を用いて定量的な評価に関する作業を行っている。それらの検討の手順、内容の詳細については後述するが、WHO においては、PM_{2.5} のガイドライン値を疫学知見に基づく影響度評価手法に従って設定している。その一方、WHO のガイドライン値は、世界の多くの国にとっては、最初から目標とするにはかなり厳しい濃度水準であることを WHO 自身も認識しており、中間的な到達目標としての暫定目標値を設定している。WHO は、暫定目標値の設定に際して、かなり簡易な方法ながら、リスク削減予測に基づく影響度評価手法を利用している (WHO, 2006)。

米国においては、2006年に行ったPM_{2.5}の大気環境基準改定にあたって、疫学知

見に基づく影響度評価手法及びリスク削減予測に基づく影響度評価手法の二つの方法を利用して基準値の検討を行った(U.S.EPA, 2005b)。リスク削減予測に基づく影響度評価手法には濃度－反応関係の形および閾値の有無およびその濃度水準に関して大きな不確実性があることから、最終的にはこの手法によって検討した結果を基準値の根拠とはせず、主として疫学知見に基づく影響度評価手法によって基準値を設定している(U.S.EPA, 2006)。なお、リスク削減予測に基づく影響度評価手法によって、微小粒子状物質の濃度低下によるリスク削減の効果をみるとともに、微小粒子状物質の年間平均値と24時間平均値に関する環境目標値の組合せに伴う効果的なリスク削減の考察を行うことで大気環境基準値の設定に役立てている。

これらのWHOや米国の動向も参考にすると、2章の基礎的な考え方で示したとおり、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ため、まずは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とされる濃度水準を見出す作業を出発点とするのが適当であると考えられる。さらに、ヒト志願者や動物実験に関する毒性学の知見による用量－効果関係も考慮する必要がある。

一方、リスク削減予測に基づく影響度評価手法については、国内知見と国外知見との一致性に留意して実行可能な手法を検討する。可能であれば環境目標値の平均化時間や環境目標値の数値と測定データを比較して環境濃度が目標値を達成したかを評価するための評価方法の検討材料に援用することが考えられる。

4.2. 国外の定量的解析手法

4.2.1. 疫学知見に基づく影響度評価手法の概要

WHOや米国EPA及びカリフォルニア州EPA(Cal EPA)では、基本的に一般大気環境において実施された疫学知見に基づき、PM_{2.5}の曝露と健康影響との関連性から影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見出し、その濃度水準を目安として環境目標値を選択している。いずれの機関も長期曝露の疫学知見を用いて、微小粒子状物質の環境目標値(年平均値)を検討するとともに、米国EPAは短期曝露の疫学知見、ならびに年平均値と24時間平均値との統計的関連性を考慮して環境目標値(24時間平均値)を検討している。

4.2.1.1. 長期曝露影響

疫学研究において示される PM_{2.5} 曝露と健康影響との関連性は、データ数が集中する平均濃度やその周辺において最も強く認められる。このことから、EPA スタッフは、長期曝露研究で測定されている各都市の長期平均濃度よりもやや低い濃度を PM_{2.5} 年平均値レベルの選択の際に考慮することが適切であるとして、主として PM_{2.5} 曝露と死亡率との関連性を示したハーバード 6 都市研究や ACS 研究に基づいて検討を行っている。この二つの研究については、データの監査、結果の再現性や妥当性の確認と、感度分析を含む再解析が実施されている (Krewski ら, 2000) とともに、検討期間の延長や追加的な解析を実施した拡張研究 (Laden ら, 2006、Pope ら, 2002) が実施されている。

PM_{2.5} の長期曝露と死亡率に関する疫学研究において報告されている PM_{2.5} 長期平均濃度は、ハーバード 6 都市研究 (Dockery ら, 1993) で 18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (11.0~29.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、オリジナルの ACS 研究 (Pope ら, 1995) で 21 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (9.0~33.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、ACS 拡張研究 (Pope ら, 2002) で解析に用いられた 1999~2000 年で 14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、オリジナルの ACS 研究と ACS 拡張研究の両期間を合わせた平均濃度は 17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。また、死亡以外の症状や機能変化をエンドポイントとした PM_{2.5} の長期曝露に関する疫学研究として、小児の肺機能発達率の低下を示した南カリフォルニア小児コホート研究や、小児の肺機能への影響を示した 24 都市研究があり、これらの研究における PM_{2.5} 長期平均濃度は、それぞれ 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、14.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

ACS 拡張研究 (Pope ら, 2002) において推定された濃度-反応関係は、PM_{2.5} 濃度と全死亡、心臓・呼吸器系疾患による死亡、肺がんによる死亡との関係はいずれも直線関係と有意に異なるものではなく、閾値の有無については明確になっていないと報告されている。しかし、ACS 拡張研究 (Pope ら, 2002) によって推定された濃度-反応関係の信頼区間は、PM_{2.5} 濃度が 12~13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の範囲では幅が広がっていることが示されている (図 2)。

ハーバード 6 都市研究 (Dockery ら, 1993) では、PM_{2.5} の長期平均濃度が 11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の都市と 12.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の都市におけるリスク推定値は同レベルであり、

14.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の都市においてリスク推定値が明らかに上昇していることが示されている。

EPA スタッフは、これらの濃度範囲以下では、PM_{2.5}濃度と相対リスクの関連性の不確実性が拡大し、潜在的な閾値が存在する可能性が高まると考え、環境基準値を検討する際に年平均濃度として12~13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を目安とした(U.S.EPA, 2005b)。しかし、肺機能や症状等、死亡以外のエンドポイントに関する疫学研究が少ない等の理由から、EPA 長官は、最終的にPM_{2.5}の年間基準値を従来の15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ より低濃度に設定する根拠としては適切ではないと判断した(U.S.EPA, 2006)。

WHO は、ACS 研究やハーバード 6 都市研究の結果を踏まえ、11~15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲で PM_{2.5} への長期曝露による健康影響の可能性が示唆されることから、これらの研究から影響が認められた濃度レベルより低い濃度である年平均濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を選択した。

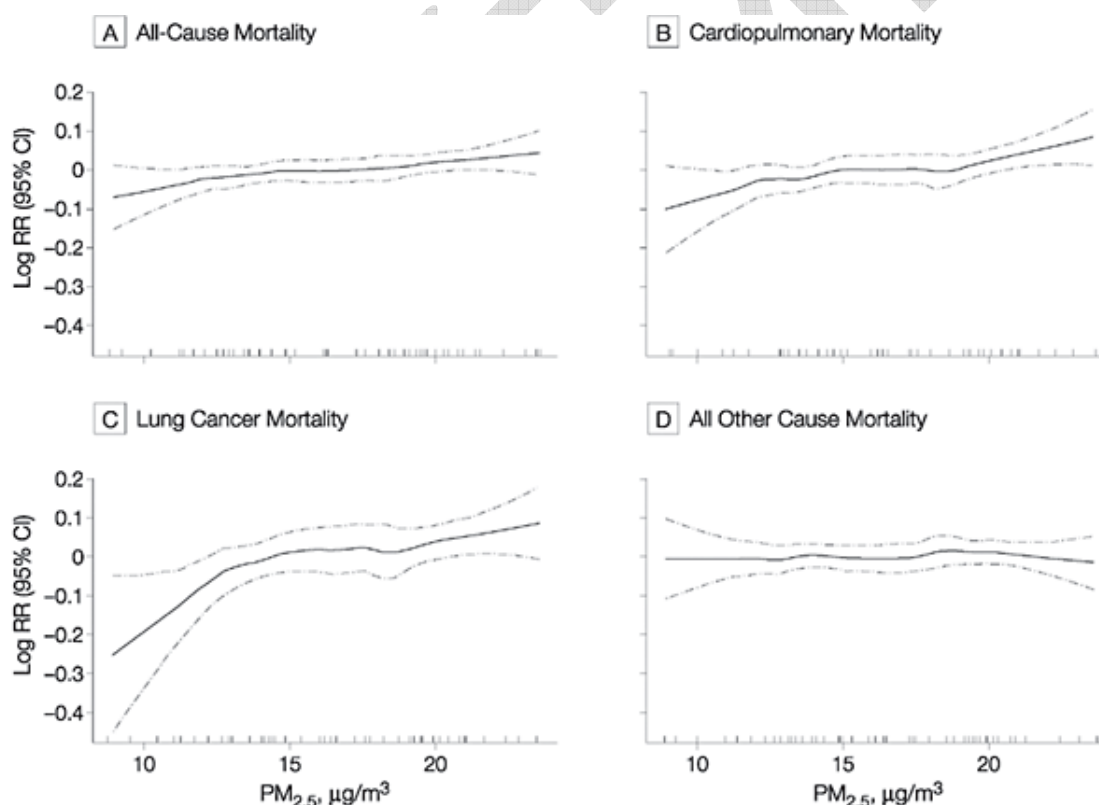


図 2 PM_{2.5}10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクを示す平滑化された濃度-反応関係(平均線と95%信頼区間を示す)(長期曝露)

出典:Popeら, 2002

米国カリフォルニア州 EPA では、PM_{2.5} の長期曝露に関連した死亡が、PM_{2.5} 濃度分布の下端よりもむしろ平均値ないしそれ以上の濃度で観察される可能性が高いと仮定するならば、年間基準値としては 18 μg/m³ が適切な濃度と考えられるとしている。加えて、ACS 研究およびハーバード 6 都市研究の濃度－反応関係のグラフから、さらに低濃度まで影響があることが示唆されるとし、ACS 研究では、13 μg/m³ のレベル以下ではリスク推定値の不確実性が明瞭になるとしている。また、ハーバード 6 都市研究では、PM_{2.5} 濃度が最も低い 11～12.5μg/m³ の都市における相対リスクは同等である。一方、PM_{2.5} の長期的な平均濃度が 14.5μg/m³ 以下の都市では、大きなリスクの増加は認められていない。以上のような疫学知見から、12μg/m³ は主要なコホート研究の平均濃度より低い値であり、子供の入院・死亡や、長期曝露に関連した成人の死亡に対しても更なる保護となると考え、PM_{2.5} 年間平均基準値として 12μg/m³ を推奨している(Cal EPA, 2002)。

4.2.1.2. 短期曝露影響

EPA では、多くの時系列解析による研究を取り上げ、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、図 3 のように過剰死亡リスクの推計値を示して検討している。

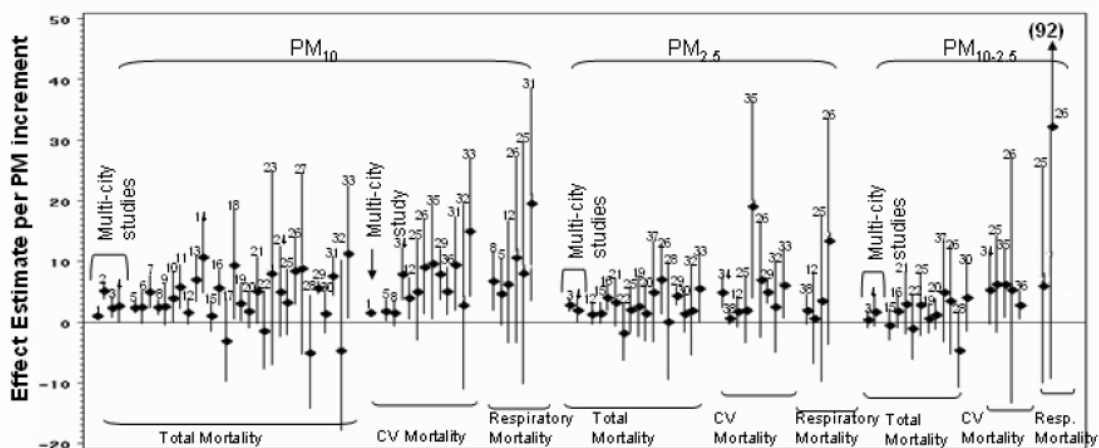


図 3 全死亡、循環器疾患および呼吸器疾患に関する過剰死亡リスク推計値

出典：U.S.EPA, 2004

PM_{2.5} の短期曝露と健康影響との間に統計的に有意な関連性を示している疫学研

究では、PM_{2.5}濃度の24時間平均値の98パーセンタイル値の範囲は32～59μg/m³であり、99パーセンタイル値の範囲は34～69μg/m³である。EPAスタッフは、これらの疫学知見に基づき短期曝露影響に関する環境基準値(24時間平均値)は、上記の98パーセンタイル値または99パーセンタイル値の範囲以下にするべきであると考えた(U.S.EPA, 2005b)。

死亡や入院、呼吸器症状との有意な関係を報告した疫学研究では、24時間平均値の98パーセンタイル値が約39μg/m³以上の研究が多数を占め、98パーセンタイル値が約30～35μg/m³の範囲内では有意な関係を示す疫学研究は少数となり、30～35μg/m³を下回るレベルの疫学研究は極めて限られている。以上を根拠としてEPA長官は、環境基準値(24時間平均値)を35μg/m³に改定した(U.S.EPA, 2006)。

また、PM_{2.5}の環境基準値(年平均値)である15μg/m³を下回る長期平均濃度を有する地域で行われ、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PM_{2.5}濃度の測定が実施された研究として、カナダ8都市(Burnettら, 2000、BurnettとGoldberg, 2003)、フェニックス(Marら, 2000、Marら, 2003)、サンタクララ郡(Fairley, 1999、Fairley, 2003)等の地域で行われた研究を挙げて、環境基準値(年平均値)を達成しただけではPM_{2.5}の短期曝露と関連した死亡リスクから保護できないことを示すものとして、環境基準値(24時間平均値)を設定する根拠としている。

4.2.2. リスク削減予測に基づく影響度評価手法の概要

リスク削減予測に基づく影響度評価手法は、大気中のPM_{2.5}濃度が、現在の濃度から設定しようとする環境目標値まで低下したときに、低減される健康リスクを予測し、濃度低減による効果をみる手法である。また、リスク推定値に含まれる不確実性や大きな影響を及ぼす因子に関する感度分析を実施し、その効果の大きさに関する評価が行われている。

リスク削減予測に基づく影響度評価手法に含めるべきエンドポイントの選択は、入手可能な疫学知見及びその他の科学的知見の根拠の程度、エンドポイントの定義の

明確さ、ベースラインとなる死亡や疾病等の発生率に関する情報の入手可能性及び健康や経済的観点に基づく影響の重要性等によって決定されている。

PM_{2.5} や PM₁₀ の短期曝露と日死亡率に関する時系列研究は各国で実施されており、妥当性のある一貫した結果を示していることや、全死亡の定義は明確であることから、WHO はエンドポイントとして全死亡を選択している。EPA では、短期曝露と関連したエンドポイントとして、全死亡、心血管系疾患による死亡、呼吸器系疾患による死亡、心血管系疾患および呼吸器系疾患による入院、呼吸器症状の変化等を選択している。長期曝露と関連したエンドポイントとして、全死亡、心血管系疾患による死亡、および肺癌死亡等を選択している。Cal EPA では、エンドポイントとして、死亡、慢性疾患、入院、呼吸器症状等を選択している。

リスク削減予測に基づく影響度評価手法は、一般に、(1)PM_{2.5} の濃度測定値、またはモデルによる濃度予測値、バックグラウンド濃度等の大気質情報、(2)疫学知見に基づく濃度-反応関数、(3)対象都市を含む地域で収集された死亡率・morbidity のベースラインデータ、(4)人口に関する統計情報によって構成されており、これらの構成要素に基づき健康リスク予測と感度分析を実施している。

EPA が実施したリスク削減予測に基づく影響度評価では、候補とした多数の都市間で地域変動があることを前提として、PM_{2.5} 濃度を含む環境大気測定データや、死亡率・入院・受診等の健康エンドポイントに関するベースラインデータが整備され、精度の高い疫学研究が実施され、濃度-反応関数が推定されている 9 都市を選択して、各都市についてリスク削減予測を行っている(U.S.EPA, 2005a)。また Cal EPA が実施したリスク削減予測に基づく影響度評価では、カリフォルニア州の郡単位で評価が行われている(Cal EPA, 2002)。

濃度-反応関数は、一般に対数線形モデルを基本としたホッケースティック型関数で表されている。ホッケースティック型関数は、仮想的な閾値(カットポイント)を設定したシグモイド関数等を代替するモデルであり、カットポイントの濃度水準とカットポイントより高濃度側における傾きによって定義される。

評価しようとする地域におけるバックグラウンド濃度として、人為排出源に起因する部分を除いた PM_{2.5} 濃度を推計している。このバックグラウンド濃度は、環境目標値達

成による PM_{2.5} 濃度の変化量を推定するため必要であり、また、濃度－反応関数のカットポイントを設定する際にも必要となる。

PM_{2.5} の曝露をうける人口の大きさを設定するため、対象地域内の人口統計資料が必要となる。また、エンドポイントごとにベースラインを設けるため、各対象地域内の現状における年間死因別死亡数または死亡率が必要となる。入院等の morbidity をエンドポイントとする場合には、その発生数や発生率が必要となる。

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

4.3.1. 長期曝露影響

微小粒子状物質の長期影響に関する主要なコホート研究では、Cox 比例ハザードモデルが解析に用いられている。一般に、生存時間データの解析では、生存時間の分布が左右対称ではないことや、打ち切りとよばれる研究終了時に生存している対象者が存在することを考慮した解析方法が必要となる。さらに疫学研究では微小粒子状物質による曝露のほかに、死亡のリスク要因や交絡因子で調整する必要がある。

Cox 比例ハザードモデルは生存時間を直接取り扱うのではなく、生存時間の逆数にはほぼ相当する死亡率に対してモデルを仮定している。Cox 比例ハザードモデルでは死亡率の対数値を時間とともに変化する部分と変化しない部分の和に分解し、時間によって変化しない部分に線形モデルを当てはめることで、打ち切りの取り扱いを容易にしている。また直接死亡率を推定するのではなく死亡率の相対的な変化(死亡率の比)を推定することで、時間によって変化しない部分を時間とともに変化する部分に依存せずに推定することを可能としている。これらにより特定の生存時間分布を仮定することなく死亡率の比が推定可能となるため、生存時間解析で標準的な方法となっている。Cox 比例ハザードモデルの線形モデル部分に曝露要因、リスク要因、交絡因子を含めることで、多変量による調整が可能であり、疫学領域で広く用いられている。

このように Cox 比例ハザードモデルは標準的に用いられている解析方法であるが、どんな解析手法にも解析結果が妥当であるための仮定や前提条件がある。それらが満たされていない場合、微小粒子状物質の影響推定に偏りが生ずる可能性があり、結果の解釈は慎重に行うべきである。Cox 比例ハザードモデルでは上述のように、曝

露要因、リスク要因等の影響は時間が経過しても変わらないことが仮定されており、また各要因の影響は対数死亡率のスケールで加算的(死亡率のスケールで乗算的)、連続的な変数の影響は対数死亡率のスケールで直線的に増加すると仮定されている。

疫学研究では、曝露要因を対象者にランダムに割り付けることができないため、曝露と関連している要因であり、かつ死亡のリスク要因となっている交絡因子が存在し、交絡因子を無視して解析を実施すると微小粒子状物質の影響推定に偏りが生ずる可能性がある。一方、非常に強く死亡に影響するリスク要因を線形モデルに含めることで、微小粒子状物質の影響を精度よく推定することが可能となり、信頼区間の幅が狭くなることが期待できる。これらの点から、交絡因子をはじめとしたリスク要因を正しく同定しCox 比例ハザードモデルに含めて解析することが重要となる。

6都市研究、ACS 研究ともに主要なリスク要因で調整を行って調整死亡率の比を報告しているが、オリジナル研究の再解析では、BMI(Body Mass Index)等の連続量の変数については線形項だけではなく二次の項もCox 比例ハザードモデルに含める(死亡率に対する影響が単調増加ではなく、一度だけ方向が変わることを許している)、新しい職業曝露変数を作成し解析に含める等の検討を行っており、結果に影響はなかったと報告している(Krewski ら, 2000)。潜在的交絡因子、リスク要因の調整に関しては、追跡期間を延長した6都市拡張研究(Laden ら, 2006)、ACS 拡張研究(Pope ら, 2002)でも再解析の方針を踏襲している。

ACS 拡張研究(Pope ら, 2002)では再解析で実施された種々の感度分析を取り入れており、職業曝露と食事に関する新たな変数を含むリスク要因の徹底した調整以外にも、Cox 比例ハザードモデルで必要な仮定の微小粒子状物質濃度と対数死亡率との線形性の仮定を緩めた感度分析を実施している。ACS 拡張研究では、各都市の死亡率の比の対数値を推定し、主解析では線形ランダム効果モデルを当てはめているのに対し、図2に示した感度分析はGAM を用いたノンパラメトリック平滑化手法により濃度-反応関係とその95%信頼区間を推定したものとなっている。

大気汚染による健康影響に関する疫学研究は、大気汚染物質への曝露指標として地域の平均濃度を用いる半生態学的研究であることから、各地域の特性を表す要因

と微小粒子状物質濃度とが区別できなくなっており、地域特性が死亡にも影響していると潜在的な交絡因子となっている可能性がある。地域の特性がランダムに変動していれば、ランダム効果モデルにより調整可能であるが、そのような特性が距離的に近い地域間で関連があり、かつ微小粒子状物質濃度とも関連していると、微小粒子状物質の影響推定に偏りが生ずる可能性がある。ACS オリジナル研究の再解析 (Krewskiら, 2000) や ACS 拡張研究 (Popeら, 2002) では、この問題に対し空間スムージングの手法により感度分析を実施しており、地域間の関連性は認められなかったとしている。

4.3.2. 短期曝露影響

大気汚染物質の急性健康影響を検討する場合、対象となる大気汚染物質濃度を説明変数、健康影響を示す事象(死亡、疾患の発症等)を目的変数とした回帰分析が行われる。そのリスク推定値は様々な交絡因子の影響を受け、かつ、その交絡因子と健康影響の事象との関連は必ずしも線形の関係ではないため、それらの関係性を考慮した統計学的モデルを用いた解析方法が工夫されてきた。交絡因子としては、時間(長期トレンド、季節)、気象因子(気温、湿度)、共存汚染物質、曜日等が含まれる。これまで、大気汚染物質の短期健康影響について検討するための統計学的手法として、時系列解析とケースクロスオーバー法が主に用いられてきた。

時系列解析は、大気汚染物質濃度の時間変動と健康影響の指標との関連を検討する方法である。リスク比を推定するために用いられる回帰モデルとしては、対象となる大気汚染物質濃度と健康影響事象の時間単位の頻度との間に対数リスク関数を想定し GAM と一般化線型モデル (Generalized Linear Model, GLIM) が主に用いられてきた。通常の線形回帰モデルでは目的変数として連続データを想定しているが、死亡や疾患の発症を目的変数とした場合、その多くは 2 値(あり、なし)や離散(度数)データであり、連続データではないことが多い。GAM および GLIM は線形回帰モデルの拡張であり、分散関数(確率分布)とリンク関数を適切に選択することにより目的変数が連続データ以外の場合でも使用できる。なお、GLIM は、リンク関数に対する共変量の影響を線形モデルで表現するものであり、これをノンパラメトリック平滑化で表

現する GAM の特別な場合といえる。

GAM は大気汚染物質の健康影響を検討するための時系列解析で最も標準的に用いられてきた手法の一つである。目的変数と説明変数に関して単純な線形性の仮定を必要とせず、ノンパラメトリック回帰を用いた平滑化手法で柔軟な解析をすることができる。実際の解析では、時間(長期トレンド、季節)、気象因子(気温、湿度)について平滑化を用いて調整することが多い。曜日の調整には、GAM、GLIM ともダミー変数をモデルに含めることにより行われる。

気温と湿度の影響を調整するために、GAM では自然スプラインによる平滑化を利用することが一般的であるが、時間(長期トレンド、季節)の影響については、自然スプラインあるいはダミー変数(1~2 か月ごと)をモデルに含める方法がある。

一方、ケースクロスオーバー法は急性的な健康事象の発症リスクに対する一時的な大気汚染物質の曝露要因を評価するための方法であり、それぞれの症例に関して、事象のおこった日(ハザード期間)の曝露要因とそれ以外の日(コントロール期間)の曝露要因を比較することにより、曝露と事象との関連を推定する。コントロール期間の選定にはいくつかの方法があるが、ハザード期間の同一年、同一月内の同じ曜日をコントロール期間として選ぶ時間層別化ケースクロスオーバー法が最も偏りの少ない方法として用いられている。時系列解析と異なり、長期トレンドと曜日は研究デザインにより自動的に調整される。気温と湿度については、モデルに二次の項、あるいは自然スプラインを含めることによりその影響が除かれる。リスク比を推定するために、条件付きロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比を求め、それをリスク比の推定値としている。

上記の統計手法により、求められた各地域のリスク比と標準誤差の推定値は、メタ解析の手法を用いて統合される。大気汚染物質の健康影響は地域により異なることが示唆されているため、変量効果モデルを用いることが一般的である。

短期曝露影響に関する統計モデルにおいても推計における種々の不確実性がある。測定誤差や交絡の影響等、一般的な問題は短期曝露影響の解析においても同様に生じうる。

時系列解析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

いと考えられる場合には、喫煙のような潜在的な交絡因子を考慮する必要がないが、時系列に変化するものは潜在的な交絡因子となりうる。気象因子は最も重要な潜在的交絡因子であり、その調整方法によってリスク推定値は大きく変動する可能性がある。

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。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する。集団で見れば、影響が最も大きく現れるラグは広がりを持つと考えられるため、特定のラグ(当日、前日、等)におけるリスク推定値は考え得る全体のリスク推定値よりも小さいと考えられる。ラグの取り扱いにはいくつかの方法が考えられる。一つの方法は、どの地域でも同じラグ構造を持つと仮定して、複数都市研究においてもラグごと(当日、前日、等)にリスク推定値を求める方法である。別の方法として、最も大きいリスク推定値を与えるラグを用いる方法や、ラグに分布を仮定したモデル(distributed lag model)を用いて、最適なパラメータをそれぞれの地域で推定する方法もある。最初の方法は推定値の一貫性を評価する上では有効であるため、いくつかの複数都市研究で採用されている。この方法ではすべての地域で同じラグで最大のリスク推定値が得られるとは限らないことから、リスクが過小評価される可能性がある。このようなラグ構造は大気汚染物質ごとに、またエンドポイントによって異なっていると考えられ、短期影響に関する時系列解析では大きな不確実性を与える要因となる。

4.4. 実施可能な定量的解析手法の考察

前節までの定量的解析手法の内容や2章及び3章に示す基礎的な考え方及び解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方に基づいた具体的な環境目標値の設定に関する定量的解析手法として、長期曝露影響と短期曝露影響の両者について、以下のような手順で検討することが考えられる。

4.4.1. 長期曝露影響

- ① 微小粒子状物質の環境濃度と考慮すべきとされたエンドポイントとの定量的関連性を示す疫学知見を選択する。疫学知見の選択は 3.3 節で示された考え方に基づいて実施する。
- ② 選択された疫学知見それぞれについて、曝露量－反応関係の信頼区間に関する検討に基づいて、健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を選択する。
- ③ 当該濃度水準を、環境目標値を検討するための出発点とする。
- ④ 国内知見と国外知見の取扱は 3.4 節のとおり、総合的かつ包括的に評価することを基本としつつ、エンドポイントごとの内外の知見の共通性、相違点にも留意して濃度水準の選択に資する作業を行う。
- ⑤ 曝露量－反応関係の信頼区間に関する検討によって健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見いだすことが困難であった疫学知見については、健康リスクの明確な上昇がみられる濃度水準を検索する。
- ⑥ 考慮すべきとされたエンドポイントに関する毒性学知見から、濃度－反応関係ないし無毒性量が示される場合には、環境目標値の目安となる数値を検討する際の参考とする。

4.4.2. 短期曝露影響

- ① 考慮すべきとされたエンドポイントに関する疫学知見について、3.3 節で示された考え方に従い疫学知見を選択する。当該知見の中で統計学的に有意な曝露量－反応関係を示した地域の濃度水準を検索する。
- ② 短期曝露影響に関する当該濃度水準の検索にあたっては、24 時間平均値の年間上位パーセンタイル値(98 パーセンタイル値、等)を考慮する。
- ③ ①で選択された疫学知見において、長期平均濃度と短期平均濃度との統計的関連性を検討する。
- ④ 国内知見と国外知見の取扱は 3.4 節のとおり、総合的かつ包括的に評価することを基本としつつ、エンドポイントごとの内外の知見の共通性、相違点にも留意

して濃度水準の選択に資する作業を行う。

- ⑤ 考慮すべきとされたエンドポイントに関する毒性学知見から、濃度－反応関係ないし無毒性量が示される場合には、環境目標値の目安となる数値を検討する際の参考とする。

なお、低濃度領域における曝露量－反応関係については、考慮すべきとされたエンドポイントに関する疫学知見の基盤となる疾病構造や微小粒子状物質のバックグラウンド濃度(人為発生源以外の発生源に由来する濃度)等の大気汚染状況の国内外の差異等の不確実性が大きいことを十分に考慮すべきである。

5. まとめ

本専門委員会では、欧米におけるリスク評価手法に関する調査結果や国内外の知見を踏まえ、リスク評価手法の①基礎的な考え方、②信頼できる疫学知見の抽出の考え方、③定量的解析手法に関する微小粒子状物質のリスク評価手法の審議を進めてきた。ここでは、一連の審議により得られた成果についてまとめる。

(1) リスク評価手法の基礎的な考え方

微小粒子状物質については、様々な不確実性の存在にもかかわらず、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が、疫学知見ならびに毒性学知見から支持されている。この微小粒子状物質の健康影響は、現下の大気環境においては、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である。しかし、微小粒子状物質の疫学知見に基づく評価においては、様々な不確実性が存在し、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。我が国においては、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、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。したがって、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が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と考える。

この環境目標値の設定に関する検討に際して、主として以下の事項の内容も含めることが適当である。

- 1) 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な評価が必要であること。
- 2) 大気汚染物質の影響に対してより敏感と考えられる高感受性者・脆弱者の健

健康影響にも慎重に配慮することが必要であることから、高感受性者・脆弱者が含まれる人口集団を対象とした疫学知見に基づいた検討を加えること。

- 3) 考慮すべきエンドポイントは科学的知見の総合的かつ包括的な評価から、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様々な重篤度の健康影響の中から選択すべきであること。
- 4) 長期曝露ではより低濃度で慢性影響が起こり、短期曝露ではより高濃度で急性影響が起こると考えられる場合には、曝露期間による健康影響の発生に質的な差があるかを評価した上で、それぞれの環境目標値設定の必要性を検討すること。

(2) 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方

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は、様々な手法が適用されている。この中でも、長期曝露による影響をみる方法としてはコホート研究が優れており、短期曝露による影響をみる方法としては時系列解析による研究が優れている。

これらの手法を用いた研究も、曝露評価、統計モデル仕様、共存大気汚染物質等の交絡と影響修飾や曝露と健康影響の時間構造に関する不確実性が存在することにも考慮し、複数の疫学知見によって総合的かつ包括的に評価すべきである。

定量評価を行うべき具体的な疫学知見の選定にあたっては、短期曝露と長期曝露による影響について広範囲なエンドポイントに関する質の高い疫学研究を評価の対象とすべきである。特に、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や共存大気汚染物質についても適切な評価が行われていること等、曝露評価が適切に行われていることが必要である。

国内知見と国外知見の取扱については、総合的、包括的に評価することが考え

られるが、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の一致性やそれぞれの知見の特徴に留意して検討すべきである。国内知見と国外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し、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ファクター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、総合的に評価すべきである。

(3) 定量的解析手法

環境目標値の目安となる数値を検討する具体的な定量的解析手法として、疫学知見を主体とした科学的証拠に基づく影響度評価手法(疫学知見に基づく影響度評価手法)と、曝露量－反応関係から一定の濃度水準に伴うリスクの大きさ、あるいは一定のリスクレベルに対応する濃度水準を見出すリスク削減予測に基づく影響度評価手法の二つの方法が存在する。

本専門委員会で検討を加えた結果、現下の大気環境においてみられる健康影響を着実に低減していく観点から、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ためには、「疫学知見に基づく影響度評価手法」を優先して取り組むことが適当である。

米国や WHO 等の手法や定量評価に用いられた解析手法等の情報を整理した上で、微小粒子状物質の長期曝露影響ならびに短期影響曝露それぞれについて、我が国において実施可能と考えられる具体的な定量的解析の手順を示した(4.4 節参照)。なお、この手順にしたがって定量的解析を行うにあたって、低濃度領域における曝露量－反応関係に関して、疾病構造や大気汚染状況の国内外の差異等の不確実性が大きいことを十分に考慮すべきである。

これらの成果は、今後、疫学研究や解析手法等の新たな科学的知見の積み重ねによって見直しを行うべきものであるが、現在の微小粒子状物質に関する科学的知見の評価から、本専門委員会でまとめられた成果を微小粒子状物質の当面の定量的な評価手法とすることが適当であると提言する。

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.
- Cal EPA. (2002) Staff Report: Public Hearing to Consider Amendments to the Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter and Sulfates
- 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.
- 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.
- Hill, A. (1965) The environment and disease: association or causation? . *Proc Roy Soc Med*, 58, 295-300.
- 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.
- U.S.EPA. (2004) Air Quality Criteria for Particulate Matter. EPA/600/P-99/002aF
- U.S.EPA. (2005a) Particulate Matter Health Risk Assessment for Selected Urban Areas EPA 452/R-05-007A
- U.S.EPA. (2005b) Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information OAQPS Staff Paper. EPA-452/R-05-005a.
- U.S.EPA. (2006) Expanded Expert Judgment Assessment of the Concentration-Response Relationship Between PM_{2.5} Exposure and Mortality.
- WHO. (2006) Air quality Guideline Global update 2005 WHO Regional Office for Europe: Copenhagen Ø, Denmark.
- 環境省. (2007) 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.
- 環境省. (2008) 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書.

**中央環境審議会大気環境部会
微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会委員名簿**

委員	* 加藤 順子	株式会社三菱化学安全科学研究所 技師長
	坂本 和彦	埼玉大学大学院理工学研究科 教授
	佐藤 洋	東北大学大学院医学系研究科 教授
臨時委員	○ 内山 巖雄	京都大学大学院工学研究科 教授
	香川 順	東京女子医科大学 名誉教授
専門委員	上島 弘嗣	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 教授
	工藤 翔二	財団法人結核予防会複十字病院 院長
	* 佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 医療統計学 教授
	関澤 純	徳島大学総合科学部 教授
	* 祖父江 友孝	国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部長
	* 武林 亨	慶應義塾大学医学部公衆衛生学 教授
	* 田邊 潔	独立行政法人国立環境研究所化学環境研究領域 上級主席研究員
	椿 広計	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構統計数理研究所リスク解析戦略研究センター長
	富永 祐民	愛知県がんセンター名誉総長
	* 新田 裕史	独立行政法人国立環境研究所環境疫学研究室 室長
	溝畑 朗	大阪府立大学産学官連携機構先端科学イノベーションセンター長
	横山 榮二	元国立公衆衛生院 院長

○：委員長

*：作業会合参加委員

微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会審議経緯

- | | | |
|-----|-------------|--------------------------|
| 第1回 | 平成20年6月30日 | 専門委員会の進め方等 |
| 第2回 | 平成20年9月10日 | 欧米における微小粒子状物質
リスク評価手法 |
| 第3回 | 平成20年10月3日 | リスク評価手法に係る検討 |
| 第4回 | 平成20年10月30日 | リスク評価手法に係る検討 |
| 第5回 | 平成20年11月19日 | リスク評価手法に係る検討 |
| 第6回 | 平成20年11月26日 | 報告書案の審議 |

海外現地調査概要

<u>訪問機関</u>	<u>訪問日</u>	<u>参加委員</u>
WHO (世界保健機関)	平成20年7月30日	加藤委員、武林委員
EPA (アメリカ環境保護庁)	平成20年8月4, 5日	武林委員、新田委員
カリフォルニア州 EPA (カリフォルニア州環境保護庁)	平成20年8月7, 8日	新田委員