

本資料は、現段階における議論のたたき台として提示するものであり、今後、本専門委員会でのご意見及び作業会合での議論を踏まえ、さらに修正を行います。

## 長期曝露影響に関する疫学研究の評価について

### 1. 疫学研究の抽出の考え方

微小粒子状物質の定量的リスク評価手法（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報告：平成20年11月）において、その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し、当面、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だし、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ことが適当とされている。

これらの基礎的な考え方に基づき定量評価を実施するに当たって、その対象とすべき長期曝露影響の疫学研究の抽出に関して以下の点に留意することとされている。

- 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。
- 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。
- 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、長期曝露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にする。
  - ・十分な対象数と適切な対象地域・集団の選定
  - ・適切な大気汚染物質の測定、空間的、時間的な変動を反映する曝露評価
  - ・信頼できるエンドポイントの測定、評価
  - ・交絡因子の調整等適切な解析手法
- 曝露評価上の誤差、偏りについても考慮する。

これらの考え方と併せて、曝露評価に関する要件を以下のとおり具体化したうえで、作業会合において疫学研究の抽出を行った。

- 調査期間（観察期間）全体の長さのうちの相当期間のデータがあること。
- 実測値の場合には、測定方法が明示されていること、及び測定局と対象者居住地域との距離などの空間代表性に関する情報が示されていること。
- 推計値による場合には、PM<sub>2.5</sub>実測値との相関性など、その妥当性に関する検討が十分に示されていること。

## 2. 定量評価における疫学知見の分類

微小粒子状物質の定量的リスク評価手法において、抽出された疫学研究について、曝露量－反応関係の信頼区間に関する検討に基づいて、健康影響が確からしいとされる濃度水準を選択することとされている。また、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研究については、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こととされている。

通常、疫学研究では大気汚染物質の健康影響の大きさを示す場合に、大気汚染物質の単位濃度あたりのリスク比という表現をしばしば用いている。これは濃度－反応関係が対数をとったスケールで相加的であり、かつ線形であることを仮定したものである。また、この表現では、検討する大気汚染物質の濃度－反応関係に閾値が存在しないことを暗黙に前提としているが、微小粒子状物質の場合には閾値の有無については判断できないとの前提に立って定量的リスク評価を行うことは「微小粒子状物質の定量的リスク評価手法について」「において示されているとおりである。

したがって、基本的には濃度－反応関係の傾き（リスク比の大きさ）と濃度範囲に関する情報はほとんど全ての疫学知見において示されているが、濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されているもの若しくは統計学的な信頼区間を示した知見は限られている。一方、濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている場合であっても、疫学知見選択の条件に完全には合致しないために、参考情報に留まるものもある。

そこで、以下の検討では、先に述べた疫学知見の抽出にあたっての留意点を考慮した上で、①濃度－反応関係の傾き（リスク比の大きさ）と濃度範囲に関する情報を持つ疫学知見については一覧表およびサマリー図として示し、②濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている疫学知見について、その濃度－反応関係の形状に関する図を示して、それぞれの知見の内容を解説した。

なお、現段階では、個々の知見の質や用量－反応関係に関する情報から見て抽出しており、エンドポイントの重症度の重み付けに関する評価は行っていない。

### 3. 疫学知見毎の記述

① 濃度－反応関係の傾き（リスク比の大きさ）と濃度範囲に関する情報を持つ疫学知見  
死亡をエンドポイントとしたコホート研究について、全死亡、心肺疾患死亡、肺癌死亡に分けて、傾きと濃度範囲および濃度範囲の中心（もしくは平均）に対してリスク比（PM<sub>2.5</sub>濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり）とその95%信頼区間（下限、上限）を図1～3に示した。なお、調査期間中の異なる期間の平均濃度など複数のPM<sub>2.5</sub>に関する曝露量が示されている場合には、最も長い期間の平均濃度を示した。また、PM<sub>2.5</sub>濃度が推計によるものである場合には推計濃度である旨明示した。

米国6都市研究では、6都市全体のPM<sub>2.5</sub>平均濃度は18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は11.0～29.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。全死亡、心肺疾患死亡、肺癌死亡のリスク比（下限、上限）はそれぞれ1.13（1.04、1.23）、1.18（1.06、1.32）、1.18（0.89、1.57）であった([1])。

米国6都市拡張研究では、6都市全体のPM<sub>2.5</sub>平均濃度は16 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は10.8～24.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。全死亡、心血管疾患死亡、肺癌死亡のリスク比（下限、上限）はそれぞれ1.16（1.07、1.26）、1.28（1.13、1.44）、1.27（0.96、1.69）であった([2])。

ACS研究では、全体のPM<sub>2.5</sub>平均濃度は18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は9～33.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。全死亡、心肺疾患死亡、肺癌死亡のリスク比（下限、上限）はそれぞれ1.07（1.04、1.10）、1.12（1.07、1.17）、1.01（0.91、1.12）であった([3])。

ACS拡張研究では、全体のPM<sub>2.5</sub>平均濃度は17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は7.5～30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。全死亡、心肺疾患死亡、肺癌死亡のリスク比（下限、上限）はそれぞれ1.06（1.02、1.11）、1.09（1.03、1.16）、1.14（1.05、1.24）であった([4])。

WHI研究では、心血管疾患死亡とともに発症率についてもPM<sub>2.5</sub>濃度との関連がみられており、対象地域の平均濃度は13.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は3.4～28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あった。心血管疾患死亡のリスク比（下限、上限）は1.76（1.25、2.47）、心血管疾患発症のリスク比（下限、上限）はそれぞれ1.24（1.09、1.41）であった([5])。

AHSMOG拡張研究では、推計PM<sub>2.5</sub>平均濃度は31.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は17.2～45.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。男性の全死亡、冠動脈疾患死亡、肺癌死亡のリスク比（下限、上限）はそれぞれ1.09（0.98、1.21）、0.90（0.76、1.05）、1.39（0.79、2.50）であった([6])。女性では冠動脈疾患死亡のデータのみが示されており、リスク比（下限、上限）は1.42

(1.06、1.90)であった([7])。

日本の研究である「大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査」(以下、「三府県コホート研究」と記述する)では、推計された  $\text{PM}_{2.5}$  平均濃度は  $30\mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、濃度範囲は  $17\sim 42\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。推計  $\text{PM}_{2.5}$  濃度と肺癌死亡(男女計および男)との関連性がみられた([8])。オランダの NLCS-AIR 研究では、推定  $\text{PM}_{2.5}$  平均濃度は  $28.3\mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、濃度範囲は  $23.0\sim 36.8\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。([9])。ノルウェーのオスロ研究では、推定  $\text{PM}_{2.5}$  平均濃度は  $15\mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、濃度範囲は  $7\sim 22\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった([10])。

赤尾 隆高

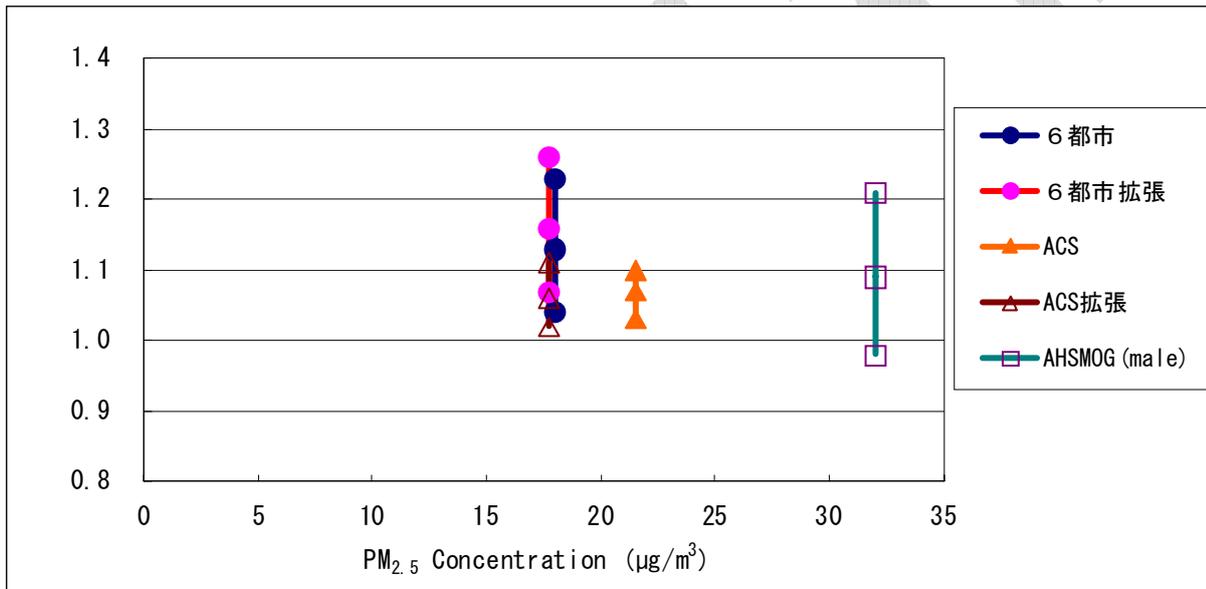
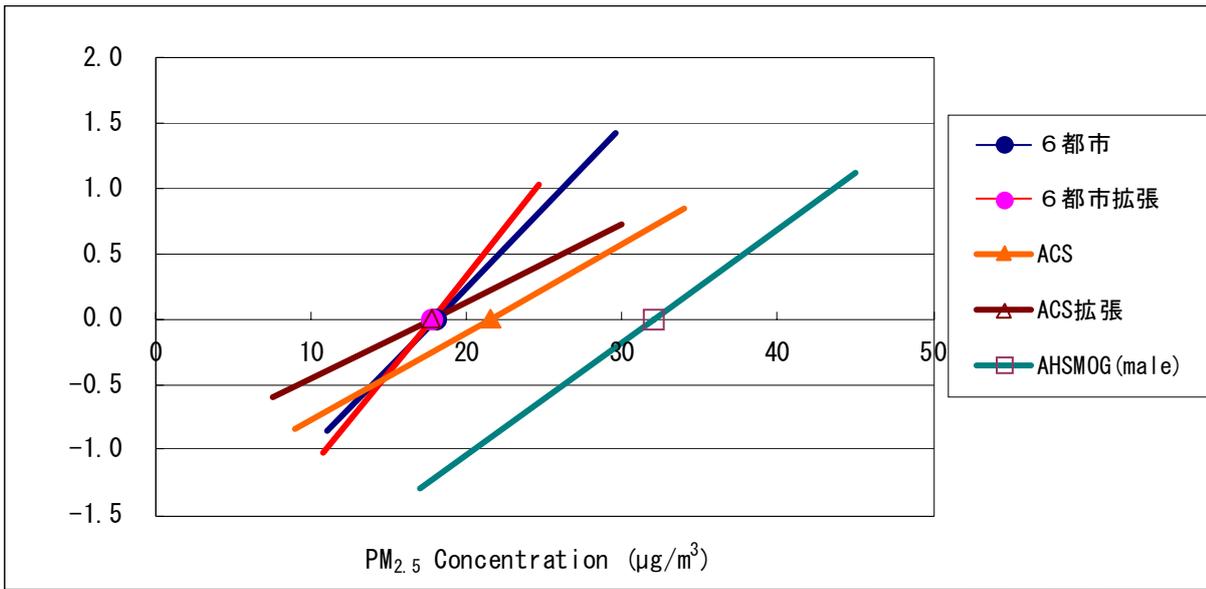


図1.全死亡に関する長期影響に関する疫学知見のまとめ

(上図：傾きを  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりのリスクの大きさの対数とし、線の左端、右端、中点は対象地域のそれぞれ最低濃度、最高濃度、平均濃度。下図：対象地域の平均濃度に対してリスク比とその95%信頼区間)

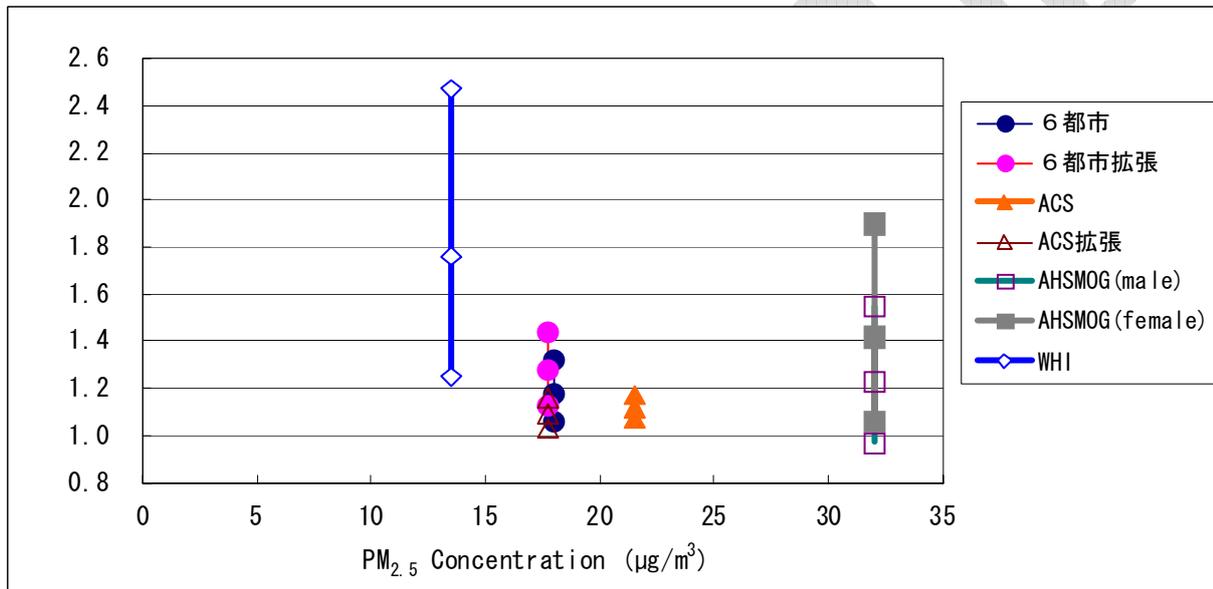
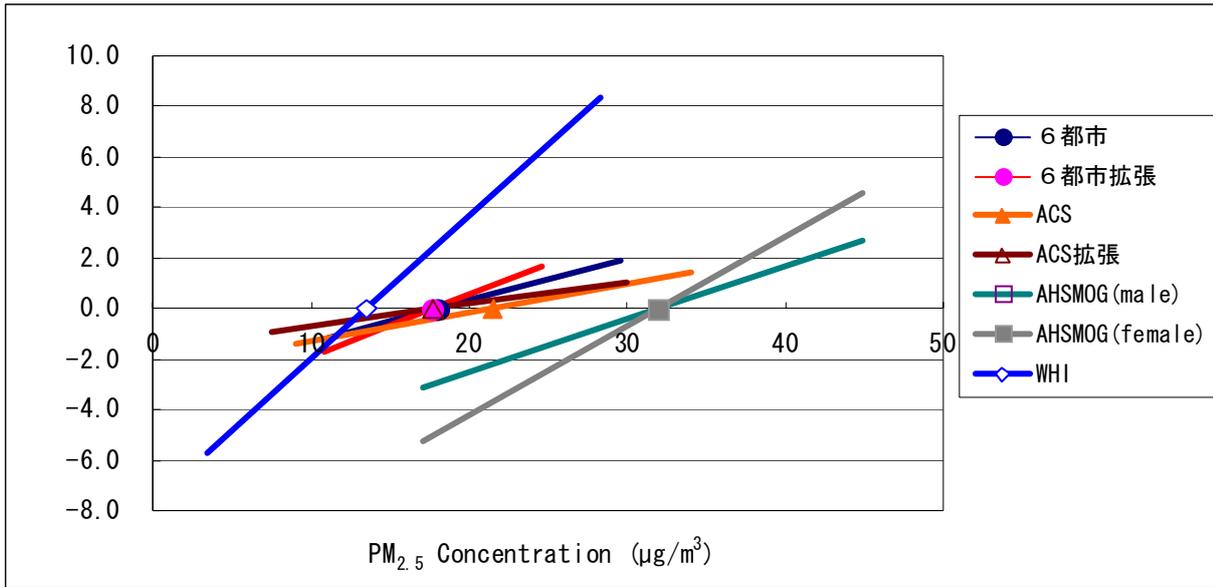


図2.心肺疾患死亡に関する長期影響に関する疫学知見のまとめ

(上図：傾きを  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりのリスクの大きさの対数とし、線の左端、右端、中点は対象地域のそれぞれ最低濃度、最高濃度、平均濃度。下図：対象地域の平均濃度に対してリスク比とその95%信頼区間)

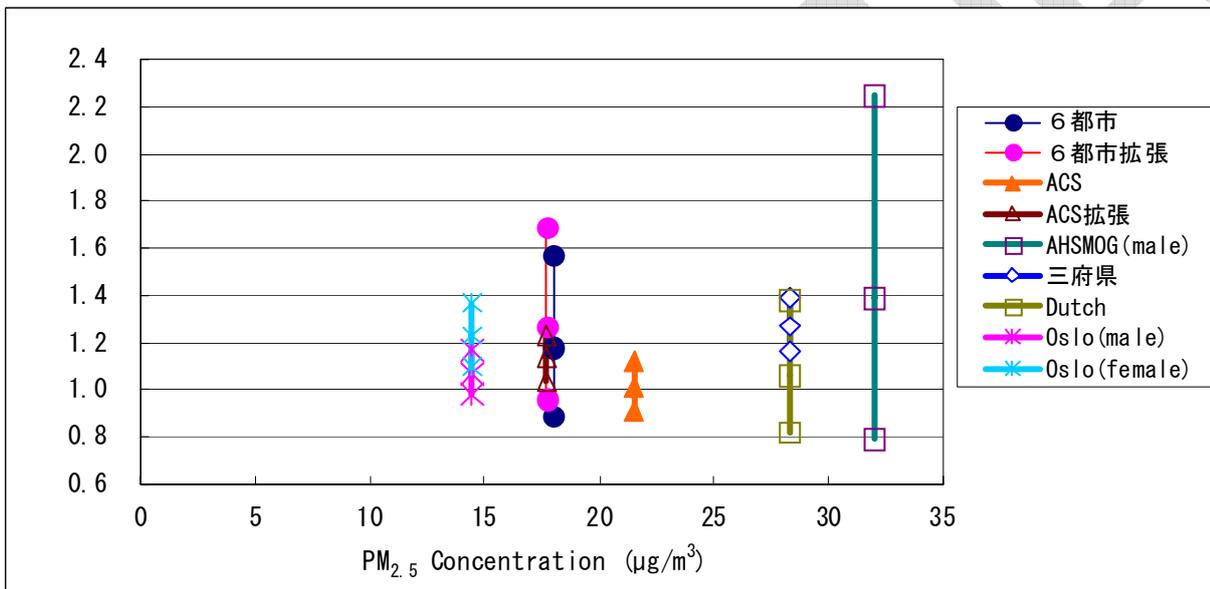
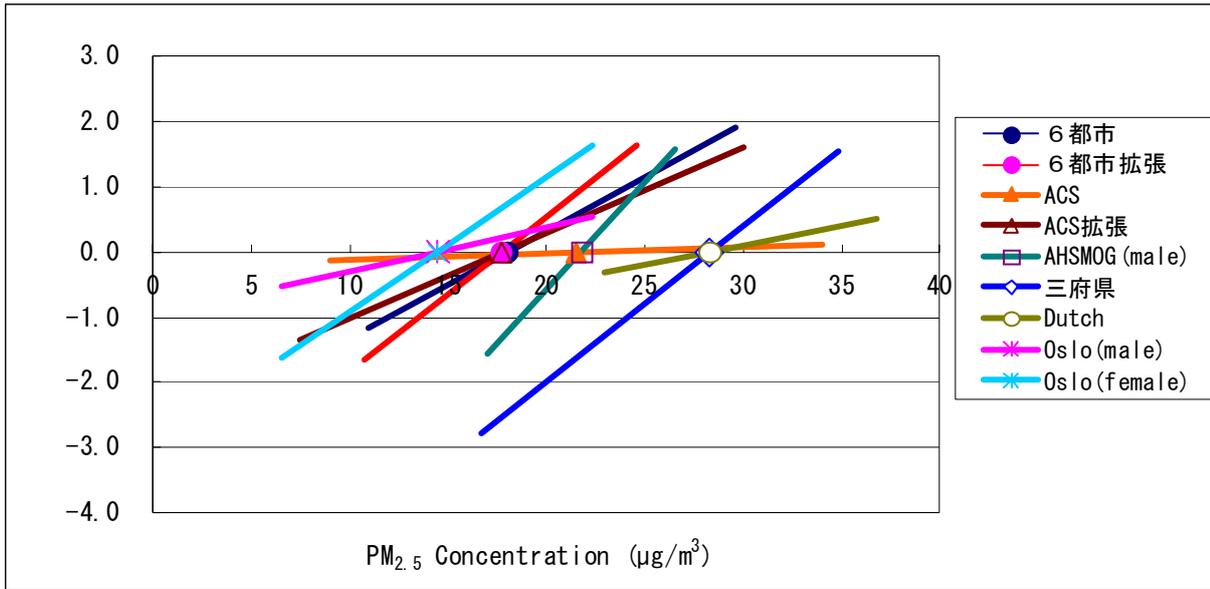


図3. 肺がん死亡に関する長期影響に関する疫学知見のまとめ

(上図：傾きを  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりのリスクの大きさの対数とし、線の左端、右端、中点は対象地域のそれぞれ最低濃度、最高濃度、平均濃度。下図：対象地域の平均濃度に対してリスク比とその95%信頼区間)

## ② 濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている疫学知見

### ● ACS 研究

ACS 研究は、米国で実施された前向きコホート研究である。ACS 研究については、オリジナル研究 ([3])、再解析 ([11]、[12])、拡張研究 ([4]) が実施されている。

ACS 研究は 1982 年に開始した米国がん学会による 120 万人を対象とした「がん予防研究 II (CPS-II)」の一部の 552,138 人のデータを利用している。オリジナル研究では 151 都市の対象者は硫酸塩と死亡との関連を調べるため、50 都市の対象者 (295,223 人) は微小粒子状物質と死亡との関連を調べるために解析された。対象者は 30 歳以上で少なくとも 45 歳以上の同居者が 1 人いる家族のメンバーである。ACS 研究では、対象者の健康状態、性、年齢、喫煙歴、飲酒歴、職業曝露に関する情報が把握されている。ACS 研究の追跡期間は 1989 年まで 7 年間で、全死因、肺がん、心肺疾患 (cardiopulmonary)、肺がん・心肺疾患以外の死亡と微小粒子状物質との関連が調べられていた。対象者居住地の ZIP コードに基づいて、対象者を各都市域に割り当てている。各都市の PM<sub>2.5</sub> 濃度は EPA の測定網に基づいて計算された 1979 年から 1983 年の年中央値の平均値を用いている。

ACS 拡張研究では、オリジナル研究の追跡期間を 1998 年まで延長し、大気汚染データを追加 (ガス状共存物質、PM<sub>2.5</sub> など) した結果を報告している。PM<sub>2.5</sub> 濃度はオリジナル研究での 1979～1983 年のデータに加えて、1999～2000 年のデータを EPA の大気情報収集データベース (AIRS) から得ている。各期間のデータを用いたものと両者を平均したデータのそれぞれについて解析している。年齢、性、人種を調整するため、年齢はすべて 1 歳階級、性、人種 (白人、それ以外) で層別したモデルによって解析を行っている。

ACS 拡張研究の解析では Cox 比例ハザードモデルの拡張モデルが用いられている。標準的な Cox 比例ハザードモデルは、利用可能なリスク要因を調整すれば対象者は統計的に独立であることを仮定したモデルであり、次に示した 2 つの問題点がある。

- (1) 対象者の独立性の仮定が妥当でない場合、大気汚染物質による死亡リスク推定値の不確かさ (標準誤差) が誤ったものになり得る。
- (2) 利用可能なリスク要因で調整しても、距離的に近い地域に居住している対象者の生存時間は、離れた地域に居住している対象者よりも類似しているという空間自己相関の問題があり、大気汚染による死亡リスク推定値に偏りが生ずる。

ACS 拡張研究では、これらの問題に対応するため、Cox 比例ハザードモデルの拡張モデルを採用している。問題点(1)への対応としては、空間ランダム効果の追加によりハザード比推定の不確実性に関する正確な推定を行っている。問題点(2)への対応としては、空間自己相関の評価とノンパラメトリック空間スムージングを行っている。

ACS 拡張研究においては Generalized Additive Model(GAM)によるスムージング (図 4) によって、PM<sub>2.5</sub>濃度と全死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡、及びその他の死因との関係を示すそれぞれの濃度-反応関係とその信頼区間が推定されている。この図では x 軸上に各都市域に割り当てられた PM<sub>2.5</sub>濃度の密度を表す線が表現されている。Krewski らの再解析報告書 ([11]) では、それぞれの都市域における死亡リスク推定値と PM<sub>2.5</sub>濃度の散布図が示されている (図 5)。図 4 は図 5 に基づいてスムージングをおこなったものと見なせる。この結果から、PM<sub>2.5</sub>濃度が 12~13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ より高い濃度範囲では、PM<sub>2.5</sub>濃度と相対リスクに関連性が認められ、それより低濃度では信頼区間が拡大し、不確実性が大きくなったと報告されている ([4])。

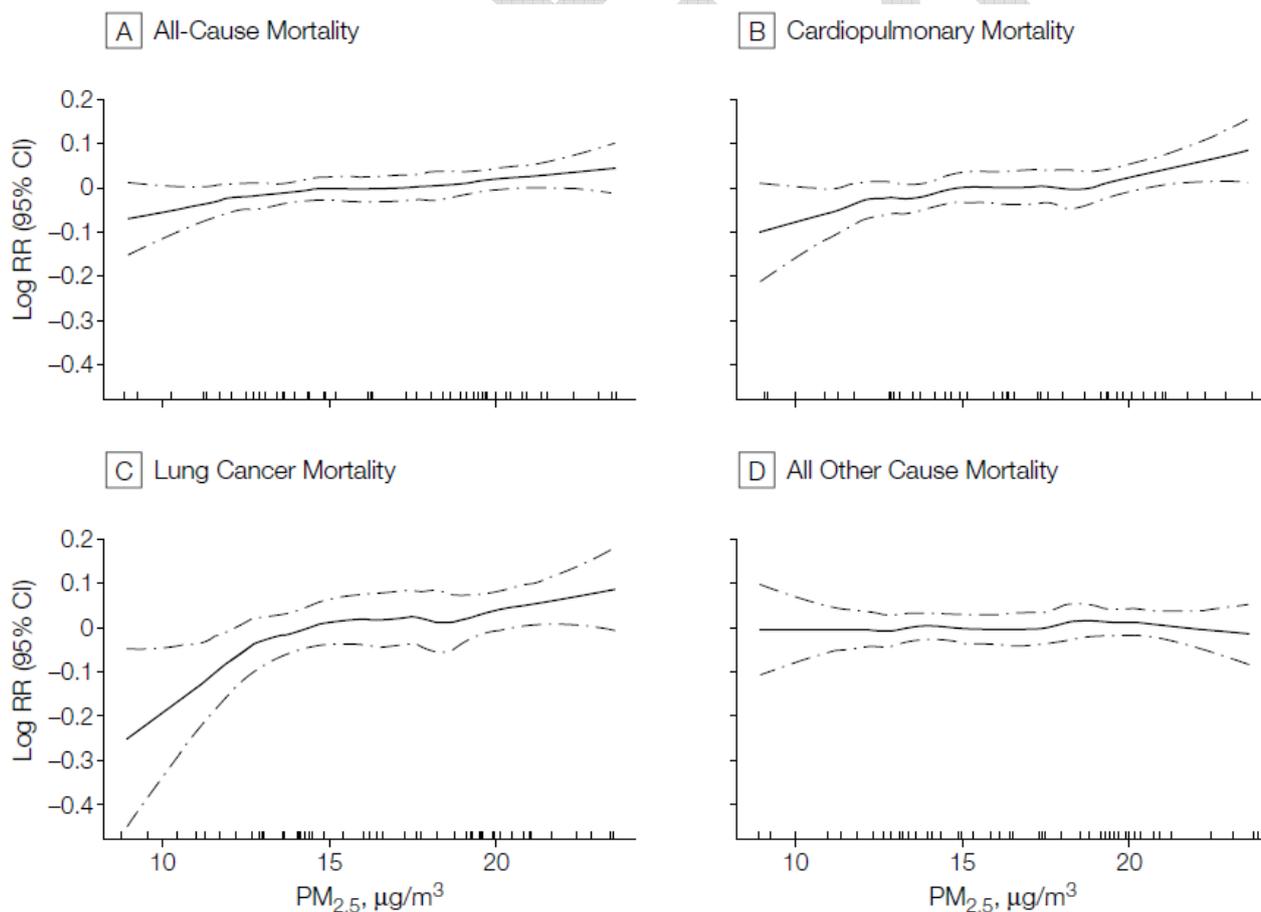


図 4. PM<sub>2.5</sub>10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクを示す平滑化された濃度-反応関数 (平均線と 95%信頼区間を示す。) ([4]に基づく)

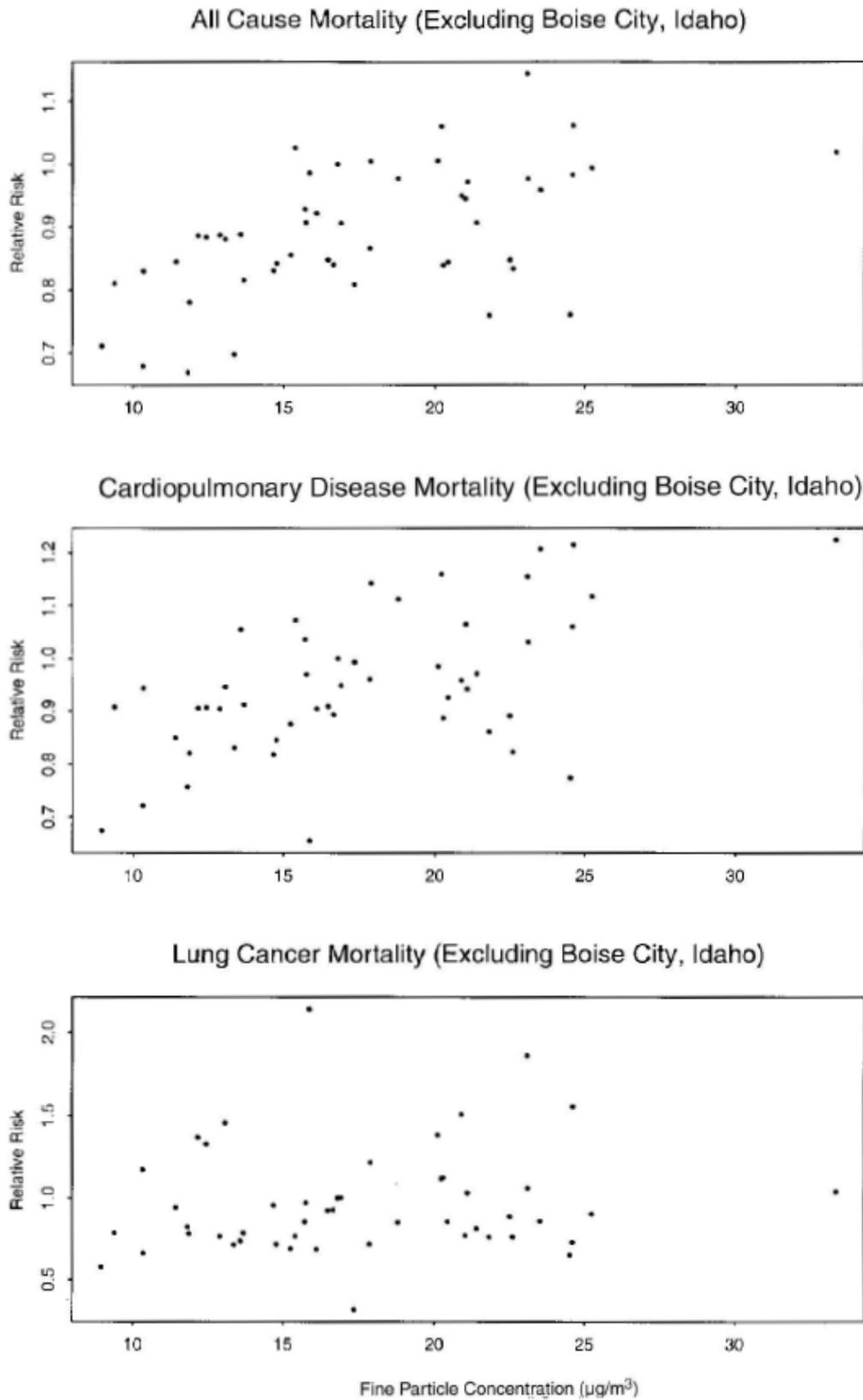


図 5.  $PM_{2.5} 10 \mu g/m^3$  増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクと  $PM_{2.5}$  濃度の散布図 ([11]に基づく)

## ● 米国 6 都市研究関係

米国 6 都市研究は、米国で実施された前向きコホート研究で、大気汚染と健康影響の関連性を評価するために特別に設計され、本研究のために大気モニタリングなどの曝露評価を実施している点に特徴がある。オリジナル研究 ([1])、再解析 ([11]) や感度分析 ([12])、拡張研究 ([2]、[13]) が報告されている。

6 都市研究は、米国の中西部から北東部に位置し、大気汚染の程度を代表するように選ばれた、マサチューセッツ州 Watertown (1974 年開始)、テネシー州 Harriman (1975 年開始)、ミズーリ州 St. Louis (1975 年開始)、オハイオ州 Steubenville (1976 年開始)、ウィスコンシン州 Portage (1976 年開始)、カンサス州 Topeka (1977 年開始) に居住するランダムに選ばれた 25 歳から 74 歳までの白人対象者 8111 人からなる。全対象者は標準化した質問紙に回答し、年齢、性、体重、身長、教育レベル、喫煙歴、職歴、既往歴、居住歴が把握されている。

オリジナル研究の追跡期間は 1991 年までの 16 年以上であり、全死因、心肺疾患、肺癌、心肺・肺癌以外の死亡と大気汚染物質への長期曝露との関連が調べられている。PM<sub>2.5</sub>をはじめとする大気汚染物質は各都市内に設置された大気測定局で測定された。PM<sub>2.5</sub> 濃度については 1979 年から 1985 年の年平均値が解析に用いられた。

Laden ら (2006) は 6 都市研究の追跡期間を 1998 年まで延長し、対象都市で大気汚染レベルが改善していることから、オリジナルな 6 都市研究に相当する 1980 年から 1989 年期間とそれ以降の 1990 年から 1998 年に分けて微小粒子状物質濃度と死亡との関連を評価している。6 都市拡張研究では、各都市における大気測定が終了になったため、1985～1998 年の PM<sub>2.5</sub> 濃度については、各都市周辺の大気測定局の PM<sub>10</sub> 濃度および湿度、視程から推定している。

6 都市研究では、微小粒子状物質濃度が異なる都市が 6 のみであるため、微小粒子状物質濃度が最も低かった Portage を参照都市として、他の都市の死亡率の比が Portage に比べて何倍になっているかを推定し、死亡率の比と微小粒子状物質濃度を図に示して視覚的に評価する方法と、各都市の微小粒子状物質濃度を直接 Cox 比例ハザードモデルに含め、単位微小粒子状物質濃度あたりの死亡率の比を推定する方法を用いている。図 6 はオリジナル研究で示された図を基に、信頼区間を加えたものである。図 7 は同様に、拡張された全期間の平均濃度と死亡率比と信頼区間を示した。図 8 は拡張研究で示されている調

査の前期と後期それぞれの平均濃度と死亡率比の散布図である。

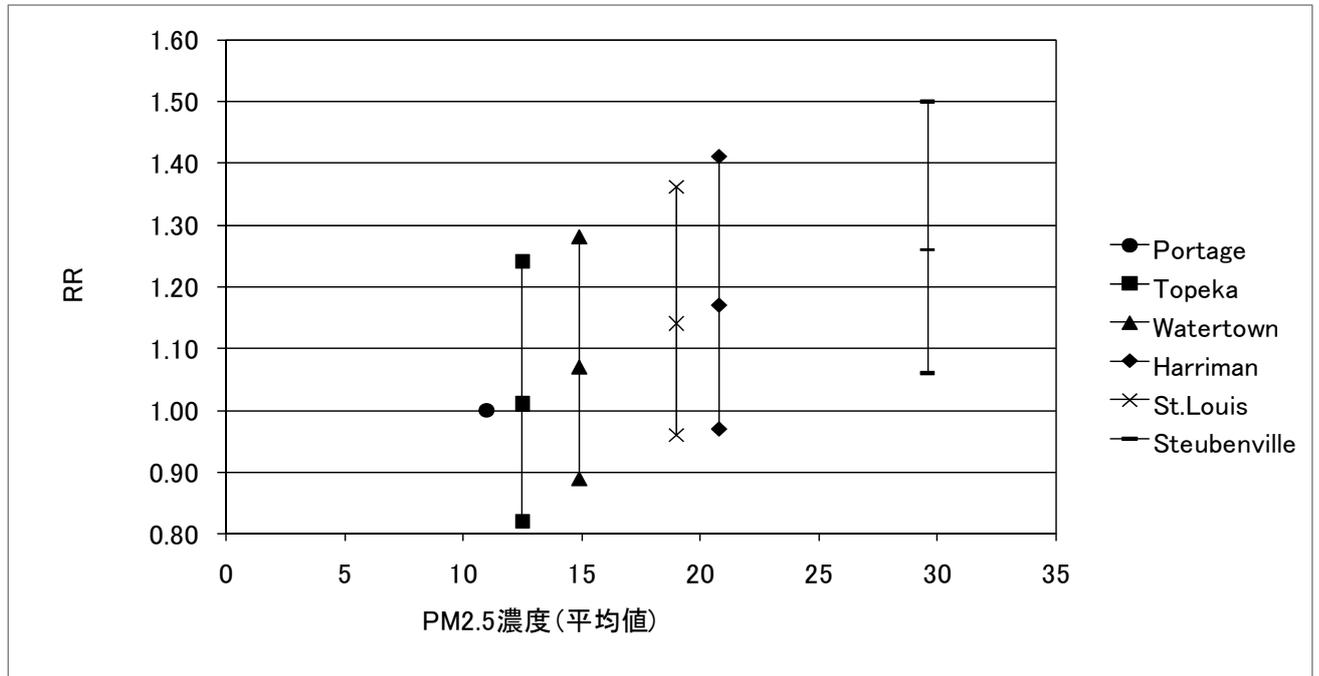


図 6. 都市毎の平均濃度と死亡率比及び 95%信頼区間の散布図—オリジナル研究（追跡期間 1974～1991 年）（[1]に基づき作成）

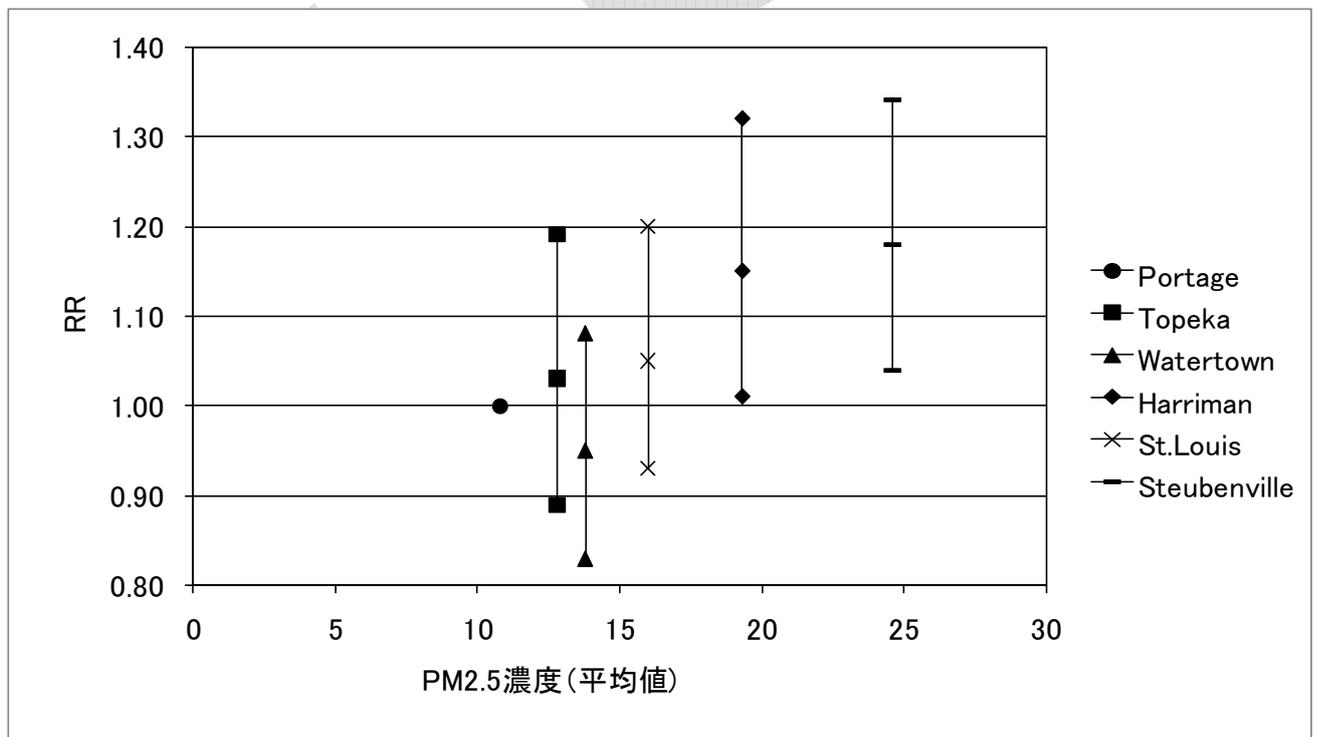


図 7. 都市毎の平均濃度と死亡率比及び 95%信頼区間の散布図—拡張研究（追跡期間

1974～1991 年) ([2, 13]に基づき作成)

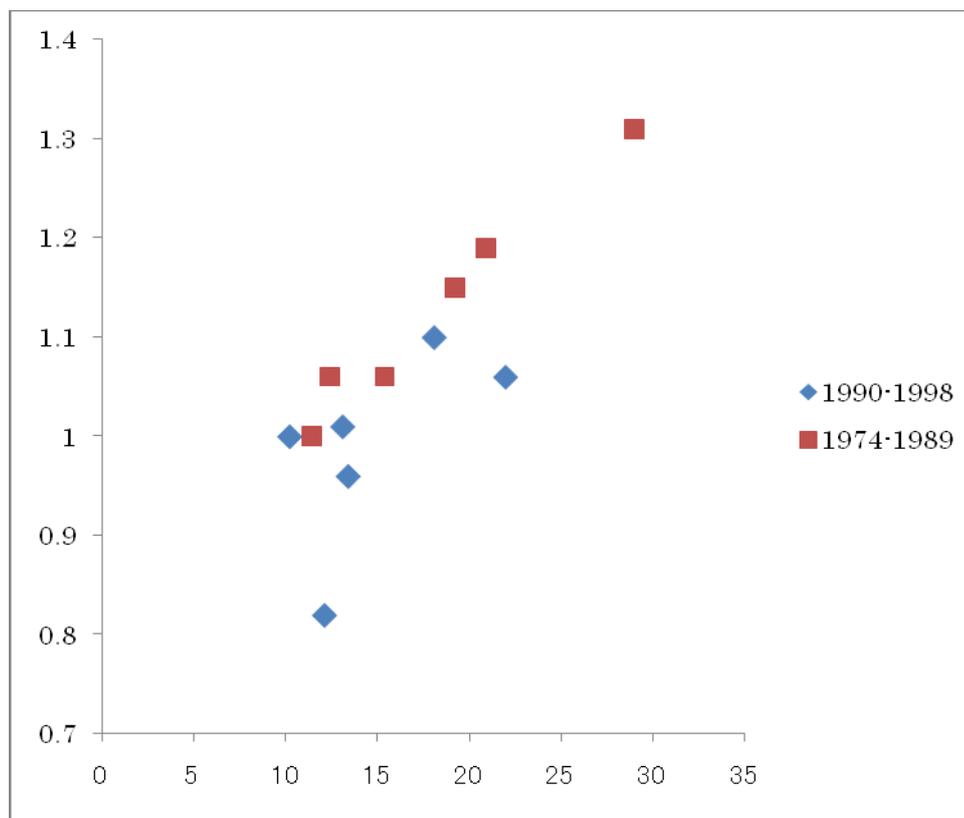


図 8. 都市毎の平均濃度と死亡率比の散布図—第 1 期、第 2 期別 ([2]に基づき作成)

## ● WHI 研究

WHI (Women's Health Initiative Observational Study) 研究は、米国の心血管疾患の既往歴の無い 50~79 歳の閉経後女性コホート 65,893 人のデータを用いて、PM<sub>2.5</sub> への曝露と心血管疾患の発症との関連性を検討した([5])。WHI 研究は 1994~1998 年に参加者をリクルートして、平均約 6 年間の追跡を行った。居住地の ZIP コード毎の地域から 30 マイル以内の最も近い測定局の PM<sub>2.5</sub> 濃度を割り当てた。解析には 2000 年の年平均濃度を用いている。年齢、人種、喫煙習慣、教育水準、世帯収入、BMI、糖尿病、高血圧もしくは高コレステロール血症の有無で調整して、心血管疾患イベント発症と死亡に関して、大気汚染との関連性を検討した結果、PM<sub>2.5</sub> の 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  あたりの循環器系疾患の発症ハザード比は 1.71、冠動脈疾患の発症ハザード比は 1.61、脳血管疾患の発症ハザード比は 2.12 であった。同じく循環器系疾患の死亡ハザード比は、4.11 で、冠動脈疾患の死亡の確実例で最も強い関連(PM<sub>2.5</sub> 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  あたりのハザード比 7.26)が認められた。他の汚染物質を調整しても結果は同様であったと報告している。

WHI 研究では心血管疾患による死亡および発症について、PM<sub>2.5</sub> 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<sub>2.5</sub> 濃度の関係を示している (図 9、図 10)。また、36 の都市毎のハザード比と PM<sub>2.5</sub> 濃度の関連性が示されている (図 11)。

# A Overall Effect

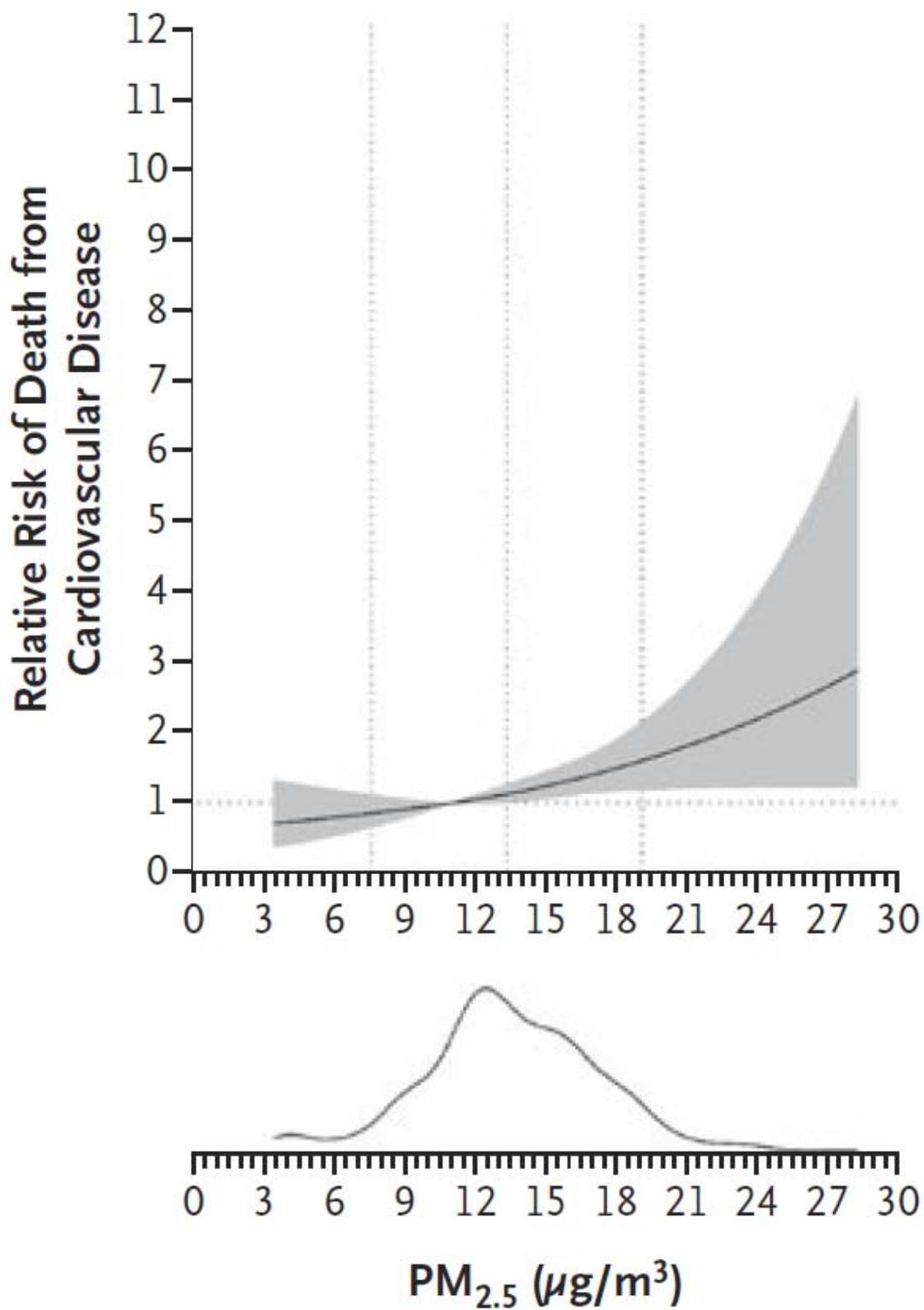


図 9. PM<sub>2.5</sub>濃度と心血管疾患死亡との関係

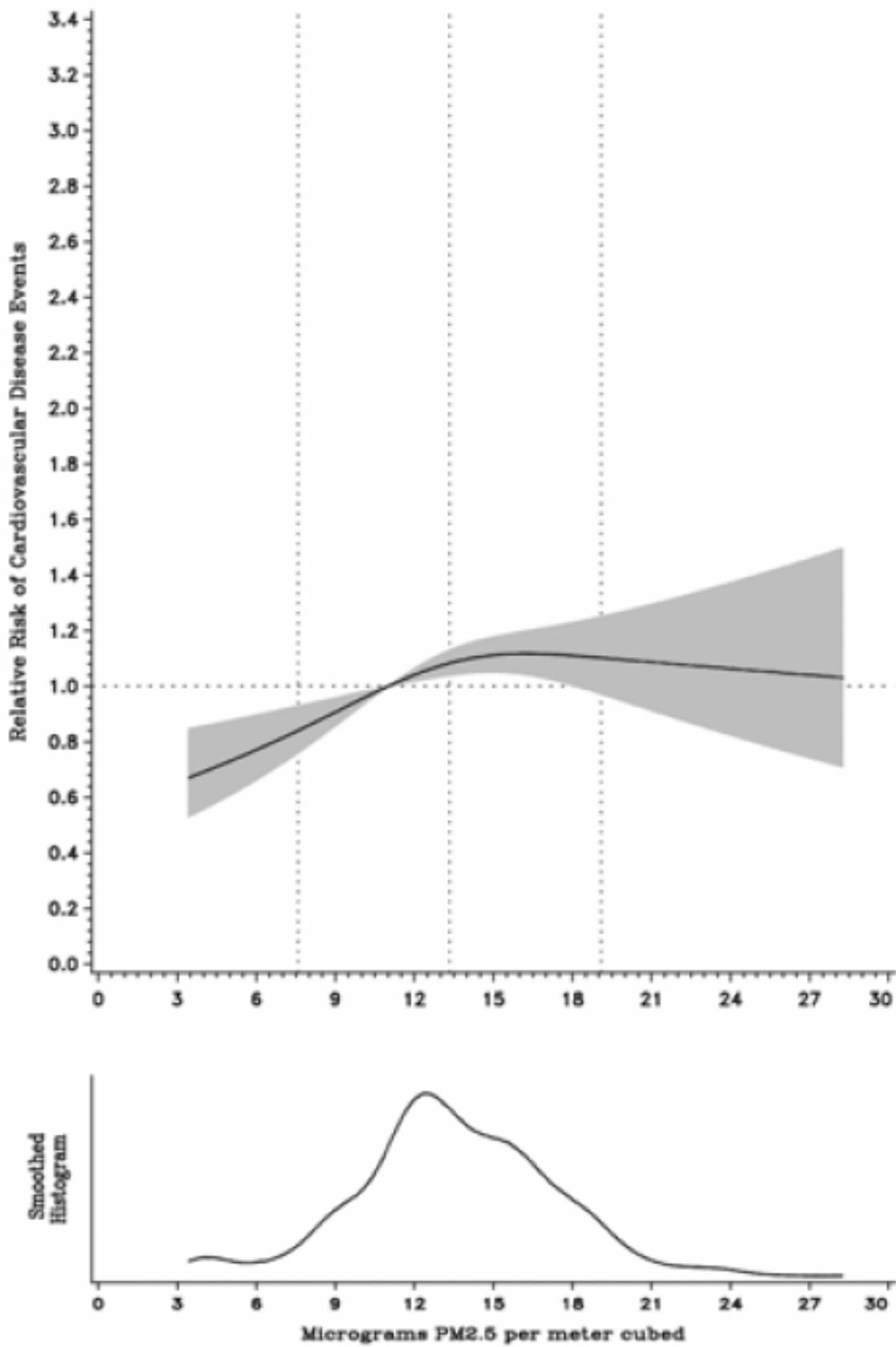


図 10 PM<sub>2.5</sub>濃度と心血管疾患発症との関係

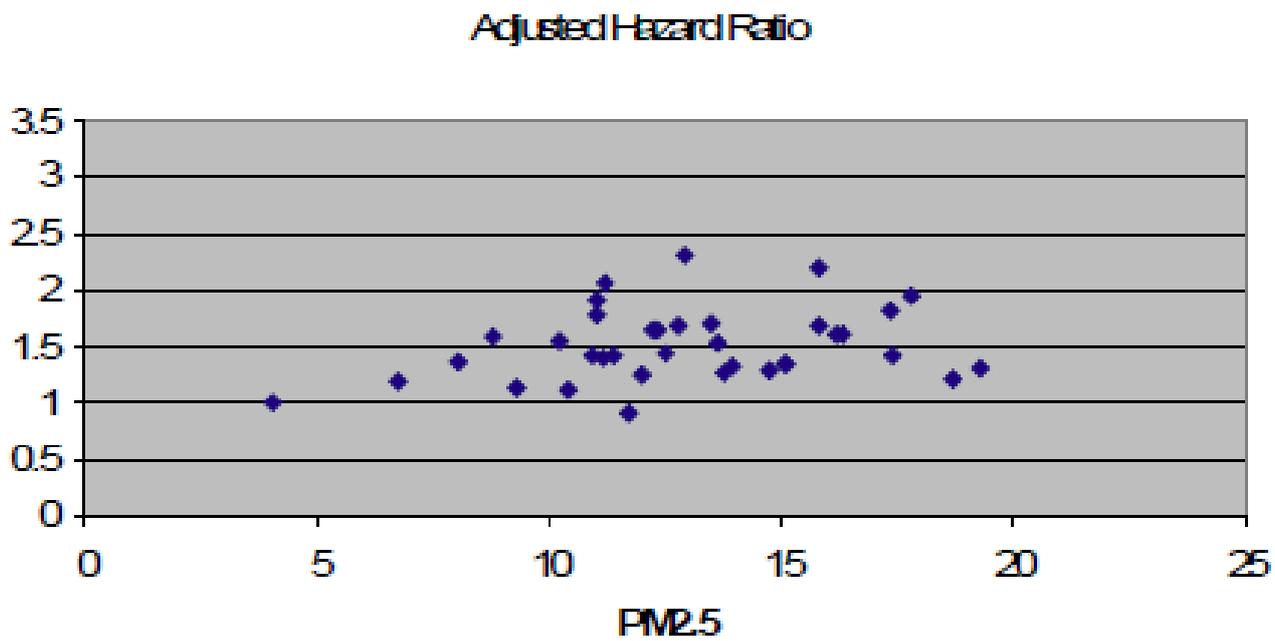


図 11. 対象地域毎の PM<sub>2.5</sub> 濃度とハザード比との散布図

● 三府県コホート研究

三府県コホート研究 ([8]) )0は、宮城県、愛知県、及び大阪府の三府県において、それぞれ都市地区と対照地区を選定して、40歳以上の男女、計約10万人を対象として、1983～85年にかけてベースライン調査が行われ、その後10年間ならびに15年間の追跡調査結果が報告されている。大気汚染濃度は各地区の一般大気測定局における大気汚染測定データを用いており、PM<sub>2.5</sub>濃度はSPM濃度に0.7を乗じて推計した換算値として示されている。調整変数を、ベースライン時年齢、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としたCox比例ハザードモデルを用いてハザード比として求めている。全死亡では男性、女性ともにPM<sub>2.5</sub>濃度単位増加に対する相対リスクは1よりもやや小さい傾向が示されていた。肺がんでは、男性及び男女計でPM<sub>2.5</sub>濃度との間に有意な正の関連があった(図12、図13)。循環器系疾患の重要なリスクファクターである血圧や血清コレステロール等は調整されていないが、PM<sub>2.5</sub>濃度との間に正の関連は見られなかった。

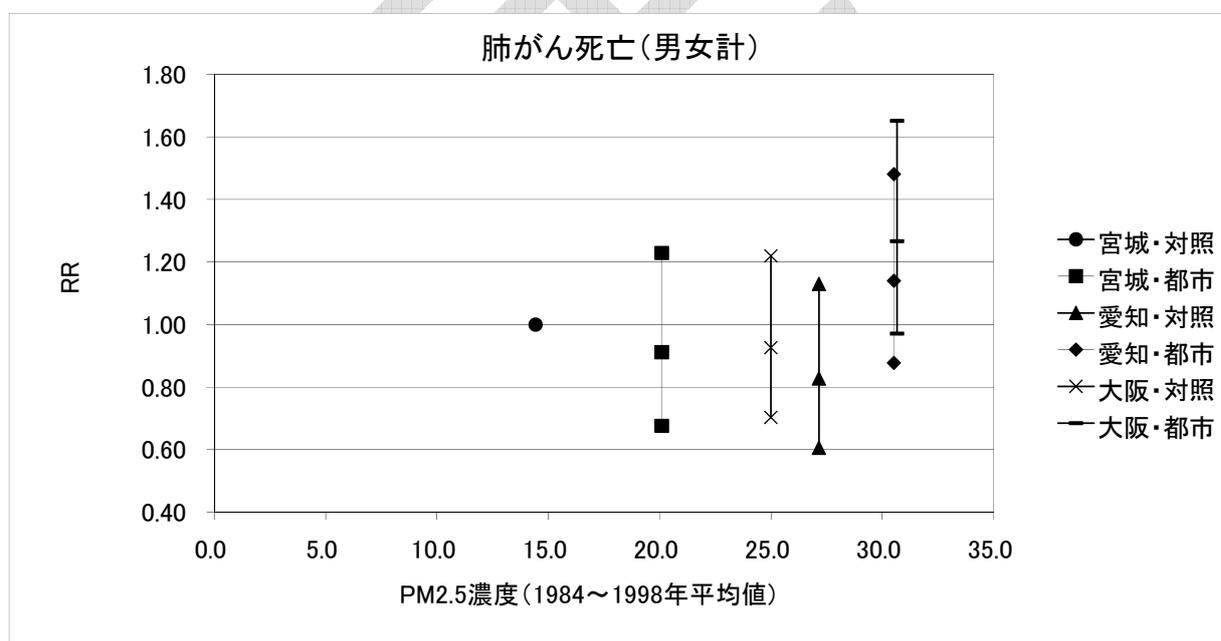


図12. 地区毎の平均濃度とハザード比の散布図(男女計) — ([8]に基づき作成)

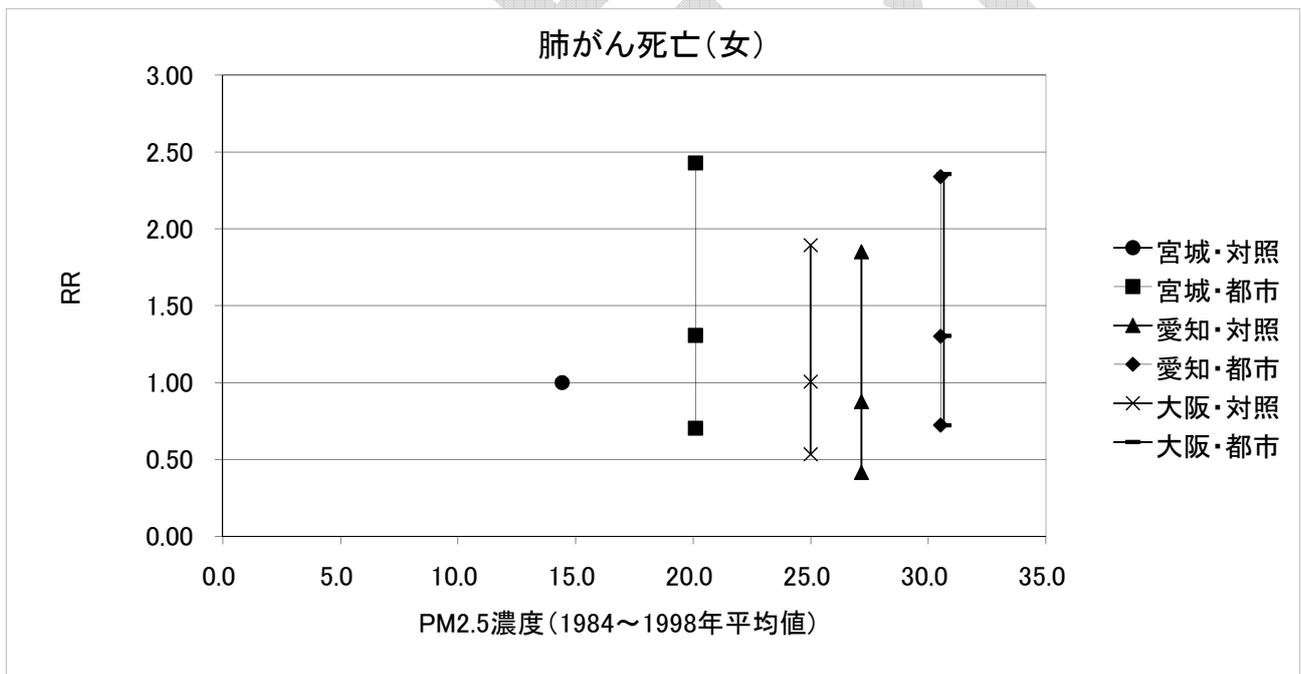
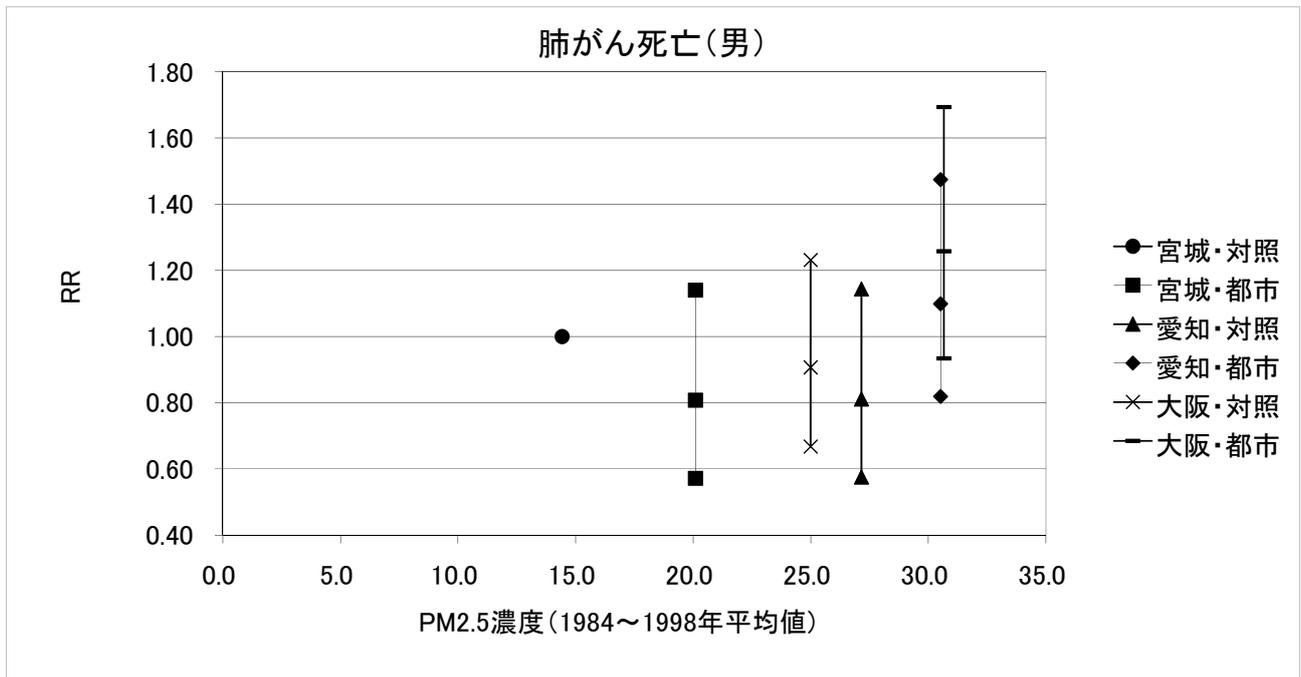


図 13. 地区毎の平均濃度と死亡率比の散布図 (男女別) - ([8]に基づき作成)

- カルフォルニア子供調査

南カリフォルニアの 12 のコミュニティにおける小児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。

1993 年に 4 年生、7 年生、11 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<sub>1.0</sub>、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（[14]）。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<sub>2.5</sub> 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 14）。

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（[15]）、肺機能指標（FEV<sub>1.0</sub>、FVC、MMEF）の成長と PM<sub>2.5</sub> 濃度（1996～1999 年の平均）との関連性について示している（図 15）。

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（[16]）。観察期間中の FEV<sub>1.0</sub> の成長率と PM<sub>2.5</sub>（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<sub>1.0</sub> が低い（予測値の 80%以下）人の割合は、PM<sub>2.5</sub> 高濃度地域では低濃度地域の 4.9 倍であると推定している（図 16）。

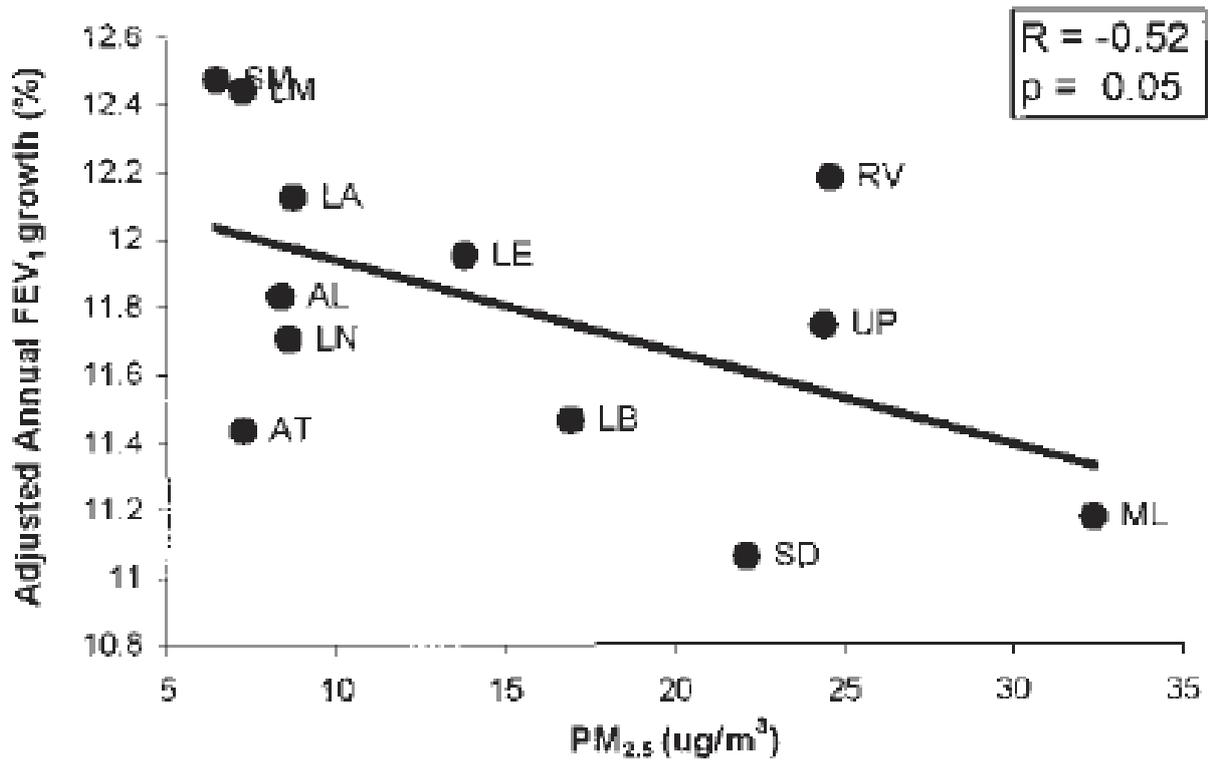


図 14. 地区別平均濃度と 1 秒量成長率の散布図 (第 1 コホート・4 年追跡)

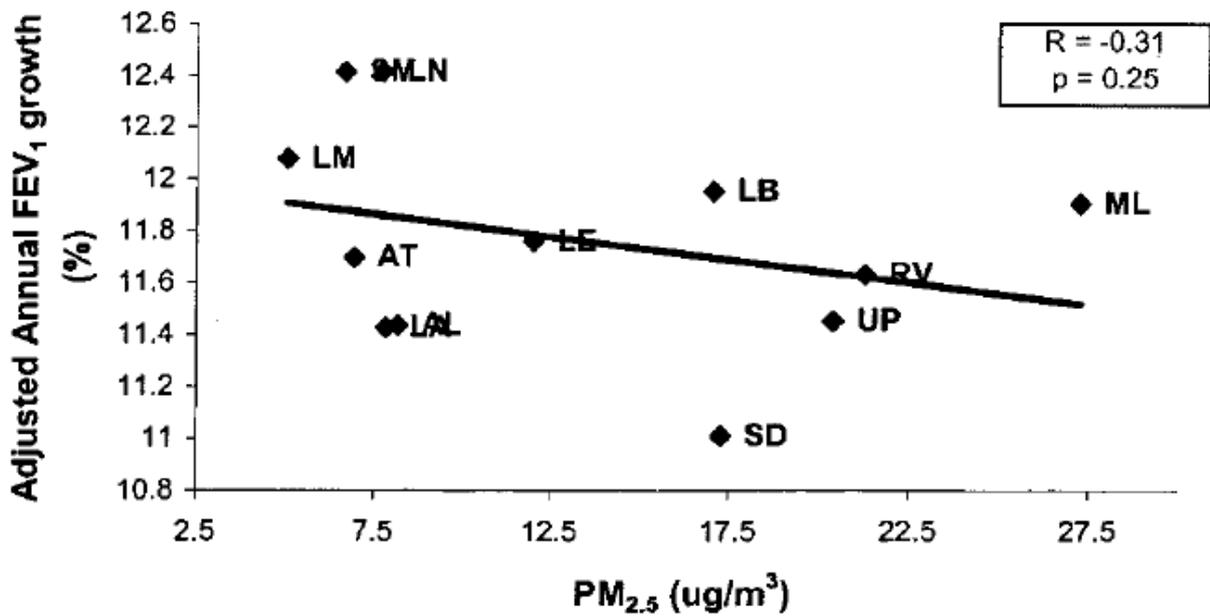


図 15. 地区別平均濃度と 1 秒量成長率の散布図 (第 2 コホート・4 年追跡)

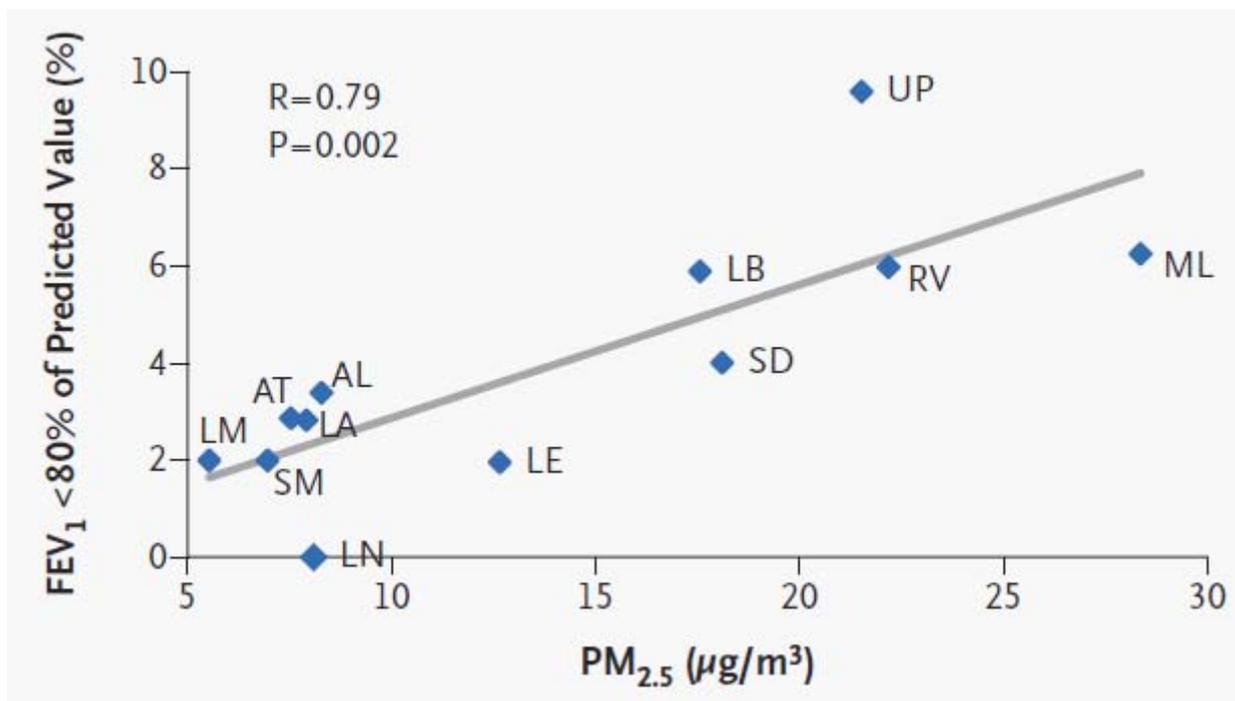


図 16. 地区別平均濃度と 1 秒量低値群（予測値の 80%以下）割合の散布図（第 1 コホート・8 年追跡）

1. Dockery, D.W., et al., *AN ASSOCIATION BETWEEN AIR-POLLUTION AND MORTALITY IN 6 UNITED-STATES CITIES*. New England Journal of Medicine, 1993. **329**(24): p. 1753-1759.
2. Laden, F., et al., *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, 2006. **173**(6): p. 667-672.
3. Pope, C.A., 3rd, et al., *Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(3 Pt 1): p. 669-74.
4. Pope, C.A., 3rd, et al., *Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution*. Jama, 2002. **287**(9): p. 1132-41.
5. Miller, K.A., et al., *Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women*. N Engl J Med, 2007. **356**(5): p. 447-58.
6. McDonnell, W.F., et al., *Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM10 concentrations in nonsmokers*. J Expo Anal Environ Epidemiol, 2000. **10**(5): p. 427-36.
7. Chen, L.H., et al., *The association between fatal coronary heart disease and ambient particulate air pollution: Are females at greater risk?* Environ Health Perspect, 2005. **113**(12): p. 1723-9.
8. 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会, 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査報告書. 2009.
9. Beelen, R., et al., *Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study)*. Environ Health Perspect, 2008. **116**(2): p. 196-202.
10. Naess, O., et al., *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, 2007. **165**(4): p. 435-43.
11. Krewski, D., et al., *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., 2000.
12. Krewski, D., et al., *Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, Part II: Sensitivity analysis*. Inhalation Toxicology, 2005. **17**(7-8): p. 343-353.
13. Laden, F., et al., *Comments on the updated Harvard Six Cities study*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2006. **174**(6): p. 722-724.
14. Gauderman, W.J., et al., *Association between air pollution and lung function growth in southern California children*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(4 Pt 1): p. 1383-90.
15. Gauderman, W.J., et al., *Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 76-84.
16. Gauderman, W.J., et al., *The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age*. N Engl J Med, 2004. **351**(11): p. 1057-67.

米定稿