

微小粒子状物質の健康影響に関する定量的評価

1. 定量的評価の考え方

微小粒子状物質の健康影響に関する定量的リスク評価の手法については、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において検討されたところであるが、本報告書においては基本的に微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告書に示された考え方に沿って、具体的な評価を行った。

一般に、環境基準値の目安となる数値は、当該物質への曝露により好ましからざる健康影響が起こらない濃度水準を把握することができるならば、その濃度水準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、健康影響が起こらない濃度水準を見いだすことができる。しかしながら、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曝露、長期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である。日本の都市地域において、主として1960年代から70年代にかけて経済成長とともに発生した二酸化硫黄や浮遊粒子状物質等の大気汚染によって呼吸器症状の有症率の増加等を示したような健康影響の現れ方と比較すれば、現時点で利用可能な知見にみられる微小粒子状物質の健康影響は、疫学データや解析手法の充実により低濃度領域でも検出可能となった健康リスクの上昇を示すものである。従前から設定されてきた環境基準に加えて微小粒子状物質に係る環境基準を設定することによって、低濃度領域における健康リスクの低減が図られ、さらなる健康の保護が可能となる。

微小粒子状物質の健康リスクに関する現状を踏まえ、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、定量的評価の作業として、疫学知見に基づく濃度－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、微小粒子状物質の環境基準値の目安となる出発点にするとともに、併せて、用量－効果関係を示すと考えられる毒性学知見の抽出も行った。

2. 定量評価に関する疫学知見の抽出の考え方

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)において示された考え方に基づき、長期曝露影響及び短期曝露影響のそれぞれについて以下の点に留意して疫学知見の抽出を行った。

長期曝露影響の疫学研究の抽出については、

- 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。
- 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的な人口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当たっては、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等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、PM2.5実測値との相関性等、その妥当性に関する検討が十分に示されていること。

短期曝露影響に関する疫学知見の抽出については、

- 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。単一都市研究の知見も定量評価において重要なものは評価対象とする。
- 具体的な疫学知見の選定に当たっては、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ように具体化したうえで、疫学研究の抽出を行った。

- 調査期間(観察期間)の全体の長さのうち、日単位等の平均化時間に対応した十分な数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等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、PM2.5 実測値との相関性等、その妥当性に関する検討が十分に示されていること。

3. 定量評価に資する長期曝露影響に関する疫学知見

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必要がある。

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、先に示した疫学知見の抽出にあたっての留意点を考慮した上で、死亡と死亡以外のエンドポイントに分けて、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。

3.1. 死亡をエンドポイントとした知見

3.1.1. 疫学研究対象地域のPM_{2.5}濃度の平均値及び濃度範囲

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、肺癌死亡に分けて整理を行った。なお、ここで心肺疾患死亡として示しているのは、循環器疾患死亡と呼吸器疾患死亡を合わせたものである。また、一部、循環器疾患死亡と呼吸器疾患死亡とを区別している報告については図中に記載した。

これらの研究における対象地域のPM_{2.5}濃度範囲の中心(若しくは平均値)に対するリスク比(PM_{2.5}濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり)とその95%信頼区間(下限、上限)及び対象地域のPM_{2.5}濃度範囲及び濃度範囲の中心(若しくは平均値)を図3.1.1.1~3.1.1.3に示した。

なお、調査期間中の異なる期間の平均濃度等複数のPM_{2.5}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_{2.5}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。

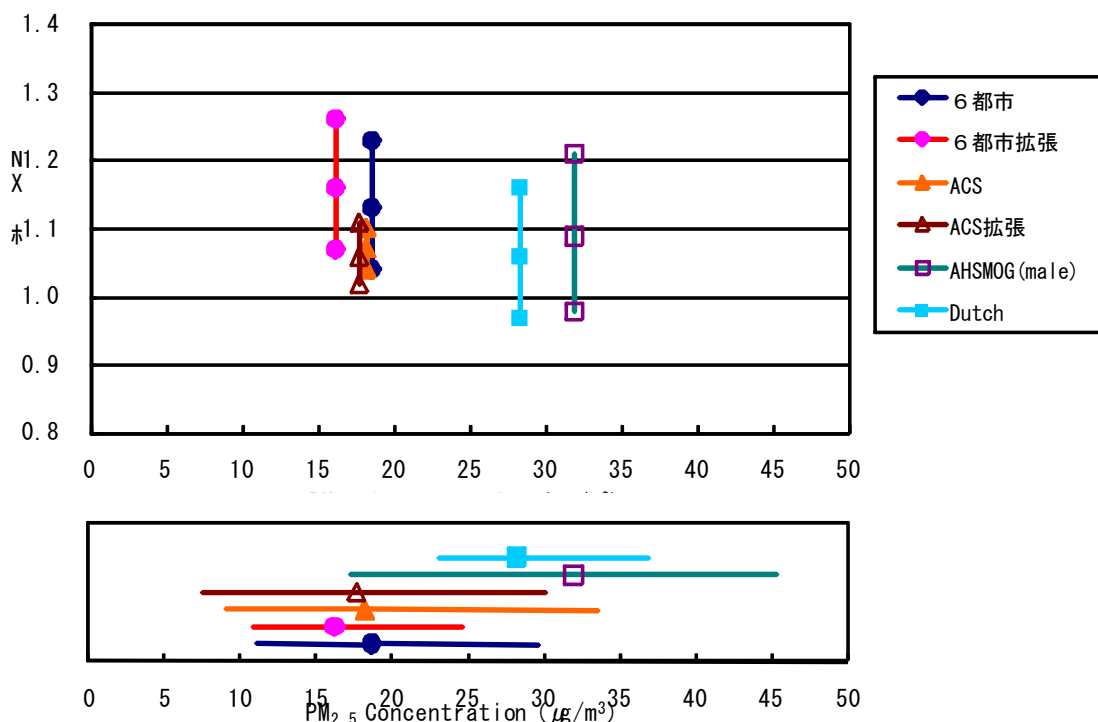


図3.1.1.1. 全死亡に関する疫学知見のまとめ(上図:研究対象地域のPM_{2.5}濃度範囲の中心(若しくは平均値)に対するリスク比(PM_{2.5}濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり)とその95%信頼区間、下図:研究対象地域のPM_{2.5}濃度範囲とその中心(若しくは平均値))

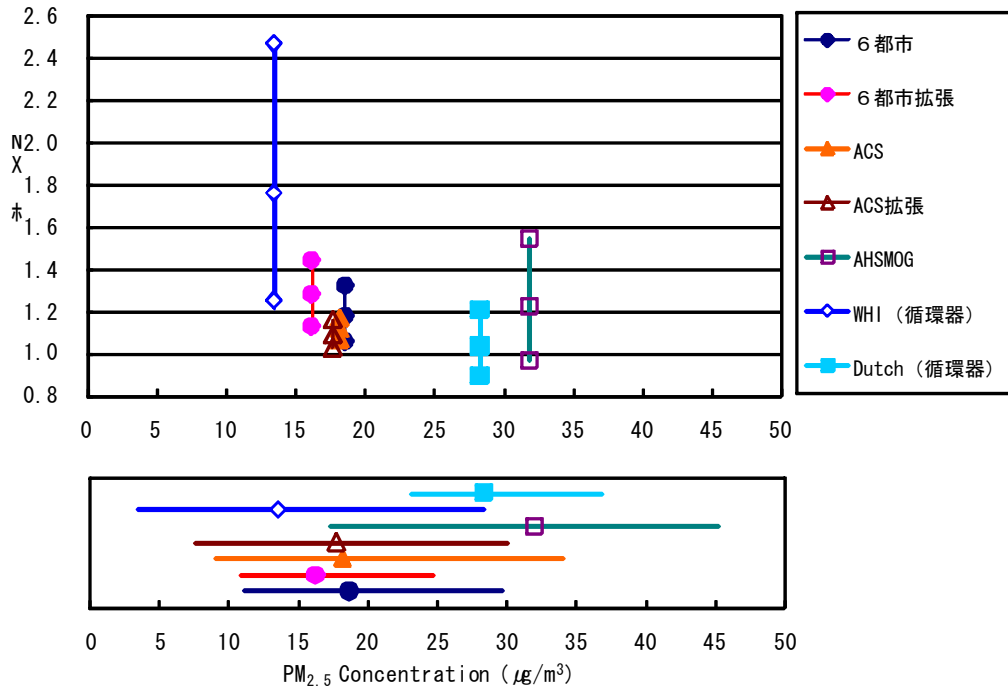


図 3.1.1.2. 心肺疾患死亡に関する疫学知見のまとめ (上図: 研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲の中心 (若しくは平均値) に対するリスク比 (PM_{2.5} 濃度 10µg/m³ 当たり) とその 95% 信頼区間、下図: 研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲とその中心 (若しくは平均値))

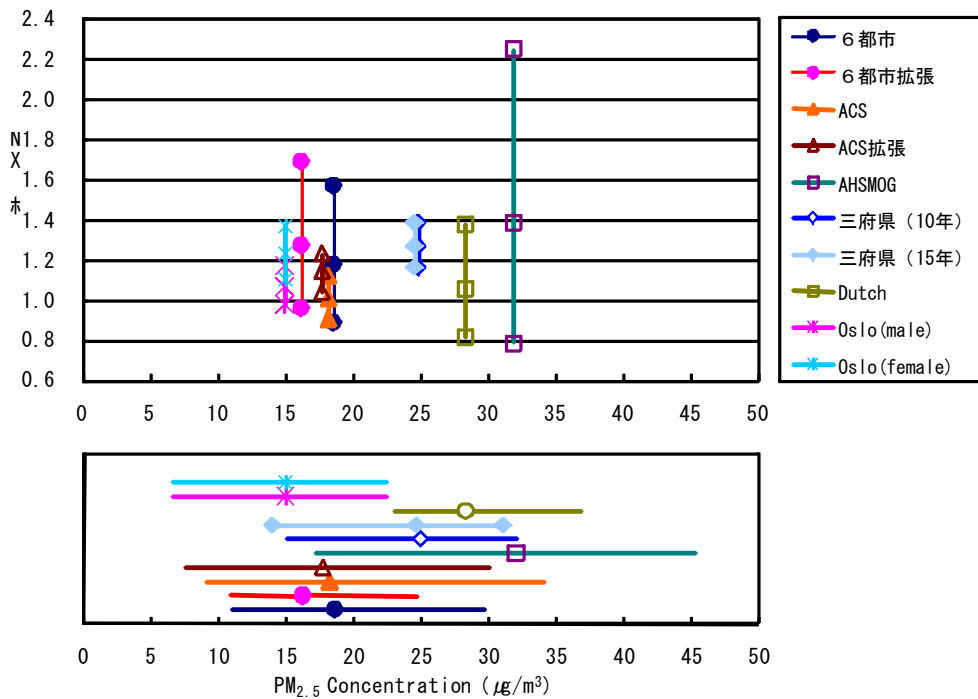


図 3.1.1.3. 肺がん死亡に関する疫学知見のまとめ (上図: 研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲の中心 (若しくは平均値) に対するリスク比 (PM_{2.5} 濃度 10µg/m³ 当たり) とその 95% 信頼区間、下図: 研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲とその中心 (若しくは平均値))

米国 6 都市研究では、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、肺がん、心肺疾患・肺がん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_{2.5}を始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_{2.5}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 (Dockery *et al.*, 1993)。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、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_{2.5}濃度については、各都市周辺の大気測定局の PM₁₀濃度及び湿度、視程から推定している(Laden *et al.*, 2006b)。オリジナル研究における全期間の 6 都市全体の PM_{2.5}平均濃度は 18.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は 11.0～29.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。米国6都市拡張研究では、全期間の 6 都市全体の PM_{2.5}平均濃度は 16.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は 10.8～24.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(Laden *et al.*, 2006a)。

ACS(American Cancer Society)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(Pope *et al.*, 1995)、再解析(Krewski *et al.*, 2000、Krewski *et al.*, 2005)、拡張研究(Pope *et al.*, 2002)が実施されている。オリジナル研究では微小粒子状物質と死亡との関連を調べるために 50 都市の対象者について解析された。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_{2.5}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 4 物質、PM_{2.5}等)した結果を報告している。PM_{2.5}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。オリジナル研究では、全体の PM_{2.5}平均濃度は 18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は 9.0～33.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ACS 拡張研究では、全体の PM_{2.5}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。

AHSMOG 研究は、空港で観測した視程から推定された PM_{2.5}濃度(1973～1977 年)と 15 年間追跡した男性の死亡との関連性を報告している(McDonnell *et al.*, 2000)。AHSMOG 研究では、推計 PM_{2.5}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。

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_{2.5}への曝露と心血管疾患の死亡及び発症との関連性を検討した(Miller *et al.*, 2007)。WHI研究は1994～1998年に参加者を登録して、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_{2.5}濃度を割り当てた。解析には2000年の年平均値を用いている。対象地域のPM_{2.5}平均濃度は13.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は3.4～28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

三府県コホート研究(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)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年間及び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_{2.5}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。調査期間10年(1984～1993年)の6地区SPM濃度平均は35.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は22～45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、PM_{2.5}/SPMの比を0.7として推計されたPM_{2.5}平均濃度は24.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は15～32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。調査期間15年(1984～1998年)の6地区SPM平均濃度は35.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は21～44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あり、PM_{2.5}/SPMの比を0.7として推計されたPM_{2.5}平均濃度は24.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は14～31 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(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)。PM_{2.5}/SPMの比は概ね0.6～0.8にあることから、PM_{2.5}濃度推計においても $\pm 5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の誤差を考慮する必要があると考えられた。

オランダのNLCS-AIR研究(Dutch研究)は、55歳から69歳の男女約12万人を対象として1986年に開始され、10年間の追跡結果が報告されている(Beelen *et al.*, 2008)。PM_{2.5}濃度はPM₁₀濃度との比に基づいて推定された。推定PM_{2.5}平均濃度(1992～1996年)は28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は23.0～36.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

ノルウェーのオスロ研究は、1992年に51～90歳の約14万人を対象として、1992～98年の死亡と大気汚染との関連性について調べた。PM_{2.5}濃度は排出量と気象データに基づく拡散モデルから推計された(Naess *et al.*, 2007a; Naess *et al.*, 2007b)。推定PM_{2.5}平均濃度(1992～95年)は14.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は7～22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

3.1.2. 濃度－反応関係に関する情報

3.1.2.1. 米国6都市研究関係

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 3.1.2.1 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 3.1.2.2 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 3.1.2.3 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。

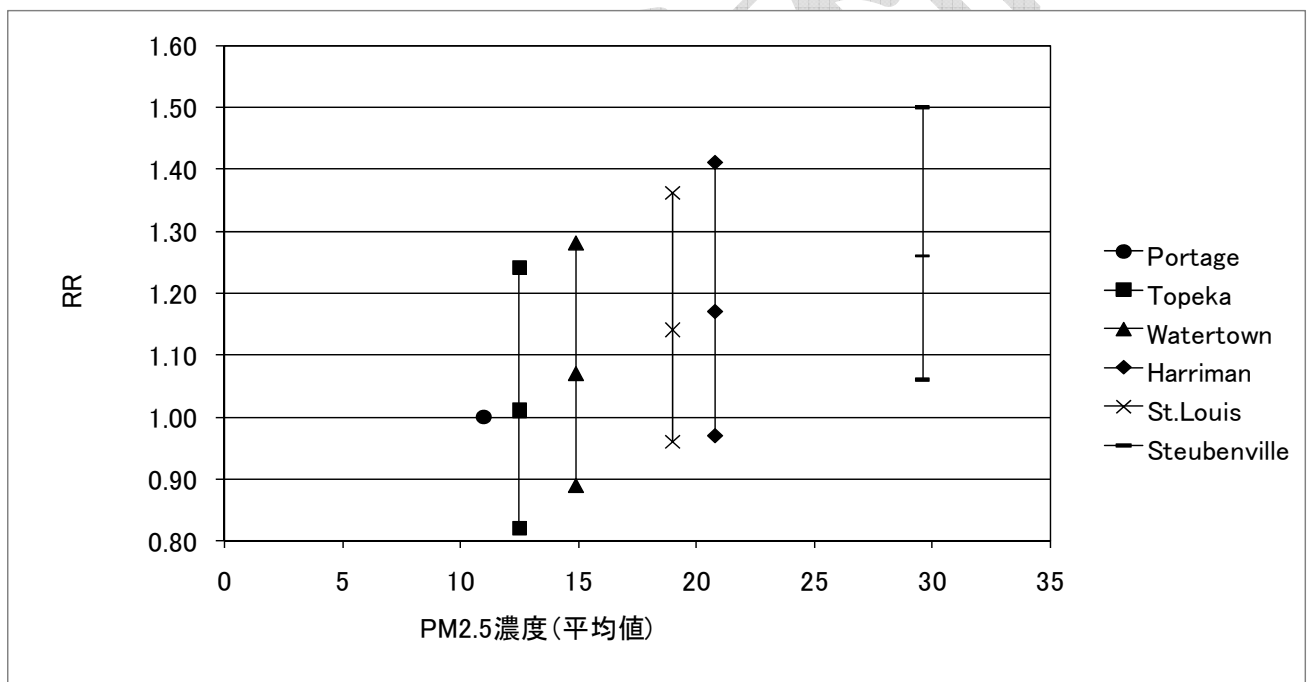


図 3.1.2.1. 都市毎の平均濃度と死亡率比及び 95%信頼区間の散布図－オリジナル研究 (追跡期間 1974～1991 年) (Dockery *et al.*, 1993 に基づき作成)

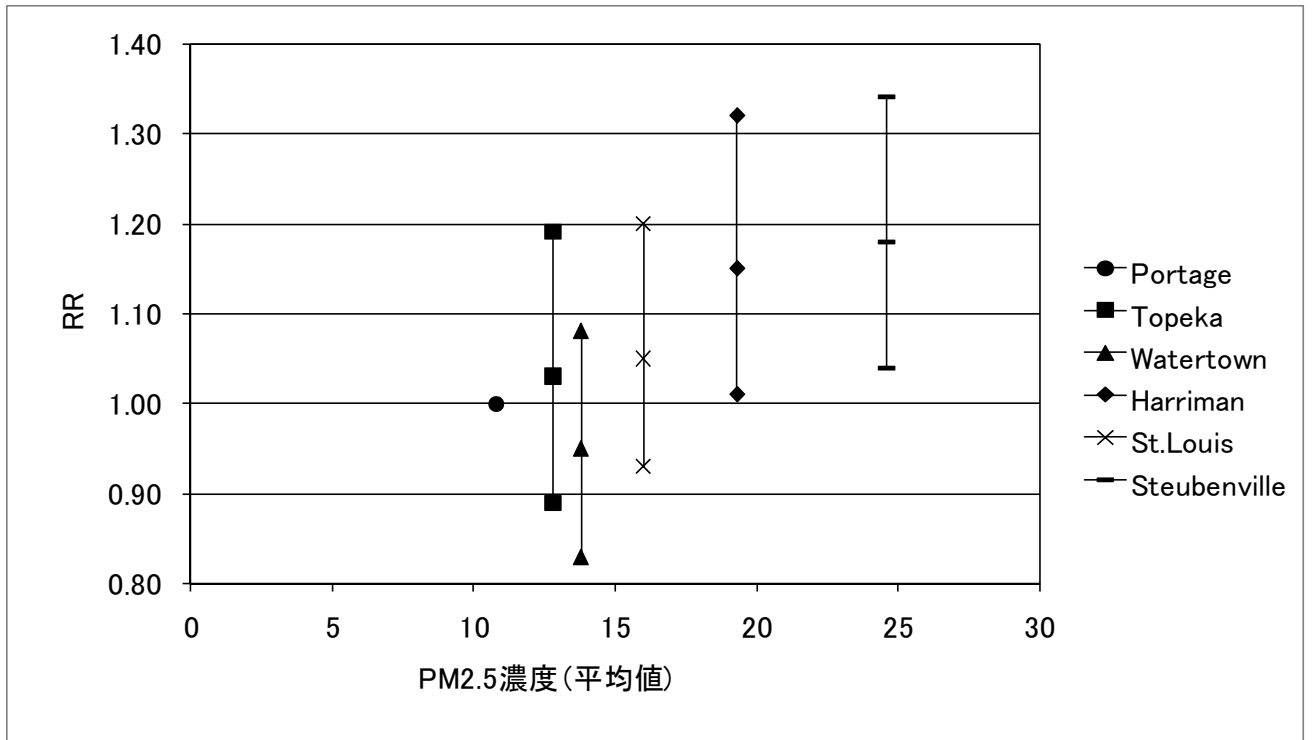


図 3.1.2.2. 都市毎の平均濃度と死亡率比及び 95%信頼区間の散布図—拡張研究(追跡期間 1974~1998 年) (Laden *et al.*, 2006a; Laden *et al.*, 2006b に基づき作成)

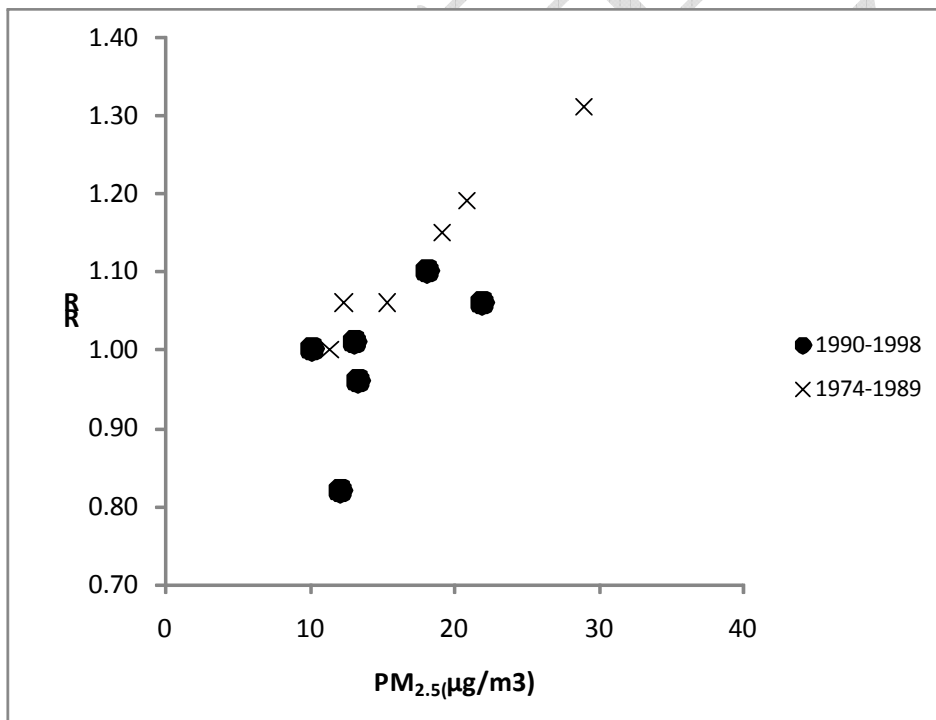


図 3.1.2.3. 都市毎の平均濃度と死亡率比の散布図—第 1 期(1974-1989 年)、第 2 期(1990-1998 年)別(Laden *et al.*, 2006b に基づき作成)

これらの検討から、米国 6 都市研究では、濃度が低くリスクの上昇がみられない都市の濃度

は $11\sim 13\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、 $15\mu\text{g}/\text{m}^3$ を越える都市で有意差はないが、全死亡リスクが上昇していると推測された。

米国6都市拡張研究では、全期間の平均濃度としてみた場合には、濃度が低く、全死亡リスクの上昇がみられない都市の濃度は $11\sim 14\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、 $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ を越える都市で全死亡リスクの有意な上昇がみられた。

3.1.2.2. ACS研究

Krewski らの再解析報告書(Krewski *et al.*, 2000)では、それぞれの都市域における調整済み相対リスク推定値(全体の平均濃度に近い都市の濃度を基準とした)と $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の散布図(左図)と平滑化を行って濃度－反応関係とその信頼区間を示した図(右図)が示されている(図 3.1.2.4.)。

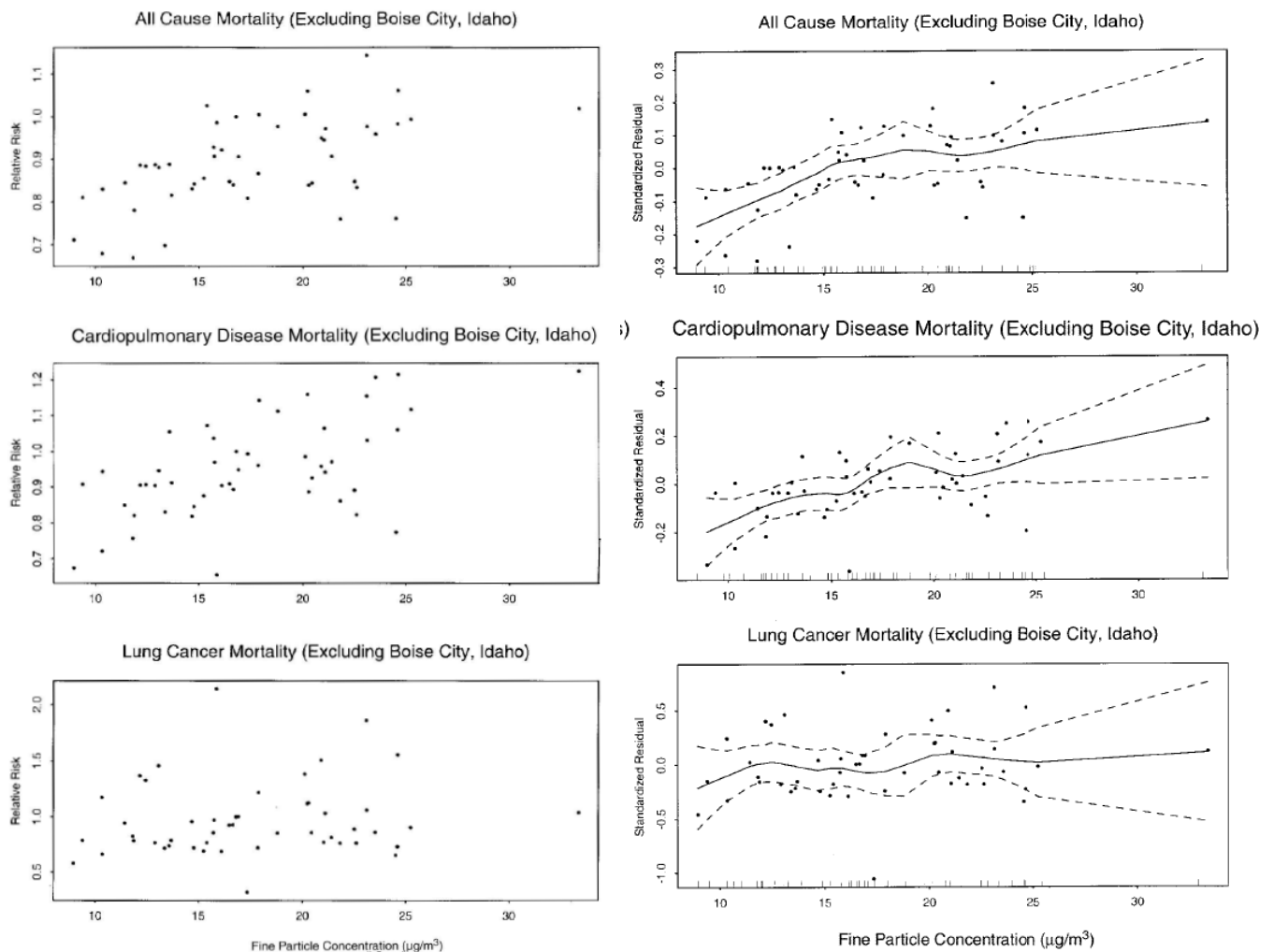


図 3.1.2.4. 全死亡・心肺疾患死亡・肺がん死亡の相対リスクと $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の散布図及び平滑化された濃度－反応関係(平均線と 95%信頼区間を示す。)(Krewski *et al.*, 2000 に基づく)

ACS 拡張研究においては、一般化加法モデル(GAM: Generalized Additive Model)によるスムージング(図 3.1.2.5)によって、PM_{2.5} 濃度と全死亡、心肺疾患死亡、肺癌死亡、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。この図では横軸上に各都市域に割り当てられた PM_{2.5} 濃度の分布密度を表す線が表現されている。

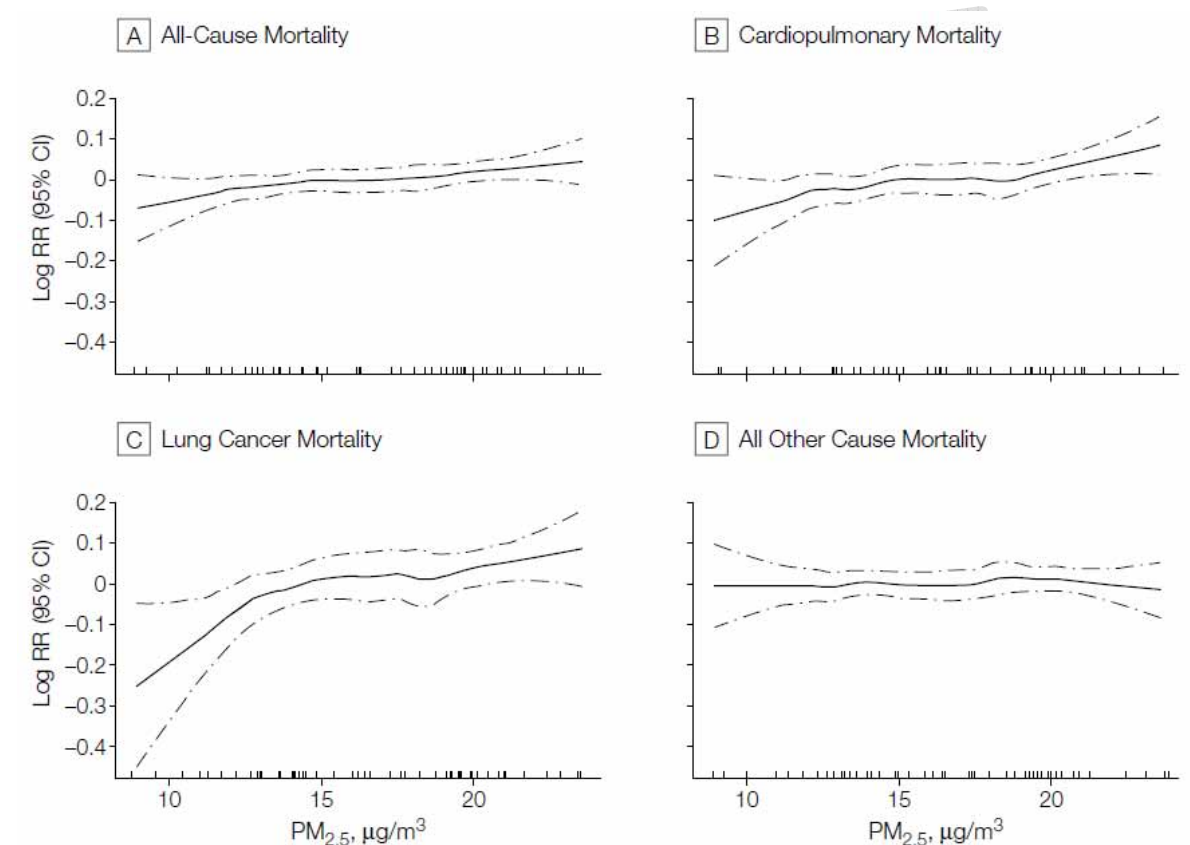


図 3.1.2.5. PM_{2.5}10µg/m³増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクの対数を示す平滑化された濃度－反応関数(平均線と 95%信頼区間を示す。)(Pope *et al.*, 2002 に基づく)

ACS 拡張研究では、12～13µg/m³を下回る領域では濃度－反応関数の信頼区間の幅が広がることが示されていた。しかしながら、低濃度領域における信頼区間の幅の広がり、低濃度領域における対象地区数にも依存するものであり、濃度－反応関係の統計学的信頼性のみを反映するものではない。

3.1.2.3. WHI研究

WHI 研究では、心血管疾患による死亡について、PM_{2.5} 濃度が 11µg/m³ 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 3.1.2.6)。

WHI 研究では、平均濃度が $15\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回っており、それを下回る濃度領域においても濃度－反応関係をみられることが示唆されている。しかしながら、この研究対象集団における心血管疾患死亡率は日本における一般的な人口集団とは大きく異なっており、またリスクファクターの分布も異なっている。また、曝露濃度として 2000 年の $\text{PM}_{2.5}$ 濃度のみを用いていることから、曝露濃度に関する不確実性が大きいと考えられる。

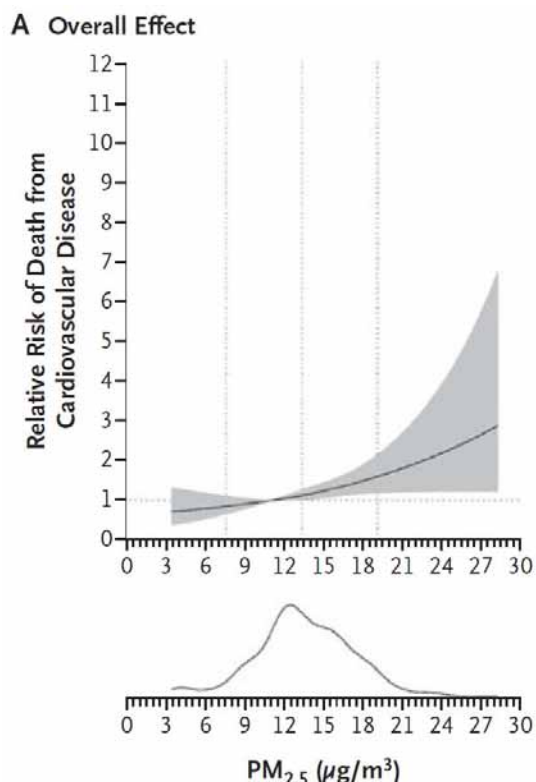


図 3.1.2.6. $\text{PM}_{2.5}$ 濃度と心血管疾患死亡との関係(Miller *et al.*, 2007 に基づく)

3.1.2.4. 三府県コホート

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た結果では、全死亡では男性、女性ともに $\text{PM}_{2.5}$ 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 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度との間に有意な正の関連があった。循環器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、 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度との間に正の関連は見られなかった。図 3.1.2.7. に男女計 10 年追跡結果、図 3.1.2.8. に男女別 10 年追跡結果、図 3.1.2.9. に男女計 15 年追跡結果、図 3.1.2.10. に男女別 15 年追跡結果をそれぞれ示した。なお、図では、米国 6 都市調査等における結果にあわ

せて、PM_{2.5}濃度をいずれも調査期間中の平均濃度として示した。

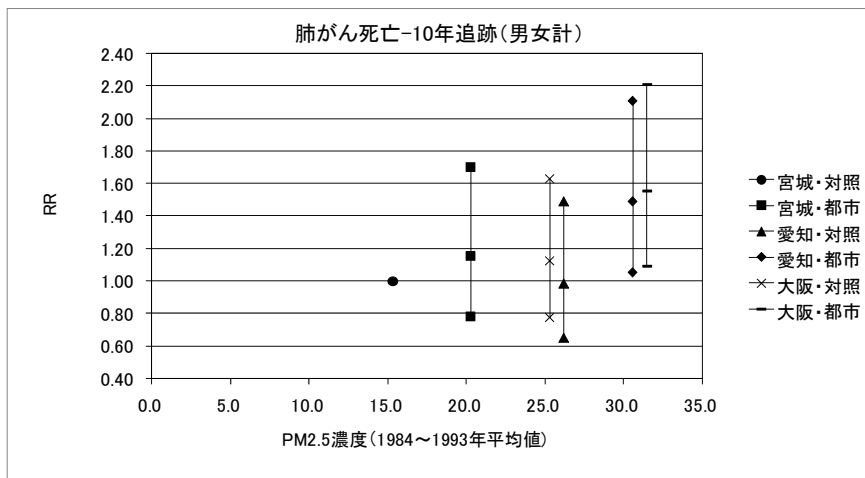


図 3.1.2.7. 地区毎の平均濃度とハザード比の散布図(10年追跡、男女計)－(大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会，2009 に基づき作成)

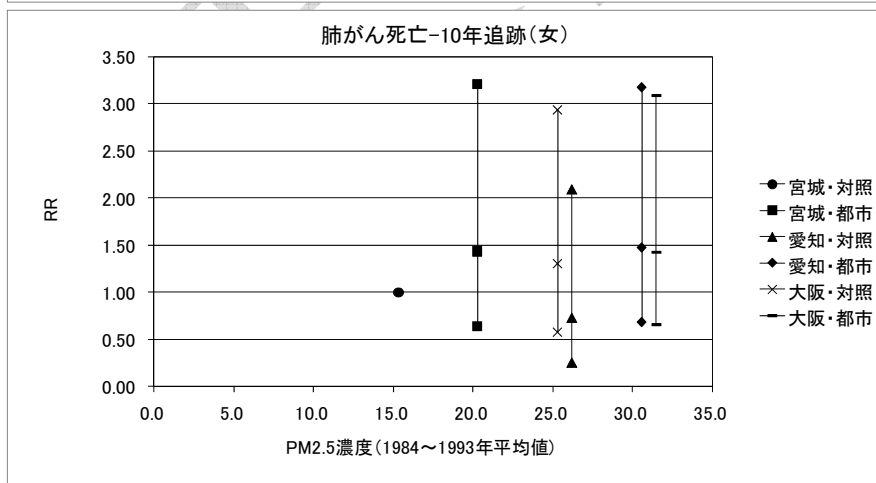
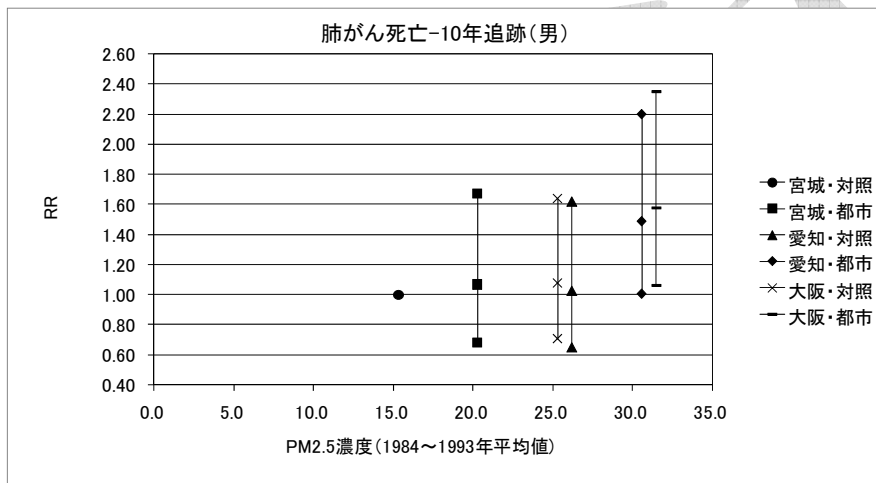


図 3.1.2.8. 地区毎の平均濃度とハザード比の散布図(10年追跡、男女別)－(大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会，2009 に基づき作成)

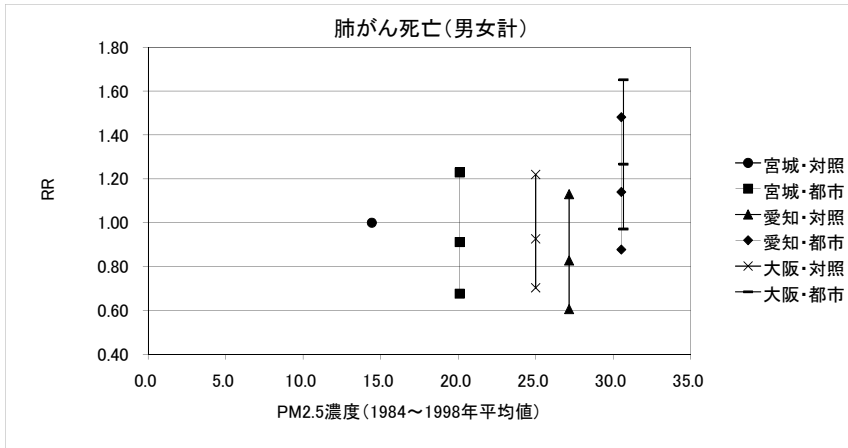


図 3.1.2.9. 地区毎の平均濃度とハザード比の散布図(15年追跡、男女計) – (大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会, 2009 に基づき作成)

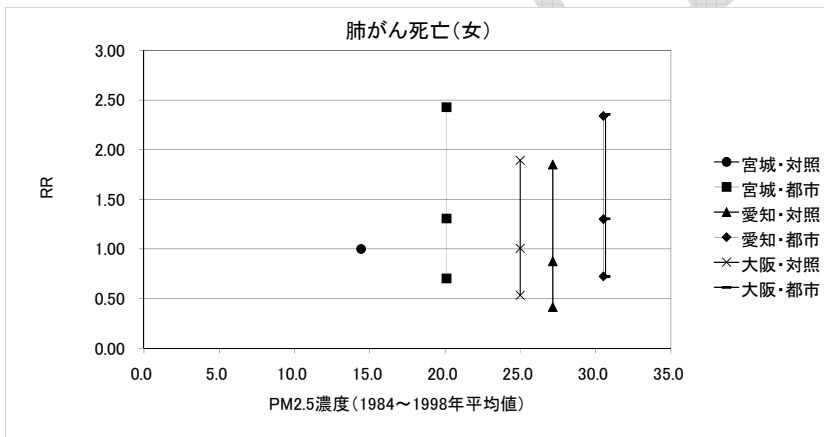
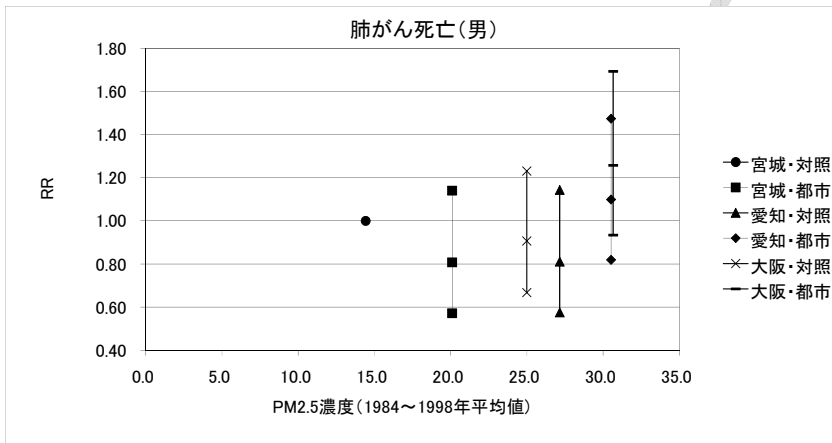


図 3.1.2.10. 地区毎の平均濃度と死亡率比の散布図(15年追跡、男女別) – (大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会, 2009 に基づき作成)

三府県コホート研究では、愛知・都市部、大阪・都市部で肺癌死亡リスクの上昇がみられており、これらの下限濃度は $PM_{2.5}$ 濃度の推計誤差を考慮すると概ね $20\sim 25\mu g/m^3$ と考えられた。

3.2. 死亡以外のエンドポイント

微小粒子状物質への長期曝露による死亡以外のエンドポイントには呼吸器系及び循環器系への影響がある。これらのエンドポイントのうち、呼吸器症状ないし肺機能との関連性を検討した多くの疫学研究があるが、これらの多くは横断的な解析から得られている。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)においては、「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。」とされているが、微小粒子状物質への長期曝露による呼吸器系への影響に関して、横断研究による知見が有益な情報をもたらしていることは確かである。さらに、呼吸器症状については、長期にわたる観察期間において、個人の症状の発現や重症度は変動するために、コホ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、呼吸器系への影響に関する知見の整理に当たっては、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}が測定されていない場合でも、SPMの測定結果を用いて曝露評価した疫学知見も含めた。

3.2.1. 疫学研究対象地域のPM_{2.5}濃度の平均値及び濃度範囲

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}等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 *et al.*, 1989)。対象地域の濃度範囲は11.8～36.7μg/m³(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 *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及びFEV_{1.0}との関連性が報告されている(Raizenne *et al.*, 1996)。24都市のPM_{2.1}濃度範囲は5.8～20.7μg/m³、平均濃度14.5μg/m³(1988-1991年)であった。

1977年から開始されたAHSMOG研究において約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 *et al.*, 1995a; Abbey *et al.*, 1995b)。1987年には気道閉塞性疾患、慢性気管支炎及び喘息の発症、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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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。

南カリフォルニア学童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。カリ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)、及び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は大気汚染濃度と関連性を示していた(McConnell *et al.*, 1999)。12の対象地域の1994年のPM_{2.5}平均濃度は15.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は6.7～31.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 *et al.*, 2003)。12の対象地域の1996～1999年のPM_{2.5}平均濃度は13.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は5.5～28.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、1993年コホートの肺機能成長率に関する4年追跡及び8年追跡結果(Gauderman *et al.*, 2004; Gauderman *et al.*, 2000)、1996年コホートの4年追跡結果(Gauderman *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13.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は5.6～28.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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、及び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、人口密度等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}平均濃度は13.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は11.9～21.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(Gehring *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 *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}平均濃度は11.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は9.2～13.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 *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16.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は13.5～25.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 *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}平均濃度は15.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、5パーセンタイル14.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、95パーセンタイル17.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 *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}平均濃度は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 *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 *et al.*, 2008)。PM_{2.5}平均濃度は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(Sunyer *et al.*, 2006)。

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は濃度28～57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(図3.2.1.1.)。

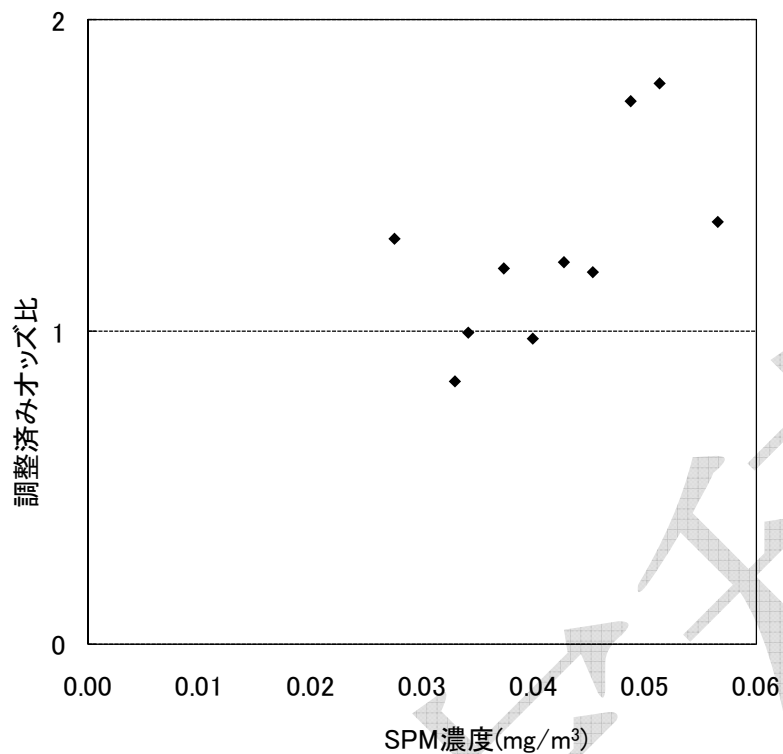


図 3.2.1.1.喘息様症状調整済みオッズ比と SPM 濃度(環境庁大気保全局, 1997 に基づく)

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}を始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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(図 3.2.1.2.)。

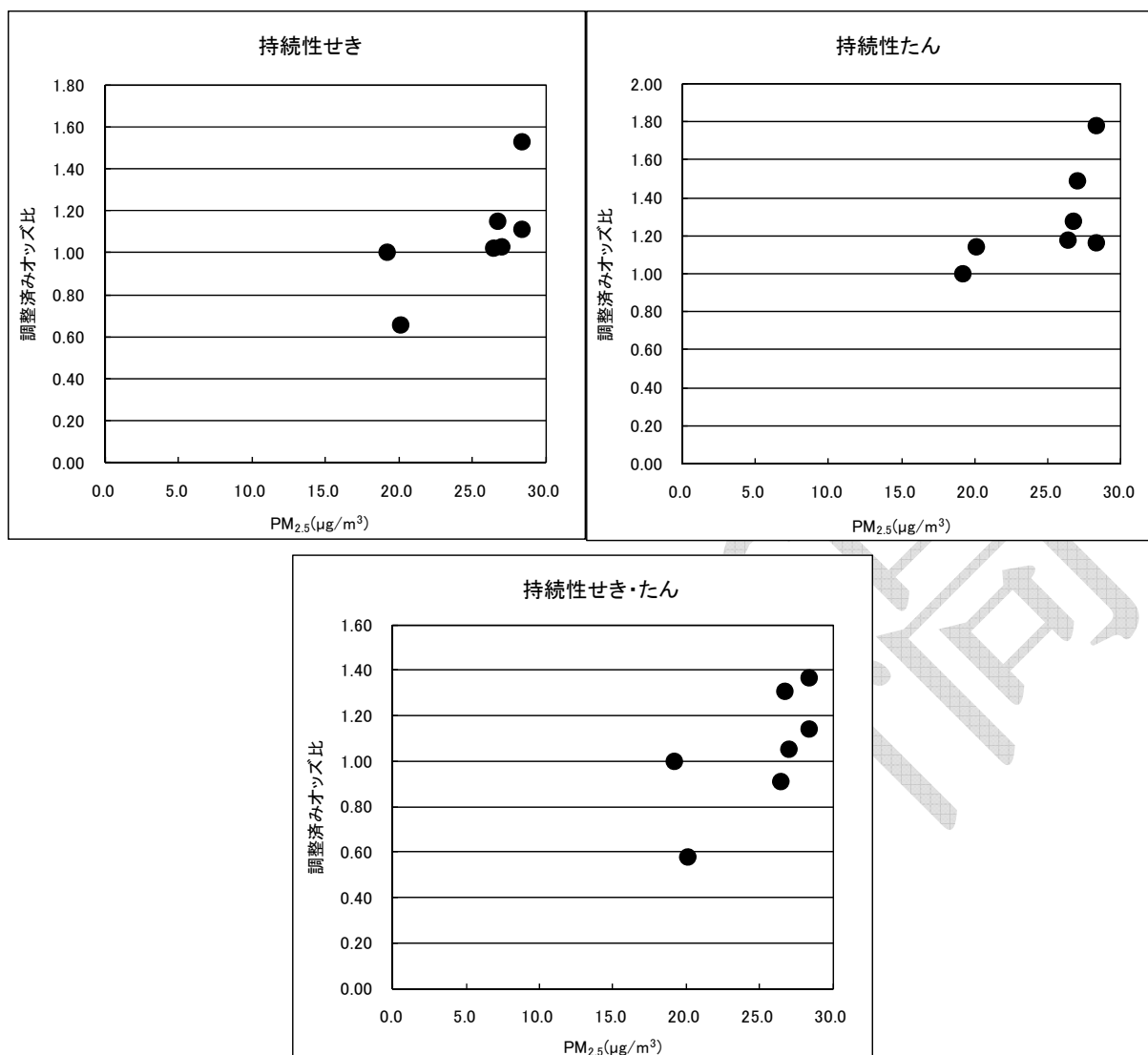


図 3.2.1.2. 成人の持続性せき、持続性たん、持続性せきたん症状の調整済みオッズ比と PM_{2.5} 濃度 (環境省, 2007 に基づく)

PM_{2.5} への長期曝露と循環器系への影響を報告した研究がある。

WHI 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 *et al.*, 2007)。

Diez Roux *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 (subclinical disease) 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) の年平均値は 16.7 µg/m³ であった。

3.2.2. 濃度－反応関係に関する情報

3.2.2.1. WHI 研究

WHI 研究では、先に述べた $\text{PM}_{2.5}$ 濃度と心血管死亡と関連性に関する検討に加えて、心血管疾患による発症についても、 $\text{PM}_{2.5}$ 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 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の関係を示している(図 3.2.2.1)。また、36 の都市毎の心血管疾患発症のハザード比と $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の関連性が示されている(図 3.2.2.2)。WHI 研究ではすでに述べたように、この研究対象集団が日本における一般的な人口集団と異なる特性を持っていると考えられ、曝露濃度に関する不確実性が大きいと考えられる。

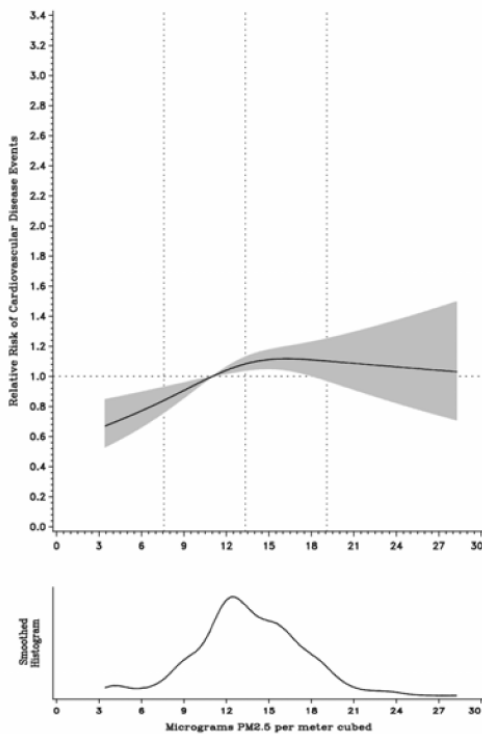


図 3.2.2.1 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度と心血管疾患発症との関係(Miller *et al.*, 2007 に基づく)

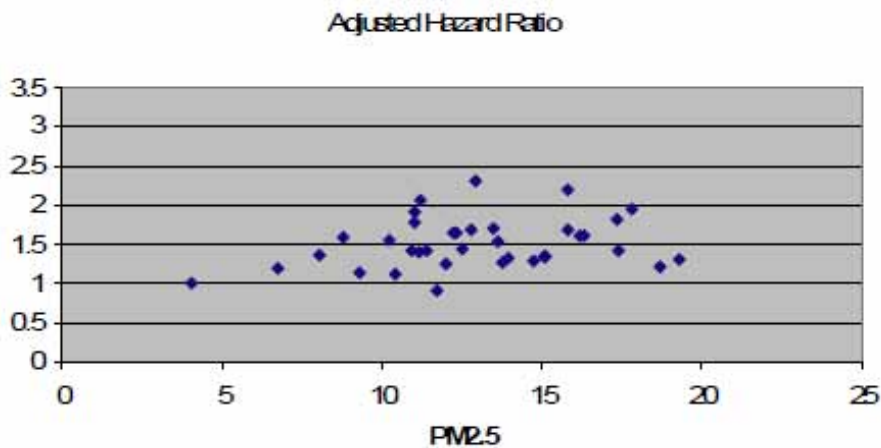


図 3.2.2.2.対象地域毎のPM_{2.5}濃度とハザード比との散布図(Miller *et al.*, 2007に基づく)

3.2.2.2. 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 *et al.*, 2000)。図 3.2.2.3.~3.2.2.5.で図中の記号は12の調査対象地区を示している。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年の平均値)が肺機能成長率の低下と有意に関連していた(図 3.2.2.3.)。

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 *et al.*, 2002)、肺機能指標(FEV_{1.0}、FVC、MMEF)の成長とPM_{2.5}濃度(1996~1999年の平均値)との関連性について示している(図 3.2.2.4.)。

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 *et al.*, 2004)。観察期間中のFEV_{1.0}の成長率とPM_{2.5}(1994~2000年の平均値)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 3.2.2.5.)。

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15~20μg/m³以上であるとみなせた。

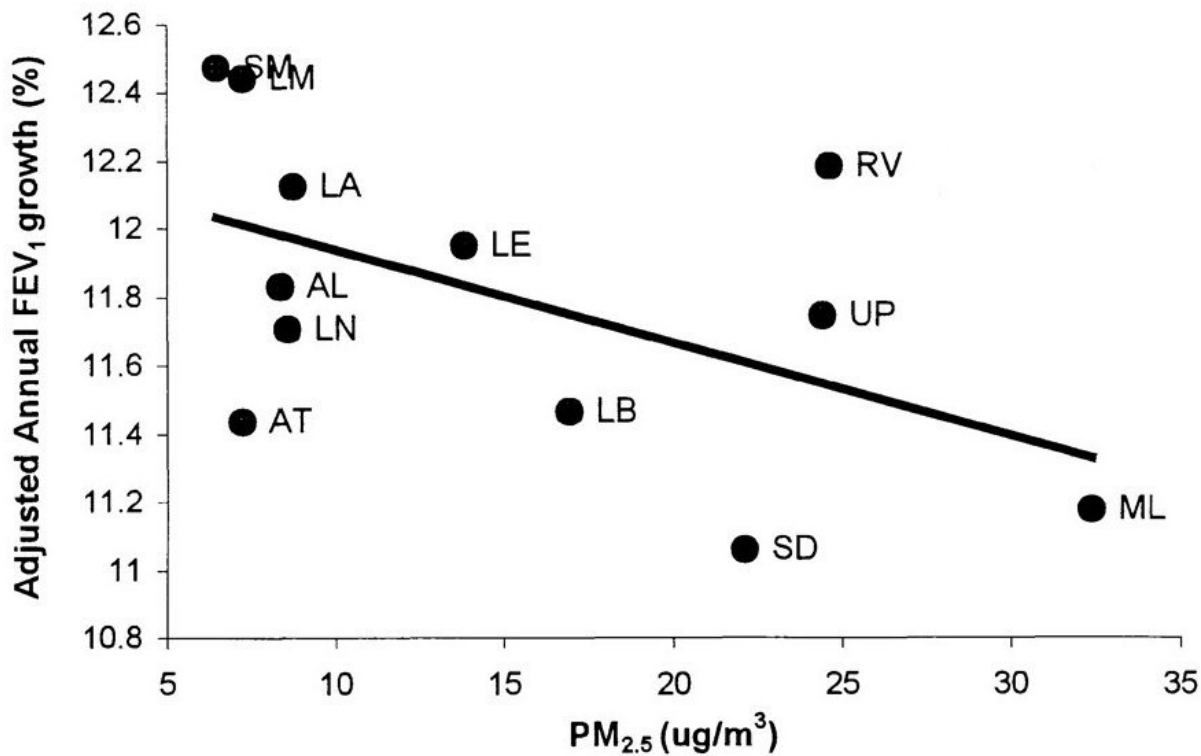


図 3.2.2.3. 地区別平均濃度と1秒量成長率の散布図(1993年コホート・4年追跡)
(Gauderman *et al.*, 2000 に基づく)

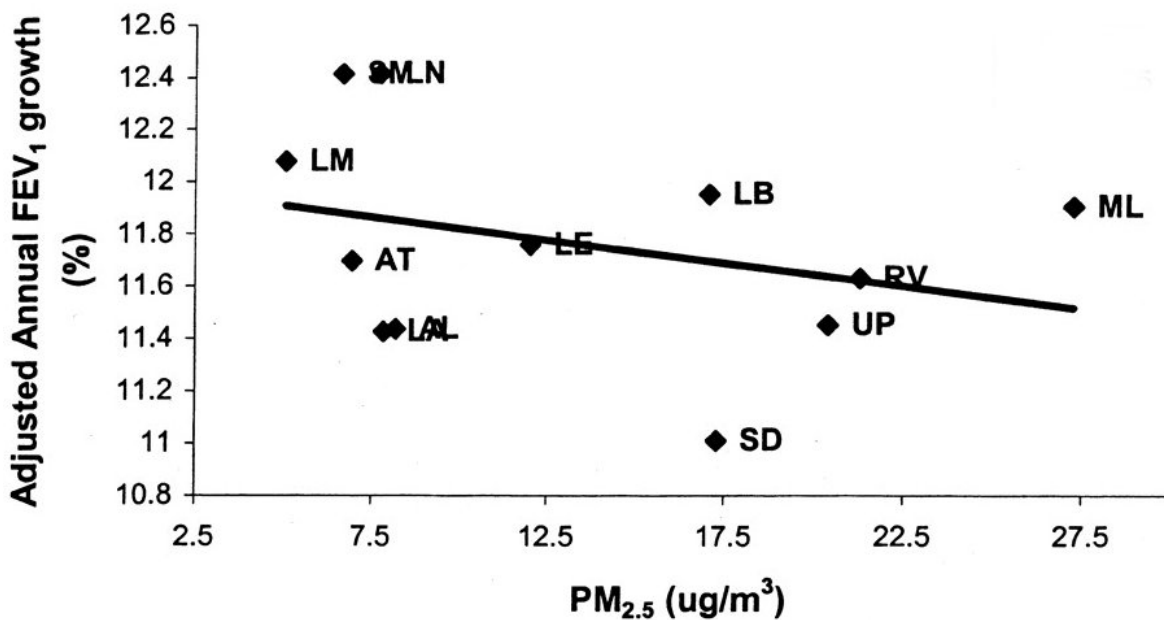


図 3.2.2.4. 地区別平均濃度と1秒量成長率の散布図(1996年コホート・4年追跡)
(Gauderman *et al.*, 2002 に基づく)

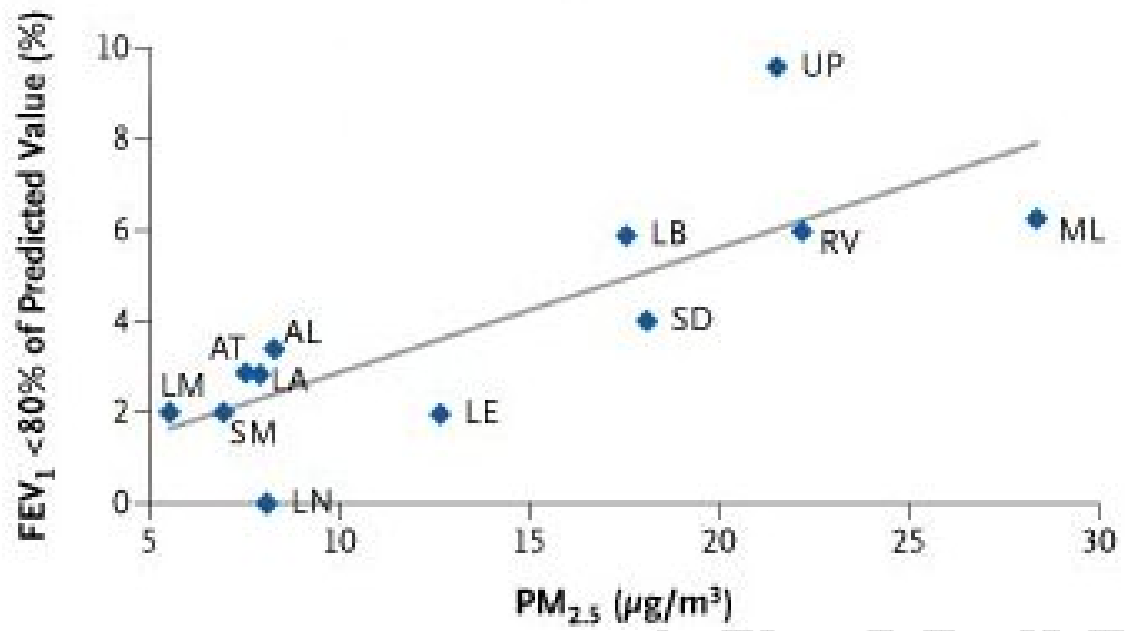


図 3.2.2.5. 地区別平均濃度と1秒量低値群(予測値の80%以下)割合の散布図(1993年コホート・8年追跡)(Gauderman *et al.*, 2004に基づく)

4. 定量評価に資する短期曝露影響に関する疫学知見

疫学知見については長期曝露影響に関する疫学知見と同様の考え方によって抽出するとともに、抽出過程において、より広い曝露濃度範囲を取ることが可能であり、同一の研究デザインのため都市毎のリスクの比較が可能である死亡や入院・受診に関する複数都市研究を重視するとともに、その他のエンドポイントについては日本における疫学知見を中心として選定を行うこととした。

なお、個々の疫学知見において日平均値の 98 パーセンタイルが示されていない場合でも、日本の知見については原データを再整理して示した。

4.1. 死亡をエンドポイントとした知見

1979～88 年の米国 6 都市で全死亡、虚血性心疾患、肺炎、COPD による死亡と $PM_{2.5}$ 等の関連性が検討されている(Schwartz *et al.*, 1996)。各都市の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 11.2～29.6 $\mu g/m^3$ であった。6 都市の統合結果でみると、 $PM_{2.5}$ 10 $\mu g/m^3$ あたり、1.5% (95%CI: 1.1, 1.9) の増加が見られた。また、地域別の死亡リスク増加は $PM_{2.5}$ 10 $\mu g/m^3$ あたり、0.8～2.2% (3都市で有意) であった(図 4.1.1.)。

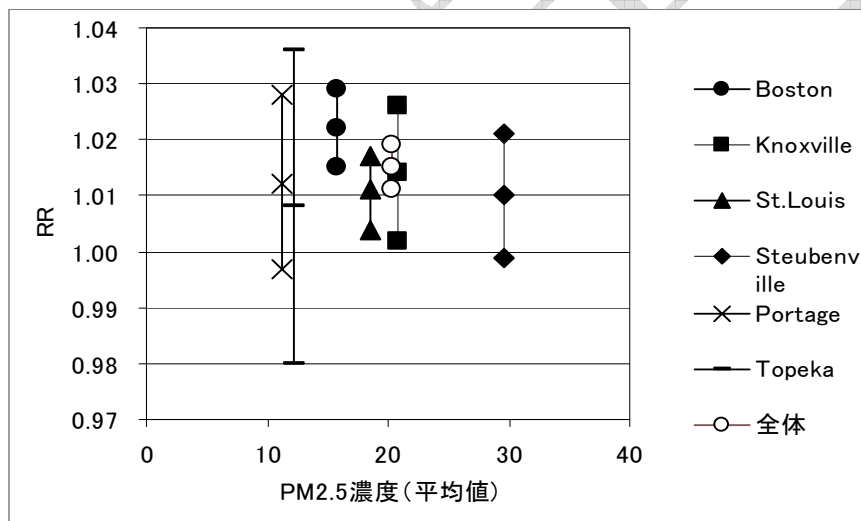


図 4.1.1. 都市別 $PM_{2.5}$ 平均濃度と日死亡リスク推定値及びその 95%信頼区間(Schwartz *et al.*, 1996 に基づく)

1999～2001 年のノースカロライナ州(米国)の 7 つの郡の心血管系疾患による死亡データと地域内の $PM_{2.5}$ 濃度のデータを収集し、両者の関係を、ベイジアン階層モデルを用いて解析した結果が報告されている(Holloman *et al.*, 2004)。7 地域の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 15.6～15.7 $\mu g/m^3$ であった。 $PM_{2.5}$ が増加すると、当日、翌日、及び 2 日後の心血管系疾患による死亡

増加がみられた。

カリフォルニア州(米国)9郡で1999～2002年の日死亡(全死亡、呼吸器疾患、循環器疾患、虚血性心疾患、糖尿病)を、65歳以上、男女、人種、死亡場所、学歴で比較した結果が報告されている(Ostro *et al.*, 2006)。PM_{2.5}平均濃度は14～29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。PM_{2.5}濃度に関連した全死亡、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡の増加が見られた。

カナダの8都市で1986～96年の11年間の全死亡と大気汚染との関連性が検討されている(Burnett *et al.*, 2000)。PM_{2.5}平均濃度は13.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。粒子成分別では、硫酸塩、Fe、Ni、Znと死亡との関連が最も強く、これら4種の成分全体での影響はPM_{2.5}単独よりも大きく、粒子中の化学成分の影響を示唆していると報告されている。

カナダ12都市で1981～99年の死亡と大気汚染との関連性について解析が行われた(Burnett *et al.*, 2004)。12都市のPM_{2.5}平均濃度は12.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。粒子状物質(PM_{2.5}、PM_{10-2.5}、PM₁₀)については、単一汚染物質モデルでは有意な影響がみられたが、NO₂をモデルに加えると有意ではなくなった。

米国の27地域で1997～2002年までのPM_{2.5}濃度と死因別死亡との関連性に関わる修飾因子について検討した結果が報告されている(Franklin *et al.*, 2007)。全地域のPM_{2.5}平均濃度は15.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、地域別の平均濃度は9.3～28.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であった。また、米国25地域でPM_{2.5}成分と死亡との関連性を検討し、アルミニウム、硫酸塩、ニッケル成分が両者の関連性に影響していることを示唆している(Franklin *et al.*, 2008)。都市別季節別のPM_{2.5}平均濃度の範囲は冬季9.6～34.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、春季6.7～27.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、夏季7.6～26.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、秋季9.5～32.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

日本における解析として、一般局相当のPM_{2.5}測定地点のある20の市町毎に死亡日と対応する日の大気汚染濃度(PM_{2.5})の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加分に対する日死亡のリスクの増加をGAM(一般化加法モデル)により推定し、次に地域毎の推計値を統合した結果が報告されている(環境省, 2007)。解析には2002～2004年までの3年間の死亡データ及び大気汚染測定データが用いられている。65歳以上を対象に、全死亡、呼吸器疾患死亡、循環器疾患死亡について解析した結果、PM_{2.5}濃度に対する日死亡リスク比は1を超える場合がみられ、20地域における推計結果の統合値では呼吸器疾患死亡で統計学的に有意な上昇がみられるものがあったが、循環器疾患死亡については全死亡や呼吸器疾患死亡と比べて日死亡リスク比は小さかった。地域別にみると、一部地域において地域単独の解析で統計学的に有意な上昇がみられる場合があった。図4.1.2.には地域別の全死亡リスク(ラグ1日)及び図4.1.3.には地域別の呼吸

器疾患死亡リスク(ラグ 1 日)を示した。また、東京 23 区と政令都市 9 地域のみの統合値においても統計学的に有意な上昇がみられる場合があったと報告されている。さらに、急性心筋梗塞による死亡に限定した追加解析が報告されている。急性心筋梗塞による死亡のリスク比は、単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルのいずれにおいても、3日～5日遅れで有意ないし有意に近い増加を示しており、年齢群別にみると 64 歳以下の群では当日でやや大きな有意な上昇がみられたことが示されていた。各地域の PM_{2.5} 平均濃度の範囲は 11.9～22.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、各地域の日平均値の 98 パーセンタイルは 31.4～55.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ラグ 0 日及び 1 日において統計学的に有意なリスクの上昇を示した地域における高濃度領域(日平均値の年間 95、98、99 パーセンタイル)における、各地域の長期平均濃度に対するリスクの上昇率を図 4.1.4 に示した。98 パーセンタイルを越える濃度領域でリスクがより大きく上昇している傾向がみられた。

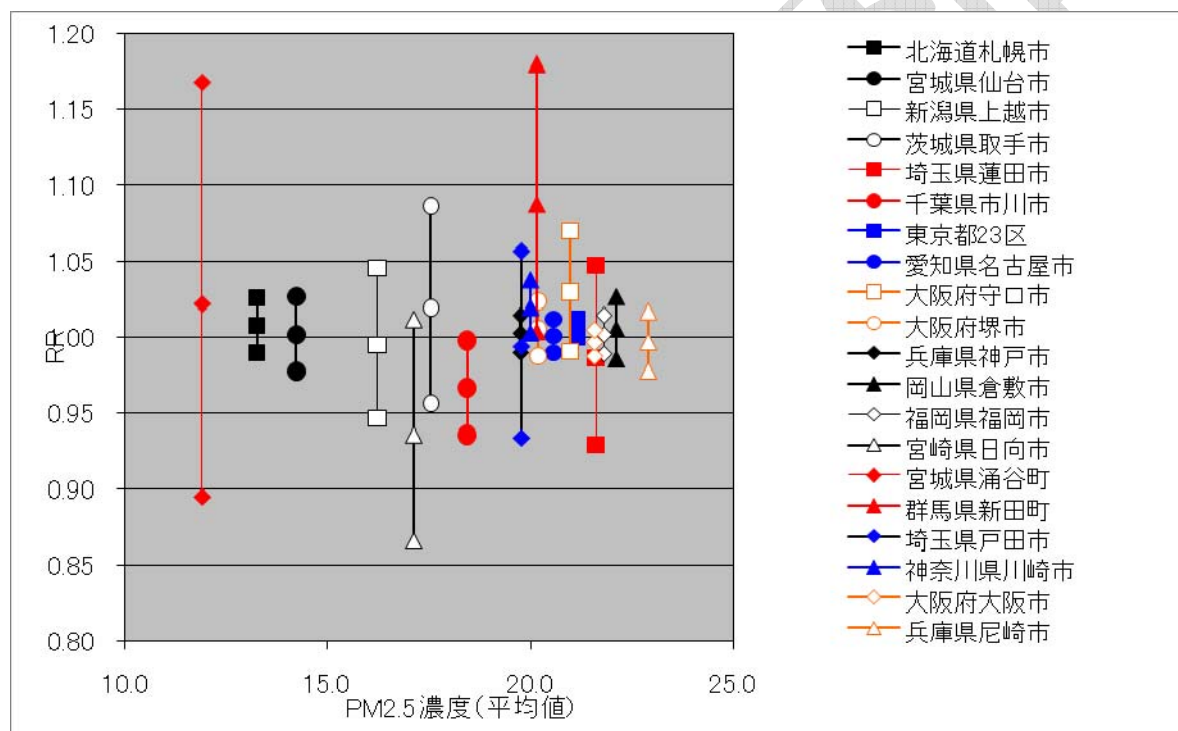


図 4.1.2. 都市別 PM_{2.5} 長期平均濃度と全死亡リスク推定値及びその 95%信頼区間—全死亡(ラグ 1 日)

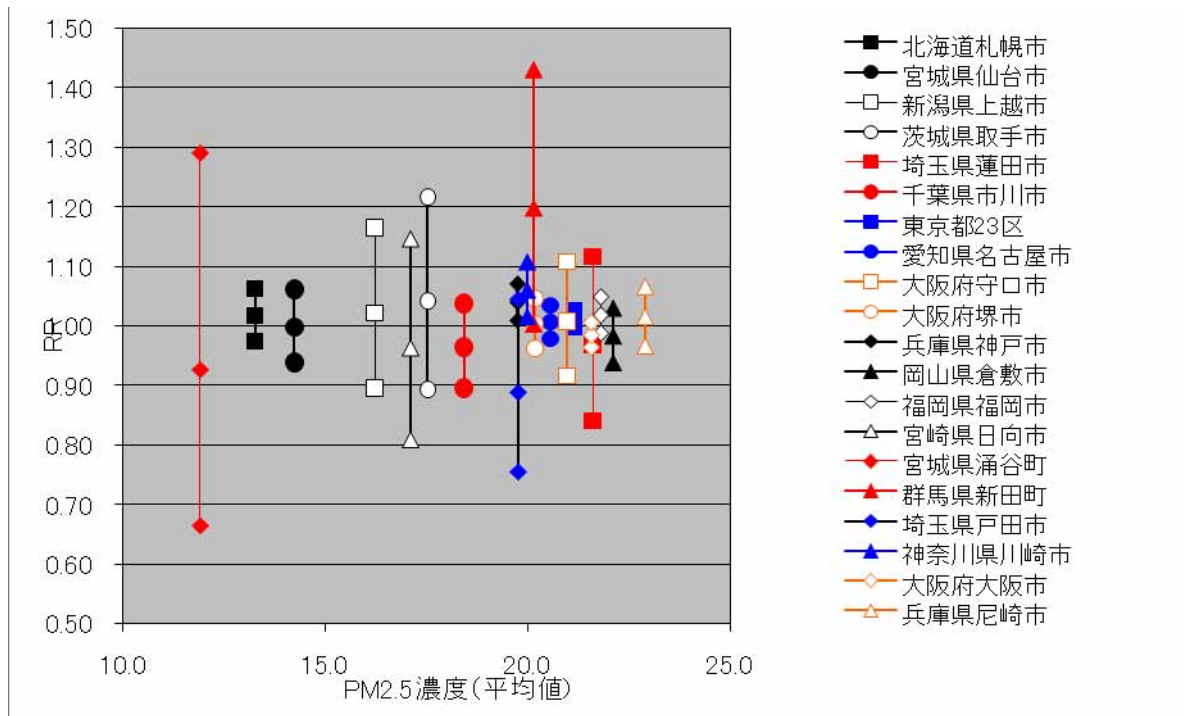


図 4.1.3. 都市別 PM_{2.5}長期平均濃度と呼吸器疾患死亡リスク推定値及びその 95%信頼区間—呼吸器疾患死亡(ラグ 1 日)

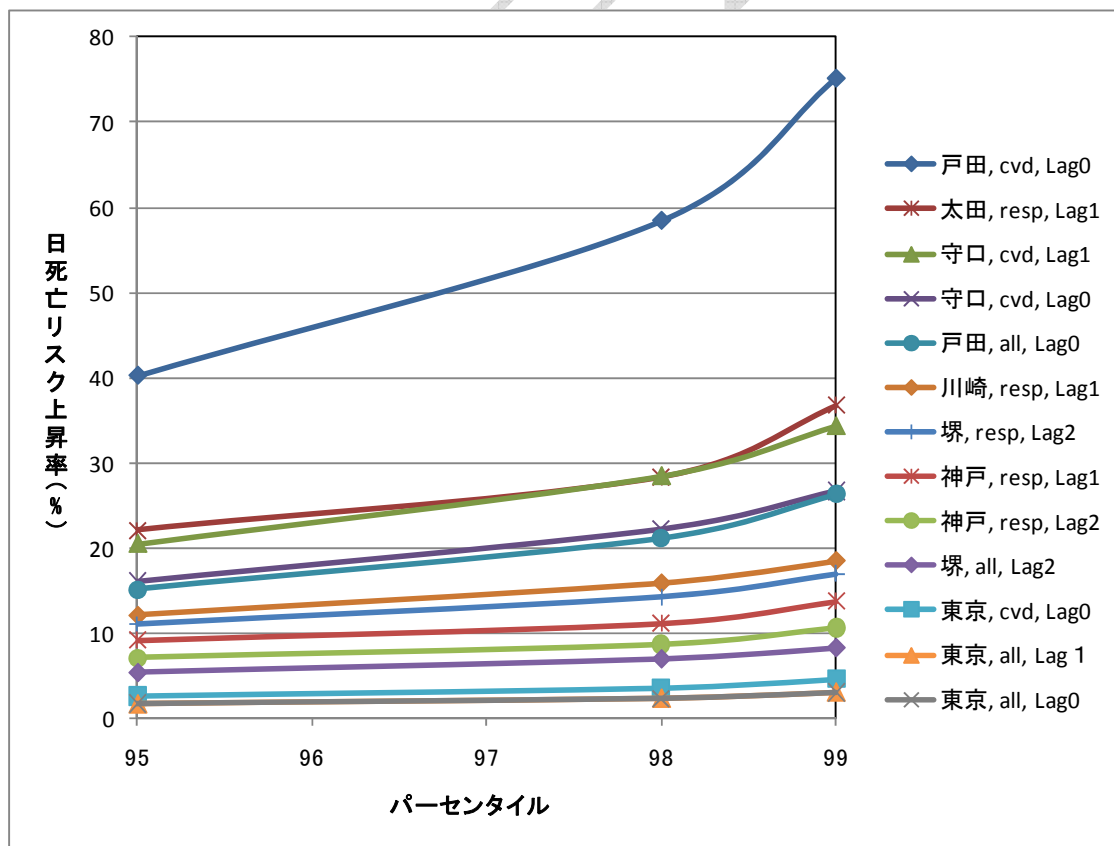


図 4.1.2.4. 日本の 20 地域における日死亡に関する解析で統計学的に有意な関連性が示された地域における高濃度領域のリスクの変化(all:全死亡、cvd:循環器疾患死亡、resp:呼吸器疾患死亡)

4.2. 死亡以外のエンドポイント

入院・受診をエンドポイントとした複数都市研究については、米国でメディケアデータに基づいて多くの都市を対象とした呼吸器疾患及び循環器疾患による入院とPM_{2.5}への短期曝露との関連性が報告されている。米国のPM_{2.5}測定局から平均5.9マイル以内にある204郡において1999～2002年の65歳以上のメディケア受給者について循環器疾患及び呼吸器疾患による入院データを解析した(Dominici *et al.*, 2006)。PM_{2.5}濃度(郡ごとの年平均値)は、平均13.4µg/m³(四分位範囲11.3～15.2µg/m³)であった。外傷を除くすべての疾患による入院でPM_{2.5}との関連が認められた。心不全との関連が最も大きく、10µg/m³上昇につき1.28%(95% CI: 0.78, 1.78)の入院増加が認められた。循環器疾患によるリスク上昇は、米国東部の方が高い傾向にあった。さらに、両者の関連性は季節、地域によって変わりうる事が報告されている(Bell *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2008)。

また、フランスの6都市での心肺疾患による入院との関連性が報告されている(Host *et al.*, 2008)。各都市のPM_{2.5}平均濃度は13.8～18.8µg/m³であった。

日本における検討としては、微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)がある。長期入院治療中の喘息患児、水泳教室に通う喘息患児及び一般の小学生という異なる条件下の3つの集団を対象としたピークフロー値に関する調査においては、数時間前の大気中PM_{2.5}濃度若しくはSPM濃度の上昇がピークフロー値の低下と関連している傾向が示されていた(環境省, 2007)。長期入院治療中の喘息患児の調査期間中のPM_{2.5}平均濃度は25.0µg/m³、日平均値の年間98パーセンタイルは63.8µg/m³であった。水泳教室に通う喘息患児の調査期間中のSPM平均濃度は35.9µg/m³、日平均値の年間98パーセンタイルは93.5µg/m³であった。一般の小学生を対象とした調査(2小学校)の約1月間のPM_{2.5}平均濃度は23.1µg/m³、23.2µg/m³であった。

4.3. 米国等の短期曝露影響の知見におけるPM_{2.5}濃度

各疫学研究における対象地域の平均濃度とその年間98パーセンタイルを表4.3.1、表4.3.2にまとめた。表中で原典に98パーセンタイルの記載が無い場合でも、米国EPA及びカリフォルニア州における粒子状物質の健康影響評価文書に記載があるものは引用して示した(California Environmental Protection Agency, 2002; U.S. Environmental Protection Agency, 2004; U.S. Environmental Protection Agency, 2005)。なお、これら米国等の文書では、著者らから直接98パーセンタイル値を得た場合があることが示されている。

複数都市研究においてはカナダの 8 都市における 98 パーセントイルのみが示されており、 $39\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。単一都市研究で有意なリスク上昇を示している研究での 98 パーセントイルは $28\sim 59\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であったが、この範囲内でも有意でない知見もみられていた。このうち Peters らの報告(Peters *et al.*, 2001)で示されていた結果は 24 時間平均よりも短い 2 時間以内の曝露による影響を示している可能性がある。

表 4.3.1. 短期曝露による死亡に関する複数都市研究における $\text{PM}_{2.5}$ 濃度

都市	期間	文献	平均* ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	98パーセン タイル	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり 相対リスク(95% CI)
4 Australian cities	1996-1999	Simpson <i>et al.</i> , 2005	9.3	—	T: 1.01(0.99, 1.03)
25 U.S. cities	2000-2005	Franklin <i>et al.</i> , 2008	W:9.6-34.4 Sp:6.7-27.6 Su:7.6-26.0 F:9.5-32.1	—	T: 1.01(1.00, 1.01) R: 1.01(<1.00, 1.02) CV: 1.00(1.00, 1.01) ST: 1.01(<1.00, 1.02)
6 U.S. cities	1979-1988	Schwartz <i>et al.</i> , 1996	11.2-29.6	—	T: 1.02 (1.01, 1.02)
6 U.S. cities	1979-1988	Klemm and Mason, 2003	11.2-29.6	—	T: 1.01(1.01, 1.02) COPD: 1.02(1.00, 1.05) P: 1.04(1.02, 1.06) IH: 1.02(1.01, 1.03)
6 U.S. cities		Schwartz, 2003	11.2-29.6	—	T: 1.01(1.00, 1.02)
20 Japanese cities	2002-2004	環境省, 2007	11.9-22.9	31.4-55.8	T: 1.00(<1.00, 1.01) R: 1.00(0.99, 1.01) CV: 1.00(0.99, 1.01)
12 Canadian cities	1981-1999	Burnett <i>et al.</i> , 2004	12.8	—	T: 1.01(<1.00, 1.01)
8 Canadian cities	1986-1996	Burnett and Goldberg, 2003 (Reanalysis Burnett <i>et al.</i> , 2000)	13.3	39	T: 1.01(1.00, 1.02)
9 California counties	1999-2002	Ostro <i>et al.</i> , 2006	14-29	—	T: 1.01(1.00, 1.01) CV: 1.01(1.00, 1.01) R: 1.02(1.01, 1.04) IH: 1.00(<1.00, 1.01) D: 1.02(1.01, 1.04)
7 NC cities	1999-2001	Holloman <i>et al.</i> , 2004	15.6-15.7		CV: 1.11(1.03, 1.20)
27 U.S. cities	1997-2002	Franklin <i>et al.</i> , 2007	15.7 (9.3-28.5)	—	T: 1.01(1.00, 1.02) CV: 1.01(<1.00, 1.02) ST: 1.01(1.00, 1.02) R: 1.02(1.00, 1.03)
100 U.S. cities	1999-2000	Dominici <i>et al.</i> , 2007	—	—	T: 1.00(1.00, 1.01) CP: 1.00(<1.00, 1.01)
9 California counties	2000-2003	Ostro <i>et al.</i> , 2007	19.3	—	T: 1.01(<1.00, 1.01) CV: 1.01(1.00, 1.02) R: 1.01(0.99, 1.03)
13 Japanese cities	1990-1994	Omori <i>et al.</i> , 2003	20.8 – 59.8(SPM)	—	T: 1.00(1.00, 1.01) R: 1.01(1.01, 1.01) CV: 1.01(1.00, 1.01)
13 Japanese cities	1990-1994	Yamazaki <i>et al.</i> , 2007	20.6 – 57.4(SPM)	—	CH: 1.01(0.99, 1.03)

T: 全死亡、CV: 心血管系疾患死亡、CP: 心肺疾患死亡、CH: 脳出血、R: 呼吸器疾患死亡、P: 肺炎、IH: 心筋梗塞
D: 糖尿病

表 4.3.2. 短期曝露による死亡に関する単一都市研究における PM_{2.5} 濃度

都市	期間	文献	平均 *($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	98 パーセン タイル	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり 相対リスク(95% CI)
Phoenix, AZ	1995-1997	Mar <i>et al.</i> , 2000	13	32	T: 1.02(1.00, 1.06) CV: 1.07(1.02, 1.11)
Phoenix, AZ	1995-1997	Mar <i>et al.</i> , 2003 (Reanalysis: Mar <i>et al.</i> , 2000)	13	32	CV: 1.07(1.02, 1.12)
Santa Clara, CA	1990-1996	Fairley, 2003 (Reanalysis: Fairley, 1999)	13	59	T: 1.03(1.01, 1.06) CV: 1.03(0.98, 1.07) R: 1.05(0.96, 1.14)
Coachella Valley, (CA)	1995-1998	Ostro <i>et al.</i> , 2003 (Reanalysis: Ostro <i>et al.</i> , 2000)	17	38	T: 0.98(0.92, 1.05) CV: 1.04(0.98, 1.10)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2001a	18	43	T: 1.02(1.01, 1.03)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2001b	18	43	R: 1.10(1.06, 1.13) CV: 1.01(<1.00, 1.03)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg and Burnett, 2003 (Reanalysis: Goldberg <i>et al.</i> , 2001a and Goldberg <i>et al.</i> , 2001b)	18	43	T: 1.02(-, -) R: 1.04(1.01, 1.07) HF: 1.03(1.01, 1.06) CA: 1.01(0.99, 1.03) CV: 1.02(0.00, 1.03)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2003	18	43	T: 1.02(0.94, 1.11)
Detroit, MI	1992-1994	Lippmann <i>et al.</i> , 2000	18	55	T: 1.01(<1.00, 1.03) CV: 1.01(0.99, 1.03) R: 1.01(0.96, 1.06)
Detroit, MI	1992-1994	Ito, 2003 (Reanalysis Lippmann <i>et al.</i> , 2000)	18	55	T: 1.01(0.99, 1.02) CV: 1.01(0.99, 1.03) R: 1.01(0.96, 1.06)

5. 定量評価において考慮すべき観点

5.1. 高感受性群に対する影響

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を高感受性群と呼んでいる。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。また、高濃度曝露を受けやすいことや社会経済的状态等も含めて脆弱性(vulnerability)という概念でとらえる場合もある。両者の意味を含めて高感受性群と呼ぶことも多い。

微小粒子状物質の長期曝露影響及び短期曝露影響に関する定量評価を行ううえで、高感受性群については、平均的な集団に比べてより低い曝露レベルでも影響を受ける可能性があるかという閾値に関わる観点と、同程度の曝露によってもより強く影響を受けるという曝露と影響の間の関連性の強さ(濃度-反応関係の傾きの大きさ)の観点の両者が重要である。

前者の閾値については、一般的な人口集団に比べて平均的には感受性の分布が低濃度領域に偏っていると期待されるものの、高感受性群の中においても感受性には大きなバラツキがあると考えられ、疫学知見に基づいて閾値の有無を判断することは一般的な人口集団の場合と同様に困難である。

後者の関連性の強さに関してはいくつかの疫学知見がある。短期曝露影響に関する研究では循環器疾患や呼吸器疾患の既往のある集団でリスクが増加することが報告されている。糖尿病患者はおそらく糖尿病に関連する循環器合併症のために、粒子状物質への曝露に感受性が高いことを示唆する研究報告がいくつか示されている。すなわち、同程度の曝露によって高感受性群においてより大きなリスク上昇がみられる場合がある。また、喘息の子供では粒子状物質への曝露によるピークフローの低下量がより大きいことを示す報告がある。病態と関連すると考えられる感受性の違いは影響メカニズム解明の観点から多くの情報を与えるものである。長期曝露影響に関する研究では、微小粒子状物質以外のリスクファクターの有無やその分布の違いが微小粒子状物質への曝露による影響を修飾していることが示されている。例えば、米国における疫学知見では社会経済状態の低い集団におけるリスク比がより大きいことが示されている。

このように、高感受性群の健康影響にも慎重に配慮することが必要であり、疫学知見においてこれらの集団が一般的な人口集団と異なる健康リスクを示す場合があることが示されている。しかしながら、高感受性群においても閾値の有無を明らかにすることができない状況では、微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告において示されているように、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発現し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・脆弱者を保護する指針値を検討することができると思われる。

5.2. 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当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かという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年の平均値、1990~1998年の平均値を用いて、死亡との関連性を検討した。Villeneuveらはオリジナル研究のデータをポワゾ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(Villeneuve *et al.*, 2002)。一方、Schwartzら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(Schwartz *et al.*, 2008)。

図5.2.1.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5.2.2)。日本においても、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5.2.3)。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。

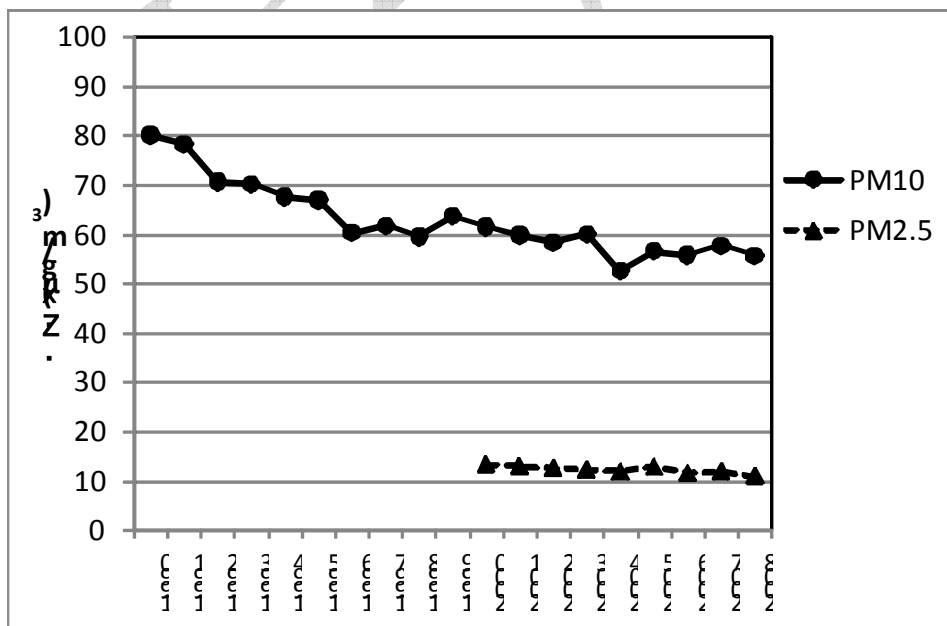


図5.2.1. 米国のPM₁₀とPM_{2.5}濃度の経年変化(全米測定局の平均値)

<http://www.epa.gov/airtrends/pm.html>

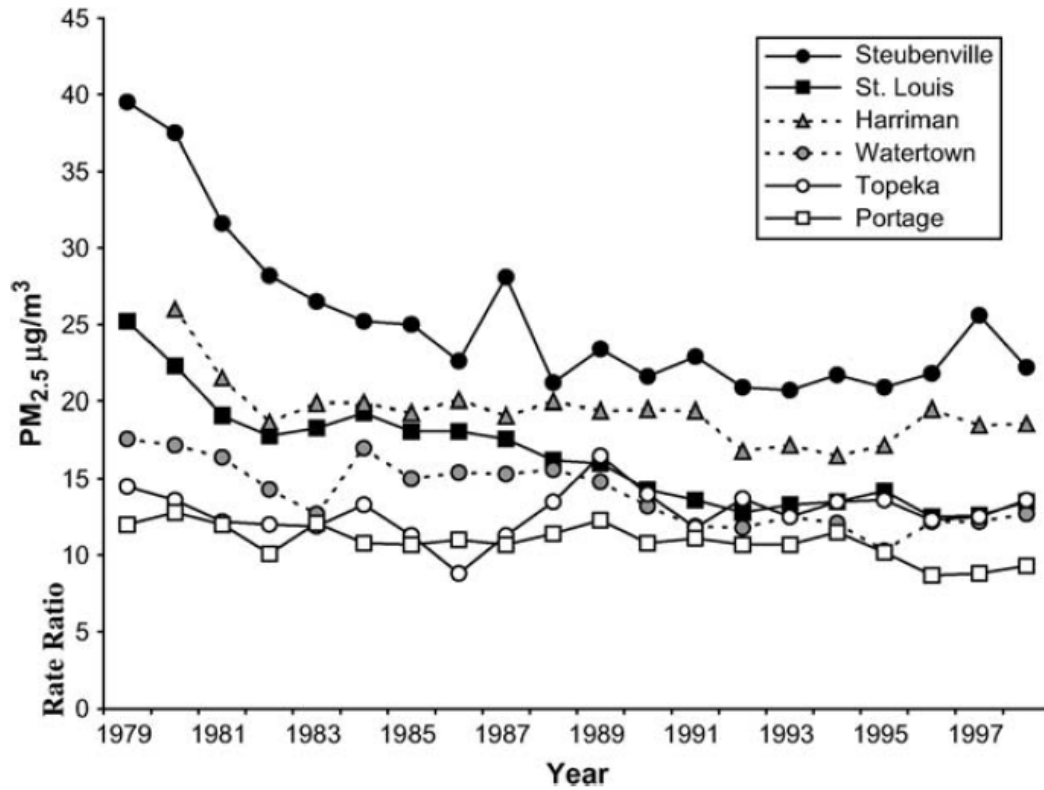


図 5.2.2. 米国 6 都市研究対象地域の PM_{2.5} 濃度平年変化 (Laden *et al.*, 2006c に基づく)

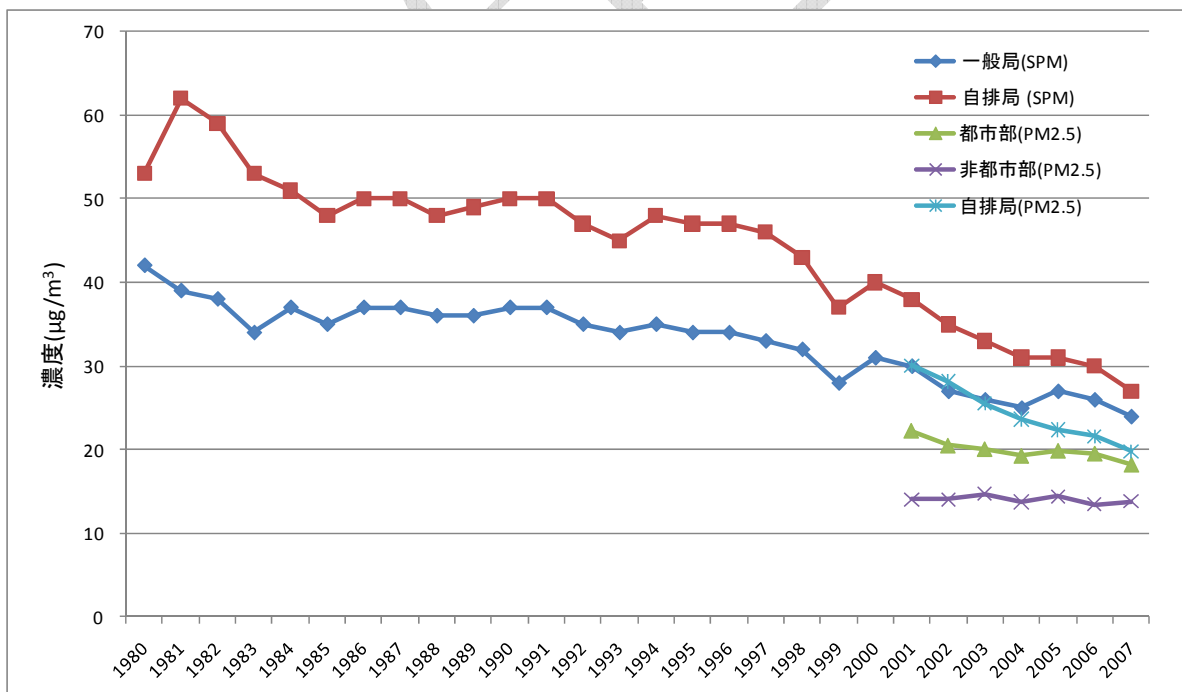


図 5.2.3.. 日本の SPM と PM_{2.5} 濃度の経年変化 (SPM は全国の継続測定局の平均値)

5.3. その他の考慮すべき観点

定量評価においては疫学知見の持つ不確実性に関わるその他の観点についても考慮する

必要がある。長期コホート研究における曝露評価に関わる問題はすでに述べたが、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、すなわち曝露誤差の問題が重要である。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。粒子状物質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。これらの曝露誤差はリスク推定値の推定誤差を大きくし、統計学的有意性には影響している可能性があるが、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。

解析に用いた統計モデルがリスク推計等の結果に影響を及ぼしうる。長期曝露影響についてはCox比例ハザードモデルが標準的な手法となっており、その他の統計モデルを用いた検討も行われているが、手法に依存して濃度－反応関係に関する推測が大幅に変わるような状況は稀であると考えられる。短期曝露影響に関する時系列的な解析については一般化加法モデル(GAM)が最もよく用いられてきた。その他にも一般化線形モデル(GLIM: Generalized Linear Model)を用いた解析結果も多い。このような時系列解析では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の不確実性においては気象因子の作用は非常に大きいものと考えられる。しかしながら、ケースクロスオーバー法を用いた解析によっても、結果の一貫性が示されていることから、短期曝露影響に関する時系列解析においてもリスク推計結果が統計モデルに依存して大きく代わることはないと考えられる。

共存大気汚染物質に関する問題も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。共存汚染物質の影響との相互関係に関しては、粒子状物質が高濃度の地域においてNO₂を始めとする様々なガス状大気汚染物質も高濃度に存在する 경우가多く、これらのガス状大気汚染物質との間にも各種健康影響指標との関連性を報告する疫学知見も多い。しかしながら、

全体として PM_{2.5} は単独あるいはガス状大気汚染物質ないし粗大粒子の共存効果によって、死亡やその他の健康影響指標と関連していると考えられる。

エンドポイント毎の健康影響の現れ方の相違に関しては、一般に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、又は低濃度における変化として現れると想定される。すなわち、濃度－反応関係は重篤度の低い健康影響ほど低濃度側にシフトしていると考えられる。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、又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。さらに、現状のような比較的low濃度領域での濃度－反応関係についてはエンドポイント毎の健康影響の現れ方の相違をとらえることは困難である。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。

6. 用量－効果関係を示す毒性学知見

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、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、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とされている。

このため、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書(環境省, 2008)等、これまでレビューを実施してきた毒性学知見を対象として、一般大気環境の濃縮粒子(CAPs)を用いたヒト志願者実験及び動物実験を中心に、比較的low濃度領域(300µg/m³以下)において用量－効果関係がみられていると考えられる知見の抽出を行い、以下に紹介する。

これらの知見において、無毒性量を示す知見は確認できなかったが、low濃度領域においても呼吸器系や循環器系への影響に関する用量－効果関係がみられており、疫学知見に基づく用量－反応関係と整合した結果を示している。

6.1. ヒト志願者実験

比較的low濃度(300 µg/m³以下)のCAPs曝露による濃度依存性の呼吸器系及び全身への影響としては、健康志願者を用いた同一研究グループの急性曝露実験の成績が公表されている。Ghio *et al.* (2000)、Holgate *et al.* (2003)、Harder *et al.* (2001)、Huang *et al.* (2003)の研究では、38人の健康な非喫煙者(18～40歳)を対象に、間欠的運動下(分時換気量25 L/min/m²体表面積の負荷で15分の運動と15分の安静の繰り返し)で2時間、ノース・カロライナ州 Chapel Hill の環境大気を6～10倍に濃縮したCAPs[PM_{2.5}: 23.1～311.1

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均濃度 \pm SE: $120.4 \pm 14.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、MMAD: $0.65 \mu\text{m}$]を低濃度群 ($47.5 \pm 5.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 10 人、中濃度群 ($107.4 \pm 9.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 10 人、高濃度群 ($206.7 \pm 19.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$) では 10 人に、対照群としてろ過空気を 8 人に曝露した。曝露前と曝露直後に肺機能検査(スパイロメリーとプレスチモグラフィ)、曝露前と曝露 18 時間後に血液検査、及び曝露 18 時間後に気管支鏡検査が行われた。その結果、肺機能検査には CAPs 曝露による影響はみられなかった。しかし CAPs 曝露後には気管支洗浄液及び気管支肺胞洗浄液中の好中球数が軽度ではあるが、濃度依存性に増加した(気管支洗浄液中の好中球分画:ろ過空気群 2.7%;低濃度群 5.7%;中濃度群 10.2%*;高濃度群 8.4%、気管支肺胞洗浄液中の好中球分画:ろ過空気群 0.8%;低濃度群 1.4%;中濃度群 2.0%;高濃度群 4.2%*、*; $P<0.05$) (図 6.1.1、図 6.1.2)。また群間の濃度依存性は認められなかったが、CAPs 曝露後にはろ過空気曝露に比べて末梢血中のフィブリノーゲン濃度が軽度 ($38\sim 43 \mu\text{g}/\text{dl}$) 増加した ($P=0.009$)。一方、気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカイン (IL6、IL8 等) 濃度や気管支生検組織中の炎症細胞数及び末梢血中の白血球数には CAPs 曝露の影響はみられなかった。さらに CAPs 中の水溶性成分量を測定したところ、気管支肺胞洗浄液中の好中球数増加は、硫酸塩/Fe/Se 濃度と、末梢血中のフィブリノーゲン量の増加は Cu/Zn/V 濃度と関連していた。

また同一研究グループの Ghio *et al.* (2003)は、20 人の健康な非喫煙者 (18~40 歳) を対象に、間欠的運動下 (分時換気量 $25 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ 体表面積の負荷で 15 分の運動と 15 分の安静の繰り返し) で 2 時間、ろ過空気を 5 人に、Chapel Hill 環境大気を 6~10 倍に濃縮した CAPs ($\text{PM}_{2.5}$: $15.0\sim 357.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均濃度 \pm SE: $120.5 \pm 14.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$) を 15 人に曝露した。曝露直前、直後及び 24 時間後に血液学的検査が行われた。その結果、CAPs 曝露濃度と 24 時間後の末梢血中フィブリノーゲン増加量との間には正の相関関係がみられた ($r=0.59$ 、 $P=0.006$) (図 6.1.3)。一方、CAPs 曝露濃度と 24 時間後の末梢血中の白血球数及び LDH 活性との間には負の相関関係がみられた。

以上の成績から、健常人に対する比較的低濃度の CAPs の急性曝露は、濃度依存性に軽度の肺の好中球性炎症を誘導することが示された。さらに、濃度依存性の有無については研究手法による差異があるが、末梢血中のフィブリノーゲン量を増加させることが示された。

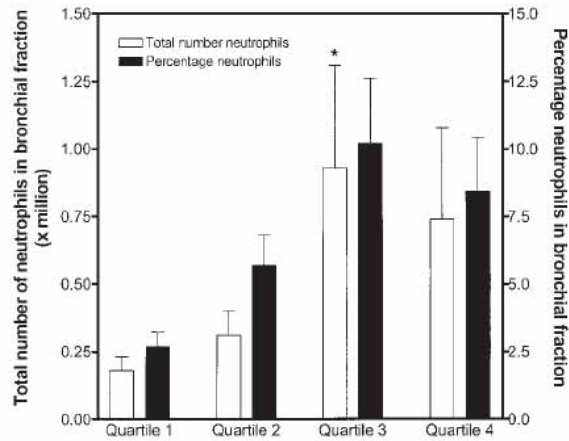


Figure 3. Neutrophil numbers in the bronchial fraction after inhalation of particles and filtered air. The total number of neutrophils in the bronchial fraction of the lavage increased with particle inhalation. Percentage neutrophils were comparably increased.

図 6.1.1. 粒子状物質とろ過空気を曝露した後の BL 中の好中球数の増加. 好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分 (Ghio *et al.*, 2000 に基づく)

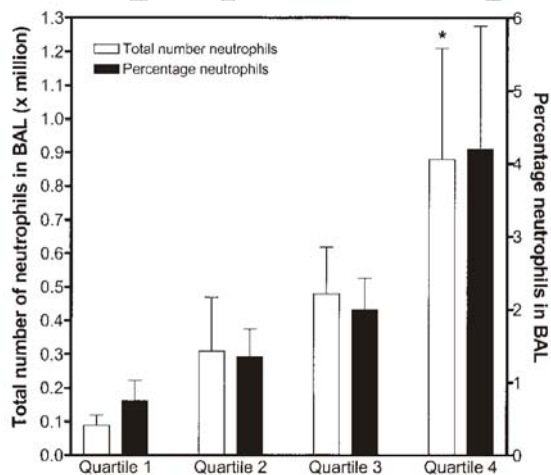


Figure 4. Neutrophil numbers in the BAL after inhalation of particles and filtered air. The total number of neutrophils in the BAL increased with particle inhalation. Percentage neutrophils were comparably increased.

図 6.1.2. 粒子状物質とろ過空気を曝露した後の BAL 中の好中球数の増加. 好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分 (Ghio *et al.*, 2000 に基づく)

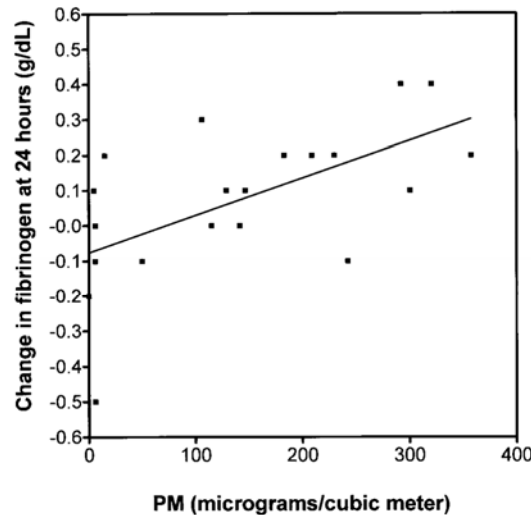


FIGURE 3. Changes in fibrinogen concentration 24 h following exposures to filtered air and CAPs. Regression supported a significant linear relationship between particle level and increases in fibrinogen concentrations 24 h later.

図 6.1.3. ろ過空気と CAPs 曝露 24 時間後のフィブリノーゲン濃度の変化。粒子状物質レベルと 24 時間後フィブリノーゲン濃度との間に有意な直線関係が認められた(Ghio *et al.*, 2003 に基づく)

6.2. 動物実験

Lei *et al.* (2004)は、ラットにモノクロタリン 60mg/kg(体重)を腹腔内投与し肺高血圧を惹起させた。その 14 日後に CAPs を、黄砂の季節に、黄砂時の粒子状物質(粒径 0.01~2.5 μ m)について 126.5 μ g/m³(対照群)、315.6 μ g/m³ (低曝露群)、684.5 μ g/m³ (高曝露群)の 3 群で吸入曝露した。低曝露群(n=4)と対照群(n=1)は 6 時間、高曝露群(n=4)と対照群(n=3)は 4.5 時間曝露した。

その結果、吸入曝露によって、末梢血中の白血球数、BALF 中の総細胞数、好中球数、総タンパク質、LDH、IL-6 が用量に依存し増加する結果が得られた。

Kobzik *et al.* (2001)は、OVA 誘発性喘息モデルマウスを用いて CAPs(粒径 0.15~2.5 μ m)と 0.3ppm O₃による複合的な急性曝露影響について検討した。曝露濃度は高用量(63.3~1,568.6 μ g/m³)と低用量(1.6~133.1 μ g/m³)の 2 種類であった(曝露群あたり 5 匹又は 6 匹)。7 日齢及び 14 日齢に OVA 感作後、21 日齢より実験を開始した。OVA 誘発性喘息モデル群及び対照群に対し、5 時間/日で、3 日間連続し、CAPs 及び O₃ 又は清浄空気を吸入させた。その結果、CAPs 単独曝露により、OVA 誘発性喘息モデル及び対照群のいずれにおいても、1) CAPs 濃度及び 3 日間の累積用量依存的なベースライン Penh の増加、2) 300~500 μ g/m³ CAPs と O₃ の複合曝露により CAPs 濃度に依存したメサコリン誘導肺気流抵抗の上昇が認められた(気道反応性亢進)。また、CAPs 構成成分の濃度-効果関係では対照群で

はイオウの濃度及び3日間の累積用量とベースライン Penh の増加との相関が認められた。喘息モデルマウスでは O_3 との複合曝露により AISi の濃度及び3日間の累積用量とベースライン Penh の増加との相関が認められた。

未定稿

文献

- Abbey, D.E., Burchette, R.J., Knutsen, S.F., McDonnell, W.F., Lebowitz, M.D. & Enright, P.L. (1998) Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 289-298.
- Abbey, D.E., Lebowitz, M.D., Mills, P.K., Petersen, F.F., Beeson, W.L. & Burchette, R.J. (1995a) Long-Term Ambient Concentrations of Particulates and Oxidants and Development of Chronic Disease in a Cohort of Nonsmoking California Residents. *Inhalation Toxicology*, 7, 19-34.
- Abbey, D.E., Ostro, B.E., Petersen, F. & Burchette, R.J. (1995b) 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, 137-159.
- Andersen, Z.J., Wahlin, P., Raaschou-Nielsen, O., Scheike, T. & Loft, S. (2007) Ambient particle source apportionment and daily hospital admissions among children and elderly in Copenhagen. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 625-636.
- Beelen, R., Hoek, G., van den Brandt, P.A., Goldbohm, R.A., Fischer, P., Schouten, L.J., Jerrett, M., Hughes, E., Armstrong, B. & Brunekreef, B. (2008) Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environmental Health Perspectives*, 116, 196-202.
- Bell, M.L., Ebisu, K., Peng, R.D., Walker, J., Samet, J.M., Zeger, S.L. & Dominici, F. (2008) Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999-2005. *American Journal of Epidemiology*, 168, 1301-1310.
- Brauer, M., Hoek, G., Smit, H.A., de Jongste, J.C., Gerritsen, J., Postma, D.S., Kerkhof, M. & Brunekreef, B. (2007) Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *European Respiratory Journal*, 29, 879-888.
- 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.
- Burnett, R.T., Stieb, D., Brook, J.R., Cakmak, S., Dales, R., Raizenne, M., Vincent, R. & Dann, T. (2004) Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. *Archives of Environmental Health*, 59, 228-236.
- California Environmental Protection Agency. (2002) Staff Report: Public Hearing to Consider Amendments to the Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter and Sulfates.
- Clyde, M.A. (1999) Bayesian Model Averaging and Model Search Strategies. In *Bayesian Statistics 6: proceedings of the Sixth Valencia International Meeting*, Bernardo, J.M., Berger, J.O., Dawid, A.P. & Smith, A.F.M. (eds) pp. 157-185. Oxford University Press: Oxford, UK.
- Dales, R., Wheeler, A., Mahmud, M., Frescura, A.M., Smith-Doiron, M., Nethery, E. & Liu, L. (2008) The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1423-1427.
- Dockery, D.W., Cunningham, J., Damokosh, A.I., Neas, L.M., Spengler, J.D., Koutrakis, P., Ware, J.H., Raizenne, M. & Speizer, F.E. (1996) Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms. *Environmental Health Perspectives*, 104, 500-505.
- 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.
- Dockery, D.W., Speizer, F.E., Stram, D.O., Ware, J.H., Spengler, J.D. & Ferris, B.G., Jr. (1989) Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *American Review*

- of Respiratory Disease, 139, 587-594.
- Dominici, F., Peng, R.D., Bell, M.L., Pham, L., McDermott, A., Zeger, S.L. & Samet, J.M. (2006) Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*, 295, 1127-1134.
- Dominici, F., Peng, R.D., Ebisu, K., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Bell, M.L. (2007) Does the effect of PM₁₀ on mortality depend on PM nickel and vanadium content? A reanalysis of the NMMAPS data. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1701-1703.
- 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.
- Franklin, M., Koutrakis, P. & Schwartz, P. (2008) The role of particle composition on the association between PM_{2.5} and mortality. *Epidemiology*, 19, 680-689.
- Franklin, M., Zeka, A. & Schwartz, J. (2007) Association between PM_{2.5} and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 279-287.
- Gabrovska, Z., Friedman, L., Katz, H., Galai, N. & Richter, E.D. (2004) Respiratory complaints and medication use following cessation of exposure to construction dust and diesel truck emissions (Neve Yakov, Jerusalem). *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 17, 441-449.
- Gauderman, W.J., Avol, E., Gilliland, F., Vora, H., Thomas, D., Berhane, K., McConnell, R., Kuenzli, N., Lurmann, F., Rappaport, E., Margolis, H., Bates, D. & Peters, J. (2004) The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine*, 351, 1057-1067.
- Gauderman, W.J., Gilliland, G.F., Vora, H., Avol, E., Stram, D., McConnell, R., Thomas, D., Lurmann, F., Margolis, H.G., Rappaport, E.B., Berhane, K. & Peters, J.M. (2002) Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 76-84.
- Gauderman, W.J., McConnell, R., Gilliland, F., London, S., Thomas, D., Avol, E., Vora, H., Berhane, K., Rappaport, E.B., Lurmann, F., Margolis, H.G. & Peters, J. (2000) Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1383-1390.
- Gehring, U., Cyrus, J., Sedlmeir, G., Brunekreef, B., Bellander, T., Fischer, P., Bauer, C.P., Reinhardt, D., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2002) Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *European Respiratory Journal*, 19, 690-698.
- Ghio, A.J., Hall, A., Bassett, M.A., Cascio, W.E. & Devlin, R.B. (2003) Exposure to concentrated ambient air particles alters hematologic indices in humans. *Inhalation Toxicology*, 15, 1465-1478.
- Ghio, A.J., Kim, C. & Devlin, R.B. (2000) Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 981-988.
- Goldberg, M.S. & Burnett, R.T. (2003) Revised Analysis of the Montreal Time-Series Study. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 113-131. Health Effects Institute: Boston MA.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Bonvalot, Y., Tamblyn, R., Singh, R. & Valois, M.F. (2001a) The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montreal, Quebec. 1. Nonaccidental mortality. *Environmental Research*, 86, 12-25.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Bonvalot, Y., Tamblyn, R., Singh, R., Valois, M.F. & Vincent, R. (2001b) The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montreal, Quebec. 2. Cause-specific mortality.

- Environmental Research, 86, 26-36.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Valois, M.F., Flegel, K., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Vincent, R. & Radon, K. (2003) Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with congestive heart failure. *Environmental Research*, 91, 8-20.
- Gotschi, T., Sunyer, J., Chinn, S., de Marco, R., Forsberg, B., Gauderman, J.W., Garcia-Esteban, R., Heinrich, J., Jacquemin, B., Jarvis, D., Ponzio, M., Villani, S. & Kunzli, N. (2008) Air pollution and lung function in the European Community Respiratory Health Survey. *International Journal of Epidemiology*, 37, 1349-1358.
- Holloman, C.H., Bortnick, S.M., Morara, M., Strauss, W.J. & Calder, C.A. (2004) A Bayesian hierarchical approach for relating PM(2.5) exposure to cardiovascular mortality in North Carolina. *Environmental Health Perspectives*, 112, 1282-1288.
- Host, S., Larrieu, S., Pascal, L., Blanchard, M., Declercq, C., Fabre, P., Jusot, J.F., Chardon, B., Le Tertre, A., Wagner, V., Prouvost, H. & Lefranc, A. (2008) Short-term associations between fine and coarse particles and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in six French cities. *Occupational and Environmental Medicine*, 65, 544-551.
- Ito, K. (2003) Associations of Particulate Matter Components with Daily Mortality and Morbidity in Detroit, Michigan. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 143-156. Health Effects Institute: Boston MA.
- Karr, C., Lumley, T., Schreuder, A., Davis, R., Larson, T., Ritz, B. & Kaufman, J. (2007) Effects of subchronic and chronic exposure to ambient air pollutants on infant bronchiolitis. *American Journal of Epidemiology*, 165, 553-560.
- Kim, J.J., Smorodinsky, S., Lipsett, M., Singer, B.C., Hodgson, A.T. & Ostro, B. (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, 520-526.
- Klemm, R.J. & Mason, R. (2003) Replication of Reanalysis of Harvard Six-City Mortality Study. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 165-172. Health Effects Institute: Boston MA.
- Krewski, D., Burnett, R.T., Goldberg, M., Hoover, K., Siemiatycki, J., Abrahamowicz, M., Villeneuve, P.J. & White, W. (2005) Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, Part II: Sensitivity analysis. *Inhalation Toxicology*, 17, 343-353.
- 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. (2006a) Comments on the updated Harvard Six Cities study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174, 722-724.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (2006b) 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.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (2006c) 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.
- Lippmann, M., Ito, K., Nádas, A. & Burnett, R.T. (2000) Association of particulate matter components with daily mortality and morbidity in urban populations. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-72, discussion 73-82.
- 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.

- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., London, S.J., Vora, H., Avol, E., Gauderman, W.J., Margolis, H.G., Lurmann, F., Thomas, D.C. & Peters, J.M. (1999) Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 107, 757-760.
- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., Molitor, J., Thomas, D., Lurmann, F., Avol, E., Gauderman, W.J. & Peters, J.M. (2003) Prospective Study of Air Pollution and Bronchitic Symptoms in Children with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168, 790-797.
- McDonnell, W.F., Nishino-Ishikawa, N., Petersen, F.F., Chen, L.H. & Abbey, D.E. (2000) Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM₁₀ concentrations in nonsmokers. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 427-436.
- Miller, K.A., Siscovick, D.S., Sheppard, L., Shepherd, K., Sullivan, J.H., Anderson, G.L. & Kaufman, J.D. (2007) Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*, 356, 447-458.
- Morgenstern, V., Zutavern, A., Cyrus, J., Brockow, I., Koletzko, S., Kramer, U., Behrendt, H., Herbarth, O., von Berg, A., Bauer, C.P., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2008) Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 177, 1331-1337.
- Naess, O., Nafstad, P., Aamodt, G., Claussen, B. & Rosland, P. (2007a) 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. *American Journal of Epidemiology*, 165, 435-443.
- Naess, O., Piro, F.N., Nafstad, P., Smith, G.D. & Leyland, A.H. (2007b) Air pollution, social deprivation, and mortality: a multilevel cohort study. *Epidemiology*, 18, 686-694.
- Omori, T., Fujimoto, G., Yoshimura, I., Nitta, H. & Ono, M. (2003) Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *Journal of Epidemiology*, 13, 314-322.
- Ostro, B., Broadwin, R., Green, S., Feng, W.Y. & Lipsett, M. (2006) Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE. *Environmental Health Perspectives*, 114, 29-33.
- Ostro, B., Feng, W.Y., Broadwin, R., Green, S. & Lipsett, M. (2007) The effects of components of fine particulate air pollution on mortality in California: results from CALFINE. *Environmental Health Perspectives*, 115, 13-19.
- Ostro, B.D., Broadwin, R. & Lipsett, M.J. (2000) Coarse and fine particles and daily mortality in the Coachella Valley, California: a follow-up study. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 412-419.
- Ostro, B.D., Broadwin, R. & Lipsett, M.J. (2003) Coarse Particles and Daily Mortality in Coachella Valley, California. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 199-204. Health Effects Institute: Boston MA.
- Pekkanen, J., Timonen, K.L., Ruuskanen, J., Reponen, A. & Mirme, A. (1997) Effects of ultrafine and fine particles in urban air on peak expiratory flow among children with asthmatic symptoms. *Environmental Research*, 74, 24-33.
- Peng, R.D., Chang, H.H., Bell, M.L., McDermott, A., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Dominici, F. (2008) Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients. *JAMA*, 299, 2172-2179.
- Peters, A., Dockery, D.W., Muller, J.E. & Mittleman, M.A. (2001) Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*, 103, 2810-2815.
- Peters, J.M. (2004) Epidemiologic investigation to identify chronic effects of ambient air pollutants in southern California.
- 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.
- Raizenne, M., Neas, L.M., Damokosh, A.I., Dockery, D.W., Spengler, J.D., Koutrakis, P., Ware, J.H. & Speizer, F.E. (1996) Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function. *Environmental Health Perspectives*, 104, 506-514.
- Schwartz, J. (2003) Daily Deaths Associated with Air Pollution in Six US Cities and Short-Term Mortality Displacement in Boston. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 219-226. Health Effects Institute: Boston MA.
- 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.
- Schwartz, J., Dockery, D.W. & Neas, L.M. (1996) Is daily mortality associated specifically with fine particles? *Journal of the Air and Waste Management Association*, 46, 927-939.
- Simpson, R., Williams, G., Petroeschovsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A., Neville, G. & Neller, A. (2005) The short-term effects of air pollution on daily mortality in four Australian cities. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 29, 205-212.
- Sunyer, J., Jarvis, D., Gotschi, T., Garcia-Esteban, R., Jacquemin, B., Aguilera, I., Ackerman, U., de Marco, R., Forsberg, B., Gislason, T., Heinrich, J., Norback, D., Villani, S. & Kunzli, N. (2006) Chronic bronchitis and urban air pollution in an international study. *Occupational and Environmental Medicine*, 63, 836-843.
- Thurston, G.D., Lippmann, M., Scott, M.B. & Fine, J.M. (1997) Summertime haze air pollution and children with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 654-660.
- U.S. Environmental Protection Agency. (2004) *Air Quality Criteria for Particulate Matter Volume II*.
- U.S. Environmental Protection Agency. (2005) *Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information*.
- 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.
- Yamazaki, S., Nitta, H., Ono, M., Green, J. & Fukuhara, S. (2007) Intracerebral haemorrhage associated with hourly concentration of ambient particulate matter: case-crossover analysis. *Occup Environ Med*, 64, 17-24.
- 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.
- 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.