

微小粒子状物質の健康影響に関する定性的評価

微小粒子状物質の健康影響に関する定性的評価に関しては、微小粒子状物質健康影響評価検討会において、国内外の疫学知見や毒性学知見を踏まえ、微小粒子状物質の呼吸器系や循環器系等への健康影響に関して、疫学知見の評価及びそれらの知見の生物学的妥当性、特に毒性学知見に基づいて想定される影響メカニズムとの整合性に関する評価を行った。評価した疫学知見及び毒性学知見は、微小粒子状物質等に関する環境省の調査、欧米諸機関の評価文書・ガイドライン等によって引用された文献及び、文献データベースによって検索された文献に基づくものである。

その後、さらに最近の毒性学知見及び疫学知見について文献レビューを行い、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書に示す評価内容の確認を行い、これらの評価等に関する内容を整理した。

1. 毒性学知見に基づく影響メカニズム

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書(環境省, 2008)において、粒子状物質の影響メカニズムについて、毒性学的影響メカニズムに関する知見を整理し、器官等の分類ごとに、それぞれの障害の仮説の確からしさの評価を行っている。また、粒子状物質を構成する様々な成分の違い、粒径の違い、感受性が高いと予測される集団(高感受性集団)への影響、共存汚染物質の影響に関する影響要因ごとの考察も記述している。

なお、影響メカニズムを検証する際に用いる毒性学知見は、ヒト志願者による試験や動物実験の知見を主に用いているが、安全性や倫理上の問題から、ヒト志願者による試験の実施は困難であるため、動物実験による知見が多くを占めている。このため、粒子状物質の曝露がヒトの健康に及ぼす影響メカニズムを検証する際には、曝露期間の違い、粒子の体内沈着及び動態に種差があること、遺伝子学的、解剖学的、生理学的、生化学的、さらには、障害(疾患)個体の特性を考慮し、病理・病態学的にも種差が存在することに留意する必要がある。さらに、実験的研究は、多くの場合、影響に関する用量-効果関係の特定を主目的とするものではなく、疫学的に観察されている健康影響の生物学的妥当性を検証することを意図しているため、用いられている曝露濃度及び用量は通常的环境大気中におけるものよりも高い場合が多いことから、一般環境大気中における健康影響メカニズムとして解釈する際には注意が必要である。

1.1. 呼吸器系への影響

体内に吸入された粒子状物質が呼吸器に沈着する際に、呼吸器に様々な影響を発現させると想定される。呼吸形態(鼻呼吸と口呼吸)、一回換気量、呼吸数や粒子状物質の大きさによって、粒子状物質の体内に沈着する部位が異なり、沈着率やクリアランスも異なるが、微小粒子状物質については、下気道領域や肺泡領域に到達し、その領域で沈着する粒子状物質が存在する。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見によると、曝露した粒子状物質が呼吸器系への影響を来すと想定されるメカニズムは、以下のとおりである。

- (1) 気道や肺に炎症反応を誘導し、より高濃度な曝露の場合、肺障害が発現する。
- (2) 気道の抗原反応性を増強し、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させうる。
- (3) 呼吸器感染の感受性を増加する。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では動物実験及びヒト志願者実験の結果に基づき、次のように評価されている。

粒子状物質の曝露はヒトの気道や肺に炎症反応を誘導し、動物実験においてはより高濃度の粒子状物質の曝露により肺障害が発現することが認められている。また、動物実験においては、さまざまな種類の粒子状物質が気道の抗原反応性を亢進する粘膜炎アジュバントとして働き、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる作用のあることが認められている。ヒト志願者を対象とした研究成績は限定的ではあるが、DE (Diesel Exhaust)や DEP(Diesel Exhaust Particles)については気道反応性の亢進及び喘息、鼻アレルギー症状を悪化させる可能性が示されている。粒子状物質への曝露によって呼吸器感染に対する感受性が亢進することは、ヒト志願者実験では証明されていないものの、動物実験において認められている。

微小粒子状物質の曝露と呼吸器影響に関する用量－反応関係について、ヒト志願者実験及び動物実験において、比較的低濃度の CAPs(Concentrated Ambient Particles)曝露によって呼吸器における炎症反応を示す指標や、曝露濃度の増加に伴って気道反応性亢進を示す指標が増加することを示す知見が報告されている。

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書がまとめられた以降に公表された呼吸器への影響を示す研究結果は、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書における評価結果を概ね支持するものであった。

1.2. 循環器系（心血管系）への影響

循環器系への影響は、吸入された粒子状物質が肺組織を透過して血管や循環器に直接影響する可能性、呼吸器内に存在する知覚神経終末を刺激して自律神経に変調をきたす可能性、呼吸器内の炎症反応を介する血液凝固系の促進の可能性等、様々なプロセスによって発現することが想定される。なお、粒子状物質の循環血液中への移行経路は特定されていない。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見より、曝露した粒子状物質によって循環器への影響を来すと想定されるメカニズムは、以下のとおりである。

- (1) 呼吸器刺激や自律神経機能への影響等を介し、不整脈等、心機能に変化が生じやすくなる。
- (2) 生理活性物質や過酸化物の増加等を起こし、血管系の構造変化を促進する。
- (3) 血小板や血液凝固系の活性化、血栓形成の誘導等を介し、血管狭窄性病変を起こしやすくし、心臓に直接的、間接的悪影響を及ぼす。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では動物実験及びヒト志願者実験の結果に基づき、次のように評価されている。

微小粒子状物質の曝露によって期外収縮や徐脈等、心機能に明瞭な変化を示す根拠が多く存在し、粒子状物質の吸入により実験動物に不整脈に関連する変化が生じやすくなることが示唆されている。微小粒子状物質の曝露による自律神経機能に対する影響に関し、ヒト志願者実験で得られた自律神経機能に対する影響に関する傾向は動物実験による傾向とは必ずしも一致しないが、ヒト及び動物においても $PM_{2.5}$ 及び PM_{10} の曝露が自律神経機能に影響を及ぼすことが示唆されている。また、動物実験から粒子状物質の曝露による呼吸器刺激は心血管系へ少なからず影響を及ぼすものと思われる。

実験動物への CAPs や ROFA (Residual Oil Fly Ash) の吸入曝露によって、主に血管系の形態的な変化を促進する傾向が存在し、とくに潜在的に血管系に異常を持っている動物では血管病変の悪化がより促進されるといえる。このような血管系の異常は、心臓に対する圧負荷を増大させ、不整脈を誘発しやすくなるものと考えられる。

粒子状物質や DEP を曝露させた動物実験の結果から、血液成分に影響が発現するとする報告が多い。多くの実験で、血液凝固系が活性化し、血栓の形成を誘導することが示唆された。これらの結果は、ヒト志願者の研究における CAPs 曝露による血中フィブリノゲンの増加に関する報告や大気汚染物質の曝露による血栓症が起こる臨床的報告と方向性が一致している。このような血液性状の変化は、冠動脈閉塞や肺塞栓症を起こしやすくし、末梢血管抵抗を増大

することで心臓への圧負荷を高める可能性がある。

なお、微小粒子状物質(粒子中成分)は血液中に浸出し心血管系に影響を及ぼす仮説に関して、血液中に移行した超微小粒子状物質の一部は血管系や中枢神経系へと侵入する可能性が示唆されている。これらの微小粒子状物質が血流中に多量に存在する場合は、それらが血管内皮細胞を障害することで血栓形成を促進する可能性も考えられる。しかし、血液中の微小粒子状物質と血液凝固系及び血管内皮障害との因果関係については機序を含めて直接的な証明を行った研究は乏しい。

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書以降に公表された循環器系への影響を示す研究結果は、一部ではヒトへの影響がみられないことを報告した知見も存在したが、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書における評価結果を概ね支持するものであった。

1.3. 免疫系その他への影響

体内に吸入された粒子状物質により、免疫系に様々な影響が発現することが想定され、これらの多くは呼吸器系への影響にもつながると考えられる。今日までの実験動物による毒性学の知見の範囲で曝露した粒子状物質によって免疫系への影響を来すと想定されるメカニズムは、以下のとおりである。

- (1) 肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、感染感受性を高める。
- (2) さまざまな種類の粒子状物質が抗体産生の増大を来すアジュバントのように作用する。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では動物実験及びヒト志願者実験の結果に基づき、次のように評価されている。

CAPsやDE等の曝露は、肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、*Streptococcus pneumoniae*、*S. pyogenes*、緑膿菌、結核菌感染の感受性を高める可能性が示唆された。また、感染要因がTh2(T helper cells 2)応答性に関与する知見が得られた。全身性の影響として、血中の凝集抗体価の低下がみられている。しかし、肺からの細菌クリアランス能は6ヶ月間の低濃度DE曝露において影響がないことも報告されており、さらなる研究の実施が望まれる。

動物実験ではDEやDEPの曝露によってアレルギー性炎症の増悪が認められた。ヒト志願者実験では、喘息患者について増悪が引き起こされないという知見が存在する一方でアレルギー

ギー感作を増悪させる知見が存在している。総体として見るとDEやDEPがアレルギー感作の増悪に影響を及ぼしていることが示唆される。

その他の非発がん影響として、微小粒子状物質の曝露による生殖器や神経・行動への影響に関する知見が報告されている。これらの知見において、動物実験ではDE中の粒子状物質のみならずガス状物質による生殖機能への種々の影響が示されているが、まだ科学的知見が十分でなくメカニズムの解明には至っていないのが現状である。また、DE、CAPsやオートバイ排出ガス等の曝露によって、実験動物の行動や神経系への影響を示す報告がある。微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書以降の文献レビューでも、粒子状物質曝露と神経系との関連性に関する報告は増加してきた。しかし、微小粒子状物質が、神経系や行動に影響を及ぼすメカニズムについては明確ではなく、科学的知見の蓄積が必要である。

1.4. 発がん影響

実験動物や*in vitro*試験による毒性学の知見によって、DEP等の燃料燃焼由来の粒子状物質の変異原性や遺伝子傷害性の存在が強く示唆される。実験動物におけるDE吸入実験の成績は、ラットで肺腫瘍発生影響を認めているが、高濃度曝露でラットに特異的な過剰負荷による結果であり、ヒトへの外挿には不適切であると指摘されている。一方、メカニズムの面から見ると、DEPや燃料燃焼由来粒子状物質は、沈着後に肺組織内で炎症あるいは貪食されたマクロファージを介して活性酸素を産生し変異の原因となるDNA損傷を引き起こすことや、微量でも強力な変異原性を有するニトロPAH(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons)等がDNAと付加体を形成することによって発がんに関与する可能性のあることが示されている。

都市及び工業地域(以下「都市等」という)の環境大気中の微小粒子状物質が変異原性、遺伝子傷害性を有することは微生物、培養細胞あるいは実験動物を用いた検討から支持されている。一方で環境大気中の微小粒子状物質を実験動物へ長期間曝露し肺腫瘍発生等を検討した例はほとんどなく、環境大気中の微小粒子状物質に関する発がん性の実験的根拠は不足している。しかし、都市等の環境大気中の微小粒子状物質は、DEPや燃料燃焼由来の粒子状物質を含むことから、発がんに関与していることが示唆される。しかしながら、微小粒子状物質の濃度や成分組成は地域や時間によって変動し一様ではないことから、微小粒子状物質が一様に発がん影響を有すると判定することは困難である。

1.5. 粒子成分と健康影響の関係

微小粒子状物質の成分である無機成分(硫酸塩、硝酸塩、塩化物等)、炭素成分(有機炭

素(OC)、元素状炭素(EC)、炭酸塩炭素(CC)等)、金属成分(Al、V、Ni、Fe、Pb、Zn、Cr 等)、その他(ピレン、PAH、ニトロ PAH 等)の毒性や影響への寄与に関して、結果は必ずしも一様ではなく、CAPs の中に含まれる成分と毒性に関する研究は非常に限定的であり、特定の成分により影響が引き起こされる明確な証拠はなかった。

1.6. 粒径と健康影響の関係

異なる粒径の粒子状物質を用いて同一の実験条件で実施した動物実験による知見を対象として、小さい粒子ほど炎症や酸化ストレス等の影響が強いことを示す知見は多いが、大きい粒子にも炎症等の影響を認める知見が存在し、粒径によって気道内沈着箇所や沈着率が異なることに加え、成分や組成も異なる可能性があるため、粒径の大小のみによって粒子状物質の健康影響が決定されると断定できない。

1.7. 粒子状物質に対する感受性

粒子状物質の健康影響に対する感受性の影響は、年齢、遺伝的素因、既存疾患等、種々の宿主¹要因に左右される可能性がある。

疾患を有することによって、宿主の粒子状物質やその成分の曝露に対する病態生理学的応答が変化する可能性は広く認められている。感染を受けやすい宿主、アレルギー性喘息、肺高血圧、虚血性心疾患を持つ宿主では、粒子状物質に対する感受性が高まることが示唆される。一方、年齢に関して、疾病構成や解剖学的・生理学的特性等が異なる高齢者や若年者の脆弱性も示唆されているが、知見は比較的限られている。

遺伝的感受性に関しては、一例としてグルタチオンSトランスフェラーゼ多型と DEP のアジュバント効果の間に関連が示唆される。

1.8. 共存汚染物質による影響

粒子状物質とガス状物質の物理的・化学的な相互作用が生じる機構は以下によるものと考えられている。

- (1) ガス状物質と粒子状物質の化学的相互作用による二次生成物の形成
- (2) ガス状物質の粒子状物質への吸収・吸着、その後の末梢気道領域への運搬

これまでの研究から、粒子状物質とガス状物質が、その組み合わせにより相加的・相乗的、

¹ 宿主：ここでは粒子状物質の曝露を受ける生物体のこと

若しくは相殺的な作用を及ぼすことを示す証拠は、比較的限られたものしか得られていない。

2. 微小粒子状物質の健康影響に関する疫学知見

大気汚染物質への曝露による健康影響を評価するための疫学研究では生態学的研究、時系列研究、パネル研究、コホート研究、ケースコントロール研究、ケースクロスオーバー研究及び介入研究等、種々の手法が適用されている。

長期曝露による影響についてはコホート研究が他の研究手法よりも優れていると考えられる。一方、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、横断研究による多くの研究がある。短期曝露による影響については、一般化加法モデル等の統計解析手法を用いた時系列研究やケースクロスオーバー研究に基づいた研究が近年数多く報告されており、重要な知見を提供している。

疫学研究には観察研究であること等に伴う種々の不確実性が含まれているが、以下のような観点により、個々の疫学知見を評価した上で、広範囲なエンドポイントに関する質が高いと考えられる疫学知見について整理した。

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

疫学知見には諸外国における多くの疫学研究と日本における疫学研究があり、又これらの疫学知見は短期曝露並びに長期曝露による死亡及び入院・受診、症状・機能変化等その他の健康影響指標に関する種々の知見を含んでいる。以下では、原則として $PM_{2.5}$ 濃度との関連が検討されている疫学知見について示したが、日本における知見については SPM 濃度との関連を検討しているものも含めた。

2.1. 短期曝露影響（死亡）

$PM_{2.5}$ の短期曝露影響の中で死亡に関しては、外因性死亡(事故死)を除く全ての死因による死亡(全死亡)、循環器疾患による死亡、呼吸器疾患による死亡との関連性に関して、世界

各国で時系列研究に分類される多くの研究が報告されている(図 5.2.1.1、図 5.2.1.2)。さらに、心筋梗塞、COPD(慢性閉塞性肺疾患; Chronic Obstructive Pulmonary Disease)等、個別の疾患による死亡との関連性を報告しているものもある。これらの研究では同一研究デザインによって複数都市におけるデータを個別に解析し、さらにそれらを統合した結果も併せて報告している複数都市研究と単一都市研究とがある。また、解析において PM_{2.5}のみを加えた単一汚染物質モデルと他の共存汚染物質を同時に統計モデルに加えた複数汚染物質モデルの両者を比較した報告もある。

複数都市研究では、米国 6 都市における解析(Klemm and Mason, 2003; Schwartz *et al.*, 1996)、米国ノースカロライナ州 7 郡の心血管疾患による死亡データの解析(Holloman *et al.*, 2004)、米国カリフォルニア州 9 郡で日死亡(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、学歴で比較した解析(Ostro *et al.*, 2006)、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解析(Franklin *et al.*, 2007)等がある。全米 100 地域の 1999~2000 年における PM_{2.5}濃度と全死亡及び心肺疾患(循環器疾患並びに呼吸器疾患)死亡との関連性を解析した結果では、全死亡について有意な死亡リスクの上昇が示されていた(Dominici *et al.*, 2007b)。また、カナダの 8 都市における解析(Burnett and Goldberg, 2003)、カナダ 12 都市での解析(Burnett *et al.*, 2004)等がある。

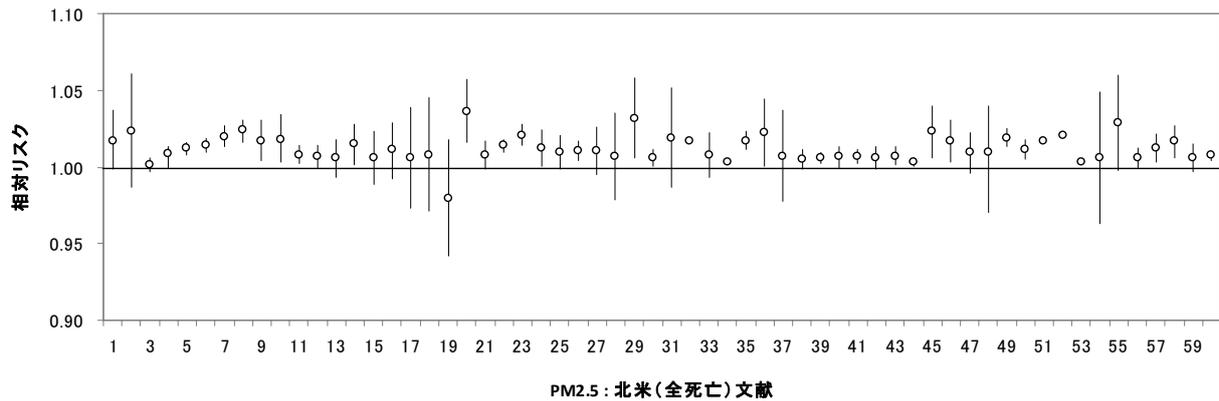
日本における解析として、一般局相当の PM_{2.5}測定地点のある 20 の市町毎に死亡日と対応する日の PM_{2.5}濃度の 10 μ g/m³増加に対する日死亡のリスクの増加を GAM(一般化加法モデル)により推定し、次に地域毎の推計値を統合した結果が報告されている(環境省, 2007)。解析には 2002~2004 年までの 3 年間の死亡データ及び大気汚染測定データが用いられている。65 歳以上を対象に、全死亡、呼吸器疾患死亡及び循環器疾患死亡について解析した結果、PM_{2.5}濃度に対する日死亡リスク比は 1 を超える場合がみられ、20 地域における推計結果の統合値では呼吸器疾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、循環器疾患死亡で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。また、東京 23 区と政令都市 9 地域のみ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日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日死亡のリスク比は、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

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(Ueda *et al.*, 2009)。

日本の13の政令指定都市におけるSPMと日死亡の関係についての解析結果(Omori *et al.*, 2003)では、統合リスク(65歳以上)はSPM濃度 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、全死亡では0.8%増加、循環器疾患は0.9%増加、呼吸器疾患は1.1%増加であった。

PM_{2.5}と日死亡(全死亡、循環器疾患、呼吸器疾患)との関連性に関する報告では多くの場合、影響推定値が正を示しており、統計学的にも有意な関連を示すものが多かった。これらの複数都市研究において、観察期間中における個々の対象地域のPM_{2.5}日平均濃度変動範囲は約 $10\sim 90\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。その他の多くの単一都市研究についても概ね同様の濃度範囲であった(図2.1.1～図2.1.7)。

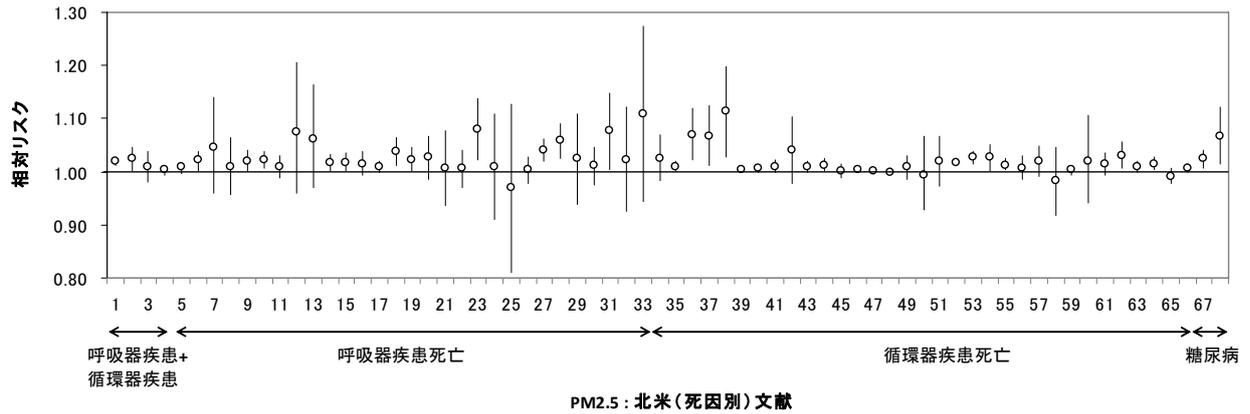
これらの結果は、北米、ヨーロッパだけでなく、日本をはじめ世界各地で行われた複数都市研究やその他の単一都市研究に共通しており、一貫性を示していた。なお、リスク推定値は、都市間で大きな較差が認められた。



No	著者	地域	No	著者	地域
1	Dockery <i>et al.</i> , 1992	St. Louis (MO)	31	Klemm and Mason, 2000	Atlanta, (GA)
2		eastern Tennessee (TN)	32	Lipfert <i>et al.</i> , 2000a	Philadelphia(PA)
3	Ostro, 1995	San Bernardino (CA)	33	Ito, 2003	Detroit, (MI)
4		San Bernardino (CA)	34	Klemm <i>et al.</i> , 2004	Fulton, DeKalb(GA)
5	Klemm and Mason, 2003	6 US cities	35	Tsai <i>et al.</i> , 2000	Newark(NJ)
6	(65+ry)	6 US cities (65+ry)	36		Camden(NJ)
7		Boston (MA)	37		Elizabeth (NJ)
8	(65+ry)	Boston (MA)	38	Ostro <i>et al.</i> , 2006 (Natural splines)	9 California Counties, (CA)
9		Knoxville (TN)	39	(Penalized splines)	9 California Counties, (CA)
10	(65+ry)	Knoxville (TN)	40	(65+yr Natural splines)	9 California Counties, (CA)
11		St.Louis (MO)	41	(65+yr Penalized splines)	9 California Counties, (CA)
12	(65+ry)	St.Louis (MO)	42	Ostro <i>et al.</i> , 2007	9 California Counties, (CA)
13		Steubenville (OH)	43	(65+yr)	9 California Counties, (CA)
14	(65+ry)	Steubenville (OH)	44	Dominici <i>et al.</i> , 2007a	100 U.S Cities
15		Portage (WI)	45	Ito <i>et al.</i> , 2006 (secondary sulfate)	Washington, D.C
16	(65+ry)	Portage (WI)	46	(Coal related)	
17		Topeka (KS)	47	(residual oil)	
18	(65+ry)	Topeka (KS)	48	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane, (WA)
19	Schwartz, 2003 (Dirt)	6 US cities	49	Burnett <i>et al.</i> , 1998	Toronto(ON, Canada)
20	(Traffic)	6 US cities	50	Burnett and Goldberg, 2003	8 cities (Canada)
21	(Coal)	6 US cities	51	Goldberg and Burnett, 2003	Montreal(QB, Canada)
22	(combined)	6 US Cities,	52	(65+yr)	
23		Boston (MA)	53	(<65yr)	
24		Kingston (TN)	54	Villeneuve <i>et al.</i> , 2003 (TEOM)	Vancouver (BC, Canada)
25		Steubenville (OH)	55	(Dicotomous)	Vancouver (BC, Canada)
26		St.Louis (MO)	56	Burnett <i>et al.</i> , 2004	12 Canadian cities
27		Madison (WI)	57	Franklin <i>et al.</i> , 2007	27 US cities
28		Topeka (KS)	58	(75+yr)	27 US cities
29	Fairley, 2003	Santa Clara County, (CA)	59	(<75yr)	27 US cities
30	Moolgavkar, 2003	Los Angeles County, (CA)	60	Franklin <i>et al.</i> , 2008	25 cities (U.S.)

図2.1.1 北米におけるPM_{2.5}短期曝露と全死亡

横軸は文献番号を示す。○ : PM_{2.5}濃度10µg/m³増加に対する相対リスク、バー : 相対リスクの95%信頼区間

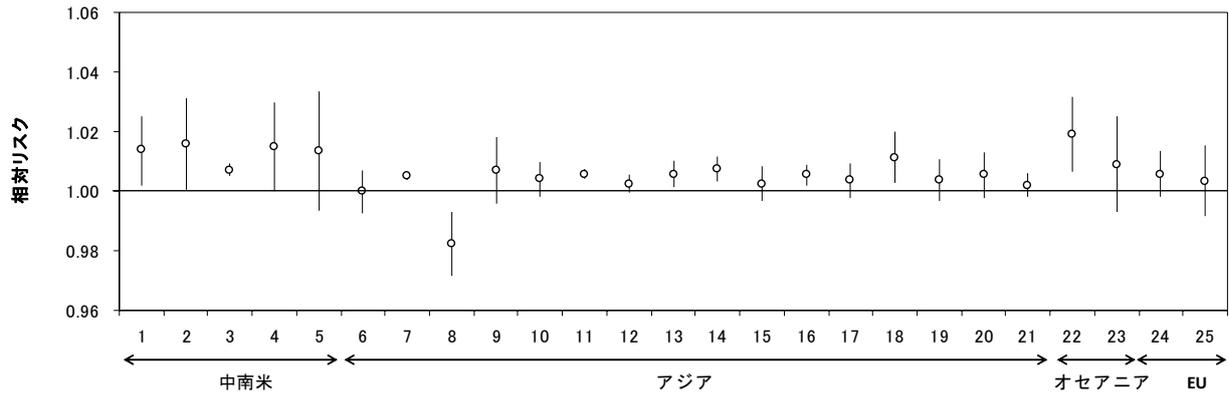


PM_{2.5}: 北米(死因別)文献

No.	著者	地域	No.	著者	地域
1	Tsai et al., 2000	Newark(NJ)	35	Moolgavkar, 2003	Los Angeles County, (CA)
2		Camden(NJ)	36	Mar et al., 2003	Phoenix, (AZ)
3		Elizabeth (NJ)	37	Wilson et al., 2007	Phoenix, (AZ)
4	Dominici et al., 2007a	100 US Cities	38	Holloman et al., 2004	7 North Carolina counties, (NC)
5	Ostro, 1995	San Bernardino, Riverside Counties ,(CA)	39	Ostro et al., 2006	9 California Counties, (CA)
6		San Bernardino, Riverside Counties ,(CA)	40	Penalized splines	9 California Counties, (CA)
7	Fairley, 2003	Santa Clara County, (CA)	41	Ostro et al., 2007	9 California Counties, (CA)
8	Ito, 2003	Detroit, (MI)	42	Ostro et al., 2003	Coachella Valley(CA)
9	Ostro et al., 2006 (year)	9 California Counties, (CA)	43	Franklin et al., 2007 (all age)	27 US cities
10	(summer)	9 California Counties, (CA)	44	(75+yr)	27 US cities
11	Ostro et al., 2007	9 California Counties, (CA)	45	(<75yr)	27 US cities
12	Villeneuve et al., 2003 (TEOM)	Vancouver (BC, Canada)	46	Franklin et al., 2008	25 US cities
13	(Dicotomous)	Vancouver (BC, Canada)	47	Ostro, 1995	San Bernardino, Riverside Counties ,(CA)
14	Franklin et al., 2007 (all age)	27 US cities	48		San Bernardino, Riverside Counties ,(CA)
15	(75+yr)	27 US cities	49	Ito, 2003	Detroit, (MI)
16	(<75yr)	27 US cities	50	Villeneuve et al., 2003	Vancouver (BC, Canada)
17	Franklin et al., 2008	25 cities (U.S.)	51	Villeneuve et al., 2003	Vancouver (BC, Canada)
18	Goldberg and Burnett, 2003	Montreal(QB, Canada)	52	Klemm and Mason, 2003	6 US cities
19	Klemm and Mason, 2003	6 US cities	53		Boston (MA)
20		Boston (MA)	54		Knoxville (TN)
21		Knoxville (TN)	55		St.Louis (MO)
22		St.Louis (MO)	56		Steubenville (OH)
23		Steubenville (OH)	57		Portage (WI)
24	Klemm and Mason, 2003	Portage (WI)	58		Topeka (KS)
25		Topeka (KS)	59	Ostro et al., 2006	9 California Counties, (CA)
26	Moolgavkar, 2003	Los Angeles County, (CA)	60	Goldberg et al., 2003	Montreal(QB, Canada)
27	Klemm and Mason, 2003	6 US cities	61	Goldberg and Burnett, 2003	Montreal(QB, Canada)
28	Klemm and Mason, 2003	Boston (MA)	62		Montreal(QB, Canada)
29		Knoxville (TN)	63	Franklin et al., 2007 (all age)	27 US cities
30		St.Louis (MO)	64	(75+yr)	27 US cities
31		Steubenville (OH)	65	(<75yr)	27 US cities
32		Portage (WI)	66	Franklin et al., 2008	25 US cities
33		Topeka (KS)	67	Ostro et al., 2006	9 California Counties, (CA)
34	Fairley, 2003	Santa Clara County, (CA)	68	Goldberg et al., 2006	Montreal(QB, Canada)

図2.1.2 北米におけるPM_{2.5}短期曝露と死因別死亡

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間

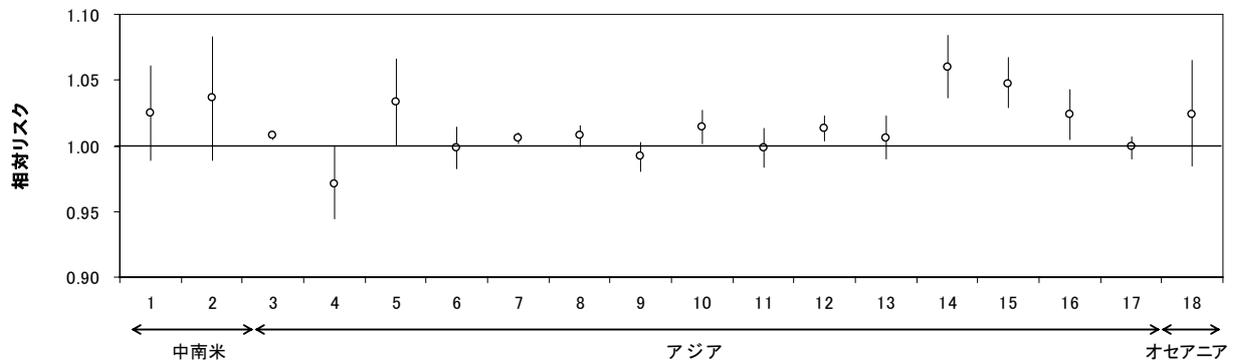


PM2.5 / SPM : 中南米・アジア・オセアニア(全死亡) 文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Borja-Aburto <i>et al.</i> , 1998	Mexico City (Mexico)	14	Omori <i>et al.</i> , 2003	Nagoya
2	(65+yr)	Mexico City (Mexico)	15		Kyoto
3	Cifuentes <i>et al.</i> , 2000	Santiago (Chile)	16		Osaka
4	Castillejos <i>et al.</i> , 2000	Mexico City (Mexico)	17		Kobe
5	(65+yr)	Mexico City (Mexico)	18		Hiroshima
6	Venners <i>et al.</i> , 2003	Chongqing (China)	19		Kitakyushu
7	Omori <i>et al.</i> , 2003	13の政令都市 (日本)	20		Fukuoka
8		Sapporo	21	環境省, 2007	20都市 (日本)
9		Sendai	22	Morgan <i>et al.</i> , 1998b	Sydney (Australia)
10		Chiba	23	Simpson <i>et al.</i> , 2005b	4 Australia cities (Australia)
11		Tokyo	24	Peters <i>et al.</i> , 2000	Coalbasin (Czech)
12		Yokohama	25	Anderson <i>et al.</i> , 2001	West midland(UK)
13		Kawasaki			

図2.1.3 その他地域におけるPM_{2.5}短期曝露と全死亡

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間

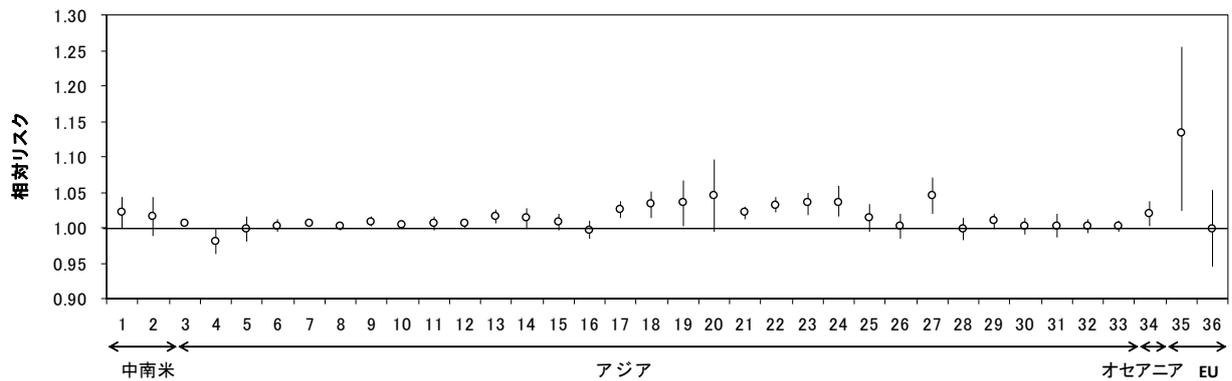


PM2.5 / SPM : 中南米・アジア・オセアニア(呼吸器死亡) 文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Borja-Aburto <i>et al.</i> , 1998	Mexico City (Mexico)	11	Omori <i>et al.</i> , 2003	Kyoto
2	Castillejos <i>et al.</i> , 2000	Mexico City (Mexico)	12		Osaka
3	Omori <i>et al.</i> , 2003	13の政令都市 (日本)	13		Kobe
4		Sapporo	14		Hiroshima
5		Sendai	15		Kitakyushu
6		Chiba	16		Fukuoka
7		Tokyo	17	環境省, 2007	20都市 (日本)
8		Yokohama	18	Morgan <i>et al.</i> , 1998b	Sydney (Australia)
9		Kawasaki			
10		Nagoya			

図2.1.4 その他地域におけるPM_{2.5}短期曝露と死因別死亡（呼吸器疾患死亡）

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間

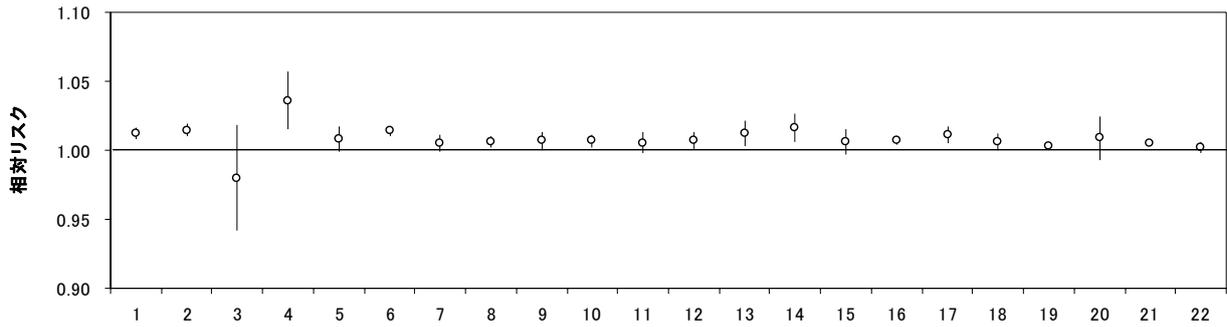


PM2.5/SPM：中南米・アジア・オセアニア(循環器死亡) 文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Borja-Aburto <i>et al.</i> , 1998	Mexico City (Mexico)	17	Murakami and Ono, 2006	東京 (日本)
2	Castillejos <i>et al.</i> , 2000	Mexico City (Mexico)	18	(1h, 100-149 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	東京 (日本)
3	Omori <i>et al.</i> , 2003	13 の政令都市 (日本)	19	(1h, 200-249 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	東京 (日本)
4		Sapporo	20	(24h, 100-149 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	東京 (日本)
5		Sendai	21	(24h, 150-199 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	東京 (日本)
6		Chiba	22	(24h, 200-249 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	東京 (日本)
7		Tokyo	23	(24h, 250-299 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	東京 (日本)
8		Yokohama	24	(1h, 200-249 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	東京 (日本)
9		Kawasaki	25	Yamazaki S <i>et al.</i> , 2007	13 都市 (日本)
10		Nagoya	26	(脳出血 65+yr 4-9 月 24 時間平均)	13 都市 (日本)
11		Kyoto	27	(脳出血 65+yr 10-3 月 24 時間平均)	13 都市 (日本)
12		Osaka	28	(脳出血 65+yr 4-9 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
13		Kobe	29	(脳出血 65+yr 10-3 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
14		Hiroshima	30	(脳梗塞 65+yr 4-9 月 24 時間平均)	13 都市 (日本)
15		Kitakyushu	31	(脳梗塞 65+yr 4-9 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
16		Fukuoka	32	(脳梗塞 65+yr 10-3 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
			33	環境省, 2007	20 都市 (日本)
			34	Morgan <i>et al.</i> , 1998b	Sydney (Australia)
			35	Kettunen <i>et al.</i> , 2007	Helsinki (Finland)
			36		Helsinki (Finland)

図2.1.5 その他地域におけるPM_{2.5}短期曝露と死因別死亡(循環器疾患死亡)

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間

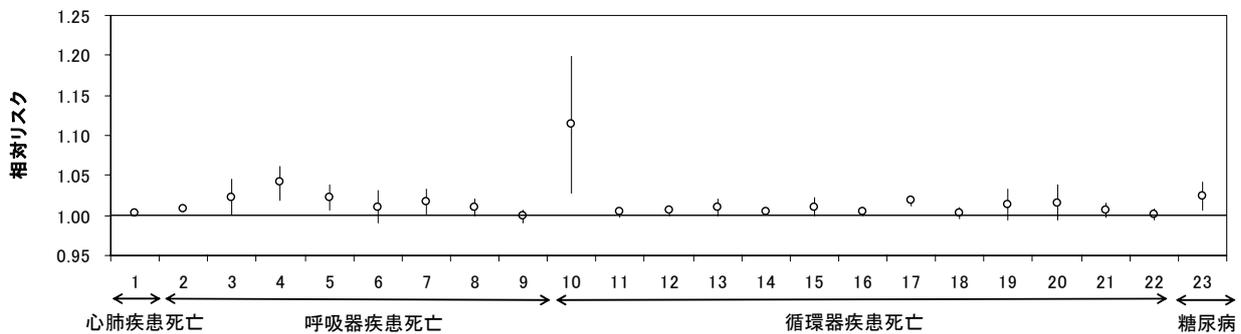


PM_{2.5}/SPM：複数都市（全死亡）文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Klemm and Mason, 2003	6 US cities	13	Franklin et al., 2007 all ages	27 US cities
2	(65+yr)	6 US cities	14	75+yr	27 US cities
3	Schwartz, 2003 (Dirt)	6 US cities	15	<75yr	27 US cities
4	(Traffic)	6 US cities	16	Franklin et al., 2008	25 cities (U.S.)
5	(Coal)	6 US cities	17	Burnett and Goldberg, 2003	8 cities (Canada)
6	Schwartz, 2003	6 Cities, combined	18	Burnett et al., 2004	12 Canadian cities
7	Ostro et al., 2006 (Natural splines)	9 California Counties, (CA)	19	Dominici et al., 2007a	100 US Cities National
8	(Penalized splines)	9 California Counties, (CA)	20	Simpson et al., 2005b	4 Australia cities (Australia)
9	(65+yr Natural splines)	9 California Counties, (CA)	21	Omori et al., 2003	13 の政令都市 (日本)
10	(65+yr Penalized splines)	9 California Counties, (CA)	22	環境省, 2007	20 都市 (日本)
11	Ostro et al., 2007	9 California Counties, (CA)			
12	(65+yr)	9 California Counties, (CA)			

図2.1.6 PM_{2.5}短期曝露と全死亡（複数都市研究）

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間



PM_{2.5}/SPM：複数都市（死因別）文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Dominici et al., 2007a	100 US cities	13	Ostro et al., 2007	9 California Counties, (CA)
2	Omori et al., 2003	13 の政令都市 (日本)	14	Omori et al., 2003	13 の政令都市 (日本)
3	Klemm and Mason, 2003 (COPD)	6 US cities	15	Franklin et al., 2007	27 US cities
4	(肺炎)	6 US cities	16	Franklin et al., 2008	25 cities (U.S.)
5	Ostro et al., 2006	9 California Counties, (CA)	17	Klemm and Mason, 2003	6 US cities
6	Ostro et al., 2007	9 California Counties, (CA)	18	Ostro et al., 2006 (IHD)	9 California Counties, (CA)
7	Franklin et al., 2007	27 US cities	19	Yamazaki S et al., 2007	13 都市 (日本)
8	Franklin et al., 2008	25 cities (U.S.)	20	Franklin et al., 2007	27 US cities
9	環境省, 2007	20 都市 (日本)	21	Franklin et al., 2008	25 cities (U.S.)
10	Holloman et al., 2004	7 North Carolina counties,	22	環境省, 2007	20 都市 (日本)
11	Ostro et al., 2006 (CVD,natural spline)	9 California Counties, (CA)	23	Ostro et al., 2006(糖尿病)	9 California Counties, (CA)
12	(CVD penalized spline)	9 California Counties, (CA)			

図2.1.7 PM_{2.5}短期曝露と死因別死亡（複数都市研究）

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間

2.2. 短期曝露影響（死亡以外）

2.2.1. 医療機関への入院・受診

粒子状物質曝露と呼吸器疾患（COPD、喘息等）による医療機関への入院や受診との関連性を日単位に解析した多くの研究が報告されているが PM_{2.5} 濃度との関連性をみる研究は必ずしも多くはない。PM_{2.5} 濃度と呼吸器疾患による入院あるいは救急受診との関連は全体的に正の関係であり、有意な関連を示すものが多い（図 5.2.1.8～図 5.2.1.10）。個々の疾患分類（COPD、肺炎、喘息）との関係は、標本数が少ないこと等から有意な関連がみられる報告と有意な関連がみられない報告があり、結論づけることは困難である。

呼吸器疾患だけでなく、循環器疾患による救急入院との関連性が解析されている。PM_{2.5} 濃度の増加が、同日から数日後の循環器疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患、脳梗塞、うっ血性心不全等）の入院の増加と関連していることが、いくつかの複数都市研究や単一都市研究において報告されている。

医療機関への入院や受診に関する複数都市研究については、米国において、メディケア（Medicare；米国の高齢者医療保険）データに基づく多くの都市を対象に、呼吸器疾患及び循環器疾患による入院と PM_{2.5} の短期曝露との関連性について報告されている。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呼吸器疾患及び循環器疾患による入院データを解析した結果では、外傷を除くすべての疾患による入院で PM_{2.5} 濃度との関連がみられた（Dominici *et al.*, 2006）。心不全との関連が最も大きく、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 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、地域によって変化しうることが報告されている（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に関する報告（Host *et al.*, 2008）やオーストラリアとニュージーランドの 5 都市での子供の呼吸器疾患による入院及び成人の心血管疾患による入院との関連性に関する報告がある（Barnett *et al.*, 2006; Barnett *et al.*, 2005）。

日本における研究としては、微小粒子状物質曝露影響調査（環境省，2007）の報告がある。PM_{2.5} 濃度と喘息による夜間急病診療所の受診者を対象に、大気中 PM_{2.5} 濃度と喘息受診との関連性について検討したが、PM_{2.5} 濃度の上昇と喘息による受診の増加には関連はみられなかった（Yamazaki *et al.*, 2009）。