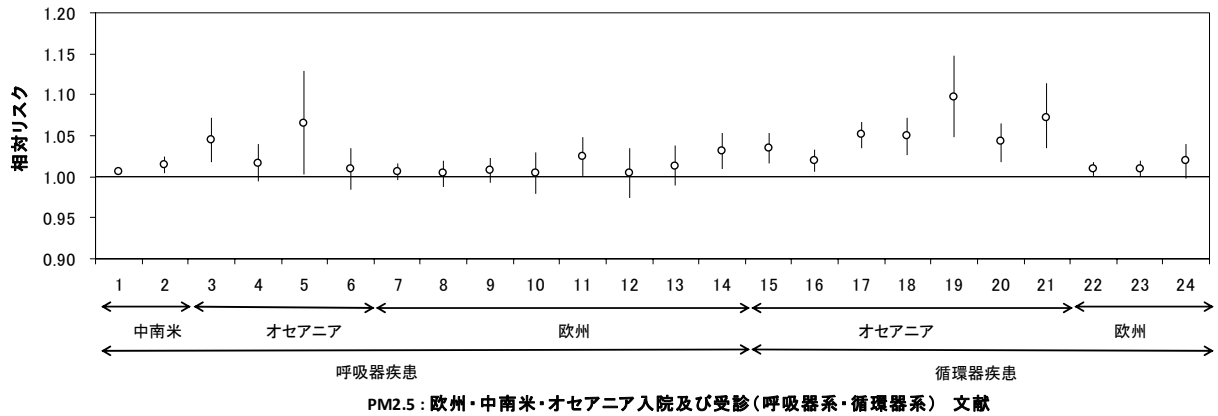


PM2.5 : 北米入院及び受診(呼吸器疾患・循環器疾患) 文献

NO.	著者	地域	NO	著者	地域
1	Delfino <i>et al.</i> , 1997	Montreal (QB, Canada)	28	Babin <i>et al.</i> , 2007	District of Columbia
2	Stieb <i>et al.</i> , 2000	Saint John (NB, Canada)	29	Babin <i>et al.</i> , 2007	District of Columbia
3	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane (WA)	30	Chimonas and Gessner, 2007	Anchorage, Alaska
4	Schreuder <i>et al.</i> , 2006	Spokane (WA)	31	Chimonas and Gessner, 2007	Anchorage, Alaska
5	Burnett <i>et al.</i> , 1997	Toronto(Canada)	32	Chimonas and Gessner, 2007	Anchorage, Alaska
6	Delfino <i>et al.</i> , 1998	Quebec (Canada)	33	Chimonas and Gessner, 2007	Anchorage, Alaska
7	Norris <i>et al.</i> , 1999	Seattle (WA)	34	Peng <i>et al.</i> , 2008	108 cities in USA
8	Sheppard, 2003	Seattle (WA)	35	Stieb <i>et al.</i> , 2000	Saint John (NB, Canada)
9	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)	36	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane (WA)
10	Tolbert <i>et al.</i> , 2000	Atlanta (GA)	37	Tolbert <i>et al.</i> , 2000	Atlanta (GA)
11	Lin <i>et al.</i> , 2002	Toronto (ON, Canada)	38	Moolgavkar, 2003	Los Angeles Co. (CA)
12		Toronto (ON, Canada)	39	Metzger <i>et al.</i> , 2004	Atlanta (GA)
13		Toronto (ON, Canada)	40	Schreuder <i>et al.</i> , 2006	Spokane (WA)
14		Toronto (ON, Canada)	41	Burnett <i>et al.</i> , 1997	Toronto(Canada)
15	Moolgavkar <i>et al.</i> , 2000	King County (WA)	42	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties
16	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)	43	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)
17	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane (WA)	44	Ito, 2003	Detroit, (MI)
18	Tolbert <i>et al.</i> , 2000	Atlanta (GA)	45	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)
19	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties	46	Ito, 2003	Detroit, (MI)
20	Chen <i>et al.</i> , 2004	Vancouver (BC, Canada)	47	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)
21	Ito, 2003	Detroit, (MI)	48	Tolbert <i>et al.</i> , 2000	Atlanta (GA)
22	Peel <i>et al.</i> , 2005	Atlanta	49	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties
23	Ito, 2003	Detroit,	50	Ito, 2003	Detroit, (MI)
24	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto	51	Bell <i>et al.</i> , 2008	202 US cities
25	Fung <i>et al.</i> , 2006	Vancouver (BC, Canada)			
26	Chen <i>et al.</i> , 2005	Vancouver (BC, Canada)			
27	Babin <i>et al.</i> , 2007	District of Columbia			

図2.1.8 北米におけるPM<sub>2.5</sub>短期曝露と医療機関への入院及び受診

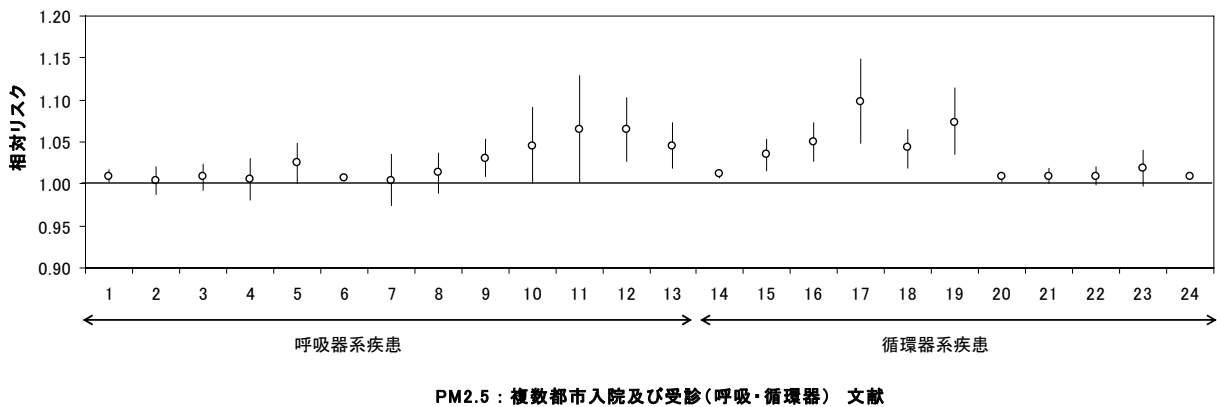
横軸は文献番号を示す。○ : PM<sub>2.5</sub>濃度10μg/m<sup>3</sup>増加に対する相対リスク、バー : 相対リスクの95%信頼区間



NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Habaca <i>et al.</i> , 1999	Santiago (Chile)	13	Halonen <i>et al.</i> , 2008	Helsinki
2		Santiago (Chile)	14		Helsinki
3	Barnett <i>et al.</i> , 2005	3 Australian cities	15	Barnett <i>et al.</i> , 2006	7 cities in Australia and New Zealand
4	Morgan <i>et al.</i> , 1998a	Sydney (Australia)	16	Morgan <i>et al.</i> , 1998a	Sydney (Australia)
5	Barnett <i>et al.</i> , 2005	3 Australian cities	17	Simpson <i>et al.</i> , 2005a	3 Australian cities
6	Morgan <i>et al.</i> , 1998a	Sydney (Australia)	18	Barnett <i>et al.</i> , 2006	7 cities in Australia and New Zealand
7	Anderson <i>et al.</i> , 2001	中部地方(UK)	19		7 cities in Australia and New Zealand
8	Host <i>et al.</i> , 2008	6 French cities	20		7 cities in Australia and New Zealand
9		6 French cities	21		7 cities in Australia and New Zealand
10		6 French cities	22	Host <i>et al.</i> , 2008	6 French cities
11		6 French cities	23		6 French cities
12	Halonen <i>et al.</i> , 2008	Helsinki	24		6 French cities

図2.1.9 その他地域におけるPM<sub>2.5</sub>短期曝露と医療機関への入院及び受診

横軸は文献番号を示す。○：PM<sub>2.5</sub>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



NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties	13	Barnett <i>et al.</i> , 2005	3 Australian cities
2	Host <i>et al.</i> , 2008	6 French cities	14	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties
3		6 French cities	15	Barnett <i>et al.</i> , 2006	7 cities in Australia and New Zealand
4		6 French cities	16		7 cities in Australia and New Zealand
5		6 French cities	17		7 cities in Australia and New Zealand
6	Peng <i>et al.</i> , 2008	108 US cities	18		7 cities in Australia and New Zealand
7	Halonen <i>et al.</i> , 2008	Helsinki	19		7 cities in Australia and New Zealand
8		Helsinki	20	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties
9		Helsinki	21	Host <i>et al.</i> , 2008	6 French cities
10	Barnett <i>et al.</i> , 2005	3 Australian cities	22		6 cities in French
11		3 Australian cities	23		6 cities in French
12		3 Australian cities	24	Bell <i>et al.</i> , 2008	202 US cities

図2.1.10 PM<sub>2.5</sub>短期曝露と医療機関への入院及び受診（複数都市研究）

横軸は文献番号を示す。○：PM<sub>2.5</sub>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

### 2.2.2. 症状・機能

肺機能と呼吸器症状に対する短期曝露影響については多くの研究がある。これらの研究のほとんどは、1回又は複数の期間にわたって対象者を調査し、PM<sub>2.5</sub>の濃度変動に関して、日単位の肺機能や呼吸器症状を観察している。肺機能に関する多くの研究では、ピークフロー値、FEV<sub>1.0</sub>(Forced Expiratory Volume in one second)、FVC(Forced Vital Capacity)等について毎日、朝、夜の2回測定されている。また、咳、痰、呼吸困難、喘鳴、気管支拡張薬の使用等、様々な呼吸器症状等に関する項目について調査されている。症状や機能変化に関する研究には、患者又は健常者を対象としたものがある。

患者を対象とした研究は、喘息又はCOPD患者を対象としたものが主である。対象者は、小児の場合にはその多くが喘息患児、成人の場合には喘息又はCOPD患者を対象としたものに分類される。患者を対象とした研究において健康影響指標として主に考えられているものは、喘鳴等の症状出現、ピークフロー値及び喘息発作に係る薬剤使用である。喘息患者のピークフロー値との関連性に関する報告ではPM<sub>2.5</sub>濃度が増加するとピークフロー値は減少を示す傾向にあったが、統計学的に有意な関連がみられるものと有意な関連がみられないものの両者が存在した。

健常者を対象とした研究は少なく、健康影響指標として主に考えられているものは、急性呼吸器症状の出現、ピークフロー値の低下、FVC、FEV<sub>1.0</sub>等の肺機能であり、小児(小学生)を対象とした研究が大半となっている。喘息患者以外におけるピークフロー値との関連性に関する研究の結果は、概ね負の関連傾向がみられるものの、喘息患者に関する報告に比べて研究が少ないため、一貫性を欠いていた。

微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)においては、PM<sub>2.5</sub>濃度又はSPM濃度との関連性がいくつかの観点から検討されている。長期入院治療中の気管支喘息患児を対象にPM<sub>2.5</sub>濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、PM<sub>2.5</sub>濃度の増加とピークフロー値の低下との関連が示された。また、病院で治療を受け水泳教室に通う喘息患児を対象に、SPM濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、喘息患児のピークフロー値がSPM濃度と関連することが温暖期の起床時においてみられた。さらに、2小学校の4, 5年生を対象に、PM<sub>2.5</sub>濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、小学生の夜間の肺機能値については、測定前のPM<sub>2.5</sub>濃度が高いとピークフロー値及びFEV<sub>1.0</sub>が低下するという有意な関連がみられた。このように、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 PM<sub>2.5</sub> 濃度若しくは SPM 濃度の増加がピークフロー値の低下と関連している傾向が示された。この関連は他の共存大気汚染物質を考慮してもみられる。

以上、これまでの研究結果からすると、喘息患者のピークフロー値の低下に関しては概ね PM<sub>2.5</sub> 曝露の影響が認められる。一方、呼吸器症状への影響については、ピークフロー値ほどの関連性は認められない。喘息患者以外では、ピークフロー値、呼吸器症状ともに、PM<sub>2.5</sub> 曝露との関連性を示唆する知見もあるが、喘息患者の場合と比較すると、それらの結果に一貫性を欠いている。

近年、炎症マーカー等と PM<sub>2.5</sub> への短期曝露との関連に関する研究が行われ、多くの研究において有意な関連が報告されている(Allen *et al.*, 2008; Delfino *et al.*, 2006; Koenig *et al.*, 2005; Mar *et al.*, 2005)。

循環器系の症状・機能変化に関する短期曝露影響に対する研究は、時系列研究及びケースクロスオーバー研究が主体であり、北米及びヨーロッパの研究報告が多い。これらの研究は短期曝露影響として疫学研究で示されている循環器疾患による死亡や入院・救急受診との関連を示すとともに、長期曝露影響としての循環器疾患の発症、死亡との関連について影響メカニズムに関する根拠を提供している。

PM<sub>2.5</sub> 濃度の増加は、数時間後から数日後の心拍数の増加、心拍変動の低下、安静時血圧値の上昇、血液中の C-反応性タンパク質濃度やフィブリノゲン濃度の増加、高齢者の上室性期外収縮の増加、糖尿病患者における血管拡張障害、除細動器埋め込み患者における心室性不整脈の発生、虚血性心疾患患者における T 波の振幅低下、運動負荷時の ST-segment 低下、原発性心停止のリスクの上昇等と関連しているとする報告があった。これらの報告を含め循環器系に関する様々な指標(心拍変動、血管運動機能、血圧、全身性炎症、血液凝固、全身性酸化ストレス)と PM<sub>2.5</sub> への短期曝露との関連性を報告する知見が増加している。

なお、日本の研究では、SPM への短期曝露と、除細動器埋め込み患者における心室性不整脈の治療発生との関連性はみられなかった(微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)。

これらの知見は、粒子状物質の曝露が、肺胞内でサイトカイン産生や炎症反応の惹起等を介して、血管内エンドセリン産生増加等による血管内皮機能低下(血管収縮)、血液中の C-反応性タンパク質濃度やフィブリノゲン濃度の増加による動脈硬化の進展、血栓形成等の要因に

なることを示唆している。また、粒子状物質の曝露が、肺胞内での炎症反応、血管内エンドセリン産生増加あるいは粒子状物質の直接的影響等により、交感神経活動の亢進等を介して、心拍数の増加、心拍変動の低下、血圧値の上昇、不整脈の発生、心筋虚血・心筋負荷の増大、動脈硬化の進展等により循環器疾患のリスクを増大させる要因になる可能性を示唆するものである。

### 2.3. 長期曝露影響（死亡）

米国 6 都市研究では、米国東部 6 都市で 1974～77 年に無作為抽出された 25～74 歳の白人約 8,000 人を 14～16 年間追跡した(Dockery *et al.*, 1993)。各種大気汚染物質の濃度を都市ごとに測定し、性、年齢(5 歳毎)、喫煙(pack-years)、職業性曝露、教育レベル、肥満度(BMI)で調整した上で Cox の比例ハザード回帰モデルを含む生存解析を行った。大気汚染の程度が最も高い都市における調整死亡率は、最も低い都市の調整死亡率に対し 1.26 倍であった。都市別の死亡率と大気汚染物質の濃度との関連をみると、吸入性粒子状物質、微小粒子状物質、硫酸塩の濃度との関連が強かったが、TSP(Total Suspended Particles)、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、エアロゾルの酸性度との関連は弱く、O<sub>3</sub> は都市間の濃度差が小さいために関連性はみられなかった。大気汚染は肺がん及び心肺疾患による死亡と正の関連があったが、他の死因による死亡とは関連がみられなかった。この結果は、第三者機関によって、(1)サンプリングによる質問票・死亡診断書の確認と修正データでの再解析、及び、(2)別のリスクモデル及び分析アプローチに関する再解析が行われたが、ほぼ同様の結果が確認された(Krewski *et al.*, 2000)。同研究の観察期間を 8 年間延長した解析(Laden *et al.*, 2006)では、6 都市ごとの曝露濃度を全観察期間の PM<sub>2.5</sub>濃度の平均とした場合、PM<sub>2.5</sub>の 10µg/m<sup>3</sup>増加に対する全死亡リスクは 1.16 倍となり、観察期間前半(1974～89 年)では 1.17 倍、後半(1990～98 年)では、1.13 倍となった。また、曝露濃度を死亡時の PM<sub>2.5</sub>濃度とした場合は、1.14 倍となった。全期間の平均 PM<sub>2.5</sub>濃度を曝露濃度とした場合、肺がん死亡リスクは 1.27 倍、循環器疾患死亡リスクは 1.28 倍に増加した。前半(1974～89 年)の PM<sub>2.5</sub>濃度と、前半から後半(1990～98 年)への PM<sub>2.5</sub>濃度の改善度を同時にモデルに変数として含めた場合、PM<sub>2.5</sub>濃度の改善(10µg/m<sup>3</sup>減少あたり)が、全死亡の減少(リスク比=0.73)と関連していた。

ACS(American Cancer Society)研究は、ACS-CPS II(Cancer Prevention Study II、米国 50 州に居住する 120 万人の成人志願者を対象に行ったコホート研究)の追跡調査(1982～89 年)から得られたデータと米国の市郡ごとの大気汚染測定値とを用いて、大気汚染の長期健康影響を検討した研究である(Pope *et al.*, 1995)。PM<sub>2.5</sub>濃度と健康影響の関連に

については、50 都市約 30 万人を対象として解析された。性、年齢、人種、喫煙（喫煙年数、本数）、受動喫煙、職業性曝露、教育レベル、飲酒、BMI で調整した上で Cox の比例ハザード回帰モデルを含む生存解析を行った。PM<sub>2.5</sub> 濃度（1979～83 年の平均値）で曝露評価を行った。結果として、PM<sub>2.5</sub> の平均濃度が 10µg/m<sup>3</sup> 増加することに伴い、全死亡では 7%（RR の 95%CI: 1.04, 1.10）、心肺疾患死亡では 12%（RR の 95%CI: 1.07, 1.17）の増加がみられた。肺がん死亡のリスク増加は 1%（RR の 95%CI: 0.91, 1.12）であり、有意な関連はみられなかった。

さらに、追跡期間を 1998 年末までに拡張した結果が報告されている（Pope *et al.*, 2002）。変量効果を考慮した 2 段階の回帰分析（第一段は Cox 回帰、第二段は線形モデル）を用いた。共変量としては性、年齢、人種、喫煙、教育、婚姻状態、BMI、アルコール消費、職業曝露、そして食事である。PM<sub>2.5</sub> 濃度（1979～83 年の平均）が 10µg/m<sup>3</sup> 増加することに伴い、全死亡では 4%（RR の 95%CI: 1.01, 1.08）、心肺疾患死亡では 6%（RR の 95%CI: 1.02, 1.10）、肺がん死亡では 8%（RR の 95%CI: 1.01, 1.16）の増加がみられた。個々の死因別に解析した結果では、PM<sub>2.5</sub> の長期曝露は虚血性心疾患、不整脈、心不全、心停止に起因する死亡と強い関連があり、PM<sub>2.5</sub> 濃度 10µg/m<sup>3</sup> 増加により、これらの心血管疾患による死亡のリスクは 8～18% 増加した。喫煙者におけるこのリスクの増加は、非喫煙者より小さかった（Pope *et al.*, 2004）。

AHSMOG (Adventist Health Study on Smog) 研究は、米国カリフォルニア州の Seventh-day Adventist (非喫煙、非ヒスパニック系白人) 約 6,000 人を 1977 年から追跡したコホート研究である（McDonnell *et al.*, 2000）。9ヶ所の空港に隣接する 11 気流域内に居住する参加者 3,769 人を分析対象とし、個人ごとに月平均 PM<sub>2.5</sub> 及び PM<sub>10</sub> 濃度を住所に基づいて推定した。女性では PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> 濃度と死亡との間に、弱い関連及び負の関連があった。男性の全死亡とがん以外の呼吸器疾患による死亡については、PM<sub>2.5</sub> 濃度の方が PM<sub>10-2.5</sub> 濃度よりも強く正に関連していた。PM<sub>2.5</sub> 濃度と PM<sub>10-2.5</sub> 濃度の両方を含むモデルでは、PM<sub>10-2.5</sub> 濃度と死亡率との関連が消失したのに対し、PM<sub>2.5</sub> 濃度と死亡率との関連は安定していた。PM<sub>2.5</sub> 濃度若しくは PM<sub>10-2.5</sub> 濃度 10µg/m<sup>3</sup> 増加あたりの死亡率比は、全死亡で 1.09 (PM<sub>2.5</sub>)、0.99 (PM<sub>10-2.5</sub>)、がん以外の呼吸器疾患死亡で 1.20 (PM<sub>2.5</sub>)、1.06 (PM<sub>10-2.5</sub>) であった。同様の関連は肺がん死亡でも認められたが、肺がん死亡数は少なかった。PM<sub>2.5</sub> 濃度の増加と全死亡との関連について共存汚染物質の濃度をモデルに含めて解析した結果、O<sub>3</sub> を除き PM<sub>2.5</sub> 濃度の増加に関連した死亡率比に大きな変化はなかった。

VA (Veterans Administration) 研究は、1970 年代に行われた高血圧の大規模スクリーニング研究の対象者を追跡した米国の男性退役軍人約 9 万人のコホートを対象として、郡レベルの交通密度及び大気汚染との関連を調査した研究である(Lipfert *et al.*, 2006a; Lipfert *et al.*, 2000b; Lipfert *et al.*, 2006b; Lipfert *et al.*, 2008)。最近の解析では、交通密度は、 $O_3$ を除く大気汚染物質の濃度よりも死亡率との関連が強く、 $PM_{2.5}$ 濃度と全死亡との関連については、単独では  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりの相対リスクが 1.07 と推定されたが、2 種類以上の汚染物質を同時に考慮すると関連は小さくなった。

WHI (Women's Health Initiative Observational Study) 研究は、米国の 50~79 歳の閉経後女性コホートのデータを用いて、 $PM_{2.5}$ 曝露と循環器疾患の発症との関連性を検討した (Miller *et al.*, 2007)。WHI 研究の参加者のうち 65,893 人について居住地から 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。 $PM_{2.5}$ 濃度  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりの循環器疾患の発症ハザード比は 1.24、冠動脈疾患の発症ハザード比は 1.21、脳血管疾患の発症ハザード比は 1.35 であった。同じく循環器疾患の死亡ハザード比は、1.76 で、冠動脈疾患の死亡の確実例で最も強い関連( $PM_{2.5}$ 濃度  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりのハザード比 2.21)がみられた。他の汚染物質を調整しても結果は同様であった。

ノルウェー研究は、オスロ市全住民 143,842 人を対象として、470 地区にわけた大気汚染と死亡との関連について検討した(Naess *et al.*, 2007)。 $PM_{2.5}$ 濃度の最低四分位階級に対する最高四分位階級の全死亡ハザード比は、男性 51~70 歳群 1.44、男性 70 歳以上群 1.18、女性 51~70 歳群 1.41、女性 70 歳以上群 1.11 であった。循環器疾患については、 $PM_{2.5}$ 曝露や  $PM_{10}$ 曝露の効果は若年女性群で大きかった。COPD については、両性別、年齢群で大きな効果がみられたが、若年男性で強い効果がみられた。肺がんについては女性、とくに若年女性で効果が大きかった。

日本における大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査報告書(以下、「三府県コホート研究」と記述する)(大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会, 2008)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 万人を対象としたコホート研究である。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、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局における測定値を用いており、解析では基本的に、1974~1983 年までの 10 年間の平均値を用いている。なお、 $PM_{2.5}$ 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 SPM 濃度  $25\mu\text{g}/\text{m}^3$  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 SPM 濃度との間に有意な正の関連があり、 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加に対する相対リスクは男女計で、10 年間追跡調査結果において 1.15、15 年間追跡調査結果において 1.09 であった。PM<sub>2.5</sub> 濃度では同様に  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりの相対リスクは 10 年間追跡調査結果において 1.22、15 年間追跡調査結果において 1.13 であった。呼吸器疾患及び循環器疾患死亡では、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、SPM 濃度との間に正の関連はみられなかった。

Eftim *et al.*(2008)は、ACS 研究及び 6 都市研究と同じ都市、地域においてメディケアデータと EPA Air Quality System の大気モニタリング測定値を用いて、2000～2002 年まで PM<sub>2.5</sub> 曝露と健康影響との関連性を検討している。ACS 研究と同じ地域で行った研究を Med-ACS(対象者数は 65 歳以上の約 730 万人)とし、6 都市研究と同じ地域で行った研究を Med-SCS(対象者数は 65 歳以上の約 34 万人)としている。Med-SCS 研究では 6 都市研究のオリジナル、再解析、6 都市拡張研究よりも高い相対リスクが得られており、Med-ACS 研究では全死亡の相対リスクは、オリジナルの ACS 研究やその再解析、ACS 拡張研究における相対リスクに近い値を示していた。

Zeger *et al.*(2008)は、2000～2005 年の全米のメディケアデータを用いて、死亡と PM<sub>2.5</sub> 濃度との関連性について後向きコホート研究を行った。PM<sub>2.5</sub> 測定局から 6 マイル(約 9.6km)以内にある 4,568 の郵便番号(ZIP コード)区に居住する対象者(65 歳以上の約 1,320 万人)について解析した結果、東部と中部地域では PM<sub>2.5</sub> 濃度と全死亡との関連がみられたが、西部地域では関連がみられなかったと報告している。なお、メディケアデータを用いた Eftim *et al.*(2008)及び Zeger *et al.*(2008)の解析では、性と年齢は個人単位で調整しているが、その他の要因については地区単位で調整した結果となっている。

## 2.4. 長期曝露影響（死亡以外）

### 2.4.1. 循環器系への影響

WHI 研究(Miller *et al.*, 2007)では、循環器疾患のリスクファクターを調整した PM<sub>2.5</sub> 濃度の  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加は、循環器疾患発症リスクについては 24%、冠動脈疾患の発症リスクでは 21%、脳血管疾患の発症リスクは 35%の増加と関連し、いずれも PM<sub>2.5</sub> に関する短期曝露影響や長期曝露影響でこれまで報告されてきたリスクに比べて大きい影響がみられた。PM<sub>2.5</sub> へ



の長期曝露と循環器疾患の発症との関連は、循環器疾患のリスクファクターを調整してもみられた。

PM<sub>2.5</sub>の曝露によって血液中のC-反応性タンパク質濃度が増加傾向を示すことや(Diez Roux *et al.*, 2006)、PM<sub>2.5</sub>濃度 10 $\mu$ g/m<sup>3</sup>の増加は、頸動脈内膜中膜肥厚の6%の増加と関連したことが(Künzli *et al.*, 2005)、報告されている。Diez Roux *et al.*(2008)は、アテローム性動脈硬化症に関するMESA研究(the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)の5,172人のデータを用いて、粒子状物質への曝露と無症候性変化との関連性を検討して、血管内膜肥厚とPM<sub>2.5</sub>曝露との関連を報告している。Auchincloss *et al.* (2008)は、MESA研究のデータを用いて、血圧との関連を報告している。

#### 2.4.2. 呼吸器系への影響

粒子状物質への長期的な曝露が呼吸器系に及ぼす影響に関する疫学研究は国内外で実施されているが、その多くが横断研究であり、粒子状物質への曝露と健康影響との時間的な関係が不明確である場合が多い。しかしながら、規模が大きく、交絡因子等について調整した質の高い横断研究も報告されている。また、主として小児集団を対象に長期間にわたって追跡し、呼吸器疾患の症状、肺機能の変化等を評価した大規模なコホート研究も実施されている。これらのいくつかの研究では、粒子状物質への長期曝露、小児の肺機能に関する成長量の減少及び慢性呼吸器疾患のリスクの増加と関係があることを示している。

米国6都市(Dockery *et al.*, 1989)及び24都市研究(Raizenne *et al.*, 1996)の一部として実施された呼吸器症状質問票に基づく研究では、小児の慢性の咳、胸部疾患及び気管支炎とPM<sub>2.5</sub>濃度との有意な関連が示された。一方、米国6都市研究において肺機能と粒子状物質との関連はみられなかったが、24都市研究では酸性粒子及び微小粒子(PM<sub>2.1</sub>)と小児のFEV<sub>1.0</sub>及びFVCの低下との関連を報告している。

カリフォルニア州の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。初期の段階における横断的解析として、1993年に南カリフォルニアの12のコミュニティにおける呼吸器症状の有症率に関する研究が行われたが、小児の呼吸器症状と各地区の粒子状物質の平均濃度との間に有意な関連はみられなかった(Peters *et al.*, 1999)。また、同じ12地区の小児を対象として、1993~1997年に肺機能検査を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ている(Gauderman *et al.*, 2000)。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>濃度がMMEF(Maximal Mid-Expiratory Flow)、FEF<sub>75</sub>

(Forced Expiratory Flow for 75% of FVC)の成長率の低下と有意に関連していた。ベースライン時に7年生、10年生のコホートでも同様の成長率減少がみられたが、有意ではなかった。さらに、この後も継続して18歳まで8年間検査を行った1,079人については、観察期間中のFEV<sub>1.0</sub>の成長率とPM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、acid vapor、EC(Elemental Carbon、元素状炭素)との間に有意な負の関連がみられ、FEV<sub>1.0</sub>が低い(予測値の80%未満)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(Gauderman *et al.*, 2004)。Islam *et al.*, 2007はカルフォルニア子供調査における9~10歳の子供を8年間追跡したデータを用いて、喘息発症と肺機能との関連性がPM<sub>2.5</sub>への長期曝露によって修飾されるかを検討している。その結果、肺機能の高値群と低値群における喘息発症率を比較すると、PM<sub>2.5</sub>高濃度地域ではその差が大きい、PM<sub>2.5</sub>低濃度地域での差は、ほぼ認められなかったと報告している。

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<sub>2.5</sub>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<sub>2.5</sub>等の大気汚染物質濃度との関連は明確ではなかった。PM<sub>2.5</sub>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。AHSMOG研究において、米国カリフォルニア州のSeventh-Day Adventist約6千人を対象としたコホート研究が行われ、各種の大気汚染物質指標と呼吸器疾患との関連性について報告されている(Abbey *et al.*, 1995)。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<sub>2.5</sub>濃度とこれらの呼吸器疾患発症との関連はみられなかった。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<sub>2.5</sub>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がみられたと報告している。

ヨーロッパにおいても粒子状物質への長期曝露が呼吸器系に及ぼす影響について種々の報告がある。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が報告されている。PM<sub>2.5</sub>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(Gehring *et al.*, 2002)。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<sub>2.5</sub>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<sub>2.5</sub>濃度との関連はみられなかった。また、肺機能との関連もみられなかった(Gotschi *et al.*, 2008)。PM<sub>2.5</sub>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)。Oftedal *et al.* (2008)及び Dales *et al.* (2008) は子供の肺機能について報告している。

日本では、千葉県 8 地域の小学生の呼吸器症状に関する追跡調査に関する報告があり、SPM 濃度については喘息発症率と関連していたが有意ではなかったとしている(Shima *et al.*, 2002)。成人については、東京都内 8 市区の 30~59 歳の女性を対象とした呼吸器症状質問票調査と肺機能検査に関する報告があり、大気環境濃度の高い地域( $\text{NO}_2$ と SPM 濃度により 3 群に分類)では持続性の痰、息切れの有症率が有意に高く、 $\text{FEV}_{1.0}$ の年平均低下量が有意に大きかったとしている(Sekine *et al.*, 2004)。

環境省の微小粒子状物質曝露影響調査(2007)では、全国の大気環境濃度の異なる 7 地域の 3 歳児とその保護者について、5 年間の呼吸器症状等に関する追跡調査を実施した。小児では 3 歳から 7 歳までの呼吸器症状の有症状況及び喘息様症状の発症と  $\text{PM}_{2.5}$  濃度との関連はみられなかったが、保護者においてのみ、横断調査又はその繰り返し調査で、持続性の咳、痰の有症率と  $\text{PM}_{2.5}$  濃度の関連がみられている。また、SPM 濃度についても  $\text{PM}_{2.5}$  濃度とほぼ同様の傾向であった。

環境省(当時の環境庁)が行った調査でも、SPM 濃度と小児の喘息様症状との関係について報告されている。大気汚染健康影響継続観察調査(環境庁大気保全局, 1991)では、8 地区の小学生に毎年呼吸器症状質問票調査を繰り返して実施し、男子では地区別の喘息様症状の新規発症率と SPM 濃度との間に有意な相関があったとしているが、地域間の SPM 濃度の差は小さく、交絡因子の調整も行われていない。窒素酸化物等健康影響継続観察調査(環境庁大気保全局, 1997)では、6 府県 11 地域の小学生を対象に 4 年間にわたって呼吸器症状調査を行い、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 濃度との関連はみられなかった。

以上のように、大気中  $\text{PM}_{2.5}$  への長期曝露と呼吸器症状・疾患、肺機能との関係については、欧米諸国における疫学研究を中心にいくつかの横断研究及びコホート研究で関連性が報告されており、その多くは交絡因子の影響を調整しても関連は有意であることを示している。

#### 2.4.3. その他の影響

出生前の大気中粒子状物質曝露と胎児の成長や発達との関連性に関する報告がなされている。出生時の低体重や早産、乳幼児死亡率との関連性が検討されており、チェコの研究では、子宮内成長遅延が妊娠から最初の 1 ヶ月間の  $\text{PM}_{2.5}$  への曝露と関連があることが示された(Dejmek *et al.*, 1999)。

Woodruff *et al.* (2008)は新生児死亡と大気汚染物質濃度との関連性を報告している。また、Brauer *et al.* (2008)はカナダのバンクーバー地域で1999～2002年までの出生70,249例について母親の居住地の郵便番号区毎にPM<sub>2.5</sub>濃度を割り当てて検討し、低出生体重及び早産との関連を報告している。

## 2.5. 高感受性集団における健康影響

これまで示してきた各種のエンドポイントに関して、高感受性集団でより大きいリスクを示すものがあることが報告されている。

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。さらに、糖尿病患者はおそらく糖尿病に関連する循環器系の合併症のために、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。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値の低下量がより大きいことを示す報告がある。高齢者は循環器疾患系の健康影響指標の増悪や死亡リスクに関して感受性が高い傾向を示している。

## 2.6. 粒子状物質の粒径と健康影響

死亡に関する短期曝露影響については、微小粒子(PM<sub>2.5</sub>)と粗大粒子(PM<sub>10-2.5</sub>)の相対的な重要性を検討した解析結果がいくつか報告されている。いずれの研究でも微小粒子濃度と粗大粒子濃度間に正の関連がみられた。いくつかの研究では、PM<sub>10-2.5</sub>濃度の影響に関するものよりもPM<sub>2.5</sub>濃度に対して大きな相対リスク推定値を示していた。米国6都市の時系列研究データでは、PM<sub>2.5</sub>濃度が全死亡と有意に関連していたが、PM<sub>10-2.5</sub>濃度とは関連がみられなかった。その他、PM<sub>2.5</sub>濃度の循環器疾患死亡との関連がPM<sub>10-2.5</sub>濃度よりも大きいとする報告や、他方、PM<sub>2.5</sub>濃度よりもPM<sub>10-2.5</sub>濃度の方がより大きい過剰リスクを示すことを報告するものもある。その他、多くの報告ではPM<sub>2.5</sub>濃度とPM<sub>10-2.5</sub>濃度の関連の大きさに差はみられなかった。

入院や救急受診とPM<sub>10-2.5</sub>濃度との関連性を検討した研究がいくつかあり、有意な関連を報告している研究があった。

長期曝露影響に関する検討では、米国6都市研究においてPM<sub>10-2.5</sub>濃度と死亡との有意な関連はみられなかったと報告している。また、AHSMOGコホートの男性ではPM<sub>10-2.5</sub>濃度よりもPM<sub>2.5</sub>濃度の方がより強い関連がみられたと報告している。PM<sub>10-2.5</sub>とPM<sub>2.5</sub>及びPM<sub>10</sub>との相対的な関連の大きさは明確ではなかった。

このように、微小粒子と比較した場合に、PM<sub>10-2.5</sub>に代表される粗大粒子の健康影響についてはかなり限定されたものではあるが、短期曝露と死亡及びその他の健康影響指標との関係を示唆している疫学知見がある。ただし、その結果は個々の調査や対象地域によって異なり、一貫性に乏しい。粗大粒子の長期曝露による影響については、PM<sub>10</sub>やPM<sub>2.5</sub>に関する知見と比較すると疫学知見は少なく、明確な結論を導くことは困難である。その一方、微小粒子のみならず粗大粒子をも含んだPM<sub>10</sub>やSPMにおいて健康影響に関する報告が多くなされていることから、粒子状物質と健康影響の関連性について、多くの部分が微小粒子状物質によって説明できるとしても、微小粒子状物質による影響とは独立した粗大粒子による影響が存在する可能性はあると考えられる。

## 2.7. 粒子状物質の構成成分と健康影響

一般大気環境中の粒子状物質を構成する成分として、健康影響指標への寄与に関する報告が最も多く見られる特定の成分は硫酸塩(粒子の酸性度を含む)である。その短期曝露影響に関する報告として、Schwartz *et al.* (1996)は、米国の6都市において、大気中の硫酸塩濃度が日々の死亡と有意に関連することを報告し、その後の再解析においても同様の結果が得られたことを報告している(Schwartz, 2003)。またBurnettらは、カナダの8都市における研究で、粒子状物質の構成成分のうち、硫酸塩、Fe、Ni、Znが短期の死亡と最も強く関連し、これら4成分全体の濃度はPM<sub>2.5</sub>単独の濃度よりも大きな影響を示したことを報告している(Burnett *et al.*, 2000)。死亡以外の短期影響指標では、硫酸塩濃度及び酸性度と呼吸器疾患による入院との関連、硫酸塩濃度と外来受診数との関連、硫酸塩濃度と喘息患児の肺機能及び症状との関連、硫酸塩濃度と呼吸器症状の関連等、複数のエンドポイントで有意な関連が報告されている。

一方、長期曝露影響に関しては、PM<sub>2.5</sub>濃度と死亡の関連を検討したACS研究、米国6都市研究、及びAHSMOG研究で、硫酸塩濃度との関連も検討されている。ACS研究では硫酸塩濃度との有意な関連がみられ、全体的にはPM<sub>2.5</sub>濃度の方が硫酸塩濃度よりも関連が強い傾向を示したが、肺癌死亡では硫酸塩濃度の方が強い関連を示した(Pope *et al.*, 1995)。米国6都市研究では、硫酸塩濃度はPM<sub>2.5</sub>濃度と同様に死亡と強い関連を示した(Dockery *et al.*, 1993)。死亡以外の長期影響指標でも、硫酸塩濃度と呼吸器症状との関連性、硫酸塩濃度及び酸性度と小児期気管支炎罹患との関連性、酸性度と小児の肺機能の関連性等に関する報告がある。

このように硫酸塩については、短期及び長期曝露影響ともに、また複数の影響指標に対して、

有意な関連が報告されているが、最も多くのデータを提供している米国 6 都市研究の結果でも、硫酸塩濃度の寄与は PM<sub>2.5</sub> 濃度よりも大きいものではなかった。また同様の影響指標に関して硫酸塩濃度は有意な関連を示さなかったとする報告も散見される。

硫酸塩及び酸性度以外の成分では、硝酸塩、金属、元素状炭素等について、種々の健康影響との有意な関連を示唆する報告があるが、硫酸塩の場合に比べて、そのデータは質・量ともに限られている。

現時点で、粒子状物質の構成成分のうち、硫酸塩濃度が、微小粒子状物質の健康影響を説明する独立した要因であるとするには、なお十分な証拠が得られているとは言えない。硫酸塩以外の構成成分に関しては、健康影響指標との関連性を詳しく評価するためのデータの蓄積が不十分であるため、成分毎の健康影響については明らかではない。

### 3. 微小粒子状物質の有害性

疫学による知見を総合的に評価し、曝露と影響との関連性に関する因果推論を行う場合の手順として、Hill が提示したいくつかの観点(Hill, 1965)や米国の公衆衛生局長官による喫煙と健康との関連性評価において採用された基準(U.S. Department of Health, 1964)等が、疫学における最も重要な概念として多くの検討が行われてきた。これらの観点や基準は毒性学知見等から想定されるメカニズムとの生物学的妥当性や整合性に関する評価も含むものであり、先に示した毒性学知見に基づく影響メカニズムと疫学研究の健康影響に関する知見の整理に基づく評価を統合して、微小粒子状物質の有害性に関する評価を行った。

#### 3.1. 疫学知見に基づく因果関係の評価

##### 3.1.1. 関連性の強さ

PM<sub>2.5</sub> 濃度と死亡に関する短期曝露影響については、全死亡との関連を検討した多くの疫学研究が正の関連を示し、統計学的に有意なものが多かった。循環器疾患及び呼吸器疾患死亡との関連も多くは正であったが、呼吸器疾患死亡との関連は統計学的に有意なものは少なかった。PM<sub>2.5</sub> 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりの影響推定値は約 0.8~2.4%であり、複数都市調査では PM<sub>2.5</sub> 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたり約 0.4~1.4%であった。日本における SPM の影響推定値は、全死亡で SPM 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたり約 0.2~0.8%、呼吸器疾患死亡で約 0.4~1.2%であった。

PM<sub>2.5</sub> 濃度と入院・受診との関連性については、循環器疾患及び呼吸器疾患による入院との関連は正であるものが多く、多くの場合が統計学的に有意であった。PM<sub>2.5</sub> 濃度と循環器疾

患及び呼吸器疾患による救急受診についても関連は多くの場合、正であった。

以上のように、短期曝露影響に関する疫学的証拠は、PM<sub>2.5</sub>濃度と死亡との間に関連性を認めている。リスク比は大きいものではないが、循環器疾患及び呼吸器疾患による死亡、入院及び受診をはじめとする循環器系と呼吸器系の健康影響指標に関して、全体としてPM<sub>2.5</sub>濃度との正の関連がみられ、多くの場合には統計学的に有意であった。

PM<sub>2.5</sub>への長期曝露と死亡との関連性については、ACS研究及び米国6都市研究の初期の結果、再分析、拡張研究の結果では、全死亡や循環器・呼吸器疾患死亡で正の関連がみられた。日本の三府県コホート研究では全死亡や循環器・呼吸器疾患死亡で正の関連はみられなかった。ACS研究及び米国6都市研究ではPM<sub>2.5</sub>濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり全死亡で約6.1～16%増加、循環器・呼吸器疾患死亡で約9～18%増加であり、短期曝露の場合の死亡リスク増加よりも大きい値を示していた。PM<sub>2.5</sub>濃度と肺がん死亡との関連性については、統計学的に有意でない場合もあるが、PM<sub>2.5</sub>濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの相対リスクは、ACS研究及び米国6都市拡張研究ではそれぞれ13%、27%増加となっており、日本の三府県コホート研究では13%増加(15年追跡調査結果)となっていた。死亡以外の健康影響については、カリフォルニアの小児コホート研究の結果はPM<sub>2.5</sub>への長期曝露が慢性呼吸器症状の発症と肺機能発達の遅れと関連することを示している。

### 3.1.2. 関連性の頑健さ

短期曝露影響に関する時系列研究においては解析に用いた統計モデルの仕様によってリスク推定値が大きく変動する可能性が指摘されている。気象因子の調整方法によってリスク推定値が大きく変動する可能性が指摘されたが、少なくとも関連の方向が変化することはないと考えられている。

長期曝露影響に関する二つのコホート研究(米国6都市研究及びACS研究)についての再解析プロセスにおいて、結果の頑健性に関する詳細な検討が行われた。共変量の追加等、Coxモデルに基づく種々の検討によって、粒子状物質に関する死亡リスクの推定値は異なる解析モデルに対しても頑健であることが示された。

共存大気汚染物質による影響については、短期曝露影響と長期曝露影響いずれにおいても、示された関連性に最も大きな作用をもたらしうると考えられる。短期曝露影響については粒子状物質の影響として示されたリスク推定値が共存汚染物質とは独立した粒子状物質単独の影響を示しているという点についてはやや頑健性に乏しいものの、微小粒子状物質と死亡等の健康影響指標との関連性に関する頑健性は他の大気汚染物質に比して大きいと考えられる。