

一方、長期曝露影響については共存汚染物質の作用に関する頑健性の評価は困難である。

3.1.3. 一貫性

疫学知見の一貫性(一致性とする場合もある)は、微小粒子状物質への曝露と健康影響との関連性を評価するうえで最も重要であると考えられる。疫学知見の一貫性とは、異なる集団、異なる地域、異なる時期等で同様の結果が観察されることを意味している。

これまで報告された種々の疫学知見によれば、短期曝露による死亡リスクの上昇に関する複数都市研究では、リスク推定値の大きさに地域間で差が認められるものがあるが、ほとんどの複数都市研究や単一都市研究で、関連の方向性に関する一貫性が認められている。これらの結果は、欧米のみならず日本をはじめとして世界のさまざまな地域においてみられている。死亡以外の健康影響指標に関する調査結果の一貫性は死亡に比べればやや劣るが、ある程度の一貫性を示しているものと考えられる。

粒子状物質の曝露と循環器疾患死亡との関連性については、国内外で相違がみられているが、この点について別途詳述した。

3.1.4. 時間的關係

短期曝露に関する影響については、当日ないし前日、若しくは数日前の粒子状物質と死亡等との関連が認められており、時間的關係があることを示唆するものではある。しかしながら、ここで示されている結果は、関連が統計学的に認められたに過ぎず、時間的な關係が逆転していないことを明らかにしたものではない。

長期曝露に関する影響については、前向きコホート研究であっても大気汚染物質への曝露は研究開始前から開始後までさまざまに変化・変動しながら継続している。さらに曝露を受けてから死亡やその他の健康影響が発現するまでにどれぐらいの潜伏期間が必要か、若しくは曝露がどれぐらいの期間継続することが影響を増大させるのか等、曝露と健康影響の時間的關係に関する基本的なデータはほとんど得られていない。

大気汚染のように程度の差はあっても過去から継続して存在している原因では、原因と結果の時間的な關係を明確に示すことは一般に困難である。

3.1.5. 濃度－反応關係

短期曝露影響に関する時系列研究は濃度－反応關係を前提とした統計モデルによって解析されており、多くの研究で一貫して大気中粒子状物質濃度の増加と健康影響指標(死亡、

入院、受診等)の増加との関係があることが示されている。長期曝露影響に関する前向きコホート研究においても粒子状物質濃度の高い地域ほど死亡リスクが増加していることが複数の研究で示されている。

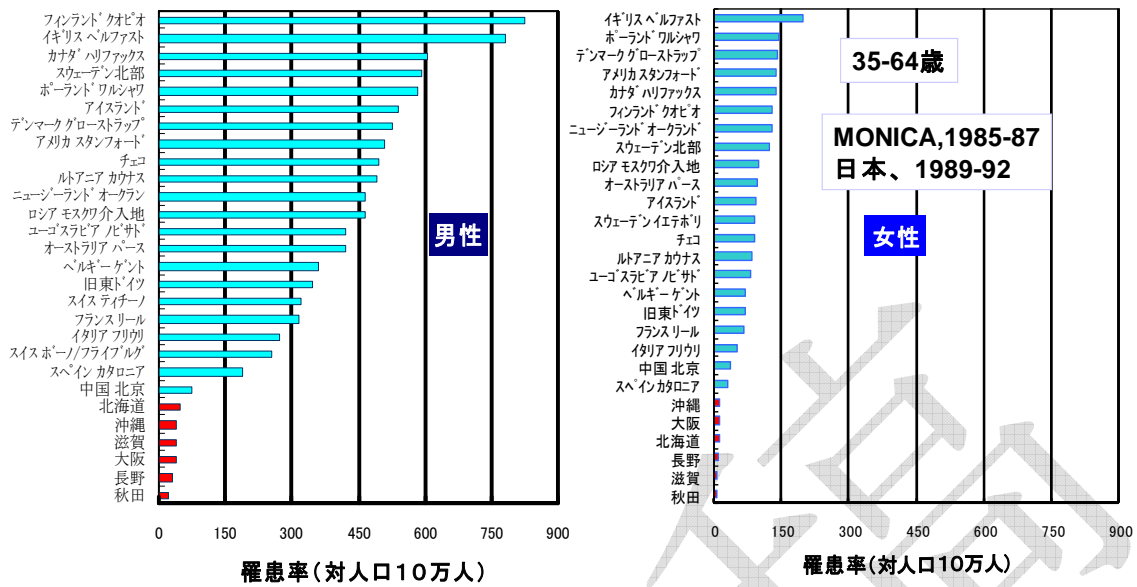
3.1.6. 自然の実験（介入研究）

大気汚染研究では厳密な意味での介入研究は存在しないが、自然の実験に分類できる知見がいくつか存在する。ユタバレー(米国)で製鋼所の一時閉鎖と再開により大きなPM₁₀の濃度変動が観察された期間の呼吸器疾患による入院との関連を検討した報告がある(Pope, 1996)。製鋼所が閉鎖していた1986～87年の冬と比べ、1985～86年、1987～88年の冬は小児の入院数が約3倍であったと報告されている。また、アイルランド、ダブリン市における石炭販売禁止後の粒子状物質濃度レベルの減少に対して、死亡率が減少していたことが示されている(Clancy *et al.*, 2002)。自然の実験で示される事例は、これまで述べてきた粒子状物質への曝露と健康影響の関連に関する多くの疫学知見に裏付けを与えるものである。

3.2. 循環器疾患への影響に関する国内外の相違に関する考察

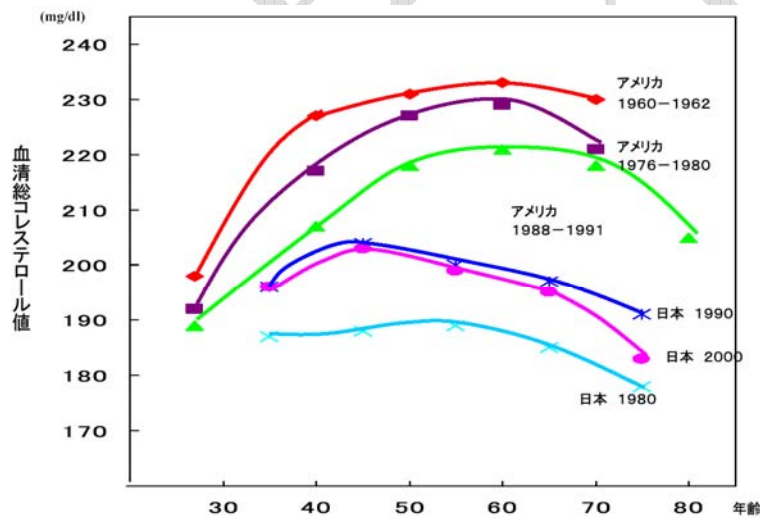
微小粒子状物質の曝露が及ぼす循環器疾患への影響に関する国内外の相違について、疾病構造等の情報や国内外の知見を踏まえ考察した。

ここでは循環器疾患と心血管疾患(cardiovascular disease)は同意義で用いており、虚血性心疾患、脳血管疾患、高血圧性疾患、動脈硬化症等を合わせたものである。日本では米国と比べて、虚血性心疾患の死亡率は低く、逆に脳血管疾患の死亡率は高いという傾向にある(図3.2.1)。そのため、循環器疾患死亡に占める虚血性心疾患の割合は大きく異なっている。このように疾患構造が異なる理由としては、血清総コレステロール、高血圧、肥満、喫煙、糖尿病等の循環器疾患に関連したリスクファクターの分布の違いが反映されていることが考えられる。日本では、高齢者では過去から継続して血清総コレステロール値が低かったことで虚血性心疾患の発症や死亡が、米国と比較して少なかったことが知られている(図5.3.2.2)。



Circulation. 1994; 90: 538-612と磯村 孝二 平成5年度 厚生労働省循環器病研究委託費による研究報告集19-20

図3.2.1 性別、心筋梗塞罹患率の国際比較 (35-64歳)



Source: HANES and National Cardiovascular Survey of Japan.

図3.2.2 日米男性の年齢別血清総コレステロール値の推移 (国民栄養調査より、1956-2001)

このような状況のもとで、微小粒子状物質曝露による循環器疾患への影響に関して、国内知見と国外知見では、影響の現れ方に違いがみられる可能性が示されている。

微小粒子状物質の長期曝露影響については、米国のACS研究、6都市研究及びWHI研究等の複数の知見において、全死亡、心血管疾患死亡及び肺疾患死亡のリスク増加について一貫した影響がみられる。その一方、日本の三府県コホート研究では、重要なリスクファクターによる調整が不十分であると考えられるが、粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連が米

国の知見とは異なる可能性が示されている。また、日本の NIPPON DATA80 に基づく検討においては、種々のリスクファクターを調整した場合でも、調査対象者が居住する地区の人口規模が小さいほど脳卒中死亡率が高いことが示されている(Nishi, 2008; Nishi *et al.*, 2007)。一般に人口規模の大きい都市域の粒子状物質は高濃度となることから、NIPPON DATA80 に基づく解析結果においても、粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連性は、日本と米国との間で異なっている可能性が示唆された。なお、NIPPON DATA は厚生労働省の循環器疾患基礎調査 1980 年と 1990 年の二つのコホートを追跡したものである(NIPPON DATA80 及び NIPPON DATA90)。これは全国の層化無作為に抽出した 300 単位区内の 30 歳以上の男女を調査対象としたものである。

このような国内外の結果の差異を説明する理由としては、微小粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連を他のリスクファクターが修飾しており、そのリスクファクターの分布が異なるために、両者の関連性の現れ方に相違が生じていることが推測できる。例えば、米国における研究では肥満度が高いほど単位曝露濃度あたりの循環器疾患死亡リスクが大きい結果が示されていた。また、循環器疾患のうちの心疾患と脳血管疾患とでは微小粒子状物質曝露による影響の現れ方が異なるために、死亡や罹患における両者の比率が異なる米国と日本では、異なる関連が示された可能性もある。日本の 20 都市の日死亡に関する解析の結果では、米国等の結果と異なり、微小粒子状物質への曝露による循環器疾患死亡リスク増加は明確ではなかったが、急性心筋梗塞死亡に限って解析した場合に、米国等における結果と同様に死亡リスクの上昇がみられていたことから、心疾患と脳血管疾患それぞれに固有の要因があることを示唆している。

一方で、米国の研究では社会経済因子が微小粒子状物質への曝露と死亡との関連性に関わっていることが示唆されており、教育水準が修飾因子として重要であることが示されている。

日本における循環器疾患のリスクファクターに関する近年の動向をみると、中年層以下では血清総コレステロール値は増加しつつあるが、一方で血圧水準、喫煙率は低下傾向にある。これらのリスクファクターの分布や動向は年齢層によっても異なっているため、循環器疾患の罹患や死亡の動向を予測することは困難である。日本人の BMI、血圧水準や喫煙率等のリスクファクターの動向をみる限り、未だ大きな影響を及ぼすことはないと予測される。一方で日本人の肥満者は増加傾向にあり、中年期世代の血清総コレステロール値も上昇傾向にあることから、将来、日本人の心疾患が現在の米国の水準に到達しないまでも、増加する可能性があると考えられる。

日本において、現時点では、微小粒子状物質曝露と循環器疾患との関連は必ずしも明確とはなっていない。しかし、米国の疫学研究の結果、日本の 20 都市研究における急性心筋梗塞死亡に限った解析による死亡リスク上昇を示す結果、及び種々の毒性学研究の結果(心筋梗塞モデルによる不整脈誘発、自律神経機能への影響、呼吸器刺激、血管系の形態的な変化や血液性状の変化等)を踏まえれば、潜在的に感受性が高い者は、微小粒子状物質曝露によって米国で示された疫学知見と同様の健康影響を受ける可能性がある。このため、国外の疫学知見も含めて評価することは公衆衛生の観点から妥当と考えられる。

3.3. エンドポイント毎の有害性評価

疫学研究の健康影響に関する知見の整理に基づく評価とこれらの生物学的妥当性及び整合性に関する評価を統合して、有害性に関する評価を行った。

- $PM_{2.5}$ への短期曝露と死亡に関するいくつかの複数都市研究において、日単位の曝露(場合によっては数日遅れで)と死亡との間に関連がみられている。これらの研究には、日本における $PM_{2.5}$ と死亡に関する複数都市研究が含まれ、その他、世界各国の単一都市研究においても多くの同様の報告がある。これらの知見では、過剰リスク推定値には解析対象地域間でばらつきがみられるものの、関連の方向性については頑健性があり、一貫性が認められた。循環器疾患の死亡リスクの増加に関する結果は、不整脈、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、脳血管疾患等の病態を修飾し、重篤な場合は死亡に至る過程によって基本的に説明が可能である。しかし、呼吸器疾患の死亡リスクの増加に関する結果については、直接的な死因を推定することや死亡に至るまでの生体反応の過程を説明することは困難であった。
- $PM_{2.5}$ への長期曝露と死亡に関するいくつかのコホート研究において、 $PM_{2.5}$ と全死亡、呼吸器・循環器疾患による死亡、肺がん死亡との間に関連がみられている。日本におけるコホート研究においても SPM について肺がん死亡との関連がみられている。これらの関連は大気汚染以外の主要なリスクファクターを調整した後も認められており、肺がん死亡の過剰リスク推定値は日本と欧米の結果が類似していた。この肺がん死亡との関連に関する結果について、DEP や燃料燃焼由来成分等、発がん性を有すると考えられている物質の関与を否定できない。
- $PM_{2.5}$ への短期曝露と医療機関への呼吸器疾患や循環器疾患による入院・受診との関連が世界各国の多くの研究においてみられている。これらの関連は死亡に至る過程を直接

示すものではないが、PM_{2.5}への短期曝露と日死亡との関連性に対して整合性を示唆するものである。また、米国ユタバレーでの事例は、疫学研究で観察された入院数の増加と大気中粒子状物質の曝露との関連性が気道及び肺の炎症によって説明しうることをヒト志願者及び動物実験の両者によって裏付けたものである。

- PM_{2.5}への短期曝露と循環器系の機能変化との関連について多くの知見がある。これらの結果は、呼吸器刺激や自律神経機能への影響等を介した作用、生理活性物質や過酸化物の増加等を介した作用、血液凝固系の活性化や血栓形成の誘導等を介した作用等の想定されるメカニズムで説明することが可能である。さらに、PM_{2.5}への長期曝露と循環器における血圧や血管内膜肥厚等の無症候性変化や循環器疾患の発症並びに死亡との関連性を示す米国における大規模なコホート研究による知見がある。
- PM_{2.5}への短期曝露と呼吸器症状及び肺機能変化との関連性を示唆する多くの知見があり、呼吸器疾患による入院・受診に関する知見と整合性も認められる。日本の研究においてもPM_{2.5}ないしSPMとの関連が示唆されている。PM_{2.5}への長期曝露と肺機能の低下や呼吸器症状有症率の増加との関連を示す多くの横断研究やいくつかのコホート研究がある。これらの疫学知見は炎症反応の誘導、感染抵抗性の低下、アレルギー反応の亢進等の想定されるメカニズムで基本的に説明することは可能である。
- PM_{2.5}への長期曝露と胎児や新生児の成長発達等、周産期の種々のエンドポイントとの関連性を検討した疫学知見では、新生児死亡と大気汚染物質曝露との関連や、親の居住地におけるPM_{2.5}濃度と低出産体重及び早産との関連が示唆されている。

一方、微小粒子状物質の影響に比較して、粗大粒子に関してはその健康影響が示唆されてはいるものの疫学知見は少ない。しかし、毒性学研究からは一概に粒径の大きさのみによって毒性が決定されるものではないことが示唆されている。また、超微小粒子の健康影響については、検討が加えられ始めた段階である。

また、微小粒子状物質の成分に関する影響については、微小粒子状物質には人為起源の様々な成分も含んでいるが、疫学知見と毒性学知見を統合すると、現在の知見では特定の成分が健康影響と関連する明確な証拠はない。

4. まとめ

疫学知見に基づく微小粒子状物質への曝露と健康影響との関連性については、共存大気汚染物質の影響等、多くの不確実性が存在すると考えられるものの、信頼性の高い調査に着

目すると、PM_{2.5} への短期曝露及び長期曝露と循環器・呼吸器疾患死亡、肺がん死亡との関連に関する疫学的証拠には一貫性がみられることから、これらの健康影響の原因の一つとなりうると考えられる。PM_{2.5} への短期曝露と循環器系の機能変化及び呼吸器症状・肺機能変化との関連に関する多くの疫学的証拠がある。また、これらの疫学知見の評価と生物学的妥当性や整合性の検討結果を総合的に評価すると、PM_{2.5} が総体として人々の健康に一定の影響を与えていることは、疫学知見並びに毒性学知見から支持されており、PM_{2.5} への曝露により死亡及びその他の健康影響が生ずることには、十分な証拠が存在する。

未定稿

文献

- Abbey, D.E., Lebowitz, M.D., Mills, P.K., Petersen, F.F., Beeson, W.L. & Burchette, R.J. (1995) 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.
- Allen, R.W., Mar, T., Koenig, J., Liu, L.J., Gould, T., Simpson, C. & Larson, T. (2008) Changes in lung function and airway inflammation among asthmatic children residing in a woodsmoke-impacted urban area. *Inhalation Toxicology*, 20, 423-433.
- Anderson, H.R., Bremner, S.A., Atkinson, R.W., Harrison, R.M. & Walters, S. (2001) Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 504-510.
- Auchincloss, A.H., Roux, A.V.D., Dvornch, J.T., Brown, P.L., Barr, R.G., Davignius, M.L., Goff, D.C., Kaufman, J.D. & O'Neill, M.S. (2008) Associations between recent exposure to ambient fine particulate matter and blood pressure in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environmental Health Perspectives*, 116, 486-491.
- Babin, S.M., Burkom, H.S., Holtry, R.S., Taberbero, N.R., Stokes, L.D., Davies-Cole, J.O., DeHaan, K. & Lee, D.H. (2007) Pediatric patient asthma-related emergency department visits and admissions in Washington, DC, from 2001-2004, and associations with air quality, socio-economic status and age group. *Environ Health*, 6, 9.
- Barnett, A.G., Williams, G.M., Schwartz, J., Best, T.L., Neller, A.H., Petroeschevsky, A.L. & Simpson, R.W. (2006) The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in Australian and New Zealand cities. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1018-1023.
- Barnett, A.G., Williams, G.M., Schwartz, J., Neller, A.H., Best, T.L., Petroeschevsky, A.L. & Simpson, R.W. (2005) Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171, 1272-1278.
- 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.
- Borja-Aburto, V.H., Castillejos, M., Gold, D.R., Bierzwinski, S. & Loomis, D. (1998) Mortality and ambient fine particles in southwest Mexico City, 1993-1995. *Environmental Health Perspectives*, 106, 849-855.
- Brauer, M., Lencar, C., Tamburic, L., Koehoorn, M., Demers, P. & Karr, C. (2008) A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 116, 680-686.
- 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., Cakmak, S., Brook, J.R. & Krewski, D. (1997) The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory diseases. *Environmental Health Perspectives*, 105, 614-620.
- Burnett, R.T., Cakmak, S., Raizenne, M.E., Stieb, D., Vincent, R., Krewski, D., Brook, J.R., Philips, O. & Özkaynak, H. (1998) The association between ambient carbon monoxide levels and daily mortality in Toronto, Canada. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 48, 689-700.
- 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., Smith-Doiron, M., Stieb, D., Cakmak, S. & Brook, J.R. (1999) Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalizations. *Archives of Environmental Health*, 54, 130-139.
- 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.
- Castillejos, M., Borja-Aburto, V.H., Dockery, D.W., Gold, D.R. & Loomis, D. (2000) AIRBORNE COARSE PARTICLES AND MORTALITY *Inhalation Toxicology*, 12, 61 - 72.

- Chen, Y., Yang, Q., Krewski, D., Burnett, R.T., Shi, Y. & McGrail, K.M. (2005) The effect of coarse ambient particulate matter on first, second, and overall hospital admissions for respiratory disease among the elderly. *Inhalation Toxicology*, 17, 649-655.
- Chen, Y., Yang, Q., Krewski, D., Shi, Y., Burnett, R.T. & McGrail, K. (2004) Influence of relatively low level of particulate air pollution on hospitalization for COPD in elderly people. *Inhalation Toxicology*, 16, 21-25.
- Chimonas, M.A. & Gessner, B.D. (2007) Airborne particulate matter from primarily geologic, non-industrial sources at levels below National Ambient Air Quality Standards is associated with outpatient visits for asthma and quick-relief medication prescriptions among children less than 20 years old enrolled in Medicaid in Anchorage, Alaska. *Environmental Research*, 103, 397-404.
- Cifuentes, L.A., Vega, J., Köpfer, K. & Lave, L.B. (2000) Effect of the fine fraction of particulate matter versus the coarse mass and other pollutants on daily mortality in Santiago, Chile. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1287-1298.
- Clancy, L., Goodman, P., Sinclair, H. & Dockery, D.W. (2002) Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet*, 360, 1210-1214.
- 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.
- Dejmek, J., Selevan, S.G., Beneš, I., Solanský, I. & Šrám, R.J. (1999) Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 107, 475-480.
- Delfino, R.J., Murphy-Moulton, A.M. & Becklake, M.R. (1998) Emergency room visits for respiratory illnesses among the elderly in Montreal: association with low level ozone exposure. *Environmental Research*, 76, 67-77.
- Delfino, R.J., Murphy-Moulton, A.M., Burnett, R.T., Brook, J.R. & Becklake, M.R. (1997) Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 568-576.
- Delfino, R.J., Staimer, N., Gillen, D., Tjoa, T., Sioutas, C., Fung, K., George, S.C. & Kleinman, M.T. (2006) Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1736-1743.
- Diez Roux, A.V., Auchincloss, A.H., Astor, B., Barr, R.G., Cushman, M., Dvornick, T., Jacobs, D.R., Jr., Kaufman, J., Lin, X. & Samson, P. (2006) Recent exposure to particulate matter and C-reactive protein concentration in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 164, 437-448.
- Diez Roux, A.V., Auchincloss, A.H., Franklin, T.G., Raghunathan, T., Barr, R.G., Kaufman, J., Astor, B. & Keeler, J. (2008) Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 167, 667-675.
- 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., Schwartz, J. & Spengler, J.D. (1992) Air pollution and daily mortality: associations with particulates and acid aerosols. *Environmental Research*, 59, 362-373.
- 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. (2007a) 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.
- Dominici, F., Peng, R.D., Zeger, S.L., White, R.H. & Samet, J.M. (2007b) Particulate air pollution and mortality in the United States: did the risks change from 1987 to 2000? *American Journal of Epidemiology*, 166, 880-888.
- Eftim, S.E., Samet, J.M., Janes, H., McDermott, A. & Dominici, F. (2008) Fine particulate matter and mortality: a comparison of the six cities and American Cancer Society cohorts with a medicare cohort. *Epidemiology*, 19, 209-216.

- 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.
- Fung, K.Y., Khan, S., Krewski, D. & Chen, Y. (2006) Association between air pollution and multiple respiratory hospitalizations among the elderly in Vancouver, Canada. *Inhalation Toxicology*, 18, 1005-1011.
- 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., 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.
- 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., 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.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Yale, J.F., Valois, M.F. & Brook, J.R. (2006) Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. *Environmental Research*, 100, 255-267.
- 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.
- Halonen, J.I., Lanki, T., Yli-Tuomi, T., Kulmala, M., Tiittanen, P. & Pekkanen, J. (2008) Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax*, 63, 635-641.
- Hill, A.B. (1965) The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London*, 58, 295-300.
- 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.
- Ilabaca, M., Olaeta, I., Campos, E., Villaire, J., Téllez-Rojo, M.M. & Romieu, I. (1999) Association between levels of fine particulate and emergency visits for pneumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago, Chile. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 49, 154-163.
- Islam, T., Gauderman, W.J., Berhane, K., McConnell, R., Avol, E., Peters, J.M. & Gilliland, F.D. (2007) Relationship between air pollution, lung function and asthma in adolescents. *Thorax*, 62, 957-963.
- 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.
- Ito, K., Christensen, W.F., Eatough, D.J., Henry, R.C., Kim, E., Laden, F., Lall, R., Larson, T.V., Neas, L., Hopke, P.K. & Thurston, G.D. (2006) PM source apportionment and health effects: 2. An investigation of intermethod variability in associations between source-apportioned fine particle mass and daily mortality in Washington, DC. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 16,

300-310.

- Künzli, N., Jerrett, M., Mack, W.J., Beckerman, B., LaBree, L., Gilliland, F., Thomas, D., Peters, J. & Hodis, H.N. (2005) Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environmental Health Perspectives*, 113, 201-206.
- Kettunen, J., Lanki, T., Tiittanen, P., Aalto, P.P., Koskentalo, T., Kulmala, M., Salomaa, V. & Pekkanen, J. (2007) Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke*, 38, 918-922.
- 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., Lipfert, F.W., Wyzga, R.E. & Gust, C. (2004) Daily mortality and air pollution in Atlanta: two years of data from ARIES. *Inhalation Toxicology*, 16 Suppl 1, 131-141.
- 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.
- Klemm, R.J. & Mason, R.M., Jr. (2000) Aerosol Research and Inhalation Epidemiological Study (ARIES): air quality and daily mortality statistical modeling--interim results. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1433-1439.
- Koenig, J.Q., Mar, T.F., Allen, R.W., Jansen, K., Lumley, T., Sullivan, J.H., Trenga, C.A., Larson, T. & Liu, L.J. (2005) Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 113, 499-503.
- Krewski, D., Burnett, R.T., Goldberg, M.S., Hoover, K., Siemiatycki, J., Jerrett, M., Abrahamowicz, M. & White, W.H. (2000) Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality. A special report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project
Cambridge, MA: Health Effects Institute.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (2006) Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 667-672.
- Lin, M., Chen, Y., Burnett, R.T., Villeneuve, P.J. & Krewski, D. (2002) The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time-series analyses. *Environmental Health Perspectives*, 110, 575-581.
- Lipfert, F.W., Baty, J.D., Miller, J.P. & Wyzga, R.E. (2006a) PM_{2.5} constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U. S. military veterans. *Inhalation Toxicology*, 18, 645-657.
- Lipfert, F.W., Morris, S.C. & Wyzga, R.E. (2000a) Daily mortality in the Philadelphia metropolitan area and size-classified particulate matter. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1501-1513.
- Lipfert, F.W., Perry, H.M., Miller, J.P., Baty, J.D., Wyzga, R.E. & Carmody, S.E. (2000b) The Washington University-EPRI veterans' cohort mortality study: Preliminary results. *Inhalation Toxicology*, 12, 41-73.
- Lipfert, F.W., Wyzga, R.E., Baty, J.D. & Miller, J.P. (2006b) Traffic density as a surrogate measure of environmental exposures in studies of air pollution health effects: Long-term mortality in a cohort of US veterans. *Atmospheric Environment*, 40, 154-169.
- Lipfert, F.W., Wyzga, R.E., Baty, J.D. & Miller, J.P. (2008) Vehicular traffic effects on survival within the Washington University-EPRI veterans cohort: New estimates and sensitivity studies. *Inhalation Toxicology*, 20, 949-960.
- Mar, T.F., Jansen, K., Shepherd, K., Lumley, T., Larson, T.V. & Koenig, J.Q. (2005) Exhaled nitric oxide in children with asthma and short-term PM_{2.5} exposure in Seattle. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1791-1794.
- 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.
- 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.
- Metzger, K.B., Tolbert, P.E., Klein, M., Peel, J.L., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2004) Ambient air pollution and cardiovascular emergency department visits. *Epidemiology*, 15, 46-56.

- 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.
- Moolgavkar, S.H. (2003) Air Pollution and Daily Deaths and Hospital Admissions in Los Angeles and Cook Counties. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 183-198. Health Effects Institute: Boston MA.
- Moolgavkar, S.H., Hazelton, W., Luebeck, G., Levy, D. & Sheppard, L. (2000) AIR POLLUTION, POLLENS, AND ADMISSIONS FOR CHRONIC RESPIRATORY DISEASE IN KING COUNTY, WASHINGTON. *Inhalation Toxicology*, 12, 157-171.
- Morgan, G., Corbett, S. & Wlodarczyk, J. (1998a) Air pollution and hospital admissions in Sydney, Australia, 1990 to 1994. *American Journal of Public Health*, 88, 1761-1766.
- Morgan, G., Corbett, S., Wlodarczyk, J. & Lewis, P. (1998b) Air pollution and daily mortality in Sydney, Australia, 1989 through 1993. *American Journal of Public Health*, 88, 759-764.
- Murakami, Y. & Ono, M. (2006) Myocardial infarction deaths after high level exposure to particulate matter. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60, 262-266.
- Naess, O., Nafstad, P., Aamodt, G., Claussen, B. & Rosland, P. (2007) 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.
- Nishi, N. (2008) Baseline cardiovascular risk factors and stroke mortality by municipality population size in a 19-year follow-up study-NIPPON DATA80. *Journal of Epidemiology*, 18, 135-143.
- Nishi, N., Sugiyama, H., Kasagi, F., Kodama, K., Hayakawa, T., Ueda, K., Okayama, A. & Ueshima, H. (2007) Urban-rural difference in stroke mortality from a 19-year cohort study of the Japanese general population: NIPPON DATA80. *Social Science and Medicine*, 65, 822-832.
- Norris, G., YoungPong, S.N., Koenig, J.Q., Larson, T.V., Sheppard, L. & Stout, J.W. (1999) An association between fine particles and asthma emergency department visits for children in Seattle. *Environmental Health Perspectives*, 107, 489-493.
- Oftedal, B., Brunekreef, B., Nystad, W., Madsen, C., Walker, S.E. & Nafstad, P. (2008) Residential outdoor air pollution and lung function in schoolchildren. *Epidemiology*, 19, 129-137.
- 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. (1995) Fine particulate air pollution and mortality in two Southern California counties. *Environmental Research*, 70, 98-104.
- 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. (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.
- Peel, J.L., Tolbert, P.E., Klein, M., Metzger, K.B., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2005) Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology*, 16, 164-174.
- 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., Skorkovsky, J., Kotěšovec, F., Brynda, J., Spix, C., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2000) Associations between mortality and air pollution in central Europe. *Environmental Health Perspectives*, 108, 283-287.
- Peters, J.M., Avol, E., Navidi, W., London, S.J., Gauderman, W.J., Lurmann, F., Linn, W.S., Margolis, H., Rappaport, E., Gong, H. & Thomas, D.C. (1999) A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 760-767.
- Pope, C.A. (1996) Particulate pollution and health: A review of the Utah Valley experience. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 6, 23-34.
- 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.
- Pope, C.A., Burnett, R.T., Thurston, G.D., Thun, M.J., Calle, E.E., Krewski, D. & Godleski, J.J. (2004) Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution - Epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*, 109, 71-77.
- 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.
- Schreuder, A.B., Larson, T.V., Sheppard, L. & Claiborn, C.S. (2006) Ambient woodsmoke and associated respiratory emergency department visits in Spokane, Washington. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 12, 147-153.
- 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., 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.
- Sekine, K., Shima, M., Nitta, Y. & Adachi, M. (2004) Long term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo, Japan. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 350-357.
- Sheppard, L. (2003) Ambient Air Pollution and Nonelderly Asthma Hospital Admissions in Seattle, Washington, 1987-1994. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 227-230. Health Effects Institute: Boston MA.
- Shima, M., Nitta, Y., Ando, M. & Adachi, M. (2002) Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Archives of Environmental Health*, 57, 529-535.
- Simpson, R., Williams, G., Petroeshevsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A. & Neville, G. (2005a) The short-term effects of air pollution on hospital admissions in four Australian cities. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 29, 213-221.
- Simpson, R., Williams, G., Petroeshevsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A., Neville, G. & Neller, A. (2005b) 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.
- Slaughter, J.C., Kim, E., Sheppard, L., Sullivan, J.H., Larson, T.V. & Claiborn, C. (2005) Association between particulate matter and emergency room visits, hospital admissions and mortality in Spokane, Washington. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15, 153-159.
- Stieb, D.M., Beveridge, R.C., Brook, J.R., Smith-Doiron, M., Burnett, R.T., Dales, R.E., Beaulieu, S., Judek, S. & Mamedov, A. (2000) Air pollution, aeroallergens and cardiorespiratory emergency department visits in Saint John, Canada. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 461-477.
- 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.
- Tolbert, P.E., Klein, M., Metzger, K.B., Peel, J., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2000) Interim results of the study of particulates and health in Atlanta (SOPHIA). *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 446-460.
- Tsai, F.C., Apte, M.G. & Daisey, J.M. (2000) AN EXPLORATORY ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MORTALITY AND THE CHEMICAL COMPOSITION OF AIRBORNE PARTICULATE MATTER. *Inhalation Toxicology*, 12, 121 - 135.
- U.S. Department of Health, E., and Welfare., (1964) *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service.* PHS Publication No. 1103
- Ueda, K., Nitta, H. & Ono, M. (2009) Effects of Fine Particulate Matter on Daily Mortality for Specific Heart Diseases in Japan. *Circ J*.
- Venners, S.A., Wang, B., Xu, Z., Schlatter, Y., Wang, L. & Xu, X. (2003) Particulate matter, sulfur dioxide, and daily mortality in Chongqing, China. *Environmental Health Perspectives*, 111, 562-567.
- Villeneuve, P.J., Burnett, R.T., Shi, Y., Krewski, D., Goldberg, M.S., Hertzman, C., Chen, Y. & Brook, J.

- (2003) A time-series study of air pollution, socioeconomic status, and mortality in Vancouver, Canada. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 13, 427-435.
- Wilson, W.E., Mar, T.F. & Koenig, J.Q. (2007) Influence of exposure error and effect modification by socioeconomic status on the association of acute cardiovascular mortality with particulate matter in Phoenix. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17 Suppl 2, S11-19.
- Woodruff, T.J., Darrow, L.A. & Parker, J.D. (2008) Air pollution and postneonatal infant mortality in the United States, 1999-2002. *Environmental Health Perspectives*, 116, 110-115.
- Yamazaki S, Nitta H, Ono M, Green J & S., F. (2007) Intracerebral haemorrhage associated with hourly concentration of ambient particulate matter: case-crossover analysis. *Occup Environ Med*, 64, 17-24.
- Yamazaki, S., Shima, M., Ando, M. & Nitta, H. (2009) Modifying effect of age on the association between ambient ozone and nighttime primary care visits due to asthma attack. *Journal of Epidemiology*, 19, 143-151.
- Zeger, S.L., Dominici, F., McDermott, A. & Samet, J.M. (2008) Mortality in the Medicare Population and Chronic Exposure to Fine Particulate Air Pollution in Urban Centers (2000-2005). *Environmental Health Perspectives*, 116, 1614-1619.
- 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. (1991) 大気汚染健康影響継続観察調査報告書(昭和 61~平成 2 年度).
- 環境庁大気保全局. (1997) 窒素酸化物等健康影響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. (2008) 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.