

3. 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、更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。

3.1. 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、毒性学的影响メカニズムに関する知見を整理し、器官等の分類ごとに、それぞれの影響メカニズムに係る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)への影響及び共存大気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には、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、生化学的及び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の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。

3.1.1. 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、呼吸数及び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。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。

毒性学知見によると、曝露した粒子状物質が呼吸器系への影響を来たと想定されるメカニズムは、次のとおりである。

- 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、ぜん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高める。

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、様々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アジュバント¹として働き、ぜん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ぜん息、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認められていないものの、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、 $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の比較的低濃度の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

¹ アジュバント：アレルギー反応を増強する作用を示す物質

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おおむね支持するものであった。

3.1.2. 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。

毒性学知見より、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、次のとおりである。

- 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 PM₁₀ 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液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メカニズム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おおむね支持するものであった。

3.1.3. 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関連すると考えられる。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及ぼすと想定されるメカニズムは、次のとおりである。

- 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 様々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、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、肺炎球菌、化膿性連鎖球菌、緑膿菌及び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、ぜん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大気汚染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 や自動二輪車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。

3.1.4. 発がん影響

実験動物や *in vitro* 試験²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

² *in vitro* 試験：細菌、組織片、培養細胞等を用い試験管等で培養条件を調整して行う試験

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。

3.1.5. 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、硝酸塩及び塩化物等)、炭素成分(有機炭素、元素状炭素及び炭酸塩炭素等)、金属成分(アルミニウム、バナジウム、ニッケル、鉄、鉛、亜鉛及びクロム等)及びその他(ピレン、PAH 及びニトロ 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。

3.1.6. 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。

3.1.7. 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、遺伝的素因及び既存疾患等、種々の宿主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、アレルギー性ぜん息、肺高血圧、又は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感受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。

3.1.8. 共存大気汚染物質による影響

粒子状物質とガス状大気汚染物質の物理的、化学的な相互作用が生じる機構は次のとおりと考えられている。

- ① ガス状大気汚染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 ガス状大気汚染物質の粒子状物質への吸収、吸着及び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大気汚染物質が、その組合せにより相加的・相乗的、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。

3.2. 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、次に示す観点により、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、また、これらの疫学知見は短期曝露及び長期曝露による死亡並びに入院・受診及び症状・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。

3.2.1. 短期曝露影響（死亡）

微小粒子状物質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）を除くすべ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 3.2.1.1、図 3.2.1.2）。さらに、心筋梗塞及び COPD 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、更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、解析において微小粒子状物質のみを加えた単一汚染物質モデルと他の共存大気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、虚血性心疾患及び糖尿病）を、65 歳以上の男女、人種、死亡場所及び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。

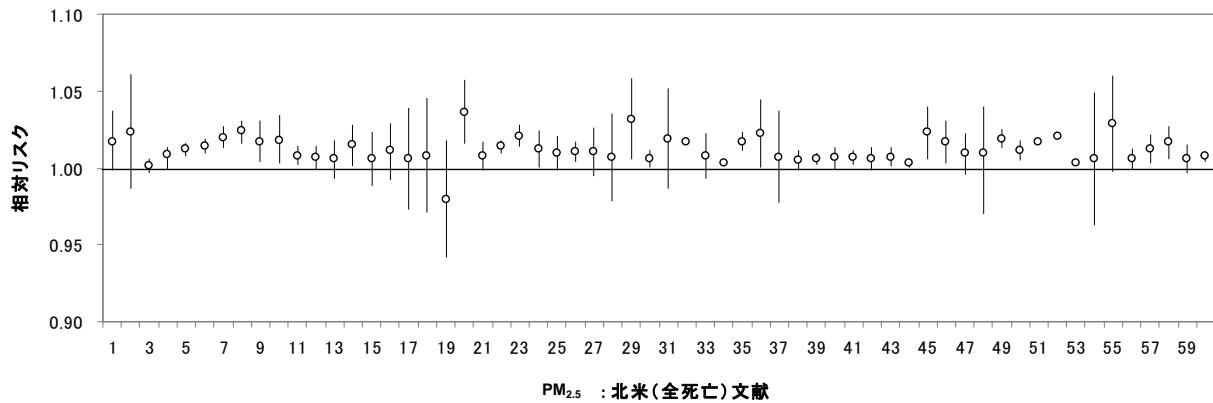
日本における解析として、一般局相当の PM_{2.5}濃度測定局のある 20 の市町ごとに死亡日と対応する日の PM_{2.5}濃度の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する日死亡のリスクの増加を一般化加法モデルにより推定し、次に地域ごとの推計値を統合した結果が報告されている(環境省, 2007)。解析には 2002～2004 年までの 3 年間の死亡データ及び大気環境濃度測定値が用いられている。65 歳以上を対象に、全死亡、呼吸器疾患死亡及び循環器疾患死亡について解析した結果、PM_{2.5}濃度に対する日死亡リスク比は 1 を超える場合がみられ、20 地域にお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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加当たり、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。

微小粒子状物質と日死亡(全死亡、循環器疾患及び呼吸器疾患)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}濃度変動範囲は約10～90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。その他の多くの単一都市研究についてもおおむね同様の濃度範囲であった(図3.2.1.1～図3.2.1.7)。

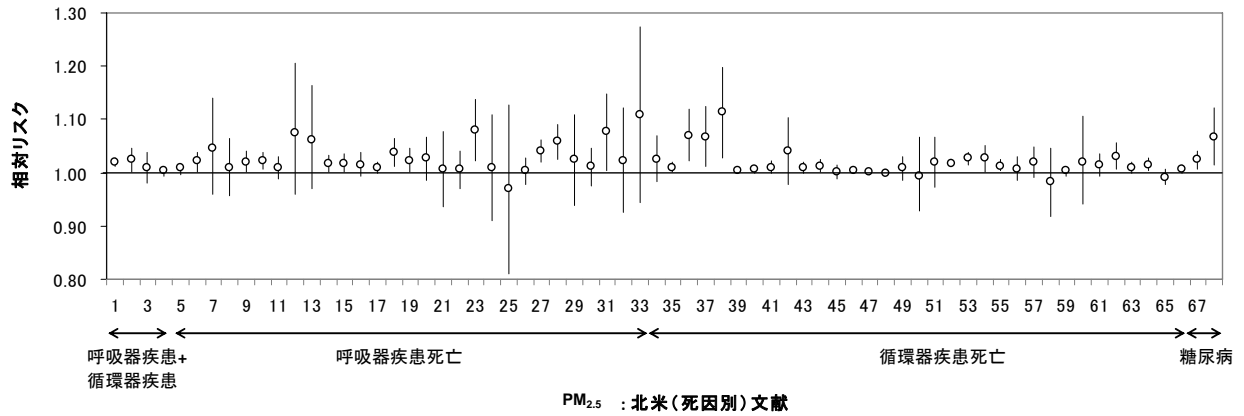
これらの結果は、北米及びヨーロッパだけでなく、日本を始め世界各地で行われた複数都市研究やその他の単一都市研究に共通しており、一貫性を示していた。なお、リスク推定値は、都市間で大きな較差が認められた。



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3.2.1.1 北米におけるPM_{2.5}への短期曝露と全死亡

横軸は文献番号を示す。○ : PM_{2.5}濃度10 μ g/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

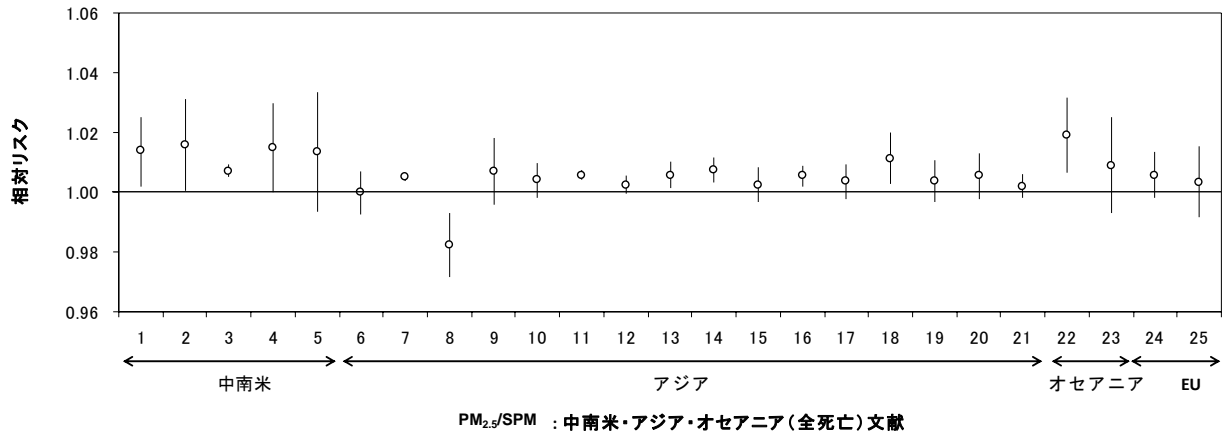


PM_{2.5} : 北米(死因別)文献

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	(Dichotomous)	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3.2.1.2 北米におけるPM_{2.5}への短期曝露と死因別死亡

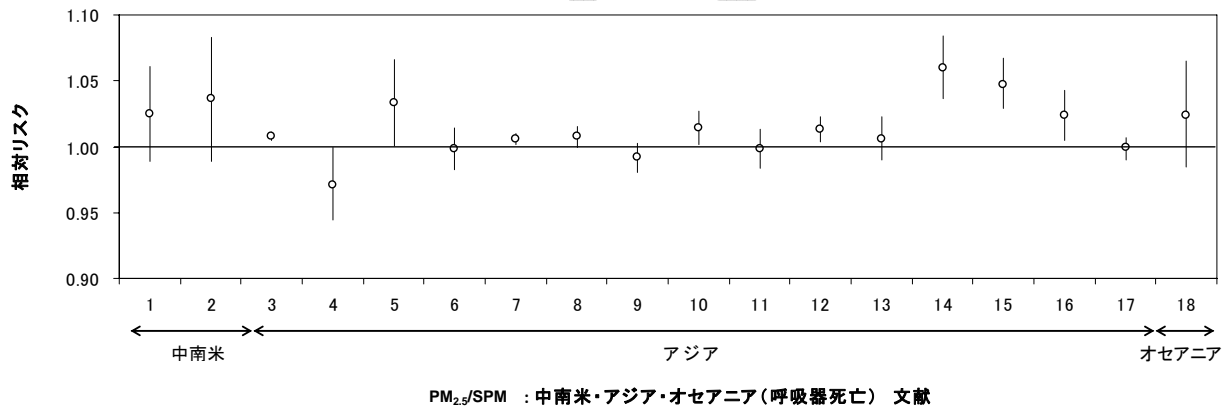
横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間



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3.2.1.3 その他地域におけるPM_{2.5}への短期曝露と全死亡

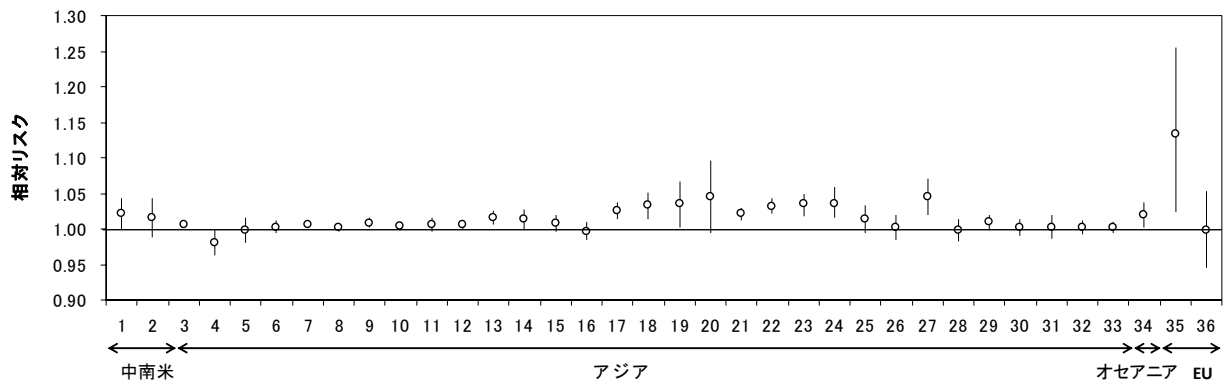
横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10µg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間



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3.2.1.4 その他地域におけるPM_{2.5}への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

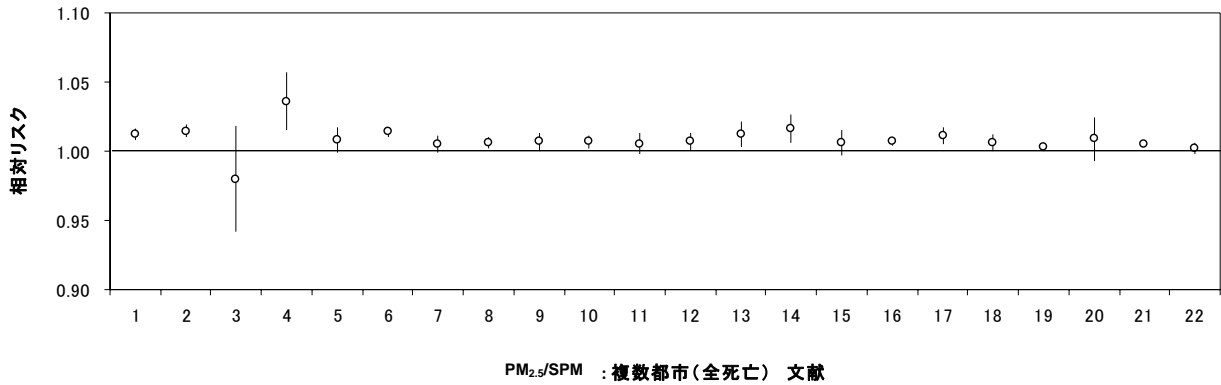


PM_{2.5}/SPM : 中南米・アジア・オセアニア(循環器死亡) 文献

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, 250-299 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	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3.2.1.5 その他地域におけるPM_{2.5}への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

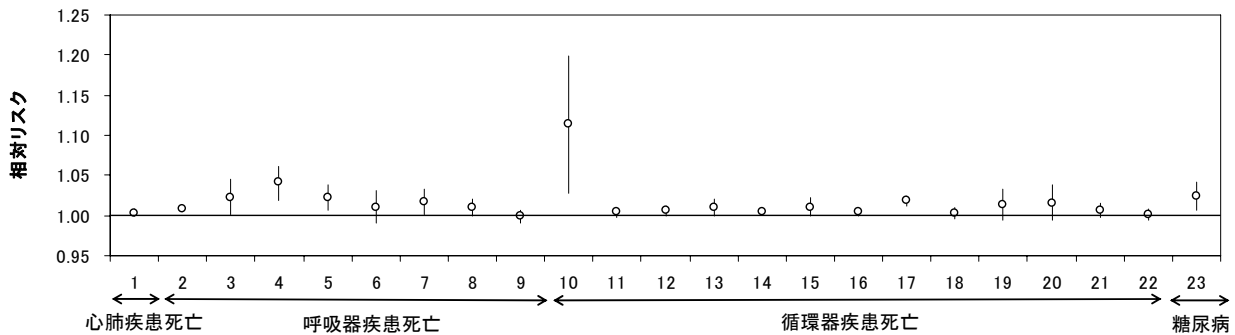


PM_{2.5}/SPM : 複数都市(全死亡) 文献

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3.2.1.6 PM_{2.5}への短期曝露と全死亡（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 (CODP)	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3.2.1.7 PM_{2.5}への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

3.2.2. 短期曝露影響（死亡以外）

3.2.2.1. 医療機関への入院・受診

粒子状物質への曝露と呼吸器疾患（COPD、ぜん息等）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3.2.1.8～図3.2.1.10）。個々の疾患分類（COPD、肺炎及びぜん息）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。

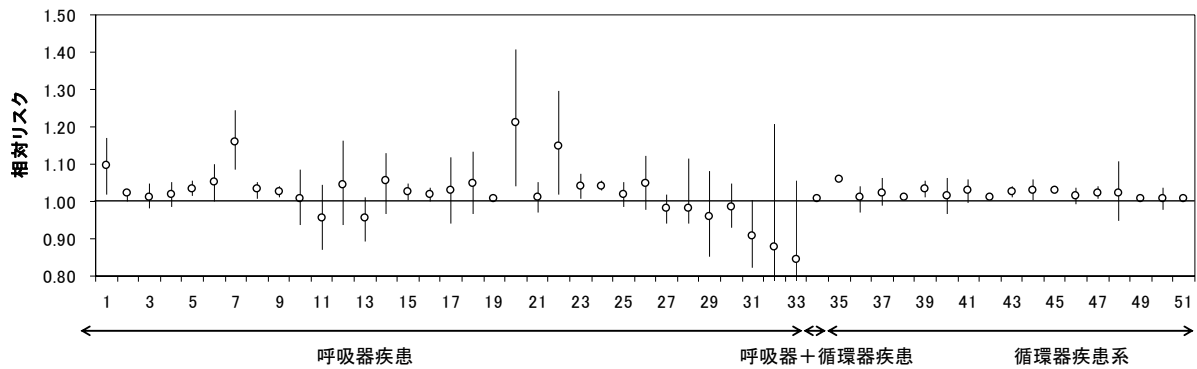
呼吸器疾患だけでなく、循環器疾患による救急入院との関連性が解析されている。PM_{2.5}濃度の増加が、同日から数日後の循環器疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患、脳梗塞及びうっ血性心不全等）の入院の増加と関連していることが、いくつかの複数都市研究や単一都市研究において報告されている。

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、米国のメディケア（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}へ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}濃度測定局から平均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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加当たり1.28%（95%CI³: 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}濃度とぜん息による夜間急病診療所の受診者を対象に、環境大気中PM_{2.5}濃度とぜん息受診との関連性について検討したが、PM_{2.5}濃度の上昇とぜん息による受診の増加には関

³ CI：Confidence Interval、統計学的な信頼区間のこと

連はみられなかった(Yamazaki *et al.*, 2009)。

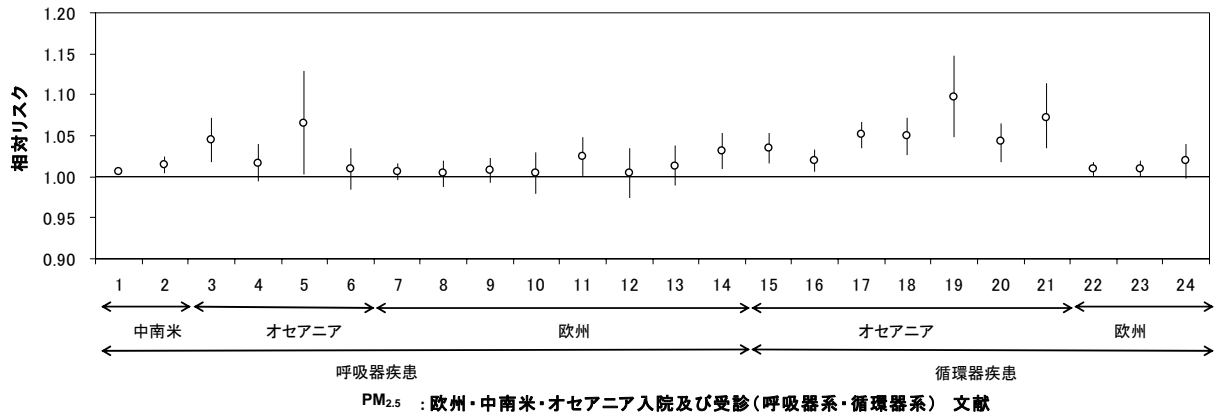


PM_{2.5} : 北米入院及び受診(呼吸器疾患・循環器疾患) 文献

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			

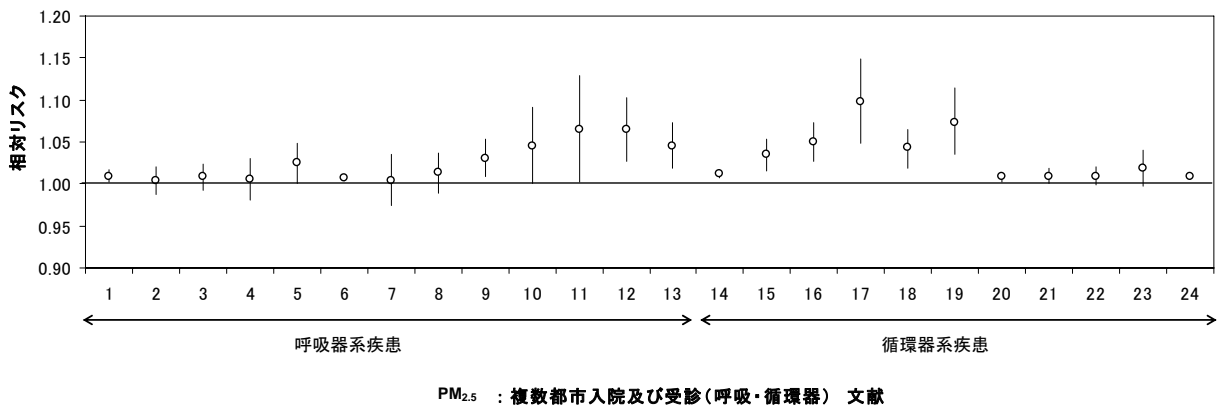
図3.2.1.8 北米におけるPM_{2.5}への短期曝露と医療機関への入院及び受診

横軸は文献番号を示す。○ : PM_{2.5}濃度10 μ g/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



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3.2.1.9 その他地域におけるPM_{2.5}への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_{2.5}濃度10 μ g/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



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3.2.1.10 PM_{2.5}への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_{2.5}濃度10 μ g/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

3.2.2.2. 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_{2.5}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_{1.0}(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、せき、たん、呼吸困難、喘鳴及び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、ぜん息又は 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ぜん息患児、成人の場合にはぜん息又は 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ぜん息発作に係る薬剤使用である。ぜん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_{2.5} 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 及び FEV_{1.0} 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。ぜん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、おおむね負の関連傾向がみられるものの、ぜん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_{2.5}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ぜん息患児を対象にPM_{2.5}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_{2.5}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ぜん息患児を対象に、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、ぜん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_{2.5}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_{2.5}濃度が高いとピークフロー値及びFEV_{1.0}が低下するという有意な関連がみられた。このように、長期入院治療中のぜん息患児、水泳教室に通うぜん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研究においては、数時間前のPM_{2.5}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た。

以上、これまでの研究結果からすると、ぜん息患者のピークフロー値の低下に関してはおおむねPM_{2.5}への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。ぜん息患者以外では、ピークフロー値、呼吸器症状ともに、PM_{2.5}濃度との関連性を示唆する知見もあるが、ぜん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_{2.5}への短期曝露との関連性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_{2.5}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、血液凝固及び全身性酸化ストレス等)とPM_{2.5}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、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SPMへの短期曝露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。

3.2.3. 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 歳ごと)、喫煙(pack-years)、職業性曝露、教育レベル及び BMI(Body Mass Index; 肥満度)で調整した上で Cox 比例ハザード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)、二酸化硫黄、二酸化窒素及びエアロゾルの酸性度との関連は弱く、オゾン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。大気環境濃度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、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_{2.5} 濃度の平均とした場合、PM_{2.5} の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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_{2.5} 濃度とした場合は、1.14 倍となった。全期間の平均 PM_{2.5} 濃度を曝露濃度とした場合、PM_{2.5} の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する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_{2.5} 濃度と、前半から後半(1990～98 年)への PM_{2.5} 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_{2.5} 濃度の改善(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 減少当たり)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環境濃度測定値とを用いて、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_{2.5} 濃度と健康影響の関

連については、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(喫煙年数及び喫煙本数)、受動喫煙、職業性曝露、教育レベル、飲酒及び BMI で調整した上で Cox 比例ハザードモデルを含む生存解析を行った。PM_{2.5} 濃度(1979~83 年の平均値)で曝露評価を行った。結果として、PM_{2.5} の平均濃度が 10µg/m³ 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 比例ハザードモデル、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、職業曝露及び食事である。PM_{2.5} 濃度(1979~83 年の平均)が 10µg/m³ 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_{2.5} への長期曝露は虚血性心疾患、不整脈、心不全及び心停止に起因する死亡と強い関連があり、PM_{2.5} 濃度が 10µg/m³ 増加することにより、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 地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_{2.5} 及び PM₁₀ 濃度を住所に基づいて推定した。女性では PM₁₀、PM_{2.5} 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_{2.5} 濃度の方が PM_{10-2.5} 濃度よりも強く正に関連していた。PM_{2.5} 濃度と PM_{10-2.5} 濃度の両方を含むモデルでは、PM_{10-2.5} 濃度と死亡率との関連が消失したのに対し、PM_{2.5} 濃度と死亡率との関連は安定していた。PM_{2.5} 濃度若しくは PM_{10-2.5} 濃度 10µg/m³ 増加当たりの死亡率比は、全死亡で 1.09 (PM_{2.5})、0.99 (PM_{10-2.5})、がん以外の呼吸器疾患死亡で 1.20 (PM_{2.5})、1.06 (PM_{10-2.5}) 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_{2.5} 濃度の増加と全死亡との関連について共存大気汚染物質の濃度をモデルに含めて解析した結果、オゾンを除き PM_{2.5} 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、オゾン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 10µg/m³ 増加当たりの相対リスクが 1.07 と推定されたが、2 種類以上の大気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} 濃度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大気測定局の PM_{2.5} 濃度を割り当てた。PM_{2.5} 濃度 10µg/m³ 増加当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 10µg/m³ 増加当たりのハザード比 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 地区に分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 PM₁₀ 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、特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(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) (以下「三府県コホート研究」という。)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。大気環境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_{2.5} 濃度では同様に $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加当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_{2.5} 濃度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、再解析及び 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_{2.5} 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_{2.5} 濃度測定局から 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_{2.5} 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。

3.2.4. 長期曝露影響(死亡以外)

3.2.4.1. 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_{2.5} 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_{2.5} への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_{2.5} 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_{2.5}濃度の増加によって血液中の 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_{2.5}濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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_{2.5}濃度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。

3.2.4.2. 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 都市研究(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、小児の慢性のせき、胸部疾患及び気管支炎と PM_{2.5}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_{2.1})と、小児の FEV_{1.0}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_{1.0}、FVC 及び 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_{2.5}濃度が MMEF(Maximal Mid-Expiratory Flow)、FEF₇₅ (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_{1.0}の成長率と、PM_{2.5}、二酸化窒素、acid vapor(酸蒸気)及び元素状炭素との間に有意な負の関連がみられ、FEV_{1.0}が低い(予測値の80%未満)人の割合は、PM_{2.5}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はカリフォルニア子供研究における9~10歳の子供を8年間追跡したデータを用いて、ぜん息発症と肺機能との関連性がPM_{2.5}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ぜん息発症率を比較すると、PM_{2.5}濃度が高い地域ではその差が大きい、PM_{2.5}濃度が低い地域での差は、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_{2.5}濃度は各小学校で測定されている。気管支炎とぜん息有症率とPM_{2.5}等の大気汚染物質濃度との関連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。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、慢性気管支炎及びぜん息の発症、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}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_{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_{2.5}濃度は1歳までの感染のないせきや夜間のせき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_{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_{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)。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 濃度についてはぜん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(NO_2 と SPM 濃度により 3 群に分類)では持続性のたん、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ぜん息様症状の発症と $\text{PM}_{2.5}$ 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、持続性のせき、たんの有症率と $\text{PM}_{2.5}$ 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。

環境庁(当時)が行った調査でも、SPM 濃度と小児のぜん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、男子では地区別のぜん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、観察期間中のぜん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、環境大気中 $\text{PM}_{2.5}$ 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。

3.2.4.3. その他の影響

出生前の環境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 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の増加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ごとにPM_{2.5}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。

3.2.5. 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、PM_{2.5}とPM_{10-2.5}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PM_{2.5}濃度とPM_{10-2.5}濃度の間に正の関連がみられた。いくつかの研究では、PM_{10-2.5}濃度の影響に関するものよりもPM_{2.5}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_{2.5}濃度が全死亡と有意に関連していたが、PM_{10-2.5}濃度とは関連がみられなかった。その他、PM_{2.5}濃度の循環器疾患死亡との関連がPM_{10-2.5}濃度よりも大きいとする報告や、他方、PM_{2.5}濃度よりもPM_{10-2.5}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_{2.5}濃度とPM_{10-2.5}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_{10-2.5}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_{10-2.5}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_{10-2.5}濃度よりもPM_{2.5}濃度の方がより強い関連がみられたと報告している。PM_{10-2.5}とPM_{2.5}及びPM₁₀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_{10-2.5}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、その結果は個々の研究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、PM₁₀やPM_{2.5}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PM₁₀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。

3.2.6. 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み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、環境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、鉄、ニッケル及び亜鉛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_{2.5}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、硫酸塩濃度とぜん息患者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_{2.5}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_{2.5}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、肺がん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_{2.5}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_{2.5}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、金属及び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、成分ごとの健康影響については明らかではない。

3.3. 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。

3.3.1. 疫学知見に基づく因果関係の評価

3.3.1.1. 関連性の強さ

PM_{2.5}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_{2.5}濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加当たりの影響推定値は約 0.8~2.4%であり、複数都市研究では PM_{2.5}濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加当たり約 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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加当たり約 0.2~0.8%、呼吸器疾患死亡で約 0.4~1.2%であった。

PM_{2.5}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_{2.5}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_{2.5}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、入院及び受診を始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_{2.5}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_{2.5}への長期曝露影響については、ACS 研究及び米国 6 都市研究の初期調査、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 PM_{2.5}濃度との間に正の関連性がみられた。日本の三府県コホート研究では全死亡や循環器・呼吸器疾患死亡と PM_{2.5}濃度とで正の関連性はみられなかった。ACS 研究及び米国 6 都市研究では PM_{2.5}濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

増加当たり全死亡で約 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_{2.5}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_{2.5}濃度 10μg/m³増加当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_{2.5}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に関連することを示している。

3.3.1.2. 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)についての再解析の一環として、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 比例ハザード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大気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較して大きいと考えられる。一方、長期曝露影響については共存大気汚染物質の作用に関する頑健性の評価は困難である。

3.3.1.3. 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、異なる地域又は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始めとして世界の様々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研究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。

3.3.1.4. 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様々に変化・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。

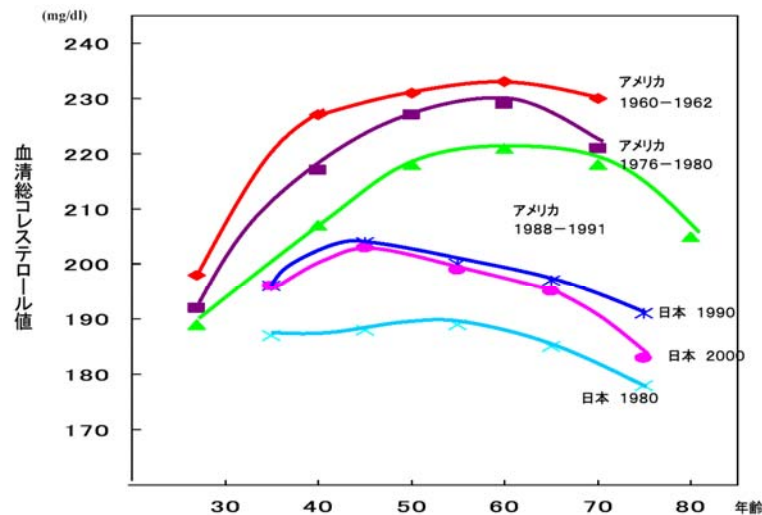
大気汚染のように程度の差はあっても過去から継続している事象では、原因と結果の時間的關係を明確に示すことは一般に困難である。

3.3.1.5. 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環境大気中粒子状物質濃度の増加と健康影響指標（死亡、入院及び受診等）の増加との關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。

3.3.1.6. 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、PM₁₀の大きな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關係を検討した報告がある(Pope,



Source: HANES and National Cardiovascular Survey of Japan.

図3.3.2.2 日米男性の年齢別血清総コレステロール値の推移
(上島編,2008 から引用)

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、循環器疾患の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当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及び血液性状の変化等)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。

3.3.3. エンドポイントごとの有害性評価

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 PM_{2.5}

濃度の変動(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、冠動脈疾患及び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} への長期曝露と全死亡、呼吸器・循環器疾患による死亡、肺癌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について肺癌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でも認められており、肺癌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。この肺癌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・受診に関する短期曝露影響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環境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性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及び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

でも PM_{2.5} 濃度ないし SPM 濃度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。

3.4. 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、信頼性の高い研究に着目すると、微小粒子状物質への短期曝露及び長期曝露と循環器・呼吸器疾患死亡、肺癌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。微小粒子状物質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しても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、微小粒子状物質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、微小粒子状物質への曝露により死亡及びその他の人口集団への健康影響が生ずることには、十分な証拠が存在する。

3.5. 参考文献

- 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., Taberner, 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., Petroeschovsky, 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., Petroeschovsky, 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., Dvorchak, 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., Cyrys, 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., Petroeschevsky, 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., Petroeschevsky, 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. Report 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.Report
- 環境省. (2008) 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書.Report
- 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).Report
- 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).Report
- 上島弘嗣. (2008) NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス. 日本医事新報社: 東京. 313 p.
- 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.Report