

6. 健康リスクの評価

6.1. 健康リスクの評価手法について

有害大気汚染物質に対する健康影響評価に関して、米国環境保護庁 (U.S.EPA)、世界保健機関 (WHO) を始め諸外国ではリスクの概念を取り入れたリスクアセスメントが行われている。我が国でも平成8年の中央環境審議会の答申「今後の有害大気汚染物質対策のあり方について」を受けて、今後の有害大気汚染物質の大気環境基準の設定にあたってはリスクアセスメントの手法を用いて行うことが適当とされた。

有害大気汚染物質には、発がん性化学物質あるいは発がん性の疑いのある化学物質が多く含まれているが、WHOや我が国では、一般的に発がんのメカニズムを考慮して発がん性物質を2つに分けてリスクアセスメントを行っている。すなわち変異原性試験、姉妹染色分体交換、DNA付加体の形成などの結果から総合的判断を行い、DNAに直接作用して発がんを引き起こす、すなわち遺伝子傷害性があると判定されたものについては、いき値のない発がん性物質として定量的リスクアセスメントを行い、生涯摂取しても実質的に安全と見なせる量(実質的安全用量、VSD)を求める方法がとられている。一方、遺伝子傷害性がない、あるいは明らかでない判定されたものは、いき値のある発がん性物質として、従来からの許容一日摂取量(有害大気汚染物質の場合は耐容一日摂取量とよぶ)を求める場合と同様の方法、すなわちNOAEL(無毒性量)またはLOAEL(最小毒性量)を不確実係数で割って求める方法、また、WHO等においては用量-反応関係を考慮したベンチマークドーズ法などがとられている。また非発がん影響についても、いき値の存在を仮定して同様の評価を行い、発がん影響、非発がん影響で評価したうちの低い値を基準値等として採用している。

リスクアセスメントは、有害性の同定(定性的リスクアセスメント)、用量-反応評価、曝露評価、リスクの判定(、は定量的リスクアセスメント)、の4つのステップを経て行うことが一般的であるが、リスクの概念そのものが確率による将来予測を含んでいるために、いくつかの仮定をおいていること、情報の不足、動物から人への外挿、高濃度から低濃度への外挿、個体差などの不確実性を含んでいることを理解しておく必要がある。

当検討会では、ディーゼル排気粒子(DEP)の健康リスク評価にあたっては、有害大気汚染物質と同様に上述のリスクアセスメントのステップに従って行うことが適当と考えた。したがって本章では、粒子の「沈着と動態」(第2章)及び「有害性の同定」(第3章)の結果を簡単にまとめ、用量-反応評価及び曝露評価(第4章)の結果をふまえて総合的に健康リスクの評価を試みることにする。

6.2. 沈着と動態

DEPの質量の大部分は粒径が約0.1~0.3 μm の範囲にある。0.4 μm 以下の粒子では鼻での沈着は極めて少なく、ラットやモルモット等の実験小動物では、吸入した粒子の概ね10~20%が肺に沈着する。一方人の場合、0.2 μm の粒子の肺胞沈着効率は10~20%であるが、DEPの場合呼吸器系への沈着が50%であるとの報告もある。

また、モデルを使った推定による肺での沈着は、人の場合、0.2 μm の粒子では8~19%、0.06 μm の

粒子では11～45%の範囲との報告があった。

呼吸器系に沈着したDEPは粘液線毛運動や肺胞マクロファージの貪食によって肺外に排出(クリアランス)される。沈着した粒子のうち排出されずに残ったものが滞留した粒子となる。主に肺胞マクロファージによると考えられるDEPの肺胞からのクリアランスは粘液線毛輸送系によるクリアランスよりも非常に遅い。ラットでは粘液線毛輸送系や肺胞マクロファージによるクリアランスの半減期はそれぞれ1日および60～80日と推定されている。粒子の肺への沈着が多くなるにつれクリアランスの半減期が長くなる。ラットでは高濃度の粒子の吸入の結果、肺胞マクロファージによるクリアランス能力を超えて肺に沈着する、過剰負荷いわゆるオーバーロードが認められる。この状況は1,000 μ g/g肺重量以上で起こると考えられるが、人においてこのオーバーロードが起こりうるかは明らかではない。

また、人の場合は一般的に粒子の肺胞マクロファージによるクリアランスの半減期はげっ歯類より非常に長い。

したがって、異なる動物種の間で粒子の曝露量から沈着、動態などの外挿を行う場合には、これまでに概説した沈着、クリアランス等の種差による違いに注意を払う必要がある。しかし、全肺における沈着量は必ずしも種間で比較する際の値として適当でないこともありうる、例えば、肺胞単位表面積当たりに沈着した粒子密度の方が、より適当であるかもしれない。

いくつかの沈着・動態モデルが提案され、非発がん影響の定量的評価に用いることも試みられているが、実験小動物での負荷量の推定は十分検討されておらず、今後の重要な課題である。

6.3. 有害性の同定

6.3.1. 発がん影響と遺伝子傷害性

6.3.1.1. 発がん影響に関する疫学研究

ディーゼル排気(DE)への曝露と発がんリスクの上昇との関連性が、主として職業集団を対象とした約20のコホート研究ないしは10を超える症例対照研究の結果として米国、カナダ及びヨーロッパの複数国から報告されている。

肺がんについては主に運輸関係職業従事者に関するコホート研究が報告されており、概ね1.2～1.6倍のリスクの増加が示され、喫煙を調整した症例対照研究では、概ね1.4～2.5倍のリスクの増加が示されている。また最近のメタアナリシスによる結果では、相対リスクは1.2～1.5程度であると結論されている。

数少ない地域住民を対象とした肺がんと自動車排ガスに関する研究では、DE曝露との関係は必ずしも明らかではないが、示されている相対リスクは上記の職業曝露に関連して報告されているものよりも比較的大きく、今後注視すべきである。また、我が国の研究では肺がん死亡と自動車交通量との関連性を示唆する報告や肺がん死亡と大気汚染の関連性を報告するものがあるが、いずれもDE曝露との関連性については明らかでなかった。

肺がん以外ではDE曝露と膀胱がんとの有意な関連性がいくつかの研究で示されている。また、統計的有意性を示していない研究でもその多くで1～2のオッズ比を示していた。

曝露評価が行われているいくつかの研究で量-反応関係が示されていた。しかしこれらの研究の

多くはDEへの曝露量の測定は限られたものであり、代理指標として職業の従業期間等を用いていた。また交絡因子として最も重要な喫煙因子について調整を行って相対リスクを求めた研究では、調整後でもDE曝露によるリスクの上昇が示されていたが、食事・栄養など他の要因はほとんど検討されていない等の問題点が指摘されていた。

DEへの曝露と発がんリスクに関する疫学調査は上述のような、特に曝露評価に関し不十分さは指摘されるものの、特にDE曝露と肺がんとの関連性が、異なる疫学手法による調査に基づいて、多くの国で、また曝露に関連する種々の職業集団で報告され、そのリスクの大きさについても類似した値を示している。さらに膀胱がんについてもDE曝露との関連性を示すいくつかの報告がある。したがって疫学調査からは、DEが人に対して発がん性を有していることを強く示唆していると考えられ、国際がん研究機関(IARC)が評価を行った時点(1988年6月、発がん分類グループ2A:人に対しておそらく発がん性がある物質)よりDEの人に対する発がん性の証拠は増大していると判断される。

6.3.1.2. 発がん影響に関する動物実験

動物実験ではラットにおけるDEPの長期吸入または経気道投与と肺腫瘍との関連は明らかであるが、他の動物種(マウス、ハムスター)では肺発がんとの関連を示唆する一致した知見はない。DEPの成分に着目した検討が、固形成分の炭粉と有機溶媒可溶成分の各々についてなされている。炭粉または有機溶媒で洗浄したDEPの長期吸入または経気道投与によってラットに肺腫瘍の発生が確認されているが、DEまたはDEP曝露による肺腫瘍発生率との差はないこと、また、生物学的には不活性である二酸化チタン粒子曝露によっても同様の肺腫瘍発生状況であったことなどから、DEPによる発がんは、粉じんの過剰曝露(overload exposure)によるラットに特異的な反応であるとの指摘もある。一方、有機溶媒可溶成分は、マウスへの皮膚塗布などにより発がん性が認められ、含まれる多環芳香族炭化水素(PAH)やニトロPAHが肺発がんの原因として重視すべきであるとの指摘もある。ガス状成分に関しては本報告の検討対象ではないが、除粒子吸入実験の成績はガス状成分が肺発がんの主要な原因とはならないことを示唆している。しかし、一部に肺発がんの促進作用を示唆する報告があることからこの点に関する知見の充実が必要とされる。

6.3.1.3. 遺伝子傷害性(変異原性)

変異原性に関してはDEPには代謝活性化を必要としない直接変異原物質が多く含まれ、その大部分は強変異原性を示す物質を多く含む多環芳香族炭化水素のニトロ誘導体や多環芳香族ケトン等のニトロ誘導体であることは明らかである。

さらに哺乳動物細胞を用いる体細胞突然変異や姉妹染色分体交換などの試験管内試験では、一般に陽性の結果が得られている。ニトロピレン等の生体内や試験管内の試験でDNA付加体が形成されることが認められた。これらの成果はDEPによる発がんの初期過程であることが示唆された。

以上の結果を総合して判断すると、DEPには遺伝子傷害性があると考えられ、発がん作用には、いき値がないと考えるべきであると判断した。

6.3.2. 非発がん影響

6.3.2.1. 非発がん影響に関する人への実験的負荷研究

急性影響として、成人ボランティアで行ったDEPの急性曝露実験が報告されている。DEPの単独およびアレルゲンとの同時点鼻曝露実験によって、鼻局所のIgE免疫応答とそれに関連するTh2タイプのサイトカイン発現の増強が認められた。下気道への影響では、健康成人ボランティアにDEを運動負荷を加えながら1時間曝露した場合、通常の呼吸機能検査には異常は認められなかったものの、気道局所の炎症細胞や炎症性メディエーターが増加した。人への実験的負荷研究からはDE曝露によって気道に急性炎症がもたらされる可能性は示唆されるが、それらの炎症が呼吸機能にもたらす影響については明確な成績が得られていない。

6.3.2.1. 非発がん影響に関する疫学研究

急性影響として、鉱山労働者や、バス整備士などの職業集団を対象とした検討では、交代勤務の前後で呼吸機能の変化が認められたが、この変化は可逆的なものと考えられた。

PM_{2.5}やPM₁₀などの粒子状物質濃度の短期的変動と死亡数、呼吸器や循環器系疾患による入院数、受診数、救急外来受診数、呼吸機能検査値、呼吸器症状との間に統計的な関連があるという数多くの研究報告が諸外国から出されている。しかし粒子状物質濃度の短期的変動にDEがどのように関連しているかについてはほとんど明らかになっていない。したがってDEの急性影響の観点からこれらの知見を評価することは困難である。

慢性的な粒子状物質曝露に関わる職業集団を対象とした研究では、咳や痰などの呼吸器症状がDE曝露のある職業集団で高率であることが多くの研究で報告されている。ただし呼吸機能の低下が認められなかったものや、低下が認められてもその変化は可逆的なものと考えられている。

我が国およびヨーロッパ諸国における自動車交通量の多い道路沿道住民の呼吸器症状等に関する多くの研究では、交通量が多く、もしくは道路からの距離が近いほど呼吸器疾患・症状の有症率が高いことが報告されている。また近年の研究では種々のアレルギー検査や炎症マーカー等との関連性を検討しているものもある。これら客観的な影響指標と自動車排ガス曝露との関連性に関する疫学研究は有用なデータを今後提供する可能性を持っているが、現状では必ずしも一貫した結果は得られていない。

これらの研究報告の多くはDEを含む自動車排出ガスを主体とした都市大気汚染の健康影響を示唆するものと考えられる。しかしながら、浮遊粒子状物質(SPM)、PM₁₀、PM_{2.5}、黒煙等で表されている粒子濃度に対するDEPの寄与や濃度の相関などのデータが不十分であった。

6.3.2.2. 非発がん影響に関する実験的研究

6.3.2.2.1. 動物での実験的検討

1) 呼吸器系・アレルギー性ぜん息様病態への影響

呼吸機能への影響ではDE吸入期間が長くなるにつれて呼気流量や拡散能力の低下などが認められ、1,500～2,000µg/m³以上のDEPを含むDEは、呼吸機能を低下させる可能性が示唆された。組織

織学的には、気道系において、気管支上皮の化生、粘液産生細胞の増生、炎症性細胞の浸潤などの炎症性変化が、さまざまな動物種や曝露条件により観察されている。肺胞領域では、肺胞マクロファージの集合体はラットの実験で $400\mu\text{g}/\text{m}^3$ の比較的low濃度において増加することが観察されている。肺の組織学的変化が観察されない濃度は、カニクイザルでは $2,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ラットで $110\sim 350\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、モルモットで $250\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

アレルギー疾患モデルでの検討では、アレルギー性鼻炎について、DEPの点鼻投与により鼻粘膜の血管透過性の亢進と鼻汁分泌の増加が観察され、アレルゲンとの混合点鼻投与でアレルゲン特異的IgE抗体の産生増強や局所Tリンパ球の活性化、特にTh2タイプのサイトカインの産生亢進が示された。さらに、モルモットでのアレルギー性鼻炎モデルでは、 $300\mu\text{g}/\text{m}^3$ および $1,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ のDEに曝露させながら抗原を点鼻投与すると、くしゃみ、鼻汁の症状や好酸球の浸潤などの病態の増悪が $300\mu\text{g}/\text{m}^3$ から観察された。

マウスの気管支喘息モデルでは、アレルゲンとDEPとを経気道的に反復投与することにより、気道の好酸球およびリンパ球の浸潤、粘液産生細胞の増加、気道過敏性の亢進が、対照群に比べ有意に増強することが判明した。この際、点鼻及び吸入により上昇が認められた血清中IgEレベルは、気管内投与では変化が少なく、血清中IgG1抗体が著増し、かつ好酸球の局所浸潤と有意な相関が認められた。また、気管内投与実験では局所のIL-5も増加した。抗原(卵白アルブミン(OA))で感作したマウスにDE吸入を行いながらOAを吸入させる気管支喘息モデルでは、気道粘膜下への好酸球及びリンパ球の浸潤と粘液産生細胞の増生が、DEP濃度 $1,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上のOA+DE群で見られること、また、気道の無線毛上皮細胞の増殖や上皮細胞の肥大もDEP濃度 $300\mu\text{g}/\text{m}^3$ から有意に認められた。

2) その他の器官への影響

生殖器への影響として、DE曝露により、マウスの一日当たりの精子産生能力が $300\mu\text{g}/\text{m}^3$ からDEP濃度に依存して有意に低下した。これは精巢のライディッチ細胞の傷害と黄体形成ホルモン(LH)の産生低下によるとされている。ラットでも類似の影響が報告されている。なお、 $6,000\sim 12,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ の高濃度では影響がないとする報告もある。これは内分泌攪乱作用の量-反応関係が単調増加の曲線を描かない可能性も指摘するところであり、今後、より詳しい検討が必要とされる。その他、循環器、神経系などへの影響については、高濃度曝露での報告があるものの、研究例が少なく今後の知見の充実が必要である。

以上の動物実験の結果を評価するにあたっては、曝露量や粒子の沈着と動態を考慮した負荷量の観点の他、動物種による肺の解剖学的相違、感受性の違い、DE中のガス状物質の寄与および投与経路(吸入曝露、点鼻、気管内投与)による違いなどを考慮する必要がある。また、ほとんどの吸入実験はガス状成分を含んだDE曝露の実験であり、DEPの影響をより明らかにするためには、共存する物質の寄与度を明らかにするとともに、DEP曝露の影響に関する知見の充実が必要と思われる。

6.3.2.2.2. 培養細胞での検討

DEPないしDE曝露は、気道上皮細胞に作用して炎症性サイトカインや接着分子、成長因子の発現・産生を増強すること、また肺胞マクロファージの細胞死を誘導することが報告されている。その細胞内機構として転写調節因子(NF κ B, AP-1), プロテインキナーゼ(MAPKファミリーのp38 MAPKとJun-N-kinase) およびオキシダントの重要性が示唆されている。なお、従来試験管内の実験で用いられるDEPけん濁液による方法には限界があり、DEそのものを培養細胞へ曝露するシステムによる検討が期待される。

6.3.3. 有害性の同定についてのまとめ

疫学調査は、DEが人に対して発がん性を有していることを強く示唆していると考えられる。動物実験でもDEの曝露によってラットに肺腫瘍を引き起こし、その主要な原因はDEPであることが証明されている。この結果は、ラット以外の動物種では一致した見解が認められていないこと、粒子の過剰負荷等という問題はあるが、人の疫学調査の結果と矛盾するものではない。また、強い変異原性を示すこと、他の短期試験の結果から、DEPには遺伝子傷害性があり、いき値のない発がん性物質と考えるべきである。

非発がん影響では、粒子状物質曝露のある職業集団で咳や痰などの呼吸器症状の増加、自動車交通量の多い道路沿道住民の呼吸器疾患の有病率、呼吸器症状の有症率が高いことが多く報告されている。しかし、DEP濃度の寄与の割合は必ずしも明らかではない。動物実験の結果もアレルギー関連病変の発現、炎症の初期反応に当たる肺胞マクロファージの変化が認められており、人の疫学調査で観察されている知見が、DEやDEPと関連していることを示唆している。

DEに含まれる物質は単一の化学物質ではなく、多くの粒子や化学物質が含まれる複合物質である。また、排出ガス規制の強化等により、ディーゼルエンジンが改良され燃料の軽油の性状も時代とともに変わりつつある。さらに今後もエンジン等の改良が進むと予想されることから、DEPの性状も当然以前と異なることが考えられる。したがって上記のような人の疫学調査の結果を今後の健康リスクの評価に使用するにはその点を考慮する必要があるが、発がんに関する結論を大きく変えるものではないと考える。

6.4. 用量 - 反応評価

6.4.1. 発がん影響に関する用量 - 反応評価

これまでにDEによる健康リスクを定量的に評価する試みがWHOや米国等で行われてきた。リスク評価においては、信頼性の高い疫学データが入手可能である場合には、動物実験データよりも疫学データを優先して用いることが推奨されている(US.EPA (1986), WHO (2000))。疫学研究は現実の曝露形態の人に対する影響を直接評価できる利点はあるが、一方で動物実験のように曝露条件が一定でなく、また曝露情報そのものが不十分であるという欠点を持つ。さらに疫学データの信頼性を決定する要因としては研究目的に関わる対象集団の適格性、曝露評価の妥当性、交絡因子の適切な調整、統計解析手法の妥当性などが挙げられる。

第5章で示したようにWHOの環境保健クライテリア(1996)ではディーゼル排出物の人への発がん影響については、DEは「おそらく人に発がん性を有する」としながら、疫学研究では人へのリスク推定のために使える定量的データはないとして、ラットを用いた長期吸入実験のデータに基づき、多段階モデルを使用してユニットリスクを推定した。しかし、この手法に関しては動物から人への外挿モデルの限界、粒子の過剰負荷、いわゆるoverload exposureの問題が指摘されている。一方、米国カリフォルニア州環境保護局(Cal/EPA(1998))はDEの発がん性については、「DEには変異原性・発がん性成分が含まれており、DEへの曝露が肺がんリスクを増加させることは生物学的にもっともらしい(plausible)ことである。疫学研究で観察された肺がんリスクの増加に関する合理的でもっともらしい(reasonable and likely)説明はそれが因果関係であるということである。」と結論している。また、定量的リスク評価についてはラットの実験結果に基づく推計を示しながらも、Garshickら(1987, 1988)の疫学研究のデータに基づいた推計に主眼を置き、複数の曝露パタンのモデルを提示して、それぞれについてリスクの推計値を示した。しかし、米国健康影響研究所(HEI)は疫学による定量評価について詳細な検討を行い(2000)いずれの研究も定量評価を行うには曝露評価等が不十分であるとして批判している。US.EPAは1990年以降も数回にわたってDEの健康リスク評価書の草案が示しているが、定量的評価についてはそれぞれの草案で異なる結論が示されており、未だ結論を出すに至っていない。

本検討会ではこれらの国際機関、諸外国での評価を念頭におきつつ、有害性の判定において、DEPは人に対していき値のない発がん性物質であることが強く示唆されたので、発がんに関しての用量 - 反応評価及び曝露評価を行った。

これまでの検討の結果、肺がん、膀胱がん等に関する疫学研究のうちのかなりの報告は曝露評価の妥当性を除けば十分な信頼性を持っていると考えられるが、定量的な曝露評価が示されているものはわずかである。前述の国際機関や諸外国で試みられているDEの発がん影響の定量的評価において、検討対象となっている疫学研究は以下に示す米国鉄道従事者と米国トラック運転手の職業集団を対象とした肺がんに関する二つの疫学研究のみである。これら二つの疫学研究が取り上げられる理由は、調査対象者と同一集団の一部に関するDEへの個人曝露濃度測定が実施されていることにある。その他の疫学研究では、曝露量の評価は実際には従業年数等を代理指標としており、また各職種DE曝露量の推計は他の研究成果に基づく推測の域を出ないもので、定量的評価には不適切であると考えられた。したがって、本報告においてもDEに関する発がん影響の定量的リスク評価のための基礎データとなり得るか否かについての検討はこれらの二つの疫学研究に絞って行った。

また疫学データが不十分な場合は動物実験によるデータを用いることになる。動物実験においては、DEPの経気道肺内投与やDEの吸入実験でWistarラットやF344ラットでの肺腫瘍発生に量 - 反応関係を観察しているが、マウスやハムスターでは同様の曝露量での肺腫瘍の発生に量 - 反応関係を認めている報告はほとんどない。さらに、炭粉、二酸化チタン粒子などの吸入実験、DEPから有機成分を溶剤で抽出して除いた粒子のみを経気道肺内投与した実験でも、ラットに明らかな肺腫瘍の増加を認めているが、マウス、ハムスターにはこのような現象は認められていない。これらの実験におけ

おける病理組織学的所見によると、ラットの肺では、曝露量に依存して粉じんを貪食したマクロファージの末梢部への蓄積が認められているが、マウスやハムスターではこのような変化はない。したがって、吸入粒子のクリアランスの低下を生じた、いわゆる過剰負荷(overload exposure)が肺腫瘍発生の要因ではないかとの指摘もある。

また、吸入実験の結果が、ラットに特異的な粉じんの過剰負荷によるものとすれば、吸入実験よりも桁違いに低い一般環境濃度下で、人の肺に同様のマクロファージ貯留が起こるとする根拠は乏しく、そのメカニズムによる発がんを人に外挿することはそもそも不適切と判断することも、あるいは同発がんにはいき値があると判断することもできる。しかし、前述したように、DEPには強い変異原性、DNA付加体の形成などがあるので、これらの知見を基にして、DEPをいき値のない発がん性物質として定量的に人に外挿することを試みた。

6.4.1.1. 疫学研究による用量 - 反応評価

米国鉄道従事者の疫学研究はGarshickとその共同研究者によるコホート研究に関する報告(Garshickら(1988))と症例対照研究に関する報告(Garshickら(1987), Larkinら(2000)),および関連する労働衛生学的研究(Woskieら(1988a, 1988b), Hammondら(1988))からなっている(詳細は3.1.1. 1)を参照)

Garshickら(1988)のコホート研究は米国鉄道退職者協会(US. Railroad Retirement Board)の記録に基づいた1959年に従業年数10~20年である40~64歳の白人男子鉄道従業員55,407人のうち1980年までを対象とした大規模な後向き調査であり、従業年数(曝露期間)が長いほど、肺がんの相対危険度は高くなったと報告されている(相対危険度: 1.20~1.72)この調査では喫煙に関する調整はされていないものの、職業性DE曝露は、肺がんのわずかであるが有意な過剰死亡と関連がある、と著者らは結論している。さらに、Larkinら(2000)はこのコホートのうち職種別の喫煙情報によって間接的に相対危険度を調整し、喫煙で調整しない肺がん相対危険度は1.58(95%CI: 1.14~2.20)、調整した肺がん相対危険度は1.44(95%CI: 1.01~2.05)であり、喫煙を調整しても同様の結果であったと報告している。

症例対照研究は1900年以降に生まれ、10年以上従事した米国鉄道退職者協会の会員のうち、1981年3月~1982年2月の肺がん死亡者1,256名を症例とし、対照は同協会会員死亡者のうちから年齢(±2.5歳)と死亡日(±31日)でマッチさせた2,385名で解析を行っている。この解析では、64歳以下の群において肺がんとDE曝露との関係が認められたが、量 - 反応の関係は不明瞭であった。

Woskieら(1988a, b)およびHammondら(1988)による鉄道従事者を対象とした呼吸器系に吸入する粒径の粒子状物質(respirable particulate matter(RSP);粒径3.5µm以下)の個人曝露量の測定によると、非曝露群とされている事務職のDEPへの曝露濃度は17µg/m³、機関士が39µg/m³、鉄道修理従事者の134µg/m³、点検整備士の191µg/m³の範囲であった。

Dawsonら(2001)はGarshickら(1988)の鉄道従業員のコホート調査のデータに、多段階モデルを適用してユニットリスクを推定している。この解析では曝露量にばらつきのある鉄道整備従事者群および追跡が不十分であった観察期間の最後の4年間を除外して分析している。曝露量として上述の

WoskieらによるRSP濃度から、受動喫煙由来分を除いて、平均曝露濃度として $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ という値を提示し、さらに、過去の曝露パターンとしてroof型とramp型の二通りを仮定した。これらのデータを用いて推計したユニットリスクは $2.1 \times 10^{-4} \sim 5.5 \times 10^{-4}$ であった。この報告で用いられている曝露パターンに関する仮定はCal/EPAの報告書に記載されている内容とほぼ同一のものである。

この一連の研究についてはいくつか不確実な点を指摘することができる。Woskieらの報告はGarshickらの研究対象のうちの地域的に限定された4つの鉄道会社での曝露調査であること、曝露調査が実施されたのは研究が終了した1980年代初期であり、観察期間や想定されるDEP曝露期間と時期的なずれが大きく、鉄道において蒸気機関からディーゼル機関へ大きく変遷した過去の曝露をどの程度代表しているかの検証が困難であること、職種ごとの曝露濃度のばらつきがかなり大きく、示されている測定値がどの程度各職種を代表しているか否かについて疑問があること、環境たばこ煙濃度の推定精度や呼吸性粒子状物質中のDEP以外の成分の寄与が無視できるか否かについても疑問があるなど多くの問題がある。

もう一つの米国トラック運転手の疫学研究はSteenlandとその共同研究者による症例対照研究(Steenlandら(1990, 1992, 1998))および関連する労働衛生学的研究(Zaebstら(1991))からなっている(詳細は3.1.1. 1)を参照)

研究は米国の中部州トラック運転手組合の年金受給者ファイルに基づき、1982～1983年に死亡した男性10,699人のうち死亡診断書が得られた10,458人の中から肺がんで死亡した者1,288人と、肺がん、膀胱がん、事故を除いた死亡者リストの6番目ごとに選んだ1,452人を選び、それぞれの近親者に質問票により喫煙、職歴、アスベスト曝露歴などを調査した。最終的にデータの得られた肺がん死亡者994人を症例、その他の死因による死亡者1,085人を対照として、職種による肺がん死亡のリスクを求めた。職種間での明らかな違いはなかったが、1959年(ディーゼルの導入時期)以降に、長距離運転に従事していた者はオッズ比(OR)1.55(95%信頼区間(95%CI): 0.7~2.47)、ディーゼルトラック運転手に35年以上従事していた者はOR1.89(95%CI: 1.04~3.42)とリスクが高かった。

Zaebstら(1991)は疫学調査が終了した後の時期に4つの職種の数十人について個人曝露量を測定している。曝露群のトラック運転手では $4\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、整備士では $12\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。この調査では、パーソナルインパクターにより粒径 $1\mu\text{m}$ 以下の粒子を捕集し、元素状炭素(EC)及び有機炭素(OC)を計測して、主にECをDEPの指標としている。

Steenlandら(1998)はこれらのデータをもとに1970年代以降のディーゼルエンジンからの排出量の低下について一定の仮定をおいて累積曝露濃度を推定し、 $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ のECに45年間曝露された場合のトラック運転手の肺がん過剰リスクを1.6%($1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり(ユニットリスク)に換算すると 3×10^{-3})と推計している。

Zaebstらの報告では、DEPの比較的特異性のある指標である元素状炭素を測定していることから測定値が受動喫煙などの影響を受けていないなどの利点があり、また、一般集団のディーゼル曝露と発生源が共通であることなど、一般集団における健康リスクを評価するうえでより適切な対象であるとも考えられる。しかしながら、この研究についてもいくつか不確実な点を指摘することができる。まず、曝露調査が実施されたのは研究が終了した後であり、ディーゼルトラックが普及するとともにエンジン

の改良が行われて、DEへの曝露状況が大きく変化したと予想される期間の過去の曝露をどの程度代表しているかの検証が困難であること、DEPの測定が貨物積みかえ場を基点として交替勤務ごとに行われたために比較的運転距離が短い運転手が選ばれた可能性があること、かつ対象者数や測定サンプル数が少ないことから、ディーゼルトラック運転手の職種全体をどの程度代表しているかなどについて疑問がある。

6.4.1.2. 疫学データによるリスクの概算の試み

当検討会では、これまでの検討結果を総合的に判断して、上記の二つの研究において示されている曝露量に関するデータをもって、対象集団である鉄道従事者とトラック運転手のDE曝露群の平均累積曝露濃度とするにはあまりに不確実性が大きいこと、しかしこれら以外に定量的評価に耐えうる疫学データが存在しないことから、現時点では疫学データを用いてDE、ないしはDEPの発がんリスクを定量的に評価することは困難であると判断した。

しかし、このことは疫学データからDEPの肺がんのリスクに関する量的な情報が全く得られないということをも必ずしも意味するものではないと考える。わが国が直面している現在のディーゼル排気ガス問題を考え、当面の問題への対応の手がかりを提案するため、疫学データを用いてDEによる健康リスクの概算を以下のごとく試みた。

まず、DE曝露群の代表値として生涯平均曝露量が推計できるとして、DEの健康リスクについて、WHO欧州事務局が推奨し、我が国のベンゼンの大気環境基準設定の際にも用いられた平均相対リスクモデル、及び各種情報を用いて概算することとした。以下の概算は、これまでに国際機関、諸外国でも例はなく、本委員会が初めて試みるものである。ただし、ここで変数として用いる肺がんのバックグラウンド生涯リスクは、前述したようにわが国と欧米では異なる可能性があるが、やむを得ず米国のデータを使用した。

平均相対リスクモデルは次式によってユニットリスク(UR, $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1ユニット)の当該物質に生涯曝露された時の生涯過剰発がんリスク)を推定する。

$$\text{UR} = \text{生涯過剰リスク} / \text{生涯平均曝露濃度}$$

ただし

$$\text{生涯過剰リスク} = (\text{相対リスク} - 1) \times \text{バックグラウンド生涯リスク}$$

第3章で述べたように、多くの疫学研究やそれに基づくメタアナリシスの結果は、職業上のDE曝露群は非曝露群に比べて約1.2～1.5の肺がんの相対リスクを示している。またこれらの多くの研究が米国での結果であることを考慮して、バックグラウンド生涯リスクとして米国における白人男性の肺がんの死亡リスク約6%を適用すると、DE曝露による生涯過剰リスク(ER)は

$$\text{ER} = (0.2 \sim 0.5) \times 0.06 = 1.2 \times 10^{-2} \sim 3.0 \times 10^{-2}$$

となる。

何よりも大きな問題は生涯平均曝露濃度の推定である。Watts (1999)はこれまでに報告されている

種々の労働環境中のDEP濃度の測定結果をレビューしている。トラック運転手についてはZaebstら(1991)の報告の他は、米国労働安全衛生研究所(NIOSH)からの報告として元素状炭素濃度が33~94 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であったことを紹介している。最も高濃度の曝露濃度が報告されているのは鉱山労働者であり、1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えるレベルも示されている。これらの職業曝露を一般環境での生涯平均曝露濃度に換算するには、平均寿命(生涯年数)を75年、従業年数45年として、

$$\text{換算係数} = (8\text{時間}/24\text{時間}) \times (5\text{日}/7\text{日}) \times (48\text{週}/52\text{週}) \times (45\text{年}/75\text{年}) = 0.13$$

となる。例えば労働環境中の1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の曝露は生涯平均曝露濃度130 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当することになる。したがって、仮に、DE曝露群の曝露濃度を1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ とするとユニットリスク(UR)は、

$$\text{UR} = (1.2 \times 10^{-2} \sim 3.0 \times 10^{-2}) \div 130\mu\text{g}/\text{m}^3 = 0.9 \times 10^{-4} \sim 2.3 \times 10^{-4}/\mu\text{g}/\text{m}^3$$

と見積られることになる。この結果からみると平均相対リスクモデルによって求められるユニットリスクが 10^{-5} オーダーより小さいとするには、鉄道従事者やトラック運転手などの職種の労働環境中のDEPへの曝露濃度は数千 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ という高濃度である必要がある。これらの職種でのDEPへの曝露濃度が鉱山労働者において報告されている数千 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 濃度を超える可能性は低いものと考えられる。

一方、疫学データからどれぐらいの大きさのリスクまで予想されるかについて見積ることにはさらに不確実な点が多い。これまで報告されている鉄道従事者やトラック運転手の労働環境中のDEPへの曝露濃度は数 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から数百 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ とばらつきが大きく、さらにDEPへの曝露濃度が低いと考えられる範囲での曝露評価の際には一般環境中でのDEPへの曝露濃度の大きさも無視することはできない。ただし、これまでに試みられた疫学データを用いた定量的評価では、最大で 10^{-3} オーダーのリスクが報告されている。例えば、Cal/EPAの報告(1998)のなかで、最も高いユニットリスクを示した曝露パターンで 2.4×10^{-3} となっている。疫学データを用いて比較的大きいユニットリスクを推計している他の報告(Harris(1983), Steenland(1998))でもこれを超えるものはない。したがって、 10^{-3} オーダーをリスクの上限のひとつの目安とみなすことは可能である。

これまでに報告されている疫学研究で得られている相対危険度の大きさは先に述べたように1.2~1.5程度であり、さほど大きな違いはない。このため、DE曝露による肺がんのユニットリスクの見積範囲はほぼDE曝露群の累積曝露濃度をどのように推計するかに関わってくる。これまで述べたようにこの推計には大きな不確実性があり定量的評価は困難であると考えられるが、DE曝露による肺がんのユニットリスクの大きさのおおまかな目安として 10^{-5} ~ 10^{-3} オーダーの範囲を考えることには一定の根拠がある。もちろん、この見積には疫学研究の種々の不確実性が関わっており、統計学的推測という観点での信頼区間を与えるものではない。

なお、本試みに使用できる我が国のデータがなく、欧米のデータに頼らざるを得なかったが、欧米でのDE曝露による相対リスクを我が国の状況に適用できるかという点について今後留意が必要である。

6.4.1.3. 動物実験による用量 - 反応評価

動物実験による発がんリスクに対する定量評価へのアプローチは、初期のモデルでは、定量評価に有用なデータが得られる大規模な吸入実験の結果が得られていなかったために、皮膚での発が

ん性や変異原性に基いている。その後、DE吸入実験の成果が報告されるに従い、そのデータに基づいた人への外挿が試みられるようになった。しかし、DE吸入による肺腫瘍の発生はラットに限られていること、DEと等しい濃度での不活性粒子(炭粉、二酸化チタン)の吸入実験では、ラットに対してDEとほぼ同率の肺腫瘍発生が観察されることなどの問題がある。またDEの比較的高濃度曝露による、いわゆる過剰負荷と考えられる状態での動物における肺腫瘍発生率が人への外挿に利用し得るかどうかという議論が始まり、現在まで、吸入実験から人への外挿モデル選択についての確定はされていない。その主な理由は、DEPの発がん機構が粒子と、粒子に含まれる有機成分の複合的な作用であると推察されるものの、その発がん機序に整合性のある低濃度曝露での外挿モデルについて議論が続いているためである。

前述のように動物実験成績に基づいた発がん性定量評価には困難さがあるものの、第5章で詳述したように、WHO(1996)では、動物実験から発がんリスクの定量評価を行っている。この際、2つの外挿モデル、すなわち粒子準拠モデル(直線多段階モデル)と生物学準拠モデルによる評価を行い報告している。この両モデルにより算出されたユニットリスクは、粒子準拠モデルで $1.6 \sim 7.1 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ (4つの主な報告から、幾何平均値 $3.4 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、生物学準拠モデルで $1.65 \times 10^{-5}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Mauderly(1987)のデータから)と実質的にはほぼ等しいものであった。この2つのモデルにおいては量としての肺胞負荷量が用いられ、ラットと人との沈着クリアランスの差について十分に検討されている。なお、生物学準拠モデルについては、WHOの報告書にも記載されているごとく、直線多段階モデル等に代わるにはデータが不十分であるが、動物実験に基づいて定量的評価を行う場合には今後注目すべきモデルである。

当検討会では、動物実験のデータからDEPによる発がんリスクの定量的評価に関して、前述したように、ラットのみには肺腫瘍の発生が確認されないこと、曝露量が実際の人曝露量よりはるかに多い量で肺腫瘍の発生が起こり、その発がんが粒子の過剰負荷によって引き起こされているのではないかと疑問が残る等の観点から、動物実験のデータからDEPの発がんリスクを人に外挿することは困難であると考えた。

6.4.2. 非発がん影響に関する用量 - 反応評価

6.4.2.1. 疫学研究による用量 - 反応評価

人への実験的負荷研究、および職業上のDEへの急性ないし慢性曝露では眼、喉、気管支などへの粘膜刺激症状、頭痛などの神経生理学的症状の訴えおよび臭い知覚が示されており、多くの場合これらの作業環境中の粒子状物質濃度は約 $100\mu\text{g}/\text{m}^3 \sim$ 数千 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であると報告されている。しかしながら、いずれの報告でも曝露評価が不十分であり、これによってDEの非発がん影響を定量的に評価することは困難である。国際機関等におけるDEの健康リスクの定量的評価に関する報告においても、非発がん影響については疫学データは用いられていない。また、我が国およびヨーロッパ諸国において、道路沿道住民の呼吸器症状、喘息、呼吸機能等に関する多くの研究が報告されており、一部の報告ではSPMやPM₁₀等の粒子状物質、あるいは窒素酸化物の環境濃度と健康指標との関連に傾向性を示しているものもある。これらの知見はDEを含む自動車排出ガスを主体とした都市大

とした都市大気汚染の健康影響を示唆するものと考えられる。しかしながら、これらの多くの報告ではSPM, PM₁₀, PM_{2.5}, 黒煙等で表されている粒子濃度に対するDEPの寄与や濃度の相関などのデータが不足している。

したがって、DEないしDEPに関する用量 - 反応関係を確立するためには、比較対象となっている地域人口集団における健康影響指標の差異が一貫性を持って示されており、かつ十分な曝露評価のもとにその差異と対応してDEないしDEPの曝露レベルに差があり、さらにDE以外の汚染物質では影響指標の差異を十分に説明できないことを示す必要がある。DEの健康リスク評価に資する疫学データを得るためには、適切な研究デザイン、特に適切な曝露評価のもとで、DE以外の環境因子をも包含した疫学研究を実施すべきである。

6.4.2.2. 動物実験による用量 - 反応評価

定量的評価を行うには、影響の観察に用いた曝露濃度の数、1群の曝露匹数、多種、多系統での検討が行われていることなどが評価の信頼性を増す。特に曝露濃度は、対照群以外に3濃度以上あることが望ましいが、本報告においては、2濃度以上で行われ吸入曝露実験の結果について検討した。動物実験のデータからは無毒性量(NOEL),最小毒性量(LOEL)などが求められるが、本報告では用量(濃度) - 反応関係や個体差を考慮して数学的に求めるBenchmark-Dose (Concentration) (基準量(濃度):BMD(BMC))を同時に求め、この値による評価を行った。主な結果は以下の通りである。

OA感作後OA吸入により惹起させるアレルギー性喘息様病態に及ぼす12週間のDE曝露の影響では、Miyabaraら(1998)によるアセチルコリンに対する反応性、肺胞中への好中球の浸潤、気道への好酸球、マスト細胞の浸潤、粘液産生細胞の増生のBMCはそれぞれ95, 19, 381, 1,310, 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、34週間DE曝露の影響では気道粘膜下への好酸球浸潤数、粘液産生細胞の増生、リンパ球の浸潤、気道上皮の肥大ならびに無線毛上皮の増殖におけるBMCは、それぞれ142, 131, 83, 73, 79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(詳細は4.1.2.2.1参照)。

OAの繰り返し点鼻投与により惹起されるアレルギー性鼻炎様病態におよぼす5週間DE曝露の影響では、DEP濃度に依存して増悪することが観察された。Kobayashiら(2000)によると、DEにモルモットを曝露した場合の3, 4, 5, 6回目の抗原投与によるくしゃみ回数増加のBMCはそれぞれ98, 13, 40, 102 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、鼻汁量増加のBMCはそれぞれ50, 39, 13, 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(詳細は4.1.2.2.1参照)。

これらの値を人へ外挿する場合は、現状では不確実性が大きい。したがって本報告では、BMCが比較的低い濃度であることが見いだされた指標について、ヒトにおける疾病発症との関連を検討するため、呼吸器疾患の発症機構において重要な因子の変動が動物実験においても見いだされているかどうかを検討するととどめた。この結果、ディーゼル排気は喘息や鼻アレルギーといったアレルギー関連疾患を、一般的な浮遊粒子状物質の大気中濃度に見られるような比較的低い濃度(BMCが約10~20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)で増悪する可能性が示唆されたが、この値を直接人に外挿するためには、未だ解決されていない多くの問題があることに留意すべきである。

6.5. 曝露評価

6.5.1. 環境大気中での DE の挙動

DEPには、直接、粒子として排出されたものの他にガス状物質から粒子化した、無機、有機のエアロゾルが存在するため、ガス成分も含めたDE全体の大気中での挙動を考える必要がある。

DEは粒子と100種類以上の化学物質を含む気体の複雑な混合物であり、多くの有機物が粒子状や気体として存在する。粒子はECを核とした平均空気力学的粒径(D_p)が $0.2\mu\text{m}$ 程度の微小なものである。DEPに含まれる有機物は一般に粒子濃度の10～30%程度を占め、種々のタイプのPAHsを含んでいる。また、気体には SO_2 、 NO_x 、ベンゼン、エチレン、トルエン、アルデヒド、オレフィン、低分子PAHsなどの無機及び有機成分が含まれる。気体及び粒子に含まれる有機成分は大気中で日射、OHラジカル、窒素酸化物などとの共存下で複雑に反応して変化する。また、微小な粒子は大気中での滞留時間が数日程度と気体成分と比較してかなり長い。大気中でDEの物理的・化学的特性がどのように変化するかを把握することは曝露やリスクの評価を行う上で極めて重要であり、その測定方法の開発とともに、燃焼、粒子化、二次生成、及び移流・拡散・反応の過程に関する知見の蓄積が必要である。これらのデータは沿道大気汚染が最も大きく関わる近傍スケールでの汚染物質の挙動を予測評価するモデルをはじめとして、さらに大きな空間を対象とするモデルの構築のためにも有用である。

6.5.2. 大気中濃度の推定

大気中のDEP濃度の推定方法にはレセプターモデルと発生源モデルがある。レセプターモデルではChemical Mass Balance(CMB)法によってモデル化された他の主要発生源粒子の寄与濃度とともに推定される。また、DEPの主成分がECであることに着目して、簡単にECをDEPの代理指標として推定する方法もある。わが国でのCMB法による最近の推定例では、大都市域の自動車排出ガス測定局で $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ から $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、一般環境大気測定局では $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ から $8\mu\text{g}/\text{m}^3$ の推定値が得られている。沿道と非沿道での濃度差は地域によって様々であるが、特に高濃度の沿道地点は非沿道地点と比較して $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上高かった。また、発生源モデルによる年平均濃度のシミュレーションでは、関東地域(埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県)及び関西地域(京都府南部、大阪府、兵庫県南部)における全自動車排出ガス測定局の平均としてそれぞれ $18\mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び $15\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、また同様に一般環境大気測定局では $5.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び $5.7\mu\text{g}/\text{m}^3$ と推定されている。米国ロスアンゼルスやデンバーでのCMB法による推定では、市街地や郊外地域で $1.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ から $3.6\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲に、さらに後背の地域では $1\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下とされる。推定方法、調査の時期や期間などが異なり単純に比較はできないが、日本の大都市域の一般環境における濃度は米国と比較してほぼ同程度の地点が多いが、特に自動車 NO_x ・RM法の特定地域ではさらに高濃度の地点もみられた。

信頼性の高いDEP濃度の推定には、大気浮遊粒子の発生源由来を総合的に解析することが必須である。そのためにはレセプターモデルでは、各種発生源プロファイルの拡充に、また発生源モデルではシミュレーション計算の基礎となる各種発生源の排出係数の最新化に努める必要がある。諸外国

国と比較できる測定例が少なく、今後さらに信頼性の高いデータを蓄積する必要がある。

6.5.3. 人への曝露態様

人への曝露は職業曝露と一般環境における曝露とがある。職業曝露では、地下炭坑労働者、物流産業従事者（運転手、積み替え作業従事者）、修理工などが高曝露である。また、鉄道従事者、バス車庫、消防署なども高曝露になる可能性がある。これらの曝露濃度は広い範囲にあるが、地下炭坑などの特殊な環境では $1,000\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上に達するとされる報告もある。我が国では、バスターミナル、物流センター、空港や港湾施設、有料道路の料金所など、ホットスポットになる可能性の高い地点での調査が必要であろう。

健康影響を決定するのは個人曝露であり、大部分の個人にとっては一般環境における曝露が重要である。個人曝露はECのような代理指標の化学種を使って測定するか、一酸化炭素への曝露評価のために開発されたHAPEM-MS3を利用するなどの曝露推定モデルによって評価される。我が国の現状では、全国にデータの蓄積があるSPMの常時監視データを有効に利用し、一般環境および道路沿道におけるSPM中のDEPの割合から、大気環境中のDEP濃度を推定するのが合理的であろう。さらに、個人の居住地、行動パターンなどの差異を反映した評価モデルの構築とその応用実証を早急に行う必要がある。

6.5.4. 曝露評価における今後の課題

DEPの健康影響が明らかにされるに伴い、今後、住民に対する詳細かつ精度の高い曝露量の評価が求められることが予想される。環境大気中での動態解明、測定法、排出量推定、曝露評価モデルなど、住民に対するDEPによる曝露評価に関する現在の知見は極めて不十分であり、評価に必要な知見の収集が必要である。

我が国の特に都市域の住民に対する曝露評価については、環境大気中のDEP濃度の直接測定が困難である現状では、発生源モデルまたはレセプターモデルによる推計に基づき、曝露モデルの適用により行うことが現実的である。

本検討会における討議と並行して環境省により実施されつつある実測調査によって、曝露モデルの基礎として利用しうる新たなデータが得られたとはいえ、モデル構築に必要な知見は依然として不十分であり、我が国の地域や社会の実態を反映する独自データの集積が強く望まれる。さらに詳細かつ精度の高い曝露評価のために、必要なデータを収集してさらに高度な曝露評価モデルの構築を行い、それらの応用実証が必要である。

6.6. 健康リスクの評価のまとめ

DEへの曝露と発がんリスクに関しては、疫学調査では曝露評価の不十分さは指摘されるものの、特にDE曝露と肺がんとの関連性が、異なる疫学手法による調査に基づいて、多くの国で、また曝露に関連する種々の職業集団で報告され、そのリスクの大きさについても類似した値を示している。さらに膀胱がんについてもDE曝露との関連性を示すいくつかの報告がある。また動物実験ではラットで

でしかDEP曝露によって腫瘍発生が認められないこと、曝露量が過剰負荷のために発がんしているのではないかと問題点は残っているものの、多くの実験施設によって同様の発がんが証明されている。

したがって当検討会では、これまでの知見を総合的に判断して、DEPの人に対する発がん性は強く示唆されていると考える。

そこで、いき値のない発がん性物質として、健康リスクの定量的評価を試みたが、疫学調査および動物実験のいずれのデータも、人に対する発がんリスクを推定するには不十分であると判断した。

しかし、このことは疫学調査の価値を否定するものではなく、不十分と思われるのは曝露評価の面であるので、その点の不確実性を十分念頭におけば、わが国が直面している現在のディーゼル排気ガス問題を考えると、当面の問題への対応の手がかりを提案するため、ある程度のリスクの概算はできると考え、平均相対リスクモデルを用いてリスクの概算を行い、また疫学データを用いて推計された値を検討した。その結果、DEまたはDEPの曝露による生涯過剰発がんのユニットリスクは最も高く見積っても 10^3 オーダーを超えるとは考えられず、また 10^5 オーダーより小さいことはないであろうと推定した。ただしこの値は統計的推測という観点での信頼区間を与えるものではない。

非発がん性の影響に関しては多くの疫学調査が、DEを含む自動車排ガスを主体とした都市大気汚染の健康影響を示唆しているが、粒子濃度に対するDEPの寄与や濃度の相関などのデータが不足しており、定量的評価を行うに至らなかった。

また動物実験からは、比較的低濃度のDEP曝露で、曝露濃度が複数あるデータを用いてベンチマークドーズ法による基準濃度(BMC)により推計を行った。しかし現状ではヒトへの外挿の不確実性が大きいこと、BMCが比較的低い濃度であることが見いだされた指標について、ヒトにおける疾病発症との関連を検討するため、呼吸器疾患の発症機構において重要な因子の変動が動物実験においても見いだされているかどうかを検討するととどめた。この結果、ディーゼル排気は喘息や鼻アレルギーといったアレルギー関連疾患を一般的な浮遊粒子状物質の大気中濃度に見られるような比較的低い濃度(BMCが約 $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{m}^3$)で増悪する可能性が示唆された(詳細は4.1.2.2.1参照)が、この値を直接人に外挿するためには、未だ解決されていない多くの問題があることに留意すべきである。なお、本領域で採用されたデータはすべて我が国研究者によるものであり、今後の発展を期待したい。

曝露評価においては、推定方法や調査の時期などが異なり単純に比較はできないが、最近の調査結果による日本の大都市域の一般環境における濃度は米国と比較してほぼ同程度の地点が多いが、特に自動車 NO_x ・PM法の特定地域ではさらに高濃度の地点もみられた。ただし、ECをはじめとするDEP成分の測定法の相違において諸外国と比較できる測定例が少なく、今後さらにデータを蓄積する必要がある。

6.7. 調査研究の今後の課題

疫学データからの健康リスクの概算は、わが国が初めて推計したものであるが、これまで重ねて述べてきたように、多くの不確実性のもとに評価せざるを得なかった。今後これらの健康リスクの定量的

評価を行う上での不確実性を可及的速やかに少なくする努力が求められるが、そのための「調査研究の今後の課題」を列挙すると以下のようなものである。なお、その実施が必ずしも容易でないものも含むが、鋭意努力を望みたい。

- ・DE曝露をつける職業集団に対する適切な曝露評価法を組み入れた疫学調査を実施すること
- ・道路沿道住民および対照地域住民の疫学調査を、特に曝露評価を充実させて行うこと
- ・動物吸入実験における過剰負荷(overload exposure)の問題を解決すること
- ・動物吸入実験において、呼吸器系疾患のみでなく、循環系への影響、内分泌攪乱作用にも焦点をあてた知見を充実させること
- ・DEPの曝露評価を行うための測定法を確立し、一般住民の平均的な曝露濃度の評価を充実させるとともに、DEPの成分分析、シミュレーションモデルの充実をはかること(6.5.4.を参照)

今後はさらに上記のような調査研究を推進し議論された問題点を検討しつつ、我が国におけるDEPの健康リスクの定量評価が行えるような新たな知見が得られた場合は速やかに検討を行うべきである。