

### 1) PM<sub>2.5</sub>濃度と気管支喘息児（入院児）のピークフロー値との関連性解析

長期入院治療中の気管支喘息患児を対象に、毎日午前7時と午後7時に病院内でスパイロメータを用いてピークフロー値を測定し、統計モデルを用いて（気温等の影響を調整）、ピークフロー値測定前のPM<sub>2.5</sub>単位濃度増加当たりのピークフロー値変化量を推計し、大気中PM<sub>2.5</sub>濃度とピークフロー値との関連性について検討した。

### 2) 粒子状物質濃度と喘息患児（通院児）のピークフロー値との関連性解析

病院の治療を受け水泳教室に通う喘息患児を対象に、毎日起床時と就寝前の1日2回、スパイロメータを用いてピークフロー値を自己測定し、統計モデルを用いて（気温等の影響を調整）、ピークフロー値測定前のSPM（PM<sub>2.5</sub>データがないためSPMで代替）単位濃度増加当たりのピークフロー値変化量を推計し、大気中SPM濃度とピークフロー値との関連性について検討した。

### 3) PM<sub>2.5</sub>濃度と小学生のピークフロー値及び1秒量との関連性解析

2小学校の4, 5年生を対象に、毎日起床時と就寝前の1日2回、電子式ピークフローメータを用いてピークフロー値及び1秒量の自己測定を実施し、統計モデルを用いて（気温等の影響を調整）、ピークフロー値測定前のPM<sub>2.5</sub>単位濃度増加当たりのピークフロー値変化量を推計し、大気中PM<sub>2.5</sub>濃度とピークフロー値との関連性について検討した。

## ③循環器系症状との関連性に関する検討

### 1) 粒子状物質濃度と埋め込み型除細動器による治療の発生との関連性解析

協力が得られた病院において埋め込み型除細動器により心室性不整脈の治療を受けている患者を対象に、除細動器に記録された心室性不整脈の治療記録を専門医により心室頻拍と心室細動に分類し、統計モデルを用いて（気温等の影響を調整）、SPM（PM<sub>2.5</sub>データがないためSPMで代替）単位濃度増加当たりの除細動器による心室性不整脈の治療発生リスクのオッズ比を推計し、大気中SPM濃度と除細動器による心室性不整脈の治療発生との関連性について検討した。

## (3) 長期影響調査

大気中PM<sub>2.5</sub>への長期的な曝露と呼吸器症状との関連性について検討するため、全国から大気汚染度の異なる7地域を選定し、各地域における平成13年10月から平成14年9月までの3歳児健康診査対象児全員とその保護者（父母）を対象に、関係自治体の協力を得て、呼吸器症状に関する質問票を用いた計5年間の追跡調査（子供は毎年、保護者は隔年）を実施した。

ベースライン調査における有症状況の断面解析、調査年毎の有症状況の繰り返し調査に基づく解析及び追跡期間中の発症に基づく解析を行い、大気中PM<sub>2.5</sub>濃度との関連性について検討した。

## 3. 調査結果

### (1) PM<sub>2.5</sub>個人曝露調査

7地域における家屋内外及び常時測定地点における測定により、地域内の一測定地点

における測定濃度を地域住民の住宅屋外の環境濃度と考えることはほぼ妥当であると考えられた。各家屋の屋外濃度と屋内濃度の関係は、家屋によっては家屋内外の濃度の相関が弱いケースもあるものの、強い相関を示す例も多く、平均濃度で検討する場合には屋内濃度を屋外濃度とほぼ同じ濃度とみなすことができることが分かった。

ただし、沿道の住宅など屋外濃度が比較的高濃度になる場合や、気象条件で屋外濃度が上昇する場合は屋内濃度が屋外より低濃度になる傾向が認められたため、曝露評価に詳細な検討が必要な場合は、家屋の沿道との位置関係や気象条件の考慮の検討が必要になる。

今回の個人曝露調査対象者層は多くが常勤の職に就かない主婦であり、対象者数も限定されているため、結果の一般化には注意を要するが、個人曝露濃度は概ね屋内濃度と一致しており、平均濃度の場合、屋内濃度と屋外濃度はほぼ同じ濃度とみなすことができることを踏まえれば、対象地域内で生活する者の曝露評価において地域を代表する環境濃度を指標とする評価は妥当であると考えられた。

## (2) 短期影響調査

### ① 日死亡との関連性に関する検討

日死亡とPM<sub>2.5</sub>日平均濃度との関連性について、全国20地域のH14年からH16年まで3年間の人口動態死亡統計と大気汚染濃度測定データに基づき、解析モデルとして国際的に同種の疫学研究の多くで用いられているGAMを適用して検討を行った結果、推計には多くの不確実性があるものの、以下のような結論を得た。

- ・PM<sub>2.5</sub>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、呼吸器疾患で統計的に有意な上昇がみられるものがあったが、循環器疾患については全死亡や呼吸器疾患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的に有意な上昇がみられた。また、政令都市9地域のみでの統合値においても統計的に有意な上昇がみられるものがあった。
- ・他の解析モデルを適用した場合、共存大気汚染物質を含めた場合、属性（性、年齢及び死亡場所）によって分類して解析した場合などで、推計リスクの大きさや統計的な有意性は多少変化した。全体としての傾向に大きな差異はみられなかった。

### ② 呼吸器系症状との関連性に関する検討

#### ○呼吸器系に関する受診との関連性

##### 1) PM<sub>2.5</sub>濃度と喘息による夜間急病診療所の受診との関連性解析

夜間急病診療所に受診した患者を対象とした検討では、PM<sub>2.5</sub>濃度と喘息による受診との間に一貫した関連性が認められなかった。

#### ○呼吸機能との関連性

##### 1) PM<sub>2.5</sub>濃度と気管支喘息児（入院児）のピークフロー値との関連性解析

午後4時以降の大気中PM<sub>2.5</sub>濃度の上昇と当日午後7時及び翌朝午前7時のピークフロー値の低下との関連性が示され、他の汚染物質を考慮しても、午前7時のピークフロー値は前日午後9時から当日午前2時までの大気中PM<sub>2.5</sub>濃度との関連性が有意であった。

## 2) 粒子状物質濃度と喘息患児（通院児）のピークフロー値との関連性解析

喘息患児のピークフロー値が大気中SPM濃度の3時間平均値と関連しており、SPM濃度が高いと、その後測定したピークフロー値が有意に低いことが示された。この関連性は温暖期の起床時においてのみ認められ、温暖期の就寝時や寒冷期の起床時及び就寝時では一貫した有意な関連性は認められなかった。

## 3) PM<sub>2.5</sub>濃度と小学生のピークフロー値及び1秒量との関連性解析

小学生の夜間の肺機能値については、測定前の一部の時間帯におけるPM<sub>2.5</sub>濃度が高いとピークフロー値及び1秒量が低下するという有意な関連性がみられ、日中における大気中粒子状物質濃度の増加と当日夜の小学生の肺機能の低下との関連がみられた。しかし、有意な関連性が見出されたのは一部の時間帯についてのみであり、必ずしも一貫した影響を認めることはできなかった。

### ③循環器系症状との関連性に関する検討

#### 1) 粒子状物質濃度と埋め込み型除細動器による治療の発生との関連性解析

埋め込み型除細動器により心室性不整脈の治療を受けている対象集団において、SPMと除細動器による心室性不整脈の治療との発生との関連性は認められなかった。

#### <まとめ>

死亡の指標については、解析モデルとして国際的に用いられているGAMを適用して検討を行った結果、PM<sub>2.5</sub>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、呼吸器疾患で統計的に有意な上昇がみられるものがあった。

地域単独の解析においても、東京都23区など一部地域において、統計的に有意な上昇がみられる場合があった。また、政令都市のみの統合値においても統計的に有意な上昇がみられる場合があった。

異なる解析モデルを用いた場合、共存大気汚染物質を含めた場合、もしくは性、年齢、死亡場所によって分類して解析した場合などで推計リスクの大きさや統計的な有意性は変化したが、全体としての傾向に大きな差異はみられなかった。

これらの結果は諸外国における大気中微小粒子状物質と日死亡との関連性を示す多数の疫学的知見を概ね支持するものであった。しかしながら、推計された死亡リスクが米国における推計値と比較してやや低い傾向があり、特に循環器系疾患による死亡リスクの大きさが異なる可能性が示唆された。

死亡以外の短期影響指標のうち、地域内の夜間の急病時の初期診療を実施している夜間急病診療所において実施した喘息による受診数とPM<sub>2.5</sub>濃度との関連性に関する検討結果では、両者間に安定的な関連性は認められなかった。この結果については、本調査の対象が市の急病診療所に受診した者に限定され、診療時間帯も限られること等様々な制約の下で検討を行ったことにも留意する必要がある。

長期入院治療中の喘息児、水泳教室に通う喘息児及び一般の小学生という異なる条件下の3つの集団を対象としたピークフロー値に関する調査においては、数時間前の大気中PM<sub>2.5</sub>濃度もしくはSPM濃度の上昇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。この関連性は他の共存大気汚染物質を考慮してもみられるものがあった。一方、有意な関連性がみられたのは一部の時間帯のみである場合や、特定の季節においてのみである場合など、関連性の程度や関連性がみられた状況は必ずしも一致していなかった。

推計された単位濃度当たりのピークフロー値低下量については水泳教室に通う喘息児、入院喘息児及び一般小学生との間で大きな差はみられなかった。諸外国における喘息児を対象とした同種の検討においても推計されたピークフロー値の変化量には調査間で大きな差があり、影響の程度は種々の条件で変動するものと考えられた。今回のこれらの結果は、欧米等の研究で示されているPM<sub>2.5</sub>と喘息患者における肺機能との関連性とほぼ一致したものであった。

埋め込み型除細動器により心室性不整脈の治療を受けている集団において、SPM濃度と除細動器による心室性不整脈の治療の発生との関連性は認められなかった。本調査は、調査当時、当該調査地域のPM<sub>2.5</sub>濃度データを収集することができず代替としてSPM濃度を用いたが、今後はPM<sub>2.5</sub>濃度との関連性についてもより詳細に検討する必要がある。

以上のように、PM<sub>2.5</sub>への曝露による短期影響については、本検討で取り上げた呼吸器系の死亡やその他の健康影響指標ではPM<sub>2.5</sub>濃度との関連性が認められるものがあり、得られた結果は、従来の諸外国での疫学的知見とほぼ整合する結果であった。

一方、循環器系死亡との関連性については、米国における知見とやや異なるとみられる結果となり、疾患別に見ると循環器系全体の結果と異なる傾向を示すものも見られ、循環器系への影響特性に関する更なる検討の必要性が示唆された。また、死亡以外の循環器系指標に関する検討は、今回は埋め込み型除細動器により心室性不整脈の治療を受けている集団を対象としたものに限られたものであり、今後は諸外国において取り上げられているその他の循環器系の影響指標についても広範囲に検討を進める必要がある。

### (3) 長期影響調査

PM<sub>2.5</sub>濃度が3歳から7歳にいたる子供の呼吸器症状等の有症状況及び喘息様症状の発症と関連していることを示す疫学的知見は得られなかった。子供においてPM<sub>2.5</sub>濃度と呼吸器症状等との関連性がみられなかったことは、調査実施上の制約から対象地域が限られていたために共存大気汚染物質による影響を解析上十分に調整できていない可能性や、調査対象地域内のPM<sub>2.5</sub>濃度分布の大きさに比べて地域間のPM<sub>2.5</sub>濃度差が小さかったこと、潜在的な交絡因子の影響など、PM<sub>2.5</sub>への曝露による影響を検討する上でいくつか重要な問題点を考慮しなければならない。

一方、保護者における持続性の咳や痰症状の有症状況にPM<sub>2.5</sub>をはじめとした大気汚染物質への曝露が関連している可能性が示唆された。この保護者における結果はベースライン調査のみならず3回の繰り返し調査の結果においてもみられたものである。保護者においてPM<sub>2.5</sub>濃度と持続性の咳や痰症状の有症状況との間に関連性がみられたことは、PM<sub>2.5</sub>への曝露が呼吸器系への影響を及ぼしている可能性を示唆するものであるが、その影響がPM<sub>2.5</sub>単独のものであるか、PM<sub>2.5</sub>と相関する共存汚染物質による見かけのものであるか、もしくはPM<sub>2.5</sub>とこれらの共存汚染物質の複合的影響であるかなど不明な点が多い。また、断面調査ないしその繰り返し調査であるという制約などから、PM<sub>2.5</sub>の真の影響を示した結果であるか否かの判断は慎重にしなければならない。

## 毒性評価ワーキンググループ検討結果報告 (概要)

### 1. 調査目的

わが国における微小粒子状物質に関する毒性学的知見を得るため、諸外国の疫学研究で報告されているPM<sub>2.5</sub>曝露に対する高感受性群（心肺疾患の患者、高齢）に着目し、高感受性要因を持つ動物等への現実大気中PM<sub>2.5</sub>の短期間曝露を実施し、呼吸器系及び循環器系への影響について検討した。

### 2. 調査項目

#### (1) 大気中微小粒子状物質抽出物（PM<sub>2.5</sub>抽出物）を用いたPM<sub>2.5</sub>による呼吸器系及び循環器系への影響に関する調査研究（第1期研究）

第1期では、CAPs曝露システムが製作・稼動される前段階の予備的研究として、PM<sub>2.5</sub>が呼吸器系及び循環器系に及ぼす影響や機構の検討に資することを目的とし、平成11年度から15年度にかけて、サンプラ等を用いて捕集された大気中微小粒子状物質の有機溶媒抽出成分（PM<sub>2.5</sub>抽出物）及びDEPの有機溶媒抽出成分（DEP抽出物）等を用いて、動物への気管内投与実験や細胞実験を行った。

#### ①細胞を使ったPM<sub>2.5</sub>抽出物の影響に関する研究

##### 1) ラットの血管内皮微小環境に及ぼす影響に関する研究

PM<sub>2.5</sub>抽出物の有機成分が内皮細胞や内皮細胞を取り巻く微小環境に影響を及ぼすのかについて明らかにすることを目的とし、培養実験系を用いた実験を実施した。

#### ②PM<sub>2.5</sub>抽出物の気管内投与が呼吸器系及び循環器系に及ぼす影響に関する研究

##### 1) 細菌毒素に関連する肺傷害に与える影響

正常雄性マウス（6週齢）を用いて、PM<sub>2.5</sub>抽出物及びDEP抽出物等が細菌毒素による肺傷害を増悪するか否かについて検討するとともに、炎症性サイトカインとケモカインの局所発現、細菌毒素受容体の発現や抗炎症性サイトカインに及ぼす影響について遺伝子発現のレベルで検討し肺傷害に及ぼす影響機構について検討した。

##### 2) 心不全マウス及びラットの循環機能に及ぼす影響

心筋傷害モデルの一種であるドキシソルビシン（アドレアマイシン）及びイソプロテレノールをラット及びマウスに投与して心機能異常モデル（心不全マウス及びラット）を作製し、PM<sub>2.5</sub>抽出物及びDEP抽出物の気管内投与実験等を行い、心電図及び血圧に及ぼす影響について検討した。

##### 3) 若齢、高齢及び心肺疾患ラットの循環機能及び肺組織に及ぼす影響

若齢ラット（10～11週齢）、高齢ラット（23～24ヶ月齢）及び食塩感受性高血圧ラットを用いて、PM<sub>2.5</sub>抽出物及びDEP抽出物の気管内投与が呼吸・循環機能に及ぼす影響について検討した。