

粒子状物質の健康影響に関する文献調査の概要について（疫学）

大気中粒子状物質については種々の測定法によって、またいくつかの異なる粒径に関する測定が行われている。過去に米国等で環境基準として採用されていた TSP や欧州において採用されていた BS による粒子状物質濃度とその健康影響との関連性について検討した疫学知見がある。また、大気中粒子状物質の代替指標として、視程測定法である COH に基づいた知見も見受けられる。一方、近年増加した大気中粒子状物質の健康影響に関する疫学知見の多くは PM₁₀、PM_{2.5}、そして PM_{10-2.5} によるものである。これは米国における環境基準設定の動向と密接に関係している。さらに、粒子中の成分に注目した検討結果も報告されている。本まとめにおいては、近年の疫学知見の主要な部分を占める PM₁₀、PM_{2.5}、PM_{10-2.5} および我が国における SPM に関する知見を含めて、並びに粒子成分に関する知見を中心として整理することとする。

また、個々の知見については職業上の曝露に関するものは除いて一般環境における曝露に関するものに限ることとし、共存汚染物質を含む大気汚染物質の平均濃度と共にその範囲や標準偏差等の濃度の変動幅の両者に関する記載が明確なもの、アウトカムの定義、測定（検査）方法・評価方法が明確に記載されているもの、曝露とアウトカムの関連性については交絡因子等の調整など、解析方法が適切である文献についてまとめる。

1. 短期影響（死亡）

多くの疫学研究では外因死を除く全ての死因による死亡（全死亡）、循環器系疾患による死亡、呼吸器系疾患による死亡の 3 つの大きな死因分類による死亡との関連性が報告されている。さらに、心筋梗塞、COPD など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。本報告書では約 200 編の文献がレビューされた。これらの報告のうち、複数の都市において短期曝露による死亡への影響を統合的なリスクとして提示した研究がある。その他にも、世界各地の地域における解析結果が報告されている。

短期影響に関する疫学研究においては、採用されている解析手法の妥当性が非常に重要であることから、多くの研究で採用されており、WHO 報告書等で引用されている文献でも採用されている GAM、GLIM、ないしケースクロスオーバー法を用いているものについてまとめる。なお、解析手法として GAM を用いた主要な研究報告では推計にあたっての収束条件を厳しくした再解析が行われている。再解析結果が報告されている研究についてはそれらをまとめとして整理した。

米国で実施された NMMAPS では、90 都市において PM₁₀ の影響に関する時系列的解析が行われ、さらに 20 都市における詳細な解析も実施された。死亡の 1 日前（ラグ）の PM₁₀ 濃度が統合値における最大のリスク推定値を示していた。また調べられた 0、1、2 日ラグにおいて死亡リスク比は 1 よりも大きかった。88 の大都市（90 都市からホノルル及びアンカレッジを除く）における 1 日ラグの PM₁₀ 単位濃度あたりの全死亡の推計リスクは大部分の都市で 1 を越えていた。全体の統合値は 1 日ラグで PM₁₀ 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、全死亡では 0.27% 過剰と推計された。リスク推計値の都市間の不均一性に関して検討されたが、これらの相違点を説明し得る可能性のある因子を特定できなかったと述べている。また、GLIM モデルにより 90 都市データを解析した結果では、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の PM₁₀ の増加あたり、過剰全死亡は 0.21% であった。

米国 10 都市ないし、そのうちの一部の都市についての解析結果が報告されている。PM₁₀（0、1 日ラグ）は全死亡と有意に関連しており、共存汚染物質を加えた場合でも、PM₁₀ に対するリスク推定値は変化しなかった。0～1 日ラグの平均の PM₁₀ 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に

対する死亡増加は総死亡で 0.67%、肺炎では 2.1%、COPD は 1.5%、心血管疾患は 0.8%、心筋梗塞は 0.6%であった。PM₁₀ リスク推定値は、NMMAPS の 90 都市研究からの推定値よりも大きかった。

米国 6 都市におけるデータを GAM によって解析した結果では、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0~1 日ラグの平均) あたりの PM_{2.5} の全死亡リスク推定値 (統合値) は、1.3%であった。PM_{10-2.5} 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0~1 日ラグの平均) あたりの対応する過剰リスク推定値は、0.4%であった。

カナダの 8 都市における解析結果では、統合推定値は 1 日ラグの PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 2.2%で有意であり、PM_{10-2.5} において 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 1.8%、PM₁₀ において 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 2.7%であり、PM₁₀ と PM_{10-2.5} では有意でなかった。

APHEA プロジェクトは、広範囲な地域性を持つヨーロッパ都市についての短期影響に関する共同研究である。これらの都市で測定された粒子状物質指標は同一ではない。APHEA2 において、29 都市中の 10 都市では、直接的な PM₁₀ 測定を使用し、その他 11 都市においては、PM₁₀ 濃度は BS 又は TSP に対する回帰モデルに基づいて評価された。残りの 8 都市では、BS 測定のみが可能であった。PM₁₀ 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加 (0~1 日ラグの平均) に対する全死亡の総合的な変量効果モデル混合推定値は、GAM による推計では 3.0%であったと報告されている。

短期影響の死亡に関する文献の 8 割以上は欧米諸国における報告であるが、中国、韓国をはじめとしてアジア各国の都市など、欧米以外の地域における解析結果についても報告がされている。これらの報告はほとんど PM₁₀ (ないし TSP) であり、PM_{2.5} に関する報告はほとんどない。PM₁₀ に関しては多くの報告で有意な正の関連性を報告している。日本のデータについても SPM と日死亡との間に有意な関連性がみられるとの報告がある。

PM_{2.5} 濃度と日死亡との関連性に関する報告では多くの場合、PM_{2.5} 影響推定値が正であることを示しており、統計的にも有意であった。また、概して呼吸器系による死亡および心血管系による死亡が、総死亡より影響推定値がやや大きかった。

2. 短期影響 (死亡以外)

医療機関への救急受診や入院を健康影響指標として粒子状物質への短期曝露との関連性に関する多くの研究がある。ここでは「短期影響 (死亡)」と同様に、解析手法として GAM、GLIM、ないしケースクロスオーバー法を用いている知見について、多都市研究、ならびに単一都市研究による知見をまとめる。

(1) 受診・入院

粒子状物質曝露と心血管系疾患や呼吸器疾患 (COPD、喘息等) による救急外来受診や入院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。

NMMAPS の複数都市研究では、14 都市で PM₁₀ 濃度と 65 歳以上の心血管疾患による入院との関連性が解析された。PM₁₀ の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの入院の増加率は COPD では 1.56%、心血管疾患では 1.00%、肺炎では 1.23%であったと報告している。また、汚染物質間の相関および汚染物質と気象との相関のレベルが異なっている米国 8 つの郡における解析では、PM₁₀ 濃度の日変化は高齢者の心疾患による入院と関連があったと報告している。カナダの複数の都市において、COH を含む種々の粒子状物質曝露指標と入院との関連性を検討して、いくつかの報告を行っている。これらの報告には粒子状物質の曝露指標と心血管疾患による入院との関連性を示すものがあるが、共存大気汚染物質を含む場合の結果などが必ずしも一貫していなかった。APHEA の一環として欧州の 8 の地域または都市において心血管疾患 (脳卒中、心疾患) による入院との関連性が報告されている。PM₁₀ の

10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの心血管疾患による入院リスクの上昇は全年齢で0.5%、65歳以上に限定すると0.7%であった。また、65歳以上の虚血性心疾患に限定すると0.8%の入院リスクの上昇がみられた。

その他、種々の地域における入院もしくは救急受診との関連性に関する報告がある。PM₁₀曝露と心血管系疾患あるいは呼吸器系疾患による入院あるいは救急受診の関係を報告している多数の単一都市研究が報告されていた。PM_{2.5}との関連性については全体的に呼吸器系疾患による入院あるいは救急受診との関係は正の関係であり、有意であった。個々の疾患分類（閉塞性呼吸器疾患、肺炎、喘息）との関係は、標本数が少ないためか有意である報告と有意でない報告があった。PM_{2.5}と心血管系疾患による入院あるいは救急受診との関係も全体的に正の関係であり、有意であるかそれに近かった。

(2) 症状・機能変化

1) 循環器系の影響

いくつかの研究で、粒子状物質曝露と、不整脈のような心機能の指標の変化、心電図パターンの変化、心拍数あるいは心拍変動などとの関係を報告している。血圧の変化との関連性を検討したものがあつた。また、2-24時間のPM_{2.5}およびPM₁₀濃度とその後の数時間および数日以内に発生する心筋梗塞のリスクの増加との関連性を報告している。C-反応性タンパクおよびフィブリノーゲン濃度の増加のような血液成分あるいはバイオマーカーの増加との関連性を報告しているものがあつた。

これらの研究のうちで、種々の心血管系エンドポイントと短期PM_{2.5}曝露との間に統計的に有意な関係を報告しているものがあつた。

2) 呼吸器系の影響

肺機能と呼吸器症状に対する粒子状物質曝露の影響については多くの研究がある。これらのほとんどは、1回または複数の期間にわたって対象者を調査し、PM₁₀、PM_{2.5}、PM_{10-2.5}等の変動に関して、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に関して、ピークフロー、FEV₁、FVCなどについて毎日、朝、夜の2回測定された。また、咳、痰、呼吸困難、喘鳴、気管支拡張薬の使用など、様々な呼吸器症状に関する項目について調査された。

喘息患者のピークフローとの関連性に関する報告がいくつか行われている。これらの報告ではPM₁₀とPM_{2.5}濃度が増加するとピークフローは減少を示す傾向にあつたが、統計的に有意なものとは有意でないものの両者があつた。喘息患者の呼吸器症状に対するPM₁₀の影響は、肺機能におけるPM₁₀の影響よりもやや一貫性に欠けており、一般的に統計的に有意ではなかつたが、ほとんどの研究では、咳、粘液、呼吸困難、気管支拡張薬の使用の増加を示した。

喘息患者以外におけるピークフローとの関連性に関する研究結果は、喘息患者に関する報告に比べて研究が少ないため一貫性を欠いており、PM₁₀濃度の増加に対してピークフローが減少ではなく増加を示したものもあつた。喘息患者以外の呼吸器症状への影響は喘息患者のものと同様であった。大多数の研究は、PM₁₀濃度が咳、痰などの呼吸器症状を増加させることを示したが、一般に統計的には有意ではなかつた。喘息患者以外におけるPM_{2.5}濃度とピークフローおよび症状との関連性に関する結果はPM₁₀濃度との関連性に関するものと類似していた。

(3) その他の影響

PM の出生前の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 (LBW) や早産、乳幼児死亡率との関連性が検討されている。妊娠中最初の 1 ヶ月や、出産前 6 週間の平均の PM₁₀ の曝露が、早産児のリスクの増加と関係があることが示された。しかし、他の大規模な米国の研究では、妊娠中の PM₁₀ 曝露が低出生体重のリスク増大に関連することを示す結果ではなかった。一方で、チェコの研究では、子宮内成長遅延が妊娠の最初の 1 ヶ月間の PM_{2.5} への曝露と関連があることが示された。

3. 長期影響 (死亡)

前向きコホート研究による対象者の死亡率と居住地の粒子状物質濃度との関連性に関するいくつかの報告がなされている。ハーバード 6 都市研究では米国東部の 6 都市において 14~16 年間追跡して、都市の大気汚染と死亡率の関係を検討している。最初の報告やその後の再解析、また追跡期間を拡大した結果についても報告されている。1982 年に開始された American Cancer Society (ACS) コホートのデータ (米国 151 大都市圏) に基づいて、最初の報告では 7 年間の追跡、その後の報告では最大 16 年間の追跡を行って、死亡率との関連性が報告されている。また、非喫煙集団であるカルフォルニアの Seventh Day Adventist コホート (AHSMOG) について 15 年間の追跡調査が実施されている。米国退役軍人局 (VA) の 32 のクリニックで男性の前向きコホートにおける大規模な死亡分析からの中間統合結果が報告されている。ハーバード 6 都市研究及び AHSMOG 研究は、特に、前向き研究としてデザインされており、大気汚染の長期間影響を評価し、同時の大気汚染測定を取り入れた。ACS 研究も前向き研究であり、調査対象者の参加後ではなく、おおよその参加時に取得した大気汚染データを使用した。拡張した ACS 研究では、より多くの大気汚染データを取り入れており、1960 年代の TSP データ及び近年の微小粒子データが含まれる。VA 研究は、当初、高血圧を有する男性の退役軍人において、高血圧治療の有効性を評価するためにデザインされた。これらの研究の分析対象者数は、6 都市研究で 8,111 名の対象者、ACS 研究では PM_{2.5} に関する解析では 50 都市で 295,223 名の対象者、硫酸塩に関する解析では 151 都市で 552,138 名の対象者、AHSMOG 研究で 6,338 名の対象者、PM_{2.5} に対する VA 研究で 26,000 名の対象者であった。

これらの研究結果を検討すると、ACS 及び 6 都市研究においては統計的に有意な関連性が PM_{2.5} と死亡との間で報告されている。一貫性はないが、通常は正で有意な粒子状物質指標との関連性が AHSMOG 研究で報告されているが、VA 研究では関連性を否定する結果となっていた。

4. 長期影響 (死亡以外)

いくつかの研究で粒子状物質への長期曝露が、肺機能成長量の減少および慢性呼吸器系疾患のリスクの増加と関係があることを示している。

ハーバード 6 都市および 24 都市研究の一部として実施された呼吸器系症状質問票に基づく研究が報告されている。慢性の咳、胸部疾患および気管支炎については、PM_{2.5} と有意な関連性が示された。

カリフォルニア州のコホート調査に基づくいくつかの報告がされている。より初期の段階の横断的分析では、1993 年の南カリフォルニアの 12 のコミュニティにおける呼吸器系症状の有症率に関する研究を行ったが、呼吸器系症状と平均粒子状物質レベルとの間の有意な関連はなかった。また、複数のコミュニティ間で PM₁₀ 濃度が増加した場合、気管支炎のリスクが増加すると報告している。さらに、別の地域に転居した 110 人の子供たちについて、PM₁₀ 濃度が転居前の居住地よりも低い地域に転居した子供は肺機能の発達が向

上し、PM₁₀濃度が転居前の居住地より高い地域へと転居した子供は肺機能の発達に遅れが示されたと報告した。カリフォルニア州南部の10～18歳の児童について肺機能(FEV₁、FVC、MMEF)の発達との関連性を検討した結果では、交絡因子を調整後も、8年間の一秒量の増加と、PM_{2.5}、NO₂、acid vapor、元素状炭素(EC)との間には負の相関が観察されたと報告している。

欧州においても種々の報告がある。オーストリアの8地区で児童の肺機能検査を繰り返して実施した結果では、冬期のPM₁₀濃度はFVCの成長速度と正に関連していたが、気温を調整すると関連は負になり有意でなくなったと報告している。FEV₁およびMEF₂₅₋₇₅の成長速度は夏期のPM₁₀濃度と有意に負の関連がみられ、これは他の汚染物質を考慮してもみられたと報告している。ミュンヘン地域における新生児を対象とした研究では、生後2年以内の感染症を伴わない咳および夜間の咳はPM_{2.5}と関連性があったが、喘鳴、気管支炎、呼吸器系感染症および鼻汁はPM_{2.5}濃度レベルと関連性がみられなかったと報告している。また、TSPに関するものであるが、旧東ドイツの大気汚染濃度の異なる3地域で学童を対象とした2回の調査(1992/93年と1995/96年)では、初回調査に比し2回目の調査の方が大気汚染濃度、粗有症率とも低下しており、気管支炎、中耳炎、感冒等の調整オッズ比は有意に低下したことを報告している。また、は旧東ドイツ4地区および旧西ドイツ2地区の児童を対象に質問票調査を行い、TSP濃度と気管支炎との関連性を報告している。

その他、欧米以外の各地域においても呼吸器症状や肺機能と粒子状物質への長期曝露との関連性を検討した多くの報告がある。我が国では千葉県8地域の小学生の毎年呼吸器症状調査に関する報告があり、SPM濃度については喘息発症率と関連していたが有意ではなかったとしている。

粒子状物質の長期的な曝露による呼吸器系疾患への影響に関する研究については、肺がん、COPD、喘息等に関する症例対照研究やコホート調査に関する報告があるが、数少ない。

粒子状物質の長期的な曝露による循環器系疾患への影響に関する研究も数少ないが、米国における大規模コホート調査のデータを用いた報告がされている。米国のWomen's Health Initiative(WHI)コホート(約65,000名の閉経後女性を平均6年間追跡)に関する心血管疾患の発症との関連性を検討した結果では、PM_{2.5}の10 μ g/m³増加あたりの心血管疾患発症ハザード比は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。同様に心血管疾患死亡のハザード比は1.76、冠動脈疾患死亡のハザード比は2.21であり、冠動脈疾患死亡で最も強い関連が認められた。他の汚染物質を調整してもPM_{2.5}濃度についての関連は弱まらなかったと報告されている。

5. 介入研究等

多数の研究が、粒子状物質指標と死亡等との短期の関連性を報告しているが、大気中粒子状物質の減少が実際に粒子状物質に起因する死亡を減少させるかどうかを検討できる機会はまれである。ユタ渓谷(米国)で製鋼所の一時閉鎖と再開により大きなPM₁₀濃度の変動が観察された期間の呼吸器疾患による入院との関連を検討した報告がある。PM₁₀の24時間値が150 μ g/m³を超えた日があった月には、なかった月と比べ、小児(0～17歳)の入院が約3倍、成人(18歳以上)の入院が約1.4倍に増加した。汚染の著しい冬期同士の比較では、製鋼所が閉鎖していた1986～87年の冬と比べ、1985～86年、1987～88年の冬は小児の入院数が約3倍であり、小児は成人よりも、また気管支炎・喘息は肺炎・胸膜炎よりも関連が明確であったとしている。アイルランド、ダブリン市における石炭販売禁止の影響、香港における低い硫酸含有の重油使用規制の影響についての解析で、介入前後の死亡率の変化を観察した。ダブリンの事例では、粒子状物質濃度(BS)レベルの減少に対する死亡減少を示していた。香港の事例では、SO₂濃度レベルが著しく低下し、SO₂濃度の減少が死

亡減少と平行していたが、PM₁₀濃度は低下しなかったと報告している。

6. 粒子成分と健康影響

種々の粒子成分と死亡に関する短期影響との関連を検討した研究が報告されている。米国 6 都市の解析結果では SO₄²⁻は全死亡と関係していたが、関連性は PM_{2.5}よりも弱かったと報告されている。また、米国のいくつかの地域における解析では SO₄²⁻は死亡と関連していたと報告されている。その他、H⁺、硝酸塩、EC、OC、特定の金属成分との関連性を報告したのもあった。また、粒子成分やガス状大気汚染物質の濃度変動を因子分析等により類型化して、発生源寄与別に死亡との関連性を検討した報告があり、自動車由来因子との関連性を示すものがあった。また、呼吸器系疾患による入院、肺機能や呼吸器症状と SO₄²⁻、H⁺との関連性を報告したのもあった。

長期影響に関する検討では、PM_{2.5}と死亡との関連性を報告した ACS 研究、ハーバード 6 都市研究及び AHSMOG 研究において、SO₄²⁻との関連性も検討された。ACS 研究では概して PM_{2.5}の方が SO₄²⁻よりも強い関連性を示したが、肺癌死亡では SO₄²⁻の方が強く関連していた。ハーバード 6 都市研究では両者が強い関連性を示した。AHSMOG 研究では有意な関係を示さなかった。

ハーバード 6 都市研究では呼吸器症状と硫酸塩との有意な関連が示された。米国およびカナダの 24 地域に拡大した調査では、気管支炎は最も高い粒子酸性度 (H⁺) をもつ地域でより高いことを報告した。微小粒子中硫酸塩も気管支炎の増加と関連していた。肺機能に関する研究では、硫酸塩の子供に対する影響を示すことはできなかった。一方、24 地域の研究では、FEV₁および FVC と酸性粒子との有意な関連性が示された。

7. 粒径と健康影響

死亡に関する短期影響について、微小粒子 (PM_{2.5}) と粗大粒子 (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。いずれの研究でも微小粒子と粗大粒子の両指標間に正の関連性がみられた。いくつかの研究では、PM_{10-2.5}の影響に関するものよりも PM_{2.5}に対して大きなリスク推計値を示していた。ハーバード 6 都市の時系列研究データでは、PM_{2.5}が過剰の全死亡と有意に関連しているが、全都市における PM_{10-2.5}は関連していなかった。Santa Clara 郡の解析結果も同様であった。その他、PM_{10-2.5}に対してよりも更に大きな PM_{2.5}の心血管系死亡との関連性を報告や PM_{2.5}よりも PM_{10-2.5}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り、その他多くの報告では PM_{2.5}と PM_{10-2.5}の重要性に差はみられなかった。

長期影響に関する検討では、ハーバード 6 都市研究において PM_{10-2.5}と死亡との有意な関連性はみられなかったと報告している。また、AMSMOG コホートの男性では PM_{10-2.5}よりも PM_{2.5}の方がより強い関係がみられたと報告している。入院や救急受診と PM_{10-2.5}との関連性を検討した研究がいくつかあり、有意な関連性を報告しているものがある。PM_{10-2.5}と PM_{2.5}および PM₁₀との相対的な関連性の大きさは明確ではなかった。

この他、主に欧州において超微小粒子の個数濃度と日死亡や肺機能、呼吸器症状、循環器系への影響等との関連性を検討し、有意な関連性を報告したものがあつた。