

疫学研究の健康影響に関する知見の整理

1. はじめに

大気汚染による健康影響を把握する調査研究方法としての疫学をその研究実施の動機からみた場合には、大きく二つに分けることができる。一つは 1952 年のロンドンスモッグ事件に代表される大気汚染エピソードと呼ばれる短期的な高濃度事象の発生と引き続き生じたと想定される死亡数の増加のような被害事例における原因の解明ならびに被害実態の定量的把握のための調査研究である。このような場合には、大気汚染物質への曝露と健康影響との関連性は確度の高い仮説として設定されており、大気汚染が単一の原因ではないとしても大きな寄与を持つ要因であることを前提としている。調査研究は因果関係の確認と曝露－影響関係を評価することを目的として実施され、直接的に大気汚染防止に資するデータを提供する。

もう一つは近年の多くの疫学研究に当てはまるものであるが、大気汚染濃度は通常の変動範囲にあるようなレベルであって、適切に計画された、もしくは精密な統計制度によって収集された健康影響と大気汚染濃度のデータによってはじめて、曝露－影響関係の評価が可能となるような疫学研究である。このような場合には、大気汚染は健康影響を引き起こしうる多数の要因のひとつであり、一般的に相対的な寄与はそれほど大きくない。したがって、曝露－影響関係を評価するためには、計画立案、データ収集ならびに解析などの一連の調査研究が適切に実施されていなければならない。

これらいずれの場合においても、疫学研究の最も重要な特徴は、現実の世界における大気汚染物質への曝露とそれに引き続く健康影響の関連性を検討し、評価できることである。一方、このような疫学研究は基本的に観察研究であり、因果関係の推論には多くの制約があり、不確実性が伴う。そのため、疫学知見に基づく大気中粒子状物質の健康影響評価にあたっては、不確実性を十分に考慮して結論を導かなければならない。

大気中粒子状物質の健康影響に関する知見を提供する疫学研究にはいくつかの類型がある。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及びケースクロスオーバー研究、介入研究などである。このうち、時系列研究は一般の疫学研究で用いられることは少なく、大気汚染研究のうちの短期影響研究に特徴的なものである。

生態学的研究 (ecological study) と呼ばれている研究手法では、共変量も含めて曝露指標 (大気汚染物質濃度) と健康影響指標の双方が集団要約値となっている。例えば、多数の地域の大気汚染物質平均濃度と人口動態統計の二次資料に基づく死亡率との相関について統計解析を行うような地域相関研究とよばれるものがある。また、一つの地域において大気汚染濃度と死亡率等との経年変化の関係を解析する研究もある。曝露－影響関係を評価する上で生態学的研究には大きな制約がある。生態学研究では分析には個人データは使用されていない。そのため、交絡因子の調整が困難であることなど、結果に偏りが生じやすいと考えられている。種々の集団単位に要約された曝露と健康指標との関係は、個人レベルでの曝露と健康影響との関係を反映していない場合がある。大気汚染による健康影響に関する疫学研究の場合には、共変量や健康影響指標については個人レベルのデータに基づくものの、その曝露評価の困難さから大気汚染物質への曝露について地域の濃度平均値を用いるなど集団要約値である場合がほとんどである。その意味で、半生態学的研究 (semi-ecological study) と呼ばれること

がある。これは以下に示す全ての種類の研究に当てはまることである。したがって、大気汚染疫学研究では他の疫学研究にも増して曝露評価の妥当性と不確実性に関わる諸問題が、疫学知見の評価に当たって重要となっている。

時系列研究は大気汚染物質濃度の時間変動（多くの場合、日変動）が死亡やその他の健康指標に与える影響を検討するものである。ある特定の地域集団における健康指標に関する日単位のデータと、同日または先行する何日前かの大気汚染物質の日単位のデータおよびその他の時間変動因子（気温など）との関連性を何らかの統計モデルを用いて解析する。統計制度の整った国・地域では死亡データ等が入手できることが多く、また大気汚染モニタリングも公的に実施されている場合が多い。近年の大気汚染物質の短期的曝露の健康影響に関する研究の多くはこのタイプの研究である。統計モデルとしては気象因子などの共変量の調整に関する自由度の大きい一般化加法モデル（Generalized Additive Model, GAM）が最もよく用いられており、標準的な解析手法となっている。時系列研究では対象地域における交絡因子の分布が対象期間を通して変化しない場合には、喫煙のような潜在的な交絡因子を考慮する必要がなく、統計資料など既存データを用いて大規模な人口集団に関する短期影響の検討が可能であることなどが大きな長所となっている。

パネル研究はある属性を持った集団を対象として、比較的短い期間に対象者各自の症状や機能などの健康影響を継続的に繰り返し測定し、大気汚染との関係を時系列的に解析するものである。喘息などの疾患を持った集団、子供や高齢者など高感受性群と考えられる集団に対する短期影響を検討することができる。パネル研究では対象者数が限定されることも多いため、個人単位で曝露量が得られる場合もある。解析手法として、後述するケースクロスオーバー法を用いることもある。

コホート研究は、健康影響指標および個人の共変量や危険因子などを長期にわたって観測する。大気汚染の健康影響に関するコホート研究では、大気汚染の程度の異なる複数の地域に居住する人々を対象として、大気汚染物質への長期の平均的な曝露と健康影響指標（死亡や疾病の発症など）との関連性を検討する。コホート研究は、性、年齢、喫煙、職業などの潜在的交絡因子や修飾因子に関するデータを個人レベルで得て、その影響を考慮した解析、推定を行うことができる点で、他の疫学研究手法よりも優れていると考えられている。また、時系列研究のような短期影響研究では把握できない、すなわち大気汚染物質への曝露の短期的変動と関係しない、長期的な曝露による死亡や疾病発症をコホート研究では把握することができるという意味で、大気汚染の公衆衛生上の影響の大きさを推定できる。しかしながら、他の大気汚染研究と同様にコホート研究においても居住する地域の平均濃度を曝露の代替指標とすることが多い。そのため、ひとつの曝露量が与えられている地域内においてその代表性やひとつの曝露量で代表することによる誤差の問題が発生しうる。

ケースコントロール研究（症例対照研究）は、健康事象が発生した後に過去に遡って大気汚染への曝露や関連要因との関係を検討するものである。ある疾患に罹患している症例、もしくは死亡したケース（症例）とそうでないコントロール（対照）を選び、過去の曝露に関するデータとの関連性を解析する。大気汚染研究の場合には、過去に遡って大気汚染への曝露を推計することが困難であることが多いことなどから、研究例は少ない。

ケースクロスオーバー法は、短期曝露の直後に発生すると考えられる急性の健康事象の発生の研究に適している。この手法はケースコントロール研究の一種の変法であり、同一個人の健康事象の発生直前の曝露と健康事象の発生のない異なる期間の曝露とを比較する。このような比較は、曝露も交絡

因子も時間経過に沿って系統的には変化していないという仮定に依存している。逆に、曝露に時間的傾向が存在する場合にはバイアスが存在する可能性がある。同一人物における比較を行うために、個人内で時間的に変化しない特性は曝露－影響関係に作用せず、交絡とならないという利点がある。

介入研究や自然の実験とよばれる研究は、大気汚染と人間集団における健康影響との潜在的な因果関係を評価する上で、有効な手法である。大気汚染の問題では曝露群と非曝露群を無作為に割り当てることはできないが、大気汚染物質の減少へとつながる積極的介入の効果が、人口集団の疾病率や死亡率などの健康影響指標の変化と関係するか否かは検討できる。大気汚染防止対策の効果として大気汚染濃度が短期間に急激に低減したような状況では、他の要因による交絡の影響などが少ないことが期待される。そのため、因果推論における重要な知見となりうる。しかしながら、大気汚染防止対策効果は徐々に現れるような場合も多く、大気汚染の疫学研究において介入研究ないし自然の実験に分類されるものは非常に少ない。

この他、大気汚染の健康影響に関する疫学研究で用いられてきたものに横断研究（断面研究）がある。横断研究では、異なる集団（多くは地域集団）における大気中粒子状物質への長期曝露による影響を一時点で比較する。これは、同程度の曝露が長期間継続していることを仮定して、それによって引き起こされた慢性影響を把握するためである。健康影響指標および交絡因子や修飾因子等の共変量は個人レベルで測定されるという点で、地域相関研究とは異なっている。一方、横断研究では曝露と影響との時間的な関係の評価が困難であるという弱点を持っている。

以下では、上述したさまざまなタイプの疫学研究によって得られた、大気中粒子状物質への曝露に伴って生じたと想定される健康影響に関する知見について評価を行っている。大気中粒子状物質はその粒径によっていくつかに分類されている。国際的に最も多く測定対象となっている PM₁₀、微小粒子を代表する PM_{2.5}、粗大粒子のうちの吸入性粒子を代表する PM_{10-2.5}、さらに我が国で環境基準が設定されている SPM などである。その他、種々の測定法に依存した形の大気中粒子状物質の指標が存在するが、本章では、本検討会で微小粒子状物質の健康影響評価を行うことを目的としていることから、微小粒子の曝露に関する影響との関連性が検討されている PM_{2.5} を主な検討対象としたが、微小粒子と粗大粒子の影響の違いを比較する上で PM₁₀、PM_{10-2.5} 及び我が国の環境基準である SPM、それぞれについても、PM_{2.5} と比較する観点から検討対象とする。健康影響には数時間から数日程度までの曝露によって生ずると考えられる短期曝露影響と 1 年からそれ以上の長期間の曝露によって生ずると考えられる長期曝露影響があり、両者について、死亡やその他の疾病、各種の症状や機能変化などの種々のエンドポイントについて項目別に検討を加えるとともに、大気中粒子状物質への曝露と健康影響との関連性に関する総合的評価を提示している。ここで検討されている疫学知見は体系的な文献レビューによってまとめられた、主として諸外国における疫学知見、ならびに環境省が実施して、先ほど取りまとめられた微小粒子状物質曝露影響調査の結果を中心とした我が国における知見を含んでいる。

なお、以下の各項において、粒子状物質に限らず大気汚染物質の健康影響の大きさを示す場合に、大気汚染物質の単位濃度当たりの相対リスク（ないしリスクの増分）という表現をしばしば用いている。近年の多くの疫学知見ではこの表現が採用されているが、これは濃度－影響関係が対数をとったスケールで相加的であり、かつ線形であることを仮定したものである。しかしながら、必ずしもその仮定が実証されたものとして用いられているわけではない。このような表現を用いることによって、

死亡、入院等の健康影響指標と関連する大気汚染以外の種々の要因が調査研究間で異なっても、それらを共変量として調整することで、大気汚染の影響を比較することができるという利点が重視されている。また、この表現では、検討する大気汚染物質の濃度－反応関係に閾値が存在しないことを暗黙に前提としているが、これについても大気汚染物質の閾値がないことが確認された上で用いられているものではない。閾値を含め、濃度－反応関係に関わる問題については疫学研究の評価に関連する影響要因およびまとめでさらに詳しく論じる。

2. 短期曝露影響

2.1. 死亡

粒子状物質による短期影響（死亡）に関しては、時系列研究に分類される多くの研究で、粒子状物質と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との関連性が報告されている。さらに、心筋梗塞、COPD（慢性閉塞性肺疾患）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。200 編を超える文献のうち、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り、また欧米だけでなく、世界各地の地域における解析結果も報告されている。主要な報告に示された結果を要約すると以下のとおりである。

PM_{2.5} に関しては、米国 6 都市における解析結果(Klemm and Mason, 2003)では、PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （当日および前日平均）あたりの全死亡の過剰リスク推定値（統合値）は、3.0%であり、カナダの 8 都市における解析結果(Burnett and Goldberg, 2003)では、全死亡に関するリスク推定値（1 日ラグ）は PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 2.2%であった。また、日本国内の知見に関して、微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)において、20 地域で行われた研究では、PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりのリスクはラグ 0 日では全死亡 0.5%、呼吸器系疾患-0.2%、循環器系疾患 0.2%でいずれも有意ではなかったが、ラグ 0～5 日の多くでリスク比は 1 を超えており、呼吸器系疾患の 3 日ラグで PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり 2.5%と有意な増加が見られた。また、SPM 濃度については全死亡、呼吸器系疾患及び循環器系疾患とも PM_{2.5} の場合と類似した結果であったが、単位濃度当たりのリスク推定値についてはおおむね PM_{2.5} の方が大きかった。

次に、PM₁₀ に関しては、米国 88 の都市（NMMAPS(National Morbidity and Mortality Air Pollution Study) 90 都市からホノルル及びアンカレッジを除く）における研究(Dominici et al., 2003)では、全死亡の推計リスクは大部分の都市で 1 を越えており、全体の統合値は 1 日ラグで PM₁₀ 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、全死亡では 1.4%過剰と推計された。NMMAPS の大都市 20 都市における結果はやや大きなリスク比を示しており、PM₁₀ 濃度が 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり全死亡では 2.6%、循環器系および呼吸器系疾患による死亡では 3.4%の増加であった。米国 10 都市（NMMAPS 等と異なり、PM₁₀ の測定が毎日行われている）における解析(Schwartz, 2003a)では、当日および前日平均の PM₁₀ 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する死亡増加は総死亡で 3.4%であり、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。同じく、カナダの 8 都市における解析結果(Burnett and Goldberg, 2003)では、全死亡に関する統合リスク推定値（1 日ラグ）は、PM₁₀ 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

増加あたり 2.7%であった。APHEA(Air Pollution and Health: a European Approach)プロジェクト（広範囲な地域性を持つヨーロッパ都市で行われた短期影響に関する共同研究）の解析結果(Katsouyanni et al., 2003)では、PM₁₀濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加（当日および前日平均）に対する全死亡のリスク推定値は 3.0%であった。APHEA の大都市 10 都市での解析結果(Zanobetti and Schwartz, 2003b)では、PM₁₀濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、呼吸器疾患による死亡リスクは 3.7%増加、心血管疾患による死亡リスクは 3.4%増加であった。

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 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、全死因では 2.0%、呼吸器疾患は 2.7%、心血管系疾患は 2.2%であった。

粗大粒子 PM_{10-2.5}に関しては、米国 6 都市における解析結果(Klemm and Mason, 2003)では、PM_{10-2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (当日および前日平均)あたりの全死亡の過剰リスク推定値は 0.8%であった。一方、カナダの 8 都市における解析結果(Burnett and Goldberg, 2003)では、全死亡に関する統合リスク推定値（1 日ラグ）は、PM_{10-2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 1.8%であった。粒径別の比較では、米国 6 都市における解析結果では、全死亡の過剰リスク推定値（統合値）は、PM_{2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり 3.0%、PM_{10-2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり 0.8%であり、PM_{2.5}の方がリスク比が大きく、カナダの 8 都市における解析結果でも、全死亡に関する統合リスク推定値（1 日ラグ）は PM_{2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 2.2%、PM_{10-2.5}濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 1.8%、PM₁₀濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 2.7%とほぼ同程度であったが、PM_{2.5}でのみ有意差が見られた。

以上示したように、疫学的観点から優位性の高いと考えられる複数都市研究報告を中心に検討したが、PM_{2.5} および PM₁₀ と日死亡（全死因、呼吸器系疾患、循環器系疾患）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、統計的にも有意なものが多かった。

これらの結果は、北米、ヨーロッパだけでなく、日本をはじめ世界各地で行われた研究に共通しており、一貫性を示していた。なお、リスク推計値に関しては、都市間でかなりの開きが見られた。これら地域間の不均一性に関する検討も行われているが、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つたと述べている。

短期影響に関する疫学研究においては解析手法の妥当性が非常に重要である。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(一般化線形モデル Generalized Linear Model)、ないしケースクロスオーバー法が多くの研究で採用されている。解析に用いた統計モデルによるリスクの違いについては、GAM によるリスク比に比べて、GLIM モデルが小さいとする結果(Dominici et al., 2003)や、逆に GLIM モデルの方が大きくなるといった結果(環境省, 2007)もあるが、全体的な傾向は一致しており、疫学的知見の頑健性を示す結果であった。

死因（全死因、呼吸器系疾患、循環器系疾患）により、最大のリスクを示すラグ（時間遅れ日数）に相違が見られるとする報告もあるが、多くの研究で死亡の当日、前日あるいはその平均の PM₁₀濃度が最大のリスク推定値を示す場合の多いことが示されている。また 0～3 日あるいは 0～5 日ラグにおいても死亡リスク比は 1 よりも大きい場合が多かった。

共存汚染物質の影響に関しても、single-pollutant model、multi-pollutant model による比較を行った研究も多く、共存汚染物質を加えた場合にリスク比が大きくなるといった報告や逆に共存汚染物質を加えた場合にリスク比が小さくなるといった報告もあるが、全体としては共存汚染物質を

加えたばあいにも粒子状物質によるリスク推定値が正を示すという傾向は変化しないとする報告が多かった。

粒径に着目した研究もいくつか報告されており、粒径のより小さい $PM_{2.5}$ の方が粗大粒子 $PM_{10-2.5}$ より全死亡に対するリスクが大きいとするもの(Klemm and Mason, 2003)、や微小粒子 $PM_{2.5}$ でのみ有意であり粗大粒子 $PM_{10-2.5}$ や PM_{10} では有意差が見られないとするもの(Burnett and Goldberg, 2003)もあるが、 $PM_{2.5}$ 、 PM_{10} にくらべ粗大粒子 $PM_{10-2.5}$ に関する知見は十分とはいえない。

2.2. 入院及び受診

大気中粒子状物質への曝露による入院および受診の短期影響に関しては、入院記録等のさまざまな保健医療データベースに基づいて、GAM や GLIM 等の統計モデルを当てはめて、影響の有無やリスクの大きさを推定している。しかしこのような各種データベースは、患者の受療行動に関わる種々の要因が国や地域の医療制度や医療体制によって異なることから、本知見の結果を死亡等の他の健康影響指標と同様の尺度で関連性の強さや結果の一貫性を評価することは困難であると考えられる。例えば、米国におけるメディケア（高齢者向け医療保険）やメディケイド（低所得者向け医療保険）などのように保険適用の対象者の年齢や収入等の社会経済因子等の背景が必ずしも統一できるものではなく、研究対象となっている病院を受診・入院する患者集団の属性に研究報告間で違いがあることが考えられる。したがって、入院や受診への影響に関しては、主として影響の有無に焦点をあてて検討を行うこととする。

粒子状物質曝露と呼吸器疾患（COPD、喘息等）による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。また、受診に関する研究に関しては救急外来受診に焦点を当てたものが主であったが、一般開業医をも含む一般外来受診に関する検討も徐々にではあるが増えてきており、大気汚染との正の関連性も認められている。そのため、一定規模以上の医療機関への入院や救急外来のみを調査することは、大気中粒子状物質曝露による呼吸器系への急性影響の大きさを過小評価する恐れがあることが指摘される。検討対象としている対象者の年齢は全年齢にはわたっているが、主として、65歳以上の高齢者を対象とした研究が多い。

検討対象としている粒子状物質に関しては、 PM_{10} との関連性に関する研究が多く、近年増えてきてはいるが $PM_{2.5}$ との関連性を比較した研究はまだ必ずしも多くない。対象地域の PM 平均濃度（多くは 24 時間平均値）をみると、北米での入院研究においては、 PM_{10} 濃度は $13.3\sim 48\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度、 $PM_{2.5}$ は $7.7\sim 26.3\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の範囲にあり、受診研究では、 PM_{10} は $14\sim 61.2\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $PM_{2.5}$ は $8.5\sim 19.4\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の範囲での検討となっている。 PM_{10} 、 $PM_{2.5}$ いずれも、最近の研究の平均濃度の方が低くなる傾向にある。

健康影響に関しては、全年齢および年齢ごとの呼吸器系入院総件数、全年齢および年齢ごとの喘息入院件数、COPD 入院件数（主に 65 歳以上）、肺炎入院件数（65 歳以上）などが検討対象となっている。

NMMAPS の複数都市研究(Zanobetti and Schwartz, 2003a)では、14 都市で PM_{10} 濃度と 65 歳以上の入院との関連性が解析された。 PM_{10} の $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの入院の増加率は COPD では 8.8%、肺炎では 8.8%であったと報告している。その他にも、多数の単一都市研究で、 PM_{10} 曝露と呼吸器系疾患による入院あるいは救急受診の関連性（正の関係）が報告されている。 $PM_{2.5}$ との関連

性についても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、有意差が認められるものが多い。個々の疾患分類（COPD、肺炎、喘息）との関係は、標本数が少ないためか関係が有意である報告と有意でない報告があり、結論づけるのは難しい。PM₁₀およびPM_{2.5}と呼吸器系疾患による入院との関連性については65歳以上で認められていたが、65歳以下でも増加が認められるものもあった。

粒子状物質曝露と呼吸器系疾患入院との関連性は、すべての年齢層においてみられていたが、高齢者や子供の方が顕著であった。しかし、子供を対象とした研究の数は現時点ではさほど多くない。主に、米国およびカナダの国内外の両方で実施された調査結果を考慮すると、PM₁₀およびPM_{2.5}と呼吸器系入院や受診と正の関連性、および多くの場合統計的に有意な関連が認められている。PM_{10-2.5}の研究もわずかではあるが行われており、PM₁₀やPM_{2.5}と同様に呼吸器疾患による入院との関連の証拠がいくつか提示されている。ただし、推定されたPM_{10-2.5}と入院とのリスク推定値はPM₁₀およびPM_{2.5}のものとはほぼ同じ程度ではあったが、信頼区間はより広く、精度の観点からは不十分であると考えられる。超過リスク推定はほとんどが50 µg/m³ PM₁₀増加につき5~20%程度の増加であること、またCOPDや肺炎での入院よりも、喘息での受診および入院への影響のほうが多少関連性の強いことが示されていた。また、限定的ではあるが、COPDなどの入院が大気粗大粒子(PM_{10-2.5})にも関連すると報告されている。

一方、わが国においてもSPMと受診・入院との関連性が検討されているものも見受けられるが、両者の関連性はほとんど認められていない。微小粒子状物質等健康影響調査(環境省, 2007)においては、PM_{2.5}濃度と喘息による夜間急病診療所の受診との関連性が検討されている。ここでは、喘息による夜間急病診療所の受診者を対象に、大気中PM_{2.5}濃度と喘息受診との関連性について検討している。寒冷期(10~3月)において、single-pollutant modelで受診の48~71時間前の24時間平均PM_{2.5}濃度が高くなると喘息による受診リスクが小さいという関連がみられ、二酸化窒素(NO₂)及び光化学オキシダント(Ox)濃度を含むmulti-pollutant modelでも有意であった。しかし、その他の時間帯の濃度との関連は有意ではなく、PM_{2.5}濃度が高くなると喘息による受診リスクが大きくなるという関連はみられなかった。温暖期(4~9月)や盛夏期(7~9月)にはPM_{2.5}濃度との関連はまったくみられなかった。しかし、この結果については、本調査の対象が一つの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と報告されている。

以上、大気中粒子状物質への曝露と呼吸器疾患に関する関連性については、患者の受療行動に関わる種々の要因が国や地域の医療制度や医療体制によって異なることによって、関連性の強さや結果の一貫性を評価することは困難な要素が存在するが、日死亡との関連性が認められていたのと同様に、PM₁₀曝露さらにはPM_{2.5}曝露に関して、全般的に正の関係が、そしてその関係の多くには有意差が認められており、大気粒子状物質への曝露と入院・受診との関連性を示すものと考えられた。

また、循環器系疾患については、粒子状物質(PM₁₀あるいはPM_{2.5})の曝露レベルの増加は、同日から数日後の心血管疾患(冠動脈疾患、脳血管疾患、脳梗塞、うっ血性心不全等)の入院の増加と関連している。この関連については特に65歳以上の高齢者での報告が多かった。PM₁₀に関する報告が多いが、PM_{2.5}に関する報告もあり、両者の影響に明らかな差を認めない。PM_{10-2.5}に関してPM₁₀、PM_{2.5}と同様な影響が報告されているが、その報告数は少なかった。

2.3. 症状及び機能変化

2.3.1. 循環器系

循環器系の症状・機能変化に関する短期曝露影響に関する研究は、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、欧州からの研究報告が多い。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・救急受診との関連性、および長期曝露影響としての循環器系疾患の発症、死亡のメカニズムに関する根拠を提供している。

粒子状物質（PM₁₀ あるいは PM_{2.5}）の曝露レベルの増加は、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、C-反応性タンパク濃度やフィブリノーゲン濃度の増加、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、徐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と、関連している。これらの関連については、PM₁₀に比べて、PM_{2.5}の報告が多くみられた。

2.3.2. 呼吸器系

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では、ピークフロー、FEV₁、FVCなどについて毎日、朝、夜の2回測定されている。また、咳、痰、呼吸困難、喘鳴、気管支拡張薬の使用など、様々な呼吸器症状等に関する項目について調査されている。

大気中のPM₁₀濃度と肺機能や呼吸器症状との関連性に関する調査は、様々な研究デザインで行われており、分析に使用されたモデルもさまざまであった。症状や機能変化に関する研究には、患者また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、喘息またはCOPD患者を対象としたものが主であり、対象者が小児の場合はほとんどが喘息児童、成人の場合は喘息、またはCOPD患者を対象としたものに分類される。汚染物質に関してはPM₁₀が主であり、PM_{2.5}との関連性を調べた研究よりも多くの研究がある。しかし、2000年前後からPM_{2.5}を対象とした研究は増える傾向にある。患者を対象とした研究において影響として考えられているものは、喘鳴等の症状出現、ピークフロー、そして喘息発作に係る薬剤使用の検討が主である。

喘息患者のピークフローとの関連性に関する報告ではPM₁₀や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ったが、統計的に有意なものとは有意でないものの両者が認められる。喘息患者の呼吸器症状に対するPM₁₀の影響は、肺機能への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ったが、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ていた。また、呼吸器症状等が多く見られる人、症状がより重篤な人、また喫煙者の方が強い関連性が認められる傾向がある。

健常者を含むが、喘息患者以外を対象とした研究では、喘息患者を対象とした検討と同様にPM_{2.5}との関連性を検討したものは多くない。健康影響指標としては、急性呼吸器症状の出現やピークフローの低下に関する検討が多く、次いで（ピークフローを除く）FVC、FEV₁等の肺機能

の検討が多い。また小児（小学生）を対象とした研究が大半となっている。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は、喘息患者に関する報告に比べて研究が少ないため、結果については概ね正の関連傾向は認められるが、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みられた。

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類似していた。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、統計的には有意ではないものが認められる。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。

これらの結果からは、肺機能に関しては、ピークフローは、50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ （PM₁₀濃度 24時間平均）増加つき 2~5 L/分の範囲で減少し、喘息患者の方が、症状がない場合よりもその影響が大きいことが示唆されている。FEV₁またはFVCをエンドポイントとして利用した研究では、一貫性のある影響はあまり認められていない。

PM₁₀については、ピークフロー分析結果に朝と夕方のピークフロー値ともに一貫性が認められている。2~5日のラグによるPMの影響は、0~1日のラグを利用した場合と、推定値の平均はほぼ同じだったが、信頼区間が広がった。数は少ないが、同様の結果がPM_{2.5}の研究でも示されている。概して、PM₁₀とPM_{2.5}の両方とも、喘息患者の肺機能に影響はしているが、粗大粒子に対して微小粒子がより強い影響を与えるという十分な証拠は認められていない。さらに、超微小粒子が、他の粒径の大きな微小粒子よりも顕著に強い影響を与えているという証拠もない。また、ガス状物質などのその他の汚染物質とPM₁₀、PM_{2.5}による影響の違いを区分できるものはほとんどない。

微小粒子状物質等健康影響調査(環境省, 2007)においては、PM_{2.5}ないしSPMとの関連性がいくつかの観点から検討されている。まず、長期入院治療中の気管支喘息患児を対象に大気中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、午後4時以降の大気中PM_{2.5}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_{2.5}濃度との関連性が有意であった。また、病院で治療を受け水泳教室に通う喘息患児を対象に、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結果では、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、大気中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、測定前の一部の時間帯におけるPM_{2.5}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。このように、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_{2.5}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つた。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

以上、これまでの研究結果からすると、喘息患者のピークフローに関しては概ね大気中粒子状物質（PM₁₀ および PM_{2.5}）曝露の影響が認められる。一方、呼吸器症状については、ピークフローほどの関連性は認められないものの影響を示唆している。喘息患者以外では、ピークフロー、呼吸器症状ともに、粒子状物質との関連性は疑われるものの、喘息患者に比べて一貫性に欠いている。

3. 長期曝露影響

3.1. 死亡

死亡をエンドポイントとした長期曝露影響は、主に前向きコホート研究により検討されており、以下に代表的な 6 つの研究について記述する。

6 都市研究では、米国東部 6 都市で 1974～77 年にランダム抽出された 25～74 歳の白人約 8,000 人を 14～16 年間追跡した(Dockery et al., 1993)。大気汚染濃度は都市ごとに測定し、性、年齢（5 歳毎）、喫煙（pack-years）、職業性曝露、教育レベル、body mass index（BMI）で調整した上で Cox の比例ハザード回帰モデルを含む生存解析を行った。汚染レベルの最も高い都市における調整死亡率の最も低い都市に対する比は 1.26 であった。都市別の死亡率と大気汚染濃度との関連をみると、吸入性粒子、微小粒子、硫酸塩との関連が強かったが、TSP、SO₂、NO₂、エアロゾルの酸性度との関連は強くなく、O₃ は都市間の濃度差が小さいために関連はみられなかった。大気汚染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、および、(2)別のリスクモデル及び分析アプローチによ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 都市ごとの曝露を全観察期間の PM_{2.5} 濃度の平均とした場合、PM_{2.5} の 10μg/m³ 増加に対して、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} 濃度を曝露とした場合、肺がん死亡リスクは 1.27 倍、循環器系疾患死亡リスクは 1.28 倍に増加した。前半の曝露レベルと、前半から後半への曝露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（10μg/m³ の減少）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 万人の成人ボランティアを対象に行ったコホート研究）の追跡調査（1982～98 年）から得られたデータと米国の市郡ごとの大気汚染測定データとを用いて、大気汚染の長期健康影響を検討した研究である(Pope et al., 2002; Pope et al., 1995)。PM_{2.5} 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（5 歳毎）、人種、喫煙（喫煙年数、本数）、職業性曝露、教育レベル、婚姻状況、飲酒、body mass index（BMI）で調整した上で Cox の比例ハザード回帰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）が 10μg/m³ 上昇することに伴い、全死亡では 4%、心肺疾患死亡では 6%、肺がん死亡では 8%の増加が認められた。この他に死亡と

関連が認められたのは SO₂ 関連の大気汚染物質のみであり、粗大粒子、TSP に関しては、死亡と一貫性のある結果は認められなかった。

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 (Abbey et al., 1991; Abbey et al., 1999)。9 ヶ所の空港に隣接する 11 気流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} および 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、弱い関連および負の関連があった。男性の全死亡 (事故を除く) とがん以外の呼吸器疾患死亡については、PM_{2.5} の方が PM_{10-2.5} よりも強く正に関連していた。PM_{2.5} と PM_{10-2.5} の両方を含むモデルでは、PM_{10-2.5} と死亡率との関連が消えたのに対し、PM_{2.5} と死亡率との関連は安定していた。すなわち、25~75 パーセンタイル値の差 (IQR) に相当する濃度上昇の死亡率比は、全自然死で PM_{2.5} が 1.24、PM_{10-2.5} が 0.99、がん以外の呼吸器疾患死亡で PM_{2.5} が 1.55、PM_{10-2.5} が 1.06 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。全死亡についての O₃ を除き、共存物質をモデルに含めても、PM_{2.5} の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べた研究である (Lipfert et al., 2006a; Lipfert et al., 2000; Lipfert et al., 2003; Lipfert et al., 2006b)。最近の解析では、交通密度は、その他の大気汚染 (O₃ を除き) よりも死亡率との関連が強く、PM_{2.5} と全死亡との関連については、単独では 10µg/m³ の増加につき相対リスク RR が 1.063 と推定されたが、2 種類以上の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} への曝露と心血管疾患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測定局の PM_{2.5} 濃度を割り当てた PM_{2.5} の 10µg/m³ あたりの心血管疾患発生ハザード比は 1.24、冠動脈疾患発生ハザード比は 1.21、脳血管疾患発生ハザード比は 1.35 であった。同じく心血管疾患死亡のハザード比は、1.76 で、冠動脈疾患死亡の確実例でもっとも強い関連が認められた (PM_{2.5} 10µg/m³ あたりのハザード比 2.21)。他の汚染物質を調整しても結果は同様であった。

ノルウェー研究では、オスロ市全住民 143,842 人を対象として、470 地区にわたる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} 濃度最低四分位に対する最高四分位の全死因死亡ハザード比は、男性若年群 1.44、男性高年群 1.18、女性若年群 1.41、女性高年群 1.11 であった。循環器系疾患については、PM_{2.5}、PM₁₀ 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認められた。肺がんについては女性、とくに若年女性で効果が大きかった。

上記 6 つの前向きコホートを比較すると、対象者の特性について、アメリカの 6 都市研究は各都市の地域住民を代表するようにランダム抽出されており、ACS 研究は全米をカバーする地域のボランティアから設定されているのに対し、AHSMOG 研究は、Seventh-day Adventist という非喫煙者集団、VA 研究は、退役軍人 (喫煙経験者率が 80% と高い) の高血圧患者、WHI 研究は、閉経後女

性のみと、一部の限られた集団を対象としている。ヨーロッパのノルウェー研究ではオスロ市全住民を対象としている。

PM_{2.5}の曝露レベルと変動範囲については、6都市研究では、観察期間前半（1974～89年）では、期間内平均が11.4～29.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、後半（1990～98年）では10.2～22.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ACS研究では、50地域の平均（1982～89年）が18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲9.0～33.5であった。また、AHSMOG研究では、PM_{2.5}濃度のベースライン時の月平均は、平均31.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲17.2～45.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、VA研究では、PM_{2.5}（1979～81年）の平均は24.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲5.6～42.3、2000～03年の平均は11.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲1.8～25.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。WHI研究では、個人レベルの平均が13.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲が3.4～28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ノルウェー研究では、PM_{2.5}濃度の平均は15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲は7～22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、概ね同様の曝露レベルであった。

曝露の測定時期と死亡の観察時期の時間関係については、AHSMOG研究では、死亡観察開始前に曝露を実測できているが、6都市研究、ACS研究、VA研究、ノルウェー研究では、両者の時期が重なり、また、WHI研究では死亡観察期間より後の曝露測定値が使われており、原因と結果の時間的關係が適切に保たれている研究は少ない。ただし、6都市研究では、死亡観察期間内の地区ごとの曝露状況の年次推移を確認し、曝露レベルの順位の変動がないことを確認している。ACS研究では、前後2期間の地区ごとの曝露状況に正の相関があることを確認しており、地区ごとの相対的な曝露レベルが観察期間内で一定である仮定が適切であると想定している。一方、対象者の転居等による曝露状況の変化については、適切に記述された研究は少ない。

交絡要因の調整については、ノルウェー研究以外の研究では、喫煙を含む個人の生活習慣、職歴などについて適切に調整されており、ノルウェー研究においても教育レベル、職歴については調整されていた。共存汚染物質については、それを交絡要因として考慮して解析した研究もあるが、数が少なく、汚染物質間の相関が大きいことから、PM_{2.5}単独の影響を示したものかどうかの判断は難しい。

PM_{2.5}の死亡に対する効果の大きさをエラー！参照元が見つかりません。に示す。PM_{2.5}の長期死亡への影響に関しては、全死因死亡について、多くの研究で過剰相対リスクが10～20%の範囲内にあり、正の関連を示す一貫性のある結果となっている。循環器・呼吸器疾患死亡、肺がん死亡については、イベント数が少なくばらつきはやや大きくなるものの、概ね正の関連を示す一貫性のある結果となっている。PM_{10-2.5}の死亡に対する作用については、PM_{2.5}の作用に比べて小さいことを示唆する結果が示されているが、明確な結論を得るには至っていない。

表 3.1 主要コホート研究における過剰相対リスクの比較

研究	PM	単位	対象	全死因死亡		心肺系死亡		肺がん死亡		研究における平均 濃度(範囲) ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
				過剰 RR	95%CI	過剰 RR	95%CI	過剰 RR	95%CI	
6 都市	PM _{2.5}	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		13%	4.2 ,23%	18%	6.0 ,32%	18%	-11 ,57%	NR* (11-30)
6 都市拡張	PM _{2.5}	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$				28%	13 ,44%	27%	-4 ,69%	NR*(10.2-22)
						8%	-21 ,49%			
ACS	PM _{2.5}	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		6.6%	3.5 ,9.8%	12%	6.7 ,17%	1.2%	-8.7 ,12%	20(10-34)
ACS 拡張	PM _{2.5}	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		6.2%	1.6 ,11%	9.3%	3.3 ,16%	13.5%	4.4 ,23%	18(7.5-30)
AHSMOG	PM _{2.5}	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	非喫煙男性	8.5%	-2.3 ,21%	23%	-3 ,55%	39%	-21 ,150	31.9(17.2-45.2)
VA	PM _{2.5}	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	男性	6%	-7 ,22%					24(6-42)
WHI	PM _{2.5}	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	女性			24%	9 ,41%			13.5(3.4-28.3)
Norway	PM _{2.5}	四分位**	若年男性	44%	32 ,58%	10%	5 ,16%	7%	-3 ,18%	
Norway	PM _{2.5}	四分位**	老年男性	18%	10 ,26%	5%	1 ,8%	7%	-3 ,18%	
Norway	PM _{2.5}	四分位**	若年女性	41%	27 ,57%	14%	6 ,21%	27%	13 ,43%	
Norway	PM _{2.5}	四分位**	老年女性	11%	5 ,17%	3%	0 ,5%	16%	2 ,32%	15(7-22)

*報告なし

**最低四分位に対する最高四分位の RR

3.2. 疾病発症、症状及び機能変化

3.2.1. 循環器系

長期曝露影響に関する研究は、北米のクロスセクショナル研究の報告がある。PM₁₀の曝露はフィブリノーゲン濃度、白血球数や血小板数の増加と、PM_{2.5}の曝露は血中のC-反応性タンパク濃度の増加、と関連した。また、PM_{2.5}の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加は、頸動脈内膜中膜肥厚の6%の増加と関連したと報告されている。

粒子状物質が肺胞内でサイトカイン産生、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-反応性タンパク濃度やフィブリノーゲン濃度の増加による動脈硬化の進展、血栓形成につながることを示唆している。また、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、心血管疾患のリスクの増大へとつながる可能性を示唆するものである。

短期影響研究で示されたものも含めこれらの機能変化の多くは、循環器系疾患の中でも、特に冠動脈疾患や動脈硬化性脳梗塞（いずれも太い動脈の粥状硬化症が基盤）のリスクファクターであり、そのため、粒子状物質の曝露影響がこれらの疾患に強く現れる可能性が大きい。欧米では、アジアに比べて循環器系疾患の中で、冠動脈疾患や動脈硬化性脳梗塞の占める割合が多く、一方、アジアでは脳血管疾患、中でも出血性脳卒中やラクナ梗塞（いずれも細動脈硬化症が基盤）の割合が多い。この循環器系疾患の疾病構造の相違が、粒子状物質の循環器系への健康影響の相違に関係する可能性があるが、これまで国際的な比較研究は実施されておらず、その解明は今後の課題である。

長期曝露による循環器系疾患発症についての報告は少ない。このテーマに関する研究は、ケースコントロール研究と前向きコホート研究であり、北米、欧州から3つの研究が報告されている。そのうち、心血管疾患の発症数が1000人以上と大きく、かつコホート研究のデザインを採用しているのは、現時点ではWHI研究(Miller et al., 2007)のみである。この研究では、循環器疾患の危険因子を調整したPM_{2.5}の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加は、循環器系疾患発症リスクは25%、冠動脈疾患の発症リスクは21%、脳血管疾患の発症リスクは35%の増加と関連し、いずれもかなり強い影響が認められた。

PM_{2.5}への長期曝露と循環器系疾患の発症に関する疫学的証拠がある。そして、両者の関連は、循環器系疾患の危険因子を調整しても認められた。また、3.1死亡で示したように、発症と同様に死亡との関連性についても循環器系疾患の危険因子を調整しても認められ、さらに、循環器系疾患の中でも冠動脈疾患確実例において、強い関連がみられた。

3.2.2. 呼吸器系

粒子状物質をはじめとする大気汚染物質は吸入によって取り込まれるため、呼吸器系は大気汚染物質の影響を受けやすい。そのため、大気汚染の健康影響を評価する疫学研究においては、呼吸器症状・疾患、肺機能検査などの呼吸器系の指標が従来から広く用いられてきた。

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、その多くが断面研究であり、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断面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、呼吸器症状・疾患の発症、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、小児の肺機能の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。

米国ハーバード 6 都市(Dockery et al., 1989)および 24 都市研究(Raizenne et al., 1996)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では、小児の慢性の咳、胸部疾患および気管支炎と PM_{2.5} 濃度との有意な関連性が示された。一方、6 都市研究において肺機能と粒子状物質との関連性はみられなかったが、24 都市研究では小児の FEV₁ 及び FVC と酸性粒子および微小粒子 (PM_{2.1}) との負の関連性を報告している。

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系症状の有症率に関する研究が行われたが、小児の呼吸器系症状と各地区の粒子状物質 (PM₁₀) 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)。しかし、複数の地区間で PM₁₀ 濃度が増加した場合、喘息の既往がある小児の気管支炎症状のリスクが有意に増加すると報告されている。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 (FEV₁、FVC、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、FEF₇₅ の成長率の低下と有意に関連に、また PM_{10-2.5} 濃度が FEV₁、MMEF 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認められたが、有意ではなかった。この肺機能検査の対象者のうち、観察期間中に別の地域に転居した 110 人について、PM₁₀ 濃度が転居前の居住地よりも低い地域に転居した場合は肺機能の成長率が向上し、PM₁₀ 濃度が転居前の居住地より高い地域に転居した場合には肺機能の成長に遅延が生じることも示されている(Avol et al., 2001)。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 FEV₁ の成長率と PM_{2.5}、NO₂、acid vapor、元素状炭素 (EC) との間に有意な負の相関がみられたこと、FEV₁ が低い (予測値の 80%以下) 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)。

成人の肺機能への影響に関する知見は少ないが、カリフォルニア州で、1976 年に 25 歳以上の非ヒスパニック系白人 Seventh-Day Adventist、1,391 人を対象に肺機能検査が行われ、PM₁₀ 濃度と FEV₁ (予測値に対する%) の間に負の関連が認められており、複数の共存汚染物質を含めた解析から、PM₁₀ との関連は O₃、SO₂、SO₄ による交絡では説明できないとしている(Abbey et al., 1998)。

欧州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。スイスの 10 地区の小児を対象とした呼吸器症状に関する断面研究では、慢性の咳、夜間の乾性咳、気管支炎、結膜炎の症状と PM₁₀ 濃度との間に有意な関連が示されている(Braun-Fahrländer et al., 1997)。オーストリアの 8 地区で小児の肺機能検査を繰り返して実施した結果では、FEV₁ および MEF₂₅₋₇₅ の成長速度は夏期の PM₁₀ 濃度と有意な負の関連がみられ、これは他の汚染物質の影響を

考慮しても有意であったと報告している(Horak et al., 2002)。ミュンヘン地域における新生児を対象とした研究では、感染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} 濃度と関連性がみられなかったと報告している(Gehring et al., 2002)。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 地域で児童を対象とした 2 回の調査 (1992/93 年と 1995/96 年) が実施され、初回調査時に比して大気中 TSP 濃度が低下していた 2 回目の調査では、多くの呼吸器症状の粗有症率が低下しており、気管支炎、中耳炎、感冒等の調整 OR は有意に低下したことを報告している(Heinrich et al., 2000)。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繰り返し質問票調査を行った結果では、TSP 濃度と気管支炎との関連性を報告している(Krämer et al., 1999)。

成人については、スイスの 8 地区で行われた断面研究において、健康な非喫煙者の FVC、FEV₁ の低下は SO₂、NO₂、TSP、PM₁₀ のいずれとも有意な関連を示し、特に PM₁₀ との関連が大きいことを報告している(Ackermann-Lieblich et al., 1997)。

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。わが国では千葉県 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(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、大気汚染濃度の高い地域 (NO₂ と SPM 濃度により 3 群に分類) では持続性の咳、息切れの有症率が有意に高く、FEV₁ 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 年) では、全国の大気汚染濃度の異なる 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喘息様症状の発症と PM_{2.5} 濃度との関連性はみられなかったが、保護者においてのみ、断面調査またはその繰り返し調査で、持続性の咳、痰の有症率と PM_{2.5} 濃度の関連性が認められている。また、SPM 濃度についても PM_{2.5} 濃度とほぼ同様の傾向であった。

環境庁がこれまでにを行った調査でも、SPM 濃度と小児の喘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、男子では地区別の喘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性が示されているが、観察期間中の喘息様症状の発症率と SPM との関連はみられなかった。

このように、わが国においては、断面研究では保護者の持続性の咳、痰の有症率と PM_{2.5} 濃度の関連、小学生の喘息様症状有症率と SPM 濃度の関連を認めたものがあるが、コホート研究で喘息様症状の発症と PM_{2.5} あるいは SPM 濃度との関係について、交絡因子も調整した上で明確に示した報告はみられない。これらの研究は大気汚染濃度の異なる複数の地域で実施されているが、計画段階では NO₂ 濃度との関連性の評価を目的としたものが多く、また、環境省の微小粒子状物質曝

露影響調査をはじめいずれも地域間の PM_{2.5} あるいは SPM 濃度の差はそれほど大きくなかった。そのため、これらのコホート研究で PM_{2.5} あるいは SPM 濃度と喘息発症などとの関連性が認められていなくても、粒子状物質の呼吸器系に対する長期的影響を否定するものではない。

以上のように、大気中 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断面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性は有意であることを示している。PM₁₀ への長期曝露の呼吸器系への影響についてはさらに多数の研究があり、PM_{2.5} に関する知見とほぼ同様の結果が得られている。居住地域の大气中 PM_{2.5} あるいは PM₁₀ 濃度の改善、低濃度地域への転居などに伴って、呼吸器症状の有症率が低下し、肺機能値が改善することを示した研究もある。これらの知見より、大気中 PM_{2.5} 及び PM₁₀ への長期的な曝露が呼吸器系に影響を及ぼすことが示唆される。しかし、PM_{2.5} が高濃度の地域においては、NO₂ をはじめとする様々な大気汚染物質も高濃度であることがほとんどである。共存汚染物質の影響を考慮した解析を行った研究もあるが、数は少なく、大気汚染物質間の相関が大きいことから、結果の解釈は困難である。そのため、疫学研究で観察された健康指標との関連性が PM_{2.5} 単独の影響を示したものであるのか否かの評価は慎重に行う必要がある。

なお、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、これらの他にも、COPD、喘息等の発症要因を検討した症例対照研究などの報告があるが、数が少なく、現時点では健康影響評価において一定の結論を得ることができるほどの知見の蓄積はないと考えられる。

4. 成長・発達影響

出生前の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。

これらの知見は脆弱性を持つ胎児や新生児、乳幼児に対する健康影響を示唆している点で重要なものであり、今後より注目すべき分野であるが、現時点で粒子状物質の健康影響評価において一定の結論を導くことができるほどの知見の蓄積はないと考えられる。

5. 特定の粒子成分と健康影響の関係

疫学的に観察される粒子状物質の健康影響を、粒子中の特定の成分に関連付けられないか、という視点から行われた疫学研究は必ずしも多くないが、いくつかの報告で、硫酸塩、酸性度、金属、炭素化合物などの健康影響に対する寄与が検討されている。また、粒子を構成する特定の成分や構成パターンから、その発生源を類型化して予測を行い、健康影響との関連を検討した報告がある。

特定の成分として、健康影響指標への寄与に関する報告が最も多く見られるのは硫酸塩（粒子の酸性度を含む）である。その短期影響に関する報告として、Schwartzら(Schwartz et al., 1996)は、米国の6都市において、大気中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, 2003b)。また Burnett らは、カナダの8都市における研究で、粒子の成分のうち、硫酸塩、Fe、Ni、Zn が短期の死亡と最も強く関連し、これら4成分全体ではPM_{2.5}単独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、硫酸塩および酸性度と呼吸器疾患による入院との関連、硫酸塩と外来受診数との関連、硫酸塩と喘息小児の肺機能および症状との関連、硫酸塩と呼吸器症状の関連、など、複数のエンドポイントで有意な関連が報告されている。

一方長期影響に関しては、PM_{2.5}と死亡の関連を検討したACS研究、6都市研究、およびAHSMOG研究で、硫酸塩濃度との関連も検討されている。ACS研究では硫酸塩の有意な寄与が認められ、全体的にはPM_{2.5}の方が硫酸塩よりも関連が強い傾向を示したが、肺癌死亡では硫酸塩の方が強い関連を示した(Pope et al., 1995)。6都市研究では、硫酸塩はPM_{2.5}の場合と同様に死亡と強い関連性を示した(Dockery et al., 1993)。死亡以外の長期影響指標でも、硫酸塩と呼吸器症状との関連、硫酸塩および酸性度と小児期気管支炎罹患との関連、酸性度と小児の肺機能の関連などの報告がある。

このように硫酸塩については、短期および長期影響ともに、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ハーバード6都市研究の結果でも、硫酸塩濃度の寄与はPM_{2.5}のそれ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。

硫酸塩および酸性度以外の成分では、硝酸塩、金属、元素状炭素などについて、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。

粒子状物質の構成成分やそのパターンの特徴から発生源を推定し、発生源別に健康影響との関連性を評価した報告があり、自動車由来、および二次生成粒子との関連を示唆する報告が多い。Mar らは、米国フェニックスにおける研究で、高齢者の日々の循環器死亡とPM_{2.5}の関連性を発生源別に検討し、二次生成硫酸塩が最も強い関連を示すこと、また交通由来、および銅精錬由来の粒子も一貫した関連を示すことを報告している(Mar et al., 2006; Mar et al., 2000; Mar et al., 2003)。また Ito らは、これまでに報告されている種々の発生源推定手法を適用し、米国ワシントン DC の死亡データとの関連を解析した(Ito et al., 2006)。その結果、二次硫酸塩は総死亡、循環器死亡、心肺死亡に対して最も強い関連を示し、交通由来の粒子の関連はあるものの、その強さに一貫性が少なく、土壌由来の粒子は弱い関連を示したことを報告している。この他にも自動車由来粒子と死亡との有意な関連を示す報告

がある(Laden et al., 2000)。

また粒子に限定せず、自動車から排出される大気汚染物質に焦点を置き、居住地と周辺道路との位置関係およびその交通量から健康影響との関連を評価した研究がわが国も含め多数報告されている。ただしその大部分は、粒子成分とガス成分を分離して影響を評価するには至っていない。

以上のように、粒子状物質の健康影響を説明し得る要因として、特定の成分では硫酸塩に関して、長期および短期の複数の健康影響指標との間の有意な関連が複数の報告で示されている。ただその関連は、PM_{2.5}濃度自体における関連性よりも弱いものであることが多く、また共存する他の汚染物質指標と健康指標との関係も同時に認められる場合がほとんどである。したがって現時点で、粒子の硫酸塩濃度がPM_{2.5}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、健康指標との関連性を詳しく評価するためにはデータの蓄積がなお不十分である。発生源としては二次生成粒子、自動車由来粒子と健康影響指標の関連を示唆する報告がある。とくに自動車由来の汚染については、道路交通量を用いた多くの疫学研究でもその有意な影響が報告されているが、共存するガス状物質との影響の区別は困難である。

粒子状物質の特定の成分や発生源の寄与を検討するうえで考慮すべき点として、粒子の構成は場所によって大きく異なるだけでなく、同じ場所でも季節により異なることが挙げられる。さらに粒子構成成分同士の間、また他の汚染物質指標との間には相当程度の相関関係が認められる。したがって、現在得られている疫学的知見だけで、特定の粒子成分や発生源の寄与を正確に推測することは困難である。

6. 粒径と健康影響の関係

都市大気中の粒子はその粒径分布によって大きく二つに区分することができる。微小粒子と粗大粒子および超微小粒子と呼ばれるものである。PM_{2.5}は微小粒子の全体を、PM_{10-2.5}は粗大粒子のうちの吸入性粒子をカバーしている。したがって、PM₁₀は微小粒子と粗大粒子の一部を含む粒子を表している。超微小粒子は一般に0.1 μm以下の粒子を示す。健康影響との関係で粒子濃度を表す場合には一般に質量濃度が用いられるが、超微小粒子の場合にはしばしば個数濃度表現が用いられる。

粒子状物質の粒径が健康影響と密接に関係していることは、第一に気道における粒子沈着に粒径(空気力学径)が大きく関わっていることに由来している。さらに、粒径は大気中粒子の生成機構にも関係する。そのため粒径によって成分構成にも違いがみられる。したがって、ある粒径範囲の大気中粒子状物質への曝露と健康影響指標との間に関連性がみられた場合において、それが粒径に依存したものか、成分に依存したものか、または粒径と成分の両者による影響であるのかを区別して議論することは困難である。さらに、粒径別質量濃度分布や粒径別組成に地域差があり、時間的にも変動する。また、粒径別濃度間には相関関係も存在することから、短期曝露影響、長期曝露影響のいずれの場合においても、疫学知見に基づいて粒径範囲毎の健康影響の差異を論ずることは困難が伴う。

米国において、PM₁₀の環境基準に加えて1997年に初めてPM_{2.5}の環境基準が導入された際に、PM₁₀の粒径範囲がPM_{2.5}を含むものであったために、微小粒子領域に二重に基準が設定されていることに関して議論となった。その経緯から、PM_{2.5}の健康影響に関する研究と共にPM₁₀のうちのPM_{2.5}

を除く粒径領域として PM_{10-2.5} の研究が推進された。その結果、米国を中心として、PM_{10-2.5} の健康影響に関する疫学研究が進められ、近年その報告が増加しつつある。

一方、我が国では粒径範囲が PM₁₀ と PM_{2.5} の間に位置する SPM の環境基準が定められており、SPM に関する大気モニタリングが実施されている。我が国における大気中粒子状物質の健康影響に関する疫学知見の大部分は SPM に関するものである。

以下では、粒径と健康影響との関係性を評価する際には、PM₁₀、PM_{2.5}、PM_{10-2.5}、SPM という 4 つの粒子状物質指標に関する知見を基に、微小粒子の曝露に関する影響との関連性が検討されている PM_{2.5} と、微小粒子と粗大粒子の影響の違いを比較する上で、PM₁₀、PM_{10-2.5}、及び我が国の環境基準である SPM それぞれについて、PM_{2.5} と比較する観点から記述し、一部超微小粒子の健康影響について、現在まで得られている粒径による健康影響の差異に関する疫学知見をまとめた。

- ・ 死亡に関する短期影響については、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} に対して大きな相対リスク推定値を示していた。6 都市の時系列研究データでは、PM_{2.5} が全死亡と有意に関連していたが、PM_{10-2.5} とは関連がみられなかった。その他、PM_{10-2.5} に対してよりも更に大きな PM_{2.5} の循環器系死亡との関連性を報告するものや他方、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る。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。
- ・ 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つた。
- ・ 長期影響に関する検討では、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、AHSMOG 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。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。
- ・ SPM については、我が国の 13 都市における死亡に関する短期影響研究があり、全死因、呼吸器疾患、循環器系疾患のいずれについても関連性をみとめている。我が国の 20 都市の解析では有意でないものもあるが、概ね正の関連性を示していた。また、肺機能に対する短期曝露においても影響を示す報告があつた。
- ・ SPM の長期曝露による呼吸器症状に対する影響についても関連性を報告するものがある。

このように、PM_{10-2.5} に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、短期曝露と死亡およびその他の健康指標との関係を示唆しているものがある。ただし、その結果は個々の調査や対象地域によって異なり、一貫性に乏しい。このような地域差が存在する理由は種々考えられるが、現時点で明らかなものはない。粗大粒子の長期曝露による影響については、疫学知見は少なく、明確な結論を導くことは困難である。PM₁₀ や SPM においてみとめられる健康影響のかなりの部

分が微小粒子によって説明できるとしても、それとは独立な粗大粒子の影響が存在する可能性は残ると考えられる。

7. 疫学研究の評価に関連する影響要因等

(以下の事項について、現在作成中)

- 7.1. 測定誤差及び曝露誤差
- 7.2. 統計モデル仕様の相違
- 7.3. 共存汚染物質およびその他の因子による交絡と影響修飾
- 7.4. 曝露－影響の時間構造
- 7.5. 影響度の地域差に関する不均一性
- 7.6. 高感受性群に対する影響
- 7.7. 平均余命に対する影響
- 7.8. 閾値

8. まとめ

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などが、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。もちろん、Hill の判定条件ないし基準と呼ばれるものが、因果関係判定の必要条件ではないことはHill 自身が述べている通りである。一方、Hill が示した観点が多くの関係する疫学知見を整理して、曝露と影響の因果関係を総合的に評価する上で有用であることも確かである。

なお、Hill の観点のうち、特異性 *specificity* についてはここでは考慮しない。粒子状物質への曝露による健康影響は広範囲にわたり、またそれぞれの健康影響の原因となりうる因子は粒子状物質以外にも数多く存在する。特異性が存在することは因果関係を支持するものであるが、特異性が存在しないことは因果関係の推論を弱めることにはならないと考える。

(以下の事項について、現在作成中)

- 8.1. 関連性の強さ
- 8.2. 関連性の頑健さ
- 8.3. 一貫性
- 8.4. 時間的關係
- 8.5. 量－反応關係
- 8.6. 自然の実験（介入研究）
- 8.7. まとめ

未定稿

【引用文献】

- Abbey, D. E., et al., 1998. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 158, 289-98.
- Abbey, D. E., et al., 1991. Long-term ambient concentrations of total suspended particulates and oxidants as related to incidence of chronic disease in California Seventh-Day Adventists. *Environ Health Perspect.* 94, 43-50.
- Abbey, D. E., et al., 1999. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 159, 373-82.
- Ackermann-Lieblich, U., et al., 1997. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 155, 122-9.
- Avol, E. L., et al., 2001. Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *Am J Respir Crit Care Med.* 164, 2067-72.
- Braun-Fahrlander, C., et al., 1997. Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. SCARPOL Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen. *Am J Respir Crit Care Med.* 155, 1042-9.
- Burnett, R. T., et al., 2000. Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhal Toxicol.* 12 Suppl 4, 15-39.
- Burnett, R. T., Goldberg, M. S., Size-Fractionated Particulate Mass and Daily Mortality in Eight Canadian Cities. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003, pp. 85-89.
- Dockery, D. W., et al., 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med.* 329, 1753-9.
- Dockery, D. W., et al., 1989. Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis.* 139, 587-94.
- Dominici, F., et al., Mortality Among Residents of 90 Cities. Revised analyses of time-series studies of air pollution and health. Health Effects Institute, 2003, pp. 9-24.
- Gauderman, W. J., et al., 2004. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med.* 351, 1057-67.
- Gauderman, W. J., et al., 2000. Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med.* 162, 1383-90.

- Gehring, U., et al., 2002. Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *Eur Respir J.* 19, 690-8.
- Heinrich, J., et al., 2000. Decline of ambient air pollution and respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 161, 1930-6.
- Hill, A. B., 1965. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London.* 58, 295-300.
- Horak, F., Jr., et al., 2002. Particulate matter and lung function growth in children: a 3-yr follow-up study in Austrian schoolchildren. *Eur Respir J.* 19, 838-45.
- Ito, K., et al., 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, 300-10.
- Katsouyanni, K., et al., Sensitivity Analysis of Various Models of Short-Term Effects of Ambient Particles on Total Mortality in 29 Cities in APHEA2. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003, pp. 157-164.
- Klemm, R. J., Mason, R., Replication of Reanalysis of Harvard Six-City Mortality Study. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003, pp. 165-172.
- Krämer, U., et al., 1999. Airway diseases and allergies in East and West German children during the first 5 years after reunification: time trends and the impact of sulphur dioxide and total suspended particles. *Int J Epidemiol.* 28, 865-73.
- Krewski, D., et al., 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., et al., 2000. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities. *Environ Health Perspect.* 108, 941-7.
- Laden, F., et al., 2006. Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am J Respir Crit Care Med.* 173, 667-72.
- Lipfert, F. W., et al., 2006a. PM_{2.5} constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U.S. military veterans. *Inhal Toxicol.* 18, 645-57.
- Lipfert, F. W., et al., 2000. The Washington University-EPRI Veterans' Cohort Mortality Study:

- preliminary results. *Inhal Toxicol.* 12 Suppl 4, 41-73.
- Lipfert, F. W., et al., 2003. Air pollution, blood pressure, and their long-term associations with mortality. *Inhal Toxicol.* 15, 493-512.
- Lipfert, F. W., et al., 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.
- Mar, T. F., et al., 2006. PM source apportionment and health effects. 3. Investigation of inter-method variations in associations between estimated source contributions of PM_{2.5} and daily mortality in Phoenix, AZ. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 16, 311-20.
- Mar, T. F., et al., 2000. Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environ Health Perspect.* 108, 347-53.
- Mar, T. F., et al., Air Pollution and Cardiovascular Mortality in Phoenix, 1995-1997. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003, pp. 177-182.
- Miller, K. A., et al., 2007. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med.* 356, 447-58.
- Naess, O., et al., 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. *Am J Epidemiol.* 165, 435-43.
- Omori, T., et al., 2003. Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *J Epidemiol.* 13, 314-22.
- Peters, J. M., et al., 1999. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 159, 760-7.
- Pope, C. A., 3rd, et al., 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA.* 287, 1132-41.
- Pope, C. A., 3rd, et al., 1995. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 151, 669-74.
- Raizenne, M., et al., 1996. Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function. *Environ Health Perspect.* 104, 506-14.
- Schwartz, J., Airborne Particles and Daily Deaths in 10 US Cities. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA.,

2003a, pp. 211-218.

Schwartz, J., Daily Deaths Associated with Air Pollution in Six US Cities and Short-Term Mortality Displacement in Boston. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003b, pp. 219-226.

Schwartz, J., et al., 1996. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manag Assoc.* 46, 927-39.

Sekine, K., et al., 2004. Long term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo, Japan. *Occup Environ Med.* 61, 350-7.

Shima, M., et al., 2002. Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Arch Environ Health.* 57, 529-35.

Zanobetti, A., Schwartz, J., Airborne Particles and Hospital Admissions for Heart and Lung Disease. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003a, pp. 241-248.

Zanobetti, A., Schwartz, J., Multicity Assessment of Mortality Displacement Within the APHEA2 Project. Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA., 2003b, pp. 249-253.

環境省, 微小粒子状物質曝露影響調査. 2007.

環境庁大気保全局, 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). 1991.

環境庁大気保全局, 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). 1997.