

6.3. 長期曝露影響

6.3.1. 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。

米国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ら(1993))。大気汚染濃度を都市ごとに測定し、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(Total Suspended Particles)、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、及び、(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ら(2000))。同研究の観察期間を8年間延長した解析(Ladenら(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25µg/m³増加に対して、全死亡リスクは1.45倍となり、観察期間前半(1974～89年)では1.48倍、後半(1990～98年)では、1.36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、1.39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1.82倍、循環器系疾患死亡リスクは1.85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(25µg/m³の減少あたり)が、全死亡の減少(リスク比=0.46)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ら(2002))、(Popeら(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、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25µg/m³上昇することに伴い、全死亡では10%、心肺疾患死亡では16%、肺がん死亡では21%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 ら (1991))、(Abbey ら (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} 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(事故を除く)とがん以外の呼吸器系疾患の死亡については、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、がん以外の呼吸器系疾患死亡で 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 ら (2006a))、(Lipfert ら (2000))、(Lipfert ら (2003))、(Lipfert ら (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 25µg/m³の増加につき相対リスクが 1.18 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}への曝露と循環器系疾患の発症との関連性を検討した(Miller ら (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 25µg/m³あたりの循環器系疾患の発症ハザード比は 1.71、冠動脈疾患の発症ハザード比は 1.61、脳血管疾患の発症ハザード比は 2.12 であった。同じく循環器系疾患の死亡ハザード比は、4.11 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 25µg/m³あたりのハザード比 7.26)が認められた。他の汚染物質を調整しても結果は同様であった。

ノルウェー研究では、オスロ市全住民 143,842 人を対象として、470 地区にわけた大気汚染と死亡との関連について検討した(Naess ら (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。

日本の長期曝露影響調査(以下、「三府県コホート研究」と記述する)(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))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10万人を対象として、1983~85年にかけてベースライン調査が行われ、その後10年間の追跡調査結果が報告されている。大気汚染濃度は各地区の一般大気測定局における大気汚染測定データを用いており、解析では基本的に、1979~1983年までの5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、25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する相対リスクは男女計で1.53であった。PM_{2.5}濃度では同様に25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する相対リスクは1.83であった。呼吸器系疾患及び循環器系疾患死亡では、循環器系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見られなかった。

上記7つの欧米ならびに日本における前向きコホートを比較すると、対象者の特性について、米国6都市研究及び日本の三府県コホート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あるいは全数調査が実施されており、また、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、米国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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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}濃度は1979~81年の平均で24.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲5.6~42.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、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、PM_{2.5}濃度の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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、三府県コホート研究ではPM_{2.5}濃度の平均は25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲は15~38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、概ね同程度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 研究及び三府県コホート研究では、死亡観察開始前に曝露を実測できているが、米国 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、米国 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、職歴等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。しかしながら、三府県コホート研究では日本における循環器系疾患に関わる潜在的交絡要因の一部は調整されていなかった。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} の死亡に対する影響の大きさを表 3.1.1 に示す。PM_{2.5} の長期死亡への影響に関しては、全死亡について、多くの研究で 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの相対リスクが約 1.1~1.5 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。循環器系・呼吸器系疾患死亡については日本における研究を除けば、概ね正の関連を示す一貫性のある結果となっている。肺がん死亡については死亡数が少なくばらつきはやや大きくなり、統計的に有意でない場合もあるが、日本における研究を含めて正の関連を示す結果となっており、ACS 拡張研究や日本の三府県コホート研究では有意な正の関連を示していた。両研究での PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの相対リスクはそれぞれ 1.37、1.83 であった。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 3.1.1 主要コホート研究における相対リスクの比較

研究	PM 指標	単位 μg/m ³	対象	全死亡		循環器・呼吸器系死亡		肺がん死亡		調整変数 (μg/m ³) * * * *	研究における 平均濃度 (範囲)	曝露量評価
				RR	95%CI	RR	95%CI	RR	95%CI			
6 都市	PM _{2.5}	25	25~74 歳白人	1.36	1.11 1.68	1.51	1.16 2.00	1.51	0.75 3.09	a	A NR* (11-30)	各都市の測定局のデータを割り当て
6 都市再解析	PM _{15/10}	50	米国東部 6 都市	1.51	1.16 2.00	1.58	1.08 2.36	1.39	0.49 3.99		NR* (18-47)	
6 都市拡張	PM _{2.5}	25		1.45	1.18 1.78	1.85	1.36 2.49	1.82	0.90 3.71		NR* (18-47) NR*(10.2-22)	
ACS	PM _{2.5}	25	30 歳以上	1.17	1.09 1.26	1.33	1.18 1.48	1.03	0.80 1.33	b	B 20(10-34)	大都市圏単
ACS 再解析	PM _{15/10}	50	全米	1.11	1.02 1.20	1.19	1.08 1.33	1.02	0.81 1.30		59(34-101)	位に測定局
ACS 拡張	PM _{2.5}	25		1.01	0.97 1.06	1.01	0.95 1.08	0.97	0.83 1.13	c	7(9-42)	データを割り当て
AHSMOG	PM _{2.5}	25	米国カルフォルニア	1.23	0.94 1.61	1.68	0.93 2.99	2.28	0.55 9.88	d	D 32(17-45)	PM2.5は
	PM _{10-2.5}	25	セブンスデイトン テイスト 非喫煙男性	1.14	0.81 1.61	1.58	0.71 3.44	1.78	0.30 10.38		18(7.5-30)	11 の空港 の視程から 推計。その 他は ZIP コード単位 に最近隣の 測定局デー タを割り当て

VA	PM _{2.5}	25	0.77	0.67	0.88	e	E 24(6-42)	郡単位に測定データの割当
	1979-81年	性						
	PM _{2.5}	25	1.33	1.10	1.58		14.6	
	1999-2001年	全米						
	PM _{10-2.5}	25	1.18	1.03	1.33		16	
	1989-96年							
WHI	PM _{2.5}	25	4.11	1.75	9.59	f	F 13.5(3.4-28.3)	ZIPコード 単位に最近隣の測定局データを割り当て
	50~79歳閉経後女性 全米都市域							
Norway	PM _{2.5}	四分位**	1.00	1.00	1.00	g	G 15(7-22)	オスロ市内
Norway	PM _{2.5}	四分位**	2.49	2.00	3.14			470 区域単位に大気モデルで推計
Norway	PM _{2.5}	四分位**	1.51	1.27	1.78			
Norway	PM _{2.5}	四分位**	2.36	1.82	3.09			
日本	PM _{2.5} ****	25	0.87	0.81	0.94	h	H 25(15-38)	各地区の測定局のデータを割り当て
	40歳以上 宮城、愛知、大阪の各2地区、計6地区							

*報告なし

**最低四分位階級 (6.6-11.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) に対する最高四分位階級 (18.4-22.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) のリスク

\$: 循環器系疾患、#: 呼吸器系疾患

***PM 以外の検討対象汚染物質

****SPM 濃度に基づいて換算 (PM_{2.5}=0.7*SPM)

a: 粗大粒子、硫酸塩、SO₂、NO₂、O₃、粒子酸性度

b: 硫酸塩

c: 硫酸塩、TSP、SO₂、NO₂、CO、O₃

d: O₃、SO₂、NO₂、硫酸塩

e: TSP、PM₁₀、CO、O₃、NO₂

f: PM₁₀、SO₂、NO₂、CO、O₃

g: PM₁₀、NO₂

h: NO₂、Ox

****調整変数

A: 年齢、性、喫煙、教育、BMI

B: 年齢、性、人種、喫煙、受動喫煙、BMI、飲酒、教育、職業、婚姻、食物摂取

C: 年齢、性、人種、喫煙、受動喫煙、BMI、飲酒、教育、職業、婚姻、食物摂取

D: 年齢、喫煙、過去喫煙年数、高血圧既往、運動

E: 年齢、喫煙、教育、人種、貧困、身長、収縮期血圧、BMI

F: 年齢、人種、教育、収入、喫煙、収縮期血圧、BMI、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症の既往

G: 職業、教育(性)、職業、喫煙状況、職業、野菜摂取、BMI、飲酒、及び健康保険の種類

H: 年齢、喫煙状況、職業、野菜摂取、BMI、飲酒、及び健康保険の種類

未定稿

6.3.2. 疾病発症・症状及び機能変化

6.3.2.1. 循環器系

長期曝露影響に関する研究は、北米の横断研究の報告がある。PM_{2.5}の曝露によって血中のC-反応性タンパク濃度が増加傾向を示すこと(Diez Rouxら(2006))や、PM_{2.5}の10µg/m³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(Künzliら(2005))。

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、ヨーロッパから3つの研究が報告されている。そのうち、循環器系疾患の発症数が1,000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ら(2007))のみである。この研究では、循環器系疾患の危険因子を調整したPM_{2.5}の25µg/m³増加は、循環器系疾患発症リスクについては75%、冠動脈疾患の発症リスクでは61%、脳血管疾患の発症リスクは112%の増加と関連し、いずれもPM_{2.5}に関する短期影響や長期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認められた。PM_{2.5}への長期曝露と循環器系疾患の発症との関連は、循環器系疾患の危険因子を調整しても認められた。また、6.3.1節で示したように、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、より強い関連がみられた。

6.3.2.2. 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、肺機能検査等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及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6都市(Dockeryら(1989))及び24都市研究(Raizenneら(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、小児の慢性の咳、胸部疾患及び気管支炎とPM_{2.5}濃度との有意な関連性が示された。一方、米国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（PM₁₀）の平均濃度との間に有意な関連はみられなかった(Petersら(1999))。しかし、PM₁₀濃度が高い地区ほど、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（FEV_{1.0}、FVC、MMEF）の成長と粒子状物質との関連性を検討している(Gaudermanら(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、またPM_{10-2.5}濃度がFEV_{1.0}、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ら(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FEV_{1.0}の成長率とPM_{2.5}、NO₂、acid vapor、EC(Elemental Carbon、元素状炭素)との間に有意な負の相関がみられたこと、FEV_{1.0}が低い(予測値の80%以下)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ら(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%FEV_{1.0}(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ら(1998))。

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。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ら(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、FEV_{1.0}及びMEF₂₅₋₇₅(Maximal Expiratory Flow between 25% and 75% of FVC)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ら(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、感染を伴わない咳及び夜間の咳はPM_{2.5}と関連性があったが、喘鳴、気管支炎、呼吸器系感染症及び鼻汁は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 ら (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 地域で学童を対象とした 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、感冒等の調整オッズ比は有意に低下したことを報告している(Heinrich ら (2000))。旧東ドイツ 4 地区及び旧西ドイツ 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 ら (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、FEV_{1.0} 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-Liebrich ら (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 地域の小学生の呼吸器症状の追跡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 ら (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) では持続性の痰、息切れの有症率が有意に高く、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 ら (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。

環境省 (当時の環境庁) がこれまでに行った調査でも、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 NO_2 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得られた結果 ($PM_{2.5}$ あるいは SPM 濃度と喘息発症等との関連性が認められない) だけから、粒子状物質の呼吸器系に対する長期的影響を否定することは出来ない。

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。 PM_{10} 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 PM_{10} 濃度の改善、低濃度地域への転居等に伴って、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 PM_{10} 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。

ところで、 $PM_{2.5}$ が高濃度の地域においては、 NO_2 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影響指標との関連性が $PM_{2.5}$ 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等の報告があるが、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。

6.4. 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 PM_{10} の曝露が、早産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 PM_{10} 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。

6.5. 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、炭素化合物等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 (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 ら (2000))。死亡以外の短期影響指標では、硫酸塩及び酸性度と呼吸器系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及び症状との関連、硫酸塩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、長期影響に関しては、PM_{2.5} 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 ら (1995))。米国 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 ら (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、硫酸塩及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等の報告がある。

このように硫酸塩については、短期及び長期影響ともに、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米国 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。

硫酸塩及び酸性度以外の成分では、硝酸塩、金属、EC 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。

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、及び二次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、及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 ら (2006))、(Mar ら (2000))、(Mar ら (2003))。また Ito ら (2006)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。その結果、二次生成硫酸塩は全死亡、循環器系死亡、心肺疾患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 ら (2000))。

また粒子状物質に限定せず、自動車から排出される大気汚染物質総体に焦点をあて、居住地と周辺道路との位置関係及びその交通量から健康影響との関連性を評価した研究がわが国も含め多数報告されている。これらの報告の中には $PM_{2.5}$ 等の粒子状物質の測定を行って健康影響との関連性を検討しているものもあり、一部で関連性を認めるものがあるが、 NO_x 等のガス状汚染物質を指標として関連性を検討したものもある。曝露評価の章で述べたように、都市大気中の粒子状物質の発生源として自動車は一定の寄与を持っているが、この種の疫学研究において、沿道付近では、ガス状物質と粒子状物質の影響を分離して評価することは困難である。

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、長期及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。ただし、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影響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、健康影響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の影響と区分けして、粒子状物質による独立した影響を評価するのは困難である。

6. 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。また、微小粒子のうちさらに粒径の小さい0.1 μ m以下の超微小粒子に注目した研究もみられる。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（空気動力学径）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ごと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、主として微小粒子と粗大粒子の影響の違いを比較するという観点で、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。米国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_{2.5}の循環器系死亡との関連性がPM_{10-2.5}よりも大きいとする報告や、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、米国 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 $PM_{2.5}$ 及び PM_{10} 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、主にヨーロッパ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、全死亡、呼吸器系疾患、循環器系疾患のいずれについても関連性を認めている。我が国の 20 都市の解析では、 $PM_{2.5}$ と同様に、SPM についても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 SPM の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、微小粒子と比較した場合に、 $PM_{10-2.5}$ 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、短期曝露と死亡及びその他の健康影響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。 $PM_{10-2.5}$ に代表される粗大粒子の長期曝露による影響については、まだ研究が緒についたばかりであるため PM_{10} 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 PM_{10} 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、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、微小粒子による影響とは独立した粗大粒子の影響が存在する可能性は残ると考えられる。

6. 7. 疫学研究の評価に関連する影響要因等

6. 7. 1. 測定誤差及び曝露誤差

疫学研究において曝露と影響との関連性を検討する場合に、両者を表現する変数の測定誤差 (measurement error) がどのような作用をもたらすかは重大な問題であり、これまでも理論的な検討が加えられてきた。疫学研究における測定誤差の問題は単なる測定分析誤差の問題ではなく、主たる関心のある因子 (ここでは粒子状物質) と交絡因子、修飾因子を含めた曝露因子と影響因子全体に関わる、

真の値と我々が観測する値との差によってもたらされる種々の問題を含むものである。

大気汚染の健康影響に関する疫学研究では、大気汚染物質への曝露に関わる測定誤差、すなわち曝露誤差が非常に大きいと考えられるため、それが曝露と健康影響の関連性に対する作用は大気汚染疫学における最大の不確実性要因の一つである。その誤差をもたらす要因は複数存在するが、最も大きな問題と考えられているのは曝露が個人レベルではなく、集団代表値として測定局等で測定した大気汚染物質濃度を用いていることによるものである。これらの関係を概念図（図 7.1.1）に示した。我々が知りたいものは曝露（ X_{it} ）とリスク（ λ_{it} ）の関係である。しかしながら、ほとんどの場合、 X_{it} は直接には得られず、 Z_t を代替指標として用いることになる。 X_{it} と Z_t の関係を以下のように分解して考えると

$$X_{it} = Z_t + (X_{it} - \bar{X}_t) + (\bar{X}_t - Z_t^*) + (Z_t^* - Z_t)$$

- ① $(X_{it} - \bar{X}_t)$ の項は個人曝露と個人曝露の平均（集団代表値）との誤差、② $(\bar{X}_t - Z_t^*)$ の項は屋外の大気汚染レベルと個人曝露の平均値との差異による誤差、③ $(Z_t^* - Z_t)$ の項は真の環境大気汚染レベルと測定された環境大気汚染レベルとの差による誤差、の3つに分けることができる。

短期影響の時系列解析では、これらの曝露誤差のうち、①の誤差については、**Berkson** 誤差と呼ばれるもので、リスク推定において大きなバイアスをもたらさないことが示されている。②の曝露誤差はバイアスをもたらす可能性がある。しかしながら、すでに曝露評価の章で述べたようにいくつかの研究があり、測定局における観測値と個人曝露量の平均値との間には相当の相関関係が認められることが示されている。③の誤差は主に大気汚染レベルの空間変動によるものであり、一般に、測定局間の大気汚染レベルの相関ないし差異という観点から評価されている。微小粒子は物理的特性や生成機構から、粗大粒子や一次発生源の寄与の大きいガス状大気汚染物質に比べて、地域的な均一性はより高いと考えられる。同様に、屋外と屋内の濃度相関性をみた場合においても、微小粒子は比較的相関が高いことがいくつかの研究で示されている。

これらの曝露誤差に関する各要素についてその大きさを見積もることは困難であり、また、調査ごとに異なっていると考えられる。例えば、一つの測定局で代表している地域の広さや居住人口の大きさは異なっており、それによって曝露誤差の大きさに差が生じている可能性がある。

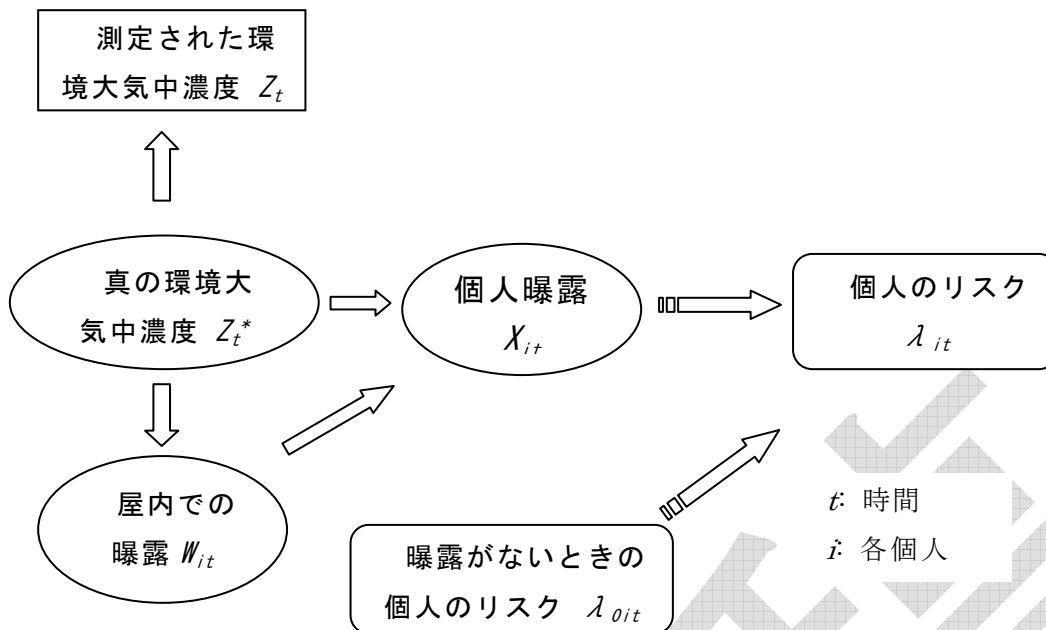


図 7.1.1 曝露誤差に関する概念図 (Zeger ら (2000)を改編)

このように、大気中粒子状物質の曝露誤差については曝露と健康影響の関連性における大きなバイアスとはなっていないと考えられるが、リスク推定値の推定誤差を大きくし、統計的有意性には影響している可能性がある。

粒子状物質と共存大気汚染物質に曝露誤差が存在し、かつ両者間に高い相関がある場合には、誤差の大きい方の汚染物質のリスク推定値が小さくなる傾向があることが、いくつかの検討結果で示されている。しかしながら、粒子状物質の「真」の影響がその他の共存大気汚染物質の影響と誤って推定されるのは、相関が非常に高く、共存大気汚染物質の曝露誤差が小さい等の条件下でのみ生ずることが示されている。

米国においては粒子状物質が6日に1日の頻度で測定されていることによる誤差に関する検討も行われている。これによると、毎日測定されている場合と比較した場合にリスク推定値の大きさは変動し、測定頻度が小さいと誤差が大きくなることが示されている。我が国では大気環境モニタリングは連続測定を基本としているためにこのような誤差は生じないと考えられる。

また、一部の研究では、 $PM_{2.5}$ 実測値と黒煙 (BC) や視程 (COH) との相関関係に基づき、 $PM_{2.5}$ 濃度を推計補間して解析に用いているものもある。このような場合には推計誤差が種々の曝露誤差に対してさらに加わることになる。

曝露誤差とは別に、健康影響評価における誤差が曝露と健康影響の関連性に作用する可能性もある。米国6都市調査とACS調査の第三者による再解析では、死亡診断に関わるデータの検証も行われた。この結果では、死亡コードや死亡日等の誤りが認められたが、その割合は非常に小さく、結果を変えるものではなかったと報告されている。また、通常、解析には直接死因が用いられているが、直接死因ではない関連する疾患が粒子状物質の影響を直接的に反映している場合も考え得る。また、粒子状物質への曝露が死亡をもたらした疾患発症に関係している

が、死亡とは直接関係していない場合も考えられる。このような場合には、短期曝露による死亡リスクは低く推定されることになる。

6.7.2. 統計モデル仕様の相違

疫学におけるコホート研究において曝露と健康影響の関連性を解析するモデルはCox比例ハザードモデルのような標準的であるとみなせる手法がすでに存在する。もちろん、より適切と考えられる手法の提案は常に行われているが、手法に依存して曝露－影響関係の解釈が大幅に変わるような状況は稀である。米国6都市調査について、ポアソン回帰モデルを用いた解析ではCoxモデルでの結果とリスク推定値はほとんど変わらなかったと報告されている。また、米国6都市調査とACS調査では種々の調整変数（共変量）の組合せについて詳細な感度解析が行われている。その結果では、大気中粒子状物質に関するリスク推定値の信頼区間はやや変化する場合があったが、リスク推定値自身はほとんど変化しなかったとされ、調整変数の選択に対して頑健であったと報告されている。

一方、大気汚染の健康影響に関して近年多くの知見が蓄積されてきた短期影響に関する時系列的な解析については、一般化加法モデル（GAM）等の手法が用いられるようになったのが比較的最近のことであるために、統計モデルに関わる種々の課題が指摘されている。

第一の問題は統計モデル自体の問題というよりも、コンピュータソフトウェアによるパラメータ推定の技術的問題である。この分野で先行した米国ではGAMを用いた解析が盛んに行われ、パラメータ推定には統計ソフトウェアS-plusが用いられていた。GAMのようなスムージングの手法では繰り返しパラメータ推定を行って推定値を逐次改善し、推定値の変化がある基準値（収束基準）よりも小さくなった場合にパラメータ推定値が「収束」したとみなして、その時点の値が最終的な推定値として用いられる。さらに、通常、収束しなかった場合を想定して、ソフトウェアには繰り返し回数に制限が設けられている。ある時期に公表された疫学研究の中で、このような収束基準を満たさない推定打ち切り時点での値を用いた研究報告が存在したことが、後で明らかとなった。そのため、主要な研究報告についての再解析が行われた。再解析の結果、推定リスクが小さくなる場合があるが、粒子状物質曝露と日死亡等の短期影響指標との間に関連性が認められるという結論には大きな影響を与えないことが示された。

日単位の時系列解析における交絡因子として最も重要なものは気象因子である。そのため、大気汚染物質への短期曝露による影響を推定する場合には常に気温等の気象因子を調整した上での評価が行われるが、この調整方法は推定結果に大きな影響を与える。短期影響研究で最もよく用いられているGAMでは気象因子の調整のために種々の方式が試みられている。気象因子の作用は非線形と考えられ、それを調整するためにGAMではノンパラメトリックな平滑化関数が使用できる。しかしながら、最適な気象因子の調整方法を一般的に決定することはできない。

死亡についてみれば死因によっておそらく最適な調整方法は異なるであろうし、その他の短期影響に関わるエンドポイントでも最適モデルはそれぞれ異なると考えられる。このような気象因子の調整方法によるリスク推定値の変動が大きいことは、上記の GAM におけるパラメータ推定上の問題を検討する中で明らかになってきた。リスク推定値の大きさに関する不確実性において気象因子の作用は非常に大きいものと考えられる。

6.7.3. 共存汚染物質及びその他の因子による交絡と影響修飾

共存汚染物質に関する問題は大気汚染物質の健康影響に関する疫学研究の結果を解釈する上で最も重大な不確実性をもたらす要因である。現実の大気中には粒子状やガス状の複数の大気汚染物質が常に存在する。大気中粒子状物質の健康影響を評価しようとする場合に、共存大気汚染物質はいくつかの観点でそれを困難にする。最も深刻な作用をもたらすものは交絡である。共存汚染物質が交絡因子ではない場合でも、共存汚染物質の濃度レベルによって粒子状物質への曝露による健康影響の大きさが変動する場合（影響修飾）もありえる。また、共存大気汚染物質も含む解析モデルにおいて、粒子状物質と共存汚染物質との相関が高い場合に、粒子状物質に関するリスク推定値に偏りが生ずる場合（多重共線性）もある。

粒子状物質のうちの一次粒子の主要な発生源は自動車排出ガスや工場等の固定発生源における石炭・石油等の化石燃料の燃焼によるものである。これらの発生源では同時に NO_x や CO 等も排出される。また、燃料中の硫黄含有量が高い場合には SO_x も多く排出される。粒子状物質はこれらのガス状汚染物質と共通の発生源を持っていることから、大気中の挙動に類似性がみられる場合が多い。また、NO_x と SO_x はそれぞれ硝酸塩、硫酸塩の前駆物質である。O₃ 生成の基本メカニズムである光化学反応においては粒子状物質も形成される。したがって、古典的大気汚染と呼ばれるような従来からその健康影響が問題とされてきたガス状大気汚染物質と粒子状物質、特に微小粒子はその発生、大気動態に関して何らかの関連性を持っている。

粒子状物質のうちの微小粒子と粗大粒子についても、両者の影響を分離して評価しようとする場合には同様に深刻な問題が生ずる可能性がある。また、両者の発生、動態は異なっており、ガス状大気汚染物質との関係は異なる。したがって、粒径別の大気中粒子状物質の健康影響評価における共存大気汚染物質の問題はさらに複雑である。大気汚染物質の発生、大気動態には地域差があるため、粒子状物質とガス状汚染物質の相互関連性の構造も地域によって差異が生ずる。そのため、粒子状物質への曝露と健康影響との関連性を検討する上での共存大気汚染物質の影響の有無やその作用の大きさは地域によって異なる可能性がある。すなわち、ある地域で影響を与えうる共存大気汚染物質が別の地域では影響しない場合もあり得ることになる。

共存汚染物質の存在下での粒子状物質の曝露と影響との関連性が認められた場合には、以下のようないくつかの状況が想定できる。

- ① 粒子状物質の推定された影響は真の影響であり、因果関係を示している。
- ② 粒子状物質の推定された影響は大気汚染総体の影響を反映しており、粒子状物質はその指標となっている。
- ③ 粒子状物質の推定された影響は他の汚染物質との相関を反映しており、見かけのものである。
- ④ 粒子状物質の推計された影響は他の汚染物質レベルで修飾されており、真の影響の大きさとは異なる。
- ⑤ 粒子状物質の推定された影響は粒子状物質と関係する他の汚染物質を含めることによって真の影響よりも小さく推定されている。

ある因子が単独で影響があるかどうかを判断することは通常非常に困難であるが、一般的には評価対象である因子（ここでは、粒子状物質）のみを解析モデルに含んだ場合（単一汚染物質モデルと呼ばれる）と共存大気汚染物質もあわせて含む解析モデル（複数汚染物質モデルと呼ばれる）の結果を比較することが行われる。両者におけるリスク推定値が大きく異なることがなければ、共存汚染物質による影響や影響修飾の可能性は小さいと判断される場合が多い。しかしながら、②や⑤の状況が真実である場合には、単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルの比較では、その点を明らかにすることは困難である。

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と考えられる場合には、喫煙のような潜在的な交絡因子を考慮する必要はないが、時系列に変化するものは潜在的な交絡因子となりうる。すでに述べたように、気象要因は最も重要な潜在的交絡因子の一つである。その他、花粉やエンドトキシン等、生物由来の粒子が大気中に存在し、呼吸器系や免疫系に影響を与えることが知られている。一般に、日変動という観点からは、生物粒子と大気汚染物質との関連性は小さく、粒子状物質の健康影響評価において影響を与える可能性は小さいと考えられる。しかしながら、生物粒子は季節変動するものが多く、大気汚染物質濃度の季節変動と類似する場合にはリスク推定における留意点の一つと考えられる。

大気中粒子状物質への長期曝露による健康影響を検討する場合にも、種々の交絡因子や影響修飾因子の作用を考慮する必要がある。性、年齢、喫煙状況等のような関連要因はコホート研究結果の解析では常に考慮されているが、その他、どのような組合せの調整変数を用いるかが重要である。米国 6 都市調査と ACS 調査でこの点について詳細な感度解析が行われた結果では、リスク推定値の信頼区間はやや変化する場合があったが、リスク推定値自身はほとんど変化しなかったとされている。また、長期コホート研究では教育水準と死亡リスクとの関係が示さ