

れるなど、社会経済状態が影響修飾要因もしくは交絡因子になっている可能性が示されている。また、粒子状物質への曝露による健康影響に関するリスクが発生源に近い居住者の方が大きいことを示す研究がある。このような知見が、単に平均よりも高曝露をうけたことによるものであるのか、社会経済状態によって影響が修飾されて、粒子状物質への曝露に影響がより強く表れたものであるのかなどについては明らかではない。

6.7.4. 曝露と健康影響の時間構造

大気汚染物質への短期曝露と日死亡や入院、救急受診等の健康影響に関する検討では、大気汚染濃度と健康影響指標との関連性が最も大きくなる時間的な遅れ（ラグ）が存在することが多くの研究で示されている。一般的に、循環器系に関わる影響指標は数時間から当日、もしくは前日の濃度と関連性が大きいと考えられており、一方、呼吸器系に関わる影響指標ではより長い時間的な遅れでの関連性が大きくなるとの報告が多い。大気汚染の濃度上昇の影響が数日で現れることはロンドンスモッグ事件のような大気汚染エピソードからの知見によっても裏付けられる。また、後述するような介入研究もしくは自然の実験とよばれる事例からも曝露の大幅な変動に伴う健康影響の変化が比較的すみやかに発現することが示されている。

近年多くの知見が報告されている時系列研究ではリスク推定の際にどのようなラグを採用するかによってリスク推定値の大きさは変動する。集団でみれば、影響が最も大きく現れるラグは広がりを持つと考えられるため、特定のラグ（当日、前日、等）におけるリスク推定値は考え得る全体のリスク推定値よりも小さいと考えられる。ラグの取り扱いにはいくつかの方法が考えられる。一つの方法は、どの地域でも同じラグ構造を持つと仮定して、複数都市研究においてもラグごと（当日、前日、等）にリスク推定値を求める方法である。別の方法として、最も大きいリスク推定値を与えるラグを用いる方法や、ラグに分布を仮定したモデル（distributed lag model）を用いて、最適なパラメータをそれぞれの地域で推定する方法もある。最初の方法は推定値の一貫性を評価する上では有効であるため、いくつかの複数都市研究で採用されている。この方法ではすべての地域で同じラグで最大のリスク推定値が得られるとは限らないことから、リスク推定が過小評価される可能性がある。このようなラグ構造は大気汚染物質ごとに、またエンドポイントによって異なっていると考えられ、短期影響に関する時系列解析では大きな不確実性を与える要因となる。

一般に粒子状物質の測定が24時間単位で行われているために、24時間よりも短い時間単位の曝露に関する研究の数は非常に少ない。我が国における報告も含めて、循環器系の健康影響指標等と時間単位の粒子状物質濃度との関連性を示す知見がいくつか報告されている。これらの報告は、24時間単位の検討で示されていた当日（ラグ0日）の曝露と影響との関連性がそれよりも短い時間の曝露によ

る影響を反映していた可能性がある。しかしながら、時間単位の曝露に関する報告は数少なく、現時点では 24 時間単位の曝露と影響との関連性では評価しきれない、より短い時間の曝露による影響について判断することは困難である。

短期曝露による影響を評価する場合に最もよく用いられている曝露データは大気汚染物質の日平均濃度であり、影響指標としては日単位の死亡や入院・受診数である。これは、ある日の 0 時から 24 時間の死亡数と日内変動する濃度を平均化したものとの関連性を検討していることになる。したがって、両者の関連性が 24 時間よりも短い時間で生ずるとすれば、時間のずれによる誤分類が生じている可能性もある。

長期影響に関する疫学研究においては、曝露と影響の時間的關係はほとんど検討されていない。前向きコホート調査では多くの場合、調査期間の数年間に得られた大気汚染物質濃度測定値が大気汚染への長期曝露の指標として使用されている。これらの調査で示された関連性は、影響が現れる潜伏期間を考慮した測定値ではない。最近報告された追跡期間を 1990～98 年まで延長した米国 6 都市調査の結果では、1974～89 年までの調査期間に比べて微小粒子濃度の低下に伴う循環器系疾患の死亡と呼吸器系疾患の死亡の低下が認められたが、肺がん死亡率の低下はみられなかったとしている。この結果は、がんを除いては数年程度の曝露によって影響が発現することを示唆していると考えられる。

6.7.5. 影響度の地域差に関する不均一性

欧米等で実施された短期影響に関する複数都市研究では、リスク推定値の大きさに関する地域的な不均一性についての検討が加えられている。米国での NMMAPS 調査等では個々の地域におけるリスク推定の誤差が比較的大きいことから、地域間の不均一性は統計学的には有意なものではなかったとされているが、我が国における調査結果も含めて、リスク推定値の大きさの地域間のバラツキは相当に大きいと判断される。このような不均一性をもたらす要因は種々のものが考えられる。粒子状物質の発生源は地域によって異なり、粒子状物質の成分や粒径分布にも違いを生ずる。また、地域によって大気汚染物質の影響に対する感受性が高い集団の割合や特徴に違いがあり得る。さらに、地域により大気汚染物質への曝露に影響を及ぼす因子が異なる可能性がある。例えば、気候条件等による家屋の換気率、空調使用率の違い、発生源の空間分布や気象パターンの違いによる大気汚染濃度の空間変動パターン相違等がある。その他、複数都市研究では各都市の解析において気象要因の調整等は同一のモデル仕様が適用されている。そのため、それぞれの地域で最適なモデルとなっていない可能性もある。さらには、共存汚染物質の相互関係等、地域差をもたらさうる要因は多数存在する。現時点で、このような地域差を説明することにいずれの研究でも成功していないと考えられる。

6.7.6. 高感受性群に対する影響

汚染物質への曝露によって影響をうける可能性が平均的な集団に比べてより高い集団を高感受性群と呼んでいる。感受性(susceptibility)は遺伝的素因のような先天的因子と年齢、ある種の疾患等の後天的因子によって生ずる。また、高曝露を受けやすいことや社会経済的状態等も含めて脆弱性(vulnerability)という概念でとらえる場合もある。ここでは、両者の意味を含めた高感受性群に対する影響について整理したい。なお、高感受性群については、汚染物質の影響をより強くうけるという関連性の強さの観点だけでなく、より低いレベルでも影響をうけるという閾値に関わる観点も重要である。

短期影響に関する研究では循環器系疾患や呼吸器系疾患の既往のある集団でリスクが増加することが報告されている。さらに、糖尿病患者はおそらく糖尿病に関連する循環器系合併症のために、粒子状物質への曝露に感受性が高いことを示唆する研究報告がいくつか示されている。また、喘息の子供では粒子状物質への曝露によるピークフローの低下量がより大きいことを示す報告がある。病態と関連すると考えられる感受性の違いは影響メカニズム解明の観点から多くの情報を与えるものである。また、新生児、乳幼児や高齢者も高感受性群と考えられている。高齢者は循環器系疾患系の健康影響指標の増悪や死亡リスクに関して感受性が高い傾向を示している。感受性の性差に関する検討もいくつか行われているが、明確な結論は得られていない。

6.7.7. 平均余命に関する影響

粒子状物質濃度と日死亡に関する短期的な関連性が報告されるようになった初期には、**harvesting** ないし **displacement** と呼ばれる仮説が提示された。これは、大気汚染濃度が高レベルにある時に死亡率が上昇することが確かだとしても、それは死期が迫っている集団の死亡日をいくぶん早めるだけで、高濃度日以降に死亡率は低下して、結果的に長期的な死亡率に影響を及ぼさないのではないかというものである。もし、この仮説が正しいとすれば、粒子状物質への短期的な曝露と死亡との関連性が因果関係を示すものであったとしても、公衆衛生上の意味は小さいことになる。この問題に関するいくつかの研究結果によれば、粒子状物質が数日だけ寿命を短縮するという影響しか持たないという仮説を支持する結果は得られていない。粒子状物質と日死亡との関連性には数日から数十日単位のいくつかの周期があり、それらが重なり合っていることを示唆する結果となっている。

短期影響に関する時系列研究から推定される死亡リスクと長期影響調査で示される死亡リスクが大きく異なることがいくつかの疫学研究から示されている。長期曝露による何らかの影響をうけた（すなわち、死亡リスクが上昇した）人の死亡は必ずしも高濃度日に発生するわけではないため、時系列研究で提示される死亡リスクの上昇の方が小さいということは理にかなっていると考えられている。

長期コホート調査から推定されている粒子状物質曝露による死亡リスクの上昇

が平均余命にどのような影響を与えるかについての試算も行われている。例えば、 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり10%の死亡リスク上昇を米国白人男性に当てはめると、25歳の平均余命は1歳程度短縮すると報告されており、比較的小さなリスク上昇が大きな影響を与える可能性が指摘されている。このような観点は粒子状物質曝露による影響の公衆衛生上の大きさを知る上で重要な試みではあるが、いくつかの仮定に基づく推算であるため、我が国における適用も含めて今後さらに検討する必要がある。

6.7.8. 閾値

疫学研究における閾値の概念についてこれまで十分に研究されてきたとは言い難い。これまでは主として、毒性学における考え方を疫学研究による知見に単に当てはめたものが多い。毒性学においてはNOAEL(No Observed Adverse Effect Level、無毒性量)の考え方やその算出方法も定式化されているが、疫学知見に基づいて、閾値の有無を判断し、さらに閾値レベルを推定することは困難な点が多い。まず、個人の閾値と集団の閾値という二つの考え方の違いに注目する必要がある。個人の閾値が存在するとしても、それは遺伝的素因や感受性によって変動することから、さまざまな素因や感受性を持つと考えられる集団において、閾値が存在することを統計学的に示すことは非常に困難である。線形、非線型モデルを含む閾値の存在を仮定した統計モデルと仮定しない統計モデルについて、観察データに対する適合度に意味ある差を見いだすことは困難である。さらに、曝露評価における種々の誤差、特に低濃度領域での誤差の存在やゼロレベルでの曝露がほとんど存在しないことなどが閾値の検出をより困難にする。

粒子状物質濃度と日死亡との短期影響を検討したいくつかの研究で、閾値が存在しない可能性について言及しているものがある。しかしながら、集団の閾値における概念的な問題や得られる疫学知見における制約から、粒子状物質への曝露による閾値の存在を裏付けることも、否定することもできない。

一方、長期影響研究では汚染度の低い地域と高い地域を含んだ形で対象地域が選定されるが、基本的に地域の選定は任意に行われる。したがって、最も大気汚染濃度の低い地域におけるリスク推定値に対して、統計学的に有意な上昇がみられる地域の大气汚染濃度を比較して、リスクの上昇がみられる濃度範囲を疫学知見に基づいて推論することは可能であるが、この濃度範囲が閾値の概念に相当するかどうかは疫学から判断することは困難な問題である。閾値を仮定するモデルや閾値を仮定しないモデル等、濃度-反応関係を表す種々の統計モデルの適合度を検討することは短期影響の場合と同様に、もしくはそれ以上に困難であると考えられる。

6.8. 疫学知見に基づく評価

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(U.S. Department of Health (1964))等が、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 自身が述べているとおりである。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ていない。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。そのため、粒子状物質への曝露と健康影響の関連性については一般に特異性を評価することは困難である。

また、Hill の観点には含まれていない頑健性に関する評価を示しているが、これはさまざまな研究で示されている関連性が偶然、バイアス、もしくは交絡の作用を受けている可能性がないかを詳細に検討したものである。

なお、Hill の示した観点のうち整合性及び生物学的妥当性は毒性学知見との統合を行う健康影響評価の章において検討する。

6.8.1. 関連性の強さ

関連性の強さは関連性の大きさと統計学的有意性の二つの要素からなっている。これまで、個々の疫学知見やエンドポイントごとの疫学知見の評価において、しばしば、「関連性がみられた」、もしくは「影響がみられた」等の表現を用いてきた。いうまでもなく、これらの表現は直接的に因果関係を示すものではなく、統計学的な関連性を示すものである。統計学的な関連性はほとんどの場合、仮説検定や信頼区間等の手法に基づき、確率的に偶然性の観点を評価した結果として、「統計的に有意である」と表現される。一方、曝露と影響の関連性の大きさは通常用いられる統計モデルに基づいて、リスク比（ないし、過剰リスク）の大きさとして表される。関連性が大きく、かつ統計学的に有意ならば、示された関連が偶然や交絡によって説明される可能性は小さくなる。

短期影響のうち、死亡との関連性については以下のように要約することができる。

- ・ 報告されている PM₁₀ と全死亡との関連の多くが正であり、統計的に有意なものが多かった。PM₁₀ と循環器系死亡及び呼吸器系死亡との間に報告された関連性についても正のものも多く、統計的に有意なものが多かった。影響推定値は、PM₁₀

濃度 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり過剰リスク約 1~8%であり、複数都市調査の影響推定値は PM_{10} 濃度 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり約 1.0~3.5%であった。

- $\text{PM}_{2.5}$ に関する知見は PM_{10} より少ないが、ほぼ同様のパターンがみられた。 $\text{PM}_{2.5}$ と全死亡との関連は多くが正であるが影響推定値は PM_{10} よりも一般に誤差が若干大きく、統計的に有意である頻度が少なかった。 $\text{PM}_{2.5}$ と循環器系及び呼吸器系死亡との関連は正であり、循環器系死亡との関連の約半数が統計的に有意であるが、呼吸器系死亡との関連は統計的に有意なものは少なかった。影響推定値は $\text{PM}_{2.5}$ 濃度 $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり約 2~6%であり、複数都市調査では $\text{PM}_{2.5}$ 濃度 $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり約 1~3.5%であった。
- $\text{PM}_{10-2.5}$ に関する知見はわずかであるが、ほぼすべての影響推定値が正であり、関連性の大きさは $\text{PM}_{2.5}$ 及び PM_{10} で報告されたものに類似するが、統計的に有意なものは少なかった。
- 我が国における SPM の影響推定値は、全死亡で SPM 濃度 $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり約 0.5~2%、呼吸器系死亡で約 1~3%であった。

また、入院・受診との関連性については、

- PM_{10} と循環器系疾患及び呼吸器系疾患による入院との関連性は正であり、かつ大多数は統計的に有意であった。 PM_{10} と循環器系疾患及び呼吸器系疾患による救急受診との関連性はほぼすべて正であり、呼吸器系疾患との関連の大部分が統計的に有意であった
- $\text{PM}_{2.5}$ に関しては循環器系疾患及び呼吸器系疾患による入院との関連性は正であるものが多く、多くの場合が統計的に有意であった。循環器系疾患及び呼吸器系疾患による救急受診についても関連性は多くの場合正であった。
- 循環器系疾患及び呼吸器系疾患による入院と $\text{PM}_{10-2.5}$ との関連性についての知見は少ないが、 PM_{10} 及び $\text{PM}_{2.5}$ に関するものと同様の大きさを示していた。
- SPM については知見が乏しく、入院・受診に関する関連性の強さについて言及することはできない。

以上、短期影響に関する疫学的証拠は、 PM_{10} 及び $\text{PM}_{2.5}$ と死亡との間に関連性を認めている。リスク比は大きいものではないが、循環器系疾患及び呼吸器系疾患による死亡、入院及び受診をはじめとする循環器系と呼吸器系の健康影響指標に関して、全体として PM_{10} 及び $\text{PM}_{2.5}$ との正の関連性がみられ、多くの場合には統計的に有意であった。 $\text{PM}_{10-2.5}$ と入院との影響推定値は、 PM_{10} 及び $\text{PM}_{2.5}$ のものと類似の大きさであったが、推定値の誤差はより大きかった。 $\text{PM}_{10-2.5}$ については、死亡との関連に関する証拠はより限られており、影響推定値の大きさは $\text{PM}_{2.5}$ 及び PM_{10} のものと類似していたが、関連性は $\text{PM}_{2.5}$ 及び PM_{10} と比較して強固なものではなかった。SPM についても影響推定値の大きさは $\text{PM}_{2.5}$ と類似していた。超微粒子及び他の微粒子の成分及び発生源との関連性を示唆する疫学的証拠がいくつもあるが、それらの知見は不十分であり、明確な結論を下すことはできない。

PM_{2.5} への長期曝露と死亡との関連性については、ACS 調査及び米国 6 都市調査の初期の結果、再分析、拡張研究の結果では、全死亡や循環器系・呼吸器系疾患死亡で正の関連性が認められた。我が国の三府県コホート研究では正の関連性はみられなかった。ACS 調査及び米国 6 都市調査では PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり全死亡で約 16~45%増加、循環器系・呼吸器系疾患死亡で約 25~51%増加であり、短期曝露の場合の死亡リスク増加よりも大きい値を示していた。肺がん死亡については、統計的に有意でない場合もあるが、ACS 調査及び米国 6 都市調査の拡張研究では PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりそれぞれ 37%、82%増加となっており、日本の三府県コホート研究では 83%増加となっていた。死亡以外の健康影響については、カリフォルニアの小児コホート調査の結果は PM_{2.5} への長期曝露が慢性呼吸器症状の発症と肺機能発達の遅れと関連することを示している。その他のコホート研究や多くの横断研究で、正の関連性を示すものがあるが、統計的に有意でない場合も多く、関連性の強さに関する評価は困難であった。

大気中粒子状物質への曝露に関して観察される相対リスクは短期影響、長期影響いずれにおいても都市域での粒子状物質の変動範囲において（下限と上限レベルとの比較で）、一部の例外（WHI 研究等）を除いて、2 を超えるようなものは報告されていない。関連性が大きく、かつ統計学的に有意ならば、示された関連が偶然や交絡によって説明される可能性は小さくなるが、その観点からは相対リスクが十分に大きいとは言えない。

6.8.2. 関連性の頑健さ

短期影響に関する時系列研究においては解析に用いた統計モデルの仕様によってリスク推定値が大きく変動する可能性が指摘されている。米国で問題となった GAM のパラメータ推定におけるソフトウェア上の問題については、リスク推定値の低下はそれほど大きいものではなかったことが示されている。一方、気象因子の調整方法によってリスク推定値が大きく変動する可能性が指摘されたが、少なくとも関連性の方向が変化することはないと考えられている。ただし、調整方法の違いによってリスク推定値にどの程度の変動をもたらすかという定量的な検討は不十分である。

長期影響に関する二つのコホート調査（米国 6 都市調査及び ACS 調査）についての再解析プロセスにおいて、結果の頑健性に関する詳しい検討が行われた。共変量の追加等、Cox モデルに基づく種々の検討によって、粒子状物質に関する死亡リスクの推定値は異なる解析モデルに対しても頑健であることが示された。

共存大気汚染物質による影響については、短期影響と長期影響いずれにおいても、示された関連性に最も大きな作用をもたらさうと考えられる。大気中粒子状物質への曝露は通常、共存大気汚染物質への曝露を伴い、粒子状物質自身も多様な物理的・化学的特性を有している。したがって、関連性の大きさとしては決して大きいとは言えない大気汚染物質の健康影響の中で、粒子状物質の粒径や成

分による影響を別々に評価することは困難である。複数汚染物質モデル等ある統計モデルの下で、個々の大気汚染物質に影響の寄与を振り分けることは可能であっても、現実に起きている多数の汚染物質への曝露と影響の関係を完全に説明することは困難である。短期影響に関する時系列研究の場合には、単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルとの比較において粒子状物質に関する影響推定値が比較的安定していることなど、これまでの多くの検討から考えて、大気中粒子状物質への曝露と死亡等の健康影響指標との関連性が共存汚染物質による影響による見かけの結果である可能性は大きくないと判断される。一方、長期影響については複数汚染物質モデルにおいても粒子状物質の影響が示されているものの、粒子状物質と共存汚染物質濃度はいずれも調査地域の集団要約値として与えられている。粒子状物質と共存汚染物質は共通の発生源を持つものや一連の反応過程上にあるものがあり、両者の濃度間には相関が存在するものが多い。

したがって、短期影響については粒子状物質の影響として示されたリスク推定値が共存汚染物質とは独立した粒子状物質単独の影響を示しているという点についてはやや頑健性に乏しいものの、微小粒子と死亡等の健康影響指標との関連性に関する頑健性は他の大気汚染物質に比して大きいと考えられる。一方、長期影響については共存汚染物質の作用に関する頑健性の評価は困難である。

曝露誤差に対する頑健性についてもいくつか検討がされている。一般に、2つの汚染物質が健康影響を示し、両汚染物質間に相関がある場合には、この2つの汚染物質を1つの統計モデルに含めると、測定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可能性があることが指摘されている。粒子状物質と共存汚染物質については、相互の相関係数の大きさや見積もられた測定誤差に関する検討から、そのような現象が起きている可能性が小さいことが示されている。また、曝露誤差の別の要因として、曝露の代替指標として用いられる大気測定局の観測値と個人曝露量の関係についての問題がある。曝露評価の章で詳しく検討したように大気中粒子状物質濃度と個人曝露濃度の時間変動はよく相関することが示されている。また、種々の手法的な検討から、大気汚染物質の曝露について集団代表値を用いていることが結果に大きなバイアスを与えている可能性は低いものと考えられる。しかしながら、その相関性は粒子状物質の種類（PM₁₀、PM_{2.5}、PM_{10-2.5}）によっても、また共存汚染物質の種類によっても異なると考えられるため、曝露誤差が曝露と健康影響の関連性に与える作用にも違いを生ずることが考えられる。したがって、関連性の方向に関する頑健性は十分であるとしても、汚染物質間でリスクの大きさを比較する場合には曝露誤差の大きさの違いに留意する必要があると考えられる。

6.8.3. 一貫性

Hillの示した因果推論に関する9つの観点の中で、環境汚染物質への曝露と影響との関連性を評価するうえで最も重要なものと考えられるのが、疫学知見の一

貫性（一貫性と呼ぶ場合もある）である。これは、異なる集団、異なる地域、異なる時期等で同様の結果が観察されることを意味している。一貫性を持って曝露と健康影響の関連性が観察された場合には、その関連性が偶然や測定されない交絡によって示された可能性は低いと推測できる。以下では、関連性の方向と大きさ、それぞれの一貫性について検討する。

これまで示された種々の疫学知見によれば、短期曝露による死亡リスクの上昇に関する複数都市研究ではリスク推定値に地域間でややその大きさに差が認められるものがあるが、ほとんどの複数都市研究や単一都市研究で、関連の方向性に関する一貫性が認められる。これらの結果は、欧米のみならず我が国をはじめとして世界のさまざまな地域においてみられている。死亡以外の健康影響指標に関する調査結果の一貫性は死亡に比べればやや劣ると考えられるが、ある程度一貫性を示しているものと認められる。

三府県コホート研究では循環器系・呼吸器系疾患による死亡についての影響が明確ではないが、長期曝露による循環器系や呼吸器系疾患死亡、及び肺がん死亡への影響についても複数の調査で認められ、統計的に有意でない場合でも影響を表す方向性を示していることから、一貫性があると判断できる。

大気中粒子状物質はそもそも多様な特性を持つ物質の集合体であるので、その特性は地域、時期によって異なっていると考えられ、その結果として影響の大きさや特徴も異なる可能性は十分に考えられる。短期曝露による死亡に関しては影響の大きさについて地域間でやや不均一性がみられることも報告されており、その要因については十分に解明されていないものの、大気中粒子状物質のこのような特性を反映している可能性も考慮する必要がある。

6.8.4. 時間的關係

時間的な関係とは、原因は結果よりも先に発生しているということを示すものである。粒子状物質への曝露と影響との関係が因果関係を示すものであれば、曝露が先行している必要がある。しかしながら、大気汚染のように程度の差はあっても過去から継続して存在している原因では、原因と結果の時間的な関係を明確に示すことは一般に困難である。

短期曝露による影響では、当日ないし前日、もしくは数日前の粒子状物質と死亡等との関連性が認められており、時間的な関係があることを示唆するものではある。しかしながら、ここで示されている結果は関連性が統計学的に認められたに過ぎず、時間的な関係が逆転していないことを明らかにしたものではない。

長期曝露に関する影響については、前向きコホート研究であっても大気汚染への曝露は研究開始前から開始後までさまざまに変化・変動しながら継続している。さらに曝露を受けてから死亡やその他の健康影響が発現するまでにどれぐらいの潜伏期間が必要か、もしくは曝露がどれぐらいの期間継続することが影響を増大させるのか等、曝露と健康影響の時間的な関係に関する基本的なデータはほとんど

得られていない。そのために、厳密な時間的關係を評価することはできない。

なお、後述する自然の実験ないし介入研究に類似する知見では、大気汚染濃度の人為的な制御の後に健康影響指標が変化したことが示されている。

6.8.5. 量－反応關係

量－反応關係は生物学的勾配 (biological gradient) とも呼ばれ、曝露要因の増加によって影響が増加することを意味するものである。大気汚染研究の場合には、すでに述べたように正確な曝露量は通常把握できず、大気中濃度を代替指標としているために、濃度－反応關係と表されることもある。量－反応關係の存在は因果關係を強く示唆するものと考えられている。ただし、対象となる健康影響について交絡因子自身が量－反応關係を示す場合には、見かけ上の濃度－反応關係が出現する可能性は否定できない。

短期影響に関する時系列研究は濃度－反応關係を前提とした統計モデルによって解析されており、多くの研究で一貫して大気中粒子状物質濃度の増加と健康影響指標 (死亡、入院、受診等) の増加との關係があることが示されている。長期影響に関する前向きコホート研究においても粒子状物質濃度の高い地域ほど死亡リスクが増加していることが複数の研究で示されている。

また、閾値の存在については現在得られている疫学知見からは否定も肯定もできない。低曝露レベル領域で想定される平均曝露レベルに比して曝露誤差が相当の大きさを持つと考えられ、また、感受性の異なる個人からなる集団における健康影響指標に関して疫学的証拠に基づく閾値の検出は非常に困難である。

6.8.6. 自然の実験 (介入研究)

大気汚染研究では厳密な意味での介入研究は存在しないが、自然の実験に分類できる知見がいくつか存在する。

ユタ溪谷 (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系疾患による入院との關係を検討した報告がある (Pope (1996))。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 倍であったと報告されている。また、アイルランド、ダブリン市における石炭販売禁止後の粒子状物質濃度レベルの減少に対して、死亡率が減少していたことが示されている (Clancy ら (2002))。

大気汚染防止対策は多くの国々で実施されているが、その大気汚染濃度低減効果は徐々に現れるような場合も多く、因果關係の判断に寄与する事例に乏しい。しかし、自然の実験で示される事例はこれまで述べてきた曝露と健康影響の關係性に関する多くの疫学知見に裏付けを与えるものである。さらに、このような疫学知見の持つ意義は粒子状物質濃度の低減が公衆衛生上の利益となることを具体的に示していることにあると考えられる。

6.8.7. まとめ

これまで、疫学知見に基づいて関連性の強さ、頑健性、一貫性等の観点について評価を行った。ここでは、大気中粒子状物質の健康影響に関する疫学的証拠の総合的な評価について記述する。

これまで、同様な評価が国際機関や諸外国でも行われてきた。米国環境保護庁(U.S.EPA (2004))、(U.S.EPA (2005))では、大気中粒子状物質の健康影響に関して疫学的証拠に基づいて以下のように評価している。

- $PM_{2.5}$ 及び PM_{10} と、循環器系及び呼吸器系疾患による死亡及び疾病状況の間に因果的関連性がある
- $PM_{10-2.5}$ については、得られている証拠は少なく、短期曝露に関する研究では統計学的に有意でないことが多く、関連性の強さは低いが、 PM_{10} 及び $PM_{2.5}$ と同程度の大きさの結果を示しており、この関連性は代替モデルや共存汚染物質による潜在的交絡の考慮に対して一般に頑健である。この証拠は、 $PM_{10-2.5}$ の短期的変化と疾病状況との間に関連性があることを示唆している
- 疫学的研究は、研究で観測された大気中粒子状物質濃度の範囲において、粒子状物質と死亡の関係に明確な閾値があるという証拠を示していない。
- 粒子状物質及びその他の大気汚染物質の低減が地域の健康影響の改善をもたらすという、発生源寄与研究及び自然の実験からの重要な新たな結果は、その他の疫学的研究の結果に裏づけを与えている。

また、世界保健機関 WHO(World Health Organization (2006))では以下のように評価している。

2000年に行った評価(World Health Organization. Occupational and Environmental Health Team (2000))では短期及び長期の曝露について、大気中粒子状物質が死亡及びその他の種々の健康影響指標と関連していることを示す十分な証拠があること認めた。その後の研究によって、粒子状物質と種々の健康影響との関連性が再確認されており、循環器系疾患に関する影響を含めて、健康影響の範囲は広がっている。日死亡に関する時系列研究、特に、ヨーロッパ及び北米地域の複数都市研究から、かなりの新しい証拠が出ている。死亡に関するコホート研究も拡大されており、米国6都市調査及びACS調査の2つの最も重要な研究の結果は広範囲に再解析が行われ、結果は再確認された。また、死亡以外の健康影響指標に関する多数の研究が追加された。

米国及びWHOにおける評価の後に公表された疫学知見ならびに我が国における疫学知見も含めて評価した結果は以下のとおりである。

$PM_{2.5}$ への短期曝露と死亡及びその他の健康影響指標、並びに $PM_{2.5}$ への長期曝露と循環器系・呼吸器系疾患死亡、及び呼吸器系健康影響指標に関する知見を総合的に評価したところ、長期曝露と呼吸器症状に関して関連性の強さに関する評

価は困難であったが、PM_{2.5}への曝露と健康影響指標との関連性には相応の疫学的証拠があることが認められた。PM₁₀への短期曝露と死亡及びその他の健康影響指標との関連については、PM_{2.5}より多くの疫学的証拠が存在する。PM₁₀への長期曝露については健康影響指標との関連性の強さに関する評価は困難であった。我が国のSPMについては短期曝露による死亡や長期曝露と呼吸器系健康影響指標との関連を示唆する知見が存在する。PM_{10-2.5}に関して得られる調査はいくつかあるが、種々の誤差のためにPM_{10-2.5}に関する関連性の強さはPM₁₀やPM_{2.5}に比べて強くない。

粒子状汚染物質と健康影響指標との関連性には種々の不確実性が存在する。これまでの検討では、関連性の大きさ（影響推定値）やその誤差についてはさまざまな要因の作用によって変動する可能性があるが、それらが大きな偏りを与えて、関連性の方向を誤ったり、関連性が見かけのものである可能性は低いと判断される。共存汚染物質の影響との相互関係に関しては、粒子状物質が高濃度の地域においてNO₂をはじめとする様々なガス状大気汚染物質も高濃度に存在する場合が多く、これらのガス状大気汚染物質との間にも各種健康影響指標との関連性を報告する疫学知見も多い。したがって、共存汚染物質の影響との相互関係については大きな不確実性が存在するが、全体としてPM₁₀及びPM_{2.5}は単独あるいはガス状大気汚染物質の共存効果によって、死亡やその他の健康影響指標と関連していると考えられる。

信頼性の高い調査に着目すると、PM_{2.5}への短期曝露及び長期曝露と循環器系・呼吸器系死亡、肺がん死亡及びその他の健康影響との関連に関する疫学的証拠には一貫性がみられる。

曝露と健康影響の時間的構造は直接的には評価は困難であるが、大気中粒子状物質の経時的変化がその後の健康影響指標の変化をもたらしているという知見がある。

以上、今日まで蓄積されてきた多くの疫学的証拠に基づく、整合性・生物学的妥当性に関する観点(Hillの観点)を除く疫学的な因果関係に関する評価から、PM_{2.5}及びPM₁₀が循環器系及び呼吸器系疾患による死亡、肺がん死亡及びその他の健康影響の原因の一つとなりうることが示された。我が国のSPMについては関連性の大きさがPM_{2.5}ないしPM₁₀と類似していることを示唆するいくつかの知見がある。

PM_{10-2.5}に関してはその健康影響を示唆するものの、疫学知見は少なく現時点で明確な結論を導くことは困難であり、一層の知見の積み重ねが課題となる。その一方、微小粒子のみならず粗大粒子をも含んだPM₁₀やSPMについて健康影響に関する報告が多くなされており、これらの影響が微小粒子のみによるものとは言い切れない。

6.9. 参考文献

- Abbey, D.E., Burchette, R.J., Knutsen, S.F., McDonnell, W.F., Lebowitz, M.D. & Enright, P.L. (1998) Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 289-298.
- Abbey, D.E., Mills, P.K., Petersen, F.F. & Beeson, W.L. (1991) Long-term ambient concentrations of total suspended particulates and oxidants as related to incidence of chronic disease in California Seventh-Day Adventists. *Environmental Health Perspectives*, 94, 43-50.
- Abbey, D.E., Nishino, N., McDonnell, W.F., Burchette, R.J., Knutsen, S.F., Lawrence Beeson, W. & Yang, J.X. (1999) Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 373-382.
- Ackermann-Lieblich, U., Leuenberger, P., Schwartz, J., Schindler, C., Monn, C., Bolognini, G., Bongard, J.P., Brändli, O., Domenighetti, G., Elsasser, S., Grize, L., Karrer, W., Keller, R., Keller-Wossidlo, H., Künzli, N., Martin, B.W., Medici, T.C., Perruchoud, A.P., Schöni, M.H., Tschopp, J.M., Villiger, B., Wüthrich, B., Zellweger, J.P. & Zemp, E. (1997) Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 122-129.
- Avol, E.L., Gauderman, W.J., Tan, S.M., London, S.J. & Peters, J.M. (2001) Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164, 2067-2072.
- Braun-Fahrländer, C., Vuille, J.C., Sennhauser, F.H., Neu, U., Künzle, T., Grize, L., Gassner, M., Minder, C., Schindler, C., Varonier, H.S. & Wüthrich, B. (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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 1042-1049.
- Burnett, R.T., Brook, J., Dann, T., Delocla, C., Philips, O., Cakmak, S., Vincent, R., Goldberg, M.S. & Krewski, D. (2000) Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhalation Toxicology*, 12 Suppl 4,

15-39.

- Burnett, R.T. & Goldberg, M.S. (2003) Size-Fractionated Particulate Mass and Daily Mortality in Eight Canadian Cities. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 85-89. Health Effects Institute: Boston MA.
- Clancy, L., Goodman, P., Sinclair, H. & Dockery, D.W. (2002) Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet*, 360, 1210-1214.
- Diez Roux, A.V., Auchincloss, A.H., Astor, B., Barr, R.G., Cushman, M., Dvorchak, T., Jacobs, D.R., Jr., Kaufman, J., Lin, X. & Samson, P. (2006) Recent exposure to particulate matter and C-reactive protein concentration in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 164, 437-448.
- Dockery, D.W., Pope, C.A., 3rd, Xu, X., Spengler, J.D., Ware, J.H., Fay, M.E., Ferris, B.G., Jr. & Speizer, F.E. (1993) An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New England Journal of Medicine*, 329, 1753-1759.
- Dockery, D.W., Speizer, F.E., Stram, D.O., Ware, J.H., Spengler, J.D. & Ferris, B.G., Jr. (1989) Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *American Review of Respiratory Disease*, 139, 587-594.
- Dominici, F., McDermott, A., Daniels, M., Zeger, S.L. & Samet, J.M. (2003) Mortality Among Residents of 90 Cities.
- Gauderman, W.J., Avol, E., Gilliland, F., Vora, H., Thomas, D., Berhane, K., McConnell, R., Kuenzli, N., Lurmann, F., Rappaport, E., Margolis, H., Bates, D. & Peters, J. (2004) The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine*, 351, 1057-1067.
- Gauderman, W.J., McConnell, R., Gilliland, F., London, S., Thomas, D., Avol, E., Vora, H., Berhane, K., Rappaport, E.B., Lurmann, F., Margolis, H.G. & Peters, J. (2000) Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1383-1390.
- Gehring, U., Cyrys, J., Sedlmeir, G., Brunekreef, B., Bellander, T., Fischer, P., Bauer, C.P., Reinhardt, D., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2002) Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *European Respiratory Journal*, 19, 690-698.
- Heinrich, J., Hoelscher, B. & Wichmann, H.E. (2000) Decline of ambient air pollution and respiratory symptoms in children. *American Journal of*

- Respiratory and Critical Care Medicine, 161, 1930-1936.
- 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., Studnicka, M., Gartner, C., Spengler, J.D., Tauber, E., Urbanek, R., Veiter, A. & Frischer, T. (2002) Particulate matter and lung function growth in children: a 3-yr follow-up study in Austrian schoolchildren. European Respiratory Journal, 19, 838-845.
- Ito, K., Christensen, W.F., Eatough, D.J., Henry, R.C., Kim, E., Laden, F., Lall, R., Larson, T.V., Neas, L., Hopke, P.K. & Thurston, G.D. (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, 300-310.
- Künzli, N., Jerrett, M., Mack, W.J., Beckerman, B., LaBree, L., Gilliland, F., Thomas, D., Peters, J. & Hodis, H.N. (2005) Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. Environmental Health Perspectives, 113, 201-206.
- Katsouyanni, K., Touloumi, G., Samoli, E., Petasakis, Y., Analitis, A., Le Tertre, A., Rossi, G., Zmirou, D., Ballester, F., Boumghar, A., Anderson, H.R., Wojtyniak, B., Paldy, A., Braunstein, R., Juha Pekkanen, Schindler, C. & Schwartz, J. (2003) Sensitivity Analysis of Various Models of Short-Term Effects of Ambient Particles on Total Mortality in 29 Cities in APHEA2. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 157-164. Health Effects Institute: Boston MA.
- Klemm, R.J. & Mason, R. (2003) Replication of Reanalysis of Harvard Six-City Mortality Study. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 165-172. Health Effects Institute: Boston MA.
- Krämer, U., Behrendt, H., Dolgner, R., Ranft, U., Ring, J., Willer, H. & Schlipkötter, H. (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. International Journal of Epidemiology, 28, 865-873.
- Krewski, D., Burnett, R.T., Goldberg, M.S., Hoover, K., Siemiatycki, J., Jerrett, M., Abrahamowicz, M. & White, W.H. (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., Neas, L.M., Dockery, D.W. & Schwartz, J. (2000) Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities. *Environmental Health Perspectives*, 108, 941-947.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (2006) Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 667-672.
- Lipfert, F.W., Baty, J.D., Miller, J.P. & Wyzga, R.E. (2006a) PM_{2.5} constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U.S. military veterans. *Inhalation Toxicology*, 18, 645-657.
- Lipfert, F.W., Perry, H.M., Jr., Miller, J.P., Baty, J.D., Wyzga, R.E. & Carmody, S.E. (2000) The Washington University-EPRI Veterans' Cohort Mortality Study: preliminary results. *Inhalation Toxicology*, 12 Suppl 4, 41-73.
- Lipfert, F.W., Perry, H.M., Jr., Miller, J.P., Baty, J.D., Wyzga, R.E. & Carmody, S.E. (2003) Air pollution, blood pressure, and their long-term associations with mortality. *Inhalation Toxicology*, 15, 493-512.
- Lipfert, F.W., Wyzga, R.E., Baty, J.D. & Miller, J.P. (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, 154-151 169.
- Mar, T.F., Ito, K., Koenig, J.Q., Larson, T.V., Eatough, D.J., Henry, R.C., Kim, E., Laden, F., Lall, R., Neas, L., Stölzel, M., Paatero, P., Hopke, P.K. & Thurston, G.D. (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, 311-320.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Koenig, J.Q. & Larson, T.V. (2000) Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environmental Health Perspectives*, 108, 347-353.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Larson, T.V., Wilson, W.E. & Koenig, J.Q. (2003) Air Pollution and Cardiovascular Mortality in Phoenix, 1995-1997. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 177-182. Health Effects Institute: Boston MA.
- Miller, K.A., Siscovick, D.S., Sheppard, L., Shepherd, K., Sullivan, J.H., Anderson, G.L. & Kaufman, J.D. (2007) Long-term exposure to air

- pollution and incidence of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*, 356, 447-458.
- Naess, O., Nafstad, P., Aamodt, G., Claussen, B. & Rosland, P. (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. *American Journal of Epidemiology*, 165, 435-443.
- Omori, T., Fujimoto, G., Yoshimura, I., Nitta, H. & Ono, M. (2003) Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *Journal of Epidemiology*, 13, 314-322.
- Peters, J.M., Avol, E., Navidi, W., London, S.J., Gauderman, W.J., Lurmann, F., Linn, W.S., Margolis, H., Rappaport, E., Gong, H. & Thomas, D.C. (1999) A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 760-767.
- Pope, C.A. (1996) Particulate pollution and health: A review of the Utah Valley experience. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 6, 23-34.
- Pope, C.A., 3rd, Burnett, R.T., Thun, M.J., Calle, E.E., Krewski, D., Ito, K. & Thurston, G.D. (2002) Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, 287, 1132-1141.
- Pope, C.A., 3rd, Thun, M.J., Namboodiri, M.M., Dockery, D.W., Evans, J.S., Speizer, F.E. & Heath, C.W., Jr. (1995) Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151, 669-674.
- Raizenne, M., Neas, L.M., Damokosh, A.I., Dockery, D.W., Spengler, J.D., Koutrakis, P., Ware, J.H. & Speizer, F.E. (1996) Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function. *Environmental Health Perspectives*, 104, 506-514.
- Schwartz, J. (2003a) Airborne Particles and Daily Deaths in 10 US Cities. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 211-218. Health Effects Institute: Boston MA.
- Schwartz, J. (2003b) Daily Deaths Associated with Air Pollution in Six US Cities and Short-Term Mortality Displacement in Boston. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 219-226. Health Effects Institute: Boston MA.

- Schwartz, J., Dockery, D.W. & Neas, L.M. (1996) Is daily mortality associated specifically with fine particles? *Journal of the Air and Waste Management Association*, 46, 927-939.
- Sekine, K., Shima, M., Nitta, Y. & Adachi, M. (2004) Long term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo, Japan. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 350-357.
- Shima, M., Nitta, Y., Ando, M. & Adachi, M. (2002) Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Archives of Environmental Health*, 57, 529-535.
- U.S. Department of Health, Education and Welfare,. (1964) *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service*.
- U.S.EPA. (2004) *Air Quality Criteria for Particulate Matter Volume II*.
- U.S.EPA. (2005) *Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information*.
- World Health Organization. (2006) *Air Quality guidelines, Global update 2005* World Health Organization. Occupational and Environmental Health Team.
- (2000) *Guidelines for air quality* World Health Organization: Geneva.
- Zanobetti, A. & Schwartz, J. (2003a) Airborne Particles and Hospital Admissions for Heart and Lung Disease. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 241-248. Health Effects Institute: Boston MA.
- Zanobetti, A. & Schwartz, J. (2003b) Multicity Assessment of Mortality Displacement Within the APHEA2 Project. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 249-253. Health Effects Institute: Boston MA.
- Zeger, S.L., Thomas, D., Dominici, F., Samet, J.M., Schwartz, J., Dockery, D. & Cohen, A. (2000) Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environmental Health Perspectives*, 108, 419-426.
- 環境省. (2007)微小粒子状物質曝露影響調査.
- 環境庁大気保全局. (1991)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) .
- 環境庁大気保全局. (1997)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) .
- 大気汚染に係る粒子状物質による長期暴露調査検討会. (2008)大気汚染に係る粒

子状物質による長期曝露影響調査報告書.

未定稿