

屋内の方が屋外より低い傾向がある。また、微小粒子のうち蓄積モード粒子については、粗大粒子や超微小粒子と比較して地域全体に均一に分布し、屋外から屋内への侵入率も高く屋外濃度との差が小さい。

これらのことから、PM₁₀ と比べ個人曝露濃度との相関性がより強い PM_{2.5} の環境濃度は、粒子状物質の著しい屋内発生源がない場合には個人曝露濃度の代替指標となりうる。

7.2.3. 粒子の体内挙動からの検討

粒子状物質の気道内の沈着パターンは複雑であり、上気道領域、下気道領域及び肺胞領域における超微小粒子、蓄積モード及び粗大粒子の沈着は、それぞれ、換気量の増加及び口・鼻呼吸によって複雑な変化を示す。

上気道領域、下気道領域、肺胞領域における粒子沈着を詳細に分析しているモデルによって推計したところ、その粒子の沈着率の傾向として領域により沈着率に差異がみられ、上気道領域では 0.01~1 μ m(鼻呼吸)及び 0.01~3 μ m(口呼吸)までの粒子の沈着率が低く、下気道領域では 0.05~2 μ m(口呼吸)、0.05~10 μ m (鼻呼吸) までの粒子の沈着率が低い。また、肺胞領域では 0.1~1 μ m、超微小粒子の下端、粗大粒子の上端モードでの沈着率が低くなっている。

微小粒子全般に関しては、粒径の大きさや呼吸器の部位によって沈着の挙動が異なることから、沈着率の観点から粒子サイズ域を明確に区別するカットポイントをみつけるのは容易ではない。

0.1~1 μ m の蓄積モード粒子は肺内に沈着しにくいものの、一部の粒子は肺の中で保持されている時に次第に沈着されるものもあり、呼吸器内の湿度の影響を受けて膨潤化して沈着するものもある。吸湿性が気道内粒子沈着パターンに影響を及ぼすものもある。

一方、粗大粒子に関してその粒径分布に応じた粒子の沈着率を見ると、10 μ m を超過する粒子に関しては多くが上気道領域で捕捉され、下気道領域や肺胞領域の沈着率が低いことから、粒子状物質のカットポイントの上端を 10 μ m とした従前の知見に変更はない。

7.2.4. 科学的知見の蓄積等からの検討

粒子状物質のヒトへの健康影響を調査するため、毒性学や疫学に関する膨大な研究が行われている。これらの文献レビュー結果から、粒子状物質を粒径で分画して微小粒子の影響を見る研究は、カットポイントを 2.5 μ m とする研究が大半であった。この理由は、米国において、微小粒子状物質による健康影響に関する研究が先導的に実施されており、1970年代に当時の新式の 2 分級サンプラでは 2.5 μ m のカットポイントが選択され、微小粒子として測定されてきたことが発端になっている。

米国において、1997 年に PM_{2.5} の大気環境基準の設定に伴い、PM_{2.5} の測定法が制定され、測定データがさらに蓄積されたことによって PM_{2.5} を微小粒子のカットポイントとす

る考えがさらに一般化され、米国以外の国の研究機関や研究者が行う研究にも影響を与えたと推察される。また、米国では微小粒子のカットポイントを $1\mu\text{m}$ とする案も検討されたが、相対湿度が高い条件下において、微小粒子が成長して粒径の上端が $2.5\mu\text{m}$ を超えるものが発生することから、微小粒子をより完全に捕集する必要があることからカットポイントを $2.5\mu\text{m}$ とすることを妥当としている。

粗大粒子の影響については、近年では米国を中心に $\text{PM}_{10-2.5}$ の研究も行われているものの、知見としてはまだ十分に蓄積されているとは言えないが、粒子全体の影響を見るものとして、欧米では PM_{10} 、国内では SPM を対象にカットポイントを $10\mu\text{m}$ とする研究が大半であった。

7.2.5. 適切なカットポイント

粒子状物質は質量濃度の粒径分布から微小粒子と粗大粒子に分けられる。微小粒子と粗大粒子のカットポイントについて、以上の視点から総合的に検証すると、①毒性に関与する微小粒子は人為発生源からの排出ガスに多く含まれ、制御がより容易であること、②微小粒子のうち蓄積モード粒子は大気中に長期間滞留し、一定地域内ではより均一に存在し、屋内にも侵入しやすく、微小粒子の大気環境測定結果はヒトへの曝露量と見ることができ、③粒径による体内の沈着は複雑で明確なカットポイントを示すことは困難であるが、微小粒子は肺胞領域にまで侵入しやすいこと、④多くの健康影響に関する研究論文や測定データは微小粒子を $\text{PM}_{2.5}$ と扱い科学的知見が蓄積されていること、⑤高湿度等の条件でも $\text{PM}_{2.5}$ は微小粒子の大半を捕集することができることから、粒子状物質に関する微小粒子と粗大粒子の間のカットポイントは欧米と同様に $2.5\mu\text{m}$ とすることが妥当である。

また、我が国では、粒子状物質の指標に関し、粒径に着目し、粒径 $10\mu\text{m}$ 以下の浮遊粒子状物質(SPM 、測定においては粒径 $10\mu\text{m}$ 以上の粒子を 100%カット)の環境基準を設定している。今回の検討において、粗大粒子については $10\mu\text{m}$ を超える粒子は上気道領域で捕捉されるが、 $10\mu\text{m}$ 以下の粒子は下気道領域や肺胞領域での沈着率が高く、粗大粒子を含めた粒子状物質のカットポイントの上端を $10\mu\text{m}$ とする従前の知見とは変わらないことを確認した。

カット特性については、 $\text{PM}_{2.5}$ は米国における環境基準で用いられている 50%カットであるが、粗大粒子を含めた粒子状物質に関するカット特性については $10\mu\text{m}$ の粒子について、50%カットの PM_{10} と 100%カットの SPM の 2通りある。なお、 SPM を PM_{10} と同じ基準で表した場合は PM_7 程度となる。

7.3. 影響メカニズム

粒子状物質の影響メカニズムについて、毒性学的影响メカニズムに関する知見を整理し、器官等の分類ごとに、それぞれの障害の仮説の確からしさの評価を行った。また、粒子状物質の曝露による健康影響のメカニズムを理解するため、粒子状物質の沈着やクリアランスに関する知見の整理を行った。これらの知見も考慮し、分類ごとの粒子状物質やその成分による影響について想定されるメカニズムを考察し、以下に記述する。

また、粒子状物質を構成する様々な成分の違い、粒径の違い、感受性が高いと予測される集団への影響、共存汚染物質の影響に関する影響要因ごとの考察も併せて記述する。

なお、影響メカニズムを検証する際に用いる知見は、ヒト志願者による試験や動物実験の知見を主に用いているが、安全性や倫理上の問題から、ヒト志願者による試験の実施は困難であるため、動物実験による知見が多くを占めている。このため、粒子状物質の曝露がヒトの健康に及ぼす影響メカニズムを検証する際には、ヒトや動物を対象とした実験に関して、曝露期間の違い、粒子の体内沈着及び動態に差異があること、遺伝子学的、解剖学的、生理学的、生化学的、さらには、障害（疾患）個体の特性を考慮し、病理・病態学的にも種による差異が存在することに留意する必要がある。さらに、実験的研究は、多くの場合、影響に関する量-反応関係の特定を主目的とするものではなく、疫学的に観察されている健康影響の生物学的妥当性を検証することを意図しているため、用いられている曝露濃度及び用量は通常の大気環境よりも高い場合が多いことから、一般大気環境中における影響メカニズムとして解釈する際には注意が必要である。

7.3.1. 呼吸器系への影響

粒子状物質の曝露によって吸入された粒子が呼吸器に沈着する際に、呼吸器に様々な影響を生じさせると想定される。呼吸形態（鼻呼吸と口呼吸）、一回換気量、呼吸数や粒子の大きさによって、粒子の体内に沈着する部位が異なり、沈着率やクリアランスも異なるが、微小粒子については、下気道領域や肺胞領域に到達し、その領域で沈着する粒子が存在する。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見によって、曝露した粒子によって呼吸器系への影響を来たと想定されるメカニズムについては、以下のとおりである。

- 1) 気道や肺に炎症反応を誘導し、より高濃度な曝露の場合、肺障害が生じる。
- 2) 気道の抗原反応性を増強し、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる。
- 3) 呼吸器感染の感受性を増加する。

7.3.2. 循環器系（心血管系）への影響

循環器系への影響は、肺組織を透過して血管や循環器に直接影響する可能性、呼吸器内に存在する知覚神経終末を刺激して自律神経に変調をきたす可能性、呼吸器内の炎症反応を介する血液凝固系の促進の可能性等、様々なプロセスによって生じることが想定される。なお粒子の循環血液中への移行経路は特定されていない。

ヒト志願者や実験動物による毒性学の知見より、曝露した粒子によって循環器への影響を来すと想定されるメカニズムは、以下のとおりである。

- 1) 呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響等を介し、不整脈等、心機能に変化が生じやすくする。
- 2) 生理活性物質や過酸化物の増加等を起こし、血管系の構造変化を促進する。
- 3) 血小板や血液凝固系の活性化、血栓形成の誘導等を介し、血管狭窄性病変を起こしやすくし、心臓に直接的、間接的悪影響を及ぼす。

7.3.3. 免疫系への影響

体内に吸入された粒子状物質により、免疫系に様々な影響を生じることが想定されるが、これらの多くは呼吸器系への影響にもつながると考えられる。今日までの実験動物による毒性学の知見の範囲で曝露した粒子による免疫系への影響を来すと想定されるメカニズムについては、以下のとおりである。

- 1) 肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、感染感受性を高める。
- 2) さまざまな種類の粒子状物質が抗体産生の増大を来すアジュバンドのように作用する。

7.3.4. 発がん影響

実験動物や *in vitro* 試験による毒性学の知見によって、DEP や DEP 以外の燃料燃焼由来の粒子成分の変異原性や遺伝子傷害性の存在が強く示唆されるが、これらの成分以外の知見は不足している。

DEP や燃焼燃料由来成分が、肺組織内で炎症や貪食マクロファージを介して活性酸素を産生し酸化ストレスを増加させ、DNA の酸化的損傷の指標である 8-ヒドロキシグアニン (8-OHdG) の増加に見るように変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、ニトロ PAH 等の微量でも強力な変異原成分が付加体を形成することによってがん発生に寄与しうる。

毒性学知見による都市大気微小粒子の発がん性の検証に関して、都市大気微小粒子自体の発がん性の実験的根拠は不足しているものの、曝露情報から都市大気微小粒子を構成する成分として DEP や燃料燃焼由来粒子を含むことから、

少なくとも部分的に発がんに関与することが示唆される。

7.3.5. 粒子成分と健康影響の関係

微小粒子状物質の成分である元素状炭素、有機炭素、酸性粒子（硫酸塩等）、臭化物、塩化物、アンモニウム塩、ピレン、PAH、ニトロ PAH、金属（Al、V、Ni、Fe、Pb、Zn、Cr 等）の毒性や影響への寄与に関して、結果は必ずしも一様ではなく、CAPs の中に含まれる成分と毒性に関する研究は非常に限定的であり、特定の成分により影響が引き起こされる明確な証拠はなかった。

7.3.6. 粒径と健康影響の関係

小さい粒子ほど炎症や酸化ストレス等の影響が強いことを示す知見は多いが、大きい粒子にも炎症等の影響を認める知見が存在し、粒径によって気道内沈着箇所や沈着率が異なることに加え、成分や組成も異なる可能性があるため、粒径の大きさのみによって影響が決定されると断定できない。

7.3.7. 粒子状物質に対する高感受性

粒子状物質の健康影響に対する感受性の影響は、年齢、遺伝性素因、既存疾患等、種々の宿主要因に左右される可能性がある。

疾患を有することによって、宿主の粒子状物質やその成分の曝露に対する病態生理学的応答が変わり得ることは広く認められている。感染を受けやすい宿主、アレルギー性喘息、肺高血圧、虚血性心疾患を持つ宿主では、粒子状物質に対する感受性が高まることが示唆される。一方、年齢に関して、疾患構成や解剖・生理等が異なる高齢者や若齢者の脆弱性も示唆されているが、知見は比較的限られている。

遺伝的感受性に関しては、一例としてグルタチオン S 転フェラーゼ多型と DEP のアジェバント効果の間に関連が示唆される。

7.3.8. 共存汚染物質との相互作用

粒子状物質とガス状物質の物理的・化学的な相互作用が生じる機構は以下によるものと考えられている：

- 1) ガス状物質と粒子状物質の化学的相互作用による二次生成物の形成
- 2) ガス状物質の粒子状物質への吸収・吸着、その後の末梢気道領域への運搬

これまでの研究から、粒子状物質とガス状汚染物質が、その組み合わせにより相加的・相乗的若しくは相殺的な作用を及ぼすことを示す証拠は、比較的限られたものしか得られていない。

7.4. 有害性の同定

粒子状物質の曝露による健康影響を総合的に評価するにあたって、疫学知見から示された結果について、毒性学知見から想定されるメカニズムとの生物学的妥当性や整合性に関する評価を行う必要がある。

具体的には、呼吸器系及び循環器系への影響、ならびに肺がんの分類ごとに、疫学により観察された死亡、入院・受診、症状及び機能変化の異なる指標ごとの影響が、毒性学等の知見から想定される影響メカニズムによって支持できる、あるいは矛盾しないものであるかについて検討を行う。また、粒径及び成分の違い、共存汚染物質の影響、感受性が高いと予測される集団に関する影響要因ごとの考察も行う。

最後に、疫学研究の健康影響に関する知見の整理に基づく評価とこれらの生物学的妥当性及び整合性に関する評価を統合して、有害性同定に関する評価を行う。

なお、ここで提示する毒性学的仮説に関する影響メカニズムの検証を行っている知見の多くが動物実験によるものでありヒトと動物の様々な種差や系統差が存在することや、用いられている曝露濃度及び用量は通常の大気環境よりも高い場合が多いことから、一般大気環境中における影響メカニズムとして解釈するには注意が必要である。

7.4.1. 生物学的妥当性や整合性に関する評価

7.4.1.1. 呼吸器系への影響

現在までの疫学知見は、大気中の粒子状物質への短期及び長期の曝露により、呼吸器系疾患による死亡、入院及び受診、肺機能の低下、呼吸器症状の増加等、広範囲な影響を示唆している。また、COPD患者や喘息患者が粒子状物質への曝露に対して感受性が高いことを示す知見も存在する。一方、粒子状物質への長期曝露と呼吸器系疾患の発症との関連については、我が国の疫学研究を含めて明確に示されていない。

同じ環境中の粒子状物質を対象とした呼吸器に関する疫学研究と毒性学研究を行った研究事例として、米国ユタバレーで実施された一連の研究がある。ユタバレーにおける粒子状物質の影響に関するいくつかの疫学研究及びヒト志願者実験及び動物実験の研究では、気道及び肺の炎症等の影響が示されている。疫学研究では、粒子状物質の主な発生源である製鋼所が操業を停止していた期間中は小児の呼吸器系疾患による入院患者数が減少したことが観察された。一方、製鋼所閉鎖期間の前後、及び閉鎖期間中に捕集した大気中粒子の抽出物の気管内投与による曝露実験では、ヒト志願者実験及び動物実験の研究いずれにおいても、前者による曝露は、後者による曝露に比べてより大きな気道及び肺の炎症反応を示す結果となっていた。

疫学研究で得られた入院及び受診、肺機能の低下、呼吸器症状の増加等の影響は、毒性学研究から想定される気道や肺への炎症反応の誘導、気道の抗原反応性の増強、呼吸器感染の感受性の増大によって基本的に説明が可能である。

毒性学研究から想定された影響メカニズムによれば、疫学研究で示された呼吸器系疾患に関する死亡増加は、種々の病態の増悪に伴うものと解釈できるが、直接的な死因を推定することや死亡に至るまでの生体反応の過程を説明することは現時点では困難である。

なお、疫学知見で見られた呼吸器系への影響は、PM_{2.5}のみならずPM₁₀においても同様の結果が見られ、また数は少ないもののPM_{10-2.5}も影響を示唆する知見が存在しており、疫学調査で観察された健康影響指標との関連性が、微小粒子領域に存在する粒子のみの影響を示すものであると明確に結論付けることは困難である。

7.4.1.2. 循環器系（心血管系）への影響

大気中の粒子状物質への短期及び長期の曝露と冠動脈疾患等の心血管系疾患による死亡、入院及び受診の増加との関連性が示されている。さらには、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心電図上の変化(T波の振幅低下・運動負荷時のST-segment低下等)、種々の心血管系の機能変化との関連性に関する研究がなされている。

一般大気環境で行われている疫学研究で得られた心拍数の増加、血圧値の上昇、血中フィブリノゲン濃度の上昇、心電図に関する変化等、種々の結果については、毒性学研究から想定される呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響等を介した作用、生理活性物質や過酸化物の増加等を介した作用、血液凝固系の活性化や血栓形成の誘導等を介した作用によって基本的に説明が可能である。また、疫学研究で得られた心血管系疾患による死亡増加の結果について、疫学研究で得られた症状及び機能変化に関する種々の結果や毒性学研究から想定される影響メカニズムから、不整脈、心筋梗塞、冠動脈疾患等により、重篤な場合は死亡に至る過程は基本的に説明が可能である。

ただし、粒子状物質の循環器系への影響を検討する場合には、欧米とわが国の循環器系疾患の疾病構造の相違に留意する必要がある。

欧米とアジアの循環器系疾患の疾病構造について、欧米では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）の割合が多いという相違が存在し、病態の違いやリスクファクターの重要度等も相違がみられる。これらの疾病構造等の相違によって、

循環器系疾患の健康影響指標に関する疫学研究の結果において、日本と欧米で見かけ上異なる結果を示すことが推察される。

例えば、「微小粒子状物質曝露影響調査報告書」によれば、PM_{2.5} への曝露による循環器系疾患に関する死亡リスクの大きさは、欧米の知見とやや異なる結果となった。しかし、急性心筋梗塞に限れば、死亡リスクの大きさは米国等で報告されている循環器系死亡のリスクと同程度であった。一方、脳出血では死亡リスクの上昇はほとんどみられなかった。また、三府県コホート研究においても、重要なリスクファクターの一部が調整されていないが、粒子状物質への長期曝露と循環器系疾患による死亡との正の関連性はみられていなかった。

なお、疫学知見で見られた循環器系への影響は、PM_{2.5}のみならずPM₁₀においても同様の結果が見られているが、PM_{10-2.5}に関する知見は少ない。そのため、粗大粒子の循環器系への影響を現時点で判断することは困難である。

7.4.1.3. 肺がん

微小粒子状物質の長期曝露による肺がん死亡リスクの変動に関する疫学知見に関しては、我が国における研究も含めていくつかのコホート研究によって概ね正の関連を示す結果となっている。

実験動物や *in vitro* 試験による毒性学知見によって、DEP や DEP 以外の燃料燃焼由来の粒子成分の変異原性や遺伝子傷害性の存在が示唆されるが、これらの成分以外の知見は不足している。DEP や燃料燃焼由来成分が、肺組織内で炎症や貪食マクロファージを介して活性酸素を産生し酸化ストレスを増加させ酸化的損傷の指標である 8-ヒドロキシグアニン (8-OHdG) の増加にみるように変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、ニトロ PAH 等の微量でも強力な変異原成分が付加体を形成することによってがん発生に寄与しうる。

微小粒子状物質を構成する個々の成分について発がん性が不明な部分も多いが、主に都市地域における微小粒子状物質には、DEP や燃料燃焼由来成分が主要成分として含まれている。このことを踏まえれば、疫学調査で得られた微小粒子の長期曝露による肺がん死亡リスクの増加の結果について、DEP や燃料燃焼由来成分による発がん性を有すると考えられる物質の関与を否定できない。なお、粒子状物質は様々な成分で構成されるとともに、地域によって大気環境中の粒子成分が変動することを踏まえれば、粒子状物質全体の発がん性に関する閾値の存在を明らかにすることは困難である。

7.4.1.4. 粒径及び成分

微小粒子が人々の健康に一定の影響を与えていることは、疫学知見ならびに毒性学知見から示されている。一方、微小粒子の影響に比較して、粗大粒子に関してはその健康影響が示唆されるものの、疫学知見は少ない。しかし、毒性

学研究からは微小粒子と比較する形で粗大粒子の影響を示す研究が少ないものの、一概に粒径の大きさのみによって毒性が決定されるものではないことが示唆されている。

また、超微小粒子が健康影響にどのように関連しているかについては、まだ検討が加えられつつある段階である。

微小粒子の成分に関する影響については、微小粒子には人為起源の様々な成分も含んでいるが、疫学知見と毒性学知見を統合すると、現在の知見では特定の成分が健康影響と関連する明確な証拠はない。

7.4.1.5. 共存汚染物質の影響

粒子状物質はある種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。そのため、粒子状物質とガス状汚染物質それぞれの健康影響を疫学研究において区別して評価することには大きな困難がある。

疫学知見では、呼吸器系の健康影響指標に関して、PM_{2.5} や PM₁₀ の粒子状物質について知見が多く存在するものの、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大気汚染物質が高濃度に存在し、気道や肺への炎症反応の誘導については気道刺激性を有するNO₂等その他のガス状汚染物質による曝露においても同様の関連性がみられる。循環器系の健康影響指標に関して、PM_{2.5}に多くの知見が得られ微小粒子の影響が示唆されるものの、近年、オキシダント等の大気汚染物質による影響を示唆する知見も存在する。肺癌については、PM_{2.5}の長期曝露による死亡に関する知見に限られ、その他のガス状汚染物質も同様に関連性がみられる場合がある。これらのことから、疫学研究で観察された健康影響指標とPM_{2.5}との関連性については、毒性学知見を含めて解釈することが必要である。

共存汚染物質の物理的・化学的な相互作用が生じる機構としては、ガス状物質と粒子状物質の化学的相互作用による二次生成物の形成、ガス状物質の粒子状物質への吸収・吸着、その後の末梢気道領域への運搬等が考えられる。毒性学研究ではPM_{2.5}の影響に関して多くの知見が得られており、微小粒子の影響が示唆されているが、共存汚染物質の存在が、相加的、相乗的若しくは相殺的に作用を及ぼすことを示す証拠は、比較的限られたものしか得られていない。

7.4.1.6. 感受性が高いと予測される集団

ロンドンスモッグにおいて慢性心肺疾患患者、高齢者及び小児に死亡率が高いことが観察されて以来、大気汚染に対する高感受性集団の存在が注目されてきた。微小粒子状物質に関する疫学研究においても虚血性心疾患等の心血管系疾患患者や、COPD や喘息等の呼吸器系疾患患者でリスクが増加することが報

告されている。また、種々の環境要因に対する脆弱性が高いことが示唆される高齢者や小児等においてもリスクが増加することが報告されている。これらの知見は、毒性学知見でも知見は限られるもののほぼ支持されている。

7.4.2. 有害性の同定

本報告書では疫学知見の評価及びそれらの知見の生物学的妥当性、特に毒性学知見に基づいて想定される影響メカニズムとの整合性に関する検討を行ってきた。また、疫学知見を評価するための基礎的データとなる大気中粒子状物質への曝露に関する評価を行った。

疫学知見の評価においては諸外国における多くの疫学研究と我が国における疫学研究を合わせて評価したものであり、またこれらの疫学知見は短期曝露ならびに長期曝露による死亡及び入院・受診、症状・機能変化等その他の健康影響指標に関する種々の知見を含んでいる。

大気中粒子状物質の曝露指標についても、PM_{2.5}、PM₁₀、PM_{10-2.5}、SPM 等、種々の指標が検討対象となっている。本報告書では微小粒子の指標としてのPM_{2.5}の健康影響評価に主眼をおいているが、測定上このPM_{2.5}の範囲を含むPM₁₀に関する検討が諸外国において多く実施されている。SPMもPM_{2.5}を含むものであり、かつPM₁₀よりもさらに粒径範囲がPM_{2.5}に近いものであるが、SPMの疫学知見は我が国に限定されている。

このような曝露指標と健康影響指標の組合せについてそれぞれの関連性をみた場合には、曝露指標によって測定データの蓄積に差異があること、古くから調査の実施がすすめられてきた呼吸器系への影響に関する研究と近年調査が実施されるようになった循環器系への影響に関する研究とでは疫学知見の蓄積に差があること、短期影響や長期影響等の疫学研究を実行する容易さ等の違いから疫学知見の蓄積の程度に差があることから結果の一貫性や関連性の強さのばらつきにも違いが認められる。

大気中粒子状物質への曝露が人々の健康に対して有害性があるか否かの判断は、種々の曝露指標と健康影響指標の組み合わせによる結果を基に総合的に評価した結果に基づいている。これらの総合的な評価の過程で、個々の知見の持つ不確実性が相互に補われることによって、個々の知見の単なる積み重ね以上の評価を可能にするものと考えられる。総合評価の基礎となる曝露指標とそれぞれの健康影響指標に関する個別の評価は以下のとおり示される。

- PM_{2.5} ないし PM₁₀ への短期曝露と死亡に関するいくつかの複数都市研究において、日単位の曝露（場合によっては数日遅れで）と死亡との間に関連性がみられている。これらの研究には、我が国におけるPM_{2.5}と死亡に関する複数都市研究が含まれ、その他世界各国の単一都市研究においても多くの同

様の報告がある。これらの知見では、過剰リスク推定値には解析対象地域間でばらつきがみられるものの、関連の方向性については頑健性があり、一貫性が認められた。循環器系疾患の死亡リスクの増加に関する結果は、不整脈、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、脳血管疾患等の病態を修飾し、重篤な場合は死亡に至る過程によって基本的に説明が可能である。しかし、呼吸器系疾患の死亡リスクの増加に関する結果については、直接的な死因を推定することや死亡に至るまでの生体反応の過程を説明することは困難であった。

- $PM_{2.5}$ への長期曝露と死亡に関するいくつかのコホート研究において、 $PM_{2.5}$ と全死亡、呼吸器・循環器死亡、肺がん死亡との間に関連性がみられている。我が国におけるコホート研究においても SPM について肺がん死亡との関連性がみられている。これらの関連性は大気汚染以外の主要なリスクファクターを調整した後でも認められており、肺がん死亡の過剰リスク推定値は我が国と欧米の結果が類似していた。この肺がん死亡との関連に関する結果について、DEP や燃料燃焼由来成分等、発がん性を有すると考えられている物質の関与を否定できない。
- $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への短期曝露と医療機関への呼吸器系疾患や循環器系疾患による入院・受診との関連性が世界各国の多くの研究においてみられている。これらの関連性は死亡に至る過程を直接示すものではないが、 $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への短期曝露と日死亡との関連性に対して整合性を示唆するものである。また、米国ユタバレーでの事例は、疫学研究で観察された入院数の増加と大気中粒子状物質曝露との関連性が気道及び肺の炎症によって説明しうることをヒト志願者及び動物実験の両者によって裏付けたものである。
- $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への短期曝露と循環器系の機能変化との関連について多くの知見がある。これらの結果は、呼吸器系の刺激や自律神経機能への影響等を介した作用、生理活性物質や過酸化物の増加等を介した作用、血液凝固系の活性化や血栓形成の誘導等を介した作用等の想定されるメカニズムで説明することが可能である。さらに、 $PM_{2.5}$ への長期曝露と循環器系疾患の発症ならびに死亡との関連性を示す米国における大規模なコホート研究による知見がある。
- $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への短期曝露と呼吸器症状及び肺機能変化に関する疫学研究では、研究デザインや調査対象者が一様でないために結果にばらつきが存在するものの、関連性を示唆する多くの知見があり、呼吸器系疾患による入院・受診に関する知見と整合性も認められ、我が国の研究においても $PM_{2.5}$ ないし SPM との関連性が示唆されている。 $PM_{2.5}$ ないし PM_{10} への長期曝露と呼吸器症状及び肺機能変化については、呼吸器系疾患の発症との関連は明確に示されないものの、肺機能の低下や呼吸器症状有症率の増加に影響しうることを示されている。これらの疫学知見は炎症反応の誘導、感染抵抗性の

低下、アレルギー反応の亢進等の想定されるメカニズムで基本的に説明することは可能である。

なお、疫学知見に基づく粒子状物質の影響の閾値の判定については、集団における閾値設定の種々の問題から、疫学知見に基づいて粒子状物質への曝露に対する閾値の存在を明らかにすることは難しい。

これら個別の評価に関するいくつかの我が国の疫学研究では、事例は少ないとはいえ粒子状物質と健康影響指標の間の関連が認められなかった報告もある。我が国と欧米の間にある循環器系疾患の疾病構造の相違についてはすでに述べたところであるが、ライフスタイル等のリスクファクターにも違いがあるため、欧米における疫学研究の結果を我が国における粒子状物質の健康影響の評価に直接使用するには留意が必要である。

また、大気中粒子状物質に関して示された種々の健康影響については、微小粒子のみならず微小粒子を含むSPMやPM₁₀においても同様の影響が見られ、粗大粒子の影響も否定できず、微小粒子領域に存在する粒子のみの影響であると明確に結論付けることは困難である。

さらに、粒子状物質とともに他の共存汚染物質と健康影響の関連性を示す疫学知見も多くみられること、気道や肺の炎症作用等、粒子状物質と他の共存汚染物質による毒性学的な作用に類似性が認められること、大気中の粒子状物質と共存汚染物質の濃度変化に相関性がみられること等から、それぞれの物質の影響を分離することが困難な場合が多いことに留意する必要がある。

しかしながら、上記の個別の評価を総合的に評価すると、微小粒子状物質が、総体として人々の健康に一定の影響を与えていることは、疫学知見ならびに毒性学知見から支持される。この結論に至る科学的知見の多くは疫学知見から構成されているが、ヒト志願者に対する曝露実験や各種病態モデル動物を含む動物実験の結果に基づく毒性学的メカニズムによって、疫学知見の整合性や生物学的妥当性が十分に存在することが疫学知見による結論をより強固にしている。

8. まとめ及び今後の課題

本検討会は、浮遊粒子状物質の中でも粒径の小さい微小粒子状物質について、国内外の知見を踏まえ、微小粒子状物質の呼吸器系や循環器系等への健康影響に関する評価について専門的な検討を進めることを目的として、平成19年5月29日に第1回会議を開催した後、報告をとりまとめるまで合計11回に及ぶ調査審議を行ってきた。

微小粒子状物質の健康影響評価の作業を行うにあたって、「微小粒子状物質曝露影響調査報告」や「粒子状物質の健康影響に関する文献調査」の国内外の知見を検討した後、平成19年10月30日第4回会議において、曝露、毒性、疫学の3分野のワーキンググループを設置した。また、その後にとりまとめられた「大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査（三府県コホート研究）」の知見も加えて検討を進めた。

曝露ワーキンググループにおいては、大気中粒子状物質の特性及び曝露評価の事項を検討した。大気中粒子状物質の特性では、物理・化学的な性質や測定方法等の既存知見をまとめるとともに、曝露評価では、大気中濃度、排出量推計、モデルを用いた生成機構や組成推計、ヒトへの曝露様態の既存知見をまとめた。

毒性ワーキンググループにおいては、生体内沈着及び体内動態並びに毒性学研究の健康影響の事項を検討した。生体内沈着及び体内動態では、毒性学や疫学に関する健康影響を評価する上で役立つヒト及び動物における粒子の生体内沈着及び体内動態の既存知見をまとめた。毒性学研究に基づく健康影響については、ヒト志願者や動物を用いた実験の知見を基に呼吸器系、循環器系（心血管系）、免疫系等の分類毎に、それぞれの障害に関する影響等の仮説の確からしさの評価を行った。

疫学ワーキンググループにおいては、疫学研究に基づく健康影響の事項を検討した。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を基に、呼吸器系、循環器系疾患等による死亡、入院及び受診並びに呼吸器系、循環器系に関する症状及び機能変化等の健康影響指標毎に、Hillが示した観点（整合性及び生物学的妥当性を除く）から評価を行った。

3つのワーキンググループにおいて原案を作成した知見を統合して、粒子状物質の大気・体内中の挙動に関する整理、適切なカットポイントの検証、影響メカニズムの検証、有害性の同定に関する健康影響評価の作業を実施してきた。

粒子状物質の大気・体内中の挙動に関する整理に関して、(1)粒子状物質の特性において、①粒子状物質の物理・化学的性質、②測定方法の既存知見をまとめ、(2)曝露評価において、①大気環境データの現状、②発生源影響、③モデルによる濃度推計、④ヒトへの曝露様態の既存知見をまとめ、(3)体内沈着・動態の整理において、①生体内沈着、②体内動態の既存知見をまとめた。

また、我が国では、粒子状物質の指標に関し、粒径に着目し、粒径10 μ m以下の浮遊粒子状物質(SPM：測定においては粒径10 μ m以上の粒子を100%カット)の環境基準を設定している。今般、粒子状物質の粒径がヒトへの健康影響に関して重要な要素となることから、(1)粒子の物理的・化学的要素、(2)曝露データ、(3)粒子の体内挙動、(4)科学的知見の

蓄積等の検討から、粗大粒子を含めた粒子状物質のカットポイントの上端を 10 μm とする従前の知見とは変わりがないことを確認した。そのうえで微小粒子と粗大粒子の間のカットポイントを 2.5 μm が妥当と評価した。

粒子状物質の影響メカニズムにおいて、毒性学研究の健康影響に関する評価を踏まえ、呼吸器系、循環器系（心血管系）、免疫系、発がん等の分類別に微小粒子状物質やその成分による影響について想定されるメカニズムをまとめた。

有害性の同定において、粒子状物質の曝露による健康影響に関する総合的な評価を行うため、疫学知見から示された結果が毒性学知見から想定される影響メカニズムによって支持できる、あるいは矛盾しないものであるかについて、生物学的妥当性や整合性に関する検討を行った。最後に、疫学研究の健康影響に関する評価とこれらの生物学的妥当性や整合性についての検討結果を統合して評価を行った。

今回の健康影響評価の作業を通じて、我が国の浮遊粒子状物質（SPM）の環境基準の根拠として示されていた呼吸器症状や肺機能の変化、死亡リスクの増加等については、微小粒子（PM_{2.5}）にもその関連がみられるとともに、短期曝露の影響として呼吸器系・循環器系疾患による入院・受診数の増加、短期曝露及び長期曝露の影響として循環器系に関する機能の変化、死亡リスクの増加、長期曝露の影響として肺がんに関する死亡リスクの増加についても微小粒子との関連がみられた。

これまで SPM の健康影響に関しては、その物理的性状に着目し、粒子状物質のヒトの体内への侵入は主として呼吸器系に対して直接的であり、呼吸器系への影響を主たるものと考えてきた。（昭和 45 年 12 月生活環境審議会公害部会浮遊ふんじん環境基準専門委員会報告）

今般、微小粒子状物質に着目して定性的な評価の検討を進めてきたが、呼吸器系の健康影響指標との関連について微小粒子領域に存在する粒子のみの影響を示すものであると明確に結論づけることは困難であったが、粒子状物質において従前から認められている健康影響が、微小粒子状物質においてもみられた。また、新たに循環器系や肺がんの健康影響指標との関連について、微小粒子状物質によるこれらの影響がみられた。

これら個別の評価に関するいくつかの我が国の疫学研究では、事例は少ないとはいえ粒子状物質と健康影響指標の間の関連が認められなかった報告もある。我が国と欧米の間における微小粒子状物質の循環器系疾患に対する影響の違いに関しては、生活習慣等の違いに係る疾患構造等の相違等が考えられることから、今後知見の集積に一層努める必要がある。従って、欧米における疫学研究の結果を我が国における粒子状物質の曝露による循環器系疾患の死亡リスクの増加や発症、循環器系に関する機能変化の評価に直接使用するには留意が必要である。

また、大気中粒子状物質に関して示された種々の健康影響については、微小粒子のみならず微小粒子を含む SPM や PM₁₀ においても同様の影響が見られ、粗大粒子の影響も否定できず、微小粒子領域に存在する粒子のみの影響であると明確に結論付けることは困難である。

さらに、粒子状物質とともに他の共存汚染物質と健康影響との関連性を示す疫学知見も多くみられること、気道や肺の炎症作用等、粒子状物質と他の共存汚染物質による毒性学

的な作用に類似性が認められること、大気中の粒子状物質と共存汚染物質の濃度変化に相関性がみられること等から、それぞれの物質の影響を分離することが困難な場合が多いことに留意する必要がある。

今般の評価は、以上に述べた多くの不確実性の下になされてきたところであり、これらの不確実性をできる限り少なくするため、以下に代表される課題に係る知見の集積に一層努める必要がある。

- ・一般環境下において微小粒子状物質曝露により呼吸器系、循環器系疾患により死亡に至るまでの過程の解明に関する検討
- ・微小粒子状物質の健康影響に対する共存汚染物質の寄与又は共存汚染物質による相互作用に関する検討
- ・我が国と欧米の循環器系疾患のリスクファクターと疾病構造の相違に着目した微小粒子状物質の循環器系への影響の相違に関する検討
- ・粒径の大きさや特定の成分に着目した健康影響に関する検討
- ・微小粒子状物質の健康影響に対する高感受性群に関する検討

また、曝露評価の分野に関して、以下の点に課題があることが示されたので、これらの課題についても十分に検討を行うべきである。

- ① 日本は米国と異なり湿度が高い環境にあり、正確な濃度測定を行うためには、秤量測定法や自動測定法に関する測定精度の改良に関する取組みを行う必要がある。
- ② 微小粒子の生成機構は、一次生成のみならず光化学反応による二次生成や東アジアからの越境輸送も考慮する必要がある。また、排出源も多岐にわたる。定量的評価には、微小粒子の生成機構や大気中の組成解明及び排出源の把握に関する情報の整理を行ったうえで、現時点における曝露評価を実施する必要がある。

しかしながら、これらの不確実性の存在にかかわらず、総合的に評価すると、微小粒子状物質が、総体として人々の健康に一定の影響を与えていることは、疫学知見並びに毒性知見から支持される。この結論に至る科学的知見の多くは疫学知見から構成されているが、ヒト志願者に対する曝露実験や各種病態モデル動物を含む動物実験の結果に基づく毒性学的メカニズムによって、疫学知見の整合性や生物学的妥当性が十分に存在することが疫学知見による結論をより強固にしている。これらの疫学研究において示される影響について、大気中粒子状物質の曝露に関して観察される相対リスクは他の曝露要因と比較して必ずしも大きくはないものの、大気汚染による曝露は、人の嗜好や生活パターンによらず全ての者に及ぼしうるものであって、避けることが困難であるという特性を持つことからすると、公衆衛生の観点から微小粒子による健康影響を軽視することはできない。このため、今回の検討で判明した微小粒子に関する様々な影響について、さらに定量的な評価に関する考察を進める必要がある。

なお、閾値の問題に付言すると微小粒子状物質は様々な成分で構成されるとともに、地

域によって大気環境中の粒子成分が変動することから、疫学知見に基づいて粒子状物質への曝露による閾値の存在の有無を明らかにすることは難しいと本検討会は当面結論するに至っている。

この結論は、閾値の存在を仮定したヒトへの健康影響の有無について検討を進める定量的な評価手法を採用することは厳密にはできないことを意味する。したがって、環境目標値の設定等を行うためには、本検討会における種々のエンドポイントに関する有害性の同定に関する評価や、信頼性のある国内外の知見を踏まえ、リスク評価に係る手法について十分に検討を行うべきである。