

環境基準の設定に当たっての指針値に関する検討(案)

1. はじめに

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書(平成20年4月)では、呼吸器系及び循環器系への影響並びに肺癌について、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に、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以下のような評価を行っている。

- 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、肺癌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について肺癌死亡との関連性がみられている。この肺癌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。
- 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が示されている。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。
- 短期曝露と死亡に関する研究において、日単位の曝露と死亡との間に関連性がみられている。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。
- 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、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。

- 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。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。
- 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る。

これらを総合的に評価して、「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。」と結論されている。さらに、本報告書で取り上げられた疫学知見、毒性学知見以外にも、近年この結論を支持する知見が増加している。

一方、環境基準の設定に当たっては、濃度－反応関係などに関するより詳細な検討が必要であり、そのために、微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会では「微小粒子状物質の定量的リスク評価手法について」の検討がなされ、疫学知見に基づく曝露量－反応関係から健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見いだす作業を出発点とするのが適当であることが示され、さらに、ヒト志願者や動物実験に関する毒性学の知見による用量－効果関係も考慮することとされた。

2. 長期基準及び短期基準の必要性

微小粒子状物質の定量的リスク評価手法(中央環境審議会大気環境部会微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告:平成20年11月)において示されているように、長期曝露では、より低濃度で慢性影響が起こり、短期曝露では、より高濃度で急性影響が起こると考えられる場合には、それぞれの健康影響について環境基準を定めることが妥当であると考えられる。

死亡のように短期曝露と長期曝露による健康影響に関するエンドポイントに共通性がある場合には、長期曝露影響に関するコホート研究から得られる健康リスクの上昇には、長期曝露の累積による影響に短期曝露による影響が重なっているとみなすことができる。微小粒子状物質健康影響評

価検討会報告書等で示されているように、微小粒子状物質への曝露による長期曝露影響と短期曝露影響について、死亡リスクの大きさを比較した場合には一般に長期影響の方が大きいことが示されている。これは、基本的には、微小粒子状物質総体としての健康リスクのうち短期影響として検出できるのは、短期的な濃度変動と関連する部分のみであるということに起因する。例えば、短期的に変動の少ない定常的・持続的な曝露による影響は、濃度変動による健康リスクの上昇をみる時系列解析などの短期影響に関する解析手法では抽出できない。

一方で、微小粒子状物質への高濃度の短期的な曝露に伴って発現すると考えられる呼吸器系や循環器系に関する種々の症状や機能変化が存在する。これらの症状や機能変化が微小粒子状物質への曝露の短期的変動と関連性がみられることは毒性学知見や疫学知見から示されている。長期曝露影響が短期曝露影響の発現に関わる個人の感受性に関与している可能性はあるものの、長期曝露影響と区別されるこれらの短期的な曝露に伴って発現される種々の影響が存在する。したがって、公衆衛生上の観点からは、長期曝露と短期曝露の両者による健康影響からの保護を目的とした環境基準を設定することが必要である。

一般に、地域における微小粒子状物質の長期平均濃度(年平均値等)と短期平均濃度(日平均値等)の高濃度出現頻度の間には統計的な関連性が観察される。すなわち、長期平均濃度または短期平均濃度に関する一方の基準を定めて、濃度をその基準以下とするような低減効果が、もう一方の基準に関しても一定程度作用することが期待される。しかしながら、両者の関連性には統計的な誤差変動が含まれること、健康影響の発生に質的な差があると考えられること、また、地域における長期平均濃度の変動を規定する要因と短期平均濃度の変動を規定する要因が発生源条件や気象条件など異なる場合があることを考えれば、曝露濃度分布全体の濃度を平均的に制御する意味での長期平均濃度に関する基準(以下、「長期基準」という。)と、曝露濃度分布のうち高濃度領域の濃度出現を制御する意味での短期平均濃度に関する基準(以下、「短期基準」という。)の両者を定めることによって、微小粒子状物質の曝露から人の健康の保護が図られるものと考えられる。

3. 長期基準の考え方

先に述べたように長期平均濃度と短期平均濃度の高濃度出現頻度の間には統計的な関連性が観察されることから、長期基準は短期曝露による健康影響に関しても一定の低減効果を持つことが期待できるが、長期曝露による健康影響を低減することが第一義的な役割である。

これまで行われてきた微小粒子状物質への長期曝露影響に関する疫学研究では、数年から十

数年という調査期間における曝露と影響との関連性が検討されてきた。どの程度の長さの曝露によって健康影響が生ずるのか、また、どの程度の期間の曝露が最も健康影響と関連するかについては明確とはなっていない。しかしながら、長期基準として年平均値基準を採用した場合には、1年を超える期間の累積的な曝露による健康影響についても保護することができると考えられる。長期基準として1年よりも長い期間の平均化時間を採用することは大気汚染状況の評価の時間的な遅れを生じさせることになる。また、1年よりも短い季節や数が月間の曝露による健康影響に関する知見は現時点では限られており、長期基準として1年よりも短い平均化時間を採用することは困難である。したがって、長期基準として年平均値基準を採用することが妥当であると考えられる。

通常、疫学研究では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あたりのリスク比という表現をしばしば用いている。これは濃度－反応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。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、微小粒子状物質の場合には閾値の有無については判断できないとの前提に立って定量的リスク評価を行うことは2008年11月にとりまとめられた中央環境審議会大気環境部会微小粒子状物質専門委員会報告「微小粒子状物質の定量的リスク評価手法について」において示されているとおりである。

基本的には濃度－反応関係の傾き(リスク比の大きさ)と濃度範囲に関する情報はほとんど全ての疫学知見において示されているが、濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている知見又は統計学的な信頼区間を示した知見は限られている。一方、濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている場合であっても、疫学知見選択の条件に完全には合致しないために、参考情報に留まるものもある。

統計学的に有意な相対リスクを示す知見において、対象地域の濃度の平均値又は濃度範囲の中点付近よりも高濃度の領域は、研究対象のデータが最も集中するため、最も影響が確からしいと水準と考えられるが、これらの水準と併せて、濃度－反応関係の統計学的信頼区間の幅の広がりや相対リスクの上昇についても留意して、複数の知見から影響が確からしい濃度を見いだすための評価を行った。

長期影響評価資料において示したように、死亡やその他の種々のエンドポイントについてPM_{2.5}への長期曝露との関連性を報告しているコホート研究の多くで、対象地域の平均的濃度は13～30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

循環器系に対する影響については、国内知見と米国知見の結果が異なっている可能性が示されているが、リスクファクターの分布や疾病構造の違いによって結果に差が生じていると解釈できる。

現時点において、日本では影響が顕在化していないものの、米国の疫学知見の結果や種々の毒性学研究の結果(心筋梗塞モデルによる不整脈誘発等)を踏まえれば、心疾患に関するリスクが高い者に関して、PM_{2.5} による影響を受けている可能性も否定するものではない。このことから、国外の疫学知見も含めて評価することは公衆衛生の観点から妥当と考えられる。

このうち、PM_{2.5} 濃度が 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の範囲については、多くの疫学知見において対象地域の濃度範囲の平均を超える水準であり、濃度-反応関係に関する検討においても健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準とみなせる。PM_{2.5} への長期曝露による健康影響を報告している疫学研究の中で、曝露評価や対象集団の構成・規模等から、特に注目すべき研究は米国6都市研究、その拡張研究、ACS 研究及びその拡張研究である。これらの研究において、対象地域の平均濃度は、概ね年平均値 18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。なお、米国における環境基準設定においては、疫学知見による濃度-反応関係はデータが集中する長期平均値周辺で最も強くなることを認識し、年平均基準はこれらの死亡リスクに関する主要な研究における平均値よりも若干下回る値にすることを適切と考えている。

PM_{2.5} への長期曝露との関連性を報告しているコホート研究のなかで、対象地域の PM_{2.5} 平均濃度が 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回っているものに WHI 研究がある。また、ACS 拡張研究においても 12~13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る領域から濃度-反応関数の信頼区間の幅が広がることが示されていた。しかしながら、この濃度領域に関する疫学知見は非常に限られており、濃度-反応関係に関する不確実性も大きいと考えられることから、PM_{2.5} 濃度が 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る濃度領域については、現時点では健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準と見なすことは困難である。

4. 短期基準の考え方

微小粒子状物質への高濃度の短期曝露に伴って発現すると考えられる呼吸器系や循環器系に関する種々の症状や機能変化をはじめとするさまざまな健康影響が示されている。短期基準はこれら健康影響からの保護が第一の役割と考えられる。そのため、長期平均濃度と短期平均濃度の高濃度出現頻度に関する統計的な関連性を考慮したうえで、長期基準では制御することが困難である短期的な高濃度曝露による健康影響を防止する観点で短期基準を設定することが考えられる。

微小粒子状物質への短期曝露による多くの疫学研究では日平均値、もしくは数日平均に基づいた関連性が報告されている。24 時間よりも短い 1 時間から数時間の曝露による影響を報告している疫学研究も存在するが、これらの知見は限定的であり、かつ、日平均値基準によっても、それ

より短い平均化時間の曝露による健康影響からも一定程度保護できると考えられる。さらに、数日間持続するエピソードによる健康影響についても日平均値基準によって保護することが可能である。したがって、短期基準として日平均値基準を採用することが妥当であると考えられる。

1 年間の日平均値の頻度分布を考慮した場合、年平均値を一定水準以下に保つためには日平均値の分布全体が低濃度方向に移動し、その際、高濃度領域も同時に低下傾向を示すことが期待できる。一方で、日平均値の年間最高値やそれに近い高濃度領域の変動傾向は分布全体の挙動とは異なる場合がある。したがって、長期基準では制御することが困難である高濃度領域において、統計的な安定性を勘案すれば 98 パーセンタイルを超える高濃度領域を制御するために短期基準を設定することが適切であると考えられる。すなわち、長期基準(年平均値)を設定することによって濃度分布の大部分を制御するとともに、補完的に日平均の年間 98 パーセンタイル水準を目安として短期基準を設定することによって、長期及び短期曝露による健康影響それぞれを適切に防止することができると考えられる。

その観点から、まず年平均値の指針値に対応する日平均値の年間 98 パーセンタイルを求め、次にその水準を日平均値基準の目安として、短期影響に関する疫学知見及び毒性学知見において、その目安を下回る濃度領域で健康影響がみられるかどうかを検証することによって、日平均値の指針値を定めることが考えられる。

この短期基準の考え方は米国 EPA や米国カルフォルニア州における PM_{2.5} の日平均値基準設定の考え方と類似している。一方で、年平均値と日平均値の年間 98 パーセンタイルとの統計的な関連性は地域によって異なり、米国における両者の関係が日本においても保たれているという保証はない。また、両者の関係は経年的にも変動するなど、発生源やエピソード的な高濃度出現の影響をうけていることも考えられる。

したがって、年平均値の指針値に対応する日平均値の年間 98 パーセンタイルの算出に当たっては、日本の大気環境を反映することが妥当であり、また、気象等の要因による年毎の変動やその他の誤差要因も考慮して、これまで PM_{2.5} 濃度の実測期間に関する測定データによって算出された回帰式に基づいて行うことによって、最も安定した値を見いだすことができると考えられる。