

## WHO における微小粒子状物質のリスク評価に関する手法について

## 目 次

1. 基礎的な考え方.....	1
1.1. 目標値の位置付け .....	1
1.2. 濃度設定の考え方 .....	1
1.3. 微小粒子状物質の環境大気ガイドライン改訂に至る経緯.....	1
1.4. 健康影響指標の選定の考え方 .....	3
1.5. 曝露期間（短期・長期） .....	5
2. 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方 .....	5
2.1. 優先すべき疫学調査手法 .....	5
2.2. 対象とする疫学調査地域 .....	6
3. 疫学的証拠による影響度評価手法.....	6
3.1. 長期曝露影響について .....	6
3.2. 短期曝露影響について .....	8
3.3. 疫学的証拠における不確実性.....	11
3.4. 曝露に関する不確実性.....	11
4. 健康インパクト評価手法.....	12
4.1. 健康インパクト評価の意義.....	12
4.2. 健康インパクト評価におけるエンドポイントの選択 .....	13
4.3. 健康インパクト評価の構成.....	13
4.3.1. 濃度－反応関数.....	14
4.4. 様々な不確実性、仮定の取り扱い.....	14
4.4.1. 濃度－反応関数における不確実性.....	15
4.4.2. 共存汚染物質に関連する不確実性 .....	15
4.4.3. ベースライン発生率に関連した不確実性 .....	15

## 資料作成方針

本資料は、本委員会の検討内容に沿う形で次に示す資料を基に関連する部分を抜粋し、事務局が委員の協力を得ながら編集したものである。文章中、抜粋元の資料を略号とページ番号によって示した。

WHO の資料として、“WHO Air Quality Guideline Global Update 2005 (略号 AQG)” を活用し、その他の資料によって補足した。なお、本資料は、下記資料の内容をまとめて記述したものであり、単に翻訳・抜粋・配列した資料ではない。

略号	文献名
AQG	: WHO Air Quality Guideline Global Update 2005 7章、8章、10章
SRA	: WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide Global update 2005/ Summary of risk assessment
QHE	: Quantification of the Health Effects of Exposure to Air Pollution Report of a WHO Working Group 2000
CQHR	: Comparative Quantification of Health Risks 2004, (Cohen ら, 2004)
LRT	: Health Risks of Particulate Matter from Long-range Transboundary Air Pollution (Joint WHO / Convention Task Force on the Health Aspects of Air Pollution, 2006)

## 1. 基礎的な考え方

### 1.1. 目標値の位置付け

WHO が示したガイドラインは全世界で使用されることを想定し、様々な状況下で公衆衛生を保護するために最善かつ達成可能な大気質を目指す行動を支援することを目的として作成されている。大気質基準の設定はリスク管理及び環境政策にとって重要な手段であり、各国において国民の健康を守るために、国ごとに大気質基準を設定すべきである。大気質基準は、国ごとに PM 曝露による健康へのリスクを低減するための具体的な施策、技術的実現可能性、経済的な考察、及びその他の政治的及び社会的要因により異なると考えられる。これら各国における大気質基準の多様性は国の発展レベル、大気質の管理能力、及びその他の要因にも依存するものである。WHO はその奨励するガイドラインにおいてこれらの多様性を認めており、特に政策目標を立てる際は、各国政府が法的基準として直接ガイドラインを使う前に自国の地域環境を慎重に考慮すべきと考えている。【AQG p.5】

### 1.2. 濃度設定の考え方

PM への曝露が健康へ悪影響を及ぼすという証拠は増加しており、それらは、アジア、ヨーロッパ、南アメリカ、北米の都市における現状の濃度レベルの PM 曝露による有害影響を立証している。【AQG. p274】

しかしながら、現状の科学的知見からは PM への曝露による健康影響が認められない濃度を特定することができないということは、バックグラウンド濃度まで低減しない限り、いかなる濃度の基準を設定しても、いくらかの残留リスク(some residual risk)が残りうることを意味している。【AQG. p217】

そのため、大気中 PM<sub>2.5</sub>濃度の基準値を地域的な制限、能力、公衆衛生の優先性を考慮したうえで可能な限り低濃度にすることを目標としている。【AQG. 276】

また、汚染物質ごとにガイドライン値とともに示した暫定的目標値は、汚染レベルの高い地域において、大気汚染の段階的・低減の漸進的ステップとして提案されたものである。こうした目標値設定の目的は、急性かつ重篤な健康影響が懸念されるレベルの高濃度の大気汚染を、段階的に低濃度へ移行させていくことにあるが、最終的にはガイドライン値の達成を目標としている。【SRA p8】

### 1.3. 微小粒子状物質の環境大気ガイドライン改訂に至る経緯

ヨーロッパの大気質に関する WHO ガイドラインの初版が 1987 年に発行されて以来、大気汚染曝露の影響とその公衆衛生への影響についての科学的知見が急増している。1990 年代初頭、科学的知見の蓄積を受け、WHO はガイドライン改訂に着手し、2000 年に第 2 版を出版した。【AQG p.1】

しかし、第 2 版では PM の健康リスク評価について検討しているもののガイドライン値

は設定されていない。第 2 版では、曝露とリスクを関連付ける統計的モデルの形でリスク管理者にリスクの指針を提供し、各国が地域の曝露レベルに合ったリスクを定量化し、地域の推定値を使って政策決定の指針とすることを提案している【AQG p.5】。

第 2 版の発行以来、論文等により発表された数百件の新しい知見によって、大気汚染曝露による公衆衛生問題の全世界的な性質と程度に科学者と政策作成者が注目するようになった。WHO ヨーロッパ地域事務所が 2002～2004 年に欧州連合の欧州大気浄化計画 (CAFE) の作成を支援する“ヨーロッパ大気汚染の健康面に関する体系的レビュー”プロジェクトを実施し、その結果、この新しい証拠に基づき PM、O<sub>3</sub>、及び NO<sub>2</sub> の大気質に関するガイドラインの改訂が妥当であるとの結論を得た(WHO Regional Office for Europe, 2004)。アジアの中低所得国は大気汚染レベルが最も高く、これらの地域で大気汚染が健康に与える影響を示す膨大な証拠は、世界中で応用されるガイドラインを決定する上で特に重要である(Health Effects Institute, 2004)。【AQG p.1】

2005 年の改訂では、表 1-1、表 1-2 に示したガイドライン値及び暫定的目標値 (IT) が提示されている。

表 1-1 PM に対する大気環境ガイドライン及び暫定的な目標値：年間平均【AQG p.278 Table 6,】

年間平均レベル	PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	PM <sub>2.5</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	選択されたレベルの根拠
WHO暫定的目標値1 (IT-1)	70	35	これらのレベルは、AQGレベルにおいてよりも更に約15%高い長期間死亡率と関連すると推定される。
WHO暫定的目標値2 (IT-2)	50	25	他の健康上の利点に加え、これらのレベルは、IT-1に比べ、約6%の早期死亡リスクを低下させる。
WHO暫定的目標値3 (IT-3)	30	15	他の健康上の利点に加え、これらのレベルは、IT-2レベルに比べ、更におよそ6%の死亡リスクを減少させる。
WHO大気環境 ガイドライン(AQG)	20	10	これらは、ACS研究において、PM <sub>2.5</sub> への反応における95%以上の信頼の増加を示す全死亡、心肺系死亡、肺癌死亡の最低レベルである(Popeら, 2002)。PM <sub>2.5</sub> のガイドライン使用が好ましい。

表 1-2 PM に対する大気環境態度ライン及び暫定的な目標値：24 時間平均【AQG p.279 Table 7】

24時間平均レベル <sup>a</sup>	PM <sub>10</sub> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	PM <sub>2.5</sub> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	選択されたレベルの根拠
WHO暫定的目標値1 (IT-1)	150	75	多施設の研究及びメタ分析からの発表済みのリスク計数に基づく(AQGに対し、短期間死亡において約5%増加)
WHO暫定的目標値2 (IT-2)	100	50	多施設の研究及びメタ分析からの発表済みのリスク計数に基づく(AQGに対し、短期間死亡において約2.5%増加)
WHO暫定的目標値3 (IT-3) <sup>b</sup>	75	37.5	AQGに対し、短期間死亡において約1.2%増加
WHO大気環境ガイドライン(AQG)	50	25	24時間及び年間のPMレベル間の関係に基づく

<sup>a</sup> 99パーセンタイル(3日/年)

<sup>b</sup> 管理のためには、年間平均ガイドライン値に基づき、日平均値の地域的度数分布に基づいて正確な数を決定する

#### 1.4. 健康影響指標の選定の考え方

大気汚染物質への曝露は、軽微な生理学的不調から死亡にいたる幅広い急性及び慢性の健康影響と関連がある。一般的に健康影響の発生頻度は、重篤度と反比例の関係にあり（図 1-1）、軽度なものは発生頻度が多く、重篤な影響の発生頻度は相対的に少ない。【CQHR p.1378】

Figure 17.4 The relative frequencies of health events associated with exposure to air pollution

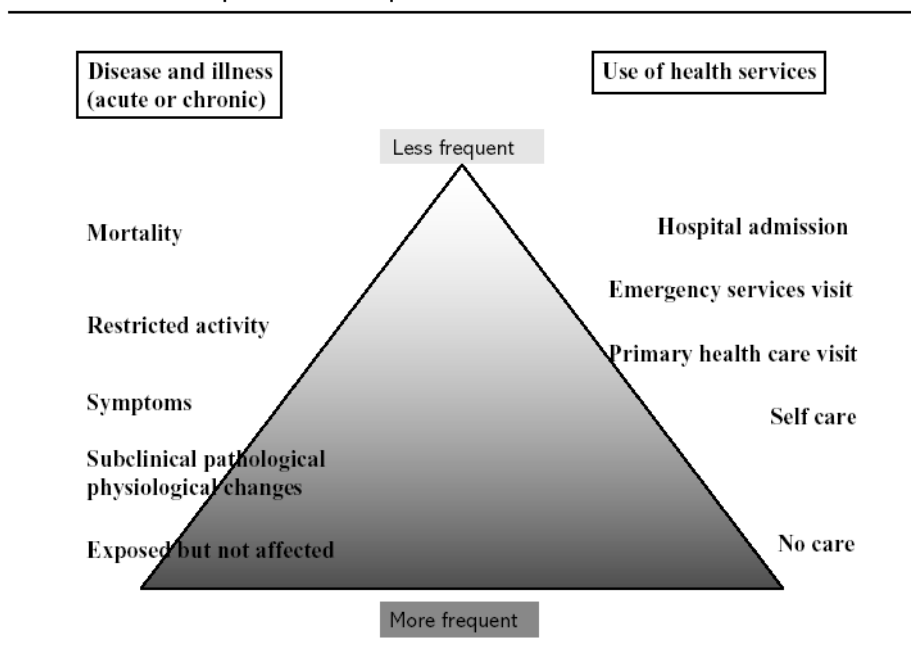


図 1-1 大気汚染曝露に関する健康事象の相対的発生頻度

前ガイドラインが発行されて以来、多くの新たな疫学的証拠が報告されており、現在では短期及び長期曝露による死亡影響に加えて、呼吸器及び心血管の症状への影響（表 1-3）についても研究されている。【AQG p.247】

死亡率	全死因 死因別
morbidity	病院／入院 診療所／緊急外来
心血管	虚血性の症状 不整脈 心血管の症状 心拍変動
疾病の状態	症状 肺機能レベル 投薬の利用

表 1-3 疫学研究で扱う健康アウトカム

このように、様々な大気汚染曝露による健康アウトカムが報告されている中で、改訂ガイドラインでは、疫学的証拠に基づいて PM のガイドライン値を設定する際に、PM<sub>10</sub> 及び PM<sub>2.5</sub> の年平均及び 24 時間平均の全てにおいて死亡をエンドポイントとしている。【AQG p.278 Table 6 および p.279 Table 7】

なお、“Quantification of the Health Effects of Exposure to Air Pollution Report of a WHO Working Group 2000”において、可能な限り死亡率の算出に考慮すべき要因として以下のようなものが挙げられている。【QHE p.5】

- ・ **非事故による全死亡**：全死亡は、死因別データよりも分類及び登録に関して信頼できる。大気汚染と関連するがまだ特定されていない死因が存在する可能性もある。したがって、非事故による全死亡のリスク推定値がある場合は必ず使用すべきである。ただし、証拠とした疫学研究で対象とした集団と評価しようとする集団の間に、死因の構成が異なりうる場合には、全死亡リスク推定値の利用について、特に慎重を期すべきである（Nevalainen と Pekkanen, 1998）。
- ・ **原因別死亡**：データがある場合は、大気汚染曝露により増加するとされる死因について、死因別の影響を推定すべきである。
- ・ **心血管系疾患と呼吸器系疾患**：非悪性の慢性呼吸器疾患による死亡は、死亡診断書では心臓血管疾患による死亡と誤分類されていることが多いため、疫学研究では、これらの死亡を心臓-呼吸器死亡としてまとめ、誤分類の問題に対処しようとした。しかし、誤分類による偏りを把握し定量化することによって、心血管系疾患及び呼吸器系疾患の原因別死亡率を用いて生物学的に妥当な評価結果を提示することができると思われる。原

因別死亡相対リスク推定値を用いる場合、生命表法により、競合する死因を考慮する必要がある。

- ・ **肺がん**：肺がんは重篤な疾患であり、大気汚染の健康インパクト評価では重要なエンドポイントである。しかし、大気汚染に関連する肺がん死亡のリスク推定値は、患者数が少ないことによる誤差や、喫煙による交絡の影響を受けている可能性がある。

### 1.5. 曝露期間（短期・長期）

最新の疫学的知見によれば、短期及び長期の大気汚染物質への曝露が、健康に影響することが示唆されているが、長期曝露はより大きな影響と、より大きな相対リスクをもたらすといえる。【AQG p.101】

ガイドライン値の評価においては、低濃度域において、偶発的な偏りが発生する懸念が少ないため、24 時間平均ではなく年間平均を優先することを提案している。年間平均に対する基準に加え、補完的に 24 時間平均の目標値を達成することにより、ピーク濃度がもたらす相当数の過剰死亡及び morbidity から人々を保護することができる。【AQG p.279】

## 2. 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方

### 2.1. 優先すべき疫学調査手法

時系列研究とコホート研究は、大気汚染による健康影響を異なる面から測定している。時系列研究は、短期曝露が引き起した死亡数のみを捉え、急性エピソードに関連しない死亡を加算しないので平均寿命の短縮を過少評価する(Eftim と Dominici, 2005)。【AQG p.101】

一方、コホート研究は大気汚染に関連する全ての死亡カテゴリーを把握できるが、短期曝露による死亡のみの増加を区分することはできない (Eftim と Dominici, 2005, Kunzli ら, 2001, Rabl, 2003)。大気汚染による公衆衛生への影響を評価するには、汚染への短期及び長期曝露により短縮する寿命を定量化する必要がある。コホート研究では特定の年齢における寿命を確認できる(Rabl, 2003)ことから、大気汚染による健康影響を公衆衛生の観点から推定するにはコホート研究の結果に基づくことが推奨されている(Eftim と Dominici, 2005, Kunzli ら, 2001)。【AQG p.101】

なお、時系列研究で観察される関連性は、心疾患及び肺疾患の既往がある人々を死に至らしめる **harvesting** を反映している可能性も考えられる。時系列研究によって示される日単位の死亡率の増加が **harvesting** のみを反映しているならば公衆衛生上の重要な影響を示しているとはいえない。しかし、コホート研究で得られた結果から、PM 曝露による健康影響は、**harvesting** によるものではないことが示されている。また、**harvesting** が死亡率に影響を及ぼす範囲について分析した結果は、PM 曝露による寿命短縮が、数日間というレベルよりも大きいことを示している。【AQG p.256】

## 2.2. 対象とする疫学調査地域

PM の長期曝露と死亡に関する前向きコホート研究は、多数の参加者、長期の追加調査、PM 濃度及び潜在的交絡因子に関する情報を必要とするため困難であり、PM の長期曝露に関連した疫学研究の大部分は米国で実施されている。【AQG p.260】

2005 年に公布された改訂ガイドラインでは、PM の長期曝露に関連した健康影響について、米国の研究である ACS 研究の結果を他地域に一般化することが可能であると仮定し、年平均ガイドライン値を設定している。【AQG p.277】

PM の短期曝露に関連した死亡数に関する時系列研究については、ヨーロッパと米国で行われた PM<sub>10</sub> の短期曝露と日死亡に関する疫学研究に関するメタアナリシスの結果を参照している。

PM<sub>10</sub> の 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  あたりの死亡率の増加は、複数都市研究を実施したヨーロッパの 29 都市で 0.62%(Katsouyanni ら, 2001)、米国の 20 都市で 0.46%(Samet ら, 2000a、Samet ら, 2000b)、西ヨーロッパ・北米以外の 29 都市のメタアナリシスによると 0.5%(Cohen ら, 2004)、アジアの都市のメタアナリシスでは 0.49%(Health Effects Institute, 2004)であった。このように、PM<sub>10</sub> の短期曝露に関連した死亡率への影響は、発展途上国及び先進国の都市において同様である可能性が高いことを示唆している。【AQG p.279】

## 3. 疫学的証拠による影響度評価手法

### 3.1. 長期曝露影響について

PM<sub>2.5</sub> の年平均値のガイドライン値の設定には、ACS 研究及びハーバード 6 都市研究のデータを使用して検討を行っている。

PM<sub>2.5</sub> の長期的な平均濃度は、ハーバード 6 都市研究において 18  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (11.0-29.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) であり、ACS 研究では、20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (9.0-33.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) である。PM<sub>2.5</sub> 曝露と関連した健康影響の閾値濃度は、これらのいずれの研究においても明確でない。

拡張 ACS 研究 (Pope ら, 2002) において、リスク推定値における統計的な不確実性が約 13  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  より低濃度域で明確になり、平均濃度との濃度差が大きいほど、信頼限界が大幅に広がっている (図 3-1)。【AQG p.277】

ハーバード 6 都市研究 (Dockery ら, 1993) では、PM<sub>2.5</sub> 濃度の長期平均値が 11  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の都市と 12.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の都市におけるリスク推定値は同レベルであり、14.9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の都市においてリスク推定値が明らかに上昇している。

これらの結果は、11-15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲で PM<sub>2.5</sub> への長期曝露による健康影響がある可能性を示唆している。従って、年平均濃度 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  は、発表された文献の中で最も可能性のある影響レベルより低い濃度である。【AQG p.277】



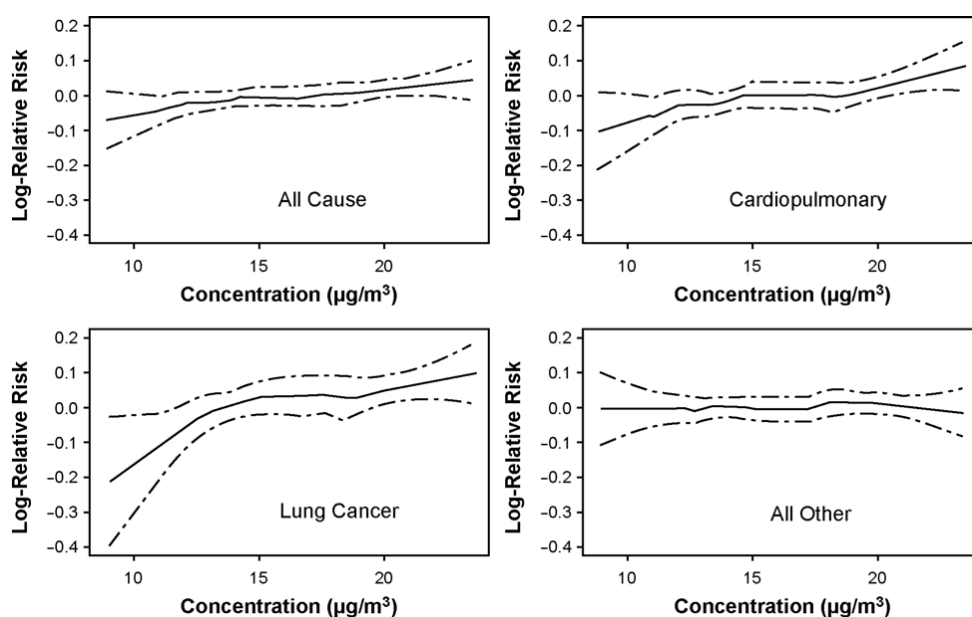


図 3-1 PM<sub>2.5</sub>10µg/m<sup>3</sup>増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクを示す平滑化された濃度-反応関数（平均線と95%信頼区間を示す）（長期曝露）

出典：Pope ら, 2002

米国では1982年から1998年にかけて大気汚染濃度は全般的に低下している。ACS研究の対象者が参加した時点で住んでいた都市におけるPM<sub>2.5</sub>濃度については、フォローアップ直前（1979～1983年）、とフォローアップ直後（1999～2000年）までデータが入手できる。ACS研究参加者を研究期間中住んでいた都市ごとの曝露推定値と、2つの期間の平均値に割り当てた。PM<sub>2.5</sub>濃度10µg/m<sup>3</sup>増加に対する相対リスクは、1979年から1983年の方が最も小さかった。曝露量を2つの期間のPM<sub>2.5</sub>濃度の平均値とすると、大気中PM<sub>2.5</sub>濃度が10µg/m<sup>3</sup>変化するときの相対リスクは増加する（表3-1）。この違いは、初期の推定値では確率誤差、すなわち、実際の差とは異なる誤差が生じやすいことが原因と考えられる。したがって、2つの期間のPM<sub>2.5</sub>濃度平均値を用いて推定された相対リスク値を濃度-反応関数の係数として使用することとした。【LRT p.74】

表 3-1 PM<sub>2.5</sub>への長期曝露による10µg/m<sup>3</sup>増加当たりの相対リスク増加の推定

	調整した相対リスク (95%CI)		
	1979～1983年	1999～2000年	平均値
全死因	1.04 (1.01, 1.08)	1.06 (1.02, 1.10)	1.06 (1.02, 1.11)

出典：Pope ら(2002)

WHOは、ガイドライン値のほかに、暫定的な目標値(Interim target, IT)を定義している。

ITの設定は、年平均ガイドライン値の根拠となったACS研究(Popeら、2002)におけるPM<sub>2.5</sub>濃度と死亡率の濃度-反応関数で、10μg/m<sup>3</sup>増加当たり死亡率が6%増加する(表3-1)という関係が低濃度域においても線形であるとの仮定のもとに、PM<sub>2.5</sub>濃度35、25、15μg/m<sup>3</sup>における死亡率をそれぞれ算出し、年平均ガイドライン値を達成した場合と比較した死亡リスク増加分を提示している(表3-2)。ただし、具体的な算出過程については改訂ガイドラインの中には述べられていない。

PM<sub>10</sub>については、多くの疫学研究で曝露指標として使用されており、また世界中に測定データが存在するが、ガイドライン値自体はPM<sub>2.5</sub>を指標とした研究に基づいて設定されたため、PM<sub>2.5</sub>とPM<sub>10</sub>の存在比率を用いて、PM<sub>2.5</sub>のガイドライン値からPM<sub>10</sub>のガイドライン値を換算した。【AQG p.277】

表 3-2 PMに対する大気環境ガイドライン及び暫定的な目標値：年間平均

年間平均レベル	PM <sub>10</sub> (μg/m <sup>3</sup> )	PM <sub>2.5</sub> (μg/m <sup>3</sup> )	選択されたレベルの根拠
WHO暫定的目標値1 (IT-1)	70	35	これらのレベルは、AQGレベルにおいてよりも更に約15%高い長期間死亡率と関連すると推定される。
WHO暫定的目標値2 (IT-2)	50	25	他の健康上の利点に加え、これらのレベルは、IT-1に比べ、約6%の早期死亡リスクを低下させる。
WHO暫定的目標値3 (IT-3)	30	15	他の健康上の利点に加え、これらのレベルは、IT-2レベルに比べ、更におよそ6%の死亡リスクを減少させる。
WHO大気環境 ガイドライン(AQG)	20	10	これらは、ACS研究において、PM <sub>2.5</sub> への反応における95%以上の信頼の増加を示す全死亡、心肺系死亡、肺癌死亡の最低レベルである(Popeら、2002)。PM <sub>2.5</sub> のガイドライン使用が好ましい。

### 3.2. 短期曝露影響について

24時間平均ガイドライン値の選定手法については、改訂ガイドラインでは詳細な記述は見られない。

WHOは、ヨーロッパ、米国、アジアなどで行われている時系列研究について、複数都市研究や地域を限定したメタアナリシスの結果など広範な地域での研究について検討を行っている。これらの研究で報告されているPM<sub>10</sub>の短期曝露による死亡率の増加率は、PM<sub>10</sub>濃度10μg/m<sup>3</sup>増加に対して約0.5%で、地域によらずほぼ一定であると記述されている。【AQG p.279】

改訂ガイドラインにおけるPMの短期曝露と死亡率の増加に関する記述は、ヨーロッパ及

び米国で実施された PM<sub>10</sub> の短期曝露影響に関する疫学研究のメタアナリシス（表 3-3、表 3-4）の結果に基づいている。ヨーロッパにおいて実施された PM<sub>2.5</sub> の短期曝露影響に関する疫学研究は少なく（表 3-4）、表 3-3 に示された短期曝露影響に関するリスク推定値は、いずれも PM<sub>10</sub> と死亡率に関する研究によるものである。改定ガイドラインには、北米及びヨーロッパで実施された時系列研究の PM の年平均濃度と全死亡の相対リスクの分布がグラフとして示されており、特にヨーロッパについては、PM<sub>10</sub> の年平均濃度と PM<sub>10</sub> の短期曝露による全死亡の相対リスクの分布が示されている（図 3-2）。

24 時間平均ガイドライン値についても IT-1、IT-2、IT-3 が設定され、前述の PM<sub>10</sub> 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加当たり死亡率が 0.5%増加するという関係が線形であるとの仮定のもとに、PM<sub>10</sub> 濃度 75、100、150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  における死亡率をそれぞれ算出し、24 時間平均ガイドライン値を達成した場合と比較した死亡リスク増加分を提示している（表 3-5）。ただし、具体的な算出過程については改訂ガイドラインの中には述べられていない。

表 3-3 PM 曝露に対するリスク推定値【AQG p.275 Table 5】

アウトカム	研究	文献	リスク推定値	95%CI
日死亡* <sup>1</sup> (全死因)	WHO メタアナリシス	WHO, 2005	0.6%/10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.4 - 0.8
日死亡* <sup>1</sup> (呼吸器)	WHO メタアナリシス	WHO, 2005	1.3%/10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.5 - 2.09
日死亡* <sup>1</sup> (心血管)	WHO メタアナリシス	WHO, 2005	0.9%/10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.5 - 1.3
日死亡* <sup>1</sup> (全原因)	改訂NMMAPS	HEI, 2003	0.21%/10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.09 - 0.33
日死亡* <sup>1</sup> (心血管)	改訂NMMAPS	HEI, 2003	0.31%/10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	0.13 - 0.49
長期死亡* <sup>2</sup> (全死因)	ACS CPSII 1973-1983	Pope ら, 2002	4%/10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	1 - 8
長期死亡* <sup>2</sup> (心肺)	ACS CPSII 1973-1983	Pope ら, 2002	6%/10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	2 - 10

\*1：PM<sub>10</sub> の短期曝露に関連した日死亡

\*2：PM<sub>2.5</sub> の長期曝露に関連した死亡

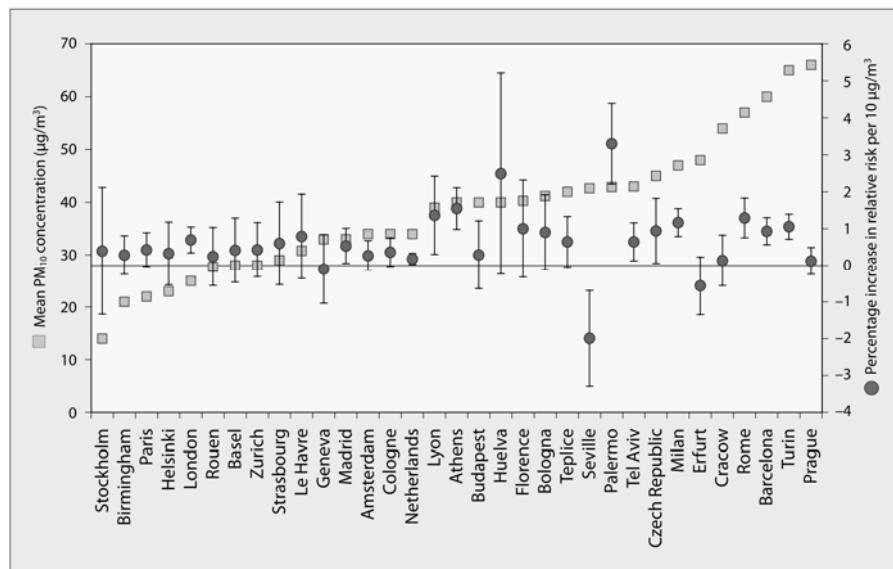
表 3-4 全死因死亡及び死因別死亡に対し、汚染物質の  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  上昇における概略相対リスク推定値(及び95%信頼区間) 【AQG p.258 Table 3】

アウトカム/疾患	年齢	PM <sub>10</sub>	PM <sub>2.5</sub>	粗粒子	黒煙	オゾン(8時間)
全死因	全年齢	1.006 (1.004-1.008)	NA <sup>a</sup>	NA	1.006 (1.004-1.008)	1.003 (1.001-1.004)
		<b>33<sup>b</sup></b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>26</b>	<b>15</b>
呼吸器官	全年齢	1.013 (1.005-1.020)	NA	NA	1.006 (0.998-1.015)	1.000 (0.996-1.005)
		<b>18</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>18</b>	<b>12</b>
心臓血管	全年齢	1.009 (1.005-1.013)	NA	NA	1.004 (1.002-1.007)	1.004 (1.003-1.005)
		<b>17</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>18</b>	<b>13</b>

<sup>a</sup> NA=メタアナリシスに対し不十分な数のみを取得 (<4)

<sup>b</sup> 太字の数字は、ヨーロッパ研究で取得可能な数を示す

Fig. 2. Ranking of PM<sub>10</sub> effect estimates for all-cause mortality by annual average levels of PM<sub>10</sub>



Source: Anderson et al. 2004 (2).

図 3-2 PM<sub>10</sub> 曝露による全死亡の影響予測と PM<sub>10</sub> の年間平均濃度の順位 (平均と95%信頼区間を示す) (欧州都市における短期曝露) 【AQGp.260 Fig.2】

表 3-5 PM に対する大気環境ガイドライン及び暫定的な目標値：24 時間平均【AQG p.279 Table7】

24時間平均レベル <sup>a</sup>	PM <sub>10</sub> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	PM <sub>2.5</sub> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	選択されたレベルの根拠
WHO暫定的目標値1 (IT-1)	150	75	多施設の研究及びメタ分析からの発表済みのリスク計数に基づく(AQGに対し、短期間死亡において約5%増加)
WHO暫定的目標値2 (IT-2)	100	50	多施設の研究及びメタ分析からの発表済みのリスク計数に基づく(AQGに対し、短期間死亡において約2.5%増加)
WHO暫定的目標値3 (IT-3) <sup>b</sup>	75	37.5	AQGに対し、短期間死亡において約1.2%増加
WHO大気環境 ガイドライン(AQG)	50	25	24時間及び年間のPMレベル間の関係に基づく

<sup>a</sup> 99パーセンタイル(3日/年)

<sup>b</sup> 管理のためには、年間平均ガイドライン値に基づき、日平均値の地域的度数分布に基づいて正確な数を決定する

### 3.3. 疫学的証拠における不確実性

PM 曝露に関連した健康影響の実験及び臨床研究による証拠が蓄積されてきているが、疫学的研究にみられる関連性の根拠となる生物学的メカニズムが完全に解明されていないため、疫学研究の結果に基づいて PM 濃度の変化による健康影響を予測するには不確実性の存在が無視できない。【AQG p.166】

さらに、疫学研究で用いる入院及び救急外来受診及び喘息発作などのエンドポイントには、重篤度の判断に主観的な評価が関わってくることも不確実性の一因となっている。【AQG p.167】

大気汚染と健康に関する疫学研究では、時系列研究及びコホート研究で潜在的な交絡の問題がある。時系列研究では、気温や湿度などを変数として取り込み、死亡率の季節的変動に対処するために平滑法を用いることによって、これら要因の季節的変動による影響を制御している。【AQG p.249】

長期のコホート研究では、大気汚染以外の生活様式や環境曝露などの要因が、疫学研究参加者の居住地である都市によって変動するならば、生活様式などの要因は交絡因子としてコホート研究の結果に影響を及ぼす。このため、コホート研究では、これらの潜在的交絡について考慮されている。【AQG p.249】

### 3.4. 曝露に関する不確実性

疫学研究における不確実性の一つとして、環境大気中の PM 濃度と個人曝露量の差が挙げられる。人々が多くの時間を室内で過ごす地域では、環境大気中の PM は屋内に侵入した場合にのみ、ヒトの曝露に重要な影響を及ぼす。欧米で実施された曝露研究によると、外気の PM 濃度は、個人曝露量とその時間的変動に大きな影響を及ぼしており、疫学的研究では大気中の PM 濃度測定値が個人曝露量の代理指標として利用できることが示されている。

【AQG p.248】

時系列研究における詳細な分析によると、曝露濃度の測定誤差は、多くの場合に健康影響の過小評価につながる (Zeger ら, 2000)。

カナダ及び米国の研究にみられるように、6日のうち1日しか大気汚染測定データが入手できないケースでは、ある1日の曝露影響が、数日間残存して死亡や morbidity を引き起こす場合には、短期曝露による健康影響を過小評価することにつながる (Schwartz, 2000)。

【AQG p.248】

#### 4. 健康インパクト評価手法

WHO の改定ガイドラインでは、疫学的証拠による影響度評価によってガイドライン値を設定している。そして、ガイドライン濃度レベルを達成した場合の健康上の効果について検討した事例として、U.S. EPA によってとりくまれた評価 (U.S.EPA のスタッフペーパー (U.S.EPA, 2005) における Risk-based consideration) の紹介と、バンコクにおいて PM 濃度をガイドライン濃度まで低減させるケースを想定して健康リスクを推定した事例を示している。【AQG p.162-165】 ここで紹介されている事例では、いずれも経済的な評価やコストベネフィット評価までの内容を含んではいない。

WHO が行った別の健康インパクト評価の結果を活用した事例としては、大気汚染物質の長距離越境による健康影響を評価した事例が挙げられる。この事例では、大気汚染物質に関連した健康リスクを健康インパクト評価によって推定し、さらに、推定された健康リスクを RAINS モデルに入力することによって経済的な影響を含めた検討を行っている。このときに用いた健康インパクト評価では、Pope ら (2002) の曝露反応関係 (表 3-1) に基づいてリスク推定を行っている。【LRT 7章、8章】

また、地球規模及び地域的疾患負荷の PM 曝露による寄与分を推定した事例では、3つのエンドポイント (30歳以上の成人の心肺系疾患及び肺がんによる死亡、0~4歳の小児の急性呼吸器系感染による死亡) について濃度-反応関数を作成して、過剰死亡数、DALY (disability-adjusted life years)、YLL (寿命損失年数) などを算出している。【CQHR】

##### 4.1. 健康インパクト評価の意義

大気汚染の変動に関連して予測される健康影響のインパクト評価によって、既知の大気汚染物質と定量的に関連づけられる有害な健康アウトカムの種類 (例、早期死亡、喘息発作、休業) を明確にし、各アウトカムへの影響の程度を推定値として示すことができる。

【AQG p.161】

この健康インパクト評価のプロセスの一部において、推定値に含まれる重大な不確実性や大きな影響を及ぼす因子を特定し、その後の研究課題を示すとともに、得られている情報の価値を評価することができる。【AQG p.161】

また、健康インパクト評価によって推定される健康面の便益の評価と、健康影響を経済的価値に置換した情報は、大気汚染物質対策における意思決定の参考となりうるとともに、

公衆衛生の保護に係る各種対策や大気汚染削減戦略の優先順位の決定、コストベネフィット分析などに使用することが可能である。【AQG p.162】

#### 4.2. 健康インパクト評価におけるエンドポイントの選択

健康インパクト評価などにおける健康リスクの定量評価に含めるべきエンドポイントの選択は、入手可能な疫学知見及びその他の科学的知見の証拠としての強さ、検討中のエンドポイントの定義の精度、ベースライン率に関する情報の入手可能性、及び健康や経済的観点の両方の影響の重要性などによって決定される。PM 短期曝露と日死亡率に関する時系列研究は、アメリカ大陸、ヨーロッパ大陸、アジア大陸、アフリカ大陸、オーストラリア大陸の 5 大陸で実施されており、妥当性のある一貫した結果を示している。加えて、全死亡率は、呼吸器系疾患や心血管疾患による死亡率などに比べて、明確かつ一貫した定義がある。【AQG p.160】

このような理由から、健康インパクト評価のエンドポイントとして、死亡が選択されている。

#### 4.3. 健康インパクト評価の構成

都市、国または地域の屋外大気汚染に関連する健康影響の定量的評価は、4つの要素、すなわち、(a) 大気質観測点の測定値、あるいはモデルによる推定値に基づく大気汚染前及び大気汚染後の濃度及び曝露評価と、自然発生源に由来するバックグラウンド濃度、(b) 国勢調査などに基づく現在の大気汚染レベルに曝露した集団グループの規模及び構成、(c) 死亡及びmorbidityのバックグラウンド発生率、(d) 濃度 - 反応関数によって構成されている (図 4-1)。【AQG p.156-157】

Fig. 1. Schematic presentation of the main steps of health impact assessment

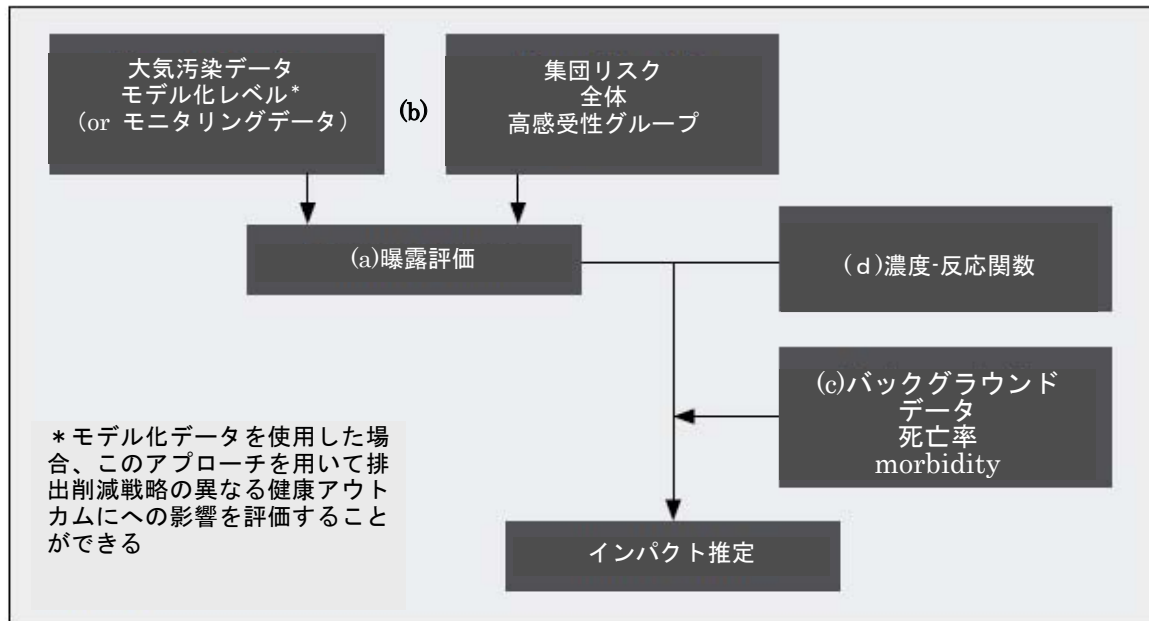


図 4-1 健康インパクト評価の主要なステップ

#### 4.3.1. 濃度－反応関数

濃度 - 反応関数の精度は、その濃度-反応関数の元とした疫学研究の精度と、疫学研究の選択に依存する。疫学研究の精度は、その研究で使用した濃度モニターの精度、研究デザインの妥当性、解析に使用する統計的手法及びモデル、潜在的交絡因子、推定値の頑健性などに依存し、それらの因子は、最終的に得られるリスク推定値に影響を及ぼす。また、使用する疫学研究の選択は、メタアナリシス及び専門家の判断によって異なる。疫学研究の評価方法としては、標準誤差の逆数により各研究の重要性を判断したり、その他のメタ手法を用いて疫学研究を選択したりしているが、専門家の主観的判断によって品質が高いと見なされる疫学研究に焦点を合わせる選択方法もある。【AQG. p158】

#### 4.4. 様々な不確実性、仮定の取り扱い

PM 曝露に関する健康インパクト評価には、PM の発生源から、健康影響に至る全体にわたり証拠の不確実性が存在する。

これら健康インパクト評価に存在する不確実性の大きさや範囲は、信頼区間の提示、重要な仮定に関する感度解析、専門家の判断によって、定量的に表すことが可能である【AQG p.168】。

改定ガイドラインでは、次のような不確実性を挙げている。



#### 4.4.1. 濃度-反応関数における不確実性

濃度-反応関数において、低濃度域における閾値の有無や、濃度-反応関数の傾斜の有意な変化について不確実性が存在する。最近の疫学研究の多くにおいては、全濃度範囲においてPM濃度と健康エンドポイントの間に統計的に有意かつ線形関連があり、さらに集団的に評価した場合に閾値が存在することを示す証拠が確認されていない。

一方、対数線形関数は、汚染レベルの極めて高い都市の影響推定値を求めるのに適している。短期曝露及び長期曝露のどちらにも閾値を適用して全体の推定値への影響を決定することは可能である。濃度-反応関数の形状と、ある地域で実施された疫学研究の結果を別の地域へ外挿することは、健康インパクト評価において最も大きな不確実性の要因となる。

【AQG p.167】

#### 4.4.2. 共存汚染物質に関連する不確実性

推定される健康影響にはPMとその他の共存汚染物質両方の影響が含まれる。汚染物質の多くは同一の発生源（例、燃料燃焼）から生じるため、汚染物質混合物の指標としてPMを使用することは妥当であるが、過小評価になる可能性がある。空間的または時間的にPMと関連していない他の汚染物質への曝露が、PMのリスク推定値に含まれない明らかな健康影響を示すことが考えられる。【AQG p.167】

#### 4.4.3. ベースライン発生率に関連した不確実性

健康インパクト評価が参照するベースライン発生率は、局所的な調査から得られることが理想的であるが、データが得られない場合には、元の疫学研究のベースライン率を使用する場合もある。この場合、別の都市または国へベースライン率を適用することによる不確実性が発生する。疾患の誤分類及びコード化の間違いもさらに懸念される可能性がある。

対象とする集団の年齢分布、健康上の習慣、移住群などの変化は、経時的にみるとベースラインとする死亡率や morbidity に影響をもたらす。したがって、健康インパクト調査では、これらの経時的变化がリスク推定値にもたらす影響を示すことが妥当である。【AQG p.157】

#### 参考文献

Cohen, A.J., Anderson, H.R., Ostro, B., Pandey, K.D., Krzyzanowski, M., Künzli, N., Gutschmidt, K., Pope III, A.C., Romieu, I., Samet, J.M. & Smith, K.R. (2004) Chapter 17: Urban air pollution. In Comparative Quantification of Health Risks; Global and Regional Burden of Diseases Attributable to Selected Major Risk Factors, Volume 1 & 2, Volume 3, Ezzati, M., Lopez, A.D., Rodgers, A. & Murray, C.J.L. (eds). WHO: Geneva.

- 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.
- Eftim, S. & Dominici, F. (2005) Multisite time-series studies versus cohort studies: methods, findings, and policy implications. *J Toxicol Environ Health A*, 68, 1191-1205.
- Health Effects Institute. (2003) Revised analyses time – series studies of air pollution and health. Health Effects Institute.
- Health Effects Institute. (2004) Health effects of outdoor air pollution in developing countries of Asia; a literature review.
- Katsouyanni, K., Touloumi, G., Samoli, E., Gryparis, A., Le Tertre, A., Monopolis, Y., Rossi, G., Zmirou, D., Ballester, F., Boumghar, A., Anderson, H.R., Wojtyniak, B., Paldy, A., Braunstein, R., Pekkanen, J., Schindler, C. & Schwartz, J. (2001) Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology*, 12, 521-531.
- Kunzli, N., Medina, S., Kaiser, R., Quenel, P., Horak, F., Jr. & Studnicka, M. (2001) Assessment of deaths attributable to air pollution: should we use risk estimates based on time series or on cohort studies? *American Journal of Epidemiology*, 153, 1050-1055.
- Nevalainen, J. & Pekkanen, J. (1998) The effect of particulate air pollution on life expectancy. *Science of the Total Environment*, 217, 137-141.
- 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.
- Rabl, A. (2003) Interpretation of air pollution mortality: number of deaths or years of life lost? *Journal of the Air and Waste Management Association*, 53, 41-50.
- Samet, J.M., Dominici, F., Zeger, S.L., Schwartz, J. & Dockery, D.W. (2000a) The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part I: Methods and methodologic issues. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-14; discussion 75-84.
- Samet, J.M., Zeger, S.L., Dominici, F., Curriero, F., Coursac, I., Dockery, D.W., Schwartz, J. & Zanobetti, A. (2000b) The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part II: Morbidity and mortality from air pollution in the United States. *Research Report / Health Effects Institute*, 94, 5-70; discussion 71-79.
- Schwartz, J. (2000) The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology*, 11, 320-326.
- U.S.EPA. (2005) Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate

Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information: OAQPS Staff Paper.

WHO Regional Office for Europe. (2004) Health aspects of air quality in Europe. Results from the WHO project "Systematic review of health aspects of air pollution in Europe". .

WHO Regional Office for Europe. (2005) Air quality guidelines, global update, 2005. Report on a Working Group meeting, Bonn, Germany, 18–20 October 2005. .

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.