

米国 EPA 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

米国 EPA 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	1
1. 基礎的な考え方	1
1.1. 目標値の位置づけ	1
1.2. 目標とすべき濃度水準設定の考え方	1
1.3. 微小粒子状物質の大気環境基準改定に至る経緯	2
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）	4
2. 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方	4
2.1. 優先すべき疫学調査手法	4
2.2. 対象とする疫学研究の地域性	5
2.2.1. 多都市研究の利点	5
2.2.2. 自国研究と他国研究の取扱いについて	5
2.3. 曝露評価	5
3. 疫学的証拠による影響度評価	5
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. 様々な不確実性、仮定の取扱い	9
3.3.1. 濃度-反応関数の不確実性	9
3.3.2. 共存汚染物質	9
3.3.3. PM の成分	10
3.3.4. 気象条件の変動および時間的傾向	10
3.3.5. 曝露と時間構造の取扱い	10
4. リスク削減予測による影響度評価	11
4.1. リスク削減予測による影響度評価の目的	11
4.2. リスク削減予測による影響度評価に用いたエンドポイント	12
4.3. リスク削減予測による影響度評価に用いる対象都市の選定	12
4.4. リスク削減予測による影響度評価の要素	12
4.5. 濃度-反応関数の内容及び選定の考え方	14
4.5.1. 濃度-反応関数の選択	15
4.5.2. カットポイント	15
4.6. 様々な不確実性・仮定の取扱い	16
5. 参考文献	16

本資料の作成方針

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。

U.S. EPA の資料として、“Federal Register 40 CFR Part 50, 2006 (略号 FR)” を中心として”Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information OAQPS Staff Paper EPA 452/R-05-005A December 2005 (略号 SP)”などを活用し補足した。なお、本資料は、資料の内容をまとめ、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。

FR : Federal Register 40 CFR Part 50, 2006

SP : Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter:
Policy Assessment of Scientific and Technical Information OAQPS Staff Paper
EPA 452/R-05-005A December 2005

SUA : Particulate Matter Health Risk Assessment for Selected Urban Areas
EPA452/R-05-007A December 2005

CD : Air Quality Criteria for Particulate Matter, Volume II EPA/600/P-99/002bF
October 2004

1. 基礎的な考え方

1.1. 目標値の位置づけ

米国の大気汚染防止法（CAA）では、2つの項（第108項と第109項）において、基準値に関する規定が示されている。第108項では、EPA長官が大気汚染物質を特定、列挙し、各物質の環境基準を発表することを規定している。第109項は、第108項に基づき列挙する汚染物質の「一次」および「二次」NAAQS（National Ambient Air Quality Standards）を提案し、公布することをEPA長官に命じている。第109項(b)(1)において、一次基準は「判断基準や適切（adequate）な安全余裕を考慮し、公衆衛生の保護のためには、その達成及び維持が必要不可欠であると長官が判断する」基準と定義されている。二次基準は、第109項(b)(2)において、「大気中の汚染物質の存在に伴う既知の、または予想される有害影響から公共福祉（社会一般の利益）を保護するにはその達成や維持が必要不可欠とEPA長官が判断する」基準と定義されている¹。【FR p.61145】

1.2. 目標とすべき濃度水準設定の考え方

EPAは適切な安全余裕の要件に対応するにあたり、関係する健康影響の性質や重要度、危険にさらされる脆弱性の高い亜集団（subpopulation）の大きさ、対処しなければならぬ不確定性の種類や程度といった要因を検討している。（*Lead Industries Association v. EPA, supra*, 647 F. 2d, p.1161-62）。

粒子状物質（PM）曝露に対する脆弱性の高い亜集団としては、高齢者、小児、心疾患・肺疾患・糖尿病を有している人々、低い社会経済的状態にある人々などである。米国におけるこれらの亜集団の大きさを考慮すると、公衆衛生の面からPM曝露による影響は大きい。【SP p.3-37】

第109項の立法経緯から、一次基準はPM曝露に対して「敏感な集団の健康を保護することができる最大許容大気レベル」に設定しなければならず、この目的から、「敏感な集団の中の1個人ではなく、敏感な集団を含む代表標本に合わせて基準を設定する（reference should be made to a representative sample of persons comprising the sensitive group）」ことが示唆される。【FR p.61145 脚注】

第109項(b)で規定されているように、公衆衛生や福祉を保護するために「必要不可欠な」基準を設定するに当たっては、EPAは、これらの目的を果たす上で厳しすぎることも甘すぎることもない基準を制定しなければならないとされている。【FR p.691145】

なお、規準を制定する際には、EPAは、基準を実行（implementing）するためのコストについては考慮しないこととされている。【FR p.61146】

¹第302項(h)[42 U.S.C. p.7602(h)]に定義される福祉影響には、主に「土壌、水、作物、植生、人工材料、動物、野生生物、天気、視界および気候への影響、および所有物の損傷や劣化、輸送障害、ならびに経済価値や個人の安楽と福祉への影響」が含まれる。

1.3. 微小粒子状物質の大気環境基準改定に至る経緯

米国における PM に係る NAAQS は、CAA に基づき、1971 年に最初に制定され、その後 1987 年に一次改定、1997 年に二次改定、2006 年 9 月に三次改定が行われた。1987 年の一次改定から PM₁₀ を指標とし、二次改定において PM_{2.5} を指標として加えている。三次改定では、PM₁₀ の年間基準値を廃止するとともに、PM_{2.5} の 24 時間基準値の修正を行っている (表 1-1)。

三次改定の際に、EPA はクライテリアドキュメント (U.S.EPA, 2004) を作成し、PM の健康影響に関する科学的な知見のレビューを行っている。さらに、EPA 基準作成担当部局は、クライテリアドキュメント (U.S.EPA, 2004) で得られた知見を要約し、基準作成上の考え方を示している。スタッフペーパー (U.S.EPA, 2005b) では、まず PM の基準値を改定することの妥当性について検討し、入手可能な疫学、毒性学、体内動態に関する情報や、従来の PM_{2.5} 基準を達成した場合に推定されるリスクの大きさなどの情報から、公衆衛生の保護のために PM_{2.5} 基準を改定することを支持している。さらに、疫学的証拠による影響度評価 {スタッフペーパー (U.S.EPA, 2005b) では Evidence-Based Considerations と記載} やリスク削減予測による影響度評価 {スタッフペーパー (U.S.EPA, 2005b) では Risk-Based Considerations と記載} に基づく検討を行い、代替 PM_{2.5} 基準を次のような組み合わせで勧告している。【SP p.5-45】

- ・ 現行の 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を維持した年間基準と、35~25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲の中間から上限で 99 パーセンタイル値形式の 24 時間基準の組み合わせ
- ・ 現行の 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を維持した年間基準と、35~25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲の中間から下限で 98 パーセンタイル値形式の 24 時間基準の組み合わせ
- ・ 40~30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲の 24 時間基準と、14~12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲の年間基準の組み合わせ

この勧告を受けた EPA 長官は、疫学的証拠やリスク削減予測による影響度評価の結果を検討し、パブリックコメントによる公衆の審査などを経て、官報(40 CFR Part 50, Federal Register Vol. 71, No 200)(U.S.EPA, 2006)において、従来の PM_{2.5} 基準を改定することに同意している。そして、主に疫学的証拠による影響度評価の結果から代替 PM_{2.5} 基準の濃度レベルを表 1-1 に示したとおり決定している。【FR p.61145】

なお、PM₁₀ の基準に関しては、短期曝露に伴う健康影響から保護するために 24 時間基準を維持し、現行の大気レベルの粗大粒子への長期曝露と健康影響の関係を示唆する証拠が得られていないことから、PM₁₀ の年間基準を廃止している。【FR p.61145】

表 1-1 粒子状物質に係る大気環境基準の推移

	指標	平均時間	基準値 (μg/m ³)
制定(1971)	TSP	24 時間平均*1	260
		年平均(幾何)	75
一次改定(1987)	PM ₁₀	24 時間平均*1	150
		年平均(算術)	50
二次改定(1997)	PM _{2.5}	24 時間平均*2	65
		年平均(算術)*3	15
	PM ₁₀	24 時間平均*1	150
		年平均(算術)*4	50
三次改定(2006)	PM _{2.5}	24 時間平均*2	35
		年平均(算術)*5	15
	PM ₁₀	24 時間平均*1	150
		年平均(算術)	-

*1 超過が年一回を超えないこと

*2 1 年間の 24 時間平均値の 98 パーセント値の 3 年平均値が基準値を超えないこと

*3 各モニターの年平均値を一定空間内の指定されたモニター間で平均して得た空間的年平均値の 3 年間平均値が基準値を超えないこと

*4 各モニターの年平均値の 3 年間平均値が基準値を超えないこと

*5 各モニターの年平均値の 3 年間平均値が基準値を超えないこと。ただし、一定空間内の各サイトの年平均値の空間的平均値との違いが 10%以内であり、各 2 つのサイトにおける 24 時間値の相関係数が暦年で 0.9 以上であり、同じ主要な発生源の影響を受ける場合は、空間的年平均値を用いることができる。

1.4. 健康影響指標の選定の考え方

EPA スタッフが、定量的リスク評価において検討対象としたエンドポイントは、次の通りである。

短期PM_{2.5}曝露と関連

- ・全死亡率（非事故）、心血管系疾患による死亡率、および呼吸器系疾患による死亡率
- ・心血管系疾患および呼吸器系疾患による入院
- ・入院を必要としない呼吸器症状

長期PM_{2.5}曝露と関連

- ・全死亡率（非事故）、心血管系疾患による死亡率、および肺癌死亡率

短期 PM_{10-2.5}曝露と関連

- ・心血管系疾患および呼吸器系疾患による入院
- ・呼吸器症状

【SP p.4-4】

定量評価に係る健康影響のエンドポイントを選定する上で、PM 曝露との関連性を示す強力な疫学的な証拠が得られているエンドポイントが選択されている。

PM_{2.5}の短期曝露に関連する健康影響のエンドポイントとしては、死亡、入院及び呼吸器症状について、米国やカナダの多都市研究やパネル研究の結果を基に関連性を検討していた。

PM_{2.5}の長期曝露に関連する健康影響のエンドポイントとしては、米国やカナダの研究を

基に、死亡が重視されている。EPA の最新のレビューでは、PM の長期曝露に関連した健康影響の強力な証拠として、ハーバード6都市研究、ACS (American Cancer Society) 研究、拡張 ACS 研究が重視されている。これらの疫学研究では、主に全死亡、心血管系疾患死亡、呼吸器系疾患死亡などをエンドポイントとして PM 曝露との関連性を検討している。

一方、PM の長期曝露に関連する morbidity への影響については、24 都市研究や南カリフォルニアの小児コホート研究において検討されている。南カリフォルニアの小児コホート研究では肺機能発達の低下などの morbidity に影響を及ぼすことが知見として記述されているが、この小児コホート研究が、PM_{2.5} への長期曝露が肺機能発達に影響を及ぼしたとする唯一の事例であること、および米国内の 1 地域のみを対象とした疫学研究であることから、EPA 長官は、これらの証拠は、PM_{2.5}年間基準を現行の 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下に設定する根拠としては信頼性が低いと判断している。【FR p.2651】

結果として、PM_{2.5}の長期曝露に関連した健康影響の定量的リスク評価では、主に死亡をエンドポイントとした疫学研究が重視されている。

1.5. 曝露期間（短期・長期）

1997 年の PM 基準の二次改定時（表 1-1）のレビューでは、PM_{2.5}の年間基準は、短期曝露と長期曝露の両方から公衆衛生を保護すると考えられていたこと、短期曝露に関する疫学研究が最も強力な証拠とみなされていたこと、長期曝露に関する疫学研究は年間基準のレベルを決定する根拠としては不十分であるという認識があったことから、PM_{2.5}の短期曝露による健康影響が認められた地域における長期的な平均 PM_{2.5}濃度を年間基準値の根拠としている。

しかし、その後に発表された 6 都市研究および ACS 研究などの長期曝露に関する疫学研究によって、PM_{2.5}の長期曝露による健康影響に関する強力な証拠が得られたことから、2006 年に改定された PM_{2.5}基準では、短期曝露影響に関する疫学的証拠を PM_{2.5}の 24 時間基準値の根拠とし、長期曝露影響に関する疫学的証拠を PM_{2.5}年間基準値の根拠としている。【FR p.61177】

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

健康研究で最も一般的に利用される疫学研究は、(1) 生態学研究 (2) 時系列準生態学研究 (3) 前向きコホート研究、そして(4) ケースコントロールおよびクロスオーバー研究であり、EPAのレビューにおいて重視された疫学研究は、短期曝露影響に関連した時系列研究と、長期曝露影響に関連した前向きコホート研究である。【CD p.8-5】

2.2. 対象とする疫学研究の地域性

2.2.1. 多都市研究の利点

独立して実施された多様な単一都市研究の結果を集積し比較するメタアナリシスは、各疫学研究の方法論、データの質、表現性などが異なるため、信頼性が低くなる傾向がある。

【CD p.8-344】

特に、独立した時系列研究では、それぞれの研究で行っているラグ時間のモデル化に統一性がなく、メタアナリシスが困難である。【CD p.8-273】

スタッフペーパー(U.S.EPA, 2005b)は多都市研究の結果を特に重視している。多都市研究の利点を以下に示す。【SP p.3-12】

- (1) 大きいデータセットにおける関係の評価は、それぞれ別個の研究から寄せ集めたデータによる関係の評価より正確な影響推定値を与える。
- (2) 一貫したデータ処理法および一貫したモデル仕様は、研究デザインに由来する変動を排除する。
- (3) 異なる汚染物質の組合せを有する諸地域のデータを組み合わせることによって、共存汚染物質の交絡、影響改変を評価することができる。
- (4) 影響における地域的、気象的変動を評価することができる。
- (5) “発表のバイアス、あるいは負の関係や非有意の関係の報告排除”を回避することができる。

2.2.2. 自国研究と他国研究の取扱いについて

PM への曝露と各種健康エンドポイントとの関連性を示す疫学的証拠には、世界中の多くの国で実施された研究が含まれている。これらの証拠のうち、米国以外で実施された研究は、その地域の人口統計学的特性や大気汚染物質特性が米国とは異なることから、EPA では PM_{2.5} 測定値を用いた米国とカナダの研究を重視している。【FR p.61150】

2.3. 曝露評価

EPA スタッフは、PM_{2.5} および PM_{10-2.5} について、dichotomous samplers または Harvard impactors 等、様々なモニタリング法を使用した研究結果を比較し、使用したモニタリング法の差異に起因するリスク推定値の差異はないと考えている。【SP p.3-38】

測定頻度の減少に伴い不確実性が増大するというクライテリアドキュメント (U.S.EPA, 2004) の認識と同様、EPA スタッフは、1日1回のPMデータ採取をおこなった疫学研究を重視するべきであると判断している。【SP p.3-39】

3. 疫学的証拠による影響度評価

EPA スタッフは、疫学的証拠による影響度評価と、後述するリスク削減予測による影響度評価で得られた要件を考慮しつつも、基準値を選択する上で相対的に疫学的証拠による

影響度評価を重視している。特に年間基準値を選択する上では、前回のレビューと比較して大量に得られた長期曝露に関する疫学的証拠を相対的に重視している。【FR p.61167】。

3.1. 長期曝露影響について

PMの長期曝露と死亡率との関連性を示したハーバード6都市研究やACS研究など、強い疫学的証拠として挙げられている研究について、代替リスクモデルに対する再現性や妥当性の確認と、感度分析を含む再解析が実施されている（Krewskiら、2000）。これらの再解析の結果は、オリジナル研究における結果を支持しており、PM_{2.5}の長期曝露と死亡率との関連性が確認されている。【SP p.3-43】

EPAのスタッフは、これらの長期曝露研究で測定されている各都市の長期的な平均濃度よりもやや低い濃度をPM_{2.5}年間基準のレベルを選択する際に考慮することが適切であると考えている。疫学研究におけるPM曝露と健康影響との関連性の証拠は、疫学研究のデータが最も集中している長期的な平均濃度や、その周辺において最も強いことをEPAのスタッフは認識している。PM_{2.5}の長期曝露と死亡率に関する疫学研究において報告されているPM_{2.5}長期平均濃度は、ハーバード6都市研究で18 μ g/m³、最初に報告されたACS研究で21 μ g/m³、拡張ACS研究で解析に用いられた1999～2000年で14 μ g/m³、ACS研究の両期間を合わせた平均濃度は17.7 μ g/m³である。また、PM_{2.5}曝露による小児の肺機能発達率の低下を示した南カリフォルニア小児コホート研究や、小児の肺機能への影響を示した24都市研究のPM_{2.5}長期平均濃度は、それぞれ15 μ g/m³、14.5 μ g/m³である。EPAスタッフは、これらの疫学的証拠はPM_{2.5}の年間平均基準値を15 μ g/m³よりもやや低い約12 μ g/m³まで下げる根拠を提供していると結論している。【SP p.5-22】

EPA長官は、以上に示したEPAスタッフの見解に概ね賛同している。そして、主要な死亡率およびmorbidityに関する疫学研究は、15 μ g/m³以下の基準値を考慮する根拠になると暫定的に結論している。

しかしながら、肺機能や症状など死亡以外のエンドポイントに関する疫学研究は、南カリフォルニア小児コホート研究が肺機能発達率の低下を示した唯一の研究であって本研究が米国内の1地域のみで実施された疫学研究であったことから、EPA長官は、PM_{2.5}の年間基準値を従来の15 μ g/m³より低いレベルに設定する根拠としては適切ではないと判断している。【FR p.61172】

以上を根拠として、EPA長官は、年間基準値を15 μ g/m³に据え置いている。

長期曝露に関連した重要な証拠となっている拡張ACS研究（Popeら、2002）では、濃度-反応関数の形状や信頼区間が評価されている。Popeら（2002）は、ACS研究のデータを用い、解析内容を次の①～⑤のように拡張している。

- ①ACS研究の追跡期間を2倍の16年以上とし、3倍の死亡数を得た。
- ②曝露データに共存物質と新たなPM_{2.5}濃度のデータを追加した。

- ③職業曝露について、よりの確に補正した。
- ④総脂肪摂取量や野菜・かんきつ類・高繊維穀物の摂取量など食事に関する変数を考慮した。
- ⑤Cox 比例ハザードモデルにおける変量効果とノンパラメトリック空間平滑化成分の併用など代替的なモデリング手法を採用した。

これらの検討の結果、観察期間を延長したことによって、対象者の高齢化に伴い死亡数が増加しても、PM_{2.5}への長期曝露と死亡との間に有意な関連性が認められている。喫煙などの個人的な危険因子の補正、地域差を考慮したモデル化などの検討を行った結果、PM_{2.5}と死亡との関連性は、オリジナル研究（Pope ら, 1995）と同様であることが確認されている。

また、推定された濃度 - 反応関数は、PM_{2.5} 濃度（長期曝露）と全死亡、心臓・呼吸器系疾患による死亡、肺がんによる死亡との関係のいずれも直線関係と有意に異なるものではないことが確認されている（Pope ら, 2002）。

拡張 ACS 研究（Pope ら, 2002）によって推定された濃度 - 反応関数の信頼区間（点線）は、図 3-1 に示したように、PM_{2.5} 濃度が 12~13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の範囲では、幅が広がっており、この濃度範囲以下では、PM_{2.5} 濃度と相対リスクの関連性の不確実性が拡大すると考えられている。【FR p.2635】

信頼区間が拡大する PM_{2.5} 濃度では、PM_{2.5} 濃度と健康影響との関連性が不確実になり、潜在的な閾値が存在する可能性が高まると考えられるので、12~13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を長期的な平均濃度として考慮することが適切である。【SP p.5-22】

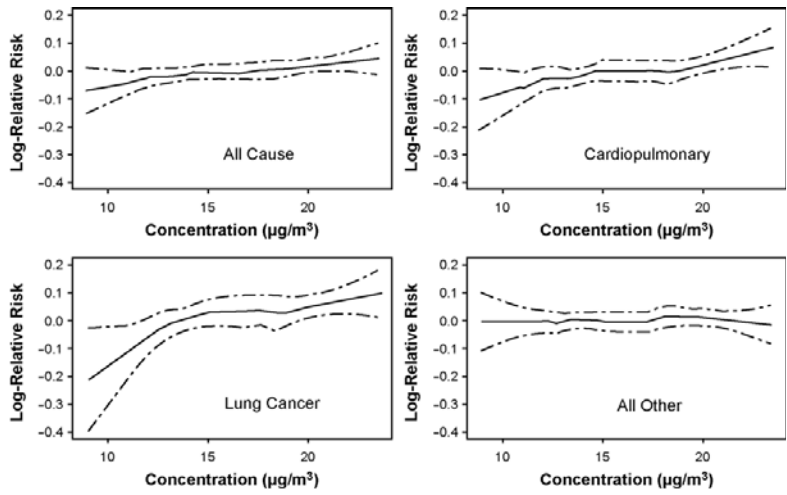


図 3-1 PM_{2.5}10µg/m³増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクを示す平滑化された濃度-反応関数（平均線と 95%信頼区間を示す）（長期曝露）

出典：Pope ら, 2002

3.2. 短期曝露影響について

短期曝露の疫学研究において測定された大気中の PM_{2.5} 濃度の範囲内に明確な閾値の証拠は存在せず、いくつかのエンドポイントについては、閾値レベルを検出することは極めて困難である。そのため、一連の疫学的証拠に基づいて、短期曝露に関連する全ての影響から人々を保護するような 24 時間基準を設定することは困難である。【SP p.5-30】

EPA は濃度-反応関数の形状や閾値については、いまだに不確実であり、証拠とした疫学研究で観測された PM_{2.5} の濃度範囲では、PM への短期/長期曝露と関係する影響に対して集団閾値が存在することは、肯定も否定もされないと考えている。【FR p.61158】

ただし、一部の PM_{2.5} の短期曝露に関する疫学研究は、閾値が存在するならば 25 µg/m³ 以下である可能性があることを示唆している。【SP p.5-30】

スタッフペーパー（U.S.EPA, 2005b）では、PM_{2.5} の短期曝露と健康影響との間に統計的に有意な関連性を示している疫学研究を検討している。それらの疫学研究における PM_{2.5} 濃度の 24 時間平均値の 98 パーセンタイル値の範囲は 32~59 µg/m³ であり、99 パーセンタイル値の範囲は 34~69 µg/m³ である。EPA スタッフは、これらの疫学研究で認められた短期曝露影響からの保護を目的とした 24 時間基準は、上記の 98 パーセンタイル値または 99 パーセンタイル値の範囲以下にするべきであると考えている。【SP p.5-30】

疫学的証拠からは 24 時間基準の推奨値を設定するための明確な根拠が得られなかったため、PM の人為的汚染から保護することを目的とする基準値は、バックグラウンド濃度以上であるべきである。米国における PM_{2.5} の 24 時間バックグラウンドレベルの長期平均値は 1~5 µg/m³ と低いレベルであるが、分布の上限（99 パーセンタイル値）は約 10~20 µg/m³ と推定されている。【SP p.5-31】

EPA スタッフは、PM_{2.5}への短期曝露と死亡率との関連性に焦点を合わせて具体的に検討し、15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の現行の年間基準を維持したまま、30~25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲の改定 24 時間基準を考慮することが適切であると結論している。さらに、もう 1 つの選択肢として、40~35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲の 24 時間基準と組み合わせた 13~12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲の年間基準の考慮を支持している。【SP p.5-39】

EPA 長官は、PM_{2.5}への短期曝露に関する疫学研究を観察し、死亡や入院、呼吸器症状との有意な関係を報告した疫学研究では、24 時間平均値の 98 パーセンタイル値が約 39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ までの研究が多数を占め、98 パーセンタイル値が約 30~35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲内の疫学研究では有意な関係を示すものは少数となることを確認している。さらに、98 パーセンタイル値が 30~35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回るレベルの研究は極めて限られており、このような低濃度範囲における PM 曝露に関連した健康影響の証拠にはならないと判断している。【FR p.61168】

以上を根拠として EPA 長官は、24 時間基準値を 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に改定している。

3.3. 様々な不確実性、仮定の取扱い

3.3.1. 濃度-反応関数の不確実性

濃度-反応関数の推定では、(1) 評価に使用する濃度-反応関数の PM 係数の推定値に関する不確実性、(2) 濃度-反応関数の仕様（濃度 - 反応関数の形状を含む）および研究で調べた濃度範囲内に集団閾値または非線形関係が存在するか否かに関する不確実性がある。さらに、歴史的 PM 濃度の変遷による影響も濃度-反応関数に不確実性を与える要因となっている。【SP p.4-32】

3.3.2. 共存汚染物質

クライテリアドキュメント (U.S.EPA, 2004) では、共存汚染物質 (CO、NO₂、O₃、SO₂) のような潜在的交絡因子の影響を確認するための方法として、以下の (A) から (E) の方法が記載されている。単一都市については (A) 単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルによる解析結果の比較、(B) 因子分析を実施し、PM との関連が最も高い共存汚染物質を把握する、複数都市のデータを用いる場合には (C) 単一汚染物質モデル、複数汚染物質モデルによる解析結果の都市間比較、(D) 共存汚染物質平均濃度に対する PM の影響について階層的回帰を実施し、関連の有無を把握、(E) まず、各都市について共存汚染物質濃度、および健康影響に対する PM 回帰係数を定め、次に、健康影響に対する係数と、共存汚染物質に対する係数を回帰するモデルに近似し、関連性が認められれば共存汚染物質を交絡因子とする。【CD p.8-12】

スタッフペーパー(U.S.EPA, 2005b)では、これらの方法のうち、(A)単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルの解析結果を比較する方法を潜在的交絡因子の影響を確認する方法として採用している。共存汚染物質などの潜在的交絡因子の問題を評価するために使用することのできる統計的手法は、いまだに十分といえる状態ではないと思われる【SP p.5-9】

しかしながら、多様な地域から報告されている時系列研究において、単一汚染物質モデルの解析結果と、複数汚染物質モデルを用いて共存汚染物質を組み入れた解析結果を比較したところ、PM と健康影響の関連性は明瞭であり、頑健性、一貫性が認められている。ただし、綿密に計画された研究であっても共存汚染物質による潜在的交絡は依然としてきわめて難しい検討課題である。【FR p.61164】

3.3.3. PM の成分

EPA は、PM_{2.5}に含まれている成分は、いずれも有害な健康影響の原因になりうると思われることから、PM_{2.5}に含有される各種成分の役割や毒性については不確実性があるものの、PM の組成または画分を特定して規制するのではなく、PM を一括りとして扱うことが適切であると判断している。【FR p.61159】

3.3.4. 気象条件の変動および時間的傾向

新たに得られた疫学的な証拠は、PM_{2.5}と死亡率・morbidity との関連性を一般的に補強している。一方で、PM の短期曝露と健康影響との関連性において、時系列的な研究における気象条件（温度、湿度、露点温度差）および季節変動や、より長期の時間的傾向に関する変数を調整するためのモデリング手法を含め、重要な不確実性および研究上の疑問が残存していることを EPA スタッフは認識している。【SP 5.3.1】

再解析においては、気象変動に関する変数と時間的傾向を制御するための代替モデル仕様についても調査が行われている。

気象条件や時間的傾向を制御すると、PM に関連した影響予測の重要性は低下する。現在のところ、気象条件や季節変動などの時間的傾向に関する適切な明らかなコンセンサスはなく、全てのケースに最も適した唯一のモデルも特定されておらず、これらの不確実性は、短期曝露による影響の根拠となる時系列研究において重要な項目となっている。

3.3.5. 曝露と時間構造の取扱い

3.3.5.1. 時系列研究におけるラグ

短期曝露と関連する時系列研究において、時間的な構造に対処する方法には基本的に、(1) 全地域が同じラグ（時間遅れ日数）を持つと仮定する方法、(2) 各汚染物質やエンドポイントについて最大の影響を及ぼすラグや移動平均を使用する方法、(3) 柔軟な分布ラグモデルを使用し、地域ごとにパラメータを調整する方法、の3つがある。

(1)の方法は、複数の疫学研究を集計する際にラグに関する一貫性があるが、リスクを過小評価する可能性がある。大気汚染と健康影響に関するほとんどの単一都市研究では (2)の方法を採用しており、解析に複数のラグ(通常 0~3、または 4 日)を導入し、そのうち最大の影響を及ぼすラグを選択し、公表している。【CD p.8-272】

最近の一部の PM₁₀ に関する疫学研究では、(3) の濃度-反応関数モデルに数日間～数週間前の分布ラグモデルを導入して解析を行っている。分布ラグモデルを用いることによって PM 濃度の増加に対する過剰リスクは、単一ラグモデルによる過剰リスクよりも 2 倍程度高くなっている。しかしながら、分布ラグモデルは、PM_{2.5} に関連した疫学研究においては採用されていない。

PM_{2.5} に関連した疫学研究については、EPA スタッフペーパー (U.S.EPA, 2005b) では、単一ラグモデルを採用し、その上で、複数のラグを設定することによる感度分析を行っている。その結果、ラグを 1 日に限定しても数日間にわたる PM 曝露と関係する健康影響から保護することができる」と述べている。スタッフペーパー (U.S.EPA, 2005b) は、分布ラグモデルを採用しても、さらに複雑になるだけで、単一ラグより有効な保護は得られないと結論している。【FR p.61164】

3.3.5.2. コホート研究における曝露期間

前向きコホート研究では、調査対象とした集団に対する曝露を特徴づけるため、数年間といったような長期間にわたって平均化された大気中の PM 濃度測定値を使用している。健康影響に対し、過去の曝露と最近の曝露がどのように作用しているかを区別することは困難であり、これが潜在的な曝露測定誤差の要因となる。潜在的な曝露測定誤差は、地域間で平均 PM 濃度が、それぞれ異なって変動する場合に拡大する。

ACS 研究、拡張 ACS 研究、ハーバード 6 都市研究などのデータを用いて、長期にわたる平均値、死亡に先立つ 2 年または 3～5 年の期間の平均値など、異なる期間で平均化した濃度を PM_{2.5} の曝露指標値として、全死亡率や心肺疾患死亡率、肺がん死亡率などとの関連性を比較している研究から、長期にわたる平均濃度との関連性が最も強いのか、もしくは長期にわたる平均濃度との関連性と、期間を変えて平均化した濃度との関連性に有意な差がないという結果が得られている。長期に及ぶ平均濃度は、死亡直前の短期間の濃度よりも集積的な曝露をよく代表している可能性が指摘されている。リスク削減予測による影響度評価では、長期的な平均値を曝露指標として用いることが適切である。【SP p.3-53】

4. リスク削減予測による影響度評価

4.1. リスク削減予測による影響度評価の目的

EPA においてリスク削減予測による影響度評価を実施する目的は、(1) 特定の都市部において、現状の PM_{2.5} 濃度、従来の PM_{2.5} 基準または代替 PM_{2.5} 基準を満たす濃度レベルで予想される死亡率・morbidity の影響の大きさを推定すること、(2) リスク推定値に対する仮定や各種情報の影響について理解すること、(3) リスクの分布と代替 PM 基準適合に伴うリスク低減パターンを把握することである。また、PM のリスク評価には多くの不確実性が存在しており、その一部はリスク推定値の信頼区間として示される。その他の不確実性や重要な情報の変動は、リスク削減予測による影響度評価の感度分析によって対処して

いる。【SP p.4-1】

EPA のスタッフによって実施されたリスク削減予測による影響度評価は、従来の PM_{2.5} 基準値を修正する必要性の根拠となっている。しかし、EPA スタッフが示したリスク削減予測による影響度評価は、閾値の存在が明らかでない研究に基づいている。EPA 長官は、リスク削減予測による影響度評価には基準レベル選定の根拠とするには限界があり、代替 PM_{2.5} 基準を設定するにあたり、疫学研究の証拠に基づいた PM_{2.5} の基準値である 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る年間基準値を提案する根拠とすることは適切ではないと判断している。【FR p.61178】

なお、スタッフペーパー（U.S.EPA, 2005b）及びその技術サポート文書（U.S.EPA, 2005a）において検討されているリスク削減予測による影響度評価には、PM 曝露による健康リスクの貨幣価値換算やコストーベネフィット分析の概念は含まれていない。また、基準値レベルの選択過程において、コストーベネフィット分析は行われていない。

4.2. リスク削減予測による影響度評価に用いたエンドポイント

スタッフは、PM_{2.5} のリスク評価に、以下に示す多様なカテゴリの健康エンドポイントを含めている。【SP p.4-4】

●短期 PM_{2.5} 曝露と関連

- ・全死亡率（非事故）、心血管系疾患による死亡率、および呼吸器系疾患による死亡率
- ・心血管系疾患および呼吸器系疾患による入院
- ・入院を必要としない呼吸器症状

●長期 PM_{2.5} 曝露と関連

- ・全死亡率、心血管系疾患による死亡率、および肺がん死亡率

4.3. リスク削減予測による影響度評価に用いる対象都市の選定

リスク削減予測による影響度評価では、候補とした多数の都市から地理的変動性がある可能性を前提とし、9都市（マサチューセッツ州ボストン、ミシガン州デトロイト、カリフォルニア州ロサンゼルス、ペンシルベニア州フィラデルフィア、アリゾナ州フェニックス、ペンシルベニア州ピッツバーグ、カリフォルニア州サンノゼ、ワシントン州シアトル、ミズーリ州セントルイス）を選択している。これら対象都市では、PM_{2.5} 濃度を含む環境大気測定データや、死亡率・入院・受診などの健康エンドポイントに関するベースラインデータが整備されている。また、精度の高い疫学研究が実施され、濃度－反応関数が推定されている。【SUA p.37】

4.4. リスク削減予測による影響度評価の要素

EPA におけるリスク削減予測による影響度評価の構成要素は、(1)PM_{2.5} の濃度測定値や

バックグラウンド濃度などの大気質情報、(2)疫学的知見に基づく濃度-反応関数、(3)対象都市を含む州や地域の保険局が収集した死亡率・morbidity のベースライン、(4)米国情勢調査に基づく人口に関するデータであり、これらの構成要素に基づき(5) 発生率の算出と感度分析を行っている。

リスク削減予測による影響度評価における、上記で示した要素の役割を概略図（図 4-1）に示している。

エンドポイントの発生率は、PM 濃度を濃度-反応関数に入力して算出され、さらに各地域の死亡率・morbidity のベースラインと人口を考慮し、PM に関連する死亡数や morbidity の発生の変化量を計算する。【SUA p.29】

リスク削減予測による影響度評価において感度分析を実施したポイントは、図 4-1中のダイヤ形 S_x で示されている。感度分析は、リスク削減予測による影響度評価の前提条件の変動が及ぼす影響の大きさを確認するために実施されている。それら感度分析の内容は、 S_1 ；バックグラウンド濃度の差に関する感度分析、 S_2 ；バックグラウンド濃度を一定値としたケースと日変動させたケースに関する感度分析、 S_3 ；地域内モニター最高値を基準値に適合させるケースと地域内モニターの平均値を基準値に適合させるケースに関する感度分析、 S_4 ；現状における大気中PM濃度と、環境基準に適合させた場合に推定される大気中PM濃度に関する感度分析、 S_5 ；短期曝露モデルのラグ設定に関する感度分析、 S_6 ；長期的なPM濃度の変動に起因する濃度-反応関数の不確実性に関する感度分析、 S_7 ；多都市研究と単一都市研究による濃度-反応関数の差に関する感度分析である。

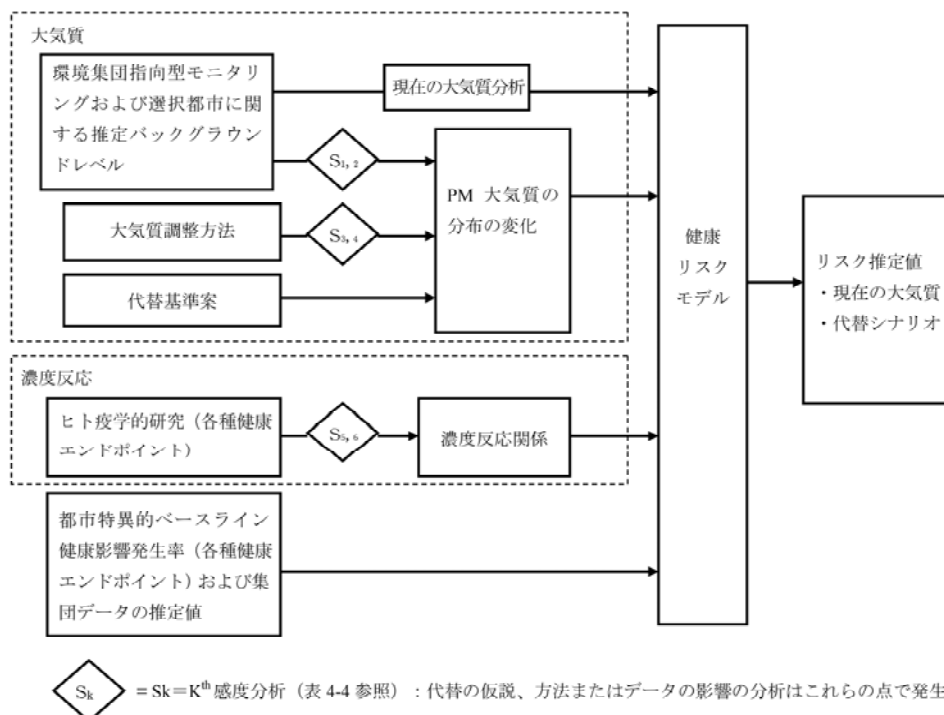


図 4-1 リスク削減予測による影響度評価の手順【SUA p.11】

4.5. 濃度-反応関数の内容及び選定の考え方

PM_{2.5} のリスク評価に使用する濃度 - 反応関数は、以下に示した条件に適合する疫学研究において推定されたものを使用している。【SUA p.40】

- ・ 受理、出版、ピアレビューされ、クライテリアドキュメント (U.S.EPA, 2004) で、EPA スタッフによってリスク評価の目的に適した研究であると判断された研究
- ・ PM 濃度は、PM_{2.5} または PM_{10-2.5} の濃度の直接的な測定が行われているか、PM_{2.5} 濃度が非濁法によって推定されている研究
- ・ 濃度-反応関数の推定のために S-Plus のデフォルト条件を用いた GAM を採用していない研究、もしくは収束基準を厳密化した GAM や GLM など代替モデルを使用している研究

PM_{2.5} のリスク削減予測による影響度評価で使用される濃度 - 反応関数は、特定の都市部に関する疫学研究から報告された濃度 - 反応関数であり、その多くは対数線形型の濃度-反応関数である。対数線形型の濃度 - 反応関数は、式4-1によって示される。

$$y = B e^{\beta x} \quad (\text{式 4-1})$$

ここで、 y は環境大気中の PM_{2.5} 濃度 x と関連する重要な健康エンドポイントの発生率、 β は、健康エンドポイントの発生率と PM_{2.5} 濃度との関係を示す PM_{2.5} 係数、 B は PM_{2.5} 濃度が $0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ である場合の健康エンドポイントの発生率である。

特定の PM_{2.5} 濃度 (x_0) と現状における PM_{2.5} 濃度 (x) の差 $\Delta x = x - x_0$ に対応する y_0 からベースライン発生率 y までの健康エンドポイント発生率の差 $\Delta y = y - y_0$ は、以下の式で示されている。【SP p.4-10】

$$\Delta y = y[e^{\beta \Delta x} - 1] \quad (\text{式 4-2}) \quad \text{または}$$

$$\Delta y = y(RR_{\Delta x} - 1) \quad (\text{式 4-3})$$

$RR_{\Delta x}$: PM_{2.5} 濃度の変化 Δx の変化に関連する相対リスク

濃度 - 反応関数は、統計モデルの不確実性、単一都市モデルと多都市モデルに関する不確実性、共存汚染物質に関する不確実性、時系列研究におけるラグの不確実性に対応するため、感度分析が実施されている。

疫学研究で観察された PM_{2.5} 濃度の範囲内では、閾値の存在は否定も肯定もされないため、リスク削減予測による影響度評価では、対数線形関数の低濃度範囲に仮想的な閾値（カットポイント）を設けた非線形の修正対数線形関数（ホッケースティック型関数）を導入し

ている。ホッケースティック型関数は非線形関数、非線形シグモイド型関数を代用するものである。【SP p.3-56】

PM_{2.5}に関するリスク削減予測による影響度評価で適用するホッケースティック型関数は、(1)オリジナルの濃度-反応関数にカットポイントを設定することと、(2)カットポイントより高い濃度範囲において、オリジナルの濃度-反応関数の PM_{2.5}係数を調整することで得られる。【SUA p.24】

4.5.1. 濃度-反応関数の選択

PM_{2.5}の短期曝露に関連した死亡率、入院、症状、呼吸器機能に関する濃度-反応関数は、対象としている各都市において実施された時系列研究およびそれらの再解析の結果に基づいて推定されている。

長期曝露に関連する死亡率に関する濃度-反応関数は、全てコホート研究に基づいている。PM_{2.5}リスク削減予測による影響度評価に適用する疫学研究として6都市研究の再解析結果（Krewski ら, 2000）、および ACS 研究の再解析結果（Krewski ら, 2000）と拡張 ACS 研究（Pope ら, 2002）が選定されている。【SP p.4-24】

4.5.2. カットポイント

短期曝露のリスク削減予測による影響度評価では、基本ケースとしてカットポイントを政策関連バックグラウンド濃度（米国西部；2.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、東部；3.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）に設定している。そして、カットポイントの最高値を 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ とし、政策関連バックグラウンドとの間に 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ および 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のカットポイントを追加している。【SP p.4-21】

なお、政策関連バックグラウンド濃度とは、米国で観測される PM 濃度のうち、米国・カナダ・メキシコにおいて人為的に発生した一次粒子と前駆物質を除いた濃度であり、米国において政策的にコントロールできない PM の濃度である。

PM_{2.5}の長期曝露に関連する疫学研究で測定された長期平均の最低濃度は、7.5～11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲なので、長期曝露のリスク削減予測による影響度評価の基本ケースでは、カットポイントを 7.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ としている。【SUA p.24】

図 3-1 に示したように長期曝露に関連した死亡率の濃度-反応関数の信頼区間は、12～13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ より低濃度において不確実性が大きく閾値の存在が仮定できること、長期的な平均濃度レベル（例、拡張 ACS 研究に用いられた 1999～2000 年の平均濃度は 14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ACS 研究全体の平均濃度は 17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ハーバード 6 都市研究の平均濃度は 18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）付近の濃度では、濃度-反応関数は線形となっている可能性が高く閾値の存在を仮定できないことから、追加するカットポイントとして、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を設定している。

短期曝露研究では政策関連バックグラウンド濃度まで、長期曝露研究では 7.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ までカットポイントを低下させることによって、それぞれの研究グループに属する都市において推定されたリスク削減推定値の比較を容易にし、実際に測定されている PM の濃度範囲

外への大幅な外挿を伴うリスク削減予測を回避している。【SUA p.24】

4.6. 様々な不確実性・仮定の取扱い

PM_{2.5}の濃度に関連した健康影響リスクを推定する過程には、多くの不確実性が含まれている。不確実性には(1)濃度-反応関数に関する不確実性、(2)研究対象地域の違い、(3)単一都市モデルと多都市モデルに関する不確実性、(4)単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルに関する不確実性、(5)時系列研究におけるラグの不確実性、(6)PM濃度を基準値に適合させる調整方法による不確実性、(7)集団曝露を代表させる環境PMモニターの妥当性に関する不確実性、(8)バックグラウンド濃度に関する不確実性、(9)ベースライン発生率および集団データに関する不確実性がある。

EPAスタッフは、リスク削減予測による影響度評価を通して、次のような方法で不確実性に対処している。【SUA p.32】

- ・ 不確実性の存在に伴うリスク評価とリスク削減予測による影響度評価における限界と、前提条件としている仮定について明示し説明する。
- ・ 濃度-反応関数を推定する際の統計学的な不確実性は、リスク推定値の信頼区間として示す。
- ・ リスク削減予測による影響度評価において重要な前提条件（仮定）については、その前提条件を変更したときのリスク推定値への影響を説明するため、感度分析を実施する。

5. 参考文献

- 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.
- 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.
- U.S.EPA. (2004) Air Quality Criteria for Particulate Matter Volume II.
- U.S.EPA. (2005a) Particulate matter health risk assessment for selected urban areas.
- U.S.EPA. (2005b) Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate

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

U.S.EPA. (2006) National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter; Final Rule, 40 CFR Part 50. Federal Register.