

主要論点に関する検討について

専門委員会における審議を円滑に進めるため、作業会合において、第 2 回専門委員会に報告された欧米における微小粒子状物質のリスク評価手法の情報や微小粒子状物質健康影響評価検討会報告等の知見を踏まえ、専門委員会の検討事項（基礎的な考え方、解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方、定量的解析手法）毎に主要論点を抽出し、主要論点毎に議論のポイントをまとめた。

1. 基礎的な考え方

論点 1：微小粒子状物質の閾値の有無を明らかにすることが難しい中で、環境目標値に資する水準の設定をどのように考えるか。

[議論のポイント]

- ・ 二酸化炭素や二酸化窒素等の環境基準は、得られた知見に基づき、物質毎の人への影響の特性を考慮し、わが国における大気汚染の実態等を踏まえて、これらの物質による大気汚染が人の健康に好ましくない影響を与えることのないよう、十分安全を見込んで設定されたものである。具体的には、一般集団を対象とした疫学研究に基づく知見によって、その物質の曝露と健康影響との量反応関係を把握するとともに、毒性学の知見による量効果関係も踏まえ、総合的に判断し、地域の人口集団の健康を適切に保護することを考慮して環境目標値の目安となる数値が定められていると言ってもいいのではないか。
- ・ 一方、有害大気汚染物質については、継続的に摂取される場合にはヒトの健康を損なうおそれがあるものであり、長期的曝露による有害影響を将来にわたって未然に防止することが求められる。その中でも、閾値のない物質に関して、健康リスクが十分低い場合は実質的に安全とみなすことができるリスクレベルが環境目標値の目安として用いられている。
- ・ 微小粒子状物質については、曝露による短期的、長期的影響に閾値の有無が明確ではなく、疫学知見において一定の健康リスクが存在することから、これらの健康リスクを低減していく観点から、疫学知見において影響が確からしいとされる濃度水準を見出すことが現時点の定量評価手法として考えられるのではないか。
- ・ 大気汚染物質の曝露による個人に対する影響について生体反応の個人差が存在する一方で、これら個人の生体反応を精確に把握することには困難が伴う。しかし、大気汚染物質の影響に対してより敏感であると考えられる高感受性者の健康影響への留意は慎重に考慮することが望ましいことから、高感受性者を対象とした疫学知見ないし高感受性者を含めた一定の人口集団を対象とした疫学知見に基づいて、微小粒子状物質の健康リスクが生じうる水準を見いだすことによって、多くの高感受性者の健康を十分に保護することができると考えられるのではないか。

論点２：定量評価を行うにあたって、微小粒子状物質の健康影響に関する知見から重視すべきエンドポイントは何か。

[議論のポイント]

- ・ エンドポイントの種々の段階の中で、生理的变化 (physiologic changes in cardiovascular system) 以上死亡 (premature mortality) までを微小粒子状物質の健康影響に関するエンドポイント、すなわち微小粒子状物質への曝露による健康に対する悪影響として取り上げることが考えられるのではないか。
- ・ 微小粒子状物質への曝露とこれらのエンドポイントとの関連性に関する疫学知見の評価に基づいて、重視すべきエンドポイントを選択することが考えられるのではないか。
- ・ これらの疫学知見の評価から選択しうるエンドポイントが複数存在しうる場合にはそれぞれについて、影響が確からしい濃度範囲から環境目標値の目安を見いだすことが考えられるのではないか。
- ・ また、疫学知見の評価から選択しうるエンドポイントがひとつに絞られる場合においても、他のエンドポイントに関する影響が確からしい濃度範囲を参考情報として用いることが考えられるのではないか。
- ・ エンドポイントの種々の段階の中で上位に位置するエンドポイントはそれよりも下位のエンドポイントの変化の結果として表れるものであるが、疫学研究における変化の把握に関して常に下位のエンドポイントの方が上位のエンドポイントよりも、早期にまた低濃度で検出できるとは限らない。これは、疫学研究の実施可能性やエンドポイントの評価する手法の精度等にも関連すると推察される。
- ・ 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告によると、微小粒子状物質に係る科学的知見の一貫性や関連性等の統計学的な検出力の強さの観点から、死亡リスク増加の知見は他の指標よりも優れている。さらに、「死亡」の指標の重篤性や客観性、定量評価に係る濃度反応関数の作成の観点から見れば、死亡リスク増加の指標を重視することが考えられるのではないか。

論点３：死亡リスク増加を定量評価のための指標とした場合に、重視すべき死因は何か。

[議論のポイント]

- ・ 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こと、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ことから、全死亡の知見を重視することが考えられるのではないか。
- ・ ただし、微小粒子状物質に係る日本国内の知見と欧米の知見の内容において、死亡リスクの大きさや疾患分類毎の傾向が異なることから、死因毎の影響に関する相違点についても十分考慮する必要があるのではないか。

論点4：定量評価を行うにあたって、微小粒子状物質の短期影響と長期影響についてどちらを重視すべきか。

[議論のポイント]

- ・ 長期曝露研究では、様々な交絡要因を調整した上で、大気汚染への曝露の累積による影響を見ることができる。死亡リスク増加を対象として評価した場合には、短期曝露の影響も包含して評価できる。短期曝露研究では、豊富な複数都市調査やパネル研究の知見を組み合わせることで、都市毎に短期的な大気汚染濃度の変動と健康影響の関係を見ることができる。
- ・ 微小粒子状物質については長期曝露ならびに短期曝露それぞれに関する健康影響が疫学知見により示されている。そのため、長期影響と短期影響のそれぞれについて、疫学知見に基づく定量評価を行うことが適当である。その上で、環境目標値としてどのような平均化時間が最も妥当であるかを検討することが考えられるのではないか。
- ・ なお、地域における微小粒子状物質の長期平均濃度（年平均値など）と短期平均濃度（日平均値など）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場合がある。
- ・ さらに、疫学知見のエンドポイントの内容や確からしさが長期影響に関するものと短期影響に関するものとは異なる場合も想定される。
- ・ したがって、これらの点を勘案して、長期影響と短期影響のいずれかに重点を置き、他方は補完的な位置づけにすることも考慮することが考えられるのではないか。

2. 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方

論点1：定量評価を行うにあたって、特に優先すべき疫学研究手法は何か。

[議論のポイント]

- ・ 大気汚染に係る疫学調査の種類について様々な方法が存在するが、微小粒子状物質に関する影響を見る手法については、死亡リスク増加に関して、長期曝露による影響をみる方法としてコホート研究、短期曝露による影響をみる方法として時系列研究が多い。
- ・ 長期曝露による影響をみる方法としては、交絡要因の調整もでき、曝露との関連も継続してみることのできるコホート研究が優れていると考えられるのではないか。一方で、短期曝露による影響をみる方法として、短期曝露の影響を単独でみることができる時系列研究が優れていると考えられるのではないか。

論点 2：疫学調査の質、規模や多様性から見て、定量評価の対象とすべき調査は何か。

[議論のポイント]

- ・ 長期影響については、前向きコホート調査による疫学知見を優先することが適当である。特に、より広い曝露濃度範囲を持つ地域において、高感受性者を含む一般集団を対象として実施された調査を重視することが考えられるのではないかな。
- ・ 短期影響については、同一の研究デザインで行われた複数都市研究に基づく知見を優先することが考えられるのではないかな。
- ・ 調査対象者の曝露指標として、十分な期間について、空間的な代表性をもった PM2.5 の実測値、ないしは適切な方法による推計値が示されている調査を採用することが考えられるのではないかな。
- ・ 微小粒子状物質の測定方法、推計方法は粒子が複雑な物理化学特性を持つ混合物であるために、ガス状大気汚染物質の場合よりも多くの誤差や偏りが含まれている。それらの誤差や偏りをもたらすと考えられる各種要因についても、成分組成の違いや湿度の影響など、疫学調査が実施された地域や時期によって異なる場合もあり得る。したがって、疫学知見に基づく定量評価にあたっては、曝露評価上の誤差、偏りについても考慮することが考えられるのではないかな。
- ・ 定量評価を行うべき具体的な疫学知見の選定にあたっては、以下の事項を考慮することが考えられるのではないかな。
 - ・ 規模や多様性（対象数、対象地域）
 - ・ 曝露評価（測定（箇所、頻度等））、適切な変動範囲、推計方法）
 - ・ 交絡因子の調整
 - ・ 解析手法 等

論点 3：国内の疫学知見と欧米の疫学知見をどのように評価すべきか。特に、疾患分類毎の健康影響との関連やリスクの大きさについて日本と欧米で異なる傾向を示す場合どのように評価すべきか。

[議論のポイント]

- ・ 評価に際しては、国内知見と欧米の知見を総合的、包括的に評価することが考えられるのではないかな。
- ・ 国内の知見と欧米の知見で確認されているエンドポイント等の一致性やそれぞれの知見の特徴に留意して検討することが考えられるのではないかな。

3. 定量的解析手法

論点 1：疫学知見に基づく影響度評価手法とリスク削減予測に基づく評価手法をどのように組み合わせて評価を進めるべきか。

[議論のポイント]

- ・ 米国や WHO においては、疫学知見に基づく影響度評価手法により目標値の設定を行い、目標値の設定による施策の効果をみるためリスク削減予測手法を用いている。
- ・ 当面は、疫学知見に基づく影響度評価手法により不確実性も考慮して、目標とすべき濃度水準を検討することを基本とすることが考えられるのではないかな。
- ・ リスク削減予測手法については、国内知見と欧米の知見との一致性に留意して実行可能な手法を検討するとともに、可能であれば平均化時間やフォームの検討材料に用いることが考えられるのではないかな。

主要論点に関する各種知見の関連する記述について

1. 基礎的な考え方

【論点 1 関連】

〔WHO 関連文書からの抜粋〕

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_{2.5} 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】

脆弱な人口集団が多様に存在するため、エビデンスを評価し、大気質基準によって誰を守るべきかを決定するのは政策決定者の責任である。これらの脆弱な集団を守るため適正レベルを決定することに対し、特別な配慮が必要である。それには、このような集団の汚染物質曝露に対する反応について具体的に検討した研究を評価するか、脆弱な集団の適切な保護を確保するため、エビデンスを慎重にレビュー、解釈するという方法がある。【AQG p. 179】

〔WHO 視察報告〕

長期曝露による疫学研究の結果は、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり全死亡率が 6%増加することを示しており、低濃度であっても、リスクがあることを示唆している。WHO は、それでも方向性を示す上で数値を示すことは有効であると判断して、実現可能性を考慮した妥協として指針値を示しているようである。

ガイドライン値 (guideline) は、PM_{2.5} の健康影響エビデンスの評価に基づいて設定されたものであり、“population” を対象とした “public health” のための値であること

総合的・包括的なエビデンス検討の結果、疫学的に「確からしい」と判断される下限を以てガイドライン値を設定したものであり、その際、ガイドライン値を“影響が認められない濃度レベル (safe level)” として設定することは困難であったこと

〔EPA 関連文書からの抜粋〕

EPA は、CAA 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、「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)」とされている。【FR p.61145 脚注】

CAA は、一次基準をゼロリスクレベル、あるいはバックグラウンド濃度レベルに設定することを長官に要求しているわけではなく、むしろ、十分な安全余裕を持って公衆衛生を保護できる程度にリスクを低減するレベルに設定することを要求している。【FR

p.61145】

長官の判断では、現在入手可能なエビデンスによると、決定したレベルに 24 時間一次基準や年間一次基準を設定することで、深刻な健康影響から、十分な安全余裕をもって公衆衛生を保護することが可能であるとしている。【FR p.61171(24h)、p.61176(年間)】

現在利用可能な疫学研究の結果を解釈するにあたり依然として残る不確実性を考慮に入れると、公衆衛生へのリスクを低減するために必要とされる濃度よりもさらに大気濃度を低下させることが必要となる見込みが高まるのに対し、公衆衛生に対する利益が得られる見込みは低濃度になるほど減少する。結局のところ、長官は必要不可欠な程度の公衆衛生の保護に、より低い基準値が必要であるとは考えていない。この長官による判断は、この目的を果たす上で必要とするより厳しすぎることも甘すぎることもない基準の要件を適切に考慮したものであり、CAA は、この一次基準をゼロリスクレベルに設定することではなく、むしろ十分な安全余裕をもって公衆衛生を保護できる程度にリスクを低減するレベルに設定することを要求しているという認識に基づくものである。【FR p.61172,p61177】

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。短期曝露試験と同じく、長期曝露試験で明確な影響閾値や最小作用量に関するエビデンスが得られていないことを認識している。【FR p.61172】

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.61168】。

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部分集団の大きさ、対処しなければならない不確定性の種類や程度といった要因を検討している。【FR I.B p61145】

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.3-35】

〔EPA 視察報告〕

基準値 (standard) は、総合的・包括的な科学的情報を元に、とくにアメリカでの疫学エビデンスに基づく health-based なアプローチによって設定された値であること。

基準値は、一般集団が曝露しうる濃度レベルにおける疫学エビデンスに基づき、PM_{2.5} と健康影響との濃度・反応関数から“影響の大きさ”を考慮して設定したものであり、たとえば、高濃度領域から低濃度領域への数学的モデルによる外挿という手法は用いられなかったこと。

米国においては、criteria pollutants について、NAAQS を定めることを Clean Air Act で EPA に求めている。一方、hazardous air pollutants(HAPs)は異なる枠組みで規制が行われている。

criteria pollutants である PM については現行の基準が妥当であるかという観点から検

討がなされており、ユニットリスクや virtual safety dose の考え方は採用されていない。また、議論もされていないと理解した。

margin of safety の定量的根拠を示したものはない。知見に基づく評価のうえで、EPA 長官が安全を考慮したものとして基準を決定したと理解した。

〔カリフォルニア州 EPA 文書からの抜粋〕

疫学的証拠は増加しているが、PM 曝露による健康影響への閾値は確認できておらず、このことが低濃度の PM 曝露の健康影響予測に大きな不確実性をもたらしている。環境中のような低濃度の PM 曝露で健康影響が生じること、反応の個人差が大きいことから、PM に起因する全ての健康影響から全員を保護する PM 基準の制定は困難である。しかし、PM 曝露の実態、反応の個人差、健康影響の知見、科学的データや解析手法の制限を考慮しながら、乳幼児や子供も含むほぼすべてのカリフォルニア住民を、年間を通じて保護する複数の基準を推奨し、適切な安全余裕の概念を運用している。【SR p7-75】

CAA（連邦大気汚染防止法）、HSC（カリフォルニア州 Health & Safety Code）には「適切な安全余裕」の定義はみられないが、基準設定における「適切な安全余裕」とは、大気汚染による多様な潜在的な高感受性集団への健康影響の正確な予測の不足、や科学的不確実性を説明、補償するものと理解される。【SR p7-75】

疫学的証拠は増加しているが、PM 曝露による健康影響への閾値は確認できておらず、このことが低濃度の PM 曝露の健康影響の予測に大きな不確実性をもたらしている。環境中のような低濃度の PM 曝露で健康影響が生じること、反応の個人差が大きいことから、PM に起因する全ての健康影響から全員を保護する PM 基準の制定は困難である。しかし、PM 曝露の実態、反応の個人差、健康影響の知見、科学的データや解析手法の制限を考慮しながら、乳幼児や子供も含むほぼすべてのカリフォルニア住民を、年間を通じて保護する複数の基準を推奨し、適切な安全余裕の概念を運用している。【SR p7-75】

「乳幼児、子供を含む住民の健康を、適切な安全余裕をもって適切に保護する」観点から、PM_{2.5} 曝露と健康影響との有意な関連性を示した疫学研究で報告されている PM_{2.5} 濃度を基準とし、その濃度を「超えないこと」という形式をもって安全余裕を組み込むことで対処している。【SR p7-94】

〔日本の関連文書からの抜粋〕

二酸化窒素に係る判定条件等専門委員会は、地域の人口集団の健康を適切に保護することを考慮し、環境大気中の二酸化窒素濃度の指針を提案するとともに、「地域の人口集団は、健康な人ばかりではなく、病人、老人、乳幼児、妊産婦そして肉体的に弱い人等が多様な生活様式の中で生活しているのであるから、大気汚染に対し、このような感受性の高い集団が含まれていることへの留意は慎重に考慮すべきことと考える」と述べている。【二酸化窒素に係る判定条件】

【論点 2 関連】

〔WHO 関連文書からの抜粋〕

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）、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

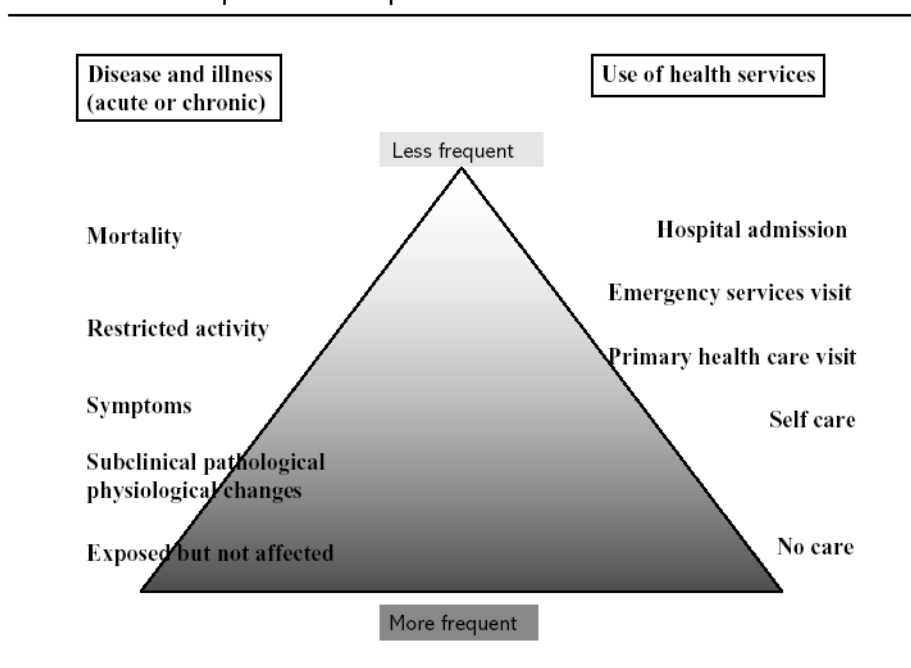


図 -1 大気汚染曝露に関する健康事象の相対的発生頻度

WHO の健康インパクト評価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、ベースライン発生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。

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】

〔EPA 関連文書からの抜粋〕

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.61172】

〔カリフォルニア州 EPA 関連文書からの抜粋〕

PM_{2.5} の曝露に関連した入院・受診と死亡は、同程度の濃度範囲内で発生していることから、最も重篤で不可逆的な影響である死亡と PM 濃度の関連性を示す疫学研究を用いて評価を行っている。成人を PM_{2.5} の曝露に関連した死亡から保護する濃度レベルに抑制することによって、成人と同様に小児の入院・受診の発生も保護することができる。【SR p7-90】

〔日本の関連文書からの抜粋〕

中央公害対策審議会大気部会 二酸化窒素に係る判定条件等専門委員会では、大気汚染の健康への影響の程度の概念を以下の 6 段階に分類整理している。

第 1 段階 現在の医学・生物学的方法では全く影響が観察されない段階

第 2 段階 医学・生物学的な影響は観察されるが、それは可逆的であって、生体の恒常性の範囲内にある段階

第 3 段階 観察された影響の可逆性が明らかではないか、あるいは生体の恒常性の保持の破綻、疾病への発展について明らかではない段階

第 4 段階 観察された影響が疾病との関連で解釈される段階

第 5 段階 疾病と診断される段階

第 6 段階 死

二酸化窒素に係る判定条件等専門委員会は、第 5 段階の「疾病と診断される段階」や第 6 段階の「死」を人の健康への悪い影響の判断基準とはせず、健康が維持され、人の機能の恒常性の維持機能が負担なく機能している状態で判断するべきと考えている。そして、第 3 段階である「観察された影響の可逆性が明らかでないか、あるいは生体の恒常性の保持の破綻、疾病への発展について明らかでない段階」を健康状態からの偏りと位置づけた上で、このような偏りが見いだされない状態を担保すべきであると述べている。

また、上記のような 6 段階の整理は、「あくまでも委員会としての考察の材料として利用したものであり、それぞれの段階の境界は明確ではなく、かつ、連続的でもなく、むしろ重複するものであるあり、われわれの得ている健康への影響の知見がどの段階に属するかを明示することも、また困難なことが多い」と述べている。【二酸化窒素に係る判定条件】

PM_{2.5}に関する知見は PM₁₀ より少ないが、ほぼ同様のパターンがみられた。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 PM₁₀ 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。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 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 PM_{2.5} 濃度 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり約 1～3.5%であった。【微小粒子状物質健康影響評価報告 p.6-70】

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。【微小粒子状物質健康影響評価報告 p.6-73】

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。【微小粒子状物質健康影響評価報告 p.6-73】

(長期曝露の)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。【p.6-72】

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。【微小粒子状物質健康影響評価報告 p.6-74】

【論点 3 関連】

〔WHO 関連文書からの抜粋〕

” 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。

〔WHO 視察報告〕

WHO は、拡張 ACS 研究に着目しているが、原因別死亡では数が少なく、信頼区間が広がるため、確かな影響として、全死亡に影響指標としたようである。

ACS 研究では、肺がん死亡と PM_{2.5} 濃度とに関連が認められているが、粒子が発症と関係していることによるものかは明らかではない。Schwartz ら（2008）の論文によると、肺がん死亡は 3 年以内の粒子曝露に関連している。

〔EPA 関連文書からの抜粋〕

概して、呼吸器系疾患、心血管系疾患による死亡の方が全死亡よりも影響の推定値が幾分大きかった。【SP p.3-15】

〔カリフォルニア州 EPA 関連文書からの抜粋〕

概して（常にではない）、心血管系疾患による死亡は、全死亡と比較し、PM による影響の推定値がより大きく正確である。【SRp.7-53】

〔日本の関連文書からの抜粋〕

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有害性同定に関する評価において述べたところであるが、ライフスタイル等に係わる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。【[微小粒子状物質健康影響評価報告 p.8-2]

【論点 4 関連】

〔WHO 関連文書からの抜粋〕

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】

〔EPA 関連文書からの抜粋〕

1997 年の PM 基準の二次改定時のレビューでは、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】

〔カリフォルニア州 EPA 関連文書からの抜粋〕

従来のカリフォルニア州の PM₁₀ の AAQS には、年間平均基準と 24 時間基準の 2 つの基準があり、これらは長期曝露及び短期曝露の両方から公衆を保護するために設定されている。

スタッフリポート (California EPA, 2002) で推奨している PM_{2.5} や PM₁₀ などの年間平均基準値を達成することに連動して、それらの 24 時間ピーク値も低減されるであろう。しかし、年間平均基準値を達成した場合であっても、カリフォルニア州の一部では、PM 濃度が、死亡や morbidity を引き起こすようなレベルに散発的に達することもある。24 時間基準値は主に PM 濃度の一時的・短期的上昇や、季節的な上昇に対処するように機能するであろう。【SR p7-81】

2. 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方

【論点 1 関連】

〔WHO 関連文書からの抜粋〕

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】

〔EPA 関連文書からの抜粋〕

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研究およびケース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。

〔カリフォルニア州 EPA 関連文書からの抜粋〕

年間平均基準の根拠としては、主要なコホート研究 (ACS 研究およびハーバード 6 都市研究) を重視している。【SR p7-88】

加えて PM_{2.5} の短期曝露と健康影響に関連した時系列研究にもある程度の重みを置いている。【SR p7-88 Table 7.2】

なお、まだ設定されていないが、24 時間平均値基準値検討のため、PM_{2.5} の短期曝露と日死亡の関連性を調査した疫学研究で、PM_{2.5} を直接測定したデータを用いたすべての英語で出版された時系列研究を用いている。【SR p7-91】

【論点 2 関連】

〔WHO 関連文書からの抜粋〕

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 PM₁₀ 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。

〔EPA 関連文書からの抜粋〕

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。

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。

〔カリフォルニア州 EPA 関連文書からの抜粋〕

カリフォルニア州で実施された疫学研究は少なく、長期曝露や短期曝露の結果から、年間平均基準値および 24 時間平均基準値の推奨値を選択する上で、カリフォルニア州以外で実施された疫学研究を参照している。

長期曝露で参照しているハーバード 6 都市研究は、カリフォルニア州の都市を含んでいない。ACS 研究では PM_{2.5} 濃度を測定した 50 都市のうち、カリフォルニア州の 4 都市を含んでいる。スタッフリポート(California EPA, 2002)Figure 7.2 に示されている年間平均基準値の検討に参照された短期曝露に関する疫学研究の対象は、25 都市で、カリフォルニア州の 2 都市を含んでいる。

24 時間平均基準値の検討に用いられた短期曝露に関する疫学研究を示すスタッフリポート(California EPA, 2002)Figure 7.7 に挙げられている 18 研究(Montreal は重複)のうち、カリフォルニア州の都市で行われた研究はコーチェラバレー (Coachella Valley) とサンタクララの研究のみであり、他の 16 研究は米国の他地域やカナダで行われた研究である。

【SR p7-90】

【論点 3 関連】

〔WHO 関連文書からの抜粋〕

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 PM₁₀ 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。

PM₁₀ の 10 µg/m³ 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、PM₁₀ 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】

〔EPA 関連文書からの抜粋〕

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】

〔カリフォルニア州 EPA 関連文書からの抜粋〕

カリフォルニア州で実施された疫学研究は少なく、長期曝露や短期曝露の結果から、年間平均基準値および 24 時間平均基準値の推奨値を選択する上で、カリフォルニア州以外で実施された疫学研究を参照している。PM_{2.5} の長期曝露および短期曝露と健康影響に関する疫学研究の多くは、カリフォルニア州以外で実施された研究であり、カリフォルニア州の曝露状況や集団の特性を代表していない可能性がある点には注意が必要である。

〔日本の関連文書からの抜粋〕

欧米では、アジアに比べて循環器系疾患の中で、冠動脈疾患や動脈硬化性脳梗塞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。この循環器系疾患の疾病構造の相違が、粒子状物質の循環器系への健康影響の相違に係る可能性があるが、これまで国際的な比較研究は実施されておらず、その解明は今後の課題である。【微小粒子状物質健康影響評価報告 p.6-10】

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ある循環器系疾患の疾病構造の相違については有害性同定に関する評価において述べたところであるが、ライフスタイル等に係わる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。【微小粒子状物質健康影響評価報告 p.8-2】

3. 定量的解析手法

【論点 1 関連】

〔WHO 関連文書からの抜粋〕

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】

〔WHO 視察報告〕

基準値（standard）は、各国や地域がそれぞれのポリシーに基づいて設定することから、WHO では health impact analysis を実施し、その影響の大きさを推定するモデルとして提供していること。

PM_{2.5} 濃度レベルの現状は国や地域によって大きく異なることから、ガイドライン値とともに、マネジメントの観点からの目安値（IT）も併せて設定した。これにより、各国のバックグラウンドレベルを十分に測定した上で目標とする値を明確にして、population の PM_{2.5} 曝露レベルを下げる努力を継続することが重要と考えていること。

〔EPA 関連文書からの抜粋〕

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 15µg/m³

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】

定量的なリスク削減予測による影響度評価結果を EPA による 24 時間 PM_{2.5} 基準の選択にどの程度まで反映させるかを考慮するに当たって、長官は、この範囲内の低濃度側に設定された基準の達成を想定したリスク推定値は、必然的に、検討対象とした低い基準値において一層のリスク低減を示すであろうと認めている。但し、これらの定量的リスク推定値は、報告された関連性が持続し因果関係が維持され则认为ることのできる最低濃度についての仮定に大きく依存する。そのため、長官は、こうしたリスク推定値を、特定の基準値、特に 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る基準値を提示する根拠として用いることには抵抗があり、代わりに、研究におけるエビデンスに直接に基づいて基準値を決定することとした。【FR Vol.71 No.10, p.2649】

〔カリフォルニア州 EPA 関連文書からの抜粋〕

リスク削減予測による影響度評価の目的は、カリフォルニア州における PM 曝露の健康影響を定量的に示すことと、提案する基準案を達成することによって得られる健康面での便益を推定することである。PM_{2.5} を年間平均値 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に低減させたときのカリフォルニア州における影響の大きさを推定している。リスク削減予測による影響度評価の結果は、基準値改定による PM 濃度低減が、PM 曝露に関連した死亡率や morbidity に対して明らかな低減効果を及ぼすことを示している。【SR p.9-1】

〔カリフォルニア州 EPA 視察報告〕

NAAQS 設定における risk assessment(risk-based considerations)と Regulatory impact analysis の目的、手法等は異なる。

前者(Risk assessment)は、NAAQS 設定における不確実性の大きさを考慮して、定量的リスクの推計値を示して、evidence-based analysis の補完的役割を持つ。

後者(Regulatory impact analysis)は費用便益解析を含む全米を対象とした定量的リスク評価であり、政策決定全般（今回は環境基準設定）に係る健康リスクの低減や経済的なインパクトの定量的推計を行っている。

資料略号：出典

WHO

AQG : WHO Air Quality Guideline Global Update 2005 7 章、8 章、10 章

QHE : Quantification of the Health Effects of Exposure to Air Pollution Report of a WHO Working Group 2000

CQHR : 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.

米国 EPA 資料

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

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

米国カリフォルニア州 EPA 資料

SR : Staff Report: Public Hearing to Consider Amendments to the Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter and Sulfates.: Prepared by the Staff of the Air Resources Board and the Office of Environmental Health Hazard Assessment; Release Date: May 3, 2002

日本の関連文書

二酸化窒素に係る判定条件：二酸化窒素に係る判定条件等についての専門委員会報告について（付言） 昭和 53 年 3 月 20 日 中央公害対策審議会大気部会 二酸化窒素に係る判定条件等専門委員会

微小粒子状物質健康影響評価報告：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