

微小粒子状物質の健康影響に関する定性的評価

微小粒子状物質の健康影響に関する定性的評価に関しては、微小粒子状物質健康影響評価検討会において、国内外の疫学知見や毒性学知見を踏まえ、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して、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評価を行った。評価した疫学知見及び毒性学知見は、これまで実施されてきた微小粒子状物質等に関する環境省の調査や、欧米諸機関の評価文書・ガイドライン等によって引用された文献と、文献データベースによって検索された文献に基づくものである。

その後、さらに最近の毒性学知見及び疫学知見について文献のレビューを行い、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書に示す評価内容の確認を行い、これらの評価等に関する内容を整理した。

1. 毒性学知見に基づく影響メカニズムについて

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書(環境省, 2008)において、粒子状物質の影響メカニズムについて、毒性学的影響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ている。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している。

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種差があること、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・病態学的にも種差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。

1.1. 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発現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、微小粒子状物質については、下気道領域や肺泡領域に到達し、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すと想定されるメカニズムは、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、肺障害が発現する。
- 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。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では動物実験及びヒト志願者実験の結果に基づき、次のように評価されている。

粒子状物質の曝露はヒトの気道や肺に炎症反応を誘導し、動物実験においてはより高濃度の粒子状物質の曝露により肺障害が発現することが認められている。また、動物実験においては、さまざまな種類の粒子状物質が気道の抗原反応性を亢進する粘膜アジュバントとして働き、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる作用のあることが認められている。ヒトにおける研究成績は限定的ではあるが、DE (Diesel Exhaust)や DEP(Diesel Exhaust Particles)については気道反応性の亢進及び喘息、鼻アレルギー症状を悪化させる可能性が示されている。粒子状物質への曝露によって呼吸器感染に対する感受性が亢進することは、ヒト志願者実験では証明されていないものの、動物実験において認められている。

微小粒子状物質の曝露と呼吸器影響に関する量－反応関係について、ヒト志願者実験及び動物実験において、比較的低濃度の CAPs 曝露によって呼吸器における炎症反応を示す指標や、気道反応性亢進を示す指標が、濃度依存的に増加することを示す知見が報告されている。

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書がまとめられた以降に公表された呼吸器への影響を示す研究結果は、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書における評価結果を概ね支持するものであった。

1.2. 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発現す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た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なる。
- 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。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では動物実験及びヒト志願者実験の結果に基づき、次のように評価されている。

微小粒子状物質の曝露によって期外収縮や徐脈等、心機能に明瞭な変化を示す根拠が多く存在し、粒子状物質の吸入により実験動物に不整脈に関連する変化が生じやすくなることが示唆されている。微小粒子状物質の曝露による自律神経機能に対する影響に関し、ヒト志願者実験で得られた自律神経機能影響に関する傾向は動物実験による傾向とは必ずしも一致しないが、ヒトにおいても動物においてもPM_{2.5}及びPM₁₀の曝露が自律神経機能に影響を及ぼすことが示唆されている。また、動物実験から粒子状物質の曝露による呼吸器刺激は心血管系へ少なからず影響を及ぼすものと思われる。

実験動物へのCAPs(Concentrated Ambient Particles)やROFA(Residual Oil Fly Ash)の吸入曝露によって、主に血管系の形態的な変化を促進する傾向が存在し、とくに潜在的に血管系に異常を持っている動物では血管病変の悪化がより促進されるといえる。このような血管系の異常は、心臓に対する圧負荷を増大させ、不整脈を誘発しやすくなるものと考えられる。

粒子状物質やDEPを曝露させた動物実験の結果から、血液成分に影響が発現するとする報告が多い。多くの実験で、血液凝固系が活性化し、血栓の形成を誘導することが示唆された。これらの結果は、ヒト志願者の研究におけるCAPs曝露による血中フィブリノゲンの増加に関する報告や大気汚染物質の曝露による血栓症が起こる臨床的報告と方向性が一致している。こ

のような血液性状の変化は、冠動脈閉塞や肺塞栓症を起こしやすくし、末梢血管抵抗を増大することで心臓への圧負荷を高める可能性がある。

なお、微小粒子状物質(粒子中成分)は血液中に浸出し心血管系に影響を及ぼす仮説に関して、血液中に移行した超微小粒子状物質の一部は血管系や中枢神経系へと侵入する可能性が示唆されている。これらの微小粒子状物質が血流中に多量に存在する場合は、それらが血管内皮細胞を障害することで血栓形成を促進する可能性も考えられる。しかし、血液中の微小粒子状物質と血液凝固系及び血管内皮障害との因果関係については機序を含めて直接的な証明を行った研究は乏しい。

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書以降に公表された循環器への影響を示す研究結果は、一部では実験に参加したヒト志願者等への影響がみられないことを報告した知見も存在したが、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書における評価結果を概ね支持するものであった。

1.3. 免疫系その他への影響

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が発現す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って免疫系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) 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トのように作用する。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では動物実験及びヒト志願者実験の結果に基づき、次のように評価している。

CAPsやDE等の曝露は、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、*Streptococcus pneumonia*、*S. pyogenes*、緑膿菌、結核菌感染の感受性を高める可能性が示唆された。また、感染要因がTh2(T helper cells 2)応答性に関与する知見が得られた。全身性の影響として、血中の凝集抗体価の低下がみられている。しかし、肺からの細菌クリアランス能は6ヶ月間の低濃度DE曝露において影響がないことも報告されており、さらなる研究の実施が望まれる。

動物実験では DE や DEP の曝露によってアレルギー性炎症の増悪が認められたが、ヒト志願者実験では、喘息患者について増悪が引き起こされないという知見が存在する一方でアレルギー感作を増悪させる知見が存在している。総体として見ると DE や DEP がアレルギー感作の増悪に影響を及ぼしていることが示唆される。

その他の非発がん影響として、微小粒子状物質の曝露による生殖器や神経・行動への影響に関する知見が報告されている。これらの知見において、動物実験では DE 中の粒子成分のみならずガス成分による生殖機能への種々の影響が示されているが、まだ科学的知見が十分でなくメカニズムの解明には至っていないのが現状である。また、DE、CAPs や ME (Motorcycle Exhaust) 等の曝露による実験動物の行動や神経系への影響を示す報告がある。微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書以降の文献レビューでも、粒子状物質曝露と神経系との関連性に関する報告は増加してきた。しかし、微小粒子状物質が、神経系や行動に影響を及ぼすメカニズムについては明確ではなく、科学的知見の蓄積が必要である。

1.4. 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。実験動物における DE 吸入実験の成績は、ラットで肺腫瘍発生影響を認めているが、高濃度曝露でラットに特異的な過剰負荷による結果であり、ヒトへの外挿には不適切であると指摘されている。一方、メカニズムの面から見ると、DEP や燃料燃焼由来成分は、沈着後に肺組織内で炎症あるいは貪食されたマクロファージを介して活性酸素を産生し、8-OHdG (8-hydroxy- deoxyguanosine) 等の増加にみられるように、変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、微量でも強力な変異原性を有するニトロ PAH (Polycyclic Aromatic Hydrocarbons) 等が DNA と付加体を形成することによって発がんに関与する可能性のあることが示されている。

都市及び工業地域の大气中微小粒子状物質が変異原性、遺伝子傷害性を有することは微生物、培養細胞あるいは実験動物を用いた検討から支持されている。一方で大气中微小粒子状物質を実験動物へ長期間曝露し肺腫瘍発生等を検討した例はほとんどなく、大气中微小粒子状物質に関する発がん性の実験的根拠は不足している。

都市大气中微小粒子状物質の発がん性に関しては、都市大气中微小粒子状物質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气微小粒子状物質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、発がんに関与することが示唆される。しかしながら、都市大气中微小粒子状物質の質量濃度や成分組成は地域や時間によっ

て変動し一様ではないことから、粒子が一様に発がん影響を有すると判定することは困難である。

1.5. 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。

1.6. 粒径と健康影響の関係

異なる粒径の粒子を用いて同一の実験条件で実施した動物実験による知見を対象として、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。

1.7. 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、疾病構成や解剖学的・生理学的特性等が異なる高齢者や若年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トランスフェラーゼ多型と DEP のアジュバント効果の間に関連が示唆される。

1.8. 共存汚染物質による影響

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。

2. 微小粒子状物質の健康影響に関する疫学知見

大気汚染物質への曝露による健康影響を評価するための疫学研究では生態学的研究、時系列研究、パネル研究、コホート研究、ケースコントロール研究、ケースクロスオーバー研究及び介入研究等、種々の手法が適用されている。

長期曝露による影響についてはコホート研究が他の研究手法よりも優れていると考えられる。一方、微小粒子状物質への長期曝露による呼吸器系への影響に関して、横断研究による多くの研究がある。短期曝露による影響については、一般化加法モデル等の統計解析手法を用いた時系列研究やケースクロスオーバー研究に基づいた研究が近年数多く報告されており、重要な知見を提供している。

疫学研究には観察研究であること等に伴う種々の不確実性が含まれているが、以下のような観点により、個々の疫学知見を評価した上で、広範囲なエンドポイントに関する質が高いと考えられる疫学知見について整理した。

- 健康影響を評価するために十分な対象数と適切な対象地域の選定が行われているか、若しくは時系列的な解析を行うために適切な集団が選ばれているか
- 大気汚染物質の測定が適切、十分に行われて、対象集団の空間的、時間的な変動を反映するような曝露評価が行われているか
- 信頼できるエンドポイントの測定、評価が行われているか
- 交絡因子の調整等、適切な解析手法が採用されているか

疫学知見には諸外国における多くの疫学研究と日本における疫学研究があり、またこれらの疫学知見は短期曝露並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。以下では、原則としてPM_{2.5}との関連性が検討されている疫学知見について示したが、日本における知見についてはSPMとの関連性を検討しているものも含めた。

2.1. 短期曝露影響（死亡）

PM_{2.5}の短期曝露影響の中で死亡に関しては、外因性死亡(事故死)を除く全ての死因によ

る死亡(全死亡)、循環器疾患による死亡、呼吸器疾患による死亡との関連性に関して、世界各国で時系列研究に分類される多くの研究が報告されている(図 1、2)。さらに、心筋梗塞、COPD(慢性閉塞性肺疾患; Chronic Obstructive Pulmonary Disease)等、個別の疾患による死亡との関連性を報告しているものもある。これらの研究では同一研究デザインによって複数都市におけるデータを個別に解析し、さらにそれらを統合した結果も併せて報告している複数都市研究と単一都市研究とがある。また、解析において PM_{2.5}のみを加えた単一汚染物質モデルと他の共存汚染物質を同時に統計モデルに加えた複数汚染物質モデルの両者を比較した報告もある。

複数都市研究では、米国 6 都市における解析(Klemm and Mason, 2003; Schwartz *et al.*, 1996)、米国ノースカロライナ州 7 郡の心血管疾患による死亡データの解析(Holloman *et al.*, 2004)、米国カリフォルニア州 9 郡で日死亡(全死亡、呼吸器疾患、循環器疾患、虚血性心疾患、糖尿病)を、65 歳以上、男女、人種、死亡場所、学歴で比較した結果(Ostro *et al.*, 2006)、米国の 27 地域で 1997~2002 年までの PM_{2.5}濃度と死因別死亡との関連性に関わる修飾因子について検討した結果(Franklin *et al.*, 2007)等がある。全米 100 地域の 1999~2000 年における PM_{2.5}濃度と全死亡及び心肺疾患(循環器疾患並びに呼吸器疾患)死亡との関連性を解析した結果では、全死亡について有意な死亡リスクの上昇が示されていた(Dominici *et al.*, 2007b)。また、カナダの 8 都市における解析(Burnett and Goldberg, 2003)、カナダ 12 都市での解析(Burnett *et al.*, 2004)等がある。

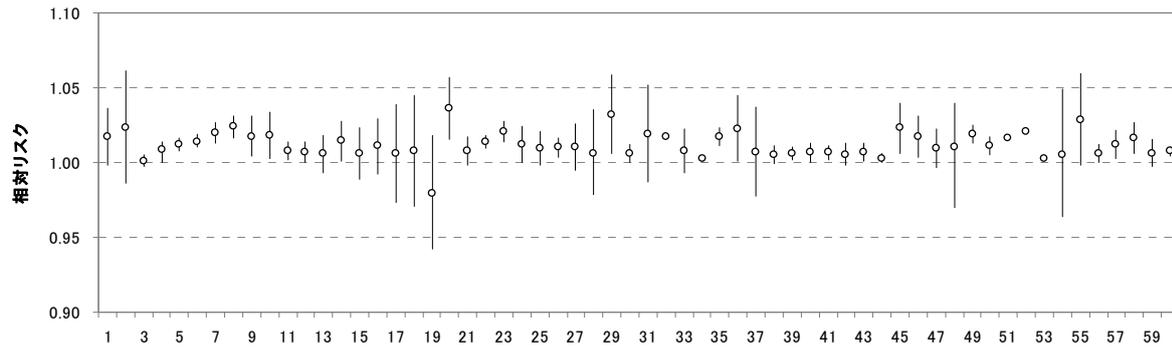
日本における解析として、一般大気測定局相当の PM_{2.5}測定地点のある 20 の市町毎に死亡日と対応する日の PM_{2.5}濃度の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加分に対する日死亡のリスクの増加を GAM(一般化加法モデル)により推定し、次に地域毎の推計値を統合した結果が報告されている(環境省, 2007)。解析には 2002~2004 年までの 3 年間の死亡データ及び大気汚染測定データが用いられている。65 歳以上を対象に、全死亡、呼吸器疾患死亡及び循環器疾患死亡について解析した結果、PM_{2.5}濃度に対する日死亡リスク比は 1 を超える場合がみられ、20 地域における推計結果の統合値では呼吸器疾患死亡で統計学的に有意な上昇がみられるものがあったが、循環器疾患死亡では全死亡や呼吸器疾患死亡と比べて日死亡リスク比は小さかった。地域別にみると、一部地域において地域単独の解析で統計学的に有意な上昇がみられる場合があった。また、東京 23 区と政令都市 9 地域のみ統合値においても統計学的に有意な上昇がみられる場合があったと報告されている。さらに、急性心筋梗塞による死亡に限定した追加解析が報告されている。急性心筋梗塞による死亡のリスク比は、単一汚染物質モデルと複数

汚染物質モデルのいずれにおいても、3日～5日遅れで有意ないし有意に近い増加を示しており、年齢群別にみると64歳以下の群では当日でやや大きな有意な上昇がみられたことが示されていた(Ueda *et al.*, 2009)。

日本の13の政令指定都市におけるSPMと日死亡の関係についての解析結果(Omori *et al.*, 2003)では、統合リスク(65歳以上)はSPM濃度 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、全死亡では0.8%増加、循環器疾患は0.9%増加、呼吸器疾患は1.1%増加であった。

PM_{2.5}と日死亡(全死亡、循環器疾患、呼吸器疾患)との関連性に関する報告では多くの場合、影響推定値が正を示しており、統計学的にも有意な関連を示すものが多かった。これらの複数都市研究において、観察期間中における個々の対象地域のPM_{2.5}日平均濃度変動範囲は約 $10\sim 90\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。その他の多くの単一都市研究についても概ね同様の濃度範囲であった(図2.1.1～図2.1.7)。

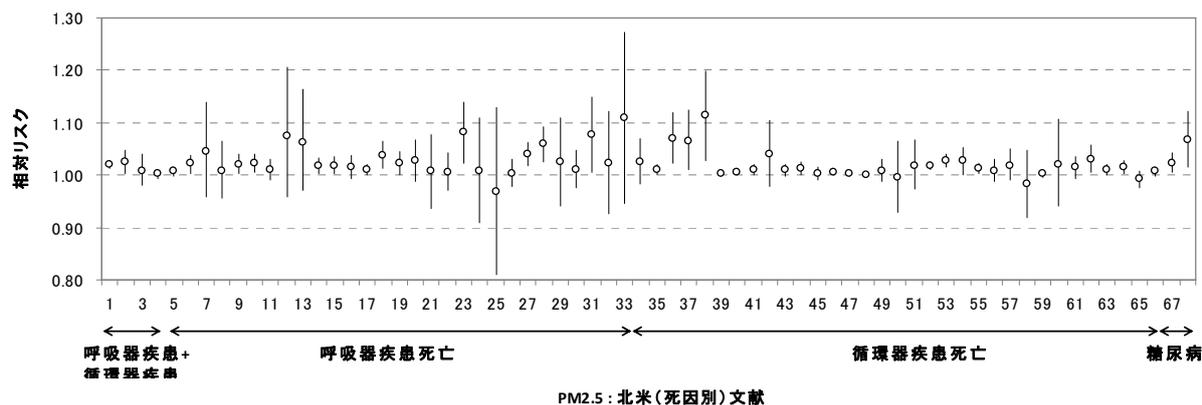
これらの結果は、北米、ヨーロッパだけでなく、日本をはじめ世界各地で行われた複数都市研究やその他の単一都市研究に共通しており、一貫性を示していた。なお、リスク推定値は、都市間でかなりの開きが見られた。



PM2.5 : 北米 (全死亡) 文献

No	著者	地域	No	著者	地域
1	Dockery <i>et al.</i> , 1992	St. Louis (MO)	31	Klemm and Mason, 2000	Atlanta, (GA)
2		eastern Tennessee (TN)	32	Lipfert <i>et al.</i> , 2000a	Philadelphia(PA)
3	Ostro, 1995	San Bernardino (CA)	33	Ito, 2003	Detroit, (MI)
4		San Bernardino (CA)	34	Klemm <i>et al.</i> , 2004	Fulton, DeKalb(GA)
5	Klemm and Mason, 2003	6 US cities	35	Tsai <i>et al.</i> , 2000	Newark(NJ)
6	(65+yr)	6 US cities (65+yr)	36		Camden(NJ)
7		Boston (MA)	37		Elizabeth (NJ)
8	(65+yr)	Boston (MA)	38	Ostro <i>et al.</i> , 2006	9 California Counties, (CA)
9		Knoxville (TN)	39	Penalized splines	9 California Counties, (CA)
10	(65+yr)	Knoxville (TN)	40	Natural splines	9 California Counties, (CA)
11		St.Louis (MO)	41	65+yr Penalized splines	9 California Counties, (CA)
12	(65+yr)	St.Louis (MO)	42	Ostro <i>et al.</i> , 2007	9 California Counties, (CA)
13		Steubenville (OH)	43	65+yr	9 California Counties, (CA)
14	(65+yr)	Steubenville (OH)	44	Dominici <i>et al.</i> , 2007a	100 U.S Cities
15		Portage (WI)	45	Ito <i>et al.</i> , 2006 (secondary sulfate)	Washington, D.C
16	(65+yr)	Portage (WI)	46	(Coal related)	
17		Topeka (KS)	47	(residual oil)	
18		(65+yr)	48	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane, (WA)
19	Schwartz, 2003 (Dirt)	6 US cities	49	Burnett <i>et al.</i> , 1998	Toronto(ON, Canada)
20	(Traffic)	6 US cities	50	Burnett and Goldberg, 2003	8 cities (Canada)
21	(Coal)	6 US cities	51	Goldberg and Burnett, 2003	Montreal(QB, Canada)
22		6 Cities, combined	52	(65+yr)	
23		Boston (MA)	53	(<65yr)	
24		Kingston (TN)	54	Villeneuve <i>et al.</i> , 2003 (TEOM)	Vancouver (BC, Canada)
25		Steubenville (OH)	55	(Dicotomous)	Vancouver (BC, Canada)
26		St.Louis (MO)	56	Burnett <i>et al.</i> , 2004	12 Canadian cities
27		Madison (WI)	57	Franklin <i>et al.</i> , 2007	27 cities (U.S.)
28		Topeka (KS)	58	(75+yr)	27 cities (U.S.)
29	Fairley, 2003	Santa Clara County, (CA)	59	(<75yr)	27 cities (U.S.)
30	Moolgavkar, 2003	Los Angeles County, (CA)	60	Franklin <i>et al.</i> , 2008	25 cities (U.S.)

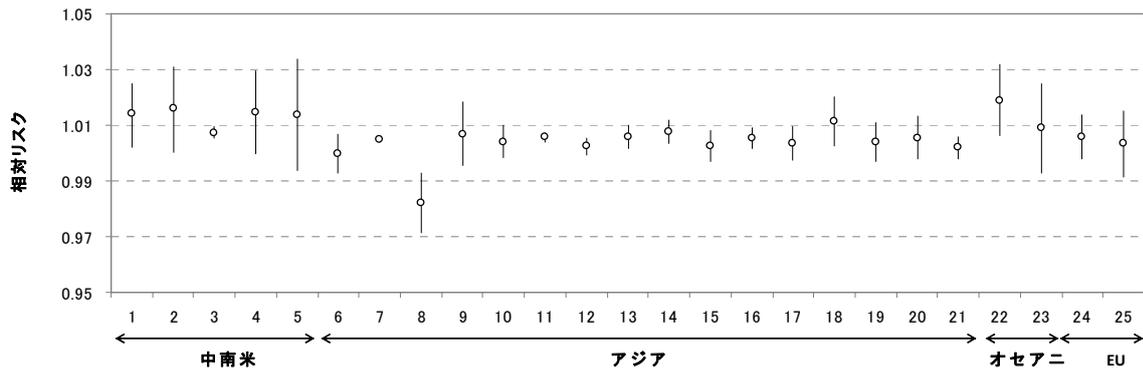
図 2.1.1 北米における PM_{2.5} 短期曝露と全死亡



PM2.5: 北米(死因別)文献

NO	著者	地域	NO	著者	地域
1	Tsai et al., 2000	Newark(NJ)	47	Ostro, 1995	San Bernardino, Riverside Counties, (CA)
2		Camden(NJ)	48		San Bernardino, Riverside Counties, (CA)
3		Elizabeth (NJ)	49	Ito, 2003	Detroit, (MI)
4	Dominici et al., 2007a	100 U.S Cities	50	Villeneuve et al., 2003	Vancouver (BC, Canada)
5	Ostro, 1995	San Bernardino, Riverside Counties, (CA)	51	Villeneuve et al., 2003	Vancouver (BC, Canada)
6		San Bernardino, Riverside Counties, (CA)	52	Klemm and Mason, 2003	6 US cities
7	Fairley, 2003	Santa Clara County, (CA)	53		Boston (MA)
8	Ito, 2003	Detroit, (MI)	54		Knoxville (TN)
9	Ostro et al., 2006 (year)	9 California Counties, (CA)	55		St.Louis (MO)
10	(summer)	9 California Counties, (CA)	56		Steubenville (OH)
11	Ostro et al., 2007	9 California Counties, (CA)	57		Portage (WI)
12	Villeneuve et al., 2003 (TEOM)	Vancouver (BC, Canada)	58		Topeka (KS)
13	(Dicotomous)	Vancouver (BC, Canada)	59	Ostro et al., 2006	9 California Counties, (CA)
14	Franklin et al., 2007	27 cities (U.S.)	60	Goldberg et al., 2003	Montreal(QB, Canada)
15		27 cities (U.S.)	61	Goldberg and Burnett, 2003	Montreal(QB, Canada)
16		27 cities (U.S.)	62		Montreal(QB, Canada)
17	Franklin et al., 2008	25 cities (U.S.)	63	Franklin et al., 2007 all ages	27 cities (U.S.)
18	Goldberg and Burnett, 2003	Montreal(QB, Canada)	64	75+yr	27 cities (U.S.)
19	Klemm and Mason, 2003	6 US cities	65	<75yr	27 cities (U.S.)
20		Boston (MA)	66	Franklin et al., 2008	25 cities (U.S.)
21		Knoxville (TN)	67	Ostro et al., 2006	9 California Counties, (CA)
22		St.Louis (MO)	68	Goldberg et al., 2006	Montreal(QB, Canada)
23		Steubenville (OH)			
24	Klemm and Mason, 2003	Portage (WI)			
25		Topeka (KS)			
26	Moolgavkar, 2003	Los Angeles County, (CA)			
27	Klemm and Mason, 2003	6 US cities			
28	Klemm and Mason, 2003	Boston (MA)			
29		Knoxville (TN)			
30		St.Louis (MO)			
31		Steubenville (OH)			
32		Portage (WI)			
33		Topeka (KS)			
34	Fairley, 2003	Santa Clara County, (CA)			
35	Moolgavkar, 2003	Los Angeles County, (CA)			
36	Mar et al., 2003	Phoenix, (AZ)			
37	Wilson et al., 2007	Phoenix, (AZ)			
38	Holloman et al., 2004	7 North Carolina counties, (NC)			
39	Ostro et al., 2006 Natural splines	9 California Counties, (CA)			
40	Penalized splines	9 California Counties, (CA)			
41	Ostro et al., 2007	9 California Counties, (CA)			
42	Ostro et al., 2003	Coachella Valley(CA)			
43	Franklin et al., 2007 all ages	27 cities (U.S.)			
44	75+yr	27 cities (U.S.)			
45	<75yr	27 cities (U.S.)			
46	Franklin et al., 2008	25 cities (U.S.)			

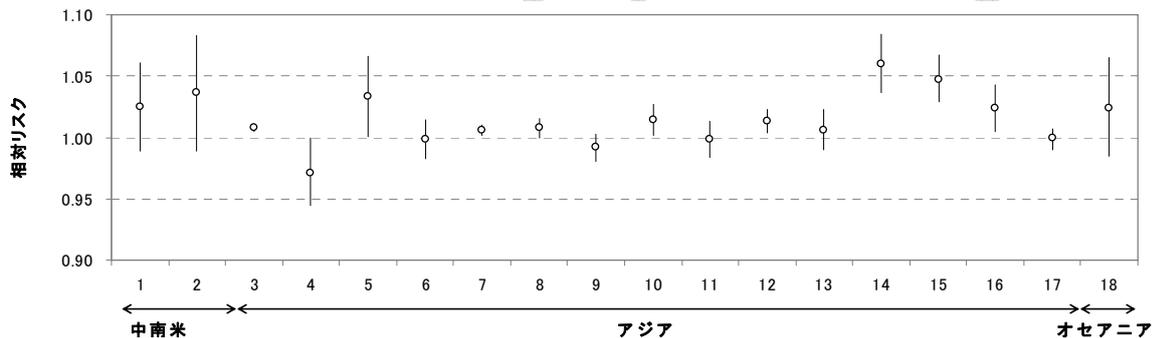
図 2.1.2 北米における PM_{2.5} 短期曝露と死因別死亡



PM2.5 / SPM : 中南米・アジア・オセアニア(全死亡)文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Borja-Aburto <i>et al.</i> , 1998	Mexico City (Mexico)	14	Omori <i>et al.</i> , 2003	Nagoya
2	(65+yr)	Mexico City (Mexico)	15		Kyoto
3	Cifuentes <i>et al.</i> , 2000	Santiago (Chile)	16		Osaka
4	Castillejos <i>et al.</i> , 2000	Mexico City (Mexico)	17		Kobe
5	(65+yr)	Mexico City (Mexico)	18		Hiroshima
6	Venners <i>et al.</i> , 2003	Chongqing (China)	19		Kitakyushu
7	Omori <i>et al.</i> , 2003	13の政令都市 (日本)	20		Fukuoka
8		Sapporo	21	環境省, 2007	20都市 (日本)
9		Sendai	22	Morgan <i>et al.</i> , 1998b	Sydney (Australia)
10		Chiba	23	Simpson <i>et al.</i> , 2005b	4 Australia cities (Australia)
11		Tokyo	24	Peters <i>et al.</i> , 2000	Coalbasin (Czech)
12		Yokohama	25	Anderson <i>et al.</i> , 2001	West midland(UK)
13		Kawasaki			

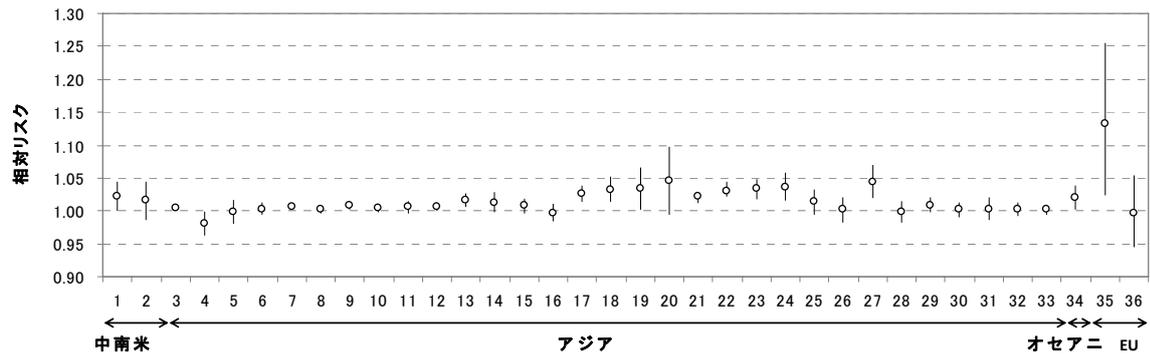
図 2.1.3 その他地域における PM_{2.5} 短期曝露と全死亡



PM2.5 / SPM : 中南米・アジア・オセアニア(呼吸器死亡)文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Borja-Aburto <i>et al.</i> , 1998	Mexico City (Mexico)	11	Omori <i>et al.</i> , 2003	Kyoto
2	Castillejos <i>et al.</i> , 2000	Mexico City (Mexico)	12		Osaka
3	Omori <i>et al.</i> , 2003	13の政令都市 (日本)	13		Kobe
4		Sapporo	14		Hiroshima
5		Sendai	15		Kitakyushu
6		Chiba	16		Fukuoka
7		Tokyo	17	環境省, 2007	20都市 (日本)
8		Yokohama	18	Morgan <i>et al.</i> , 1998b	Sydney (Australia)
9		Kawasaki			
10		Nagoya			

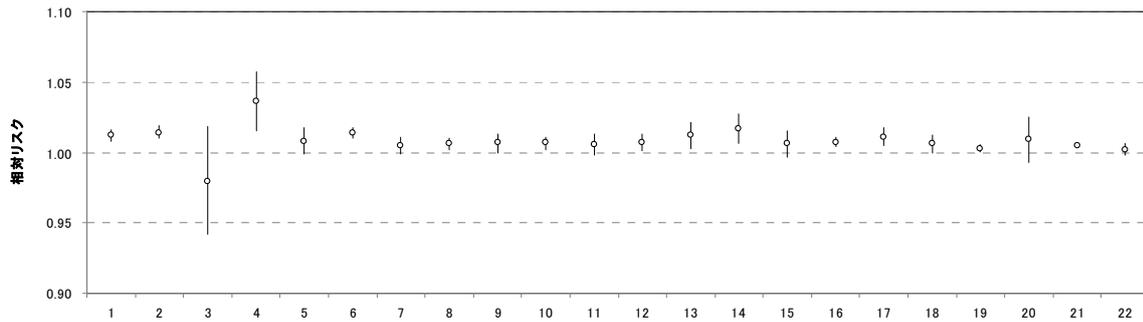
図 2.1.4 その他地域における PM_{2.5} 短期曝露と死因別死亡(呼吸器疾患死亡)



PM2.5 /SPM: 中南米・アジア・オセアニア(循環器死亡) 文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Borja-Aburto <i>et al.</i> , 1998	Mexico City (Mexico)	17	Murakami and Ono, 2006	東京 (日本)
2	Castillejos <i>et al.</i> , 2000	Mexico City (Mexico)	18	(1h, 100-149 μ m ³)	東京 (日本)
3	Omori <i>et al.</i> , 2003	13 の政令都市 (日本)	19	(1h, 200-249 μ m ³)	東京 (日本)
4		Sapporo	20	(1h, 250-299 μ m ³)	東京 (日本)
5		Sendai	21	(24h, 100-149 μ m ³)	東京 (日本)
6		Chiba	22	(24h, 150-199 μ m ³)	東京 (日本)
7		Tokyo	23	(24h, 200-249 μ m ³)	東京 (日本)
8		Yokohama	24	(24h, 250-299 μ m ³)	東京 (日本)
9		Kawasaki	25	(1h, 200-249 μ m ³)	東京 (日本)
10		Nagoya	26	Yamazaki S <i>et al.</i> , 2007	13 都市 (日本)
11		Kyoto	27	(脳出血 65+yr 4-9 月 24 時間平均)	13 都市 (日本)
12		Osaka	28	(脳出血 65+yr 10-3 月 24 時間平均)	13 都市 (日本)
13		Kobe	29	(脳出血 65+yr 4-9 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
14		Hiroshima	30	(脳出血 65+yr 10-3 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
15		Kitakyushu	31	(脳出血 65+yr 4-9 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
16		Fukuoka	32	(脳梗塞 65+yr 10-3 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
			33	(脳梗塞 65+yr 4-9 月 1 時間平均)	13 都市 (日本)
			34	環境省, 2007	20 都市 (日本)
			35	Morgan <i>et al.</i> , 1998b	Sydney (Australia)
			36	Kettunen <i>et al.</i> , 2007	Helsinki (Finland)
					Helsinki (Finland)

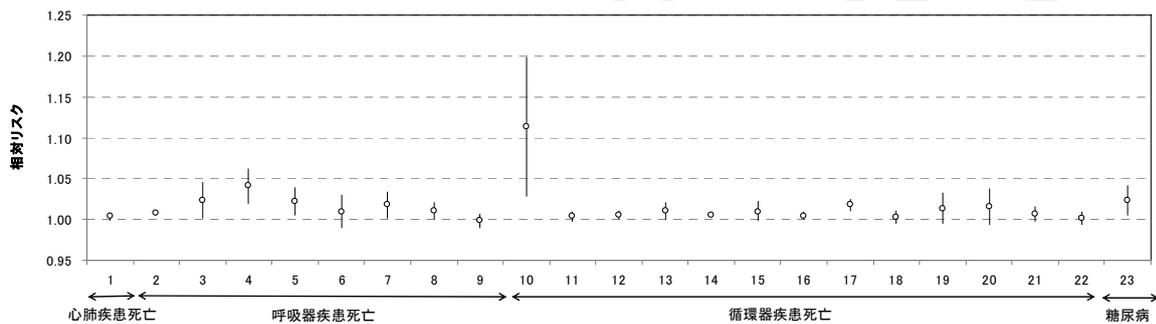
図 2.1.5 その他地域における PM_{2.5} 短期曝露と死因別死亡(循環器疾患死亡)



PM2.5/SPM：複数都市（全死亡）文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Klemm and Mason, 2003	6 US cities	13	Franklin <i>et al.</i> , 2007 all ages	27 cities (U.S.)
2	(65+yr)	6 US cities	14	75+yr	27 cities (U.S.)
3	Schwartz, 2003 (Dirt)	6 US cities	15	<75yr	27 cities (U.S.)
4	(Traffic)	6 US cities	16	Franklin <i>et al.</i> , 2008	25 cities (U.S.)
5	(Coal)	6 US cities	17	Burnett and Goldberg, 2003	8 cities (Canada)
6	Schwartz, 2003	6 Cities, combined	18	Burnett <i>et al.</i> , 2004	12 Canadian cities
7	Ostro <i>et al.</i> , 2006 (Natural splines)	9 California Counties, (CA)	19	Dominici <i>et al.</i> , 2007a	100 US Cities National
8	(Penalized splines)	9 California Counties, (CA)	20	Simpson <i>et al.</i> , 2005b	4 Australia cities (Australia)
9	(65+yr Natural splines)	9 California Counties, (CA)	21	Omori <i>et al.</i> , 2003	13 の政令都市 (日本)
10	(65+yr Penalized splines)	9 California Counties, (CA)	22	環境省, 2007	20 都市 (日本)
11	Ostro <i>et al.</i> , 2007	9 California Counties, (CA)			
12	(65+yr)	9 California Counties, (CA)			

図 2.1.6 PM_{2.5} 短期曝露と全死亡（複数都市研究）



PM2.5/SPM：複数都市（死因別）文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Dominici <i>et al.</i> , 2007a	100 US cities	13	Ostro <i>et al.</i> , 2007	9 California Counties, (CA)
2	Omori <i>et al.</i> , 2003	13 の政令都市 (日本)	14	Omori <i>et al.</i> , 2003	13 の政令都市 (日本)
3	Klemm and Mason, 2003 (CODP)	6 US cities	15	Franklin <i>et al.</i> , 2007	27 cities (U.S.)
4	(肺炎)	6 US cities	16	Franklin <i>et al.</i> , 2008	25 cities (U.S.)
5	Ostro <i>et al.</i> , 2006	9 California Counties, (CA)	17	Klemm and Mason, 2003	6 US cities
6	Ostro <i>et al.</i> , 2007	9 California Counties, (CA)	18	Ostro <i>et al.</i> , 2006 (IHD)	9 California Counties, (CA)
7	Franklin <i>et al.</i> , 2007	27 cities (U.S.)	19	Yamazaki S <i>et al.</i> , 2007	13 都市 (日本)
8	Franklin <i>et al.</i> , 2008	25 cities (U.S.)	20	Franklin <i>et al.</i> , 2007	27 cities (U.S.)
9	環境省, 2007	20 都市 (日本)	21	Franklin <i>et al.</i> , 2008	25 cities (U.S.)
10	Holloman <i>et al.</i> , 2004	7 North Carolina counties, (NC)	22	環境省, 2007	20 都市 (日本)
11	Ostro <i>et al.</i> , 2006 (CVD,natural spline)	9 California Counties, (CA)	23	Ostro <i>et al.</i> , 2006(糖尿病)	9 California Counties, (CA)
12	(CVD penalized spline)	9 California Counties, (CA)			

図 2.1.7 PM_{2.5} 短期曝露と死因別死亡（複数都市研究）

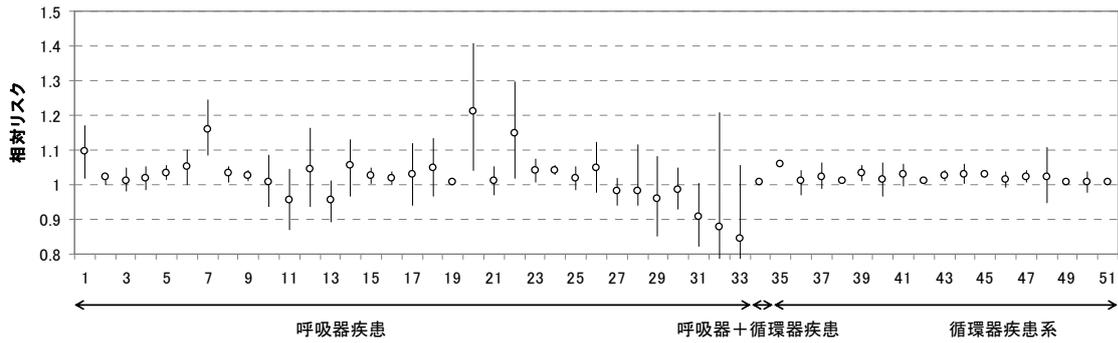
2.2. 短期曝露影響（死亡以外）

2.2.1. 医療機関への入院・受診

粒子状物質曝露と呼吸器疾患（COPD、喘息等）による医療機関への入院や受診との関連性を日単位に解析した多くの研究が報告されているがPM_{2.5}との関連をみる研究は必ずしも多くはない。PM_{2.5}と呼吸器疾患による入院あるいは救急受診との関連性は全体的に正の関係であり、有意に関連しているものが多い（図 2.1.8～図 2.1.10）。個々の疾患分類（COPD、肺炎、喘息）との関係は、標本数が少ないこと等から有意な関連がみられる報告と有意な関連がみられない報告があり、結論づけるのは難しい。呼吸器疾患だけでなく、循環器疾患による救急入院との関連性が解析されている。PM_{2.5}濃度の増加が、同日から数日後の循環器疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患、脳梗塞、うっ血性心不全等）の入院の増加と関連していることを報告しているいくつかの複数都市研究や単一都市研究がある。

医療機関への入院や受診に関する複数都市研究については、米国において、メディケア（Medicare；米国の高齢者医療保険）データに基づく多くの都市を対象に、呼吸器疾患及び循環器疾患による入院とPM_{2.5}への短期曝露との関連性が報告されている。米国のPM_{2.5}測定局から平均5.9マイル以内にある204郡において1999～2002年の65歳以上のメディケア受給者について呼吸器疾患及び循環器疾患による入院データを解析した結果では（Dominici *et al.*, 2006）、外傷を除くすべての疾患による入院でPM_{2.5}との関連がみられた。心不全との関連が最も大きく、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇につき1.28%（95%CI: 0.78, 1.78）の入院増加が認められた。循環器疾患によるリスク上昇は、米国東部の方が高い傾向にあった。さらに、両者の関連性は季節、地域によって変わりうることが報告されている（Bell *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2008）。また、フランスの6都市での心肺疾患による入院との関連性に関する報告（Host *et al.*, 2008）やオーストラリアとニュージーランドの5都市での子供の呼吸器疾患による入院及び成人の心血管疾患による入院との関連性に関する報告がある（Barnett *et al.*, 2006; Barnett *et al.*, 2005）。

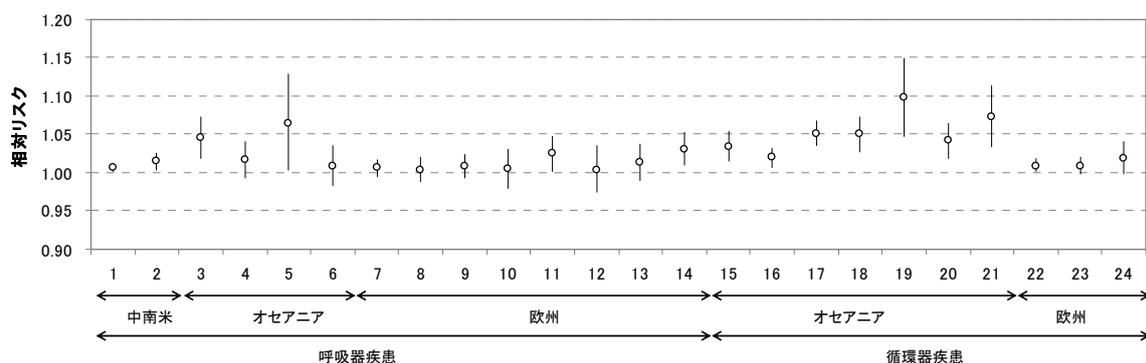
日本における検討としては、微小粒子状物質曝露影響調査（環境省，2007）の報告がある。PM_{2.5}濃度と喘息による夜間急病診療所の受診者を対象に、大気中PM_{2.5}濃度と喘息受診との関連性について検討したが、PM_{2.5}濃度の上昇と喘息による受診の増加には関連はみられなかった（Yamazaki *et al.*, 2009）。



PM2.5 : 北米入院及び受診(呼吸器疾患・循環器疾患) 文献

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Delfino <i>et al.</i> , 1997	Montreal (QB, Canada)	28	Babin <i>et al.</i> , 2007	District of Columbia
2	Stieb <i>et al.</i> , 2000	Saint John (NB, Canada)	29	Babin <i>et al.</i> , 2007	District of Columbia
3	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane (WA)	30	Chimonas and Gessner, 2007	Anchorage, Alaska
4	Schreuder <i>et al.</i> , 2006	Spokane (WA)	31	Chimonas and Gessner, 2007	Anchorage, Alaska
5	Burnett <i>et al.</i> , 1997	Toronto(Canada)	32	Chimonas and Gessner, 2007	Anchorage, Alaska
6	Delfino <i>et al.</i> , 1998	Quebec (Canada)	33	Chimonas and Gessner, 2007	Anchorage, Alaska
7	Norris <i>et al.</i> , 1999	Seattle (WA)	34	Peng <i>et al.</i> , 2008	108 cities in USA
8	Sheppard, 2003	Seattle (WA)	35	Stieb <i>et al.</i> , 2000	Saint John (NB, Canada)
9	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)	36	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane (WA)
10	Tolbert <i>et al.</i> , 2000	Atlanta (GA)	37	Tolbert <i>et al.</i> , 2000	Atlanta (GA)
11	Lin <i>et al.</i> , 2002	Toronto (ON, Canada)	38	Moolgavkar, 2003	Los Angeles Co. (CA)
12		Toronto (ON, Canada)	39	Metzger <i>et al.</i> , 2004	Atlanta (GA)
13		Toronto (ON, Canada)	40	Schreuder <i>et al.</i> , 2006	Spokane (WA)
14		Toronto (ON, Canada)	41	Burnett <i>et al.</i> , 1997	Toronto(Canada)
15	Moolgavkar <i>et al.</i> , 2000	King County (WA)	42	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties
16	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)	43	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)
17	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane (WA)	44	Ito, 2003	Detroit, (MI)
18	Tolbert <i>et al.</i> , 2000	Atlanta (GA)	45	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)
19	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties	46	Ito, 2003	Detroit, (MI)
20	Chen <i>et al.</i> , 2004	Vancouver (BC, Canada)	47	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto (ON, Canada)
21	Ito, 2003	Detroit, (MI)	48	Tolbert <i>et al.</i> , 2000	Atlanta (GA)
22	Peel <i>et al.</i> , 2005	Atlanta	49	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties
23	Ito, 2003	Detroit,	50	Ito, 2003	Detroit, (MI)
24	Burnett <i>et al.</i> , 1999	Toronto	51	Bell <i>et al.</i> , 2008	202 cities in USA
25	Fung <i>et al.</i> , 2006	Vancouver (BC, Canada)			
26	Chen <i>et al.</i> , 2005	Vancouver (BC, Canada)			
27	Babin <i>et al.</i> , 2007	District of Columbia			

図 2.1.8 北米における PM_{2.5} 短期曝露と医療機関への入院及び受診

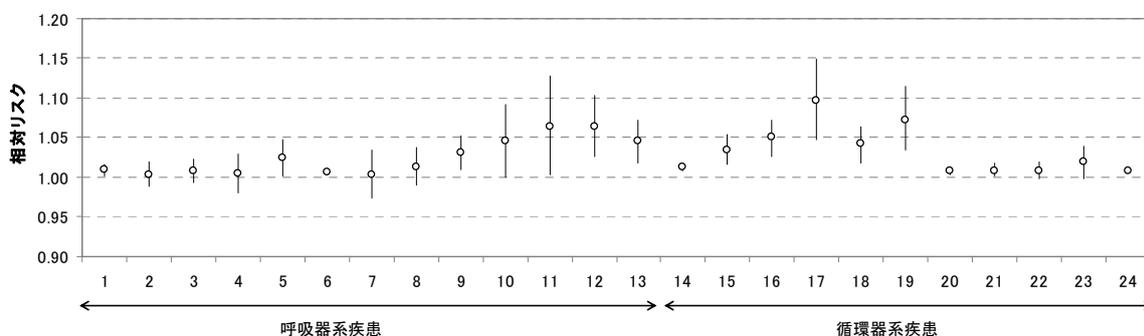


PM2.5：欧州・中南米・オセアニア入院及び受診（呼吸器系・循環器系）文献

その他地域 入院受診

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Habaca <i>et al.</i> , 1999	Santiago (Chile)	15	Barnett <i>et al.</i> , 2006	7 cities in Australia and New Zealand
2		Santiago (Chile)	16	Morgan <i>et al.</i> , 1998a	Sydney (Australia)
3	Barnett <i>et al.</i> , 2005	Brisbane, Melbourne, perth, Sydney (Australia)	17	Simpson <i>et al.</i> , 2005a	Perth, Melbourne, Sydney (Australia)
4	Morgan <i>et al.</i> , 1998a	Sydney (Australia)	18	Barnett <i>et al.</i> , 2006	7 cities in Australia and New Zealand
5	Barnett <i>et al.</i> , 2005	Brisbane, Melbourne, perth, Sydney (Australia)	19		7 cities in Australia and New Zealand
6	Morgan <i>et al.</i> , 1998a	Sydney (Australia)	20		7 cities in Australia and New Zealand
7	Anderson <i>et al.</i> , 2001	中部地方(UK)	21		7 cities in Australia and New Zealand
8	Host <i>et al.</i> , 2008	6 French cities	22	Host <i>et al.</i> , 2008	6 cities in French
9		6 French cities	23		6 cities in French
10		6 French cities	24		6 cities in French
11		6 French cities			
12	Halonen <i>et al.</i> , 2008	Helsinki			
13		Helsinki			
14		Helsinki			

図 2.1.9 その他地域における PM_{2.5} 短期曝露と医療機関への入院及び受診



PM2.5：複数都市入院及び受診（呼吸・循環器）文献

複数都市研究 入院受診

NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties	13	Barnett <i>et al.</i> , 2005	Brisbane, Melbourne, perth, Sydney (Australia)
2	Host <i>et al.</i> , 2008	6 cities in French	14	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties
3		6 cities in French	15	Barnett <i>et al.</i> , 2006	7 cities in Australia and New Zealand
4		6 cities in French	16		7 cities in Australia and New Zealand
5		6 cities in French	17		7 cities in Australia and New Zealand
6	Peng <i>et al.</i> , 2008	108 cities in USA	18		7 cities in Australia and New Zealand
7	Halonen <i>et al.</i> , 2008	Helsinki	19		7 cities in Australia and New Zealand
8			20	Dominici <i>et al.</i> , 2006	204 US counties
9			21	Host <i>et al.</i> , 2008	6 cities in French
10	Barnett <i>et al.</i> , 2005	Brisbane, Melbourne, perth, Sydney (Australia)	22		
11		Brisbane, Melbourne, perth, Sydney (Australia)	23		
12		Brisbane, Melbourne, perth, Sydney (Australia)	24	Bell <i>et al.</i> , 2008	202 cities in USA

図 2.1.10 PM_{2.5} 短期曝露と医療機関への入院及び受診（複数都市研究）

2.2.2. 症状・機能

肺機能と呼吸器症状に対する短期曝露影響については多くの研究がある。これらの研究のほとんどは、1回又は複数の期間にわたって対象者を調査し、PM_{2.5}の濃度変動に関して、日単位の肺機能や呼吸器症状を観察している。肺機能に関する多くの研究では、ピークフロー、FEV_{1.0}(Forced Expiratory Volume in one second)、FVC(Forced Vital Capacity)等について毎日、朝、夜の2回測定されている。また、咳、痰、呼吸困難、喘鳴、気管支拡張薬の使用等、様々な呼吸器症状等に関する項目について調査されている。症状や機能変化に関する研究には、患者又は健常者を対象としたものがある。

患者を対象とした研究は、喘息又はCOPD患者を対象としたものが主である。対象者は、小児の場合にはその多くが喘息患児、成人の場合には喘息又はCOPD患者を対象としたものに分類される。患者を対象とした研究において健康影響指標として主に考えられているものは、喘鳴等の症状出現、ピークフロー及び喘息発作に係る薬剤使用である。喘息患者のピークフローとの関連性に関する報告ではPM_{2.5}濃度が増加するとピークフローは減少を示す傾向にあったが、統計学的に有意な関連がみられるものと有意な関連がみられないものの両者が存在した。

健常者を対象として、PM_{2.5}との関連性を検討した研究は多くない。健康影響指標として主に考えられているものは、急性呼吸器症状の出現やピークフローの低下やFVC、FEV_{1.0}等の肺機能である。また、小児(小学生)を対象とした研究が大半となっている。喘息患者以外におけるピークフローとの関連性に関する研究の結果は、概ね負の関連傾向がみられるものの、喘息患者に関する報告に比べて研究が少ないため、一貫性を欠いていた。

微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)においては、PM_{2.5}ないしSPMとの関連性がいくつかの観点から検討されている。長期入院治療中の気管支喘息患児を対象に大気中PM_{2.5}濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、PM_{2.5}濃度の上昇とピークフロー値の低下との関連性が示された。また、病院で治療を受け水泳教室に通う喘息患児を対象に、大気中SPM濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、喘息患児のピークフロー値が大気中SPM濃度と関連することが温暖期の起床時においてみられた。さらに、2小学校の4, 5年生を対象に、大気中PM_{2.5}濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、小学生の夜間の肺機能値については、測定前のPM_{2.5}濃度が高いとピークフロー値及びFEV_{1.0}が低下するという有意な関連性がみられた。このように、長期入院治療中の喘息患児、水泳教室に通う喘息患児及び一般の小学生という異なる条件下の3つの集

団を対象としたピークフロー値に関する調査においては、数時間前の大気中 PM_{2.5} 濃度若しくは SPM 濃度の上昇がピークフロー値の低下と関連している傾向が示された。この関連性は他の共存大気汚染物質を考慮してもみられるものがあつた。

以上、これまでの研究結果からすると、喘息患者のピークフローに関しては概ね PM_{2.5} 曝露の影響が認められる。一方、呼吸器症状については、ピークフローほどの関連性は認められない。喘息患者以外では、ピークフロー、呼吸器症状ともに、PM_{2.5} 曝露との関連が疑われるものの、喘息患者の場合に比べて一貫性を欠いている。

近年、炎症マーカー等と PM_{2.5} への短期曝露との関連性に関する報告がされており、多くの研究で有意な関連性を報告している(Allen *et al.*, 2008; Delfino *et al.*, 2006; Koenig *et al.*, 2005; Mar *et al.*, 2005)。

循環器系の症状・機能変化に関する短期曝露影響に対する研究は、時系列研究及びケースクロスオーバー研究が主体であり、北米及びヨーロッパの研究報告が多い。これらの研究は短期曝露影響として疫学研究で示されている循環器疾患による死亡や入院・救急受診との関連を示すとともに、長期曝露影響としての循環器疾患の発症、死亡との関連についてメカニズムに関する根拠を提供している。

PM_{2.5} の曝露レベルの増加は、数時間後から数日後の心拍数の増加、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、除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 T 波の振幅低下・運動負荷時の ST-segment 低下、原発性心停止のリスクの上昇等と関連しているとする報告等、循環器系に関する様々な指標(心拍変動、血管運動機能、血圧、全身性炎症、血液凝固、全身性酸化ストレス)と PM_{2.5} への短期曝露との関連性を報告する知見が増加している。

なお、日本の SPM に関しては、除細動器埋め込み患者における心室性不整脈の治療発生との関連性はみられなかった(微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007))。

粒子状物質が肺胞内でサイトカイン産生、炎症反応の惹起等を介して、血管内エンドセリン産生増加等による血管内皮機能低下(血管収縮)、血液中の C-反応性タンパク濃度やフィブリノゲン濃度の増加による動脈硬化の進展、血栓形成につながることを示唆している。また、肺胞内での炎症反応、血管内エンドセリン産生増加あるいは粒子状物質の直接的影響等により、交感神経活動の亢進等を介して、心拍数の増加、心拍変動の低下、血圧値の上昇、不整脈の発生、心筋虚血・心筋負荷の増大、動脈硬化の進展等により循環器疾患のリスクの増大へとつ

ながる可能性を示唆するものである。

2.3. 長期曝露影響（死亡）

米国 6 都市研究では、米国東部 6 都市で 1974～77 年にランダム抽出された 25～74 歳の白人約 8,000 人を 14～16 年間追跡した(Dockery *et al.*, 1993)。大気汚染濃度を都市ごとに測定し、性、年齢(5 歳毎)、喫煙(pack-years)、職業性曝露、教育レベル、肥満度(BMI)で調整した上で Cox の比例ハザード回帰モデルを含む生存解析を行った。汚染レベルの最も高い都市における調整死亡率の最も低い都市に対する比は 1.26 であった。都市別の死亡率と大気汚染濃度との関連をみると、吸入性粒子、微小粒子、硫酸塩との関連が強かったが、TSP(Total Suspended Particles)、SO₂、NO₂、エアロゾルの酸性度との関連は強くなく、O₃ は都市間の濃度差が小さいために関連はみられなかった。大気汚染は肺がん及び心肺疾患による死亡と正の関連があったが、他の死因による死亡とは関連がみられなかった。この結果は、第三者機関によって、(1)サンプリングによる質問票・死亡診断書の確認と修正データでの再解析、及び、(2)別のリスクモデル及び分析アプローチによる再解析が行われたが、ほぼ同様の結果が確認された(Krewski *et al.*, 2000)。同研究の観察期間を 8 年間延長した解析(Laden *et al.*, 2006)では、6 都市ごとの曝露を全観察期間の PM_{2.5} 濃度の平均とした場合、PM_{2.5} の 10µg/m³ 増加に対して、全死亡リスクは 1.16 倍となり、観察期間前半(1974～89 年)では 1.17 倍、後半(1990～98 年)では、1.13 倍となった。また、曝露を死亡時の PM_{2.5} 濃度とした場合は、1.14 倍となった。全期間の平均 PM_{2.5} 濃度を曝露とした場合、肺がん死亡リスクは 1.27 倍、循環器疾患死亡リスクは 1.28 倍に増加した。前半の曝露レベルと、前半から後半への曝露の改善度を同時にモデルに変数として含めた場合、PM_{2.5} 濃度の改善(10µg/m³ の減少あたり)が、全死亡の減少(リスク比=0.73)と関連していた。

ACS(American Cancer Society)研究は、ACS-CPS II(Cancer Prevention Study II、米国 50 州に居住する 120 万人の成人志願者を対象に行ったコホート研究)の追跡調査(1982～89 年)から得られたデータと米国の市郡ごとの大気汚染測定データとを用いて、大気汚染の長期健康影響を検討した研究である(Pope *et al.*, 1995)。PM_{2.5} については、50 都市約 30 万人を対象として解析された。性、年齢、人種、喫煙(喫煙年数、本数)、受動喫煙、職業性曝露、教育レベル、飲酒、BMI で調整した上で Cox の比例ハザード回帰モデルを含む生存解析を行った。PM_{2.5} 濃度(1979～83 年の平均値)で曝露評価を行った。結果として、PM_{2.5} の平均濃度が 10µg/m³ 上昇することに伴い、全死亡では 7%(RR の 95%CI: 1.04, 1.10)、心肺疾患死亡では 12%(RR の 95%CI: 1.07, 1.17)の増加がみられた。肺がん死亡のリスク増加

は1%(RRの95%CI:0.91,1.12)であり、有意な関連はみられなかった。

さらに、追跡期間を1998年末までに拡張した結果が報告されている(Pope *et al.*, 2002)。変量効果を考慮した2段階の回帰分析(第一段はCox回帰、第二段は線形モデル)を用いた。共変量としては性、年齢、人種、喫煙、教育、婚姻状態、BMI、アルコール消費、職業曝露、そして食事である。PM_{2.5}濃度(1979~83年の平均)が10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇することに伴い、全死亡では4%(RRの95%CI:1.01,1.08)、心肺疾患死亡では6%(RRの95%CI:1.02,1.10)、肺がん死亡では8%(RRの95%CI:1.01,1.16)の増加がみられた。個々の死因別に解析した結果では(Pope *et al.*, 2004)、PM_{2.5}の長期曝露は虚血性心疾患、不整脈、心不全、心停止に起因する死亡と強い関連があり、PM_{2.5}10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加により、これらの心血管疾患による死亡のリスクは8~18%増加した。喫煙者におけるこのリスクの増加は、非喫煙者より小さかった。

AHSMOG (Adventist Health Study on Smog) 研究は、米国カリフォルニア州の Seventh-day Adventist (非喫煙、非ヒスパニック系白人) 約6,000人を1977年から追跡したコホート研究である(McDonnell *et al.*, 2000)。9ヶ所の空港に隣接する11気流域内に居住する参加者3,769人を分析対象とし、個人ごとに月平均PM_{2.5}及びPM₁₀濃度を住所に基づいて推定した。女性ではPM₁₀、PM_{2.5}濃度と死亡との間に、弱い関連及び負の関連があった。男性の全死亡とがん以外の呼吸器疾患による死亡については、PM_{2.5}の方がPM_{10-2.5}よりも強く正に関連していた。PM_{2.5}とPM_{10-2.5}の両方を含むモデルでは、PM_{10-2.5}と死亡率との関連が消えたのに対し、PM_{2.5}と死亡率との関連は安定していた。PM_{2.5}若しくはPM_{10-2.5}10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇の死亡率比は、全死亡でPM_{2.5}が1.09、PM_{10-2.5}が0.99、がん以外の呼吸器疾患死亡でPM_{2.5}が1.20、PM_{10-2.5}が1.06であった。同様の関連は肺がん死亡でも認められたが、肺がん死亡数は少なかった。全死亡についてのO₃を除き、共存汚染物質をモデルに含めても、PM_{2.5}の死亡率比に大きな変化はなかった。

VA (Veterans Administration) 研究は、1970年代に行われた高血圧の大規模スクリーニング研究の対象者を追跡した米国の男性退役軍人約9万人のコホートを対象として、郡レベルの交通密度及び大気汚染との関連を調べた研究である(Lipfert *et al.*, 2006a; Lipfert *et al.*, 2000b; Lipfert *et al.*, 2006b; Lipfert *et al.*, 2008)。最近の解析では、交通密度は、大気汚染濃度(O₃を除き)よりも死亡率との関連が強く、PM_{2.5}と全死亡との関連については、単独では10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加につき相対リスクが1.07と推定されたが、2種類以上の汚染物質を同時に考慮すると関連は小さくなった。

WHI (Women's Health Initiative Observational Study) 研究は、米国の 50～79 歳の閉経後女性コホートのデータを用いて、PM_{2.5} への曝露と循環器疾患の発症との関連性を検討した (Miller *et al.*, 2007)。WHI 研究の参加者のうち 65,893 人について居住地から 30 マイル以内の最も近い測定局の PM_{2.5} 濃度を割り当てた PM_{2.5} の 10 μ g/m³あたりの循環器疾患の発症ハザード比は 1.24、冠動脈疾患の発症ハザード比は 1.21、脳血管疾患の発症ハザード比は 1.35 であった。同じく循環器疾患の死亡ハザード比は、1.76 で、冠動脈疾患の死亡の確実例で最も強い関連 (PM_{2.5} 濃度 10 μ g/m³あたりのハザード比 2.21) がみられた。他の汚染物質を調整しても結果は同様であった。

ノルウェー研究は、オスロ市全住民 143,842 人を対象として、470 地区にわたる大気汚染と死亡との関連について検討した (Naess *et al.*, 2007)。PM_{2.5} 濃度の最低四分位階級に対する最高四分位階級の全死亡ハザード比は、男性 51～70 歳群 1.44、男性 70 歳以上群 1.18、女性 51～70 歳群 1.41、女性 70 歳以上群 1.11 であった。循環器疾患については、PM_{2.5}、PM₁₀ の効果は若年女性群で大きかった。COPD については、両性別、年齢群で大きな効果がみられたが、若年男性で強い効果がみられた。肺がんについては女性、とくに若年女性で効果が大きかった。

日本における大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査報告書 (以下、「三府県コホート研究」と記述する) (大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会, 2008) は、宮城県、愛知県、及び大阪府の三府県において、それぞれ都市地区と対照地区を選定して、40 歳以上の男女、計約 10 万人を対象として、1983～85 年にかけてベースライン調査が行われ、その後 10 年間、15 年間の追跡調査結果が報告されている。大気汚染濃度は各地区の一般大気測定局における大気汚染測定データを用いており、解析では基本的に、1974～1983 年までの 10 年間の平均値を用いている。なお、PM_{2.5} 濃度は SPM 濃度に 0.7 を乗じて推計した換算値として示されている。調整変数を、ベースライン時年齢、喫煙状況、職業、野菜摂取、果物摂取、BMI、飲酒、及び健康保険の種類とした Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比として求めている。全死亡では男性、女性ともに SPM 濃度 25 μ g/m³ 増加に対する相対リスクは 1 よりもやや小さい傾向が示されていた。肺がんでは、男性及び男女計で SPM 濃度との間に有意な正の関連があり、10 μ g/m³ 増加に対する相対リスクは男女計で、10 年間追跡調査結果において 1.15、15 年間追跡調査結果において 1.09 であった。PM_{2.5} 濃度では同様に 10 μ g/m³ 増加に対する相対リスクは 10 年間追跡調査結果において 1.22、15 年間追跡調査結果において 1.13 であった。呼吸器疾患及び循環器疾患死亡では、循環器疾患の重要なリスク

ファクターである血圧や血清コレステロール等は調整されていないが、SPM 濃度との間に正の関連はみられなかった。

Eftim *et al.*(2008)は、ACS 研究及び 6 都市研究と同じ都市、地域においてメディケアデータと EPA Air Quality System の大気モニタリングデータを用いて、2000～2002 年まで PM_{2.5} 曝露と健康影響との関連性を検討しており、ACS 研究と同じ地域で行った研究を Med-ACS(対象者数は 65 歳以上の約 730 万人)とし、6 都市研究と同じ地域で行った研究を Med-SCS(対象者数は 65 歳以上の約 34 万人)としている。Med-SCS 研究では 6 都市研究のオリジナル、再解析、6 都市拡張研究よりも高い相対リスクが得られており、Med-ACS 研究では全死亡の相対リスクは、オリジナルの ACS 研究やその再解析、ACS 拡張研究における相対リスクに近い値を示していた。

Zeger *et al.*(2008)は 2000～2005 年の全米のメディケアデータを用いて、死亡と PM_{2.5} 曝露との関連性について後向きコホート研究を行った。PM_{2.5} 測定局から 6 マイル(約 9.6km)以内にある 4,568 の郵便番号(ZIP コード)区に居住する対象者(65 歳以上の約 1,320 万人)について解析した結果、東部と中部地域では PM_{2.5} 曝露と死亡との関連性がみられたが、西部地域では関連性がみられなかったと報告している。なお、メディケアデータを用いた Eftim *et al.*(2008)及び Zeger *et al.*(2008)の解析では、性と年齢は個人単位で調整しているが、その他の要因については地区単位に調整した結果となっている。

2.4. 長期曝露影響 (死亡以外)

2.4.1. 循環器系への影響

WHI 研究(Miller *et al.*, 2007)では、循環器疾患のリスクファクターを調整した PM_{2.5} の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加は、循環器疾患発症リスクについては 24%、冠動脈疾患の発症リスクでは 21%、脳血管疾患の発症リスクは 35%の増加と関連し、いずれも PM_{2.5} に関する短期曝露影響や長期曝露影響でこれまで報告されてきたリスクに比べて大きい影響がみられた。PM_{2.5} への長期曝露と循環器疾患の発症との関連は、循環器疾患のリスクファクターを調整してもみられた。

PM_{2.5} の曝露によって血中の C-反応性タンパク濃度が増加傾向を示すことや(Diez Roux *et al.*, 2006)、PM_{2.5} の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加は、頸動脈内膜中膜肥厚の 6%の増加と関連したことが(Künzli *et al.*, 2005)、報告されている。Diez Roux *et al.*(2008)はアテローム性動脈硬化症に関する MESA 研究 (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) の 5,172 名のデータを用いて、粒子状物質への曝露と無症候性変化との関連性を検討して、血管内膜肥厚と PM_{2.5} 曝露との関連性を報告している。Auchincloss *et al.* (2008)は同じく MESA 研究のデ

ータを用いて、血圧との関連性を報告している。

2.4.2. 呼吸器系への影響

粒子状物質への長期的な曝露が呼吸器系に及ぼす影響に関する疫学研究は国内外で実施されているが、その多くが横断研究であり、粒子状物質への曝露と健康影響との時間的な関係が不明確である場合が多い。しかしながら、規模が大きく、交絡因子等について調整した質の高い横断研究も報告されている。また、主として小児集団を対象に長期間にわたって追跡し、呼吸器疾患の症状、肺機能の変化等を評価した大規模なコホート研究も実施されている。これらのいくつかの研究では、粒子状物質への長期曝露、小児の肺機能に関する成長量の減少及び慢性呼吸器疾患のリスクの増加と関係があることを示している。

米国 6 都市(Dockery *et al.*, 1989)及び 24 都市研究(Raizenne *et al.*, 1996)の一部として実施された呼吸器症状質問票に基づく研究では、小児の慢性の咳、胸部疾患及び気管支炎と PM_{2.5} 濃度との有意な関連性が示された。一方、米国 6 都市研究において肺機能と粒子状物質との関連性はみられなかったが、24 都市研究では酸性粒子及び微小粒子 (PM_{2.1}) と小児の FEV_{1.0} 及び FVC の低下との関連性を報告している。

カリフォルニア州の小児を対象としたコホート研究に基づくいくつかの報告がなされている。初期の段階における横断的解析として、1993 年に南カリフォルニアの 12 のコミュニティにおける呼吸器症状の有症率に関する研究が行われたが、小児の呼吸器症状と各地区の粒子状物質の平均濃度との間に有意な関連はみられなかった(Peters *et al.*, 1999)。また、同じ 12 地区の小児を対象として、1993~1997 年に肺機能検査を毎年繰り返し実施し、肺機能指標 (FEV_{1.0}、FVC、MMEF) の成長と粒子状物質との関連性を検討している(Gauderman *et al.*, 2000)。4 年間で 2 回以上の有効な検査結果が得られた 3,035 人のうち、ベースライン時に 4 年生のコホートでは、PM_{2.5} 濃度が MMEF(Maximal Mid-Expiratory Flow)、FEF₇₅ (Forced Expiratory Flow for 75% of FVC) の成長率の低下と有意に関連していた。ベースライン時に 7 年生、10 年生のコホートでも同様の成長率減少がみられたが、有意ではなかった。さらに、この後も継続して 18 歳まで 8 年間検査を行った 1,079 人については、観察期間中の FEV_{1.0} の成長率と PM_{2.5}、NO₂、acid vapor、EC(Elemental Carbon、元素状炭素)との間に有意な負の関連がみられ、FEV_{1.0} が低い(予測値の 80%未満)人の割合は、PM_{2.5} 高濃度地域では低濃度地域の 4.9 倍であると推定している(Gauderman *et al.*, 2004)。Islam *et al.*, 2007 はカリフォルニア子供調査における 9~10 歳の子供を 8 年間追跡したデータを用いて、喘息発症と肺機能との関連性が PM_{2.5} への長期曝露によって修飾されるかを検討している。そ

の結果、肺機能の高値群と低値群における喘息発症率を比較すると、PM_{2.5} 高濃度地域ではその差が大きい、PM_{2.5} 低濃度地域ではあまり差がなかったと報告している。

米国カリフォルニア州の Seventh-Day Adventist を対象とした AHSMOG 研究において約 6 千人のコホートを対象とした調査が行われ、各種の大気汚染物質指標と呼吸器疾患との関連性が報告されている(Abbey *et al.*, 1995)。1987 年には気道閉塞性疾患、慢性気管支炎及び喘息の発症、悪化について調べた。1967～87 年に空港で観測した視程から推定された PM_{2.5} とこれらの呼吸器疾患発症との関連性はみられなかった。さらに、9 つの空港の近辺に 1966 年以来居住している非喫煙者 1,868 人に限定して再解析した結果、推定 PM_{2.5} 濃度が 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を越えた頻度と、1977 年と 1987 年の期間で慢性気管支炎の発症との間に関連性がみられたと報告している。

ヨーロッパにおいても粒子状物質への長期曝露が呼吸器系に及ぼす影響について種々の報告がある。ミュンヘン地域における新生児を対象とした研究では、感染を伴わない咳及び夜間の咳は PM_{2.5} と関連性があったが、喘鳴、気管支炎、呼吸器感染症及び鼻汁は PM_{2.5} 濃度と関連性がみられなかったと報告している(Gehring *et al.*, 2002)。Gotschi *et al.* (2008) はヨーロッパの 21 地域で成人の肺機能を 9 年間追跡した結果を報告しており、肺機能の変化と PM_{2.5} 曝露との関連性がみられなかったとしている。Ofstedal *et al.* (2008) 及び Dales *et al.* (2008) は子供の肺機能について報告している。

日本では、千葉県 8 地域の小学生の呼吸器症状に関する追跡調査に関する報告があり、SPM 濃度については喘息発症率と関連していたが有意ではなかったとしている(Shima *et al.*, 2002)。成人については、東京都内 8 市区の 30～59 歳の女性を対象とした呼吸器症状質問票調査と肺機能検査に関する報告があり、大気汚染濃度の高い地域(NO₂ と SPM 濃度により 3 群に分類)では持続性の痰、息切れの有症率が有意に高く、FEV_{1.0} の年平均低下量が有意に大きかったとしている(Sekine *et al.*, 2004)。

環境省の微小粒子状物質曝露影響調査(2007)では、全国の大気汚染濃度の異なる 7 地域の 3 歳児とその保護者について、5 年間の呼吸器症状等に関する追跡調査を実施した。小児では 3 歳から 7 歳までの呼吸器症状の有症状況及び喘息様症状の発症と PM_{2.5} 濃度との関連性はみられなかったが、保護者においてのみ、断面調査又はその繰り返し調査で、持続性の咳、痰の有症率と PM_{2.5} 濃度の関連性がみられている。また、SPM 濃度についても PM_{2.5} 濃度とほぼ同様の傾向であった。

環境省(当時の環境庁)がこれまでに行った調査でも、SPM 濃度と小児の喘息様症状との

関係について報告されている。大気汚染健康影響継続観察調査(環境庁大気保全局, 1991)では、8地区の小学生に毎年呼吸器症状質問票調査を繰り返して実施し、男子では地区別の喘息様症状の新規発症率とSPM濃度との間に有意な相関があったとしているが、地域間のSPM濃度の差は小さく、交絡因子の調整も行われていない。窒素酸化物等健康影響継続観察調査(環境庁大気保全局, 1997)では、6府県11地域の小学生を対象に4年間にわたって呼吸器症状調査を行い、初回調査時の喘息様症状有症率とSPM濃度との間に有意な関連性が示されているが、観察期間中の喘息様症状の発症率とSPM濃度との関連はみられなかった。

以上のように、大気中PM_{2.5}への長期曝露と呼吸器症状・疾患、肺機能との関係については、欧米諸国における疫学研究を中心にいくつかの横断研究及びコホート研究で関連性が報告されており、その多くは交絡因子の影響を調整しても関連性は有意であることを示している。

2.4.3. その他の影響

出生前の大気中粒子状物質曝露と胎児の成長や発達との関連性に関する報告がなされている。出生時の低体重や早産、乳幼児死亡率との関連性が検討されており、チェコの研究では、子宮内成長遅延が妊娠から最初の1ヶ月間のPM_{2.5}への曝露と関連があることが示された(Dejmek *et al.*, 1999)。

Woodruff *et al.* (2008)は新生児死亡と大気汚染物質曝露との関連性を報告している。また、Brauer *et al.* (2008)はカナダのバンクーバー地域で1999～2002年までの出生70,249例について母親の居住地の郵便番号区毎にPM_{2.5}濃度を割り当てて検討し、低出生体重及び早産との関連を報告している。

2.5. 高感受性群における健康影響

これまで示してきた各種のエンドポイントに関して、高感受性群でより大きいリスクを示すものがあることが報告されている。

短期曝露影響に関する研究では循環器疾患や呼吸器疾患の既往のある集団でリスクが増加することが報告されている。さらに、糖尿病患者はおそらく糖尿病に関連する循環器系の合併症のために、粒子状物質への曝露に感受性が高いことを示唆する研究報告がいくつか示されている。また、喘息の子供では粒子状物質への曝露によるピークフローの低下量がより大きいことを示す報告がある。高齢者は循環器疾患系の健康影響指標の増悪や死亡リスクに関して感受性が高い傾向を示している。

2.6. 粒径と健康影響

死亡に関する短期曝露影響については、微小粒子(PM_{2.5})と粗大粒子(PM_{10-2.5})の相対的な重要性を検討した解析結果がいくつか報告されている。いずれの研究でも微小粒子と粗大粒子の両指標間に正の関連性がみられた。いくつかの研究では、PM_{10-2.5}の影響に関するものよりもPM_{2.5}に対して大きな相対リスク推定値を示していた。米国6都市の時系列研究データでは、PM_{2.5}が全死亡と有意に関連していたが、PM_{10-2.5}とは関連がみられなかった。その他、PM_{2.5}の循環器疾患死亡との関連性がPM_{10-2.5}よりも大きいとする報告や、他方、PM_{2.5}よりもPM_{10-2.5}の方がより大きい過剰リスクを示すことを報告するものもある。その他、多くの報告ではPM_{2.5}とPM_{10-2.5}の関連性の大きさに差はみられなかった。

入院や救急受診とPM_{10-2.5}との関連性を検討した研究がいくつかあり、有意な関連性を報告している研究があった。

長期曝露影響に関する検討では、米国6都市研究においてPM_{10-2.5}と死亡との有意な関連性はみられなかったと報告している。また、AHSMOG コホートの男性ではPM_{10-2.5}よりもPM_{2.5}の方がより強い関係がみられたと報告している。PM_{10-2.5}とPM_{2.5}及びPM₁₀との相対的な関連性の大きさは明確ではなかった。

このように、微小粒子と比較した場合に、PM_{10-2.5}に表される粗大粒子の健康影響についてはかなり限定されたものではあるが、短期曝露と死亡及びその他の健康影響指標との関係を示唆しているものがある。ただし、その結果は個々の調査や対象地域によって異なり、一貫性に乏しい。粗大粒子の長期曝露による影響については、PM₁₀やPM_{2.5}に関する知見と比較すると疫学知見は少なく、明確な結論を導くことは困難である。その一方、微小粒子のみならず粗大粒子をも含んだPM₁₀やSPMにおいて健康影響に関する報告が多くなされていることから、健康影響のかなりの部分が微小粒子によって説明できるとしても、微小粒子による影響とは独立した粗大粒子の影響が存在する可能性は残ると考えられる。

2.7. 粒子成分と健康影響

特定の成分として、健康影響指標への寄与に関する報告が最も多く見られるのは硫酸塩(粒子の酸性度を含む)である。その短期曝露影響に関する報告として、Schwartz *et al.* (1996)は、米国の6都市において、大気中硫酸塩濃度が日々の死亡と有意に関連することを報告し、その後の再解析においても同様の結果が得られたことを報告している(Schwartz, 2003)。また Burnettらは、カナダの8都市における研究で、粒子の成分のうち、硫酸塩、Fe、

Ni、Zn が短期の死亡と最も強く関連し、これら 4 成分全体では PM_{2.5} 単独よりも大きな影響を示したことを報告している(Burnett *et al.*, 2000)。死亡以外の短期影響指標では、硫酸塩及び酸性度と呼吸器疾患による入院との関連、硫酸塩と外来受診数との関連、硫酸塩と喘息患者の肺機能及び症状との関連、硫酸塩と呼吸器症状の関連等、複数のエンドポイントで有意な関連が報告されている。

一方、長期曝露影響に関しては、PM_{2.5}と死亡の関連を検討した ACS 研究、米国 6 都市研究、及び AHSMOG 研究で、硫酸塩濃度との関連も検討されている。ACS 研究では硫酸塩との有意な関連がみられ、全体的には PM_{2.5}の方が硫酸塩よりも関連が強い傾向を示したが、肺癌死亡では硫酸塩の方が強い関連を示した(Pope *et al.*, 1995)。米国 6 都市研究では、硫酸塩は PM_{2.5}の場合と同様に死亡と強い関連性を示した(Dockery *et al.*, 1993)。死亡以外の長期影響指標でも、硫酸塩と呼吸器症状との関連、硫酸塩及び酸性度と小児期気管支炎罹患との関連、酸性度と小児の肺機能の関連等の報告がある。

このように硫酸塩については、短期及び長期曝露影響ともに、また複数の影響指標に対して、有意な関連が報告されているが、最も多くのデータを提供している米国 6 都市研究の結果でも、硫酸塩濃度の寄与は PM_{2.5}のそれよりも大きいものではなかった。また同様の影響指標に関して有意な関連を示さなかったとする報告も散見される。

硫酸塩及び酸性度以外の成分では、硝酸塩、金属、元素状炭素等について、種々の健康影響との有意な関連を示唆する報告があるが、硫酸塩の場合に比べて、そのデータは質・量ともに限られている。

現時点で、粒子の硫酸塩濃度が PM_{2.5}の健康影響を説明する独立した要因であるとするには、なお十分な証拠が得られているとは言えない。硫酸塩以外の構成成分に関しては、健康影響指標との関連性を詳しく評価するためにはデータの蓄積が不十分である。

3. 微小粒子状物質の有害性について

疫学による知見を総合的に評価し、曝露と影響との関連性に関する因果推論を行う場合の手順として、Hill が提示したいくつかの観点(Hill, 1965)や米国の公衆衛生局長官による喫煙と健康との関連性評価において採用された基準(U.S. Department of Health, 1964)等が、疫学における最も重要な概念として多くの検討が行われてきた。これらの観点や基準は毒性学知見等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も含むものであり、先に示した毒性学知見に基づく影響メカニズムと疫学研究の健康影響に関する知見の整理に基づく評価を統合して、微小粒子状物質の有害性に関する評価を行った。

3.1. 疫学知見に基づく因果関係の評価

3.1.1. 関連性の強さ

死亡に関する短期曝露影響については、PM_{2.5}と全死亡との多くが正の関連性を示し、統計学的に有意なものが多かった。循環器疾患及び呼吸器疾患死亡との関連も多くは正であったが、呼吸器疾患死亡との関連は統計学的に有意なものは少なかった。影響推定値はPM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり約0.8~2.4%であり、複数都市調査ではPM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり約0.4~1.4%であった。日本におけるSPMの影響推定値は、全死亡でSPM濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり約0.2~0.8%、呼吸器疾患死亡で約0.4~1.2%であった。

入院・受診との関連性については、循環器疾患及び呼吸器疾患による入院との関連性は正であるものが多く、多くの場合が統計学的に有意であった。循環器疾患及び呼吸器疾患による救急受診についても関連性は多くの場合、正であった。

以上のように、短期曝露影響に関する疫学的証拠は、PM_{2.5}と死亡との間に関連性を認めている。リスク比は大きいものではないが、循環器疾患及び呼吸器疾患による死亡、入院及び受診をはじめとする循環器系と呼吸器系の健康影響指標に関して、全体としてPM_{2.5}との正の関連性がみられ、多くの場合には統計学的に有意であった。

PM_{2.5}への長期曝露と死亡との関連性については、ACS研究及び米国6都市研究の初期の結果、再分析、拡張研究の結果では、全死亡や循環器・呼吸器疾患死亡で正の関連性がみられた。日本の三府県コホート研究では全死亡や循環器・呼吸器疾患死亡で正の関連性はみられなかった。ACS研究及び米国6都市研究ではPM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり全死亡で約6.1~16%増加、循環器・呼吸器疾患死亡で約9~18%増加であり、短期曝露の場合の死亡リスク増加よりも大きい値を示していた。肺癌死亡については、統計学的に有意でない場合もあるが、ACS研究及び米国6都市拡張研究ではPM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりそれぞれ13%、27%増加となっており、日本の三府県コホート研究では13%増加(15年追跡調査結果)となっていた。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研究の結果は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。

3.1.2. 関連性の頑健さ

短期曝露影響に関する時系列研究においては解析に用いた統計モデルの仕様によってリスク推定値が大きく変動する可能性が指摘されている。気象因子の調整方法によってリスク推定値が大きく変動する可能性が指摘されたが、少なくとも関連性の方向が変化することはない

と考えられている。

長期曝露影響に関する二つのコホート研究(米国6都市研究及びACS研究)についての再解析プロセスにおいて、結果の頑健性に関する詳しい検討が行われた。共変量の追加等、Coxモデルに基づく種々の検討によって、粒子状物質に関する死亡リスクの推定値は異なる解析モデルに対しても頑健であることが示された。

共存大気汚染物質による影響については、短期曝露影響と長期曝露影響いずれにおいても、示された関連性に最も大きな作用をもたらしうると考えられる。短期曝露影響については粒子状物質の影響として示されたリスク推定値が共存汚染物質とは独立した粒子状物質単独の影響を示しているという点についてはやや頑健性に乏しいものの、微小粒子状物質と死亡等の健康影響指標との関連性に関する頑健性は他の大気汚染物質に比して大きいと考えられる。一方、長期曝露影響については共存汚染物質の作用に関する頑健性の評価は困難である。

3.1.3. 一貫性

微小粒子状物質への曝露と影響との関連性を評価するうえで最も重要なものと考えられるのが、異なる集団、異なる地域、異なる時期等で同様の結果が観察されることを意味している疫学知見の一貫性(一致性と呼ぶ場合もある)である。

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、欧米のみならず日本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。

循環器疾患死亡については国内外で相違がみられているが、この点について別途詳述した。

3.1.4. 時間的關係

短期曝露に関する影響については、当日ないし前日、若しくは数日前の粒子状物質と死亡等との関連性が認められており、時間的關係があることを示唆するものではある。しかしながら、ここで示されている結果は関連性が統計学的に認められたに過ぎず、時間的關係が逆転していないことを明らかにしたものではない。

長期曝露に関する影響については、前向きコホート研究であっても大気汚染への曝露は研

究開始前から開始後までさまざまに変化・変動しながら継続している。さらに曝露を受けてから死亡やその他の健康影響が発現するまでにどれぐらいの潜伏期間が必要か、若しくは曝露がどれぐらいの期間継続することが影響を増大させるのか等、曝露と健康影響の時間的關係に関する基本的なデータはほとんど得られていない。

大気汚染のように程度の差はあっても過去から継続して存在している原因では、原因と結果の時間的關係を明確に示すことは一般に困難である。

3.1.5. 量－反応關係

短期曝露影響に関する時系列研究は濃度－反応關係を前提とした統計モデルによって解析されており、多くの研究で一貫して大気中粒子状物質濃度の増加と健康影響指標（死亡、入院、受診等）の増加との關係があることが示されている。長期曝露影響に関する前向きコホート研究においても粒子状物質濃度の高い地域ほど死亡リスクが増加していることが複数の研究で示されている。

3.1.6. 自然の実験（介入研究）

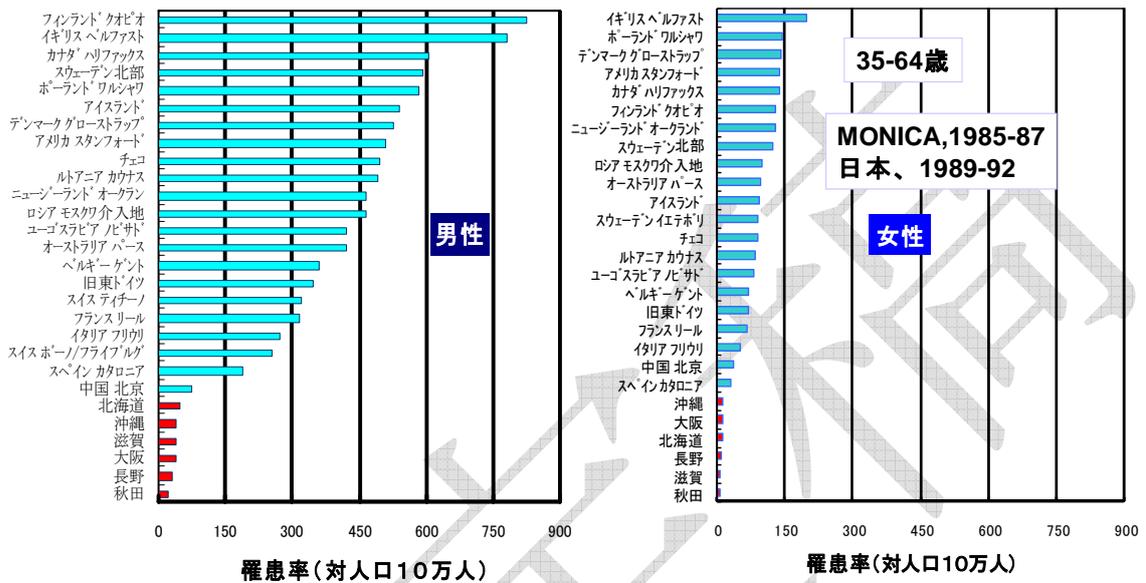
大気汚染研究では厳密な意味での介入研究は存在しないが、自然の実験に分類できる知見がいくつか存在する。ユタ溪谷(米国)で製鋼所の一時閉鎖と再開により大きな PM₁₀ の濃度変動が観察された期間の呼吸器疾患による入院との關係を検討した報告がある(Pope, 1996)。製鋼所が閉鎖していた 1986～87 年の冬と比べ、1985～86 年、1987～88 年の冬は小児の入院数が約 3 倍であったと報告されている。また、アイルランド、ダブリン市における石炭販売禁止後の粒子状物質濃度レベルの減少に対して、死亡率が減少していたことが示されている(Clancy *et al.*, 2002)。自然の実験で示される事例はこれまで述べてきた曝露と健康影響の關係性に関する多くの疫学知見に裏付けを与えるものである。

3.2. 循環器疾患への影響に関する国内外の相違に関する考察

微小粒子状物質の循環器疾患への影響に関する国内外の相違について、疾病構造等の情報や国内外の知見を踏まえ考察した。

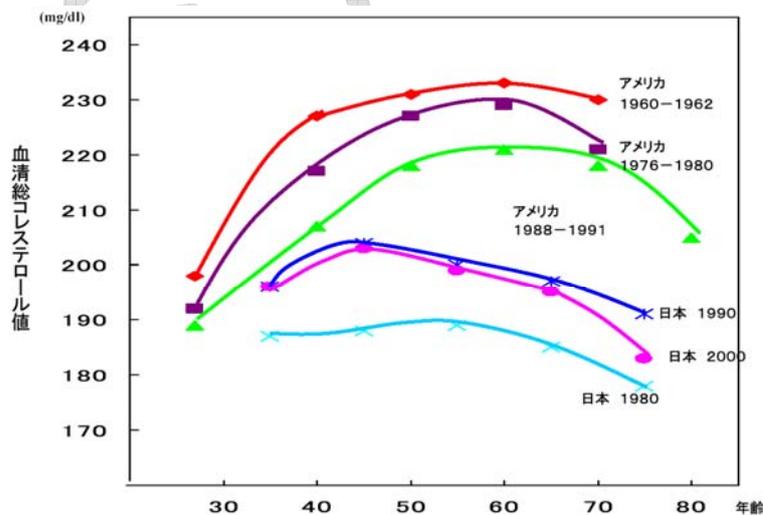
ここでは循環器疾患と心血管疾患 (cardiovascular disease) は同意義で用いており、虚血性心疾患、脳血管疾患、高血圧性疾患、動脈硬化症等を合わせたものである。日本では米国と比べて、虚血性心疾患の死亡率は低く、逆に脳血管疾患の死亡率は高いという傾向にある(図 3.2.1)。そのため、循環器疾患死亡に占める虚血性心疾患の割合は大きく異なっている。

この理由としては、血清コレステロール、高血圧、肥満、喫煙、糖尿病等の循環器疾患のリスクファクターの分布の違いが反映されていると考えられる。日本では、高齢者では過去から継続して血清総コレステロール値が低かったことで虚血性心疾患の発症や死亡が米国と比較して少なかったことが知られている(図 3.2.2)。



Circulation. 1994; 90: 538-612と磯村 孝二 平成5年度 厚生労働省循環器病研究委託費による研究報告集19-20

図 3.2.1 性別、心筋梗塞罹患率の国際比較 (35-64 歳)



Source: HANES and National Cardiovascular Survey of Japan.

図 3.2.2 日米男性の年齢別血清総コレステロール値の推移
国民栄養調査より、1956-2001

このような状況のもとで、微小粒子状物質曝露による循環器疾患への影響に関して、国内知

見と国外知見の間において影響の現れ方に違いがみられる可能性が示されている。

長期曝露影響については、米国の ACS 研究、6 都市研究及び WHI 研究等の複数の知見において全死亡や心血管疾患・肺疾患死亡リスク増加について一貫して影響がみられる。その一方、国内研究において、三府県コホート研究では、重要なリスクファクターによる調整が不十分であると考えられるが、粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連性が米国の結果とは異なる可能性が示されている。また、日本の NIPPON DATA80 に基づく検討においては、種々のリスクファクターを調整した場合でも、調査対象者が居住する地区の人口規模が小さいほど脳卒中死亡率が高いことが示されており(Nishi, 2008; Nishi et al., 2007)、一般に人口規模の大きい都市域で高濃度となる粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連性についても米国における知見と異なっている可能性があると考えられる。なお、NIPPON DATA は厚生労働省の循環器疾患基礎調査 1980 年と 1990 年の二つのコホートを追跡したものである(NIPPON DATA80 及び NIPPON DATA90)。これは全国の層化無作為に抽出した 300 単位区内の 30 歳以上の男女を調査対象としたものである。

このような国内外の結果の違いに関する可能性を説明する理由としては、微小粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連性を他のリスクファクターが修飾しており、そのリスクファクターの分布が異なるために、両者の関連性の現れ方に相違が生じていることが推測できる。例えば、米国における研究では肥満度が高いほど単位濃度曝露当たりの循環器疾患死亡リスクが大きい結果が示されていた。また、循環器疾患のうちの心疾患と脳血管疾患とでは微小粒子状物質曝露による影響の現れ方が異なるために、死亡や罹患における両者の比率が異なる米国と日本では、異なる関連が示された可能性もある。日本の 20 都市の日死亡に関する解析の結果では、米国等の結果と異なり、微小粒子状物質への曝露による循環器疾患死亡リスク増加は明確ではなかったが、急性心筋梗塞死亡に限って解析した場合に、米国等における結果と同様に死亡リスクの上昇がみられていたことから、心疾患と脳血管疾患それぞれに固有の要因があることを示唆している。

一方で、米国の研究では社会経済因子が微小粒子状物質への曝露と死亡との関連性に関わっていることが示唆されており、教育水準が修飾因子として重要であることが示されている。

日本における循環器疾患のリスクファクターに関する近年の動向をみると、中年層以下では血清総コレステロール値は増加しつつあるが、一方で血圧水準、喫煙率は低下傾向にある。これらのリスクファクターの動向は年齢層によっても異なっているため、循環器疾患の罹患や死亡の動向を予測することは困難である。日本人の BMI、血圧水準や喫煙率の動向からすると

未だ大きくは影響しないことが予測されるが、肥満者は増加傾向にあり、中年期世代の血清コレステロール値も上昇傾向にあることから、将来、心疾患が現在の米国の水準に到達しないまでも、増加する可能性もあると考えられる。

日本において、現時点では、微小粒子状物質と循環器疾患との関連性は必ずしも明確とはなっていないものの、米国の疫学研究の結果、日本の 20 都市研究における急性心筋梗塞死亡に限った解析による死亡リスク上昇を示す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、自律神経機能への影響、呼吸器刺激、血管系の形態的な変化や血液性状の変化等)を踏まえれば、潜在的に感受性が高い者に関しては、微小粒子状物質曝露によって米国で示された疫学知見と同様の影響を受ける可能性がある。このため、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。

3.3. エンドポイント毎の有害性評価

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、有害性に関する評価を行った。

- $PM_{2.5}$ 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、日本における $PM_{2.5}$ 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・循環器疾患による死亡、肺癌死亡との間に関連性がみられている。日本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も認められており、肺癌死亡の過剰リスク推定値は日本と欧米の結果が類似していた。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。

- $PM_{2.5}$ への短期曝露と医療機関への呼吸器疾患や循環器疾患による入院・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、 $PM_{2.5}$ 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。
- $PM_{2.5}$ 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における血圧や血管内膜肥厚等の無症候性変化や循環器疾患の発症並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。
- $PM_{2.5}$ への短期曝露と呼吸器症状及び肺機能変化との関連性を示唆する多くの知見があり、呼吸器疾患による入院・受診に関する知見と整合性も認められる。日本の研究においても $PM_{2.5}$ ないし SPM との関連性が示唆されている。 $PM_{2.5}$ への長期曝露と肺機能の低下や呼吸器症状有症率の増加との関連性を示す多くの横断研究やいくつかのコホート研究がある。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。
- $PM_{2.5}$ への長期曝露と胎児や新生児の成長発達等、周産期の種々のエンドポイントとの関連性を検討した疫学知見では、新生児死亡と大気汚染物質曝露との関連性や、親の居住地における $PM_{2.5}$ 濃度と低出産体重及び早産との関連性が示唆されている。

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、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、毒性学研究からは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。

また、微小粒子状物質の成分に関する影響については、微小粒子状物質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。

4. まとめ

疫学知見に基づく微小粒子状物質への曝露と健康影響との関連性については、共存大気汚染物質の影響等、多くの不確実性が存在すると考えられるものの、信頼性の高い調査に着目すると、PM_{2.5}への短期曝露及び長期曝露と循環器・呼吸器疾患死亡、肺がん死亡との関連に関する疫学的証拠には一貫性がみられることから、これらの健康影響の原因の一つとなりうると考えられる。PM_{2.5}への短期曝露と循環器系の機能変化及び呼吸器症状・肺機能変化との関連に関しても多くの疫学的証拠がある。また、これらの疫学知見の評価と生物学的妥当性や整合性の検討結果を総合的に評価すると、PM_{2.5}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学知見から支持されており、PM_{2.5}への曝露により死亡及びその他の健康影響が生ずることには、十分な証拠が存在する。

文献

- Abbey, D.E., Lebowitz, M.D., Mills, P.K., Petersen, F.F., Beeson, W.L. & Burchette, R.J. (1995) Long-Term Ambient Concentrations of Particulates and Oxidants and Development of Chronic Disease in a Cohort of Nonsmoking California Residents. *Inhalation Toxicology*, 7, 19-34.
- Allen, R.W., Mar, T., Koenig, J., Liu, L.J., Gould, T., Simpson, C. & Larson, T. (2008) Changes in lung function and airway inflammation among asthmatic children residing in a woodsmoke-impacted urban area. *Inhalation Toxicology*, 20, 423-433.
- Anderson, H.R., Bremner, S.A., Atkinson, R.W., Harrison, R.M. & Walters, S. (2001) Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 504-510.
- Auchincloss, A.H., Roux, A.V.D., Dvornich, J.T., Brown, P.L., Barr, R.G., Davignus, M.L., Goff, D.C., Kaufman, J.D. & O'Neill, M.S. (2008) Associations between recent exposure to ambient fine particulate matter and blood pressure in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environmental Health Perspectives*, 116, 486-491.
- Babin, S.M., Burkom, H.S., Holtry, R.S., Tabernero, N.R., Stokes, L.D., Davies-Cole, J.O., DeHaan, K. & Lee, D.H. (2007) Pediatric patient asthma-related emergency department visits and admissions in Washington, DC, from 2001-2004, and associations with air quality, socio-economic status and age group. *Environ Health*, 6, 9.
- Barnett, A.G., Williams, G.M., Schwartz, J., Best, T.L., Neller, A.H., Petroeschevsky, A.L. & Simpson, R.W. (2006) The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in Australian and New Zealand cities. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1018-1023.
- Barnett, A.G., Williams, G.M., Schwartz, J., Neller, A.H., Best, T.L., Petroeschevsky, A.L. & Simpson, R.W. (2005) Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171, 1272-1278.
- Bell, M.L., Ebisu, K., Peng, R.D., Walker, J., Samet, J.M., Zeger, S.L. & Dominici, F. (2008) Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999-2005. *American Journal of Epidemiology*, 168, 1301-1310.
- Borja-Aburto, V.H., Castillejos, M., Gold, D.R., Bierzwinski, S. & Loomis, D. (1998) Mortality and ambient fine particles in southwest Mexico City, 1993-1995. *Environmental Health Perspectives*, 106, 849-855.
- Brauer, M., Lencar, C., Tamburic, L., Koehoorn, M., Demers, P. & Karr, C. (2008) A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 116, 680-686.
- Burnett, R.T., Brook, J., Dann, T., Delocla, C., Philips, O., Cakmak, S., Vincent, R., Goldberg, M.S. & Krewski, D. (2000) Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhalation Toxicology*, 12 Suppl 4, 15-39.
- Burnett, R.T., Cakmak, S., Brook, J.R. & Krewski, D. (1997) The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory diseases. *Environmental Health Perspectives*, 105, 614-620.
- Burnett, R.T., Cakmak, S., Raizenne, M.E., Stieb, D., Vincent, R., Krewski, D., Brook, J.R., Philips, O. & Özkaynak, H. (1998) The association between ambient carbon monoxide levels and daily mortality in Toronto, Canada. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 48, 689-700.
- Burnett, R.T. & Goldberg, M.S. (2003) Size-Fractionated Particulate Mass and Daily Mortality in Eight Canadian Cities. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 85-89*. Health Effects Institute: Boston MA.
- Burnett, R.T., Smith-Doiron, M., Stieb, D., Cakmak, S. & Brook, J.R. (1999) Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalizations. *Archives of Environmental Health*, 54, 130-139.
- Burnett, R.T., Stieb, D., Brook, J.R., Cakmak, S., Dales, R., Raizenne, M., Vincent, R. & Dann, T. (2004) Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. *Archives of Environmental Health*, 59, 228-236.
- Castillejos, M., Borja-Aburto, V.H., Dockery, D.W., Gold, D.R. & Loomis, D. (2000) AIRBORNE COARSE PARTICLES AND MORTALITY *Inhalation Toxicology*, 12, 61 - 72.

- Chen, Y., Yang, Q., Krewski, D., Burnett, R.T., Shi, Y. & McGrail, K.M. (2005) The effect of coarse ambient particulate matter on first, second, and overall hospital admissions for respiratory disease among the elderly. *Inhalation Toxicology*, 17, 649-655.
- Chen, Y., Yang, Q., Krewski, D., Shi, Y., Burnett, R.T. & McGrail, K. (2004) Influence of relatively low level of particulate air pollution on hospitalization for COPD in elderly people. *Inhalation Toxicology*, 16, 21-25.
- Chimonas, M.A. & Gessner, B.D. (2007) Airborne particulate matter from primarily geologic, non-industrial sources at levels below National Ambient Air Quality Standards is associated with outpatient visits for asthma and quick-relief medication prescriptions among children less than 20 years old enrolled in Medicaid in Anchorage, Alaska. *Environmental Research*, 103, 397-404.
- Cifuentes, L.A., Vega, J., Köpfer, K. & Lave, L.B. (2000) Effect of the fine fraction of particulate matter versus the coarse mass and other pollutants on daily mortality in Santiago, Chile. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1287-1298.
- Clancy, L., Goodman, P., Sinclair, H. & Dockery, D.W. (2002) Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet*, 360, 1210-1214.
- Dales, R., Wheeler, A., Mahmud, M., Frescura, A.M., Smith-Doiron, M., Nethery, E. & Liu, L. (2008) The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1423-1427.
- Dejmek, J., Selevan, S.G., Beneš, I., Solanský, I. & Šrám, R.J. (1999) Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 107, 475-480.
- Delfino, R.J., Murphy-Moulton, A.M. & Becklake, M.R. (1998) Emergency room visits for respiratory illnesses among the elderly in Montreal: association with low level ozone exposure. *Environmental Research*, 76, 67-77.
- Delfino, R.J., Murphy-Moulton, A.M., Burnett, R.T., Brook, J.R. & Becklake, M.R. (1997) Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 568-576.
- Delfino, R.J., Staimer, N., Gillen, D., Tjoa, T., Sioutas, C., Fung, K., George, S.C. & Kleinman, M.T. (2006) Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1736-1743.
- Diez Roux, A.V., Auchincloss, A.H., Astor, B., Barr, R.G., Cushman, M., Dvorchak, T., Jacobs, D.R., Jr., Kaufman, J., Lin, X. & Samson, P. (2006) Recent exposure to particulate matter and C-reactive protein concentration in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 164, 437-448.
- Diez Roux, A.V., Auchincloss, A.H., Franklin, T.G., Raghunathan, T., Barr, R.G., Kaufman, J., Astor, B. & Keeler, J. (2008) Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 167, 667-675.
- 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.
- Dockery, D.W., Schwartz, J. & Spengler, J.D. (1992) Air pollution and daily mortality: associations with particulates and acid aerosols. *Environmental Research*, 59, 362-373.
- Dockery, D.W., Speizer, F.E., Stram, D.O., Ware, J.H., Spengler, J.D. & Ferris, B.G., Jr. (1989) Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *American Review of Respiratory Disease*, 139, 587-594.
- Dominici, F., Peng, R.D., Bell, M.L., Pham, L., McDermott, A., Zeger, S.L. & Samet, J.M. (2006) Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*, 295, 1127-1134.
- Dominici, F., Peng, R.D., Ebisu, K., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Bell, M.L. (2007a) Does the effect of PM10 on mortality depend on PM nickel and vanadium content? A reanalysis of the NMMAPS data. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1701-1703.
- Dominici, F., Peng, R.D., Zeger, S.L., White, R.H. & Samet, J.M. (2007b) Particulate air pollution and mortality in the United States: did the risks change from 1987 to 2000? *American Journal of Epidemiology*, 166, 880-888.
- Eftim, S.E., Samet, J.M., Janes, H., McDermott, A. & Dominici, F. (2008) Fine particulate matter and mortality: a comparison of the six cities and American Cancer Society cohorts with a medicare cohort. *Epidemiology*, 19, 209-216.

- Fairley, D. (2003) Mortality and Air Pollution for Santa Clara County, California, 1989-1996. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 97-106. Health Effects Institute: Boston MA.
- Franklin, M., Koutrakis, P. & Schwartz, P. (2008) The role of particle composition on the association between PM_{2.5} and mortality. *Epidemiology*, 19, 680-689.
- Franklin, M., Zeka, A. & Schwartz, J. (2007) Association between PM_{2.5} and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 279-287.
- Fung, K.Y., Khan, S., Krewski, D. & Chen, Y. (2006) Association between air pollution and multiple respiratory hospitalizations among the elderly in Vancouver, Canada. *Inhalation Toxicology*, 18, 1005-1011.
- Gauderman, W.J., Avol, E., Gilliland, F., Vora, H., Thomas, D., Berhane, K., McConnell, R., Kuenzli, N., Lurmann, F., Rappaport, E., Margolis, H., Bates, D. & Peters, J. (2004) The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine*, 351, 1057-1067.
- Gauderman, W.J., McConnell, R., Gilliland, F., London, S., Thomas, D., Avol, E., Vora, H., Berhane, K., Rappaport, E.B., Lurmann, F., Margolis, H.G. & Peters, J. (2000) Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1383-1390.
- Gehring, U., Cyrus, J., Sedlmeir, G., Brunekreef, B., Bellander, T., Fischer, P., Bauer, C.P., Reinhardt, D., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2002) Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *European Respiratory Journal*, 19, 690-698.
- Goldberg, M.S. & Burnett, R.T. (2003) Revised Analysis of the Montreal Time-Series Study. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 113-131. Health Effects Institute: Boston MA.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Valois, M.F., Flegel, K., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Vincent, R. & Radon, K. (2003) Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with congestive heart failure. *Environmental Research*, 91, 8-20.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Yale, J.F., Valois, M.F. & Brook, J.R. (2006) Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. *Environmental Research*, 100, 255-267.
- Gotschi, T., Heinrich, J., Sunyer, J. & Kunzli, N. (2008) Long-term effects of ambient air pollution on lung function - A review. *Epidemiology*, 19, 690-701.
- Halonen, J.I., Lanki, T., Yli-Tuomi, T., Kulmala, M., Tiittanen, P. & Pekkanen, J. (2008) Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax*, 63, 635-641.
- Hill, A.B. (1965) The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London*, 58, 295-300.
- Holloman, C.H., Bortnick, S.M., Morara, M., Strauss, W.J. & Calder, C.A. (2004) A Bayesian hierarchical approach for relating PM_{2.5} exposure to cardiovascular mortality in North Carolina. *Environmental Health Perspectives*, 112, 1282-1288.
- Host, S., Larrieu, S., Pascal, L., Blanchard, M., Declercq, C., Fabre, P., Jusot, J.F., Chardon, B., Le Tertre, A., Wagner, V., Prouvost, H. & Lefranc, A. (2008) Short-term associations between fine and coarse particles and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in six French cities. *Occupational and Environmental Medicine*, 65, 544-551.
- Ilabaca, M., Olaeta, I., Campos, E., Villaire, J., Téllez-Rojo, M.M. & Romieu, I. (1999) Association between levels of fine particulate and emergency visits for pneumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago, Chile. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 49, 154-163.
- Islam, T., Gauderman, W.J., Berhane, K., McConnell, R., Avol, E., Peters, J.M. & Gilliland, F.D. (2007) Relationship between air pollution, lung function and asthma in adolescents. *Thorax*, 62, 957-963.
- Ito, K. (2003) Associations of Particulate Matter Components with Daily Mortality and Morbidity in Detroit, Michigan. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 143-156. Health Effects Institute: Boston MA.
- Ito, K., Christensen, W.F., Eatough, D.J., Henry, R.C., Kim, E., Laden, F., Lall, R., Larson, T.V., Neas, L., Hopke, P.K. & Thurston, G.D. (2006) PM source apportionment and health effects: 2. An investigation of intermethod variability in associations between source-apportioned fine particle mass and daily mortality in Washington, DC. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 16, 300-310.
- Künzli, N., Jerrett, M., Mack, W.J., Beckerman, B., LaBree, L., Gilliland, F., Thomas, D., Peters, J. &

- Hodis, H.N. (2005) Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environmental Health Perspectives*, 113, 201-206.
- Kettunen, J., Lanki, T., Tiittanen, P., Aalto, P.P., Koskentalo, T., Kulmala, M., Salomaa, V. & Pekkanen, J. (2007) Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke*, 38, 918-922.
- Klemm, R.J., Lipfert, F.W., Wyzga, R.E. & Gust, C. (2004) Daily mortality and air pollution in Atlanta: two years of data from ARIES. *Inhalation Toxicology*, 16 Suppl 1, 131-141.
- Klemm, R.J. & Mason, R. (2003) Replication of Reanalysis of Harvard Six-City Mortality Study. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 165-172. Health Effects Institute: Boston MA.
- Klemm, R.J. & Mason, R.M., Jr. (2000) Aerosol Research and Inhalation Epidemiological Study (ARIES): air quality and daily mortality statistical modeling--interim results. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1433-1439.
- Koenig, J.Q., Mar, T.F., Allen, R.W., Jansen, K., Lumley, T., Sullivan, J.H., Trenga, C.A., Larson, T. & Liu, L.J. (2005) Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 113, 499-503.
- 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.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (2006) Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 667-672.
- Lin, M., Chen, Y., Burnett, R.T., Villeneuve, P.J. & Krewski, D. (2002) The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time-series analyses. *Environmental Health Perspectives*, 110, 575-581.
- Lipfert, F.W., Baty, J.D., Miller, J.P. & Wyzga, R.E. (2006a) PM_{2.5} constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U. S. military veterans. *Inhalation Toxicology*, 18, 645-657.
- Lipfert, F.W., Morris, S.C. & Wyzga, R.E. (2000a) Daily mortality in the Philadelphia metropolitan area and size-classified particulate matter. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1501-1513.
- Lipfert, F.W., Perry, H.M., Miller, J.P., Baty, J.D., Wyzga, R.E. & Carmody, S.E. (2000b) The Washington University-EPRI veterans' cohort mortality study: Preliminary results. *Inhalation Toxicology*, 12, 41-73.
- Lipfert, F.W., Wyzga, R.E., Baty, J.D. & Miller, J.P. (2006b) Traffic density as a surrogate measure of environmental exposures in studies of air pollution health effects: Long-term mortality in a cohort of US veterans. *Atmospheric Environment*, 40, 154-169.
- Lipfert, F.W., Wyzga, R.E., Baty, J.D. & Miller, J.P. (2008) Vehicular traffic effects on survival within the Washington University-EPRI veterans cohort: New estimates and sensitivity studies. *Inhalation Toxicology*, 20, 949-960.
- Mar, T.F., Jansen, K., Shepherd, K., Lumley, T., Larson, T.V. & Koenig, J.Q. (2005) Exhaled nitric oxide in children with asthma and short-term PM_{2.5} exposure in Seattle. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1791-1794.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Larson, T.V., Wilson, W.E. & Koenig, J.Q. (2003) Air Pollution and Cardiovascular Mortality in Phoenix, 1995-1997. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 177-182. Health Effects Institute: Boston MA.
- McDonnell, W.F., Nishino-Ishikawa, N., Petersen, F.F., Chen, L.H. & Abbey, D.E. (2000) Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM₁₀ concentrations in nonsmokers. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 427-436.
- Metzger, K.B., Tolbert, P.E., Klein, M., Peel, J.L., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2004) Ambient air pollution and cardiovascular emergency department visits. *Epidemiology*, 15, 46-56.
- Miller, K.A., Siscovick, D.S., Sheppard, L., Shepherd, K., Sullivan, J.H., Anderson, G.L. & Kaufman, J.D. (2007) Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*, 356, 447-458.
- Moolgavkar, S.H. (2003) Air Pollution and Daily Deaths and Hospital Admissions in Los Angeles and Cook Counties. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health*

- Special Report pp. 183-198. Health Effects Institute: Boston MA.
- Moolgavkar, S.H., Hazelton, W., Luebeck, G., Levy, D. & Sheppard, L. (2000) AIR POLLUTION, POLLENS, AND ADMISSIONS FOR CHRONIC RESPIRATORY DISEASE IN KING COUNTY, WASHINGTON. *Inhalation Toxicology*, 12, 157-171.
- Morgan, G., Corbett, S. & Wlodarczyk, J. (1998a) Air pollution and hospital admissions in Sydney, Australia, 1990 to 1994. *American Journal of Public Health*, 88, 1761-1766.
- Morgan, G., Corbett, S., Wlodarczyk, J. & Lewis, P. (1998b) Air pollution and daily mortality in Sydney, Australia, 1989 through 1993. *American Journal of Public Health*, 88, 759-764.
- Murakami, Y. & Ono, M. (2006) Myocardial infarction deaths after high level exposure to particulate matter. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60, 262-266.
- Naess, O., Nafstad, P., Aamodt, G., Claussen, B. & Rosland, P. (2007) Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *American Journal of Epidemiology*, 165, 435-443.
- Nishi, N. (2008) Baseline cardiovascular risk factors and stroke mortality by municipality population size in a 19-year follow-up study-NIPPON DATA80. *Journal of Epidemiology*, 18, 135-143.
- Nishi, N., Sugiyama, H., Kasagi, F., Kodama, K., Hayakawa, T., Ueda, K., Okayama, A. & Ueshima, H. (2007) Urban-rural difference in stroke mortality from a 19-year cohort study of the Japanese general population: NIPPON DATA80. *Social Science and Medicine*, 65, 822-832.
- Norris, G., YoungPong, S.N., Koenig, J.Q., Larson, T.V., Sheppard, L. & Stout, J.W. (1999) An association between fine particles and asthma emergency department visits for children in Seattle. *Environmental Health Perspectives*, 107, 489-493.
- Oftedal, B., Brunekreef, B., Nystad, W., Madsen, C., Walker, S.E. & Nafstad, P. (2008) Residential outdoor air pollution and lung function in schoolchildren. *Epidemiology*, 19, 129-137.
- Omori, T., Fujimoto, G., Yoshimura, I., Nitta, H. & Ono, M. (2003) Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *Journal of Epidemiology*, 13, 314-322.
- Ostro, B. (1995) Fine particulate air pollution and mortality in two Southern California counties. *Environmental Research*, 70, 98-104.
- Ostro, B., Broadwin, R., Green, S., Feng, W.Y. & Lipsett, M. (2006) Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE. *Environmental Health Perspectives*, 114, 29-33.
- Ostro, B., Feng, W.Y., Broadwin, R., Green, S. & Lipsett, M. (2007) The effects of components of fine particulate air pollution on mortality in California: results from CALFINE. *Environmental Health Perspectives*, 115, 13-19.
- Ostro, B.D., Broadwin, R. & Lipsett, M.J. (2003) Coarse Particles and Daily Mortality in Coachella Valley, California. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 199-204. Health Effects Institute: Boston MA.
- Peel, J.L., Tolbert, P.E., Klein, M., Metzger, K.B., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2005) Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology*, 16, 164-174.
- Peng, R.D., Chang, H.H., Bell, M.L., McDermott, A., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Dominici, F. (2008) Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients. *JAMA*, 299, 2172-2179.
- Peters, A., Skorkovsky, J., Kotěšovec, F., Brynda, J., Spix, C., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2000) Associations between mortality and air pollution in central Europe. *Environmental Health Perspectives*, 108, 283-287.
- Peters, J.M., Avol, E., Navidi, W., London, S.J., Gauderman, W.J., Lurmann, F., Linn, W.S., Margolis, H., Rappaport, E., Gong, H. & Thomas, D.C. (1999) A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 760-767.
- Pope, C.A. (1996) Particulate pollution and health: A review of the Utah Valley experience. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 6, 23-34.
- 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.
- Pope, C.A., Burnett, R.T., Thurston, G.D., Thun, M.J., Calle, E.E., Krewski, D. & Godleski, J.J. (2004)

- Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution - Epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*, 109, 71-77.
- Raizenne, M., Neas, L.M., Damokosh, A.I., Dockery, D.W., Spengler, J.D., Koutrakis, P., Ware, J.H. & Speizer, F.E. (1996) Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function. *Environmental Health Perspectives*, 104, 506-514.
- Schreuder, A.B., Larson, T.V., Sheppard, L. & Claiborn, C.S. (2006) Ambient woodsmoke and associated respiratory emergency department visits in Spokane, Washington. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 12, 147-153.
- Schwartz, J. (2003) Daily Deaths Associated with Air Pollution in Six US Cities and Short-Term Mortality Displacement in Boston. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 219-226. Health Effects Institute: Boston MA.
- Schwartz, J., Dockery, D.W. & Neas, L.M. (1996) Is daily mortality associated specifically with fine particles? *Journal of the Air and Waste Management Association*, 46, 927-939.
- Sekine, K., Shima, M., Nitta, Y. & Adachi, M. (2004) Long term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo, Japan. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 350-357.
- Sheppard, L. (2003) Ambient Air Pollution and Nonelderly Asthma Hospital Admissions in Seattle, Washington, 1987-1994. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 227-230. Health Effects Institute: Boston MA.
- Shima, M., Nitta, Y., Ando, M. & Adachi, M. (2002) Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Archives of Environmental Health*, 57, 529-535.
- Simpson, R., Williams, G., Petroeschevsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A. & Neville, G. (2005a) The short-term effects of air pollution on hospital admissions in four Australian cities. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 29, 213-221.
- Simpson, R., Williams, G., Petroeschevsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A., Neville, G. & Neller, A. (2005b) The short-term effects of air pollution on daily mortality in four Australian cities. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 29, 205-212.
- Slaughter, J.C., Kim, E., Sheppard, L., Sullivan, J.H., Larson, T.V. & Claiborn, C. (2005) Association between particulate matter and emergency room visits, hospital admissions and mortality in Spokane, Washington. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15, 153-159.
- Stieb, D.M., Beveridge, R.C., Brook, J.R., Smith-Doiron, M., Burnett, R.T., Dales, R.E., Beaulieu, S., Judek, S. & Mamedov, A. (2000) Air pollution, aeroallergens and cardiorespiratory emergency department visits in Saint John, Canada. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 461-477.
- Tolbert, P.E., Klein, M., Metzger, K.B., Peel, J., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2000) Interim results of the study of particulates and health in Atlanta (SOPHIA). *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 446-460.
- Tsai, F.C., Apte, M.G. & Daisey, J.M. (2000) AN EXPLORATORY ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN MORTALITY AND THE CHEMICAL COMPOSITION OF AIRBORNE PARTICULATE MATTER. *Inhalation Toxicology*, 12, 121 - 135.
- U.S. Department of Health, E., and Welfare,. (1964) *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service.*
- Ueda, K., Nitta, H. & Ono, M. (2009) Effects of Fine Particulate Matter on Daily Mortality for Specific Heart Diseases in Japan. *Circ J*.
- Venners, S.A., Wang, B., Xu, Z., Schlatter, Y., Wang, L. & Xu, X. (2003) Particulate matter, sulfur dioxide, and daily mortality in Chongqing, China. *Environmental Health Perspectives*, 111, 562-567.
- Villeneuve, P.J., Burnett, R.T., Shi, Y., Krewski, D., Goldberg, M.S., Hertzman, C., Chen, Y. & Brook, J. (2003) A time-series study of air pollution, socioeconomic status, and mortality in Vancouver, Canada. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 13, 427-435.
- Wilson, W.E., Mar, T.F. & Koenig, J.Q. (2007) Influence of exposure error and effect modification by socioeconomic status on the association of acute cardiovascular mortality with particulate matter in Phoenix. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17 Suppl 2, S11-19.
- Woodruff, T.J., Darrow, L.A. & Parker, J.D. (2008) Air pollution and postneonatal infant mortality in the United States, 1999-2002. *Environmental Health Perspectives*, 116, 110-115.
- Yamazaki S, Nitta H, Ono M, Green J & S., F. (2007) Intracerebral haemorrhage associated with hourly concentration of ambient particulate matter: case-crossover analysis. *Occup Environ*

- Med, 64, 17-24.
- Yamazaki, S., Shima, M., Ando, M. & Nitta, H. (2009) Modifying effect of age on the association between ambient ozone and nighttime primary care visits due to asthma attack. *Journal of Epidemiology*, 19, 143-151.
- Zeger, S.L., Dominici, F., McDermott, A. & Samet, J.M. (2008) Mortality in the Medicare Population and Chronic Exposure to Fine Particulate Air Pollution in Urban Centers (2000-2005). *Environmental Health Perspectives*, 116, 1614-1619.
- 環境省. (2007) 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.
- 環境省. (2008) 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書.
- 環境庁大気保全局. (1991) 大気汚染健康影響継続観察調査報告書(昭和 61～平成 2 年度).
- 環境庁大気保全局. (1997) 窒素酸化物等健康影響継続観察調査報告書(平成 4～7 年度).
- 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会. (2008) 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査報告書.