

表 4.3.2. 短期曝露による死亡に関する単一都市研究における PM_{2.5} 濃度

都市	期間	文献	平均* ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	98 パーセン タイル値	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり 相対リスク(95% CI)
Phoenix, AZ	1995-1997	Mar <i>et al.</i> , 2000	13	32	T: 1.02(1.00, 1.06) CV: 1.07(1.02, 1.11)
Phoenix, AZ	1995-1997	Mar <i>et al.</i> , 2003 (Reanalysis: Mar <i>et al.</i> , 2000)	13	32	CV: 1.07(1.02, 1.12)
Santa Clara, CA	1990-1996	Fairley, 2003 (Reanalysis: Fairley, 1999)	13	59	T: 1.03(1.01, 1.06) CV: 1.03(0.98, 1.07) R: 1.05(0.96, 1.14)
Coachella Valley, (CA)	1995-1998	Ostro <i>et al.</i> , 2003 (Reanalysis: Ostro <i>et al.</i> , 2000)	17	38	T: 0.98(0.92, 1.05) CV: 1.04(0.98, 1.10)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2001a	18	43	T: 1.02(1.01, 1.03)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2001b	18	43	R: 1.10(1.06, 1.13) CV: 1.01(<1.00, 1.03)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg and Burnett, 2003 (Reanalysis: Goldberg <i>et al.</i> , 2001a and Goldberg <i>et al.</i> , 2001b)	18	43	T: 1.02(-, -) R: 1.04(1.01, 1.07) HF: 1.03(1.01, 1.06) CA: 1.01(0.99, 1.03) CV: 1.02(0.00, 1.03)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2003	18	43	T: 1.02(0.94, 1.11)
Detroit, MI	1992-1994	Lippmann <i>et al.</i> , 2000	18	55	T: 1.01(<1.00, 1.03) CV: 1.01(0.99, 1.03) R: 1.01(0.96, 1.06)
Detroit, MI	1992-1994	Ito, 2003 (Reanalysis Lippmann <i>et al.</i> , 2000)	18	55	T: 1.01(0.99, 1.02) CV: 1.01(0.99, 1.03) R: 1.01(0.96, 1.06)

*: 平均 期間中平均濃度

T: 全死亡、CV: 心血管系疾患死亡、CP: 心肺疾患死亡、CH: 脳出血、R: 呼吸器疾患死亡、P: 肺炎、IH: 心筋梗塞
D: 糖尿病

5. 定量的評価において考慮すべき観点

5.1. 高感受性群に対する影響

汚染物質への曝露によって影響を受ける可能性が平均的な集団に比べてより高い集団を高感受性群と呼んでいる。感受性(susceptibility)は遺伝的素因のような先天的因子と年齢、ある種の疾患等の後天的因子によって生ずる。また、高濃度曝露を受けやすいことや社会経済的状态等も含めて脆弱性(vulnerability)という概念でとらえる場合もある。両者の意味を含めて高感受性群と呼ぶことも多い。

微小粒子状物質の長期曝露影響及び短期曝露影響に関する定量評価を行ううえで、高感受性群については、平均的な集団に比べてより低い曝露レベルでも影響を受ける可能性があるかという閾値に関わる観点と、同程度の曝露によってもより強く影響を受けるという曝露と影響の間の関連性の強さ(濃度-反応関係の傾きの大きさ)の観点の両者が重要である。

前者の閾値については、一般集団に比べて平均的には感受性の分布が低濃度領域に偏っていると期待されるものの、高感受性群の中においても感受性には大きなバラツキがあると考えられ、疫学知見に基づいて閾値の有無を判断することは一般集団の場合と同様に困難であ

る。

後者の関連性の強さに関してはいくつかの疫学知見がある。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。糖尿病患者はおそらく糖尿病に関連する循環器合併症のために、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。すなわち、同程度の曝露によって高感受性群においてより大きなリスク上昇がみられる場合がある。また、喘息患児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。病態と関連すると考えられる感受性の違いは、影響メカニズム解明の観点から多くの情報を与えるものである。長期曝露影響に関する研究では、微小粒子状物質以外のリスクファクターの有無やその分布の違いが微小粒子状物質への曝露による影響を修飾していることが示されている。例えば、米国における疫学知見では社会経済状態の低い集団におけるリスク比がより大きいことが示されている。

このように、高感受性群の健康影響にも慎重に配慮することが必要であり、疫学知見においてこれらの集団が一般集団と異なる健康リスクを示す場合があることが示されている。しかしながら、高感受性群においても閾値の有無を明らかにすることができない状況では、微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告において示されているように、高感受性者・脆弱者を対象とした疫学知見あるいは高感受性者・脆弱者が含まれる一般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影響が発現しうる濃度水準を見だし、これを出発点にすることによって、多くの高感受性者・脆弱者を保護する指針値を検討することができると考えられる。

5.2. 濃度－反応関係における不確実性

微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告で述べられているように、疫学知見の評価にあたっては種々の不確実性を考慮する必要がある。さらに、長期コホート研究に基づく濃度－反応関係の検討においては、個々の疫学知見における **exposure time window** と呼ばれる曝露時期や期間と健康影響出現の時間的關係に関する問題に留意する必要がある。

多くのコホート研究では、調査期間は数年から 20 年程度の期間にわたっており、その間の死亡や発症をエンドポイントとして、曝露濃度との関連性が検討されている。このような解析は、一般に曝露要因が時間的に変化しないことを仮定した Cox 比例ハザードモデルで解析されており、エンドポイント発現時点前のどの期間の曝露が最も関連性が大きいかという点についてはほとんど明らかとなっていない。米国 6 都市研究のオリジナル研究では、1974 年から 1989

年までの調査期間のうち、PM_{2.5}濃度の測定データが入手できた1979～1985年の平均値を解析に用いている。さらに、その拡張研究では調査期間の第1期(1979～1989年)と第2期(1990～1998年)について、曝露濃度としてそれぞれ1980～1985年の平均値、1990～1998年の平均値を用いて、死亡との関連性を検討した。Villeneuveらはオリジナル研究のデータをポワソン回帰モデルによってPM_{2.5}濃度の経年変化を考慮した解析を行い、異なる期間の平均濃度を用いた場合にも死亡リスクに大きな変動はなかったと報告している(Villeneuve *et al.*, 2002)。一方、Schwartzらは拡張研究のデータを用いて、曝露時期や期間と死亡リスクとの関係を解析し、PM_{2.5}への曝露による死亡リスクの大きさが死亡前2年間で変化すると報告している(Schwartz *et al.*, 2008)。

図 6.5.2.1.に示したように、米国におけるPM₁₀濃度は1990年代以降低下傾向にあり、PM_{2.5}濃度も近年わずかながら低下傾向にある。米国6都市研究の対象地域における経年変化をみても全般に低下傾向にあり、特に高濃度地域での低下が著しいことが示されている(図 5.2.2.)。日本においても、SPM濃度の低下傾向は認められており、PM_{2.5}濃度についても自動車排出ガス測定局や都市部の一般局では低下傾向がみられている(図 5.2.3.)。このような経年変化が地域間で大きく異なることがなければ、健康影響の定性的な評価において問題とはならない。

しかしながら、どの曝露時期・期間の曝露が最も健康影響と関連するかということが明確になっていない状況では、定量的評価においては疫学知見で採用されている曝露時期・期間による不確実性を考慮する必要がある。

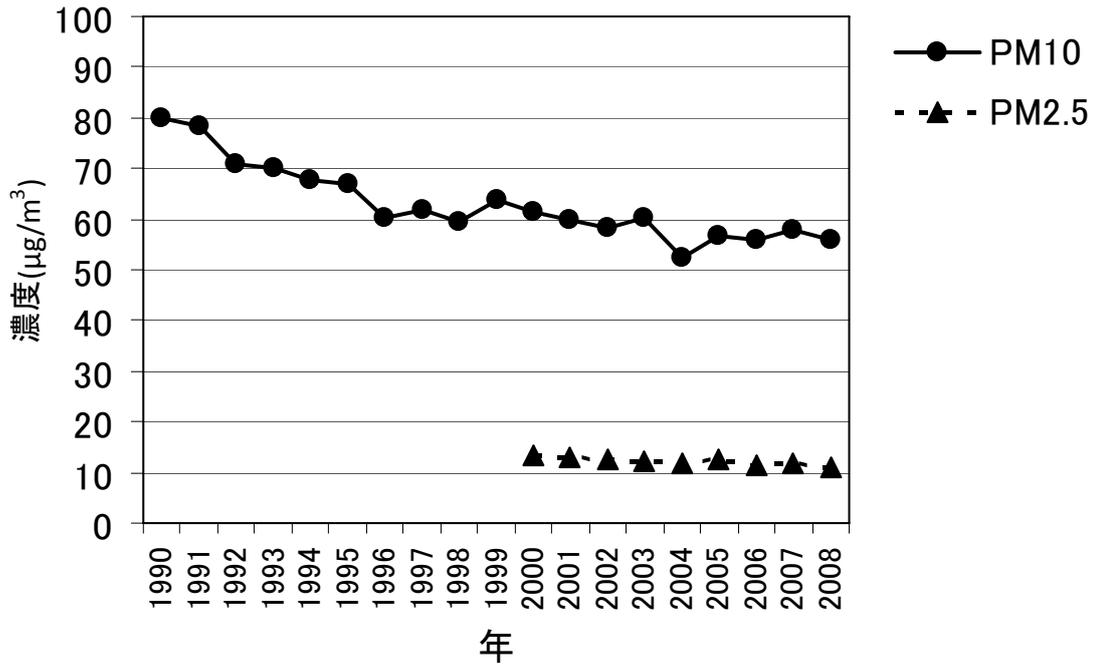


図 5.2.1. 米国の PM₁₀ と PM_{2.5} 濃度の経年変化 (全米測定局の平均値)

<<http://www.epa.gov/airtrends/pm.html>>

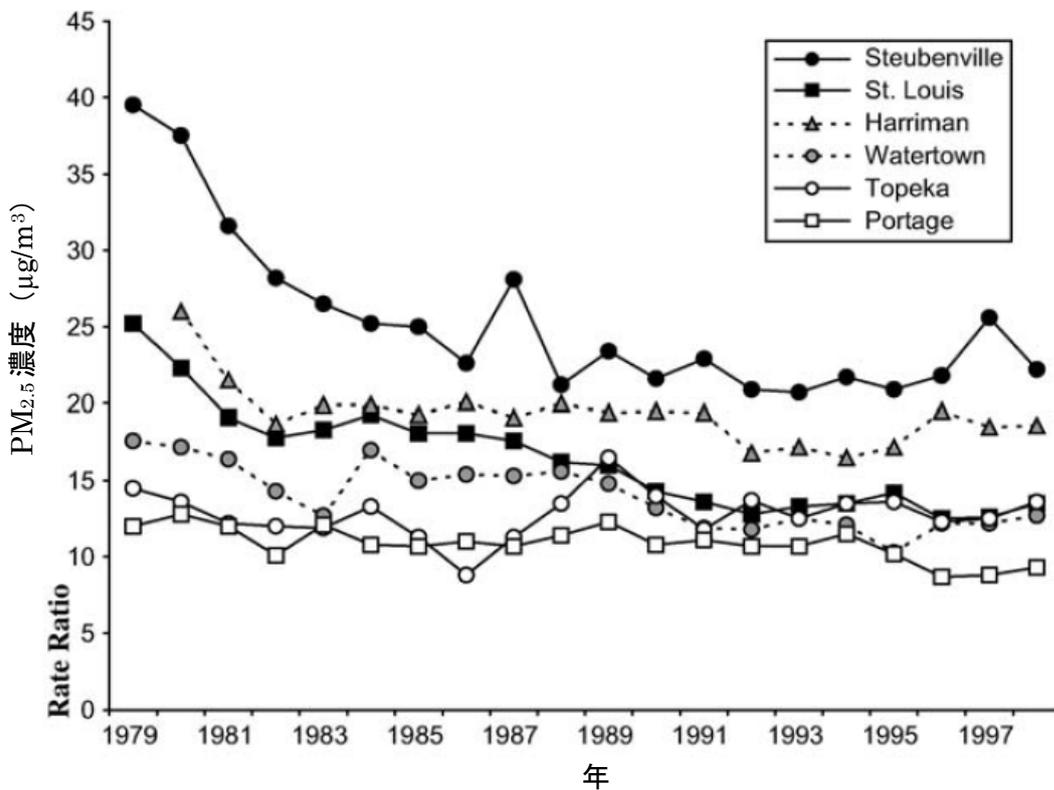


図 5.2.2. 米国 6 都市研究対象地域の PM_{2.5} 濃度平年変化

(Laden *et al.*, 2006cに基づく)

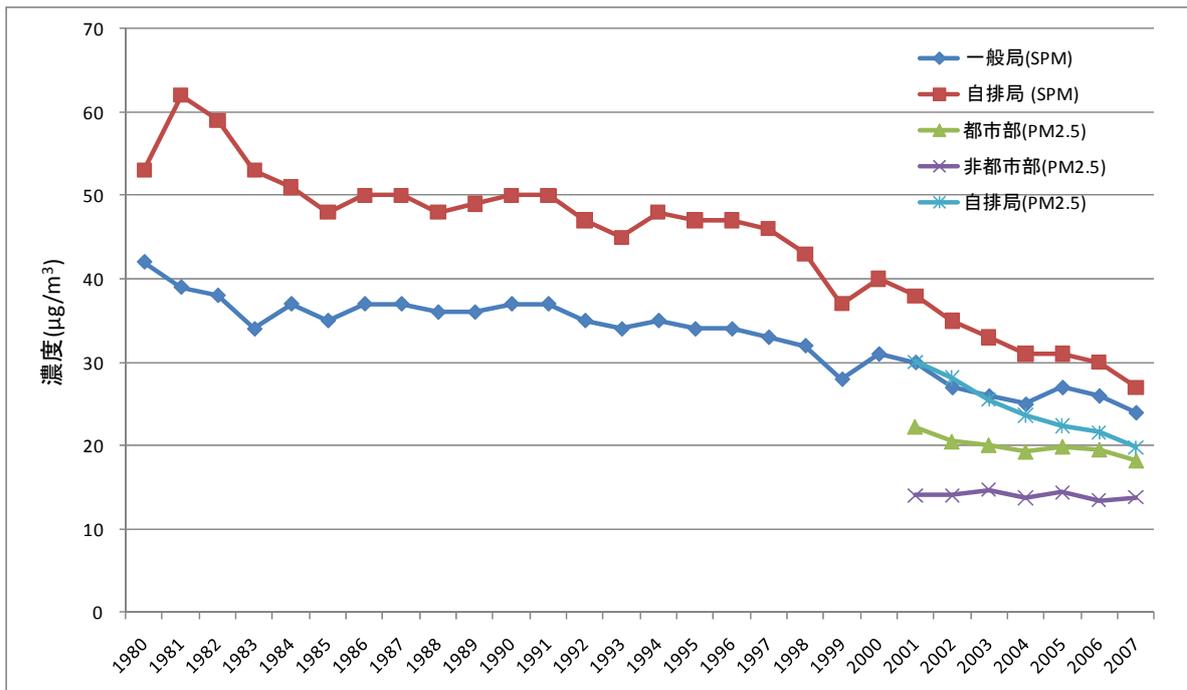


図 5.2.3.1. 日本の SPM と PM_{2.5} 濃度の経年変化 (SPM は全国の継続測定局の平均値)

5.3. その他の考慮すべき観点

定量的評価においては、疫学知見の持つ不確実性に関わるその他の観点についても考慮する必要がある。長期コホート研究における曝露評価に関わる問題はすでに述べたが、大気汚染の健康影響に関する疫学研究では、大気汚染物質への曝露に関わる測定誤差、すなわち曝露誤差の問題が重要である。最も大きな誤差要因は曝露が個人レベルではなく、集団代表値として大気測定局等で測定した大気汚染物質濃度を用いていることによるものである。

また、曝露誤差には微小粒子状物質の測定方法、推計方法の問題もある。粒子状物質が複雑な物理化学特性を持つ混合物であるために、成分組成の違いや湿度の影響等によって誤差や偏りをもたらす場合がある。これらの曝露誤差はリスク推定値の推定誤差を大きくし、統計学的有意性に影響している可能性があるが、曝露と健康影響の関連性の方向における大きな偏りとはなっていないと考えられる。

解析に用いた統計モデルが、リスク推計等の結果に影響を及ぼしうる。長期曝露影響については Cox 比例ハザードモデルが標準的な手法となっており、その他の統計モデルを用いた検討も行われているが、手法に依存して濃度－反応関係に関する推測が大幅に変わるような状況は稀であると考えられる。短期曝露影響に関する時系列的な解析については一般化加法モデル (GAM) が最もよく用いられてきた。その他にも一般化線形モデル (GLIM: Generalized Linear Model) を用いた解析結果も多い。このような時系列解析では交絡因子

として最も重要な気象因子の調整方法の影響を大きく受けることも明らかとなっており、リスク推定値の大きさの不確実性においては気象因子の作用は非常に大きいものと考えられる。しかしながら、ケースクロスオーバー法を用いた解析によっても、結果の一貫性が示されていることから、短期曝露影響に関する時系列解析においてもリスク推計結果が統計モデルに依存して大きく代わることはないと考えられる。

共存大気汚染物質に関する問題も、大気汚染物質の健康影響に関する疫学研究の結果を解釈する上で重大な不確実性をもたらす要因である。ガス状大気汚染物質と微小粒子状物質は、その発生や大気中の動態に関して関連性を持っている。一方、大気汚染物質の発生や大気中の動態には地域差があるため、共存大気汚染物質の影響の有無やその作用の大きさは地域によって異なる可能性がある。また、共存大気汚染物質も含む解析モデルにおいて、微小粒子状物質と共存大気汚染物質との相関が高く、いわゆる多重共線性がみられる場合や相互作用がみられる場合には、微小粒子状物質に関するリスク推定値に偏りが生ずる場合もある。共存汚染物質の影響との相互関係に関しては、粒子状物質が高濃度の地域においてNO₂をはじめとする様々なガス状大気汚染物質も高濃度に存在する 경우가多く、これらのガス状大気汚染物質との間にも各種健康影響指標との関連性を報告する疫学知見も多い。しかしながら、全体としてPM_{2.5}は単独あるいはガス状大気汚染物質ないし粗大粒子の共存効果によって、死亡やその他の健康影響指標と関連していると考えられる。

エンドポイント毎の健康影響の現れ方の相違に関しては、一般に重篤度のより低い健康影響は、重篤度の高い健康影響と比較して、より早期の、又は低濃度における変化として現れると想定される。すなわち、濃度－反応関係は重篤度の低い健康影響ほど低濃度側にシフトしていると考えられる。しかし、疫学研究において、常に軽度の健康影響が、重度の健康影響より早期に、又は低濃度で検出できるとは限らないことにも留意する必要がある。さらに、現状のような比較的low濃度領域での濃度－反応関係については、エンドポイント毎の健康影響の現れ方の相違をとらえることは困難である。これは、疫学研究の実施可能性やエンドポイントを評価する手法の精度等にも関連すると推察される。

6. 用量－効果関係を示す毒性学知見

中央環境審議会大気環境部会微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告において、微小粒子状物質の環境目標値の目安となる数値を検討するため、ヒト志願者や動物実験に関する毒性学の知見による用量－効果関係も考慮する必要があるとされている。

このため、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書(環境省, 2008)等、これまでレビュー

一を実施してきた毒性学知見を対象として、一般環境大気の濃縮粒子 (CAPs) を用いたヒト志願者実験及び動物実験を中心に、比較的 low 濃度 ($300\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下) において用量-効果関係がみられていると考えられる知見の抽出を行い、以下に紹介する。

これらの知見において、無毒性量を示す知見は確認できなかったが、低濃度領域においても呼吸器系や循環器系への影響に関する用量-効果関係がみられており、疫学知見に基づく用量-反応関係と整合した結果を示している。

6.1. ヒト志願者実験

比較的 low 濃度 ($300\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下) の CAPs 曝露による濃度依存性の呼吸器系及び全身への影響としては、健康志願者を用いた同一研究グループの急性曝露実験の成績が公表されている。Ghio *et al.* (2000)、Holgate *et al.* (2003)、Harder *et al.* (2001)、Huang *et al.* (2003) の研究では、38 人の健康な非喫煙者 (18~40 歳) を対象に、間欠的運動下 (分時換気量 $25\text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ 体表面積の負荷で 15 分の運動と 15 分の安静の繰り返し) で 2 時間、ノース・カロライナ州 Chapel Hill の環境大気を 6~10 倍に濃縮した CAPs [$\text{PM}_{2.5}$: $23.1\sim 311.1\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均濃度 $\pm\text{SE}$: $120.4\pm 14.1\mu\text{g}/\text{m}^3$)、MMAD: $0.65\mu\text{m}$] を低濃度群 ($47.5\pm 5.3\mu\text{g}/\text{m}^3$) 10 人、中濃度群 ($107.4\pm 9.3\mu\text{g}/\text{m}^3$) 10 人、高濃度群 ($206.7\pm 19.2\mu\text{g}/\text{m}^3$) では 10 人に、対照群としてろ過空気を 8 人に曝露した。曝露前と曝露直後に肺機能検査 (スパイロメトリーとプレスチモグラフィ)、曝露前と曝露 18 時間後に血液検査、及び曝露 18 時間後に気管支鏡検査が行われた。その結果、肺機能検査には CAPs 曝露による影響はみられなかった。しかし、CAPs 曝露後には気管支洗浄液及び気管支肺胞洗浄液中の好中球数が、軽度ではあるが濃度依存性に増加した (気管支洗浄液中の好中球分画: ろ過空気群 2.7%; 低濃度群 5.7%; 中濃度群 10.2%*; 高濃度群 8.4%、気管支肺胞洗浄液中の好中球分画: ろ過空気群 0.8%; 低濃度群 1.4%; 中濃度群 2.0%; 高濃度群 4.2%*, *; $P<0.05$) (図 6.1.1.、図 6.1.2.)。また、群間の濃度依存性は認められなかったが、CAPs 曝露後にはろ過空気曝露に比べて末梢血中のフィブリノーゲン濃度が軽度 ($38\sim 43\mu\text{g}/\text{dl}$) 増加した ($P=0.009$)。一方、気管支肺胞洗浄液中の炎症性サイトカイン (IL6、IL8 等) 濃度や気管支生検組織中の炎症細胞数及び末梢血中の白血球数には CAPs 曝露の影響はみられなかった。さらに、CAPs 中の水溶性成分量を測定したところ、気管支肺胞洗浄液中の好中球数増加は、硫酸塩/Fe/Se 濃度と、末梢血中のフィブリノーゲン量の増加は Cu/Zn/V 濃度と関連していた。

また、同一研究グループの Ghio *et al.* (2003) は、20 人の健康な非喫煙者 (18~40 歳) を対象に、間欠的運動下 (分時換気量 $25\text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ 体表面積の負荷で 15 分の運動と 15 分の

安静の繰り返し)で2時間、ろ過空気を5人に、Chapel Hill環境大気を6~10倍に濃縮したCAPs(PM_{2.5}: 15.0~357.6 µg/m³、平均濃度±SE: 120.5 ± 14.0 µg/m³)を15人に曝露した。曝露直前、直後及び24時間後に血液学的検査が行われた。その結果、CAPs曝露濃度と24時間後の末梢血中フィブリノーゲン増加量との間には正の相関関係がみられた(r=0.59、P=0.006)(図6.1.3.)。一方、CAPs曝露濃度と24時間後の末梢血中の白血球数及びLDH活性との間には負の相関関係がみられた。

以上の成績から、健常人に対する比較的low濃度のCAPsの急性曝露は、濃度依存性に軽度の肺の好中球性炎症を誘導することが示された。さらに、濃度依存性の有無については研究手法による差異があるが、末梢血中のフィブリノーゲン量を増加させることが示された。

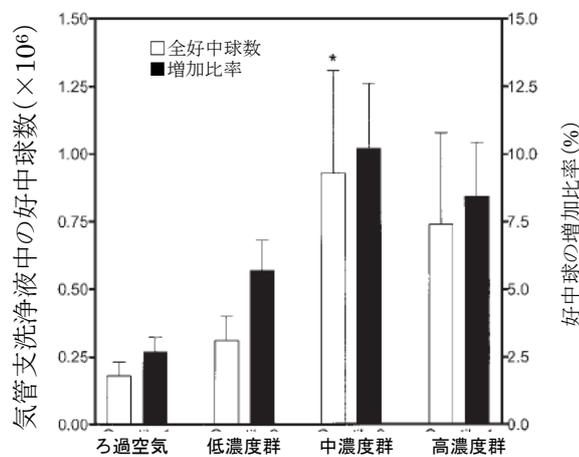


図6.1.1. 粒子状物質とろ過空気を曝露した後のBL中の好中球数の増加。好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分 (Ghio *et al.*, 2000に基づく)

した。

その結果、吸入曝露によって、末梢血中の白血球数、BALF中の総細胞数、好中球数、総タンパク質、LDH、IL-6が用量に依存し増加する結果が得られた。

Kobzik *et al.* (2001)は、OVA誘発性喘息モデルマウスを用いてCAPs(粒径0.15～2.5 μm)と0.3ppm O₃による複合的な急性曝露影響について検討した。曝露濃度は高用量(63.3～1,568.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)と低用量(1.6～133.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)の2種類であった(曝露群あたり5匹又は6匹)。7日齢及び14日齢にOVA感作後、21日齢より実験を開始した。OVA誘発性喘息モデル群及び対照群に対し、5時間/日で、3日間連続し、CAPs及びO₃又は清浄空気を吸入させた。その結果、CAPs単独曝露により、OVA誘発性喘息モデル及び対照群のいずれにおいても、1) CAPs濃度及び3日間の累積用量依存的なベースラインPenhの増加、2) 300～500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ CAPsとO₃の複合曝露によりCAPs濃度に依存したメサコリン誘導肺気流抵抗の上昇が認められた(気道反応性亢進)。また、CAPs構成成分の濃度-効果関係では対照群ではイオウの濃度及び3日間の累積用量とベースラインPenhの増加との相関が認められた。喘息モデルマウスではO₃との複合曝露によりAlSiの濃度及び3日間の累積用量とベースラインPenhの増加との相関が認められた。

参考文献

- Abbey, D.E., Burchette, R.J., Knutsen, S.F., McDonnell, W.F., Lebowitz, M.D. & Enright, P.L. (1998) Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 289-298.
- Abbey, D.E., Lebowitz, M.D., Mills, P.K., Petersen, F.F., Beeson, W.L. & Burchette, R.J. (1995a) 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.
- Abbey, D.E., Ostro, B.E., Petersen, F. & Burchette, R.J. (1995b) Chronic respiratory symptoms associated with estimated long-term ambient concentrations of fine particulates less than 2.5 microns in aerodynamic diameter (PM_{2.5}) and other air pollutants. *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 5, 137-159.
- Andersen, Z.J., Wahlin, P., Raaschou-Nielsen, O., Scheike, T. & Loft, S. (2007) Ambient particle source apportionment and daily hospital admissions among children and elderly in Copenhagen. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 625-636.
- Beelen, R., Hoek, G., van den Brandt, P.A., Goldbohm, R.A., Fischer, P., Schouten, L.J., Jerrett, M., Hughes, E., Armstrong, B. & Brunekreef, B. (2008) Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study). *Environmental Health Perspectives*, 116, 196-202.
- 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.
- Brauer, M., Hoek, G., Smit, H.A., de Jongste, J.C., Gerritsen, J., Postma, D.S., Kerkhof, M. & Brunekreef, B. (2007) Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *European Respiratory Journal*, 29, 879-888.
- 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. & 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., 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.
- California Environmental Protection Agency. (2002) Staff Report: Public Hearing to Consider Amendments to the Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter and Sulfates.
- Clyde, M.A. (1999) Bayesian Model Averaging and Model Search Strategies. In *Bayesian Statistics 6: proceedings of the Sixth Valencia International Meeting*, Bernardo, J.M., Berger, J.O., Dawid, A.P. & Smith, A.F.M. (eds) pp. 157-185. Oxford University Press: Oxford, UK.
- 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.
- Dockery, D.W., Cunningham, J., Damokosh, A.I., Neas, L.M., Spengler, J.D., Koutrakis, P., Ware, J.H., Raizenne, M. & Speizer, F.E. (1996) Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms. *Environmental Health Perspectives*, 104, 500-505.
- 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., 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. (2007) 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.
- Fairley, D. (1999) Daily mortality and air pollution in Santa Clara County, California: 1989-1996. *Environmental Health Perspectives*, 107, 637-641.
- 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.
- Gabrovska, Z., Friedman, L., Katz, H., Galai, N. & Richter, E.D. (2004) Respiratory complaints and medication use following cessation of exposure to construction dust and diesel truck emissions (Neve Yakov, Jerusalem). *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 17, 441-449.
- 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., Gilliland, G.F., Vora, H., Avol, E., Stram, D., McConnell, R., Thomas, D., Lurmann, F., Margolis, H.G., Rappaport, E.B., Berhane, K. & Peters, J.M. (2002) Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 76-84.
- 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.
- Ghio, A.J., Hall, A., Bassett, M.A., Cascio, W.E. & Devlin, R.B. (2003) Exposure to concentrated ambient air particles alters hematologic indices in humans. *Inhalation Toxicology*, 15, 1465-1478.
- Ghio, A.J., Kim, C. & Devlin, R.B. (2000) Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 981-988.
- 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., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Bonvalot, Y., Tamblyn, R., Singh, R. & Valois, M.F. (2001a) The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montreal, Quebec. 1. Nonaccidental mortality. *Environmental*

- Research, 86, 12-25.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Bonvalot, Y., Tamblin, R., Singh, R., Valois, M.F. & Vincent, R. (2001b) The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montreal, Quebec. 2. Cause-specific mortality. *Environmental Research*, 86, 26-36.
- 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.
- 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.
- 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.
- Karr, C., Lumley, T., Schreuder, A., Davis, R., Larson, T., Ritz, B. & Kaufman, J. (2007) Effects of subchronic and chronic exposure to ambient air pollutants on infant bronchiolitis. *American Journal of Epidemiology*, 165, 553-560.
- 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.
- Krewski, D., Burnett, R.T., Goldberg, M., Hoover, K., Siemiatycki, J., Abrahamowicz, M., Villeneuve, P.J. & White, W. (2005) Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, Part II: Sensitivity analysis. *Inhalation Toxicology*, 17, 343-353.
- 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. (2006a) Comments on the updated Harvard Six Cities study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 174, 722-724.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (2006b) 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.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (2006c) 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.
- Lippmann, M., Ito, K., Nádas, A. & Burnett, R.T. (2000) Association of particulate matter components with daily mortality and morbidity in urban populations. *Research Report / Health Effects Institute*, 5-72, discussion 73-82.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Koenig, J.Q. & Larson, T.V. (2000) Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environmental Health Perspectives*, 108, 347-353.
- 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.
- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., London, S.J., Vora, H., Avol, E., Gauderman, W.J.,

- Margolis, H.G., Lurmann, F., Thomas, D.C. & Peters, J.M. (1999) Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 107, 757-760.
- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., Molitor, J., Thomas, D., Lurmann, F., Avol, E., Gauderman, W.J. & Peters, J.M. (2003) Prospective Study of Air Pollution and Bronchitic Symptoms in Children with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168, 790-797.
- 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.
- 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.
- Naess, O., Nafstad, P., Aamodt, G., Claussen, B. & Rosland, P. (2007a) 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.
- Naess, O., Piro, F.N., Nafstad, P., Smith, G.D. & Leyland, A.H. (2007b) Air pollution, social deprivation, and mortality: a multilevel cohort study. *Epidemiology*, 18, 686-694.
- 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., 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. (2000) Coarse and fine particles and daily mortality in the Coachella Valley, California: a follow-up study. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 412-419.
- 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.
- Pekkanen, J., Timonen, K.L., Ruuskanen, J., Reponen, A. & Mirme, A. (1997) Effects of ultrafine and fine particles in urban air on peak expiratory flow among children with asthmatic symptoms. *Environmental Research*, 74, 24-33.
- 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., Dockery, D.W., Muller, J.E. & Mittleman, M.A. (2001) Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*, 103, 2810-2815.
- Peters, J.M. (2004) Epidemiologic investigation to identify chronic effects of ambient air pollutants in southern California.
- 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.
- 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.
- 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., Coull, B., Laden, F. & Ryan, L. (2008) The effect of dose and timing of dose on the association between airborne particles and survival. *Environmental Health Perspectives*, 116, 64-69.
- 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.
- Simpson, R., Williams, G., Petroeschevsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A., Neville, G. & Neller, A. (2005) 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.
- Thurston, G.D., Lippmann, M., Scott, M.B. & Fine, J.M. (1997) Summertime haze air pollution and children with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 654-660.
- U.S. Environmental Protection Agency. (2004) *Air Quality Criteria for Particulate Matter Volume II*.
- U.S. Environmental Protection Agency. (2005) *Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information*.
- Villeneuve, P.J., Goldberg, M.S., Krewski, D., Burnett, R.T. & Chen, Y. (2002) Fine particulate air pollution and all-cause mortality within the Harvard Six-Cities study: Variations in risk by period of exposure. *Annals of Epidemiology*, 12, 568-576.
- Yamazaki, S., Nitta, H., Ono, M., Green, J. & Fukuhara, S. (2007) Intracerebral haemorrhage associated with hourly concentration of ambient particulate matter: case-crossover analysis. *Occup Environ Med*, 64, 17-24.
- 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. (1997) 窒素酸化物等健康影響調査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. (2009) 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査報告書.