資料2

微小粒子状物質の健康影響に関する定量的評価

1. 定量的評価の考え方

微小粒子状物質の健康影響に関する定量的リスク評価の手法については、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において検討されたところであり、基本的にその考え方に沿って、具体的な評価を行った。

従来から環境基準が定められている二酸化硫黄や二酸化窒素等は、得られた科学的知見に基づき、各物質の人への影響の特性を考慮し、我が国における大気汚染の実態等を踏まえて、これらの物質による大気汚染が人の健康に好ましからざる影響を与えることのないように設定されてきた。具体的には、一般集団を対象とした疫学研究に基づく知見によって、その物質への曝露と健康影響との濃度－反応関係を把握するとともに、毒性学の知見による用量－効果関係も踏まえて総合的に判断し、一般集団の健康を適切に保護することを考慮して、人の健康を保護する上で維持されることが望ましい大気環境濃度として示された環境基準が定められている。一方、有害大気汚染物質の環境基準については、継続的に摂取される場合には人の健康を損なうおそれがあるものであることから、長期曝露による有害影響を将来にわたって未然に防止することが求められる。この物質の中には、閾値（その曝露量では影響が生じないとされる値）がある物質と閾値がない物質があり、これらの性質に応じた手法によって環境目標値を設定することとしている。閾値のある物質については、物質の有害性に関する各種の知見から人に対して影響を起こさない最大の量（最大無毒性量）を求め、更に不確実係数を考慮して環境基準の目安としている。また、閾値のない物質については、人の健康に影響を及ぼすおそれ（健康リスク）が十分低い場合は実質的に安全とみなすことができるとして、そのリスクレベルに対応する曝露量が環境基準の目安として用いられている。

このように、環境基準は、人の健康を保護する上で維持されることが望ましい基準として設定されるものであり、大気環境濃度が基準値を超過した場合でも、直ちに人の健康に影響が現れるものではない。

一方で、微小粒子状物質は様々な成分で構成されるとともに、地域によって大気環境中の粒子成分が変動することもあり、疫学知見に基づく評価において、集団における微小粒子状物質への短期曝露、長期曝露に対する影響に閾値の存在の有無を明らかにすることは難しい。このため、微小粒子状物質の濃度が低い環境下においてもいくらかのリスクがある可能性は否定できないが、他方、不確実性のために明確なリスクの定量的評価ができない濃度領域が存在する。また、我が国の人口集団における微小粒子状物質への曝露人口分布予測評価する

ための基礎的なデータが不足していることもリスクの定量的評価を困難にしている。そのため、閾値のない有害大気汚染物質において環境基準を検討する具体的な手法として採用されている、疫学知見に基づく濃度－反応関係から一定の濃度水準に伴うリスクの大きさ、あるいは一定のリスクレベルに対応する濃度水準を見いだすリスク削減予測に基づく影響度評価手法を本委員会では採用しなかった。

微小粒子状物質の健康影響の現れ方は、現下の大気環境において、個人の健康への作用として日常的に臨床の場で観察されるものではなく、比較的小さな相対リスクが幅広い地域において疫学的に観察されるものである。日本の都市地域において、主として 1960 年代から 70 年代にかけて経済成長とともに発生した二酸化硫黄や浮遊粒子状物質等の大気汚染によって慢性呼吸器疾患患者が増加する一般集団への健康被害を示したような健康影響の現れ方と比較すれば、現時点で利用可能な知見にみられる微小粒子状物質の健康影響は、疫学知見や解析手法の充実により、初めて検出可能となった現在の大気環境濃度での健康リスクの上昇を示すものである。これらのデータにおいて集団として観察される健康リスクの上昇は、集団を構成する個人の個別的な因果関係を推測できるものではないが、公衆衛生の観点から低減すべき健康リスクを示すものである。微小粒子状物質に係る環境基準を設定することによって、低濃度領域における健康リスクの低減が図られ、さらなる健康の保護が可能となる。

以上の考え方に基づいて、定量的評価の作業として、疫学知見に基づく濃度－反応関係から健康影響を生じることが確からしいとされる濃度水準を見いだし、微小粒子状物質の環境基準の設定に当たっての指針値の目安となる出発点にするとともに、併せて、用量－効果関係を示すと考えられる毒性学知見の抽出も行った。

一般集団の中には、大気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が存在すると考えられ、微小粒子状物質についても高感受性者が存在すると考えられる。また、この集団とは別に、高曝露を受けやすいことや社会経済的状態等も含めて脆弱性（vulnerability）という概念でとらえられる集団が存在すると考えられる。公衆衛生の観点からは、大気汚染物質の影響に対してより敏感であり、また、より大きな健康リスクを生じうると考えられる高感受性者や脆弱性を有する者（以下、「脆弱者」という。）の健康影響にも慎重に配慮することが必要である。微小粒子状物質の環境基準の指針値を設定するに当たって、閾値の有無を明らかにすることができない状況においても、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生じうる濃度水準を見いだし、これを出発点にすることによ

って、多くの高感受性者・脆弱者を保護する環境基準を検討することができると考えられる。

我が国において、二酸化窒素や二酸化硫黄等の環境基準が定められている物質については、物質ごとに科学的知見の評価において重視したエンドポイントは異なっている。二酸化硫黄や浮遊粒子状物質では、慢性気管支炎あるいは閉塞性肺疾患の有症率の増加等の呼吸器症状に関する科学的知見に着目するとともに、死亡数の増加に関する科学的知見も含めて考察されている。光化学オキシダントについては、眼及び呼吸器の刺激症状をはじめとする短期曝露の影響に関する科学的知見に着目して考察されている。二酸化窒素では、呼吸器症状や機能変化の疫学知見や動物実験やヒト志願者に関する呼吸器の反応に関する知見を基に、「観察された影響の可逆性が明らかでないか、あるいは生体の恒常性の保持の破綻、疾病への発展について明らかでない段階」と定義される「健康状態からの偏り」にも留意して考察されている。

微小粒子状物質の健康影響については、これまで国内外での種々のエンドポイントとの関連性に関する疫学知見や毒性学知見が取り上げられてきた。定量的評価においても影響メカニズムも含めた総合的かつ包括的な評価に基づき、様々な重篤度の健康影響の中から、考慮するエンドポイントを選択するべきであると考える。疫学知見の定量的評価の過程において、考慮すべきエンドポイントが複数存在しうる場合には、それぞれについて、微小粒子状物質への濃度－反応関係を推定して、影響が確からしい濃度水準を示し、環境基準の目安となる数値を見出すことが適当である。特定のエンドポイントを重視する場合においても、他のエンドポイントに関する影響が確からしい濃度水準を参考情報として活用することも考えられる。

なお、より重篤度の低い健康影響は、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。しかし、疫学研究において、常に重篤度の低い健康影響が、重篤度の高い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。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。

2. 定量的評価に関する疫学知見の抽出の考え方

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示された考え方に基づき、長期曝露影響及び短期曝露影響について以下の点に留意して疫学知見の抽出を行った。

長期曝露影響の疫学知見の抽出については、

- 前向きコホート研究による疫学知見を優先することが適当。

- 特に、より広い曝露濃度範囲が観察され、高感受性者を含む一般集団を対象として実施された研究を重視。
- 具体的な疫学知見の選定に当たっては、以下の事項を考慮して、長期曝露影響について広範囲なエンドポイントに関するより質の高い疫学知見を評価対象にする。
  - ・ 十分な対象数と適切な対象地域・集団の選定
  - ・ 適切な大気汚染物質の測定、空間的・時間的な変動を反映する曝露評価
  - ・ 信頼できるエンドポイントの測定及び評価
  - ・ 交絡因子の調整等適切な解析手法
- 曝露評価上の誤差、偏りについても考慮する。

これらの考え方と併せて、曝露評価に関する要件を以下のとおり具体化したうえで、作業会合において疫学知見の抽出を行った。

- 調査期間（観察期間）全体の長さのうちの相当期間のデータがあること。
- 実測値の場合には、測定方法が明示されていること、及び測定局と対象者居住地域との距離等の空間代表性に関する情報が示されていること。
- 推計値による場合には、$PM_{2.5}$ 実測値との相関性等、その妥当性に関する検討が十分に示されていること。

短期曝露影響に関する疫学知見の抽出については、

- 同一の研究デザインで行われた複数都市研究に基づく知見を優先する。単一都市研究の知見も定量的評価において重要なものは評価対象とする。
- 具体的な疫学知見の選定に当たっては、以下の事項を考慮して、短期曝露影響について広範囲なエンドポイントに関する、より質の高い疫学知見を評価対象にする。
  - ・ 十分な対象数と適切な対象地域・集団の選定
  - ・ 適切な大気汚染物質の測定、空間的・時間的な変動を反映する曝露評価
  - ・ 信頼できるエンドポイントの測定及び評価
  - ・ 交絡因子の調整等適切な解析手法
- 曝露評価上の誤差、偏りについても考慮する。

これらの考え方と併せて、曝露評価に関する要件を以下のように具体化したうえで、疫学知見の抽出を行った。

未定稿

- 調査期間（観察期間）の全体の長さのうち、日単位等の平均化時間に対応した十分な数の濃度データがあること。
- 濃度が実測値の場合には、測定方法が明示されていること、及び測定局と対象者居住地域との距離等の空間代表性に関する情報が示されていること。
- 濃度が推計値による場合には、$PM_{2.5}$ 実測値との相関性等、その妥当性に関する検討が十分に示されていること。

3. 定量的評価に資する長期曝露影響に関する疫学知見

疫学研究では、大気汚染物質の健康影響の大きさを示す場合に、大気汚染物質の単位濃度あたりのリスク比という表現をしばしば用いている。この表現では、検討する大気汚染物質の濃度－反応関係に閾値が存在しないことを暗黙に前提としているが、微小粒子状物質の場合は閾値の有無については判断できないとの前提に立って定量的リスク評価を行う必要がある。

濃度－反応関係の傾き（リスク比の大きさ）と濃度範囲に関する情報はほとんど全ての疫学知見において示されているが、濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている知見、若しくは統計学的な信頼区間を示した知見は限られている。一方、濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている場合であっても、疫学知見抽出の条件に完全には合致しないために、参考情報に留まるものもある。

そこで、以下の検討では、先に示した疫学知見の抽出にあたっての留意点を考慮した上で、死亡と死亡以外のエンドポイントに分けて、①濃度－反応関係の傾き（リスク比の大きさ）と濃度範囲に関する情報を持つ疫学知見についてはサマリー図として示し、②濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている疫学知見について、その濃度－反応関係の形状に関する図を示して、それぞれの知見の内容を示した。

3.1. 死亡をエンドポイントとした知見

3.1.1. 疫学研究対象地域の$PM_{2.5}$濃度の平均値及び濃度範囲

死亡をエンドポイントとしたコホート研究について、全死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡に分けて整理を行った。なお、ここで心肺疾患死亡として示しているのは、循環器疾患死亡と呼吸器疾患死亡を合わせたものである。また、一部、循環器疾患死亡と呼吸器疾患死亡とを区別している報告については図中に記載した。

これらの研究における対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度範囲の中心（若しくは平均値）に対するリスク比（$PM_{2.5}$ 濃度 10μg/m^3 あたり）とその 95%信頼区間（下限、上限）及び対象地域の $PM_{2.5}$ 濃

度範囲及び濃度範囲の中心(若しくは平均値)を図 3.1.1.1～3.1.1.3 に示した。

なお、調査期間中の異なる期間の平均濃度等複数の $PM_{2.5}$ に関する曝露量が示されている場合には、最も長い期間の平均濃度を示した。また、$PM_{2.5}$ 濃度が推計によるものである場合には推計濃度である旨を明示した。

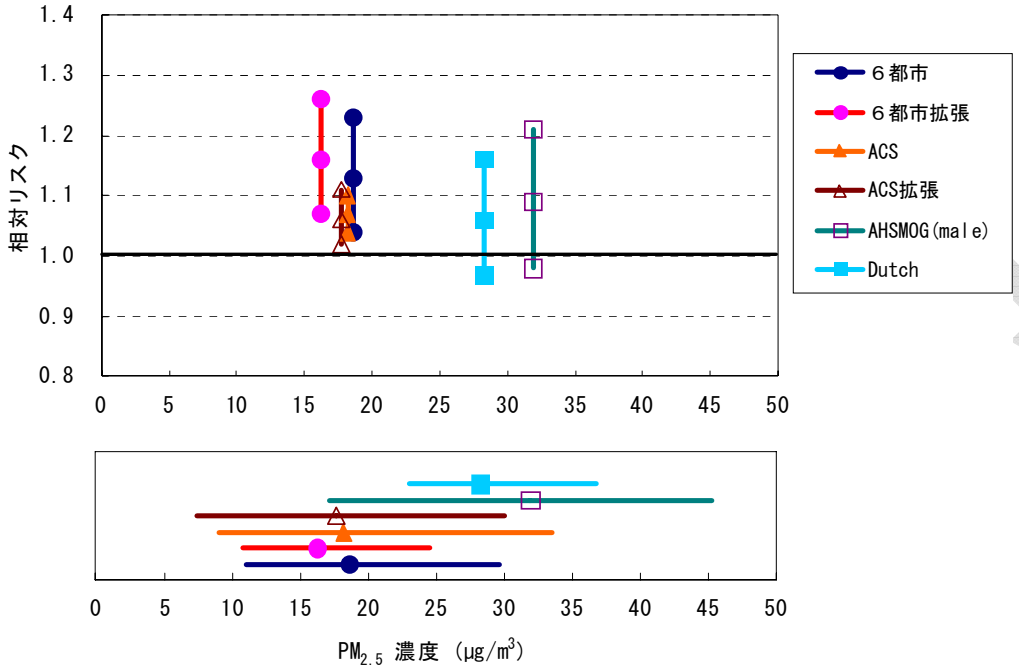


図 3.1.1.1.　全死亡に関する疫学知見のまとめ（上図：研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度範囲の中心（若しくは平均値）に対するリスク比（$PM_{2.5}$ 濃度 10μg/m³ あたり）とその 95%信頼区間、下図：研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度範囲とその中心（若しくは平均値））

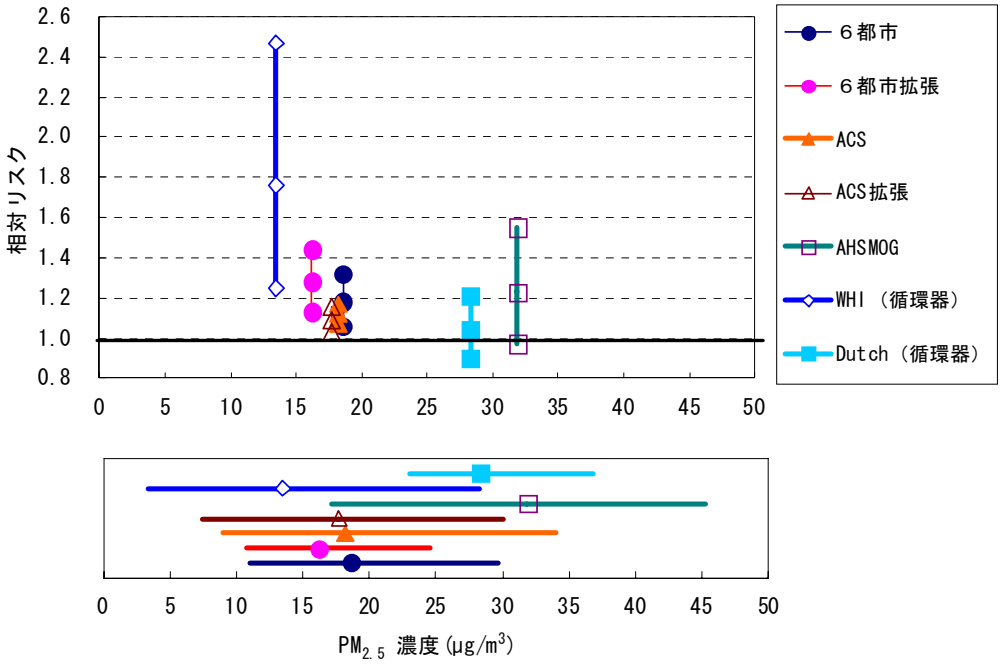


図 3.1.1.2.　心肺疾患死亡に関する疫学知見のまとめ （上図：研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度範囲の中心（若しくは平均値）に対するリスク比（$PM_{2.5}$ 濃度 10μg/m³ あたり）とその 95%信頼区間、下図：研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度範囲とその中心（若しくは平均値））

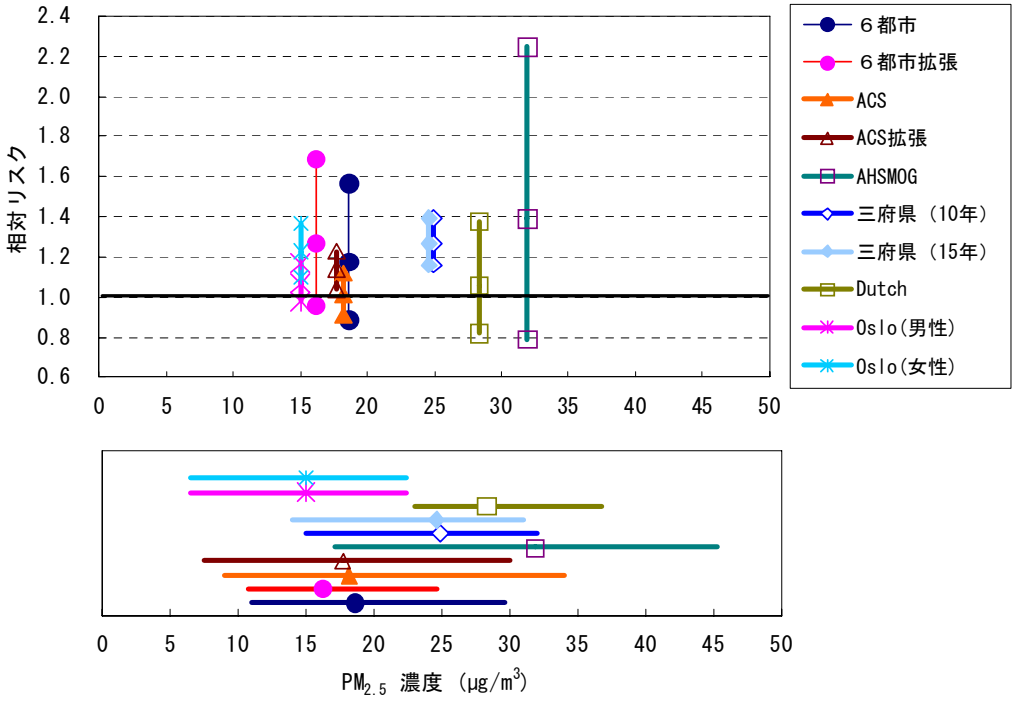


図 3.1.1.3.　肺がん死亡に関する疫学知見のまとめ （上図：研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度範囲の中心（若しくは平均値）に対するリスク比（$PM_{2.5}$ 濃度 10μg/m³ あたり）とその 95%信頼区間、下図：研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度範囲とその中心（若しくは平均値））

米国 6 都市研究では、オリジナル研究の追跡期間は 1991 年までの 16 年以上であり、全死因、心肺疾患死亡、肺がん死亡、心肺疾患・肺がん以外の死亡と大気汚染物質への長期曝露との関連が調べられている。$PM_{2.5}$をはじめとする大気汚染物質は各都市内に設置された大気測定局で測定された。$PM_{2.5}$濃度については 1979 年から 1985 年の年平均値が解析に用いられた(Dockery *et al.*, 1993)。拡張研究ではオリジナル研究の追跡期間を 1998 年まで延長し、対象都市で大気汚染が改善していることから、オリジナル研究の 6 都市研究に相当する 1980 年から 1989 年期間(第 1 期)とそれ以降の 1990 年から 1998 年(第 2 期)に分けて$PM_{2.5}$濃度と死亡との関連を評価している。6 都市拡張研究では、各都市における大気測定が終了になったため、1985～1998 年の $PM_{2.5}$ 濃度については、各都市周辺の大気測定局の PM_{10} 濃度及び湿度、視程から推定している(Laden *et al.*, 2006b)。オリジナル研究における全期間の 6 都市全体の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 18.0μg/m^3 であり、濃度範囲は 11.0～29.6μg/m^3 であった。米国6都市拡張研究の第 1 期では、6 都市全体の $PM_{2.5}$ 平均濃度(1980～1985 年)は 18.1μg/m^3 であり、濃度範囲は 11.4～29.0μg/m^3 であった、第 2 期では 6 都市全体の $PM_{2.5}$ 平均濃度(1990～1998 年)は 14.8μg/m^3 であり、濃度範囲は 10.2～22.0μg/m^3 であった。また、全期間の 6 都市全体の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 16.2μg/m^3 であり、濃度範囲は 10.8～24.6μg/m^3 であった(Laden *et al.*, 2006a)。

ACS(American Cancer Society)研究は、米国で実施された前向きコホート研究である。ACS 研究については、オリジナル研究(Pope *et al.*, 1995)、再解析(Krewski *et al.*, 2000、Krewski *et al.*, 2005)、拡張研究(Pope *et al.*, 2002)が実施されている。オリジナル研究では$PM_{2.5}$濃度と死亡との関連を調べるために50都市の対象者について解析された。対象者居住地の ZIP コードに基づいて、対象者を各都市域に割り当てている。各都市の $PM_{2.5}$ 濃度は EPA の測定局の測定結果に基づいて計算された 1979 年から 1983 年の年間中央値の平均値を用いている。ACS 拡張研究では、オリジナル研究の追跡期間を 1998 年まで延長し、大気測定データを追加(ガス状共存汚染物質 4 物質、$PM_{2.5}$ 等)した結果を報告している。$PM_{2.5}$ 濃度は 1979～1983 年のデータに加えて、1999～2000 年のデータを EPA の大気情報収集データベースから得ている。各期間の濃度を用いたものと全期間を平均した濃度のそれぞれについて示している。オリジナル研究では、全体の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 18.2μg/m^3 であり、濃度範囲は 9.0～33.5μg/m^3 であった。また、オリジナル研究の再解析では算術平均によって算出した結果が示されており、全体の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 20.0μg/m^3 であり、濃度範囲は 10～38μg/m^3 であった。ACS 拡張研究では、$PM_{2.5}$ 平均濃度は 1979～1983 年(61 地域)では

21.1μg/m^{3}であり、濃度範囲は9～34μg/m^{3}で、1999～2000年（116地域）では14.0μg/m^{3}であり、濃度範囲は5～20μg/m^{3}で、全体の平均（51地域）では$PM_{2.5}$平均濃度は17.7μg/m^{3}であり、濃度範囲は7.5～30μg/m^{3}であった。

AHSMOG研究は、空港で観測した視程から推定された$PM_{2.5}$濃度（1973～1977年）と15年間追跡した男性の死亡との関連性を報告している(McDonnell *et al.*, 2000)。AHSMOG研究では、推計$PM_{2.5}$平均濃度は31.9μg/m^{3}であり、濃度範囲は17.2～45.2μg/m^{3}であった。

WHI(Women's Health Initiative Observational Study)研究は、米国の心血管疾患の既往歴の無い50～79歳の閉経後女性コホート65,893人のデータを用いて、$PM_{2.5}$への曝露と心血管疾患の死亡及び発症との関連性を検討した(Miller *et al.*, 2007)。WHI研究は1994～1998年に参加者を登録して、平均約6年間の追跡を行った。居住地のZIPコードごとの地域から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。解析には2000年の年平均値を用いている。対象地域の$PM_{2.5}$平均濃度は13.5μg/m^3、濃度範囲は3.4～28.3μg/m^{3}あった。

三府県コホート研究では、調査期間10年（1984～1993年）の調査対象6地区のSPM平均濃度は35.5μg/m^3、濃度範囲は22～45μg/m^{3}であり、$PM_{2.5}$/SPMの比を0.7として推計された$PM_{2.5}$平均濃度は24.9μg/m^3、濃度範囲は15～32μg/m^{3}であった。調査期間15年（1984～1998年）の6地区のSPM平均濃度は35.2μg/m^3、濃度範囲は21～44μg/m^{3}であり、$PM_{2.5}$/SPMの比を0.7として推計された$PM_{2.5}$平均濃度は24.6μg/m^3、濃度範囲は14～31μg/m^{3}であった。$PM_{2.5}$/SPMの比は概ね0.6～0.8にあることから、$PM_{2.5}$濃度推計においても±5μg/m^{3}程度の誤差を考慮する必要があると考えられた(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)。

オランダのNLCS-AIR研究（Dutch研究）は、55歳から69歳の男女約12万人を対象として1986年に開始され、10年間の追跡結果が報告されている(Beelen *et al.*, 2008)。$PM_{2.5}$濃度はPM_{10}濃度との比に基づいて推定された。推定$PM_{2.5}$平均濃度（1992～1996年）は28.3μg/m^{3}であり、濃度範囲は23.0～36.8μg/m^{3}であった。

ノルウェーのオスロ研究は、1992年に51～90歳の約14万人を対象として、1992～98年の死亡と大気汚染との関連性について調べた。$PM_{2.5}$濃度は排出量と気象データに基づく拡散モデルから推計された(Naess *et al.*, 2007a; Naess *et al.*, 2007b)。推定$PM_{2.5}$平均濃度（1992～95年）は14.2μg/m^3、濃度範囲は7～22μg/m^{3}であった。

3.1.2.濃度－反応関係に関する情報

3.1.2.1. 米国6都市研究関係

米国 6 都市研究では、$PM_{2.5}$ 濃度が異なる都市が 6 都市のみであるため、$PM_{2.5}$ 濃度が最も低かった Portage を参照都市として、他の都市の死亡率の比が Portage に比べて何倍かを推定し、死亡率の比と $PM_{2.5}$ 濃度を図に示して視覚的に評価する方法と、各都市の $PM_{2.5}$ 濃度を直接 Cox の比例ハザード回帰モデルに含め、$PM_{2.5}$ の単位濃度あたりの死亡率の比を推定する方法を用いている。図 3.1.2.1 はオリジナル研究で示された図を基に、信頼区間を加えたものである。図 3.1.2.2 は同様に、拡張された全期間の平均濃度と死亡率比と信頼区間を示した。図 3.1.2.3 は拡張研究で示されている調査の前期と後期それぞれの $PM_{2.5}$ 平均濃度と死亡率比の散布図である。

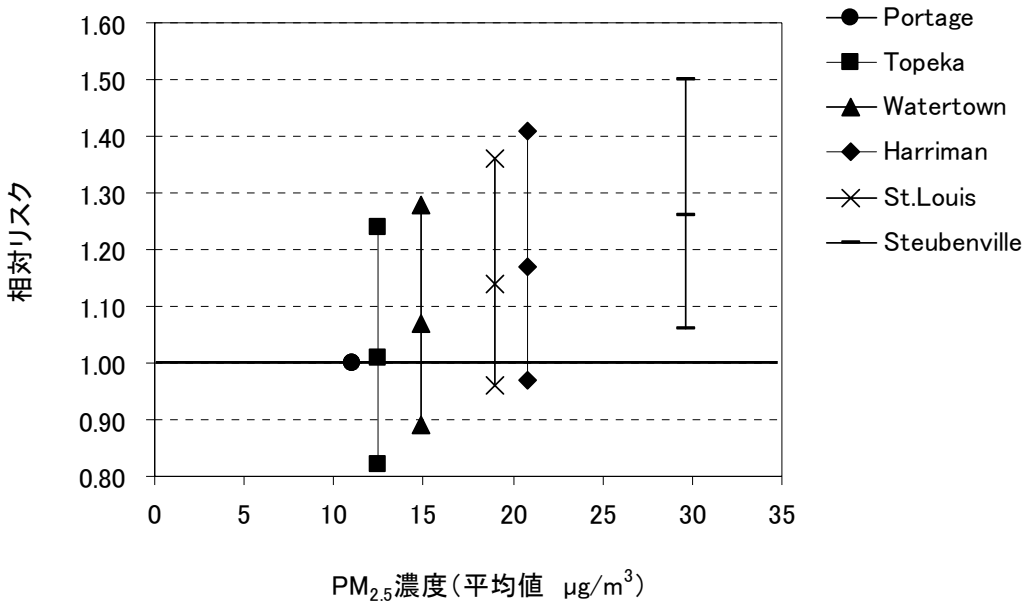


図 3.1.2.1. 都市ごとの平均濃度と死亡率比及び 95%信頼区間の散布図 － オリジナル研究（追跡期間 1974～1991 年）

（Dockery *et al.*, 1993に基づき作成）

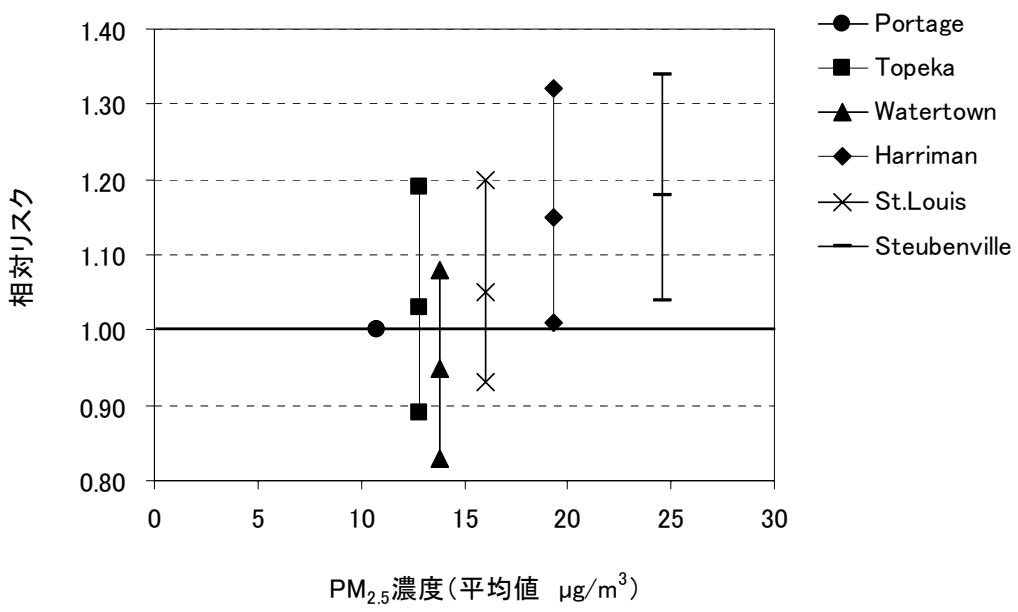


図 3.1.2.2.　都市ごとの平均濃度と死亡率比及び 95%信頼区間の散布図　－　拡張研究（追跡期間 1974～1998 年）

（Laden et al., 2006a; Laden et al., 2006bに基づき作成）

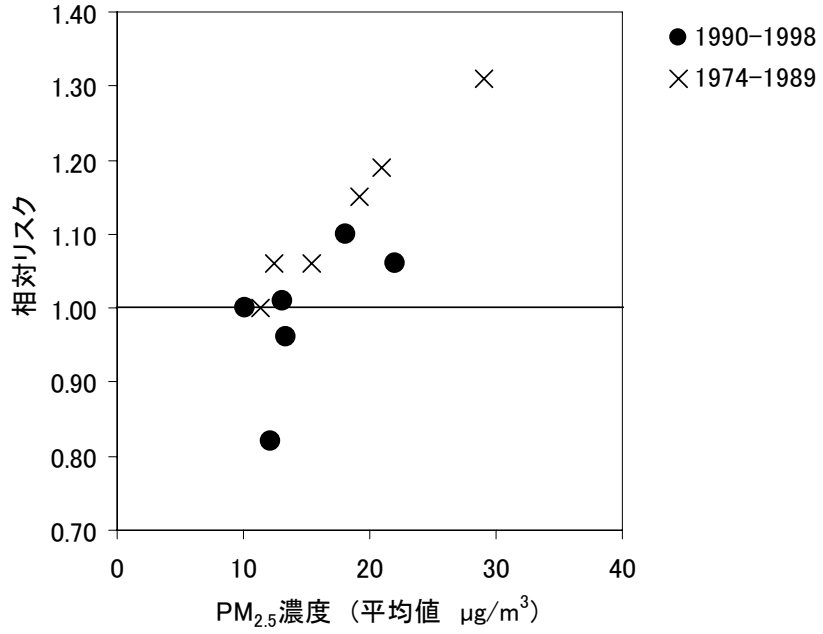


図 3.1.2.3.　都市ごとの平均濃度と死亡率比の散布図　－　第 1 期（1974-1989 年）、第 2 期（1990-1998 年）別

（Laden *et al.*, 2006bに基づき作成）

これらの検討から、米国6都市研究では、濃度が低くリスクの上昇がみられない都市の濃度は 11～13μg/m^3 であり、15μg/m^3 を超える都市で有意差はないが、全死亡リスクが上昇していると推測された。

米国6都市拡張研究では、全期間の平均濃度としてみた場合には、濃度が低く、全死亡リスクの上昇がみられない都市の濃度は 11～14μg/m^3 であり、20μg/m^3 を超える都市で全死亡リスクの有意な上昇がみられた。

3.1.2.2. ACS研究

Krewski らの再解析報告書(Krewski *et al.*, 2000)では、それぞれの都市域における調整済み相対リスク推定値(全体の平均濃度に近い都市の濃度を基準とした)と $PM_{2.5}$ 濃度の散布図(左図)と平滑化を行って濃度－反応関係とその信頼区間を示した図(右図)が示されている(図 3.1.2.4.)。

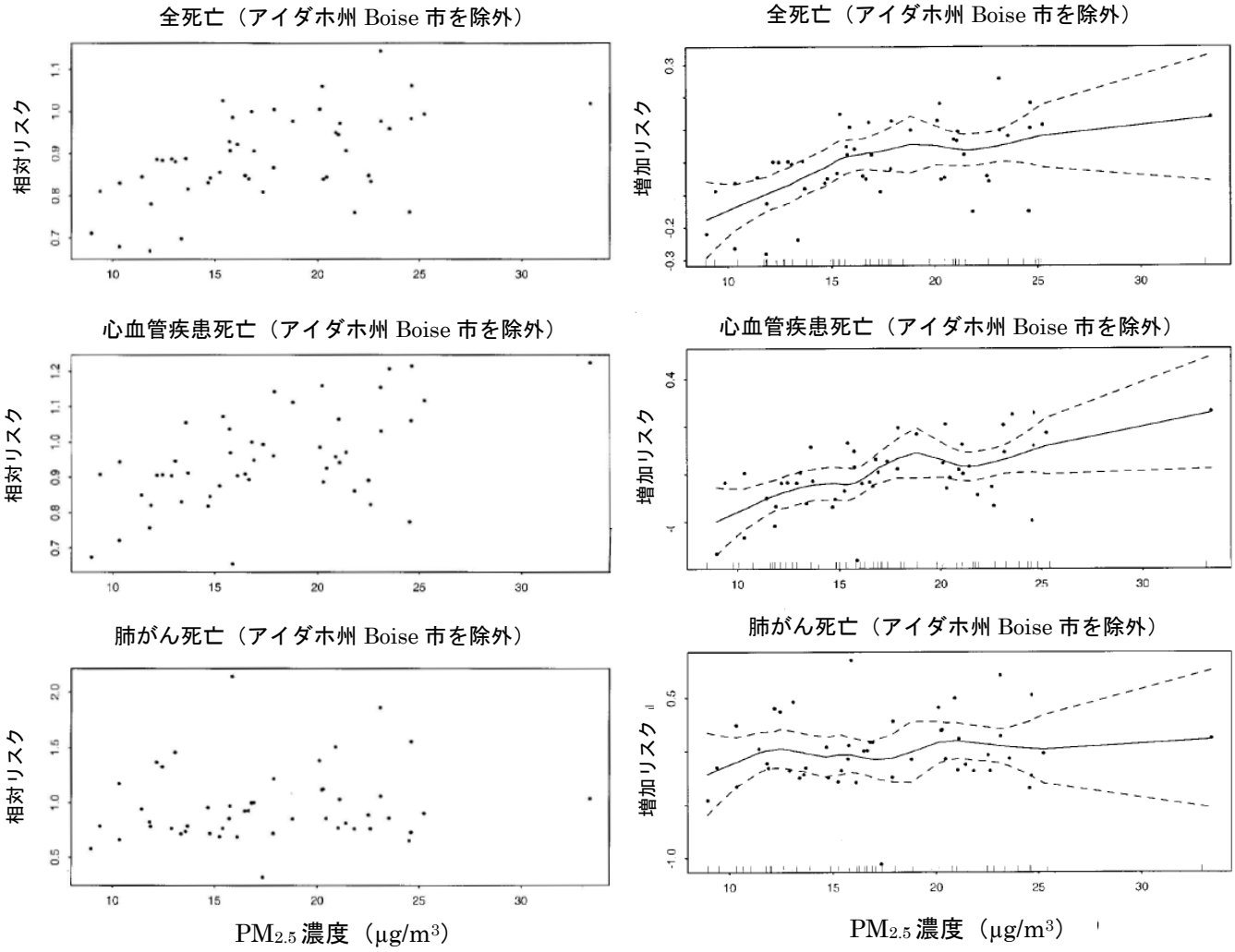


図 3.1.2.4.　全死亡・心肺疾患死亡・肺がん死亡の相対リスクと $PM_{2.5}$ 濃度の散布図及び平滑化された濃度－反応関係（平均線と 95%信頼区間を示す。）
（Krewski *et al.*, 2000に基づく）

ACS 拡張研究においては、一般化加法モデル(GAM：Generalized Additive Model)によるスムージング(図 3.1.2.5)によって、$PM_{2.5}$ 濃度と全死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡及びそ

の他の死因との関係を示すそれぞれの濃度－反応関係とその信頼区間が推定されている。この図では横軸上に各都市域に割り当てられた $PM_{2.5}$ 濃度の分布密度を表す線が表現されている。

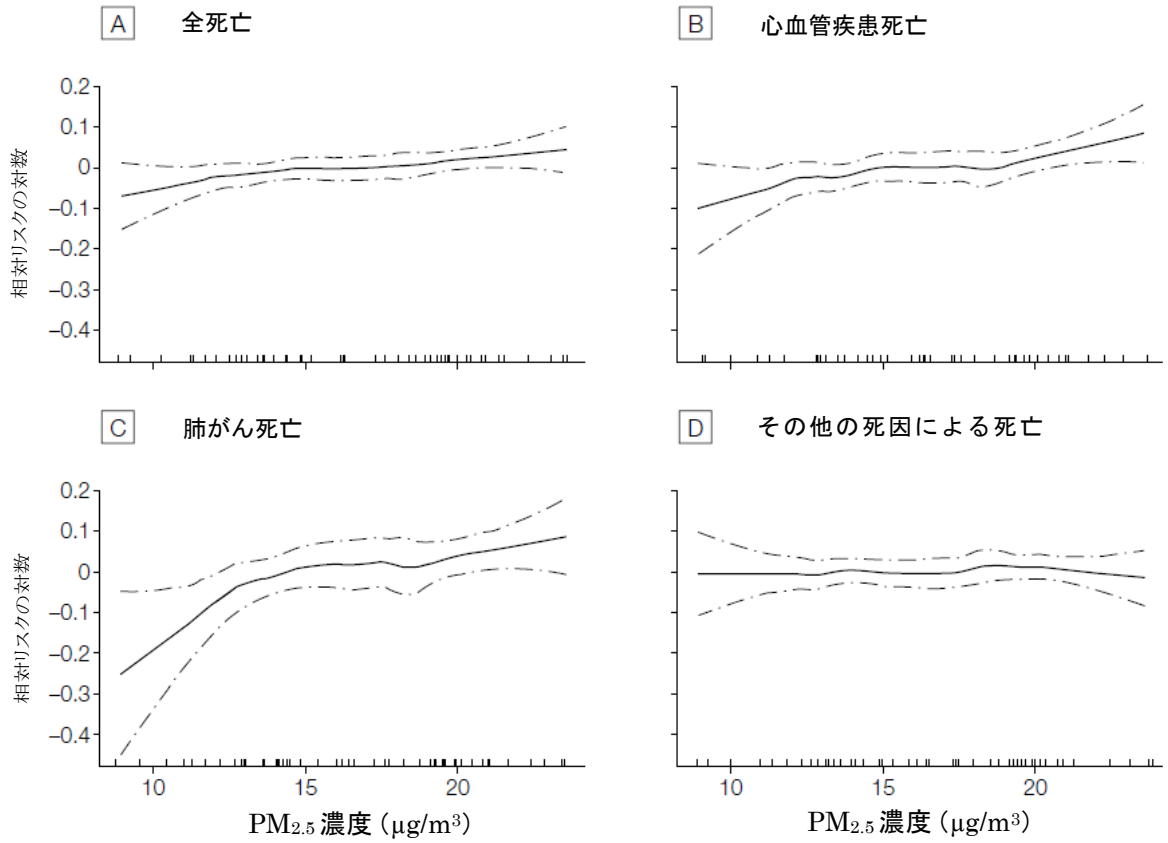


図 3.1.2.5. $PM_{2.5}$ 濃度に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクの対数を示す平滑化された濃度－反応関数（平均線と 95%信頼区間を示す。）

（Pope *et al.*, 2002に基づく）

ACS 拡張研究では、12～13μg/m³ を下回る領域では濃度－反応関数の信頼区間の幅が広がることが示されていた。しかしながら、低濃度領域における信頼区間の幅の広がりは、低濃度領域における対象地区数にも依存するものであり、濃度－反応関係の統計学的信頼性のみを反映するものではない。

3.1.2.3. WHI研究

WHI 研究では、心血管疾患による死亡について、$PM_{2.5}$ 濃度が 11μg/m³ のレベルを参照水準として、ハザード比と $PM_{2.5}$ 濃度の関係を示している（図 3.1.2.6）。

WHI 研究では、対象地域の測定局の平均濃度が 15μg/m³ を下回っており、それを下回る濃度領域においても濃度－反応関係をみられることが示唆されている。しかしながら、 この研

究対象集団における心血管疾患死亡率は日本における一般集団とは大きく異なっており、リスクファクターの分布も異なっている。また、曝露濃度として 2000 年の $PM_{2.5}$ 濃度のみを用いていることから、曝露濃度に関する不確実性が大きいと考えられる。

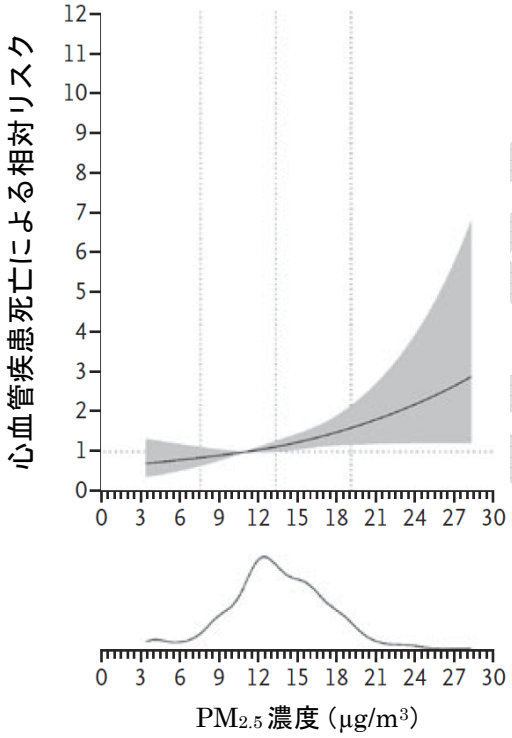


図 3.1.2.6.　$PM_{2.5}$ 濃度と心血管疾患死亡との関係
(Miller *et al.*, 2007に基づく)

3.1.2.4. 三府県コホート研究

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 の比例ハザード回帰モデルを用いてハザード比として求めた結果では、全死亡では男性、女性ともに $PM_{2.5}$ 濃度単位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 $PM_{2.5}$ 濃度との間に有意な正の関連があった。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、$PM_{2.5}$ 濃度との間に正の関連は見られなかった。図 3.1.2.7.に男女計 10 年追跡結果、図 3.1.2.8.に男女別 10 年追跡結果、図 3.1.2.9.に男女計 15 年追跡結果、図 3.1.2.10.に男女別 15 年追跡結果をそれぞれ示した。なお、図では、米国 6 都市調査等における結果にあわせて、$PM_{2.5}$ 濃度をいずれも調査期間中の平均濃度として示した。

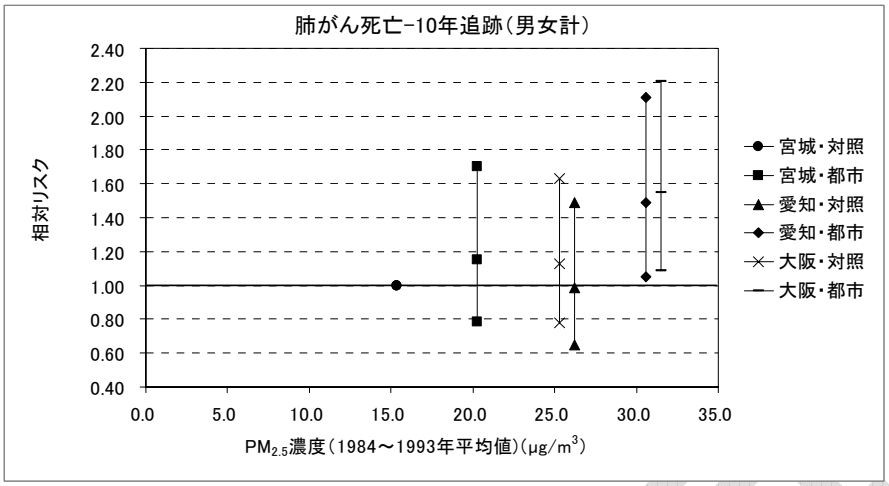
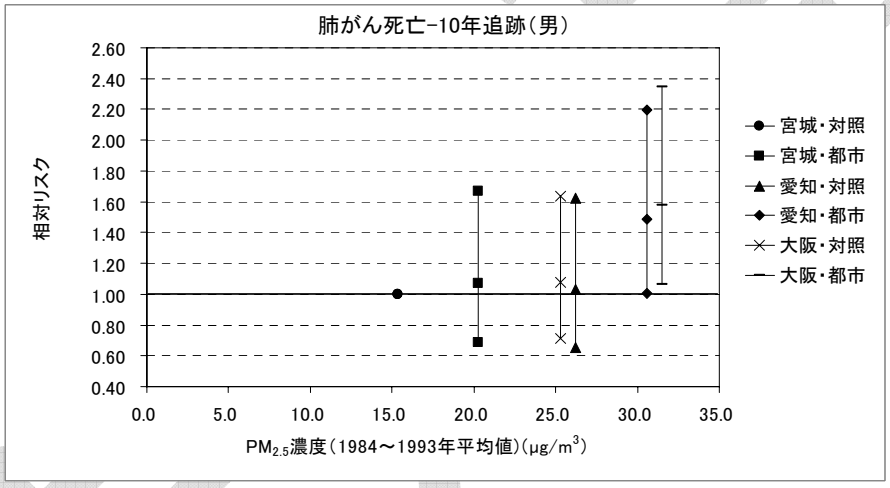


図 3.1.2.7.　地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図（10 年追跡、男女計）
（大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会，2009に基づき作成）



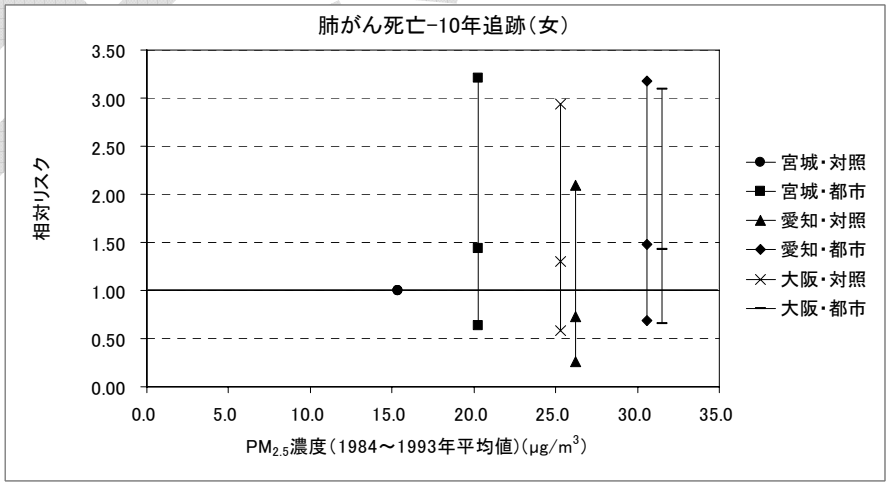


図 3.1.2.8.　地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図（10 年追跡、男女別）
（大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会，2009に基づき作成）

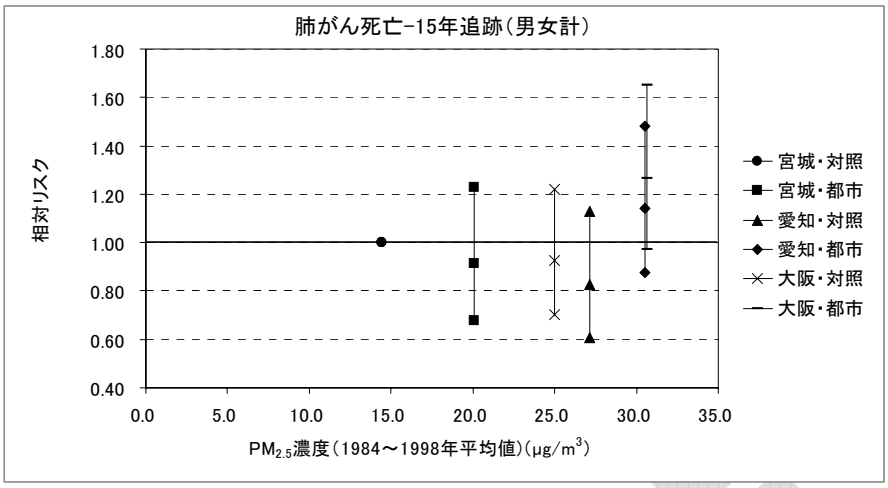
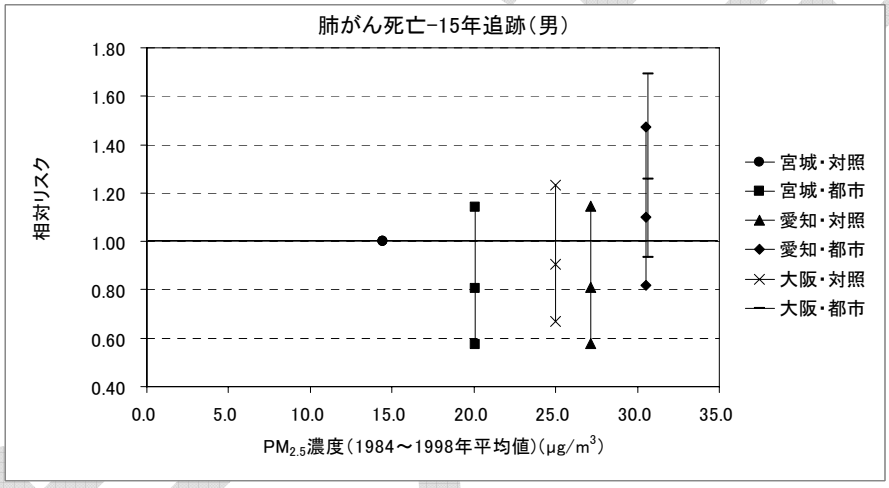


図 3.1.2.9.　地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図（15 年追跡、男女計）
（大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会，2009に基づき作成）



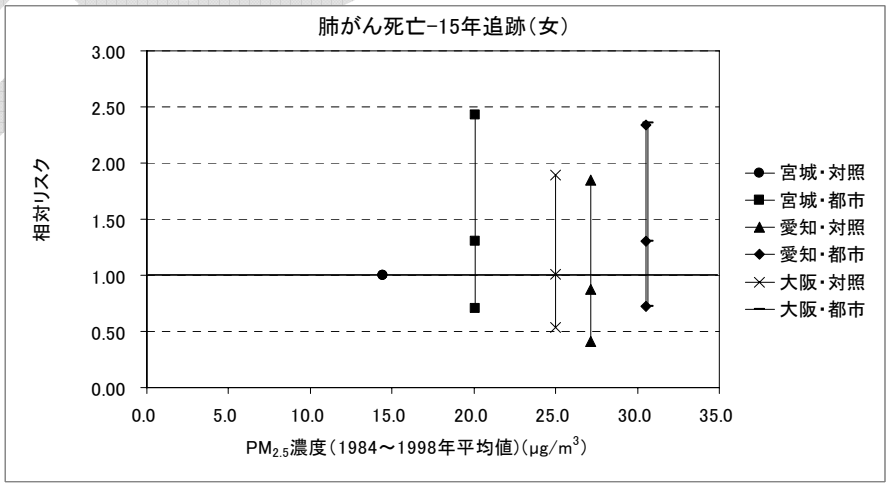


図3.1.2.10.　地区ごとの平均濃度と死亡率比の散布図（15年追跡、男女別）
（大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会，2009に基づき作成）

三府県コホート研究では、推計 $PM_{2.5}$ 濃度が 15～27μg/m^3 の範囲の地区では肺がんリスクの上昇はみられず 31μg/m^3 を超える愛知・都市部、大阪・都市部で肺がん死亡リスクの上昇がみられていた。肺がん死亡リスクが上昇する濃度は 27～31μg/m^3 と考えられた。これに $PM_{2.5}$ 濃度推計における±5μg/m^3 程度の誤差を考慮する必要がある。

3.2. 死亡以外のエンドポイント

微小粒子状物質への長期曝露による死亡以外のエンドポイントには呼吸器系及び循環器系への影響がある。これらのエンドポイントのうち、呼吸器症状ないし肺機能との関連性を検討した多くの疫学研究があるが、これらの多くは横断的な解析から得られている。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は、「横断研究では曝露と影響との時間的な関係の評価が困難であるという弱点を持っている。」とされているが、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、横断研究による知見が有益な情報をもたらしていることは確かである。更に、呼吸器症状については、長期にわたる調査期間において、個人の症状の発現や重症度は変動するために、コホート研究による疫学研究であっても、呼吸器症状に関する検討については横断的な解析によるものも多かった。したがって、以下で、呼吸器系への影響に関する知見の整理に当たっては、これまで示されてきた疫学知見の抽出の考え方に従うとともに、コホート研究のみならず横断研究も含めることとした。また、国内の知見については $PM_{2.5}$ が測定されていない場合でも、SPM の測定結果を用いて曝露評価した疫学知見も含めた。

3.2.1. 疫学研究対象地域の$PM_{2.5}$濃度の平均値及び濃度範囲

1974～79 年の間、米国 6 都市において小学生を対象とした調査が開始され、毎年繰り返し呼吸器症状調査と肺機能検査が実施された結果がいくつか報告されている。1980～81 年の調査に基づく解析では、慢性の咳、気管支炎、胸部疾患の有症率は、$PM_{2.5}$ 等粒子状物質と正の相関がみられたが、肺機能測定値（FVC、$FEV_{1.0}$、$FEV_{0.75}$、MMEF）との間には関連がみられなかった(Dockery *et al.*, 1989)。6都市の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 21.1μg/m^3、濃度範囲は 11.8～36.7μg/m^3（調査前 1 年平均値）であった。

米国とカナダの 24 都市において、1988～1991 年に 8～12 歳の白人児童 13,369 人を対象とし、粒子状物質への長期曝露と呼吸器症状との関係を検討した結果では(Dockery *et al.*, 1996)、粒子の酸性度の最も高い都市の児童は、最も汚染の低い都市の児童に比べて過去 1

年間に少なくとも 1 回以上の気管支炎を起こしたことが有意に多かった。また、微小粒子中に含まれる硫酸塩も気管支炎の増加と関連があったと報告している。また、$PM_{2.1}$ と FVC 及び $FEV_{1.0}$ との関連性が報告されている(Raizenne *et al.*, 1996)。24 都市の $PM_{2.1}$ 濃度範囲は 5.8～20.7μg/m^3、平均濃度 14.5μg/m^3（1988～1991 年）であった。

1977 年から開始された AHSMOG 研究において約6,000 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が報告されている(Abbey *et al.*, 1995a; Abbey *et al.*, 1995b)。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 $PM_{2.5}$ 濃度とこれらの呼吸器疾患発症との関連はみられなかった。更に、9 つの空港の近辺に 1966 年以降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 20μg/m^3 を超えた頻度と、1977 年からと 1987 年からの期間で慢性気管支炎の発症との間に関連がみられたと報告している。

南カリフォルニア学童コホート研究に基づくいくつかの報告がなされている。12 のコミュニティにおいて大気測定局が設置され、1994 年から各種大気汚染物質が測定されている。カルフォルニア子供調査では、1993 年に 4 年生（9～10 歳）、7 年生（12～13 歳）、10 年生（15～16 歳）、及び 1996 年に 4 年生（9～10 歳）であった計 4 つのサブコホートがある。各サブコホートは高校卒業まで追跡された。1993 年のベースライン調査時点での呼吸器症状有症率は大気環境濃度と関連を示していた(McConnell *et al.*, 1999)。12 の対象地域の 1994 年の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 15.3μg/m^3、濃度範囲は 6.7～31.5μg/m^3 であった。コホート全体の 1996～1999 年の毎年の気管支炎症状との関連性が検討され、喘息の既往歴のある者で $PM_{2.5}$ 濃度との関連を認めた(McConnell *et al.*, 2003)。12 の対象地域の 1996～1999 年の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 13.8μg/m^3、濃度範囲は 5.5～28.5μg/m^3 であった。また、1993 年コホートの肺機能成長率に関する 4 年追跡及び 8 年追跡結果(Gauderman *et al.*, 2004; Gauderman *et al.*, 2000)、1996 年コホートの 4 年追跡結果(Gauderman *et al.*, 2002)が示されている。12 の対象地域の 8 年間の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 13.8μg/m^3、濃度範囲は 5.6～28.5μg/m^3 であった(Peters, 2004)。

ミュンヘン（ドイツ）の 2 つの出生コホート研究（登録期間 1995～98 年、及び 1997～1999 年）対象者の 2 歳までの呼吸器症状との関連性が報告されている。$PM_{2.5}$ 濃度は 1 歳までの感染のない咳や夜間の咳との関連が報告されている。$PM_{2.5}$ 濃度は短期間の測定結果と交通量、人口密度等の変数による回帰分析に基づいて、地理情報システムを利用して推計された。推

定 $PM_{2.5}$ 平均濃度は 13.4μg/m³、濃度範囲は 11.9～21.9μg/m³ であった(Gehring *et al.*, 2002)。

オランダの出生コホート研究対象者における喘息やアレルギー症状の発症と大気汚染との関連性が報告されている(Brauer *et al.*, 2007)。4 歳までの呼吸器感染症と $PM_{2.5}$ 濃度との関連が示されていた。$PM_{2.5}$ 濃度は短期間の測定に基づいて地理情報システムを利用して、各対象者の居住地別に推計された。推定 $PM_{2.5}$ 平均濃度は 16.9μg/m³、濃度範囲は 13.5～25.2μg/m³ であった。

カナダのオンタリオ州で、4～6 年生の学童の肺機能と呼気 NO に関する断面研究が報告されている(Dales *et al.*, 2008)。$PM_{2.5}$ 濃度は土地利用状況に基づく回帰分析により、地理情報システムを利用して推計された。推定 $PM_{2.5}$ 平均濃度は 15.6μg/m³、5 パーセンタイル値は 14.2μg/m³、95 パーセンタイル値は 17.2μg/m³ であった。

日本における調査のうち、窒素酸化物等健康影響調査継続観察調査では、1992～1995 年度までの 4 年間継続して、6都府県の 11 調査地域(19 対象校)で呼吸器症状調査が実施された(環境庁大気保全局, 1997)。対象者数は各地域約 300 人から約 1,800 人で、4 年間の延べ対象者数は 38,330 人、実人数は 15,140 人であった。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が示されているが、調査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と報告されている。調査地域における SPM 濃度は 28～57μg/m³ であった(図 3.2.1.1.)。

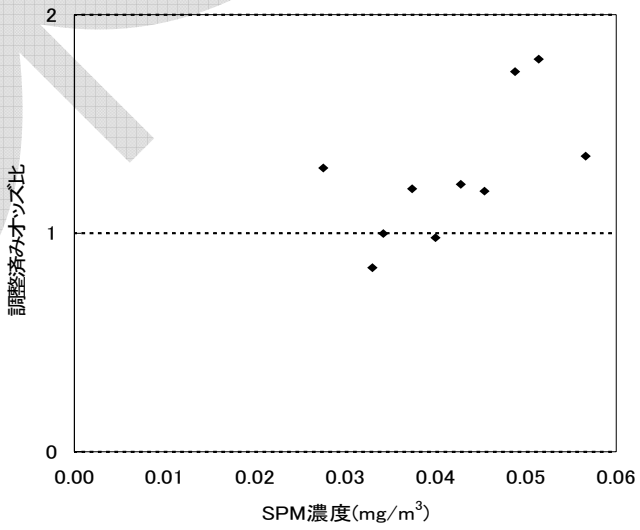


図 3.2.1.1.喘息様症状調整済みオッズ比と SPM 濃度
(環境庁大気保全局, 1997に基づく)

微小粒子状物質曝露影響調査では、全国 7 地域において小児の呼吸器症状とその保護者の呼吸器症状等について、5 年間の追跡調査を実施した(環境省，2007)。$PM_{2.5}$ 濃度が 3 歳から 7 歳にいたる小児の呼吸器症状等の有症状況及び喘息様症状の発症と関連していることを示す知見は得られなかった。保護者における持続性の咳や痰症状の有症状況に $PM_{2.5}$ をはじめとした大気汚染物質への曝露が関連している可能性が示唆された。7 地域の $PM_{2.5}$ 濃度は全期間平均で 16.5～25.0μg/m^3、ベースライン調査では平均濃度 25.2μg/m^3（濃度範囲 19.2～28.4μg/m^3）であった（図 3.2.1.2.）。

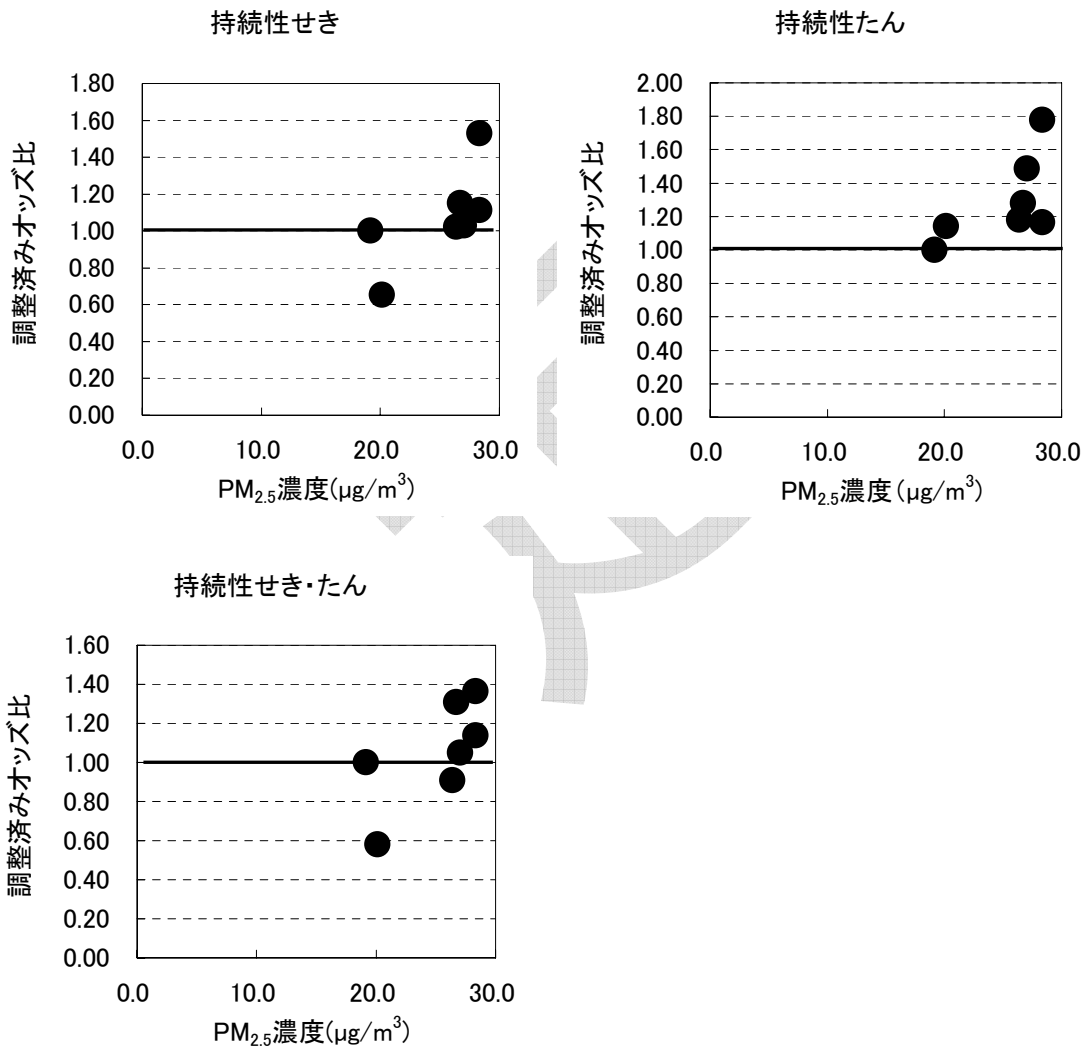


図 3.2.1.2.　成人の持続性せき、持続性たん、持続性せきたん症状の調整済みオッズ比と $PM_{2.5}$ 濃度

（環境省，2007に基づく）

また、微小粒子状物質への長期曝露と循環器系への影響を報告した研究もある。

WHI 研究では死亡のみならず、微小粒子状物質への曝露と心血管疾患の発症との関連性も検討している(Miller *et al.*, 2007)。

Diez Roux *et al.*(2008)はアテローム性動脈硬化症に関する MESA 研究の 5,172 人のデータを用いて、粒子状物質への曝露と無症候性変化(subclinical disease)との関連性を検討して、血管内膜肥厚と $PM_{2.5}$ 曝露との関連を報告している。$PM_{2.5}$ 濃度は 1982 年から 20 年間の居住歴に基づいて推計された PM_{10} 濃度に対する比から推計された。推定 $PM_{2.5}$ 濃度(2001 年)の年平均値は 16.7μg/m^3 であった。

3.2.2. 濃度－反応関係に関する情報

3.2.2.1. WHI研究

WHI 研究では、先に述べた $PM_{2.5}$ 濃度と心血管疾患死亡と関連性に関する検討に加えて、心血管疾患の発症についても、$PM_{2.5}$ 濃度が 11μg/m^3 のレベルを参照水準として、ハザード比と $PM_{2.5}$ 濃度の関係を示している(図 3.2.2.1)。また、36 の都市ごとの心血管疾患発症のハザード比と $PM_{2.5}$ 濃度の関連が示されている(図 3.2.2.2)。WHI 研究ではすでに述べたように、この研究対象集団が日本における一般集団と異なる特性を持っていると考えられ、曝露濃度に関する不確実性が大きいと考えられる。

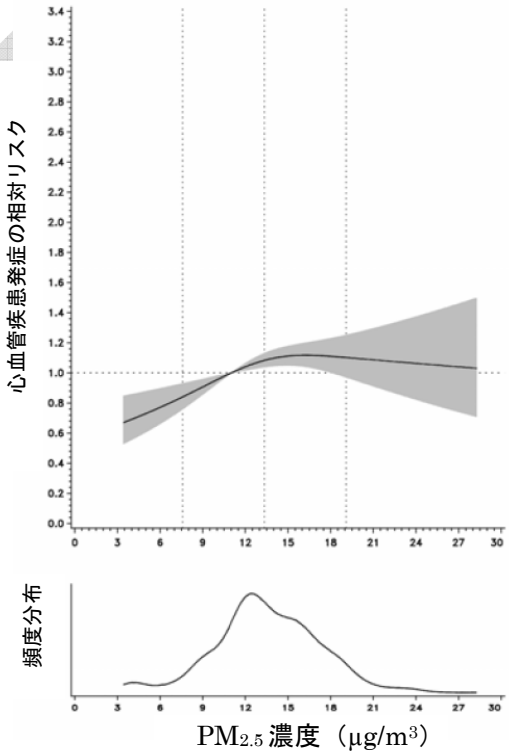


図 3.2.2.1　$PM_{2.5}$濃度と心血管疾患発症との関係
（Miller *et al.*, 2007　Supplementary Appendixに基づく）

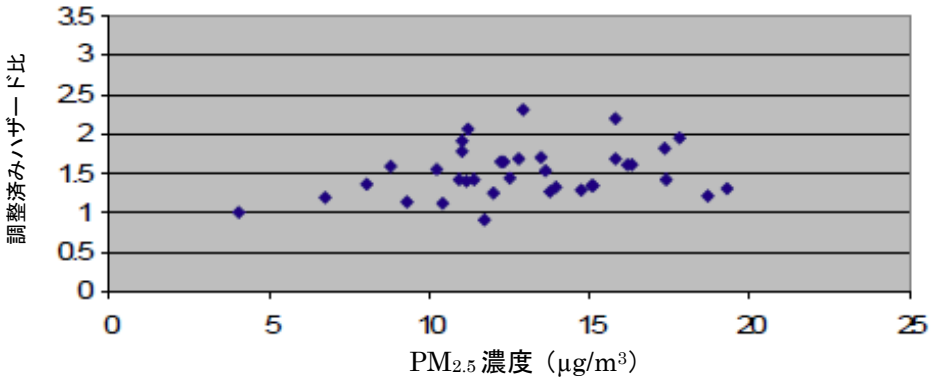


図 3.2.2.2.対象地域ごとの $PM_{2.5}$濃度とハザード比との散布図
（Miller *et al.*, 2007 Supplementary Appendixに基づく）

3.2.2.2. カルフォルニア子供調査

1993 年に 4 年生、7 年生、10 年生であった子供の肺機能検査を 4 年間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た結果を報告している(Gauderman *et al.*, 2000)。図 3.2.2.3.～3.2.2.5.で図中の記号は 12 の調査対象地区を示している。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（1994～1996 年の平均値）が肺機能成長率の低下と有意に関連していた（図 3.2.2.3.）。

1996 年にコホートに加わった 4 年生 1,678 人の肺機能検査を 4 年間毎年繰り返し実施し(Gauderman *et al.*, 2002)、肺機能指標（$FEV_{1.0}$、FVC、MMEF）の成長と$PM_{2.5}$濃度（1996～1999 年の平均値）との関連性について示している（図 3.2.2.4.）。

1993 年に 4 年生だった 1,759 人を、更に継続して 18 歳まで 8 年間肺機能検査を繰り返し実施した結果を報告している(Gauderman *et al.*, 2004)。調査期間中の $FEV_{1.0}$の成長率と$PM_{2.5}$濃度（1994～2000 年の平均値）との間に有意な負の相関がみられたこと、18 歳時点で$FEV_{1.0}$が低い（予測値の 80%以下）人の割合と$PM_{2.5}$濃度との関連が示されている（図 3.2.2.5.）。

カルフォルニア子供調査において、肺機能の成長に対する影響がみられる地域の $PM_{2.5}$ 濃度は概ね 15～20μg/m^3 以上であるとみなせた。本調査において、平均濃度が 10μg/m^{3}を下回る地域が集中しているが、これらの平均濃度が 10μg/m^{3}を下回る地域と、平均濃度が

15μg/m³ 付近の地域において肺機能の成長に差があると結論づけることは困難である。

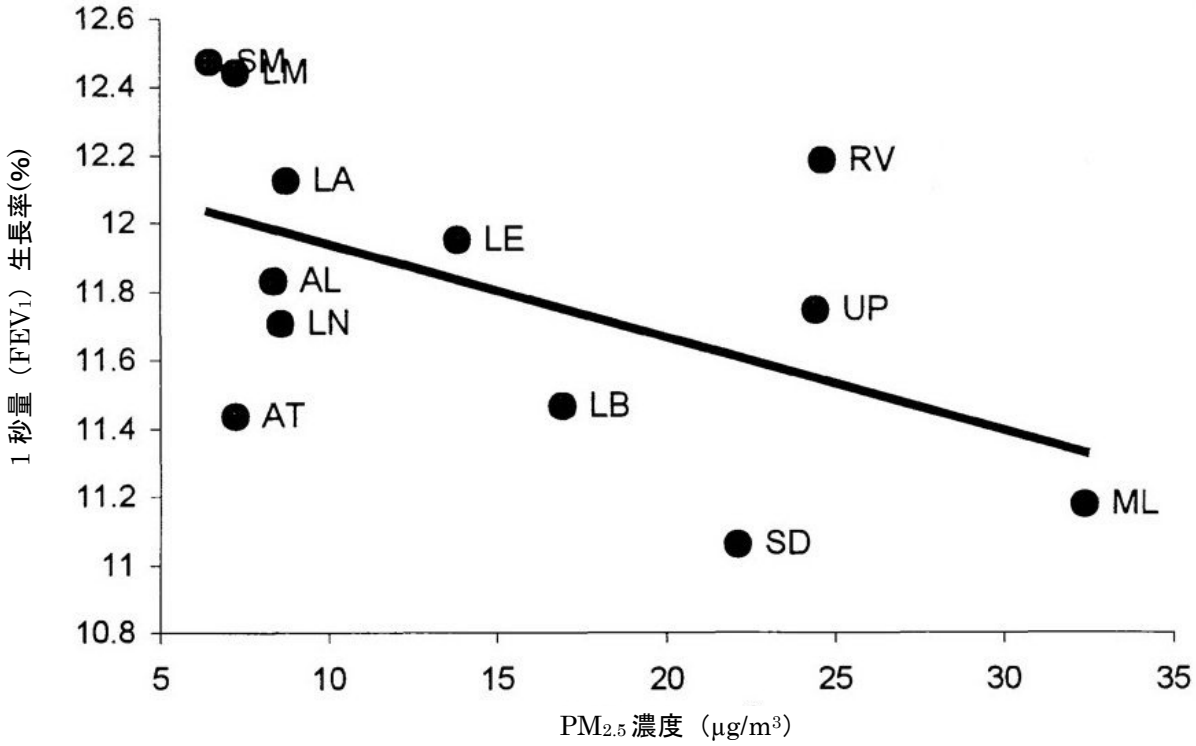


図 3.2.2.3.　地区別平均濃度と 1 秒量成長率の散布図（1993 年コホート・4 年追跡）
（Gauderman *et al.*, 2000に基づく）

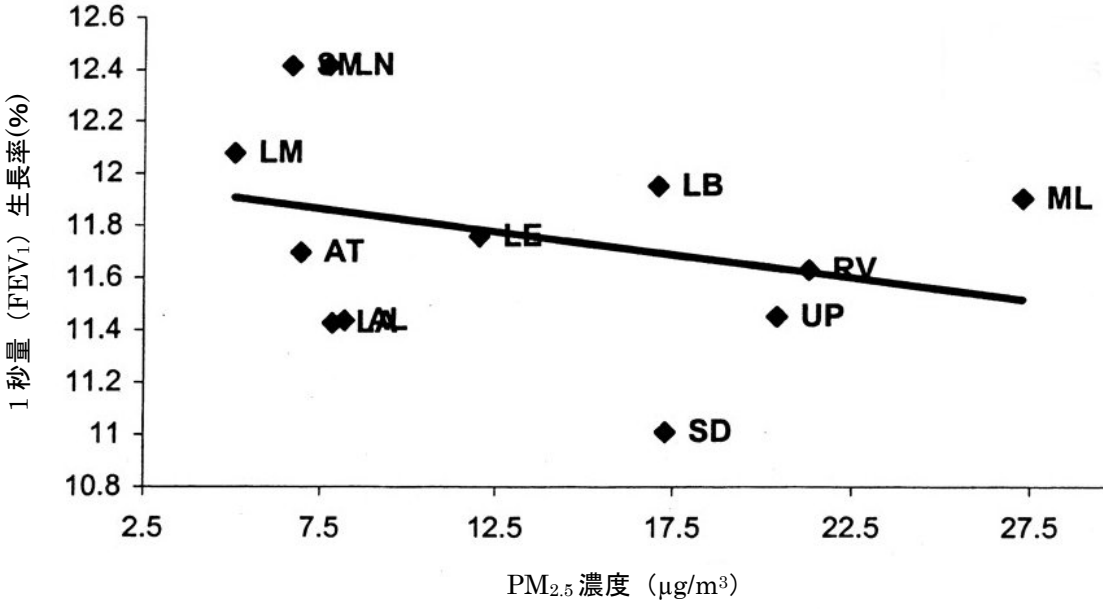


図 3.2.2.4.　地区別平均濃度と 1 秒量成長率の散布図（1996 年コホート・4 年追跡）
（Gauderman *et al.*, 2002に基づく）

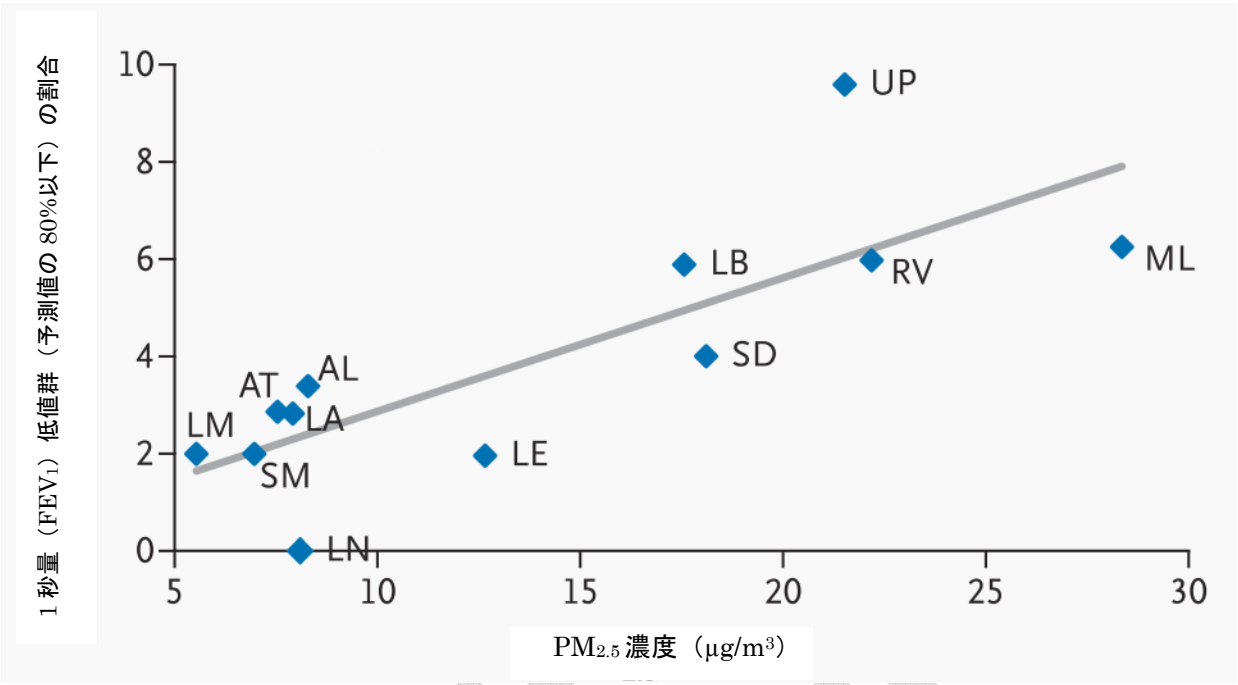


図 3.2.2.5.　地区別平均濃度と 1 秒量低値群（予測値の 80%以下）割合の散布図（1993 年コホート・8 年追跡）

（Gauderman *et al.*, 2004に基づく）

未定

4. 定量的評価に資する短期曝露影響に関する疫学知見

疫学知見については長期曝露影響に関する疫学知見と同様の考え方によって抽出するとともに、抽出過程において、より広い曝露濃度範囲を取ることが可能であり、同一の研究デザインのため都市ごとのリスクの比較が可能である死亡や入院・受診に関する複数都市研究を重視するとともに、その他のエンドポイントについては日本における疫学知見を中心として選定を行うこととした。

なお、個々の疫学知見において日平均値の年間 98 パーセンタイル値が示されていない場合でも、日本の知見については原データを再整理して示した。

4.1. 死亡をエンドポイントとした知見

1979～88 年の米国 6 都市で全死亡、虚血性心疾患、肺炎、COPD による死亡と $PM_{2.5}$ 等との関連性が検討されている(Schwartz *et al.*, 1996)。各都市の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 11.2～29.6μg/m^3 であった。6 都市の統合結果でみると、死亡リスクは $PM_{2.5}$ 濃度 10μg/m^3 あたり 1.5%（95%CI: 1.1, 1.9）の増加が見られた。また、地域別の死亡リスク増加は $PM_{2.5}$ 濃度 10μg/m^3 あたり 0.8～2.2%（3都市で有意）であった（図 4.1.1.）。

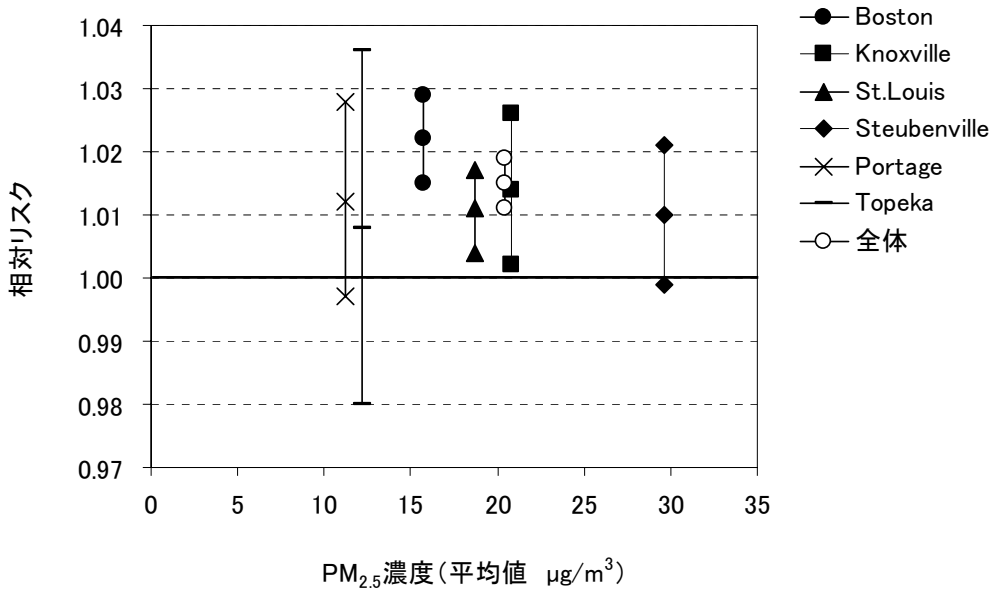


図 4.1.1. 都市別 $PM_{2.5}$ 平均濃度と日死亡リスク推定値及びその 95%信頼区間
全体の $PM_{2.5}$ 濃度は都市別平均濃度の最小値と最大値の中点
(Schwartz *et al.*, 1996に基づく)

1999～2001 年のノースカロライナ州(米国)の 7 つの郡の心血管系疾患による死亡データと地域内の $PM_{2.5}$ 濃度のデータを収集し、両者の関係についてベイジアン階層モデルを用いて

解析した結果が報告されている(Holloman *et al.*, 2004)。7 地域の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 15.6～15.7μg/m^3 であった。$PM_{2.5}$ 濃度が増加すると、当日、翌日及び 2 日後の心血管系疾患による死亡増加がみられた。

カリフォルニア州（米国）9 郡で 1999～2002 年の日死亡(全死因、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が報告されている（Ostro *et al.*, 2006）。$PM_{2.5}$ 平均濃度は 14～29μg/m^3 であった。$PM_{2.5}$ 濃度に関連した全死亡、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡の増加が見られた。

カナダの 8 都市で 1986～96 年の 11 年間の全死亡と大気汚染との関連性が検討されている(Burnett *et al.*, 2000)。$PM_{2.5}$ 平均濃度は 13.3μg/m^3 であった。粒子成分別では、硫酸塩、Fe、Ni、Zn と死亡との関連が最も強く、これら4種の成分全体での影響は $PM_{2.5}$ 単独よりも大きく、粒子中の化学成分の影響を示唆していると報告されている。

カナダ 12 都市で 1981～99 年の死亡と大気汚染との関連性について解析が行われた(Burnett *et al.*, 2004)。12 都市の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 12.8μg/m^3 であった。粒子状物質（$PM_{2.5}$、$PM_{10-2.5}$、PM_{10}）については、単一汚染物質モデルでは有意な影響がみられたが、NO_2 をモデルに加えると有意ではなくなった。

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が報告されている(Franklin *et al.*, 2007)。全地域の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 15.7μg/m^3 であり、地域別の平均濃度は 9.3～28.5μg/m^3 の範囲であった。また、米国 25 地域で $PM_{2.5}$ 成分と死亡との関連性を検討し、Al、硫酸塩、Ni 成分が両者の関連性に影響していることを示唆している(Franklin *et al.*, 2008)。都市別季節別の $PM_{2.5}$ 平均濃度の範囲は冬季 9.6～34.4 μg/m^3、春季 6.7～27.6 μg/m^3 、夏季 7.6～26.0 μg/m^3、秋季 9.5～32.1 μg/m^3 であった。

日本における解析として、一般局相当の $PM_{2.5}$ 測定地点のある 20 の市町ごとに死亡日と対応する日の $PM_{2.5}$ 濃度の 10μg/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、次に地域ごと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、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、循環器疾患死亡について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。図 4.1.2.と図 4.1.3 には、地域別の全死亡リスク（ラグ 1 日）に対する長期平均濃度及び日平均値の年間 98 パーセンタイル値との関係、図 4.1.4.と図 4.1.5.には地域別の呼吸器疾患死亡リスク（ラグ 1 日）に対する長期平均濃度及び日平均値の年間 98 パーセンタイル値との関係を示した。また、東京 23 区と政令都市 9 地域のみの統合値においても、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。更に、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、ラグ3日～5日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。各地域の $PM_{2.5}$ 平均濃度の範囲は 11.9～22.9μg/m^3 であった。また、各地域の日平均値の年間 98 パーセンタイル値は 31.4～55.1μg/m^3 であった。ラグ 0 日及び 1 日において統計学的に有意なリスクの上昇を示した地域における高濃度領域（日平均値の年間 95、98、99 パーセンタイル）における、各地域の長期平均濃度に対するリスクの上昇率を図 4.1.6 に示した。98 パーセンタイルを超える濃度領域で、リスクがより大きく上昇している傾向がみられた。

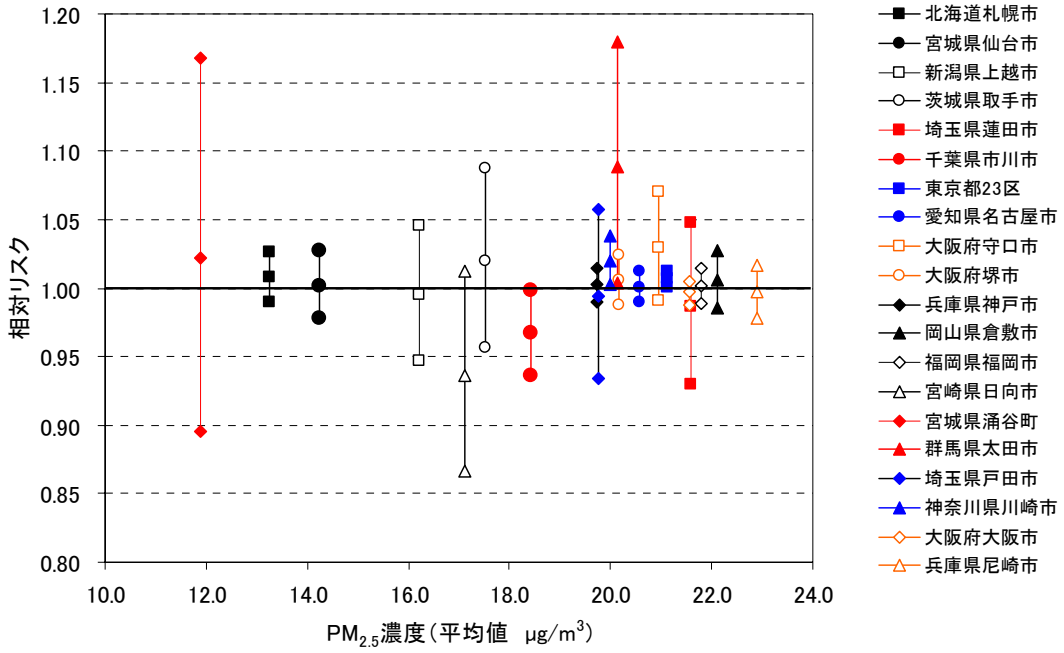


図 4.1.2.　都市別 $PM_{2.5}$ 長期平均濃度と全死亡リスク推定値及びその 95%信頼区間－全死亡（ラグ 1 日）

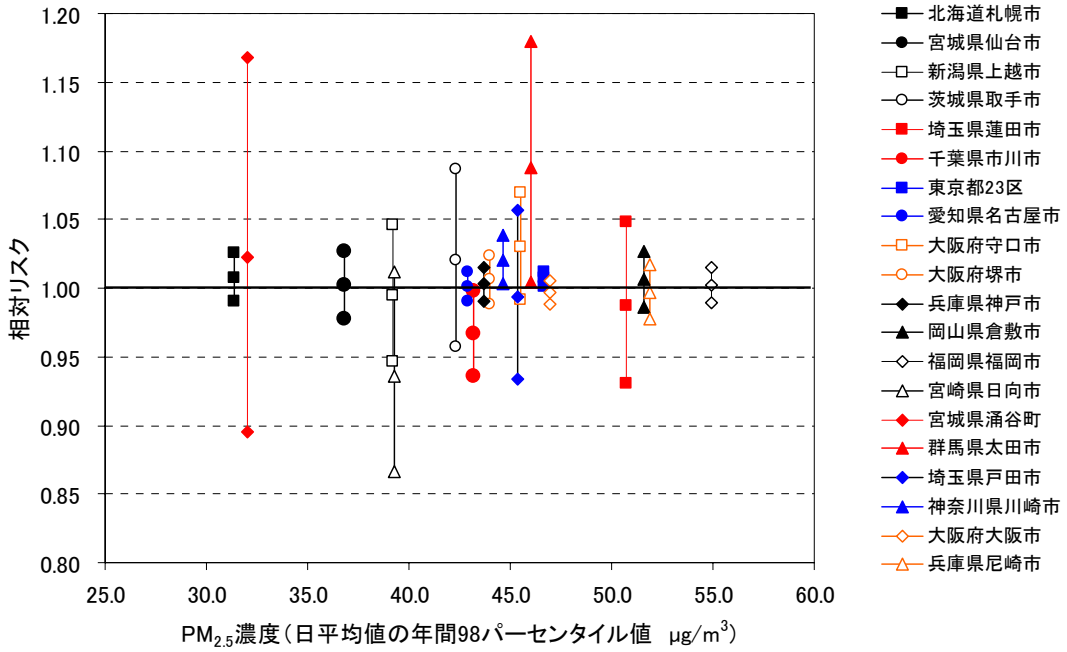


図 4.1.3.　都市別 $PM_{2.5}$ 日平均値の年間 98 パーセンタイル値と全死亡リスク推定値及びその 95%信頼区間－全死亡（ラグ 1 日）

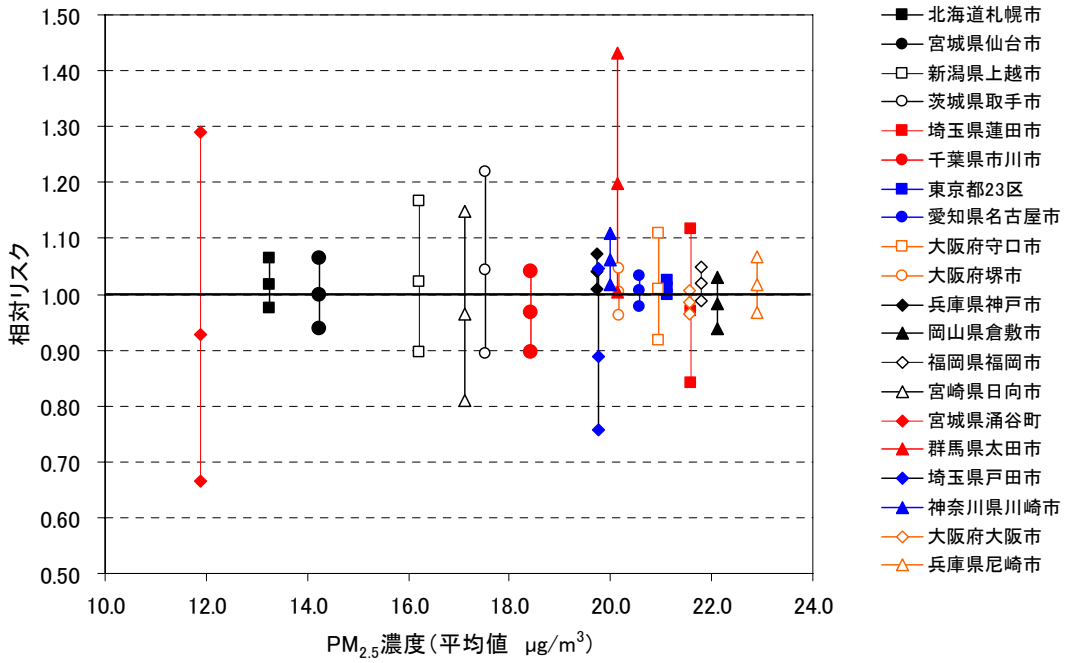


図 4.1.4.　都市別 $PM_{2.5}$ 長期平均濃度と呼吸器疾患死亡リスク推定値及びその 95%信頼区間－呼吸器疾患死亡（ラグ 1 日）

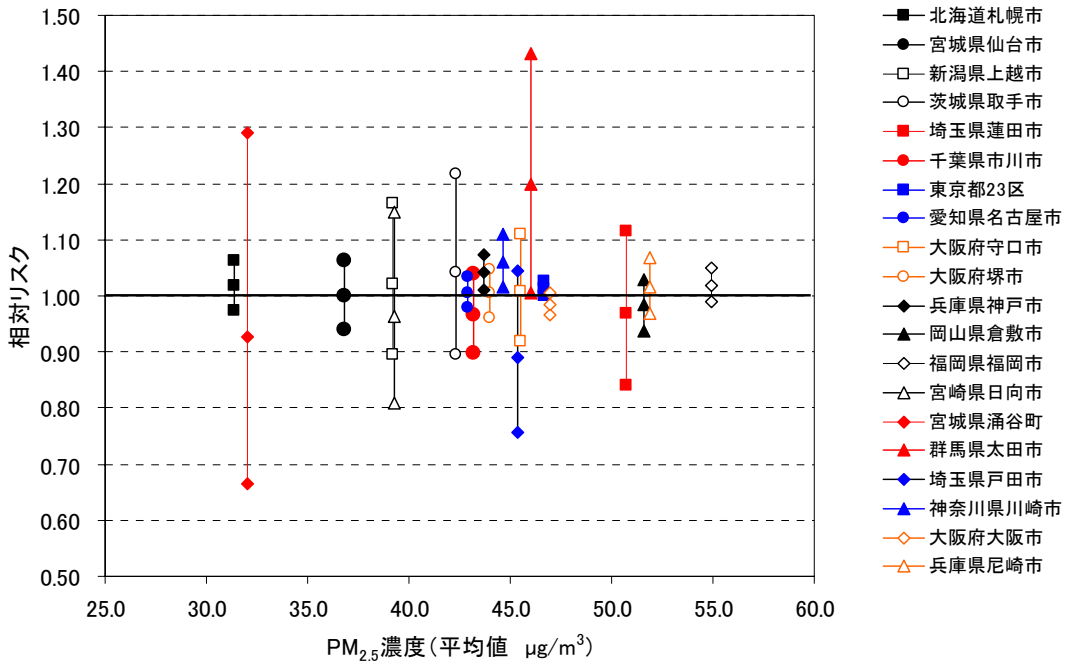


図 4.1.5.　都市別 $PM_{2.5}$ 日平均値の年間 98 パーセンタイル値と呼吸器疾患死亡リスク推定値及びその 95%信頼区間－呼吸器疾患死亡（ラグ 1 日）

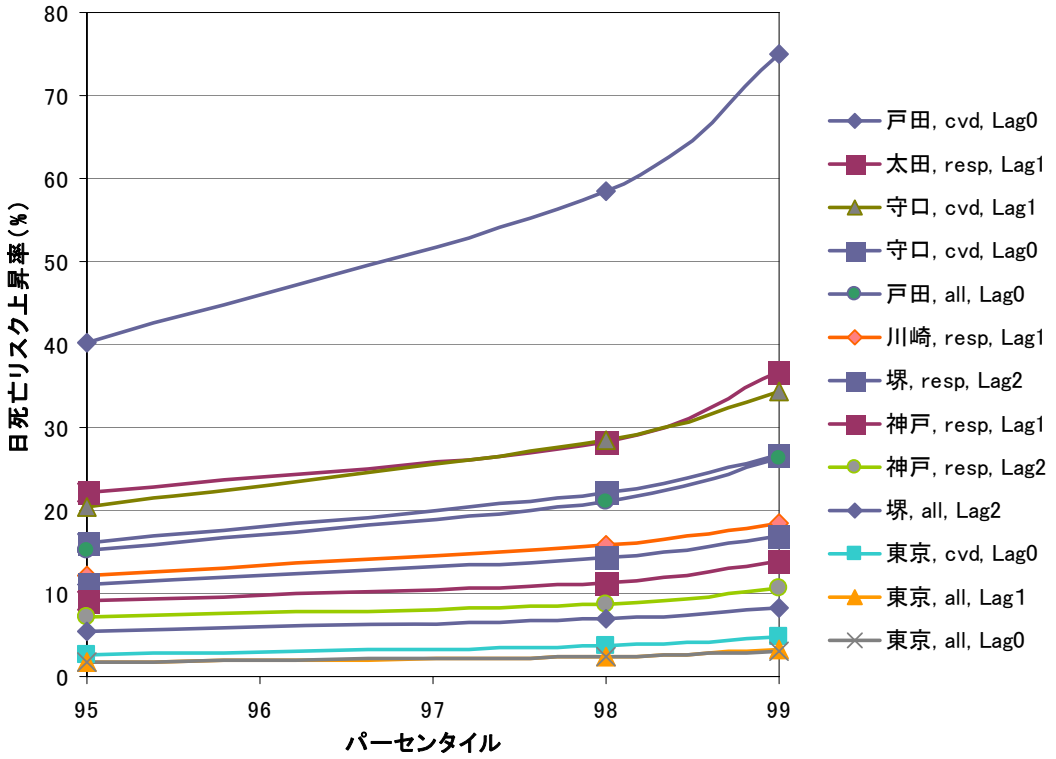


図 4.1. 6.　日本の 20 地域における日死亡に関する解析で統計学的に有意な関連性が示された地域における高濃度領域のリスクの変化（all:全死亡、cvd:循環器疾患死亡、resp:呼吸器疾患死亡）

4.2. 死亡以外のエンドポイント

入院・受診をエンドポイントとした複数都市研究については、米国でメディケアデータに基づいて多くの都市を対象とした呼吸器疾患及び循環器疾患による入院と微小粒子状物質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循環器疾患及び呼吸器疾患による入院データを解析した(Dominici *et al.*, 2006)。$PM_{2.5}$ 濃度（郡ごとの年平均値）は、平均 13.4μg/m^3 (四分位範囲 11.3～15.2μg/m^3)であった。外傷を除くすべての疾患による入院で $PM_{2.5}$ 濃度との関連が認められた。心不全との関連が最も大きく、10μg/m^3 あたり 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。更に、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が報告されている(Host *et al.*, 2008)。各都市の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 13.8～18.8μg/m^3 であった。

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)がある。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ていた(環境省, 2007)。長期入院治療中の喘息患児の調査期間中の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 25.0μg/m^3、日平均値の年間 98 パーセンタイル値は 63.8μg/m^3 であった。水泳教室に通う喘息患児の調査期間中の SPM 平均濃度は 35.9μg/m^3、日平均値の年間 98 パーセンタイル値は 93.5μg/m^3 であった。一般の小学生を対象とした調査（2 小学校）の約 1 月間の $PM_{2.5}$ 平均濃度は 23.1μg/m^3、23.2μg/m^3 であった。

4.3. 米国等の短期曝露影響の知見における$PM_{2.5}$濃度

日死亡との関連を検討している各疫学知見における対象地域の平均濃度とその年間 98 パーセンタイル値を表 4.3.1、表 4.3.2 にまとめた。表中で原典に年間 98 パーセンタイル値の記載が無い場合でも、米国 EPA 及びカルフォルニア州における粒子状物質の健康影響評価文書に記載があるものは引用して示した(California Environmental Protection Agency, 2002; Ross and Langstaff, 2005; Ross and Langstaff, 2006; U.S. Environmental Protection Agency, 2004; U.S. Environmental Protection Agency, 2005)。なお、これら

米国等の文書では、著者らから直接年間 98 パーセンタイル値を得た場合があることが示されている。

複数都市研究においてはカナダの 8 都市における年間 98 パーセンタイル値のみが示されており、39μg/m^3 であった。単一都市研究で有意なリスク上昇を示している研究での年間 98 パーセンタイル値は 28～59μg/m^3 の範囲であったが、この範囲内でも有意でない知見もみられていた。

表 4.3.1.　短期曝露による死亡に関する複数都市研究における $PM_{2.5}$ 濃度

都市	期間	文献	平均* (μg/m^3)	98パーセンタイル値	10μg/m^{3}あたり 相対リスク(95% CI)
4 Australian cities	1996-1999	Simpson *et al.*, 2005	9.3	–	T: 1.01(0.99, 1.03)
25U.S. cities	2000-2005	Franklin *et al.*, 2008	W :9.6-34.4 Sp:6.7-27.6 Su:7.6-26.0 F :9.5-32.1	–	T: 1.01(1.00, 1.01) R: 1.01(<1.00, 1.02) CV: 1.00(1.00, 1.01) ST: 1.01(<1.00, 1.02)
6 U.S. cities	1979-1988	Schwartz *et al.*, 1996	11.2-29.6	–	T: 1.02 (1.01, 1.02)
6 U.S. cities	1979-1988	Klemm and Mason, 2003	11.2-29.6	–	T: 1.01(1.01, 1.02) COPD: 1.02(1.00, 1.05) P: 1.04(1.02, 1.06) IH: 1.02(1.01, 1.03)
6 U.S. cities		Schwartz, 2003	11.2-29.6	–	T: 1.01(1.00, 1.02)
20 Japanese cities	2002-2004	環境省, 2007	11.9-22.9	31.4-55.8	T: 1.00(<1.00, 1.01) R: 1.00(0.99, 1.01) CV: 1.00(0.99, 1.01)
12 Canadian cities	1981-1999	Burnett *et al.*, 2004	12.8	–	T: 1.01(<1.00, 1.01)
8 Canadian cities	1986-1996	Burnett and Goldberg, 2003 (Reanalysis Burnett *et al.*, 2000)	13.3	39	T: 1.01(1.00, 1.02)
9Calfornia counties	1999-2002	Ostro *et al.*, 2006	14-29	–	T: 1.01(1.00, 1.01) CV: 1.01(1.00, 1.01) R: 1.02(1.01, 1.04) IH 1.00(<1.00, 1.01) D: 1.02(1.01, 1.04)
7 NC cities	1999-2001	Holloman *et al.*, 2004	15.6-15.7		CV: 1.11(1.03, 1.20)
27U.S. cities	1997-2002	Franklin *et al.*, 2007	15.7 (9.3-28.5)	–	T: 1.01(1.00, 1.02) CV: 1.01(<1.00, 1.02) ST: 1.01(1.00, 1.02) R: 1.02(1.00, 1.03)
100U.S. cities	1999-2000	Dominici *et al.*, 2007	–	–	T: 1.00(1.00, 1.01) CP: 1.00(<1.00, 1.01)
9Calfornia counties	2000-2003	Ostro *et al.*, 2007	19.3	–	T: 1.01(<1.00, 1.01) CV: 1.01(1.00, 1.02) R: 1.01(0.99, 1.03)
13 Japanese cities	1990-1994	Omori *et al.*, 2003	20.8-59.8 (SPM)	–	T: 1.00(1.00, 1.01) R: 1.01(1.01, 1.01) CV: 1.01(1.00, 1.01)
13 Japanese cities	1990-1994	Yamazaki *et al.*, 2007	20.6-57.4 (SPM)	–	CH: 1.01(0.99, 1.03)

*:平均　期間中平均濃度(範囲で示している濃度は、平均濃度が最小の都市と最大の都市の期間中平均濃度を示す)
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

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* ($\mu g/m^3$)	98 パーセンタイル値	$10\mu g/m^3$ あたり 相対リスク(95% CI)
Phoenix, AZ	1995-1997	Mar *et al.*, 2000	13	32	T: 1.02(1.00, 1.06) CV: 1.07(1.02, 1.11)
Phoenix, AZ	1995-1997	Mar *et al.*, 2003 (Reanalysis: Mar *et al.*, 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 *et al.*, 2003 (Reanalysis; Ostro *et al.*, 2000)	17	38	T: 0.98(0.92, 1.05) CV: 1.04(0.98, 1.10)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg *et al.*, 2001a	18	43	T: 1.02(1.01, 1.03)
Montreal(QB, Canada)	1984-1993	Goldberg *et al.*, 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 *et al.*, 2001a and Goldberg *et al.*, 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 *et al.*, 2003	18	43	T: 1.02(0.94, 1.11)
Detroit, MI	1992-1994	Lippmann *et al.*, 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 *et al.*, 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

死亡以外のエンドポイントとの関連性を報告している疫学知見の中で、長期平均濃度と 98 パーセンタイル値の情報を有する知見に関する長期平均濃度と 98 パーセンタイル値を米国 EPA の資料をもとに整理した(Ross and Langstaff, 2005; Ross and Langstaff, 2006)。

入院・受診との関連性を報告している疫学知見における長期平均濃度と 98 パーセンタイル値はそれぞれ、$17\mu g/m^3$、$47\mu g/m^3$(Sheppard, 2003; Sheppard *et al.*, 1999)、$17\mu g/m^3$、$47\mu g/m^3$(Burnett *et al.*, 1997)、$18\mu g/m^3$、$55\mu g/m^3$(Ito, 2003)であった。

呼吸器症状や肺機能との関連性を報告している疫学知見における長期平均濃度と 98 パーセンタイル値はそれぞれ、$18\mu g/m^3$、$48\mu g/m^3$(Schwartz and Neas, 2000)、$25\mu g/m^3$、$60\mu g/m^3$(Neas *et al.*, 1995)、$24\mu g/m^3$、$69\mu g/m^3$(Neas *et al.*, 1996)であった。

心血管疾患の発症との関連性を報告している疫学知見(Peters *et al.*, 2001)では長期平均濃度は $12\mu g/m^3$、98 パーセンタイル値 $28\mu g/m^3$ であった。この結果は 24 時間平均よりも短い 2 時間以内の曝露による影響を示している可能性がある。

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。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歴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いだし、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。更に、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関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 の比例ハザード回帰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。更に、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の 2 年間曝露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 PM_{10} 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の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、$PM_{2.5}$ 濃度についても自排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。

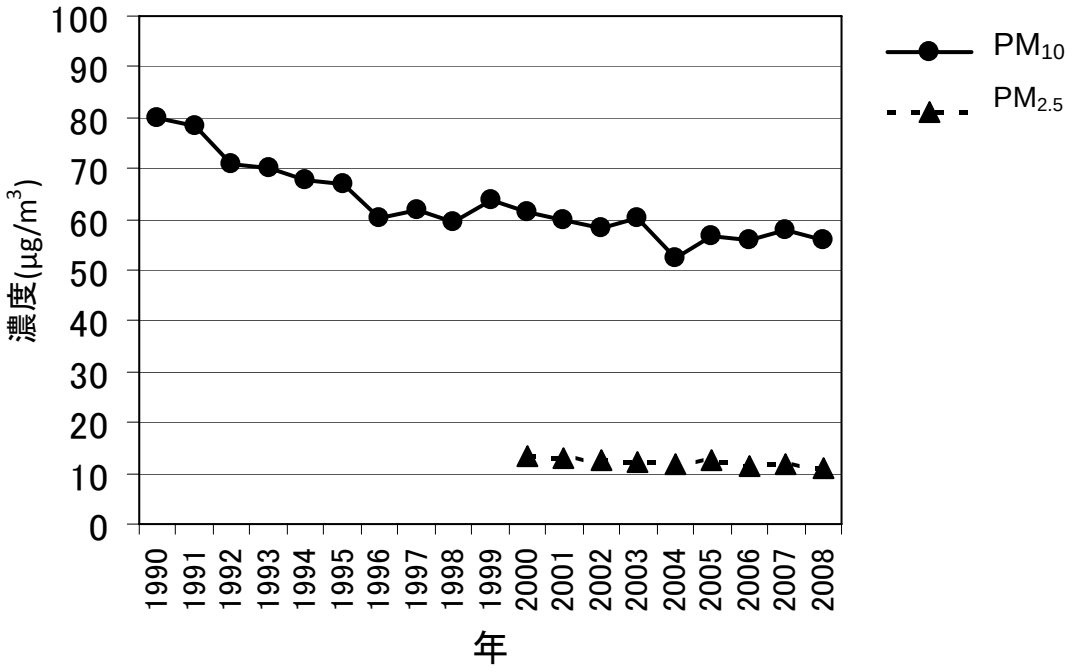


図 5.2.1. 米国の PM_{10} と $PM_{2.5}$ 濃度の経年変化（全米測定局の平均値）
<http://www.epa.gov/airtrends/pm.html>

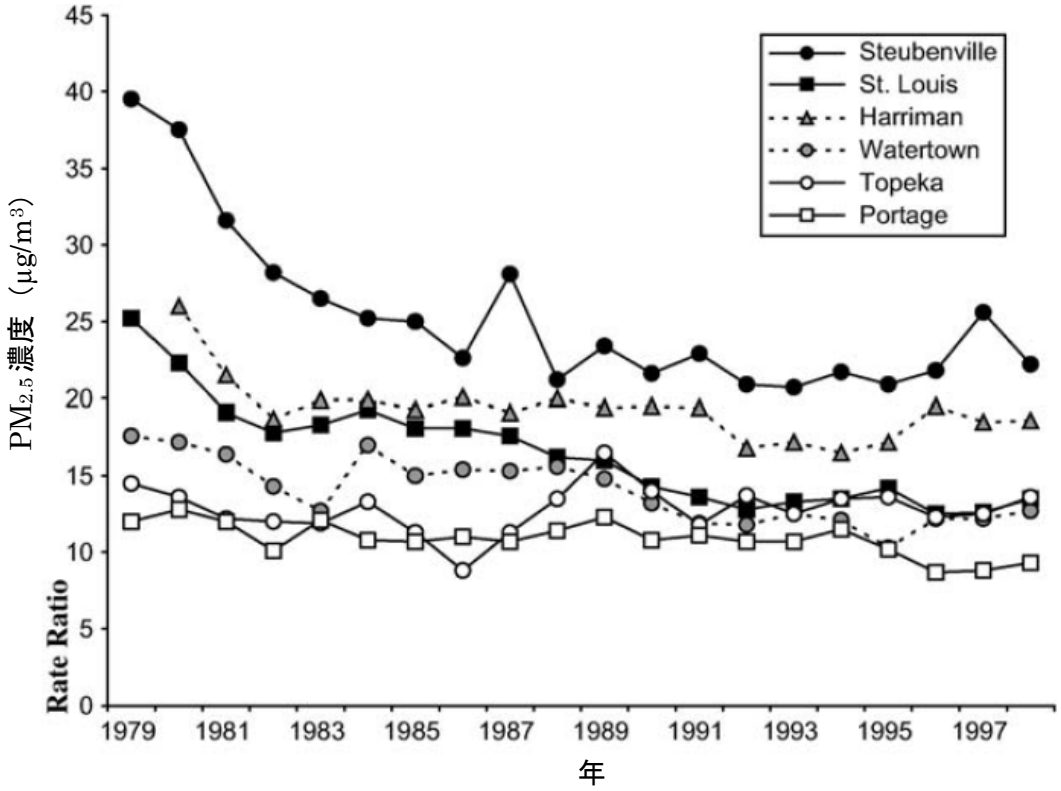


図 5.2.2. 米国 6 都市研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度平年変化
（Laden *et al.*, 2006cに基づく）

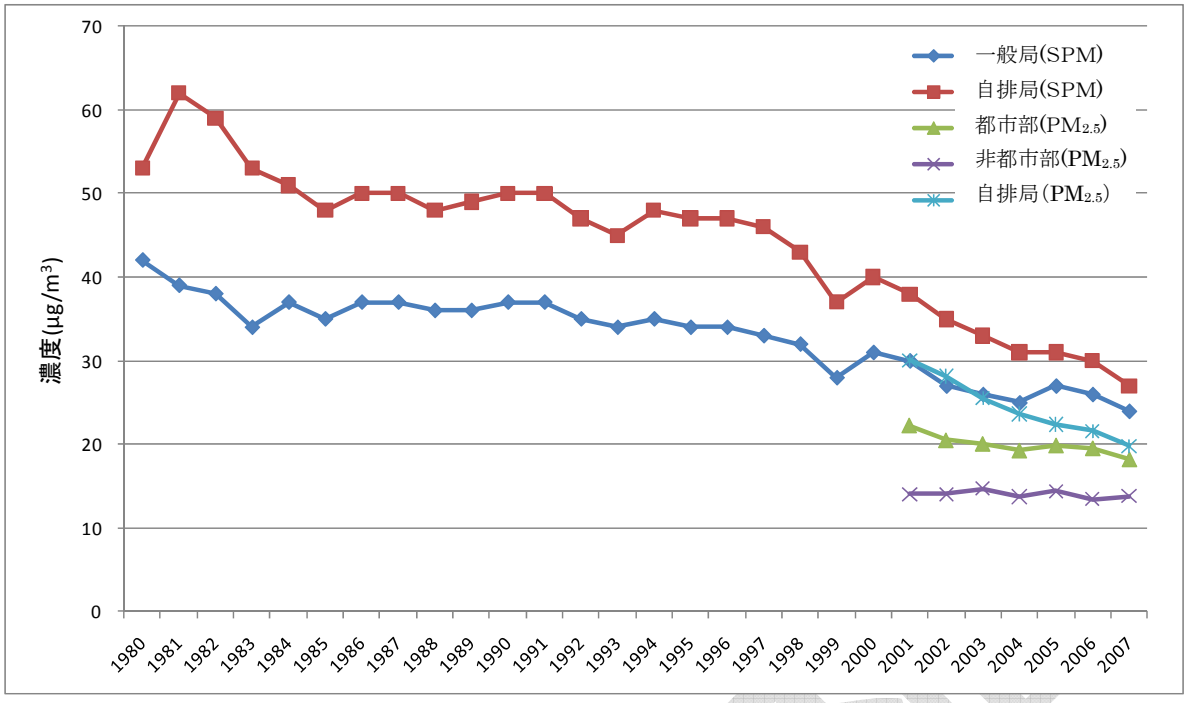


図 5.2.3.. 日本の SPM と $PM_{2.5}$ 濃度の経年変化（SPM は全国の継続測定局の平均値）

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環境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 の比例ハザード回帰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 NO_2 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場合が多く、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、全体として微小粒子状物質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。

エンドポイントごと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ることができる。しかし、疫学研究において、常に重篤度の低い健康影響が、重篤度の高い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。更に、現状の大気環境濃度のような濃度領域での濃度－反応関係については、エンドポイントごと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. 曝露量－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、300μg/m^{3}以下の濃度領域において曝露量－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、300μg/m^{3}以下の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曝露量－効果関係がみられており、疫学知見に基づく濃度－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

CAPs 曝露による濃度依存的な呼吸器系及び全身への影響としては、健常志願者を対象とし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 L/min/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［$PM_{2.5}$: 23.1～311.1 μg/m^3（平均濃度 ± SE: 120.4 ± 14.1 μg/m^3）、MMAD: 0.65 μm］を低濃度群（47.5 ± 5.3 μg/m^3）10 人、中濃度群（107.4 ± 9.3 μg/m^3）10 人、高濃度群（206.7 ± 19.2 μg/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ー）、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的に増加した（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ゲン濃度が軽度（38～43 μg/dl）に増加した（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。更に、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 L/min/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/m^3、平均濃度± SE: 120.5 ± 14.0 μg/m^3）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 CAPs の急性曝露は、濃度依存的に軽度の肺の好中球性炎症を誘導することが示された。更に、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。

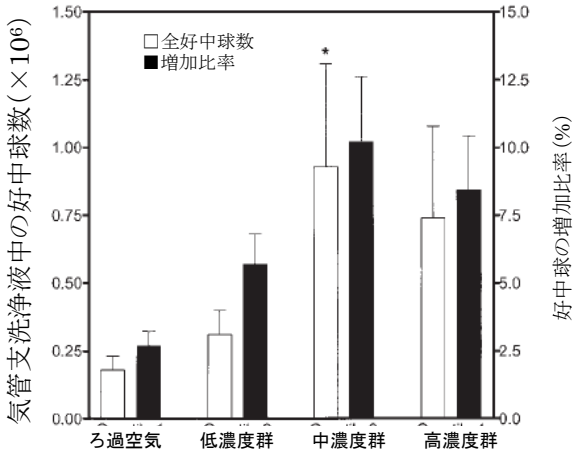


図 6.1.1.　粒子状物質とろ過空気を曝露した後の BL 中の好中球数の増加．好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分
（Ghio *et al.*, 2000に基づく）

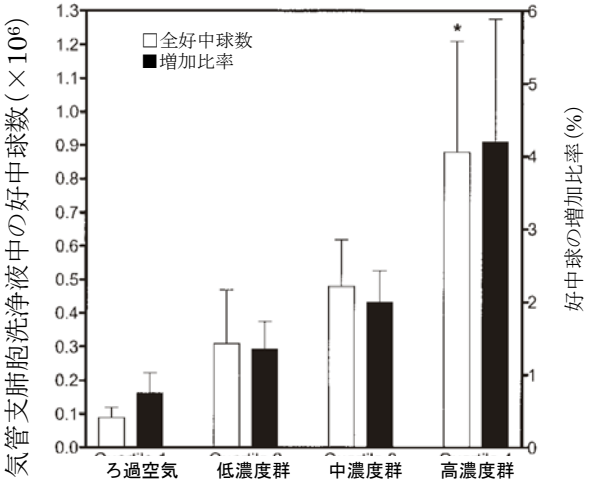


図 6.1.2.　粒子状物質とろ過空気を曝露した後の BAL 中の好中球数の増加. 好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分
（Ghio *et al.*, 2000に基づく）

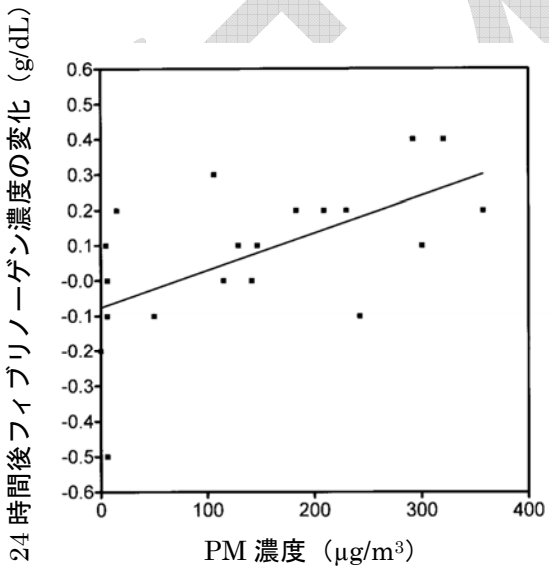


図 6.1.3.　ろ過空気と CAPs 曝露 24 時間後のフィブリノゲン濃度の変化. 粒子状物質レベルと 24 時間後フィブリノゲン濃度との間に有意な直線関係が認められた
（Ghio *et al.*, 2003に基づく）

6.2. 動物実験

Lei *et al.*(2004)は、ラットにモノクロタリン 60mg/kg(体重)を腹腔内投与し、肺高血圧を惹起させた。その 14 日後に、黄砂の季節に黄砂時の CAPs（粒径 0.01～2.5μm）を 126.5μg/m³(対照群)、315.6 μg/m³ (低曝露群)、684.5μg/m³ (高曝露群)の 3 群で吸入曝露した。低曝露群(n=4)と対照群(n=1)は 6 時間、高曝露群(n=4)と対照群(n=3)は 4.5 時間曝露

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 0.15～2.5μm）と 0.3ppm O_3 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(63.3～1,568.6μg/m^3)と低用量(1.6～133.1μg/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 O_3 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) 300～500μg/m^3 CAPs と O_3 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 O_3 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。

未定稿

参考文献

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 (PM2.5) and other air pollutants. J Expo Anal Environ Epidemiol, 5, 137-159.

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., 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. & 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.

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 PM2.5 and mortality. Epidemiology, 19, 680-689.

Franklin, M., Zeka, A. & Schwartz, J. (2007) Association between PM2.5 and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. J Expo Sci Environ Epidemiol, 17, 279-287.

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., Cyrys, 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., Tamblyn, 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.

Harder, S.D., Soukup, J.M., Ghio, A.J., Devlin, R.B. & Becker, S. (2001) Inhalation of PM2.5 does not modulate host defense or immune parameters in blood or lung of normal human subjects. Environmental Health Perspectives, 109 Suppl 4, 599-604.

Holgate, S.T., Devlin, R.B., Wilson, S.J. & Frew, A.J. (2003) Health effects of acute exposure to air pollution. Part II: Healthy subjects exposed to concentrated ambient particles. Research Report / Health Effects Institute, 31-50; discussion 51-67.

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.

Huang, Y.C., Ghio, A.J., Stonehuerner, J., McGee, J., Carter, J.D., Grambow, S.C. & Devlin, R.B. (2003) The role of soluble components in ambient fine particles-induced changes in human lungs and blood. Inhalation Toxicology, 15, 327-342.

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.

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.

Kobzik, L., Goldsmith, C.A., Ning, Y.Y., Qin, G., Morgan, B., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G.G. & Catalano, P.J. (2001) Effects of combined ozone and air pollution particle exposure in mice. Research Report / Health Effects Institute, 5-29; discussion 31-28.

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.

Lei, Y.C., Chan, C.C., Wang, P.Y., Lee, C.T. & Cheng, T.J. (2004) Effects of Asian dust event particles on inflammation markers in peripheral blood and bronchoalveolar lavage in pulmonary hypertensive rats. Environmental Research, 95, 71-76.

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.

Neas, L.M., Dockery, D.W., Burge, H., Koutrakis, P. & Speizer, F.E. (1996) Fungus spores, air pollutants, and other determinants of peak expiratory flow rate in children. American Journal of Epidemiology, 143, 797-807.

Neas, L.M., Dockery, D.W., Koutrakis, P., Tollerud, D.J. & Speizer, F.E. (1995) The association of ambient air pollution with twice-daily peak expiratory flow rate measurements in children. American Journal of Epidemiology, 141, 111-122.

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.

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.

Ross, M. & Langstaff, J. (2005) Updated statistical information on air quality data from epidemiologic studies. Memorandum to PM NAAQS review docket EPA–HQ–OAR–2001–0017, Vol. Docket No. OAR–2001–0017–0261. January 31, 2005.

Ross, M. & Langstaff, J. (2006) Statistical information on air quality data from additional epidemiological studies. Memorandum to PM NAAQS review docket EPA–HQ–OAR–2001–0017. Docket ID No. OAR–2001–0017–1409. April 5, 2006.

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.

Schwartz, J. & Neas, L.M. (2000) Fine particles are more strongly associated than coarse particles with acute respiratory health effects in schoolchildren. Epidemiology, 11, 6-10.

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.

Sheppard, L., Levy, D., Norris, G., Larson, T.V. & Koenig, J.Q. (1999) Effects of ambient air pollution on nonelderly asthma hospital admissions in Seattle, Washington, 1987-1994. Epidemiology, 10, 23-30.

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.

未定稿