

# 微小粒子状物質の定量的リスク評価手法について

平成20年11月

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



## 目次

1. 目的及び背景 .....	1
2. 基礎的な考え方 .....	3
2.1. 微小粒子状物質の健康影響について .....	3
2.2. これまでの環境目標値設定の考え方 .....	3
2.3. 微小粒子状物質の環境目標値設定の考え方.....	4
2.4. 考慮すべきエンドポイント.....	6
2.5. 短期曝露影響と長期曝露影響 .....	10
3. 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方 .....	12
3.1. 優先すべき疫学研究手法 .....	12
3.2. 疫学知見の不確実性 .....	14
3.2.1. 曝露評価 .....	15
3.2.2. 統計モデルの相違.....	15
3.2.3. 共存大気汚染物質及びその他の因子による交絡と影響修飾 ...	16
3.2.4. 曝露と健康影響の時間構造 .....	16
3.3. 定量評価の対象とすべき疫学研究.....	17
3.4. 国内の疫学知見と国外の疫学知見の取扱い.....	18
4. 定量的解析手法 .....	20
4.1. 定量的解析手法について .....	20
4.2. 国外の定量的解析手法.....	21
4.2.1. 疫学知見に基づく影響度評価手法の概要 .....	21
4.2.1.1. 長期曝露影響 .....	22
4.2.1.2. 短期曝露影響 .....	24
4.2.2. リスク削減予測に基づく影響度評価手法の概要 .....	25
4.3. 疫学知見に基づく影響度評価における解析手法とその不確実性 ..	27
4.3.1. 長期曝露影響.....	27
4.3.2. 短期曝露影響.....	29
4.4. 実施可能な定量的解析手法の考察.....	31
4.4.1. 長期曝露影響.....	32
4.4.2. 短期曝露影響.....	32
5. まとめ.....	34
<hr/> 参考文献 .....	37
<hr/> 委員名簿 .....	39
<hr/> 審議経緯 .....	40

## 1. 目的及び背景

我が国では、粒子状物質に関する取組みとして、大気中に比較的長く浮遊し、呼吸器系に吸入される粒径 10 $\mu$ m 以下の粒子を浮遊粒子状物質と定義して昭和 48 年に環境基準を定め、総合的な大気環境保全施策を進めてきた。近年、これらの浮遊粒子状物質の中でも粒径 2.5 $\mu$ m 以下の微小粒子状物質(PM<sub>2.5</sub>)が、呼吸器系の奥深くまで入りやすいこと、粒子表面に様々な有害な成分が吸収・吸着されていること等から健康への影響が懸念されるようになり、欧米においては、浮遊粒子状物質に加えて、このような微小粒子状物質の環境目標値を設定する動きが生じた。米国では微小粒子状物質の大気環境基準が 1997 年に設定された後、2006 年 9 月に基準の改定が行われた。WHO(世界保健機関)では微小粒子状物質の環境目標値に関するガイドライン 2005 年版(WHO, 2006:以下、「WHO 大気質ガイドライン」という)を 2006 年 10 月に公表した。また、EUにおいても、2008 年 6 月に PM<sub>2.5</sub>の限界値に関するEU指令が公布された。

一方、我が国においても、これらの動向を踏まえ、環境省では、平成 11 年度(1999 年度)より「微小粒子状物質曝露影響調査研究」を開始し、平成 19 年 7 月にその成果をとりまとめ公表した(環境省, 2007)。さらに、微小粒子状物質に係る健康影響を評価する「微小粒子状物質健康影響評価検討会」を平成 19 年5月から開催し、国内の調査研究結果やその他の国内外の科学的知見を踏まえ、平成 20 年4月に検討結果が、「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」(環境省, 2008)としてとりまとめられた。

上記報告書では、従前から認められている粒子状物質の呼吸器系への影響がみられるとともに、新たに微小粒子状物質による循環器系や肺がんの健康影響もみられ、総体として一定の影響を与えていることが示された。また、微小粒子状物質の測定精度の改善や生成機構等の情報整理といった課題とともに、環境目標値設定のための定量的リスク評価に係る手法については十分に検討をすべきとされた。

これを受け、微小粒子状物質の定量的なリスク評価手法について審議するため、平成 20 年 6 月、中央環境審議会大気環境部会に本専門委員会が新たに設置され、微

小粒子状物質に係る定量的リスク評価手法に関する専門的事項を調査審議することとされた。

専門委員会では、各国機関より公表されている資料や、平成 20 年 7 月から 8 月にかけて実施された WHO、米国 EPA(U.S. Environmental Protection Agency)及びカリフォルニア州 EPA(California Environmental Protection Agency)への加藤委員、武林委員及び新田委員による現地調査結果を踏まえ、これらの機関のリスク評価手法の分析・整理を行った。さらに、短期曝露及び長期曝露に関する国内外の疫学知見の情報も踏まえて、リスク評価手法に係る基礎的な考え方、解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方、定量的解析手法について、審議を重ね、その成果をとりまとめたのでここに報告する。

## 2. 基礎的な考え方

### 2.1. 微小粒子状物質の健康影響について

微小粒子状物質の健康影響に関して、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する評価を行ってきた。また、健康影響の評価に関連して、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。

疫学知見の評価は諸外国における多くの疫学研究と我が国における疫学研究を合わせて評価したものであり、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。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、短期曝露及び長期曝露と循環器系・呼吸器系死亡、肺癌死亡及びその他の健康影響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結論されている。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とを統合して評価を行っており、微小粒子状物質が、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いるとしている。

これらの疫学知見において示される健康影響について、大気中粒子状物質の曝露に関して観察される相対リスクは他の曝露要因・リスク要因と比較して必ずしも大きくはない。しかし、大気汚染による曝露は、人の嗜好や生活パターンによらず全ての者に健康影響を及ぼしうるものであって、避けることが困難であるという特性を持つことから、公衆衛生の観点からは微小粒子状物質による健康影響を軽視することはできない。このため、微小粒子状物質に関する様々な影響について、さらに定量的な評価に関する考察を進める必要があるとされた。

### 2.2. これまでの環境目標値設定の考え方

我が国において、二酸化いおうや二酸化窒素等の環境基準は、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たものである。具体的には、一般集団を対象とした疫学研究に基づく知見によって、その物質の曝露量と健康影響との曝露量－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、地域の人口集団の健康を適切に保護することを考慮して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目標値(以下、「環境目標値」という。)が定められている。

一方、有害大気汚染物質については、継続的に摂取される場合にはヒトの健康を損なうおそれがあるものであることから、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ヒト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、さらに不確実係数を考慮して環境目標値の目安としている。また、閾値のない物質については、国民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目標値の目安として用いられている。

### 2.3. 微小粒子状物質の環境目標値設定の考え方

一般に、環境目標値の目安となる数値は、当該物質の濃度がその水準以下であれば、その曝露により好ましからざる健康影響が起こらないことを目安として設定されるものである。具体的には、健康影響の重篤度の観点から、好ましからざる健康影響の種類(エンドポイント)を定め、さらにその健康影響と曝露濃度との関係を明らかにすることによって、健康影響が起こらない濃度水準を見いだすことができる。

このような閾値の概念について、これまでは主として毒性学における NOAEL(No Observed Adverse Effect Level、無毒性量)の考え方を疫学研究による知見に当てはめて解釈されてきたと考えられる。毒性学においてはNOAELの算出方法も定式化

されているが、疫学知見に基づいて閾値の有無を判断し、さらに閾値レベルを推定することには困難が多い。まず、個人の閾値と集団の閾値という二つの考え方の違いに注目する必要がある。個人の閾値が存在するとしても、それは遺伝的素因や感受性によって変動することから、さまざまな素因や感受性を持つ個人の集まりである集団においては個々の閾値は幅広く分布し、集団における閾値を見いだすことが困難になる。さらに、曝露評価における種々の誤差の存在と、特に低濃度領域での健康リスクの推定誤差が大きくなること等が閾値の検出をより困難にする。そのため、曝露量－反応関係に関して、閾値の存在を仮定した統計モデルと、仮定しない統計モデルについて、疫学データに対する適合度に意味ある差を見いだすことは一般に困難である。微小粒子状物質について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を明らかにすることはさらに難しい。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残存リスクがある可能性は否定できない。

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と言える。

WHO 大気質ガイドラインにおいては、微小粒子状物質の大気中濃度を、そのバックグラウンド濃度まで低減しない限り、いかなる濃度の基準を設定しても、いくらかの残存リスクがありうるとしている(なお、ここで示される残存リスクは人為発生源からの汚染によるものに限定していると解される)。そのため、健康への悪影響に対する完全な保護を導くことはできないことから、基準設定プロセスでは地域的な制限、能力、公衆衛生の優先性を考慮したうえで可能な限り低い濃度にすることを目標としている。

米国 EPA においては、短期曝露及び長期曝露の知見によって微小粒子状物質の閾値を検出することは困難であると認識している。疫学知見の不確実性も考慮すれば、基準をゼロリスクレベルに設定するのではなく、疫学知見に基づく曝露量－反応関係から健康影響が生じることが確からしい濃度水準を見だし、そこから適切な安全幅をもって公衆衛生を保護できる基準値を設定している。



我が国においては、大気汚染が人の健康に好ましくからざる影響を与えることのないように、微小粒子状物質の健康リスクに関する現状を踏まえた手法を採用することが考えられる。当面、現下の大気環境においてみられる一般地域集団における健康影響を低減していくという公衆衛生の観点を考慮し、疫学知見に基づく曝露量－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だし、それを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際の出発点にするのが適当であると考えられる。また、検討に当たっては、毒性学の知見も踏まえた健康影響メカニズムも含めた統合的な評価が必要である。

一般人口集団の中には、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ものであり、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态等も含めて脆弱性(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目標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的な人口集団を対象とした疫学知見に基づいて、微小粒子状物質の健康影響が生じ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・脆弱者を保護する環境目標値を検討することができると考えられる。

#### 2.4. 考慮すべきエンドポイント

米国議会文書(1972)<sup>1)</sup>は環境汚染物質への曝露に起因する健康影響の重篤度を医学・生物学的反応の観点から、概念的に 5 段階からなる図1に示すようないわゆる

---

<sup>1)</sup>吉田克己:窒素酸化物の人体影響評価、「新しい疫学の方法論(重松逸造編、ソフトサイエンス社)、1979」p177 より引用

健康ピラミッドに示し、「疾病の前兆である生理機能的変化」以上の反応を健康に対する好ましからざる影響としている。後述する我が国の二酸化窒素の環境基準設定においては、同様な医学・生物学的反応の観点から大気汚染の影響を 6 段階に分け、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はない段階のものを、「健康からの偏り」と定義して、健康影響評価の対象とした。一般に、曝露と健康影響の間には曝露量の増加に伴って健康影響の重篤度が増すという曝露量－効果関係がある。一方、一般に同じ曝露量においては、健康影響の重篤度とその発生頻度は負の相関関係（程度の軽い健康影響の発生頻度は高く、より程度の重い健康影響の発生頻度は低い）にあると考えられる。

一般に、疫学調査で具体的に使用され、また、解析の対象となるエンドポイントには医学・生物学的反応に加えて、医療機関への入院・受診等の受療行動が含まれる。事実、WHO 大気質ガイドラインは、大気汚染に関連する健康影響を表 1 のようにまとめており、短期曝露及び長期曝露に関係する幅広いエンドポイントを取り上げている。

これら各エンドポイントが上記の医学・生物学的な各反応とどのように対応するかは、特に重篤度の小さいエンドポイントにおいては必ずしも容易ではなく、当面は具体的、個別的にエンドポイントを論じるときにその対応を考慮するのが実際的と考える。

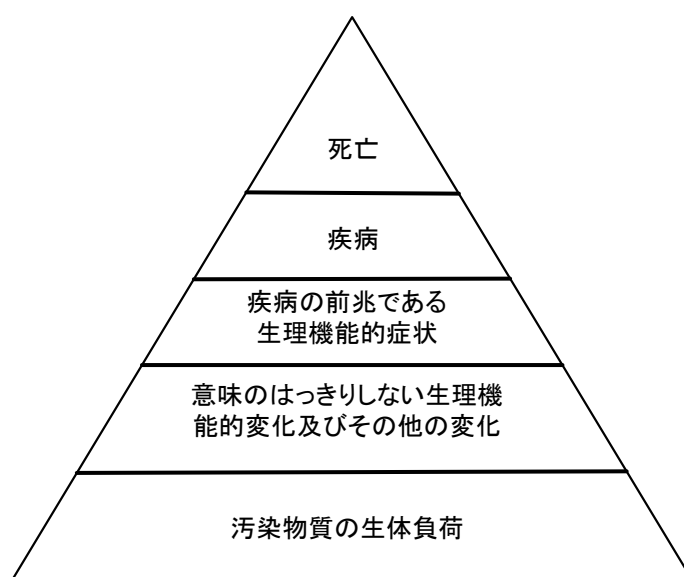


図 1. 健康ピラミッドの概念図

表1 大気汚染に関連する健康影響

<p><b>短期曝露による影響</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 日死亡(早期死亡)</li> <li>・ 呼吸器系及び循環器系疾患による入院</li> <li>・ 呼吸器系及び循環器系疾患による救急外来受診</li> <li>・ 呼吸器系及び循環器系疾患による一次医療機関受診</li> <li>・ 呼吸器系及び循環器系疾患治療薬の使用</li> <li>・ 日常活動制限日数</li> <li>・ 仕事欠勤</li> <li>・ 学校欠席</li> <li>・ 急性症状(喘鳴、咳、痰、呼吸器感染)</li> <li>・ 生理学的変化(呼吸機能等)</li> </ul>
<p><b>長期曝露による影響</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 呼吸器系及び循環器系疾患による死亡</li> <li>・ 慢性呼吸器疾患発病率及び有病率(喘息、COPD、慢性的病理学的変化)</li> <li>・ 生理機能の慢性的変化</li> <li>・ 肺がん</li> <li>・ 慢性循環器系疾患</li> <li>・ 胎内成長制限(低出生体重、胎内発育遅延、在胎週数短縮)</li> </ul>

(出典：WHO, 2006)

我が国において、二酸化窒素や二酸化いおう等の環境基準が定められている物質に関して、当該物質の環境目標値に資する定量評価の考察が行われているが、それぞれの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。

二酸化いおう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病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。

微小粒子状物質の環境目標値の検討過程においても、微小粒子状物質への曝露

と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の知見も踏まえた健康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られる。

WHO 大気質ガイドラインでは、粒子状物質の疫学研究において選択されたエンドポイントを表 2 のようにまとめている。また、米国 EPA が大気環境基準設定過程で検討対象としたエンドポイントもこの中に含まれている(U.S.EPA, 2005b)。

表 2 WHO 大気質ガイドラインにおいて粒子状物質の疫学研究で選択されたエンドポイント

Mortality	全死亡 死因別死亡
Morbidity	入院 受診
Cardiovascular	虚血性イベント 不整脈 心血管系イベント
Disease status	心拍変動 症状 肺機能 治療薬使用

(出典：WHO, 2006)

疫学知見の定量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曝露量－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目標値の目安となる数値を見いだ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。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。

最終的には、それぞれのエンドポイントに関する疫学知見の信頼性や、毒性学知見等から機序が説明可能なものか等の観点も加えて、総合的に判断し、重視すべきエン

ドポイントを選択すべきである。具体的には、まず曝露と影響との関連性に関する疫学的因果関係について検討する。これについては従来から用いられてきた Hill (1965) が提示したいくつかの観点(関連性の強さ、一貫性、時間的關係、自然の実験等)について疫学知見に基づく評価を行う。その上で、毒性学知見を加えて Hill の示した観点のうち整合性及び生物学的妥当性についても総合的に検討して、疫学的因果関係に関する証拠の程度を評価して、疫学的因果関係を示している可能性が高いと考えられるエンドポイントを選択する。

なお、疫学的因果関係の判断については、「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」において検討が行われており、現時点での疫学知見及び毒性学知見を総合的に判断して、「循環器系及び呼吸器系疾患による死亡、肺癌死亡及びその他の健康影響の原因の一つとなりうることを示された。」とされている。WHO 大気質ガイドラインや米国等における大気環境目標値の設定においても死亡に関する疫学知見が最も重視されており、同様な評価に基づくものと考えられる。疫学知見の統計学的な検出力の強さの観点、「死亡」の指標としての重篤度や客観性、定量評価に係る濃度－反応関数の作成の観点をも加味して判断すると、「死亡」は最も考慮すべきエンドポイントであると考えられる。一方、死亡以外のエンドポイントに関する疫学知見も数多くあり、これらのエンドポイントに関する考察も行い、適切な健康影響の種類と曝露量－反応関係を推定することが妥当である。

## 2.5. 短期曝露影響と長期曝露影響

一般に、大気汚染の曝露による健康影響は、比較的濃度の高い大気汚染物質への短期曝露による健康影響と低濃度の長期曝露による健康影響に分けられる。長期曝露では、より低濃度で慢性影響が起こり、短期曝露では、より高濃度で急性影響が起こると考えられる場合には、それぞれの健康影響について環境目標値の目安となる数値を選択することが妥当であると考えられる。したがって、このような曝露期間による健康影響の発生に質的な差があるかどうかを、科学的知見に基づき評価することが重要である。

長期曝露に関する疫学研究は、様々な交絡因子を調整した上で、大気汚染への曝

露の累積による影響を見ることができる。死亡の増加を対象として評価した場合には、短期曝露の影響も包含して評価できる。短期曝露に関する疫学研究は、豊富な複数都市調査やパネル研究の知見を組合せることで、都市ごとに日単位の短期的な大気汚染濃度の変動と健康影響の関係を見ることができる。

なお、地域における微小粒子状物質の長期平均濃度(年平均値等)と短期平均濃度(日平均値等)の高濃度出現頻度の間には統計的な関連性が観察される。さらに、疫学知見のエンドポイントの内容や確からしさが、長期曝露影響に関するものと短期影響に関するものとは異なる場合も想定される。したがって、これらの点を勘案して、長期曝露影響と短期曝露影響のいずれかに重点を置き、他方は補完的な位置づけにすることも考慮することが考えられる。また、これらの検討と併せて、環境目標値として短期曝露影響と長期曝露影響のそれぞれについて、濃度測定データから平均値を算出する時間間隔・期間である平均化時間を検討する必要がある。

「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」では、PM<sub>2.5</sub> への短期曝露と死亡及びその他の健康影響指標、並びに PM<sub>2.5</sub> への長期曝露と循環器系・呼吸器系疾患死亡、及び呼吸器系健康影響指標に関する知見を総合的に評価したところ、長期曝露と呼吸器症状に関して関連性の強さに関する評価は困難であったが、PM<sub>2.5</sub> への曝露と健康影響指標との関連性には相応の疫学的証拠があることが認められた。これらの循環器系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、呼吸器系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旨、短期曝露と長期曝露による死亡リスクの増加に関する健康影響について言及している。この例で示すように健康影響の現れ方が同一であっても、それぞれの健康影響の発生に質的な差がある可能性があるならば、短期曝露に係る環境目標値と長期曝露に係る環境目標値の両者を設定することには、それぞれ意味がある。

### 3. 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方

#### 3.1. 優先すべき疫学研究手法

「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」に示されているとおり、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。また、これらの手法の変法も様々なものが提案されている。これらの手法はひとつの観点で分類されているものではないため、ある研究で採用された調査研究手法が複数の疫学研究手法に分類されることもあり得る。また、大気汚染疫学研究では同一のエンドポイント(例えば、死亡)であっても、通常は短期曝露影響の評価を主眼としたものと長期曝露影響の評価を主眼としたものの二つに分けられるという特徴がある。

大気汚染による健康影響に関する疫学研究の場合には、共変量や健康影響指標については個人レベルのデータに基づくものの、大気汚染物質への曝露について地域の濃度平均値を用いる等、集団要約値である場合がほとんどである。その意味で、半生態学的研究(semi-ecological study)と呼ばれることがある。これは以下に示すほとんどの大気汚染研究手法に当てはまることである。

半生態学的研究が共変量や健康影響指標については個人レベルのデータに基づいているのに対して、生態学的研究(ecological study)では、共変量も含めて曝露指標(大気汚染物質濃度)と健康影響指標の双方が集団要約値となっている。曝露と健康影響の関連性を評価する上で生態学的研究には大きな制約がある。生態学研究では交絡因子の調整が困難であること等、結果に偏りが生じやすいと考えられている。種々の集団単位に要約された曝露と健康影響指標との関係は、個人レベルでの曝露と健康影響との関係を反映していない場合がある。

大気汚染の健康影響に関するコホート研究では、大気汚染の程度の異なる複数の地域に居住する人々を対象として、健康影響指標(死亡や疾病の発症等)を長期にわたって観察して、大気汚染物質への長期の平均的な曝露と健康影響指標との関連性を検討する。コホート研究は、性、年齢、喫煙、職業等の潜在的交絡因子や修飾因子に関するデータを個人レベルで得て、その影響を考慮した解析、推定を行うことができ

る点で、他の疫学研究手法よりも優れており、特に、大気汚染による健康影響を評価するうえで前向きコホート研究が適切であると考えられている。

時系列研究は、大気汚染物質濃度の時間変動(多くの場合、日変動)が死亡やその他の健康影響指標に与える影響を検討するものである。ある特定の地域集団における健康影響指標に関する日単位のデータと、同日又は先行する何日前かの大気汚染物質の日単位のデータ及びその他の時間変動因子(気象因子等)との関連性を何らかの統計モデルを用いて解析する。統計モデルとしては共変量の非線形な影響に対する柔軟な調整が可能な一般化加法モデル(Generalized Additive Model、GAM)が最もよく用いられており、標準的な解析手法となっている。時系列研究では対象地域における交絡因子の分布が対象期間を通して変化しない場合には、喫煙のような潜在的な交絡因子を考慮する必要がなく、統計資料等、既存データを用いて大規模な人口集団に関する短期曝露影響の検討が可能であること等が大きな長所となっている。

パネル研究はある属性を持った集団を対象として、比較的短い期間に対象者各自の症状や機能等の健康影響を継続的に繰り返し測定し、大気汚染との関係を時系列的に解析するものである。喘息等の疾患を持った集団、子供や高齢者等、高感受性群と考えられる集団に対する短期曝露影響を検討することができる。パネル研究では対象者数が限定されることも多いため、個人単位で曝露量が得られる場合もある。解析手法として、ケースクロスオーバー法を用いることもある。

ケースコントロール研究(症例対照研究)は、健康事象が発生した後に過去に遡って大気汚染への曝露や関連要因との関係を検討するものである。ある疾患に罹患しているもしくは死亡したケース(症例)とそうでないコントロール(対照)を選び、過去の曝露に関するデータとの関連性を解析する。大気汚染研究の場合には、過去に遡って大気汚染への曝露を推計することが困難であることが多いこと等から、研究例は少ない。

ケースクロスオーバー法は、変動する曝露の直後に発生すると考えられる急性の健康事象の発生の研究に適している。この手法は同一個人の健康事象の発生直前の曝露と健康事象の発生のない異なる期間の曝露とを比較する。このような比較は、曝



露も交絡因子も時間経過に沿って系統的には変化していないという仮定に依存している。逆に、曝露に時間的傾向が存在する場合には偏りが存在する可能性がある。同一人物における比較を行うために、個人内で時間的に変化しない特性は曝露と健康影響の関連性に作用せず、交絡とならないという利点がある。

介入研究や自然の実験と呼ばれる研究は、大気汚染と人間集団における健康影響との潜在的な因果関係を評価する上で、有効な手法である。大気汚染の問題では曝露群と非曝露群を無作為に割り付けることはできないが、大気汚染物質の減少へとつながる積極的介入の効果が、人口集団の疾病率や死亡率等の健康影響指標の変化と関係するか否かは検討できる。

この他、大気汚染の健康影響に関する疫学研究で用いられてきたものに横断研究(断面研究)がある。横断研究では、異なる集団(多くは地域集団)における大気汚染物質への長期曝露による影響を一時点で比較する。これは、同程度の曝露が長期間継続していることを仮定して、それによって引き起こされた慢性影響を把握するものである。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。

微小粒子状物質への曝露による健康影響を定量的に評価する上で重要なことは、微小粒子状物質と共に他の共存大気汚染物質への曝露評価が適切に実施できること、また、種々の交絡因子の調整を的確に行うことができることである。したがって、長期曝露による影響をみる方法としては、適切に計画された場合には、交絡因子の調整や複数のエンドポイントに関する検討もでき、曝露との関連も継続してみることのできるコホート研究が優れていると考えられる。一方で、短期曝露による影響をみる方法として、時系列研究やケースクロスオーバー法を用いた研究が適切であると考えられる。

### 3.2. 疫学知見の不確実性

疫学知見の最も重要な特徴は、人間集団を対象として現実の世界における大気汚染物質への曝露とそれに引き続く健康影響の関連性を検討し、評価できることである。一方、このような疫学知見は基本的に観察研究であり、因果関係の推論には多くの制約があり、不確実性が伴う。そのため、疫学知見に基づく評価にあたって、以下に示

す不確実性を十分に考慮する必要がある。

### 3.2.1. 曝露評価

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、すなわち曝露誤差が非常に大きいと考えられる。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。一部の研究では、微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) の実測値と他の方法による粒子状物質濃度との相関関係に基づき、PM<sub>2.5</sub> 濃度を推計して解析に用いているものもある。このような場合には推計誤差が種々の曝露誤差に対してさらに加わることになる。

これらの曝露誤差に関する各要素についてそのリスク推定値に対する作用の大きさを見積もることは困難であり、また、疫学研究ごとに異なっていると考えられる。微小粒子状物質の曝露誤差については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が、リスク推定値の推定誤差を大きくし、統計的有意性には影響していることを考慮する必要がある。

### 3.2.2. 統計モデルの相違

疫学におけるコホート研究において長期曝露と健康影響の関連性を解析するモデルはCox比例ハザードモデルが標準的な手法となっている。ポアソン回帰モデルを用いた解析等、その他の手法の提案は常に行われているが、手法に依存して曝露量-反応関係が大幅に変わるような状況は稀であると考えられる。

短期曝露による影響に関する時系列的な解析についてはGAMが最もよく用いられてきた。この手法は、ポアソン回帰モデルを含む一般化線形モデル (Generalized Linear Model, GLIM) のノンパラメトリック回帰への拡張であり、一般により柔軟なリスク評価モデルとして、近年利用されているところであるが、その適用に関しては種々の

課題が指摘されている。まず、コンピュータソフトウェアによるパラメータ推定の際の収束条件や実効自由度の恣意的設定の技術的問題が取り上げられ、再解析の結果、推定リスクが小さくなる場合があることが示された。これらの技術的問題については、現状ではクロスバリデーションによる自由度の最適選択等を通じてほぼ克服されている。一方、標本数が小さくなる可能性の高い共変量の分布の上限と下限で、対応するパラメトリック回帰法に比べて予測誤差が大きくなることは否めない。

なお、時系列解析における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に関する不確実性において気象因子の作用は非常に大きいものと考えられる。

### 3.2.3. 共存大気汚染物質及びその他の因子による交絡と影響修飾

共存大気汚染物質に関する問題は、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。

共存大気汚染物質以外にも種々の交絡因子や影響修飾因子の作用を考慮する必要がある。性、年齢、喫煙状況等のような関連要因はコホート研究結果の解析では常に考慮されているが、その他、どのような組合せの調整変数を用いるかによってリスク推定値の大きさが変わりうる。

### 3.2.4. 曝露と健康影響の時間構造

長期曝露に関する疫学研究における前向きコホート研究では多くの場合、調査期間の数年間に得られた大気汚染物質濃度測定値が大気汚染への長期曝露の指標として使用されている。一般に、地域間の長期的な濃度傾向は類似しており、そのため

にどの期間の曝露が最も健康影響と関連するかを判断することは困難である。

大気汚染物質への短期曝露と日死亡や入院、救急受診等の健康影響に関する検討では、大気汚染濃度と健康影響指標との関連性が最も大きくなる時間的な遅れ(ラグ)が存在することが多くの研究で示されている。時系列解析ではリスク推定の際にどのようなラグを採用するかによってリスク推定値の大きさは変動し、短期曝露影響に関する解析では大きな不確実性を与える要因となる。

### 3.3. 定量評価の対象とすべき疫学研究

3.1 節に示したように、長期影響については、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であると考えられる。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することが考えられる。

短期曝露影響については、時系列解析による研究やケースクロスオーバー法等、同一の研究デザインで行われた複数都市研究に基づく知見を優先することが考えられる。また、単一都市研究の知見についても、対象地域の微小粒子状物質の濃度範囲が定量評価において重要と考えられるものは評価対象に含むべきであると考えられる。

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、短期曝露影響と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研究を評価対象とすることが考えられる。

- ・ 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、も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

その上で、微小粒子状物質の定量評価のために必要な曝露評価については、対象者の曝露指標として、十分な期間について、空間的な代表性をもった微小粒子状物質の実測値、ないしは適切な方法による推計値が示されている研究を採用すること

が考えられる。さらに、共存大気汚染物質についても適切な曝露評価が行われている必要がある。

なお、微小粒子状物質の測定方法、推計方法は粒子が複雑な物理化学特性を持つ混合物であるために、成分組成の違いや湿度の影響等、疫学研究が実施された地域や時期によって、それらの誤差や偏りをもたらすと考えられる各種要因が異なる場合もあり得る。したがって、疫学知見に基づく定量評価に当たっては、曝露評価上の誤差、偏りについても考慮することが考えられる。したがって、評価対象となる疫学研究において、これらを検討するための情報が与えられていることが重要である。

#### 3.4. 国内の疫学知見と国外の疫学知見の取扱い

WHO 大気質ガイドラインは、全世界で使用されることを想定し、様々な状況下で公衆衛生を保護するために最適で達成可能な大気質を目指す取組みを支援することを目的としている。一方、各国の基準設定は、国ごとの粒子状物質曝露による健康リスク、技術的実現可能性その他の要因のバランスを考慮した手法によって異なり、ガイドラインにおいてそれらの多様性を認めるとともに、各国の基準を設定する際には、ガイドラインを適用する前に自国の地域環境を慎重に考慮すべきと示されている。米国では、地域の人口統計学的特性や大気汚染物質特性から米国とカナダの研究を重視している(U.S.EPA, 2005b)。

定量評価に際しては、原則として国内知見と国外知見を総合的、包括的に評価することが考えられる。その際には、国内知見と国外知見で微小粒子状物質への曝露との関連性が認められるエンドポイントごとの一致性やそれぞれの知見の特徴に留意して検討する必要がある。

具体的には、微小粒子状物質との関連性が疫学的因果関係を示している可能性が高いと判断されているエンドポイントごとに、前節で示した事項に合致する国内知見を選択して、国外知見と国内知見の共通性、相違点等を整理した上で、検討することが必要である。

基本的に、国内と国外の知見に一致性が認められる場合には、それらを包括的に評価することが考えられる。国内と国外の知見に一致性が認められない場合には、エ

ンドポイントごとにリスク要因の分布の違い等の観点についてさらに検討を加えた上で、個々の疫学知見の妥当性を考慮して、総合的に評価することが考えられる。

なお、環境目標値の目安を選択するに当たって、その重要な根拠となった疫学知見の対象集団の特性や疾病構造等を国内外のデータと比較が可能になるよう情報を収集する必要がある。同時に、曝露評価についても、その違いや変動、あるいは測定方法そのものに起因する違いにも留意して情報を収集する必要があると考えられる。

## 4. 定量的解析手法

WHO や米国 EPA 等では、環境目標値の目安となる数値を検討する具体的な定量的解析手法として、「疫学知見に基づく影響度評価手法」と、「リスク削減予測に基づく影響度評価手法」の二つの方法を用いて定量的な評価に関する作業が行われている。前者は米国 EPA では evidence-based approach (consideration)といわれているものであり、evidence の主体が疫学知見であることから、本報告書では「疫学知見に基づく影響度評価手法」と呼んでいる。後者は risk-based approach (consideration)といわれているものであり、WHO では健康インパクト評価 (health impact assessment)と呼んでいる。

### 4.1. 定量的解析手法について

微小粒子状物質についてこれまでに得られている疫学知見では、閾値の有無及びその濃度水準について確認ができない。そのような状況下で、環境目標値の目安となる数値を検討する具体的な定量的解析手法として、疫学知見に基づく曝露量－反応関係から健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見いだす「疫学知見に基づく影響度評価手法」と、疫学知見に基づく曝露量－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」の二つの方法が用いられている。

WHO や米国 EPA 等が微小粒子状物質の大気質ガイドラインや大気環境基準を検討する際にも、これらの二つの方法を用いて定量的な評価に関する作業を行っている。それらの検討の手順、内容の詳細については後述するが、WHO においては、PM<sub>2.5</sub> のガイドライン値を疫学知見に基づく影響度評価手法に従って設定している。その一方、WHO のガイドライン値は、世界の多くの国にとっては、最初から目標とするにはかなり厳しい濃度水準であることを WHO 自身も認識しており、中間的な到達目標としての暫定目標値を設定している。WHO 大気質ガイドラインでは、暫定目標値の設定に際して、かなり簡易な方法ながら、リスク削減予測に基づく影響度評価手法が利用されている。

米国においては、2006 年に行った PM<sub>2.5</sub> の大気環境基準改定に当たって、疫学

知見に基づく影響度評価手法及びリスク削減予測に基づく影響度評価手法の二つの方法を利用して基準値の検討を行った(U.S.EPA, 2005b)。リスク削減予測に基づく影響度評価手法には濃度－反応関数の形、閾値の有無及びその濃度水準に関して大きな不確実性があることから、最終的にはこの手法によって検討した結果を基準値の根拠とはせず、主として疫学知見に基づく影響度評価手法によって基準値を設定している(U.S.EPA, 2006)。

なお、リスク削減予測に基づく影響度評価手法によって、微小粒子状物質の濃度低下によるリスク削減の効果をみるとともに、微小粒子状物質の年間平均値と 24 時間平均値に関する環境目標値の組合せに伴う効果的なリスク削減の考察を行うことで大気環境基準値の設定に役立っている。

これらの WHO や米国の動向も参考にすると、2 章の基礎的な考え方で示したとおり、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、まずは疫学知見に基づく曝露量－反応関係から健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見いだす作業を出発点とするのが適当であると考えられる。さらに、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。

一方、リスク削減予測に基づく影響度評価手法については、国内知見と国外知見との一致性に留意して実行可能な手法を検討する。可能であれば環境目標値の平均化時間や環境目標値の数値と測定データを比較して環境濃度が目標値を達成したかを評価するための評価方法の検討材料に援用することが考えられる。

## 4.2. 国外の定量的解析手法

### 4.2.1. 疫学知見に基づく影響度評価手法の概要

WHO や米国 EPA 及びカリフォルニア州 EPA では、基本的に一般大気環境において実施された疫学知見に基づき、PM<sub>2.5</sub> の曝露と健康影響との関連性から影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見いだし、その濃度水準を目安として環境目標値を選択している。いずれの機関も長期曝露の疫学知見を用いて、微小粒子状物質の環境目標値(年平均値)を検討するとともに、米国 EPA は短期曝露の疫学知見、並びに年平均値と 24 時間平均値との統計的関連性を考慮して環境目標値(24



時間平均値)を検討している。

#### 4.2.1.1. 長期曝露影響

疫学研究において示される PM<sub>2.5</sub> 曝露と健康影響との関連性は、データ数が集中する平均濃度やその周辺において最も強く認められる。このことから、米国 EPA スタッフは、長期曝露研究で測定されている各都市の長期平均濃度よりもやや低い濃度を PM<sub>2.5</sub> 年平均値レベルの選択の際に考慮することが適切であるとして、主として PM<sub>2.5</sub> 曝露と死亡率との関連性を示したハーバード 6 都市研究や ACS 研究に基づいて検討を行っている。この二つの研究については、データの監査、結果の再現性や妥当性の確認と、感度分析を含む再解析が実施されている (Krewski *et al.*, 2000) とともに、検討期間の延長や追加的な解析を実施した拡張研究 (Laden *et al.*, 2006、Pope *et al.*, 2002) が実施されている。

PM<sub>2.5</sub> の長期曝露と死亡率に関する疫学研究において報告されている PM<sub>2.5</sub> 長期平均濃度は、ハーバード 6 都市研究 (Dockery *et al.*, 1993) で 18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (11.0~29.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、オリジナルの ACS 研究 (Pope *et al.*, 1995) で 21  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (9.0~33.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、ACS 拡張研究 (Pope *et al.*, 2002) で解析に用いられた 1999~2000 年で 14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、オリジナルの ACS 研究と ACS 拡張研究の両期間を合わせた平均濃度は 17.7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  である。また、死亡以外の症状や機能変化をエンドポイントとした PM<sub>2.5</sub> の長期曝露に関する疫学研究として、小児の肺機能発達率の低下を示した南カリフォルニア小児コホート研究や、小児の肺機能への影響を示した 24 都市研究があり、これらの研究における PM<sub>2.5</sub> 長期平均濃度は、それぞれ 15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、14.5  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  である。

ACS 拡張研究 (Pope *et al.*, 2002) において推定された濃度-反応関数は、PM<sub>2.5</sub> 濃度と全死亡、心臓・呼吸器系疾患による死亡、肺癌による死亡との関係はいずれも直線関係と有意に異なるものではなく、閾値の有無については明確になっていないと報告されている。しかし、ACS 拡張研究 (Pope *et al.*, 2002) によって推定された濃度-反応関数の信頼区間は、PM<sub>2.5</sub> 濃度が 12~13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  以下の範囲では幅が広がっていることが示されている (図 2)。

ハーバード 6 都市研究 (Dockery *et al.*, 1993) では、PM<sub>2.5</sub> の長期平均濃度が

11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の都市と 12.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の都市におけるリスク推定値は同レベルであり、14.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の都市においてリスク推定値が明らかに上昇していることが示されている。

米国 EPA スタッフは、これらの濃度範囲以下では、PM<sub>2.5</sub> 濃度と相対リスクの関連性の不確実性が拡大し、潜在的な閾値が存在する可能性が高まると考え、環境基準値を検討する際に年平均濃度として 12~13  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を目安とした (U.S.EPA, 2005b)。しかし、肺機能や症状等、死亡以外のエンドポイントに関する疫学研究が少ない等の理由から、米国 EPA 長官は、最終的に PM<sub>2.5</sub> の年間基準値を従来 of 15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  より低濃度に設定する根拠としては適切ではないと判断した (U.S.EPA, 2006)。

WHO 大気質ガイドラインでは、ACS 研究やハーバード 6 都市研究の結果を踏まえ、11~15  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲で PM<sub>2.5</sub> への長期曝露による健康影響の可能性が示唆されることから、これらの研究から影響が認められた濃度レベルより低い濃度である年平均濃度 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  が選択されている。

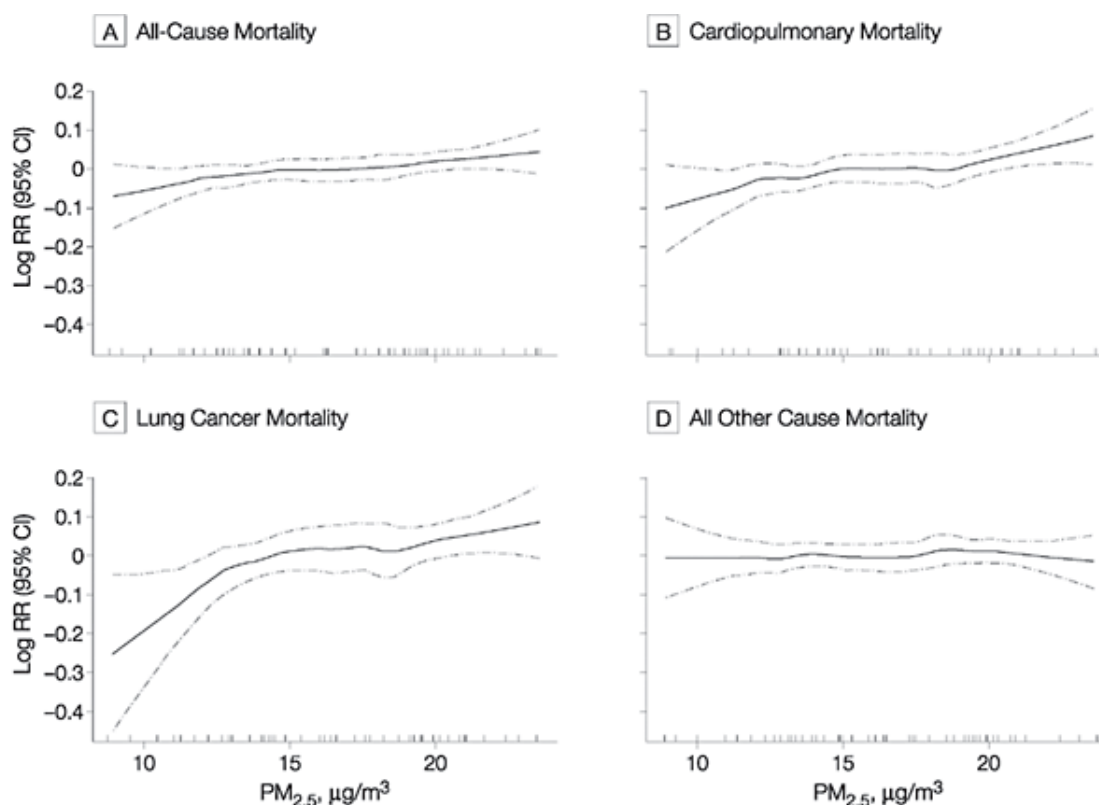


図 2 PM<sub>2.5</sub> 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクを示す平滑化された濃度-反応関数(平均線と 95%信頼区間を示す)(長期曝露)

出典:Pope *et al.*, 2002

カリフォルニア州 EPA では、PM<sub>2.5</sub> の長期曝露に関連した死亡が、PM<sub>2.5</sub> 濃度分布の下端よりもむしろ平均値ないしそれ以上の濃度で観察される可能性が高いと仮定するならば、年間基準値としては 18 µg/m<sup>3</sup> が適切な濃度と考えられるとしている。加えて、ACS 研究及びハーバード 6 都市研究の濃度－反応関数のグラフから、さらに低濃度まで影響があることが示唆されるとし、ACS 研究では、13 µg/m<sup>3</sup> のレベル以下ではリスク推定値の不確実性が明瞭になるとしている。また、ハーバード 6 都市研究では、PM<sub>2.5</sub> 濃度が最も低い 11～12.5µg/m<sup>3</sup> の都市における相対リスクは同等である。一方、PM<sub>2.5</sub> の長期的な平均濃度が 14.5µg/m<sup>3</sup> 以下の都市では、大きなリスクの増加は認められていない。以上のような疫学知見から、12µg/m<sup>3</sup> は主要なコホート研究の平均濃度より低い値であり、子供の入院・死亡や、長期曝露に関連した成人の死亡に対しても更なる保護となると考え、PM<sub>2.5</sub> 年間平均基準値として 12µg/m<sup>3</sup> を推奨している (California EPA, 2002)。

#### 4.2.1.2. 短期曝露影響

米国 EPA では、多くの時系列解析による研究を取り上げ、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10-2.5</sub> の短期曝露と健康影響との関連性について、図 3 のように過剰死亡リスクの推計値を示して検討している。

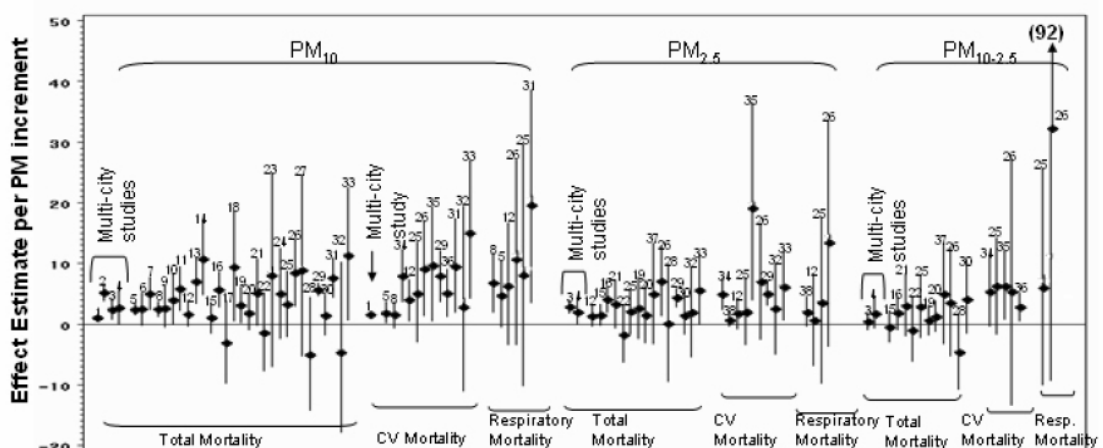


図 3 全死亡、循環器疾患及び呼吸器疾患に関する過剰死亡リスク推計値

出典: U.S.EPA, 2004

PM<sub>2.5</sub> の短期曝露と健康影響との間に統計的に有意な関連性を示している疫学研究では、PM<sub>2.5</sub> 濃度の 24 時間平均値の 98 パーセンタイル値の範囲は 32～59 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であり、99 パーセンタイル値の範囲は 34～69 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  である。米国 EPA スタッフは、これらの疫学知見に基づき短期曝露影響に関する環境基準値(24 時間平均値)は、上記の 98 パーセンタイル値又は 99 パーセンタイル値の範囲以下にするべきであると考えた(U.S.EPA, 2005b)。

死亡や入院、呼吸器症状との有意な関係を報告した疫学研究では、24 時間平均値の 98 パーセンタイル値が約 39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  以上の研究が多数を占め、98 パーセンタイル値が約 30～35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  の範囲内では有意な関係を示す疫学研究は少数となり、30～35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を下回るレベルの疫学研究は極めて限られている。以上を根拠として米国 EPA 長官は、環境基準値(24 時間平均値)を 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  に改定した(U.S.EPA, 2006)。

また、PM<sub>2.5</sub> の環境基準値(年平均値)である 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を下回る長期平均濃度を有する地域で行われ、PM<sub>2.5</sub> 曝露と死亡率との統計的に有意な関連性が認められた疫学研究であり、かつ、重量法による PM<sub>2.5</sub> 濃度の測定が実施された研究として、カナダ 8 都市(Burnett *et al.*, 2000、Burnett and Goldberg, 2003)、フェニックス(Mar *et al.*, 2000、Mar *et al.*, 2003)、サンタクララ郡(Fairley, 1999、Fairley, 2003)等の地域で行われた研究を挙げて、環境基準値(年平均値)を達成しただけでは PM<sub>2.5</sub> の短期曝露と関連した死亡リスクから保護できないことを示すものとして、環境基準値(24 時間平均値)を設定する根拠としている。

#### 4.2.2. リスク削減予測に基づく影響度評価手法の概要

リスク削減予測に基づく影響度評価手法は、大気中の PM<sub>2.5</sub> 濃度が、現在の濃度から設定しようとする環境目標値まで低下したときに、低減される健康リスクを予測し、濃度低減による効果をみる手法である。また、リスク推定値に含まれる不確実性や大きな影響を及ぼす因子に関する感度分析を実施し、その効果の大きさに関する評価が行われている。

リスク削減予測に基づく影響度評価手法に含めるべきエンドポイントの選択は、入

手可能な疫学知見及びその他の科学的知見の根拠の程度、エンドポイントの定義の明確さ、ベースラインとなる死亡や疾病等の発生率に関する情報の入手可能性及び健康や経済的観点に基づく影響の重要性等によって決定されている。

PM<sub>2.5</sub> や PM<sub>10</sub> の短期曝露と日死亡率に関する時系列研究は各国で実施されており、妥当性のある一貫した結果を示していることや、全死亡の定義は明確であることから、WHO はエンドポイントとして全死亡を選択している。米国 EPA では、短期曝露と関連したエンドポイントとして、全死亡、心血管系疾患による死亡、呼吸器系疾患による死亡、心血管系疾患及び呼吸器系疾患による入院、呼吸器症状の変化等を選択している。長期曝露と関連したエンドポイントとして、全死亡、心血管系疾患による死亡及び肺癌死亡等を選択している。カリフォルニア州 EPA では、エンドポイントとして、死亡、慢性疾患、入院、呼吸器症状等を選択している。

リスク削減予測に基づく影響度評価手法は、一般に、(1)PM<sub>2.5</sub> の濃度測定値、又はモデルによる濃度予測値、バックグラウンド濃度等の大気質情報、(2)疫学知見に基づく濃度-反応関数、(3)対象都市を含む地域で収集された死亡率・有病率のベースラインデータ、(4)人口に関する統計情報によって構成されており、これらの構成要素に基づき健康リスク予測と感度分析を実施している。

米国 EPA が実施したリスク削減予測に基づく影響度評価では、候補とした多数の都市間で地域変動があることを前提として、PM<sub>2.5</sub> 濃度を含む環境大気測定データや、死亡率・入院・受診等のエンドポイントに関するベースラインデータが整備され、精度の高い疫学研究が実施され、濃度－反応関数が推定されている 9 都市を選択して、各都市についてリスク削減予測を行っている(U.S.EPA, 2005a)。また、カリフォルニア州 EPA が実施したリスク削減予測に基づく影響度評価では、カリフォルニア州の郡単位で評価が行われている(California EPA, 2002)。

濃度－反応関数は、一般に対数線形モデルを基本としたホッケースティック型関数で表されている。ホッケースティック型関数は、仮想的な閾値(カットポイント)を設定したシグモイド関数等を代替するモデルであり、カットポイントの濃度水準とカットポイントより高濃度側における傾きによって定義される。

評価しようとする地域におけるバックグラウンド濃度として、人為排出源に起因する

部分を除いた  $PM_{2.5}$  濃度を推計している。このバックグラウンド濃度は、環境目標値達成による  $PM_{2.5}$  濃度の変化量を推定するため必要であり、また、濃度－反応関数のカットポイントを設定する際にも必要となる。

$PM_{2.5}$  の曝露をうける人口の大きさを設定するため、対象地域内の人口統計資料が必要となる。また、エンドポイントごとにベースラインを設けるため、各対象地域内の現状における年間死因別死亡数又は死亡率が必要となる。入院等をエンドポイントとする場合には、その発生数や発生率が必要となる。

### 4.3. 疫学知見に基づく影響度評価における解析手法とその不確実性

#### 4.3.1. 長期曝露影響

微小粒子状物質の長期曝露影響に関する主要なコホート研究では、Cox 比例ハザードモデルが解析に用いられている。一般に、生存時間データの解析では、生存時間の分布が左右対称ではないことや、打ち切りとよばれる研究終了時に生存している対象者が存在することを考慮した解析方法が必要となる。さらに疫学研究では微小粒子状物質による曝露のほかに、死亡のリスク要因や交絡因子で調整する必要がある。

Cox 比例ハザードモデルは生存時間を直接取り扱うのではなく、生存時間の逆数にほぼ相当する死亡率に対してモデルを仮定している。Cox 比例ハザードモデルでは死亡率の対数値を時間とともに変化する部分と変化しない部分の和に分解し、時間によって変化しない部分に線形モデルを当てはめることで、打ち切りの取り扱いを容易にしている。また、直接死亡率を推定するのではなく死亡率の相対的な変化(死亡率の比)を推定することで、時間によって変化しない部分を時間とともに変化する部分に依存せずに推定することを可能としている。これらにより特定の生存時間分布を仮定することなく死亡率の比が推定可能となるため、生存時間解析で標準的な方法となっている。Cox 比例ハザードモデルの線形モデル部分に曝露要因、リスク要因、交絡因子を含めることで、多変量による調整が可能であり、疫学領域で広く用いられている。

このように Cox 比例ハザードモデルは標準的に用いられている解析方法であるが、どんな解析手法にも解析結果が妥当であるための仮定や前提条件がある。それらが

満たされていない場合、微小粒子状物質の影響推定に偏りが生ずる可能性があり、結果の解釈は慎重に行うべきである。Cox 比例ハザードモデルでは上述のように、曝露要因、リスク要因等の影響は時間が経過しても変わらないことが仮定されており、また、各要因の影響は対数死亡率のスケールで加算的(死亡率のスケールで乗算的)、連続的な変数の影響は対数死亡率のスケールで直線的に増加すると仮定されている。

疫学研究では、曝露要因を対象者にランダムに割り付けることができないため、曝露と関連している要因であり、かつ、死亡のリスク要因となっている交絡因子が存在し、交絡因子を無視して解析を実施すると微小粒子状物質の影響推定に偏りが生ずる可能性がある。一方、非常に強く死亡に影響するリスク要因を線形モデルに含めることで、微小粒子状物質の影響を精度よく推定することが可能となり、信頼区間の幅が狭くなることが期待できる。これらの点から、交絡因子をはじめとしたリスク要因を正しく同定し Cox 比例ハザードモデルに含めて解析することが重要となる。

6都市研究、ACS研究ともに主要なリスク要因で調整を行って調整死亡率の比を報告しているが、オリジナル研究の再解析では、BMI(Body Mass Index)等の連続量の変数については線形項だけではなく二次の項も Cox 比例ハザードモデルに含める(死亡率に対する影響が単調増加ではなく、一度だけ方向が変わることを許している)、新しい職業曝露変数を作成し解析に含める等の検討を行っており、結果に影響はなかったと報告している(Krewski *et al.*, 2000)。潜在的交絡因子、リスク要因の調整に関しては、追跡期間を延長した 6 都市拡張研究(Laden *et al.*, 2006)、ACS 拡張研究(Pope *et al.*, 2002)でも再解析の方針を踏襲している。

ACS 拡張研究(Pope *et al.*, 2002)では再解析で実施された種々の感度分析を取り入れており、職業曝露と食事に関する新たな変数を含むリスク要因の徹底した調整以外にも、Cox 比例ハザードモデルで必要な仮定の微小粒子状物質濃度と対数死亡率との線形性の仮定を緩めた感度分析を実施している。ACS 拡張研究では、各都市の死亡率の比の対数値を推定し、主解析では線形ランダム効果モデルを当てはめているのに対し、図2に示した感度分析は GAM を用いたノンパラメトリック平滑化手法により濃度－反応関数とその 95%信頼区間を推定したものとなっている。

大気汚染による健康影響に関する疫学研究は、大気汚染物質への曝露指標として地域の平均濃度を用いる半生態学的研究であることから、各地域の特性を表す要因と微小粒子状物質濃度とが区別できなくなっており、地域特性が死亡にも影響していると潜在的な交絡因子となっている可能性がある。地域の特性がランダムに変動していれば、ランダム効果モデルにより調整可能であるが、そのような特性が距離的に近い地域間で関連があり、かつ、微小粒子状物質濃度とも関連していると、微小粒子状物質の影響推定に偏りが生ずる可能性がある。ACS オリジナル研究の再解析 (Krewski *et al.*, 2000) や ACS 拡張研究 (Pope *et al.*, 2002) では、この問題に対し空間スムージングの手法により感度分析を実施しており、地域間の関連性は認められなかったとしている。

#### 4.3.2. 短期曝露影響

大気汚染物質の急性健康影響を検討する場合、対象となる大気汚染物質濃度を説明変数、健康影響を示す事象(死亡、疾患の発症等)を目的変数とした回帰分析が行われる。そのリスク推定値は様々な交絡因子の影響を受け、かつ、その交絡因子と健康影響の事象との関連は必ずしも線形の関係ではないため、それらの関係性を考慮した統計学的モデルを用いた解析方法が工夫されてきた。交絡因子としては、時間(長期トレンド、季節)、気象因子(気温、湿度)、共存汚染物質、曜日等が含まれる。これまで、大気汚染物質の短期健康影響について検討するための統計学的手法として、時系列解析とケースクロスオーバー法が主に用いられてきた。

時系列解析は、大気汚染物質濃度の時間変動と健康影響の指標との関連を検討する方法である。リスク比を推定するために用いられる回帰モデルとしては、対象となる大気汚染物質濃度と健康影響事象の時間単位の頻度との間に対数リンク関数を想定し GAM と GLIM が主に用いられてきた。通常の線形回帰モデルでは目的変数として連続データを想定しているが、死亡や疾患の発症を目的変数とした場合、その多くは 2 値(あり、なし)や離散(度数)データであり、連続データではないことが多い。GAM 及び GLIM は線形回帰モデルの拡張であり、分散関数(確率分布)とリンク関数を適切に選択することにより目的変数が連続データ以外の場合でも使用できる。



なお、GLIM は、リンク関数に対する共変量の影響を線形モデルで表現するものであり、これをノンパラメトリック平滑化で表現する GAM の特別な場合といえる。

GAM は大気汚染物質の健康影響を検討するための時系列解析で最も標準的に用いられてきた手法の一つである。目的変数と説明変数に関して単純な線形性の仮定を必要とせず、ノンパラメトリック回帰を用いた平滑化手法で柔軟な解析をすることができる。実際の解析では、時間(長期トレンド、季節)、気象因子(気温、湿度)について平滑化を用いて調整することが多い。曜日の調整には、GAM、GLIM ともダミー変数をモデルに含めることにより行われる。

気温と湿度の影響を調整するために、GAM では自然スプラインによる平滑化を利用することが一般的であるが、時間(長期トレンド、季節)の影響については、自然スプラインあるいはダミー変数(1~2 か月ごと)をモデルに含める方法がある。

一方、ケースクロスオーバー法は急性的な健康事象の発症リスクに対する一時的な大気汚染物質の曝露要因を評価するための方法であり、それぞれの症例に関して、事象のおこった日(ハザード期間)の曝露要因とそれ以外の日(コントロール期間)との曝露要因を比較することにより、曝露と事象との関連を推定する。コントロール期間の選定にはいくつかの方法があるが、ハザード期間の同一年、同一月内の同じ曜日をコントロール期間として選ぶ時間層別化ケースクロスオーバー法が最も偏りの少ない方法として用いられている。時系列解析と異なり、長期トレンドと曜日は研究デザインにより自動的に調整される。気温と湿度については、モデルに二次の項、あるいは自然スプラインを含めることによりその影響が除かれる。リスク比を推定するために、条件付きロジスティック回帰モデルを用いてオッズ比を求め、それをリスク比の推定値としている。

上記の統計手法により、求められた各地域のリスク比と標準誤差の推定値は、メタ解析の手法を用いて統合される。大気汚染物質の健康影響は地域により異なることが示唆されているため、変量効果モデルを用いることが一般的である。

短期曝露影響に関する統計モデルにおいても推計における種々の不確実性がある。測定誤差や交絡の影響等、一般的な問題は短期曝露影響の解析においても同様に生じうる。

時系列解析では対象地域における交絡因子の分布が対象期間を通して変化しないと考えられる場合には、喫煙のような潜在的な交絡因子を考慮する必要はないが、時系列に変化するものは潜在的な交絡因子となりうる。気象因子は最も重要な潜在的交絡因子であり、その調整方法によってリスク推定値は大きく変動する可能性がある。

短期曝露と日死亡や入院、救急受診等の健康影響に関する検討では、大気汚染濃度と健康影響指標との関連性が最も大きくなる時間的な遅れ(ラグ)が存在することが多くの研究で示されている。リスク推定の際にどのようなラグを採用するかによってリスク推定値の大きさは変動する。集団で見れば、影響が最も大きく現れるラグは広がりを持つと考えられるため、特定のラグ(当日、前日、等)におけるリスク推定値は考え得る全体のリスク推定値よりも小さいと考えられる。ラグの取り扱いにはいくつかの方法が考えられる。一つの方法は、どの地域でも同じラグ構造を持つと仮定して、複数都市研究においてもラグごと(当日、前日、等)にリスク推定値を求める方法である。別の方法として、最も大きいリスク推定値を与えるラグを用いる方法や、ラグに分布を仮定したモデル(distributed lag model)を用いて、最適なパラメータをそれぞれの地域で推定する方法もある。最初の方法は推定値の一貫性を評価する上では有効であるため、いくつかの複数都市研究で採用されている。この方法ではすべての地域で同じラグで最大のリスク推定値が得られるとは限らないことから、リスクが過小評価される可能性がある。このようなラグ構造は大気汚染物質ごとに、また、エンドポイントによって異なっていると考えられ、短期曝露影響に関する時系列解析では大きな不確実性を与える要因となる。

#### 4.4. 実施可能な定量的解析手法の考察

前節までの定量的解析手法の内容や2章及び3章に示す基礎的な考え方及び解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方に基づいた具体的な環境目標値の設定に関する定量的解析手法として、長期曝露影響と短期曝露影響の両者について、以下のような手順で検討することが考えられる。

#### 4.4.1. 長期曝露影響

- ① 微小粒子状物質の環境濃度と考慮すべきとされたエンドポイントとの定量的関連性を示す疫学知見を選択する。疫学知見の選択は 3.3 節で示された考え方に基づいて実施する。
- ② 選択された疫学知見それぞれについて、曝露量－反応関係の信頼区間に関する検討に基づいて、健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を選択する。
- ③ 当該濃度水準を、環境目標値を検討するための出発点とする。
- ④ 国内知見と国外知見の取扱いは 3.4 節のとおり、総合的かつ包括的に評価することを基本としつつ、エンドポイントごとの内外の知見の共通性、相違点にも留意して濃度水準の選択に資する作業を行う。
- ⑤ 曝露量－反応関係の信頼区間に関する検討によって健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見いだすことが困難であった疫学知見については、健康リスクの明確な上昇がみられる濃度水準を検索する。
- ⑥ 考慮すべきとされたエンドポイントに関する毒性学知見から、曝露量－反応関係ないし無毒性量が示される場合には、環境目標値の目安となる数値を検討する際の参考とする。

#### 4.4.2. 短期曝露影響

- ① 考慮すべきとされたエンドポイントに関する疫学知見について、3.3 節で示された考え方に従い疫学知見を選択する。当該知見の中で統計学的に有意な曝露量－反応関係を示した地域の濃度水準を検索する。
- ② 短期曝露影響に関する当該濃度水準の検索に当たっては、24 時間平均値の年間上位パーセンタイル値(98 パーセンタイル値、等)を考慮する。
- ③ ①で選択された疫学知見において、長期平均濃度と短期平均濃度との統計的関連性を検討する。
- ④ 国内知見と国外知見の取扱いは 3.4 節のとおり、総合的かつ包括的に評価することを基本としつつ、エンドポイントごとの内外の知見の共通性、相違点にも

留意して濃度水準の選択に資する作業を行う。

- ⑤ 考慮すべきとされたエンドポイントに関する毒性学知見から、曝露量－反応関係ないし無毒性量が示される場合には、環境目標値の目安となる数値を検討する際の参考とする。

なお、低濃度領域における曝露量－反応関係については、考慮すべきとされたエンドポイントに関する疫学知見の基盤となる疾病構造や微小粒子状物質のバックグラウンド濃度(人為発生源以外の発生源に由来する濃度)等の大気汚染状況の国内外の差異等の不確実性が大きいことを十分に考慮すべきである。

## 5. まとめ

本専門委員会では、欧米における微小粒子状物質の環境目標値等を導くためのリスク評価手法に関する調査結果や国内外の知見を踏まえ、リスク評価手法の①基礎的な考え方、②信頼できる疫学知見の抽出の考え方、③定量的解析手法に関する審議を進めてきた。ここでは、一連の審議により得られた成果についてまとめる。

### (1) リスク評価手法の基礎的な考え方

微小粒子状物質については、様々な不確実性の存在にもかかわらず、微小粒子状物質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が、疫学知見並びに毒性学知見から支持されている。この微小粒子状物質の健康影響は、現下の大気環境においては、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。しかし、微小粒子状物質の疫学知見に基づく評価においては、様々な不確実性が存在し、集団における微小粒子状物質への短期、長期曝露に対する影響に閾値の存在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残存リスクがある可能性は否定できない。我が国においては、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、微小粒子状物質の健康リスクに関する現状を踏まえた手法を採用することが考えられる。したがって、当面、現下の大気環境においてみられる一般地域集団における健康影響を低減していくという公衆衛生の観点を考慮し、疫学知見に基づく曝露量－反応関係から健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見だし、それを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際の出発点にするのが適当と考える。

この環境目標値の設定に関する検討に際して、主として以下の事項の内容も含めることが適当である。

- 1) 毒性学の知見も踏まえた健康影響メカニズムも含めた総合的な評価が必要であること。
- 2) 大気汚染物質の影響に対してより敏感と考えられる高感受性者・脆弱者の健

健康影響にも慎重に配慮することが必要であることから、高感受性者・脆弱者が含まれる人口集団を対象とした疫学知見に基づいた検討を加えること。

- 3) 考慮すべきエンドポイントは科学的知見の総合的かつ包括的な評価から、疫学的因果関係を示している可能性が高いと考えられる様々な重篤度の健康影響の中から選択すべきであること。
- 4) 長期曝露ではより低濃度で慢性影響が起こり、短期曝露ではより高濃度で急性影響が起こると考えられる場合には、曝露期間による健康影響の発生に質的な差があるかを評価した上で、それぞれの環境目標値設定の必要性を検討すること。

## (2) 解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方

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は、様々な手法が適用されている。この中でも、長期曝露による影響をみる方法としてはコホート研究が優れており、短期曝露による影響をみる方法としては時系列解析による研究が優れている。

これらの手法を用いた研究も、曝露評価、統計モデル仕様、共存大気汚染物質等の交絡と影響修飾や曝露と健康影響の時間構造に関する不確実性が存在することにも考慮し、複数の疫学知見によって総合的かつ包括的に評価すべきである。

定量評価を行うべき具体的な疫学知見の選定に当たっては、短期曝露と長期曝露による影響について広範囲なエンドポイントに関する質の高い疫学研究を評価の対象とすべきである。特に、対象者の曝露指標として、十分な期間について、空間的な代表性をもった微小粒子状物質の実測値、ないしは適切な方法による推計値が示されている研究を採用することや共存大気汚染物質についても適切な評価が行われていること等、曝露評価が適切に行われていることが必要である。

国内知見と国外知見の取扱いについては、総合的かつ包括的に評価することが考えられるが、国内知見と国外知見で微小粒子状物質への曝露との関連性

が認められるエンドポイントの一致性やそれぞれの知見の特徴に留意して検討すべきである。国内知見と国外知見に一致性が認められる場合には、それらを包括的に評価し、一致性が認められない場合には、エンドポイントごとにリスクファクターの分布の違い等の観点についてさらに検討を加えた上で、個々の疫学知見の妥当性を考慮して、総合的に評価すべきである。

### (3) 定量的解析手法

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具体的な定量的解析手法として、疫学知見を主体とした科学的証拠に基づく影響度評価手法(疫学知見に基づく影響度評価手法)を用いた評価が行われ、さらに疫学知見に基づく曝露量－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による評価も行われている。

本専門委員会で検討を加えた結果、現下の大気環境においてみられる健康影響を着実に低減していくという公衆衛生の観点を考慮し、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には、「疫学知見に基づく影響度評価手法」を優先して取り組むことが適当である。

米国や WHO 等の手法や定量評価に用いられた解析手法等の情報を整理した上で、微小粒子状物質の長期曝露影響並びに短期影響曝露それぞれについて、我が国において実施可能と考えられる具体的な定量的解析の手順を示した(4.4節参照)。なお、この手順にしたがって定量的解析を行うに当たって、低濃度領域における曝露量－反応関係に関して、疾病構造や大気汚染状況の国内外の差異等の不確実性が大きいことを十分に考慮すべきである。

これらの成果は、今後、疫学研究や解析手法等の新たな科学的知見の積み重ねによって見直しを行うべきものであるが、現在の微小粒子状物質に関する科学的知見の評価から、本専門委員会でまとめられた成果を微小粒子状物質の当面の定量的な評価手法とすることが適当であると提言する。

## 参考文献

- 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.
- California EPA. (2002) Staff Report: Public Hearing to Consider Amendments to the Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter and Sulfates  
<<http://www.arb.ca.gov/research/aaqs/std-rs/pm-final/pm-final.htm>>
- 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.
- 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.
- Hill, A. (1965) The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London*, 58, 295-300.
- 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.
- 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.



- Pope, C.A., 3rd, Burnett, R.T., Thun, M.J., Calle, E.E., Krewski, D., Ito, K. & Thurston, G.D. (2002) Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA*, 287, 1132-1141.
- Pope, C.A., 3rd, Thun, M.J., Namboodiri, M.M., Dockery, D.W., Evans, J.S., Speizer, F.E. & Heath, C.W., Jr. (1995) Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151, 669-674.
- U.S.EPA. (2004) Air Quality Criteria for Particulate Matter. EPA/600/P-99/002aF  
<<http://cfpub2.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=87903>>
- U.S.EPA. (2005a) Particulate Matter Health Risk Assessment for Selected Urban Areas EPA 452/R-05-007A  
<[http://www.epa.gov/ttnnaaqs/standards/pm/data/pm\\_risk\\_tsd\\_finalreport\\_2005\\_mainbody.pdf](http://www.epa.gov/ttnnaaqs/standards/pm/data/pm_risk_tsd_finalreport_2005_mainbody.pdf)>
- U.S.EPA. (2005b) Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information OAQPS Staff Paper. EPA-452/R-05-005a.  
<[http://www.epa.gov/ttn/naaqs/standards/pm/s\\_pm\\_cr\\_sp.html](http://www.epa.gov/ttn/naaqs/standards/pm/s_pm_cr_sp.html)>
- U.S.EPA. (2006) National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter; Final Rule, 40 CFR Part 50. Federal Register.
- WHO. (2006) Air Quality Guidelines Global Update 2005 : particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. WHO Regional Office for Europe: Copenhagen Ø, Denmark. 484 p.
- 環境省. (2007) 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.  
<<http://www.env.go.jp/air/report/h19-03/index.html>>
- 環境省. (2008) 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書.  
<[http://www.env.go.jp/air/info/mpmhea\\_kentou/index.html](http://www.env.go.jp/air/info/mpmhea_kentou/index.html)>

**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委員名簿**

委員	* 加藤 順子	株式会社三菱化学安全科学研究所 技師長
	坂本 和彦	埼玉大学大学院理工学研究科 教授
	佐藤 洋	東北大学大学院医学系研究科 教授
臨時委員	○ 内山 巖雄	京都大学大学院工学研究科 教授
	香川 順	東京女子医科大学 名誉教授
専門委員	上島 弘嗣	滋賀医科大学社会医学講座福祉保健医学 教授
	工藤 翔二	財団法人結核予防会複十字病院 院長
	* 佐藤 俊哉	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 医療統計学 教授
	関澤 純	徳島大学総合科学部 教授
	* 祖父江 友孝	国立がんセンターがん対策情報センターがん情報・統計部長
	* 武林 亨	慶應義塾大学医学部公衆衛生学 教授
	* 田邊 潔	独立行政法人国立環境研究所化学環境研究領域 上級主席研究員
	椿 広計	大学共同利用機関法人情報・システム研究機構統計数理研究所リスク解析戦略研究センター長
	富永 祐民	愛知県がんセンター名誉総長
	* 新田 裕史	独立行政法人国立環境研究所環境疫学研究室 室長
	溝畑 朗	大阪府立大学産学官連携機構先端科学イノベーションセンター長
	横山 榮二	元国立公衆衛生院 院長

○：委員長

\*：作業会合参加委員

## 微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会審議経緯

第1回	平成20年6月30日	専門委員会の進め方等
第2回	平成20年9月10日	欧米における微小粒子状物質 リスク評価手法
第3回	平成20年10月3日	リスク評価手法に係る検討
第4回	平成20年10月30日	リスク評価手法に係る検討
第5回	平成20年11月19日	リスク評価手法に係る検討
第6回	平成20年11月26日	報告書案の審議

## 海外現地調査概要

<u>訪問機関</u>	<u>訪問日</u>	<u>参加委員</u>
WHO (世界保健機関)	平成20年7月30日	加藤委員、武林委員
米国 EPA (アメリカ環境保護庁)	平成20年8月4, 5日	武林委員、新田委員
カリフォルニア州 EPA (カリフォルニア州環境保護庁)	平成20年8月7, 8日	新田委員