

4. 微小粒子状物質の健康影響に関する定量的評価

4.1. 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、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くない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、毒性学知見による曝露量 - 影響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、さら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を予測評価す

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専門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。現時点で利用可能な微小粒子状物質に関する疫学知見において、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、曝露量 - 影響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感受性が高い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感受性が高い者や脆弱性を有する者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、感受性が高い者・脆弱性を有する者を対象とした疫学知見あるいは感受性が高い者・脆弱性を有する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だし、これを出発点にすることによって、多くの感受性が高い者・脆弱性を有する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始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られる。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。

4.2. 定量的評価に関する疫学知見の抽出の考え方

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次に示す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である。
- 特に、より広い曝露濃度範囲が観察され、感受性が高い者・脆弱性を有する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。
- 具体的な疫学知見の選定に当たっては、次に示す事項を考慮して、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次に示す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、測定法が明示されていること及び大気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、次に示す事項を考慮して、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次に示すように具体化したうえで、疫学

知見の抽出を行った。

- 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、測定法が明示されていること及び大気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。

4.3. 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当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すべ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、次に示す検討では、先に示した疫学知見の抽出に当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、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、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。

4.3.1. 死亡をエンドポイントとした知見

4.3.1.1. 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、心肺疾患死亡及び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}濃度範囲の中央値(若しくは平均値)に対するリス

ク比 (PM_{2.5} 濃度 10 μg/m³ 当たり) 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央値 (若しくは平均値) を図 4.3.1.1 ~ 4.3.1.3 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。

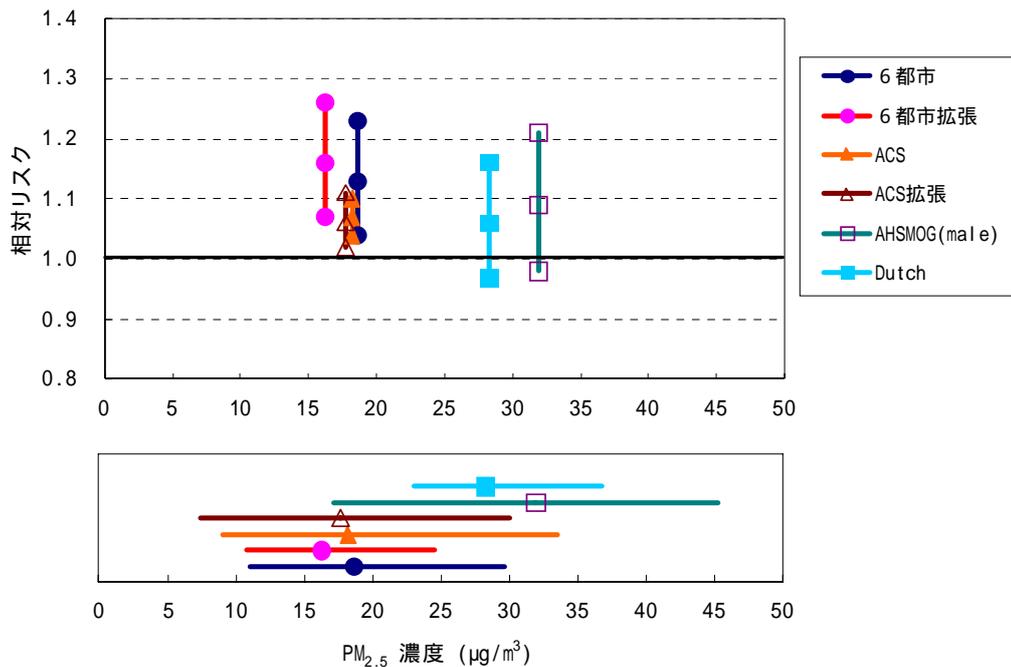


図 4.3.1.1. 全死亡に関する疫学知見のまとめ (上図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲の中央値 (若しくは平均値) に対するリスク比 (PM_{2.5} 濃度 10 μg/m³ 当たり) とその 95 % 信頼区間、下図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲とその中央値 (若しくは平均値))

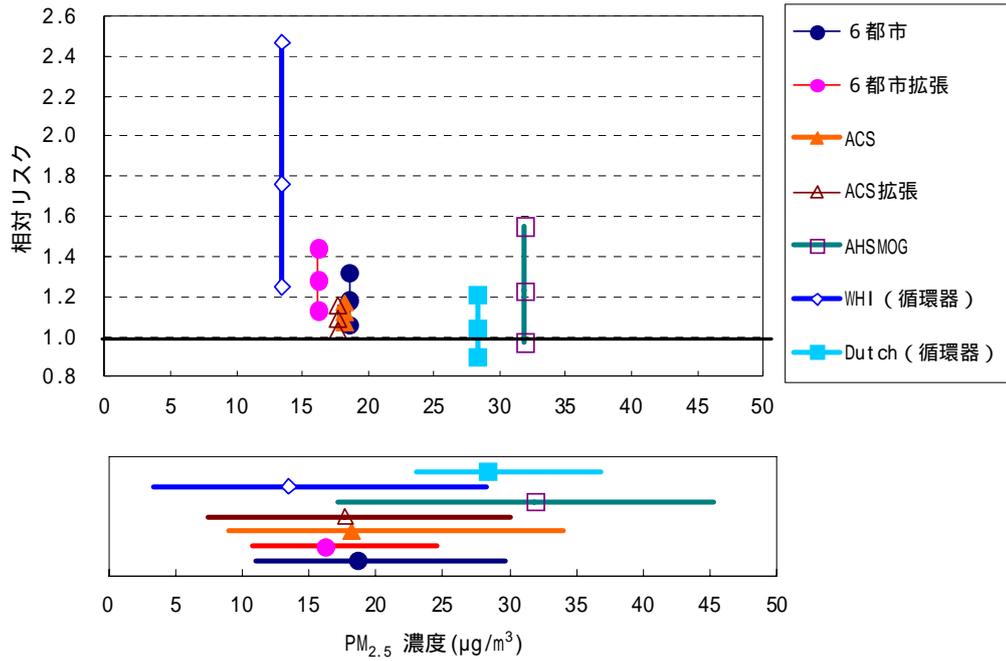


図 4.3.1.2. 心肺疾患死亡に関する疫学知見のまとめ(上図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲の中央値(若しくは平均値)に対するリスク比(PM_{2.5}濃度 10 μg/m³あたり)とその95 %信頼区間、下図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲とその中央値(若しくは平均値))

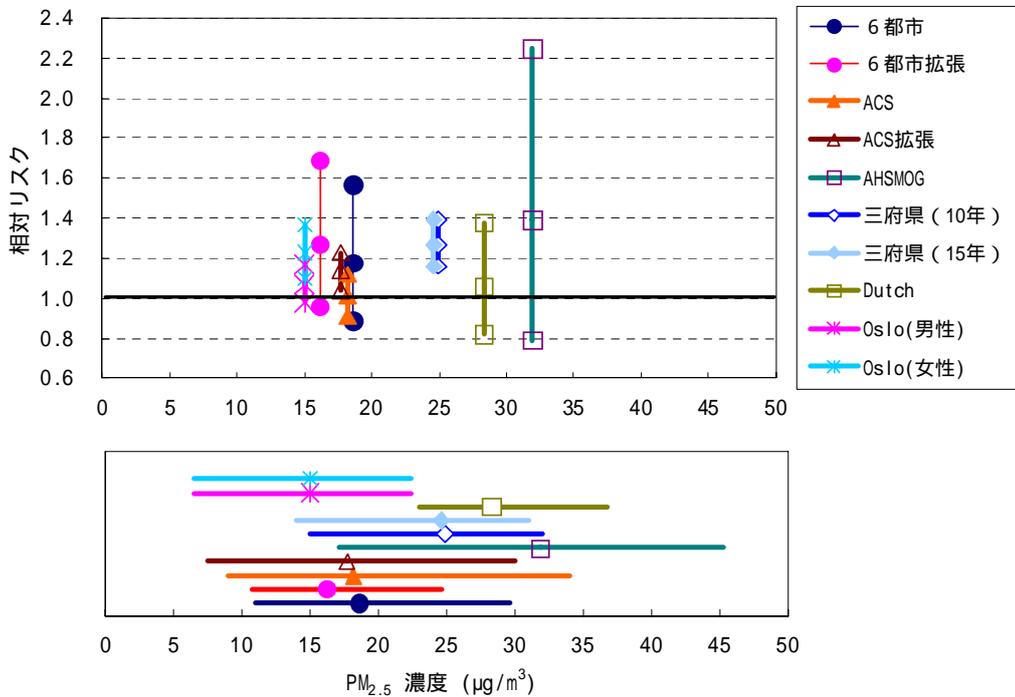


図 4.3.1.3. 肺がん死亡に関する疫学知見のまとめ (上図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲の中央値(若しくは平均値)に対するリスク比(PM_{2.5}濃度 10 μg/m³あたり)とその95 %信頼区間、下図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲とその中央値(若しくは平均値))

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、肺がん死亡及び心肺疾患・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} を始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(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 PM₁₀ 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 18.0 µg/m³ であり、濃度範囲は 11.0 ~ 29.6 µg/m³ 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 18.1 µg/m³ であり、濃度範囲は 11.4 ~ 29.0 µg/m³ 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 14.8 µg/m³ であり、濃度範囲は 10.2 ~ 22.0 µg/m³ であった。また、全期間の 6 都市全体の PM_{2.5} 平均濃度は 16.2 µg/m³ であり、濃度範囲は 10.8 ~ 24.6 µg/m³ 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。対象者居住地の郵便番号(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 の大気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、環境大気中濃度の測定値を追加(ガス状大気汚染物質 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 年の測定値に加えて、1999 ~ 2000 年の測定値を 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 18.2 µg/m³ であり、濃度範囲は 9.0 ~ 33.5 µg/m³ 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 20.0 µg/m³ であり、濃度範囲は 10 ~ 38 µg/m³ 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 $21.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は $9 \sim 34 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、1999～2000年(116地域)では $14.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は $5 \sim 20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ で、全体の平均(51地域)では $\text{PM}_{2.5}$ 平均濃度は $17.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は $7.5 \sim 30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

AHSMOG研究は、空港で観測した視程から推定された $\text{PM}_{2.5}$ 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 $\text{PM}_{2.5}$ 平均濃度は $31.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は $17.2 \sim 45.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

WHI研究は、36のMetropolitan Statistical Areasに居住する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、 $\text{PM}_{2.5}$ 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573の大気測定局の $\text{PM}_{2.5}$ 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 $\text{PM}_{2.5}$ 平均濃度は $13.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は $3.4 \sim 28.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

日本における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 $35.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は $22 \sim 45 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、 $\text{PM}_{2.5}/\text{SPM}$ の比を0.7として推計された $\text{PM}_{2.5}$ 平均濃度は $24.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は $15 \sim 32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。調査期間15年(1984～1998年)の6地区のSPM平均濃度は $35.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は $21 \sim 44 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、 $\text{PM}_{2.5}/\text{SPM}$ の比を0.7として推計された $\text{PM}_{2.5}$ 平均濃度は $24.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は $14 \sim 31 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会, 2009)。調査対象地域において一部の期間で同時に測定された $\text{PM}_{2.5}$ 濃度とSPM濃度の比はおおむね0.6～0.8にあることから、 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度推計の誤差が生じうる。また、その他の測定誤差も考慮すると $\pm 5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の変動幅を考慮する必要があると考えられた。

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)。 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度は PM_{10} 濃度との比に基づいて推定された。推定 $\text{PM}_{2.5}$ 平均濃度(1992～1996年)は $28.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は $23.0 \sim 36.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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、1992～1998年の死亡と大気汚染との関連性について調べた。 $\text{PM}_{2.5}$ 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 $\text{PM}_{2.5}$ 平均濃

度(1992～1995年)は $14.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は $7 \sim 22 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

4.3.1.2. 濃度 - 反応関係に関する情報

(1) 米国6都市研究関係

米国6都市研究では、 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度が異なる都市が6都市のみであるため、 $\text{PM}_{2.5}$ 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 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度を図に示して視覚的に評価する方法と、各都市の $\text{PM}_{2.5}$ 濃度を直接 Cox 比例ハザードモデルに含め、 $\text{PM}_{2.5}$ の単位濃度当たりの死亡率の比を推定する方法を用いている。図 4.3.1.4 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 4.3.1.5 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 4.3.1.6 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 $\text{PM}_{2.5}$ 平均濃度と死亡率比の散布図である。

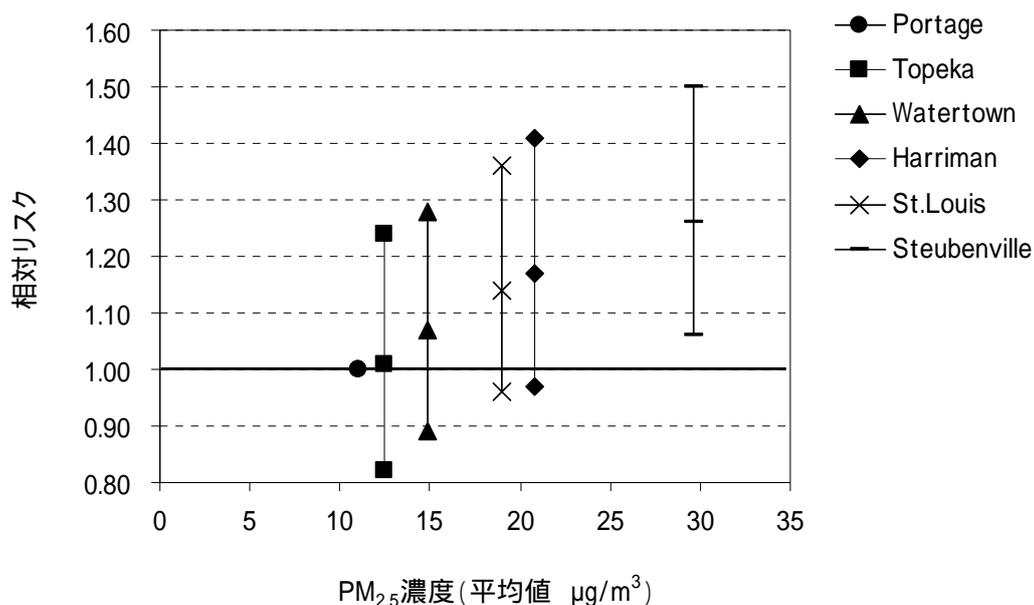


図 4.3.1.4. 都市ごとの平均濃度と死亡率比及び 95 %信頼区間の散布図 - オリジナル研究 (追跡期間 1974～1991年)

(Dockery *et al.*, 1993に基づき作成)

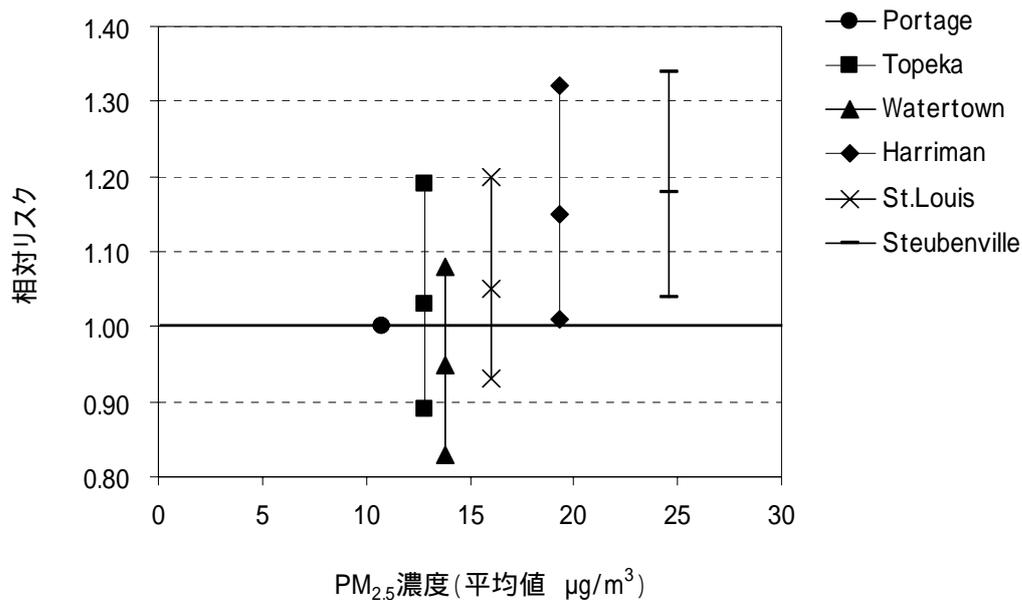


図 4.3.1.5. 都市ごとの平均濃度と死亡率比及び 95 %信頼区間の散布図 - 拡張研究 (追跡期間 1974 ~ 1998 年)

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

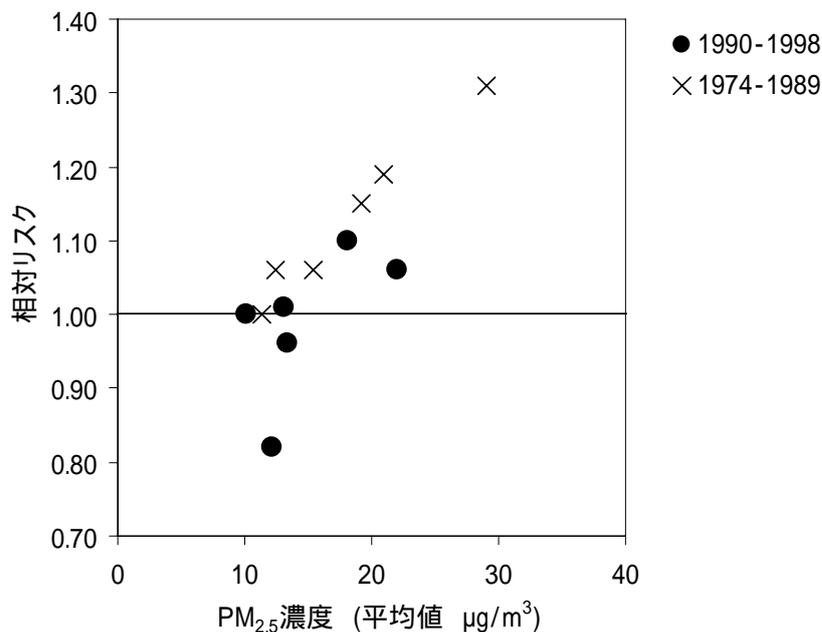


図 4.3.1.6. 都市ごとの平均濃度と死亡率比の散布図 - 第 1 期 (1974 ~ 1989 年)、第 2 期 (1990 ~ 1998 年) 別

(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 ~ 13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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11~14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える都市で全死亡リスクの有意な上昇がみられた。

(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4.3.1.7.)。

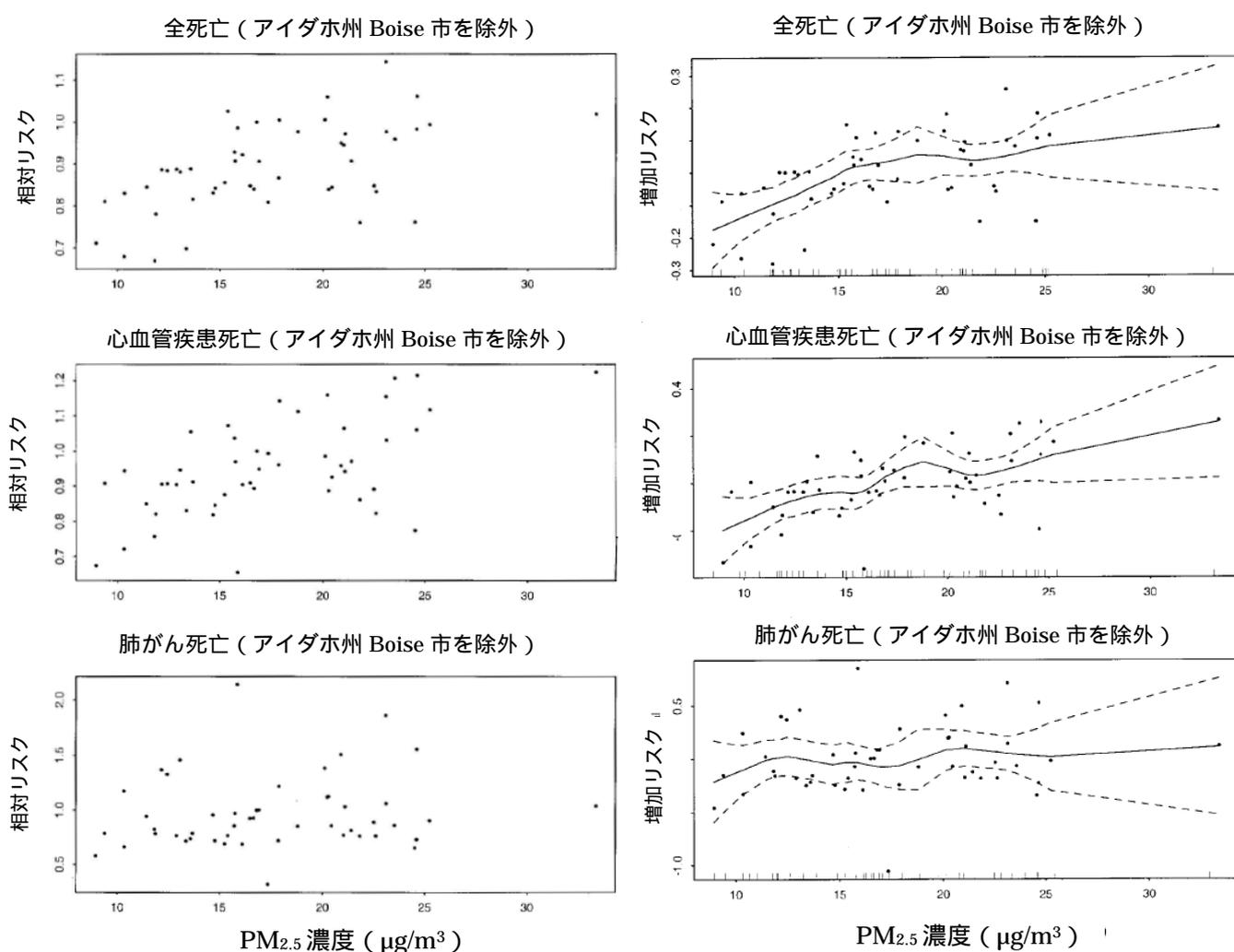


図 4.3.1.7. 全死亡・心肺疾患死亡・肺がん死亡の相対リスクとPM_{2.5}濃度の散布図及び平滑化された濃度 - 反応関係(平均線と95%信頼区間を示す。)

(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)によるスムージング(図4.3.1.8)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

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。

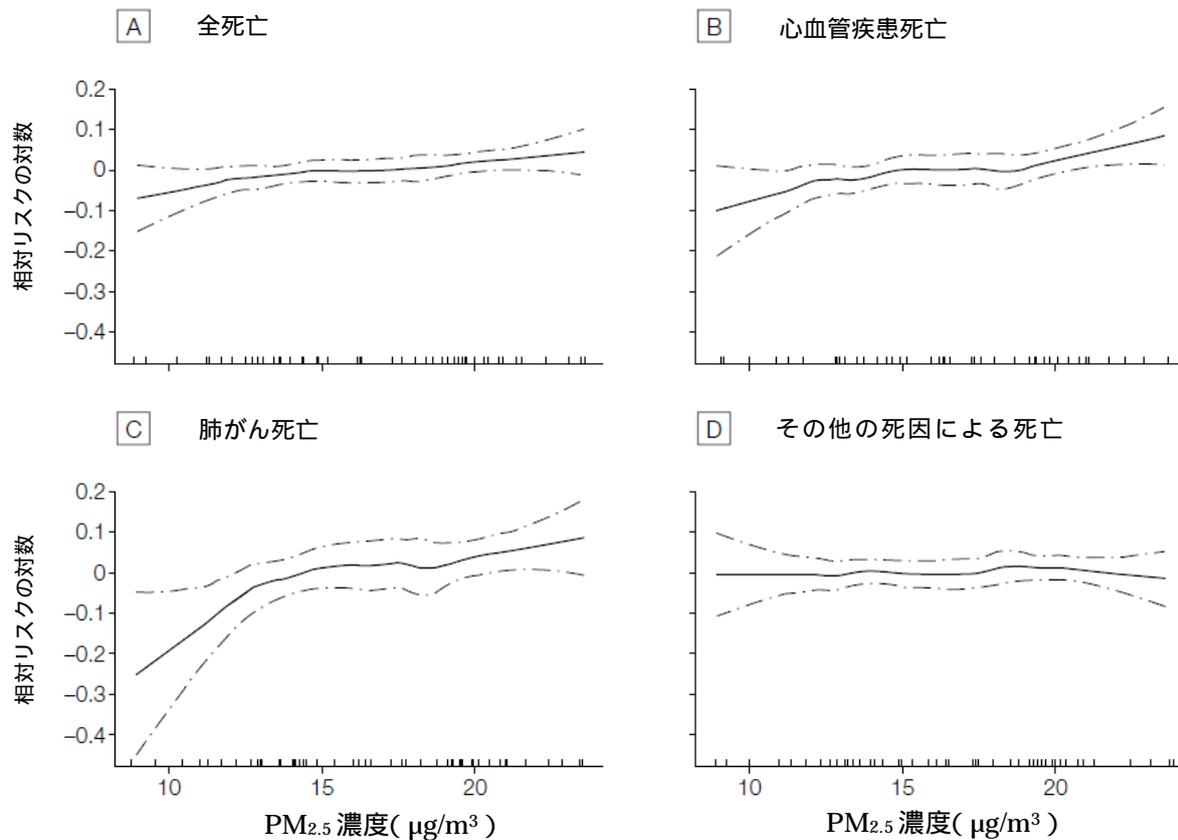


図 4.3.1.8. PM_{2.5} 濃度に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクの対数を示す平滑化された濃度 - 反応関数（平均線と 95 %信頼区間を示す。）

（Pope *et al.*, 2002に基づく）

ACS 拡張研究では、12 ~ 13 µg/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、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) 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 11 µg/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 4.3.1.9）。

WHI 研究では、対象地域の大气測定局の平均濃度が 15 µg/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。

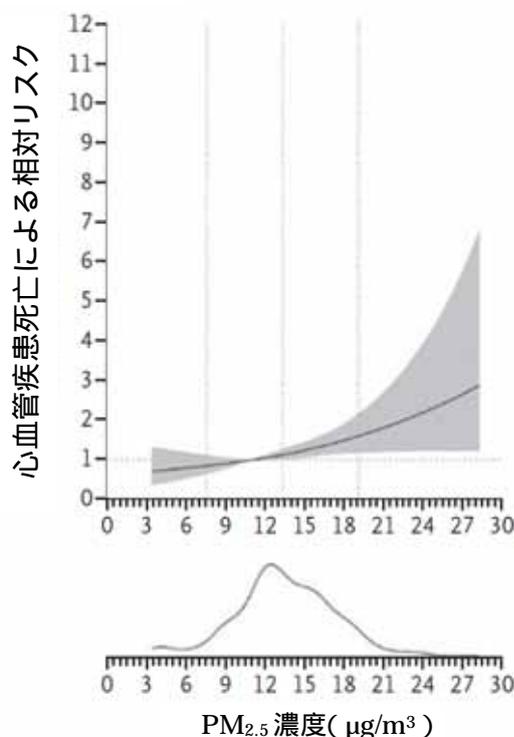


図 4.3.1.9. PM_{2.5}濃度と心血管疾患死亡との関係
(Miller *et al.*, 2007に基づく)

(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、職業、野菜摂取、果物摂取、BMI、飲酒及び健康保険の種類としたCox比例ハザードモデルを用いてハザード比として求めた結果では、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みられなかった。図4.3.1.10.に男女計10年追跡結果、図4.3.1.11.に男女別10年追跡結果、図4.3.1.12.に男女計15年追跡結果、図4.3.1.13.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。

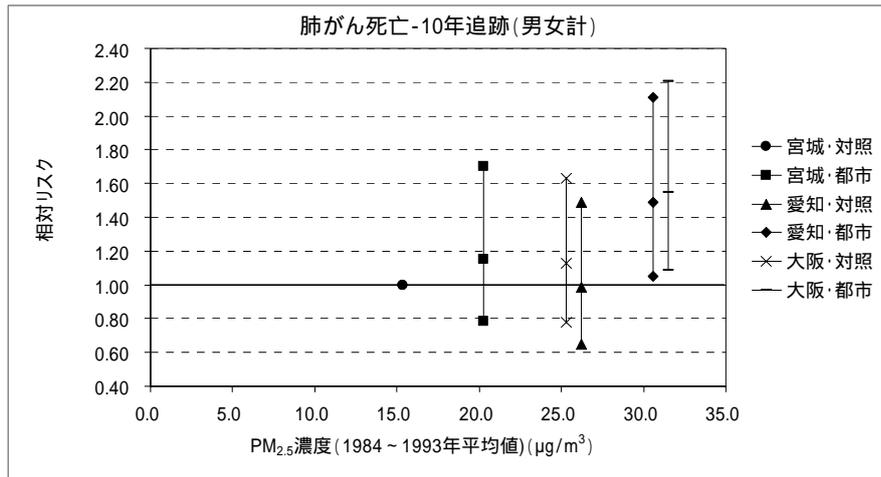


図 4.3.1.10. 地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図(10年追跡、男女計)
(大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会, 2009に基づき作成)

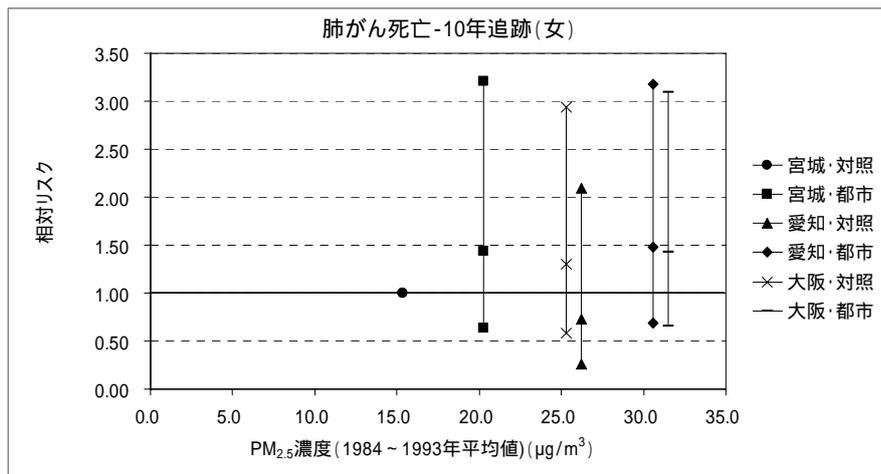
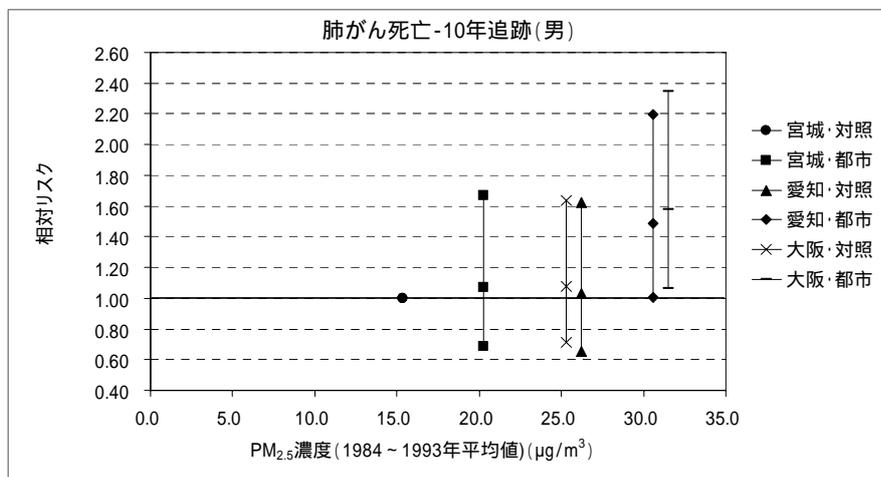


図 4.3.1.11. 地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図(10年追跡、男女別)
(大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会, 2009に基づき作成)

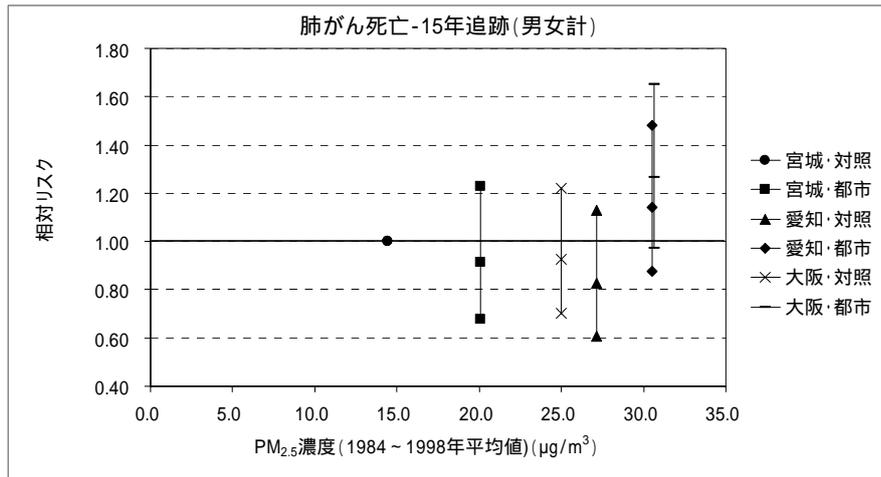


図 4.3.1.12. 地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図（15年追跡、男女計）
（大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会，2009に基づき作成）

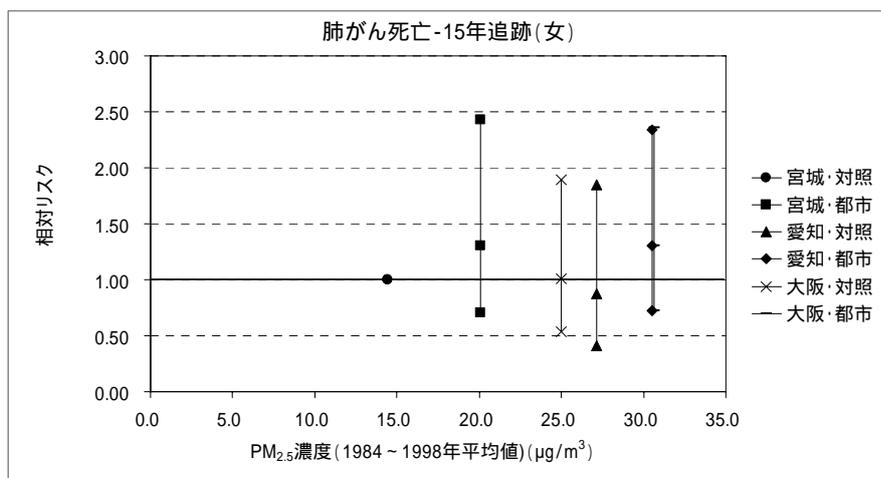
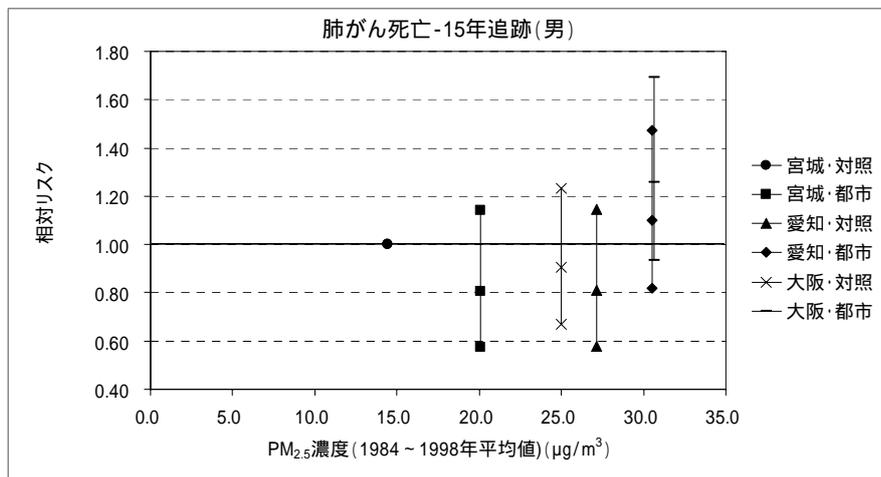


図4.3.1.13. 地区ごとの平均濃度と死亡率比の散布図（15年追跡、男女別）
（大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会，2009に基づき作成）

三府県コホート研究では、推計 PM_{2.5} 濃度が 15 ~ 27 µg/m³ の範囲の地区では肺がんリスクの上昇はみられず 31 µg/m³ 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た。肺がん死亡リスクが上昇する濃度は 27 ~ 31 µg/m³ と考えられた。これに PM_{2.5} 濃度推計における ± 5 µg/m³ 程度の誤差を考慮する必要がある。

4.3.2. 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。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。さらに、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、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。

4.3.2.1. 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 ~ 1979 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 ~ 1981 年の調査に基づく解析では、慢性のせき、気管支炎及び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 21.1 µg/m³、濃度範囲は 11.8 ~ 36.7 µg/m³ (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、微小粒子状物

質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5.8~20.7 µg/m³、平均濃度は14.5 µg/m³(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、慢性気管支炎及びぜん息の発症、悪化について調べた。1967~1987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。さらに、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20 µg/m³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。カリフォルニア子供研究では、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15.3 µg/m³、濃度範囲は6.7~31.5 µg/m³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、ぜん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13.8 µg/m³、濃度範囲は5.5~28.5 µg/m³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13.8 µg/m³、濃度範囲は5.6~28.5 µg/m³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1995~1998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せきや夜間のせき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13.4 µg/m³、濃度範囲は11.9~21.9 µg/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ぜん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16.9 µg/m³、濃度範囲は13.5～25.2 µg/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に関する横断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15.6 µg/m³、5パーセンタイル値は14.2 µg/m³、95パーセンタイル値は17.2 µg/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。初回調査時のぜん息様症状有症率とSPM濃度との間に有意な関連が示されているが、調査期間中のぜん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28～57 µg/m³であった(図4.3.2.1.)。

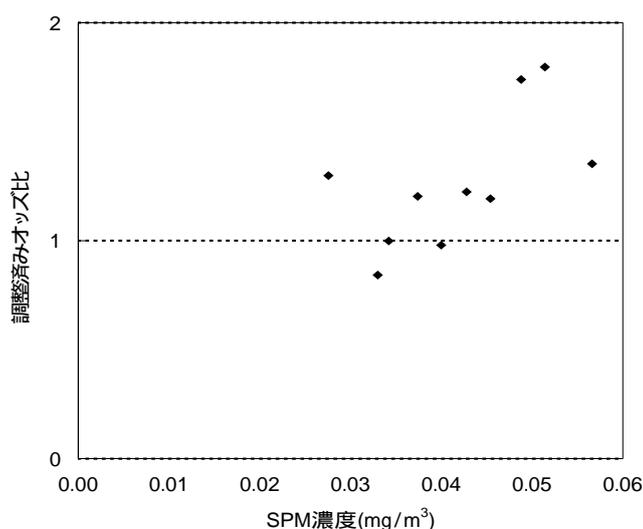


図 4.3.2.1.ぜん息様症状調整済みオッズ比とSPM濃度
(環境庁大気保全局, 1997に基づく)

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歳に至る小児の呼吸器症状等の有症状況及びぜん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せきやたん症状の有症状況にPM_{2.5}を始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16.5~25.0 µg/m³、ベースライン調査では平均濃度25.2 µg/m³(濃度範囲19.2~28.4 µg/m³)であった(図4.3.2.2.)。

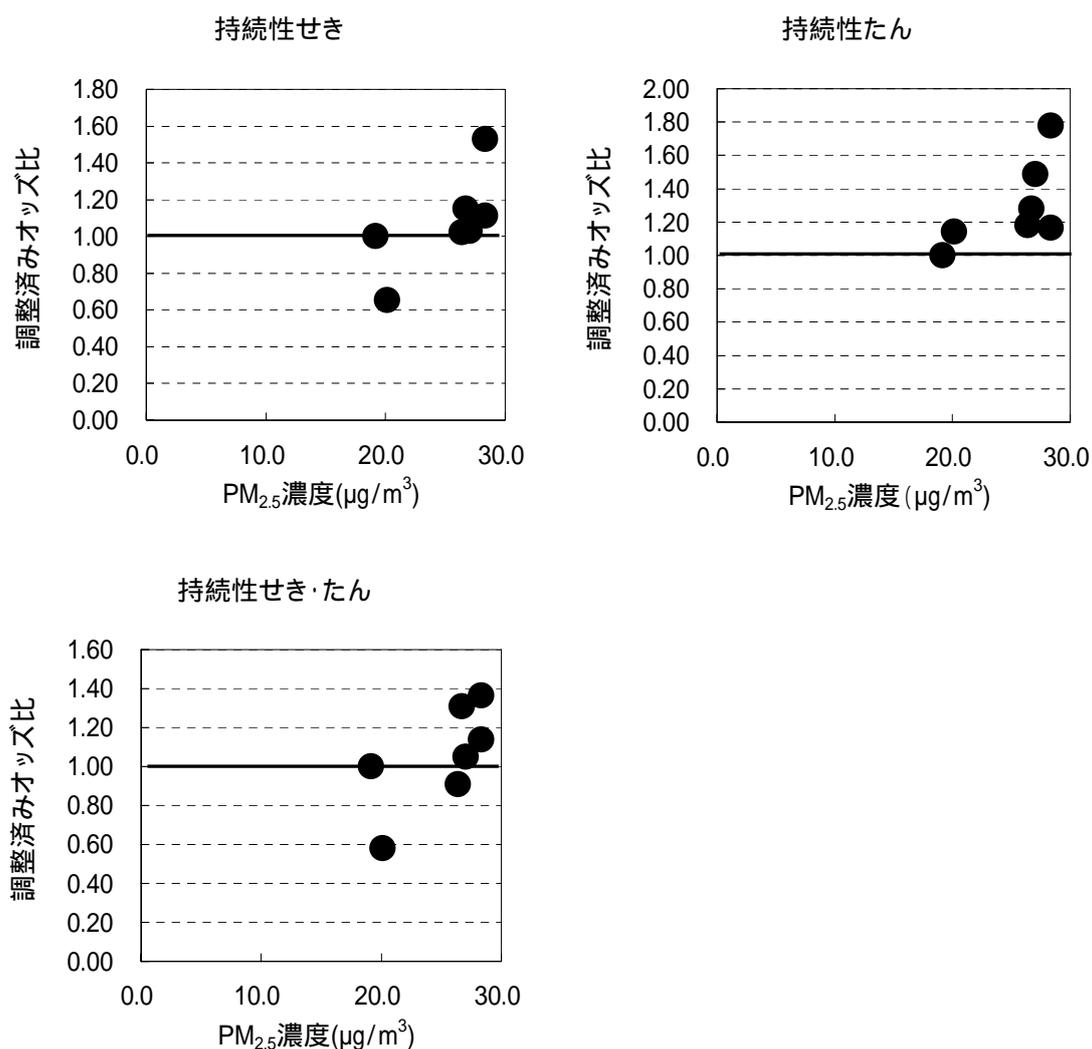


図4.3.2.2. 成人の持続性せき、持続性たん及び持続性せきたん症状の調整済みオッズ比とPM_{2.5}濃度

(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 PM₁₀ 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 16.7 µg/m³であった。

4.3.2.2. 濃度 - 反応関係に関する情報

(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 11 µg/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 4.3.2.3.)。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 4.3.2.4.)。WHI 研究では既に述べたように、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。

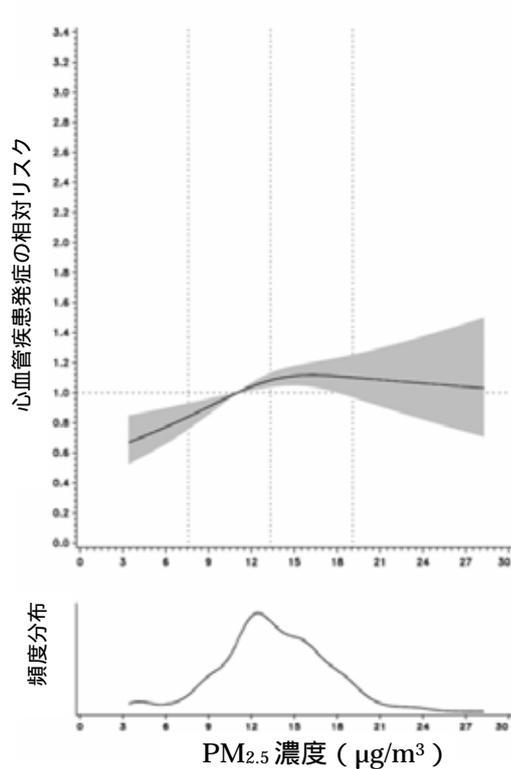


図 4.3.2.3. PM_{2.5} 濃度と心血管疾患発症との関係
(Miller *et al.*, 2007 Supplementary Appendixに基づく)

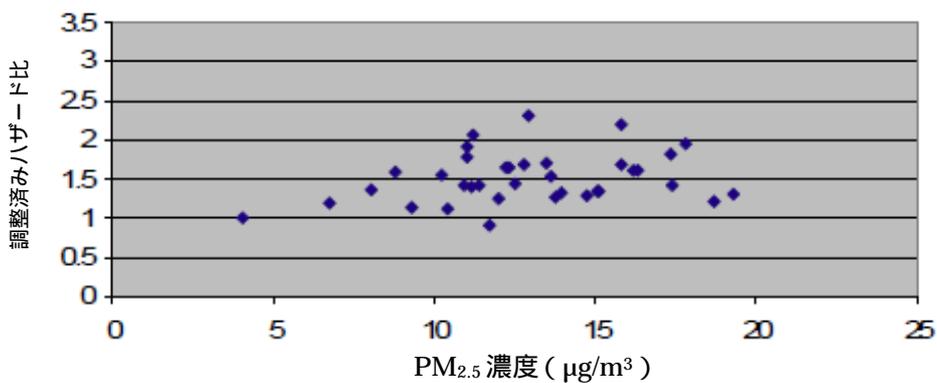


図 4.3.2.4. 対象地域ごとの PM_{2.5} 濃度とハザード比との散布図
(Miller *et al.*, 2007 Supplementary Appendixに基づく)

(2) カリフォルニア子供研究

1993年に4年生、7年生及び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及び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 4.3.2.5. ~ 4.3.2.7. 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4.3.2.5.)。

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及び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4.3.2.6.)。

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4.3.2.7.)。

カリフォルニア子供研究において、肺機能の成長に対する影響がみられる地域のPM_{2.5}濃度はおおむね15~20 µg/m³以上であるとみなせた。本調査において、平均濃度が10 µg/m³を下回る地域が集中しているが、これらの平均濃度が10 µg/m³を下回る地域と、平均濃度が15 µg/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。

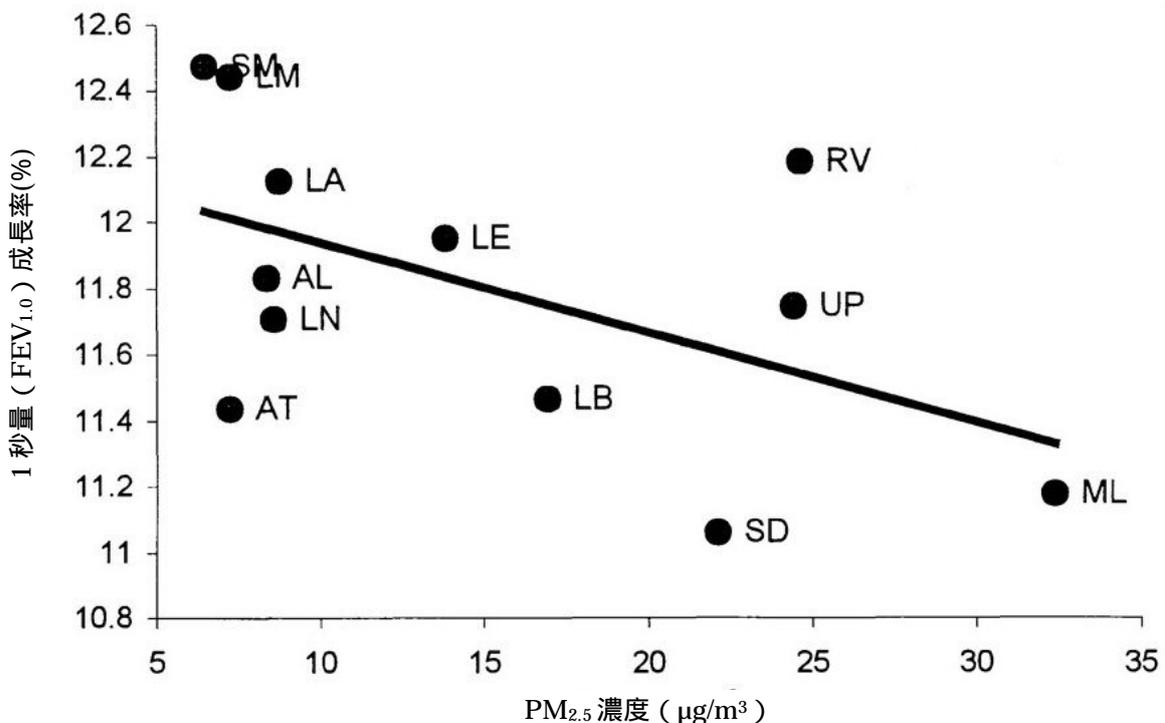


図4.3.2.5. 地区別平均濃度と1秒量(FEV_{1.0})成長率の散布図(1993年コホート・4年追跡)

(Gauderman *et al.*, 2000に基づく)

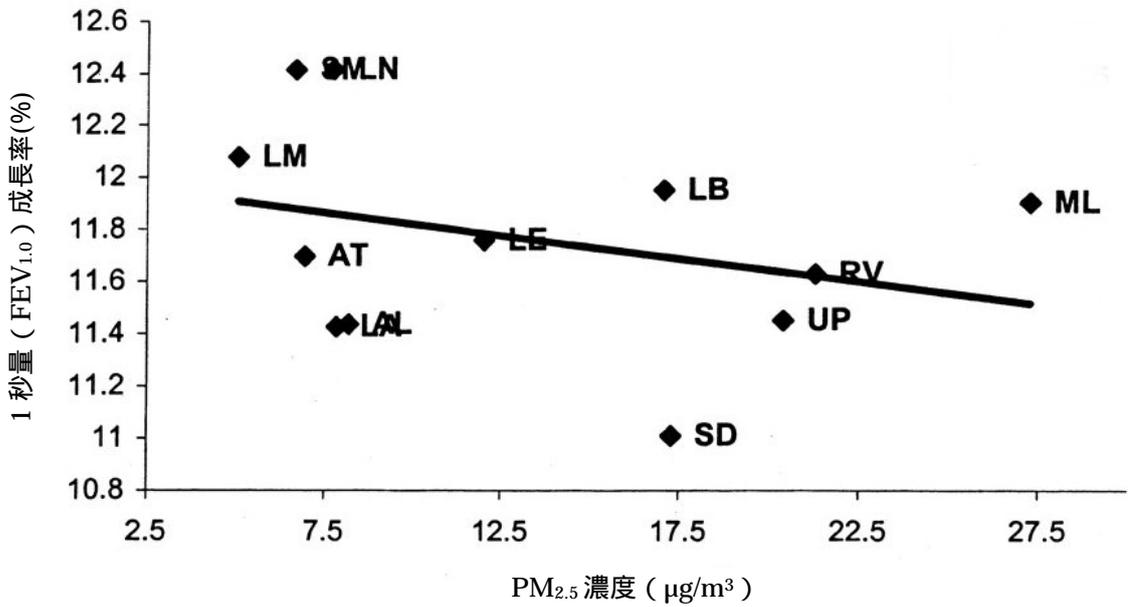


図 4.3.2.6. 地区別平均濃度と 1 秒量(FEV_{1.0})成長率の散布図 (1996 年コホート・4 年追跡)

(Gauderman *et al.*, 2002に基づく)

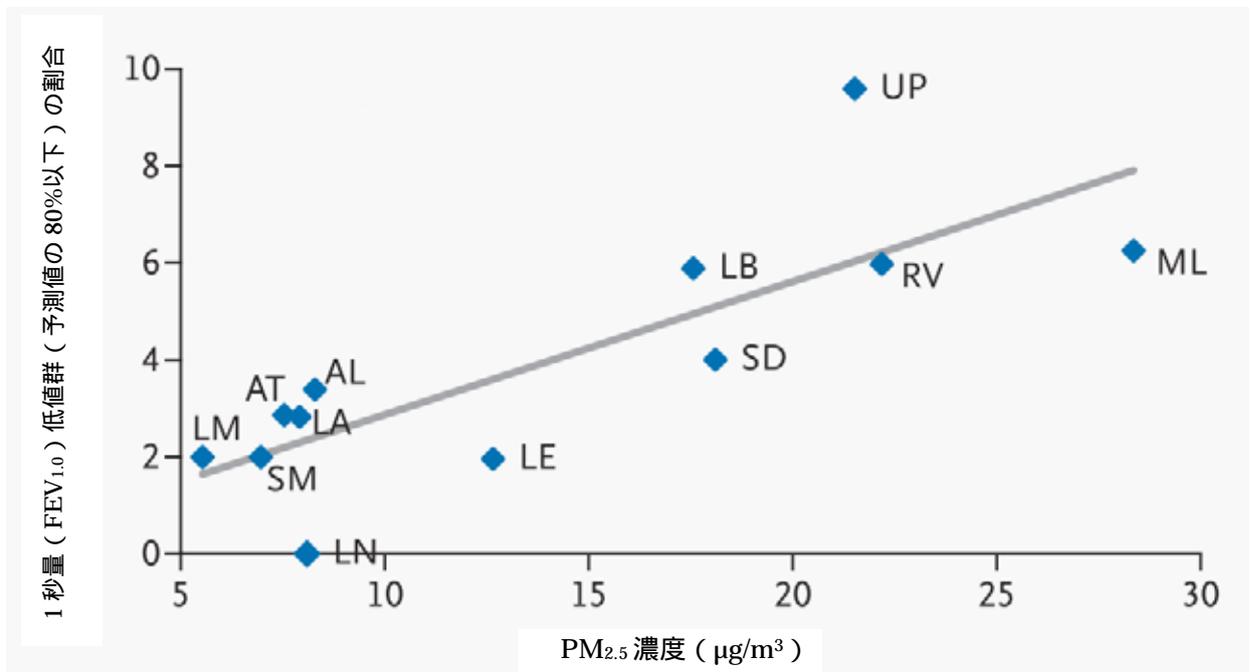


図 4.3.2.7. 地区別平均濃度と 1 秒量(FEV_{1.0})低値群 (予測値の 80 %以下) 割合の散布図 (1993 年コホート・8 年追跡)

(Gauderman *et al.*, 2004に基づく)

4.4. 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、個々の疫学知見の原著において、PM_{2.5}濃度の日平均値の年間 98 パーセンタイル値(以下「98 パーセンタイル値」という。)が示されていない場合でも、日本の疫学知見については、PM_{2.5}濃度の原データを入手し日平均値の分布を再整理して 98 パーセンタイル値を示した。

4.4.1. 死亡をエンドポイントとした知見

1979～1988年の米国6都市で全死亡、虚血性心疾患、肺炎及び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11.2～29.6 μg/m³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 10 μg/m³当たり 1.5 % (95 %CI: 1.1, 1.9)の増加がみられた。また、地域別の死亡リスク増加はPM_{2.5}濃度 10 μg/m³当たり 0.8～2.2 % (3都市で有意)であった(図 4.4.1.1.)。

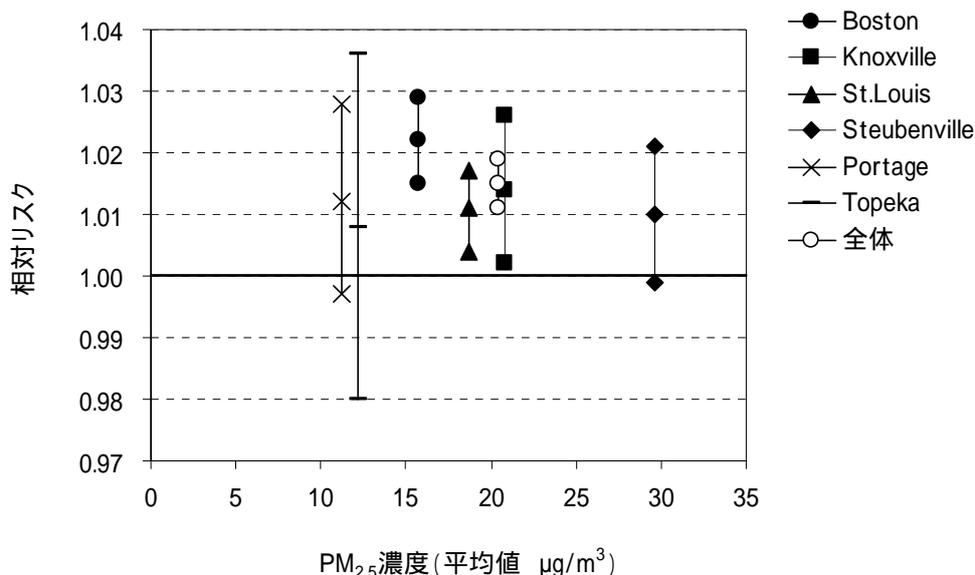


図 4.4.1.1. 都市別 PM_{2.5} 平均濃度と日死亡リスク推定値及びその 95 % 信頼区間
全体の PM_{2.5} 濃度は都市別平均濃度の最小値と最大値の中央値

(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 ~ 15.7 µg/m³ 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(全死亡、呼吸器疾患、循環器疾患、虚血性心疾患及び糖尿病)を、65 歳以上、男女、人種、死亡場所及び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 ~ 29 µg/m³ 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みられた。

カナダの 8 都市で 1986 ~ 1996 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 13.3 µg/m³ であった。粒子成分別では、硫酸塩、鉄、ニッケル及び亜鉛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 ~ 1999 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 12.8 µg/m³ であった。粒子状物質 (PM_{2.5}、PM_{10-2.5}、PM₁₀) 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、二酸化窒素を加えた複数汚染物質モデルによる解析では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 15.7 µg/m³ であり、地域別の平均濃度は 9.3 ~ 28.5 µg/m³ 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、アルミニウム、硫酸塩及びニッケル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/m³、春季 6.7 ~ 27.6 µg/m³、夏季 7.6 ~ 26.0 µg/m³、秋季 9.5 ~ 32.1 µg/m³ 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 10 µg/m³ 増加分に対する日死亡のリスクの増加を一般化加法モデル(GAM)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環境の測定値が用いられている。65 歳以上を対象に、全死亡、呼吸器疾患死亡及び循環器疾患死亡について解析した結果、PM_{2.5} 濃度に対する日死亡リスク比は 1 を超える場合がみられ、20 地域における推計結果の統合値では呼吸器疾患死亡で統計学的に有意な上昇がみられるものがあったが、

循環器疾患死亡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 4.4.1.2.と図 4.4.1.3 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 98 パーセンタイル値との関係、図 4.4.1.4.と図 4.4.1.5.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 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 地域のみで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。さらに、急性心筋梗塞による死亡に限定した追加解析が報告されている。急性心筋梗塞による死亡のリスク比は、単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルのいずれにおいても、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 歳以下の集団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 11.9～22.9 μg/m³であった。また、各地域の 98 パーセンタイル値は 31.4～55.1 μg/m³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 及び 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 4.4.1.6 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。

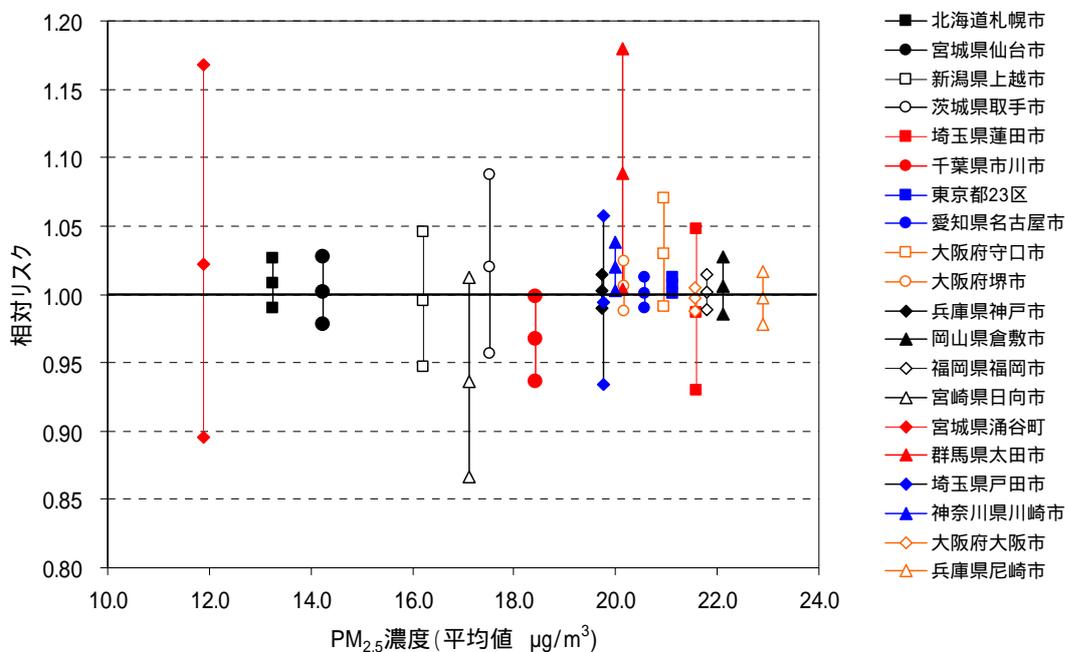


図 4.4.1.2. 都市別 PM_{2.5} 長期平均濃度と全死亡リスク推定値及びその 95 %信頼区間 - 全死亡 (ラグ 1 日)

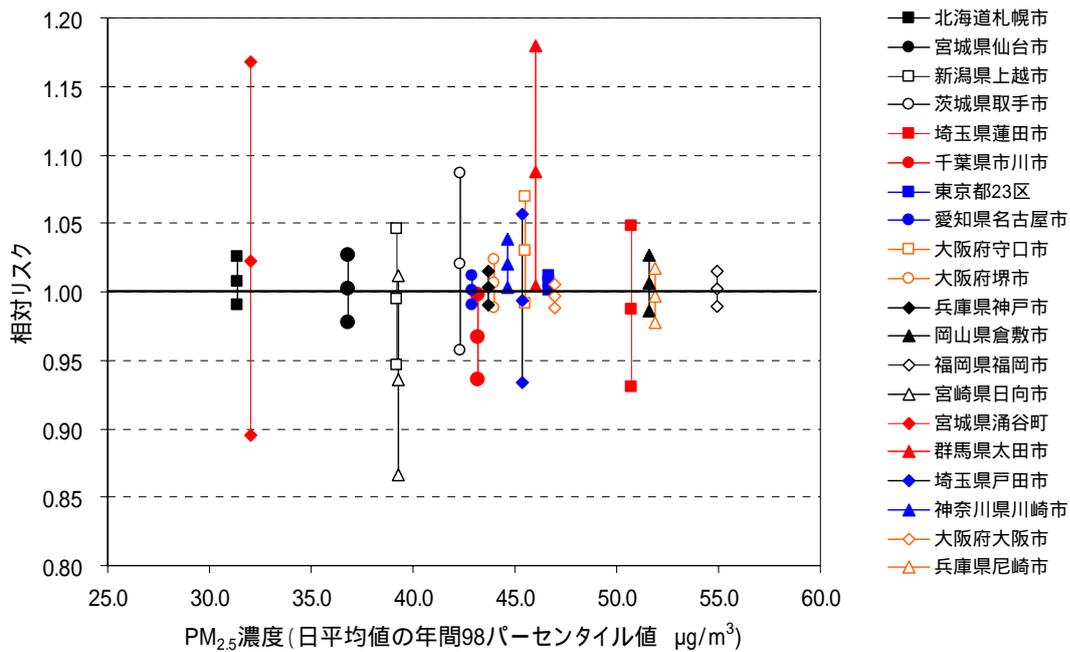


図 4.4.1.3. 都市別 PM_{2.5} 濃度の 98 パーセンタイル値と全死亡リスク推定値及びその 95 %信頼区間 - 全死亡 (ラグ 1 日)

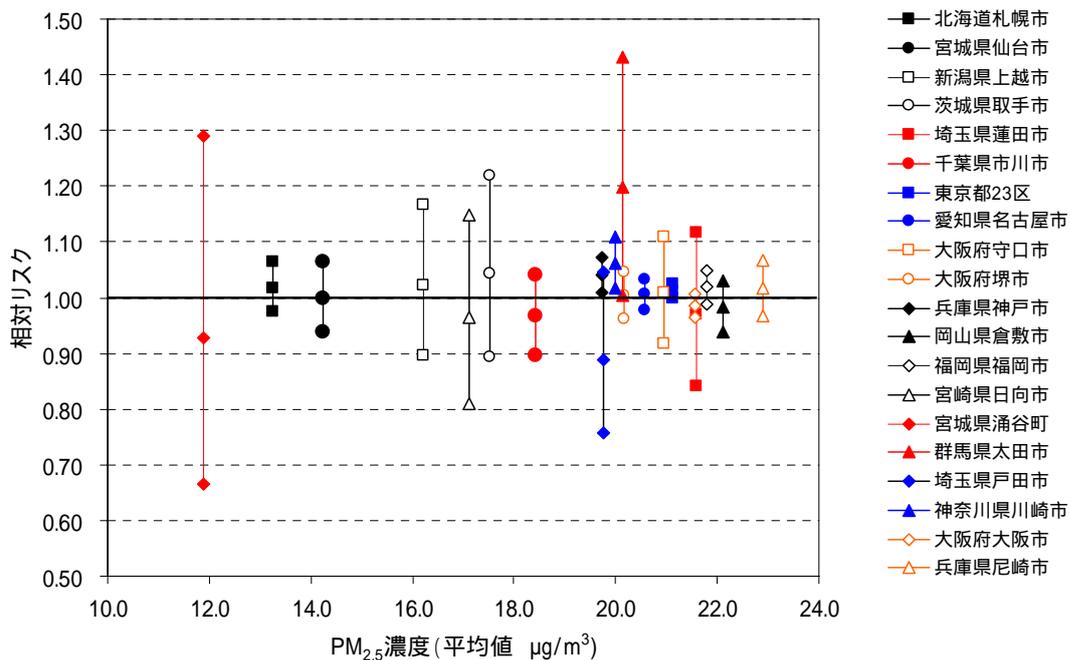


図 4.4.1.4. 都市別 PM_{2.5} 長期平均濃度と呼吸器疾患死亡リスク推定値及びその 95 % 信頼区間 - 呼吸器疾患死亡 (ラグ 1 日)

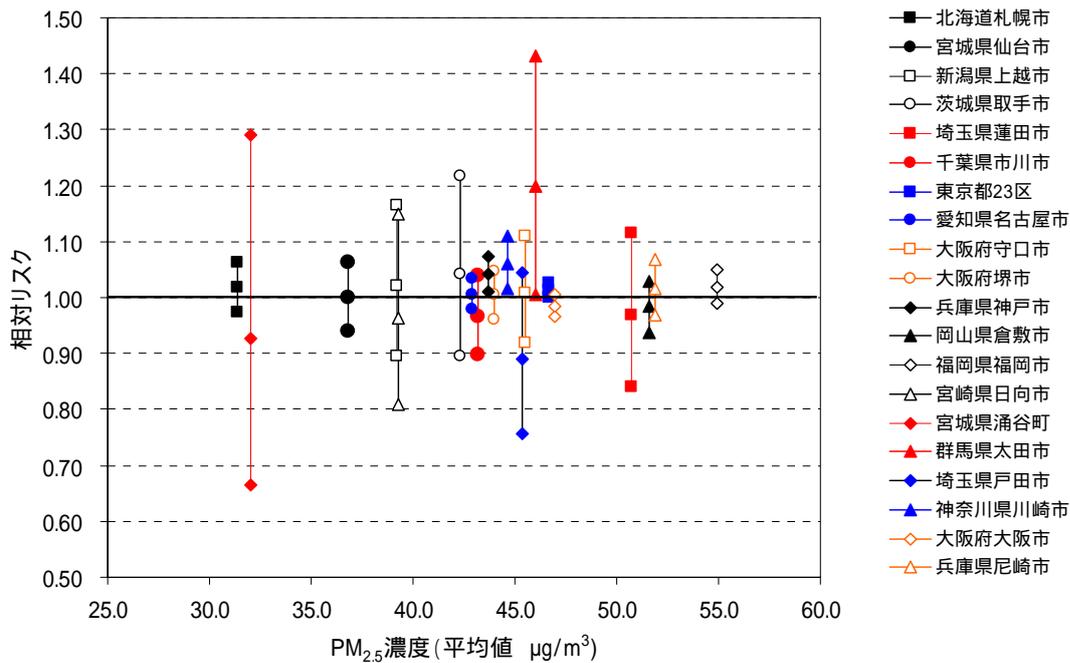


図 4.4.1.5. 都市別 PM_{2.5} 濃度の 98 パーセンタイル値と呼吸器疾患死亡リスク推定値及びその 95 %信頼区間 - 呼吸器疾患死亡 (ラグ 1 日)

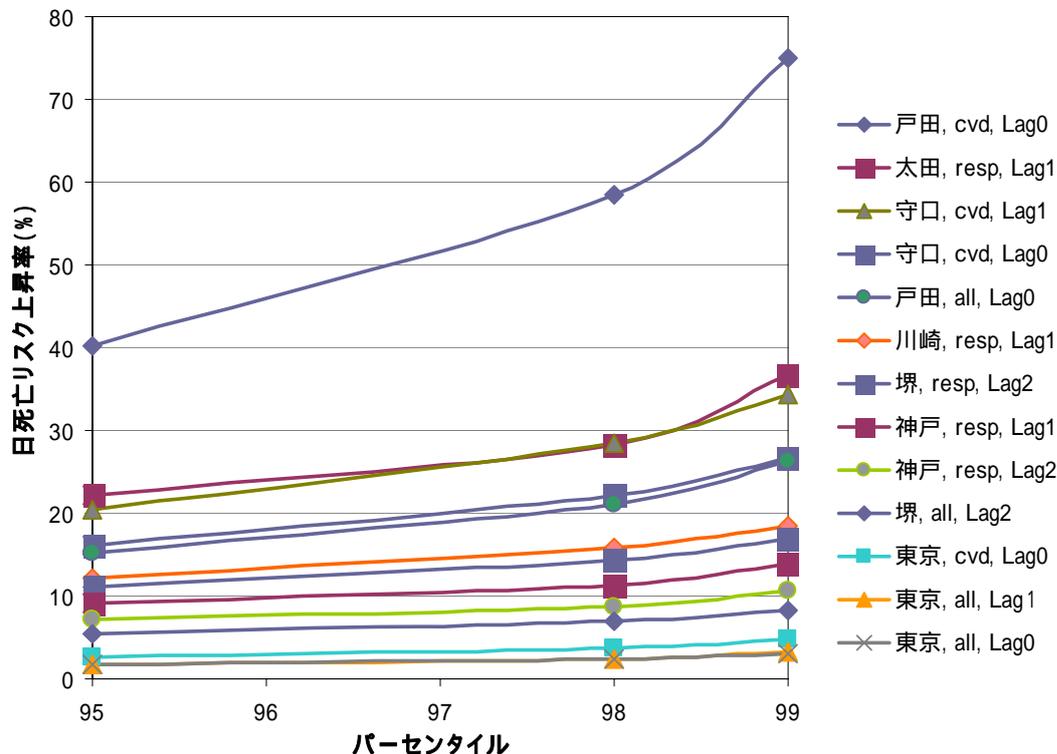


図 4.4.1.6. 日本の 20 地域における日死亡に関する解析で統計学的に有意な関連性が示された地域における高濃度領域のリスクの変化 (all:全死亡、cvd:循環器疾患死亡、resp:呼吸器疾患死亡)

4.4.2. 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13.4 µg/m³(四分位範囲11.3～15.2 µg/m³)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、10 µg/m³当たり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。さらに、両者の関連性は季節、地域によって変わりうる事が報告されている(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13.8～18.8 µg/m³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。長期入院治療中のぜん息患児、水泳教室に通うぜん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)。長期入院治療中のぜん息患児の調査期間中のPM_{2.5}平均濃度は25.0 µg/m³、98パーセンタイル値は63.8 µg/m³であった。水泳教室に通うぜん息患児の調査期間中のSPM平均濃度は35.9 µg/m³、98パーセンタイル値は93.5 µg/m³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23.1 µg/m³、23.2 µg/m³であった。

4.4.3. 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98パーセンタイル値を表4.4.3.1、表4.4.3.2にまとめた。表中で原典に98パーセンタイル値の記載が無い場合でも、米国EPA及びカリ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.EPA, 2004; U.S.EPA, 2005)。なお、これら米国等の文書では、各疫学研究の原典の著者らから直接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98パーセンタイル値のみが示されており、39 µg/m³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98パーセンタイル値は28~59 µg/m³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 4.4.3.1. 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	10 µg/m ³ 当たり 相対リスク(95 % CI)
4 Australian cities	1996-1999	Simpson <i>et al.</i> , 2005	9.3	-	T: 1.01(0.99, 1.03)
25 U.S. cities	2000-2005	Franklin <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2004	12.8	-	T: 1.01(<1.00, 1.01)
8 Canadian cities	1986-1996	Burnett and Goldberg, 2003 (Reanalysis Burnett <i>et al.</i> , 2000)	13.3	39	T: 1.01(1.00, 1.02)
9 California counties	1999-2002	Ostro <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 2004	15.6-15.7		CV: 1.11(1.03, 1.20)
27 U.S. cities	1997-2002	Franklin <i>et al.</i> , 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)
100 U.S. cities	1999-2000	Dominici <i>et al.</i> , 2007	-	-	T: 1.00(1.00, 1.01) CP: 1.00(<1.00, 1.01)
9 California counties	2000-2003	Ostro <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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 <i>et al.</i> , 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 4.4.3.2. 短期曝露による死亡に関する単一都市研究における PM_{2.5} 濃度

都市	期間	文献	平均* ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	98 パーセン タイル値	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり 相対リスク(95 % CI)
Phoenix (アリゾナ州)	1995-1997	Mar <i>et al.</i> , 2000	13	32	T: 1.02(1.00, 1.06) CV: 1.07(1.02, 1.11)
Phoenix (アリゾナ州)	1995-1997	Mar <i>et al.</i> , 2003 (Reanalysis: Mar <i>et al.</i> , 2000)	13	32	CV: 1.07(1.02, 1.12)
Santa Clara (カリフォルニア州)	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, (カリフォルニア州)	1995-1998	Ostro <i>et al.</i> , 2003 (Reanalysis; Ostro <i>et al.</i> , 2000)	17	38	T: 0.98(0.92, 1.05) CV: 1.04(0.98, 1.10)
Montreal (カナダ, ケベック州)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2001a	18	43	T: 1.02(1.01, 1.03)
Montreal (カナダ, ケベック州)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2001b	18	43	R: 1.10(1.06, 1.13) CV: 1.01(<1.00, 1.03)
Montreal (カナダ, ケベック州)	1984-1993	Goldberg and Burnett, 2003 (Reanalysis; Goldberg <i>et al.</i> , 2001a and Goldberg <i>et al.</i> , 2001b)	18	43	T: 1.02(-, -) R: 1.04(1.01, 1.07) HF: 1.03(1.01, 1.06) CA: 1.01(0.99, 1.03) CV: 1.02(0.00, 1.03)
Montreal (カナダ, ケベック州)	1984-1993	Goldberg <i>et al.</i> , 2003	18	43	T: 1.02(0.94, 1.11)
Detroit (ミシガン州)	1992-1994	Lippmann <i>et al.</i> , 2000	18	55	T: 1.01(<1.00, 1.03) CV: 1.01(0.99, 1.03) R: 1.01(0.96, 1.06)
Detroit (ミシガン州)	1992-1994	Ito, 2003 (Reanalysis Lippmann <i>et al.</i> , 2000)	18	55	T: 1.01(0.99, 1.02) CV: 1.01(0.99, 1.03) R: 1.01(0.96, 1.06)

*: 平均 期間中平均濃度

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

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もつ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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、47 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Sheppard, 2003; Sheppard *et al.*, 1999)、17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、47 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Burnett *et al.*, 1997)、18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、48 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Schwartz and Neas, 2000)、25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Neas *et al.*, 1995)、24 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、69 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、98 パーセンタイル値 28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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。

4.5. 定量的評価において考慮すべき観点

4.5.1. 感受性が高い者・脆弱性を有する者に対する影響

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的評価を行ううえで、感受性が高い者・脆弱性を有する者の集団については、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、感受性が高い者の中においても感受性には大きなばらつきがあると考えられ、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感受性が高い集団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、ぜん息患児では粒子状物質への曝露によるピークフロー値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、感受性が高い者・脆弱性を有する者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、感受性が高い者・脆弱性を有する者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、感受性が高い者・脆弱性を有する者を対象とした疫学知見あるいは感受性が高い者・脆弱性を有する者が含まれる一般集団を対象とした疫学知見に基づいて、微小粒子状物質の健康影響が発現しうる濃度水準を見だし、これを出発点にすることによって、多くの感受性が高い者・脆弱性を有する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。

4.5.2. 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、疫学知見の評価に当たっては種々の不確実性を考慮する必要がある。さらに、長期コホート研究に基づく濃度 - 反応関係の検討においては、個々の疫学知見における exposure time window と呼ばれる曝露時期や期間と健康影響出現の時間的關係に関する問題に留意する必要がある。

多くのコホート研究では、調査期間は数年から 20 年程度の期間にわたっており、その間の死亡や発症をエンドポイントとして、曝露濃度との関連性が検討されている。このような解析は、一般に曝露要因が時間的に変化しないことを仮定した Cox 比例ハザードモデルで解析されており、エンドポイント発現時点前のどの期間の曝露が最も関連性が大きいかという点についてはほとんど明らかとなっていない。米国 6 都市研究のオリジナル研究では、1974 年から 1989 年までの調査期間のうち、PM_{2.5} 濃度の測定データが入手できた 1979 ~ 1985 年の平均値を解析に用いている。さらに、その拡張研究では調査期間の第 1 期 (1979 ~ 1989 年) と第 2 期 (1990 ~ 1998 年) について、曝露濃度としてそれぞれ 1980 ~ 1985 年の平均値、1990 ~ 1998 年の平均値を用いて、死亡との関連性を検討した。Villeneuve らはオリジナル研究のデータをポワソン回帰モデルによって PM_{2.5} 濃度の経年変化を考慮した解析を行い、異なる期間の平均濃度を用いた場合にも死亡リスクに大きな変動はなかったと報告している (Villeneuve *et al.*, 2002)。一方、Schwartz らは拡張研究のデータを用いて、曝露時期や期間と死亡リスクとの関係を解析し、PM_{2.5} への曝露による死亡リスクの大きさが死亡前の 2 年間曝露で変化すると報告している (Schwartz *et al.*, 2008)。

図 4.5.2.1. に示したように、米国における PM₁₀ 濃度は 1990 年代以降低下傾向にあり、PM_{2.5} 濃度も近年わずかながら低下傾向にある。米国 6 都市研究の対象地域における経年変化をみても全般に低下傾向にあり、特に高濃度地域での低下が著しいことが示されている (図 4.5.2.2.)。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 4.5.2.3.)。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。

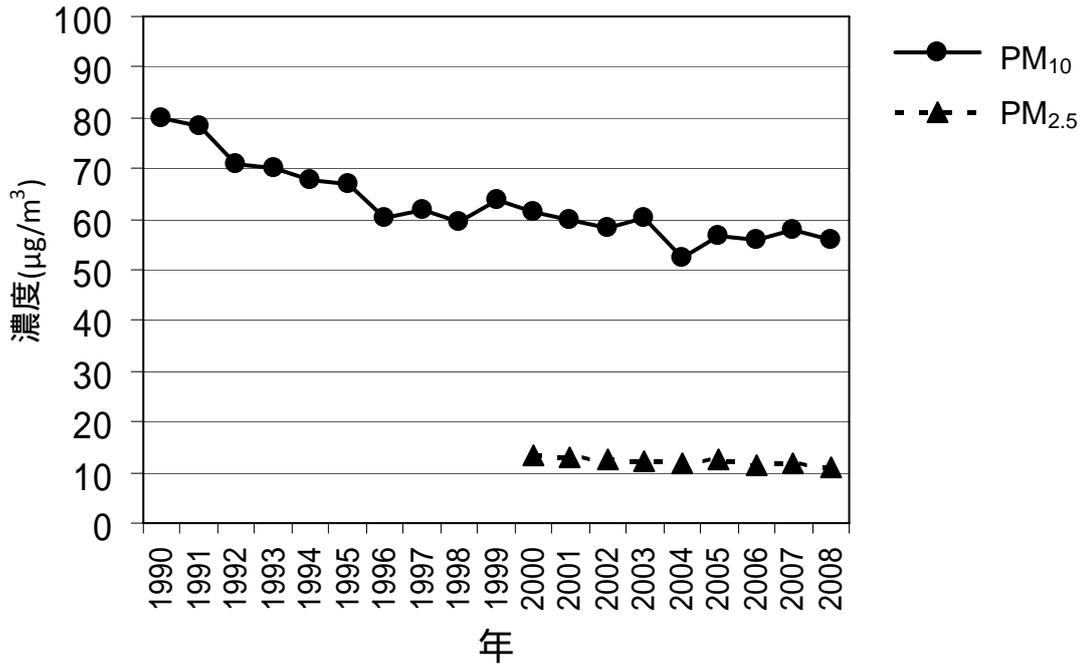


図 4.5.2.1 . 米国の PM₁₀ と PM_{2.5} 濃度の経年変化 (全米測定局の平均値)

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

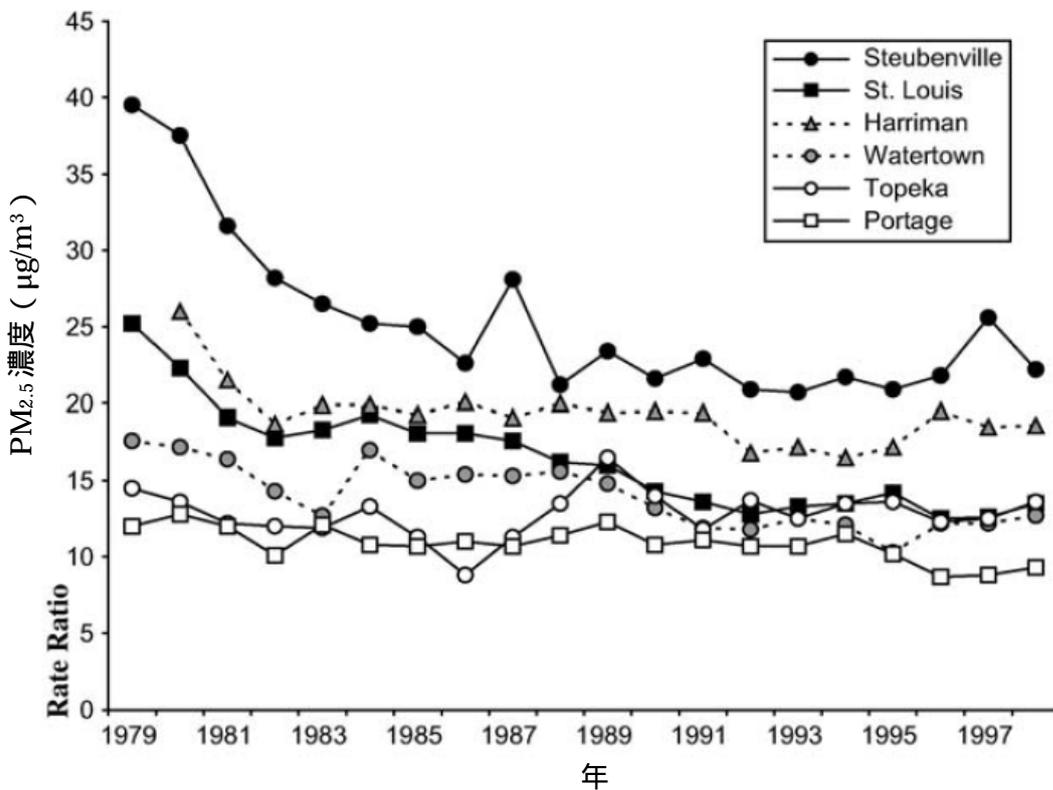


図 4.5.2.2 . 米国 6 都市研究対象地域の PM_{2.5} 濃度平年変化

(Laden *et al.*, 2006bに基づく)

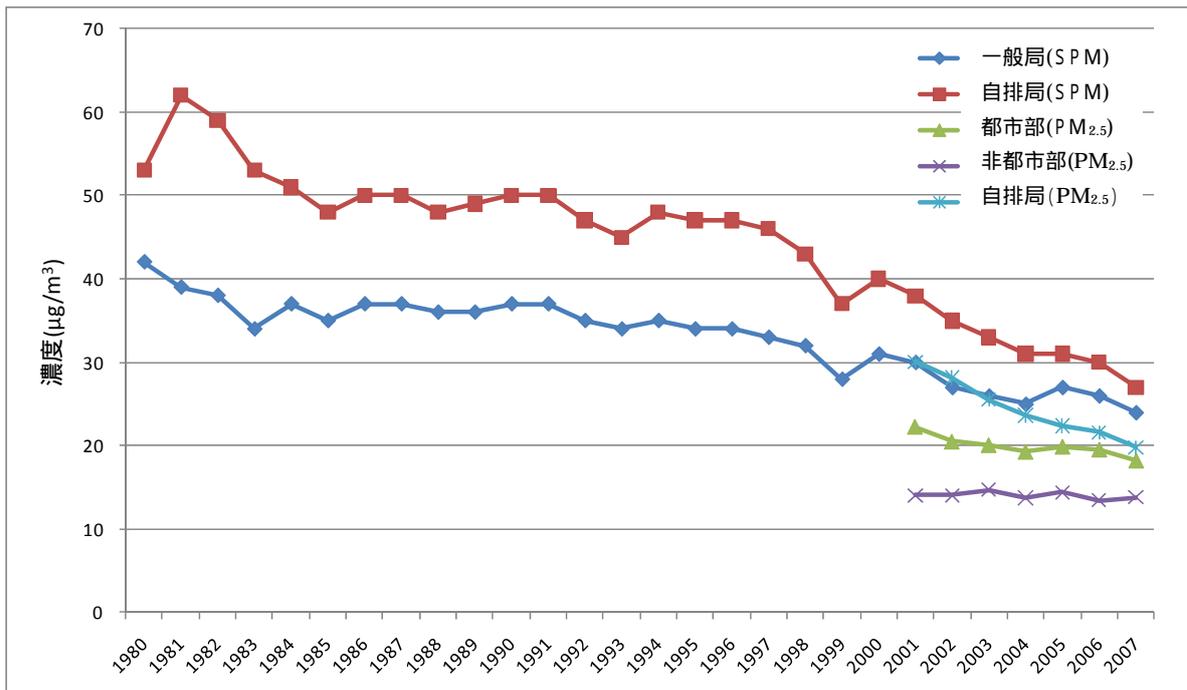


図 4.5.2.3 . 日本の SPM と PM_{2.5} 濃度の経年変化 (SPM は全国の継続測定局の平均値)

4.5.3. 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既に述べたが、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。国内外の知見を比較検討する場合においても、用いられている測定法等の違いに留意する必要がある。これらの曝露誤差はリスク推定値の推定誤差を大きくし、統計学的有意性に影響している可能性があるが、曝露と健康影響の関連性の方向における大きな偏りとはなっていないと考えられる。

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

Generalized Linear Model) を用いた解析結果も多い。このような時系列解析では交絡因子として最も重要な気象因子の調整方法の影響を大きく受けることも明らかとなっており、リスク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変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。共存大気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二酸化窒素を始めとする様々なガス状大気汚染物質も高濃度に存在する 경우가多く、これらのガス状大気汚染物質との間にも各種健康影響指標との関連性を報告する疫学知見も多い。しかしながら、全体として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られる。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。さらに、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。

4.6. 曝露量 - 影響関係を示す毒性学知見

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曝露量 - 影響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、CAPs を用いたヒト志願者実験及び動物実験を中心に、300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度領域において曝露量 - 影響関係がみられていると考えられる知見の抽出を行い、次に紹介する。

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、300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 - 影響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。

4.6.1. 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/m² 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 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均濃度 \pm SE: 120.4 \pm 14.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、MMAD: 0.65 μm]を低濃度群(47.5 \pm 5.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 10 人、中濃度群(107.4 \pm 9.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 10 人、高濃度群(206.7 \pm 19.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 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 時間後に血液検査が、曝露 18 時間後に気管支鏡検査が行われた。その結果、肺機能検査の結果には 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: る過空気群 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: る過空気群 0.8 %; 低濃度群 1.4 %; 中濃度群 2.0 %; 高濃度群 4.2 %*, *; P<0.05)(図 4.6.1.1、図 4.6.1.2.)。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 $\mu\text{g}/\text{dl}$)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。さらに、CAPs 中の水溶性成分量を測定したところ、気管支肺胞洗浄液中の好中球数増加は、硫酸塩/鉄/セレン(Se)濃度と、末梢血中のフィブリノゲン量の増加は銅/亜鉛/バナジウム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/m² 体表面積の負荷で 15 分の運動と 15 分の安静の繰り返し)で 2 時間、ろ過空気を 5 人に、Chapel Hill 環境大気を 6~10 倍に濃縮した CAPs[PM_{2.5}: 15.0 ~ 357.6 μg/m³(平均濃度± SE: 120.5 ± 14.0 μg/m³)]を 15 人に曝露した。曝露直前、直後及び 24 時間後に血液学的検査が行われた。その結果、CAPs 曝露濃度と 24 時間後の末梢血中フィブリノ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 4.6.1.3.)。一方、CAPs 曝露濃度と 24 時間後の末梢血中の白血球数及び乳酸脱水素酵素(LDH:lactic dehydrogenase)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。さらに、濃度依存性の有無については研究手法による差異があるが、末梢血中のフィブリノゲン量を増加させることが示された。

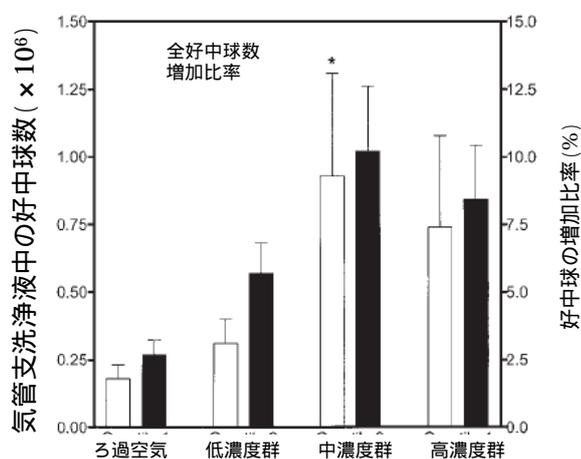


図 4.6.1.1. 粒子状物質とろ過空気を曝露した後の気管支洗浄液中の好中球数の増加との関係(好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分)

(Ghio *et al.*, 2000に基づく)

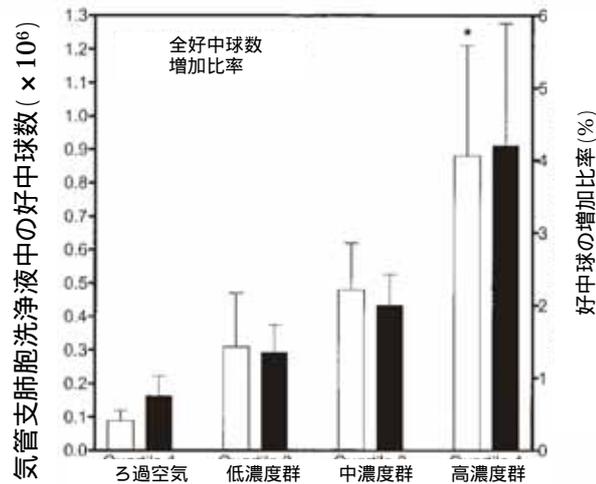


図 4.6.1.2. 粒子状物質とろ過空気を曝露した後の気管支肺胞洗浄液中の好中球数の増加との関係（好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分）

（Ghio *et al.*, 2000に基づく）

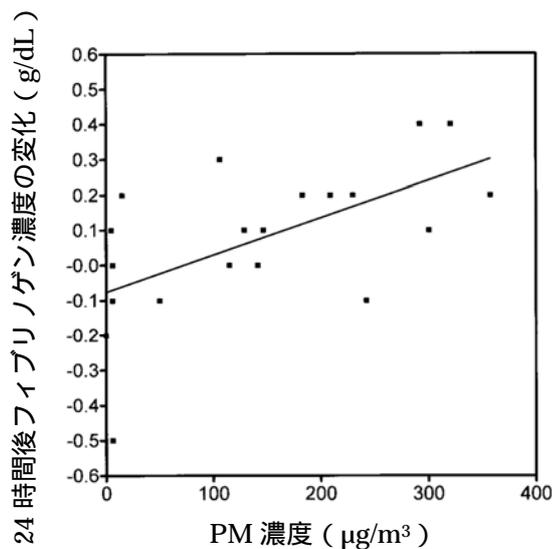


図 4.6.1.3. PM 濃度と CAPs 曝露 24 時間後のフィブリノゲン濃度の変化との関係（粒子状物質レベルと 24 時間後フィブリノゲン濃度との間に有意な直線関係が認められた）

（Ghio *et al.*, 2003に基づく）

4.6.2. 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 ~ 2.5 μm)を 126.5 μg/m³(対照群)、315.6 μg/m³(低曝露群)、684.5 μg/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、気管支洗肺胞浄液中の総細胞数、好中球数、総タンパク質、LDH及びIL-6が曝露量に依存し増加する結果が得られた。

Kobzik et al. (2001)は、OVA (Ovalbumin) 誘発性ぜん息モデルマウスを用いて CAPs (粒径 0.15 ~ 2.5 μm) と 0.3ppm オゾンによる複合的な急性曝露影響について検討した。曝露濃度は高曝露量(63.3 ~ 1,568.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)と低曝露量(1.6 ~ 133.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)の2種類であった(曝露群当たり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誘発性ぜん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及びオゾン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誘発性ぜん息モデル及び対照群のいずれにおいても、CAPs濃度及び3日間の累積曝露量依存的なベースライン Penhⁱの増加、300 ~ 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ CAPsとオゾンの複合曝露により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構成成分の曝露量影響関係では対照群では硫黄成分(S group)ⁱⁱの濃度及び3日間の累積曝露量とベースライン Penhの増加との相関が認められた。ぜん息モデルマウスではオゾンとの複合曝露によりアルミニウム - ケイ素成分(AlSi group)ⁱⁱⁱの濃度及び3日間の累積曝露量とベースライン Penhの増加との相関が認められた。

ⁱ Penh: enhanced pause の略でプレスチモグラフィーで測定される。Penhは気道過敏症の指標の一つとして考えられている。Penhの値が高いほど気道性過敏症が亢進していることを示すとされている。ベースライン Penhとは気道収縮作用を有するメサコリンによる刺激を行わない状態における Penhである。

ⁱⁱ 硫黄成分(S group):ここではCAPs構成成分のうち、硫黄と類似した濃度変動を示す一連の成分を示す。

ⁱⁱⁱ アルミニウム - ケイ素成分(AlSi group):ここではCAPs構成成分のうち、アルミニウム及びケイ素と類似した濃度変動を示す一連の成分を示す。

4.7. 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 (PM_{2.5}) and other air pollutants. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 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.
- 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.
- 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., 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.
- Dominici, F., Peng, R.D., Bell, M.L., Pham, L., McDermott, A., Zeger, S.L. & Samet, J.M. (2006) Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*, 295, 1127-1134.
- Dominici, F., Peng, R.D., Ebisu, K., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Bell, M.L. (2007) Does the effect of PM₁₀ on mortality depend on PM nickel and vanadium content? A reanalysis of the NMMAPS data. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1701-1703.
- Fairley, D. (1999) Daily mortality and air pollution in Santa Clara County, California: 1989-1996. *Environmental Health Perspectives*, 107, 637-641.
- Fairley, D. (2003) Mortality and Air Pollution for Santa Clara County, California, 1989-1996. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 97-106. Health Effects Institute: Boston MA.
- Franklin, M., Koutrakis, P. & Schwartz, P. (2008) The role of particle composition on the association between PM_{2.5} and mortality. *Epidemiology*, 19, 680-689.

- Franklin, M., Zeka, A. & Schwartz, J. (2007) Association between PM_{2.5} and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 279-287.
- Gauderman, W.J., Avol, E., Gilliland, F., Vora, H., Thomas, D., Berhane, K., McConnell, R., Kuenzli, N., Lurmann, F., Rappaport, E., Margolis, H., Bates, D. & Peters, J. (2004) The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine*, 351, 1057-1067.
- Gauderman, W.J., Gilliland, G.F., Vora, H., Avol, E., Stram, D., McConnell, R., Thomas, D., Lurmann, F., Margolis, H.G., Rappaport, E.B., Berhane, K. & Peters, J.M. (2002) Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 76-84.
- Gauderman, W.J., McConnell, R., Gilliland, F., London, S., Thomas, D., Avol, E., Vora, H., Berhane, K., Rappaport, E.B., Lurmann, F., Margolis, H.G. & Peters, J. (2000) Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1383-1390.
- Gehring, U., Cyrus, J., Sedlmeir, G., Brunekreef, B., Bellander, T., Fischer, P., Bauer, C.P., Reinhardt, D., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2002) Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *European Respiratory Journal*, 19, 690-698.
- Ghio, A.J., Hall, A., Bassett, M.A., Cascio, W.E. & Devlin, R.B. (2003) Exposure to concentrated ambient air particles alters hematologic indices in humans. *Inhalation Toxicology*, 15, 1465-1478.
- Ghio, A.J., Kim, C. & Devlin, R.B. (2000) Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 981-988.
- Goldberg, M.S. & Burnett, R.T. (2003) Revised Analysis of the Montreal Time-Series Study. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 113-131. Health Effects Institute: Boston MA.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Bonvalot, Y., Tamblyn, R., Singh, R. & Valois, M.F. (2001a) The association between daily mortality and ambient air particle pollution in Montreal, Quebec. 1. Nonaccidental mortality. *Environmental Research*, 86, 12-25.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Bonvalot, Y., 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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., Petroschevsky, 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.
- 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.
- 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影響調査検討会. (2009) 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査報告書.
- 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. (2008) 微小粒子状物質の定量的リスク評価手法について.

5. 環境基準の設定に当たっての指針値に関する検討

環境基準の設定に当たっての指針値について、長期曝露及び短期曝露による健康影響に関する知見の定量的評価の作業を踏まえ、次のとおり検討を行った。

5.1. 長期基準及び短期基準の必要性

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、微小粒子状物質等の大気汚染物質の濃度と人口集団の健康影響指標との関連において、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基準を定めることが妥当であると考えられる。

微小粒子状物質については、長期曝露による健康影響と短期曝露による健康影響の両者が示されている。長期曝露による健康影響については、国内外で実施された10年以上の観察期間を持つコホート研究において、長期曝露に伴って発現する循環器疾患や呼吸器疾患の死亡リスクの上昇や症状、機能変化等の種々の健康影響の存在が示されている。短期曝露による健康影響についても、同様に微小粒子状物質への短期的な曝露に伴って発現すると考えられる健康影響が疫学知見や毒性学知見から示されている。

一般に、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、経験的に高い相関がみられる。すなわち、長期平均濃度又は短期平均濃度の高濃度出現頻度に関する一方の基準を定めて、一方の平均濃度をその基準以下に低減する対策を図ることにより、もう一方の平均濃度に関しても低減効果が一定程度作用し、濃度分布全体が引き下げられることが期待される。しかしながら、発生源、地理的条件及び気象条件等の違いにより、同じ長期平均濃度でも、短期平均濃度の変動が少ない地域や大きい地域がある。図5.1に概念的な説明を示したように、曝露濃度分布全体を平均的に低減する意味での長期平均濃度に関する基準(以下「長期基準」という。)のみを設定した場合には、変動が大きい地域では高濃度出現時に健康への悪影響が観察される可能性がある(図の点線囲み部分)ので、曝露濃度分布のうち、高濃度領域の濃度出現を減少させる意味での短期平均濃度に関する基準(以下「短期基準」という。)を長期基準と併せて設定することによって、微小粒子状物質の長期曝露及び短期曝露に関して地域の人口集団の健康の適切な保護が図られるものとする。

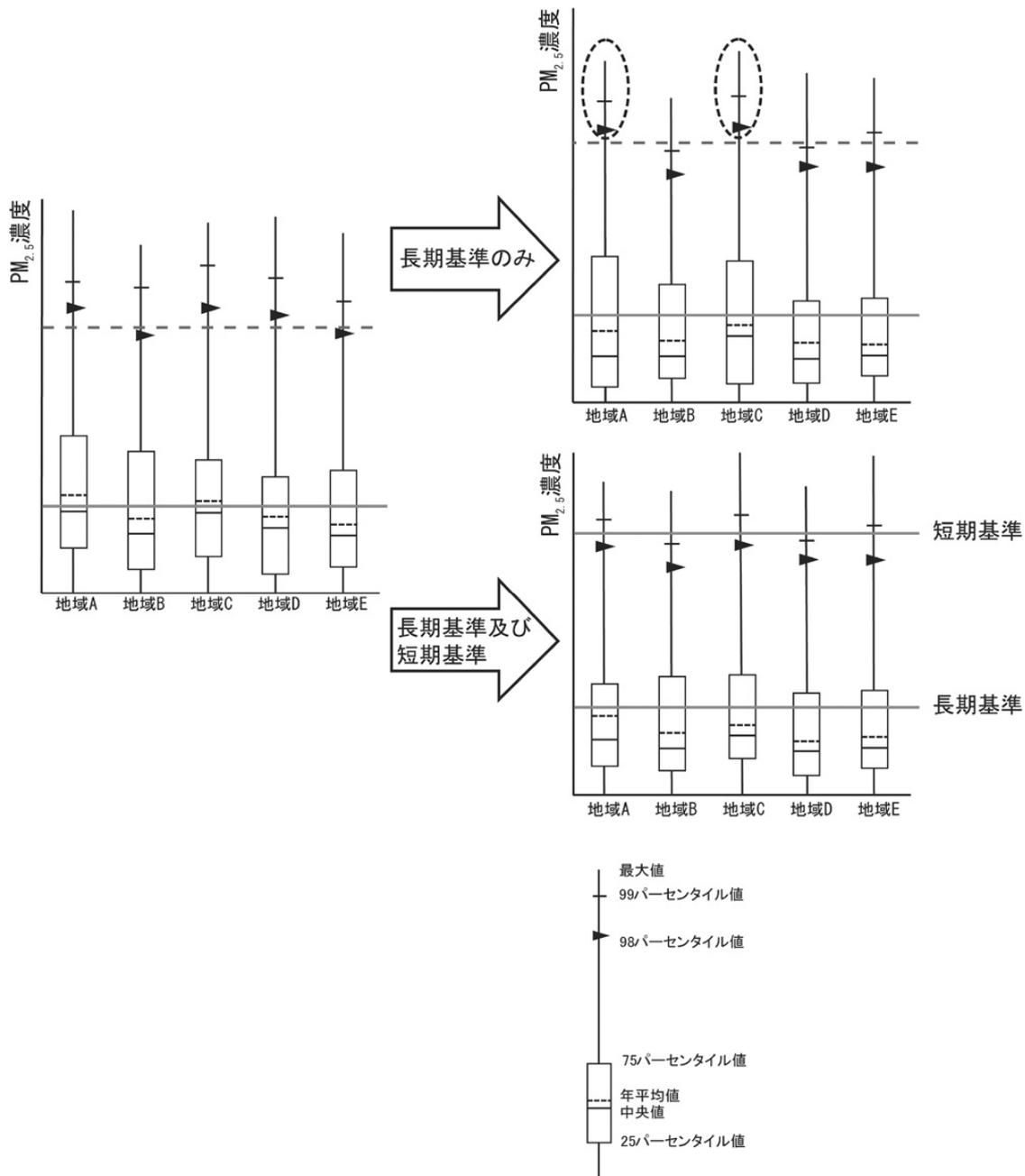


図 5.1. 長期基準のみの場合と長期基準と短期基準両者の場合の濃度分布概念図(箱ひげ図は各仮想地域の微小粒子状物質濃度日平均値の分布を表す。点線は短期基準値に相当する水準を示す。)

5.2. 長期基準の考え方と知見の評価

先に述べたように、長期平均濃度と短期平均濃度の高濃度出現頻度の間には高い相関が観察されることから、長期基準は短期曝露による健康影響に関しても一定の低減効果を持つことが期待できるが、長期曝露による健康影響を低減することが第一義的な役割である。

これまで行われてきた微小粒子状物質への長期曝露影響に関する疫学研究では、数年か

ら十数年という調査期間における曝露と健康影響との関連性が検討されてきた。どの程度の長さの曝露によってどのような性質の健康影響が生ずるのか明確とはなっていない。しかしながら、長期基準として年平均値を採用した場合には、1年を超える期間の累積的な曝露による健康影響についても保護することができると考えられる。一方、長期基準として1年よりも長い平均化時間を採用することは、大気汚染状況の評価に時間的な遅れを生じさせることになる。また、1年よりも短い季節や数ヶ月間の曝露による健康影響に関する知見は現時点では限られており、長期基準として1年よりも短い平均化時間を採用することは困難である。したがって、長期基準としては年平均値を採用することが妥当であると考えられる。

今般、統計学的に有意な相対リスクを示す疫学知見において、対象地域の濃度の平均値又は濃度範囲の中央値付近の領域は、研究対象のデータが最も集中するため、最も健康影響が確からしい水準と考えられるが、これらの水準と併せて、濃度 - 反応関係の統計学的信頼区間の幅の広がりや相対リスクの上昇についても留意して、複数の知見において健康影響が確からしい濃度を見いだすための評価を行った。

なお、日米の疾病のリスクファクター分布等の相違の特徴や大気中濃度の相違の特徴に関する次の考察から、国外の疫学知見も含めて評価することは公衆衛生の観点からも妥当と考え、評価を進めることとした。

- 循環器疾患については、国内知見と国外知見の結果が異なっている可能性が示されているが、リスクファクターの分布、虚血性心疾患が全死因の中に占める割合及び罹患率の違い等の疾病構造の違いによって結果に差が生じていると解釈できる。現時点において、国内では長期曝露影響が明確ではないものの、国外の疫学知見の結果や種々の毒性学知見の結果(循環器系や呼吸器系等の機能的、生化学的、形態学的な変化等)を踏まえれば、心疾患に関するリスクが高い者に関して、微小粒子状物質による影響を受けている可能性を否定するものではない。さらに、短期曝露と死亡に関する疫学知見では、国外知見と同じように国内でも急性心筋梗塞による死亡リスク上昇がみられている。
- 肺がん死亡については、国外知見において統計学的に有意な影響がみられる知見と有意ではないが影響がみられる知見の両者があるが、いずれの場合も単位濃度当たりのハザード比の大きさは国内の疫学知見の結果と類似していた。死亡以外

の呼吸器系に対する影響については国内外の知見に大きな相違はみられていない。

- 日本と米国では、硫酸塩濃度等の粒子状物質中の成分にはやや違いがみられることが報告され、硫酸塩が微小粒子状物質の健康影響に関して重要な成分である可能性を示唆する知見も存在するものの、現在の知見では特定の成分が健康影響と関連していることを示す明確な証拠はない。

まず、環境基準の設定に当たっての指針値を検討するための出発点として、「4. 微小粒子状物質の健康影響に関する定量的評価」で示した死亡やその他の種々のエンドポイントについてPM_{2.5}への長期曝露との関連性を報告している個々の疫学研究(コホート研究等)における対象地域の平均濃度や濃度 - 反応関係に関する情報に基づいて、健康影響が観察される濃度水準を整理した。

死亡をエンドポイントとするコホート研究のうち、米国6都市研究のオリジナル研究における6都市全体の全調査期間のPM_{2.5}平均濃度は18.0 µg/m³(6都市の濃度範囲11.0 ~ 29.6 µg/m³)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18.1 µg/m³(6都市の濃度範囲11.4 ~ 29.0 µg/m³)、第2期ではPM_{2.5}平均濃度(1990 ~ 1998年)は14.8 µg/m³(6都市の濃度範囲10.2 ~ 22.0 µg/m³)、全調査期間のPM_{2.5}平均濃度は16.2 µg/m³(6都市の濃度範囲10.8 ~ 24.6 µg/m³)であった。ACS研究のオリジナル研究では、全体のPM_{2.5}平均濃度は18.2 µg/m³(各都市の濃度範囲9.0 ~ 33.5 µg/m³)、その再解析結果では全体のPM_{2.5}平均濃度は20.0 µg/m³(各都市の濃度範囲10 ~ 38 µg/m³)であった。ACS拡張研究では、1979 ~ 1983年のPM_{2.5}平均濃度は21.1 µg/m³(濃度範囲9 ~ 34 µg/m³)、1999 ~ 2000年のPM_{2.5}平均濃度は14.0 µg/m³(濃度範囲5 ~ 20 µg/m³)、1979 ~ 1983年と1999 ~ 2000年の期間を合わせた平均ではPM_{2.5}平均濃度は17.7 µg/m³(濃度範囲7.5 ~ 30 µg/m³)であった。米国6都市研究及び米国6都市拡張研究では、対象地域数が少ないために濃度 - 反応関係について精密な検討を行うことに制限があるが、PM_{2.5}濃度がおおむね15 µg/m³以下の地域と比較して、20 µg/m³を超える地域で死亡リスクの上昇がみられているとみなすことができる。ACS拡張研究では、PM_{2.5}濃度と相対リスクの関係について平滑化された濃度 - 反応関係とその信頼区間が示されている。米国EPA等の健康影響評価文書(U.S.EPA, 2005; WHO, 2006)では、この図に基づいて濃度 - 反応関数の信頼区間の幅が広がることが示されたのは、12 ~ 13 µg/m³を下回る領域からであった

とされている。

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コホート研究であるが、PM_{2.5} の曝露濃度の解析には 2000 年の年平均値を用いており、対象地域の PM_{2.5} 平均濃度は 13.5 μg/m³、濃度範囲は 3.4～28.3 μg/m³ であった。

日本における三府県コホート研究では、調査期間 10 年(1984～1993 年)の 6 地域の SPM 平均濃度は 35.5 μg/m³(濃度範囲 22～45 μg/m³)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 24.9 μg/m³(濃度範囲 15～32 μg/m³)であった。調査期間 15 年(1984～1998 年)の 6 地域の SPM 平均濃度は 35.2 μg/m³(濃度範囲 21～44 μg/m³)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 24.6 μg/m³(濃度範囲 14～31 μg/m³)であった。三府県コホート研究においては SPM 濃度に基づいた PM_{2.5} 濃度推計の誤差を約 5 μg/m³と見積もっていることから、対象地域の PM_{2.5} 平均濃度は 20～30 μg/m³と考えることができる。三府県コホート研究では対象地域数が少ないために、米国 6 都市研究と同様に濃度 - 反応関係について精密な検討を行うことに制限があるが、PM_{2.5} 濃度が 27～31 μg/m³を超える地域で死亡リスクの上昇がみられているとみなすことができる。三府県コホート研究における PM_{2.5} 推計濃度の誤差を考慮すれば、おおむね 22～36 μg/m³と考えられる。

死亡以外のエンドポイントに関する疫学研究のうち、肺機能の変化に関するカリフォルニア子供研究からいくつかの報告があり、対象 12 地域の 1994 年の PM_{2.5} 平均濃度は 15.3 μg/m³(濃度範囲 6.7～31.5 μg/m³)、1996～1999 年の PM_{2.5} 平均濃度は 13.8 μg/m³(濃度範囲 5.5～28.5 μg/m³)、1994～2000 年の PM_{2.5} 平均濃度は 13.8 μg/m³(濃度範囲 5.6～28.5 μg/m³)であった。

呼吸器症状に関する米国 6 都市研究において、子供の呼吸器症状との関連性に関する報告では、対象地域の PM_{2.5} の調査前 1 年平均値(1980～1981 年)は 21.1 μg/m³(濃度範囲 11.8～36.7 μg/m³)であった。呼吸器症状に関する米国・カナダ 24 都市研究では 1988～1991 年の PM_{2.1} 平均濃度は 14.5 μg/m³(濃度範囲 5.8～20.7 μg/m³)であった。

我が国における呼吸器症状に関する微小粒子状物質曝露影響調査の全国 7 地域の PM_{2.5} 濃度は、ベースライン調査時で平均濃度 25.2 μg/m³(濃度範囲 19.2～28.4 μg/m³)であった。

次に、上述した疫学知見から抽出された濃度水準について検討を加えた。

PM_{2.5} への長期曝露との関連性を報告している死亡に関するコホート研究や死亡以外の呼吸器系への影響に関する横断研究における対象地域の濃度範囲のうち、PM_{2.5} 濃度が 20

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の範囲については、国内外の多くの疫学知見において対象地域の濃度範囲の平均を超える水準であり、濃度 - 反応関係に関する検討においても健康影響が観察される濃度水準である。

PM_{2.5} への長期曝露との関連性を報告しているコホート研究の中で、対象地域の PM_{2.5} 平均濃度が $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回っているものに WHI 研究があるが、この研究の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。

ACS 拡張研究では、PM_{2.5} 濃度と相対リスクの関係について平滑化された濃度 - 反応関係とその信頼区間が示されており、米国 EPA 等の健康影響評価文書では、濃度 - 反応関数の信頼区間の幅が広がることが示されたのは、 $12 \sim 13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る領域からであったとされている。しかしながら、この濃度領域における信頼区間の幅の広がり、対象地域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。

カリフォルニア子供研究では、対象 12 地域の全体的な傾向として、PM_{2.5} 濃度と肺機能の成長の遅延に関連がみられているが、平均濃度が $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る複数の地域と、平均濃度が $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 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。

$15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る濃度領域に関するその他の疫学知見も非常に限られており、現時点では健康影響が観察される濃度水準とみなすことはできない。

国外知見において、死亡以外の呼吸器症状や肺機能変化等のエンドポイントの健康影響に関して関連を報告している知見の平均濃度は、おおむね年平均値 $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えており、死亡をエンドポイントとする知見とおおむね同じ濃度領域において健康影響が観察されていた。疫学研究においては、呼吸器症状や肺機能変化等の健康影響が、常に死亡より早期に又は低濃度で検出できるとは限らない。これはエンドポイントを評価する手法の精度等にも関連することである。今回の評価では、死亡をエンドポイントとして見いだされた健康影響が観察される濃度水準よりも低い濃度で、死亡以外の健康影響が生じている確かな知見はなかった。

国内知見については、国外知見と比較して限られた情報であるが、死亡及び死亡以外のエンドポイントのいずれにおいても推計誤差も含めて $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の濃度水準で影響がみられ、 $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回る濃度領域において、現時点では健康影響がみられていない。しかしながら、PM_{2.5} への曝露による健康影響に関して、人種差や微小粒子状物質の成分の違いによって影響が異なることは明らかでないことから、平均濃度 $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度領域において健康影

響を示している国外知見も含めて評価することは妥当と考える。

5.3. 短期基準の考え方と知見の評価

微小粒子状物質への高濃度の短期曝露に伴って発現すると考えられる呼吸器系や循環器系における死亡、入院・受診及び機能・症状の変化等様々な健康影響が示されている。短期基準は、これらの健康への影響の防止が第一の役割と考えられる。そのため、長期平均濃度と短期平均濃度の高濃度出現頻度に関する統計学的な関連性を考慮したうえで、長期基準のみでは十分に低減することが困難である短期的な高濃度曝露による健康影響を防止する観点で、短期基準を設定することが考えられる。

多くの微小粒子状物質への短期曝露の疫学研究では日平均値、若しくは数日平均に基づいた関連性が報告されている。24時間よりも短い1時間から数時間の曝露による影響を報告している疫学研究も存在するが、これらの知見は限定的であり、かつ、日平均値基準によっても、それより短い平均化時間の曝露による健康影響からも一定程度保護できると考えられる。さらに、気象条件等により数日間高い濃度が持続するエピソードによる健康影響についても、日平均値基準によって保護することが可能である。したがって、短期基準として日平均値の高濃度出現頻度を採用することが妥当であると考えられる。

日本の20都市研究の結果において、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る等、長期基準のみでは十分に低減することが困難な高濃度出現時において健康リスクが上昇することが考えられる。その一方、統計学的な安定性をみると、年平均値と98パーセンタイルを超える濃度領域との関係は不安定となる。全国の大気測定局におけるPM_{2.5}濃度の解析結果によると、98パーセンタイル値と年平均値との関連性については、すべての年度で決定係数が0.8以上となり、パーセンタイルが小さくなるにしたがって関係が安定してくる(参考1)。環境基準の評価において、地域における大気汚染に対する施策の効果等を的確に判断することが求められることから、統計学的な安定性の観点は重要である。したがって、これらの健康リスクの上昇や統計学的な安定性を踏まえれば、短期基準は98パーセンタイルの高濃度領域の濃度出現を低減することを目的に設定することが適切であると考えられる。すなわち、長期基準(年平均値)を設定することによって濃度分布の大部分の濃度を低減するとともに、健康リスクの上昇のみられる高濃度領域の濃度を低減するために98パーセンタイル値を目安として短期基準を設定することによって、長期及び短期曝露による健康影響をそれぞれ適切に防止することができると考えられる。

その観点から、まず短期曝露影響に関する健康影響がみられる疫学知見において 98 パーセンタイル値を算出した。次に年平均値の指針値に対応する 98 パーセンタイル値を算出し、その 98 パーセンタイル値を下回る濃度領域で健康影響がみられるか検証することによって、日平均値の指針値を定めることが考えられる。

米国の PM_{2.5} の日平均値の基準値は、PM_{2.5} への短期曝露影響に関する疫学知見を検討し、有意な関係を報告した疫学研究では、98 パーセンタイル値が約 39 µg/m³ を上回る研究が多数を占め、30 ~ 35 µg/m³ の範囲内では有意な関係を示す疫学知見は少数で、この濃度範囲を下回る水準における研究は極めて限られていることから、24 時間基準値を 35 µg/m³ としている。

これらの知見のみならず最近の国内外の知見も含めて、同様の評価を行うと、日死亡及びその他のエンドポイントと PM_{2.5} への短期曝露に関して有意な関連を示した国外の複数都市研究において、各都市の年平均値はおおむね 13 ~ 20 µg/m³ の範囲であり、対応する 98 パーセンタイル値は 39 µg/m³ を超えていた。日死亡について有意な関係を示す単一都市研究における 98 パーセンタイル値は 32 ~ 59 µg/m³ の範囲であった。死亡以外のエンドポイントについて、有意な関係を示す単一都市研究における 98 パーセンタイル値は 47 ~ 69 µg/m³ の範囲であった。

日本における日死亡に関する疫学知見においても、各対象地域の調査期間中の 98 パーセンタイル値は 31 ~ 55 µg/m³ であった。また、地域別にみた場合に、統計学的に有意な日死亡リスクの上昇を示した地域の調査期間中の 98 パーセンタイル値はおおむね 44 ~ 47 µg/m³ であった。多くの地域で、これらの濃度を超える領域において死亡リスクの上昇が示されていた。また、肺機能に関する研究において、ピークフロー値の有意な低下を示した地域の 98 パーセンタイル値はこれらの濃度を超える水準であった。毒性学知見において、低濃度領域においても呼吸器系及び循環器系への影響に関する曝露量 - 影響関係を示す結果から、これらの濃度を超える領域において各種指標の影響がみられていた。

年平均値と 98 パーセンタイル値との統計学的な関連性は地域によって異なり、米国における両者の関係が日本においても保たれているという保証はない。また、両者の関係は経年的にも変動する等、発生源やエピソード的な高濃度出現の影響を受けていることも考えられることから、年平均値の指針値に対応する 98 パーセンタイル値の算出に当たっては、日本の大気環境

を反映することが妥当である。具体的には、気象等の要因による年ごとの変動やその他の誤差要因も考慮して、これまで日本国内の各地で実測されてきた PM_{2.5} 濃度に関する測定値をすべて用いて算出された回帰式に基づいて、統計学的な信頼区間も考慮することによって、最も安定した 98 パーセンタイル値を見いだすことができると考えられる。

2001～2008年までの国内の PM_{2.5} 濃度測定値に基づく年平均値 15 µg/m³ に対応する 98 パーセンタイル値は、年平均値の測定誤差及び回帰式の 95 % 信頼区間も考慮すると 35～38 µg/m³ であった(参考1)。また、個々の 98 パーセンタイル値の 95 % 信頼区間で推定すると、年平均値 15 µg/m³ に対応する 98 パーセンタイル値は 28～44 µg/m³ となっており、相当程度の変動があることが示されている。このことは、長期基準のみの設定では 98 パーセンタイル値が高濃度領域に広がる状況があり得ることを示している。

5.4. 長期基準及び短期基準の指針値

5.4.1. 主要な観点

次に、長期基準及び短期基準の指針値を導出するに当たっての主要な観点を示した。

- PM_{2.5} の健康影響については閾値の有無を明らかにすることができない状況であり、そのため多くの疫学研究の対象地域における濃度範囲の下限付近やそれを下回る濃度領域における健康リスクの大きさは、一般人口集団及び感受性の高い者・脆弱性を有する者を含む集団においても明確ではない。
- 我が国の人為起源由来粒子の影響が少ないと考えられる地域の PM_{2.5} 濃度測定結果は、年平均 6～12 µg/m³ であり、この濃度領域においても閾値の有無は明らかではないことからいくらかの健康リスクが存在する可能性は否定できないが、その健康リスクの存在を明確にすることはできない。この点に関して、現時点までの疫学知見において存在することが示唆される健康リスクを低減する観点から指針値を導くことが適切である。
- 疫学研究における濃度範囲全域をみた場合に、PM_{2.5} への長期曝露による死亡及び死亡以外のエンドポイントに関するリスク上昇は相対リスク(10 µg/m³ 上昇当たり)としてほとんどが 1.5 以下であり、多くは 1.1～1.4 程度であった。
- また、PM_{2.5} への短期曝露による死亡及び死亡以外のエンドポイントに関するリスク上昇は超過リスク(10 µg/m³ 上昇当たり)として、多くが数パーセントである。
- この相対リスクは他の曝露要因・リスクファクターと比較して必ずしも大きくはなく、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。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すべ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。

- 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感受性の高い者や脆弱性を有する者の健康影響にも慎重に配慮することが必要である。
- 指針値の検討において、その根拠となる疫学研究で示されている微小粒子状物質の健康影響に関しては、想定されるメカニズムに関連する毒性学研究やその他の多くの疫学知見によって支持されるものであり、近年それらの知見は更に充実している。定量的評価の対象となりうる疫学知見は必ずしも多くはないが、それを支持する多くの毒性学知見と疫学知見が存在する。
- 循環器疾患への影響に関しては、国内知見では関連が必ずしも明確ではない等日米の疫学研究の結果が異なる可能性も示されている。この相違については、日本と米国のリスクファクターの分布や疾病構造の違いによって結果に差が生じているものと解釈できる。短期曝露と死亡に関する疫学知見では国外知見と同じように急性心筋梗塞死亡リスク上昇がみられること、将来の日本の疾病構造やリスクファクターの分布が米国に近づく可能性もあることから、現時点で発現している健康リスクの大きさは異なるものの、国内外の疫学知見や種々の毒性学知見を踏まえ、国内でも同様の影響が生じる可能性がある。
- 大気汚染の人及び人口集団の健康への影響は各種の段階の健康影響として観察されうるが、大気汚染物質と健康影響は両者とも多様性があり、その関係は複雑である。微小粒子状物質と共存大気汚染物質の濃度は相関する場合があるために、疫学知見において両者の影響を明確に分離することが困難な場合が多い。一方で、微小粒子状物質と共存大気汚染物質の影響を区別できる知見が存在する。これらの点について、微小粒子状物質濃度を低減することによって微小粒子状物質の健康リスクが低減するだけでなく、微小粒子状物質の原因物質である共存大気汚染物質の濃度の低減も期待できることから、これらの大気汚染物質の健康リスクを低減させる効果をもたらすことが期待される。
- コホート研究における曝露評価においては、調査期間のうちどの期間を曝露期間とするかによっても、濃度 - 反応関係に関わる検討結果が変わりうる。しかしながら、現時点では、どの期間の曝露が最も健康影響と関係するかについて明らかとなっていない。また、長期曝露に関する国内外の疫学調査に関する多くの対象地域において、微小粒子状物質を含めた大気汚染物質濃度が低下傾向にある。このことが、長期曝露による健康影響が観

察される濃度の評価を更に不確かにする。

- 微小粒子状物質の濃度には測定誤差や推計誤差が含まれる。また、疫学研究の対象集団の曝露量には大気環境中濃度の空間分布や種々の曝露量を規定する要因に関わる変動が加わる。

なお、長期基準及び短期基準の指針値における微小粒子状物質とは、第1章における検討を踏まえてPM_{2.5}のことをいう。

5.4.2. 長期基準の指針値

長期基準の知見の評価に基づき、国内外の長期曝露研究から一定の信頼性を持って健康リスクの上昇を検出することが可能となる濃度を、健康影響が観察される濃度水準として、次に示すように整理した。

国内の死亡に関するコホート研究からは、PM_{2.5}濃度推計誤差も考慮して、20 µg/m³を健康影響が観察される濃度水準とみなせる。

国外、特に米国における死亡に関するコホート研究からは、15～20 µg/m³の濃度範囲を超える領域では健康影響が観察される。

国内の死亡以外の疫学研究からは25 µg/m³を健康影響が観察される濃度水準であると考えられる。

国外の死亡以外の疫学研究からは15 µg/m³を健康影響が観察される濃度水準であると考えられる。

コホート研究においては、調査観察期間のうちどの期間を曝露期間とするかによっても、濃度 - 反応関係に関わる検討結果が変わりうる。各コホート研究で示されている濃度の経年変化の傾向等から推測すると、観察期間中の最も濃度が高い期間と最も濃度が低い期間の平均濃度を比較すると、曝露期間選択の違いによってPM_{2.5}濃度としておおむね2～3 µg/m³の変動幅を考慮する必要がある。

我が国における微小粒子状物質の健康影響が観察されるとみなせる濃度水準は20 µg/m³であり、現時点では循環器疾患に対する健康リスクの状況は米国とは異なっているものの、人種差や微小粒子状物質の成分の差によって健康影響が異なることは明らかではない。また、微小粒子状物質の健康影響は、想定されるメカニズムに関連する多くの毒性学知見や疫学知

見によって支持されるものであり、その知見の質や量から科学的信頼性は年々増している。したがって、国内知見を重視して考えると指針値を検討するための出発点となる濃度は 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であるが、知見が充実している国外知見から見いだされる健康影響が観察される濃度水準は 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、この濃度水準にも考慮すべきである。

その上で、主要な観点として前述した内容と健康影響が観察される濃度水準に加えて疫学知見に特有な不確実性が存在することにも考慮して総合的に評価した結果、長期基準として年平均値 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ が最も妥当であると判断した。

5.4.3. 短期基準の指針値

短期曝露による健康影響がみられた国内外の複数都市研究から導かれた 98 パーセンタイル値は 39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えると考えられた。

日死亡、入院・受診、呼吸器症状や肺機能などに関して、有意な関係を示す単一都市研究における 98 パーセンタイル値の下限は 30 ~ 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲と考えられた。

健康影響がみられた疫学研究における 98 パーセンタイル値は、年平均値 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対応する国内の PM_{2.5} 測定値に基づく 98 パーセンタイル値の推定範囲に含まれていた。

以上のことから、長期基準の指針値である年平均値 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と併せて、日平均値 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を短期基準の指針値とすることが最も妥当であると判断した。

5.4.4. 指針値の提案

本専門委員会は、現時点で収集可能な国内外の科学的知見から総合的に判断し、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微小粒子状物質に係る環境基準設定に当たっての指針値としての環境濃度を次のように提案する。

長期基準の指針値 年平均値 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下

短期基準の指針値 日平均値 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下

長期基準及び短期基準の指針値としての環境濃度は、様々な重篤度の健康影響に関して、現時点では我が国における人口集団の健康の保護のために維持されることが望ましい水準である。

5.5. 参考文献

- U.S.EPA. (2005) Review of the National Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter: Policy Assessment of Scientific and Technical Information.EPA-452/R-05-005a
- WHO. (2006) Air Quality Guidelines, Global update 2005 World Health Organization Regional Office for Europe. Copenhagen.
- 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. (2008) 微小粒子状物質の定量的リスク評価手法について.

6. 環境基準達成状況の評価

6.1. 環境基準達成状況の評価

大気環境測定濃度と環境基準を比較して、測定濃度が環境基準を達成したか評価するための手法には、大気汚染物質の短期的変動に着目して評価をする短期的評価の手法、大気汚染物質の長期間にわたる濃度分布に対する評価を実施する長期的評価の手法がある。

短期的評価をするための手法として、測定を行った日の1時間値の1日平均値若しくは1時間値(一酸化炭素(CO)は8時間平均値)について、環境基準値(1時間値又は1日平均値)と比較して評価する場合がある。長期的評価をするための手法として、測定を行った日の1時間値の1日平均値のうち年間2%除外値や98パーセンタイル値の日平均値の代表値と比較して評価する場合と1年平均値で評価する場合がある。

今般、微小粒子状物質、すなわちPM_{2.5}の環境基準の設定に当たって、PM_{2.5}の長期基準や短期基準の考え方を踏まえ、PM_{2.5}の大気環境濃度が環境基準を達成したかを評価するための手法の検討を行った。

また、黄砂時等の特異的現象によって、PM_{2.5}濃度の一時的な上昇をもたらすことが考えられることから、黄砂時等の特異的現象による評価への考慮について検討を行った。

6.2. 微小粒子状物質に係る環境基準達成状況の評価

PM_{2.5}の環境基準について、微小粒子状物質の曝露から人の健康の保護を図る観点から、曝露濃度分布全体を平均的に低減する意味での長期基準と曝露濃度分布のうち高濃度領域の濃度出現を減少させる意味での短期基準の両者を定めることとされており、長期基準及び短期基準に関する平均化時間に対応した環境基準達成状況の評価が必要である。

長期基準に関する平均化時間に対応した環境基準の評価方法としては、測定結果の年平均値と長期基準を比較することが妥当である。

短期基準に関する平均化時間に対応した環境基準の評価方法としては、短期基準が健康リスクの上昇や統計学的な安定性を考慮して98パーセンタイル値を超える高濃度領域の濃度出現を減少させるために設定されることを踏まえれば、長期的評価として測定結果の98パーセンタイル値を日平均値の代表値として選択し、短期基準と比較することが妥当である。

なお、長期的評価に関する評価方法は、長期基準と短期基準による評価が存在することと

なるが、測定結果(年平均値及び98パーセンタイル値)について、それぞれ長期基準及び短期基準と比較することを基本に、それぞれの基準に関する環境大気測定局の達成若しくは非達成を評価することが適切である。

6.3. 黄砂時等の特異的現象に関する評価への考慮

黄砂については、その粒子の中にPM_{2.5}も含み、黄砂期間中はPM_{2.5}濃度に上昇がみられる日も存在している(参考2)。黄砂発生頻度や黄砂の程度が年によって変動するため、年平均値と98パーセンタイル値との統計学的安定性が低下する。SPMの環境基準の評価においても黄砂発生頻度や黄砂の規模によって基準の達成に影響がみられ、PM_{2.5}の環境基準を設定する際にも同様の影響が懸念される。

しかしながら、黄砂期間の健康影響を曝露期間全般の健康影響から特定することは現時点では困難であり、評価の対象とする期間から黄砂期間を除いて評価することは適切ではなく、黄砂期間についても評価の対象とする期間に含めることが適当である。

ここでは、黄砂等の特異的現象による高濃度検出時の取扱いに関して、環境基準の達成に関する評価方法への考慮について検討を行った。

6.2.において示すとおり、長期的評価の評価方法として、測定結果による年平均値と長期基準を比較して評価し、測定結果による98パーセンタイル値と短期基準を比較して評価することとして、黄砂時等の特異的現象の取扱を検討する。

長期基準に関する評価において、黄砂期間、非黄砂期間の健康影響が区別できないことから、黄砂期間に関わらず評価することが適切である。なお、長期的評価は施策の効果を見る観点も含むことから、長期基準による評価が非達成のときに、非黄砂期間中の測定結果の平均値を算定し、その数値が長期基準を達成している場合にあっては、黄砂の影響で非達成と注釈をつけて評価することが考えられる。

短期基準に関する評価において、黄砂期間、非黄砂期間の健康影響が区別できないことから、黄砂期間に関わらず評価することが適切である。なお、長期的評価は施策の効果を見る観点も含むことから、短期基準による評価が非達成のときに、非黄砂期間中の測定結果の中から98パーセンタイル値を選定し、その数値が短期基準を達成している場合にあっては、黄砂の影響で非達成と注釈をつけて評価することが考えられる。

なお、黄砂期間か否かの判別は、地方公共団体が、当該都道府県内及びその近傍にある

気象庁の観測所において黄砂が観測された日について、大気測定局ごとに黄砂の影響があると判断した期間とすることが適切である。

また、黄砂以外にも火山の噴火や山火事等、PM_{2.5}濃度の上昇の原因となる特異的現象が特定される場合で、地方公共団体が環境基準達成の評価に影響を与えると判断できる場合においては、黄砂期間の評価方法を準用して評価を実施することも考えられる。

7. まとめと今後の課題

7.1. まとめ

微小粒子状物質に関して、米国ではPM_{2.5}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)が2006年10月に公表された。また、EUにおいても、2008年6月にPM_{2.5}の限界値に関するEU指令が公布された。

我が国においても、これらの動向を踏まえ、一般大気環境における微小粒子状物質の曝露と健康影響との関連性を明らかにすることを目的として、1999年度より「微小粒子状物質曝露影響調査研究」が開始され、2007年7月にその成果が取りまとめられ公表された(環境省, 2007)。さらに、国内外の知見を基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」が2007年5月から開催され、2008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)として取りまとめられた。この報告書では、微小粒子状物質は総体として一定の影響を与えていることが示されたが、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、2008年6月、中央環境審議会大気環境部会に微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会が設置され、2008年11月に検討結果が取りまとめられ、公表された。この報告書では、疫学データや解析手法の充実により現在の大気環境濃度でも検出可能となった健康リスクに関する定量的なリスク評価手法が示された(微小粒子状物質定量的リスク評価手法専門委員会報告)。

これらの報告書や国内外の疫学その他の分野の科学的知見等を踏まえ、微小粒子状物質に係る環境基準の設定について、2008年12月9日、環境大臣から中央環境審議会に微小粒子状物質に係る環境基準の設定について諮問がなされた。この諮問を受け、2008年12月19日、中央環境審議会大気環境部会に本専門委員会が設置された。

本専門委員会は、微小粒子状物質の判定条件及び指針値の検討を行うため、2009年2月4日に第1回委員会を開催して以降、9回にわたって委員会を開催して精力的に調査・審議を進めてきた。

本専門委員会は、微小粒子状物質定量的リスク評価手法専門委員会報告、微小粒子状物質等に係る国内外の疫学その他の分野の科学的知見等を踏まえ、微小粒子状物質に関する

特性や人の生体内での挙動、環境大気中濃度、健康影響に関する定性的評価、健康影響に関する定量的評価、定量的評価の検討を踏まえた環境基準の設定に当たっての指針値に関する検討、環境基準の達成状況の評価に関する調査・審議を行った。

特性及び人の生体内での挙動について、微小粒子状物質の特性(物理的特性、生成機構、化学組成、発生源)及び人の生体内での挙動の事項を整理した。これらの情報を踏まえ、粒子状物質に関する微小粒子と粗大粒子を区分する粒径を検討した。

環境大気中濃度について、我が国における微小粒子状物質の大気中濃度の現状について、質量濃度や成分濃度の測定結果をまとめるとともに、日本と米国の大気中濃度に関する成分濃度の相違についても整理を行った。

微小粒子状物質の健康影響に関する定性的評価について、呼吸器系、循環器系(心血管系)、免疫系、発がん影響等の毒性学知見に基づく影響メカニズム、短期曝露影響及び長期曝露影響における死亡、入院・受診及び症状・機能変化に関する疫学知見の評価、疫学知見に基づく因果関係の評価、循環器疾患への影響に関する国内外の相違に関する考察、毒性学知見及び疫学知見によるエンドポイントごとの有害性評価の作業を行った。

微小粒子状物質の健康影響に関する定量的評価について、定量的評価の考え方及び定量的評価に関する疫学知見の抽出の考え方を示し、この考え方に基づき定量的評価に資する長期曝露影響及び短期曝露影響に関する疫学知見の抽出や対象地域の平均値や濃度範囲、濃度 - 反応関係等に関する情報を整理するとともに、定量的評価において考慮すべき観点を示した。併せて、曝露量 - 影響関係を示す毒性学知見を示した。

環境基準の設定に当たっての指針値の検討について、これらの定量的評価の作業を踏まえ、長期基準及び短期基準の必要性、長期基準の考え方と知見の評価、短期基準の考え方と知見の評価の作業を踏まえつつ、指針値を導出するに当たっての主要な観点も含めて評価を行い、長期基準及び短期基準の指針値の検討を行った。

環境基準達成状況の評価について、長期基準及び短期基準に関する評価手法の検討を行うとともに、黄砂時等の特異的現象に関する評価への考慮について検討を行った。

本専門委員会は、現時点で収集可能な国内外の科学的知見から総合的に判断し、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微小粒子状物質に係る環境基準設定に当たっての指針値として次の環境濃度を提案する。

長期基準の指針値 年平均値 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下

短期基準の指針値 日平均値 35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下

ここでいう、微小粒子状物質とは、PM_{2.5}ⁱをいう。

微小粒子状物質に係る環境基準の達成状況の評価は、次の考え方を基本に行うことを提案する。

長期基準に関する評価は、測定結果の年平均値を長期基準(年平均値)と比較する。

短期基準に関する評価は、測定結果の1日平均値のうち年間98パーセンタイル値を代表値として選択して、これを短期基準(日平均値)と比較する。

微小粒子状物質の健康影響に関しては、その閾値の有無を明らかにすることは困難であることから、今般提示した指針値等についても、研究の進歩による新しい知見をこれに反映させるべく、一定期間ごとに改めて評価、点検されるべきである。

なお、粒径が2.5 μm から10 μm までの粗大粒子は、体内に吸入された後に気道で捕捉され沈着することが知られており、呼吸器系への影響を示唆する知見も少数ながら存在するが、現時点において定量的評価を行うための疫学知見が十分に得られていないものと考えられる。

これらの粗大粒子の曝露から人の健康を保護するため、当面、既存の浮遊粒子状物質に係る環境基準を維持しつつ、粗大粒子の曝露による健康影響に関する科学的知見の蓄積に努めることが適当である。

7.2. 調査研究に関する今後の課題

今回の指針値の提案に当たって、非常に数多くの信頼性の高い科学的知見を基に評価を行ってきたが、その一方で様々な不確実性が存在することも前提に評価を進めてきた。これらの不確実性を減ずるために今後取り組むべき調査研究に関する今後の課題を指摘しておく。

ⁱ PM_{2.5}の測定法は、微小粒子状物質測定法専門委員会報告を参照

微小粒子状物質の健康影響に関する数多くの知見が収集されているが、我が国の微小粒子状物質の健康影響に関する知見は、米国を中心とした国外の知見と比較して少ない状況にある。

今般の評価において示された様々な不確実性の減少に努めるため、死亡や死亡以外の様々なエンドポイントを対象に、感受性の高い者・脆弱性を有する者も含めた地域集団を対象とした国内知見の充実を図り、我が国における微小粒子状物質の環境大気中濃度の測定及び曝露による健康影響の現状を把握する必要がある。具体的には、次に示される知見の蓄積が望まれる。

- 微小粒子状物質の大気環境濃度が減少傾向にある近年の大気環境の状況も踏まえ、国外の疫学研究の対象地域の濃度範囲と同程度の地域も対象に加えた曝露濃度範囲の疫学研究
- 国内知見では関連が必ずしも明確ではない循環器疾患への影響に関して、循環器疾患患者や循環器疾患に対するリスクの高い者も対象とした疫学研究
- 微小粒子状物質の成分濃度の異なる様々な地域を対象とした成分組成の相違に着目した疫学研究

また、我が国の疫学研究の充実と併せて、微小粒子状物質への曝露人口分布の情報を蓄積し、影響度評価としてのリスク削減予測に取り組む必要がある。

さらに、毒性学研究においても、我が国の一般環境大気を用いた影響メカニズムに関する知見を充実するため、様々な健康影響指標を対象として高感受性群も含めた CAPs 曝露や成分組成の相違に着目した実験的研究に取り組む必要がある。

上記のほかに粗大粒子や超微小粒子の健康影響に関する研究にも取り組む必要がある。

これらの調査研究の課題の存在に関わらず、環境基準の設定に当たっての指針値を検討するだけの信頼性の高い科学的知見が現在も十分に蓄積されていると本専門委員会は考えるが、ここに示される課題に関する調査研究が充実され、今後、微小粒子状物質についての判定条件に反映されることを期待する。

7.3. 参考文献

- WHO. (2006) Air quality guidelines, Global update 2005 World Health Organization Regional Office for Europe. Copenhagen.
- 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.
- 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. (2008) 微小粒子状物質の定量的リスク評価手法について.