

3. 微小粒子状物質の健康影響に関する定性的評価

微小粒子状物質の健康影響に関する定性的評価に関しては、微小粒子状物質健康影響評価検討会において、国内外の疫学知見や毒性学知見を踏まえ、微小粒子状物質の呼吸器系や循環器系等への健康影響に関して、疫学知見の評価及びそれらの知見の生物学的妥当性、特に毒性学知見に基づいて想定される影響メカニズムとの整合性に関する評価を行った。評価した疫学知見及び毒性学知見は、微小粒子状物質等に関する環境省の調査、欧米諸機関の評価文書・ガイドライン等によって引用された文献及び文献データベースによって検索された文献に基づくものである。

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

3.1. 毒性学知見に基づく影響メカニズム

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書(環境省, 2008)において、粒子状物質の影響メカニズムについて、毒性学的影响メカニズムに関する知見を整理し、器官等の分類ごとに、それぞれの影響メカニズムに係る仮説の確からしさの評価を行っている。また、粒子状物質を構成する様々な成分の違い、粒径の違い、感受性が高いと予測される集団への影響及び共存大気汚染物質の影響に関する影響要因ごとの考察も記述している。

なお、影響メカニズムを検証する際に用いる毒性学知見には、動物実験による知見が多くを占めている。このため、粒子状物質の曝露がヒトの健康に及ぼす影響メカニズムを検証する際には、曝露期間の違い、粒子の体内沈着及び動態に種差があること、遺伝子学的、解剖学的、生理学的、生化学的及び個体の特性を考慮し、病理・病態学的にも種差が存在することに留意する必要がある。さらに、実験的研究は、多くの場合、影響に関する曝露量—影響関係の特定を主目的とするものではなく、疫学的に観察されている健康影響の生物学的妥当性を検証することを意図しているため、用いられている曝露濃度及び曝露量は通常的环境大気中におけるものよりも高い場合が多いことから、一般環境大気中における健康影響メカニズムとして解釈するには注意が必要である。

3.1.1. 呼吸器系への影響

体内に吸入された粒子状物質が呼吸器に沈着する際に、呼吸器に様々な影響を発現させると想定される。呼吸形態(鼻呼吸と口呼吸)、一回換気量、呼吸数及び粒子状物質の大きさによって、粒子状物質の体内に沈着する部位が異なり、沈着率やクリアランスも異なる。微小粒子状物質については、下気道領域や肺泡領域に到達し、その領域で沈着する粒子状物質が存在する。

毒性学知見によると、曝露した粒子状物質が呼吸器系への影響を来すと想定されるメカニズムは、次のとおりである。

- ① 気道や肺に炎症反応を誘導し、より高濃度な曝露の場合、肺障害が発現する。
- ② 気道の抗原反応性を増強し、ぜん息やアレルギー性鼻炎を悪化させうる。
- ③ 呼吸器感染の感受性を高める。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では次のように評価されている。

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

微小粒子状物質の曝露と呼吸器影響に関する曝露量－影響関係について、ヒト志願者実験及び動物実験において、300 µg/m³以下の比較的低濃度のCAPs(Concentrated Ambient Particles)曝露によって呼吸器における炎症反応を示す指標や、曝露濃度の増加に伴って気道反応性亢進を示す知見が報告されている。

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書がまとめられた以降に公表された呼吸器への

ⁱ アジュバント：アレルギー反応を増強する作用を示す物質

影響を示す研究結果は、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書における評価結果をおおむね支持するものであった。

3.1.2. 循環器系（心血管系）への影響

循環器系への影響は、吸入された粒子状物質が肺組織を透過して血管や循環器に直接影響する可能性、呼吸器内に存在する知覚神経終末を刺激して自律神経に変調を来す可能性、呼吸器内の炎症反応を介する血液凝固系の促進の可能性等、様々なプロセスによって発現することが想定される。なお、粒子状物質の循環血液中への移行経路は特定されていない。

毒性学知見より、曝露した粒子状物質によって循環器への影響を来すと想定されるメカニズムは、次のとおりである。

- ① 呼吸器刺激や自律神経機能への影響等を介し、不整脈等、心機能に変化が生じやすくなる。
- ② 生理活性物質や過酸化物の増加等を起こし、血管系の構造変化を促進する。
- ③ 血小板や血液凝固系の活性化、血栓形成の誘導等を介し、血管狭窄性病変を起こしやすくし、心臓に直接的、間接的悪影響を及ぼす。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では次のように評価されている。

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

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

粒子状物質や DEP を曝露させた動物実験の結果から、血液成分に影響が発現するとする報告が多い。多くの実験で、血液凝固系が活性化し、血栓の形成を誘導することが示唆された。

これらの結果は、ヒト志願者の研究における CAPs 曝露による血中フィブリノゲンの増加に関する報告や大気汚染物質の曝露による血栓症が起こる臨床的報告と方向性が一致している。このような血液性状の変化は、冠動脈閉塞や肺塞栓症を起こしやすくし、末梢血管抵抗を増大することで心臓への圧負荷を高める可能性がある。

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

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書以降に公表された循環器系への影響を示す研究結果は、一部ではヒトへの影響がみられないことを報告した知見も存在したが、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書における評価結果をおおむね支持するものであった。

3.1.3. 免疫系その他への影響

体内に吸入された粒子状物質により、免疫系に様々な影響が発現することが想定され、これらの多くは呼吸器系への影響にも関連すると考えられる。今日までの実験動物による毒性学知見の範囲で曝露した粒子状物質によって免疫系への影響を来すと想定されるメカニズムは、次のとおりである。

- ① 肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、感染感受性を高める。
- ② 様々な種類の粒子状物質が抗体産生の増大を来すアジュバントのように作用する。

上記に示したメカニズムの確からしさについて、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書では、次のように評価されている。

CAPs や DE 等の曝露は、肺胞マクロファージの持つ殺菌能を低下させ、インターフェロン産生を抑制し、肺炎球菌、化膿性連鎖球菌、緑膿菌及び結核菌感染の感受性を高める可能性が示唆された。また、感染要因が Th2(T helper cells 2)応答性に関与する知見が得られた。全身性の影響として、血中の凝集抗体価の低下がみられている。しかし、肺からの細菌クリアランス能は 6 ヶ月間の低濃度 DE 曝露において影響がないことも報告されており、更なる研究の

実施が望まれる。

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

その他の非発がん影響として、微小粒子状物質の曝露による生殖器や神経・行動への影響に関する知見が報告されている。これらの知見において、動物実験では DE 中の粒子状物質のみならずガス状大気汚染物質による生殖機能への種々の影響が示されているが、まだ科学的知見が十分でなくメカニズムの解明には至っていないのが現状である。また、DE、CAPs や自動二輪車排出ガス等の曝露によって、実験動物の行動や神経系への影響を示す報告がある。微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書以降の文献レビューでも、粒子状物質曝露と神経系との関連性に関する報告は増加してきた。しかし、微小粒子状物質が、神経系や行動に影響を及ぼすメカニズムについては明確ではなく、科学的知見の蓄積が必要である。

3.1.4. 発がん影響

実験動物や *in vitro* 試験ⁱⁱによる毒性学知見によって、DEP 等の燃料燃焼由来の粒子状物質の変異原性や遺伝子傷害性の存在が強く示唆される。実験動物における DE 吸入実験の成績は、ラットで肺腫瘍発生影響を認めているが、高濃度曝露でラットに特異的な過剰負荷による結果であり、ヒトへの外挿には不適切であると指摘されている。一方、メカニズムの面から見ると、DEP や燃料燃焼由来粒子状物質は、沈着後に肺組織内で炎症あるいは貪食されたマクロファージを介して活性酸素を産生し変異の原因となる DNA 損傷を引き起こすことや、微量でも強力な変異原性を有するニトロ PAH(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons)等が DNA と付加体を形成することによって発がんに関与する可能性のあることが示されている。

都市及び工業地域(以下「都市等」という。)の環境大気中の微小粒子状物質が変異原性、遺伝子傷害性を有することは微生物、培養細胞あるいは実験動物を用いた検討から支持されている。一方で環境大気中の微小粒子状物質を実験動物へ長期間曝露し肺腫瘍発生等を検討した例はほとんどなく、環境大気中の微小粒子状物質に関する発がん性の実験的根拠は不足している。しかし、都市等の環境大気中の微小粒子状物質は、DEP や燃料燃焼由来の粒子状物質を含むことから、発がんに関与していることが示唆される。しかしながら、微小粒子状物質の濃度や成分組成は地域や時間によって変動し一様ではないことから、微小粒子状物質

ⁱⁱ *in vitro* 試験：細菌、組織片、培養細胞等を用い試験管等で培養条件を調整して行う試験

が一様に発がん影響を有すると判定することは困難である。

3.1.5. 粒子状物質の成分と健康影響の関係

微小粒子状物質の成分である無機成分(硫酸塩、硝酸塩及び塩化物等)、炭素成分(有機炭素、元素状炭素及び炭酸塩炭素等)、金属成分(アルミニウム、バナジウム、ニッケル、鉄、鉛、亜鉛及びクロム等)及びその他(ピレン、PAH 及びニトロ PAH 等)の毒性や影響への寄与に関して、結果は必ずしも一様ではなく、CAPs の中に含まれる成分と毒性に関する研究は非常に限定的であり、特定の成分により影響が引き起こされる明確な証拠はなかった。

3.1.6. 粒径と健康影響の関係

異なる粒径の粒子状物質を用いて同一の実験条件で実施した動物実験による知見を対象として、小さい粒子ほど炎症や酸化ストレス等の影響が強いことを示す知見は多いが、大きい粒子にも炎症等の影響を認める知見が存在し、粒径によって気道内沈着箇所や沈着率が異なることに加え、成分や組成も異なる可能性があるため、粒径の大小のみによって粒子状物質の健康影響が決定されると断定できない。

3.1.7. 粒子状物質に対する感受性

粒子状物質の健康影響に対する感受性の影響は、年齢、遺伝的素因及び既存疾患等、種々の宿主要因に左右される可能性がある。

疾患を有することによって、宿主の粒子状物質やその成分の曝露に対する病態生理学的応答が変化する可能性は広く認められている。感染を受けやすい宿主、アレルギー性ぜん息、肺高血圧又は虚血性心疾患を持つ宿主では、粒子状物質に対する感受性が高まることが示唆される。一方、年齢に関して、疾病構成や解剖学的・生理学的特性等が異なる高齢者や若年者の感受性も示唆されているが、知見は比較的限られている。

遺伝的感受性に関しては、一例としてグルタチオンSトランスフェラーゼ多型と DEP のアジュバント効果の間に関連が示唆される。

3.1.8. 共存大気汚染物質による影響

粒子状物質とガス状大気汚染物質の物理的、化学的な相互作用が生じる機構は次のとおりと考えられている。

- ① ガス状大気汚染物質と粒子状物質の化学的相互作用による二次生成物の形成

② ガス状大気汚染物質の粒子状物質への吸収、吸着及びその後の末梢気道領域への運搬

これまでの研究から、粒子状物質とガス状大気汚染物質が、その組合せにより相加的、相乗的若しくは相殺的な作用を及ぼすことを示す証拠は、比較的限られたものしか得られていない。

3.2. 微小粒子状物質の健康影響に関する疫学知見

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

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

疫学研究には観察研究であること等に伴う種々の不確実性が含まれているが、次に示す観点により、個々の疫学知見を評価した上で、広範囲なエンドポイントに関する質が高いと考えられる疫学知見について整理した。なお、疫学知見の記載において「有意」とあるものは、原則として有意水準を5%として示している。

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

疫学知見には諸外国における多くの疫学研究と日本における疫学研究があり、また、これらの疫学知見は短期曝露及び長期曝露による死亡並びに入院・受診及び症状・機能変化等その他の健康影響指標に関する種々の知見を含んでいる。以下では、原則として PM_{2.5} 濃度との関連が検討されている疫学知見について示したが、日本における知見については SPM 濃

度との関連を検討しているものも含めた。

3.2.1. 短期曝露影響（死亡）

微小粒子状物質の短期曝露影響の中で死亡に関しては、外因性死亡（事故死）を除くすべての死因による死亡（全死亡）、循環器疾患による死亡、呼吸器疾患による死亡との関連性に関して、世界各国で時系列研究に分類される多くの研究が報告されている（図 3.2.1.1、図 3.2.1.2）。さらに、心筋梗塞及び COPD 等、個別の疾患による死亡との関連性を報告しているものもある。これらの研究では同一研究デザインによって複数都市におけるデータを個別に解析し、更にそれらを統合した結果も併せて報告している複数都市研究と単一都市研究とがある。また、解析において微小粒子状物質のみを加えた単一汚染物質モデルと他の共存大気汚染物質を同時に統計モデルに加えた複数汚染物質モデルの両者を比較した報告もある。

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

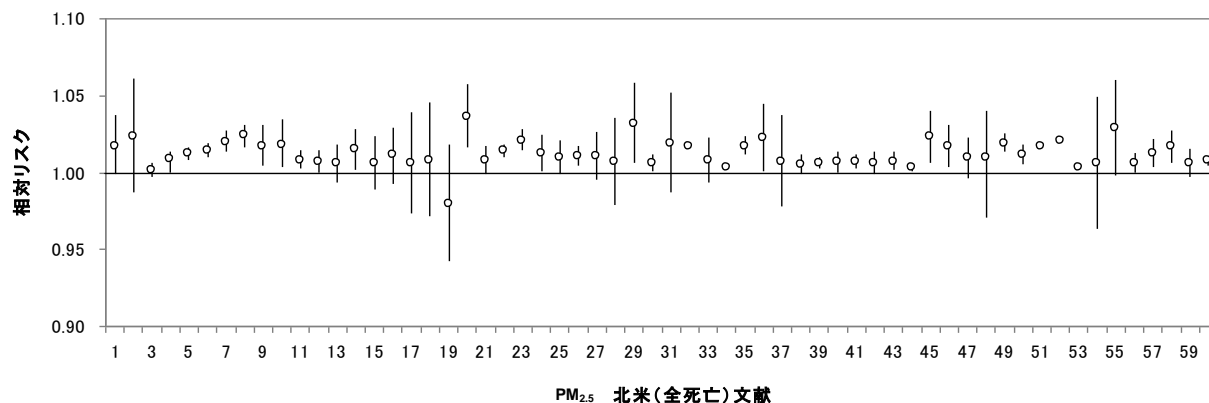
日本における解析として、一般局相当の PM_{2.5} 濃度測定局のある 20 の市町ごとに死亡日と対応する日の PM_{2.5} 濃度の 10 µg/m³ 増加に対する日死亡のリスクの増加を一般化加法モデルにより推定し、次に地域ごとの推計値を統合した結果が報告されている(環境省, 2007)。解析には 2002～2004 年までの 3 年間の死亡データ及び大気環境濃度測定値が用いられている。65 歳以上を対象に、全死亡、呼吸器疾患死亡及び循環器疾患死亡について解析した結果、PM_{2.5} 濃度に対する日死亡リスク比は 1 を超える場合がみられ、20 地域における推計結果の統合値では呼吸器疾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、循環器疾患死亡では全死亡や呼吸器疾患死亡と比べて日死亡リスク比は小さかった。地域別にみると、一部地域において地域単独の解析で統計学的に有意な上昇がみられる場合があった。

また、東京 23 区と政令指定都市 9 地域のみ統合値においても統計学的に有意な上昇がみられる場合があったと報告されている。さらに、東京 23 区と政令指定都市 9 地域で行った急性心筋梗塞による日死亡に限定した追加解析が報告されている。65 歳以上のデータを用いた場合、急性心筋梗塞による日死亡リスク比は、単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルのいずれにおいても、3 日～5 日遅れで有意ないし有意に近い増加を示していた(環境省, 2007)。また、64 歳以下の群では当日でやや大きな有意な上昇がみられたことが示されていた(Ueda *et al.*, 2009)。

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

微小粒子状物質と日死亡(全死亡、循環器疾患及び呼吸器疾患)との関連性に関する報告では多くの場合、影響推定値が正を示しており、統計学的にも有意な関連を示すものが多かった。これらの複数都市研究において、観察期間中における個々の対象地域の $\text{PM}_{2.5}$ 濃度変動範囲は約 $10\sim 90 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。その他の多くの単一都市研究についてもおおむね同様の濃度範囲であった(図 3.2.1.1～図 3.2.1.7)。

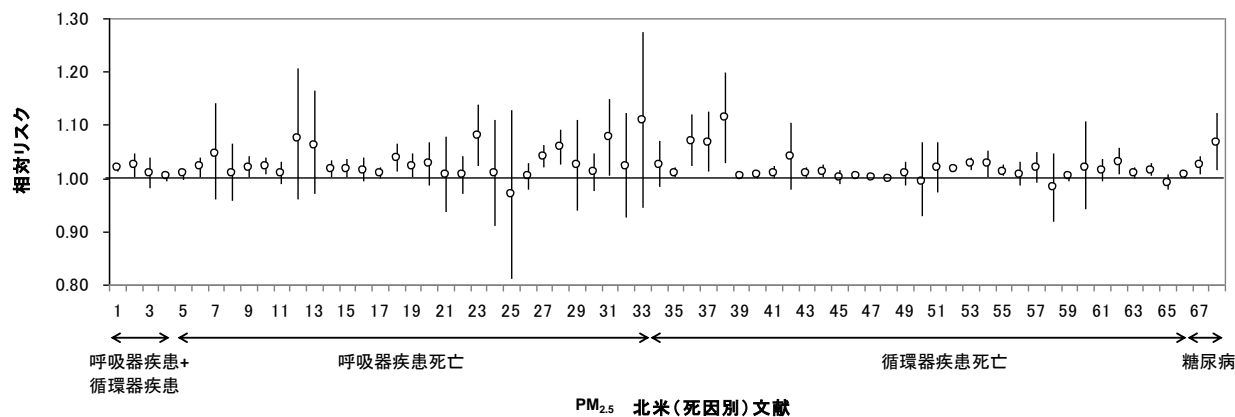
これらの結果は、北米及びヨーロッパだけでなく、日本を始め世界各地で行われた複数都市研究やその他の単一都市研究に共通しており、一貫性を示していた。なお、リスク推定値は、都市間で大きな較差が認められた。



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

図3.2.1.1 北米におけるPM_{2.5}への短期曝露と全死亡

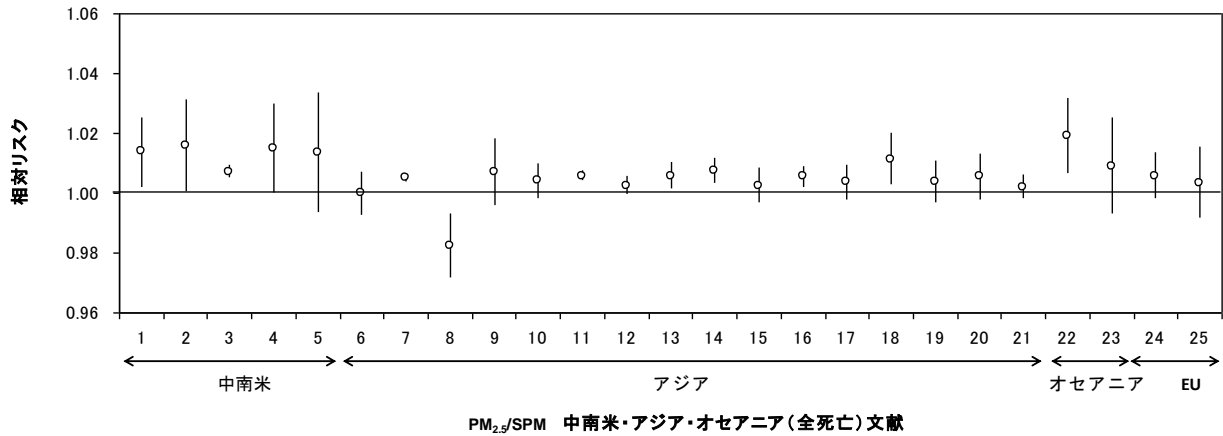
横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10 μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95 %信頼区間



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

図3.2.1.2 北米におけるPM_{2.5}への短期曝露と死因別死亡

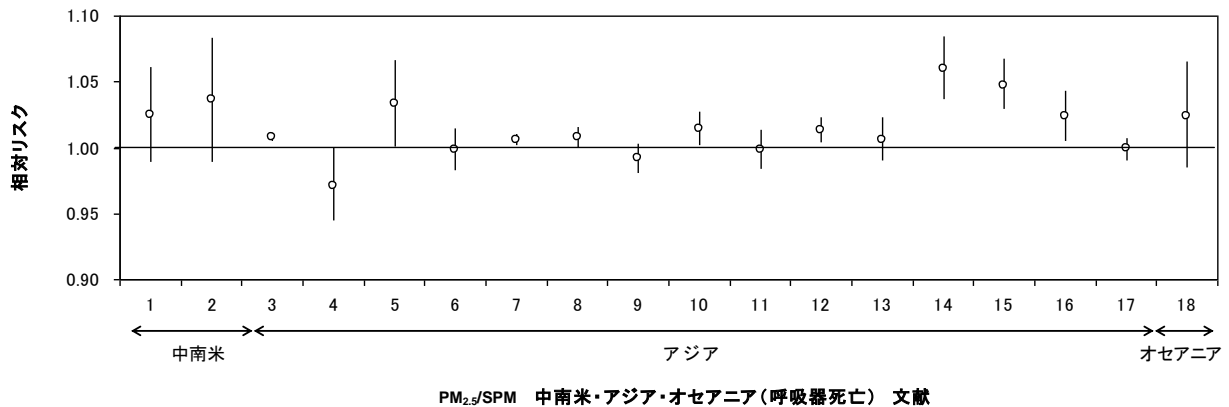
横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10 μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95 %信頼区間



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

図3.2.1.3 その他地域におけるPM_{2.5}への短期曝露と全死亡

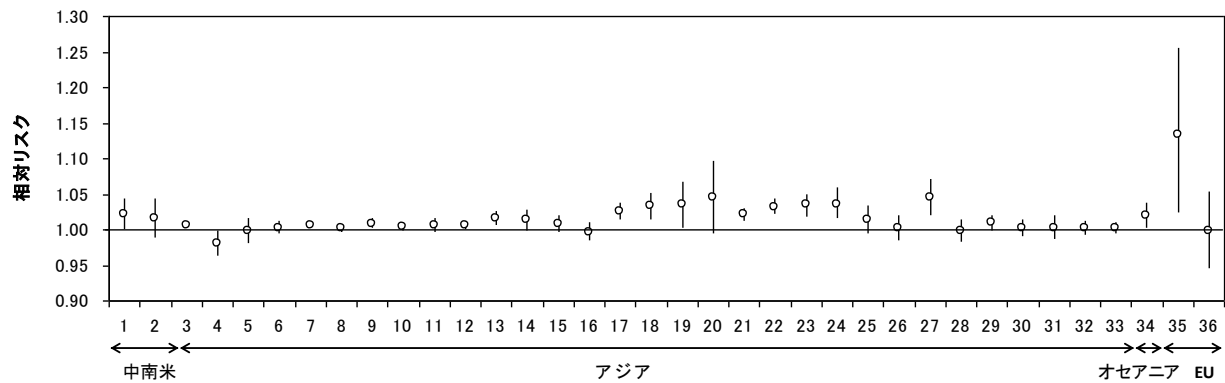
横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10 μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間



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

図3.2.1.4 その他地域におけるPM_{2.5}への短期曝露と死因別死亡（呼吸器疾患死亡）

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10 μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間

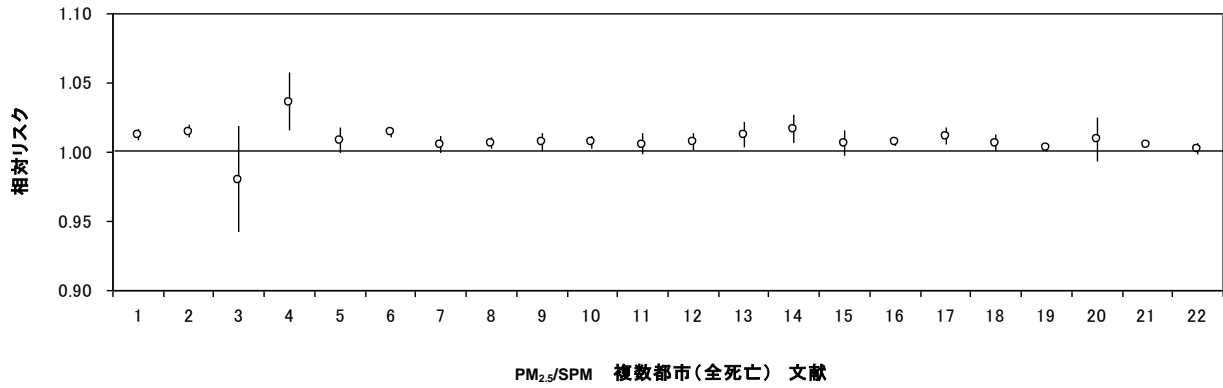


PM_{2.5}/SPM 中南米・アジア・オセアニア(循環器死亡) 文献

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

図3.2.1.5 その他地域におけるPM_{2.5}への短期曝露と死因別死亡(循環器疾患死亡)

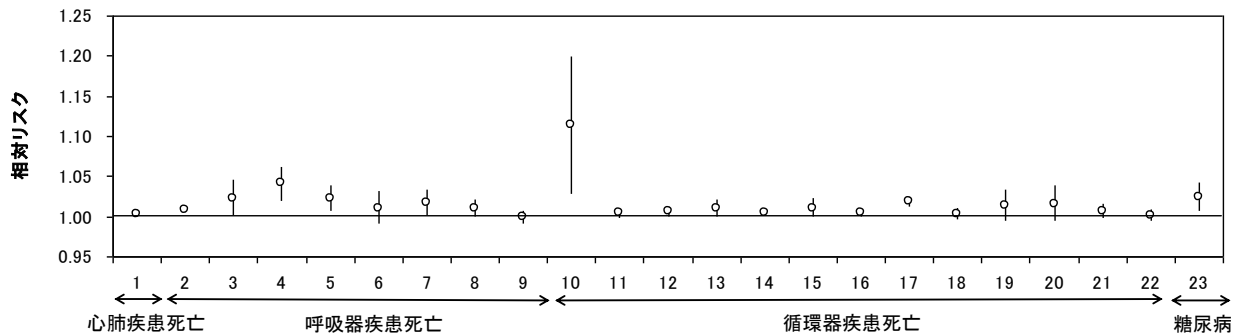
横軸は文献番号を示す。○ : PM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する相対リスク、バー : 相対リスクの95 %信頼区間



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

図3.2.1.6 PM_{2.5}への短期曝露と全死亡（複数都市研究）

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10 μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95 %信頼区間



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

図3.2.1.7 PM_{2.5}への短期曝露と死因別死亡（複数都市研究）

横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10 μg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95 %信頼区間

3.2.2. 短期曝露影響（死亡以外）

3.2.2.1. 医療機関への入院・受診

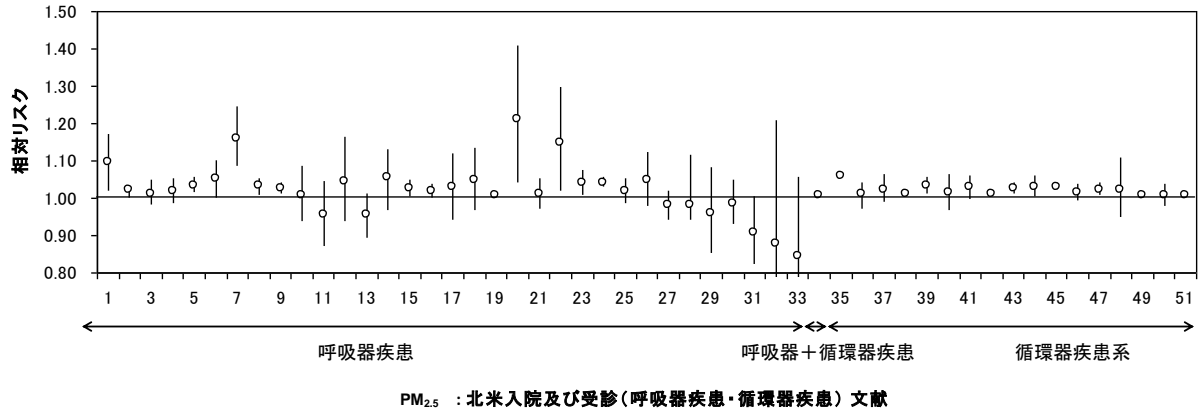
粒子状物質への曝露と呼吸器疾患（COPD、ぜん息等）による医療機関への入院や受診との関連性を日単位に解析した多くの研究が報告されているが、PM_{2.5}濃度との関連性をみる研究は必ずしも多くはない。PM_{2.5}濃度と呼吸器疾患による入院あるいは救急受診との関連は全体的に正の関係であり、有意な関連を示すものが多い（図 3.2.1.8～図 3.2.1.10）。個々の疾患分類（COPD、肺炎及びぜん息）との関係は、標本数が少ないこと等から有意な関連がみられる報告と有意な関連がみられない報告があり、結論づけることは困難である。

呼吸器疾患だけでなく、循環器疾患による救急入院との関連性が解析されている。PM_{2.5}濃度の増加が、同日から数日後の循環器疾患（冠動脈疾患、脳血管疾患、脳梗塞及びうっ血性心不全等）の入院の増加と関連していることが、いくつかの複数都市研究や単一都市研究において報告されている。

医療機関への入院や受診に関する複数都市研究については、米国のメディケア（Medicare；米国の高齢者医療保険）データに基づく多くの都市を対象に、呼吸器疾患及び循環器疾患による入院とPM_{2.5}への短期曝露との関連性について報告されている。米国のPM_{2.5}濃度測定局から平均 5.9 マイル以内にある 204 郡において 1999～2002 年の 65 歳以上のメディケア受給者について呼吸器疾患及び循環器疾患による入院データを解析した結果では、外傷を除くすべての疾患による入院でPM_{2.5}濃度との関連がみられた（Dominici *et al.*, 2006）。心不全との関連が最も大きく、10 µg/m³増加当たり 1.28 %（95 %CIⁱⁱⁱ: 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、地域によって変化しうることが報告されている（Bell *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2008）。また、フランスの 6 都市での心肺疾患による入院との関連性に関する報告（Host *et al.*, 2008）やオーストラリアとニュージーランドの 5 都市での子供の呼吸器疾患による入院及び成人の心血管疾患による入院との関連性に関する報告がある（Barnett *et al.*, 2006; Barnett *et al.*, 2005）。

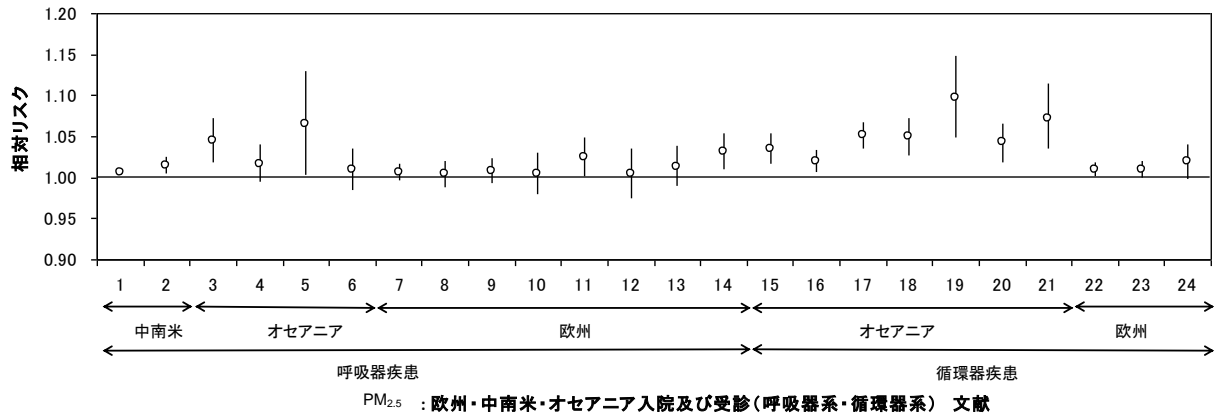
日本における研究としては、微小粒子状物質曝露影響調査（環境省，2007）の報告がある。ぜん息による夜間急病診療所の受診者を対象に、環境大気中PM_{2.5}濃度とぜん息受診との関連性について検討したが、PM_{2.5}濃度の上昇とぜん息による受診の増加には関連はみられなかった（Yamazaki *et al.*, 2009）。

ⁱⁱⁱ CI : Confidence Interval、統計学的な信頼区間のこと



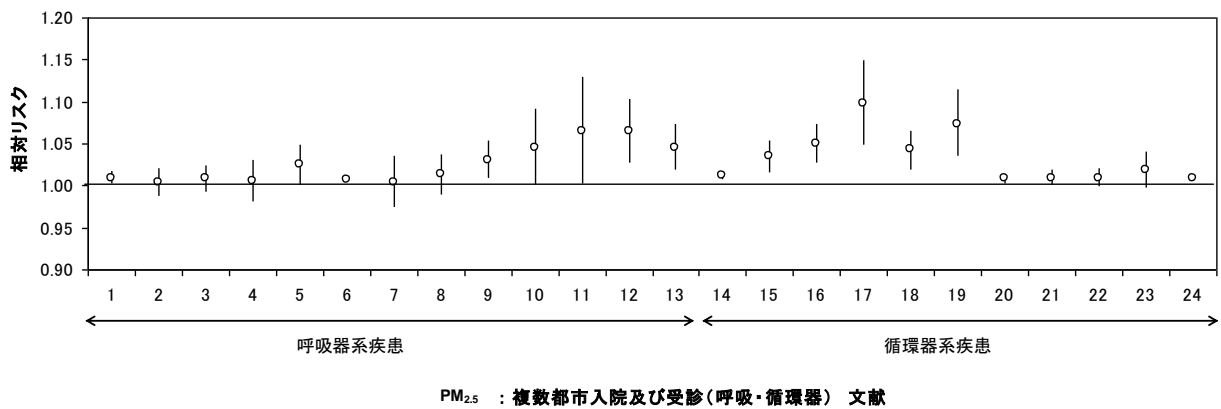
NO.	著者	地域	NO.	著者	地域
1	Delfino <i>et al.</i> , 1997	Montreal (QB, Canada)	28	Babin <i>et al.</i> , 2007	District of Columbia
2	Stieb <i>et al.</i> , 2000	Saint John (NB, Canada)	29	Babin <i>et al.</i> , 2007	District of Columbia
3	Slaughter <i>et al.</i> , 2005	Spokane (WA)	30	Chimonas and Gessner, 2007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

図3.2.1.8 北米におけるPM_{2.5}への短期曝露と医療機関への入院及び受診
 横軸は文献番号を示す。○：PM_{2.5}濃度10 µg/m³増加に対する相対リスク、バー：相対リスクの95%信頼区間



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

図3.2.1.9 その他地域におけるPM_{2.5}への短期曝露と医療機関への入院及び受診
横軸は文献番号を示す。○ : PM_{2.5}濃度10 µg/m³増加に対する相対リスク、バー : 相対リスクの95 %信頼区間



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

図3.2.1.10 PM_{2.5}への短期曝露と医療機関への入院及び受診 (複数都市研究)
横軸は文献番号を示す。○ : PM_{2.5}濃度10 µg/m³増加に対する相対リスク、バー : 相対リスクの95 %信頼区間

3.2.2.2. 症状・機能

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

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

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

微小粒子状物質曝露影響調査(環境省, 2007)においては、PM_{2.5}濃度又は SPM 濃度との関連性がいくつかの観点から検討されている。長期入院治療中の気管支ぜん息患児を対象に PM_{2.5}濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、PM_{2.5}濃度の増加とピークフロー値の低下との関連が示された。同じ医療機関において実施された Ma *et al.*(2008)の研究では、ぜん息患児が入院している病院内外の PM_{2.5}濃度を測定し、対象者のぜん鳴の出現との関連についても評価を行った結果、PM_{2.5}濃度が高くなるとピークフロー値の低下だけでなく、ぜん鳴が出現しやすくなることを報告している。

また、病院で治療を受け水泳教室に通うぜん息患児を対象に、SPM 濃度とピークフロー値との関連性について検討した結果では、ぜん息患児のピークフロー値が SPM 濃度と関連することが温暖期の起床時においてみられた。さらに、2 小学校の 4、5 年生を対象に、PM_{2.5}濃度

とピークフロー値との関連性について検討した結果では、小学生の夜間の肺機能値については、測定前の PM_{2.5} 濃度が高いとピークフロー値及び FEV_{1.0} が低下するという有意な関連がみられた。このように、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研究においては、数時間前の PM_{2.5} 濃度若しくは SPM 濃度の増加がピークフロー値の低下と関連している傾向が示された。この関連は他の共存大気汚染物質を考慮してもみられた。

以上、これまでの研究結果からすると、ぜん息患者のピークフロー値の低下に関してはおおむね PM_{2.5} への曝露の影響が認められる。一方、呼吸器症状への影響については、ピークフロー値ほどの関連性は認められない。ぜん息患者以外では、ピークフロー値、呼吸器症状ともに、PM_{2.5} 濃度との関連性を示唆する知見もあるが、ぜん息患者の場合と比較すると、それらの結果に一貫性を欠いている。

近年、炎症マーカー等と PM_{2.5} への短期曝露との関連性に関する研究が行われ、多くの研究において有意な関連が報告されている(Allen *et al.*, 2008; Delfino *et al.*, 2006; Koenig *et al.*, 2005; Mar *et al.*, 2005)。

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

PM_{2.5} 濃度の増加は、数時間後から数日後の心拍数の増加、心拍変動の低下、安静時血圧値の上昇、血液中の C-反応性タンパク質濃度やフィブリノゲン濃度の増加、高齢者の上室性期外収縮の増加、糖尿病患者における血管拡張障害、除細動器埋め込み患者における心室性不整脈の発生、虚血性心疾患患者における T 波の振幅低下、運動負荷時の ST-segment 低下、原発性心停止のリスクの上昇等と関連しているとする報告があった。これらの報告を含め循環器系に関する様々な指標(心拍変動、血管運動機能、血圧、全身性炎症、血液凝固及び全身性酸化ストレス等)と PM_{2.5} への短期曝露との関連性を報告する知見が増加している。

なお、日本の研究では、除細動器埋め込み患者における心室性不整脈の治療発生と SPM への短期曝露との関連性はみられなかった(環境省, 2007)。

これらの知見は、粒子状物質の曝露が、肺胞内でサイトカイン産生や炎症反応の惹起等を

介して、血管内エンドセリン産生増加等による血管内皮機能低下(血管収縮)、血液中の C-反応性タンパク質濃度やフィブリノゲン濃度の増加による動脈硬化の進展、血栓形成等の要因になることを示唆している。また、粒子状物質の曝露が、肺胞内での炎症反応、血管内エンドセリン産生増加あるいは粒子状物質の直接的影響等により、交感神経活動の亢進等を介して、心拍数の増加、心拍変動の低下、血圧値の上昇、不整脈の発生、心筋虚血・心筋負荷の増大、動脈硬化の進展等により循環器疾患のリスクを増大させる要因になる可能性を示唆するものである。

3.2.3. 長期曝露影響 (死亡)

米国 6 都市研究では、米国東部 6 都市で 1974~1977 年に無作為抽出された 25~74 歳の白人約 8,000 人を 14~16 年間追跡した(Dockery *et al.*, 1993)。各種大気汚染物質の濃度を都市ごとに測定し、性、年齢(5 歳ごと)、喫煙(pack-years)、職業曝露、教育水準及び BMI(Body Mass Index; 肥満度)で調整した上で Cox 比例ハザードモデルを含む生存解析を行った。大気汚染の程度が最も高い都市における調整死亡率は、最も低い都市の調整死亡率に対し 1.26 倍であった。都市別の死亡率と大気汚染物質の濃度との関連をみると、吸入性粒子状物質、微小粒子状物質、硫酸塩の濃度との関連が強かったが、TSP(Total Suspended Particles)、二酸化硫黄、二酸化窒素及びエアロゾルの酸性度との関連は弱く、オゾン都市間の濃度差が小さいために関連性はみられなかった。大気環境濃度は肺がん及び心肺疾患による死亡と正の関連があったが、他の死因による死亡とは関連がみられなかった。この結果は、第三者機関によって、①サンプリングによる質問票・死亡診断書の確認と修正データでの再解析、②別のリスクモデル及び分析アプローチに関する再解析が行われたが、ほぼ同様の結果が確認された(Krewski *et al.*, 2000)。同研究の観察期間を 8 年間延長した解析(Laden *et al.*, 2006)では、6 都市ごとの曝露濃度を全観察期間の PM_{2.5} 濃度の平均とした場合、PM_{2.5} の 10 µg/m³ 増加に対する全死亡リスクは 1.16 倍となり、観察期間前半(1974~1989 年)では 1.17 倍、後半(1990~1998 年)では、1.13 倍となった。また、曝露濃度を死亡時の PM_{2.5} 濃度とした場合は、1.14 倍となった。全期間の平均 PM_{2.5} 濃度を曝露濃度とした場合、PM_{2.5} の 10 µg/m³ 増加に対する肺がん死亡リスクは 1.27 倍、循環器疾患死亡リスクは 1.28 倍に増加した。前半(1974~1989 年)の PM_{2.5} 濃度と、前半から後半(1990~1998 年)への PM_{2.5} 濃度の改善度を同時にモデルに変数として含めた場合、PM_{2.5} 濃度の改善(10 µg/m³ 減少当たり)が、全死亡の減少(リスク比=0.73)と関連していた。

ACS(American Cancer Society)研究は、ACS-CPS II(Cancer Prevention Study II;

米国 50 州に居住する 120 万人の成人志願者を対象に行ったコホート研究)の追跡調査 (1982~1989 年)から得られたデータと米国の市郡ごとの大気環境濃度測定値とを用いて、大気汚染の長期健康影響を検討した研究である(Pope *et al.*, 1995)。PM_{2.5}濃度と健康影響の関連については、50 都市約 30 万人を対象として解析された。性、年齢、人種、喫煙(喫煙年数及び喫煙本数)、受動喫煙、職業曝露、教育水準、飲酒及び BMI で調整した上で Cox 比例ハザードモデルを含む生存解析を行った。PM_{2.5}濃度(1979~1983 年の平均値)で曝露評価を行った。結果として、PM_{2.5}の平均濃度が 10 µg/m³増加することに伴い、全死亡では 7 %(RR の 95 %CI:1.04,1.10)、心肺疾患死亡では 12 %(RR の 95 %CI:1.07,1.17)の増加がみられた。肺がん死亡のリスク増加は 1 %(RR の 95 %CI:0.91,1.12)であり、有意な関連はみられなかった。

さらに、追跡期間を 1998 年末までに拡張した結果が報告されている(Pope *et al.*, 2002)。変量効果を考慮した 2 段階の回帰分析(第一段は Cox 比例ハザードモデル、第二段は線形モデル)を用いた。共変量としては性、年齢、人種、喫煙、教育水準、婚姻状態、BMI、飲酒、職業曝露及び食事である。PM_{2.5}濃度(1979~1983 年の平均値)が 10 µg/m³増加することに伴い、全死亡では 4 %(RR の 95 %CI: 1.01, 1.08)、心肺疾患死亡では 6 %(RR の 95 %CI: 1.02, 1.10)、肺がん死亡では 8 %(RR の 95 %CI: 1.01, 1.16)の増加がみられた。個々の死因別に解析した結果では、PM_{2.5}への長期曝露は虚血性心疾患、不整脈、心不全及び心停止に起因する死亡と強い関連があり、PM_{2.5}濃度が 10 µg/m³増加することにより、これらの心血管疾患による死亡のリスクは 8~18 %増加した。喫煙者におけるこのリスクの増加は、非喫煙者より小さかった(Pope *et al.*, 2004)。

AHSMOG (Adventist Health Study on Smog) 研究は、米国カリフォルニア州の Seventh-day Adventist (非喫煙、非ヒスパニック系白人)約 6,000 人を 1977 年から追跡したコホート研究である(McDonnell *et al.*, 2000)。9ヶ所の空港に隣接する 11 地域内に居住する参加者 3,769 人を分析対象とし、個人ごとに月平均 PM_{2.5}及び PM₁₀濃度を住所に基づいて推定した。女性では PM₁₀、PM_{2.5}濃度と死亡との間に、弱い関連及び負の関連があった。男性の全死亡とがん以外の呼吸器疾患による死亡については、PM_{2.5}濃度の方が PM_{10-2.5}濃度よりも強く正に関連していた。PM_{2.5}濃度と PM_{10-2.5}濃度の両方を含むモデルでは、PM_{10-2.5}濃度と死亡率との関連が消失したのに対し、PM_{2.5}濃度と死亡率との関連は安定していた。PM_{2.5}濃度若しくは PM_{10-2.5}濃度 10 µg/m³増加当たりの死亡率比は、全死亡で 1.09 (PM_{2.5})、0.99 (PM_{10-2.5})、がん以外の呼吸器疾患死亡で 1.20 (PM_{2.5})、1.06 (PM_{10-2.5})であった。同様

の関連は肺がん死亡でも認められたが、肺がん死亡数は少なかった。PM_{2.5}濃度の増加と全死亡との関連について共存大気汚染物質の濃度をモデルに含めて解析した結果、オゾンを除きPM_{2.5}濃度の増加に関連した死亡率比に大きな変化はなかった。

VA (Veterans Administration) 研究は、1970年代に行われた高血圧の大規模スクリーニング研究の対象者を追跡した米国の男性退役軍人約9万人のコホートを対象として、郡レベルの交通密度及び大気汚染との関連を調査した研究である(Lipfert *et al.*, 2006a; Lipfert *et al.*, 2000b; Lipfert *et al.*, 2006b; Lipfert *et al.*, 2008)。最近の解析では、交通密度は、オゾンを除く大気汚染物質の濃度よりも死亡率との関連が強く、PM_{2.5}濃度と全死亡との関連については、単独では10 µg/m³増加当たりの相対リスクが1.07と推定されたが、2種類以上の大気汚染物質を同時に考慮すると関連は小さくなった。

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

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

日本における大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査報告書(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。以下「三府県コホート研究」という。)は、宮城県、愛知県及び大阪府の三府県において、それぞれ都市地区と対照地区を選定して、40歳以上の男女、計約10万人を対象としたコホート研究である。1983～1985年にかけてベースライン調査が行われ、その後10年間、15年間の追跡調査結果が報告されている。大気環境濃度は各地区の一般局における測定値を用いており、解析では基本的に、1974～1983年ま

での 10 年間の平均値を用いている。なお、PM_{2.5} 濃度は SPM 濃度に 0.7 を乗じて推計した換算値として示されている。調整変数を、ベースライン時年齢、喫煙、職業、野菜摂取、果物摂取、BMI、飲酒及び健康保険の種類とした Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比として求めている。全死亡では男性、女性ともに SPM 濃度 25 µg/m³ 増加に対する相対リスクは 1 よりもやや小さい傾向が示されていた。肺がんでは、男性及び男女計で SPM 濃度との間に有意な正の関連があり、10 µg/m³ 増加に対する相対リスクは男女計で、10 年間追跡調査結果において 1.15、15 年間追跡調査結果において 1.09 であった。PM_{2.5} 濃度では同様に 10 µg/m³ 増加当たりの相対リスクは 10 年間追跡調査結果において 1.22、15 年間追跡調査結果において 1.13 であった。呼吸器疾患及び循環器疾患死亡では、循環器疾患の重要なリスクファクターである血圧や血清コレステロール等は調整されていないが、SPM 濃度との間に正の関連はみられなかった。

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

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

3.2.4. 長期曝露影響 (死亡以外)

3.2.4.1. 循環器系への影響

WHI 研究(Miller *et al.*, 2007)は、循環器疾患のリスクファクターを調整した PM_{2.5} 濃度の 10 µg/m³ 増加は、循環器疾患発症リスクについては 24 %、冠動脈疾患の発症リスクでは

21 %、脳血管疾患の発症リスクは 35 %の増加と関連し、いずれも PM_{2.5} への短期曝露影響や長期曝露影響でこれまで報告されてきたリスクに比べて大きい影響がみられた。PM_{2.5} への長期曝露と循環器疾患の発症との関連は、循環器疾患のリスクファクターを調整してもみられた。

PM_{2.5} 濃度の増加によって血液中の C-反応性タンパク質濃度が増加傾向を示すことや (Diez Roux *et al.*, 2006)、PM_{2.5} 濃度 10 µg/m³ の増加は、頸動脈内膜中膜肥厚の 6 %の増加と関連したことが、報告されている(Künzli *et al.*, 2005)。Diez Roux *et al.*(2008)は、アテローム性動脈硬化症に関する MESA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) 研究の 5,172 人のデータを用いて、粒子状物質への曝露と無症候性変化 (Subclinical disease) との関連性を検討して、血管内膜肥厚と PM_{2.5} 濃度との関連を報告している。Auchincloss *et al.*(2008)は、MESA 研究のデータを用いて、血圧との関連を報告している。

3.2.4.2. 呼吸器系への影響

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

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

カリフォルニア州の小児を対象としたコホート研究に基づくいくつかの報告がなされている。初期の段階における横断的解析として、1993 年に南カリフォルニアの 12 のコミュニティにおける呼吸器症状の有症率に関する研究が行われたが、小児の呼吸器症状と各地区の粒子状物質の平均濃度との間に有意な関連はみられなかった(Peters *et al.*, 1999)。また、同じ 12 地区の小児を対象として、1993～1997 年に肺機能検査を毎年繰り返し実施し、肺機能指標

^{iv} 用いられた測定器の分粒装置の特性から PM_{2.5} ではなく、PM_{2.1} として示されている。

[FEV_{1.0}、FVC 及び MMEF(Maximal Mid-Expiratory Flow)]の成長と粒子状物質との関連性を検討している(Gauderman *et al.*, 2000)。4年間で2回以上の有効な検査結果が得られた3,035人のうち、ベースライン時に4年生のコホートでは、PM_{2.5}濃度がMMEF、FEF₇₅(Forced Expiratory Flow for 75 % of FVC)の成長率の低下と有意に関連していた。ベースライン時に7年生、10年生のコホートでも同様の成長率減少がみられたが、有意ではなかった。さらに、この後も継続して18歳まで8年間検査を行った1,079人については、観察期間中のFEV_{1.0}の成長率と、PM_{2.5}、二酸化窒素、酸蒸気(acid vapor)及び元素状炭素との間に有意な負の関連がみられ、FEV_{1.0}が低い(予測値の80%未満)人の割合は、PM_{2.5}高濃度地域では低濃度地域の4.9倍であると推定している(Gauderman *et al.*, 2004)。Islam *et al.*(2007)はカリフォルニア子供研究における9~10歳の子供を8年間追跡したデータを用いて、ぜん息発症と肺機能との関連性がPM_{2.5}への長期曝露によって修飾されるかを検討している。その結果、PM_{2.5}濃度が高い地域と低い地域のぜん息発症率を比較すると、肺機能高値群ではその差が大きい、肺機能低値群での差は、ほぼ認められなかったと報告している。

サンフランシスコ地域の幹線道路周辺の10小学校の学童を対象とした呼吸器症状に関する横断研究結果が報告されている(Kim *et al.*, 2004)。PM_{2.5}濃度は各小学校で測定されている。気管支炎とぜん息有症率とPM_{2.5}等の大気汚染物質濃度との関連は明確ではなかった。PM_{2.5}平均濃度は12 µg/m³、濃度範囲は11~15 µg/m³であった。AHSMOG研究において、米国カリフォルニア州のSeventh-day Adventist約6千人を対象としたコホート研究が行われ、各種の大気汚染物質指標と呼吸器疾患との関連性について報告されている(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年以来居住している非喫煙者1,868人に限定して再解析した結果、推定PM_{2.5}濃度が20 µg/m³を超えた頻度と、1977年と1987年の期間で慢性気管支炎の発症との間に関連がみられたと報告している。

ヨーロッパにおいても粒子状物質への長期曝露が呼吸器系に及ぼす影響について種々の報告がある。ミュンヘン(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(Gehring *et al.*, 2002)。ヨーロッパ10ヶ国の21地域で1991~1993年に成人の慢性呼吸器症状に関する最初の調査

を実施し、2000～2002年まで追跡した結果が報告されている(Sunyer *et al.*, 2006)。PM_{2.5}濃度は2000～2001年にかけて各地域で測定された。持続性たん症状とPM_{2.5}濃度との関連はみられなかった。また、肺機能との関連もみられなかった(Gotschi *et al.*, 2008)。PM_{2.5}平均濃度は19.1 µg/m³、濃度範囲は3.7～44.9 µg/m³であった。人口規模で重みづけた平均濃度は17 µg/m³であった(Sunyer *et al.*, 2006)。Ofstedal *et al.*(2008)は、2001年から2002年にノルウェーのオスロに出生時から住んでいる9～10歳の児童2,307人に対して肺機能測定を行った。各児童の屋外大気汚染曝露は大気拡散モデルを用いて、出生後1年平均、生涯平均、肺機能測定前3日及び30日平均濃度を推計し、肺機能との関連性を検討した。特に、女兒において、出生後1年平均、生涯平均PM_{2.5}濃度はピークフロー値と関連性を示した。肺機能測定前の短期曝露の影響はみられなかったと報告している。Dales *et al.*(2008)は、カナダのオンタリオ州ウィンザーの9～11歳の児童について、肺機能及び呼気NOと大気中粒子状物質やその他の自動車排ガス関連の大気汚染物質との関連性を検討し、PM_{2.5}濃度の増加とFVCの低下が関係すること報告している。

日本では、千葉県8地域の小学生の呼吸器症状に関する追跡調査に関する報告があり、SPM濃度についてはぜん息発症率と関連していたが有意ではなかったとしている(Shima *et al.*, 2002)。成人については、東京都内8市区の30～59歳の女性を対象とした呼吸器症状質問票調査と肺機能検査に関する報告があり、大気環境濃度の高い地域(二酸化窒素とSPM濃度により3群に分類)では持続性のたん、息切れの有症率が有意に高く、FEV_{1.0}の年平均低下量が有意に大きかったとしている(Sekine *et al.*, 2004)。

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

環境庁(当時)が行った調査でも、SPM濃度と小児のぜん息様症状との関係について報告されている。大気汚染健康影響継続観察調査(環境庁大気保全局, 1991)では、8地区の小学生に毎年呼吸器症状質問票調査を繰り返して実施し、男子では地区別のぜん息様症状の新規発症率とSPM濃度との間に有意な相関があったとしているが、地域間のSPM濃度の差は小さく、交絡因子の調整も行われていない。窒素酸化物等健康影響継続観察調査(環境庁大

気保全局, 1997)では、6 府県 11 地域の小学生を対象に 4 年間にわたって呼吸器症状調査を行い、初回調査時の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、観察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。

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

3.2.4.3. その他の影響

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

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

3.2.5. 粒径と健康影響の関係

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

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

長期曝露影響に関する検討では、米国 6 都市研究において PM_{10-2.5} 濃度と死亡との有意な関連はみられなかったと報告している。また、AHSMOG コホートの男性では PM_{10-2.5} 濃度より

も PM_{2.5} 濃度の方がより強い関連がみられたと報告している。PM_{10-2.5} と PM_{2.5} 及び PM₁₀ との相対的な関連の大きさは明確ではなかった。

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

3.2.6. 粒子状物質の成分と健康影響の関係

一般大気環境中の粒子状物質を構成する成分として、健康影響指標への寄与に関する報告が最も多くみられる特定の成分は硫酸塩(粒子の酸性度を含む)である。その短期曝露影響に関する報告として、Schwartz *et al.* (1996)は、米国の 6 都市において、環境大気中の硫酸塩濃度が日々の死亡と有意に関連することを報告し、その後の再解析においても同様の結果が得られたことを報告している(Schwartz, 2003)。また、Burnettらは、カナダの 8 都市における研究で、粒子状物質の構成成分のうち、硫酸塩、鉄、ニッケル及び亜鉛が短期の死亡と最も強く関連し、これら 4 成分全体の濃度は PM_{2.5} 単独の濃度よりも大きな影響を示したことを報告している(Burnett *et al.*, 2000)。死亡以外の短期影響指標では、硫酸塩濃度及び酸性度と呼吸器疾患による入院との関連、硫酸塩濃度と外来受診数との関連、硫酸塩濃度とぜん息患児の肺機能及び症状との関連、硫酸塩濃度と呼吸器症状の関連等、複数のエンドポイントで有意な関連が報告されている。

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

する報告がある。

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

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

現時点で、粒子状物質の構成成分のうち、硫酸塩濃度が、微小粒子状物質の健康影響を説明する独立した要因であるとするには、なお十分な証拠が得られているとは言えない。硫酸塩以外の構成成分に関しては、健康影響指標との関連性を詳しく評価するためのデータの蓄積が不十分であるため、成分ごとの健康影響については明らかではない。

3.3. 微小粒子状物質の有害性

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

3.3.1. 疫学知見に基づく因果関係の評価

3.3.1.1. 関連性の強さ

PM_{2.5} 濃度と死亡に関する短期曝露影響については、全死亡との関連を検討した多くの疫学研究が正の関連を示し、統計学的に有意なものが多かった。循環器疾患及び呼吸器疾患死亡との関連も多くは正であったが、呼吸器疾患死亡との関連は統計学的に有意なものは少なかった。PM_{2.5} 濃度 10 µg/m³ 増加当たりの影響推定値は約 0.8～2.4 % であり、複数都市研究では PM_{2.5} 濃度 10 µg/m³ 増加当たり約 0.4～1.4 % であった。日本における SPM の影響推定値は、全死亡で SPM 濃度 10 µg/m³ 増加当たり約 0.2～0.8 %、呼吸器疾患死亡で

約 0.4～1.2 %であった。

PM_{2.5}濃度と入院・受診との関連性については、循環器疾患及び呼吸器疾患による入院との関連は正であるものが多く、多くの場合が統計学的に有意であった。PM_{2.5}濃度と循環器疾患及び呼吸器疾患による救急受診についても関連は多くの場合、正であった。

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

PM_{2.5}への長期曝露影響については、ACS 研究及び米国 6 都市研究の初期調査、再分析、拡張研究の結果では、全死亡や循環器・呼吸器疾患死亡で PM_{2.5}濃度との間に正の関連性がみられた。日本の三府県コホート研究では全死亡や循環器・呼吸器疾患死亡と PM_{2.5}濃度とで正の関連性はみられなかった。ACS 研究及び米国 6 都市研究では PM_{2.5}濃度 10 µg/m³増加当たり全死亡で約 6.1～16 %増加、循環器・呼吸器疾患死亡で約 9～18 %増加であり、短期曝露の場合の死亡リスク増加よりも大きい値を示していた。PM_{2.5}濃度と肺がん死亡との関連性については、統計学的に有意でない場合もあるが、PM_{2.5}濃度 10 µg/m³増加当たりの相対リスクは、ACS 研究及び米国 6 都市拡張研究ではそれぞれ 13 %、27 %増加となっており、日本の三府県コホート研究では 13 %増加(15 年追跡調査結果)となっていた。死亡以外の健康影響については、カリフォルニアの小児コホート研究の結果は PM_{2.5}への長期曝露が慢性呼吸器症状の発症と肺機能発達の遅れに関連することを示している。

3.3.1.2. 関連性の頑健さ

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

長期曝露影響に関する二つのコホート研究(米国 6 都市研究及び ACS 研究)についての再解析の一環として、結果の頑健性に関する詳細な検討が行われた。共変量の追加等、Cox 比例ハザードモデルに基づく種々の検討によって、粒子状物質に関する死亡リスクの推定値は異なる解析モデルに対しても頑健であることが示された。

共存大気汚染物質による影響については、短期曝露影響と長期曝露影響いずれにおいても、示された関連性に最も大きな作用をもたらすと考えられる。短期曝露影響については粒

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

3.3.1.3. 一貫性

疫学知見の一貫性(一致性とする場合もある)は、微小粒子状物質への曝露と健康影響との関連性を評価するうえで最も重要であると考えられる。疫学知見の一貫性とは、異なる集団、異なる地域又は異なる時期等で同様の結果が観察されることを意味している。

これまで報告された種々の疫学知見によれば、短期曝露による死亡リスクの上昇に関する複数都市研究では、リスク推定値の大きさに地域間で差が認められるものがあるが、ほとんどの複数都市研究や単一都市研究で、関連の方向性に関する一貫性が認められている。これらの結果は、欧米のみならず日本を始めとして世界の様々な地域においてみられている。死亡以外の健康影響指標に関する研究結果の一貫性は死亡に比べればやや劣るが、ある程度の一貫性を示しているものと考えられる。

粒子状物質の曝露と循環器疾患死亡との関連性については、国内外で相違がみられているが、この点について別途詳述した。

3.3.1.4. 時間的關係

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

長期曝露に関する影響については、前向きコホート研究であっても大気汚染物質への曝露は研究開始前から開始後まで様々に変化・変動しながら継続している。さらに、曝露を受けてから死亡やその他の健康影響が発現するまでにどれぐらいの潜伏期間が必要か、若しくは曝露がどれぐらいの期間継続することが影響を増大させるのか等、曝露と健康影響の時間的關係に関する基本的なデータはほとんど得られていない。

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

3.3.1.5. 濃度－反応関係

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

3.3.1.6. 自然の実験（介入研究）

大気汚染研究では厳密な意味での介入研究は存在しないが、自然の実験に分類できる知見がいくつか存在する。ユタバレー(米国)で製鋼所の一時閉鎖と再開により、PM₁₀の大きな濃度変動が観察された期間の呼吸器疾患による入院との関連を検討した報告がある(Pope, 1996)。製鋼所が閉鎖していた1986～1987年の冬と比べ、1985～1986年、1987～1988年の冬は小児の入院数が約3倍であったと報告されている。また、アイルランド、ダブリン市における石炭販売禁止後の粒子状物質濃度レベルの減少に対して、死亡率が減少していたことが示されている(Clancy *et al.*, 2002)。自然の実験で示される事例は、これまで述べてきた粒子状物質への曝露と健康影響の関連に関する多くの疫学知見に裏付けを与えるものである。

3.3.2. 循環器疾患への影響に関する国内外の相違に関する考察

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

ここでは循環器疾患と心血管疾患(cardiovascular disease)は同意義で用いており、虚血性心疾患、脳血管疾患、高血圧性疾患及び動脈硬化症等を合わせたものである。図3.3.2.1にも示すとおり日本は急性心筋梗塞罹患率が低い状況にあり、日本は米国と比較して虚血性心疾患の死亡率は低く、逆に脳血管疾患の死亡率は高いという傾向にある。そのため、循環器疾患死亡に占める虚血性心疾患の割合は大きく異なっている。このように疾患構造が異なる理由としては、血清総コレステロール、高血圧、肥満、喫煙及び糖尿病等の循環器疾患に関連したリスクファクターの分布の違いが反映されていることが考えられる。図3.3.2.2にも示すとおり日本では米国と比較して高齢者では過去から継続して血清総コレステロール値が低かったことで、虚血性心疾患の発症や死亡が米国と比較して少なかったことが知られている。

一貫した影響がみられる。その一方、日本の三府県コホート研究では、循環器疾患の重要なリスクファクターによる調整が不十分であると考えられるが、粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連が米国の知見とは異なる可能性が示されている。また、日本の NIPPON DATA80 に基づく検討においては、種々のリスクファクターを調整した場合でも、調査対象者が居住する地区の人口規模が小さいほど脳卒中死亡率が高いことが示されている(Nishi, 2008; Nishi *et al.*, 2007)。一般に人口規模の大きい都市域の粒子状物質は高濃度となることから、NIPPON DATA80 に基づく解析結果においても、粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連性は、日本と米国との間で異なっている可能性が示唆された。なお、NIPPON DATA は厚生労働省の循環器疾患基礎調査 1980 年と 1990 年の二つのコホートを追跡したものである(NIPPON DATA80 及び NIPPON DATA90)。これは全国の層化無作為に抽出した 300 単位区内の 30 歳以上の男女を調査対象としたものである。

このような国内外の結果の差異を説明する理由としては、微小粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連を他のリスクファクターが修飾しており、そのリスクファクターの分布が異なるために、両者の関連性の現れ方に相違が生じていることが推測できる。例えば、米国における研究では肥満度が高いほど単位曝露濃度当たりの循環器疾患死亡リスクが大きい結果が示されていた。また、循環器疾患のうちの心疾患と脳血管疾患とでは微小粒子状物質曝露による影響の現れ方が異なるために、死亡や罹患における両者の比率が異なる米国と日本では、異なる関連が示された可能性もある。日本の 20 都市の日死亡に関する解析の結果では、米国等の結果と異なり、微小粒子状物質への曝露による循環器疾患死亡リスク増加は明確ではなかったが、東京 23 区と政令指定都市 9 地域において急性心筋梗塞死亡に限って解析した場合に、米国等における結果と同様に死亡リスクの上昇がみられていたことから、心疾患と脳血管疾患それぞれに固有の要因があることを示唆している。

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

日本における循環器疾患のリスクファクターに関する近年の動向をみると、中年層以下では血清総コレステロール値は増加しつつあるが、一方で血圧水準、喫煙率は低下傾向にある。これらのリスクファクターの分布や動向は年齢層によっても異なっているため、循環器疾患の罹患や死亡の動向を予測することは困難である。日本人の BMI、血圧水準や喫煙率等のリスクファクターの動向をみる限り、未だ大きな影響を及ぼすことはないと予測される。一方で日本人の肥満者は増加傾向にあり、中年期世代の血清総コレステロール値も上昇傾向にあることから、

将来、日本人の心疾患が現在の米国の水準に到達しないまでも、増加する可能性があると考えられる。

日本において、現時点では、微小粒子状物質曝露と循環器疾患との関連は必ずしも明確とはなっていない。しかし、米国の疫学研究の結果、日本の東京 23 区と政令指定都市 9 地域で行った研究における急性心筋梗塞死亡に限った解析による死亡リスク上昇を示す結果及び種々の毒性学研究の結果(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、微小粒子状物質曝露によって米国で示された疫学知見と同様の健康影響を受ける可能性がある。このため、国外の疫学知見も含めて評価することは公衆衛生の観点から妥当と考えられる。

3.3.3. エンドポイントごとの有害性評価

疫学研究の健康影響に関する知見の整理に基づく評価とこれらの生物学的妥当性及び整合性に関する評価を統合して、有害性に関する評価を行った。

- $PM_{2.5}$ への短期曝露と死亡に関するいくつかの複数都市研究において、日単位の $PM_{2.5}$ 濃度の変動(場合によっては数日遅れで)と死亡との間に関連がみられている。これらの研究には、日本における $PM_{2.5}$ と死亡に関する複数都市研究が含まれ、その他、世界各国の単一都市研究においても多くの同様の報告がある。これらの知見では、過剰リスク推定値には解析対象地域間でばらつきがみられるものの、関連の方向性については頑健性があり、一貫性が認められた。循環器疾患の死亡リスクの増加に関する結果は、不整脈、急性心筋梗塞、冠動脈疾患及び脳血管疾患等の病態を修飾し、重篤な場合は死亡に至る過程によって基本的に説明が可能である。しかし、呼吸器疾患の死亡リスクの増加に関する結果については、直接的な死因を推定することや死亡に至るまでの生体反応の過程を説明することは困難であった。
- $PM_{2.5}$ への曝露と死亡に関するいくつかのコホート研究において、 $PM_{2.5}$ への長期曝露と全死亡、呼吸器・循環器疾患による死亡、肺癌死亡との間に関連がみられている。日本におけるコホート研究においても SPM について肺癌死亡との関連がみられている。これらの関連は大気汚染以外の主要なリスクファクターを調整した後も認められており、肺癌死亡の過剰リスク推定値は日本と欧米の結果が類似していた。この肺癌死亡との関連に関する結果について、DEP や燃料燃焼由来成分等、発がん性を有すると考えられている物質の関与を否定できない。

- $PM_{2.5}$ への曝露と医療機関への呼吸器疾患や循環器疾患による入院・受診に関する短期曝露影響が世界各国の多くの研究においてみられている。これらの関連は死亡に至る過程を直接示すものではないが、 $PM_{2.5}$ への短期曝露と日死亡との関連性に対して整合性を示唆するものである。また、米国ユタバレーでの事例は、疫学研究で観察された入院数の増加と環境大気中粒子状物質の曝露との関連性が気道及び肺の炎症によって説明しうることを、ヒト志願者及び動物実験の両者によって裏付けたものである。
- $PM_{2.5}$ への短期曝露と循環器系の機能変化との関連性について多くの知見がある。これらの結果は、呼吸器刺激や自律神経機能への影響等を介した作用、生理活性物質や過酸化物の増加等を介した作用、血液凝固系の活性化や血栓形成の誘導等を介した作用等の想定されるメカニズムで説明することが可能である。さらに、 $PM_{2.5}$ への長期曝露と循環器における血圧や血管内膜肥厚等の無症候性変化及び循環器疾患の発症並びに死亡との関連性を示す米国における大規模なコホート研究による知見がある。
- $PM_{2.5}$ への短期曝露と呼吸器症状及び肺機能変化との関連性を示唆する多くの知見があり、呼吸器疾患による入院・受診に関する知見と整合性も認められる。日本の研究においても $PM_{2.5}$ 濃度ないし SPM 濃度との関連が示唆されている。 $PM_{2.5}$ への長期曝露と肺機能の低下や呼吸器症状有症率の増加との関連を示す多くの横断研究やいくつかのコホート研究がある。これらの疫学知見は炎症反応の誘導、感染抵抗性の低下、アレルギー反応の亢進等の想定されるメカニズムで基本的に説明することは可能である。
- $PM_{2.5}$ への長期曝露と胎児や新生児の成長発達等、周産期の種々のエンドポイントとの関連性を検討した疫学知見では、新生児死亡と大気汚染物質曝露との関連や、親の居住地における $PM_{2.5}$ 濃度と低出産体重及び早産との関連が示唆されている。

一方、微小粒子状物質の影響に比較して、粗大粒子に関してはその健康影響が示唆されているものは少ない。しかし、毒性学知見からは一概に粒径のみによって毒性が決定されるものではないことが示唆されている。また、超微小粒子の健康影響については、検討が加えられ始めた段階である。

また、微小粒子状物質の成分に関する影響については、微小粒子状物質には人為起源の様々な成分も含んでいるが、疫学知見と毒性学知見を統合すると、現在の知見では特定の成分が健康影響と関連する明確な証拠はない。

3.4. まとめ

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

3.5. 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.
- Allen, R.W., Mar, T., Koenig, J., Liu, L.J., Gould, T., Simpson, C. & Larson, T. (2008) Changes in lung function and airway inflammation among asthmatic children residing in a woodsmoke-impacted urban area. *Inhalation Toxicology*, 20, 423-433.
- Anderson, H.R., Bremner, S.A., Atkinson, R.W., Harrison, R.M. & Walters, S. (2001) Particulate matter and daily mortality and hospital admissions in the west midlands conurbation of the United Kingdom: associations with fine and coarse particles, black smoke and sulphate. *Occupational and Environmental Medicine*, 58, 504-510.
- Auchincloss, A.H., Roux, A.V.D., Dvorchak, J.T., Brown, P.L., Barr, R.G., Davignus, M.L., Goff, D.C., Kaufman, J.D. & O'Neill, M.S. (2008) Associations between recent exposure to ambient fine particulate matter and blood pressure in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Environmental Health Perspectives*, 116, 486-491.
- Babin, S.M., Burkom, H.S., Holtry, R.S., Taberner, N.R., Stokes, L.D., Davies-Cole, J.O., DeHaan, K. & Lee, D.H. (2007) Pediatric patient asthma-related emergency department visits and admissions in Washington, DC, from 2001-2004, and associations with air quality, socio-economic status and age group. *Environ Health*, 6, 9.
- Barnett, A.G., Williams, G.M., Schwartz, J., Best, T.L., Neller, A.H., Petroeschovsky, A.L. & Simpson, R.W. (2006) The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in Australian and New Zealand cities. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1018-1023.
- Barnett, A.G., Williams, G.M., Schwartz, J., Neller, A.H., Best, T.L., Petroeschovsky, A.L. & Simpson, R.W. (2005) Air pollution and child respiratory health: a case-crossover study in Australia and New Zealand. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171, 1272-1278.
- Bell, M.L., Ebisu, K., Peng, R.D., Walker, J., Samet, J.M., Zeger, S.L. & Dominici, F. (2008) Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999-2005. *American Journal of Epidemiology*, 168, 1301-1310.
- Borja-Aburto, V.H., Castillejos, M., Gold, D.R., Bierzwinski, S. & Loomis, D. (1998) Mortality and ambient fine particles in southwest Mexico City, 1993-1995. *Environmental Health Perspectives*, 106, 849-855.
- Brauer, M., Lencar, C., Tamburic, L., Koehoorn, M., Demers, P. & Karr, C. (2008) A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 116, 680-686.
- Burnett, R.T., Brook, J., Dann, T., Delocla, C., Philips, O., Cakmak, S., Vincent, R., Goldberg, M.S. & Krewski, D. (2000) Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhalation Toxicology*, 12 Suppl 4, 15-39.
- Burnett, R.T., Cakmak, S., Brook, J.R. & Krewski, D. (1997) The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory diseases. *Environmental Health Perspectives*, 105, 614-620.
- Burnett, R.T., Cakmak, S., Raizenne, M.E., Stieb, D., Vincent, R., Krewski, D., Brook, J.R., Philips, O. & Özkaynak, H. (1998) The association between ambient carbon monoxide levels and daily mortality in Toronto, Canada. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 48, 689-700.
- Burnett, R.T. & Goldberg, M.S. (2003) Size-Fractionated Particulate Mass and Daily Mortality in Eight Canadian Cities. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 85-89. Health Effects Institute: Boston MA.
- Burnett, R.T., Smith-Doiron, M., Stieb, D., Cakmak, S. & Brook, J.R. (1999) Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalizations. *Archives of Environmental Health*, 54, 130-139.
- Burnett, R.T., Stieb, D., Brook, J.R., Cakmak, S., Dales, R., Raizenne, M., Vincent, R. & Dann, T.

- (2004) Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. *Archives of Environmental Health*, 59, 228-236.
- Castillejos, M., Borja-Aburto, V.H., Dockery, D.W., Gold, D.R. & Loomis, D. (2000) Airborne coarse particles and mortality. *Inhalation Toxicology*, 12, 61-72.
- Chen, Y., Yang, Q., Krewski, D., Burnett, R.T., Shi, Y. & McGrail, K.M. (2005) The effect of coarse ambient particulate matter on first, second, and overall hospital admissions for respiratory disease among the elderly. *Inhalation Toxicology*, 17, 649-655.
- Chen, Y., Yang, Q., Krewski, D., Shi, Y., Burnett, R.T. & McGrail, K. (2004) Influence of relatively low level of particulate air pollution on hospitalization for COPD in elderly people. *Inhalation Toxicology*, 16, 21-25.
- Chimonas, M.A. & Gessner, B.D. (2007) Airborne particulate matter from primarily geologic, non-industrial sources at levels below National Ambient Air Quality Standards is associated with outpatient visits for asthma and quick-relief medication prescriptions among children less than 20 years old enrolled in Medicaid in Anchorage, Alaska. *Environmental Research*, 103, 397-404.
- Cifuentes, L.A., Vega, J., Köpfer, K. & Lave, L.B. (2000) Effect of the fine fraction of particulate matter versus the coarse mass and other pollutants on daily mortality in Santiago, Chile. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1287-1298.
- Clancy, L., Goodman, P., Sinclair, H. & Dockery, D.W. (2002) Effect of air-pollution control on death rates in Dublin, Ireland: an intervention study. *Lancet*, 360, 1210-1214.
- Dales, R., Wheeler, A., Mahmud, M., Frescura, A.M., Smith-Doiron, M., Nethery, E. & Liu, L. (2008) The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1423-1427.
- Dejmek, J., Selevan, S.G., Beneš, I., Solanský, I. & Šrám, R.J. (1999) Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 107, 475-480.
- Delfino, R.J., Murphy-Moulton, A.M. & Becklake, M.R. (1998) Emergency room visits for respiratory illnesses among the elderly in Montreal: association with low level ozone exposure. *Environmental Research*, 76, 67-77.
- Delfino, R.J., Murphy-Moulton, A.M., Burnett, R.T., Brook, J.R. & Becklake, M.R. (1997) Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 568-576.
- Delfino, R.J., Staimer, N., Gillen, D., Tjoa, T., Sioutas, C., Fung, K., George, S.C. & Kleinman, M.T. (2006) Personal and ambient air pollution is associated with increased exhaled nitric oxide in children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1736-1743.
- Diez Roux, A.V., Auchincloss, A.H., Astor, B., Barr, R.G., Cushman, M., Dvorchak, T., Jacobs, D.R., Jr., Kaufman, J., Lin, X. & Samson, P. (2006) Recent exposure to particulate matter and C-reactive protein concentration in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 164, 437-448.
- Diez Roux, A.V., Auchincloss, A.H., Franklin, T.G., Raghunathan, T., Barr, R.G., Kaufman, J., Astor, B. & Keeler, J. (2008) Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 167, 667-675.
- Dockery, D.W., Pope, C.A., 3rd, Xu, X., Spengler, J.D., Ware, J.H., Fay, M.E., Ferris, B.G., Jr. & Speizer, F.E. (1993) An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New England Journal of Medicine*, 329, 1753-1759.
- Dockery, D.W., Schwartz, J. & Spengler, J.D. (1992) Air pollution and daily mortality: associations with particulates and acid aerosols. *Environmental Research*, 59, 362-373.
- Dockery, D.W., Speizer, F.E., Stram, D.O., Ware, J.H., Spengler, J.D. & Ferris, B.G., Jr. (1989) Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *American Review of Respiratory Disease*, 139, 587-594.
- Dominici, F., Peng, R.D., Bell, M.L., Pham, L., McDermott, A., Zeger, S.L. & Samet, J.M. (2006) Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*, 295, 1127-1134.
- Dominici, F., Peng, R.D., Ebisu, K., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Bell, M.L. (2007a) Does the effect of PM10 on mortality depend on PM nickel and vanadium content? A reanalysis of the NMMAPS data. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1701-1703.
- Dominici, F., Peng, R.D., Zeger, S.L., White, R.H. & Samet, J.M. (2007b) Particulate air pollution and mortality in the United States: did the risks change from 1987 to 2000? *American Journal of*

- Epidemiology, 166, 880-888.
- Eftim, S.E., Samet, J.M., Janes, H., McDermott, A. & Dominici, F. (2008) Fine particulate matter and mortality: a comparison of the six cities and American Cancer Society cohorts with a medicare cohort. *Epidemiology*, 19, 209-216.
- Fairley, D. (2003) Mortality and Air Pollution for Santa Clara County, California, 1989-1996. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 97-106. Health Effects Institute: Boston MA.
- Franklin, M., Koutrakis, P. & Schwartz, P. (2008) The role of particle composition on the association between PM_{2.5} and mortality. *Epidemiology*, 19, 680-689.
- Franklin, M., Zeka, A. & Schwartz, J. (2007) Association between PM_{2.5} and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 279-287.
- Fung, K.Y., Khan, S., Krewski, D. & Chen, Y. (2006) Association between air pollution and multiple respiratory hospitalizations among the elderly in Vancouver, Canada. *Inhalation Toxicology*, 18, 1005-1011.
- Gauderman, W.J., Avol, E., Gilliland, F., Vora, H., Thomas, D., Berhane, K., McConnell, R., Kuenzli, N., Lurmann, F., Rappaport, E., Margolis, H., Bates, D. & Peters, J. (2004) The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine*, 351, 1057-1067.
- Gauderman, W.J., McConnell, R., Gilliland, F., London, S., Thomas, D., Avol, E., Vora, H., Berhane, K., Rappaport, E.B., Lurmann, F., Margolis, H.G. & Peters, J. (2000) Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1383-1390.
- Gehring, U., Cyrus, J., Sedlmeir, G., Brunekreef, B., Bellander, T., Fischer, P., Bauer, C.P., Reinhardt, D., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2002) Traffic-related air pollution and respiratory health during the first 2 yrs of life. *European Respiratory Journal*, 19, 690-698.
- Goldberg, M.S. & Burnett, R.T. (2003) Revised Analysis of the Montreal Time-Series Study. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 113-131. Health Effects Institute: Boston MA.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Valois, M.F., Flegel, K., Bailar, J.C., 3rd, Brook, J., Vincent, R. & Radon, K. (2003) Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with congestive heart failure. *Environmental Research*, 91, 8-20.
- Goldberg, M.S., Burnett, R.T., Yale, J.F., Valois, M.F. & Brook, J.R. (2006) Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. *Environmental Research*, 100, 255-267.
- Gotschi, T., Sunyer, J., Chinn, S., de Marco, R., Forsberg, B., Gauderman, J.W., Garcia-Esteban, R., Heinrich, J., Jacquemin, B., Jarvis, D., Ponzio, M., Villani, S. & Kunzli, N. (2008) Air pollution and lung function in the European Community Respiratory Health Survey. *International Journal of Epidemiology*, 37, 1349-1358.
- Halonen, J.I., Lanki, T., Yli-Tuomi, T., Kulmala, M., Tiittanen, P. & Pekkanen, J. (2008) Urban air pollution, and asthma and COPD hospital emergency room visits. *Thorax*, 63, 635-641.
- Hill, A.B. (1965) The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine-London*, 58, 295-300.
- Holloman, C.H., Bortnick, S.M., Morara, M., Strauss, W.J. & Calder, C.A. (2004) A Bayesian hierarchical approach for relating PM(2.5) exposure to cardiovascular mortality in North Carolina. *Environmental Health Perspectives*, 112, 1282-1288.
- Host, S., Larrieu, S., Pascal, L., Blanchard, M., Declercq, C., Fabre, P., Jusot, J.F., Chardon, B., Le Tertre, A., Wagner, V., Prouvost, H. & Lefranc, A. (2008) Short-term associations between fine and coarse particles and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in six French cities. *Occupational and Environmental Medicine*, 65, 544-551.
- Ilabaca, M., Olaeta, I., Campos, E., Villaire, J., Téllez-Rojo, M.M. & Romieu, I. (1999) Association between levels of fine particulate and emergency visits for pneumonia and other respiratory illnesses among children in Santiago, Chile. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 49, 154-163.
- Islam, T., Gauderman, W.J., Berhane, K., McConnell, R., Avol, E., Peters, J.M. & Gilliland, F.D. (2007) Relationship between air pollution, lung function and asthma in adolescents. *Thorax*, 62, 957-963.
- Ito, K. (2003) Associations of Particulate Matter Components with Daily Mortality and Morbidity in Detroit, Michigan. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 143-156. Health Effects Institute: Boston MA.

- Ito, K., Christensen, W.F., Eatough, D.J., Henry, R.C., Kim, E., Laden, F., Lall, R., Larson, T.V., Neas, L., Hopke, P.K. & Thurston, G.D. (2006) PM source apportionment and health effects: 2. An investigation of intermethod variability in associations between source-apportioned fine particle mass and daily mortality in Washington, DC. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 16, 300-310.
- Künzli, N., Jerrett, M., Mack, W.J., Beckerman, B., LaBree, L., Gilliland, F., Thomas, D., Peters, J. & Hodis, H.N. (2005) Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environmental Health Perspectives*, 113, 201-206.
- Kettunen, J., Lanki, T., Tiittanen, P., Aalto, P.P., Koskentalo, T., Kulmala, M., Salomaa, V. & Pekkanen, J. (2007) Associations of fine and ultrafine particulate air pollution with stroke mortality in an area of low air pollution levels. *Stroke*, 38, 918-922.
- Kim, J.J., Smorodinsky, S., Lipsett, M., Singer, B.C., Hodgson, A.T. & Ostro, B. (2004) Traffic-related air pollution near busy roads - The East Bay children's respiratory health study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 170, 520-526.
- Klemm, R.J., Lipfert, F.W., Wyzga, R.E. & Gust, C. (2004) Daily mortality and air pollution in Atlanta: two years of data from ARIES. *Inhalation Toxicology*, 16 Suppl 1, 131-141.
- Klemm, R.J. & Mason, R. (2003) Replication of Reanalysis of Harvard Six-City Mortality Study. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 165-172. Health Effects Institute: Boston MA.
- Klemm, R.J. & Mason, R.M., Jr. (2000) Aerosol Research and Inhalation Epidemiological Study (ARIES): air quality and daily mortality statistical modeling--interim results. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1433-1439.
- Koenig, J.Q., Mar, T.F., Allen, R.W., Jansen, K., Lumley, T., Sullivan, J.H., Trenga, C.A., Larson, T. & Liu, L.J. (2005) Pulmonary effects of indoor- and outdoor-generated particles in children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 113, 499-503.
- Krewski, D., Burnett, R.T., Goldberg, M.S., Hoover, K., Siemiatycki, J., Jerrett, M., Abrahamowicz, M. & White, W.H. (2000) Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality. A special report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project Cambridge, MA: Health Effects Institute.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F.E. & Dockery, D.W. (2006) Reduction in fine particulate air pollution and mortality - Extended follow-up of the Harvard six cities study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 667-672.
- Lin, M., Chen, Y., Burnett, R.T., Villeneuve, P.J. & Krewski, D. (2002) The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time-series analyses. *Environmental Health Perspectives*, 110, 575-581.
- Lipfert, F.W., Baty, J.D., Miller, J.P. & Wyzga, R.E. (2006a) PM_{2.5} constituents and related air quality variables as predictors of survival in a cohort of U. S. military veterans. *Inhalation Toxicology*, 18, 645-657.
- Lipfert, F.W., Morris, S.C. & Wyzga, R.E. (2000a) Daily mortality in the Philadelphia metropolitan area and size-classified particulate matter. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 50, 1501-1513.
- Lipfert, F.W., Perry, H.M., Miller, J.P., Baty, J.D., Wyzga, R.E. & Carmody, S.E. (2000b) The Washington University-EPRI veterans' cohort mortality study: Preliminary results. *Inhalation Toxicology*, 12, 41-73.
- Lipfert, F.W., Wyzga, R.E., Baty, J.D. & Miller, J.P. (2006b) Traffic density as a surrogate measure of environmental exposures in studies of air pollution health effects: Long-term mortality in a cohort of US veterans. *Atmospheric Environment*, 40, 154-169.
- Lipfert, F.W., Wyzga, R.E., Baty, J.D. & Miller, J.P. (2008) Vehicular traffic effects on survival within the Washington University-EPRI veterans cohort: New estimates and sensitivity studies. *Inhalation Toxicology*, 20, 949-960.
- Ma, L., Shima, M., Yoda, Y., Yamamoto, H., Nakai, S., Tamura, K., Nitta, H., Watanabe, H. & Nishimuta, T. (2008) Effects of airborne particulate matter on respiratory morbidity in asthmatic children. *Journal of Epidemiology*, 18, 97-110.
- Mar, T.F., Jansen, K., Shepherd, K., Lumley, T., Larson, T.V. & Koenig, J.Q. (2005) Exhaled nitric oxide in children with asthma and short-term PM_{2.5} exposure in Seattle. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1791-1794.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Larson, T.V., Wilson, W.E. & Koenig, J.Q. (2003) Air Pollution and Cardiovascular Mortality in Phoenix, 1995-1997. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 177-182. Health Effects Institute: Boston MA.

- McDonnell, W.F., Nishino-Ishikawa, N., Petersen, F.F., Chen, L.H. & Abbey, D.E. (2000) Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM10 concentrations in nonsmokers. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 427-436.
- Metzger, K.B., Tolbert, P.E., Klein, M., Peel, J.L., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2004) Ambient air pollution and cardiovascular emergency department visits. *Epidemiology*, 15, 46-56.
- Miller, K.A., Siscovick, D.S., Sheppard, L., Shepherd, K., Sullivan, J.H., Anderson, G.L. & Kaufman, J.D. (2007) Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*, 356, 447-458.
- Moolgavkar, S.H. (2003) Air Pollution and Daily Deaths and Hospital Admissions in Los Angeles and Cook Counties. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 183-198. Health Effects Institute: Boston MA.
- Moolgavkar, S.H., Hazelton, W., Luebeck, G., Levy, D. & Sheppard, L. (2000) AIR POLLUTION, POLLENS, AND ADMISSIONS FOR CHRONIC RESPIRATORY DISEASE IN KING COUNTY, WASHINGTON. *Inhalation Toxicology*, 12, 157-171.
- Morgan, G., Corbett, S. & Wlodarczyk, J. (1998a) Air pollution and hospital admissions in Sydney, Australia, 1990 to 1994. *American Journal of Public Health*, 88, 1761-1766.
- Morgan, G., Corbett, S., Wlodarczyk, J. & Lewis, P. (1998b) Air pollution and daily mortality in Sydney, Australia, 1989 through 1993. *American Journal of Public Health*, 88, 759-764.
- Murakami, Y. & Ono, M. (2006) Myocardial infarction deaths after high level exposure to particulate matter. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 60, 262-266.
- Naess, O., Nafstad, P., Aamodt, G., Claussen, B. & Rosland, P. (2007) Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *American Journal of Epidemiology*, 165, 435-443.
- Nishi, N. (2008) Baseline cardiovascular risk factors and stroke mortality by municipality population size in a 19-year follow-up study-NIPPON DATA80. *Journal of Epidemiology*, 18, 135-143.
- Nishi, N., Sugiyama, H., Kasagi, F., Kodama, K., Hayakawa, T., Ueda, K., Okayama, A. & Ueshima, H. (2007) Urban-rural difference in stroke mortality from a 19-year cohort study of the Japanese general population: NIPPON DATA80. *Social Science and Medicine*, 65, 822-832.
- Norris, G., YoungPong, S.N., Koenig, J.Q., Larson, T.V., Sheppard, L. & Stout, J.W. (1999) An association between fine particles and asthma emergency department visits for children in Seattle. *Environmental Health Perspectives*, 107, 489-493.
- Oftedal, B., Brunekreef, B., Nystad, W., Madsen, C., Walker, S.E. & Nafstad, P. (2008) Residential outdoor air pollution and lung function in schoolchildren. *Epidemiology*, 19, 129-137.
- Omori, T., Fujimoto, G., Yoshimura, I., Nitta, H. & Ono, M. (2003) Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *Journal of Epidemiology*, 13, 314-322.
- Ostro, B. (1995) Fine particulate air pollution and mortality in two Southern California counties. *Environmental Research*, 70, 98-104.
- Ostro, B., Broadwin, R., Green, S., Feng, W.Y. & Lipsett, M. (2006) Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE. *Environmental Health Perspectives*, 114, 29-33.
- Ostro, B., Feng, W.Y., Broadwin, R., Green, S. & Lipsett, M. (2007) The effects of components of fine particulate air pollution on mortality in California: results from CALFINE. *Environmental Health Perspectives*, 115, 13-19.
- Ostro, B.D., Broadwin, R. & Lipsett, M.J. (2003) Coarse Particles and Daily Mortality in Coachella Valley, California. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 199-204. Health Effects Institute: Boston MA.
- Peel, J.L., Tolbert, P.E., Klein, M., Metzger, K.B., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2005) Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology*, 16, 164-174.
- Peng, R.D., Chang, H.H., Bell, M.L., McDermott, A., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Dominici, F. (2008) Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients. *JAMA*, 299, 2172-2179.
- Peters, A., Skorkovsky, J., Kotěšovec, F., Brynda, J., Spix, C., Wichmann, H.E. & Heinrich, J. (2000) Associations between mortality and air pollution in central Europe. *Environmental Health Perspectives*, 108, 283-287.
- Peters, J.M., Avol, E., Navidi, W., London, S.J., Gauderman, W.J., Lurmann, F., Linn, W.S., Margolis, H., Rappaport, E., Gong, H. & Thomas, D.C. (1999) A study of twelve Southern California

- communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 760-767.
- Pope, C.A., 3rd. (1996) Particulate pollution and health: A review of the Utah Valley experience. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 6, 23-34.
- Pope, C.A., 3rd., Burnett, R., Thurston, G., Thun, M., Calle, E., Krewski, D. & Godleski, J. (2004) Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation*, 109, 71-77.
- 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.
- Schreuder, A.B., Larson, T.V., Sheppard, L. & Claiborn, C.S. (2006) Ambient woodsmoke and associated respiratory emergency department visits in Spokane, Washington. *International Journal of Occupational and Environmental Health*, 12, 147-153.
- Schwartz, J. (2003) Daily Deaths Associated with Air Pollution in Six US Cities and Short-Term Mortality Displacement in Boston. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 219-226. Health Effects Institute: Boston MA.
- Schwartz, J., Dockery, D.W. & Neas, L.M. (1996) Is daily mortality associated specifically with fine particles? *Journal of the Air and Waste Management Association*, 46, 927-939.
- Sekine, K., Shima, M., Nitta, Y. & Adachi, M. (2004) Long term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo, Japan. *Occupational and Environmental Medicine*, 61, 350-357.
- Sheppard, L. (2003) Ambient Air Pollution and Nonelderly Asthma Hospital Admissions in Seattle, Washington, 1987-1994. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 227-230. Health Effects Institute: Boston MA.
- Shima, M., Nitta, Y., Ando, M. & Adachi, M. (2002) Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Archives of Environmental Health*, 57, 529-535.
- Simpson, R., Williams, G., Petroschevsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A. & Neville, G. (2005a) The short-term effects of air pollution on hospital admissions in four Australian cities. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 29, 213-221.
- Simpson, R., Williams, G., Petroschevsky, A., Best, T., Morgan, G., Denison, L., Hinwood, A., Neville, G. & Neller, A. (2005b) The short-term effects of air pollution on daily mortality in four Australian cities. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 29, 205-212.
- Slaughter, J.C., Kim, E., Sheppard, L., Sullivan, J.H., Larson, T.V. & Claiborn, C. (2005) Association between particulate matter and emergency room visits, hospital admissions and mortality in Spokane, Washington. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 15, 153-159.
- Stieb, D.M., Beveridge, R.C., Brook, J.R., Smith-Doiron, M., Burnett, R.T., Dales, R.E., Beaulieu, S., Judek, S. & Mamedov, A. (2000) Air pollution, aeroallergens and cardiorespiratory emergency department visits in Saint John, Canada. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 461-477.
- Sunyer, J., Jarvis, D., Gotschi, T., Garcia-Esteban, R., Jacquemin, B., Aguilera, I., Ackerman, U., de Marco, R., Forsberg, B., Gislason, T., Heinrich, J., Norback, D., Villani, S. & Kunzli, N. (2006) Chronic bronchitis and urban air pollution in an international study. *Occupational and Environmental Medicine*, 63, 836-843.
- Tolbert, P.E., Klein, M., Metzger, K.B., Peel, J., Flanders, W.D., Todd, K., Mulholland, J.A., Ryan, P.B. & Frumkin, H. (2000) Interim results of the study of particulates and health in Atlanta (SOPHIA). *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 446-460.
- Tsai, F.C., Apte, M.G. & Daisey, J.M. (2000) An exploratory analysis of the relationship between mortality and the chemical composition of airborne particulate matter. *Inhalation Toxicology*, 12, 121 - 135.
- U.S. Department of Health Education and Welfare. (1964) *Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service.* PHS Publication No. 1103

- Ueda, K., Nitta, H. & Ono, M. (2009) Effects of Fine Particulate Matter on Daily Mortality for Specific Heart Diseases in Japan. *Circ J*, 73, 1248-1254.
- Venners, S.A., Wang, B., Xu, Z., Schlatter, Y., Wang, L. & Xu, X. (2003) Particulate matter, sulfur dioxide, and daily mortality in Chongqing, China. *Environmental Health Perspectives*, 111, 562-567.
- Villeneuve, P.J., Burnett, R.T., Shi, Y., Krewski, D., Goldberg, M.S., Hertzman, C., Chen, Y. & Brook, J. (2003) A time-series study of air pollution, socioeconomic status, and mortality in Vancouver, Canada. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 13, 427-435.
- Wilson, W.E., Mar, T.F. & Koenig, J.Q. (2007) Influence of exposure error and effect modification by socioeconomic status on the association of acute cardiovascular mortality with particulate matter in Phoenix. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17 Suppl 2, S11-19.
- Woodruff, T.J., Darrow, L.A. & Parker, J.D. (2008) Air pollution and postneonatal infant mortality in the United States, 1999-2002. *Environmental Health Perspectives*, 116, 110-115.
- Yamazaki, S., Nitta, H., Ono, M., Green, J. & Fukuhara, S. (2007) Intracerebral haemorrhage associated with hourly concentration of ambient particulate matter: case-crossover analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 64, 17-24.
- Yamazaki, S., Shima, M., Ando, M. & Nitta, H. (2009) Modifying effect of age on the association between ambient ozone and nighttime primary care visits due to asthma attack. *Journal of Epidemiology*, 19, 143-151.
- Zeger, S.L., Dominici, F., McDermott, A. & Samet, J.M. (2008) Mortality in the Medicare Population and Chronic Exposure to Fine Particulate Air Pollution in Urban Centers (2000-2005). *Environmental Health Perspectives*, 116, 1614-1619.
- 環境省. (2007) 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.
- 環境省. (2008) 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書.
- 環境庁大気保全局. (1991) 大気汚染健康影響継続観察調査報告書 (昭和 61~平成 2 年度) .
- 環境庁大気保全局. (1997) 窒素酸化物等健康影響継続観察調査報告書 (平成 4~7 年度) .
- 上島弘嗣. (2008) NIPPON DATA からみた循環器疾患のエビデンス. 日本医事新報社: 東京. 313 p.
- 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.

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ささない最大の量(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いだし、微小粒子状物質の環境基準の設定に当たっての指針値の目安となる出発点にするとともに、併せて、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態等も含めて脆弱性(vulnerability)という概念でとらえられる集団が存在すると考えられる。公衆衛生の観点からは、大気汚染物質の影響に対してより敏感であり、また、より大きな健康リスクを生じうると考えられる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、①濃度－反応関係の傾き(リスク比の大きさ)と濃度範囲に関する情報を持つ疫学知見についてはサマリー図として示し、②濃度－反応関係の形状を推測できる情報が示されている疫学知見について、その濃度－反応関係の形状に関する図を示して、それぞれの知見の内容を示した。

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癌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。

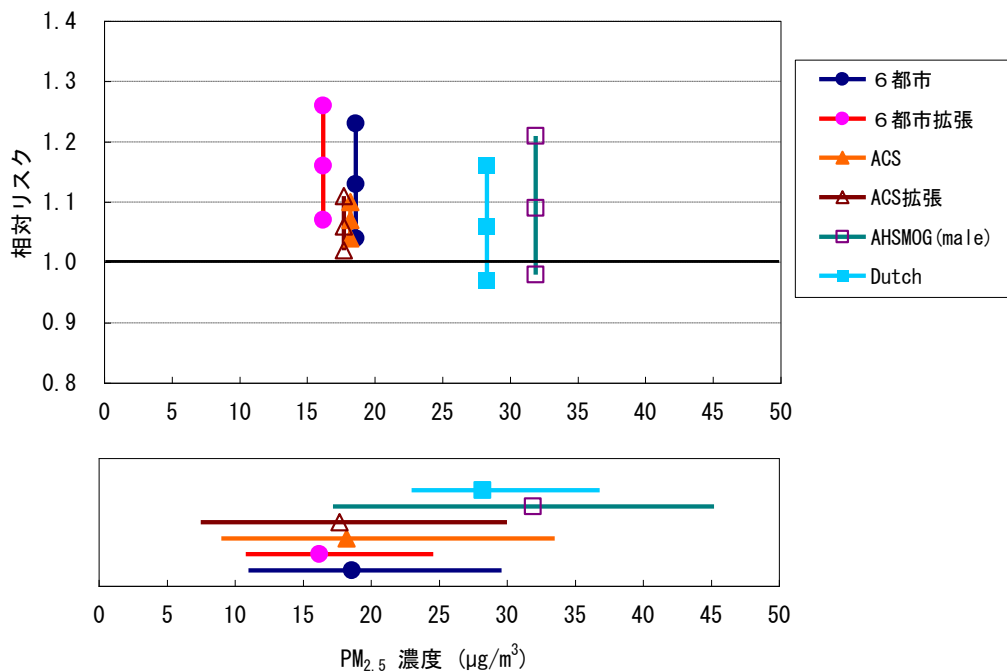


図 4.3.1.1. 全死亡に関する疫学知見のまとめ (上図：研究対象地域の PM_{2.5}濃度範囲の中央値 (若しくは平均値) に対するリスク比 (PM_{2.5}濃度 10 μg/m³ 当たり) とその 95 % 信頼区間、下図：研究対象地域の PM_{2.5}濃度範囲とその中央値 (若しくは平均値))

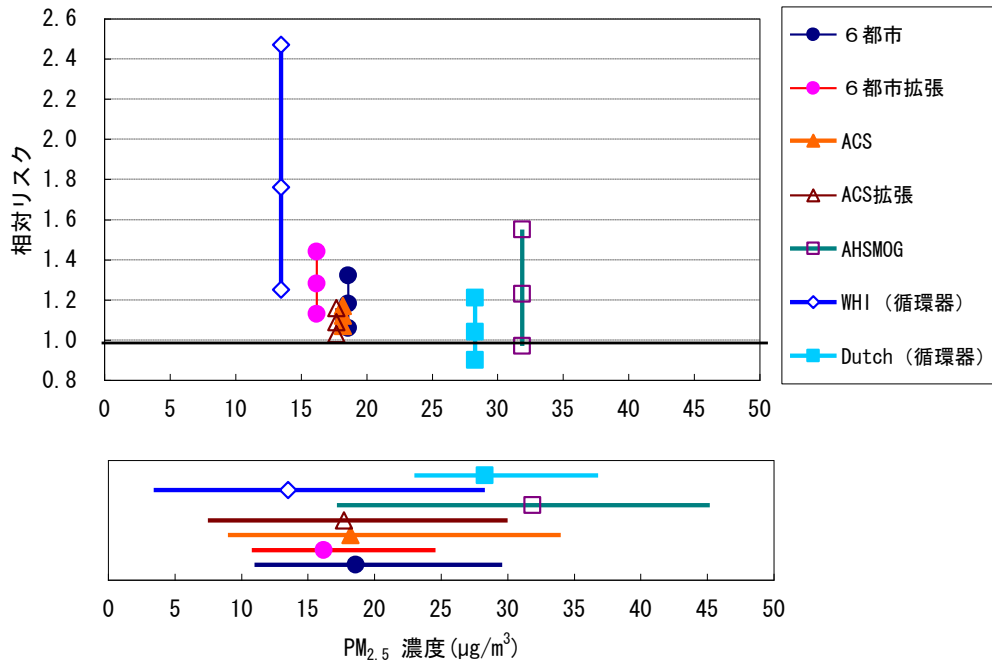


図 4.3.1.2. 心肺疾患死亡に関する疫学知見のまとめ(上図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲の中央値(若しくは平均値)に対するリスク比(PM_{2.5}濃度 10 μg/m³当たり)とその 95 %信頼区間、下図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲とその中央値(若しくは平均値))

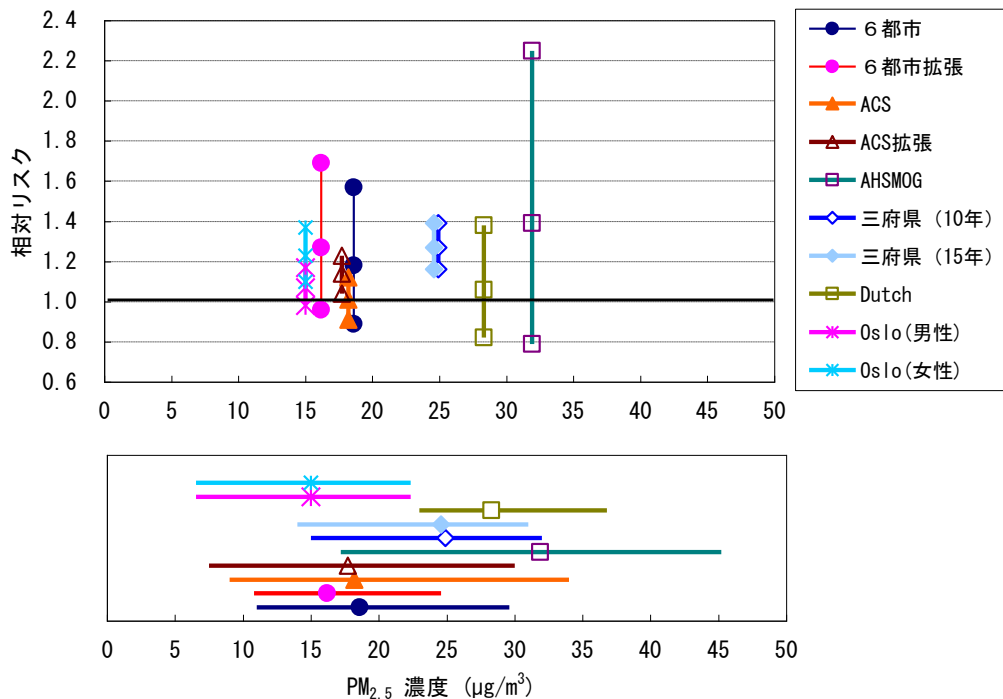


図 4.3.1.3. 肺がん死亡に関する疫学知見のまとめ (上図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲の中央値(若しくは平均値)に対するリスク比(PM_{2.5}濃度 10 μg/m³当たり)とその 95 %信頼区間、下図：研究対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲とその中央値(若しくは平均値))

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.*, 1989)。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。

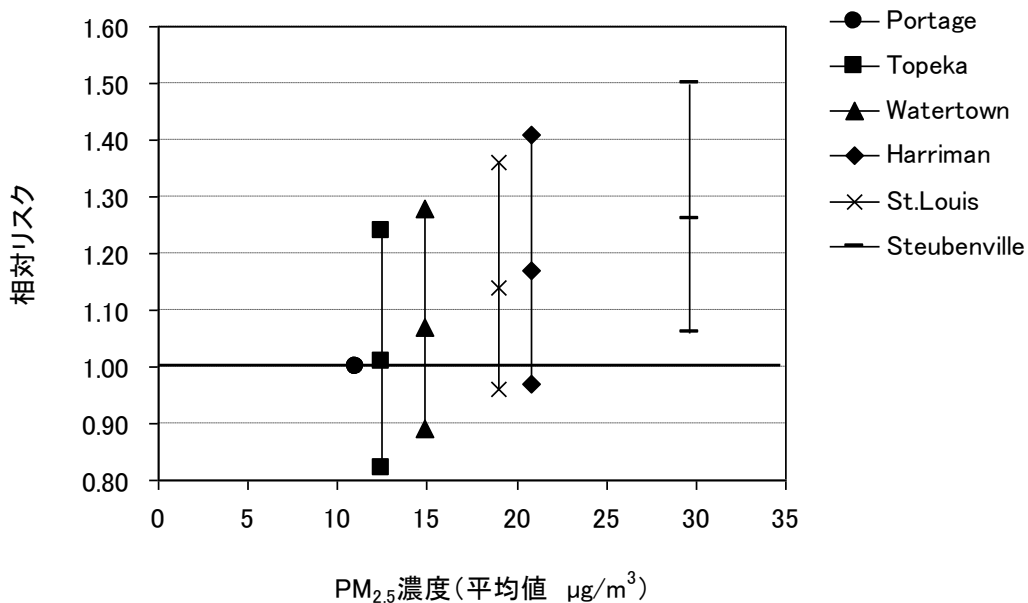


図 4.3.1.4. 都市ごとの平均濃度と死亡率比及び 95 %信頼区間の散布図 — オリジナル研究 (追跡期間 1974~1991 年)

(Dockery *et al.*, 1993に基づき作成)

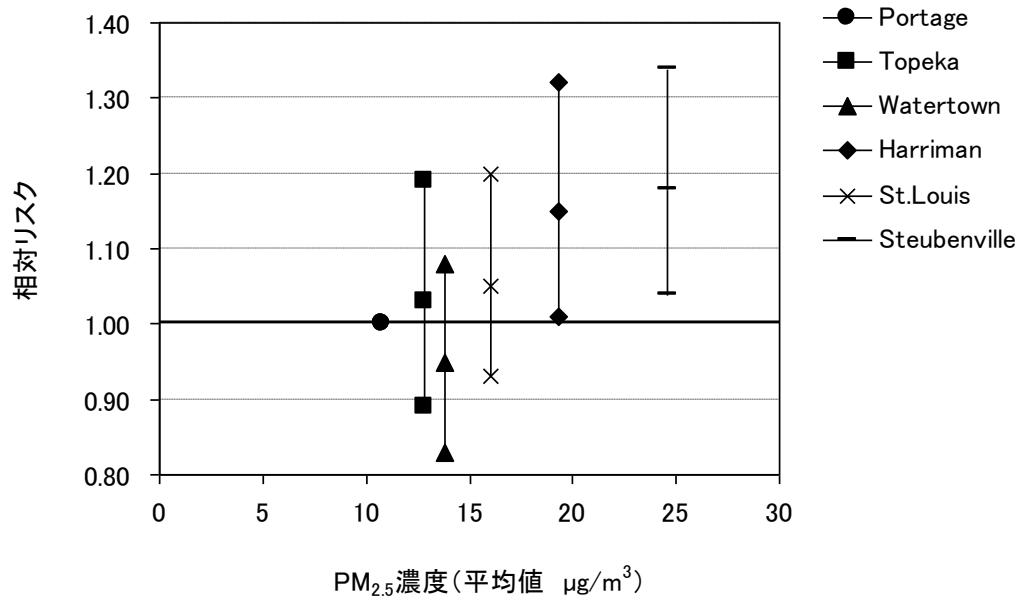


図 4.3.1.5. 都市ごとの平均濃度と死亡率比及び 95 %信頼区間の散布図 — 拡張研究 (追跡期間 1974~1998 年)

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

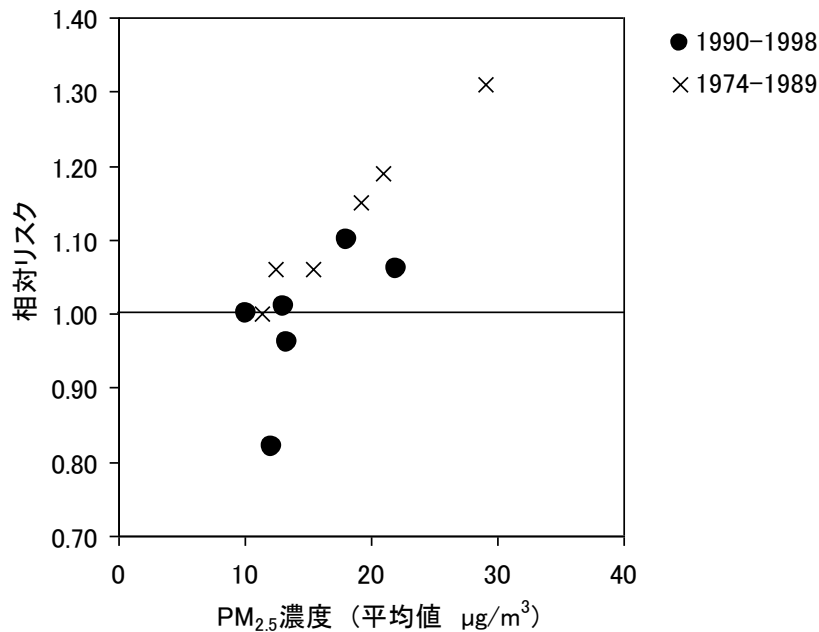


図 4.3.1.6. 都市ごとの平均濃度と死亡率比の散布図 — 第 1 期 (1974~1989 年)、第 2 期 (1990~1998 年) 別

(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.)。

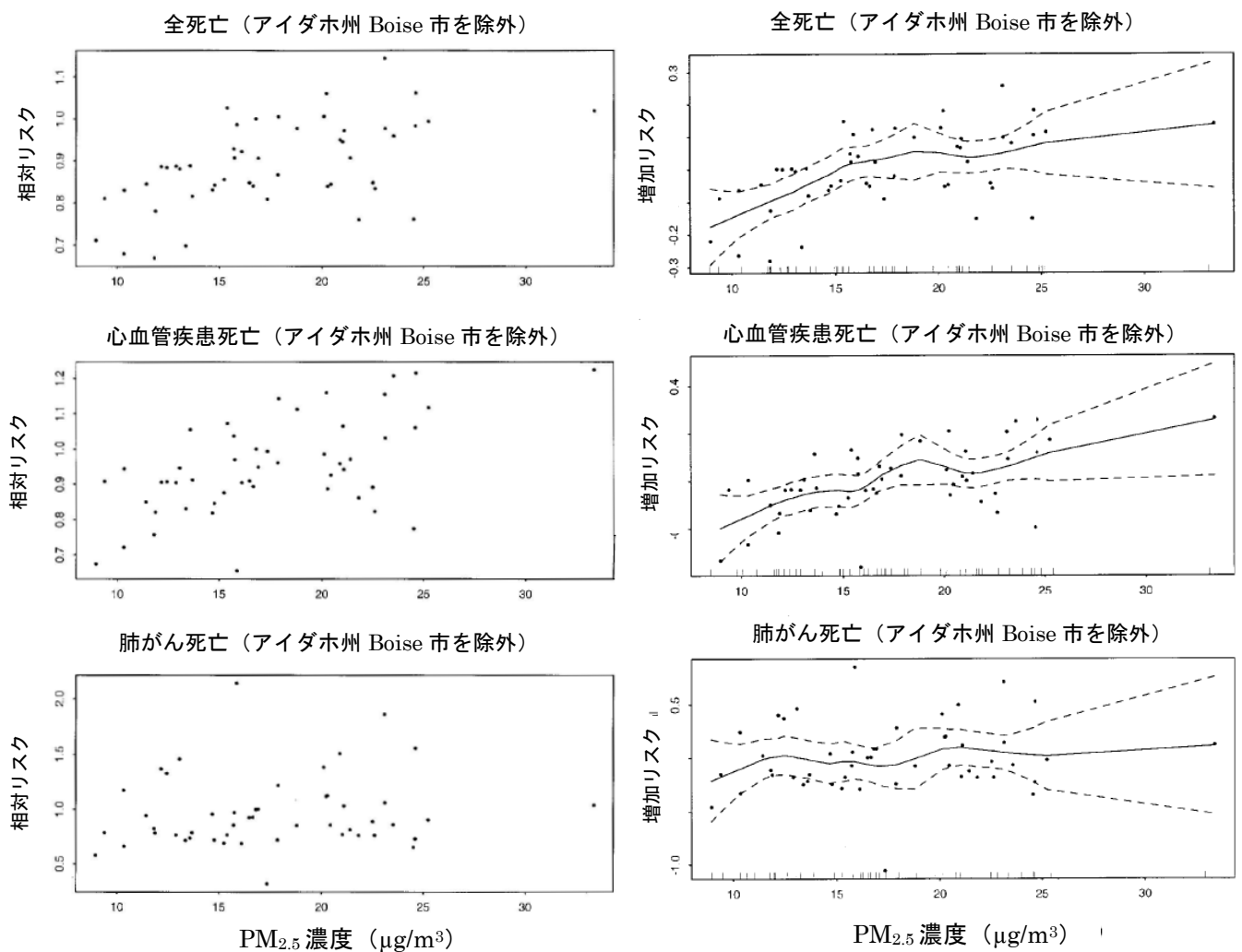


図 4.3.1.7. 全死亡・心肺疾患死亡・肺がん死亡の相対リスクとPM_{2.5}濃度の散布図及び平滑化された濃度-反応関係(平均線と95%信頼区間を示す。)

(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。

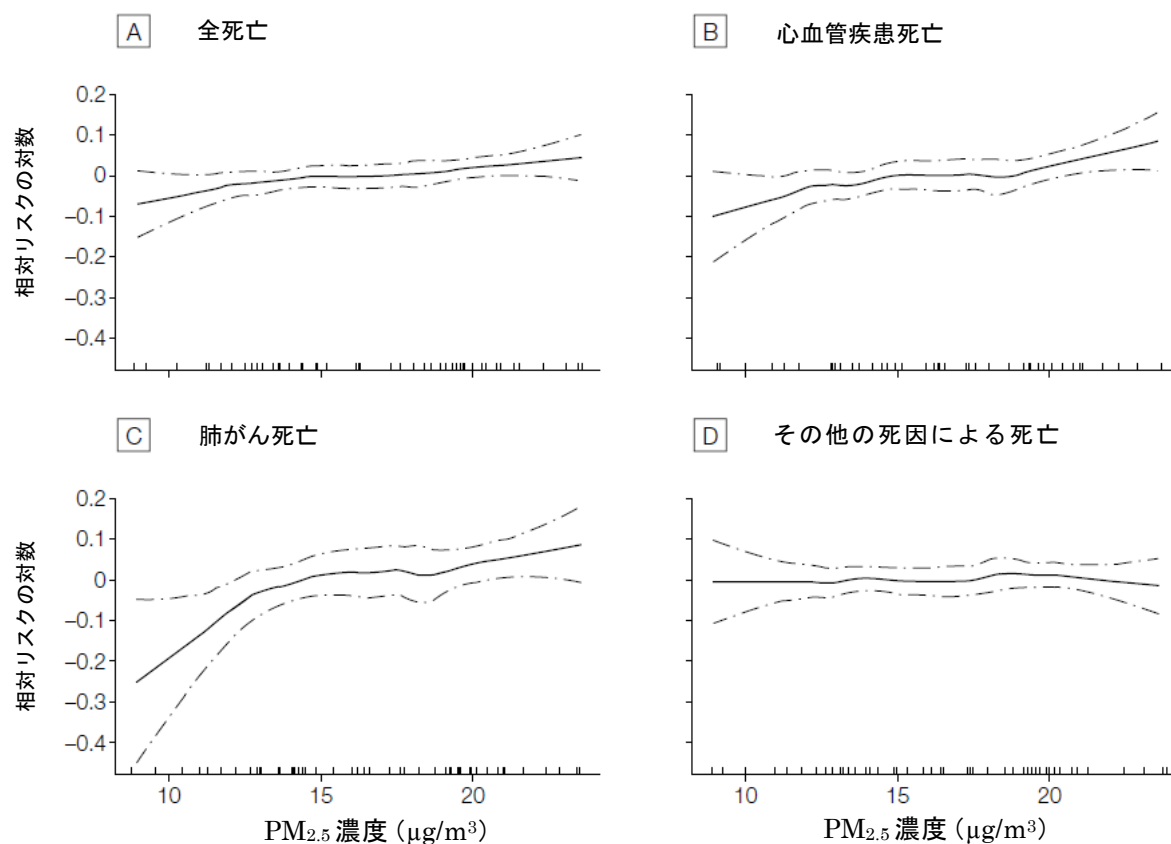


図 4.3.1.8. $PM_{2.5}$ 濃度に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクの対数を示す平滑化された濃度－反応関数（平均線と 95 %信頼区間を示す。）

(Pope *et al.*, 2002に基づく)

ACS 拡張研究では、 $12\sim 13 \mu g/m^3$ 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 $11 \mu g/m^3$ のレベルを参照水準として、ハザード比と $PM_{2.5}$ 濃度の関係を示している(図 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 $15 \mu g/m^3$ 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。

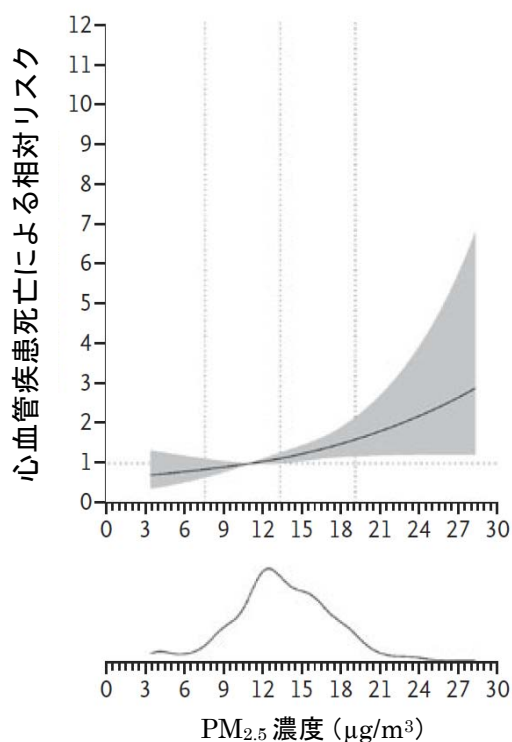


図 4.3.1.9. PM_{2.5} 濃度と心血管疾患死亡との関係
(Miller *et al.*, 2007 に基づく)

(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。

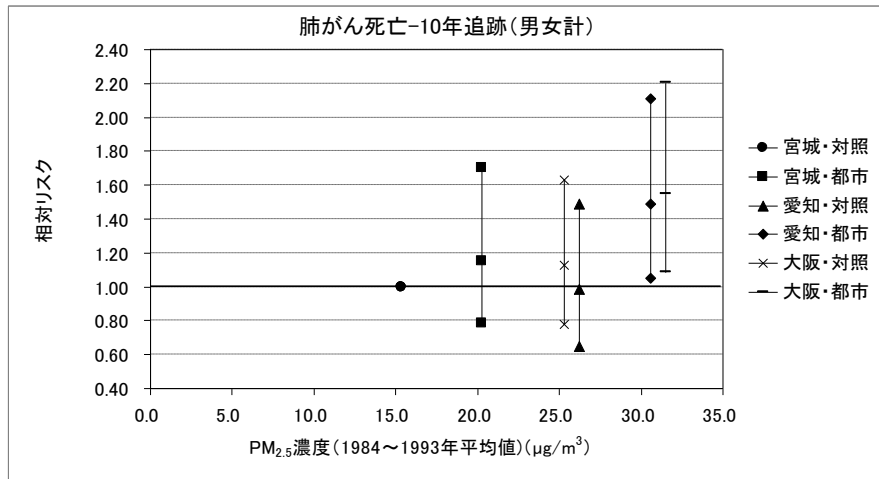


図 4.3.1.10. 地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図 (10年追跡、男女計)
 (大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会, 2009に基づき作成)

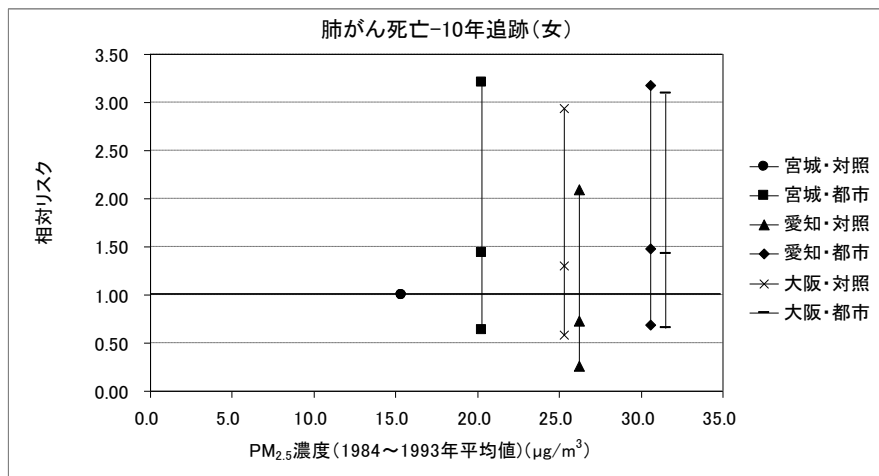
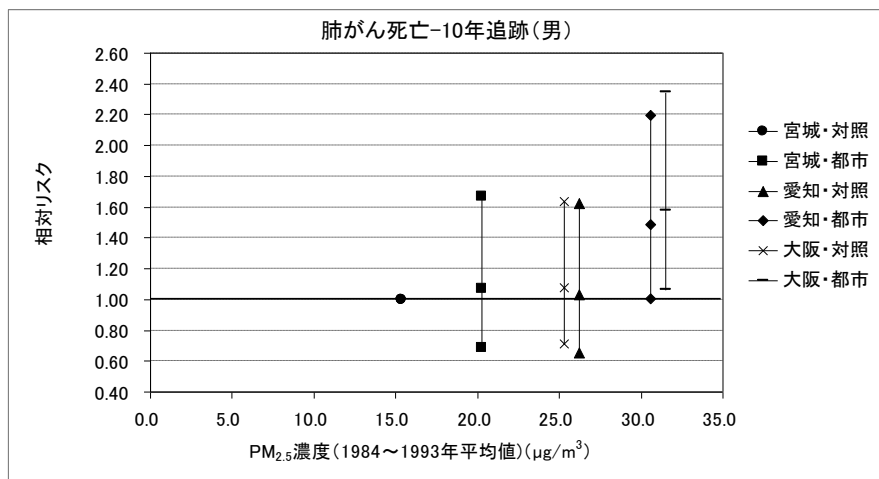


図 4.3.1.11. 地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図 (10年追跡、男女別)
 (大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会, 2009に基づき作成)

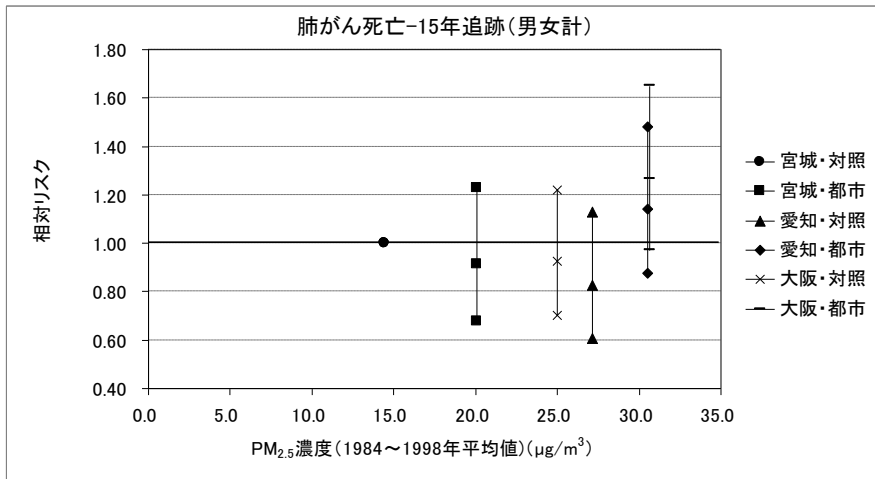


図 4.3.1.12. 地区ごとの平均濃度とハザード比の散布図（15年追跡、男女計）
 （大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会，2009に基づき作成）

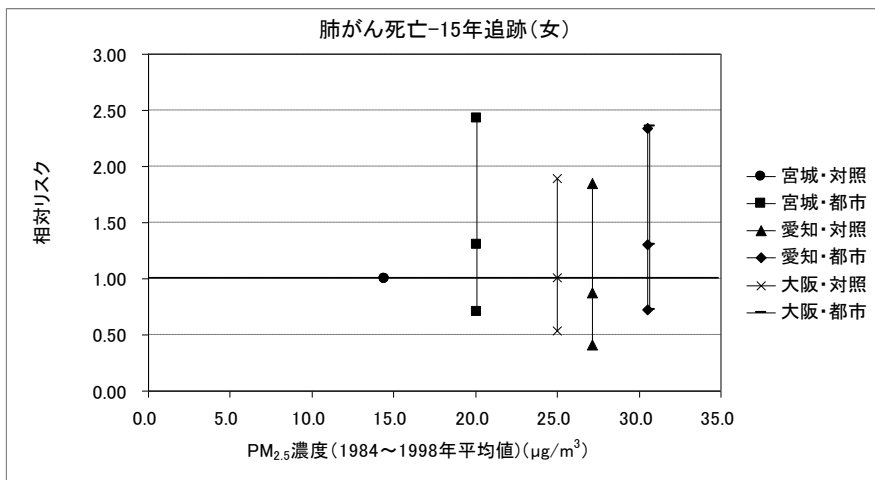
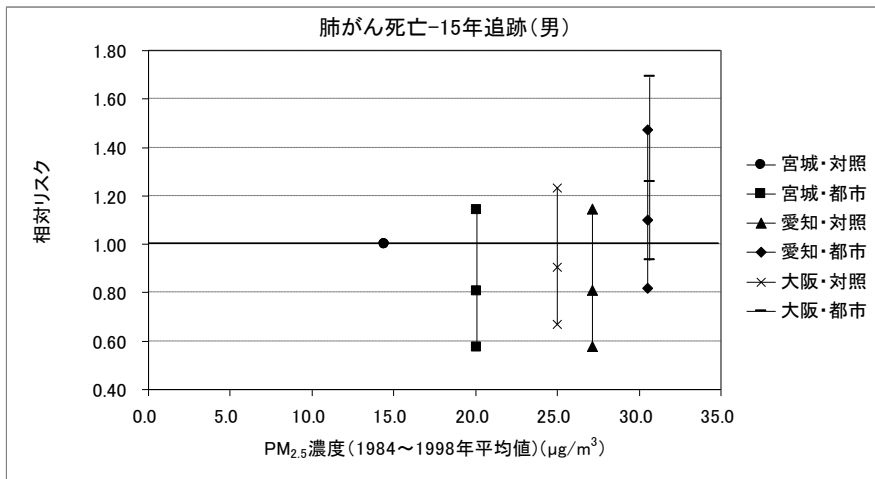


図4.3.1.13. 地区ごとの平均濃度と死亡率比の散布図（15年追跡、男女別）
 （大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露影響調査検討会，2009に基づき作成）

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)。

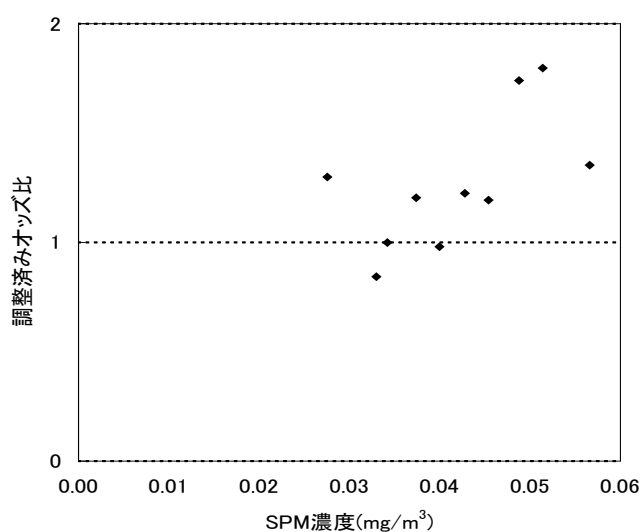


図 4.3.2.1.ぜん息様症状調整済みオッズ比と SPM 濃度
(環境庁大気保全局, 1997に基づく)

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.)。

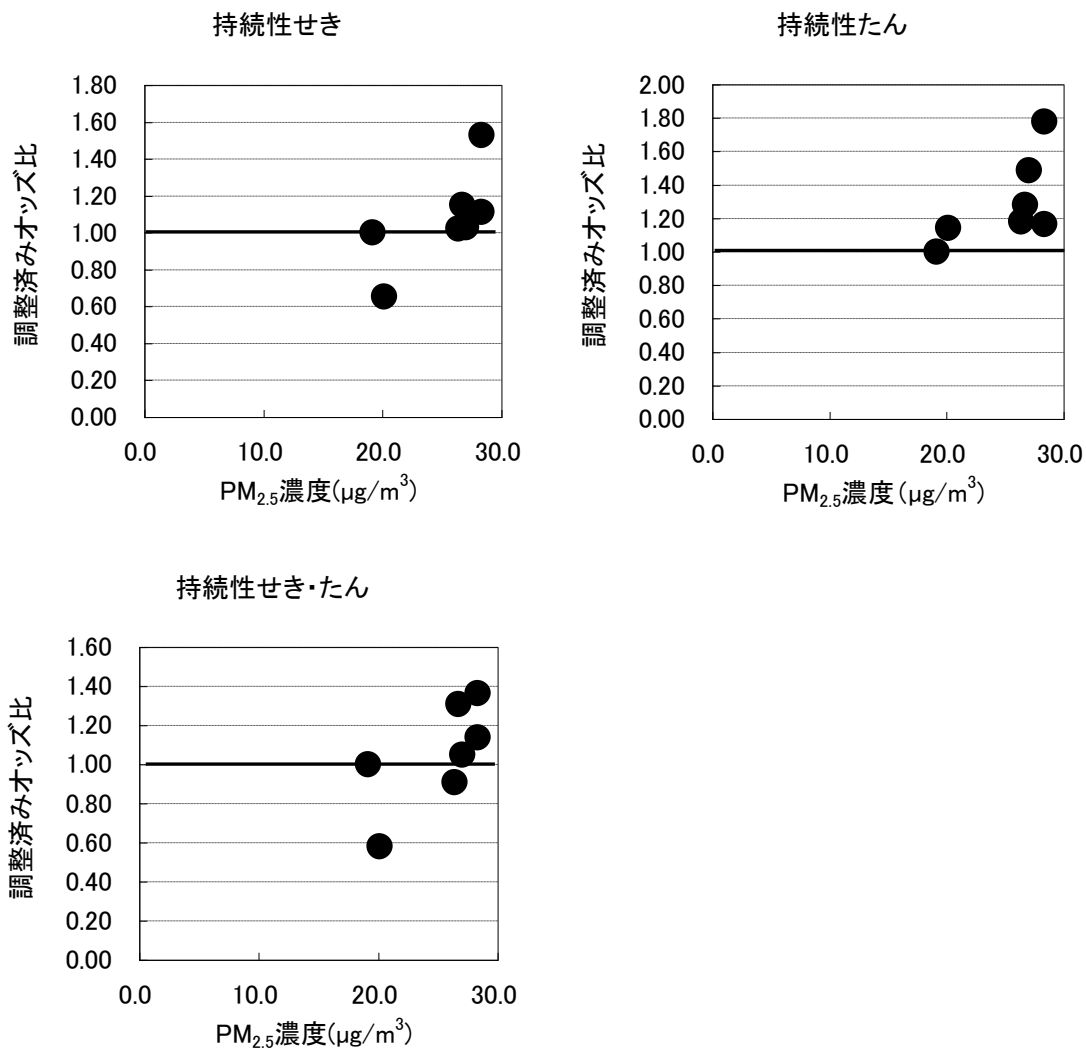


図 4.3.2.2. 成人の持続性せき、持続性たん及び持続性せきたん症状の調整済みオッズ比と PM_{2.5} 濃度

(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。

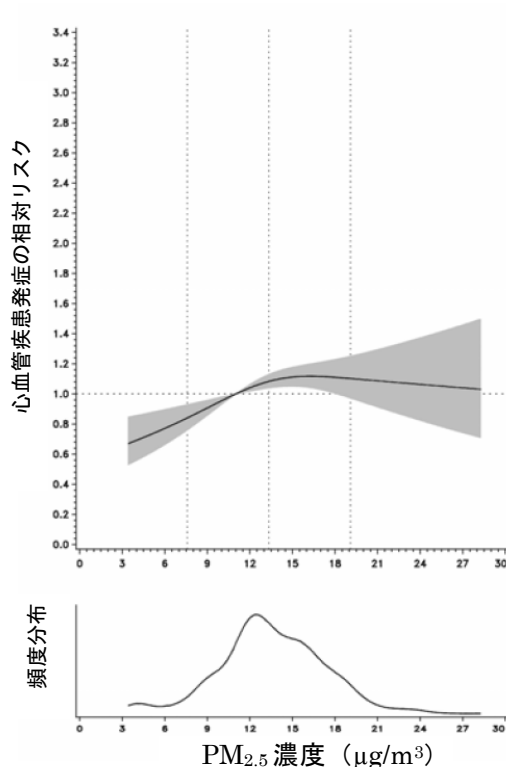


図 4.3.2.3. PM_{2.5} 濃度と心血管疾患発症との関係
(Miller *et al.*, 2007 Supplementary Appendixに基づく)

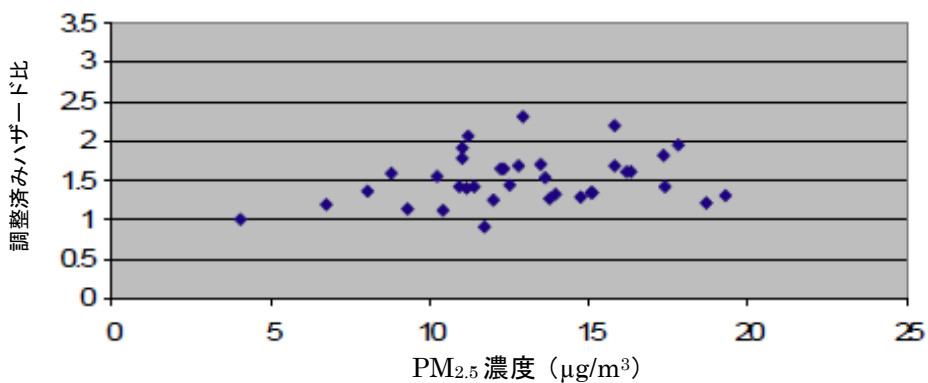


図 4.3.2.4. 対象地域ごとの PM_{2.5} 濃度とハザード比との散布図
(Miller *et al.*, 2007 Supplementary Appendixに基づく)

(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。

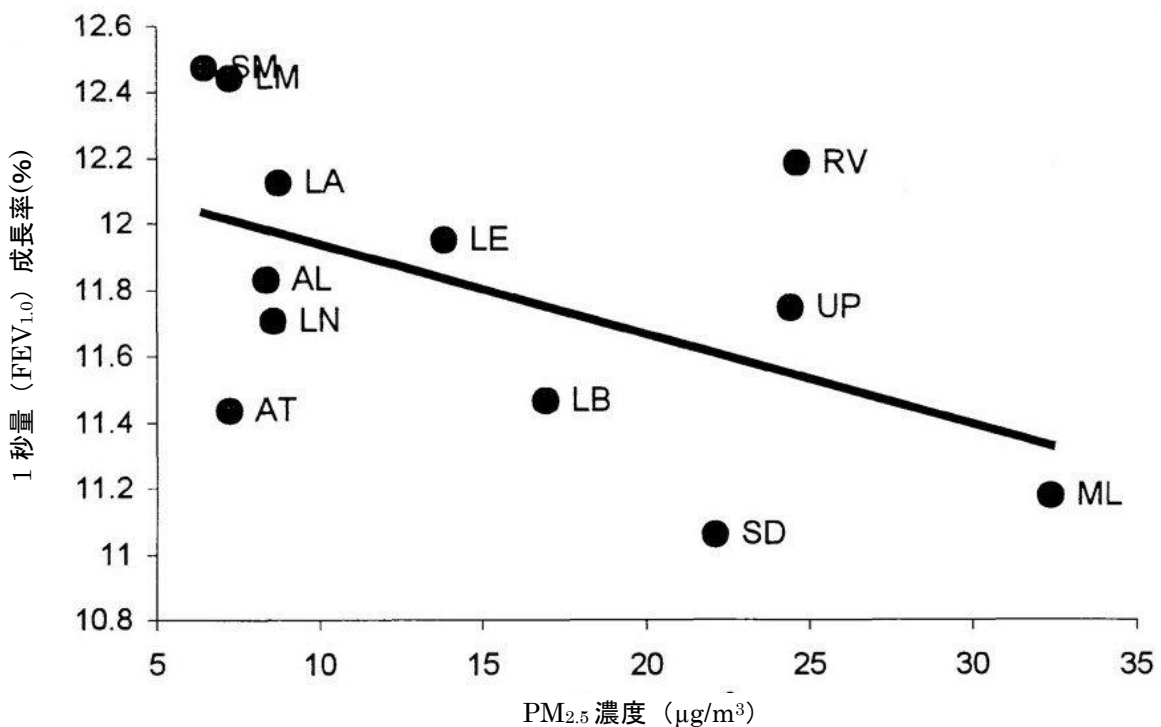


図4.3.2.5. 地区別平均濃度と1秒量(FEV_{1.0})成長率の散布図(1993年コホート・4年追跡)

(Gauderman *et al.*, 2000に基づく)

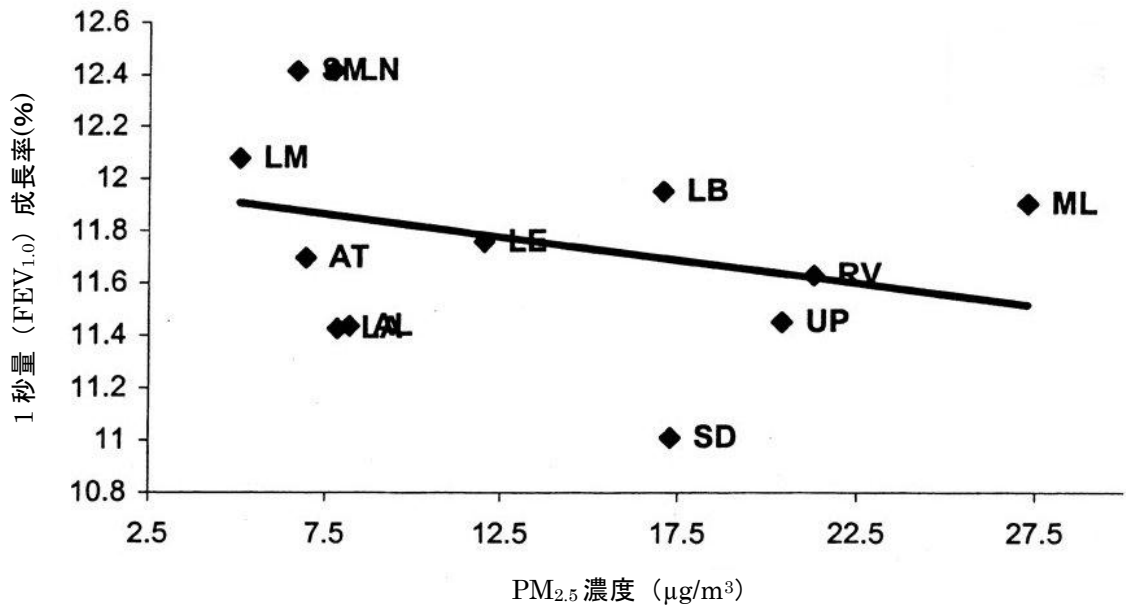


図 4.3.2.6. 地区別平均濃度と1秒量(FEV_{1.0})成長率の散布図 (1996年コホート・4年追跡)

(Gauderman *et al.*, 2002に基づく)

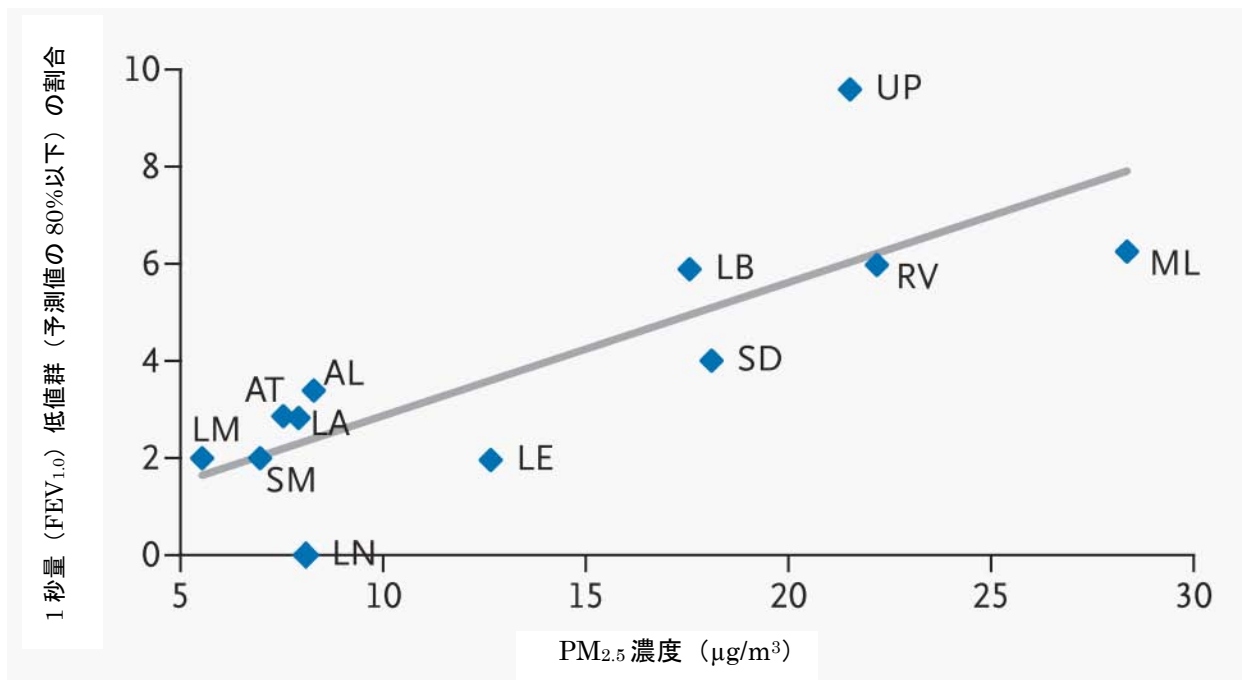


図 4.3.2.7. 地区別平均濃度と1秒量(FEV_{1.0})低値群 (予測値の80%以下) 割合の散布図 (1993年コホート・8年追跡)

(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.)。

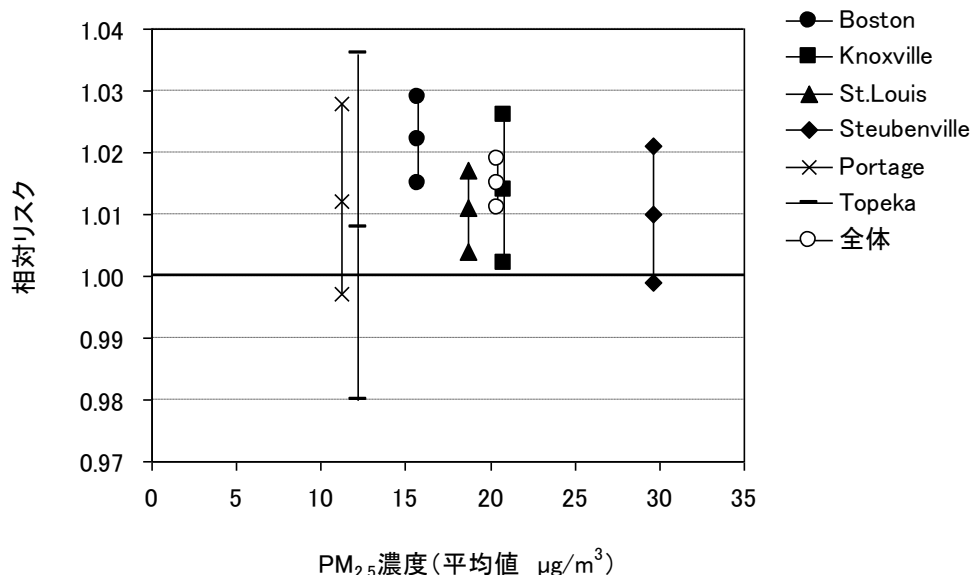


図 4.4.1.1. 都市別 PM_{2.5}平均濃度と日死亡リスク推定値及びその 95 %信頼区間
 全体の PM_{2.5}濃度は都市別平均濃度の最小値と最大値の中央値
 (Schwartz *et al.*, 1996に基づく)

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つたが、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つた。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つた。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つ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 であつた。また、各地域の 98 パーセンタイル値は 31.4～55.1 μg/m³ であつた。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。

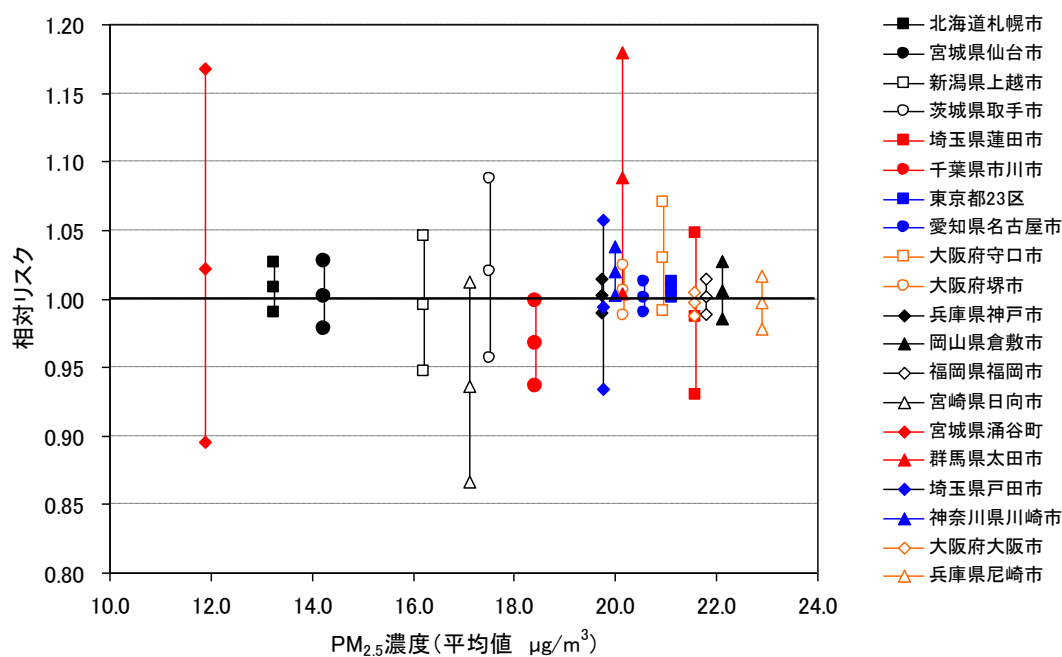


図 4.4.1.2. 都市別 PM_{2.5} 長期平均濃度と全死亡リスク推定値及びその 95 %信頼区間 - 全死亡 (ラグ 1 日)

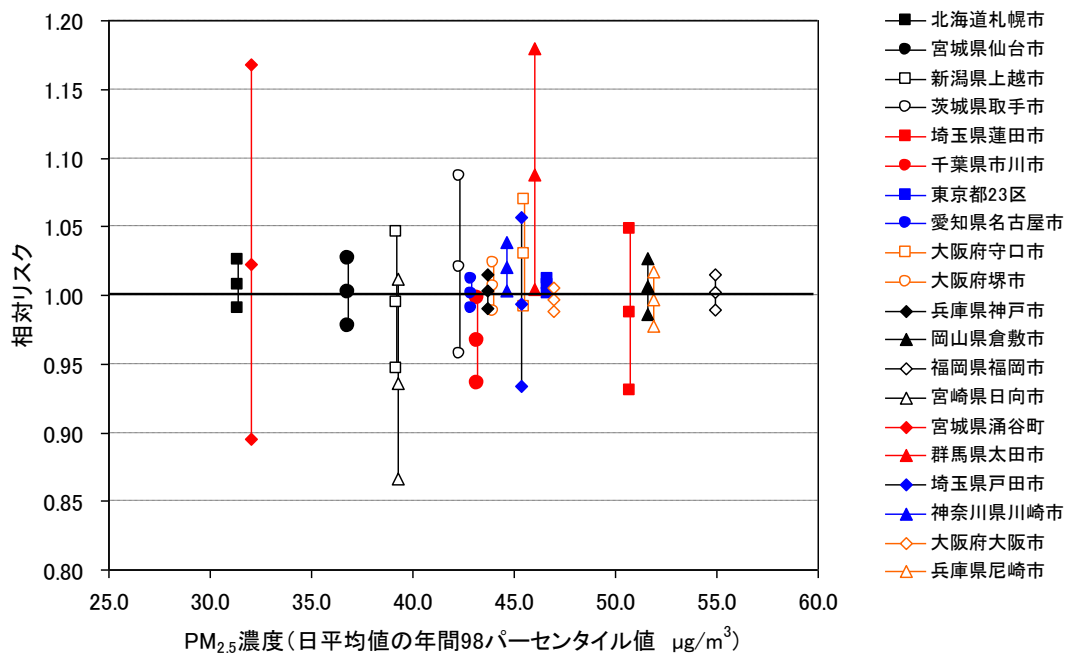


図 4.4.1.3. 都市別 PM_{2.5} 濃度の 98 パーセンタイル値と全死亡リスク推定値及びその 95 %信頼区間－全死亡（ラグ 1 日）

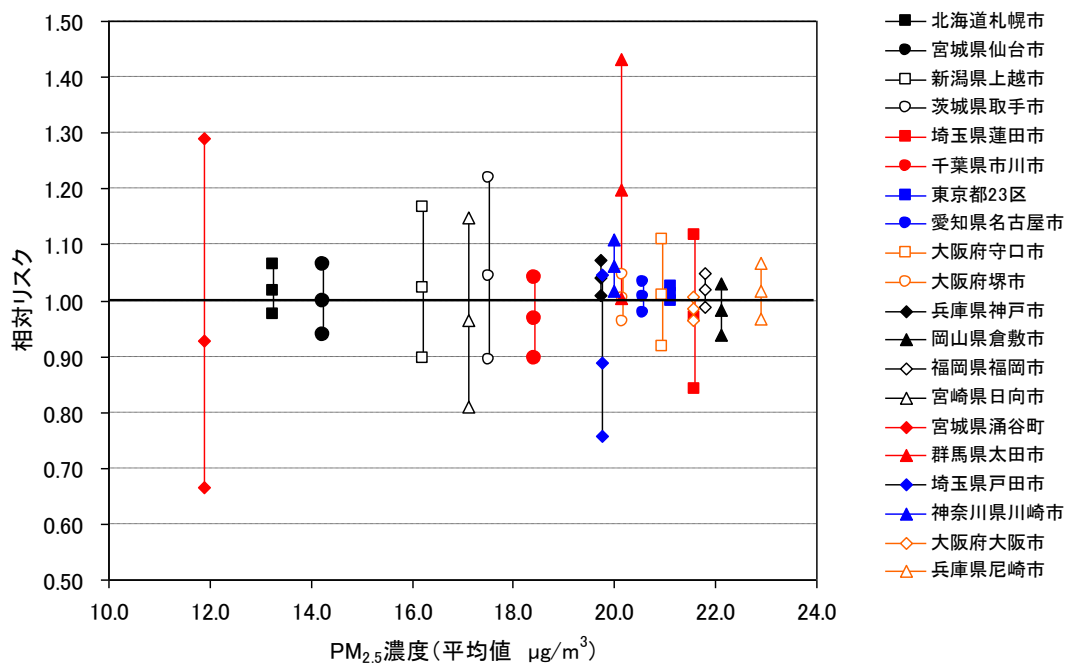


図 4.4.1.4. 都市別 PM_{2.5} 長期平均濃度と呼吸器疾患死亡リスク推定値及びその 95 % 信頼区間－呼吸器疾患死亡（ラグ 1 日）

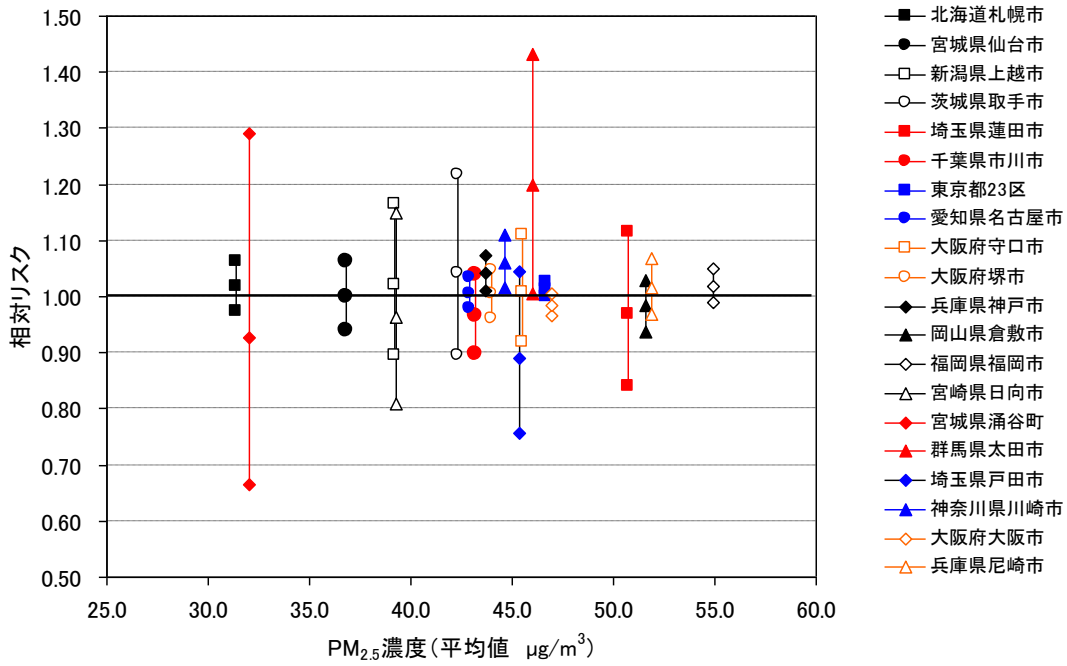


図 4.4.1.5. 都市別 PM_{2.5} 濃度の 98 パーセンタイル値と呼吸器疾患死亡リスク推定値及びその 95 %信頼区間—呼吸器疾患死亡（ラグ 1 日）

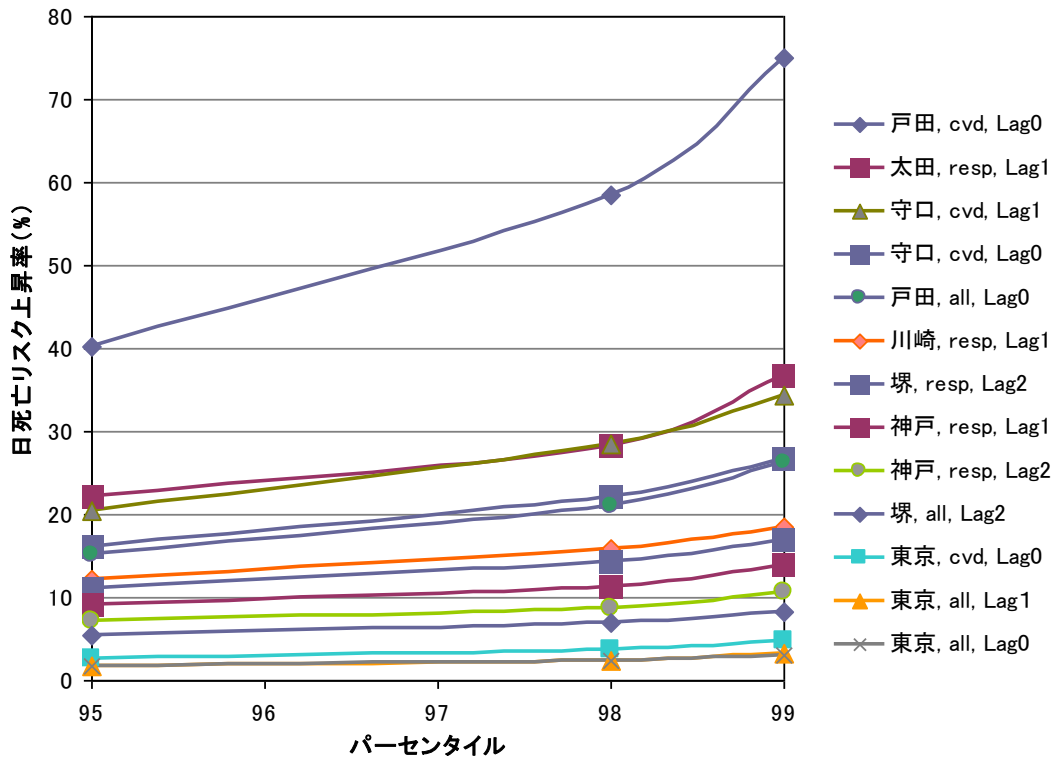


図 4.4.1.6. 日本の 20 地域における日死亡に関する解析で統計学的に有意な関連性が示された地域における高濃度領域のリスクの変化 (all:全死亡、cvd:循環器疾患死亡、resp:呼吸器疾患死亡)

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ことが報告されている(Bell *et al.*, 2008; Peng *et al.*, 2008)。

また、フランスの6都市での心肺疾患による入院との関連性が報告されている(Host *et al.*, 2008)。各都市のPM_{2.5}平均濃度は13.8～18.8 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)等がある。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であった。一般の小学生を対象とした調査(2小学校)の約一ヶ月間のPM_{2.5}平均濃度は23.1 µg/m³、23.2 µg/m³であった。同じ医療機関を対象としたMa *et al.*(2008)の研究によると、病院に近接する測定局におけるPM_{2.5}の24時間平均濃度の四分位についての解析では、長期入院治療中ぜん息患児の夜間のぜん息発症リスク比は、最低濃度区分(13.9 µg/m³未満)に対して13.9～18.1 µg/m³では1.010(95%信頼区間:0.957, 1.067)、18.2～23.5 µg/m³では1.062(95%信頼区間:1.017, 1.109)、23.6 µg/m³以上では1.094(95%信頼区間:1.032, 1.160)であり、濃度依存的に増加し、24時間平均濃度が18.2 µg/m³を超えると有意に増大することが示された。

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、 $39 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。単一都市研究で有意なリスク上昇を示している研究での 98 パーセンタイル値は $28 \sim 59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲であったが、この範囲内でも有意でない知見もみられていた。

表 4.4.3.1. 短期曝露による死亡に関する複数都市研究における $\text{PM}_{2.5}$ 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)
4 Australian cities	1996-1999	Simpson <i>et al.</i> , 2005	9.3	—	T: 1.01(0.99, 1.03)
25U.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)
9California 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)
27U.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)
100U.S. cities	1999-2000	Dominici <i>et al.</i> , 2007	—	—	T: 1.00(1.00, 1.01) CP: 1.00(<1.00, 1.01)
9California 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ふ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。

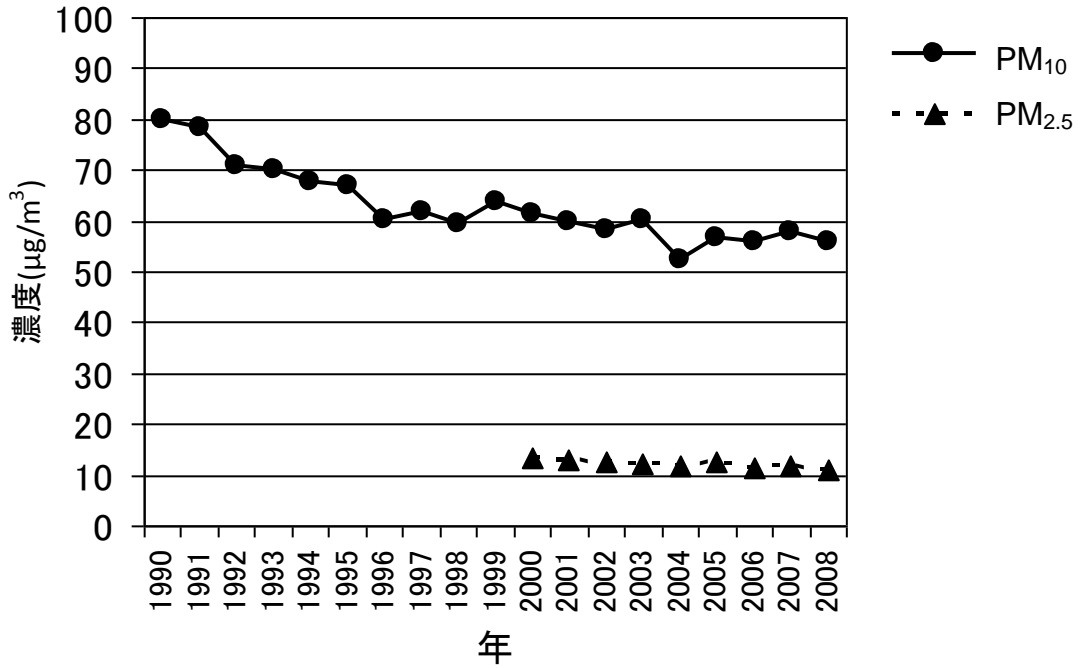


図 4.5.2.1. 米国の PM₁₀ と PM_{2.5} 濃度の経年変化（全米測定局の平均値）

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

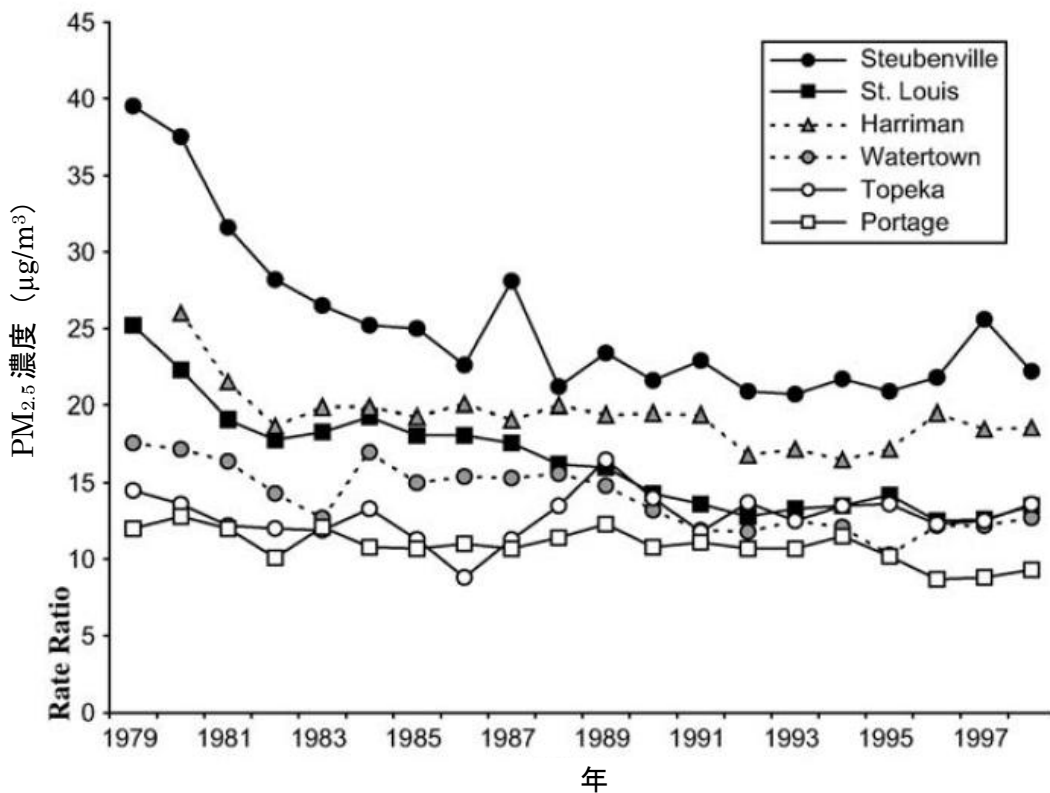


図 4.5.2.2. 米国 6 都市研究対象地域の PM_{2.5} 濃度平年変化

(Laden *et al.*, 2006bに基づく)

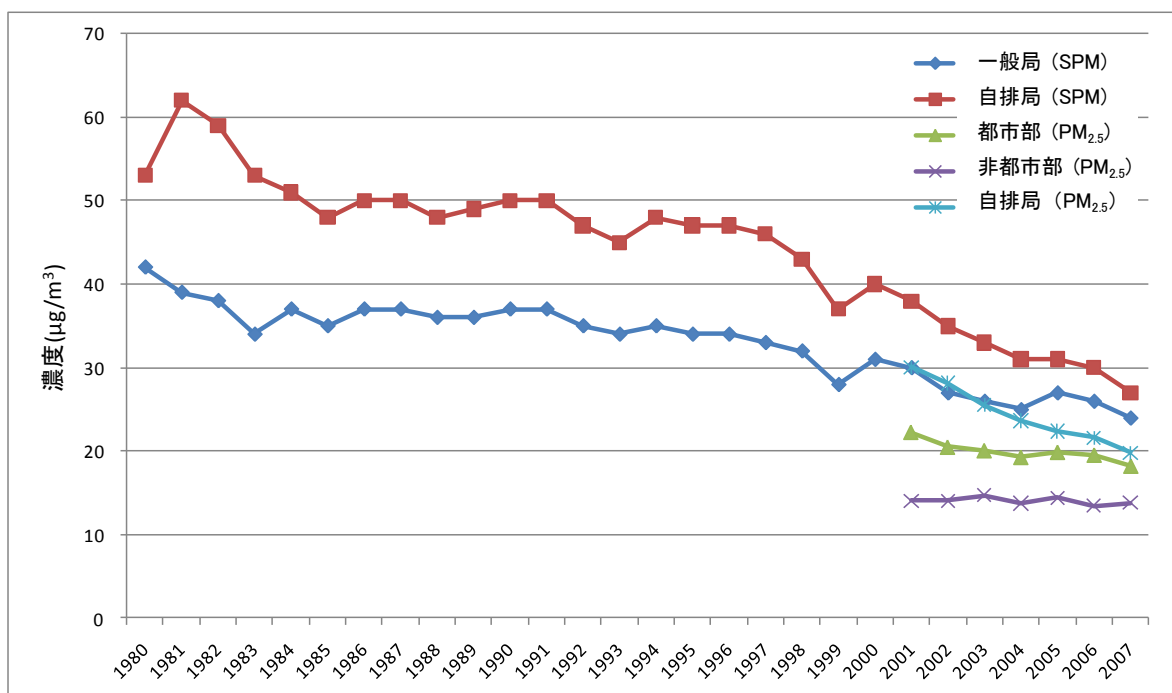


図 4.5.2.3. 日本の SPM と PM_{2.5} 濃度の経年変化 (SPM は全国の継続測定局の平均値)

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)、Huange *et al.*(2003)の研究では、38人の健康な非喫煙者(18～40歳)を対象に、間欠的運動下(分時換気量 $25 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ 体表面積の負荷で15分の運動と15分の安静の繰り返し)で2時間、ノース・カロライナ州 Chapel Hill の環境大気を6～10倍に濃縮したCAPs[PM_{2.5}: $23.1 \sim 311.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均濃度 \pm SE: $120.4 \pm 14.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、MMAD: $0.65 \mu\text{m}$]を低濃度群($47.5 \pm 5.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$)10人、中濃度群($107.4 \pm 9.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$)10人、高濃度群($206.7 \pm 19.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$)10人に、対照群としてろ過空気を8人に曝露した。曝露前と曝露直後に肺機能検査(スパイロメトリーとプレスチモグラフィ)、曝露前と曝露18時間後に血液検査が、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:ろ過空気群 2.7 %;低濃度群 5.7 %:中濃度群 10.2 %*;高濃度群 8.4 %、気管支肺胞洗浄液中の好中球分画:ろ過空気群 0.8 %;低濃度群 1.4 %:中濃度群 2.0 %;高濃度群 4.2 %*、*; $P < 0.05$) (図 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($38 \sim 43 \mu\text{g}/\text{dl}$)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。

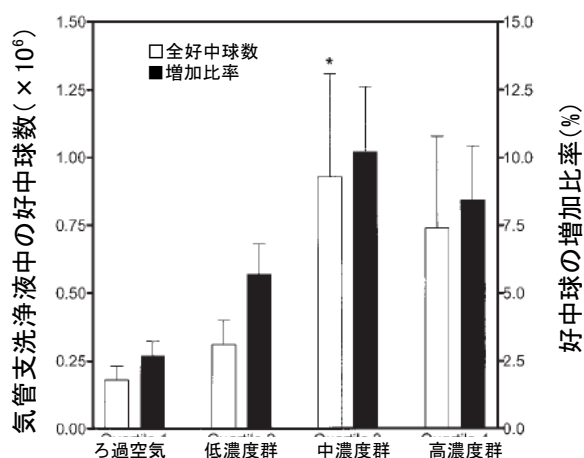


図 4.6.1.1. 粒子状物質とろ過空気を曝露した後の気管支洗浄液中の好中球数の増加との関係 (好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分)

(Ghio *et al.*, 2000に基づく)

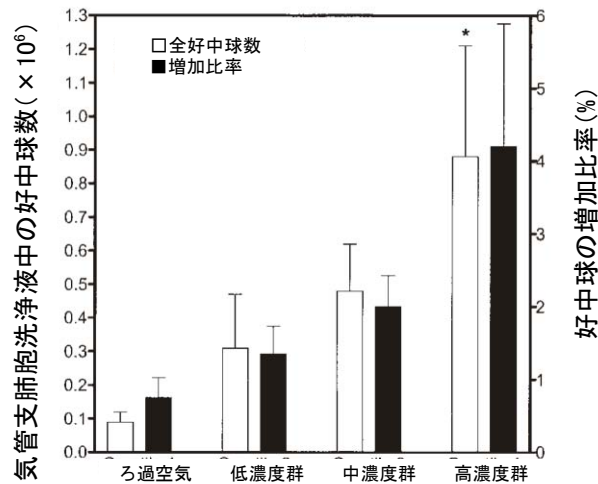


図 4.6.1.2. 粒子状物質とろ過空気を曝露した後の気管支肺胞洗浄液中の好中球数の増加との関係（好中球総数は粒子状物質の曝露によって増加する。好中球のパーセンテージは相対的増加分）

(Ghio *et al.*, 2000に基づく)

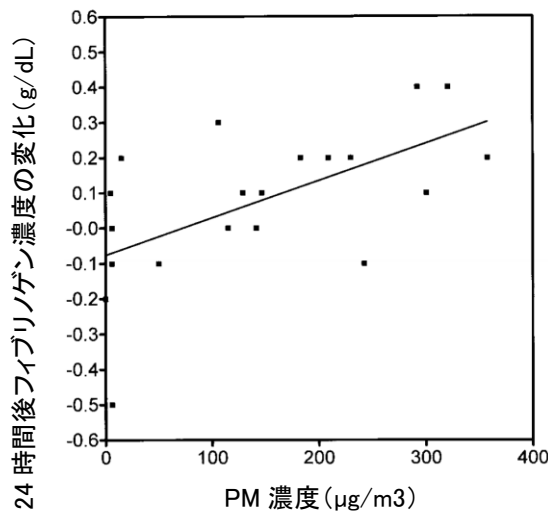


図 4.6.1.3. PM 濃度と CAPs 曝露 24 時間後のフィブリノゲン濃度の変化との関係（粒子状物質レベルと 24 時間後フィブリノゲン濃度との間に有意な直線関係が認められた）

(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、① 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、② 300~500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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.
- Bell, M.L., Ebisu, K., Peng, R.D., Walker, J., Samet, J.M., Zeger, S.L. & Dominici, F. (2008) Seasonal and regional short-term effects of fine particles on hospital admissions in 202 US counties, 1999-2005. *American Journal of Epidemiology*, 168, 1301-1310.
- Brauer, M., Hoek, G., Smit, H.A., de Jongste, J.C., Gerritsen, J., Postma, D.S., Kerkhof, M. & Brunekreef, B. (2007) Air pollution and development of asthma, allergy and infections in a birth cohort. *European Respiratory Journal*, 29, 879-888.
- Burnett, R.T., Brook, J., Dann, T., Delocla, C., Philips, O., Cakmak, S., Vincent, R., Goldberg, M.S. & Krewski, D. (2000) Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhalation Toxicology*, 12 Suppl 4, 15-39.
- Burnett, R.T., Cakmak, S., Brook, J.R. & Krewski, D. (1997) The role of particulate size and chemistry in the association between summertime ambient air pollution and hospitalization for cardiorespiratory diseases. *Environmental Health Perspectives*, 105, 614-620.
- Burnett, R.T. & Goldberg, M.S. (2003) Size-Fractionated Particulate Mass and Daily Mortality in Eight Canadian Cities. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 85-89. Health Effects Institute: Boston MA.
- Burnett, R.T., Stieb, D., Brook, J.R., Cakmak, S., Dales, R., Raizenne, M., Vincent, R. & Dann, T. (2004) Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. *Archives of Environmental Health*, 59, 228-236.
- California Environmental Protection Agency. (2002) Staff Report:Public Hearing to Consider Amendments to the Ambient Air Quality Standards for Particulate Matter and Sulfates.
- Dales, R., Wheeler, A., Mahmud, M., Frescura, A.M., Smith-Doiron, M., Nethery, E. & Liu, L. (2008) The influence of living near roadways on spirometry and exhaled nitric oxide in elementary schoolchildren. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1423-1427.
- Diez Roux, A.V., Auchincloss, A.H., Franklin, T.G., Raghunathan, T., Barr, R.G., Kaufman, J., Astor, B. & Keeler, J. (2008) Long-term exposure to ambient particulate matter and prevalence of subclinical atherosclerosis in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 167, 667-675.
- Dockery, D.W., Cunningham, J., Damokosh, A.I., Neas, L.M., Spengler, J.D., Koutrakis, P., Ware, J.H., Raizenne, M. & Speizer, F.E. (1996) Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms. *Environmental Health Perspectives*, 104, 500-505.
- Dockery, D.W., Pope, C.A., 3rd, Xu, X., Spengler, J.D., Ware, J.H., Fay, M.E., Ferris, B.G., Jr. & Speizer, F.E. (1993) An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New England Journal of Medicine*, 329, 1753-1759.
- Dockery, D.W., Speizer, F.E., Stram, D.O., Ware, J.H., Spengler, J.D. & Ferris, B.G., Jr. (1989) Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *American Review of Respiratory Disease*, 139, 587-594.
- Dominici, F., Peng, R.D., Bell, M.L., Pham, L., McDermott, A., Zeger, S.L. & Samet, J.M. (2006) Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*, 295, 1127-1134.
- Dominici, F., Peng, R.D., Ebisu, K., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Bell, M.L. (2007) Does the effect of PM₁₀ on mortality depend on PM nickel and vanadium content? A reanalysis of the NMMAPS data. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1701-1703.
- Fairley, D. (1999) Daily mortality and air pollution in Santa Clara County, California: 1989-1996. *Environmental Health Perspectives*, 107, 637-641.

- Fairley, D. (2003) Mortality and Air Pollution for Santa Clara County, California, 1989-1996. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 97-106. Health Effects Institute: Boston MA.
- Franklin, M., Koutrakis, P. & Schwartz, P. (2008) The role of particle composition on the association between PM_{2.5} and mortality. *Epidemiology*, 19, 680-689.
- Franklin, M., Zeka, A. & Schwartz, J. (2007) Association between PM_{2.5} and all-cause and specific-cause mortality in 27 US communities. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 17, 279-287.
- 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.
- Harder, S.D., Soukup, J.M., Ghio, A.J., Devlin, R.B. & Becker, S. (2001) Inhalation of PM_{2.5} does not modulate host defense or immune parameters in blood or lung of normal human subjects. *Environmental Health Perspectives*, 109 Suppl 4, 599-604.
- Holgate, S.T., Devlin, R.B., Wilson, S.J. & Frew, A.J. (2003) Health effects of acute exposure to air pollution. Part II: Healthy subjects exposed to concentrated ambient particles. *Research Report / Health Effects Institute*, 31-50; discussion 51-67.
- Holloman, C.H., Bortnick, S.M., Morara, M., Strauss, W.J. & Calder, C.A. (2004) A Bayesian hierarchical approach for relating PM(2.5) exposure to cardiovascular mortality in North Carolina. *Environmental Health Perspectives*, 112, 1282-1288.
- Host, S., Larrieu, S., Pascal, L., Blanchard, M., Declercq, C., Fabre, P., Jusot, J.F., Chardon, B., Le Tertre, A., Wagner, V., Prouvost, H. & Lefranc, A. (2008) Short-term associations between fine and coarse particles and hospital admissions for cardiorespiratory diseases in six French cities. *Occupational and Environmental Medicine*, 65, 544-551.
- Huang, Y.C., Ghio, A.J., Stonehuerner, J., McGee, J., Carter, J.D., Grambow, S.C. & Devlin, R.B. (2003) The role of soluble components in ambient fine particles-induced changes in human lungs and blood. *Inhalation Toxicology*, 15, 327-342.
- Ito, K. (2003) Associations of Particulate Matter Components with Daily Mortality and Morbidity in

- Detroit, Michigan. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 143-156. Health Effects Institute: Boston MA.
- Klemm, R.J. & Mason, R. (2003) Replication of Reanalysis of Harvard Six-City Mortality Study. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 165-172. Health Effects Institute: Boston MA.
- Kobzik, L., Goldsmith, C.A., Ning, Y.Y., Qin, G., Morgan, B., Imrich, A., Lawrence, J., Murthy, G.G. & Catalano, P.J. (2001) Effects of combined ozone and air pollution particle exposure in mice. Research Report / Health Effects Institute, 5-29.
- 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.
- Ma, L., Shima, M., Yoda, Y., Yamamoto, H., Nakai, S., Tamura, K., Nitta, H., Watanabe, H. & Nishimuta, T. (2008) Effects of airborne particulate matter on respiratory morbidity in asthmatic children. *Journal of Epidemiology*, 18, 97-110.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Koenig, J.Q. & Larson, T.V. (2000) Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environmental Health Perspectives*, 108, 347-353.
- Mar, T.F., Norris, G.A., Larson, T.V., Wilson, W.E. & Koenig, J.Q. (2003) Air Pollution and Cardiovascular Mortality in Phoenix, 1995-1997. In Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report pp. 177-182. Health Effects Institute: Boston MA.
- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., London, S.J., Vora, H., Avol, E., Gauderman, W.J., Margolis, H.G., Lurmann, F., Thomas, D.C. & Peters, J.M. (1999) Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 107, 757-760.
- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., Molitor, J., Thomas, D., Lurmann, F., Avol, E., Gauderman, W.J. & Peters, J.M. (2003) Prospective Study of Air Pollution and Bronchitic Symptoms in Children with Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168, 790-797.
- McDonnell, W.F., Nishino-Ishikawa, N., Petersen, F.F., Chen, L.H. & Abbey, D.E. (2000) Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM10 concentrations in nonsmokers. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 427-436.
- Miller, K.A., Siscovick, D.S., Sheppard, L., Shepherd, K., Sullivan, J.H., Anderson, G.L. & Kaufman, J.D. (2007) Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *New England Journal of Medicine*, 356, 447-458.
- Naess, O., Nafstad, P., Aamodt, G., Claussen, B. & Rosland, P. (2007a) Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *American Journal of Epidemiology*, 165, 435-443.
- Naess, O., Piro, F.N., Nafstad, P., Smith, G.D. & Leyland, A.H. (2007b) Air pollution, social deprivation, and mortality: a multilevel cohort study. *Epidemiology*, 18, 686-694.
- Neas, L.M., Dockery, D.W., Burge, H., Koutrakis, P. & Speizer, F.E. (1996) Fungus spores, air pollutants, and other determinants of peak expiratory flow rate in children. *American Journal of Epidemiology*, 143, 797-807.
- Neas, L.M., Dockery, D.W., Koutrakis, P., Tollerud, D.J. & Speizer, F.E. (1995) The association of ambient air pollution with twice-daily peak expiratory flow rate measurements in children.

- American Journal of Epidemiology, 141, 111-122.
- Omori, T., Fujimoto, G., Yoshimura, I., Nitta, H. & Ono, M. (2003) Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *Journal of Epidemiology*, 13, 314-322.
- Ostro, B., Broadwin, R., Green, S., Feng, W.Y. & Lipsett, M. (2006) Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE. *Environmental Health Perspectives*, 114, 29-33.
- Ostro, B., Feng, W.Y., Broadwin, R., Green, S. & Lipsett, M. (2007) The effects of components of fine particulate air pollution on mortality in California: results from CALFINE. *Environmental Health Perspectives*, 115, 13-19.
- Ostro, B.D., Broadwin, R. & Lipsett, M.J. (2000) Coarse and fine particles and daily mortality in the Coachella Valley, California: a follow-up study. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 412-419.
- Ostro, B.D., Broadwin, R. & Lipsett, M.J. (2003) Coarse Particles and Daily Mortality in Coachella Valley, California. In *Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health Special Report* pp. 199-204. Health Effects Institute: Boston MA.
- Peng, R.D., Chang, H.H., Bell, M.L., McDermott, A., Zeger, S.L., Samet, J.M. & Dominici, F. (2008) Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients. *JAMA*, 299, 2172-2179.
- Peters, A., Dockery, D.W., Muller, J.E. & Mittleman, M.A. (2001) Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation*, 103, 2810-2815.
- Peters, J.M. (2004) Epidemiologic investigation to identify chronic effects of ambient air pollutants in southern California. <<http://www.arb.ca.gov/research/abstracts/94-331.htm#Executive>>
- 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., Petroeschovsky, 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.
- U.S.EPA. (2004) Air quality criteria for particulate matter. EPA.U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA/600/P-99/002aF
- 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

- Villeneuve, P.J., Goldberg, M.S., Krewski, D., Burnett, R.T. & Chen, Y. (2002) Fine particulate air pollution and all-cause mortality within the Harvard Six-Cities study: Variations in risk by period of exposure. *Annals of Epidemiology*, 12, 568-576.
- Yamazaki, S., Nitta, H., Ono, M., Green, J. & Fukuhara, S. (2007) Intracerebral haemorrhage associated with hourly concentration of ambient particulate matter: case-crossover analysis. *Occupational and Environmental Medicine*, 64, 17-24.
- 環境省. (2007) 微小粒子状物質曝露影響調査報告書.
- 環境省. (2008) 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書.
- 環境庁大気保全局. (1997) 窒素酸化物等健康影響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.