

微小粒子状物質（PM2.5）の環境基準設定を求める意見書

2008年7月18日

日本弁護士連合会

意 見 の 趣 旨

政府は、すみやかに大気中に浮遊する粒子状物質のうち粒径2.5マイクロメートル以下の微小粒子状物質（「PM2.5」という。）について、環境基準を設定すべきである。

意 見 の 理 由

1 わが国では、大気中に浮遊する粒子状物質のうち、肺や呼吸器に沈着して呼吸器疾患の原因となる粒径10マイクロメートル以下の粒子を浮遊粒子状物質（SPM）と定義して、1973年（昭和48年）にSPM環境基準を定め、その達成に向けて各種の対策を行ってきた。

SPM環境基準の達成率は、長期にわたって、自動車排出ガス測定局において30%～40%，一般環境大気測定局においても60%～70%で推移してきたが、各地でディーゼル車規制等の対策が進められた結果、近年、環境基準達成率が大幅に改善され、自動車排出ガス測定局、一般環境大気測定局ともに90%を超える達成率となっている（資料1）。

しかし、その一方で、気管支喘息患者は増加しており、全国を対象にした唯一の調査である文部科学省学校保健統計調査によれば、1997年（平成9年）～2007年（平成19年）までの最近10年間でみても、喘息被患率は倍増している（資料2）。とりわけ大都市部においては増加傾向が顕著で、全国平均の2倍ないし3倍近い被患率となっている。

2 この間、世界各地では、多数の粒子状物質の健康影響に関する調査、研究が実施

されてきた。そのなかで、SPMの中でも粒径2.5マイクロメートル以下の微小粒子状物質（PM2.5）は、呼吸器の深部まで入りやすく、粒子表面に様々な有害物質が吸収、吸着されていることから健康への影響が最も懸念される物質であることが明らかとなってきた。

こうした調査、研究を受けて、米国では、1997年（平成9年）にPM2.5の環境基準が設定され、2006年（平成18年）9月には基準の改定・強化が行われた。世界保健機関（WHO）も2006年（平成18年）10月、PM2.5のガイドラインを設定した。ちなみに現在の米国の環境基準は、年間基準（年平均値の3年平均値） $15\mu g/m^3$ 、24時間基準（24時間平均値の98%値の3年間の平均値） $35\mu g/m^3$ というもので、WHOのガイドラインは年間平均濃度 $10\mu g/m^3$ 、24時間濃度（99%値） $25\mu g/m^3$ というものである。

3 わが国でも、2000年（平成12年）1月31日の尼崎大気汚染公害訴訟第1審判決において、米国では、浮遊粒子状物質よりもむしろ微小粒子（PM2.5）の人体への危険性が疫学的に明らかにされ、非常に厳しい大気質基準が提案されていることが指摘され、幹線道路沿道の気管支喘息の危険増大は、自動車由来の微小粒子の影響であると説明すべきであると指摘された。にもかかわらず、その後PM2.5環境基準設定に向けての取組みは遅々として進まなかった。

4 こうしたなかで、2007年（平成19年）4月の第166回通常国会、衆議院環境委員会における「自動車から排出される窒素酸化物及び粒子状物質の特定地域における総量の削減等に関する特別措置法の一部を改正する法律」の審議において、「PM2.5については、健康影響が指摘され、既に諸外国において環境基準が設定されていること等の状況を踏まえ、諸外国における科学的知見や基準の設定状況も参考にしつつ、国内の健康影響に関する知見をとりまとめ、早期に環境基準の設定を行うこと」との附帯決議が採択され、それを踏まえて、同年5月に、環境省水・大気環境局に「微小粒子状物質健康影響評価検討会」が設置され、以後国内外の微小粒子状物質の健康影響に関する検討が行われてきた。また、同年8月8日に成立

した東京大気汚染公害訴訟の和解においても、環境省は、「(前記検討会) の検討結果を踏まえ、環境基準の設定も含めて対応について検討する」ことを約束した。これを受け、当連合会も、わが国においても早期に微小粒子状物質（PM2.5）の環境基準を設定するとともに、その規制に取り組むことを求める「東京大気汚染公害裁判の和解成立を受けての会長談話」（2007年8月8日）を発表した。

5 上記検討会は、2008年（平成20年）4月3日に微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書をまとめた。

本報告書は、その結論において、わが国と欧米の間の循環器系疾患の疾患構造の相異、粗大粒子の影響も否定できないこと、他の共存汚染物質の影響を分離し難いことなどの不確実性が存在するものの、「これらの不確実性の存在にかかわらず、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知見から支持される。」「大気汚染による曝露は、人の嗜好や生活パターンによらず全ての者に及ぼしうるものであって、避けることが困難であるという特性を持つことからすると、公衆衛生の観点から微小粒子による健康影響を軽視することはできない。」としたうえで、今後の課題として、リスク評価にかかる手法の検討をはじめとした定量的評価に関する考察が必要とした。微小粒子状物質の有害性に関する定性的な評価をその課題とした同検討会が、その有害性を明確に認める結論を導いたうえで、とりわけ従来認められていた呼吸器疾患に加えて、循環器疾患、肺ガンとの間にも関連性を認め、さらに死亡リスクの増加との関連も認めたことは、注目に値する。この結論は、先にみた尼崎判決の司法判断を裏づけるところとなっており、また、近時S PMの環境基準達成率が大幅に改善されているにもかかわらず、喘息患者が増加している前記の事態を説明するものとなっている。

6 ところでわが国の環境基準は、「人の健康を保護し、及び生活環境を保全する上で維持されることが望ましい基準」とされており（環境基本法第16条第1項）、死亡あるいは疾病はもちろんのことそれ以前の健康からの隔たりをも避けるため

の基準として予防原則に立つことを宣言している。

PM2.5をめぐっては、予防原則の適用どころか、その影響は疾病の発症・増悪に止まらず死亡リスクの増加にまで及ぶなど現実に健康影響が生じていることが明らかになっており、環境基準の設定と対策の強化は急務と言わざるを得ない。

現に、わが国のPM2.5濃度は、米国環境基準やWHOガイドラインと対比しても、軒並これらをはるかに超えるレベルとなっており（資料3）、もはや一刻の猶予も許されない事態となっている。

さらに環境基準に関しては、時々で適切な科学的判断を加えて改定や新設を行うべきであり、環境基本法第16条第3項もその趣旨を規定している。この間のPM2.5に関する知見の積み重ねを考えれば、米国やWHOの基準を参考にして早期に環境基準の設定を行うべきである。

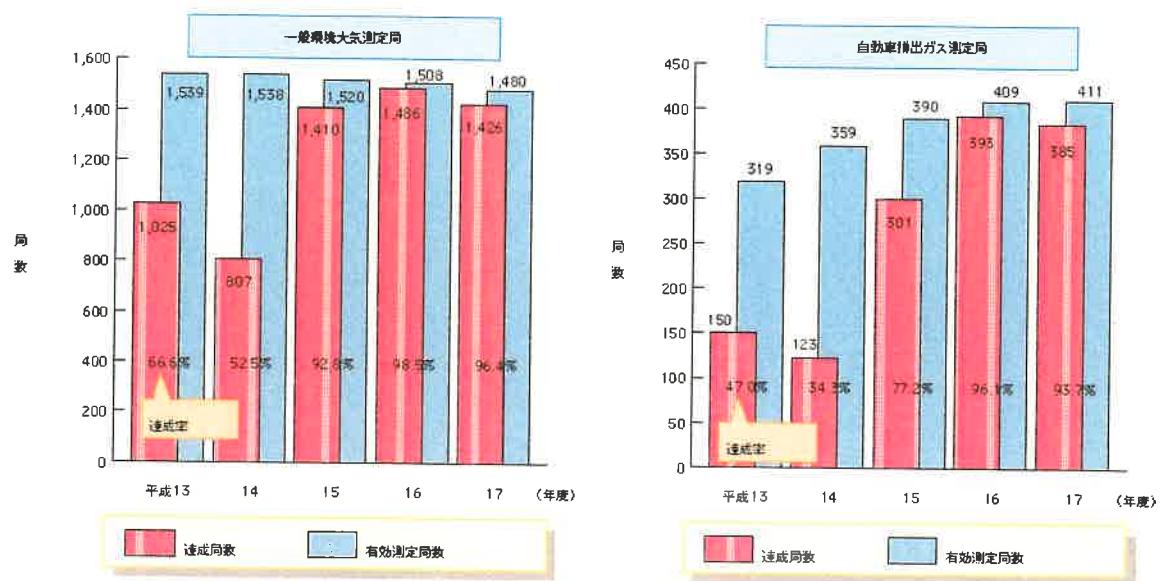
7 よって、政府は、すみやかに大気中に浮遊する粒子状物質のうちPM2.5について、環境基準を設定すべきである。

以上

資料1 浮遊粒子状物質の環境基準達成状況の推移（平成13年度～17年度）

出典：平成19年版環境・循環型社会白書（環境省）

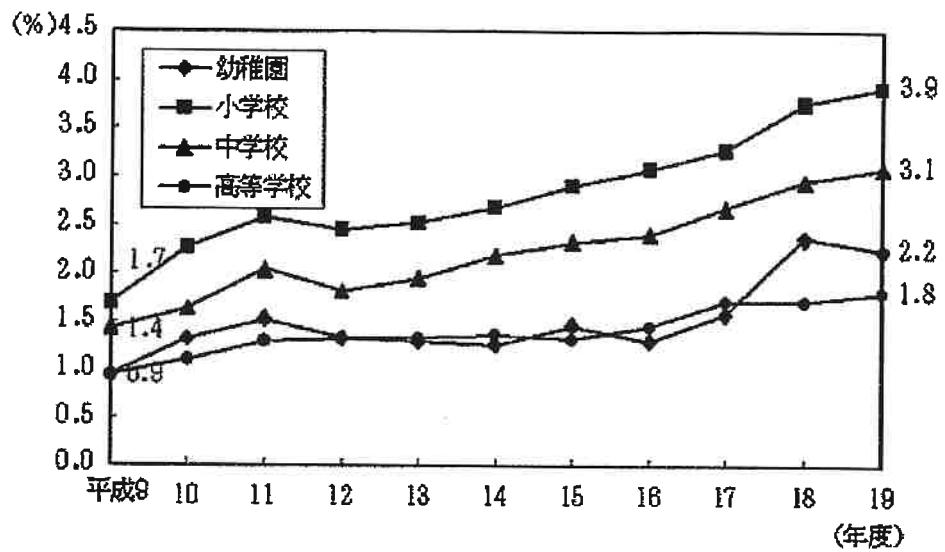
図2-1-11 浮遊粒子状物質の環境基準達成状況の推移(平成13年度～17年度)



資料：環境省『平成17年度大気汚染状況報告書』より作成

資料2 学校種別 ぜん息の者の推移

出典：平成19年度学校保健統計調査（文部科学省）



資料3 各測定局の測定値（環境省発表）から作成

		PM _{2.5} 濃度の推移 (年平均値)								
		(μg/m ³)								
		平成10 年度	平成11 年度	平成12 年度	平成13 年度	平成14 年度	平成15 年度	平成16 年度	平成17 年度	
測定局	取手市役所				21.0	17.8	17.2	16.4	16.0	15.8
	蓮田(埼玉)				24.0	22.3	21.1	20.0	19.7	19.1
	真鶴小学校(千葉・市川)				21.1	18.0	18.0	17.0	16.8	17.8
	水川(板橋)				23.7	20.9	20.8	20.5	18.8	17.7
	鳴海配水場(名古屋)				21.1	20.9	21.0	18.4	19.2	19.3
	大日(守口)				21.7	20.6	20.7	19.9	20.2	20.0
	金岡(堺)				21.9	18.8	20.0	19.4	19.9	19.5
	垂水(神戸)				20.5	16.9	19.9	19.3	20.1	20.7
	三島(愛知)				22.9	21.9	21.6	21.7	23.4	22.5
	吉塚(福岡)				23.2	21.3	20.9	20.9	22.2	22.3
	取手消防署				22.4	19.3	18.5	17.4	17.6	18.0
	佐原体育館(千葉・市川)				27.8	25.0	24.0	21.9	21.3	20.4
	浅間下(横浜)				32.9	28.4	26.3	23.0	22.5	21.1
	福沢(愛知)				30.3	27.5	24.7	23.1	23.2	21.4
	大庭浄水場(守口)				40.6	38.3	35.5	33.1	31.0	28.6
	緑打中学校(群馬・本田)		25.1	21.7	21.1	22.4	21.1			
	戸田・蕨(埼玉)		24.3	23.4	20.5	19.6	18.3			
	国設川崎		21.3	23.2	20.6	19.4	18.7	19.7		
	国設大阪				22.9	22.1	21.6	19.7	20.6	
	国設尼崎		25.2	24.5	22.6	22.7	21.6	22.9		
測定局	国設入間(埼玉)					25.2	18.5	14.8	12.2	
	国設野田(千葉)					30.4	22.7	11.0	16.1	
	国設轟ヶ関				21.6	18.3	19.0	21.0	24.3	
	池上新田公園(川崎)		30.7	34.5	31.4	27.8	27.0	25.2		
	国設厚木					30.2	27.4	24.6	24.4	
	元塩公園(名古屋)		37.5	36.0	32.3	30.4	25.7	26.8		
	国設飛鳥(愛知)					32.5	28.6	22.2	24.5	
	山来島小学校(大阪)		26.2	27.3	24.8	23.9	23.5	23.8		
	四条畷(大阪)	22.7	25.7	27.4	28.8	23.5	24.4	25.4	23.5	
	武庫川(尼崎)			26.2	27.8	24.9	26.6	25.6	21.5	
	国設尼崎					36.5	33.4	32.6	29.2	

■ 全米大気質基準(15 μg/m³)越え

■ WHOガイドライン(10 μg/m³)越え

原著アレルギー 64(2),
128-135, 2015(平27)

大気汚染物質が喘息およびアレルギー症状を有する者の 肺機能に与える急性影響

1) 兵庫医科大学公衆衛生学

2) 国立高等専門学校機構弓削商船高等専門学校

余田 佳子¹⁾ 高木 洋²⁾ 若松 純子²⁾ 大谷 成人¹⁾ 島 正之¹⁾

【背景・目的】近年大気中微小粒子状物質($PM_{2.5}$)の越境汚染が注目されており、健康影響が懸念される。そこで、大気汚染物質の呼吸器系への短期的影響を評価した。

【方法】離島の学校に通学する学生(37名)を対象として、最大呼気流量(PEF)と1秒量(FEV₁)を約1カ月間、毎朝測定した。大気汚染物質濃度は学校の屋上にて $PM_{2.5}$ 、粗大粒子($PM_{10-2.5}$)、ブラックカーボン(OBC)、二酸化窒素(NO_2)を測定した。

【結果】 $PM_{2.5}$ 濃度が増加すると、喘息の既往者ではPEFの有意な低下がみられた(四分位範囲(17.6 $\mu g/m^3$)増加当たり $-42.5 L/min$ [95%信頼区間: $-77.0, -8.1$]。同様にOBC、 NO_2 濃度の増加と肺機能低下との関連もみられた。一方、喘息以外のアレルギーの既往がある者、いずれの既往もない者では、大気汚染物質濃度の増加により肺機能の有意な低下はみられなかった。

【結語】喘息の既往がある者は、大気汚染物質の急性影響を受けやすいことが示唆された。

Key words: allergy — asthma — nitrogen dioxide — particulate matter — pulmonary function

緒 言

東アジア地域で発生した大気汚染物質は、長距離輸送により日本列島に流れ込むことが報告されており¹⁾、越境汚染が深刻な問題となっている。また、大気汚染物質は日本国内でも工場や自動車排出ガスなどの人為発生源や土壤、火山などの自然発生源があり、様々な粒子状物質が浮遊している。大気汚染物質の中でも粒径 $2.5\mu m$ 以下の微小粒子状物質($PM_{2.5}$)は吸入すると気道に炎症反応を生じるなど、呼吸器系に悪影響を及ぼすことが知

られている²⁾。特に喘息等の呼吸器系疾患を有する者は感受性が高いとされているが³⁾、我が国における知見は乏しい。

従来の大気汚染の健康影響に関する疫学研究の多くは工場、自動車等の発生源のある地域で実施してきた⁴⁾。都市部において健常者を対象としたパネル研究では、喘息または鼻炎の既往がある者では大気汚染物質の影響を受けやすいことが報告されている⁵⁾。しかし、主要な大気汚染発生源がない地域において調査した研究はほとんどない。そこで、人為的な大気汚染源が少ない瀬戸内海の

Received: October 28, 2014, Accepted: February 17, 2015

Abbreviations: FEV₁ "Forced expiratory volume in 1 second", GEE "Generalized estimating equation", IQR "Interquartile range", NO_2 "Nitrogen dioxide", OBC "Optical Black Carbon", $PM_{10-2.5}$ "Particulate matter between 2.5 and 10 μm in diameter", $PM_{2.5}$ "Particulate matter $\leq 2.5\mu m$ in diameter", PEF "Peak expiratory flow"

余田佳子：兵庫医科大学公衆衛生学〔〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町1-1〕

E-mail: yoda-y@hyo-med.ac.jp

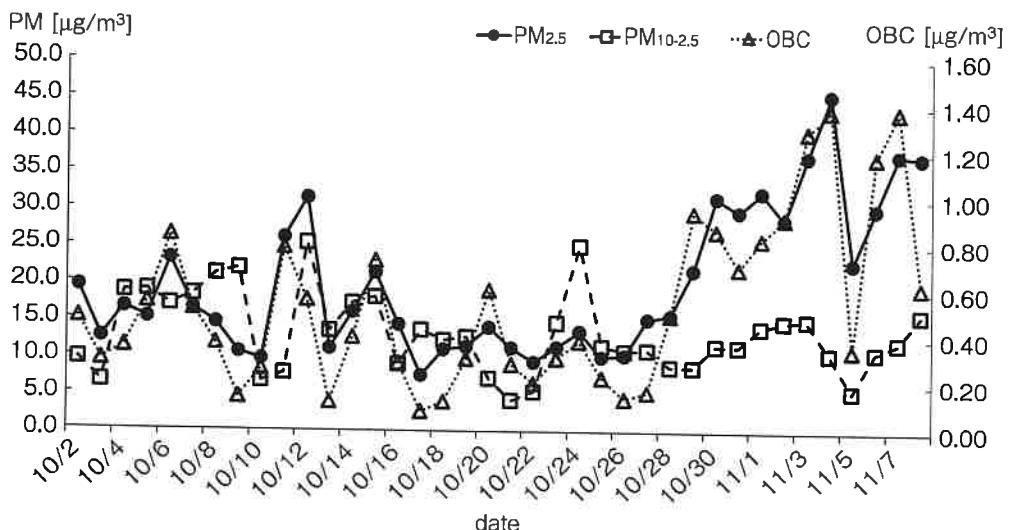


Fig. 1. The 24-hour mean concentrations of $\text{PM}_{2.5}$, PM_{10-25} and OBC, during the study period.

離島の学生を対象に肺機能検査を繰り返し行い、 $\text{PM}_{2.5}$ などの大気汚染物質が呼吸器系に及ぼす短期的影響を評価した。

研究対象と方法

瀬戸内海のほぼ中央に位置する弓削島において、2013年10月8日～11月7日の1カ月間、学生の肺機能検査と $\text{PM}_{2.5}$ などの大気汚染物質濃度測定を行った。弓削島には大きな工場はなく、交通量もわずかであり、主要な大気汚染物質発生源が少ない離島である。対象者は、同島にある高等専門学校に通学する学生のうち同意の得られた37名（男性27名、女性10名、年齢15～17歳）とした。あらかじめ調査開始時に、ATS-DLD標準質問票⁶を用いて、喘息やアレルギー疾患の既往の有無など呼吸器症状の評価を行った。「医師に喘息といわれたことがありますか」の質問に「はい」と答えた者を喘息既往ありと定義し、「医師にアレルギー性鼻炎といわれたことがありますか」「医師に花粉症といわれたことがありますか」のいずれかに「はい」と答えた者をアレルギーの既往ありと定義した。

肺機能検査は、電子式ピークフローメーター（Electronic PEF/FEV₁ Diary, Vitalograph社製, Buckingham, UK）を対象者に1台ずつ渡して、最大呼気流量

(PEF)と1秒量(FEV₁)を月曜日から金曜日まで毎日朝の始業前に測定した。

大気中粒子状物質濃度は、浮遊粒子状物質自動測定器(SPM-613D, KIMOTO社製, 大阪)を学校の屋上に設置し、 $\text{PM}_{2.5}$ 、粗大粒子(PM_{10-25})、光学的ブラックカーボン(Optical Black Carbon; OBC)の連続測定を行った。さらに、フィルターバッジNO₂(ADVANTEC社製, 東京)を屋上に設置し、二酸化窒素(nitrogen dioxide; NO₂)の濃度を24時間毎に測定した。ただし、週末のみ72時間の測定とした。得られた試料は分光光度計を用いて分析を行った。

結果は、一般化推定方程式(generalized estimating equation; GEE)を用いて気温、湿度、対象者の身長、性別を調整し、大気汚染物質濃度と肺機能値との関連を解析し、各物質の四分位範囲(interquartile range; IQR)増加あたりの変化量を求めた。本研究は兵庫医科大学倫理委員会の承認を得て実施した。

結 果

研究期間中の $\text{PM}_{2.5}$ 、 PM_{10-25} およびOBCの推移をFig. 1に示す。日平均値の平均±標準偏差はそれぞれ $19.9 \pm 9.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $13.1 \pm 5.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $0.5 \pm 0.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、最大値はそれぞれ $45.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $25.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $1.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(Table 1, Fig. 1)。NO₂

Table 1 Air pollutants, temperature and humidity during the study period

		n	Mean	SD	Minimum	Median	Maximum
PM _{2.5}	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	38	19.9	9.9	7.6	15.9	45.5
PM ₁₀₋₂₅	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	38	13.1	5.3	4.2	12.2	25.4
OBC	($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	38	0.5	0.4	0.1	0.4	1.4
NO ₂	(ppb)	22	8.0	3.4	1.8	8.2	15.0
Temperature	(°C)	38	18.6	3.9	13.2	17.6	26.8
Humidity	(%)	38	73.3	9.5	55.0	72.0	93.0

SD, standard deviation.

PM_{2.5}, particulate matter $\leq 2.5 \mu\text{m}$ in diameter; PM₁₀₋₂₅, particulate matter between 2.5 and 10 μm in diameter; OBC, optical black carbon; NO₂, nitrogen dioxide.

Table 2 Subject characteristics

	Male (n = 27)	Female (n = 10)	Total (n = 37)
Age, mean (SD) (years)	15.5 ± 0.6	15.6 ± 0.5	15.5 ± 0.6
Height, mean (SD) (cm)	168.1 ± 4.2	157.3 ± 4.1	165.2 ± 6.4
PEF (L/min)	390.9 ± 125.8	279.3 ± 81.4	360.3 ± 125.6
FEV ₁ (L)	2.58 ± 0.71	1.79 ± 0.44	2.36 ± 0.73
Measurements of pulmonary function (n)	(506)	(191)	(697)

SD, standard deviation.

PEF, peak expiratory flow; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

の日平均値の平均 \pm 標準偏差は $8.0 \pm 3.4 \text{ ppb}$ であり、最大値は 15.0 ppb であった。研究期間中の大気汚染物質濃度は、日による差が見られた。PM_{2.5}については、研究期間中に環境基準で定められている1日平均値 $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える日が4日あった。

対象者の背景を Table 2 に示す。調査は1クラス42名に対して説明を行い、同意の得られなかつた者および欠席回数の多い者を除いた37名を対象者とした。研究期間中の肺機能検査の実施回数はのべ697回であり、PEFおよびFEV₁の平均 \pm 標準偏差は、それぞれ $360.3 \pm 125.6 \text{ L/min}$, $2.36 \pm 0.73 \text{ L}$ であった。

喘息の既往がある者は9名(24.3%)であり、そのうち8名は鼻炎や花粉症等のアレルギーの既往も有していた。喘息がなく、アレルギーのみの既往がある者は8名(21.6%)であり、いずれの既往もない者は20名(54.1%)であった。本研究での肺機能検査は学校で始業前に実施したため、期間

中に咳、痰、喘鳴等の呼吸器症状がある者はいなかった。

大気中粒子状物質と肺機能検査の結果を Table 3 に示す。PM₁₀₋₂₅濃度の増加により FEV₁ の増加がみられたが、その他の粒子状物質濃度と肺機能との関連はみられなかった。

喘息の既往がある者では、肺機能検査前24時間のPM_{2.5}, OBC および NO₂濃度の増加により PEF の有意な低下がみられた(それぞれ IQR 増加当たり -42.5 L/min [95% 信頼区間: $-77.0, -8.1$], -27.5 L/min [95% 信頼区間: $-51.6, -3.3$], -12.0 L/min [95% 信頼区間: $-21.7, -2.3$], Fig. 2.)。一方、喘息がなく、アレルギーのみの既往がある者は、PM₁₀₋₂₅濃度の増加により PEF の有意な増加が見られたが、その他の大気汚染物質と PEF の関連はみられなかった。喘息およびアレルギーの既往がない者は、いずれの大気汚染物質濃度も PEF との関連は有意ではなかった。

FEV₁については、喘息の既往がある者は NO₂

Table 3 Effect of air pollutants on lung function during the study period

IQR	PEF (L/min)			FEV ₁ (L)		
	Change*	95%CI	p Value	Change*	95%CI	p Value
PM ₂₅	17.6 µg/m ³	-10.78 [-26.46 4.90]	0.178	0.00 [-0.10 0.11]	0.944	
PM ₁₀₋₂₅	8.1 µg/m ³	6.51 [-0.32 13.35]	0.062	0.04 [0.00 0.09]	0.049+	
OBC	0.5 µg/m ³	-7.25 [-17.30 2.80]	0.157	0.00 [-0.07 0.06]	0.925	
NO ₂	5 ppb	-1.68 [-10.21 6.84]	0.699	0.01 [-0.06 0.08]	0.870	

PEF, peak expiratory flow; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; IQR, interquartile range; CI, confidence interval; PM₂₅, particulate matter $\leq 2.5\mu\text{m}$ in diameter; PM₁₀₋₂₅, particulate matter between 2.5 and $10\mu\text{m}$ in diameter; OBC, optical black carbon; NO₂, nitrogen dioxide.

*Mean changes in PEF and FEV₁ associated with an increase of interquartile range of each pollutant.

+ p < 0.05.

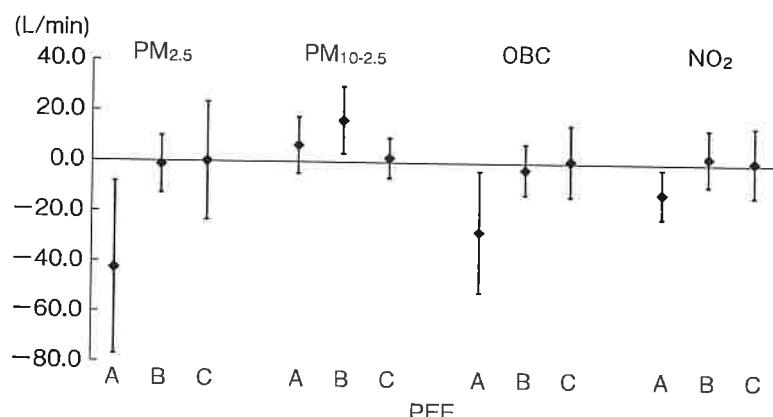


Fig. 2. Estimates of the associations between PEF and air pollutants in relation to the history of asthma or allergy.

The changes and 95% confidence intervals in PEF are shown per an increase of interquartile range (IQR) in the concentration of PM₂₅, PM₁₀₋₂₅, OBC, and NO₂. A: subjects with a history of asthma (n = 9), B: subjects with a history of allergy other than asthma (n = 8), C: subjects without a history of asthma or allergy (n = 20).

濃度の増加により有意に低下した (IQR 増加当たり -0.07L [95% 信頼区間 : $-0.10, -0.03$], Fig. 3.). 喘息がなく、アレルギーのみの既往がある者では、PM₁₀₋₂₅ 濃度の増加により FEV₁ の増加がみられたが、その他の大気汚染物質濃度と肺機能との関連はみられなかった。喘息およびアレルギーの既往がない者では、いずれの大気汚染物質濃度も FEV₁ との関連はみられなかった。

考 察

これまでの研究で、交通量の多い道路沿道の大気汚染に曝露されると喘息児において肺機能が低下し、気道の炎症状態を評価する呼気一酸化窒素濃度が増加することが報告されている⁷。周辺に人為的な大気汚染発生源がない地域であっても、越境大気汚染は避けることができず、その影響の有無を考慮することは重要である。しかし、大気

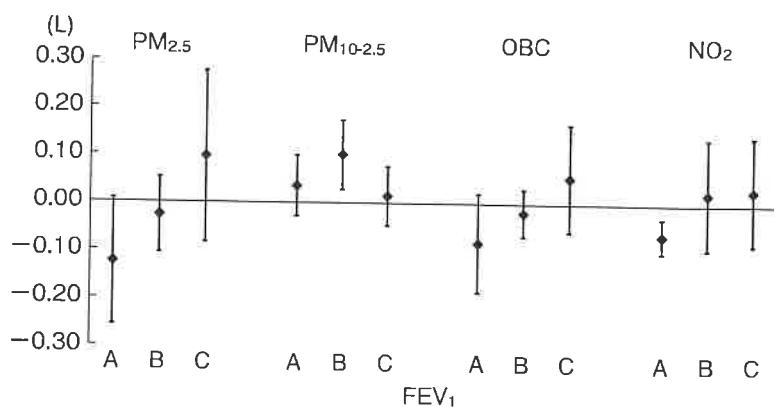


Fig. 3. Estimates of the associations between FEV₁ and air pollutants in relation to the history of asthma or allergy.

The changes and 95% confidence intervals in FEV₁ are shown per an increase of interquartile range (IQR) in the concentration of PM_{2.5}, PM_{10-2.5}, OBC, and NO₂. A: subjects with a history of asthma (n=9). B: subjects with a history of allergy other than asthma (n=8). C: subjects without a history of asthma or allergy (n=20).

清浄地域において大気汚染物質の呼吸器系への影響を評価した報告はこれまでにほとんどない。

喘息発作の誘発因子の1つとして気象条件があげられる。Hashimotoらは、気温、湿度が急激に低下したときに喘息発作で救急受診する小児の数が多くなることを報告している⁸⁾。このように、呼吸器の病態を評価する際には気象条件を考慮しなければならない。本研究では、気温と湿度の影響を調整した上で大気汚染と肺機能との関連を解析した。

本研究では、周辺に主要な大気汚染源がない離島において大気汚染物質と呼吸器系の評価を行ったところ、喘息の既往がある者では、PM_{2.5}, OBC, NO₂濃度が増加すると肺機能の有意な低下が観察された。しかし、喘息がなく、アレルギーのみの既往がある者、いずれの既往もない者ではこうした変化は見られなかった。Guarnieriらは、大気汚染物質のなかでも粒子状物質やガス状物質は、喘息の増悪および喘息発症を引き起こすと述べている⁹⁾。また、米国で小児を対象に行われた研究では、PM_{2.5}の濃度が10μg/m³増加すると、呼吸器のアレルギー/花粉症が1.23倍に増加したと報告している¹⁰⁾。我々の今回の結果では、喘息の既往が

あると、大気中粒子状物質の短期的な曝露によって肺機能が有意に低下し、呼吸器系への急性影響が認められた。今回の研究では、喘息の既往がある者とない者の気道の炎症状態の違いについて客観的な評価は行わなかった。今後より詳しく評価するためには、肺機能検査だけではなく呼気中一酸化窒素などを用いて気道炎症を客観的に評価する方法を取り入れた更なる研究が必要である。

PM_{2.5}などの粒子状物質には工場からの煤煙、ディーゼル排出粒子、ナノ粒子をはじめとする様々な有害物質が含まれており、動物実験では喘息などのアレルギーの病態を増悪させることが報告されている¹¹⁾。粒子状物質を呼吸によって吸入すると、粒径の大きい粒子の多くは鼻腔や咽頭、上気道に沈着するが、粒径が小さいほど細気管支、肺胞レベルにまで達する。これまでの研究でもPM_{10-2.5}よりもPM_{2.5}のほうが呼吸器系に大きな影響を及ぼすことが見い出されている¹²⁾。今回の研究結果でも、全体としてはPM_{10-2.5}よりもPM_{2.5}のほうが呼吸器系に影響を及ぼすことが示され、これまでの報告と同様であった。しかし、PM_{10-2.5}濃度の増加によりPEFおよびFEV₁は増加し、喘息がなく、アレルギーのみの既往がある者では有意で

あった。

$PM_{10,2.5}$ の呼吸器系への影響に関する報告は少ない。Strickland らは、 $PM_{10,2.5}$ と喘息による受診の関連を寒冷期に見出したが、温暖期には関連がみられず、成分組成の違いが関与する可能性を示している¹³⁾。今後は粒子濃度だけでなく、成分組成を明らかにして、呼吸器系への影響を評価することが必要であろう。

疫学研究の中には、大気中ブラックカーボンの濃度があがると、呼吸器系疾患で入院する患者数が増加したり、呼吸器症状が悪化することを見出したものがある¹⁴⁾¹⁵⁾。Patel らは、ニューヨークの学童を対象とした調査で、日常のブラックカーボン濃度は日常の呼吸機能と関連することを示した¹⁶⁾。さらに、人にディーゼル排ガスを曝露すると、気管支粘膜の好中球および肥満細胞が増加し、気道において炎症細胞の数やサイトカインの一過性の増加が誘導されることが報告されている¹⁷⁾。今回の結果もこれまでの研究結果と同様に、OBC に曝露されると喘息の既往がある者では PEF が有意に低下した。

窒素酸化物への曝露は、喘息の増悪や呼吸機能に影響を及ぼすことが報告されている¹⁸⁾¹⁹⁾。Carbone らは、潜在的に NO_2 に曝露している発電所の労働者は、肺機能が有意に低下したことを報告している²⁰⁾。我々の結果では、喘息の既往がある者では NO_2 濃度の増加に伴い、PEF および FEV₁ ともに有意に低下した。しかし、喘息の既往がない者では NO_2 濃度との関連はみられなかった。今回の対象地域の NO_2 濃度はかなり低かったが、それにも関わらず濃度の上昇により、喘息の既往がある者では、気道粘膜上の NO_2 の直接炎症作用が原因となって肺機能が低下した可能性がある²⁰⁾。

OBC や NO_2 は燃料等の燃焼過程で発生するが、本研究を行った地域は交通量が少なく、工場もない離島であり、主な大気汚染の人為的発生源が見当たらない。このような場所においても、喘息の既往がある者では、大気汚染物質の急性影響を受けやすいことが明らかとなった。しかし、喘息以外のアレルギーの既往がある者、いずれの既往もない者では、大気汚染物質の影響は明らかではな

かった。今後は、粒子の成分を分析して、その影響を解析することにより、肺機能低下の原因を追究できるかもしれない。

結 語

主要な大気汚染源がない地域においても、喘息の既往がある者では、大気中の $PM_{2.5}$, OBC, NO_2 濃度が増加すると肺機能の有意な低下が観察されたが、喘息以外のアレルギーの既往がある者、いずれの既往もない者では有意な変化は見られなかつた。以上より、喘息の既往がある者は、大気汚染物質の急性影響を受けやすいことが示唆された。粒子状物質については、粗大粒子よりも微小粒子のほうが肺機能低下に及ぼす影響が大きいことが明らかとなった。

謝 辞

今回の調査にご協力いただきました、弓削商船高等専門学校の教職員及び学生のみなさまに厚く御礼申し上げます。

本研究の一部は、環境省環境研究総合推進費（5—1456）の支援を得て行った。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

文 献

- 1) 荒谷 聰, 森川多津子, 中塙誠次, 松永 壮. 3次元大気シミュレーションによる2005年度日本三大都市圏 $PM_{2.5}$ 濃度に対する国内発生源・越境輸送の感度解析. 大気環境学会誌 2011; 46: 101-10.
- 2) 島 正之. 呼吸器系に対する微小粒子状物質 ($PM_{2.5}$) の影響. 医学のあゆみ 2013; 247: 667-72.
- 3) Epton MJ, Dawson RD, Brooks WM, Kingham S, Aberkane T, Cavanagh JA, et al. The effect of ambient air pollution on respiratory health of school children: a panel study. Environ Health 2008; 7: 16.
- 4) McCreanor J, Cullinan P, Nieuwenhuijsen MJ, Stewart-Evans J, Malliarou E, Jarup L, et

- al. Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *The New England journal of medicine* 2007; 357: 2348–58.
- 5) Yoda Y, Otani N, Sakurai S, Shima M. Acute effects of summer air pollution on pulmonary function and airway inflammation in healthy young women. *J Epidemiol* 2014; 24: 312–20.
 - 6) Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis* 1978; 118 (suppl 6): 1–120.
 - 7) Holguin F, Flores S, Ross Z, Cortez M, Molina M, Molina L, et al. Traffic-related exposures, airway function, inflammation, and respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1236–42.
 - 8) Hashimoto M, Fukuda T, Shimizu T, Watanabe S, Watanuki S, Eto Y, et al. Influence of climate factors on emergency visits for childhood asthma attack. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 2004; 46: 48–52.
 - 9) Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014; 383: 1581–92.
 - 10) Parker JD, Akinbami LJ, Woodruff TJ. Air pollution and childhood respiratory allergies in the United States. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 140–7.
 - 11) 田中満崇, 井上健一郎, 高野裕久. 粒子状物質とアレルギーに関する研究の進展. アレルギー 2014 ; 63 : 1289–97.
 - 12) World Health Organization. Air quality guidelines, global update 2005. Geneva: WHO press; 2006.
 - 13) Strickland MJ, Darrow LA, Klein M, Flanders WD, Sarnat JA, Waller LA, et al. Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 307–16.
 - 14) Bell ML, Ebisu K, Peng RD, Samet JM, Dominici F. Hospital admissions and chemical composition of fine particle air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 1115–20.
 - 15) Spira-Cohen A, Chen LC, Kendall M, Lall R, Thurston GD. Personal exposures to traffic-related air pollution and acute respiratory health among Bronx schoolchildren with asthma. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 559–65.
 - 16) Patel MM, Chillrud SN, Correa JC, Hazi Y, Feinberg M, Kc D, et al. Traffic-related particulate matter and acute respiratory symptoms among New York City area adolescents. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1338–43.
 - 17) Behndig AF, Mudway IS, Brown JL, Stenfors N, Helleday R, Duggan ST, et al. Airway antioxidant and inflammatory responses to diesel exhaust exposure in healthy humans. *Eur Respir J* 2006; 27: 359–65.
 - 18) van Strien RT, Gent JF, Belanger K, Triche E, Bracken MB, Leaderer BP. Exposure to NO₂ and nitrous acid and respiratory symptoms in the first year of life. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 2004; 15: 471–8.
 - 19) Zhao Z, Zhang Z, Wang Z, Ferm M, Liang Y, Norback D. Asthmatic symptoms among pupils in relation to winter indoor and outdoor air pollution in schools in Taiyuan, China. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 90–7.
 - 20) Carbone U, Montuori P, Novi C, Triassi M. Respiratory function in power plant workers exposed to nitrogen dioxide. *Occupational Medicine (Oxford, England)* 2014. doi: 10.1093/occmed/kqu129.

SHORT-TERM EFFECTS OF AIR POLLUTANTS ON PULMONARY FUNCTION IN ADOLESCENT WITH A HISTORY OF ASTHMA OR ALLERGIES

Yoshiko Yoda¹⁾, Hiroshi Takagi²⁾, Junko Wakamatu²⁾,
Naruhito Otani¹⁾ and Masayuki Shima¹⁾

¹⁾*Department of Public Health, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, Hyogo, Japan*

²⁾*National Institute of Technology, Yuge College*

Background: Transboundary pollution including airborne fine particulate matter ($PM_{2.5}$) has been attracting attention in recent years and its health effects are concerned. We evaluated the short-term effects of air pollutants on pulmonary function among young students.

Methods: Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) and peak expiratory flow (PEF) were examined every morning for 1 month in 37 students who attend a school in a remote island of the Seto Inland Sea. The concentrations of fine and coarse particles ($PM_{2.5}$ and PM_{10-25}), optical black carbon (OBC) and nitrogen dioxide (NO_2) were measured on the rooftop of the school.

Results: The change in PEF was significantly associated with an increase in the prior 24-h average concentration of $PM_{2.5}$ among subjects with a history of asthma ($-42.5L/min$ [95% confidence interval (CI): $-77.0, -8.1$], for an interquartile rage increase of $17.6\mu g/m^3$). Negative associations between pulmonary function and the concentrations of NO_2 and OBC were observed as well. On the other hand, among the subjects with a history of allergy other than asthma and those without such history, negative association between air pollutants and pulmonary function was not observed.

Conclusions: Subjects with a history of asthma are considered to be more affected by short-term exposure to air pollutants.

大正13年11月20日創刊 大正13年12月4日第3種郵便物認可 平成28年2月20日発行(毎月1回20日発行) (通巻1093号)
 THE JAPANESE JOURNAL OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

臨牀と研究

顧問 加地 正郎 兼松 隆之 馬場 秀夫 福本 義弘 門田 淳一
 藤本 一眞 尾辻 豊 井本 浩 大屋 祐輔 長尾 哲彦
 編輯 杉町 圭藏 久保 千春 北園 孝成 大石 了三 潟 啓二郎

平成 28 年 2 月
 February 2016

2 月

第 93 卷 第 2 号
 Vol. 93 No. 2

特集 最新のアレルギー治療のコツ

アレルギー疾患の診断	井 上 博 雅
アレルギー疾患の治療	
気管支喘息一小児	浜 崎 雄 平
気管支喘息一成人	東 田 有 智
アレルギー性鼻炎	川 内 秀 之
アトピー性皮膚炎	中 原 真希子
尋麻疹の成因、経過、治療	片 山 一 朗
食物アレルギー	宇理須 厚 雄
アレルギー性結膜疾患	内 尾 英 一
薬物アレルギー	戸 倉 新 樹
職業性アレルギー	土 橋 邦 生
アレルギーに対する免疫療法	大久保 公 裕
アナフィラキシーの初期対応	海老澤 元 宏
アレルギー疾患と妊娠	後 藤 美賀子
腸内細菌とアレルギー	須 藤 信 行
大気汚染とアレルギー	小田嶋 博

対談 杉町先生はいかにして大学教授をつくったか
 杉町 圭蔵・兼松 隆之

座談会 改善とイノベーションで切り拓く明日の最適医療
 麻生 泰・田中 二郎・増本 陽秀・須藤 久美子・朔 元則

薬のはなし—薬の飲み忘れへの対応(2)	大 石 了 三
治療の実際—脳梗塞の予防／早期治療のために	森 岡 基 浩
化学兵器シリーズ—化学・生物戦争の世纪(33)	井 上 尚 英
青ページー大学生活を振り返って思うこと	渡 辺 穀
赤ページー恋と映画と遺伝子と(2)	安 東 由喜雄

特集／最新のアレルギー治療のコツ

大気汚染とアレルギー

小田嶋 博

はじめに

大気中の物質がヒトの健康状態に悪影響を及ぼす場合、大気汚染として問題になる。日本は徐々に大気汚染物質濃度が減少してきているが最近 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粒子状物質 (particulate matters with a diameter less than $2.5\text{ }\mu\text{m}$: PM2.5) の健康影響が問題とされ、日本でも環境省が改めて研究に乗り出していた。2013年の春から初夏にかけて、減少傾向にあった浮遊粒子状物質 (suspended particulate matters: SPM) 濃度の高い日がみられ、中国で高濃度の報告があり越境汚染として注目された。ここでは、PM2.5とアレルギー疾患の関連について文献と我々の検討を中心に述べてみたい。

I. 日本の大気汚染

日本では、明治維新の頃、紡績業、銅精錬業、製鉄業などが、殖産興業の名の下に急速に発展し、火力発電所や自動車交通なども急速に発展し、これにより大都市を中心に大気汚染が進行した。明治中期からは栃木県足尾などの銅精錬所からの硫黄酸化物が農林水産業に深刻な被害をもたらした。1883年の大阪府令にみられた「旧市街には煙突を立てる工場の建設を禁ず」は日本最初の煤煙規制の記録であるとされている。

第二次大戦後は石炭がエネルギー源となり急速に工業が復興し、降下煤塵や硫黄酸化物により大気が汚染された。東京・横浜喘息が報告されたのは1946年である。その後、高度経済成長時代にも汚染が進み、呼吸器障害が発生。硫黄酸化物や煤塵等により視程が30~50mに低下、自動車は日中でもライトをつけなければ運転で

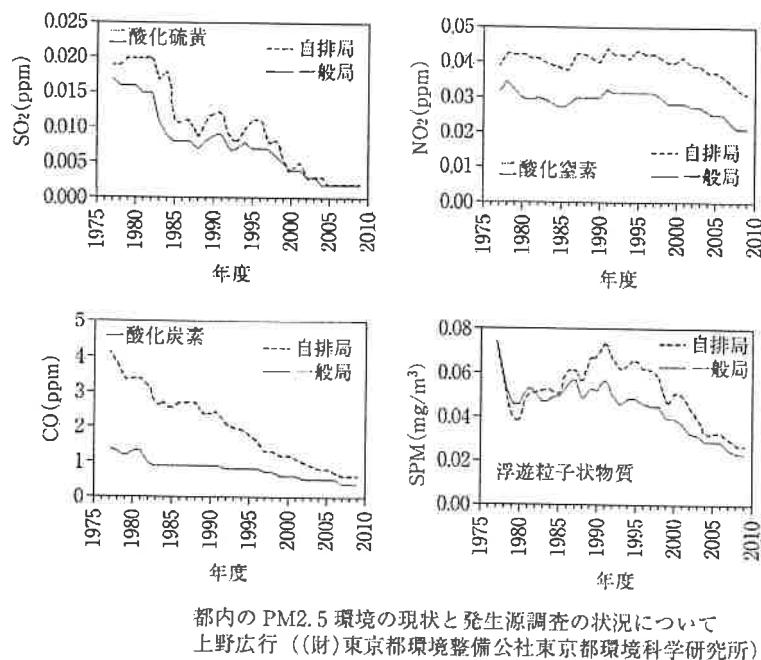
きないという時代もあった。

その後煤煙の排出規制が整備され硫黄酸化物 (SOx) に続いて窒素酸化物 (NOx) の濃度は減少してきたが、日本での浮遊粒子状物質 (SPM) 濃度が環境基準に近づいたのは最近の数年間に過ぎない。近年の汚染物質濃度の推移を示す(図1)。

II. 大気汚染物質

大気汚染物質は大きくガス状物質と粒子状物質に分かれる。PM2.5やSPMは粒子状物質に含まれる。PM2.5の产生形式から、燃焼等で最初から粒子として発生し、直接大気中へ排出される場合を一次生成粒子。一方、NOxやSOxなどの反応により大気中で生成される場合を二次生成粒子という。PM2.5はこの両者を含んでいる。

PM2.5の成分として大きな部分を占めてきたのがディーゼル排気微粒子 (Diesel particulate matter: DPM、またはDiesel exhaust particles: DEP) である。高濃度では黒煙として認識され発癌性があり、呼吸器疾患の原因となる。歴史的には1960年代からの30年で日本のディーゼル車保有台数は300倍以上に増加。自動車排出粒子のほぼ90%がディーゼル車からと推定されていた。発生源にはこの他、石炭、石油、その他の燃焼、すなわち工場や喫煙、家庭の厨房や暖房も含まれる。従って、PM2.5の成分は発生源によって異なってくる。PM2.5の濃度はディーゼル規制を中心として廃棄物焼却炉対策、揮発性有機化合物 (volatile organic compounds: VOC) 排出抑制対策の進展等により改善してきた。平成21年9月9日の環境省告示による環境基準、「1年平均値が $15\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下かつ1日平均値が $35\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であること」



都内の PM2.5 環境の現状と発生源調査の状況について
上野広行 ((財)東京都環境整備公社東京都環境科学研究所)

図 1 都内大気汚染物質の年平均値の推移

に比べると以前は高値であったことに今更ながら気づかされる。

III. 大気汚染物質のアレルギー疾患に関する影響

1. 基礎研究から

マウスで DEP とスギ花粉 (JCPA) 投与群では明らかかつ恒常的な抗 JCPA IgE 抗体の産生を認めるが、JCPA 単独投与群では24週間 IgE 抗体反応を検出できなかった。また、経鼻投与においても、DFP は IgE 抗体産生に対するアジュバント作用が認められた¹⁾。このようにスギ花粉症の抗体産生に対して PM2.5 は大きな影響をもつことが分かっている。

その後も、PM2.5 中の Fe による呼吸器免疫機能への影響や、1週間で緑膿菌のクリアランスが低下すること（これは低濃度領域 (30~100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) では濃度依存的であった）などが報告されている。また、1週間の DEP 吸入曝露マウスの肺病理像では緑膿菌感染炎症像がみられ、短期曝露後による免疫能の低下を認めた²⁾報告、マウスでの OVA 抗原チャレンジ後の気道の反応性所見（気道閉塞による流入空気量の減少、メサコリンへの反応、肺の炎症所見の亢進）、PM2.5 の金属成分が肺のアレルギー性炎症に影響を与えるなどの多くの気道に対する影響が

報告されている。

以上のように、PM2.5 の影響としては免疫学的影響、アレルギーを獲得させる方向に働く、アジュバント作用を示す、気道炎症を惹起し気道閉塞を起こすことなどが示唆されている。この他にも多くの基礎的研究成果が得られているが、最近の実際の環境濃度に比較し高濃度での報告が多い³⁾。

2. PM2.5 の健康影響に関する臨床的検討

汚染の強かった昭和59年6月からの2年間、東京都江東区大島付近在住の軽～中等症70名の喘息発作を日誌に基づいて喘息発作数を症例数で除した発作頻度と東京都環境保全局の資料からの SPM との関係を調査した。年少群（6歳以下）では10日ごとで SPM 濃度と喘息発作頻度との間に相関が認められた ($r=0.4291$, $P<0.01$, 図2)。しかし、年長群（7歳以上）では SPM 濃度と発作頻度との間には相関がなかった。SPM 濃度の平均値が一定値以上の日数と発作頻度との関係についても、年少群では SPM 濃度が $0.07 \text{ mg}/\text{m}^3$ および $0.1 \text{ mg}/\text{m}^3$ 以上の日数と発作頻度との間には相関が認められた。しかし年長群ではこのような関係は認められなかった。上記は同一患者における検討であったが、各地域の汚染物質濃度とそこからの発作入院数を検討すると、両者の間にも6歳以下で相関が認められた。

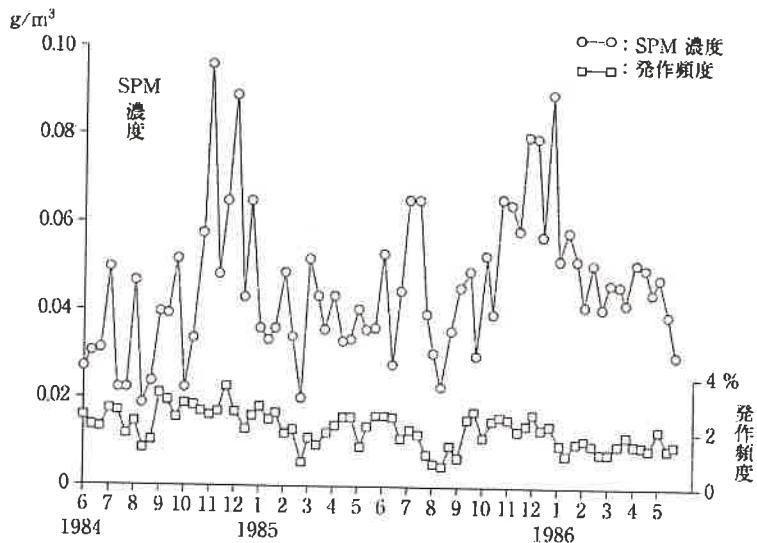


図 2 同一患者における、発作頻度と SPM 濃度の変化
(6歳以下, $r=0.4291$, $p<0.01$)

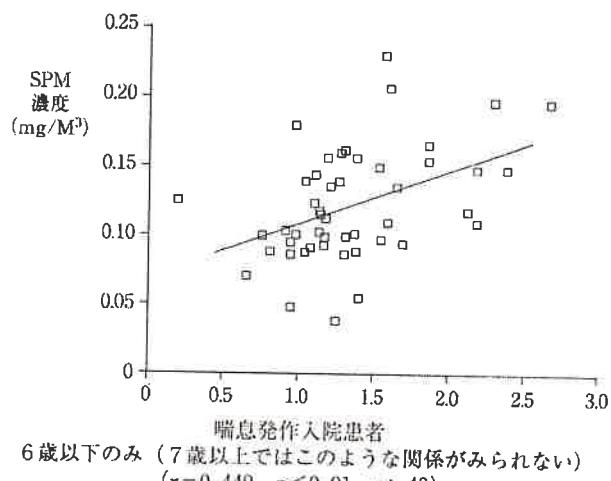


図 3

その後福岡市において、1988年1月1日から4年間の発作入院患者数延べ3,661名について、大気汚染物質と喘息発作入院数との関連を検討した。やはり0～6歳の患児群では、発作入院患者数とNO₂とSPMのそれぞれの1時間値の日平均値の月ごとの平均値、1時間値の日平均の月ごとの最高値、および1時間値の月ごとの最高値との間には統計学的に有意な正の相関がみられた。しかし、7～20歳の群ではこうした相関は認められなかった(図3)⁴⁾。すなわち、いずれの調査でも、6歳以下のみでSPMと喘息の悪化に関連がみられた。

喘息発作については6～12歳での関連⁵⁾の報告がある。他に15歳以下で呼吸器感染が増加す

る、また、3歳未満の呼吸器症状の入院との関連が報告⁶⁾されているが児童の年齢別の検討は少ない。我々は、以上の結果から、0～6歳の喘息乳幼児では学童期以上に比較して、NO₂やSPMに対する感受性が強く、発作の誘因になりやすいと考えている。喘息発症年齢にある小児において影響が強く、発作を起こし、または発作を持続させる方向に働き、結果的に気道の過敏性を獲得または増強させている可能性が推定される。

更に、2002年4月1日から1年間、我々の病院の水泳教室に通っている4～11歳の喘息患児70名（うち7歳以下は70%）について検討し、1年のうち温暖期の起床時には、当日8時から前の24時間の各3時間平均SPM濃度が高いと朝のピークフロー（PEF）値は有意に低いことを認めた⁷⁾。また、FEV_{1.0}に関するPM2.5との関連が報告されている。また気道炎症の目安とされる呼気中NOの増加も報告されている。

我々はケースクロスオーバー解析により喘息で当院に緊急入院する12歳以下の小児と福岡の大気汚染との関係を検討した結果、気温の日内変動のほうが喘息の悪化と関係がみられ、Lag2とLag3においては、SPMとNO₂が小児の喘息による入院リスクの増加と相關した⁷⁾。韓国では、PM2.5の濃度と全死亡(率)、心血管系による死亡(率)の関係を一般化加法モデル(generalized additive model)により分析した報告

表 1 注意喚起のための暫定的な指針

レベル	暫定的な指針となる値 日平均値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	行動の目安	備考	
			1時間値 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) ^{*3}	
II	70超	不要不急の外出や屋外での長時間の激しい運動をできるだけ減らす。 (高感受性者 ^{*2} においては、体調に応じて、より慎重に行動することが望まれる。)	85超	
I (環境基準)	70以下 35以下 ^{*1}	特に行動を制約する必要はないが、高感受性者では健康への影響がみられる可能性があるため、体調の変化に注意する。		85以下

*1 環境基準は環境基本法第16条第1項に基づく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。
環境基準の短期基準は日平均値 $35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、日平均値の年間98パーセンタイル値で評価。

*2 高感受性者は、呼吸器系や循環器系疾患のある者、小児、高齢者等。

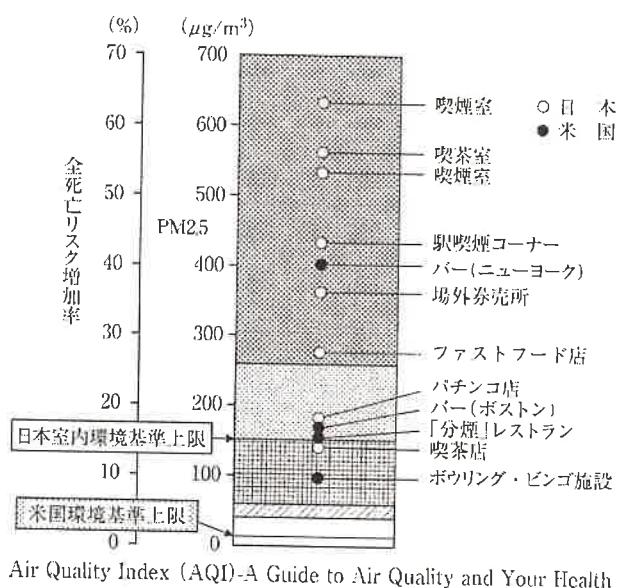
*3 暫定的な指針となる値である日平均値を一日の早めの時間帯に判断するための値。

がある。PM2.5の濃度 $>65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の日とPM2.5の濃度 $<65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の日でみると、夫々ではPM2.5と全死亡(率)と心血管系死亡(率)の両方に有意な関連性がみられた。一方で、PM2.5の影響は $16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ までの低濃度でも認められ、閾値がないとの報告もある⁸⁾。

2013年に我々は小学児童でPEF、症状、服薬状況およびPM2.5濃度との関係を調べた。その結果、非喘息児ではPM2.5濃度が高いとPEFの値がわずかに低下した。しかし、喘息児ではこの傾向がなく、代わりに発作治療薬の使用が増加した。このことは喘息児では抗発作治療薬の使用により、PEFの低下と症状の発現が抑えられたことが推察され薬剤使用の重要性が推定された。喘息発作と薬剤の使用に関しては、成人ではSPMとの関連が報告されている⁹⁾。また、日本での長期入院児を対象とした研究ではPM2.5濃度が当日夜と翌日のPEF値の低下と関連していることが報告されている¹⁰⁾。

喘息以外への影響としてはアジュバント効果としてのスギ花粉への感作などアレルゲンへの感作、また妊娠中の曝露影響として喘息、アトピー性皮膚炎の発症リスクなども報告されている。

いずれにしても、大気中PM2.5や他の汚染物質濃度が低下していること、更に、その構成成分に関する情報が不足していることなど、関連を一般的には論じることも検討課題ではある。しかし、そのような条件下でも、PM2.5濃度と呼吸器、アレルギー症状に一定の関連があること、また、現在一般に得られる情報としては、PM2.5としての測定結果であることから、実



Air Quality Index (AQI)-A Guide to Air Quality and Your Health

図 4 日米の様々な屋内施設のPM2.5と24時間全死因リスク増加率

際的な関連に対する対策が検討されるべきであり、この基準としては表1を参考として良いと考えられる。

IV. タバコとの関係

日常生活の多くの場面でタバコ由来のPM2.5濃度は環境基準をはるかに超えて高い。駅の喫煙コーナーでは $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 位になっている。改めて我々の環境中にあるPM2.5の発生源を考えねばならない。呼吸器疾患学会による禁煙ガイドライン収載のPM2.5と全死因リスクの関係(図4)を示す。

V. 患者家族の印象

PM2.5濃度が上昇した場合、患者家族はどの

表 2 まとめ

1. PM2.5 粒子径が $2.5 \mu\text{m}$ 以下の粒子状物質。1次粒子はジーゼル排気、煙草の煙など、物質の燃焼で発生する。2次粒子は大気中で合成される。日本では最近10年間で減少。
2. アレルギー疾患への影響は、アジュバント作用として特異的 IgE 抗体の獲得などの免疫学的作用や感染の持続などが報告されている。臨床的には、PEF 値の低下、喘息発作の誘発、胎児期の曝露でアレルギー疾患の有症率を上げる、アレルギー性鼻炎の増加などが報告されている。
3. 特に感受性の強い者（小児、喘息・鼻炎患者など）では、濃度の上昇によって症状の増悪がみられる。自覚症状としては、咳、鼻汁、眼や喉の痒みなどがみられる。
4. 喘息発作に関しては曝露から症状発現まで 1~2 日の時差が存在する。
5. 今後、より高濃度の日が多くなった場合、また、含まれる成分によっては、より注意が必要となる可能性もある。
6. 濃度の高い日には、喘息児などで薬を持っている者は使用するのも対策として重要。
7. 長期的影响に関しては今後の検討結果による。
8. 環境省から注意すべき基準が示されている。

ように感じているのかを調査した。当院外来をアレルギー疾患の治療目的に受診した小児200名の家族に調査した。

まず前年とマスコミ等で話題となった2013年で症状の違いを質問した。変わらないが66%、悪化が22%、改善11%であった。2013年のPM 2.5 濃度は西日本、東日本とも過去3年間と大差がないとの報告で頷ける結果である。症状としては、咳が喘息、アレルギー性鼻炎で多く、他に鼻症状、眼症状、喉頭違和感が認められた。園や学校での対応は、屋外運動の禁止、マスクの着用、空気清浄器の使用などが挙げられた。これらの対応は実際の有効性の検討が必要である。

まとめ

PM2.5 はその濃度が高い場合、循環器系、呼吸器系に影響する。また、濃度の高い時には、PEF の値がわずかに低下を示す。気道の敏感な者、すなわち喘息などの呼吸器疾患有する者、アレルギー疾患をみると、皮膚や眼鼻などの感受性の強い者。低年齢児においては予防的治療を忘れないようにすることも大切である。しかし、実際の臨床上の問題としては少なくとも現在の環境基準内であれば急性期の影響としては大きな問題とはならないと考えられる。但し、長期的影响に関しては今後慎重に検討を重ねていくことが必要である。まとめを（表2）に示した。

文 献

- 1) 高藤繁ほか：大気汚染との関係 - DFP と IgE 産生からみて -、宮本昭正(編)：アレルギー疾患は増えているか、調査結果と原因、国際医学出版、78-81、1987。
- 2) Harrod, K. S. et al. : Inhaled diesel engine emissions reduce bacterial clearance and exacerbate lung disease to *Pseudomonas aeruginosa* infection in vivo. *Toxicol Sc.* 83: 155-165, 2005.
- 3) Lin, M. et al. : The influence of ambient coarse particulate matter on asthma hospitalization in children: case-crossover and time-series analyses. *Environ Health Perspect.* 110: 575-581, 2002.
- 4) 小田嶋博ほか：大気汚染物質（浮遊粒子状物質、二酸化窒素）と気管支喘息発作入院数との関連。アレルギー、44: 160-169, 1995.
- 5) Hiroshi Odajima, Shin Yamazaki, Hiroshi Nitta: Decline in Peak Expiratory Flow According to Hourly Short-Term Concentration of Particulate Matter in Asthmatic Children. *Inhalation Toxicology.* 20: 1-10, 2008.
- 6) Delfino, R. J. et al. : Personal and ambient air pollution exposures and lung function decrements in children with asthma. *Environ Health Perspect.* 116: 550-558, 2008.
- 7) Ueda, K., Nitta, H., Odajima, H. : The effects of weather, air pollutants, and Asian dust on hospitalization for asthma in Fukuoka. *Environ Health Preventive Med.* 15: 350-357, 2010.
- 8) Kim, H. S. et al. : Relationship between mortality and fine particles during Asian dust, smog-Asian dust, and smog days in Korea. *Int J Environment Health Research,* 22: 518-530, 2012.
- 9) Abrahamowicz, M. et al. : Flexible modeling of exposure-response relationship between long-term average levels of particulate air pollution and mortality on the American Cancer Society study. *J Toxicol Environ Health A.* 66: 1625-1653.
- 10) Yamazaki, S. et al. : Effect of hourly concentration of particulate matter on peak expiratory flow in hospitalized children: a panel study. *Environ Health.* 10: 15, 2011 10.

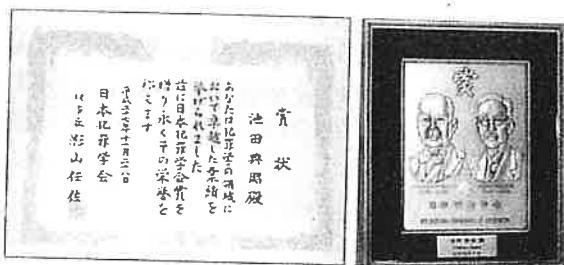
人事動静

吉住 朋晴氏 九州大学大学院消化器・総合外科、同准教授に。

表彰

△九州大学大学院法医学教授 池田典昭先生が、第52回日本犯罪学会総会で、法医学・犯罪学の業績ならびに貢献が認められ、日本犯罪学会賞を受賞されました。

この日本犯罪学会は1913年に設立された、日本で最も伝統のある学会の一つで、犯罪学の先達である古畑種基、吉益脩夫両博士を記念した胸像のレリーフとともに、一年に一名授与されます。



編集後記

△「ウイルス」とは、ラテン語で「毒」を意味する言葉が語源だそうですが、この季節インフルエンザウイルスが、いよいよ勢いを増してきそうです。手洗い、うがい、マスク着用など、予防法が子供のころから守られているのに、なぜか毎年の様に流行します。

ウイルスは、生命の最少単位である細胞を持ちませんが、他の生物の細胞を使い、自分を複製する特徴があるそうです。本当にやっかいな生き物です。

△ことしの1月号から、九州大学名誉教授 大石了三先生に「薬のはなし」シリーズをお願いしましたら、早速、大変わかりやすく、薬物療法でよく見られる患者さんの理解不足による、服薬指導に役に立つとのお手紙やメールをいただきました。大石先生このシリーズ、これからも宜しくお願いします。

△さて3月号特集は「オーダーメイド治療時代の新薬の位置づけと使い方」とし、目下校正中です。ここ博多も温暖化の影響か、氷点下になったかと思うと、3月中旬の温度に上がったりと安定しません。先生方体調管理に気をつけて下さい。
(2月5日、吉山記)

月刊 臨牀と研究 (毎月20日発行)

[投稿規定]

- △本誌に投稿の原稿は、4百字詰原稿用紙20枚程度にお願い致します。図、表および写真は1枚につき原稿用紙1枚分に致えて下さい。
- △原稿は未発表のものに限ります。原稿の採否、掲載順序は編集委員会で決定いたします。
- △図(写真)および表は、図1、図2あるいは表1、表2のように番号を付け、本文とは別に添付して下さい。図表には適切な表題、説明をつけ、挿入箇所を本文中に指定して下さい。
- △本文の執筆には次の点に留意して下さい。
 - 原稿の最初に表題、著者名、所属施設または科名を記して下さい。
 - 本文は横書き、現代仮名づかいとして下さい。
 - 外国語は原語で記すか、カタカナ書きとして下さい。
 - 数字は算用数字を用い、度量衡単位はCGS単位として下さい。
- △引用文献は主要文献のみとし、10以内にお願い致します。著者が3名以上の場合には筆頭者以下を「ほか」「et al.」とし、雑誌は著者名、論文題名、雑誌名、巻数、頁数、年号(西暦)の順で記載して下さい。
- 【例】加地正郎：日常診療のなかのかぜ。臨牀と研究、71(12): 3027, 1994.
- △原稿は、出力原稿とデータコピー(CD-R等)を同封して下さい。
- △校正は原則として著者にお願いします。
- △本誌に掲載の論文には雑誌1部と別刷30部を謹呈致します(別刷を無断印刷することを禁じます)。

平成28年2月10日印刷 平成28年2月20日発行

定価 1部 2,571円 (本体2,381円・税190円・送料1部126円)
1カ年 30,000円 (本体28,572円・税1,428円・送料共)

(前金制直送購読の場合は送料はサービス)

編集発行者 古山 正史

発行所 大道学館出版部

福岡市東区馬出3丁目1の1(〒812-8582)

九州大学医学部法医学教室内

電話・FAX (092) 651-4003番

ダイヤルイン (092) 642-6895番

郵便振替 01780-7-20543

ホームページ <http://www.doctor-info.net/>

E-mail : furuyama@daido-g.jp

印刷所 福岡印刷株式会社

製本所 有限会社 栄進社製本

[定期購読の御申込み]

- △本誌の購読申込みは前金にてお願い致します。
- △ご住所の変更は新旧のお送り先を併記してお知らせ下さい。
- △ご送金の際は新規又は継続の別をお書きそえ下さい。
- △ご送金は、「郵便振替」または「現金書留」でお願い致します。

★落丁・乱丁の場合はお取り替え申し上げます。

■複製権・著作権

■本誌掲載の著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は大道学館出版部が保有しています。

■JCOPY(出版社著作権管理機構)委託出版物

本誌の無断複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。複写する場合はそのつど事前にJCOPY(TEL 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

微小粒子状物質曝露影響調査報告書

(平成19年7月)

微小粒子状物質曝露影響調査報告書

表紙～目次 [PDF 205KB]

【1】緒言 [PDF 230KB]

【2】微小粒子状物質曝露影響調査検討会及びワーキンググループ委員名簿 [PDF 189KB]

総括(中表紙付き) [PDF 269KB]

第1章 曝露評価ワーキンググループ編

【1】緒言 [PDF 218KB]

【2】曝露調査(1,2) 調査目的、調査方法(測定・分析等仕様) [PDF 464KB]

【2】曝露調査(3-1) 調査結果(データ整理・解析結果)、調査地点の分類について [PDF 338KB]

【2】曝露調査(3-2) PM25 (TEOM) 質量濃度及びSPM (β 線) 質量濃度 [PDF 387KB]

【2】曝露調査(3-3) PM2.5 (SASS) 質量・成分濃度 [PDF 914KB]

【2】曝露調査(3-4) 微小粒子状物質の粒径分布 (ALV) [PDF 805KB]

【2】曝露調査(3-5) 測定方法によるPM2.5 質量濃度の評価 [PDF 651KB]

【2】曝露調査(3-6) 測定地点の特性等に関する評価 [PDF 613KB]

【2】曝露調査(4) 引用文献 [PDF 198KB]

微小粒子状物質曝露影響調査報告書 概要版

微小粒子状物質曝露影響調査報告書 資料編

大気中微小粒子状物質(PM25)測定方法暫定マニュアル

正誤表 [PDF 89KB]

【3】短期影響調査

(1) 背景及び目的

これまで諸外国で実施してきた微小粒子状物質の曝露による短期影響調査では日死亡、心血管系疾患による入院・外来受診、心臓生理学的指標、呼吸器系疾患による入院・外来受診、肺機能、呼吸器症状など、さまざまな健康影響指標が用いられている。また、調査対象者も健常者だけではなく、何らかの疾患に罹患している患者など高感受性群と考えられる対象者についての調査も行われている。

一方、日死亡のデータの元となる人口動態統計調査については総務省の目的外使用許可を得る必要があるなど我が国における調査にあたって種々の制約を考慮しなければならない。入院や外来受診の記録も通常公開されておらず、入手が可能であったとしても、一定地域の受診状況をどの程度把握しているか、受療圏が変動していないかなど微小粒子の短期影響を検討する上で必要な要件を満たしているかどうかの検討が必要となる。さらに、生理学的指標や症状に関する調査では相当数の対象者について、一定期間繰り返し健康影響指標に関する検査ないしデータ収集が必要となる。また、本検討開始時点ではPM_{2.5}に関するモニタリング網が未整備であったことから、多くの場合新たに測定器を設置する必要があった。そのため、一部の研究ではPM_{2.5}濃度データを収集することができず代替としてSPM濃度データを用いた短期影響に関する検討も実施することとした。

本検討においては、欧米における研究でしばしば採用され、また健康影響指標としての十分に意義付けがなされている全ての指標や異なる属性の対象者を網羅的に取り上げることは困難であったが、人口動態調査死亡データの使用許可を得ると共に、いくつかの健康影響指標について種々の機関や調査対象者の協力を得つつ、調査を実施した。

(2) 日死亡との関連性

(2.1) 日死亡とPM_{2.5}濃度の関連性について

概要

我が国の近年の大気汚染状況において日死亡とPM_{2.5}濃度の関連性を明らかにするために、PM_{2.5}濃度が継続的に測定されている地域において日死亡との関連性について統計的解析を行った。一般局相当のPM_{2.5}測定地点のある20の市町毎に死亡日と対応する日の大気汚染濃度（PM_{2.5}）の10 μg/m³増加分に対する日死亡のリスクの増加をGAM (Generalized Additive Model)により推定し、次に地域毎の推計値を統合した。推計にあたっては気温、湿度を調整して、PM_{2.5}のみの解析ならびにNO₂とOxなど共存大気汚染物質を含めた解析の両者を行った。解析には平成14年1月1日から平成16年12月31日までの死亡ならびに大気汚染測定データを用いた。日死亡に関しては、基本的に65歳以上を対象に、外因死を除く全死亡、呼吸器疾患、循環器疾患について解析した。

その結果、推計には多くの不確実性があるが、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で統計的に有意な上昇がみられるものがあったが、循環器疾患については全死亡や呼吸器疾患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的に有意な上昇がみられる場合があった。また、政令都市9地域のみの統合値においても統計的に有意な上昇がみられる場合があった。他の解析モデルを用いた場合、共存大気汚染物質を含めた場合、属性（性、年齢及び死亡場所）によって分類して解析した場合などで、推計リスクの大きさや統計的な有意性は多少変化したが、全体としての傾向に大きな差異はみられなかった。

1. はじめに

大気中粒子状物質濃度と日死亡の関連性については諸外国で多数の研究報告があり、米国やWHOにおいてそれらの研究報告がとりまとめられ [1-2]、微小粒子の健康影響評価において重要な知見とされてきた。米国において1997年にPM_{2.5}の環境基準が初めて設定された際にも重要な根拠の一つとされた。近年においても、世界中の多数の都市における解析結果が報告されて、その多くで大気中粒子状物質濃度と日死亡との統計的に有意な関連性が報告してきた。我が国においても、1990～1994年のデータを用いた解析結果が報告されており、SPM濃度と日死亡との関連性が示されている [3]。

一方、これらの報告で検討されている粒子状物質の中ではPM₁₀が多く、PM_{2.5}濃度との関連性を検討したものは比較的少なかった [4-16]。PM_{2.5}の短期影響を検討するために、我が国の近年の大気汚染状況において、日死亡とPM_{2.5}濃度の関連性を明らかにする意義は大きいと考えられる。そこで、我が国でPM_{2.5}濃度が継続的に測定されている地域において、日死亡との関連性について統計的解析を行った。

2. 方法

2.1 対象地域

環境省がPM_{2.5}濃度測定を行っている地点のうち一般局に相当する20地点（表3.2.1-1）のある市町（東京都は23区）を調査対象地域とした。解析対象地域と測定地点の位置を図3.2.1-1に示した。

2.2 解析に用いたデータ

① 死亡データ

人口動態調査の目的外使用許可（総政審第137号）を得て、平成13～16年のPM_{2.5}測定局のある都道府県における外因死を除く全ての死亡（日本における日本人）のデータ入手した。地域は北海道、宮城県、茨城県、群馬県、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川県、新潟県、愛知県、大阪府、兵庫県、岡山県、福岡県及び宮崎県の15都道府県であり、データには以下の内容が含まれる。これらのデータを日単位に集計して解析に用いた。

- ・市町村符号及び保健所符号
- ・男女別
- ・年齢
- ・死亡したとき（年月日時）
- ・死亡した人の住所（市区町村符号）
- ・死亡したところの種別
- ・死亡の原因（死因簡単分類）

② 大気汚染及び気象データ

PM_{2.5}濃度については原則としてTEOM方式によって測定されているデータを用いた（詳細は曝露評価ワーキンググループ報告書【2】（2）参照）。その他の大気汚染物質については原則としてPM_{2.5}測定器を設置した常時監視局のデータを用いた。なお、PM_{2.5}濃度測定地点においてその他の大気汚染物質が測定されていない市川市については市川八幡測定局における測定値を用いた。また、日向市のオキシダント濃度については日向大王谷測定局における測定値を用いた。札幌市ではPM_{2.5}濃度測定局でのオキシダント濃度測定が春・夏期に限定されていたため、札幌センター局のデータを用いた。

気温、湿度のデータについては、i) 対象地域あるいは隣接する地域（市町）に気象観測所がある場合にはそのデータを用いた。気象観測所が無い場合には、ii) 常時監視局で測定されている気温、湿度データを用いた。なお、i)、ii) に該当する気温、湿度データがない場合には、iii) 対象地域と同一県内の最寄り気象観測所のデータを用いた。

これらの時間値データに基づき、0～23時までを平均して日平均値とした。なお、欠測データがある場合は常時監視マニュアルに準じて、20時間以上のデータがあるものを有効測定日とした。

2.3 解析方針

PM_{2.5}測定地点を含む市町（表3.2.1-1）毎に死亡日と対応する日の大気汚染濃度（PM_{2.5}）の10 μg/m³増加分に対する日死亡のリスクの増加を推定し、それらを統合した。解析には各地域のPM_{2.5}測定データと死亡データが揃う平成14年1月1日から平成16年12月31日までの死亡及び大気汚染測定データを用いた。なお、日死亡に関しては、基本的に65歳以上を対象に、全死亡（外因死を除く、以下同様）、呼吸器疾患及び循環器疾患について解析を行った。死因の分類コード（ICD10に基づく簡単分類）は表3.2.1-2に示すとおりである。

2.3.1 主な解析

回帰モデル（付録に詳細を示す）を用いて、原則として次の二つの場合について、日死亡との関連性を解析し、大気汚染物質の増加による死亡リスクの増加量を推計した。

- ① PM_{2.5} 日平均濃度、日平均気温、日平均相対湿度を含めた場合（single-pollutant model）
- ② PM_{2.5} 日平均濃度、NO₂、Ox の日平均濃度、日平均気温、日平均相対湿度を含めた場合（multi-pollutant model）

2.3.2 サブグループ別、関連要因別の解析

2.3.1 に示した解析に加えて、性別、死亡したところの種別（医療機関、自宅、その他）、年齢群別（64歳以下、65～74歳、75歳以上）の解析を行った。

2.3.3 副次的解析

SPM と PM_{2.5} の死亡リスクに対する影響の比較のために、PM_{2.5} 濃度を SPM 濃度に置き換えた解析を行った

また、2.3.1②の multi-pollutant model にさらに CO 濃度、SO₂ 濃度を加えた解析を行った。なお、CO と SO₂ を測定している常時監視局が少ないとから、この解析は原則として PM_{2.5} 測定器設置局で CO と SO₂ を測定している 5 地域（東京都 23 区、大阪府守口市、神奈川県川崎市、大阪府大阪市、兵庫県尼崎市）において実施した。なお、東京都 23 区については国設東京（新宿）の

測定値で代替した。

さらに、特定死因による死亡との関連性を検討するために、急性心筋梗塞、脳内出血、インフルエンザ+肺炎+急性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患+喘息、それぞれによる死亡について解析を行った。これらの解析は人口規模を考慮して東京 23 区と政令都市（札幌市、仙台市、名古屋市、堺市、神戸市、福岡市、川崎市、大阪市）の計 9 地域について行った。

2.4 解析に用いた統計モデル

気象条件（気温と湿度）、共存大気汚染物質及び時間の考慮をし、各地域のリスク比を推定するために、汚染物質と死亡との間に対数線型関係を想定した回帰モデルを用いた。回帰モデルとしては Generalized Additive Model (GAM) と Generalized linear model (GLIM) がよく用いられている。2つのモデルはパラメータの推定方法も異なるが、両者の本質的な違いは気象要因と日付に関する調整方法である。GLIM に比べて GAM では、気象条件と時間に関してスプライン関数を用いてデータへのあてはまりが良いように柔軟なモデルを指定することができるため、GAM を主な解析方法として用いた。モデルの詳細は付録に示すが、用いたモデルは Dominici ら[17]が用いたモデルに基づいている。また、モデルへの依存の程度を考慮するために副次的な解析として一部 GLIM による解析も行った。

各モデルについて Lag (0~5 日遅れ) を考慮した解析を行った。すなわち、死亡日に対して同日の大気汚染濃度 (0 日遅れ)、前日の大気汚染濃度 (1 日遅れ)、以下 5 日前の大気汚染濃度 (5 日遅れ) それぞれについて解析を行った。

GAM や GLIM を用いて地域ごとに得られたリスク比とその標準誤差を用いて、統合したリスク比を算出した。

これらの計算には、SAS release 9.1 (SAS社(Cary, NC, USA)) の GAM プロシージャおよび GLIM プロシージャを用いた。

3. 結果

3.1 解析地域における日死亡と大気汚染濃度の分布

解析を行った 20 地域の平成 14~16 年の日死亡数に関する基礎統計量を表 3.2.1-3(1)~(4) に、大気汚染物質、気温及び相対湿度の日平均値の基礎統計量を表 3.2.1-4(1)~(8) に示した。解析地域の総人口は約 2 万~800 万人まで幅広い。日死亡数の平均についても 65 歳以上の全死亡（外因死を除く）では約 1 人/日から 127 人/日であった。65 歳以上の全死亡（外因死を除く）のうち呼吸器系の死因によるものは 2 割弱、循環器系の死因によるものは約 3 割であり、両者で全死亡の半数を占めていた（表 3.2.1-2）。

PM_{2.5} 濃度の日平均値については、3 年間平均で最も低い宮城県国設籠岳が 11.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、最も高い兵庫県尼崎市国設尼崎が 22.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。図 3.2.1-2 に地域別の PM_{2.5} 日平均値の箱ひげ図を示した。最小値については地域間であまり差がみられない (0.0~4.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) が、最大値は 45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から 94 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ まで開きがみられた。

3.2 PM_{2.5} 濃度の日死亡との関連性

3.2.1 PM_{2.5} 単独の影響

図 3.2.1-3 と表 3.2.1-5(1) に、single-pollutant model を用いた PM_{2.5} 単独の影響を 20 地域統合結果で示した。当日のリスク比は全死亡 1.002 (95% 信頼区間 (以下、CI : とする) 0.998~1.006)、呼吸器疾患 0.999 (CI : 0.990~1.007)、循環器疾患 1.001 (CI : 0.993~1.009) であり、いずれも有意ではなかった。

死亡日当日から前 5 日までのリスク比については、全死亡の Lag_3 及び Lag_4、呼吸器疾患の Lag_0、循環器疾患の Lag_1 及び Lag_2 以外はいずれも点推定値が 1 より大きく、呼吸器疾患の Lag_3 (RR:1.010、CI:1.001~1.018) では有意であった。また、全体的な傾向として、全死亡や循環器疾患と比べ呼吸器疾患のリスク比及び信頼区間がともに大きかった。

Lag パターンについては、全死亡では当日及び前日 (Lag_0 及び Lag_1) のリスク比が比較的大きく、2 日前以前では小さくなる傾向が見られた。呼吸器疾患では当日 (Lag_0) のリスク比に比

べて前日から 3 日前 (Lag_1～Lag_3) までのリスク比が大きくなる傾向が見られたが、循環器疾患では逆に、前日及び 2 日前 (Lag_1 及び Lag_2) のリスク比がやや小さい傾向が見られた。

表 3.2.1-5(2)に政令都市 9 地域（東京 23 区を含む）のみの統合値を示したが、20 地域統合値の傾向と類似した結果であった。

次に、図 3.2.1-4 に地域別の当日のリスク比 (Lag_0) を示した。全死亡のリスク比は 0.956（宮崎県日向市）から 1.069（埼玉県戸田市）の範囲で、対象 20 地域のうち東京 23 区（リスク比（以下 RR:とする）1.007、CI:1.001-1.012）及び埼玉県戸田市（RR:1.069、CI:1.006-1.136）の 2 地域で有意であった。呼吸器疾患のリスク比は 0.764（宮城県涌谷町）から 1.178（茨城県取手市）の範囲で、茨城県取手市（RR:1.178、CI:1.018-1.363）の 1 地域で有意であった。循環器疾患のリスク比は 0.920（群馬県新田町）から 1.174（埼玉県戸田市）の範囲で、東京 23 区（RR:1.011、CI:1.002-1.021）、大阪府守口市（RR:1.076、CI:1.004-1.153）及び埼玉県戸田市（RR:1.174、CI:1.063-1.297）の 3 地域で有意であった。図 3.2.1-5、図 3.2.1-6 に地域別の前日及び 2 日前のリスク比を示したが、いくつかの地域で 1 を超えて有意なものがみられた。

3.2.2 PM_{2.5} 及び共存汚染物質 (NO₂ 及び Ox) の影響等

図 3.2.1-7 と表 3.2.1-6(1)に汚染物質として PM_{2.5} に NO₂ と Ox を加えた multi-pollutant model 解析の 20 地域統合結果を示した。PM_{2.5} の当日のリスク比は全死亡 0.997、呼吸器疾患 0.993、循環器疾患 0.994 といずれも 1 より小さい傾向がみられた。死亡日前日から前 5 日までのリスク比については、全死亡の Lag_1 及び Lag_2、呼吸器疾患の Lag_1～Lag_3、循環器疾患の Lag_5 以外はいずれも 1 より小さかった。また、Lag パターンに関しては、PM_{2.5} 単独の場合と同様に、呼吸器疾患で当日 (Lag_0) のリスク比に比べて前日から 3 日前 (Lag_1～Lag_3) までのリスク比が大きくなる傾向が見られたが、PM_{2.5} 単独の場合と比べてリスク比が小さくなる傾向が見られた。

次に、表 3.2.1-6(2)に政令都市 9 地域（東京 23 区を含む）に限定した PM_{2.5}、NO₂ 及び Ox の multi-pollutant model 解析の統合値を示した。全死亡と循環器疾患については 20 地域統合値と類似した傾向であったが、呼吸器疾患については 20 地域統合値と比べて推計リスク比がやや大きくなっていたり、前日 (Lag_1) では 95% 信頼区間の下限が 1 を超えていた。

さらに、図 3.2.1-8 に汚染物質として PM_{2.5} 以外に NO₂、Ox、SO₂ 及び CO の 4 物質の測定値がある 5 地域（東京都 23 区、守口市、川崎市、大阪市及び尼崎市）について、PM_{2.5} を含む 5 物質を加えた multi-pollutant model 解析の 5 地域統合結果を示した。併せて、PM_{2.5} 単独 (single-pollutant model) 及び PM_{2.5}、NO₂、Ox を加えた multi-pollutant model の 5 地域統合結果を図 3.2.1-9 及び 10 に示した。有意性に関しては、1 を超えて有意であったのは PM_{2.5} に NO₂、Ox、SO₂ 及び CO を加えた場合の全死亡の Lag_5 と呼吸器疾患の Lag_1 であった。なお、循環器疾患は PM_{2.5} 単独の場合の Lag_2、PM_{2.5}、NO₂、Ox を加えた multi-pollutant model 及び PM_{2.5}、NO₂、Ox、SO₂、CO を加えた multi-pollutant model の場合の Lag_4 でそれぞれ 1 より小さく、有意であった。

次に、PM_{2.5} のリスク比の大きさについては、全死亡では PM_{2.5} 単独の場合と共存汚染物質を加えた場合とでリスク比はほぼ類似していたが、呼吸器疾患及び循環器疾患では PM_{2.5} 単独の場合と共存汚染物質を加えた場合のリスク比に特徴的な違いが見られた。すなわち、呼吸器疾患では Lag_1 及び Lag_2 のリスク比が PM_{2.5} 単独、2 物質共存、4 物質共存の順に大きくなり、循環器疾患ではそのような傾向はみられなかった。

なお、SPM 単独で解析を行った場合のリスク比を図 3.2.1-14 に示した（PM_{2.5} のリスク比は図 3.2.1-3 参照）。全死亡、呼吸器疾患及び循環器疾患とも Lag パターンは PM_{2.5} のそれと極めて類似した結果であった。リスク比については、おおむね PM_{2.5} の方が大きかった。また、SPM に NO₂、Ox を加えて解析を行った場合（図 3.2.1-15；PM_{2.5} のリスク比は図 3.2.1-7 参照）についても、全死亡、呼吸器疾患及び循環器疾患でやや異なる Lag パターンを示すものの PM_{2.5} の場合と比較的類似した結果であった。

3.2.3 属性別（死亡場所別、性別、年齢群別）解析

まず死亡場所別の結果を図 3.2.1-11 に示した。病院・診療所と自宅で比較すると、全死亡の Lag_0

(病院・診療所 1.003、自宅 0.997) 並びに循環器疾患の Lag_5 (病院・診療所 1.004、自宅 0.999) を除き、自宅での死亡者のリスク比がほぼ大きい傾向が見られた。自宅での死亡者数が比較的少なかったため信頼区間が大きくなっていたが、全死因の Lag_3 および循環器疾患の Lag_3 では有意であった。一方、病院での死亡者のリスク比は全死亡者の場合（図 3.2.1-3）と類似しており、全死亡の Lag_1 及び呼吸器疾患の Lag_3 で有意であった。

次に、図 3.2.1-12 に男女別のリスク比を示した。男性の呼吸器疾患の Lag_1 が有意 (RR:1.016、CI:1.000-1.033) であった。死因ごとの Lag パターンに男女差が見られるが、一定の傾向は認められなかった。

最後に年齢群別の結果を図 3.2.1-13 に示した。全死亡及び循環器疾患では 3 群 (0-64 歳、65-74 歳、75 歳以上) のリスク比の Lag パターンは比較的似通っていたが、呼吸器疾患では 3 群間でかなりの違いが見られた。

3.3 推計モデルによる違い

表 3.2.1-7 と図 3.2.1-16 に GLIM による PM_{2.5} 単独の推定結果を示した。GLIM による推定結果は全死亡、呼吸器疾患、循環器疾患とも Lag_0～Lag_5 のすべてで GAM による推定結果より大きく、かつ 1 より大きなリスク比を示した。また、GLIM による結果は GAM による結果（図 3.2.1-3）と異なり、全死亡と循環器疾患で当日 (Lag_0) のリスク比が有意に 1 より大きく、その他にも有意に 1 より大きいリスク比を示すものが見られた。特に呼吸器疾患については、Lag_0 を除くすべてで 95% 信頼区間の下限が 1 より大きかった。

PM_{2.5} に NO₂、Ox を加えて解析を行った場合のリスク比は PM_{2.5} 単独の場合よりも小さくなる傾向がみられたが、呼吸器疾患の Lag_1、および循環器疾患の Lag_5 で有意に 1 より大きかった（表 3.2.1-8、図 3.2.1-17）。

3.4 PM_{2.5} と特定死因による日死亡の関連性

呼吸器系疾患と循環器系疾患による死亡のうち特定の死因について死亡リスクを推計した。ここでは 20 地域のうち政令都市（東京 23 区を含む）9 地域について解析を行った。PM_{2.5} 単独では、急性心筋梗塞では 3 日遅れ (Lag_3) で有意に 1 より大きいリスク比がみられ、Lag_4 及び Lag_5 においても 1 よりもやや大きい傾向がみられた（図 3.2.1-18）。一方、脳内出血では当日 (Lag_0) でリスク比が 1 よりやや大きい傾向が見られたが、Lag_1～5 ではリスク比の上昇がほとんどみられなかつた（図 3.2.1-19）。また、NO₂ と Ox を含めたモデルでは、急性心筋梗塞の場合は全体的な傾向は PM_{2.5} 単独モデルと変わりがなく、Lag_5 では 95% 信頼区間の下限が 1 より大きかった。脳内出血の場合は当日のリスク比の上昇傾向がみられなくなった（図 3.2.1-20、21）。

呼吸器系疾患のうちインフルエンザ、肺炎及び急性気管支炎を合わせた死因による死亡のリスク比は、PM_{2.5} 単独モデルの場合も NO₂ と Ox を含めたモデルの場合も、前日 (Lag_1) でやや 1 よりも高い傾向がみられた（図 3.2.1-22、24）。慢性閉塞性疾患と喘息を合わせた死因による死亡では、Lag_2 で有意ではないが 1 よりもやや大きい傾向がみられた（図 3.2.1-23、25）。

4. 考察

4.1 結果の一貫性について

本節では、次の解析方法及び属性等に基づく解析を基本解析として、結果の一貫性について検討した。

- ・汚染物質：PM_{2.5} 単独（日平均気温及び日平均相対湿度を共変量として含む）
- ・対象者：65 歳以上（性別及び死亡場所区別なし）
- ・死因：全死亡、呼吸器疾患及び循環器疾患
- ・統計モデル：GAM（付録の式(1)）
- ・地域：20 地域統合

上記の基本解析結果をみると、PM_{2.5} 濃度 10 µg/m³当たりの当日のリスク比は全死亡 1.002 (CI : 0.998-1.006)、呼吸器疾患 0.999 (CI : 0.990-1.007) 及び循環器疾患 1.001 (CI : 0.993-1.009) で、いずれも有意ではなかった。しかしながら、死亡日当日から前 5 日までのリスク比についてみ

ると、全死亡の Lag_3 及び Lag_4、呼吸器疾患の Lag_0、循環器疾患の Lag_1 及び Lag_2 以外はいずれも 1 より大きく、呼吸器疾患の Lag_3 (RR:1.010、CI:1.001-1.018) では有意であった。

以下、この結果をベースとして、異なる解析方法、属性及び地域による結果との比較を行った。

4.1.1 共存汚染物質の影響等

まず、共変量として NO_2 と Ox を加えた解析（2 物質共存）では、20 地域統合結果は、全死亡、呼吸器疾患及び循環器疾患のいずれにおいても $\text{PM}_{2.5}$ 単独の場合よりもリスク比が小さくなる傾向がみられた。当日のリスク比は 3 死因とも 1 より小さく、Lag_5 までをみてもリスク比は 1 より小さいものが多く見られたが、全死亡の Lag_3 及び Lag_4 を除き 95% 信頼区間の上限が 1 より小さい（リスク比が有意に 1 より小さい）ものは見られなかった。Lag パターンは、 $\text{PM}_{2.5}$ 単独の場合と比較的類似していた。また、政令都市 9 地域統合結果では、呼吸器疾患の場合には、共変量として NO_2 と Ox を加えた解析においても Lag_1 で有意な増加がみられた。

次に、共変量として NO_2 、 Ox 、 SO_2 及び CO を加えた 4 物質共存の 5 地域統合解析（東京 23 区、大阪府守口市、神奈川県川崎市、大阪市及び兵庫県尼崎市）では、2 物質共存解析の場合とは異なり、 $\text{PM}_{2.5}$ 単独解析の場合のリスク比よりも小さくなるという傾向は見られなかった。また、全死亡の Lag_5 や呼吸器疾患の Lag_1 のように、 $\text{PM}_{2.5}$ 単独解析の場合ではリスク比が 1 より小さいが 4 物質共存でリスク比が 1 より大きくなるケースも見られた。

これらのことから、 $\text{PM}_{2.5}$ 単独の解析でみられた 1 より大きい $\text{PM}_{2.5}$ のリスク比の結果は、他の汚染物質の共存により影響を受けるものの共存汚染物質の影響のみで説明することは困難であると考えられた。

なお、 $\text{PM}_{2.5}$ と SPM の比較については、共存汚染物質の有無にかかわらず極めて類似したリスク比のパターンを示した。また、リスク比が 1 より大きい場合に限ってみると、単位質量濃度 ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 当たりの $\text{PM}_{2.5}$ リスク比は SPM のリスク比より大きくなっていた。諸外国においても、これまで PM_{10} と日死亡との関連性についての多くの報告があり、また $\text{PM}_{10-2.5}$ 濃度との関連性も検討されている。大気中粒子状物質について、粒径範囲の違いによる日死亡影響の比較については、今後さらに検討を進めなければならない。

4.1.2 死亡場所、性別及び年齢による違い

死亡場所別の解析では、全死亡、呼吸器疾患及び循環器疾患とも病院・診療所での死者に比べて自宅での死者で $\text{PM}_{2.5}$ のリスク比が高くなる傾向が見られた。しかしながら、自宅での死者者は地域によって異なり全死者者の 7~20% であり、多くの地域で 10% 前後と少ないため、リスク比の信頼区間が大きくなっていた。病院・診療所での死亡については、①基礎疾患を持った者が多く、大気汚染の影響を受けやすい、②病院や診療所は一般家屋に比べて空調設備等が整っており大気汚染の影響を受けにくい、③入院患者に関しては、居住地と異なる者がかなりの割合で含まれている、など、地域の大気汚染を指標とした解析には問題があるといった種々の指摘がされている。今回の解析結果では、病院・診療所での死者と自宅での死者で $\text{PM}_{2.5}$ のリスク比にそれほど大きな違いはなかった。

男女の結果を比較すると、全死亡、呼吸器疾患、循環器疾患でリスク比のパターンには違いが見られた。また、男女計で有意であった呼吸器疾患 Lag_3 は、男女とも有意ではなくなり、代わって男性の呼吸器疾患 Lag_1 が有意に 1 より大きい結果となった。

年齢群別の結果についてみると、全死亡、呼吸器疾患及び循環器疾患に一貫した相違は見られなかった。また、当日から 5 日前までのリスク比をとおしてみると、64 歳以下及び 65~74 歳で最大のリスク比を示す場合が多く見られた。

以上の結果を総合すると、本解析で得られた $\text{PM}_{2.5}$ のリスク比の結果は、特定の属性の集団においてのみ観察されるものではないと考えられた。

4.1.3 統計モデルによる違い

解析結果のモデルによる違いを検証する意味から、GLIM による解析結果との比較を行った（統計モデルの詳細については、次節 4.2 に述べる）。4.1.2 に述べた様々な属性の違いによるリスク

比の比較結果とは大きく異なり、全死亡、呼吸器疾患及び循環器疾患のいずれにおいても、GLIMによる推定結果が大きい結果となつたが、両者のLagパターンは極めて類似していた。

これらのことから、解析手法の相違によって、リスク比の絶対値の全体的な差異をもたらすものの、死因別の特徴やLagパターンの特徴に関して全く異なる結果が導かれる恐れはないと考えられた。ただし、今回の解析に用いた推計モデルが他のモデルと比べてPM_{2.5}のリスク比をやや過小評価している可能性は残されている。

4.1.4 死因分類による違い

欧米等でも検討されているように、呼吸器系疾患に関して、呼吸器系疾患の全ての死因を対象とした場合と原死因としてのインフルエンザ及び急性気管支炎を除いた場合とを比べると、リスク比に若干の違いは見られるものの極めて類似した結果であった。また、呼吸器系疾患を、呼吸器感染に関わるインフルエンザ、肺炎及び急性気管支炎を合わせた死因と、それ以外の慢性閉塞性肺疾患及び喘息を合わせた死因の2つに分類して解析を行った場合も、Lagのパターンにやや違いがあるものの、Lag_1及びLag_2でややリスク比の上昇がみられるという呼吸器系疾患全体の場合の傾向と類似していた。さらに、冬季を除いて解析を行った場合においても、全期間を通じた解析と同様の傾向がみられた。これらのことから、呼吸器系疾患について推計されたリスク比がインフルエンザなどの感染病の流行と大気汚染濃度の高濃度期が時期的に重なったことによる時間的な交絡によって生じたとは考えられなかった。

次に、循環器系疾患のうち、急性心筋梗塞と脳内出血の2疾患それぞれについて解析を行った結果では、Lagのパターンに違いがみられた。政令都市9地域統合解析において、循環器系全体の死亡とPM_{2.5}濃度との間に有意な関連性がみられなかつたが、急性心筋梗塞死亡では死亡リスクの有意な上昇がみられた。このことは、循環器系疾患の中に異なるLagパターンを持つものが混在しており、その結果として循環器系全体では関連性が薄められた可能性を示唆するものであり、循環器系に関しては疾患別にPM_{2.5}との関連性の検討を加えることが重要であると考えられる。

また、循環器系疾患の死亡に関して、曜日により死亡率が異なる、特に月曜日に発症率ないし死亡率が上昇するという報告がなされている[18-19]。今回の解析に用いたデータをみると(表3.2.1-9)、一部の地域で循環器疾患による死亡数が日曜日に低く月曜日にやや高い傾向がみられたが、全死亡、呼吸器系疾患及び循環器系疾患いずれの死因、いずれの地域においても、曜日によつて大きな差はみられなかつた。なお、Lag_1などでリスク比の有意な上昇がみられていた呼吸器系疾患についても、曜日による平均死亡数の差はわずかであった。

4.1.5 米国等の知見との違い

PM_{2.5}と日死亡の関連性に関する米国でのこれまでの諸研究結果では、PM_{2.5}濃度25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり死亡リスクの増加割合は、全死亡で概ね2~6%、循環器系死因で3~7%、呼吸器系死因で2~7%となっている[1]。PM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たりに換算すると、全死亡で約0.8~2.4%、循環器系死亡で1.2~2.8%、呼吸器系死亡で0.8~2.8%となる。今回の推計結果は、全死亡及び呼吸器系死因ではこれら米国諸研究結果の下限に近い値であり、循環器系死因では全死亡や呼吸器系死因よりもさらに小さい値であった。

大気中粒子状物質と日死亡との関連性については、全死亡との関連性が認められることに加えて、特に循環器系死亡との関連性が注目され、そのメカニズムに関する研究が進められてきた。循環器系の死亡率には米国と日本にはかなりの違いがあり、循環器系疾患に係る影響要因が日米間で異なる可能性も指摘されている[20]。本解析で推計された循環器系疾患の死亡リスクが米国での推計に比べてやや小さいことについては、循環器系疾患の発症要因等に関するメカニズムの違い等の観点でどのように説明し得るか、更に検討を加える必要があり、今後の重要な課題の一つである。

一方で、諸外国との違いをPM_{2.5}や共存汚染物質への曝露様態の違いといった観点からも検討する必要がある。日死亡とPM_{2.5}との関連性を報告している米国・カナダでの年平均濃度レベルは10数 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、本解析の対象地域の年平均濃度とほぼ同じようなレベルであった。また、NO₂やO₃濃度についても大差のないレベルであった。PM_{2.5}成分についてみると、米国での測定例ではECは本研究の解析対象地域での測定結果よりも低く、硫酸塩では高い傾向にあった[1]。

また、金属成分においても違いが見られるものがある。このように、我が国と米国等諸外国のPM_{2.5}の成分に違いがあり、それによって死亡リスクの大きさに差がもたらされている可能性は否定できないが、このような成分濃度と日死亡との関連性を直接的に検討した研究は少なく、十分な議論をすることは困難である。

以下で議論するように、死亡リスク推計には他にも多くの不確実性があり、本解析で推計された死亡リスクと米国等諸外国の研究での死亡リスクの違いが、疾患への影響要因やPM_{2.5}等汚染物質の曝露様態に関する日本と諸外国との間の違いを真に反映したものがどうかも含めて、その要因分析にはさらに多くの検討が必要である。

4.2 推計の統計モデルについて

本解析では、リスク比算出にあたって GAM を主解析モデルとして用い、副次的な解析として GLIM を用いた。結果として、推定されたリスク比の値は、GAM に比べて GLIM による解析の方がやや大きめな値をとる傾向があった。2つのモデルの大きな相違点は時間に関する変数の扱いであるので、GLIM では十分に調整できなかったか、GAM であてはめすぎの現象が起こっている可能性があるが、その要因を特定することはできなかった。今後この傾向の違いの原因を検討する必要がある。

GAM の解析に含まれるスプライン関数は、自由度と呼ばれる値を指定することで、個々の関数の形を単純な直線的な関係からより複雑な関係に変えることができる。自由度を大きくすればデータへのあてはまりは良くなるが、自由度を大きくしすぎると推測が不安定となることが知られている。したがって、この関数の自由度は、あてはまりの良さと不安定さのバランスを考慮する必要となる。この検討で用いた GAM の解析におけるスプライン関数の自由度は、米国での多くの解析で用いられているもの (Dominici ら[17]) と同一の値をすべての地域に適用した。これは、米国での解析結果との比較に際して、用いたモデルの設定の違いに起因する不確実性をできるだけ減らすことを重視した選択であるが、その結果、本解析のそれぞれの地域においてデータに最も適合したモデル設定とはなっていない可能性がある。このため、推計された影響の大きさも最適モデルとは異なっていると考えられるが、その違いの程度を見積ることは困難である。

4.3 推計の不確実性について

4.3.1 推計結果の地域間差

粒子状物質及びガス状大気汚染物質と日死亡との関連性に関する検討が世界中の多くの地域のデータに基づいて行われ、多くの研究報告が公表されている。粒子状物質については多くの研究報告で正の関係、すなわち粒子状物質濃度の増加にしたがって日死亡数が増加するという関係が示されている。しかしながら、推計された死亡リスクの上昇の大きさについては報告によって、また地域によって非常にバラツキが大きい。このような単位濃度当たりの死亡リスク増加推計値の地域間不均一性は各都市について同一解析モデルを適用した多都市研究でもみられている。米国で行われた 20 都市の解析結果 [21] において都市毎の推計リスクの違いについての検討が行われたが、十分な説明をするに至っていない。欧州 29 地域での解析結果に関する推計リスクの不均一性については、自動車排出ガスの指標としての窒素酸化物濃度、気候条件、平均死亡率などの関係が検討されている [22]。

本解析においても、20 地域における PM_{2.5} 単位濃度増加当たりの死亡リスクの点推定値はかなりの違いを示していた。統計学的な有意性は解析対象とした各地域の平均的な死亡数に大きく関わっている。死亡数は人口や人口構成に規定されているので、一般的には大都市ほど有意な関連性を示しやすくなる。本検討では東京都 23 区における PM_{2.5} 濃度と日死亡との関係が多くの場合統計的有意性をもってみられていたが、同様に人口規模の多い地域においても一貫した結果とはなっていなかった。

4.3.2 曝露濃度に関する誤差

本解析に用いた大気汚染濃度については、対象地域の市区町毎に一つの常時監視局データで代表している。それぞれの地域内での大気汚染レベルには空間的な変動がみられるが、日平均値でみた

場合、地域内の複数の測定局間での濃度相関はかなり大きく、空間変動の大きさが今回の解析に与える影響は大きくないと考えられる。一方、これらの測定は屋外で行われており、多くの人が医療機関で死亡していることなどを考えると、これらの測定値が本当に曝露を反映しているのかという疑問が生ずる。一般家庭における PM_{2.5} の屋内濃度と屋外濃度の関連性については、本疫学ワーキンググループで別途実施された調査で日平均値レベルの相関が高いことが示されているが（【2】参照）、我が国の医療施設の屋内・屋外の濃度関連性に関するデータはほとんどないのが現状である。死亡場所別のリスク推計の結果では自宅での死亡の場合の方が単位濃度当たりの推計リスクがやや大きい傾向にあり、曝露形態の違いを反映している可能性がある。

曝露評価における誤差が推計にどのような影響を与えるかについては、いくつかの研究で検討がなされている [23-25]。大気環境濃度測定値をそのまま曝露濃度とした場合とその測定値に誤差を加えたものを曝露濃度とした場合とのリスク推計値の比較検討結果によれば、推計されている影響の大きさは過小評価されている可能性があり、また曝露評価における誤差による見かけものである可能性は小さいとされている。このような誤差は PM_{2.5} の影響の大きさを推計する場合だけでなく、共存大気汚染物質による交絡の評価にも関わってくる。

4.3.3 共存大気汚染物質及び気象要因の影響

PM_{2.5} の日死亡への寄与を検討する際に、共存大気汚染物質がどのような影響をもたらしているかは本解析における最も重要な不確実性のひとつである。PM_{2.5} は共通の発生源を持つガス状大気汚染物質と相互に相關しており、また、窒素酸化物が大気中の反応によって PM_{2.5} の一成分である硝酸塩に変化することなどから、各大気汚染物質の影響を分離することは困難である。通常、single-pollutant model と multi-pollutant model との間で影響の大きさ（単位濃度当たりの死亡リスク増加量）や Lag パターン等が類似しており安定した結果であれば交絡の影響は無視できるとしばしば仮定されるが、推計された影響値の全てが真の影響を示しているとは限らない。例えば、PM_{2.5} の推計された影響が大気汚染総体の影響を反映しており、PM_{2.5} はその指標として意味をもっている場合もあり得るし、また、PM_{2.5} の真の影響の一部が他の共存汚染物質の寄与として推計され、過小評価されている可能性も考えられ、PM_{2.5} の推計された影響が交絡の結果である可能性を完全には排除できない。

本解析の結果をみると、PM_{2.5} の single-pollutant model でみとめられた死亡リスクの上昇の大きさは multi-pollutant model ではやや小さくなる傾向もあったが、4.1.1 で考察したように、得られた PM_{2.5} の推計リスクが共存汚染物質による見かけのものであるとは考えられなかった。一方で、multi-pollutant model と single-pollutant model との PM_{2.5} 濃度の推計リスクは死因によって違いがみられ、また解析地域間比較においても一貫性がみられなかった。このような違いが各地域の共存大気汚染物質を含む大気汚染の質的な違いを反映したものか、また解析モデルに依存したものであるかについては明らかではない。

また、気象要因は一般に大気汚染物質よりも死亡に対して大きな寄与を持っており、さらに、大気汚染濃度も気象要因の影響を受ける。したがって、解析モデルにおいて気象要因の影響をどのように調整するかは非常に重要な問題であるが、この解決方法についての国際的なコンセンサスは得られていない。本解析では米国の NMMAPS 研究 (The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study) で用いられている調整方法を採用しているが、気象要因の調整方法によってリスク推計値の大きさは変わりうることに留意する必要がある。

5. まとめ

日死亡と PM_{2.5} 日平均濃度との関連性について、全国 20 地域の平成 14 年から 16 年まで 3 年間の人口動態死亡統計と大気汚染濃度測定データに基づき、解析モデルとして国際的に同種の疫学研究の多くで用いられている GAM を適用して検討を行った結果、推計には多くの不確実性があるものの、以下のようないくつかの結論を得た。

- ・ 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、呼吸器疾患で統計的に有意な上昇がみられるものがあったが、循環器疾患については全死亡や呼吸器疾患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的に有意な上昇がみられた。また、政令都市9地域のみの統合値においても統計的に有意な上昇がみられるものがあった。
- ・他の解析モデルを適用した場合、共存大気汚染物質を含めた場合、属性（性、年齢及び死亡場所）によって分類して解析した場合などで、推計リスクの大きさや統計的な有意性は多少変化したが、全体としての傾向に大きな差異はみられなかった。

参考文献

- 1 U.S.EPA. Air quality criteria for particulate matter. Research Triangle Park, NC, National Center for Environmental Assessment-RTP Office; 2004, EPA/600/P-99/002aF-bF.
- 2 WHO Regional Office for Europe. Air quality guidelines. Global update 2005. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide, 2006, Scherfigsvej 8, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark.
- 3 Omori T, Fujimoto G, Yoshimura I, Nitta H, Ono M. Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *Journal of Epidemiology* 2003;13:314-322.
- 4 Burnett RT, Brook J, Dann T, et al. Association between particulate- and gas-phase components of urban air pollution and daily mortality in eight Canadian cities. *Inhal Toxicol* 2000;12 Suppl 4:15-39.
- 5 Burnett RT, Stieb D, Brook JR, et al. Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. *Arch Environ Health* 2004;59:228-36.
- 6 Burnett, R. T.; Goldberg, M. S., Size-Fractionated Particulate Mass and Daily Mortality in Eight Canadian Cities. In:Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health, Health Effects Institute 2003; 85-90.
- 7 Klemm RJ, Lipfert FW, Wyzga RE, et al. Daily mortality and air pollution in Atlanta: two years of data from ARIES. *Inhal Toxicol* 2004;16 Suppl 1:131-41.
- 8 Klemm, R. J.; Mason, R., Replication of Reanalysis of Harvard Six-City Mortality Study. In:Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health, Health Effects Institute 2003;165-172.
- 9 Ito, K., 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, Health Effects Institute 2003;143-156.
- 10 Goldberg MS, Burnett RT, Yale JF, et al. Associations between ambient air pollution and daily mortality among persons with diabetes and cardiovascular disease. *Environ Res* 2006;100:255-67.
- 11 Fairley D. Daily mortality and air pollution in Santa Clara County, California: 1989-1996. *Environ Health Perspect* 1999;107:637-41.
- 12 Fairley D. Mortality and Air Pollution for Santa Clara County, California, 1989-1996. In:Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health, Health Effects Institute 2003;97-106.
- 13 Mar TF, Norris GA, Koenig JQ, et al. Associations between air pollution and mortality in Phoenix, 1995-1997. *Environ Health Perspect* 2000;108:347-53.
- 14 Mar TF, Norris GA, Larson TV, et al. Air Pollution and Cardiovascular Mortality in Phoenix, 1995-1997. In:Revised Analyses of Time-Series Studies of Air Pollution and Health, Health Effects Institute 2003;177-82.
- 15 Ostro B, Broadwin R, Green S, et al. Fine particulate air pollution and mortality in nine California counties: results from CALFINE. *Environ Health Perspect* 2006;114:29-33.
- 16 Slaughter JC, Kim E, Sheppard L, et al. Association between particulate matter and emergency room visits, hospital admissions and mortality in Spokane, Washington. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005;15:153-9.
- 17 Dominici F, Samet JM, Zeger SL. Combining evidence on air pollution and daily mortality from the 20 largest US cities: a hierarchical modelling strategy. *Journal of the Royal Statistical Society Series A* 2000;163:263-284.

- 18 Jakovljevic, D., Day of the week and ischemic stroke - Is it Monday high or Sunday low? *Stroke* 2004;35:2089-2093.
- 19 Willich, S. N.; Lowel, H.; Lewis, M.; Hormann, A.; Arntz, H. R.; Keil, U., Weekly variation of acute myocardial infarction - increased monday risk in the working population. *Circulation* 1994;90:87-93.
- 20 Sekikawa A, Ueshima H, Kadokawa T, El-Saed A, Okamura T, Takamiya T, Kashiwagi A, Edmundowicz D, Murata K, Sutton-Tyrrell K, Maegawa H, Evans RW, Kita Y, Kuller LH. Less subclinical atherosclerosis in Japanese men in Japan than in white men in the United States in the post-World War II birth cohort. *American Journal of Epidemiology* 2007;165(6):617-624.
- 21 Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US Cities, 1987-1994. *New England Journal of Medicine* 2000;343:1742-1749.
- 22 Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: Results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 2001;12:521-531.
- 23 Dominici F, Zeger SL, Samet JM. A measurement error model for time-series studies of air pollution and mortality. *Biostatistics* 2000;1:157-75.
- 24 Dominici F, Zeger SL, Schwartz J, Dockery DW. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part I: Methods and methodologic issues. *Res Rep Health Eff Inst* 2000;5-14; discussion 75-84.
- 25 Zeger SL, Thomas D, Dominici F, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspect* 2000;108:419-26.

付録 解析に用いた統計モデルの詳細

解析では、日死亡と大気汚染物質の関連を調べるための回帰モデルとして Generalized Additive Model (GAM) と Generalized linear model (GLIM) を用いた。ここでは、両モデルの詳細と、リスク比の計算について記述する。

GAM のモデル

各日を下付添え字tで、各都市を上付き添え字cで示すことにする。 Y_t^c は死者数とし、 X_t^c は対象としている曝露汚染物質 (PM_{2.5}またはSPM) 、 NO_{2t}^c はNO2、 Ox_t^c はOx、 $Temp_t^c$ は気温、 $Humi_t^c$ は湿度を示している。また、 $Calendar_t$ は各年の1月1日から12月31日までに対応する日付の変数である。

地域ごとの大気汚染の影響による死亡数を調べるために、2.2.2①のSingle-pollutant modelに対応するモデルとして、

$$\ln(E[Y_t^c]) = b_0^c + b_1^c X_t^c + s_1(Calendar_t, 7/year) + s_2(Temp_t^c, 6) + s_3(Humi_t^c, 3) \quad (1)$$

2.3.1②のmulti-pollutant modelに対応するモデルとして

$$\ln(E[Y_t^c]) = b_0^c + b_1^c X_t^c + b_2^c NO_{2t}^c + b_3^c Ox_t^c + s_1(Calendar_t, 7/year) + s_2(Temp_t^c, 6) + s_3(Humi_t^c, 3) \quad (2)$$

を用いた。 $E[Y_t^c]$ は死亡数のz期待値を示している。 b_0^c 、 b_1^c 、 b_2^c 、 b_3^c はモデルをあてはめることによって推定されるパラメータであり、 b_0^c は切片を b_1^c 、 b_2^c 、 b_3^c は該当する物質の単位あたりのリスク比の推定に関係している。 $s_z(z, \lambda)$ は変数zに関して自由度 λ をとるスプライン関数であり、データに依存して柔軟にあてはまるように推定される。このモデルにおける $s_1(Calendar_t, 7/year)$ の項は、長期のトレンドの影響による交絡を除くために用いられたものであり、Dominiciら ([17]) が採用している関数である。(1)、(2)のモデルにおけるスプライン関数の自由度もDominiciら ([17]) を参照した。これらのモデルにより PM_{2.5} または SPM の $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に係る死亡リスク比は $\exp(10b_1^c)$ となる。

Dominiciら ([17]) らはこのほかに気温と湿度に関して前日から3日前までの平均値のスプライン関数の項を含めたモデルで解析しているが、これらを含めることは相関の高い説明変数をモデルに含めることになり、推定が安定しなかったためここでは事前の気温と湿度は考慮しなかった。

GLIMのモデル

GAMの結果の頑健性を調べるために行ったGLIMの解析では、気温については2次の回帰スプラインを含めた。また、このモデルで長期のトレンドの影響による交絡を除くために、1月から12月までの2ヶ月ごとに6つの要因からなるダミー変数 DUM_t をモデルに含めた。このモデルは以下のようにになる。

$$\begin{aligned} \ln(E[Y_t^c]) &= b_0^c + b_1^c X_t^c + b_2^c Temp_t^c + b_3^c (Temp_t^c)^2 + b_4^c (Temp_t^c - knot)^2 \\ &\quad + b_5^c Humi_t^c + DUM_t, \quad \text{if } Temp_t^c > knot \\ \ln(E[Y_t^c]) &= b_0^c + b_1^c X_t^c + b_2^c Temp_t^c + b_3^c (Temp_t^c)^2 \\ &\quad + b_5^c Humi_t^c + DUM_t, \quad \text{if } Temp_t^c \leq knot \end{aligned} \quad (3)$$

ここで $E[Y_t^c]$ は死亡数のz期待値である。 b_0^c 、 b_1^c 、 b_2^c 、 b_3^c 、 b_4^c 、 b_5^c はパラメータであり、 b_0^c は切片、 b_1^c は該当する物質の単位あたりの大気汚染物質、 b_2^c と b_3^c は気温、 b_5^c は湿度に関係している。knotは節点を示している。各モデルの回帰スプラインの節点の選択は、15度から30度の間で1度ずつ節点を変えたモデルをあてはめて、モデルのあてはめの指標であるDevianceが一番小さな値をとったモデルを採用した。このモデルの計算では、 Y_t^c の分散は、その期待値の定数倍である $E[Y_t^c] = \phi V[Y_t^c]$ という構造を仮定した。 $\phi = 1$ のときにはポアソン回帰になるが、 ϕ を含めること

により、より柔軟なモデルを想定したことになる。ただしDevianceの計算は $\phi=1$ として計算したものを用いている。このモデルによりPM_{2.5}の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に係る死亡リスク比は $\exp(10b_1^c)$ となる。

統合したリスク比

(1)から(3)により地域ごと得られたリスク比とその標準誤差を用いて、統合したリスク比を算出した。すべての地域でリスク比の値が共通の値であることを前提とする固定効果モデルを用いることは適切ではないと考えられるので、地域間でのリスク比が変動することを考慮した変量効果モデルを採用することにした。変量効果の推定方法にはいくつかの方法が提案されているが、広く用いられているRestricted maximum likelihood (REML) を用いた。