

# 意見書

平成 17 年 1 月 27 日

岡山大学大学院医歯学総合研究科

津 田 敏 秀

岡山理科大学総合情報学部

山 本 英 二

## 目次

第一章	はじめに	2
第二章	疫学の基本的考え方とその利用	3
2 - 1	．曝露の指標 - 病因・原因	3
2 - 2	．疾病の指標 - 死亡・入院・受診・症状の発症と有病	5
2 - 3	．影響の程度の指標	5
2 - 4	．感度・特異度	10
2 - 5	．情報バイアスと交絡バイアス・交絡要因	10
2 - 6	．有意差と因果関係	14
2 - 7	．メタ分析	16
2 - 8	．公害裁判	20
2 - 9	．原審判決の誤り - 50m理論	21
2 - 10	．疫学研究と大気汚染疫学研究	22
第三章	大気汚染による長期的影響研究のデザイン	23
3 - 1	．横断研究	23
3 - 2	．コホート研究	24
3 - 3	．我が国における大気汚染研究の再解析	25
第四章	大気汚染による短期的影響研究のデザイン	28
4 - 1	．ロンドンスモッグ事件 ( 1952 )	28
4 - 2	．モデル	29
4 - 3	．死亡率研究と死亡率研究以外の疾病指標の研究	30
4 - 4	．バイアス特に情報バイアスと交絡バイアス	39
4 - 5	．ラグ・タイム	40
4 - 6	．最近の短期影響研究のたまかなまとめ	40
第五章	本件大気汚染による本件疾病への影響について - まとめ	42

## 第一章 はじめに

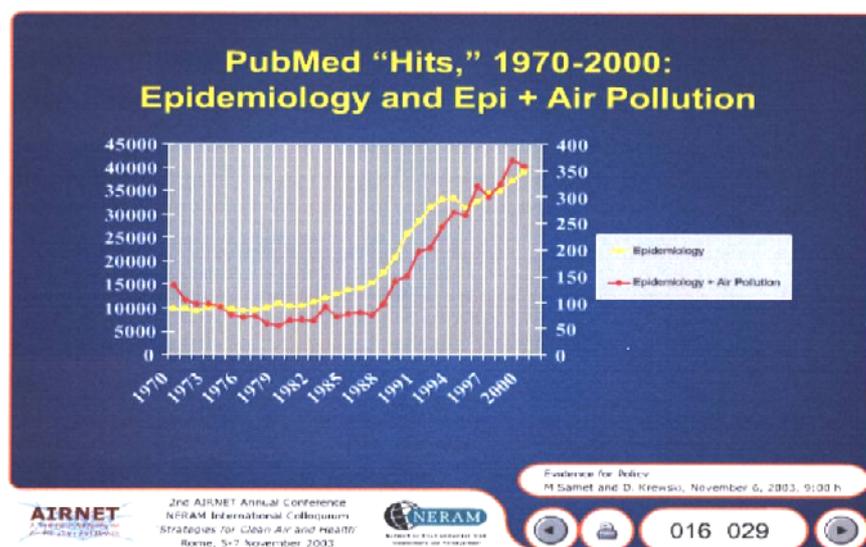
1980 年以降、疫学理論と分析技術の発達により、疫学研究成果の発表は飛躍的に増加してきた。とりわけ、医療現場での判断に用いられる臨床疫学分野（いわゆる科学的根拠に基づいた医療 Evidence Based Medicine に重なる）と、環境による人体への影響評価に用いられる環境疫学分野の研究数の増加にはめざましいものがある。

図 1 - 1 1970 年～2000 年の、PubMed（文献検索データソフト）のヒット数

黄色： 疫学（左スケール）

赤色： 疫学+大気汚染（右スケール）

Jonathan Samet  
Assessment - Evidence for Policy



Last update: Mon, 05-Apr-2004, please mail Web Master for comment on these pages

このような疫学分野の研究の進展の中でも、大気汚染疫学の研究数の増加は顕著である（図1-1）。このような著しい増加の原因の一つとして、本意見書の中で紹介する大気汚染による短期影響の程度を測定する疫学研究方法論が開発され、この方法論による測定が世界で行われるようになったことが挙げられる。日本国内では、ほとんど停滞あるいは後退しているかのように見える大気汚染疫学の国際的な情勢を紹介し、大気汚染疫学研究による成果を解説し、これらの現実的成果を、本件にどのように適用できるかを、本意見書では検討する。言うまでもなく医学は自然科学なので、医学に関する法律事例はまず医学的知見を踏まえ、その上で法的判断が下されるべきであると考えられる。

## 第二章 疫学の基本的考え方とその利用

疫学研究に限らず、自然科学研究では、目的（もしくは仮説）の設定が重要である。この目的や仮説は、その検証が実現可能な仮説でなければ意味がない。現実には検証できないことを言っても自然科学の議論とは言えない。とりわけ原因追求型、すなわち因果関係を明らかにするための疫学研究においては、原因が何かということと、結果が何かということとをあらかじめ明示しておく必要がある。その上で、原因による結果への影響の程度を定量的に測定するという分析が必要になる。本章では、大気汚染疫学研究における原因、結果、影響の程度の指標についてまず解説し、その後、影響の程度の測定におけるバイアスの問題、有意差と因果関係の問題、そして影響の測定結果の適用に関する問題等に関して論じる。

### 2 - 1 . 曝露の指標 - 病因・原因

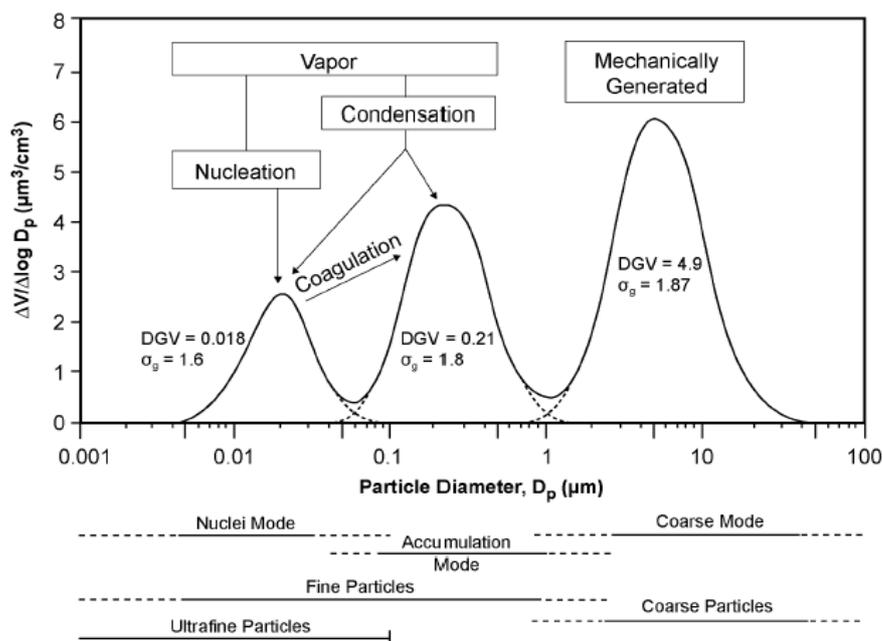
曝露とは原因側の指標のことである。原因といっても、様々なレベルがある。まず、病因物質のレベルが話題になることが多い。食中毒事件では、細菌（腸炎ビブリオ菌、病原性大腸菌O157:H7など）、ウイルス（ノロウイルスなど）、化学物質（メチルアルコールなど）などの分析レベルの物質を指す。大気汚染疫学では、硫黄酸化物(SOX)、窒素酸化物(NOX)、浮遊粒子状物質(SPM)、オゾン(O<sub>3</sub>)などが使われている。そして病因物質に関するこれらの指標が、粒径10ミクロン以下の粒子状物質50マイクログラム/立方メートル増加毎に何倍になるのか、というように定量的に分類されるようになってきている。これらの曝露指標をどのように収集するのかについて、以前わが国の裁判においても議論があったと聞いている。例えば、調査対象となる地域住民個々に、これらの汚染指標の収集機器あるいは分析器を背負ってもらうことをして曝露情報を集めなければ正確な疫学調査はできないというような、現実離れした主張が裁判でもあったと聞いている。しかしこのような主張は疫学理論を全く知らないために生じる主張であり、たとえ実現したとしても必ずしも正確な測定が期待できないうえに、社会資源の浪費を引き起こす全く誤った主張である。この点については、後の情報バイアスの項において検討を加えたい。

なお病因物質レベルでは対策を取りにくいので、食中毒事件では原因施設や原因食品のレベルでの原因判明により対策がなされる。原因施設としては学校給食等、原因食品としては魚介類加工品等の例があげられる。大気汚染裁判では、原因は、コンビナート、幹線道路などが設定されてきた。これは裁判で直接的に原因として問われるものである。

大気汚染による健康影響に関する研究で、近年注目されているのがPM<sub>10</sub>とPM<sub>2.5</sub>である。それぞれ粒径10ミクロン以下の粒子状物質と粒径2.5ミクロン以下の粒子状物質である。また、EPAの最新の報告書では、比較的粗い粒子、すなわち粒径2.5-10ミクロンの範囲の粒子状物質PM<sub>2.5-10</sub>による健康影響に関しても調査結果が記載されている。これらの粒径毎のPMが10マイクログラム/立方メートル増加すれば、あるいは50マイクログラム/立方メートル増加すれば、死亡率や救急外来への受診が何倍に増加するかという形でデータが公表

されている。図2-1では、粒径の分布が示されている。横軸が粒径である。PM2.5やPM10が曝露の指標となるのは、これらの指標が一定の大きさの粒子状物質の集まりを代表しているためであることが図から知ることができる。なお我が国では、PM10やPM2.5ではなく、SPMが測定されているが、SPMとPM10の違いについては、すでに本件でも論じられているようである。PM10を元に考えるのであれば、PM8がSPMに相当すると言われている。これはSPMではPM10を過小評価する可能性を示しているが、本意見書では簡略化のため、SPM PM10として論じることとする。

図 2 - 1 粒子状物質の粒径分布



**Figure 2-4. Volume size distribution, measured in traffic, showing fine and coarse particles and the nuclei and accumulation modes of fine particles. DGV (geometric mean diameter by volume, equivalent to volume median diameter) and  $\sigma_g$  (geometric standard deviation) are shown for each mode. Also shown are transformation and growth mechanisms (e.g., nucleation, condensation, and coagulation).**

Source: Adapted from Wilson et al. (1977) and Wilson and Suh (1997).

(表題の訳：交通に関して測定された、微粒子と粗粒子、並びに、微粒子の核状態と蓄積された状態について示した量的分布。DGV(分量ごとの幾何学的な平均粒径、分量の粒径の中央値に等しい)と、 $\sigma_g$ (幾何学的標準偏差)は各状態について示されている。また、変化及び生成のメカニズム(核化、凝結、凝固)も表している。)

## 2 - 2 . 疾病の指標 - 死亡・入院・受診・症状の発症と有病

疾病とは結果側の指標のことである。大気汚染疫学では、呼吸器疾患が主に問題となってきたので、結果の指標の情報を集めるために、主に質問票が用いられて、慢性気管支炎やぜん息などの疾病の診断が行われてきた。特に大気汚染疫学では、BMRC（英国医学協議会）質問票やATS-DLD（米国胸部疾患学会肺疾患部会）質問票が多く用いられてきた。これらは有病状態（病気に「なる」という事象の発生よりむしろ病気が「ある」という状態）を測定するものである。しかし、大気汚染疫学の方法論が多様化した現在、結果の指標としては後に紹介するごとく、総死亡、呼吸器疾患や循環器疾患等の疾患別死亡、病院への入院、救急外来への受診、あるいは一般医への受診など、従来は上記のような質問票を用いて測定されていた有病状態以外の指標が発達してきた。これによりどのような健康影響が大気汚染により地域に生じているのかについて、次第に詳細に記述できるようになってきた。

## 2 - 3 . 影響の程度の指標

上記に示してきた曝露の指標のみ、あるいは疾患の指標のみを、地域の個々の住民から調査し集計するだけでは、大気汚染による人体への影響は測定できない。なぜなら、疾患の指標として示したのはいわゆる「非特異的」な出来事であり、曝露の指標によって生じた結果であるとは限らないからである。なお疫学調査の対象となる疾患は、通常、「非特異的」である。

ではどのようにして、原因による結果への影響を明らかにし、それを定量的に表現し、裁判で求められる蓋然性等を明示してゆけばよいのだろうか。それを本節で解説してゆく。なお、本意見書あるいは疫学一般において、発症とは一人一人に生じる出来事であり、カウント可能な数である。観察対象者一人一人は、経時的に観察されているので長く観察していればいるほど、この「発症」という出来事を観察する頻度は高くなる。従って普段観察している「まだ発症していない一人一人」を、我々は時間的幅を持って観察していることになる。このような時間幅をもった人口集団を、人-時間と呼んだりする。

図 2 - 2 曝露人口集団と非曝露人口集団での患者の発生

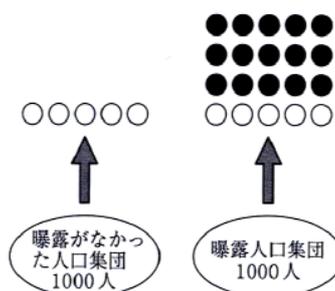


図 1-2 曝露人口集団と非曝露人口集団での患者の発生

図 2 - 3 実際の曝露・非曝露患者の観察風景

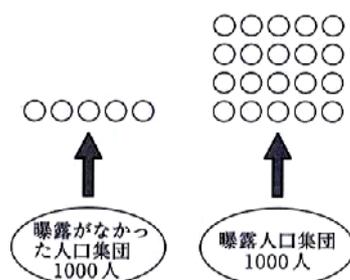


図 1-3 実際の曝露・非曝露患者の観察風景

もう少し具体的に説明するために、図 2-2 を見ていただきたい。例えば大気汚染のような環境汚染を曝露として、曝露があった人口集団において、一定の時間が経過する中で 20 人の患者（例えば気管支炎の患者）が発生したとする（図 2-2 右側の黒丸と白丸）。しかし、そのような曝露がたとえなかったとしても（その曝露がなかった人口数の集団）同様の症状の患者は発生する（図 2-2 左側の白丸）。曝露集団で発生した 20 人の患者のうちには、もし曝露がなかったとしても同様の症状を発症したであろう人たちも混入しているはずである。ここではそのような患者達を 5 人分だけ白丸で示した。黒丸と区別するためである。黒丸で示している残りの 15 名の患者は、曝露がなければ発症しなかったであろう患者達である。言い換えると、これらの患者達は曝露により発症したのである（英語の仮定法過去を現在形に置き換えただけ）。黒丸と白丸として色分けしているが、黒丸と白丸の患者に症状の違いはなく、従って見分けることができない。白丸で示した患者も黒丸で示した患者も症状の上では区別はつかないので、個々の患者が白丸なのか黒丸なのかは判然とせず、図 2-3 のように全部白丸で示したように我々には見え

る。この図 2-3 のように全部白丸で患者を表してみると、曝露があった時と曝露がなかった時の患者発生の違いは、患者発生の頻度の違いでしかない。その頻度の違いを、引き算で差を表すと  $(20 / 1000)$  マイナス  $(5 / 1000)$  と表せるし、割り算で比を表すと  $(20 / 1000) \div (5 / 1000)$  と表せる。数学的に比を取る方が扱いやすいので、疫学では比を取ることが多い。この場合 4 倍の多発があったことになる。この 4 倍が曝露による影響の程度の定量的表現である。もちろん差を取った場合の  $15 / 1000$  も、曝露による因果影響の定量的表現と言える。これらの曝露による影響の程度の定量的表現を「疫学的影響の指標」と呼ぶこともある。この 4 倍という数字をできるだけ正確に測定する方法論が疫学という方法論であり、研究テーマや対象に応じて、できるだけ正確にこの数字を測定したり測定する工夫を考えたりするのが、疫学者の社会的役割である。そしてこの測定をできるだけ正確に行うノウハウの体系が疫学理論である。

図 2-3「実際の曝露 / 非曝露患者の観察風景」の図において、○印と●印で示す発生した患者の部分と人口集団の間に横線を引き、曝露した人と曝露しなかった人の間に縦線を引くと表 2-1 を作成することができる。図 2-3 とは曝露した人と曝露しなかった人が、左右入れ替わって示してあるので注意していただきたい。これを表 2-2 のようにして微妙な違いを表す場合もある。また大気汚染研究でしばしば行われてきた横断研究では表 2-3 のように 2 かけ 2 表が構成される。表 2-1 や表 2-2 の 2 かけ 2 表とほとんど変わりはないが、この表 2-3 では、病気で「ある」という有病状態を示していることになる。後に簡単に触れるように、この表 2-3 のような場合でも、ある時点でオッズ比を計算することにより、その時点で病気に「なる」という発生率の比を推定できることが疫学理論により示されている。ただし、有病データを用いているので、そもそも影響の程度を過小評価する傾向はそのままである。

表 2 - 1 人-時間を用いた 2 かけ 2 表 (表 3 - 2 と同じ表)

	曝露あり	曝露なし
病気発生人数	A1 人	A0 人
追跡人 - 時間	PT1 人時間	PT0 人時間

表 2 - 2 微妙な異なりを表現した 2 かけ 2 表

	曝露あり	曝露なし	合計
病気発生人数	A1 人	A0 人	M1 人

病気発生せず	N1 - A1 人	N0 - A0 人	M0 人
合計	N1 人	N0 人	T 人

表 2 - 3 大気汚染疫学研究における横断研究の 2 かけ 2 表 (表 3 - 1 と同じ表)

	曝露あり	曝露なし
病気あり	A1 人	A0 人
病気なし	N1-A1 人	N0-A0 人
計	N1 人	N0 人

さて、すでに図 2-3 で示したように、表 2-1「実際の曝露 / 非曝露患者の観察結果」の表から、私たち疫学者は、 $(20 / 1000) / (5 / 1000) = 4$  として、4 倍の患者の多発があったという定量的な値を算出する。曝露した人での病気の発生率 (20 / 1000) は、曝露しなかった人での病気の発生率 (5 / 1000) の、4 倍高いという意味をこの数字は含んでいる。これが、疫学的影響の指標の一つである率比とか相対危険度などと呼ばれるものである。率比の推定値であるオッズ比も相対危険度に含まれる。オッズ比とは、たすきがけをして割り算するので、表 2-1 の発生率の比、4 倍はたすきがけの割り算であるオッズ比を計算しているとも言える。一方、表 2-2 から計算すると、 $(20 \times 995) \div (5 \times 980) = 4.06$  となる。表 2-3 の横断研究の 2 かけ 2 表からは、 $(a \times d) \div (b \times c)$  でオッズ比は計算できる。

何度も強調するように、疫学は、オッズ比のような疫学的影響の指標を定量的に測定する方法論である。この数字を見ることで、保健医療の政策や薬剤の効果、環境汚染による人体への影響の程度などの情報が読み取られ、そして判断に生かされる。これらの定量的数字を定性的な政策判断に生かす事例も蓄積している。

疫学による測定は次第に精緻になっており、大気汚染のように膨大なデータを取り扱えるような場合は、かなり詳細な測定が行われている。つまり、短期大気汚染が死亡に及ぼす影響などは、数パーセントの発症の増加を測定していることになる。ただこれでも、経済分析のように少数点下の国民総生産が議論されるほどには詳細ではない。なお、数パーセントの死亡率の増加でも、大気汚染に曝露している人の数は非常に多いので、かなりの増加であると考えべきである。

ここで注意しておかなければならないのは、オッズ比が低いからといって因果関係がない

とは言えないということである。例えば大気汚染と死亡率の関係について考えてみよう。粒径 10 ミクロン以下の粒子状物質 50 マイクログラム / 立方メートル増加毎の死亡率比が、1.03 倍増加と推定されたとしよう。粒子状物質曝露を受けて死亡した人が粒子状物質曝露を受けなければ死ななかったであろう確率が、もしあまりにも高いとなると、後に図 4-1 で示す 1952 年のロンドンスモッグ事件のような状況ということになる。しかし、粒子状物質曝露と死亡との因果関係は、非常に多くのデータから推定されているので、統計学的有意差があるものがほとんどすべてであるので約 3% 増加を計算する元となった 1.03 倍という推定値はかなり精度が高い。またモデルを変えて同じデータが何度も計算し直されておりその点でも信頼度が高い。さらに各地で似たような値が推定されているので、因果関係があるということは極めて信頼できるものであり、実際にそのように考えられて、今やこの点において論争はほとんどない状況である。従って世界保健機構 WHO もこれらのデータを利用して、大気汚染による地域の健康影響を推定するソフト（後で紹介する）を作ることができたのである。

病名をおおざっぱに捉えることによる情報バイアスに関しても言及しておく必要がある。オッズ比を死因別に見ると、死因の括りが大きいほど、オッズ比が低く推定されているのに気づく。これは後で述べる情報バイアスのノン・ディファレンシャルな（非差別的な / 区別のない）誤分類の一つである。従って、大きく括った死因（例えば呼吸器疾患死亡）でのオッズ比より、それに属する大気汚染に関連した疾患による死亡（ぜん息や慢性気管支炎による死亡）は、理論上、実際にはさらに大きなオッズ比になっていると推定することができる。(Checkoway 2004) これについてのチェコウェイが職業病の疫学テキスト(オックスフォード大学出版で第 2 版) に記載した部分(p109)を引用すると以下ようになる。「ノン・ディファレンシャルな誤分類の一つのタイプとして、研究対象疾患が十分に定義されず広い範囲の原因の異なる種々の疾患を含んでいる時、例えば、全死亡、全ガン、もしくは全先天性奇形などの時、に生じるバイアスがある。このような様々な疾患を含んだ広い範囲をとってしまった時には特定の疾患に及ぼす曝露影響をぼやけさせてしまう（相対危険度 1 の方向に過小評価する）。なぜならこの疾患にこの疾患に関するリスクが大きく上昇していても、研究対象にした広い範囲の疾患群にしてしまうと、リスクの上昇は小さくしか表れてこないからである。例えば、ある奇形性の化学物質が非常に特定の先天性危険のみを引き起こす場合、全先天性奇形を併せると弱い関連しか観察できない。同様のバイアスは、曝露測定が十分に定義されず原因としては関係のない広い範囲の曝露（例えば、殺虫剤）を含んだ時にも生じる。また、研究対象とした疾患を引き起こさない曝露（例えば診断時期のすぐ前やすぐ後などの潜伏期間を考慮しない場合）までも含んでしまうと生じる。別に測定の誤差により生じたわけではないこれらの現象は、情報バイアスを代表していないという議論もあるが、因果的に関連した曝露（もしくは疾患）が適切に測定されなかったという点では、これらのバイアスは情報バイアスに含まれるのである。」

また後に交絡要因として詳しく論じるが、「曝露」とした要因以外の要因（いわゆる他要

因)による影響による当該率比への影響についても論じる。このような要因があり得るとするのが一般的なモデルだからだ。このような他要因の影響を考慮した上で、当該要因による健康影響の程度を推定する技術は良く発達しており、パソコンを用いて簡単に行える。

なお少し触れたが、横断研究による発病の真の率比の推定は、オッズ比により推定可能であり、10%程度の誤差(Newman1988)であることがシミュレーションで示されている。ただ横断研究デザイン(有病データ)そのものに由来する過小評価の誤差がある。

#### 2 - 4 . 感度・特異度

上記に述べた理論上の話は、観察による認識が我々に完璧に行われた場合の話である。しかし、現実の認識はそれとは若干ずれている。情報を得る際の認識のズレは、曝露情報の側と疾病情報の側でそれぞれ感度・特異度で表される。感度は「あるものをある」と認識する割合で、特異度は「ないものをない」と認識する割合である。疾病情報で例えると、感度は病気のあるものを「陽性(病気がある)」と認識する割合で、特異度は病気のないものを「陰性(病気がない)」として認識する割合である。

ここでは詳しくは説明しないものの、感度、特異度が共に100%であるような検査は、まずほとんどあり得ない。感度が100%ではないということは、病気がある者が陰性とされる可能性があることになる(いわゆる「見逃し」)。特異度が100%ではないということは、病気のない者が陽性とされる可能性があることになる。これらをまとめて、情報の誤分類という。曝露情報の側と疾病情報の側の両方で起こりうる。情報の誤分類により生じるバイアスは、次の節で述べるように情報バイアスと呼ぶ。

質問票による曝露の測定あるいは疾病の診断は、過去の情報を得ることにおいて非常に優れた情報収集法であり、測定法であり、診断方法である。しかし疑問に思う人は我が国に多いので、死亡とか受診といった他の人にも認識できる出来事(イベント)で測定してきているのが、大気汚染による短期影響の指標である。

#### 2 - 5 . 情報バイアスと交絡バイアス・交絡要因

情報バイアス(測定バイアス)は、曝露感度・曝露特異度あるいは疾病感度・疾病特異度が100%でない場合に推定値の測定で生じるバイアスのことである。感度と特異度が揃って100%になるようなことはほとんどあり得ないので、いかなる疫学研究でも少なからず情報バイアスが混入していることになる。問題は、情報バイアスが多少なりとも推定値に誤差をもたらしている場合に、その情報バイアスにより推定値に基づいた判断が変化する可能性があるかどうかということになる。すなわち、情報バイアスによる誤差の方向が、「過大評価」になるのか「過小評価」になるのか、あるいは曝露群と非曝露群の発生率の異なりを少なくする方向に働くのか(疫学で「null方向へのバイアス」という)のいずれなのかを疫学理論上に基づいて知っておくということである。バイアスによる相対危険度RRの誤差の方向をまとめて記すと以下ようになる。一般的にRRを1の方向にバイアスする誤分

類の方が、バイアスの方向を予測しやすいので、RRによる判断間違いを防ぐことができる。

#### バイアスの方向

RR を 0 の方向へ

RR を無限大の方向へ

RR を 1 の方向へ

情報バイアスにより生じる誤差のほとんどは、相対危険度を 1 の方向にバイアスするものである。これをノン・ディファレンシャル non-differential な(非差別的な / 区別のない)誤分類(情報バイアス)と呼ぶ。曝露側にも疾患側にもどちらにも生じる。それぞれにおいて、曝露測定感度・特異度が 100% でないことが疾患の有無と独立している場合、もしくは診断感度・特異度が 100% でないことが曝露の有無と独立している場合、この non-differential な(非差別的な / 区別のない)誤分類である。このことから誤分類によるだいたいバイアスが non-differential であることが分かるであろう。

ではディファレンシャル differential な(非差別的な / 区別のある)誤分類によるバイアスはどうなものがあるのだろうか。例を一つあげておく。奇形児を産んだ母親から妊娠中の投薬歴を聞き曝露情報とし、正常児を産んだ母親から妊娠中の投薬歴を聞き曝露情報とした場合、奇形児を産んだ母親に比較して正常児を産んだ母親は妊娠中の投薬・服薬を思い出しにくい傾向が想像できるので、この結果、オッズ比(相対危険度)は、過大評価、すなわち RR を無限大の方向にバイアスすることが予想できる。このバイアスは後に実際に検証されたが、ほとんどないかあってもわずかなものであることが分かった。ただこの例のような場合、曝露情報を母親から聞き取るのではなく、カルテ等から情報を集めると、誤分類は differential(差別的 / 区別のある)でなく non-differential(非差別的 / 区別のない)となり、バイアスの方向性は 1 の方向になり、バイアスによる判断間違いは少なくなる。

誤分類によるバイアスをまとめると以下ようになる。

#### 曝露の誤分類による情報バイアス

ノン・ディファレンシャル non-differential (非差別的 / 区別のない)

ディファレンシャル differential (差別的 / 区別のある)

#### 疾患の誤分類による情報バイアス

ノン・ディファレンシャル non-differential (非差別的 / 区別のない)

ディファレンシャル differential (差別的 / 区別のある)

2-3 で説明した広い範囲の病名で括ってしまうことにより生じる情報バイアスで、相対危険度が null の方向にバイアスされてしまうという理論は、すでに引用したように職業病の疫学のテキストで次のように説明されている( Checkoway 2004 )。「研究対象疾患が十分に定

義されず広い範囲の原因の異なる種々の疾患を含んでいる時、例えば、全死亡、全ガン、もしくは全先天性奇形などの時、に生じるバイアスがある。このような様々な疾患を含んだ広い範囲をとってしまった時には特定の疾患に及ぼす曝露影響をばやけさせてしまう（相対危険度1の方向に過小評価する）。なぜならこの疾患にこの疾患に関するリスクが大きく上昇しているにもかかわらず、研究対象にした広い範囲の疾患群にしてしまうと、リスクの上昇は小さくしか表れてこないからである。例えば、ある奇形性の化学物質が非常に特定の先天性危険のみを引き起こす場合、全先天性奇形を併せると弱い関連しか観察できない。従って、大きく括った死因、例えば本件の場合、全死因や呼吸器疾患による死因などの大きな死因で括った場合に推定される相対危険度は、大気汚染物質の影響を受ける死因に限った場合より、過小評価（相対危険度1の方向にバイアス）される。その程度は括りが大きいほどひどく過小評価される。同様のことは病名だけでなく、曝露名に関しても起こりうる（Checkoway 2004）。疫学理論の言葉で述べてあるものの、これらの事実は疫学研究を実際に手がければ、すぐに分かる初歩的な事項である。

次に交絡バイアスについて説明する。通常、疫学的方法論に対して疑問が差し挟まれるのはこの交絡バイアスに関するものである。しかし、交絡バイアスについては調整法が確立されており、実際にはあまり問題とならない。とりわけ後に取り上げるような大気汚染による短期影響評価における研究では、一般に言われるような年齢や喫煙歴による交絡の可能性は、研究デザイン上考えられないので問題とはならない。なぜなら、喫煙、アレルギー素因、室内汚染、居住環境、年齢などの交絡要因の候補としてあげられている要因は、大気汚染の変動と共に動くような変動をしないことは明らかであり、このような場合は大気汚染と健康影響の関連の定量的指標の交絡要因とはなりえない。以下に述べる交絡バイアスをもたらず条件を満たしていないからだ。

交絡バイアスとは、問題となっている曝露（本件の場合、大気汚染）以外の要因（他要因とか多要因というような用語で表現される場合が多い）による影響により、相対危険度などの疫学的影響の指標に系統的誤差（バイアス）が生じることを言う。ほとんどの疾患は、複数の要因が知られているので、裁判などである要因について因果関係が問題となった場合、因果関係がないと主張する側が、交絡要因（あるいは攪乱要因）と称して問題になっている要因以外の要因を列挙して、だから測定された相対危険度は信用できないとか、あるいは因果関係は否定できると主張する場面にしばしば出くわす。しかし、ある要因が交絡要因として交絡バイアスを引き起こすためには交絡要因としての定義を満たさなければならないことが、このような場合に議論されることは、これまでほとんどなかった。交絡要因に関する簡便なる定義は次のようなものである。以下の定義を両方とも満たしておかなければ、ある要因が交絡要因として交絡バイアスという誤差をもたらすことはない。しばしば、 の条件を満たしているだけで交絡要因として論じられることがあるが、それは間違いである。 の条件も満たされていなければならない。時に、 の条件を満たしているか否かも示さずに「交絡要因」として主張するような人がいるが、このような主張は論

外の誤りである。

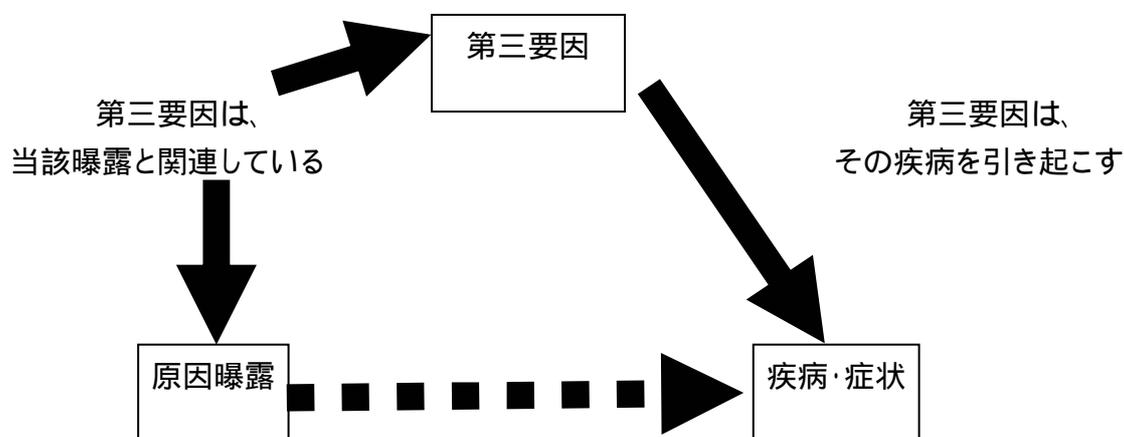
交絡要因は当該疾患のリスク要因でなければならない。

調査対象集団において、交絡要因は当該曝露と関連していなければならない。

これを図にして表すと図 2-5 のようになる。しばしば、図 2-5 の中に示したように、として、「交絡要因は当該曝露と当該疾患の因果の連鎖の中間要因であってはならない」という第三の定義が付け加わることが多い。しかしこの第三の定義が問題になることはほとんどない。

交絡要因を調整してオッズ比などの相対危険度を算出する方法は確立されており、交絡要因と思われる要因に関する情報が集められていれば、パソコン等で簡単に行うことができる。ただ交絡要因が考慮もしくは調整されていないがために、大きなバイアスが存在したというようなことはほとんどない。とりわけ大気汚染疫学のように、ある一定の人口集団全体を調査した場合においては、ある要因が曝露群のみもしくは非曝露群のみに偏在しているというようなことは、通常ほとんどないので、交絡バイアスが強く働くことはほとんどない。

図 2 - 4 交絡要因の定義の図



さらに大気汚染疫学では容易に想像できるように、過去に発生した呼吸器症状のために大気汚染地区から転出する住民が生じる可能性がある(田中 1996, Shima 2002, Oosterlee 1996)。このようなことにより、大気汚染により呼吸器疾患が増える場合には、曝露による影響の指標を過小評価することにつながる。つまり呼吸器症状があるために高度大気汚染地域から転出するという通常起こりうると思う現象により、影響の程度は過小評価されるのである。これは一般に選択バイアスとして解釈されるが、交絡バイアスとしても解釈可能で

ある。

## 2 - 6 . 有意差と因果関係

有意差がある場合に因果関係があると考え、有意差がない場合に因果関係がないと考える考え方を、時に見かけることがある。次第にそのような考え方を目にするものは少なくなっているものの、このような考え方は、論理的あるいは統計学的に誤っているし、実際の役にも立たない。このような誤りによって生じる弊害とともに、なぜ誤っているかについて、疫学者ロスマンは彼の疫学テキストの初版の9章 (Rothman1986) において詳細に述べている。本意見書に、その訳文を添付した (添付資料1)。ここでは、概要を展開する。

有意差検定の考え方をカイ二乗検定に基づいて説明する。カイ二乗検定は、比較する2群 (例えば、曝露群と非曝露群) の間で、発症頻度が異ならないという仮説 (帰無仮説) を立て、標本データから計算される検定統計量が一定以上の場合、この帰無仮説がデータを抽出した集団において成り立っている確率が低い (しばしば5%という確率が判断の境界線として用いられる) この境界線より低い確率が標本データから算出された場合、帰無仮説を捨て (棄却し) 2群間の発症頻度が異なるとする対立仮説を採択するという考え方である。帰無仮説が棄却され対立仮説が採択された場合、しばしば「統計学的有意差があった」と表現される。このような説明を読んでも分かるように、有意差検定は、標本データから母集団の頻度が同じという前提を捨て去るか否かを判断するための取り決めであり、決して曝露と疾病の発生との間に因果関係があるかないかを判断する基準ではない。このように言えるということは、曝露と疾病との間に因果関係があるかないかあるいは因果関係がある場合どの程度の影響があるのかという判断を行う際には、以下に説明するように有意差検定よりもっと科学的な定量的方法論があるということである。

そもそも検定には、以下に述べるような欠点がある。検定は、帰無仮説が採択される確率が高いか否かという二者択一の情報しか与えない。しかも推定の説明のところで論じるように、検定の二者択一の結果は、疫学的影響の程度の強さ (例えばオッズ比など相対危険度の大きさ) と標本数との両方に影響されるので、たとえ強い影響を示していても標本数が少ないために有意差を示さない場合もしばしばある。この場合の標本数とは、人口集団から採集した標本数だけでなく、その中の有病者数にも影響されるので、有症率が低い場合には、全体の標本数が少ないのと似たような現象が生じる。従って因果関係があっても有意差がない事態が生じるので、このことは十分に踏まえておかなければならない。

このような欠点を克服するために、今日では点推定と区間推定を用いた表現を行う。これをまとめて推定と言う。疫学の場合、特に疫学的影響の指標の推定を行う。さらに、個々の研究で行われた推定の結果がばらつく場合には、メタ分析などの、研究を統合して判断する方法論が近年では盛んに行われている。環境疫学や公害問題だけでなく、医療における治療成績や薬剤の有効性の判断にはこのような方法論が駆使されて、重要な判断が下さ

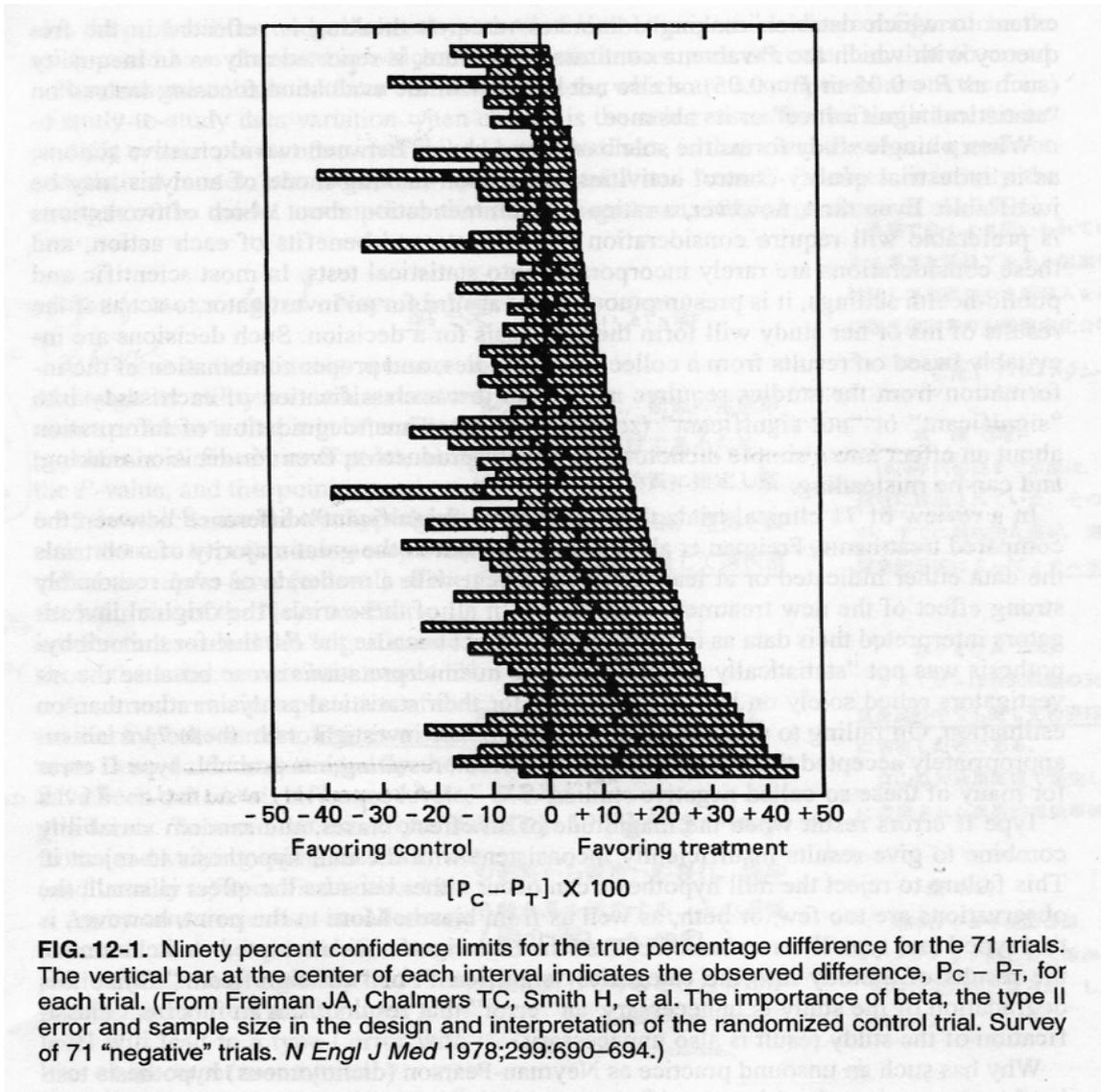
れている。

次に推定について説明する。推定は疫学研究の場合は、疫学的影響の指標を定量的に推定する作業である。その際、最もありそうな一点の定量的値を推定する点推定と、ある程度の確率幅（95%信頼区間や 90%信頼区間が採用されることが多い）をもった二点の定量的値を推定する区間推定との両方が行われることが多い。この場合区間推定値の二つの推定値の間に、点推定値があることになる。本意見書にもその例の多くを見ることができる。このようにすると、検定では有意差が「ある」、「ない」の定性的な情報しかなかったのが、三つの定量的な情報を得られるようになり、より丁寧な判断が可能になる。

点推定と区間推定を示す方法でも、検定と同じような「検定判断」は可能である。区間推定値の間に帰無値（null value：オッズ比等の相対危険度の場合は、1）が含まれていない場合は、統計学的有意差があるということになる。しかしこの場合、帰無仮説に基づいた有意差検定とは、厳密には異なるが、大きな問題になることはほとんどない。

点推定値と区間推定値を示すと、有意差がなくても大きな影響が示されていることが分かることがある。例えば、図 2-5 は、ニューイングランド医学雑誌に 1978 年に掲載された論文の図である。すでに本件でも資料として示されてきている。臨床試験の結果で、有意差検定で有意差がないという理由で、効果がないとされてきた研究 71 件のデータを、点推定値と区間推定値で示すと、その多くが、効果（影響）のあることが推察できることが明示されている。これらの研究は、研究対象者数が多くなると、影響の程度はそのまま有意差が出てくる可能性が大きいので、さらに対象者数を多くして研究を行うべきであろう。

図 2 - 5 Freiman1978 の図



(表題の訳： 71の試験についてみた、パーセンテージの差の真の値に関する90パーセント信頼区間  
 各区間の中心の縦棒は、各試験ごとの、観察された差すなわち  $P_C - P_T$  を示す。(Freidmanら「第  
 2種の過誤、調査デザインにおけるサンプルの大きさ、及び無作為化比較試験の解釈の重要性。7  
 1の「否定的な」試験の調査」より。))

## 2 - 7 . メタ分析

なお、ネガティブな結果を示す研究結果（しばしば有意差がないというだけでネガティブとされる場合もあったらしいが、これは本節で述べたように論外で、普通は相対危険度が1未満を示すような研究結果）が、一部の研究で少数見られるために因果関係に関して結論を下せないという意見があるらしい。しかしこれは間違いである。受動喫煙と肺がんに関する研究などの例を見れば明らかのように、一部にネガティブな研究があっても因果関係に関する結論が下されている。様々な理由で（しばしば調査対象数が少ないという理由で）研究結果には誤差（ランダム誤差・バイアス）が生じうる。従って同じテーマの研

究が複数ある場合は、それぞれの研究の質が吟味され、必要があれば統合した疫学的影響の指標が算出される。これら一連の研究横断的な作業を、しばしばメタ分析と呼ぶ。

大規模なメタ分析の代表的な例が、受動喫煙と肺がんの因果関係に関して行われているので、その例を表 2-4 として示す。多くの個々の研究において有意差を示していないにもかかわらず、喫煙者の妻における受動喫煙と喫煙者の妻における肺がんの因果関係があることは、国際がん研究機関 IARC だけでなく、今日世界に広く認められている。表 2-4 (IARC モノグラフ 83 の Table 2.2) を見ると相対危険度の区間推定の下限が 1 (帰無値) を下回って有意な上昇とは解釈されない研究結果が大半を占めているばかりでなく、相対危険度の点推定値が、1.0 以下の 0.7、0.8、0.5 などの逆の影響を示すような研究結果も含まれている。それでも喫煙者の妻における受動喫煙と肺がんの因果関係があるとされた経緯は、同モノグラフや同じ結論を示すこととなった米国環境保護局 EPA の報告書(1992)に詳しく記載されている。

これらの研究結果から、国際がん研究機関 IARC は受動喫煙に関して次のような結論を導き出している。「受動喫煙は、能動喫煙によって引き起こされるタバコ喫煙に見られるのと同じ様々な発がん物質と毒性物質への曝露を伴う。タバコ喫煙に関する前回のモノグラフで記したように、これは受動喫煙の煙への曝露による肺がんの何らかのリスクがあることを意味する。非喫煙者における受動喫煙曝露と肺がんに関する 50 以上の研究、特に配偶者の喫煙に関する研究は、25 年間にわたって刊行されてきた。これらの研究は、多くの国々で行われてきた。ほとんどの研究は危険度の上昇を示しており、特に曝露が高い人々で上昇していた。この情報を評価し、対象者の数が限られた研究を利用するために、個々の研究を一緒に評価して相対危険度を推定するメタアナリシスが行われた。これらのメタアナリシスは喫煙する配偶者からの受動喫煙への曝露とその喫煙者の配偶者における肺がんリスクとの間に有意で一致した関連を示していた。この相対危険度の上昇は、女性において 20%で、男性では 30%であった。そしてこの危険度の上昇はバイアスや交絡を調整した後も残った。この危険度の上昇は曝露の上昇と共に増加した。さらに、事業場での受動喫煙に曝された非喫煙者における肺がんに関するメタアナリシスは、12-19%の危険度の上昇を示していた。この証拠は、受動喫煙が非喫煙者の肺がんを引き起こすと結論づけるために十分な証拠である。観察された危険度の大きさは、多くの人口集団における能動喫煙の研究に基づいた推測結果と合理的に一致するものであった」(1409 ページ)。その結果、発がん性評価において、「受動喫煙はヒトにおける肺がんを引き起こすという十分な証拠がある」(1413 ページ)と結論づけた。

表 2 - 4 国際がん研究機関が示した受動喫煙と肺がんの因果関係に関する諸研究の結果

(表題訳：配偶者が喫煙者である生涯非喫煙者の、配偶者が喫煙しない場合と比較した肺癌リスクに関する疫学研究)

**Table 2.2. Epidemiological studies<sup>a</sup> of the risk for lung cancer in lifelong non-smokers whose spouses smoked relative to the risk in those whose spouses did not smoke<sup>b</sup>**

Reference (country)	No. of cases of lung cancer	Crude relative risk (95% CI)	Adjusted relative risk (95% CI) <sup>c</sup>
<b>Women</b>			
<i>Case-control studies (n = 40)</i>			
Chan & Fung (1982) (Hong Kong, SAR)	84	0.8 [0.4–1.3]	NR <sup>d</sup>
Correa <i>et al.</i> (1983) (USA)	22	2.1 [0.8–5.3]	NR
Trichopoulos <i>et al.</i> (1983) (Greece)	62	2.1 [1.2–3.8]	NR
Buffler <i>et al.</i> (1984) (USA)	41	0.8 [0.3–1.9]	0.8 (0.3–1.8)
Kabat & Wynder (1984) (USA)	24	0.8 [0.3–2.5]	NR
Lam (1985) (Hong Kong, SAR)	60	2.0 [1.1–3.7] <sup>e</sup>	NR
Garfinkel <i>et al.</i> (1985) (USA)	134	1.2 [0.8–1.9]	1.2 (0.9–1.6)
Wu <i>et al.</i> (1985) (USA)	29	NR	1.2 (0.5–3.3)
Akiba <i>et al.</i> (1986) (Japan)	94	1.5 [0.9–2.6]	1.5 [0.8–2.8] <sup>f</sup>
Lee <i>et al.</i> (1986) (United Kingdom)	32	1.0 [0.4–2.6]	1.0 (0.4–2.7)
Brownson <i>et al.</i> (1987) (USA) <sup>g</sup>	19	1.5 (0.4–6.0)	
Gao <i>et al.</i> (1987) (China)	246	1.2 (0.8–1.7)	1.3 (1.0–1.8)
Humble <i>et al.</i> (1987) (USA)	20	2.3 [0.8–6.8]	2.2 (0.7–6.6)
Koo <i>et al.</i> (1987) (Hong Kong, SAR)	86	1.6 [0.9–2.7]	1.6 (0.9–3.1)
Lam <i>et al.</i> (1987) (Hong Kong, SAR)	199	1.7 [1.2–2.4]	NR
Pershagen <i>et al.</i> (1987) (Sweden)	70	1.0 [0.6–1.7]	1.2 (0.7–2.1)
Geng <i>et al.</i> (1988) (China)	54	2.2 [1.1–4.3]	NR
Inoue & Hirayama (1988) (Japan)	22	2.6 (0.7–8.8) <sup>h</sup>	NR
Shimizu <i>et al.</i> (1988) (Japan)	90	1.1 [0.6–1.8]	1.1 (NR)
Choi <i>et al.</i> (1989) (Republic of Korea)	75	1.6 (0.9–2.9)	1.6 (NR)
Kalandidi <i>et al.</i> (1990) (Greece)	90	1.6 [0.9–2.9]	2.1 (1.1–4.1)
Sobue (1990) (Japan)	144	1.1 [0.7–1.5]	1.1 (0.8–1.6)
Wu-Williams <i>et al.</i> (1990) (China)	417	0.8 [0.6–1.0]	0.7 (0.6–0.9)
Liu & Chapman (1991) <sup>i</sup> (China)	54	0.7 [0.3–1.7]	0.8 (0.3–2.0)
Brownson <i>et al.</i> (1992) (USA)	431	1.0 [0.8–1.2]	1.0 (0.8–1.2)
Stockwell <i>et al.</i> (1992) (USA)	210	NR	1.6 (0.8–3.0)
Du <i>et al.</i> (1993) (China)	75	1.2 (0.7–2.1)	NR
Liu <i>et al.</i> (1993) (China)	38	1.7 (0.7–3.8)	NR
Fontham <i>et al.</i> (1994) (USA)	651	1.3 (1.0–1.5)	1.3 (1.0–1.6)
Kabat <i>et al.</i> (1995) (USA)	67	1.1 [0.6–2.0]	1.1 (0.6–1.9)
Sun <i>et al.</i> (1996) (China)	230	NR	1.2 (0.8–1.7)

**Table 2.2 (contd)**

Reference (country)	No. of cases of lung cancer	Crude relative risk (95% CI)	Adjusted relative risk (95% CI) <sup>c</sup>
Wang <i>et al.</i> (1996) (China)	135	1.1 [0.7–1.8]	NR
Boffetta <i>et al.</i> (1998) (Europe)	508	1.0 [0.8–1.3]	1.1 (0.9–1.4)
Shen <i>et al.</i> (1998) (China)	70	[1.5 (0.7–3.3)]	1.6 (0.7–3.9)
Zaridze <i>et al.</i> (1998) (Russia)	189	1.6 [1.1–2.3]	1.5 (1.1–2.2)
Rapiti <i>et al.</i> (1999) (India)	41	1.0 [0.4–2.4]	1.2 (0.5–2.9)
Zhong <i>et al.</i> (1999) (China)	407	1.2 [0.8–1.6]	1.1 (0.8–1.5)
Kreuzer <i>et al.</i> (2000) <sup>j</sup> (Germany)	100	0.9 [0.6–1.4]	0.8 (0.5–1.3)
Lee <i>et al.</i> (2000) <sup>k</sup> (Taiwan, China)	268	1.7 [1.3–2.4]	1.8 (1.3–2.5)
Johnson <i>et al.</i> (2001) (Canada)	71	NR	1.2 (0.6–4.0)
<i>Cohort studies (n = 6)</i>			
Garfinkel (1981) (USA)	153	NR	1.2 [0.9–1.4]
Hirayama (1984) (Japan)	200	NR	1.5 [1.0–2.1] <sup>l</sup>
Butler (1988) (USA)	8	NR	2.0 (0.5–8.6)
Cardenas <i>et al.</i> (1997) (USA)	150	NR	1.2 (0.8–1.6)
Jee <i>et al.</i> (1999) (Republic of Korea)	63	NR	1.9 (1.0–3.5)
Nishino <i>et al.</i> (2001) (Japan)	24	NR	1.9 (0.8–4.4)
<b>Men</b>			
<i>Case-control studies (n = 9)</i>			
Correa <i>et al.</i> (1983) (USA)	8	2.0 [0.2–11.8] <sup>m</sup>	NR
Buffler <i>et al.</i> (1984) (USA)	11	0.5 (0.1–2.2) <sup>m</sup>	0.5 (0.2–1.7)
Kabat & Wynder (1984) (USA)	12	1.0 [0.2–6.7] <sup>m</sup>	NR
Akiba <i>et al.</i> (1986) (Japan)	19	2.1 (0.5–8.6)	1.8 (0.5–7.0) <sup>f</sup>
Lee <i>et al.</i> (1986) (United Kingdom)	15	1.3 (0.3–5.4) <sup>m</sup>	1.3 (0.4–4.4)
Choi <i>et al.</i> (1989) (Republic of Korea)	13	2.7 (0.5–15.2) <sup>m</sup>	2.7 (NR)
Kabat <i>et al.</i> (1995) (USA)	39	1.6 [0.7–3.9]	1.6 (0.7–3.8)
Boffetta <i>et al.</i> (1998) (Europe)	141	1.3 [0.8–2.2]	NR
Kreuzer <i>et al.</i> (2000) <sup>j</sup> (Germany)	23	0.4 (0.1–3.0)	NR
<i>Cohort studies (n = 2)</i>			
Hirayama (1984) (Japan)	64	NR	2.3 [1.1–4.8]
Cardenas <i>et al.</i> (1997) (USA)	97	NR	1.1 (0.6–1.8)

CI, confidence interval

<sup>a</sup> Only the most recent publication is used for studies that have been updated from previously published reports. Also, studies based on subjects who are included in a larger series are not listed here.

<sup>b</sup> In addition, there are four studies that gave results for men and women combined: Hole *et al.* (1989) (7 cases), relative risk, 2.1 (95% CI, 0.5–12.8); Janerich *et al.* (1990) (188 cases), relative risk, 0.9 (95% CI, 0.6–1.6) for analysis based on subjects interviewed directly and 0.4 (0.2–1.0) for analysis based on interviews with surrogate respondents; Schwartz *et al.* (1996) (257 cases), relative risk, 1.1 (95% CI, 0.8–1.6); Boffetta *et al.* (1999a) (69 cases), relative risk 1.22 (95% CI, 0.7–2.1).

<sup>c</sup> Adjusted for at least age (other factors included dietary habits, education and social class)

<sup>d</sup> Not reported or estimatable from the reported results

<sup>c</sup> Results for adenocarcinoma only

<sup>f</sup> The original report presented 90% confidence intervals that were converted to 95% confidence intervals for this table.

<sup>g</sup> The raw data came from the US Environmental Protection Agency (1992).

<sup>h</sup> Results reported in the US Environmental Protection Agency report (1992), which also noted that the results reported in this article (odds ratio, 2.3) were erroneous

<sup>i</sup> One of the 202 controls was a smoker, but this would have a negligible effect on the result, so this study was included.

<sup>j</sup> Results from analysis excluding cases and controls already included in the study by Boffetta *et al.* (1998) [personal communication M. Kreuzer]

<sup>k</sup> Crude results are for comparisons between women married to smokers and those married to non-smokers. The adjusted result was obtained by pooling the odds ratio corresponding to women married to smokers who smoked in their presence with the odds ratio corresponding to women married to smokers who did not smoke in their presence.

<sup>l</sup> Authors reported a 90% confidence interval that was adjusted to a 95% confidence interval for this table. It should also be noted that this result was for a comparison of women whose husbands smoked 1–19 cigarettes/day with women whose husbands were nonsmokers, and did not include the highest exposure group ( $\geq 20$  cigarettes/day).

<sup>m</sup> Fisher's exact 95% confidence intervals were estimated.

## 2 - 8 . 公害裁判

公害による人体への影響が問題となった裁判などでは、医学的因果関係と法的因果関係という2つの因果関係が語られることが多い。このうち医学的因果関係について多くの誤解があるので、ここで説明を行う。さらに医学的因果関係と法的因果関係の問題に関して整理を行う。

公害による人体への影響の問題である以上、この場合の医学的因果関係は疫学調査・疫学研究結果に「まず」基づくべきであり、それが国際的にも認められているし、それ以外に優先すべき方法はない。なぜならヒトのデータを定量的に分析できる方法論は疫学しかないからだ。他の方法論では、そもそもヒトのデータを処理できない。それにも関わらず、医学的因果関係というと「臨床医学的」あるいは「基礎医学的」因果関係があるかのごとき主張が、これまでしばしばなされてきた。このうち臨床医学的なデータは、今日、根拠に基づく医学 EBM として疫学的方法論により分析がなされる。従って、臨床医学的因果関係とは環境疫学での因果関係と同じ疫学的方法論に基づいた医学的因果関係に他ならない。「基礎医学的」なものに至っては、一体何を指すのか定かではないが、これが動物実験だとしたら、動物実験のデータの処理方法は疫学分析の一応用型に過ぎないので、疫学的方法論が直接的に関係している。また分子生物学や遺伝医学だとしたら、このような場合でも人体全体への影響を評価するためには、今日では分子疫学や遺伝疫学として疫学的方法論が直接的に応用されている。従って、基礎医学的といわれるものも実際は疫学的方法論に基づいていることに他ならない。それにも関わらず、医学における因果関係を明らかにする方法論が疫学的方法論以外に何かあるかのごとき言い方がなされてきたのは、因果関

係を明らかにするということに関して我が国の国内で十分に議論が尽くされてこなかったためではないかと思われる。

国際がん研究機関 IARC による発がん分類の経過と結果を詳細に記した一連のモノグラフの前書きには、次のように、ヒトにおける発がん分類（すなわち物質等とヒトにおけるがんとの因果関係判断）における疫学の役割を明確に述べている。

疫学研究結果や動物実験結果などは、それぞれの研究形態の枠組み毎に整理されて、それらの研究結果が当該物質のヒトにおける発がん性についてどのような証拠を提出しているかについて、まず整理される。まず、因果関係が確立されていると考えられた場合（例えば疫学研究では、偶然の変動、バイアス、交絡が考慮された上で）は、発がん性に関して「十分な証拠がある（sufficient evidence of carcinogenicity）」と判断される。観察された結果が発がん性に関して信頼するに足る結果を示しているが、まだ十分に吟味されていない（疫学では、偶然の変動、バイアス、交絡が考慮されきっていない）場合は、発がん性に関して「限られた証拠がある（limited evidence of carcinogenicity）」と判断される。また発がん性を評価するには、研究結果の質が不十分、一貫性に欠けたり、統計的パワーに欠けていたりしている場合もしくはデータがない場合には「不適切な証拠しかない（Inadequate evidence of carcinogenicity）」と判断される。曝露レベルが異なっても発がん性が観察されない場合には「発がん性に欠ける証拠がある（Evidence suggesting lack of carcinogenicity）」と判断される。

これらのそれぞれの研究形態の枠組み毎での判断がまとめられて、当該物質によるヒトへの発がん性に関して分類がなされる。まず、グループ 1 は、「当該物質（混合物）は人体に発がん性がある。この曝露環境は、ヒトへの発がん性を持つ曝露を伴っている」で、他の研究結果がどのようであれ、疫学研究結果が sufficient の時にこのように分類される。疫学研究結果が sufficient でなくても動物実験において sufficient で他の研究結果で強い発がん性の証拠がある場合、例外的にグループ 1 に分類されることもある。グループ 2 は、グループ 2A とグループ 2B に分けられる。グループ 2A は「たぶん（probably）発がん性がある」とされるもので、疫学研究結果で limited、動物実験結果で sufficient の場合に適用される。疫学研究で limited でも動物実験結果で sufficient の場合で他の研究結果で強い発がん性の証拠がある場合にも適用される。グループ 2B は「発がん物質である可能性がある（possibly）」とされるもので、疫学研究で limited、動物実験結果で limited 以下の時に分類される。また疫学研究結果で inadequate でも動物実験で sufficient の時、疫学研究で inadequate でも動物実験結果で limited でもその他の証拠が強い発がん性を示している時も 2B に分類される。他に、グループ 3（ヒトへの発がん性分類ができない）とグループ 4（恐らく probably ヒトへの発がん物質ではない）という分類があるが、紹介は省略する。このように疫学研究結果は、発がん分類においてもヒトへの影響を考える上で中心的影響を果たしている。

原審判決は、道路沿道 50 m 以内に居住する住民に関しては、沿道汚染と症状との因果関係を認めたが、それ以外の原告に関しては、因果関係を認めなかった。この 50 m 以内という数字は、神戸地方裁判所の判決を踏まえたものと推察される。

しかし、たとえ環境医学に関してほとんど予備知識のない人でも分かるように、この 50 m という数字は合理性を欠いている。50 m 以内は認め、50 m 以外は認めないということは、患者発症における道路汚染物質の濃度勾配を認めていることになる。千葉大学の調査における 50 m とは量 - 反応関係を見るための濃度勾配の指標として距離をとっただけにすぎない。また、50 m で線引きをせずに道路からの距離（曝露指標）を連続量のままにしておいては、分母と分子を確定して発生率・有症率を計算して明示することが原理的にできないという疫学調査の大前提がある。従って、どこかに境界線を引く必要があったという理由も忘れてはいけない（Rothman 1986：16 章）。言うまでもなく、同じ交通量の道路であっても、ある地域で道路からの距離 50 m での大気汚染物質の濃度が別の地域での道路からの距離 50 m での大気汚染物質の濃度が一致することはない。地域によってバックグラウンドの大気汚染レベルが異なるからである。

しかし誰もが認めるように、バックグラウンド濃度は、尼崎や名古屋に比べて、東京では格段に高いのである。たとえば浮遊粒子状物質の最高値（あるいは平均値でも仕方がない場合もあるかもしれない）マイクログラム / 立方メートル以上の地域に関しては、曝露と症状の因果関係を認めるというのであればずっと合理的である。

例えば、東京都区部の一般測定局の浮遊粒子状物質の年平均値も日平均値の 2% 除外値も、西宮市の自排局（国道 43 号線沿線の津門川局、甲子園局：尼崎市には 43 号線沿いの自排局がないため西宮市のデータを代用）のデータよりもしばしば高いのである。例えば、平成 14 年の津門川局の SPM の年平均値は 29  $\mu\text{g}$  / 立方メートル、2% 除外値は 71  $\mu\text{g}$  / 立方メートル、甲子園局の年平均値は 35  $\mu\text{g}$  / 立方メートル、2% 除外値は 84  $\mu\text{g}$  / 立方メートルである。東京都区部の一般局はほとんどこれを上回っている。このような東京都の状況を考えれば、原審判決のように 50 m 以内という基準で判断するのは、不合理極まりない。

## 2 - 10 . 疫学研究と大気汚染疫学研究

第一章で示したように、疫学研究は 1980 年代半ばから急速にその数を増加させ始めたことが分かる。その中でも、とりわけ大気汚染に関する疫学研究（図中 1-1 では、Epidemiology + Air Pollution で示してある）は、急速な伸びを示している。しかし、このような国際的な動きは、我が国の内部では全く反映されていない。本意見書の中でも示したように、日本の大気汚染疫学は研究デザインが旧態依然であるだけでなく、その量も全く低迷している。研究者の絶対数も非常に少ない。これは我が国の医学部が従来持つ「問題解決能力の低さ」や疫学教室がないことなどにも由来していると思うが、環境汚染による人体への影響を科学的に明らかにするという点に関して、国や環境省が一貫して消極的だった事実からも由来していると思われる。

### 第三章 大気汚染による長期的影響研究のデザイン

#### 3 - 1 . 横断研究

ある地域の人口集団(N人とする)において、ある症状を有する患者がA人いたとする。この場合、この地域のこの症状の疾患の有症率 (prevalence, 有症割合もしくは有病割合と呼ぶのが正確だが、以下、本件の呼び方に倣って「有症率」とする)は、 $A/N$ である。有症率は割合なので、ゼロから100%の値を取る。この有症率を、大気汚染が激しい地区(1の添え字で表す)と大気汚染が少ないかほとんどない地区(0の添え字で表す)とで比較する。すると表3-1のような2かけ2表が構成できる(表2-3と同じ)。尼崎や名古屋の大気汚染訴訟、あるいは本件訴訟で証拠として採用されてきた千葉大学による大気汚染影響調査のデータ(田中 1996, Shima 2000, Shima 2002)の一部は、この横断研究デザインである。

表3 - 1 横断研究における2かけ2表

	曝露あり	曝露なし
病気あり	A1 人	A0 人
病気なし	N1-A1 人	N0-A0 人
計	N1 人	N0 人

この場合、疫学的影響の指標は、有症率比  $(A1/N1)/(A0/N0)$  で表現できる。しかし、他の研究デザインと比較するという意味で、疫学的影響の指標としての率比の推定を目標とすれば、オッズ比  $\{A1/(N1-A1)\}/\{A0/(N0-A0)\}$  が、同じ2かけ2表から算出され、オッズ比の点推定値と区間推定値が示される。横断研究におけるこのオッズ比は、率比の良い推定であることが検証研究により示されている(Newman 1988)。従って後述の再解析でも、過去の我が国の大気汚染疫学研究結果をオッズ比に統一して分析を行っているし、千葉大学による大気汚染研究結果が、オッズ比で示されているのもこのためである。

さて、この横断研究での研究は次第に、コホート研究や、短期的影響研究のデザインによって取って代わられるようになる。その理由は次のような点によるものである。なお、我が国の大気汚染研究ではこの転換が起こったとは現時点では言い難い。

まず、横断研究では、大規模な対象者の有病の有無を、かなり高い回収率になるまで調査しなければならないこと。これは調査の誤差が入るために、結果的にランダム誤差とノン・ディファレンシャルな誤分類が入りやすくなり、推定値の過小評価になる傾向がある。次に、横断研究では有病状態を測定するので、疫学調査において問題となる「発症」を測定できない。「発症」基準にすると、死ににくく治りにくい病気は、たとえ発生率が低くて

も有症率が高くなるというような欠点が生じる。このことは結局横断研究データを用いて集めたデータでは、疫学的影響の指標が過小評価されてしまうことにつながる。これらの欠点から、横断研究では、かけたコストの大きさに比較して、大気汚染影響を過小評価したり大気汚染影響を見逃したりすることにつながることになる。

地域間の平均汚染濃度の格差を利用して大気汚染による人体への影響を比較する横断研究より、同じ地域における日々の変動の汚染濃度の格差を利用して大気汚染による人体への影響を比較する短期影響調査の方が、明瞭なコントラストを抽出できることは疫学の専門家でなくても理解できる。地域間の平均濃度の差より、同じ地域における汚染濃度の変動の方が遙かに差が大きいからである。また同じ地域の汚染濃度の変動を利用した方が、同じ人口を比較していることになり比較可能性に関する説得力が増すし、交絡要因候補の問題もなくなる。

しかし、横断研究には利点もある。以下に述べるような時系列 (time series) 分析を利用した短期影響調査に比べれば費用がかかるものの、コホート調査に比較すれば安価で済む。また短期影響評価よりも長期的で包括的な影響を見ることが出来る。しかし、この点ではコホート調査に比べて推定値が過小評価される点については、すでに指摘した。しかし上記の過小評価するバイアスを考慮して、見方によっては長期間にわたる追跡データとしてコホート研究と比較してみることもできる。

### 3 - 2 . コホート研究

ハーバード六都市調査 (Dockery 1993)、アメリカがん学会調査 (Popell 1995) などがこれにあたる。我が国でも小規模の調査において短期間の追跡調査が行われていることがある。死亡率への影響を調べたハーバード六都市調査などの調査以外に、2004年10月のEPAクライテリアにまとめられている長期曝露調査(後に紹介する短期影響調査の時系列解析と対比してこのように呼ばれる)には、呼吸器疾患指標や呼吸器症状、肺機能に関する影響調査として34研究が参照されている。

コホート研究を2かけ2表で表現すると表3-2のようになる。

表3 - 2 コホート研究における2かけ2表

	曝露あり	曝露なし
病気発生人数	A1 人	A0 人
追跡人 - 時間	PT1 人時間	PT0 人時間

六都市研究は、この2かけ2表で表される表現と同等の分析を行っている。一方、アメ

リカがん学会の研究は、リスクという発症割合を用いているが、同じように考えていたでいて良い。非喫煙者グループを追跡したコホート研究( Abbey 1993, Abbey 1994, Abbey 1995, Abbey 1999 )も、オッズ比を推定値として用いているが基本的には、このタイプの分析である。千葉大調査も、横断調査にコホート研究デザインを組み合わせ、オッズ比を用いて影響を推定している。

コホート研究は、基本的に動物実験と同じデザインなので、非常に分かりやすい。この研究では、大気汚染以外の要因は、交絡要因候補としてデータが集められ、分析によって調節される。従って疫学分野以外の一般の人が不安がるほど、他の要因(すなわち交絡要因候補)による影響は心配する必要はない。分析疫学研究を実際に行ってきた者にとっては、分析理論やパソコンが発達した現在では、大きな問題点ではない。この点で、Abbeyらの一連の研究( Abbey 1993, Abbey 1994, Abbey 1995, Abbey 1999 )が、宗教上の理由で喫煙等の交絡要因候補がないと考えられる集団として有名な第7日降臨派( 7<sup>th</sup> Day Adventist )を調査対象にしており、非常に一般の人々の納得を得られやすい。これらの集団においても大気汚染影響が同様に観察されていることからよく分かる。

また同じ影響指標(例えば死亡)でみた場合、後述する短期影響はコホート研究に比べて推定される影響の程度が小さいことも指摘され、コホート研究の必要性は今でもEUの会議で論じられている。

ただコホート研究では、疾病の発生率が低ければ低いほど、長期間・大人口集団を追跡しなければならないので、大変なコストがかかることになる。またこの点で、追跡漏れによるバイアスに関して懐疑的な見方をされる場合もあり得る。また前向きコホートでは判断までの時間がかかるし、人体への悪影響に関する研究は倫理的にも問題があり得る場合があるので、今日では後ろ向きコホートや症例対照研究が行われる場合が多いし、その結果、これらの研究デザインが判断の材料として用いられる場合が多い。しかし、これらの欠点は、追跡割合が極めて高いハーバードの6都市調査やカリフォルニア第7日降臨派調査ではクリアされている。ただし、追跡漏れはしばしば影響の程度を過小評価する方向にバイアスが働く。

### 3 - 3 . 我が国における大気汚染研究の再解析

#### 1 . 国内疫学調査の再解析のねらい

大気汚染による健康影響を調べた代表的な国内疫学調査は、S 5 2 環境庁調査、S 5 2 岡山県調査、S 6 1 環境庁調査、H 3 環境庁調査、H 9 環境庁調査、そしてH 8、H 1 2、H 14 千葉大調査である。このうちH 3 環境庁調査までは、各地区ごとの大気汚染濃度と(訂正)有症率(H 3 環境庁調査は発症率も)の関連を相関係数、単回帰式または重回帰式で表わしている。H 9 環境庁調査以降は各個人別の居住地域の大気汚染濃度と有病と発症状況、さらに大気汚染暴露以外の因子として、既往歴・受動喫煙・屋内汚染度・家族歴等を考慮したロジスティック回帰分析を行っている。またS 6 1 環境庁調査以前は成人に対す

る調査であるが、S61環境庁調査以後は学童に対する調査となっている。

非汚染地区（NO<sub>2</sub>年平均値で0.01ppm以下）を対照地区とするデザインを持った疫学研究は、S55坪田、S61環境庁、H9環境庁、H8・H12・H14千葉大調査であるが、交絡要因についてはS55坪田は性、年齢、喫煙歴を、S61環境庁は調整なし、H9環境庁、H8・H12・H14千葉大調査では性・コホート群・居住年数・家屋構造・暖房の種類・家族喫煙状況・アレルギー疾患既往歴・大気汚染物質と異なり、解析モデルもプロビット回帰、単回帰、ロジスティック回帰と異なる。現代レベルのメタアナリシスに耐えられるデータ表示がない。

こうした制約を勘案した上で、既存の疫学調査を統一的に評価し、有用な情報を得るためには、大気汚染の暴露指標、健康影響指標そして影響の程度の指標を適切に選ばなくてはならない。大気汚染の暴露指標としてはNO<sub>2</sub>濃度が、健康影響指標としては成人は持続性せきたん有症率を、学童は喘息様症状有症率・発症率が一般的である。関連指標としては対照地区に比べて汚染地区の健康影響を対比的に表示するには有症率オッズ比、発症率オッズ比（発症率比を推定）が解り易い。大気汚染の指標としてNO<sub>2</sub>濃度を選べば、10ppbの対照地区と30ppbの汚染地区を比べた有症率オッズ比、発症率オッズ比（発症率比を推定）の定量的な内容が解る。この点、相関係数や回帰係数はこの対比を定量的に表現できない。

## 2．国内疫学調査の再解析の手法

添付資料2のとおり

## 3．国内疫学調査の再解析の結果と考察

サーベイランス調査、大都市ぜん息調査は対照地区が設定されていなく、調査デザインの失敗から論外である。その他の今回対象とした調査も汚染指標、健康指標の誤分類から影響の過小評価となっており問題はあがあるが、その限界をふまえて評価することとした。国内疫学調査の再解析の結果が添付資料2の表1、2である。

1980年頃までは成人（中・高年含む）の持続性せきたん対象で、対照地区をきちんと設定した優れたデザインの調査なので、オッズ比が4近い。

1980年以降は、児童の喘息対象（1986年3月成人は成人・持続性せきたんだが、対象年齢が中高年を含まない小学生の父母）で、対象地区の設定などデザイン上問題あり、有症率オッズ比で1.3前後であり、有意、非有意な結果が混在してはいるが、区間推定値でみると、全体として1以上に偏っており、関連ありとの傾向が認められる。また、一般に有症率オッズ比（断面調査）と発症率オッズ比（コホート調査）を対比すると、前者では、例えば他地域で発症した後に転入してきた者も有症者としてカウントされるなど汚染指標の誤分類から影響の過小評価となる。本再解析においても有症率オッズ比と発症率オッズ比を対

比すると、有症率オッズ比が 1.2~1.3 であるのに対し発症率オッズ比が 4 前後となっており、発症率オッズ比の方が有症率オッズ比より鋭敏な指標であり、影響の実態を表しているといえ、S61 環境庁 b も発症率オッズ比で見れば 4 前後のより高い値が観察される可能性があったといえることができる。

## 第四章 大気汚染による短期的影響研究のデザイン

### 4 - 1 . ロンドンスモッグ事件 ( 1952 )

図 4-1 . ロンドンスモッグ事件での日ごとの死亡数の変化

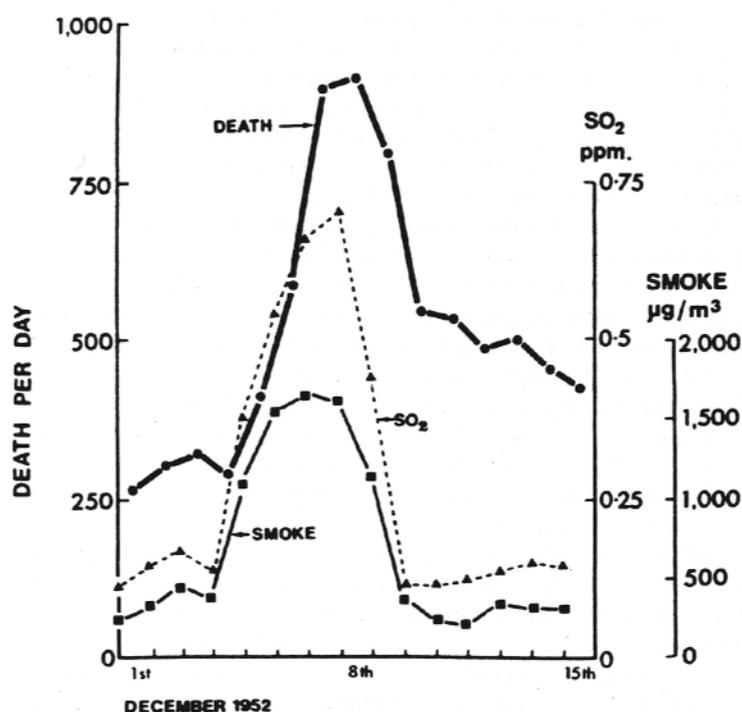


Figure 2.1. Air pollution levels and excess mortality in London in December 1952. The smoke level of more than 1500 micrograms/m<sup>3</sup> reduced visibility to a few yards. One SO<sub>2</sub> monitor recorded levels of more than 1.00 part per million (ppm) at the height of the episode. The daily death rate did not return to its normal level of about 270 deaths per day for a further two weeks. Redrawn from reference 14.

霧の都として知られるロンドンのスモッグは、19世紀から有名であり、多くの文学作品や美術作品にも描かれてきた。元々は、人口の多いロンドンで各家庭が暖炉で燃やす石炭からの煙や産業革命で用いた動力からの煙が、冬のロンドン特有の気候によって滞留することにより生じていたようだ。第2次世界大戦後、戦禍から復興するにつれて大規模な火力発電所等が建設され、ロンドンのスモッグも深刻さが増すようになった。昼間でも車がヘッドライトを点け、市民はマスクをして外出するというような状況であったという。同じような深刻な大気汚染は、アメリカ（ペンシルベニア州、ドノバ）などの他の先進諸国でも生じていた。

1952年冬、ロンドンの町を大気汚染の気団が襲ったことにより、12月7日から8日にかけて急激な死亡数の増加が観察された（図 4-1）。大気汚染の状況は、ブリティッシュ・スモーク（Smoke）と呼ばれた粒子状物質（煤塵）と硫酸化物（SO<sub>2</sub>）の濃度で、日ごとの死亡者数とともに図の中に示されている。これが有名なロンドンのスモッグ事件で

ある。この事件をきっかけにイギリスを始め、世界の先進国は大気汚染に対する対策に直面せざるを得なくなった。

図 4-1 を見れば分かるように、Smoke と SO<sub>2</sub> の濃度は、12月10日には従来のレベルにまで回復している。しかし、死亡者数の減少は半分程度で、なお多数の死亡者レベルが継続していることが分かる。死亡者数が減少して元々の数に戻ってゆくのが遅れるという、このような現象は、その後のロンドンやダブリンなどのその他の都市においても観察されている。

ところで、これまで大気汚染は、日常的に大気が汚染され、その汚染された大気に曝されている住民が、発病してゆくというイメージで語られてきたが、ロンドンスモッグ事件のような事例を具体的に見ると、大気汚染による被害は、汚染された気団がやってきてそして被害を出して去ってゆくというイメージの方が理解しやすい。このことは大気による無限希釈という考え方が現実には即していないことを示している。また、光化学スモッグの被害の発生状況なども考え合わせてもこのようなイメージの方が現実には即していることを示している。

大気汚染による短期影響を測定する方法論を開発した研究者の一人であるハーバード大学のシュワルツは、このロンドンスモッグ事件の図を示し、このような事件が今日の汚染レベルにおいても生じているかどうかを実証したのが、大気汚染による短期影響を測定する一連の研究の基本的視点であることを強調している。そして一連の研究結果が示すように、大気汚染のレベルは異なっても、粒子状物質（PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>）の上昇により、死亡数が増加し、医療機関への受診は増えていたのである。

なお、ハーバード大学のドカリーら（Dockery1994）によると、Smoke、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>などの粒子状物質関係の汚染指標の間には、大まかに次のような関係があるという。

$$PM_{10} \quad PM_{2.5} \div 0.60, \quad PM_{10} \quad \text{総粒子状物質} \times 0.55, \quad PM_{10} \quad \text{Smoke}$$

#### 4 - 2 . モデル

この分析は、日々の大気汚染レベル等の変化の傾向を抽出するためのスムージングと多変量解析の発展形であるマルチレベル分析とを併用していることが多い。このように書くと、全くこのような分析の話聞いたことがない方々にはかえって混乱をもたらすが、基本的には疫学分析の2かけ2表を想定し、非曝露群を大気汚染が上昇する以前の死亡者数と人口、曝露群を大気汚染が上昇した後の死亡者数と人口を当てはめているにすぎない。そして、大気汚染が上昇する前に比べて、大気汚染が上昇した後は、どの程度（何倍）死亡率が上昇したかを測定している。大気汚染の上昇のレベルは、その時その時でまちまちなので、浮遊粒子状物質 10 マイクログラム / 立方メートル増加毎の死亡率等の上昇、あるいは 50 マイクログラム / 立方メートル増加毎の死亡率等の上昇という形で表現されている。このように短期影響に関する分析は、大気汚染の日々の変化を取り込んだ分析であると言える。そのため、後述するように通常大気汚染疫学で問題になるような喫煙歴のような交

絡要因候補の問題は、この分析では問題とならない。なぜなら喫煙歴、アレルギー素因、室内汚染、居住環境、年齢のような曝露は日々変化するような要因では決してないからである。従って、このようなモデルでは、喫煙歴等の要因は、調整済みの影響を測定することができる。

ここでモデルという用語を説明しておこう。これは疫学分析上のロジックを示す式で、結果（死亡率、救急外来への受診率等）を、どのような原因（大気汚染指標、温度、など）で説明しているのかを示している。実際にデータを用いて分析された後のモデルには、推定された数値が代入されていて、どの程度の原因（大気汚染の程度）によりどの程度の結果（死亡率や死亡数等）が予測できるかというふうにも用いることができる。この粒子状物質の大気汚染による短期影響のモデルは、ロンドンスモッグ事件をも説明できることが、論文等ですでに示されている。

ロンドンスモッグ事件のデータでは、Smoke 以外にも二酸化硫黄が急激な上昇を示しているが、これまでの調査結果からは、ロンドンスモッグ事件での死亡数の上昇も、二酸化硫黄というよりむしろ粒子状物質の方が大きかったのではないかと記されている。

これらの短期影響の研究調査はコストがかからないので、ヨーロッパでは短期影響の研究調査が、研究という存在から、むしろ地方自治体の日常測定になりつつある。世界保健機構 WHO と EU の大気汚染に関するネットワーク AIRNET は、AirQ というソフトを開発した（現在、AirQ2.2.3、WHO のホームページより無料でダウンロードできる）。このソフトは、各都市の大気汚染情報と人口情報を入力するだけで、短期影響と長期影響の両方について、各都市の大気汚染影響を全死亡数・呼吸器疾患死亡数・呼吸器疾患による入院数などの推定値が得られる。ちなみに私たちの研究グループは、東京都区部 23 区の推定値を現在求めている。SPM 年平均値 30 マイクログラム / 立方メートルを基準として、これを超える汚染によって、年間、約 10,000 件の死亡数の増加が推定できる。これは自殺など他の死因と比べても相当多いことが分かる。オーストリア、フランス、スイスの死亡数の推定を行った論文（Kunzli 2000）では、「大気汚染により 6%の総死亡率の上昇、年間 40,000 件以上の症例が増加している。大気汚染により増加した死亡の約半分は自動車交通により増加しており、25,000 件以上の慢性気管支炎の新規の症例（大人）、気管支炎の 290,000 件以上の発作（小児）、500,000 件以上のぜん息発作、1,600,000 人日以上にわたって活動の制限が生じている」との知見が明らかにされているが、この論文の推定値と比較しても相当する値が得られている。

短期影響研究のモデルは従来の多変量解析を、より一般化したものであり、推定母数が少なくなつて安定するなどのメリットがあるが、これらについては専門的になるのでここでは詳しくは述べない。

#### 4 - 3 . 死亡率研究と死亡率研究以外の疾病指標の研究

1980年代後半から、米国では大気中総粒子状物質 TSP の測定以外に、粒径 10 ミクロン以下の大気中粒子状物質 PM10 の測定が、幾つかの都市において始まった。そして、それらのデータがある程度蓄積された 1990 年代前半から、PM10 の変化とそれに伴う死亡率の変化の関連に関する疫学調査結果が発表され始めた。これは、ハーバード六都市調査 (Dockery 1993) やアメリカがん学会調査 (Pope III 1995) がコホート研究デザインを用いて大気汚染による長期的影響を測定しているのに対して、1日から1週間程度の大気汚染による死亡率への影響を測定したものである。結果は、図 4-2 (8 - 16) に示すように、PM10 が 50 マイクログラム / 立方メートル変化する毎に死亡率が 1.03 倍程度変化するというものであった。同様の測定結果は全米各地の都市で観察された。また、この死亡率の増加は、呼吸器疾患による死亡と循環器疾患による死亡の増加に集中していた。

粒子状物質の分析結果から、PM10 は、PM2.5 という粒径 2.5 ミクロン以下の粒子 (微粒子) と、PM2.5-10 という粒径 2.5 ミクロン以上 10 ミクロン以下の粒子 (粗粒子) に分けて分析されるようになっていた。米国ではこの PM2.5 の測定が開始され、死亡率との関連が測定され始めた。そうすると、死亡率の増加は主に微粒子により引き起こされていることが判明し始めた。粗粒子による死亡率の増加もあり得るという知見が得られているものの微粒子による死亡率の増加ほど明確には示されていないのが現状である。微粒子の方が健康への影響が大きいという観察結果は、粒子の性状を調べた研究によっても裏付けられている。

このような知見から、EPA は、粒子状物質と地上オゾンによる膨大な報告書を 1996 年に出版し、大気汚染基準の変更を勧告した。これは PM2.5 の大気汚染基準を新たに含む厳しいものとなった。これに対して、燃料会社などから反論が出て裁判となったが、裁判の結果は最高裁判事が全員 EPA の決断を支持する結果となった。

これまでは、死亡率への影響を中心に述べてきたが、図 4-2 から図 4-7 に示すように、粒子状物質による健康影響は、呼吸器疾患による死亡と循環器疾患による死亡、病院への入院、救急外来の受診、開業医への受診、症状の発症や症状の変化、など多岐にわたっている。本件で争われている健康影響は、このうち死亡率の増加などの厳しい影響よりむしろ、症状の発症や症状の変化などの日常的な症状の方である。大きく括った全死亡のような結果の推定値を、本件で争われているような特定の呼吸器疾患にそのまま適用すると影響を過大評価するのではないかという根拠のない懐疑的な意見がある。しかし、全死亡のように大きく括った診断名は、曝露による影響の程度を過小評価するように (相対危険度を 1 の方向に) バイアスする情報バイアスの一種であることは、すでに職業病の疫学テキスト (Checkoway 2004) を用いて解説した。従って、Pope(1995)や Dockery(1993)で得られた全死因の死亡率や呼吸器疾患による死亡率の推定値を、本件で争われているような特定の呼吸器疾患の発生で考えると、さらに大きな影響があることは、疫学理論上でも経験的にも明白である。

これらは死亡率から、呼吸器疾患による死亡、病院への入院、救急外来の受診、開業医

への受診、症状の発症と、後者に行くほど粒子状物質による影響を鋭敏に受け、高い相対危険度を示すことが実証されている。Hajat (1999) らは次のように述べている (EPA 2004 October)。「地域一般開業医における大気汚染の影響に関する情報は比較的少ない。しかし、それが存在する場合は、それが相当な数にのぼるがゆえに公衆衛生的インパクトはかなり大きいことになる」。実際、地域一般開業医受診を研究した Hajat らのロンドン研究(1999, 2001)は、粒子状物質を含む大気汚染による影響が、病院入院だけによって示されていたより多くの人々に影響を及ぼしていたことを示している。また EPA 報告書(2004 October)には次のような記載がある。「病院以外の開業医の外来受診を含む、医療機関への新規の受診に関する様々な新しい研究結果は、病院への入院だけを調査しては、大気汚染による発症影響を非常に過小評価する可能性があることを示している。従って、これら結果は、入院と救急外来だけを考慮しては、急性の大気粒子状物質曝露の結果として住民に生じる医療機関受診数を相当過小評価するだろうという仮説を証明していることになる。医療機関への新規受診研究において、粒子状物質に最も強い影響を受けていたのは、比較的高齢の成人と若年者だった」(8 - 194)。

このよう現象は部分的には上記に記した情報バイアスの一部のタイプで説明できるものの、死亡等の深刻な健康影響の背後には、膨大な日常的な症状の変化が生じていることを示す証拠でもありと考えるべきである。通常、人口集団における疫学データはこのような傾向を示すと古くから医学の世界では指摘されている (White 1961)。短期影響研究の結果を粒子径別にまとめると次のようになる(EPA 2004 October)。

PM10 と、循環器疾患と呼吸器疾患による入院との関連の全ては、正の関連をしており、殆どは統計学的に有意だった。PM10 と、循環器疾患及び呼吸器疾患による救急外来受診の関連のほぼ全ては正の関連を示しており、呼吸器疾患の関連の殆どは統計学的に有意な関連を示していた。影響の推定値は、呼吸器疾患入院に関して言えば、PM10、50 マイクログラム / 立方メートル毎に 2-12% 増加していた。中には、呼吸器疾患による医療機関の受診が、およそ 30% 増加している研究もある。

PM2.5 と、循環器疾患と呼吸器疾患による入院の関連の全てが正の関連を示しており、多くが統計学的に有意であり、とりわけ呼吸器疾患においてははっきりしていた。循環器疾患と呼吸器疾患による救急外来との関連は、全てが正の関連を示しており、そのうち半分が統計学的に有意であった。比較的正確な影響の推定値は、PM2.5 か 25 マイクログラム / 立方メートル増加する毎に、呼吸器疾患 1-12% の増加であった。

PM2.5-10 と循環器疾患及び呼吸器疾患による入院との関連はすべて正の関連だったが、信頼区間が広く、統計学的有意差を示すものはほとんどなかった。救急外来の関連では殆どが正の関連だったが統計学的有意差を示すものはなかった。

なお、総粒子状物質 (TSP) に関して、医療機関の受診は、病院入院に比べて信頼区間が広がった。しかし、以下に示すように医療機関受診や医師への受診の疫学的影響の指標は、病院入院の場合に比べて、大きな影響を示していた。

図 4-2 から図 4-7 にも示しているが、入院( Atkinson 1999, Tenias 1998, Wong 1999, Anderson 1998, Linn 2000, Wordley 1997, など ) 医療機関受診( Atkinson 1999, Tolbert 2000, Ostro 1999, Damia 1998, など ) 症状の変化や症状の発生( Peters 1997, Ostro 2001, Just 2002, Chew 1999, Desqueyroux 2002, Tanaka 1998, Klot 2002, など ) に関する主なデータの一覧表は以下の通りである。症状の変化や発生に関しては、細かな観察が必要とされるので、現実的にはぜん息などの患者を対象とした患者の観察に頼らざるを得ない。しかし、臨床症状がまだ出ていない(サブクリニカルな)児にも同様の傾向で症状が出ていると考えるのが妥当であろう。

#### 図 4 - 2

表題訳: 単独汚染(PMのみ)モデル及び複合汚染モデルにおける、事故以外の総死亡数の超過リスクの推定値

PMの増加: PM10は $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , PM2.5及びPM2.5-10は $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ごと。

GAM(一般加法モデル)を使用せず, GLM(一般線型モデル)を使用して再解析された, 時系列調査によって結果を得た。

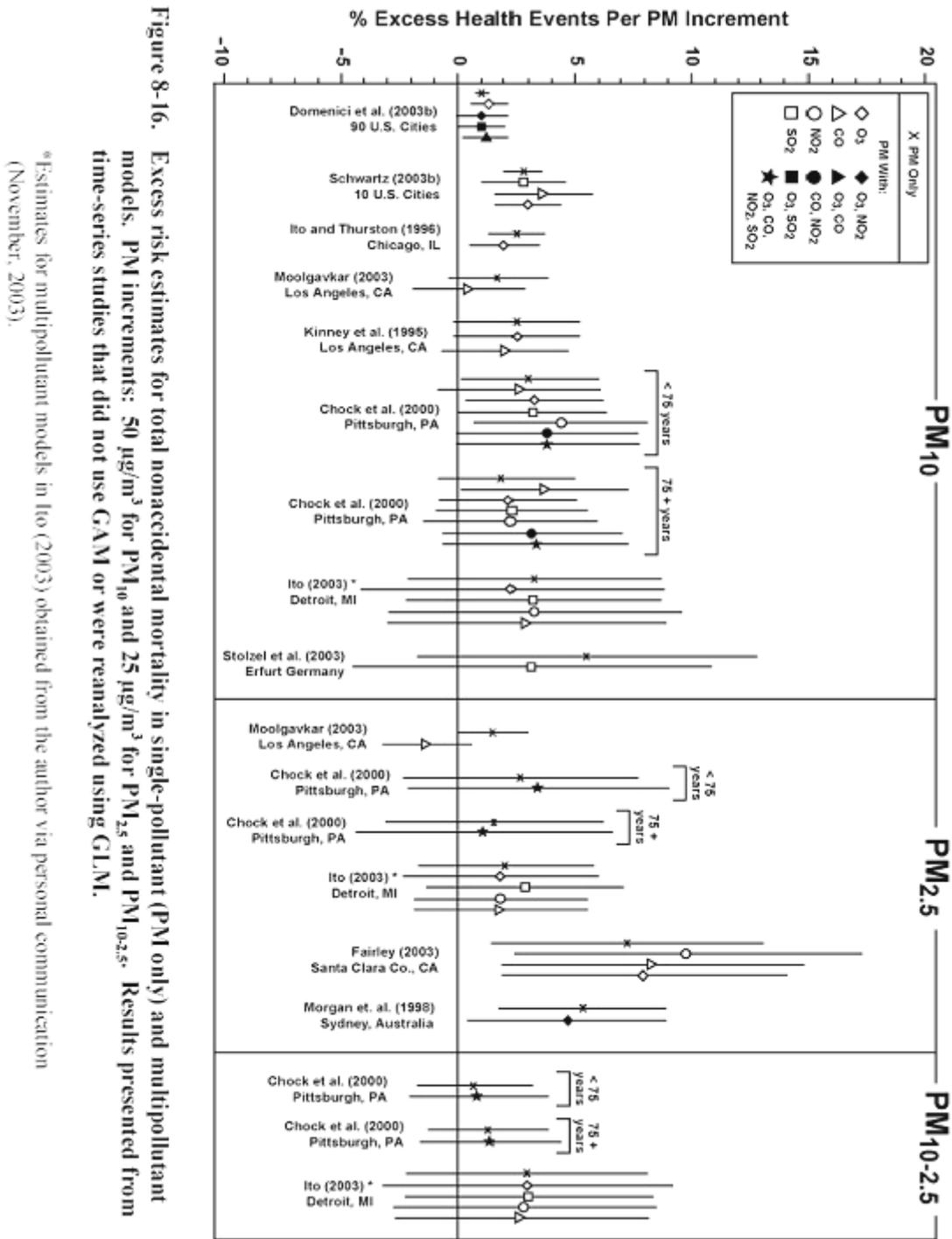


図 4 - 3

表題訳: 単独汚染 (PM のみ) モデル及び複合汚染モデルにおける, 心臓血管関係への影響の超過リスクの推定値。上記影響には, 死亡数, 入院数, 生体指標の変化 (血液中パラメーターの増加, もしくは心拍変動測定値の減少など) がある。

PM の増加:  $\text{PM}_{10}$  は  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $\text{PM}_{2.5}$  及び  $\text{PM}_{2.5-10}$  は  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ごと。

GAM (一般加法モデル) を使用せず, GLM (一般線型モデル) を使用して再解析された, 時系列調査によって結果を得た。

IH = 虚血性心疾患 HF = 心不全 HR = 心拍 HRV = 心拍変動

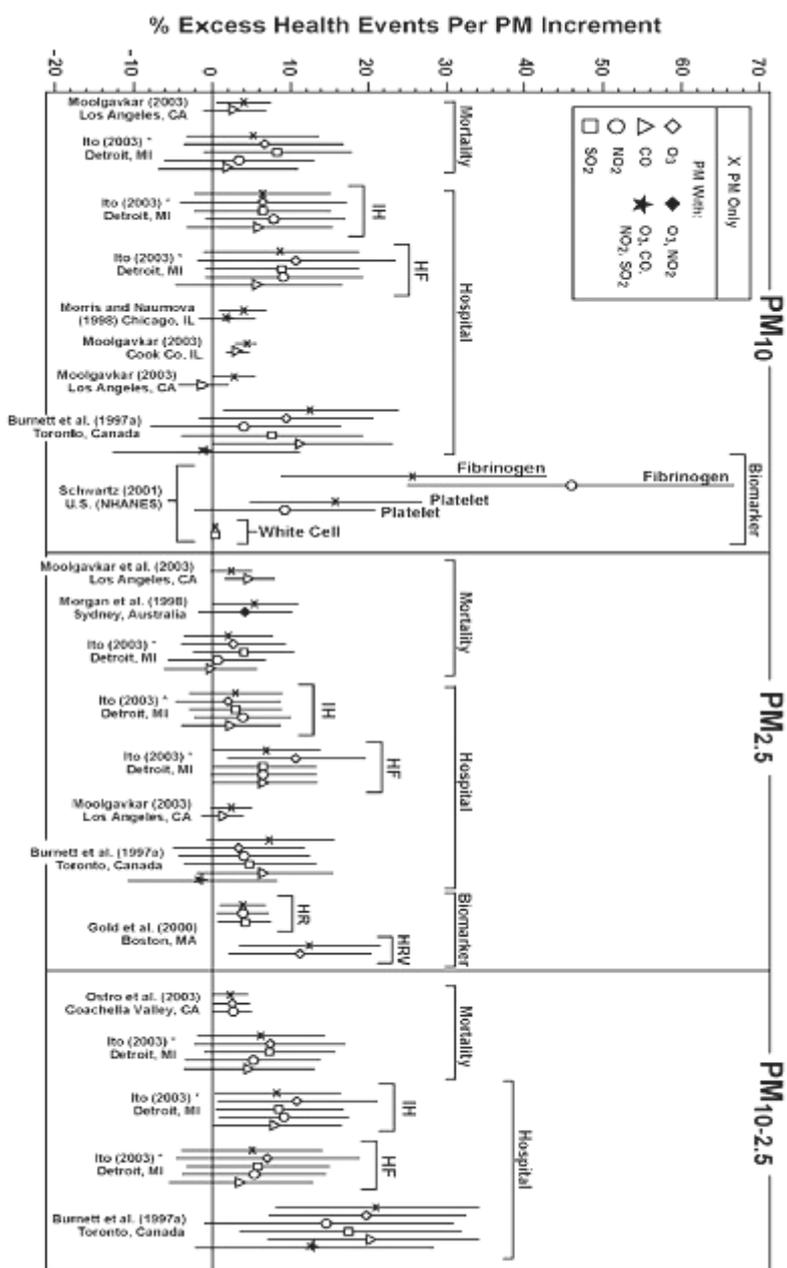


Figure 8-17. Excess risk estimates for cardiovascular-related effects, including mortality, hospital admissions, and changes in biomarkers (e.g., increases in blood parameters or decreases in heart rate variability measures) in single-pollutant (PM only) and multipollutant models. PM increments: 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for  $\text{PM}_{10}$  and 25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for  $\text{PM}_{2.5}$  and  $\text{PM}_{10-2.5}$ . Results presented from time-series studies that did not use GAM or were reanalyzed using GLM. IH = ischemic heart disease; HF = heart failure; HR = heart rate; HRV = heart rate variability.

\* Estimates for multipollutant models in Ito (2003) obtained from the author via personal communication (November, 2003)

図 4 - 4

表題訳: 単独汚染 (PM のみ) モデル及び複合汚染モデルにおける, 呼吸器関係への影響の超過リスクの推定値。

上記影響には, 死亡数, 入院数, 通院がある。

PM の増加:  $\text{PM}_{10}$  は  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $\text{PM}_{2.5}$  及び  $\text{PM}_{2.5-10}$  は  $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ごと。

GAM (一般加法モデル) を使用せず, GLM (一般線型モデル) を使用して再解析された, 時系列調査によ

って結果を得た。

Mort = 死亡数 Pneu = 肺炎 COPD = 慢性閉塞性肺疾患

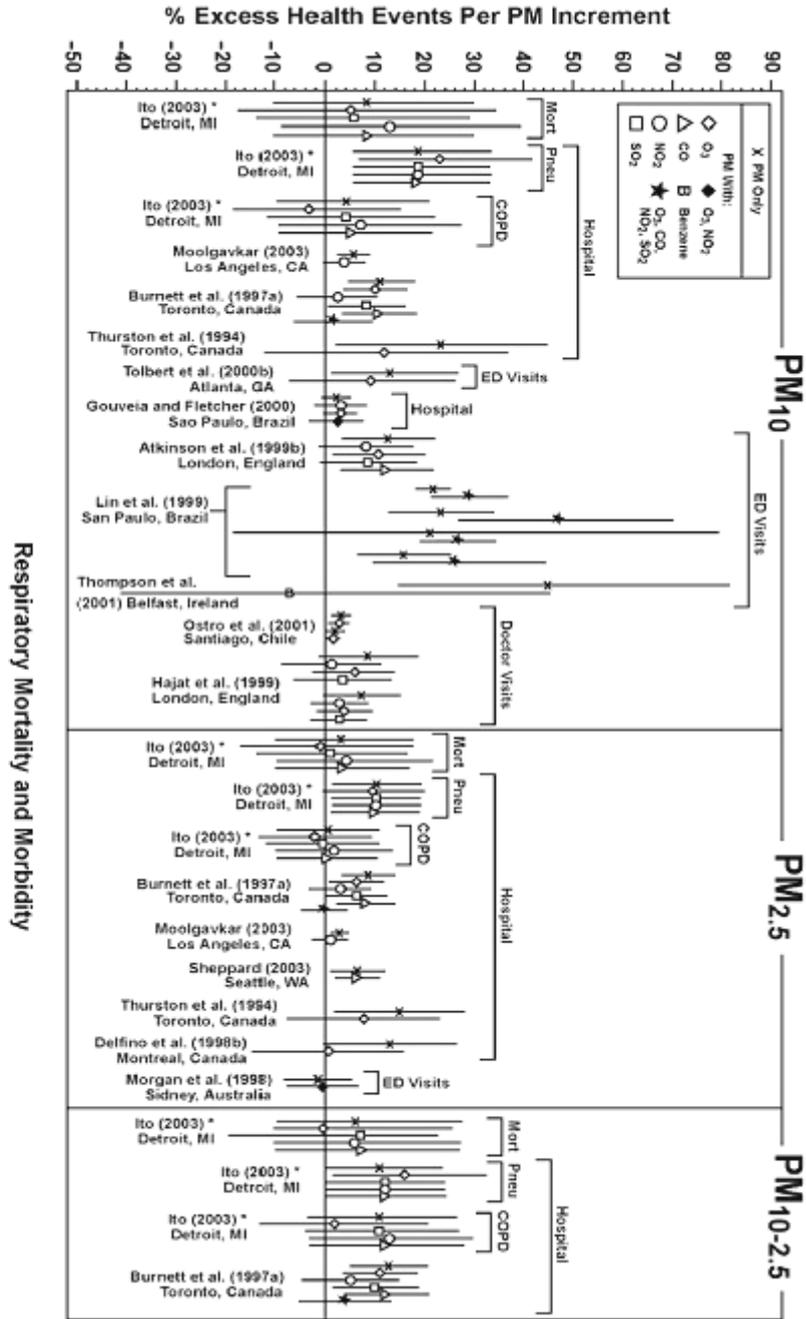


Figure 8-18. Excess risk estimates for respiratory-related effects, including mortality, hospital admissions and medical visits in single-pollutant (PM only) and multipollutant models. PM increments: 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for PM<sub>10</sub> and 25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for PM<sub>2.5</sub> and PM<sub>10-2.5</sub>. Results presented from time-series studies that did not use GAM or were reanalyzed using GLM. Mort = mortality; Pneu = pneumonia; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

\*Estimates for multipollutant models in Ito (2003) obtained from the author via personal communication (November, 2003).

図4 - 5

表題訳: 単独汚染(PM のみ)モデル及び複合汚染モデルにおける, 呼吸器症状の増加, もしくは肺機能測定値低  
下の, 超過リスクの推定値。上記影響には, 死亡数, 入院数, 通院がある。

PMの増加: PM10は50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , PM2.5及びPM2.5-10は25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ごと。

GAM(一般加法モデル)を使用せず, GLM(一般線型モデル)を使用して再解析された, 時系列調査によ

って結果を得た。

Figure 8-19. Excess risk estimates for increases in respiratory symptoms or decreases in lung function measures in single-pollutant (PM only) and multipollutant models. PM increments: 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for  $\text{PM}_{10}$  and 25  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  for  $\text{PM}_{2.5}$ . Results presented from time-series studies that did not use GAM or were reanalyzed using GLM.

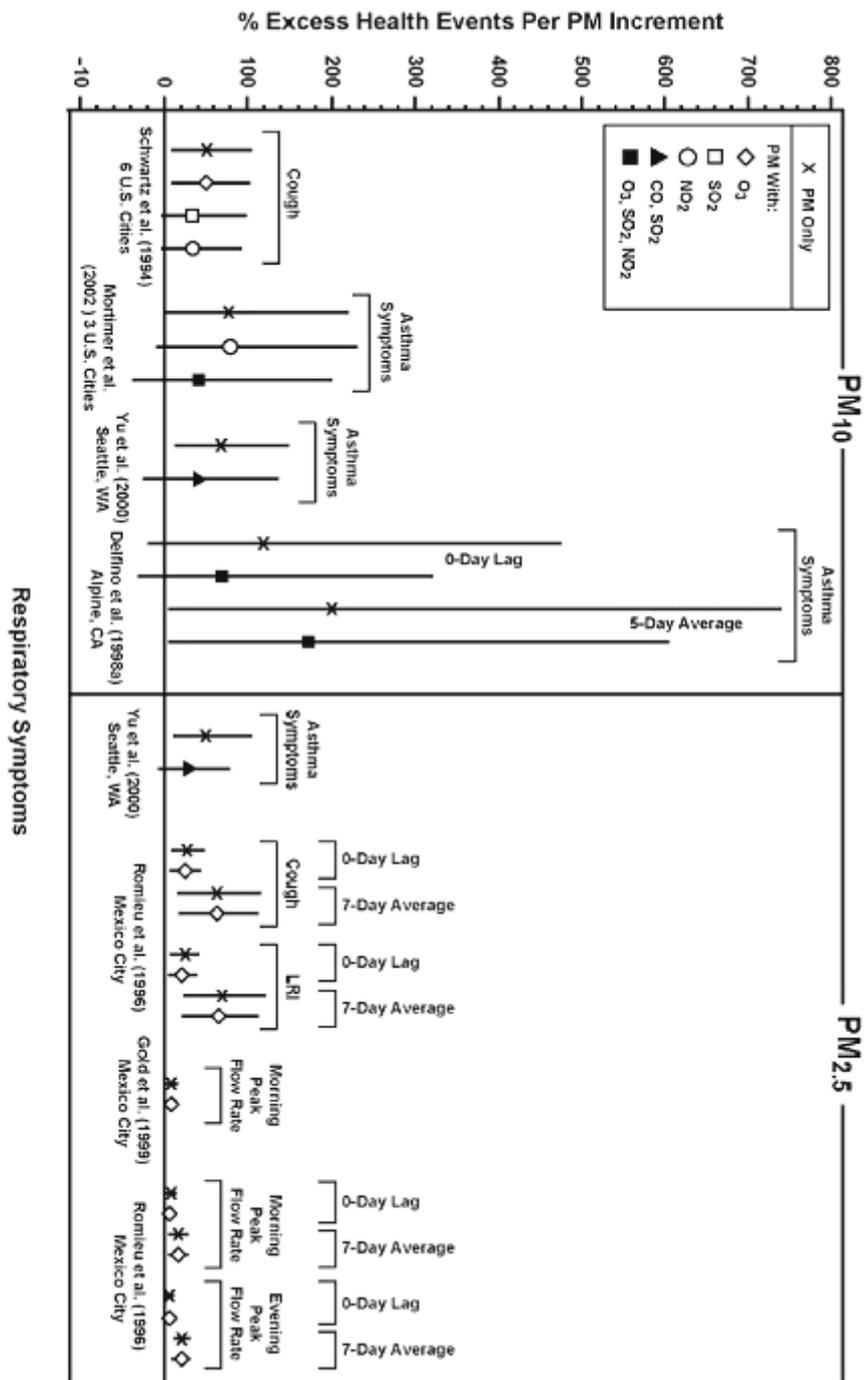
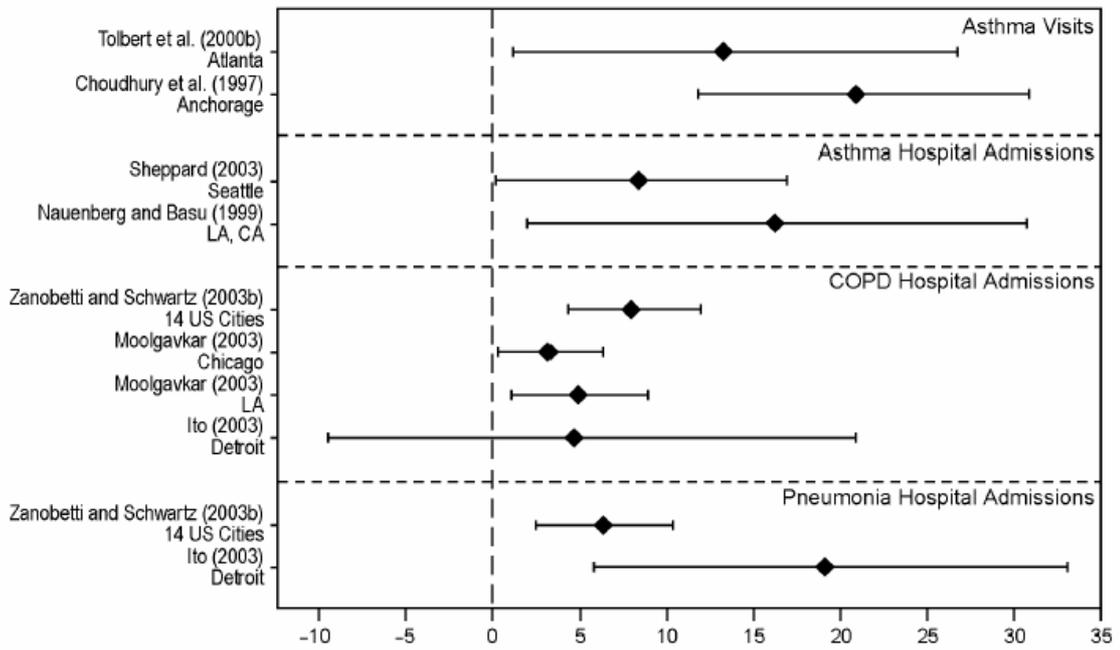


図4 - 6

表題訳：単独汚染モデルに基づくアメリカでの調査における，PM<sub>10</sub> の 50  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による，呼吸器関係の入院及び通院に関する最大超過リスク



**Figure 8-12. Maximum excess risk of respiratory-related hospital admissions and visits per 50 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>10</sub> increment in studies of U.S. cities based on single-pollutant models.**

図 4 - 7

表題訳: 実例的な, ラグタイム 0 のぜん息児童調査に関する, PM<sub>10</sub> の 50 μg/m<sup>3</sup> 増加による, せき発症のオッズ比とその 95% 信頼区間

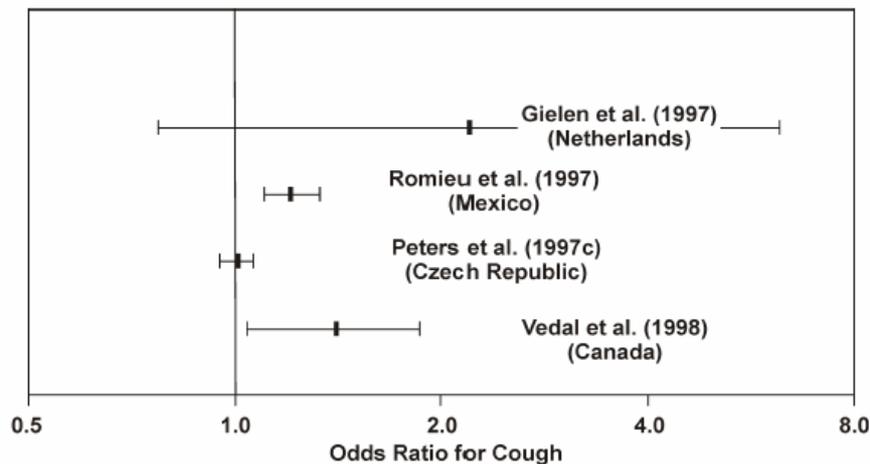


Figure 8-14. Odds ratios with 95% confidence interval for cough per 50-μg/m<sup>3</sup> increase in PM<sub>10</sub> for illustrative asthmatic children studies at lag 0.

#### 4 - 4 . バイアス特に情報バイアスと交絡バイアス

モデルの特定、同時汚染物質による交絡、曝露測定誤差についても検討されている。解析モデルを変えても PM による影響は保たれ、天候を調整して評価可能であった。モデルを変えた再計算でも、測定者間の異なりほどは結果に変化はなかった。粒子状物質への曝露は他の多くの汚染物質への曝露を伴うし、粒子状物質自身も物理学的化学的性状が様々である。近年の新しい研究成果は、観察された粒子状物質の影響が少なくとも、粒子状物質のみで生じているか、他のガス状物質との共同で生じているのかを示している。曝露測定誤差により疫学的影響の指標は過小評価される方向にバイアスされる。大気中の微粒子の濃度変化は、曝露される個々人の曝露量の変化とよく関連している。

なお EPA 報告書(2004)によると、Stieb ら(1998)の研究は、大気汚染による喘息、慢性気管支炎、呼吸器感染など、循環器と呼吸器による救急外来受診の診断分類におけるバイアスやランダムなばらつきが発生に関して検証している。日々の大気汚染レベルとの関連での診断バイアス(ディファレンシャルな誤分類)の証拠はなかったと彼らは結論づけた。Stieb ら(2000)は、花粉による呼吸器疾患受診への交絡を調査した。喘息への影響と同様に、花粉などの大気中アレルギー源は受診に関する結果に影響は及ぼしていなかった。

#### 4 - 5 . ラグ・タイム

短期影響研究では、すでに言及したように、粒子状物質の濃度が上昇した後に、若干の時間を置いて、健康影響が生じる。ラグ・タイムと呼ばれている。最近では、主としてラグ・タイムに焦点を当てた研究も数多く見られる (Braga ALF 2001, Schwartz 2000)。

これは粒子状物質の種類や健康影響の種類によって異なってくる。循環器疾患による入院は、0日から1日、1-2時間という報告もある。呼吸器疾患の場合は、ロンドンスモッグ事件が示すように、もっと長く、5-7日という報告もある。循環器疾患による入院は交通機関による粒子状物質の場合は0日だが、木を燃やした場合は1日という報告もある。

このように粒子状物質による短期影響調査すなわち時系列解析研究に関して言えば、もっとも適切なラグ・タイムは、健康影響の種類や調査地域の汚染物質により異なる。様々なラグ・タイムが混在する場合、一つのラグ・タイムで疫学的影響の指標(何倍)は情報バイアスにより過小評価されるので、ラグ・タイムの分布として取り扱えばもっと特徴を捉えられるかもしれない。

#### 4 - 6 . 最近の短期影響研究の大まかなまとめ

短期影響研究の動向のまとめは、すでに4-3節で示しているが、短期影響研究が明らかにしている項目は実に多岐にわたる。例えば、2004年EPA報告書の第8章疫学の章では、次のような項目についてまとめが書かれている。胸郭吸入粒子(通常PM10が指標となる:以下PM10)、微細分画粒子(通常PM2.5が指標となる:以下PM2.5)、粗分画粒子(通常PM10-2.5が指標となる:以下PM10-2.5)、共汚染物質による交絡と影響の修飾、気象学的変数に関する代替モデルの推定、測定誤差、代替ラグ時間構造、心血管疾患(循環器疾患)の発生、呼吸器疾患の発生、PM影響の地域差、長期PM影響の影響、介入研究、濃度-反応関数、公衆衛生学的影響。

これらをまとめるのは膨大な作業なので、本件に関連する項目のみについて、簡単なまとめを試みる。何度も述べてきたが、大気汚染の短期影響研究調査は、影響の程度を過小評価してしまうという問題点が指摘されているものの、コストが比較的かからずに既存のデータを用いてできるという大きな利点がある。EU諸国の主な都市では、日常的な曝露測定に加えて、この短期影響研究による「影響測定」が日常的に行われるようになりつつある。そのような中で、関心は、すでに確立したと見られる呼吸器疾患への影響から、大気汚染による循環器疾患への影響へと移りつつある。

疫学研究全体のこれまでの証拠では、大気汚染測定局から得られるPM2.5による短期大気汚染曝露と長期大気汚染曝露と様々な死亡率や発生率などの影響との関連を確定し、PM2.5が単独でもしくはガス性汚染物質と共同で、関連健康影響と因果関係があることを示している。

PM10やPM2.5の研究が示すように、微粒子の研究の大部分は正の健康影響の推定値を示している。ほとんどすべては精度が高く統計学的に有意である。短期影響研究の結果は、

Pope ら(1995)や Dockery ら(1993)による長期曝露と死亡率の関連に関する研究によって示されてきた因果関係をさらに支持する強い証拠となっている。この結論は超微粒子やその他の微粒子構成物との関連、もしくは自動車などの微粒子分画の重要な発生源とリンクされた大気汚染要因との関連を示した研究によっても示されている。大気中 PM10 とその構成物を他の共汚染物質との関連で健康影響を選り分けることには、この間相当の進歩があった。

大気中 PM 濃度と、呼吸器関連疾患による入院、救急外来受診、その他の医療機関受診、ぜん息やその他の呼吸器症状の発生、呼吸機能の悪化、との正の関連を実証する新しい顕著な証拠が示されている。微粒子構成物だけでなく粗粒子 (PM10-2.5 など) が様々な呼吸器症状 (ぜん息など) の増悪に寄与している傾向が示されている。また (特に慢性の) PM 曝露が慢性気管支炎の発生を増加させていると示す知見が出てきている (Abbey1999, Kunzli 2000)。以前に行われた長期にわたる大気中 PM 曝露に関する前向きコホート研究の再解析や継続はまた、PM 曝露との関連で肺がんリスクが増加しているという実質的な証拠を示している。

長期間の PM 曝露で月数、年数が経つにつれて、健康影響が統計学的に関連している (死亡率、慢性呼吸器疾患の発症、肺機能の変化を指標にして)。長期の PM 曝露の慢性影響に関しては、環境基準濃度以下でも子どもに対して不可逆な影響を与えていることを最近の研究は示している。肺がんへの影響を示す研究もある。PM による死亡率と発病率への影響に関しては、PM 曝露による生存時間の短縮、広範囲な発病影響が大気 PM 曝露と関連していることが示された。一般的には PM10、特に PM2.5 の (数年から数十年にわたる) 長期的曝露は、生存時間の短縮と関連がある (Dockery 1993, Pope 1995)。これは (数日というレベルで) 短期間の PM 曝露の影響が急激に「(死にかけの人を) 刈り取る」ように死亡が単に集積しているだけだという説明では、全く解決しないほどの大きな影響がある。このような長期間の PM 曝露と死亡率の推定値を求める公衆衛生的調査がなされてきて、平均余命の短縮効果が観察されている。

## 第五章 本件大気汚染による本件疾病への影響について - まとめ

本件地域（東京都区部）の大気汚染による本件疾病（気管支ぜん息・慢性気管支炎・肺気腫）への影響について考えるにあたって、まず重視すべきは、大気汚染による長期的な健康影響に関する研究では、千葉大学による横断研究とコホート研究を組み合わせた一連の綿密な調査結果（田中 1996, Shima 2000, Shima 2002）がある。

田中らの最初の研究論文(1996)は、次のようなものである。千葉県の都市部 6 小学校と田園部 4 小学校で 1992 年に 1 から 4 年生であった生徒がコホートとして、3 年間追跡調査された。結果は、ぜん息症状有症率が、沿道部 > 非沿道部 > 田園部となる傾向が見られた。発生率に関しては、田園部の発症率を 1（基準）とした都市部非沿道の相対危険度（オッズ比）は男子で 1.92 倍、女子で 2.44 倍であった。また、沿道部では男子 3.70 倍と 5.97 倍であった。この結果は道路による大気汚染が、沿道部だけでなく非沿道部にまで明らかな影響を与えていたことを示している。ここで沿道部と非沿道部との境界線は、道路からの距離が 50m のところに設定されている。道路からの距離（曝露指標）を連続量のままにしておけば、発生率・有症率を明示することが原理的にできないので、どこかに境界線を引く必要がある。従って何らかの境界線を引かねばならない（カテゴリー化）。それから濃度の指標である道路からの影響による量 - 反応関係を描き出すためには、このような境界線を設定しなければならなかったのである。従って 50m 以上には道路による大気汚染がなくなるというものでは決してない。東京都区部など首都圏での大気汚染の一般局（自排局のように沿道ではない大気汚染測定局）の浮遊粒子状物質も二酸化窒素も、非常に高い値を示しており、この多くが道路由来と考えられており、道路汚染を 50m に限ると解釈するのは明らかな誤りであり、都市部の一般環境における道路汚染の影響が明らかにされているとみるべきである。

千葉大学の調査の二本目の論文（Shima 2000）では、さらに詳細な推定値が示された。7 自治体の 842 人が 3 年以上追跡され、二酸化窒素 10ppb 増加するとぜん息発症率のオッズ比が 2.1 倍に増加することが示されている。20ppb 増加するとオッズ比は 4.4 倍になる。さらに、パッチ方式で測定した二酸化窒素による室内汚染の影響も推定しており、こちらの方には道路汚染に見られたような関連が見られなかったことも報告している。

千葉大学調査の三番目の論文（Shima 2002）では、8 自治体の 3,049 人の生徒を 1 年生から 6 年生になるまで 6 年間追跡した。結果は、二酸化窒素濃度、7.3ppb と 31.4ppb との間で、オッズ比で 3.62 倍のぜん息発症率の違いが示されていた。以上の二本の論文は、都市部の一般環境大気汚染による本件疾病発症への影響を明らかにしたものである。千葉大学の調査は、日本の大気汚染疫学の中でも非常に大規模で詳細な調査であり、欧米の国際誌に発表されて査読者からレビューを受けている点でも評価できる。

千葉大学調査以外でも、カリフォルニア州第 7 日降臨派調査（Abbey 1993, 1994, 1995, 1999）が大気汚染とぜん息、慢性気管支炎、肺気腫の発症・増悪の関連性を明らかにした研究を行っている。この集団は宗教上の理由で喫煙が交絡要因候補とならないので、非常に一般

に理解を得られやすいと考えられ、ここでも一般環境の大気汚染と本件疾病の発症・増悪との関連性が明らかにされている。また、ハーバード6都市調査(Dockery 1993)やアメリカがん学会調査(PopeIII 1995)は、大気汚染の長期ばくろが死亡率に及ぼす影響に関して明確な結果を得ていて、1997年のアメリカ環境保護局EPAの大気汚染基準改定の元となった報告書の骨格を形成している。この2研究のコホートは、その後も、追跡が続けられて、様々な大気汚染影響に関する論文の基本データとなっている。

なお、これまでの我が国における疫学調査の再解析によれば、1980年頃までは成人の持続性せきたんで一貫して大気汚染による高いオッズ比を示しており、1980年以降の児童のぜん息において、大気汚染による有症率オッズ比は発症率オッズ比に較べて過小評価の問題はあるが、区間推定値でみて関連性ありとの傾向が認められ、全体としてみると、大気汚染による本件疾病への影響があったことを示している。

短期影響調査による健康影響は、当初の全死亡率や呼吸器疾患死亡率を対象にした研究から、ぜん息等による病院への入院、救急外来への受診、医療機関受診、症状の変化や症状の発生など様々な指標で研究が行われるようになってきている。一部を本文中第四章で、図4-2から図4-7にかけて示した。図からも分かるように、ほとんどの研究で明瞭に大気汚染による影響が示されている。その影響の大きさは、全死亡率<呼吸器疾患死亡率<ぜん息等による病院への入院・救急外来への受診<同医療機関受診<同症状の変化や症状の発生、という傾向を明らかに示している。このような観察結果は、疫学理論によっても裏付けられており(Checkoway 2004)、大気汚染による影響がある疾患に絞れば絞るほど、また同じ疾患でも死亡よりも病気初期の発生時点で捉えれば捉えるほど、大きな影響が観察されることになる。また短期汚染指標は、影響の程度を過小評価することが知られていることも参考にしなければならない。これらの短期影響研究は、いずれも道路沿道に限らない都市の一般大気汚染の影響をみており、したがってこれらから、都市の一般大気汚染と本件疾病の症状増悪の関連性が明らかになっている。

そして発症を、臨床的な症状未満のサブクリニカルな状態から臨床状態への移行と考えると、これらの短期影響研究の結果は、本件疾病の増悪のみならず、都市の一般大気汚染と本件疾病の発症との関連性を支持する強い証拠となっているとみることができる。以上の長期および短期影響研究の結果を総合してみると、本件の大気汚染地域は、これらの研究が行われた地域と同程度もしくはより高濃度の汚染地域であり、したがって、本件地域の一般大気汚染と本件疾病の発症・増悪の間には因果関係があると判断する。

## 参考文献

田中良明、仁田善雄、島正之、岩崎明子、安達元明：主要幹線道路沿道部における大気汚染が学童の呼吸器症状に及ぼす影響．大気環境学会誌 1996；31：166-174．

日本の大気汚染経験検討委員会：日本の大気汚染経験 - 持続可能な開発への挑戦 - ．公害健康被害補償予防協会、東京、1996．

Abbey DE, Petersen F, Mills PK, and Beeson WL: Long-term ambient concentrations of total suspended particulates, ozone, and sulfur dioxide and respiratory symptoms in a nonsmoking population. *Arch Environ Health* 1993; 48: 33-46.

Abbey DE, Hwang BL, Burchette RJ, Vancuren T, and Mills PK: Estimated long-term ambient concentrations of PM10 and development of respiratory symptoms in a nonsmoking population. *Arch Environ Health* 1994; 50: 139-152.

Abbey DE, Ostro BE, Petersen F, and RJ Burchette. *J Expo Analysis and Environ Epi* 1995; 5: 137-159.

Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Beeson WL and Yang JX: long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 373-382.

Anderson HR, Leon AP, Bland JM, Bower BJ, Emberlin J, and Strachan DP: Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-92. *Thorax* 1998; 53: 842-848.

Anderson HR, Leon AP, Bland JM, Bower BJ, Emberlin J, and Strachan DP: Air pollution and daily mortality in London: 1987-92. *Br Med J* 1996; 312: 665-669.

Atkinson RW, Bremner SA, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Ponce de Leon A: Short-term associations between emergency hospital admissions for respiratory and cardiovascular disease and outdoor air pollution in London. *Arch Environ Health* 1999; 54: 398-411.

Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, Ponce de Leon A: Short-term associations between outdoor air pollution and visit to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur Respir J* 1999; 13: 257-265.

Bell M, McDermott A, Zager SL, Samet JM, and Dominici F: Ozone and short-term mortality in 95 US urban communities, 1997-2000. *JAMA* 2004; 292: 2372-2378.

Braga ALF, Zanobetti A, and Schwartz J: The lag structure between particulate air pollution and respiratory and cardiovascular deaths in 10 US Cities. *JOEM* 2001; 43: 927-933.

Castellsague J, Sunyer J, Sáez M, Antó JM: Short-term association between air pollution and emergency room visit for asthma in Barcelona. *Thorax* 1995; 50: 1051-1056.

Checkoway H, Pearce N, and Kriebel D: *Research methods in occupational epidemiology*. Oxford University Press, New York, 2004.

Chew FT, Goh DYT, Ooi BC, Saharom R, Hui JKS, and Lee BW: Association of ambient air-pollution levels with acute asthma exacerbation among children in Singapore. *Allergy* 1999; 54: 320-329.

Dab W, Medina S, Quénel P, Le Moullec Y, Le Tertre A, Thelot B, Monteil C, Lameloise P, Pirard P, Momas I, Ferry R, Festy B: Short term respiratory health effects of ambient air pollution: results of the APHEA project in Paris. In: St Leger, S., ed. *The APHEA project. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time series data*. *J. Epidemiol Community Health* 50(suppl. 1): S42-S46.

Dania DA, Fabregas ML, Tordera MP, and Torrero LC: Effects of air pollution and weather conditions on asthma exacerbation. *Respiration* 1999; 66: 52-58.

Desqueyroux H, Pujet JC, Prosper M, Squinazi F, and Momas I: Short-term effects of low-level air pollution on respiratory health of adults suffering from moderate to severe asthma. *Environ Res Section A* 89; 29-37.

Dockery DW and Pope III CA: Acute Respiratory effects of particulate air pollution. *Ann Rev Public Health* 1994; 15: 107-132.

Dockery DW, Pope III CA, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, and Speizer FE: An association between air pollution and mortality in Six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759.

EPA1996April Air Quality for Particulate Matter.

EPA2003June Air Quality Criteria for Particulate Matter (Third External Review Draft).

EPA2004June Air Quality Criteria for Particulate Matter (Fourth External Review Draft). [revised Drafts of Chapters 7 and 8]

EPA 2004 October Air Quality Criteria for Particulate Matter.

Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, et al. : The importance of beta, the Type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control trial. Survey of 71 “negative” trials. *N Engl J Med* 1978; 299: 690-694.

Garcia-Aymerich J, Tobias A, Anto JM, and Sunyer J: Air pollution and mortality in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a time series analysis. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54: 73-74.

Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K, McConnel R, Kuenzli N, Lurmann F, Rappaport E, Margolis H, Bates D and Peters J: The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 Years of age. *New Engl J Med* 2004; 351: 1057-1067.

Gielen M H, Van Der Zee S C, Van Wijnen J H, Van Steen C J, Brunekreef B: Acute effects of summer air pollution on respiratory health of asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1997 ; 155: 2105-2108.

Greenland S: Relation of probability of causation to relative risk and doubling dose: a methodologic error that has become a social problem. *Am J Public Health* 1999; 89: 1166-1169.

Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR: Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thrax* 1999; 54: 597-605.

Hajat S, Haines A, Atkinson RW, Bremner SA, Anderson HR, Emberlin J: Association between air pollution and daily consultations with general practitioners for allergic rhinitis in London, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 704-714.

Hoek G: Daily mortality and air pollution in the Netherlands. Health Effects Institute <http://www.healtheffects.org/news.htm> 2003; 133-141.

Just J, Segala C, Sahraoui F, Priol G, Grimfeld A, and Neukirch F: Short-term health effects of particulate and photochemical air pollution in asthmatic children. *Eur Respir J* 2002; 20: 899-906.

Kunzli N, Kaiser R, Medina S, Studnicka M, Chanel O, Filliger P, Herry M, Horak Jr F, Puybonnieux-Textier V, Quenel P, Schneider J, Seethaler R, Vergnaud J-C, and Sommer H: Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356: 795-801.

Laden F, Neas LM, Dockery DW, and Schwarz J: Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 941-947.

Linn WS, Szlachcic Y, Gong H Jr., Kinney PL, and Berhane KT: Air pollution and daily hospital admissions in Metropolitan Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 427-434.

Medina S, Le Tertre A, Quénel P, Le Moullec Y, Lameloise P, Guzzo J C, Festy B, Ferry R, Dab W: Air pollution and doctors' house calls: results from the ERPURS system for monitoring the effects of air pollution on public health in greater Paris, France, 1991-1995. *Environ. Res* 1997 ; 75: 73-84.

Miettinen O : Proportion of disease caused or prevented by a given exposure, trait or intervention. *Am J Epidemiol* 1974: 99; 325-332.

Moolgavkar SH: Air pollution and daily deaths and hospital admissions in Los Angeles and Cook Counties. Health Effects Institute <http://www.healtheffects.org/news.htm> 2003; 183-198.

Nauenberg E, and Basu K: Effect of insurance coverage on the relationship between asthma hospitalizations and exposure to air pollution. *Public Health Reports* 1999; 114: 125-148.

Newman SC: Odds ratio estimation in a steady-state population. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 59-65.

Oosterlee A, Drijver M, Labret E, Brunekreef B: Chronic respiratory symptoms in children and adults living along streets with high traffic density. *Occup Environ Med* 1996; 53: 241-247.

Ostro BD, Eskeland GS, Sanchez JM, and Feyzioglu: Air pollution and health effects: A study of medical visits among children in Santiago, Chile. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 69-73.

Ostro B, Lipsett M, Mann J, Braxto-Owens H, and White M: Air pollution and exacerbation of asthma in African-American children in Los Angeles. *Epidemiol* 2001; 12: 200-208.

Ostro B, Sanchez J M , Aranda C , Eskeland G S : Air pollution and mortality : Results from a study of Santiago , Chile . *J Expos Anal Environ Epidemiol* 1996 ; 2 : 97-114.

Pearl J : CAUSALITY Models, Reasoning, and Inference.,Cambridge University Press, 2000 .

Peters JM, Avol E, Navidi W, London SJ, Gauderman WJ, Lurmann F, Linn WS, Margolis, H, Rappaport E, Gong H Jr., and Thomas DC: A study of twelve southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 760-767.

Peters JM, Avol E, Gauderman WJ, Linn WS, Navidi W, London SJ, Margolis, H, Rappaport E, Vora H, Gong H Jr., and Thomas DC: A study of twelve southern California communities with differing levels and types of air pollution. II. Effects on pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 768-775.

Perters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE: Short-term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children. *Eur Respir J* 1997; 10: 872-879.

Pope III CA: Air pollution and health-good news and bad. *N Engl J Med* 2004; 351: 1132-1134.

Pope III CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito Kazuhiko, and Thurston GD: Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-1141.

Pope III CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, and Heath CW Jr. : Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. Adults. 1995; 151: 669-674.

Pönkä A : Asthma and low level air pollution in Helsinki. *Arch Environ Health* 1991 ; 46 : 262-270

Rothman KJ: Modern Epidemiology. 1<sup>st</sup> ed. Little Brown & Co., Boston, 1986.

Rossi G , Vigotti M A , Zanobetti A , Repetto F , Schwartz J : Air pollution and cause-specific mortality in Milan , Italy , 1980-1989. Arch Environ Health 1999 ; 54 : 158-164

Schwartz J: Daily deaths associated with air pollution in six U.S. cities and short-term mortality displacement in Boston. Health Effects Institute <http://www.healtheffects.org/news.htm> 2003; 219-226.

Schwartz J: The distributed lag between air pollution and daily deaths. Epidemiology 2000; 11: 320-326.

Shima M, Adachi M: Effect of outdoor and indoor nitrogen dioxide on respiratory symptoms in school children. Int J Epidemiol 2000; 29: 862-870.

Shima M, Nitta Y, Ando M, Adachi M: Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. Arch Environ Health 2002; 57: 529-535.

Stieb DM, Beveridge RC, Rowe BH, Walter SD, Judek S: Assessing diagnostic classification in an emergency department: implications for daily time series studies of air pollution. Am J Epidemiol 1998; 148: 666-670.

Stieb DM, Beveridge RC, Brrok JR, Smith-Doiron M, Burnett RT, Dales RE, Beaulieu S, Judek S, and Mamedov A: Air pollution, aeroallergens and cardiorespiratory emergency department visits in Saint John, Canada. J Exposure Anal Environ Epidemiol 2000; 10: 461-477.

Sunyer J, Spix C, Quénel P, Ponce-de-León A, Pönka A, Barumandzadeh T, Touloumi G, Bacharova L, Wojtyniak B, Vonk J, Bisanti L, Schwartz J, Katsouyanni K : Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA project. Thorax 1997 ; 52: 760-765.

Sunyer J, Schwartz J, Tobias A, Macfarlane D, Garcia J, Anto J M : Patients with chronic obstructive pulmonary disease are at increased risk of death associated with urban particle air pollution: a case-crossover analysis. Am. J. Epidemiol 2000 ; 151: 50-56.

Tanaka H, Honma S, Nishi M, Igarashi T, Teramoto S, Nishio F, and Abe S: Acid fog and hospital visits for asthma: an epidemiological study. Eur Respir J 1998; 11: 1301-1306.

Tellez-Rojo MM, Romieu I, Ruiz-Valasco S, Lezana M-A, and Hernandez-Avila M-M: Daily respiratory mortality and PM10 pollution in Mexico City: importance of considering place of death. *Eur Respir J* 2000; 16: 391-396.

Tenias JM, Ballester F, and Rivera ML: Association between hospital emergency visits for asthma and air pollution in Valencia, Spain. *Occup Environ Med* 1998; 55: 541-547.

Torbert PE, Mulholland JA, MacIntosh DL, Xu Fan, Daniels D, Devine OJ, Carlin BP, Klein M, Dorley J, Butler AJ, Nordenberg DF, Frumkin H, Ryan PB, and White MC: Air quality and pediatric emergency room visits for asthma in Atlanta, Georgia. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 798-810.

Von Klot S, Wolke G, Tuch T, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J, Kreyling WG, Wichmann HE, and Peters A: Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *Eur Respir J* 2002; 20: 691-702.

White K., Williams T., and Greenberg B: The ecology of medical care. *N Engl J Med* 1961; 265: 885-892.

Wong TW, Lau TS, Yu TS, Neller A, Wong SL, Tam W, and Pang SW: Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Hong Kong. *Occup Environ Med* 1999; 56: 679-683.

Wordley J, Walters S, and Ayres JG: Short term variations in hospital admissions and mortality and particulate air pollution. *Occup Environ Med* 1997; 54: 108-116.

Xu Z, Yu D, Jing L, and Xu X: Air pollution and daily mortality in Shenyang, China. *Arch Environ Health* 2000; 55: 115-120.