

光化学オキシダントの健康影響に関する最新の科学的知見の収集整理
報告書

令和 7 年 3 月

一般財団法人大気環境総合センター

目 次

業務の概要

- 1. 業務の目的 1
- 2. 業務の内容 2

各機関の知見の整理結果

- 1. 米国環境保護庁 (USEPA) 5
 - 1-1 統合科学評価報告書 (ISA) 5
 - 1-2 オゾン大気環境基準の再検討に関する政策評価報告書 (PA) 8
 - 1-3 オゾン大気環境基準に関する科学的知見ワークショップ 15
- 2. 健康影響研究所 (HEI) 21
 - 2-1 2022年 年次総会 21
- 3. 大気科学諮問委員会 (CASAC) 27
 - 3-1 オゾン大気環境基準見直しプロセスについての提案 27
 - 3-2 オゾン統合科学評価報告書 (ISA) レビュー結果 27
 - 3-3 オゾン政策評価報告書 (PA) レビュー結果 28
 - 3-4 大気環境基準見直しプロセスに関する提案 30
- 4. 世界保健機関 (WHO) 33
 - 4-1 2021年 大気質に関するガイドライン 33

参考資料編 P38

参考資料① April, 2020 Integrated Science Assessment for Ozone and
Related Photochemical Oxidants

参考資料② April, 2022 Policy Assessment for the Reconsideration of the

Ozone National Ambient Air Quality Standards

- 参考資料③ May, 2024 the Ozone National Ambient Air Quality Standards
Science and Policy Workshop
- 参考資料④ April, 2022 Annual meeting “Health effects of increasing ozone
exposure”
- 参考資料⑤ June, 2022 Review Process for the National Ambient Air Quality
Standards for Ozone
- 参考資料⑥ Nov., 2022 Review of the EPA’s Integrated Science Assessment
(ISA) for Ozone and Related Photochemical Oxidants
- 参考資料⑦ June, 2023 Review of the EPA’s Policy Assessment for the
Reconsideration of the Ozone National Ambient Air Quality
Standards (External Review Draft Version 2)
- 参考資料⑧ March, 2024 Advice on the National Ambient Air Quality
Standards (NAAQS) Review Process
- 参考資料⑨ 2021 WHO Air Quality Guideline

業務の概要

1. 業務の目的

環境基準の達成状況が依然として極めて低い水準である光化学オキシダントについては、原因物質の業種別・地域別排出量の推定、原因物質の排出抑制施策の検討、シミュレーションモデルに基づく光化学オキシダントの発生状況の分析に関して様々な研究が行われている。しかしながら、光化学オキシダントの大部分を構成しているオゾン（ O_3 ）自体が健康へ与える影響については、知見が未だ少ない状況である。

このため、本業務は、米国を中心に光化学オキシダント（オゾン濃度）と健康影響との関連性に関する最新の科学的知見を収集、整理した上で、環境再生保全機構の「大気環境の情報館」に公表することにより、健康影響の未然防止のための大気環境対策に寄与することを目的とした。

2. 業務の内容

光化学オキシダント（オゾン濃度）と健康影響との関連性について、以下の4機関が2020年～2024年に取りまとめた最新の科学的知見の収集・整理を行った。

なお、知見の収集に当たっては、「光化学オキシダント（オゾン）、健康影響、環境基準値」をキーワードとした。

1. 米国環境保護庁 (USEPA : U. S. Environmental Protection Agency)
2. 健康影響研究所 (HEI : Health Effects Institute)
3. 大気科学諮問委員会 (CASAC : Clean Air Scientific Advisory Committee)
4. 世界保健機関 (WHO : World Health Organization)

【概要】

- オゾンの健康影響としては、短期のオゾン曝露と呼吸器系への影響の間には「因果関係がある」、長期のオゾン曝露と呼吸器系への影響の間には「因果関係の可能性が高い」、それ以外の健康影響アウトカムについては「因果関係が疑われるものの、推測するには不十分」とのUSEPAの評価が認識されている。
- 一方、USEPAの評価はヒト曝露研究に重きが置かれているが、疫学研究的知見も考慮して判断すべきとのCASACのコメントもある。
- WHOのAQGは疫学知見を基に、健康影響が見られる曝露濃度分布の下限レベルで決定されている。毒性学知見やヒト曝露研究知見は考慮されていない。
- HEIはMOSES研究以降、オゾンの健康影響を特に実施していないが、時々研究動向をフォローしている。

各機関の知見の整理結果

1. 米国環境保護庁（USEPA）

1－1. 2020 年 統合科学評価報告書 (ISA)

Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants, April, 2020 （添付資料①）

統合科学評価報告書 (ISA) はオゾン曝露による健康と生態系への影響を評価した包括的な科学評価報告書で、大気中のオゾンと関連する光化学オキシダントに対する健康および生態系影響の大気環境基準設定の重要な科学的判断を示すものである。

オゾン曝露による健康アウトカムへの影響が図 1-1 に纏められている。

Causality Determinations for Health Effects of Ozone			
			2020 Ozone ISA
Health Outcome	Respiratory	Short-term exposure	
		Long-term exposure	
	Metabolic	Short-term exposure	+
		Long-term exposure	+
	Cardiovascular	Short-term exposure	↓
		Long-term exposure	
	Nervous System	Short-term exposure	
		Long-term exposure	
	Reproductive Male/Female Reproduction and Fertility	Long-term exposure	*
			*
	Pregnancy and Birth Outcomes	Long-term exposure	*
			*
	Cancer	Long-term exposure	
	Mortality	Short-term exposure	↓
		Long-term exposure	

Causal
 Likely causal
 Suggestive
 Inadequate

+ new causality determination; ↓ causality determination changed from likely causal to suggestive; * change in scope of health outcome category from 2013 Ozone ISA

図 1-1 オゾン曝露による健康影響の因果関係まとめ

短期のオゾン曝露と呼吸器系への影響の間には「因果関係がある」とされ、長期のオゾン曝露と呼吸器系への影響の間には「因果関係の可能性が高い」とされている。

短期のオゾン曝露については、ヒト曝露研究により、オゾン誘発性の肺機能低下、気道反応性、呼吸器症状、および呼吸器系の炎症に関する実験的証拠が得られている。

また、疫学的研究により大気中のオゾン濃度が喘息の悪化、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の悪化、呼吸器感染症、複合呼吸器疾患による入院および救急外来(ED)受診など、さまざまな呼吸器系への影響と関連しているという証拠がえられている。

動物毒性学研究により、オゾンによる肺機能の変化、炎症、気道反応性の増加、肺の防御機能の低下が実証されている。これらの動物毒性学研究は、集団レベルでの呼吸器系への影響の潜在的なメカニズムや、短期オゾン曝露と呼吸器関連の救急外来受診および入院との疫学的関連性の生物学的妥当性の理解にも役立っている。

長期オゾン曝露に関しては、オゾン曝露と新規発症喘息、喘息児の呼吸器症状、呼吸器死亡率との関連が有意であるとの疫学研究があり、肺の形態変化に関する動物毒性研究との間に強い一貫性がある。さらに、長期オゾン曝露が呼吸器への影響につながる生物学的に妥当な経路を示す実験的研究もある。

オゾン曝露に関連する代謝影響は、今回の ISA で初めて健康エンドポイント カテゴリとして評価された。動物毒性、ヒト曝露、および疫学研究から短期オゾン曝露と代謝影響の間に「因果関係の可能性が高い」とされた。

動物毒性研究により、多様な動物種/系統で耐糖能障害、血清トリグリセリドの増加、空腹時高血糖、肝臓のブドウ糖合成作用の増加が報告されている。オゾン曝露後の感覚神経経路の活性化が中枢神経内分泌ストレス反応を引き起こし、コルチコステロン、コルチゾール、エピネフリンの産生が増加することがヒト曝露および動物毒性研究により示されており、オゾン曝露とグルコースおよびインスリンの変動との関連を報告する疫学研究と一致している。

短期オゾン曝露と心血管系影響および全死亡率の関係は、今回「因果関係が疑われるものの、推測するには不十分」との判定に変更された。この変更理由は以下の通り。

(1) 短期オゾン曝露が心血管系の健康エンドポイントに与える影響について一貫性の低い結果を示すヒト曝露研究の増加

(2) より重篤な心血管疾患のエンドポイント（心不全、虚血性心疾患および心筋梗塞、不整脈および心停止、脳卒中など）に関する疫学研究からの肯定的な証拠が不足していること

(3) 疫学研究における共汚染物質による潜在的な交絡の制御が不足しているため不確実性があること

Health Outcome ^a	Conclusions from 2013 Ozone ISA	Conclusions in the 2020 ISA
Short-term exposure to ozone		
Respiratory effects	Causal relationship	Causal relationship
Cardiovascular effects	Likely to be causal relationship	Suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship ^c
Metabolic effects	No determination made	Likely to be causal relationship ^b
Total mortality	Likely to be causal relationship	Suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship ^c
Central nervous system effects	Suggestive of a causal relationship ^d	Suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship
Long-term exposure to ozone		
Respiratory effects	Likely to be causal relationship	Likely to be causal relationship
Cardiovascular effects	Suggestive of a causal relationship ^d	Suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship
Metabolic effects	No determination made	Suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship ^b
Total mortality	Suggestive of a causal relationship ^d	Suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship
Reproductive effects	Suggestive of a causal relationship ^d	Effects on fertility and reproduction: suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship ^b
		Effects on pregnancy and birth outcomes: suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship ^b
Central nervous system effects	Suggestive of a causal relationship ^d	Suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship
Cancer	Inadequate to infer a causal relationship	Inadequate to infer the presence or absence of a causal relationship ^e

^aHealth effects (e.g., respiratory effects, cardiovascular effects) include the spectrum of outcomes, from measurable subclinical effects (e.g., decrements in lung function, blood pressure) to observable effects (e.g., medication use, hospital admissions) and cause-specific mortality. Total mortality includes all-cause (nonaccidental) mortality, as well as cause-specific mortality.

^bDenotes new causality determination.

^cDenotes change in causality determination from 2013 Ozone ISA.

^dSince the 2013 Ozone ISA, the causality determination language has been updated and this category is now stated as suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship.

^eSince the 2013 Ozone ISA, the causality determination language has been updated and this category is now stated as inadequate to infer the presence or absence of a causal relationship.

図 1-2 健康影響アウトカム因果関係の 2013 年 ISA と今回の比較

1－2. 2022 年 オゾン大気環境基準(NAAQS)の再検討に関する政策評価報告書(PA)

Policy Assessment for the Reconsideration of the Ozone National Ambient Air Quality Standards, April, 2022

(添付資料②)

2022 年の政策評価報告書(PA)は、USEPA の 2020 年オゾン NAAQS 改訂の再検討に資するために作成されたものである。2020 年 ISA で示された科学的な課題、および大気質、曝露、リスクの定量的分析を基に主要な政策について評価している。

PA の作成は、米国が大気汚染防止のために制定した法律である CAA(大気浄化法)に規定されている。独立した科学的レビュー委員会である CASAC(大気科学諮問委員会)から USEPA への助言および長官への勧告を促進することも、PA 作成の目的の 1 つである。

オゾン NAAQS 改訂の経緯；

2019 年に裁判所は 2015 年改訂のオゾン NAAQS 基準を USEPA に差し戻したが、2020 年に USEPA はオゾン NAAQS 基準を維持する決定をした。2021 年に裁判所は 2020 年オゾン NAAQS 基準の再検討することを決定した。

EPA は 2020 年 ISA 以降に発表された可能性のある「新しい」ヒト曝露研究の文献検索を実施し、新たに特定されたこの少数の研究を暫定的に評価して、今回の PA を報告した。

PA の第 3 章では、オゾン基準に関する 2020 年の決定の再検討に関連する科学的および技術的情報の政策的影響を提示、評価しており、健康影響の証拠と曝露/リスク情報の政策関連の側面に焦点を当て、健康影響に基づく大気環境基準の見直しに関連する主要な考察している。以下に、その要約を記載する。

3.1 現在の基準に関する背景情報

オゾン基準値 0.070 ppm は、連続 3 年間の平均で 1 日最大 8 時間平均濃度として年間 4 番目に高い値であり、2020 年の改定でも維持された。この基準は、オゾン曝露と広範囲の呼吸器系への影響との因果関係を数十年にわたる膨大な証拠に基づいている。

呼吸器系への影響以外の影響についても、代謝影響、心血管系への影響、および死亡率に関する証拠が検討された。短期オゾン曝露と心血管系の健康影響および死亡率との関係についての因果関係が疑われるものの、推測するには不十分と判定した。短期的なオゾン曝露と代謝効果の関係は因果関係がある可能性が高いが、その曝露濃度は呼吸器系影響

のヒト曝露濃度よりはるかに高く、現在米国の地域で発生する可能性のある曝露濃度も上回っている。基準改訂の焦点は引き続き、リスクのある集団を呼吸器系影響から保護することであった。2020年の改訂でも、2015年に設定された基準は、十分な安全マージンで公衆衛生保護を提供していると結論付けた。

光化学オキシダントの指標としてオゾンが適切なこと、8時間平均時間の基準が短期および長期のオゾン曝露に起因する健康影響を効果的に制限でき適切であることが支持された。

オゾン曝露濃度 70ppb は、広範囲の呼吸器系影響をもたらすオゾン曝露濃度（すなわち 80ppb）より低く、また、準継続的な運動を伴う 6.6 時間の曝露で肺機能の低下と呼吸器系症状の組合せが示された最低のオゾン曝露濃度より低いため、「70 ppb レベルの基準には、公衆衛生保護のための十分な安全マージンが組み込まれている」と維持された。

3.2 情報を検討するための一般的なアプローチ

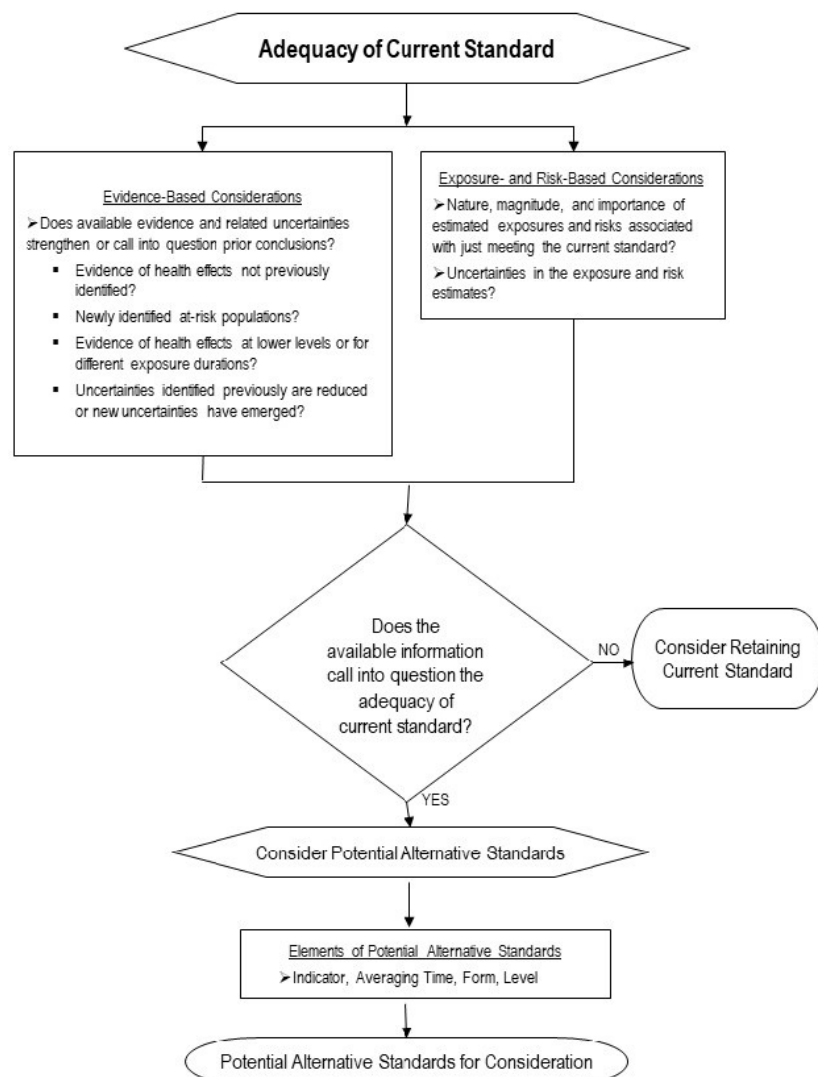


図 1-3 1 次基準値判定プロセスの概要

図 1-3 は基準に関する利用可能な情報を評価するためのアプローチを示す。科学的証拠、曝露/リスクに基づく情報、および関連する不確実性や制限の潜在的な影響を考慮して、包括的に検討する。

曝露/健康リスクの科学的な研究結果に基づいて考察した際、現在のオゾン大気環境基準によって公衆衛生が保護されるとの結論は妥当か？

現在の基準および検討される代替基準によって提供される健康保護を評価する際には NAAQS の 4 つの基本要素（指標、平均時間、形式、レベル）が総合的に考慮される。

3.3 健康影響および公衆衛生影響と不確実性

健康影響アウトカムへの影響、公衆衛生への影響、曝露濃度の影響および不確実性について検討した。

健康影響アウトカムへの影響

2020 年以降の研究 (Luben ら、2020 年、Duffney ら、2022 年) の検討では、大気中のオゾンの健康と生態系への影響に関する 2020 年 ISA の結論が大幅に変更されることはなく、NAAQS 基準を変更する必要もないとの結論となった。

ヒト曝露研究では短期曝露の結果、肺機能の一時的な低下と深吸気時の咳や痛みなどの呼吸器症状影響が実証されている。

疫学研究では大気中のオゾン濃度と肺機能への影響、および喘息関連の救急外来受診や入院への影響との一貫した相関関係が示された。

動物毒性学的研究は、短期曝露の呼吸器への影響のメカニズムの詳細な理解に役立ち、動物モデル研究では、発達中の肺に対する長期的なオゾン曝露の影響がしめされている。

呼吸器系影響

健康な成人におけるオゾン関連の呼吸器系への影響を評価したヒト曝露研究から短期的なオゾン曝露と呼吸器系への影響の間に因果関係があるという結論は変わらない。オゾン曝露が、特に喘息のある子供に対する健康結果を引き起こす可能性があることに関しては、大気中のオゾン濃度と、喘息の悪化、COPD の悪化、呼吸器感染症、呼吸器疾患による入院や救急外来受診の発生率増加との関連性を示す疫学的研究結果が得られている。呼吸器疾患に関する入院および救急外来受診に関する新たな疫学研究では、喘息患者の場合、オゾン曝露が深刻な影響を与える可能性も示されている。

他の健康影響への影響

新たな研究と不確実性を含めても、心血管系影響と死亡率は、因果関係が疑われるものの、推測するには不十分と判断された。

代謝効果の影響は、短期的なオゾン曝露との因果関係がある可能性が高いと判断された。動物実験研究で短期的なオゾン曝露により耐糖能障害、血清トリグリセリドの増加、空腹時高血糖、肝臓のブドウ糖合成作用の増加する可能性が示されている。更に、長期オゾン曝露と代謝効果

の間に因果関係を示唆する研究はあるが、曝露濃度が大気質濃度に比べ高すぎるので不十分であると判断した。

心血管系影響と全死亡率に関する研究は、オゾン曝露との因果関係を疑われるものの、結論付けるには不十分であると判断した。

その他の健康影響については、以前の結論とほとんど変わっていない。たとえば、生殖への影響や神経系への影響に関する入手可能な証拠は、因果関係を疑われるものの、結論付けるには不十分である。さらに、オゾン曝露とがんに関係があるかどうかを判断するには研究が不十分である。

公衆衛生への影響

疫学研究と毒性学的研究の一貫性に基づいて、既存の喘息を持つ人はオゾン関連の健康影響のリスクが高いと考えられる。喘息患者、特に喘息の子供は、他の人々よりもオゾン関連の影響リスクが比較的高く、貧困層や子供など、喘息の有病率が比較的高い集団は、オゾン関連の健康影響が比較的高いと予想される。

曝露濃度の影響

影響の重症度、影響する個人の割合、統計的有意性の強さは、曝露濃度の上昇に伴い増加する。曝露濃度に影響を与える要因には、活動レベル、換気率、曝露濃度、曝露期間などがある。例えば、曝露の持続時間と運動(6.6 時間の持続時間と 6 回の 50 分間の運動期間)の最近の研究でも、オゾン曝露による肺機能の影響と曝露濃度の関係は変わらない(図 1-4)。

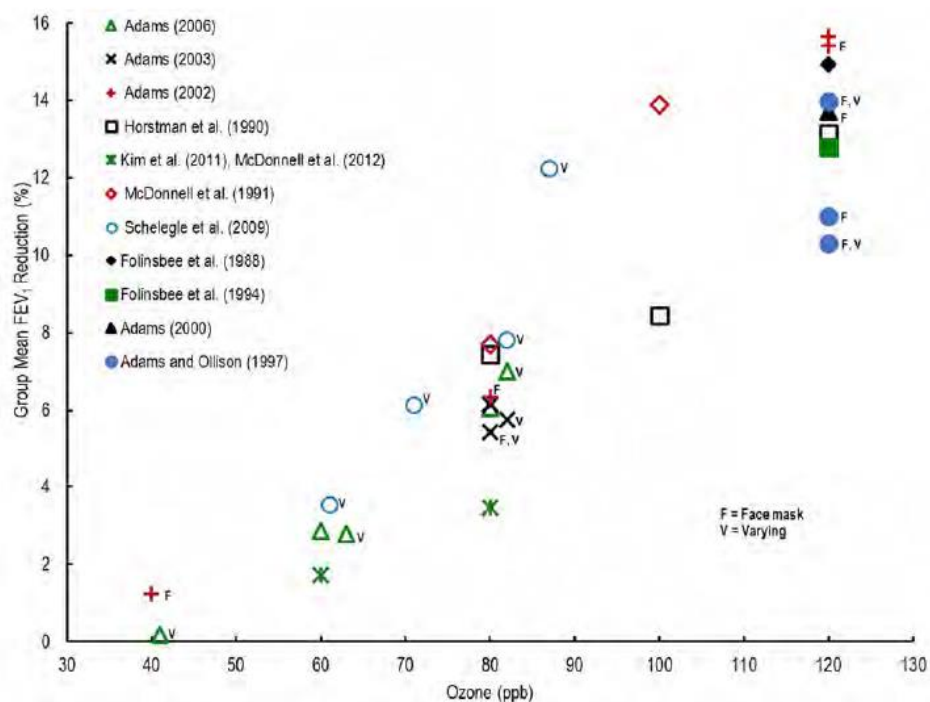


図 1-4 オゾン曝露による FEV₁* (努力呼気量の 1 秒量) 減少率の比較

*注) FEV₁ は努力肺活量測定における最初の 1 秒間の努力呼気量、1 秒量のこと

オゾン曝露濃度と、喘息関連の救急外来受診や入院などの呼吸器系影響は正の関連性を報告している疫学研究では、大気中に存在するオゾンと特定の健康アウトカムとの関係の存在を調査することに主に焦点を当てており、そのような影響を引き起こす特定の曝露状況を解析していない。したがって、疫学研究は、因果関係を強力にサポートしているが、現在のオゾン基準を満たす大気条件下で影響が見られるかどうかの情報は提供していない。したがって、現在のオゾン基準を満たす大気条件下で予想されるオゾン曝露を考慮する場合、ヒト曝露研究によって情報提供される曝露濃度が呼吸器影響の最低の曝露濃度であり、曝露条件（期間、換気率、濃度など）が用量と反応に影響を与えることを示している。他の疾患への影響の研究は、低い曝露濃度での影響を示していない。

研究の不確実性；

短期のオゾン曝露が呼吸器系への影響を引き起こすことは多くの研究によって明確に示されているが、これらの影響の理解には依然として不確実性が残っている。不確実性には、60 ppb 以下の短時間（例：6.6 ～ 8 時間）のオゾン曝露に対する影響の重症度と発生率に関連するものや、ヒト曝露研究で十分に代表されていない人口グループの影響（例：子供や喘息患者）などが含まれる。また、短期のオゾン曝露と呼吸器系影響との関係において、曝露歴や他の汚染物質の共存曝露が及ぼす潜在的な影響についても不確実性がある。

3.4 曝露とリスクおよび不確実性

ヒト曝露研究は、特定のオゾン曝露後のヒトの健康影響の発生を示す最も確実な研究である。USEPA は、ヒト曝露研究で報告された影響はオゾン曝露のみによるものであり、研究結果の解釈は共存する汚染物質または汚染物質混合物の存在によって複雑になることはないとは判断している。2020 年 PA で用いた曝露・健康影響・リスク評価モデルの概要を図 1-5 に示す。

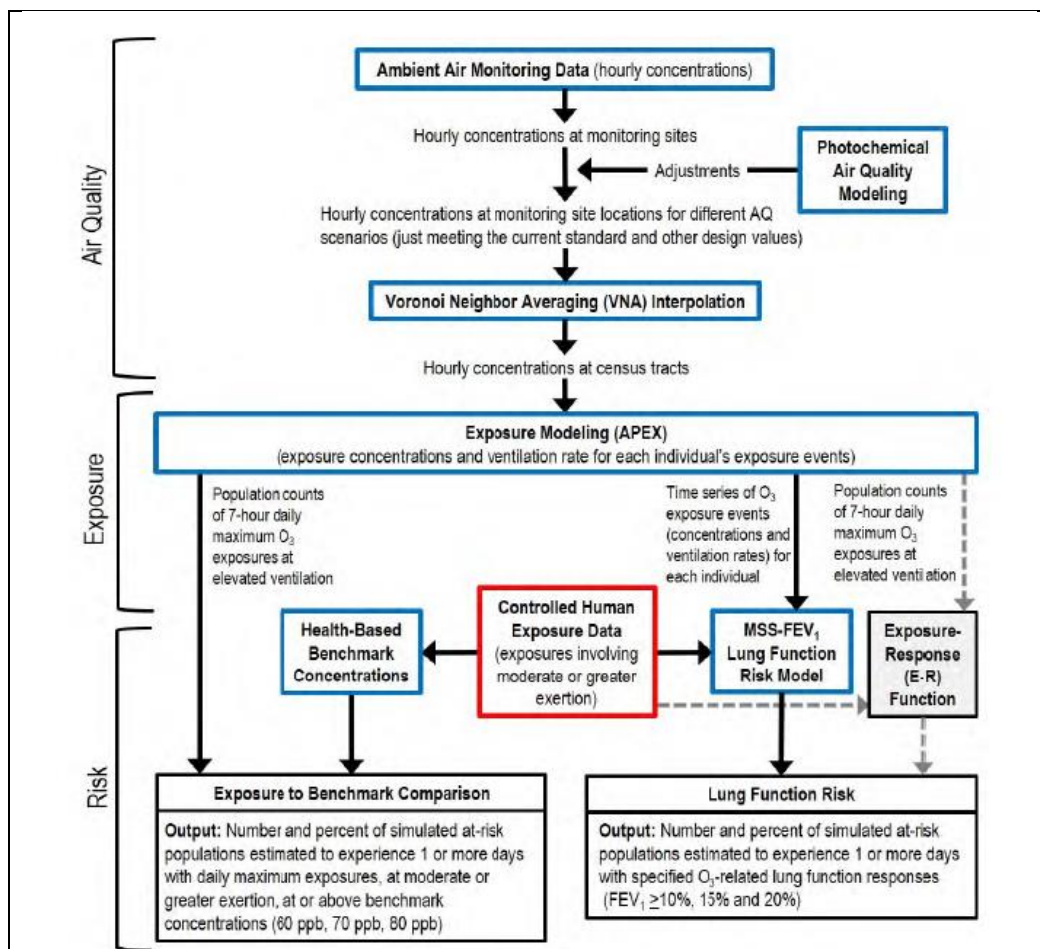


図 1-5 曝露量ベースのリスク評価モデル構成

このモデルでは、現在のオゾン基準を満足している地域の大気質条件に対するオゾン曝露と生じるリスクを推定している。高濃度オゾンに数時間曝露された運動中の人に引き起こされる健康影響から、現在の基準によってどの程度保護されるかを推定している。

以下のステップで、対象エリア(アトランタ・ボストン・ダラス・デトロイト・フィラデルフィア・フェニックス・サクラメント・セントルイス)の曝露人口とリスクを推定する。各エリアの大気オゾン濃度は、大気モニタリング データ、大気光化学モデリング、および統計的手法を使用して推定する。曝露人口およびリスクは、大気中のオゾン濃度推定値と肺機能リスクから推定する。肺機能リスク分析は、FEV₁ 減少は複数の濃度を使用して比較する。曝露濃度の増加に伴って重症度が増加するその他の呼吸器系影響のリスクを推定することも可能。曝露およびリスク分析では、各研究エリアでの 3 年間のシミュレーションで 2 種類のリスクを推定した。

(1) 年間に特定濃度以上の曝露を経験し、呼吸速度が上昇したシミュレートされた人々の数と割合。

(2) 年間に少なくとも 1 回のオゾン関連の肺機能低下(具体的には、FEV₁ の低下が 10%、15%、または 20%以上)を経験すると推定される人の

数と割合、および複数回の肺機能低下を経験すると推定される人の数と割合。

曝露およびリスク分析では、現在のオゾン基準の条件下で発生するオゾン濃度に対する暴露人口およびリスクを推定するだけでなく、2つのオゾン濃度シナリオについても推定した。

現行のオゾン基準シナリオと比較して、75 ppb シナリオでリスクはさらに高くなる。対照的に、65 ppb シナリオでは、基準濃度を超える曝露を年間 1 日以上と予想される喘息の子供の割合の推定値は最大 3 分の 1 となる。

研究データと評価モデルの不確実性と限界が、現行オゾン基準を検討する際にリスクの推定と解釈に影響を及ぼす。大気質シナリオにおける大気濃度推定の不確実性、ヒト暴露研究より低い暴露濃度、低い換気率、短い期間への外挿される肺機能リスク、および、喘息患者、特に子供など、最もリスクが高い可能性のある特定の人口集団のリスク等が影響すると考えられる。

3.5 主要な研究と暴露/リスクに基づく考察

2020 ISA 以降の研究を踏まえても、オゾン以外の光化学オキシダントが健康影響に関して重要であるという新たな証拠はなかった。

オゾン曝露との因果関係のある健康影響は、前回の結論とほぼ一致しており、これまでと同様に、オゾンへの短期曝露と因果関係があると結論された。

呼吸器系影響は、長期的なオゾン曝露と因果関係の可能性が高いと結論された。短期的なオゾン曝露と代謝効果の間に因果関係がある可能性が高いと判断された。長期的なオゾン曝露と代謝効果の間に因果関係がうたがわれるものの、推測するには不十分と判断された。オゾン曝露（短期および長期）と心血管系影響、死亡率、生殖および発達影響、神経系影響との因果関係が疑われるが、推測するには不十分であると結論された。

3.6 主要な不確実性と今後の研究分野

研究結果と定量的なリスク/曝露評価における重要な点は、ヒト曝露研究で研究された最低濃度を下回るオゾン曝露の影響、特に喘息患者を含むよりさまざまな人口集団に対するオゾン曝露の影響についての理解である。

このセクションでは、不確実性に対処するために、将来の健康影響の研究、モデル開発、およびデータ収集活動の分野を示す。

曝露/リスク評価のモデルとデータ

リスクのある集団におけるオゾン曝露の健康影響と反応の関係を理解すること、実生活での曝露情報/健康な成人および小児喘息患者を含むリスク集団に対する、オゾン濃度の適切なレベルおよび期間の情報、ヒト曝露と健康影響のコホートベースの情報、子供（5 歳未満を含む）

の活動データの収集など.

健康影響研究

長期間にわたる曝露濃度や曝露要素（頻度、期間、パターン）を同時に評価できる疫学研究、オゾン以外の光化学オキシダントの混合物の理解と曝露影響がオゾン曝露の影響とどの程度異なる可能性があるかについての理解、大気モニタリングの測定値と実際の曝露の不一致がどの程度誤差をもたらすかの調査、健康エンドポイントと影響を引き起こす曝露状況（大気中の濃度、曝露期間、個人の活動レベルなど）の包括的な理解、オゾン曝露と代謝関連の健康アウトカムの関係についての理解など.

大気質

都市部のオゾン濃度分布の理解と十分な大気モニタリングネットワークなど.

1－3. オゾン大気環境基準(NAAQS)に関する科学的知見ワークショップ

The Ozone National Ambient Air Quality Standards Science and Policy Workshop, May, 2024 （添付資料③）

USEPA は、2020 年オゾン大気環境基準決定（現状の基準の維持）の再検討を開始した。その一環としてワークショップを開催した。今回の議論は、オゾン NAAQS 見直しの基礎となることを目的とした最新情報・知見の収集とした。それぞれのセクションにおいて議論された内容を下記に示す。

Session 1 大気科学と気候の影響

対流圏のオゾンは、窒素酸化物 (NO_x) と揮発性有機化合物 (VOC) の光化学反応によって生成される。バックグラウンドオゾンは、成層圏からの降下、越境輸送、山火事、雷、地球規模のメタン、生物起源の前駆物質から発生する。

トピックス 1；オゾンの発生メカニズム

- ・ 自動車や固定発生源からの前駆物質の排出が減少するにつれて土壌の NO_x がより重要な発生源になる。山火事で排出される VOC は自動車や固定発生源からの VOC より含酸素分が多い。
- ・ NO_x リミテッドの化学反応はより重要になる。 NO_x 反応は山火事から排出される含酸素の多い VOC の影響を受ける。
- ・ O_3 濃度が最も高くなる日を正確に予測することは依然として課題
- ・ NO_x 前駆物質源に関しては、1) O_3 生成の NO_x 濃度に対する感度が高ま

る、2) 土壌と山火事からの NO_x の寄与が大きくなっている。

- VOC の前駆物質源に関して、最近の研究で米国の大気中の VOC は含酸素化が進んでいることが示されている。これらの変化が O_3 生成の化学的性質と範囲にどのように影響するかが、現在の研究対象。
- O_3 生成/損失の化学的性質に関して、2022 年に、強力な大気酸化能力を持つ可能性が高い三酸化水素が注目されてきた。
- 山火事が都市大気中の O_3 にどのように影響するかの研究が必要。
- 前駆物質の排出、 O_3 の生成・消失メカニズム、大気沈着の文献調査が必要。
- O_3 沈着の研究から O_3 沈着の変動が NO_x 排出量の変化と同程度の影響がある可能性が指摘されている。
- O_3 予測に使われる CMAQ は改善されてきたが、1 月～5 月は O_3 を過小評価、7 月～9 月は過大評価される。米国西部では O_3 を過小評価、東部は過大評価の傾向がある。
- AI と機械学習モデルの進歩でオゾン予測精度は向上してきた。

トピックス 2 ; オゾンと光化学オキシダント

- O_3 は、都市大気の複雑な化学反応により、 NO_x 濃度が高いにもかかわらず O_3 濃度が非常に低くなる可能性があるため、総酸化剤曝露の適切な指標ではない可能性がある。さらに、成層圏 O_3 の降下により、米国西部山岳地帯の標高の高い場所では（主に春季）、 O_3 濃度が高く NO_x 濃度が低い状態が発生することがある。したがって、 O_3 の大気質指標は、総酸化剤曝露の状態を誤って表す可能性がある。
- 総酸化剤曝露をより正確に扱う 1 つの方法は、 NO_2 、 HCHO 、 H_2O_2 、 RO_2 、またはブラック カーボンを含む他の指標、または指標の組み合わせを使用すること
- NO_x と O_3 は、場所によっては正の相関関係にあり、他の場所では負の相関関係にある。健康調査を実施し、統計的手法を使用する際に考慮することが重要

トピックス 3 ; オゾンのモニタリングとモデルの改善

- O_3 衛星データの利用、空間解像度の向上、排出量推定は精度、不確実性の改善、ホルムアルデヒドを O_3 の代理として使用、ホルムアルデヒドと NO_x の比率を使用して精度と空間および時間解像度の向上等が期待される。
- 大気質モデリングでは、発生源の理解向上、大気質モデル精緻化、雷および生物起源排出量、マルチスケール気象学および化学輸送の統合、衛星データの全球モデルへの同化、乾性沈着の特性評価、機械学習アプローチの開発等が期待される。

トピックス 4 ; バックグラウンド O_3

- バックグラウンド O_3 の定義は米国の人為的 O_3 前駆物質の排出がすべて除去された場合に発生する O_3 濃度。

- ・ ベースライン O_3 は直近の地域排出の影響を受けていない農村部または遠隔地で測定された O_3 濃度
- ・ バッググラウンド O_3 の課題は成層圏から降下、土壌、雷、山火事、生物起源等の発生源、および国際的な汚染等.
- ・ メタンや生物起源の VOC 排出など前駆物質が O_3 に及ぼす役割の調査も必要.

トピックス 5；温室効果ガス（GHG）としてのオゾン

- ・ 放射強制力（RF）は、放射活性強制力の変化によって大気上端の正味放射フラックスが変動すること．オゾン RF が人為的 CO_2 温暖化に与える影響は、地球上のさまざまな地域によって異なる．
- ・ RF と気温の変化の空間分布に関するモデル推定には不確実性が残存する．
- ・ オゾンと地球の平均気温の間には明確な因果関係があり、僅かだが気候温暖化に大きく寄与しているとの指摘もあるが、研究データが不足．
- ・ 対流圏オゾンの削減におけるメタンの役割は、気候温暖化と健康影響の両方にとって重要． NO_x 排出量の削減はオゾン濃度を改善するために使用されていますが、メタンの寿命と大気中の濃度が増加するため気候温暖化に悪影響を及ぼす．一方、VOC と CO の削減は、この悪影響を回避しオゾンの気候温暖化への影響を低減すると同時に、生態系と健康影響を緩和する．

Session 2 大気質オゾンのヒト曝露

トピックス 1；暴露指標・誤差・観測・モデリング

- ・ 衛星データ使用により、大気中の オゾン濃度を推定精度は向上したが、個人の曝露を正確に測定することは依然として困難．
- ・ 屋内のオゾンレベルは、反応性、換気、オゾン発生源の少なさにより、屋外レベルよりも大幅に低い．

トピックス 2；共存汚染物質とオゾン曝露

- ・ オゾン測定だけに頼るのではなく、光化学オキシダント曝露を考慮することが必要．
- ・ 疫学的研究では、 $PM_{2.5}$ の慢性的な健康影響は、オゾン等の酸化剤ガスの存在下で悪化することが示されている．
- ・ 光化学オキシダントの指標には様々な監視メカニズムが利用可能、複数の化学物質への曝露影響に関する詳細情報は、調査が必要．

Session 3 健康影響研究のレビュー計画：新たな研究と解釈

トピックス 1；新たな研究、健康アウトカム、研究方法

- ・ 新たな研究分野/健康アウトカムには、神経変性疾患、認知機能低下、自閉症スペクトラム障害、心血管系への影響と不整脈、腎臓および肝臓疾患、COVID 影響等がある。また、オゾン誘発性影響における視床下部-下垂体-副腎（HPA）軸の役割も、詳しく研究されている。
- ・ 疫学研究、慢性閉塞性肺疾患（COPD）および間質性肺疾患の研究が急増している。
- ・ オゾンと温度および気候が健康アウトカムに及ぼす相互作用にも注目。
- ・ 鼻への影響には、オゾンの鼻腔洗浄が下気道への曝露に影響を与えること、および鼻に関連する健康影響（アレルギー性鼻炎等）が考えられる。
- ・ 屋外活動が代謝性疾患などの結果に与える影響を考慮することが必要。
- ・ 2020 年以降、Urmila Kodavanti による研究を除いて、メカニズムに関する研究はほとんど発表されていない。
- ・ 疫学研究でオゾンへの長期および短期の曝露の両方を調べる研究は多くない。

トピックス 2；新たな研究の解釈

- ・ 死亡率を調べる研究は都市で実施されているが、多くの人々は状況が異なる非都市部に住んでいる。疫学研究を解釈する時には様々な地域の結果を比較すると役立つ場合がある。
- ・ アジアとヨーロッパで新しい疫学研究が実施されている。これらの研究が適切に実施され、地域間で意味のある比較を行うのに十分な情報が報告されているので、米国にも適用できる可能性がある。

Session 4 健康影響エビデンスのレビュー計画：公衆衛生への適用

トピックス 1；高リスク集団

- ・ COVID に感染して回復した人は、新たなリスク集団である可能性が高い。
- ・ 疫学研究では、社会的脆弱性等の指標でリスク要因の累積的な影響を調査した研究も出て来ている。
- ・ 特定のストレス疾患、不安障害、心血管疾患、自律神経失調症を患う集団でのオゾン関連の健康調査のために電子健康記録（EHR）と反復測定しているパネル研究もある。
- ・ リスク要因特定に関して、COVID・曝露時期・共存汚染物質・非化学物質（気温など）・肥満/BMI 管理薬の影響要因が重要だが、重み付け方法が未だない。

トピックス 2 濃度-反応

- ・ 濃度-反応関数に関する新しい研究は限られている。

Session 5 ヒトへの曝露と健康リスク評価の見直しの計画；

トピックス 1 オゾン濃度予測

- ・ 大気質モデルでは、NO_x が減少した時の光化学オキシダント前駆物質 (VOC 等) の推計に継続的な課題がある。
- ・ 脆弱なコミュニティを含む曝露人口の特性評価を改善するには、オゾン濃度の空間的変動を理解する必要がある。

トピックス 2 オゾン曝露量予測

- ・ 曝露モデリングの主要コンポーネントに関連する新しい科学的知見として、高空間解像度でのオゾン濃度予測、オゾンや PM、熱などの個人暴露量のリアルタイム予測、対象集団の活動パターンのモデル化などが必要。

トピックス 3 肺機能モデル評価

- ・ 2 つの肺リスク関数モデル（曝露反応モデルとマクドネル・スチュワート・スミス・モデル）の不確実性低減の新しい情報、ヒト曝露研究での個人間の反応変動や以前の曝露反応の影響が課題。

トピックス 4 オゾン影響のベンチマーク分析

- ・ 6.6 時間のヒト曝露研究 (Hernandez ら、2021 年) が新たな情報提供できる可能性あり。
- ・ リスク集団（喘息患者など）を対象にしたヒト曝露研究が必要。

トピックス 5 オゾン影響の疫学研究

- ・ 疫学研究で曝露リスク評価に使用される環境便益マッピングおよび分析プログラムの新たな研究が出てきた。
- ・ オゾン曝露と呼吸器疾患研究として、複数都市および全国規模の (Strosnider 他 2019 年、Bi 他 2023 年、および Stowell 他 2024 年) がある。
- ・ オゾン曝露と健康影響の社会的決定要因との関連性を評価した研究 (O' Lenick 他、2017 年、Sheffield 他 2019 年、Robles 他 2023 年、および Klompmaker 他 2021 年)。
- ・ 短期的影響の疫学研究で閾値のない線形な濃度-反応関数を提案。
- ・ 短期的影響研究の遅れ期間は、呼吸器エンドポイントでは 1 日か 2 日、心血管エンドポイントでは最大 5 日程度である。
- ・ 濃度-反応を評価する際に個人レベルと周囲の曝露レベルの違いの考慮が必要。
- ・ 最近の研究 (Coffman et al. 2024) では、単一汚染物質モデルと

多重汚染物質モデルはほぼ同等との結果.

- 気候および環境ストレス要因と O_3 の相互作用、および粒子状物質とオゾンの相乗効果を評価 (Dominici et al. 2022; Liu et al. 2023) した研究もある.
- 温暖化影響にかんして、健康影響アウトカムに対する温度ストレスに関わる研究はない.

.

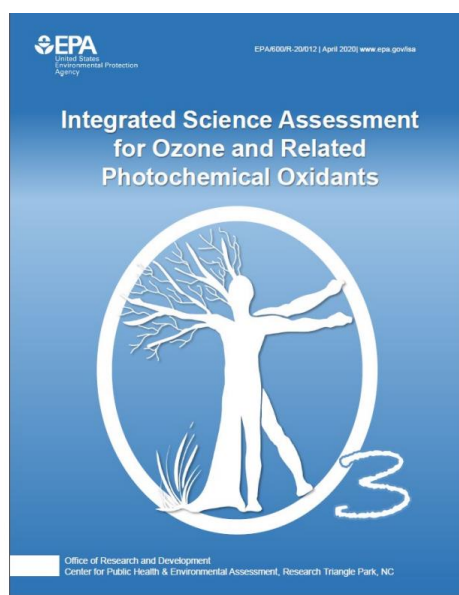
2. 健康影響研究所（HEI）

2-1. 2022年 年次総会

April, 2022 Annual meeting “Health effects of increasing ozone exposure” （添付資料④）

HEI でのオゾン関連の情報は、2022 年の年次総会で Michelle C Turner 先生 (IS Global) の講演だけであった。その概要は以下のとおりである。

- (1) USEPA は 2020 年 ISA で、オゾンの短期曝露と呼吸器系死亡は Causal（因果関係がある）、長期曝露と呼吸器系死亡、短期曝露とメタボリックシンドロームは Likely Causal（因果関係の可能性が高い）、それ以外の心血管系などは Suggestive（因果関係が疑われるものの、推測するには不十分）と認定した。



Causality Determinations for Health Effects of Ozone			
			2020 Ozone ISA
Health Outcome	Respiratory	Short-term exposure	Causal
		Long-term exposure	Causal
	Metabolic	Short-term exposure	Likely causal
		Long-term exposure	Likely causal
	Cardiovascular	Short-term exposure	Suggestive
		Long-term exposure	Suggestive
	Nervous System	Short-term exposure	Inadequate
		Long-term exposure	Inadequate
	Reproductive	Male/Female Reproduction and Fertility	Likely causal
		Pregnancy and Birth Outcomes	Likely causal
	Cancer	Long-term exposure	Likely causal
		Short-term exposure	Suggestive
	Mortality	Short-term exposure	Suggestive
		Long-term exposure	Suggestive

Figure ES-2 Causality determinations for health effects of short- and long-term exposure to ozone.

- (2) 長期のオゾン曝露影響は呼吸器系で認められるが、心血管系影響では研究による一貫性がないと評価されている。

Long-Term Ozone Exposure and Mortality in a Large Prospective Study

Michelle C. Turner^{1,2,3,4}, Michael Jerrett⁵, C. Arden Pope III⁶, Daniel Krewski^{1,7}, Susan M. Gapstur⁸, W. Ryan Diver⁶, Bernardo S. Beckerman⁹, Julian D. Marshall⁹, Jason Su⁹, Daniel L. Crouse¹⁰, and Richard T. Burnett¹¹



Table 2. All-Cause and Cause-Specific Mortality Hazard Ratios in Relation to Each 10-Unit Increase in Air Pollutant Concentrations, 1982–2004 Follow-up in American Cancer Society Cancer Prevention Study II Cohort, United States (n = 669,046)

Cause of Death	ICD-9 Codes; ICD-10 Codes	Deaths (n)	Multipollutant Model Data, Fully Adjusted HR* (95% CI)			
			HBM O ₃	Regional PM _{2.5}	Near-Source PM _{2.5}	LUR NO ₂
All-cause mortality	All	237,201	1.02 (1.01–1.04)	1.04 (1.02–1.06)	1.26 (1.19–1.34)	1.01 (1.00–1.03)
Diseases of the circulatory system (plus diabetes) (48)	390–458, I20–I25, I00–I99, E10–E14	105,039	1.03 (1.01–1.05)	1.07 (1.04–1.10)	1.41 (1.29–1.54)	1.03 (1.01–1.05)
Cardiovascular	410–440, I20–I25, I30–I51, I60–I69, I70	84,132	1.03 (1.01–1.05)	1.07 (1.04–1.10)	1.35 (1.23–1.49)	1.03 (1.01–1.06)
Ischemic heart disease	410–414, I20–I25	45,644	0.98 (0.95–1.00)	1.06 (1.02–1.11)	1.40 (1.23–1.60)	1.09 (1.06–1.12)
Dysrhythmias, heart failure, cardiac arrest	420–429, I30–I51	18,314	1.15 (1.10–1.20)	1.06 (1.00–1.13)	1.15 (0.93–1.42)	0.99 (0.95–1.04)
Cerebrovascular disease	430–438, I60–I69	17,085	1.03 (0.98–1.07)	1.13 (1.06–1.21)	1.50 (1.21–1.87)	0.92 (0.88–0.97)
Diabetes	250, E10–E14	4,890	1.16 (1.02–1.36)	1.01 (0.90–1.15)	2.02 (1.33–3.07)	1.01 (0.92–1.10)
Diseases of the respiratory system	460–519, J50–J98	20,484	1.12 (1.08–1.16)	1.11 (1.05–1.18)	1.17 (0.96–1.42)	0.99 (0.95–1.04)
Pneumonia and influenza	480–487, J10–J18	6,599	1.10 (1.03–1.18)	1.24 (1.12–1.37)	1.01 (0.71–1.42)	1.07 (0.99–1.15)
COPD and allied conditions	490–496, J19–J48	9,967	1.14 (1.08–1.21)	1.06 (0.97–1.15)	1.24 (0.94–1.64)	0.97 (0.91–1.04)
Lung cancer	162, C33–C34	16,432	0.96 (0.91–1.00)	1.13 (1.06–1.21)	1.31 (1.05–1.63)	0.94 (0.90–0.99)

O₃ and PM_{2.5} (r = 0.18)

O₃ and NO₂ (r = -0.08)

- (3) オゾン曝露影響は全世界の COPD 死亡の 11.1%、365,000 人と推定されている。

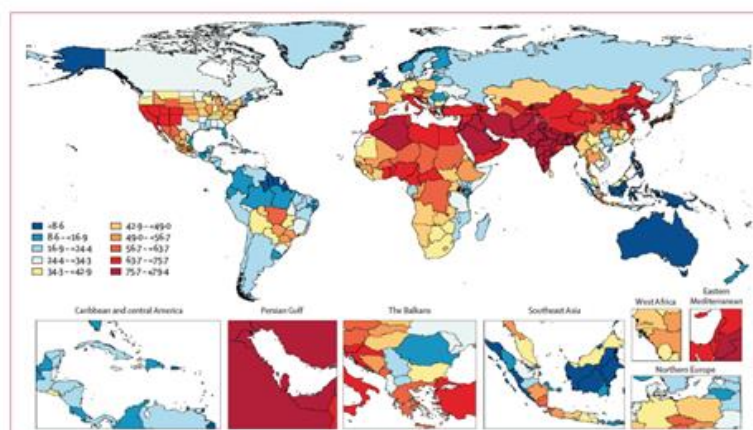


Figure 3: Age-standardized all-cause SEV by location, both sexes combined, 2019

“In 2019, ambient ozone pollution accounted for 11.1% (95% UI 5.3–17.0) of COPD deaths globally, for a total of 365 000 deaths (175 000–564 000).”

Lancet (2020)

- (4) オゾン曝露影響は平均余命で 0.15 年程度と推定されている。大気汚染物質全体では平均余命で 1.25 年程度。

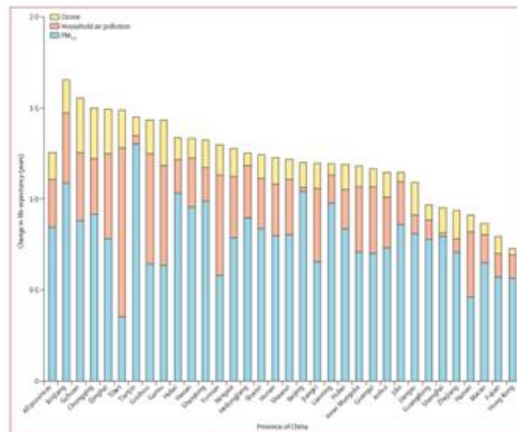


Figure 4. Changes in life expectancy by province in China in 2012 if air pollution had been lowered to the theoretical minimum risk exposure levels.

“If air pollution had been lowered to the theoretical minimum risk exposure levels, the average life expectancy change would have been 1.25 years. For ambient ozone pollution, the life expectancy change was 0.15 years.”

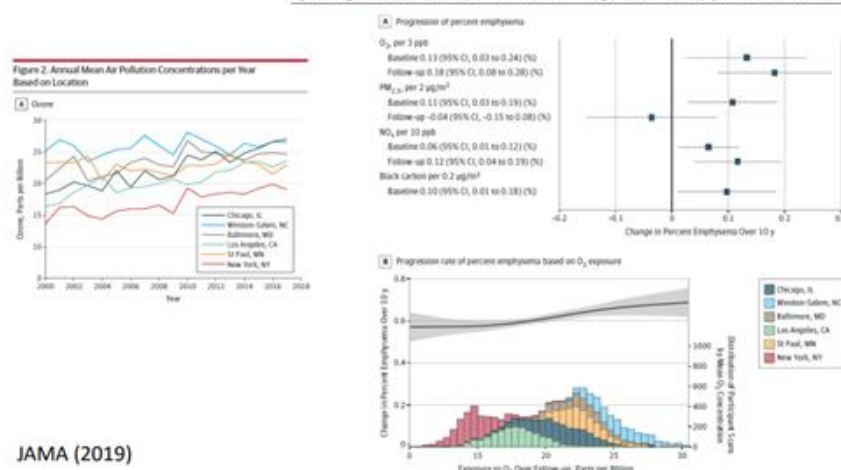
Yin et al. (2020)

- (5) オゾン曝露による肺気腫の10年間の発症率は3ppbあたり0.18%程度と推定されている。

Association Between Long-term Exposure to Ambient Air Pollution and Change in Quantitatively Assessed Emphysema and Lung Function

Meng Wang, PhD; Carrie Pittman-Karun, MD; Jaime Rodriguez, ScD; Eric A. Hoffman, PhD; Xia Angelini, PhD; Jin Yang, PhD; Andrew Laine, PhD; Thomas M. Vetterli, MS; Patrick L. Kinney, ScD; Paul D. Sampson, PhD; Lianne E. Sheppard, PhD; Adam A. Szpiro, PhD; Sara D. Adin, ScD; Kianita Kinca, PhD; Benjamin Smith, MD; David J. Lerner, MD; MS; Anu V. Desai, MD; PhD; Sorene Vekich, MD; Josef D. Kaufman, MD; MPH; S. Graham Barr, MD; DrPH

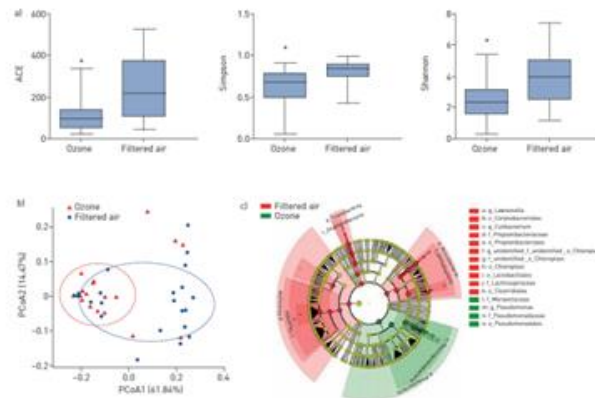
Figure 3. Longitudinal Associations of Exposure to Air Pollution With Progression of Percent Emphysema Over 10 Years in 6860 Participants



JAMA (2019)

- (6) オゾンの曝露は、呼吸器細菌群集の多様性の減少、常在細菌と病原細菌の不均衡な割合、呼吸器官におけるブドウ糖とその代謝物の上昇につながる可能性がある。

Ozone exposure leads to changes in airway permeability, microbiota and metabolome: a randomised, double-blind, crossover trial



@ERSpublications

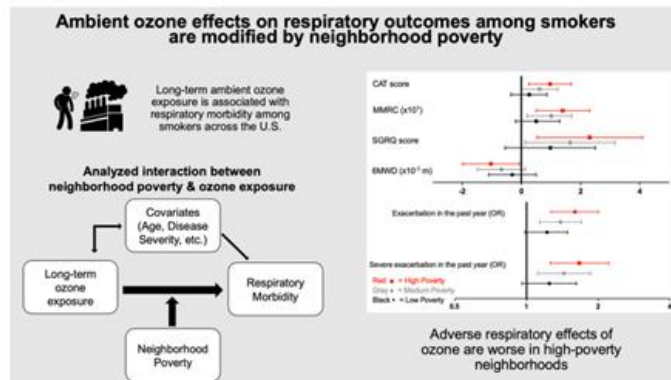
Ozone inhalation could lead to depleted diversity of respiratory bacterial community, imbalanced proportion between commensal and pathogenic bacteria, and elevated levels of glucose and its metabolites in respiratory tract <https://bit.ly/2JS9OjQ>

Niu et al. (2020)

- (7) 暴力犯罪と社会経済的貧困がオゾンの曝露による喘息や呼吸器系の感受性を上昇させる可能性も指摘されている。

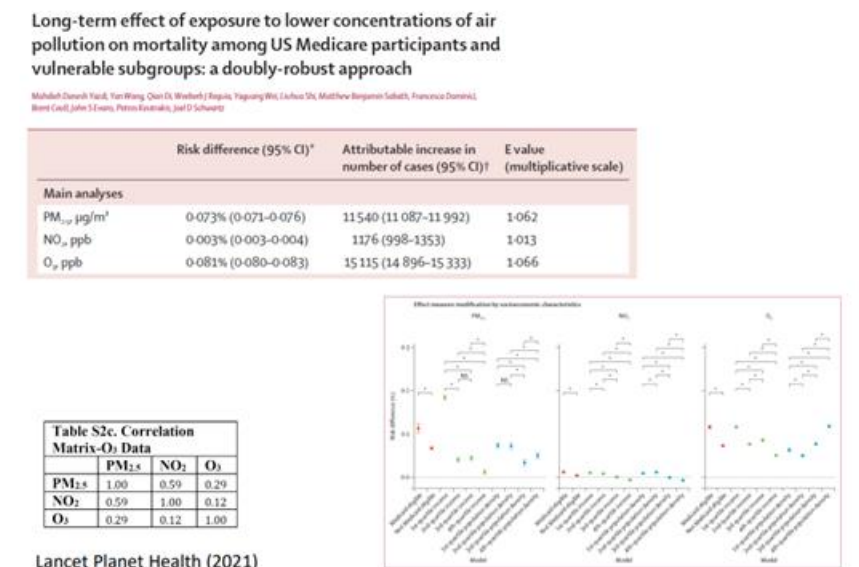
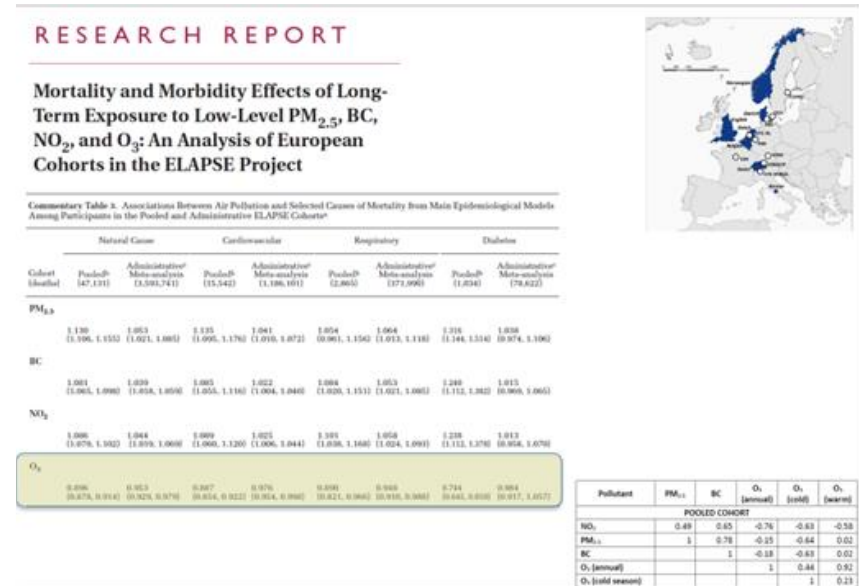
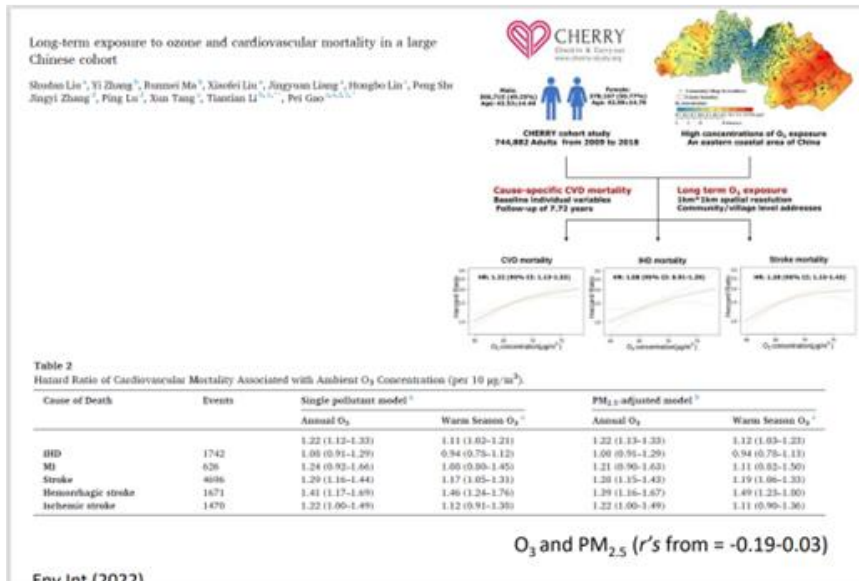
Ambient ozone effects on respiratory outcomes among smokers modified by neighborhood poverty: An analysis of SPIROMICS AIR

Daniel C. Belz^{1,2}, Han Woo³, Nirupama Putha⁴, Laura M. Paulin⁵, Kirsten Koehler⁶, Ashraf Fawzy⁷, Neil E. Alexis⁸, R. Graham Barr⁹, Alejandro P. Conzelmann¹, Christopher B. Cooper¹⁰, David Couper¹¹, Mark Deansfield¹², Amanda J. Gosses¹³, Meilan Han¹⁴, Eric A. Hoffman¹⁵, Richard E. Kanner¹⁶, Jerry A. Krishnan¹⁷, Fernando J. Martinez¹⁸, Robert Paine III¹⁹, Roger D. Peng²⁰, Stephen Peters²¹, Cheryl S. Pirozzi²², Prescott G. Woodruff²³, Joel D. Kaufman²⁴, Nadia N. Hansel²⁵, For SPIROMICS Investigators



Sci Total Environ (2022)

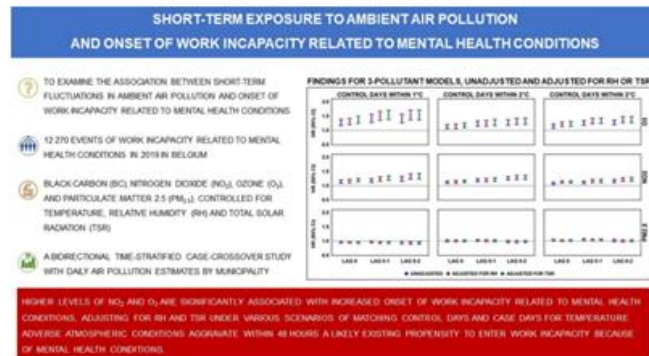
- (8) 最近の研究ではオゾン曝露による心血管系疾患にも関連性を認めるものが出てきている。



- (9) オゾン曝露で、精神疾患の種類によって効果に変化が見られるという研究もある。生活管理の困難さに関連する問題では強い関連性が観察された。

Short-Term exposure to ambient air pollution and onset of work incapacity related to mental health conditions

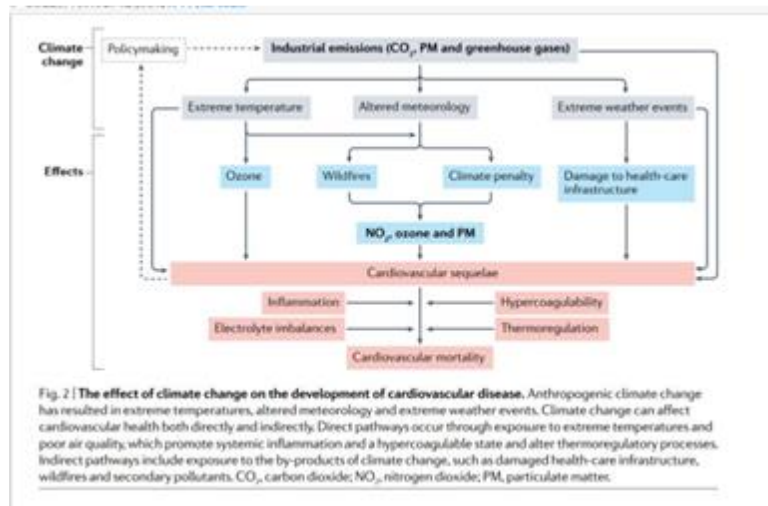
Luk Bruyneel^{a,b,c}, Wies Kestemont^a, Marc Alberty^a, Güngör Karakaya^a, Renata Van Woensel^a, Christian Horemans^a, Elke Trimpeneers^a, Charlotte Vanpoucke^a, Frans Fierens^a, Tim S Nawrot^{a,c}, Bianca Cox^a



"For O₃, we found evidence of effect modification by type of mental health condition, with a stronger association observed for problems related to life-management difficulty."

Environ Int (2022)

- (10) 地球温暖化によるオゾン曝露影響も懸念されている。



3. 大気科学諮問委員会（CASAC）

3-1. オゾン大気環境基準見直しプロセスについての提案

Review Process for the National Ambient Air Quality Standards for Ozone, June, 2022 （添付資料⑤）

CASAC は、USEPA が 2020 年オゾン NAAQS 改訂の再検討に資するために作成した PA について報告を受けるために会議を開いた。当該会合では、PA に関する CASAC からの提案や PA レビュー前に、公開会議で科学についてより徹底した議論を行うことが必要とされた。また、審議後、CASAC の科学に関するアドバイスをまとめ、PA レビューの次のステップに進むべきとの意見があった。

3-2. オゾン統合科学評価（ISA）レビュー結果

Review of the EPA' s Integrated Science Assessment (ISA) for Ozone and Related Photochemical Oxidants, Nov., 2022 （添付資料⑥）

【CASAC レビューの概要】

- (1) 2020 ISA に要約されている既存の科学的研究が、2020 O₃ NAAQS 決定の再検討に科学的に有益な情報を提供していると判断。
- (2) 疫学研究や曝露評価で使用する EPA オゾン測定データベースで異常データの処理方法が妥当か、およびバイアスの可能性がないかについて議論が必要。
- (3) オゾンの健康への影響を調べる観察研究と ヒト曝露研究からのデータを適切に区別したり、異なる重み付けをしたりするのに十分な情報が不足。
- (4) ヒト曝露 および疫学研究からのデータを解釈するアプローチ方法の見直しを提案。
- (5) 短期オゾン曝露と呼吸器影響の「因果関係」を裏付けているという USEPA の見解に同意。
- (6) 長期オゾン曝露と呼吸器への影響に関しては、一部の CASAC メンバーが共汚染物質の交絡に関する不確実性が残っていること、一部の長期曝露研究でオゾンへの短期曝露を調整できていない

こと、死亡率に関する調査結果に一貫性がないことなどから、「因果関係が疑われるものの、推測するには不十分」という USEPA の見解に同意。

- (7) 疫学研究で健康影響との関連が見られる最小曝露濃度と ヒト曝露研究の最小影響濃度との違いについて議論もされていない。
- (8) 短期曝露と心血管系への影響については、「因果関係が疑われるものの、推論するには十分ではない」ことを裏付けていると判断。
- (9) 長期曝露と心血管への影響については、一部の CASAC メンバーは罹患率の調査結果がないこと、および長期曝露と心血管死亡率に関する動物毒性学研究の調査結果に多少一貫性がないことによる不確実性のため、「因果関係を示唆するものの、推論するには十分ではない」ことを裏付けているという EPA の意見に同意するも、他の CASAC メンバーは、心血管疾患による死亡率の疫学的研究結果の強さにより、「因果関係が示唆される」を裏付けていると考えている。
- (10) 短期オゾン曝露と死亡率については、「因果関係を示唆するものの、推測するには十分ではない」と判断するも、一部の CASAC メンバーは結果の一貫性、疫学研究よりも ヒト曝露研究に重点が置かれていることに懸念。
- (11) オゾン曝露による発達影響については、「因果関係を示唆するものの、推測するには十分ではない」との EPA 判断とに同意。

3-3. オゾン政策評価 (PA) レビュー結果

Review of the EPA's Policy Assessment for the Reconsideration of the Ozone National Ambient Air Quality Standards (External Review Draft Version 2), June, 2023 (添付資料⑦)

CASAC メンバーは、PA について、根拠となった分析におけるいくつかの重要な点に同意せず、懸念を抱いており、基準の妥当性に関する USEPA の判断に同意していない。

- (1) 一次基準に関して、CASAC メンバーは、ヒト曝露研究への過度の依存、ヒト曝露研究を使用することの限界、リスクのある集団（子供、屋外労働者、喘息患者など）に外挿するためのヒト曝露研究の限界、REA における疫学研究の除外、PA における疫学研究の有用性の判断、運動中および安静時の健康な成人のヒト曝露研究に

ついて判断等を懸念している。

- (2) CASAC メンバー(1 名を除く)は、科学研究は現在の一次基準と二次基準が公衆衛生と公共福祉を保護していないと判断している。オゾン基準の見直しの CASAC 提言を支持する。
- (3) CASAC は、ヒトへの曝露をより適切に測定するために、全国で年間を通じてオゾンを継続的に監視することを提言する。米国のバックグランド濃度 (USB : U. S. background) が NAAQS の設定の決定にどのように関連しているか、バックグランドの役割に関する法的要件の説明が不十分である。
- (4) CASAC は、ISA の有益な情報が PA で十分に活用されていないと考えている。
- (5) USEPA は、ヒト曝露 (CHE) データに依存する根拠を示しているが、CASAC は基準の妥当性を評価する際に疫学データに適切な重み付けがされていないことを懸念。オゾンとその他の光化学オキシダントを含む大気混合物への曝露を含む疫学研究を含める価値がある。リスク評価に使用された ヒト曝露研究に子供がいないことは、明らかなデータ制限であり、したがって、成人からの ヒト曝露研究の証拠を子供のリスク推定に直接使用すべきではない。
- (6) CASAC メンバーは、現在の基準のレベルでは公衆衛生を十分に保護できないことが示されていると判断する。1 秒間の努力呼吸量 (FEV1) から、Hernandez ら (2021 年) は運動なしで 70 ppb で気道への影響を観察し、Kim らは、(2011) は、運動時に 60 ppb で気道への影響を実証したが、これらの研究はすべて健康な成人で実施された。子供や喘息患者を評価した、比較可能な 6 ~ 7 時間の ヒト曝露研究はない。CASAC は、呼吸器系の健康への影響に関する疫学的知見の大部分が、現在の PA 作成に適切に活用されていないと考えている。
- (7) CASAC メンバー全員 (1 名を除く) は、公衆衛生を保護するために、改訂された NAAQS レベルを 55 ~ 60 ppb の範囲にすることを提言。
- (8) CASAC は、今後のオゾン REA および PA に疫学的研究とパネル研究の両方からの健康影響を適切に考慮すること、および ISA にも米国および北米以外で実施された研究を含めることを全会一致で提言。

3-4, 大気環境基準見直しプロセスに関する提案

Advice on the National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) Review
14 Process, March, 2024 (添付資料⑧)

CASAC 議論の活性化のために以下を提案.

- USEPA の NAAQS 見直し担当者が現在の基準を維持することを提言する場合でも、USEPA は CASAC と政策決定者に検討するための十分な代替基準を提供する. 具体的には、
 - リスクおよび/または曝露評価分析には、より保護的なレベルに加えて、CASAC によって提言された指標、平均時間、およびフォームを含めることが必要.
 - USEPA はポリシー評価 (PA) の決定プロセスとフローチャートを改訂することが必要.

【提案の背景】

下図は過去 20 年間のオゾンレビュー時の CASAC リコメンドの推移を示す. オゾン大気基準 (NAAQS) の推移を階段状に示す. 基準見直し時の USEPA の基準改訂案を茶色の縦棒で、CASAC のリコメンド案を青色の縦棒で示す.

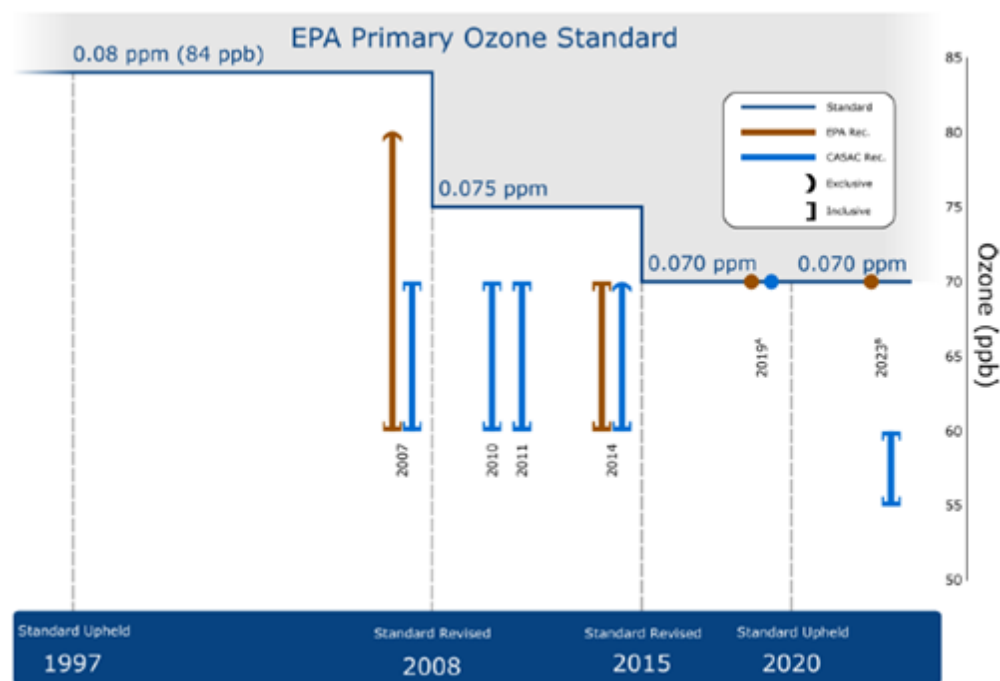


Figure 1: History of the Primary O3 NAAQS from 1997 to the present.

提案 1-a) について、2019 年と 2022 年の EPA の ISA/PA では代替基準の科学的評価が限定的で、CASAC メンバーの 1 人は代替基準に関するリスクまたは曝露分析がないことに基づいて現行基準を維持するよう勧

告．包括的なリスクおよび曝露分析のセットを含めていれば、CASAC が合意に達した可能性があるため。

また、リスクおよび曝露分析には、より保護的なレベルに加えて、CASAC によって提言された指標、平均時間、および形式を含める必要がある．多くの場合、パブリック コメントでも、より保護的なレベルを考慮すること、または異なる平均時間および形式を考慮することが示唆されているため。

提案 1-b) について、EPA の意思決定プロセスが以下の図に示すフローチャートにまとめられている。



Figure 3-1. Overview of general approach for the primary O₃ standard.

入手可能な情報から、USEPA スタッフが適切であると判断した場合、議論の焦点は現在の基準の維持に移る．したがって、PA レビューでは潜在的な代替基準の検討については深く取り上げない．この時、CASAC に潜在的な代替基準に関する十分なリスクおよび曝露ベースの検討結果が提供されず、政策決定者に提供されるオプションを制限する可能性がある．また、EPA スタッフの判断に同意しない場合、PA のドラフトが 1 つでは政策決定者は USEPA スタッフと CASAC からの矛盾したアドバイスに直面する可能性があるため。

2. CASAC から必要とされた場合は、USEPA は 2 次ドラフト PA を提供す

る。これは、スタッフ提案と基準に関する CASAC のアドバイスが一致しないレビューで最も重要。

【提案の背景】

CASAC は、当局が複数の PA 草案を計画するという慣行に戻ることに。この草案の必要性に関する最終決定は、スタッフの予備的結論、現在のレビューからの CASAC のアドバイス、および一般からのコメントを総合的に考慮して決定するよう提言している。

2019 年頃から、EPA は CASAC に 2 次 PA を提出することを控えており、その時点では、独立した REA を作成するのではなく、REA 分析を PA に統合しているため、CASAC の見解が異なる場合に、CASAC が代替基準を評価するための包括的な情報が少なくなっているため。

3. 再検討レビューの開始時に、USEPA に全体計画について説明を求める。
CASAC は NAAQS レビューでは、統合レビュー計画（IRP）の協議がこの提案に該当していると考えます。

【提案の背景】

2022～2023 年のオゾン再検討プロセスにおいて、CASAC はオゾン再検討 PA が提出される前に、再検討レビュープロセスについて説明を受けていない。CASAC が最初に IRP にコメントする通常の NAAQS レビューのプロセスとは異なっている。CASAC は、基礎となる科学的情報を考慮することなく、オゾン再検討 PA をレビューするよう求められたため、今後の再検討レビューでは、レビューを開始する前に、CASAC が USEPA からプロセスについての説明を受けることを提言する。

4. 世界保健機関 (WHO)

4-1. 2021年 大気質に関するガイドライン

2021 WHO Air Quality Guideline (添付資料⑨)

大気汚染と健康は世界的課題として、2015年5月、第68回世界保健総会は、決議 WHA68.8「健康と環境：大気汚染の健康への影響への対処」を採択し、194のWHO加盟国によって承認された(WHO、2015年)。

WHOは、人間の健康を守るクリーンな大気に関するガイダンスと勧告を提供するため、大気質と屋内大気質の両方に関するWHOの大気質ガイドライン(WHO global air quality guidelines : AQG)を作成した、以下の健康影響の優先順位付けのフレームワークに従い、AQGレベルを策定した。

健康影響の優先順位付けフレームワーク：

健康への影響に関する因果関係は、カナダ保健省、国際がん研究機関、米国環境保護庁、またはその他の利用可能な総合科学評価による最新の判定(因果関係または因果関係の可能性)に従って、最初に検討される。

因果関係が証明されていない、または可能性が高いと判断されない場合(例：因果関係が示唆されている場合)は予防原則が適用される。

因果関係の判定は健康アウトカムの重篤度よりも優先される。疾患の重篤度は、大気汚染による健康影響(死亡率、影響の持続、感受性グループ、および自律性の喪失や生活の質の低下を含む医学的/機能的的重要性)に関する欧州呼吸器学会と米国胸部学会の合同政策声明に基づく。

【長期曝露 AQG レベルの算出ステップ】

Step1：健康アウトカム(全死亡・呼吸器系死亡・心血管系死亡)のリスク比/用量反応曲線(CRF)を明らかにする

Step2：曝露レベルの最低濃度(曝露分布の5%タイル)を決定

Step3：健康影響が見られる最も低い濃度を決定

Step4：長期曝露影響のスターティング濃度を決定

Step5：複数の健康アウトカムの最低濃度を比較して、最も低いAQGレベルを決定

Step6:低濃度曝露時の健康影響の不確実性を評価 (GRADE アプローチ)

Step7:系統的レビュー実施後に出た疫学知見も評価

Step8:因果関係の再考察

【短期曝露 AQG レベル】

大気汚染物質の濃度分布における年平均値と日平均濃度の 99 パーセント
タイル値の比を長期曝露 AQG 値に乗じた値とする。(オゾン は 2.05 倍)

【オゾン基準】

米国環境保護庁は、2020 年にオゾンに関する最新の ISA を公開した。
呼吸器疾患罹患率に対するオゾンの影響に関する因果関係の判定は、以
前の ISA のものと同じであった。短期死亡率と心血管疾患罹患率につい
ては、証拠は因果関係の可能性が高いものから因果関係を示唆するもの
に変更された。これは、高齢者を対象とした MOSES 研究などの新しいヒ
ト曝露研究が、オゾンの心血管への影響を明確にしなかったためである
(Frampton et al., 2017; Rich et al., 2020)。また、疫学研究におけ
る共汚染物質をコントロールできていないこと、オゾンの心血管緊急治
療室および入院に対する短期的な影響に関する不確実性なども指摘。

オゾンと光化学オキシダントは 1 次発生源から直接排出される汚染物質
ではなく、太陽からの光を吸収する際に二酸化窒素 (NO_2) 分子に伝達さ
れるエネルギーによって大気中の複雑な反応を通じて形成される化学種
のグループである。大気中のオキシダント種の形成に最も寄与する前駆
物質は、二酸化窒素と非メタン揮発性有機化合物 (VOC)、特に不飽和 VOC
である。メタンは他の VOC よりも反応性が低い、はるかに高い濃度で
存在する。メタンが関与する光化学反応は、海洋上および遠隔地の陸地
におけるオゾン濃度の上昇の大部分を占め、約 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から約 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
(WHO 欧州地域事務局、2006)である。(オゾン変換係数: 20 ° C、1013 hPa
時、1 ppm =1.9957 mg/m³)

【長期曝露 AQG】

AQG レベル開発のプロトコルで概説されている 8 つのステップによる。

Step 1. RR 推定値の評価 (CRFs があれば評価)

オゾンとすべての非偶発的死亡率に関する Huangfu & Atkinson (2020)

による系統的レビューでは、線形関係を仮定して、ピークシーズンの 1 日最大 8 時間平均オゾン濃度の平均値の $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加につき RR 1.01 (95% CI) 1.00–1.02 と報告。オゾンについては、オゾン濃度の日内変動が大きいと、8 時間平均濃度の 1 日最大を計算するのが通例です。1 つの研究 (Di et al., 2017a) で CRF が提供され、約 $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の観測された温暖期の濃度の 5 パーセンタイルから始まる線形関数が報告された。カナダ国勢調査健康環境コホート (CanCHEC) 研究からは、単調な用量反応関係が報告された。

Table 3.11. Studies on peak-season, long-term ozone exposure and all non-accidental mortality included in the systematic review by Huangfu & Atkinson (2020), ordered by me(di)an concentration

Study	Me(di)an ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	SD	P5	P25	HR (95% CI) ^a
Weichenthal, Pinault & Burnett (2017) ^b	76.6	–	55.2 ^c	67.3	1.0290 (1.024–1.033)
Cakmak et al. (2018)	78.4	13.4	56.4 ^d	–	1.0400 (1.010–1.070)
Di et al. (2017a)	90.0	14.0	68.0 ^c	–	1.0115 (1.011–1.012)
Turner et al. (2016)	94.2	11.8	71.4 ^c	88.4	1.0100 (1.010–1.015)
Lipsett et al. (2011)	96.2	17.4	67.6 ^d	–	0.9900 (0.990–1.000)
Bentayeb et al. (2015)	101.0	8.5	87.0 ^d	–	0.9800 (0.900–1.060)
Lipfert et al. (2006)	173.4	18.6	142.8 ^d	–	1.0000 (0.990–1.020)

–, data unavailable; P5: 5th percentile (of the distribution of concentrations assigned to study participants);

P25: 25th percentile; SD: standard deviation.

^a Per $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

^b Considered to be at high RoB.

^c Reported in paper or by authors on request.

^d Calculated from mean and standard deviation using the following formula: Me(di)an – $1.645 \times \text{SD}$.

Step 2. 疫学研究で影響が観察された濃度分布の 5% 値の評価

曝露分布の 5 % タイル値か、報告された平均値と標準偏差から計算した 5% タイル値で評価、低い濃度は $55 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Weichenthal et al., 2018)、 $56 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Cakmak et al., 2018)、および $68 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Di et al., 2017a、Lipsett et al., 2011) で、3 研究の平均は $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ または $64 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

Step 3. 健康影響の最小値の決定

オゾンへの長期曝露に関連する健康被害のリスク増加に関連性があると認定。

Step 4. 健康への影響の最小値を生じる汚染物質の長期濃度として AQG レベル決定

Step2 より AQG レベルの出発点は $60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。

Step 5. 重要な健康アウトカム（呼吸器系死亡率）における AQG レベルを

比較

呼吸器系疾患での死亡率と比較したが、特に AQG レベルに影響はなかった

Step6. 研究結果の不確実性評価

GRADE アプローチにより非事故死亡率については中程度、呼吸器系死亡率については低いと評価された。すべての非事故死亡率研究で測定された最低レベルの研究の 1 つ (Weichenthal, Pinault & Burnett, 2017) はバイアスが高いとみなした。

Step7. 新しい研究の評価

2018 年秋から 2020 年夏にかけて、いくつかの新しい研究が発表された。カナダ 2 件 (Brauer et al., 2019, Pappin et al., 2019)、米国 3 件 (Lefler et al., 2019, Lim et al., 2019, Kazemiparkouhi et al., 2020)。これらの研究をメタ分析に追加すると、非事故死亡率の HR は 1.013 (95% CI 1.002-1.023) となり、系統的レビュー結果と同等であった。他の検討も大きな差はなく、新しい知見に基づいて、提案された長期 AQG レベルを変更する必要はないとの判断。

Step8. 因果関係の再考察

長期的なオゾンアウトカムとの関連性は、「おそらく因果関係にある（呼吸器系への影響）」か、「因果関係を示唆する（総死亡率）」とみなされた 2013 年の USEPA や Health Canada の検討結果から変更の必要なしと判断。

【暫定目標値】

暫定目標は、大気汚染の漸進的削減におけるステップとして提案され、汚染が深刻な地域での目標値を意図している。

暫定目標 1 として、ピークシーズン（日最高 8 時間値の 6 ヶ月移動平均値が最も高い 6 ヶ月間）の平均オゾン濃度 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ が提案されている。これは、すでに世界の多くの地域で達成可能であることが示されているレベル。

暫定目標 2 として、 $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の濃度が提案されている。これは広く使用されている SOM035 の閾値である。SOM035 は、累積オゾン濃度（1 日の最大値、8 時間平均）が 35 ppb ($70 \mu\text{g}/\mu\text{g}/\text{m}^3$ に相当) を超える値。

Table 3.10. Recommended peak season^a AQG level and interim targets for ozone

Recommendation	O ₃ (µg/m ³)
Interim target 1	100
Interim target 2	70
AQG level	60

^a Average of daily maximum 8-hour mean O₃ concentration in the six consecutive months with the highest six-month running-average O₃ concentration.

【短期曝露 AQG】

ピークシーズンの 長期 AQG レベル 60 µg/m³ は、年間平均 48.7 µg/m³ に相当する。99 パーセンタイルと年間平均の比率 2 を使用して短期 AQG レベルを計算すると、120 µg/m³ という値が得られ、その数値をピーク（温暖）シーズンと年間平均濃度の比率 1.24 で割ると、97 µg/m³ という値が得られ、これが切り上げられて、提案された短期 AQG レベル 100 µg/m³ となる。

長期的なピークシーズンでの AQG レベルの場合、濃度が 100 µg/m³ に近い日は、毎日の曝露分布のかなり上端に相当する。ほとんどの日は低い値になり、ほぼ半数の日はピークシーズンの AQG レベルを下回る濃度になる。

オゾンと喘息による病院および救急外来へ受診との関連性に関する研究（Zheng et al., 2021）では、短期 AQG レベルが 100 µg/m³ の 1 日と提案された長期 AQG レベル 60 µg/m³ の 1 日を比較した場合の過剰罹患率は 4.8%になる。ピークシーズンの長期 AQG レベルの場合、そのような日はまれなイベントであり、短期的な負担は比較的小さいと判断した。

【暫定目標値】

暫定目標 1 は 160 µg/m³、暫定目標 2 は 120 µg/m³ と提案した。
この場合のリスクはそれぞれ 3%、1%の上昇となる。

今回の AQG では、オゾンが総死亡率と呼吸器系死亡率に及ぼす長期的影響に関する新しい証拠に基づいて提案されているが、短期 AQG レベル 100 µg/m³ は罹患率と肺機能への影響に基づいた 2005 年の短期大気質ガイドラインと同じである。

參考資料編

- 參考資料① Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants, April, 2020
URL: <https://assessments.epa.gov/isa/document/&deid=348522>
- 參考資料② Policy Assessment for the Reconsideration of the Ozone National Ambient Air Quality Standards, April, 2022
URL: https://www.epa.gov/system/files/documents/2022-04/o3_reconsideration_draft_pa-v_final-compressedfinal.pdf
- 參考資料③ The Ozone National Ambient Air Quality Standards Science and Policy Workshop, May, 2024
URL: https://cfpub.epa.gov/si/si_public_record_Report.cfm?dirEntryId=362873&Lab=CPHEA
- 參考資料④ April, 2022 Annual meeting “Health effects of increasing ozone exposure”
URL: <https://www.healtheffects.org/sites/default/files/turner-ac2022.pdf>
- 參考資料⑤ Review Process for the National Ambient Air Quality Standards for Ozone, June, 2022
URL: https://casac.epa.gov/ords/sab/r/sab_apex/casac/ar?session=6470740018769
- 參考資料⑥ Review of the EPA’ s Integrated Science Assessment (ISA) for Ozone and Related Photochemical Oxidants, Nov., 2022
URL: https://casac.epa.gov/ords/sab/r/sab_apex/casac/ar?session=6470740018769
- 參考資料⑦ Review of the EPA’ s Policy Assessment for the Reconsideration of the Ozone National Ambient Air Quality Standards (External Review Draft Version 2), June, 2023
URL: https://casac.epa.gov/ords/sab/r/sab_apex/casac/ar?session=6470740018769
- 參考資料⑧ Advice on the National Ambient Air Quality Standards (NAAQS)

Review 14 Process, March, 2024

URL:https://casac.epa.gov/ords/sab/r/sab_apex/casac/ar?session=6470740018769

参考資料⑨ 2021 WHO Air Quality Guideline

URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228>