

第3 短期影響に関する疫学的知見

はじめに

近年欧州を中心に一般環境におけるNO₂濃度，PM（PM₁₀・BS）濃度と喘息による入院，救急治療室利用，気管支拡張剤使用，往診さらには，慢性閉塞性肺疾患・喘息患者の死亡との間に有意な関連を見出した研究が多数蓄積されており，自動車排ガスによる大気汚染と喘息発作の誘発，さらには慢性閉塞性肺疾患・喘息による死亡との短期影響が明らかにされている。

そしてこれに加えて，これら大気汚染の喘息発作誘発が，喘息症状の長期的悪化をもたらすこと，すなわち喘息増悪の長期的影響も肯定されるところとなっていること以下にみるとおりである。

1 NO₂濃度を指標とする自動車排ガスによる大気汚染の健康影響

米国EPAのNO₂スタッフペーパー（1995年）によれば，近時の欧州の調査では，一般環境におけるNO₂濃度と呼吸器疾患との関連性が示されており，このことは被告ら申請のテガー証人も認めるとおりである（丁C4 P18 4行目）。

一方，同スタッフペーパー発表後においても，一般環境におけるNO₂濃度と呼吸器疾患の関連性を示す研究が欧州各地で新たに発表されており，この点は，被告ら申請のテガー証人も認めているとおりである（甲C278ノ2テガー証言調書 P73）。

これらの研究では，一般環境におけるNO₂濃度と喘息入院・救急治療室利用との間で有意な関連が見出されており（短期影響），その際，NO₂濃度は，自動車排ガスによる大気汚染の指標として注目されていることが，とりわけ重要である。

(1) 「短期的に大気汚染物質が健康に与える影響 パリでのAPHPEプロジェクトの結果」（1996年，甲C63）

この研究の目的はパリ地区での短期的な大気汚染物質の健康への影響の程度を確かめることである。

論文は「NO₂の24時間レベルと喘息による入院数との関係は，この研究で

観察された関連の中で最も強いものだった。その濃度が規準値よりも $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ 高くなった時の相対リスクは、1.175であった」（P545 左側第4段落冒頭5行目以下、訳文 P22 下から5行目以下）としている。すなわち、 NO_2 の24時間レベルと喘息による入院数との関連は統計的に有意である。

また、論文は「パリ地区の大気汚染は、大気汚染レベルが低い地域の特徴として、弱いが一貫した相対リスクが示すように、確かに短期の呼吸器系症状に悪い影響を与えていた。曝露した人の人数や喘息持ちなどのように特に影響を受けやすい集団の存在が、これらの結果により大きな注意を向けるべきだとしている。」としたうえ「一般母集団で見出されたリスクは弱いものだが、感受性の高い集団においてはもっとリスクが高くなると推測される。我々の喘息についての研究結果はこの仮説を裏付けてくれるものだ」（P545 右側第5段落、訳文 P4 18行目以下）としている。すなわち「感受性の高い集団」である喘息患者はリスクが高くなると推測されているのである。

ところで本研究の対象となったパリ地区の大気汚染濃度は甲C63のTable 1のとおりであるが、もっとも関連が強かったとされている NO_2 についてみると1987年から1992年の全体の平均値(Mean)が $45.0\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、(日平均値の)99パーセント値(99th centile)が $108.3\mu\text{g}/\text{m}^3$ となっている。ここで $0.01\text{ppm} = 18.8\mu\text{g}/\text{m}^3$ であるので、これを換算すると平均値は 0.024ppm 、日平均値99パーセント値は 0.058ppm となる。

そこでこれを本件地域の一般環境 NO_2 濃度と対比すると別表、のとおりであり(我が国では99パーセント値のデータは公表されていないので98パーセント値で代用した。99パーセント値同士で比較すればパリ地区を上回る超過値はより多くなる)、年平均値ではほとんど全てが、また99パーセント値でも大半の年度、測定局でパリ地区の値を上回っていることがわかる。

したがって本研究の結果は、本件地域一般環境の NO_2 濃度(24時間値)を指標とする自動車排ガスによる大気汚染と喘息による入院数増加の関連を裏づ

けるところとなっているのである。

(2) 「欧州四都市における都市部の大気汚染物と喘息による緊急入院 A P H P E プロジェクトの結果」(1997年, 甲C64)

この研究は, 1986年から1992年の期間のバルセロナ, ヘルシンキ, パリ, ロンドンにおける都市部(一般環境)の大気汚染と喘息による緊急入院の関連を評価するものである。

論文は, NO_2 と喘息による緊急入院との関連について「 NO_2 と SO_2 とについて観察された関連は, 偶然によるものではないであろう。なぜなら, NO_2 ではヘルシンキを除いた全ての国の全年齢層で, 曝露の時間数に応じて一定の傾きが統計的に有意にリスクが増加し」としている(P764 左側下から23行目以下, 訳文P6 7行目以下)。

また, 論文は, 「欧州の都市では喘息による入院に粒子や NO_2 のレベルが一貫して影響を与えていること(略)を示唆しているということが言える。」とした上, 「観察された関連は弱いものだが(NO_2 $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増分につき入院数が3%増加), その影響は重大である。例えばバルセロナやロンドンでは50%以上の日で NO_2 の濃度が $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えていた。」としている(P764 右側下から18行目以下, 訳文P7 4行目以下)。

そして, 論文は「成人の1日当たりの喘息による入院数は, NO_2 の大気中レベル上昇に伴って有意に増加した($50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増分に対する相対リスクは1.029), 95%信頼区間 = 1.003 - 1.005」(P760 左側上から21行目以下, 訳文P1 9行目以下)としたうえで, 「 NO_2 はそれ自体で, あるいは交通排気ガスの構成要素として喘息の悪化の大きな要因となっている」(P764 右側下から6行目, 訳文P7 下から3行目以下)と結論付けているのが注目される。

ところで本研究の対象地域の大气汚染濃度は甲C63のTable1のとおりであるが, 調査期間(1986年~1992年)中の NO_2 24時間平均値の中央値(Median)でみると, リスクの有意な増加が認められたバルセロナ $53\mu\text{g}/\text{m}^3$ (=0.028ppm),

ロンドン $69\mu\text{g}/\text{m}^3$ (=0.037ppm) , パリ $42\mu\text{g}/\text{m}^3$ (=0.022ppm) となっている。

そこでこれを本件地域の一般環境濃度と対比する。我が国では中央値のデータは公表されていないので便宜年平均値と対比すれば別表 のとおりであり、大半の測定年・測定局でパリはもちろんバルセロナのレベルを上回っており、もっとも高いロンドンのレベル以上の測定年、測定局も少なくないことがわかる。

したがって本研究の結果は、本件地域一般環境の NO_2 濃度(24時間値)を指標とする自動車排ガスによる大気汚染と喘息による緊急入院増加の関連を裏づけるところとなっているのである。

(3) 「バルセロナにおける大気汚染と喘息による救急治療室利用数との短期の関連」(1995年, 甲C71)

この研究の目的は1985年~89年期のスペインのバルセロナにおける黒煙, 二酸化硫黄, 二酸化窒素, オゾンのレベルと喘息での成人の救急治療室利用数との関連を調べることである。

この研究は、夏期と冬期で調査しているが、論文は、「二酸化窒素については、夏期、冬期ともに正で有意の関連が見出された(表3)。利用当日の二酸化窒素のレベルが $25\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇すると、喘息による救急治療室利用数が夏期で4.5%、冬期で5.6%増加した。利用数日前の濃度レベルを累積すると、わずかだがその関連は強くなった。夏期には利用当日及びその前5日間の濃度レベル平均値について相対リスクは1.071であった(95%CI, 1.010 - 1.130)。冬期での利用当日及びその前2日間のレベル平均について相対リスクは1.072(95%CI, 1.010 - 1.137)である。」としている(P1054左下から11行目以下, 訳文P2下から9行目以下)。

また、論文は「バルセロナは大気汚染の主要源が自動車の通行と関係している」(P1051右側下から17行目以下, 訳文P22行目以下)として、「この研究はバルセロナにおける粒子及び二酸化窒素と喘息による救急治療室利用数と

の間の小さいが有意な関連を提示している。これらの関連は気温、湿度、タイムトレンドの効果から独立である」(P1054 右側下から 27 行目以下、訳文 P38 行目以下)と結論付けている。

(4) NO₂濃度は自動車排ガス汚染の指標

以上のとおり、近年欧州では、一般環境におけるNO₂濃度と喘息による入院・救急治療室利用との間に有意な関連を見出した研究が多数蓄積されているが、研究対象となった欧州各国では、NO₂濃度は自動車排ガスによる大気汚染の指標として注目されており、したがってこれらの研究は、一般環境における自動車排ガスによる大気汚染と喘息入院・救急治療室利用の関連を明らかにしたものとみることができる。

この点、テガー証人も前記(1)ないし(3)の研究をふまえて、次の通り全面的に認めている。

最後の甲C第72号証のヘルシンキの研究は除きます。それ以外に関して参照していただいた欧州の調査では、大気中のNO₂濃度と喘息による入院数の間に有意な関連を見出した研究が、相当たくさん蓄積されているということは間違いありませんね。

その研究を検討した論文が存在しているということは、事実であります。しかしそこに出てくるNO₂の値というものが、NO₂そのものの影響を論じてもいいのか、それとも大気汚染全体のレベルを反映している指標としてのみ論じるべきものなのか、そこは疑問です。

私たちもその点では大変関心あるわけですが、NO₂というのはこれまでの論文でも見ていたとおり、自動車排ガスの指標として注目されているということが言えますね。

それは場所によります。それがほかにNO₂の排出源のないところであれば、そういうこともあり得るでしょう。しかし例えば産業排

出源とか電力発電所からの排出とか，そういうものが否定できないところではあり得るでしょうけれども，発電所からの排出のほうが実際に大きかったということを示しているデータもありますので，それがどういう状況において認められたNO₂なのかということによって，違ってまいります。

したがって具体的なそれぞれの調査の中で参照していただいたわけですが，今見ていただいた，パリあるいはバルセロナ，ヘルシンキ，ロンドンの調査，いずれも発生源については自動車が主要な発生源であると，こういう記載がされておりましたので，そういった研究を総括した意味で，お尋ねしてるんですが。

おっしゃるとおりです。

(甲C278ノ2 テーガー証言調書 P80 以下)

2 大気中PM(PM₁₀・BS)濃度を指標とする自動車排ガスによる大気汚染の健康影響

一方，欧州をはじめとした海外では，一般環境におけるPM(PM₁₀・BS)濃度と呼吸器疾患の関連性を示す研究が発表されており，これらの研究では，一般環境におけるPM(PM₁₀・BS)濃度と慢性閉塞性肺疾患(本件疾病)患者の死亡，喘息時の気管支拡張剤使用，喘息による一般医の往診等との間で有意な関連が見出されており(短期影響)，その際，PM(PM₁₀・BS)濃度は，自動車排ガスとりわけディーゼル超微粒子による大気汚染の指標として注目されている。

注 BS濃度

英国式浮遊粉じん濃度測定法(British Smoke Shade 法，BS法)で測定された浮遊粉じん濃度。濾紙上に捕集した浮遊粉じんの黒化度を反射光を用いて測定する方法で，PM測定法の一つ。

(1) 「大気汚染と死亡：チリ，サンチアゴでの研究結果」(1996年，甲C60)

この研究は，1989年から1991年のチリ・サンチアゴにおけるPM₁₀と毎日の

死亡者数との関係について調査したものである。

サンチアゴは、 PM_{10} の供給源の約74%がディーゼルで、6%がガソリンを燃料とする自動車である（甲C60 P99 上から3行目，訳文P2 下から4行目）。

そのサンチアゴにおいて，表5（同号証P107）によれば，呼吸器疾患死亡は，全死亡及び心血管疾患死亡と共に， PM_{10} と有意な関連を示し，相対リスクが最も高かったのは呼吸器疾患死亡であった（同号証P107 上から3行目，訳文P4 下から4行目，同号証のP111 下から7行目，訳文P5 下から3行目）。

(2) 「慢性閉塞性肺疾患患者における都市の粒子大気汚染との関連における死亡リスクの増加：ケースクロスオーバー分析」（2000年，甲C62）

この研究は，2000年1月のアメリカン・ジャーナル・オブ・エピデミオロジーに掲載された最新の論文である。スペイン・バルセロナのCOPD（慢性閉塞性肺疾患）患者を追跡して，ケースクロスオーバー分析により，粒子大気汚染と死亡率との関連をみた注目すべき研究である。対象となったCOPD患者は，1985年から89年までにCOPDの悪化で救急治療室を訪れた35歳以上のバルセロナ住民で，その患者たちの1990年から95年間の毎日の死亡と，黒煙（BS）を指標とした粒子大気汚染との関連をみたものである。

なお，黒煙は，ディーゼルの排ガスのすぐれた指標であり，超微細粒子の重要な供給源である（甲C62 P55 左側下から18行目，訳文P7 上から9行目）とされているのが注目される。

表3（同号証P54）によれば，気候，湿気，インフルエンザについて調整した黒煙の粒子レベルの $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対するオッズ比は，全死因で1.11と有意であった。また，呼吸器疾患死亡ではオッズ比は1.18であり，関連性はより強かった。これに対し，心疾患死亡では関連性は有意ではなかった（同号証P50 上から6行目，訳文P1 下から9行目）。

このことから，COPD患者は都市の粒子の影響を受けやすい集団であることが明らかとなった。全死亡，呼吸器疾患死亡のそれぞれについて，全患者に

比べて大気汚染との関連が約10倍強かった（同号証 P53 右側下から9行目，訳文 P6 上から7行目）。

テーパー証人も，「COPDの患者さんを平均として集団で見た場合には，都市粒子に対して，影響をより受けやすいかもしれないと示唆する科学的データがある」と，このことを認めている（甲C278ノ2 テーパー証言調書 P41 末から3行目）。

(3) 「夏期の大気汚染が喘息を抱える子供の呼吸器系に与える急性効果」（1997年，甲C73）

この研究は，1995年の晩春から初夏にかけて，オランダ・アムステルダムにおける大気汚染（オゾン，PM₁₀，黒煙）と，喘息を抱える子ども（7歳から13歳までの61人）の呼吸器症状の発症及び薬物治療との関連を見たものである。

表4（甲C73 P2108）によれば，黒煙（BS）の5日前までの平均値は，気管支拡張薬の使用と強く関係し（同号証 P2106 右側下から19行目，訳文 P3 下から10行目），相対危険は2.57であった。

この研究は，呼吸器症状をもつ子どもたちに対する粒子状物質の効果を調査する他の研究とくらべて，薬物治療を行っている子どもの割合が高く，より深刻な喘息を持つ子どもを対象にしている。そして，より深刻な喘息を抱える子どもは，粒子状大気汚染物質にさらに敏感であるだろうということを示している（同号証 P2107 右側10行目，訳文 P4 下から11行目）。

この研究では，夏期の都会の環境では，黒煙（BS）が，喘息をかかえる子どもの急性的肺機能の変化や，呼吸器症状，薬物治療と関連する最も重要な大気汚染指標であることが示された（同号証 P2107 右側下から11行目，訳文 P4 下から3行目）。

アムステルダムでの大気汚染の主要な発生源は長距離輸送であり，地方の大気汚染の原因は主に交通排気であり，産業排気の影響はごくわずかである（同

号証 P2105 左側上から 6 行目，訳文 P1 下から 8 行目）。

石炭の燃焼がほとんどないという現在のオランダの状況下では，黒煙（BS）はディーゼルエンジンから放出された黒色微粒子の指標となりえる（同号証 P2107 右側下から 5 行目）とされているのが注目される。したがって，本研究は，ディーゼル粒子と喘息児の気管支拡張剤使用の関連を示す研究とってよい。

以上のことは，テーカー証人も認めている（甲 C 278 / 2 テーカー証言調書 P55 ~ 58）。

- (4) 「大気汚染と一般医の往診件数 1991 年～1995 年にフランスのパリ市において，大気汚染が公衆衛生に与える効果をモニターした E R P U R S システムの効果」（1997 年，甲 C 75）

この研究は，1991 年～95 年にかけて，フランスのパリ市における大気汚染（BS，PM₁₃，SO₂，NO₂，オゾン）と一般医の往診件数との関連を見たものである。

結果は，0～14 歳の子ども喘息による往診が大気汚染と最も強く関連していた。表 7（甲 C 75 P79）によれば，黒煙（BS，当日から 3 日前までの 1 日当たりの平均レベル）が，5 パーセントタイル（7 μg/m³）から 95 パーセントタイル（50 μg/m³）まで上昇した場合の相対リスクは 1.32 であった。同じく PM₁₃ 及び NO₂ の相対リスクも，それぞれ 1.32，1.29 であった（同号証 P77 右側 4 行目，訳文 P3 上から 7 行目）。

ここで，「救急治療室利用や自己申告，一般医の診療は入院数よりも症状の軽い疾病の発生を表しているかもしれないし，より大気汚染の効果に対して敏感かもしれない」（同号証 P81 右側下から 7 行目，訳文 P5 下から 19 行目）としているのが注目される。

なお，最近のパリの大気汚染について，「ここ 30 年以上パリでは，暖房あるいは工場を含む固定燃焼源からの硫黄や粒子の排出は減少しているが，自動

車からの窒素酸化物や粒子状物質等の増加によって相殺された。これらの増加の原因は、全般的な交通量やディーゼル車の割合が増加していることにある」と述べられている（同号証 P78 右側下から 13 行目，訳文 P3 下から 15 行目）ことが重要である。

(5) PM (PM₁₀・BS) 濃度は自動車排ガス汚染の指標

以上のとおり，欧州をはじめとした海外では，一般環境における PM (PM₁₀・BS) 濃度と慢性閉塞性肺疾患・喘息患者に対する死亡・気管支拡張剤使用・往診等との間に有意な関連を見出した研究が多数蓄積されているが，これら研究では PM (PM₁₀・BS) 濃度は，自動車排ガス，とりわけディーゼル微粒子による大気汚染の指標として注目されており，これらの研究は一般環境における自動車排ガスによる大気汚染と本件疾病の増悪との関連を明らかにしたものとみることができる。

(6) PM 短期影響についてのテガー証人の自認

(ア) PM と，COPD による入院，又はぜん息による入院やぜん息症状の増悪との関連の自認

以上みてきた PM₁₀，黒煙等と，毎日の死亡者数，特に呼吸器疾患死亡との関連，さらに，COPD による入院，又はぜん息による入院やぜん息症状の増悪との関連が認められている多数の研究は，いずれも幹線道路沿道ではなく，一般環境の大気汚染の影響をみている点に注目すべきである。

被告ら申請のテガー証人も意見書（丁 C4 P4 112 行から 113 行，訳文 P3）において，「疫学データは，ぜん息症状の急性かつ間欠的増悪及び罹患率における大気汚染の役割を強く支持するものとなっている」と述べている（ここで被告らは「intermittent worsening」を「一時的増悪」と訳しているが「間欠的増悪」の誤訳である）。

さらにテガー証人は，意見書において，「SPM の健康影響の一般疫学」として，「SPM 濃度の日変化と日別死亡率との間に相関がある」ことを示

す調査が多数あり，また，「心肺疾患による入院とS P M濃度の日変化との間に相関があることが観察された」と述べている（丁 C 4 P24 841 行から 844 行，訳文 P22 上から 15 行目）。

この「心肺疾患」という記載について，テーパー証人は，反対尋問で，「ここでは心肺疾患という記載があるが，C O P Dの入院，あるいはぜん息の入院，または薬物治療などとS P Mの関連について，たくさんの知見があることは知らなかったのか」と問われ，「それらの知見についてはもちろん知っている。ここで心肺疾患と書いているのは，2つの疾病（C O P Dとぜん息）も含まれている」と弁解した（甲 C 278 / 2 テーパー証言調書 P59～60）。

そして，テーパー証人も，S P MとC O P D又はぜん息による入院や薬物治療との関連が認められている研究が多数あるということをも認めたのである（同 P60）。

(イ) 英国保健省の「非生物的粒子の影響」（1995年）の記述の自認

テーパー証人は意見書で，英国保健省の「非生物的粒子の影響」（1995年）の長期影響（第9章）に関する部分を引用している（丁 C 4 P27 942 行，訳文 P25 上から 2 行目）。

ところで，右英国保健省の報告は，短期影響（急性影響）については，「関連は因果的か」という表題で次のように述べており，因果関係を明確に認めている。

「急速に増加しつつあるS P M関連の文献をレビューする際の原則的な問題は，統計的に証明された関連性が因果的な役割を示しているかどうかということである。確かにU Sやその他の地域で行われた研究の多様性，異なる健康指標や様々な汚染源について，その方向ならびに大きさの一貫性および整合性については注目に値する。委員会は粒子状物質と健康影響について報告された関連が本質的に真の関連を反映するもので，技術的な人工物でもなければ，ある種の交絡因子によるものでもないと考える。関連が因果的ら

しい兆候は確かに強いのである。」(甲 C 79 P128 の 10.21 ,訳文 P2 の 10.21)。

「極小微小粒子は、最近の動物実験により肺に炎症反応を起こすことが示されている。」(同号証 P128 下から 3 行目, 訳文 P2 下から 7 行目)。

さらに「結論」において同報告は、「委員会は粒子状物質と健康影響について報告された関連が本質的に真の関連性を反映するもので、技術的な人工物でもなければ、ある種の交絡因子によるものでもないと考える」(同号証 P130 10.30, 訳文 P4 10.30), 「公衆衛生の立場からは、日々の粒子状物質濃度と急性の健康影響の関連性を非因果的とみなすのは軽率であろう」(同号証 P130 10.31, 訳文 P4 10.31)としている。

以上の記載について、テガー証人は、「動物における機序につきましては、明確には同意するとは申し上げられませんが、その他は、すべて引用された部分については、同意します」と答えて、PMの短期影響についての因果関係を認める証言を行っているのである(甲 C 278 / 2 テガー証言調書 P62)。

3 短期影響と長期影響の関係

はじめに

ぜん息の病理からすれば、大気汚染によって発作の誘発をくり返すこと、すなわち短期影響が肯定されるならば、これによってぜん息症状が長期的に悪化すること、すなわちぜん息の増悪への長期影響も肯定されることとなる。以下、ぜん息についての臨床関係の最新論文である「成人におけるぜん息の自然経過：非可逆性の問題」(1999年, 甲 C 80)を中心に参照しながら、この点につき詳論する。

(1) ぜん息による呼吸機能低下

成人ぜん息患者では寛解するよりも年とともに呼吸機能が悪化していく(甲 C 80 P541 左側 下から 24 行目, 訳文 P2 上から 9 行目)。

この根拠論文としてあげられているのが以下の2つの研究(甲 C 80 の参照文献 30 および 55)である。

参照文献 30「気管支喘息に罹患する成人 343 人の 7 年間追跡研究」(甲 C 269)

外来気管支喘息患者 343 人を対象に 1981 年に調査を実施し,さらに 7 年後の 1988 年に追跡調査を実施して,追跡調査 7 年間の肺機能等を用いて成人における気管支喘息の予後について検討した。

343 人の対象者中,21 人の移住,54 人の死亡を除く残り 268 人のうち再調査に応じた 214 人について肺機能を調べたところ,1981 年と 1988 年の F E V₁ (1 秒率:呼吸機能の 1 つの指標で,その低下は閉塞性障害を示す)を対比すると,アレルギー集団で 1 年当たり 0.095 (=95%),非アレルギー集団で同じく 0.090 (=90%)の低下が認められ,これはいずれも有意な低下であった(同 P562 Table3,訳文 P5)。

さらにこの肺機能低下が,喫煙や加齢によるものかどうかを調べたところ,喫煙・加齢を差し引いた喘息に起因する肺機能(F E V₁)の年間喪失量はアレルギー集団で 57 /年,非アレルギー集団で 51 /年と評価された(同 P562 Table4,訳文 P6)。

なお本調査対象者の 1981 年時点での平均年齢はアレルギー集団が 36 歳,非アレルギー集団が 52 歳,喘息発症平均年齢は,アレルギー集団が 22 歳,非アレルギー集団が 39 歳となっており(同 P562 Table2,訳文 P4),高齢患者ないし高齢発症者に限られていない点が注目される。

参照文献 55「喘息患者における肺機能低下率」(甲 C 270)

喘息患者 92 人と健常者 186 人について 18 年間にわたり追跡して,肺機能の変化を調査した。

喘息患者の内の喘息非喫煙者と喘息喫煙者の F E V₁ (1 秒率)低下率は,両方とも健常者集団のそれより大きかった(同 P174 Figure1,訳文 P3)。身長 1.7m の男性において(身長 1.7m に補正計算),F E V₁ の平均喪失率は,健常者集団において 35 /年,喘息非喫煙者集団においては 50 /年であった

(訳文 P6)。

さらに集団間で F E V₁ 低下率の違いを比較するために、年齢を変数にして、身長について標準化した F E V₁/HT³ on age でみると各集団の平均低下率 (F E V₁ 勾配) は、健常者集団で男が -7.22、女が -6.00、喘息集団で男が -10.28、女が -7.88 で男女いずれも喘息集団の方が有意に低下率が大きであった (同 P175 Table2 , 訳文 P6)。

ここで本調査の対象者の年齢層は最初の研究時点で 22 歳 ~ 69 歳であり (訳文 P1)、ここでも高齢患者ないしは高齢発症者に限られていない。

なお同論文では、「喘息患者において肺機能低下が早まるという事実は、別の 2 つの研究でも示されている。閉塞性肺疾患についての自然史研究では、Fletcher チームが、喘息を抱える 17 人の研究対象者の F E V₁ 低下は、22 / 年 (±7) で、一般人の平均値よりも大きいということを見出している。さらに Schachter チームは、喘息を抱える 73 人を研究対象にした 6 年間にわたる研究で、肺機能喪失はこの研究対象者の方が、その他の成人よりも大きいということを示している。我々の研究は、喘息を抱える研究対象者集団が標準集団よりも、成人の期間中ずっと肺機能低下率が大きいということを明確に示している」 (同 訳文 P8) としている点が注目される。

以上からすれば、まさに成人喘息患者においては、年齢を問わず (高齢者に限ることなく) 年とともに呼吸機能が悪化していくことが明らかにされているのである。

そしてこのことは、甲 C 80、あるいは甲 C 269、270 を引くまでもなく、被告メーカー自ら、準備書面 (16)P33 で、「成人喘息患者の中には、肺機能の回復がみられず、長期的にそれが低下してゆく症例がしばしば見られる」のが「当然のこと」と主張しているほどであり、これに加えて、テーガー証人も、「長期的な喘息の悪化に関して、非可逆的な肺機能の低下は、その 1 つの部分をしている」 (甲 C 278 / 2 テーガー証言調書 P65 終わりから 4 行目)、「成人

ぜん息は、例えば 65 歳までに重症の非可逆性の肺機能低下を持つようになる」、あるいは「成人ぜん息患者は年とともに呼吸機能が悪化していく、重症で改善しにくい」という点については認めているのである(同 P70 終わりから 6 行目)。

なおテガー証人の引用したグローバルストラテジー(甲 C 58)においても、「成人ぜん息患者でも永続的気道閉塞が認められるのはまれではない」(同 訳文 P18)として同様の見解が記述されている。

(2) ぜん息患者の呼吸機能低下の原因

成人ぜん息患者における呼吸機能の悪化の原因として、気道の再構築があげられ、これはぜん息の特徴であるリンパ球と好酸球による炎症が原因の 1 つとなっている(甲 C 80 訳文 P1)。

すなわち甲 C 80 の本文中(同 訳文 P5 下から 11 行目以下)で「喘息は特に成人発症の場合しばしばゆっくりと進行し非可逆性の疾患となる。65 歳までにいろいろな病理変化のためほとんどの患者は重症で非可逆性の肺機能低下を持つようになる。これらの変化とは慢性のリンパ球・好酸球性炎症が原因の気道再構築、…である」と明記されている。そして、この「慢性のリンパ球、好酸球性炎症」が、気管支喘息の特徴であり、近年においては、まさにこのリンパ球、好酸球などの炎症細胞による慢性気道炎症として気管支喘息が定義されていること被告メーカーらもくり返し主張しているところである。

また被告国提出の臨床意見書(乙 H3)も「気道のリモデリング」(気道再構築と同様)として、「気道組織構成細胞の変化で、病理学的には気管支基底膜の肥厚として捉えられており、気道閉塞をもたらす原因の一つと考えられている。サイトカイン等の刺激物質を受けると気道上皮細胞などが壊れる。修復が追いつかない状態。」(同 P4 17 行目以下)とし、さらに、気管支喘息の本態である好酸球性炎症によって気道上皮細胞の破壊がおこることにつき、「気管支表面に集積・浸潤してきた活性化された好酸球は、MBP、ECP、EPO などの物質を遊離する(好酸球の脱顆粒)。これらは気道(粘膜)上皮細胞を

損傷し、」（同 P5 下から 1 行目以下）と記載して、喘息発作（好酸球性炎症）によって気道再構築がひきおこされることをはっきりと認めているのである。

さらに甲 C 80 は、「ステロイドは喘息の気道炎症を有効にコントロールし、その吸入剤は F E V 1.0 の減少を遅らせる。」（同訳 P5 1 行目以下）としており、吸入ステロイドの投与により喘息患者の呼吸機能低下が回避できることは、既に多数の臨床経験を通じて臨床医学においても広く支持されているところであり、逆に喘息の好酸球性気道炎症が気道再構築を通じて長期的な肺機能低下をもたらしていることは、通説的見解となっているのである。

(3) テーガー証人も認める発作誘発と長期的悪化の関係

以上の喘息の病理に関し、被告ら申請のテーガー証人も、「長期的な喘息の悪化に関して、非可逆的な肺機能の低下は、その一つの部分をなしている」（甲 C 278 / 2 テーガー証言調書 P65 終わりから 4 行目）、「成人喘息は、例えば 65 歳までに重症の非可逆性の肺機能低下を持つようになる」、あるいは「成人喘息患者は年とともに呼吸機能が悪化している、重症で改善しにくい」という点については認めている（同 P70 終わりから 6 行目）。

そしてさらに、大気汚染による喘息発作誘発と喘息症状の長期的悪化の関係について、次のとおり明快な証言を行っている。

じゃあ、若干角度を変えて質問しますが、大気汚染に感受性の強い喘息患者が、これによって発作の誘発を繰り返すということがあり得るのはよろしいですね。

はい、喘息患者の中には、そのカテゴリーに属する患者がいると思います。

そうした発作の繰り返しによって、非可逆的な肺機能低下が起こって、喘息症状が長期的に悪化すると、こういう可能性は十分に考えられますね。

ええ、そういう可能性は確かに可能性としてはありますが、前にも申し上げましたように、この大気汚染の関与に関しましては、

これからもっと研究が必要でありまして、それは人々も関心のあ
るところで、現在研究がなされております。

(同 P68 2 行目以下)

以上からして、先にみてきた豊富な知見に基づいて大気汚染による喘息発作
の誘発、すなわち短期影響が肯定されるならば、その繰り返しによって、非可
逆的な肺機能低下が起こって、喘息症状が長期的に悪化する、すなわち喘息増
悪の長期影響も肯定されるところとなるのである。