

### (3) CAPs 曝露と生体影響指標の関連性に関する統計解析方法の検討

CAPs 曝露システムを用いた PM<sub>2.5</sub> による呼吸器系及び循環器系への影響に関する調査研究は複数年において複数回実施した。その結果を評価するためには、それぞれの実験回別に CAPs 曝露と生体影響指標との関連性を示すだけでなく、実験回を統合させ解析することが有用であると考えられた。そこで、次の方針により統計解析を実施することとした。すなわち、主たる解析として、CAPs 曝露有無（2 値変数）と各生体影響指標との関連性を検討することを各実験研究共通の解析方針とした。副次的な解析として、CAPs 曝露濃度（及び各成分別濃度）と各生体影響指標との関連性を検討した。

#### (3. 1) 解析に用いるデータ（変数）

##### (3. 1. 1) CAPs 曝露濃度データ

各実験において、CAPs の曝露群及び除粒子対照群を示す変数（2 値変数）並びに以下の CAPs 濃度変数（実験回毎に記録した離散的な連続変数）について検討した。

- ・ CAPs 濃度
  - 1) 質量濃度
  - 2) 成分濃度（炭素成分及びイオン成分等）

##### (3. 1. 2) CAPs 曝露装置運転データ

実験回（カテゴリ変数）  
プール解析時（後述（3. 2）参照）に使用した。

##### (3. 1. 3) 生体影響指標

各実験で得た生体影響指標のうち以下の指標について検討した（いずれも連続変数）。

1. CAPs 曝露がマウスの細菌毒素に関連する肺傷害に与える影響とメカニズム解明に関する研究
  - ・ 気管支肺胞洗浄液（BALF）中指標（総細胞数、マクロファージ数、好中球数、好酸球数、単核細胞数）
  - ・ 肺組織中指標（IL-1 $\beta$ 、MIP-1 $\alpha$ 、MCP-1、KC）
2. CAPs 曝露がキニジン投与モルモットの心電図変化に与える影響に関する研究
  - ・ 心電図変化指標（心拍数、QRS 持続時間、QT 間隔、QTc）
3. CAPs 曝露が老齢ラットの心機能に与える影響に関する研究
  - ・ 心機能関連指標（心拍数、平均血圧、拡張期血圧、収縮期血圧、核心温度）
4. CAPs 曝露が自然発症高血圧ラットの呼吸・循環機能に及ぼす影響に関する研究
  - ・ 心電図変化指標（心拍数）
  - ・ 肺抵抗指標（Penh）
  - ・ 心拍変動スペクトル指標（HF、LF/HF）

#### (3. 2) 解析方法

##### (3. 2. 1) 解析手順

各実験研究共通の方法として、原則、以下①～③の手順で解析を行った。

##### 1. CAPs 曝露有無と各生体影響指標との関連性

- ① CAPs 曝露有無（2 値変数）と各生体影響指標との関連について、生体影響指標別に、(a) 実験回ごとの解析と、(b) 全実験回をプールした解析（プール解析：多変量解析）を行った。このとき、CAPs 曝露群の生体影響指標と除粒子対照群のそれとの間に有意な差があるかを検討した。

- ②プール解析の結果において、CAPs 曝露群の生体影響指標と除粒子対照群のそれとの間に有意な差が認められた場合、以下 2.（必要に応じて 3.）の解析を行った。

## 2. CAPs 曝露濃度と各生体影響指標との関連性

- ①x 軸に CAPs 曝露濃度、y 軸に CAPs 曝露群における生体影響指標と除粒子対照群における生体影響指標の差（CAPs 曝露群－除粒子対照群により示す）として、各実験回の結果をプロットした。  
実験回数の制約からプロット数は CAPs 曝露濃度と生体影響指標を評価するための十分な数が確保されているとはいえないが、これにより、その関連性について検討した。

## 3. CAPs 曝露成分別濃度と各生体影響指標との関連性

- ①x 軸に CAPs 曝露成分濃度、y 軸に CAPs 曝露群における生体影響指標と除粒子対照群における生体影響指標の差（CAPs 曝露群－除粒子対照群により示す）として、各実験回の結果をプロットした。  
②CAPs 曝露成分濃度について定量された成分のうち、いずれの実験でも定量できた主要成分（炭素成分(EC、OC)、イオン成分( $\text{NO}_3^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ ))については原則として相関解析を行う（その他成分(他イオン成分及び金属成分)については、定量状況及び各実験の特性に応じて適宜検討した）。実験回数の制約からプロット数は CAPs 曝露濃度と生体影響指標を評価するための十分な数が確保されているとはいえないが、これらにより、その関連性について検討した。

### (3. 2. 2) 調整因子

上記(3. 2. 1) 1.の多変量解析にあたっては、以下の 1.~3.の調整因子を回帰式に含めた。

なお、下記 2.に関し、調整因子と生体影響指標との関連性が CAPs 曝露と生体影響指標との関連性への影響に関わる解析及び考察については、実験ごとに個別に検討した。

#### 1. 曝露前の生体影響指標

（ただし、(3. 1. 3) 2.の実験については測定していないので含めない）

#### 2. 各実験特有の調整因子

- ・(3. 1. 3) 1.の実験：LPS 投与有／LPS 投与有無
- ・(3. 1. 3) 4.の実験：SHR ラット／WKY ラット別

#### 3. 実験回（プール解析のみ）

### (3. 2. 3) その他（留意事項）

- ①解析において CAPs 曝露を示す変数については閾値を設定せずに、曝露の有無という 2 値変数として扱った。この理由は、第 1 に人を対象とした研究でも曝露の閾値の議論は情報が少なく、閾値の有無は一定の見解が得られていないこと、第 2 に今回の実験では粒子状物質濃度を意図的に濃縮しており、濃縮後の濃度について閾値を検討したとしても、現実的にはあまり意味がないと考えられること（現実ではありえない高濃度が閾値になる）であった。すなわち、濃縮条件下に閾値は考えられないことを前提とした。
- ②原則として、上記(3. 2. 1) 及び(3. 2. 2) に基づき解析を行うが、実験ごとに実験デザインや生体影響指標が異なることから、実験ごとに解析を行うにあたっては、共通の解析方針・方法を維持した上で、実験の特性に応じ適宜解析方法を検討し解析した。
- ③各実験の結果を踏まえ、各実験結果相互の関係・整合性について更に考察検討を加えた。

### (3. 3) 解析に用いる統計ソフトウェア及び有意水準

解析はすべて、SAS9.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を使用した。特に記載のない場合、検定の有意水準については両側 5%とした。