

光化学オキシダントの短期曝露による呼吸器影響に関する
 定量評価に資する信頼できる疫学研究知見のとりまとめ結果（案）詳細版

目次

1.	短期曝露影響に関する知見の整理.....	2
1.1.	呼吸器影響	2
1.1.1.	呼吸機能・呼吸器症状・炎症.....	2
1.1.1.1.	国内研究.....	2
	・ 全年齢及び成人.....	2
	・ 未成年	3
1.1.1.1.	呼吸機能に関する海外研究.....	5
	・ 全年齢及び成人.....	5
	・ 未成年	8
	・ 高齢者	14
	・ 喘息・COPD 患者	15
	・ 喘息患児.....	18
	・ その他の集団.....	22
1.1.1.2.	呼吸器症状に関する海外研究.....	24
1.1.1.3.	炎症・酸化ストレスに関する海外研究.....	24
	・ 全年齢及び成人.....	24
	・ 未成年	27
	・ 高齢者	30
	・ その他の集団.....	30
1.1.2.	呼吸器疾患による受診・入院.....	30
1.1.2.1.	国内研究.....	31
1.1.2.1.	海外研究.....	31
	・ 海外大規模研究（数十都市以上）	32
	・ 国際メタレビュー.....	32
	・ その他の感受性要因.....	34
	・ 海外一都市・数都市研究.....	36

1 オゾン (O₃) と光化学オキシダント (Ox) の区別については、実環境中で O₃あるいは
2 Ox への曝露と健康影響との関連を検討した疫学研究においては、O₃と O₃以外の Ox を区
3 別して検討しているものはほとんどない。歴史的にみても、米国のように初期の環境基準
4 では O₃と O₃以外の Ox を含めていたものをその後に O₃のみの環境基準に変更している。
5 我が国においては Ox としての環境基準が維持されてきたが、平成 8 年 (1996 年) に O₃の
6 みを測定する乾式標準測定法を追加して、現状の常時監視局での測定では主流となってい
7 る。また、従来、Ox の標準測定法とされてきた KI 法においては O₃以外の Ox に対する感
8 度を非常に低いことも指摘されている。したがって、疫学研究が実施された時代、国・地
9 域等によって、Ox という用語の意味するところが異なる可能性があるが、厳密にその意味
10 を示すことが困難な場合がある。以下では、実態として O₃を測定していると想定される研
11 究であっても、論文中で Ox という表記が用いられているものについては、そのまま Ox と
12 いう表記を用いた。

13 年齢による区分については、主に18歳以下を「未成年」、19歳以上64歳以下を「成
14 人」、65歳以上を「高齢者」として分類した。

15 短期影響と長期影響の区分については、1か月よりも長い時間で平均化した汚染物質濃
16 度を用いて解析を行ったものを長期影響、数時間や数日の平均汚染物質濃度を用いて解析
17 を行ったものを短期影響とした。

18

19 1. 短期曝露影響に関する知見の整理

20 1.1. 呼吸器影響

21 1.1.1. 呼吸機能・呼吸器症状・炎症

22 O₃の短期曝露影響については、健常者の集団、未成年者、成人、高齢者、喘息患者など
23 を対象として、世界各国で O₃曝露とピークフロー (PEF)、FEV₁、FVC 等の呼吸機能及び
24 呼吸器症状との関連性に関する疫学研究が行われている。

25

26 1.1.1.1. 国内研究

27 ■ 全年齢及び成人

28 岸川ら(2013)は、2010、2011年の2～5月に福岡県において大学生とその両親合計472人
29 を対象として光化学Ox曝露による症状の評価を行った。花粉症や鼻炎のない大学生におい
30 て1日の積算Ox濃度(ppb/日)上昇日(4月末と5月中旬の1,000～2,000ppb/日程度まで上
31 昇した日)に日記に記入された嘔声スコアが上昇し、Ox上昇の翌日以降に鼻症状と咳スコ
32 アが上昇した。また、花粉症や鼻炎のある中高年でOx上昇日に咽咳、喘鳴症状が上昇し、
33 花粉症や鼻炎のない中高年でOx上昇の翌日以降に鼻・目・咽喉頭・下気道症状スコアが上
34 昇を示した。

35 Yoda *et al.* (2014)は、東京都内の大学に通学する非喫煙の20～23歳の21人の女性(鼻炎、
36 喘息、花粉症を有するものを含む)を対象に2012年7月の2週間に計4回、呼吸機能、炎症

1 指標の測定を行った。呼吸機能検査当日からラグ 5 日までの検査前 24 時間平均 O₃ 濃度と
2 PEF 及び FEV₁ の間に一貫した関連はみられなかった。炎症性指標については当日の検査前
3 24 時間平均 O₃ 濃度の 10 ppb 上昇あたり EBC pH の減少 (-0.02(95%CI: -0.04, -0.00))がみら
4 れ、当日からの 4 日間平均 O₃ 濃度に対して最も減少した(-0.07(95%CI: -0.11, -0.03))。また、
5 鼻炎の病歴により区分すると、鼻炎を有した被験者でのみ EBC pH が減少し、喘息の病歴
6 による区分では、喘息を有した被験者でのみ O₃ 濃度の増加により FeNO が増加した。

7 Michikawa *et al.* (2016b)は、NIPPON DATA2010 を使用し、20 歳以上の男女 2,360 人を対象
8 として、大気汚染物質への曝露と、2010 年 11 月にデータを収集した炎症マーカーである高
9 感度 CRP 及び白血球数との関連についての横断研究を行った。喫煙者を除外した場合に、
10 採血日の日最高 8 時間 O₃ 濃度と白血球数の間に関連がみられた(10 ppb あたり 81.0/μL(95%
11 CI: 7.5,154.5))。

12 Nakao *et al.* (2019a) は、2010 年～2015 年に、山口県と新潟県の 2 県において大気汚染物
13 質曝露と健康状態の関連について、2 月に現地で、4～5 月と 6～7 月に郵送で質問票調査を
14 実施し、パネル研究を行った。調査対象は、2 県の病院に定期通院する、重篤疾患の無い
15 50～79 歳の患者 2,753 人(山口県: 1,104 人、新潟県: 1,649 人)とした。呼吸器症状について、
16 症状 1(天候に影響する咳)、症状 2(風邪を伴わない喀痰)、症状 3(朝の喀痰)は日中 14 時間
17 (6 時～20 時) 平均 Ox 濃度の回答前 14 日間平均値上昇による増加がみられた(症状 1:Ox 10
18 ppb あたりの OR = 1.094(95%CI: 1.022, 1.171)、症状 2: OR = 1.139(95%CI: 1.083, 1.198)、症
19 状 3: OR = 1.096(95%CI: 1.038, 1.157))。

20 Nakao *et al.* (2019b)は、熊本県と新潟県で 40～79 歳の 2010 年～2015 年健康診断受診者の
21 うち健常者(熊本 1,537 人(平均年齢(SD)=64.4(9.8)歳、男性 70.9%、現喫煙者 13.7%)、新潟
22 1,350 人(59.1(6.2)歳、男性 69.6%、現喫煙者 23.1%)を対象としたパネル研究を行ったところ、
23 熊本県では 2、5、7 月に実施した質問票調査における 5 項目中 4 項目(天候による咳へ
24 の影響:Ox 日中 14 時間平均値(6 時～20 時)の回答前 14 日間平均値 10 ppb あたりの OR=1.16
25 (95%CI: 1.06, 1.27)、風邪以外の痰: OR=1.06 (95%CI: 1.01, 1.12)、頻繁な喘鳴: OR=1.10 (95%
26 CI: 1.02, 1.20)、アレルギー症状: OR=1.10 (95%CI: 1.04, 1.16))で Ox と正の関連がみられたが、
27 新潟県ではアレルギー症状 OR=1.14 (95%CI: 1.07, 1.21)のみであった。

28 ■ 未成年

29 Kagawa and Toyama (1975)は、1972 年 6 月から 12 月にかけて東京都中野区において健康
30 な小学 4 年生 20 人を対象として毎週水曜日の午後(13～15 時)に呼吸機能検査を行ったところ、
31 呼吸機能検査時の 1 時間 O₃ 濃度と FVC に 3 人の対象者で負の相関がみられ (相関係数は
32 -0.69～-0.48)、呼吸機能検査 1 時間前の 1 時間 O₃ 濃度と FVC では 4 人の対象者で負の相
33 関がみられた (-0.62～-0.46)。また、V_{max}50%、V_{max}25%と呼吸機能検査中の 1 時間 O₃ 濃度
34 に 1 人の対象者でのみ負の相関(-0.62, -0.66)がみられた。Ox については検査前 24 時間平均
35 濃度と Raw との相関が 2 人でみられたが(0.63, 0.65)、その他の Ox 指標と呼吸機能の組みあ
36 わせでは相関がみられたのは 0 または 1 人だった。

37 Kagawa *et al.* (1976)では、1972 年 11 月から 1973 年 10 月にかけて、健康な小学 4 年生 19

1 人(11歳、男子10人、女子9人)を対象として毎週水曜日(5月～7月は水曜日と金曜日)の定
2 刻(13～15時)に呼吸機能検査を行ったところ、総検査回数は寒冷期16回、温暖期30回で
3 $V_{max50\%}$ 、 $V_{max25\%}$ と温暖期(4～10月)の1時間 O_3 に1人の対象者でのみ負の相関(-0.72、-
4 0.41)がみられた。

5 Kagawa *et al.* (1980)は、1977年7月に東京都内の高校に通う18歳の健康な非喫煙男子生
6 徒9人を対象として、ベースライン期間と屋外での2時間の間欠運動中の呼吸機能検査を5
7 日間連続で実施する調査を2回行ったところ、ベースラインから間欠運動中の間の1時間
8 O_3 濃度変化率と $V_{max50\%}$ 及び $V_{max25\%}$ の変化率について、それぞれ2人と1人の対象者で
9 のみ負の相関がみられた。1時間 O_x については、 $V_{max50\%}$ 及び $V_{max25\%}$ との負の相関がそ
10 れぞれ3人と1人の対象者でみられた。各対象者について O_x を含む環境因子を独立変数、
11 呼吸機能指標(Gaw/Vtg 、 $V_{max50\%}$ 、 $V_{max25\%}$)を従属変数とした重回帰分析では、 Gaw/Vtg につ
12 いては2人、 $V_{max50\%}$ 、 $V_{max25\%}$ についてはそれぞれ1人において O_x との関連がみられた。

13 Yamazaki *et al.* (2011)は、千葉県において8～15歳の重度喘息による入院患者17人を対象
14 としたパネル調査を行った。調査期間は2000年10～12月とし、1日2回(7時及び19時)PEF
15 を測定した結果、単一汚染物質モデルでは1時間 O_x 濃度と朝及び夜のPEFに正の関連が
16 みられたが、 $PM_{2.5}$ 、 NO_2 、 O_x の3汚染物質モデルでは一貫した関連はみられなかった。

17 Yoda *et al.* (2017)は、愛媛県弓削島(瀬戸内海の離島)の健康な学生43人(15～16歳)を対象
18 として、2014年5月～6月の月曜～金曜、毎朝1時間目の授業開始前に呼吸機能の自己測
19 定を行い、大気汚染が呼吸機能に及ぼす急性影響を調査したところ、PEFの低下と屋内 O_3
20 濃度との関連がみられた(呼吸機能検査前24時間平均屋内 O_3 濃度のIQR(11ppb)上昇あたり
21 のPEF変化-8.03 L/min, 95%CI: -13.02, -3.03)。屋内の $PM_{2.5}$ または NO_2 との2汚染物質モデ
22 ルでも屋内 O_3 とPEF低下との関連がみられた(それぞれ-7.77L/min(95%CI: -12.81, -2.73)、-
23 8.02L/min(95%CI: -13.02, -3.03))。喘息の病歴がある対象者では、24時間平均屋内 O_3 IQR上
24 昇あたりのPEF変化は-22.6 L/min(95%CI: -41.08, -4.13)、 FEV_1 の変化は-130.3 mL (95%CI: -
25 243.5,-17.2)、アレルギー歴も喘息の病歴もない対象者においても、PEF変化は-8.84
26 L/min(95%CI: -16.28, -1.40)であり、低下がみられた。屋外 O_3 濃度と呼吸機能には関連はみ
27 られなかった。

28 Kurai *et al.* (2018)は、島根県松江市内の小学校3校に通う11～12歳276人を対象に、2016
29 年9～10月及び2017年1～2月の登校日において15～16時にピークフローメーターによる
30 PEFの測定、下部気道症状スコアの記録を実施し、日平均 O_3 との関連を解析した結果、ラ
31 グ0日の O_3 濃度IQR(13.6 ppb)増加によりPEFは3.67 L/min (95%CI: -4.73, -2.61)低下し、
32 NO_2 、 $PM_{2.5}$ 、 SO_2 との2汚染物質モデルでも同様であった。調査期間別の解析では2016年
33 9月～10月には O_3 濃度増加によるPEFの変化(-4.76 L/min, 95%CI: -6.03, -3.60)がみられた
34 が、2017年1月～2月には O_3 濃度増加によるPEFの変化はみられず、喘息の有無で分ける
35 と非喘息児でのみPEFと O_3 との関連がみられた(-3.84 L/min, 95%CI: -4.98, -2.71)。 O_3 濃度
36 の上昇と呼吸器症状のリスク増加との関連はみられなかった(ラグ0-3日における O_3 濃度
37 増加あたりの呼吸器症状OR=1.00-1.01)。

38

1 1.1.1.1. 呼吸機能に関する海外研究

2 ■ 全年齢及び成人

3 Spektor *et al.* (1988b)は、米国ニューヨークで、屋外で運動を毎日定期的に行う健康な成人で非喫煙者 30 人(平均年齢 33 歳)を対象として、1985 年 6 月 27 日～8 月 2 日の期間中の
4 平日、各々 7 日以上、運動前後に呼吸機能を測定し、大気中 O₃ の与える影響について調べ
5 たところ、運動中平均(対象者平均(SD))=29.3(9.1)分の O₃ 濃度 1 ppb 当たり、運動後の FVC、
6 FEV₁、PEF、FEF_{25-75%}、一秒率は、運動前からそれぞれ 2.1 mL、1.4 mL、9.2 mL/s、6.00
7 mL/s、0.0376%低下した。運動中平均 O₃ 濃度<80 ppb の対象者に限定しても回帰係数は負の
8 値となった。

10 Brunekreef *et al.* (1994)は、オランダ東部 Ede 及び Arnhem において、18～37 歳の男性アマ
11 チュアサイクリスト 29 人を対象とした調査を行った。1991 年 6～8 月の期間中、延べ 275
12 回のトレーニングまたは競技の前後に呼吸機能を測定した結果、運動前後の呼吸機能変化
13 と運動中平均 O₃ 濃度についての回帰係数(SE)は湿度調整後で、FVC で-1.13(0.34) mL/s
14 /($\mu\text{g}/\text{m}^3$)、FEV₁ で-0.80(0.29) mL/s /($\mu\text{g}/\text{m}^3$)、PEF で-3.93 (1.07) mL/s /($\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。また、
15 O₃ の呼吸機能への影響は 8 月より O₃ 濃度が高い 7 月の方が大きかった。

16 Brauer *et al.* (1996)は、カナダの Fraser Valley において、10～69 歳(平均 44 歳)の屋外農業
17 従事者 58 人(男性 26 人、女性 32 人)を対象として 1993 年 6 月～8 月の期間中毎日、就業前
18 後に呼吸機能検査を行ったところ、対象者毎の回帰において、夕方の FEV₁ 及び FVC は日
19 最高 1 時間 O₃ 濃度に対し負の勾配がみられ、対象者全体で加重平均した勾配において O₃
20 濃度との負の関連がみられた(FEV₁: -3.3 mL/ppb、FVC: -4.7 mL/ppb)。また、当日朝の呼吸
21 機能レベルで調整すると、O₃ と呼吸機能の朝から夕方にかけての日変化との関連がみられ
22 た(FEV₁: -3.1 mL/ppb、FVC: -4.3 mL/ppb)。

23 Brauer and Brook (1997)は、O₃ 曝露と呼吸機能との関連を調べることを目的とし、カナダ、
24 ブリティッシュコロンビア州 Fraser Valley の 2 ヶ所の農場における成人労働者(男性 26 人、
25 女性 32 人、平均年齢 44.4 歳)を対象とし、1993 年 6 月～8 月の期間中毎日、1 日 2 回(作業
26 開始前、終了時)、携帯型スパイロメーターを用い呼吸機能を測定したところ、測定当日午
27 前の FEV₁、FVC で調整したモデルにおいて、日最高 1 時間 O₃ 濃度と午前から午後の呼吸機
28 能変化(ΔFEV_1 、 ΔFVC)の間に関連がみられた(FEV₁ の回帰係数: -3.1 mL/ppb、FVC の回帰
29 係数: -4.3 mL/ppb)。

30 Korrick *et al.* (1998)は、1991 年～1992 年の夏季 78 日間、米国、ニューハンプシャー州
31 Mt. Washington で、18～64 歳の非喫煙登山者 530 人を対象とし、登山前後に呼吸機能を測定
32 したところ、線形モデルによる共変数調整後では登山中平均(平均(SD))=8(1.5)時間の O₃ 50
33 ppb 上昇あたり FEV₁ は 2.6%(95%CI: 0.4, 4.7)、FVC は 2.2%(95%CI: 0.8, 3.5)減少した。PM_{2.5}、
34 H₂SO₄ との複数汚染物質モデルでは O₃ と呼吸機能との関連はなくなった。O₃ 濃度五分位、
35 ノンパラメトリック平滑化関数での濃度反応関係からは O₃ 曝露による FEV₁、FVC の変化
36 率は 40 ppb 付近で最も大きく、非線形関係であることが示唆された。また、O₃ 50 ppb 上昇
37 あたりの FEF_{25-75%} に 10%以上の変化が生じる OR は 3.67(95%CI: 1.25, 10.78)であり、関連が
38 みられた。

1 Kinney *et al.* (2000)は、米国陸軍の訓練地(高 O₃ 地域であるニュージャージー州 Fort Dix、
2 中 O₃ 地域であるジョージア州 Fort Benning、ミズーリ州 Fort Leonard Wood、オクラホマ州
3 Fort Sill)において、米国陸軍士官学校2年生のうち屋外で職務に従事する計72人(平均20.25
4 歳)を対象として1990年7~8月に行われた夏季訓練の開始前及び終了後にスパイロメータ
5 ーを用いて呼吸機能を計測、質問票を用いて呼吸器症状の情報を収集した。訓練前後での
6 平均 FEV₁ 低下は O₃ 濃度の高い Fort Dix(日最高1時間値の夏季訓練中5週間平均71.3 ppb)
7 訓練者で他3基地(55.4~61.7 ppb)での訓練者より大きかった(Fort Dixでの FEV₁ 変化: -0.078
8 L、他3基地: -0.031L)。

9 Schindler *et al.* (2001)は、スイス8都市において生涯非喫煙の成人3,912人を対象として
10 1991年の1年間にわたり横断的に呼吸機能検査を行い、O₃については5月~9月に限定し
11 て解析した結果、検査当日の日中8時間(10~18時)平均 O₃ 濃度 10 µg/m³ 上昇あたり、FEV₁
12 の0.51%(95%CI: 0.13, 0.88)低下と FEF_{25-75%}の1.04%(95%CI: 0.22, 1.85)低下がみられた。

13 Chan and Wu (2005)は、台湾、台中市において、郵便配達員43人(男性39人、女性4人。
14 平均年齢39歳)を対象としたパネル研究を行った。2001年11月~12月の約6週間、ピーク
15 フローメーターにより1日2回(朝、夜)PEFを測定したところ、複数汚染物質モデルにおい
16 て O₃ による夜間 PEF 及び夜間 PEF の偏差の減少がみられ、勤務中8時間(9~17時)平均 O₃
17 濃度 10 ppb 上昇あたりの夜間 PEF 減少は、ラグ0日、ラグ1日、ラグ2日においてそれぞ
18 れ0.54%、0.69%、0.52%であった。勤務中最高1時間 O₃ 濃度よりも勤務中8時間平均 O₃ 濃
19 度による PEF の減少の方が大きかった。

20 Girardot *et al.* (2006)は、2002年の秋(8月~10月のうち29日)と2003年の夏(6月~8月の
21 うち42日)の合計71日間、米国、Great Smokey Mountains 国立公園において、18~82歳の
22 非喫煙者354人を対象としてハイキング前後の呼吸機能について調査したところ、ハイキ
23 ング前後で呼吸機能の多くはわずかに上昇したが、一秒率の変化平均値は-0.003%であっ
24 った。ハイキング中平均の O₃ 個人曝露濃度五分位別にハイキング前後の呼吸機能変化を調べ
25 たが、FVC、FEV₁ の変化率に O₃ 濃度による変化はほとんどなかった。40 ppbv を変曲点と
26 する区分化線形回帰モデルでも結果は変わらなかった。

27 Thaller *et al.* (2008)では、米国、テキサス州 Galveston においてライフガード(2002年31人、
28 2003年38人、2004年73人、16~27歳、全体で34人が喫煙者)を対象として、夏季、午前
29 と午後の呼吸機能を計5,064回測定した(うち午後測定は1,140回)。喫煙者ではFVCが日中
30 (7~19時)平均 O₃ 濃度、日中最高1時間 O₃ 濃度 10 ppb 上昇によりそれぞれ0.72%(95%CI:
31 0.03, 1.4)、0.4%(95%CI: 0.04, 0.8)増加したが、非喫煙者では変化はみられなかった。一秒率
32 については非喫煙者において日中平均濃度 10 ppb 上昇あたり0.2%(95%CI: 0.4, 0.06)の減少
33 がみられたが、喫煙者では変化はみられなかった。

34 Steinvil *et al.* (2009)は、イスラエルの Tel Aviv において、2002年9月~2007年11月に健
35 康な非喫煙者2,380人(平均43歳)を対象とした調査を行った。期間中に各対象者は1回、午
36 前中に FEV₁ 及び FVC を測定したところ、測定5日前、6日前の日中8時間平均 O₃ 濃度の
37 IQR 上昇に対して、それぞれ58mL(95%CI: 31, 84)、35mL(95%CI: 6, 65)FVCが増加した。
38 また4日前、5日前の O₃ についてそれぞれ37mL(95%CI: 3, 70)、60mL(95%CI: 28, 93)FEV₁

1 が増加した。

2 Cakmak *et al.* (2011a)は、カナダ 15 地域において、平均年齢 49 歳(6~79 歳)の 5,604 人を
3 対象とし、2007 年から 2009 年までの調査期間中に 1 回、調査用車両あるいは対象者の自宅
4 にて、血圧測定、スパイロメトリー、有酸素運動能力試験を実施した。日最高 1 時間 O₃ 濃
5 度 IQR(17 ppb) 上昇あたり、安静時心拍数 0.883%(0.613 /min, 95%CI: 0.120, 1.106)、収縮期
6 血圧 0.718%(0.794 mmHg, 95%CI: 0.196, 1.391)、拡張期血圧 0.407% (0.439mmHg, 95%CI:
7 0.040, 0.837)の増加、一秒率(予測比)0.393%(95%CI: -0.735, -0.050)、有酸素運動能力スコア
8 1.52%(-5.95, 95%CI: -8.755, -3.145)の低下がみられた。

9 Pehnec *et al.* (2011)は、クロアチアの Zagreb 近郊にある Medvednica Mountain Nature Park(標
10 高 1000m 級)において、山岳歩行のトレーニングを受けていない 18~70 歳のボランティア
11 男性 40 人(喫煙者、非喫煙者)を対象として、2006 年 7 月 6 日、8 月 19 日、20 日のいずれか
12 1 日に実施した山頂活動の前後の呼吸機能変化(Δ FVC、 Δ FEV₁、 Δ 一秒率)を測定した。単変
13 量回帰分析の結果、O₃(活動中の 1 時間 O₃ 濃度時間加重平均)と Δ FVC には関連がみられた
14 ($R^2 = 0.1210$)が、多変量回帰分析では関連がみられなかった。 Δ FEV₁についてはステップワ
15 イズ法による解析において観察日、喫煙、O₃ 曝露を統合した R^2 は 0.4055 であり、O₃ 単独
16 としても関連がみられた。一秒率については、多変量解析及びステップワイズ法による解
17 析において O₃ との間に関連がみられた。

18 Dales *et al.* (2013) は、2010 年 5 月~8 月にカナダ、オンタリオ州 Sault Ste. Marie で健康な
19 非喫煙者 61 人(平均年齢 24 歳。85.2%が白人)を半数ずつ、稼働中の製鉄所隣接地域、製鉄
20 所から離れた大学のキャンパスのいずれかに割り当て、月曜から金曜までの 5 日間、7:50
21 ~17:50 の間の連続 8 時間、屋外で過ごさせ呼吸機能を測定、9 日間期間を空けて場所を入
22 れ替えて同様に呼吸機能を測定する無作為化クロスオーバー試験を実施した。解析の結果、
23 昼間平均 O₃ IQR(9.2 ppb)上昇あたり FEV₁ で 0.217%(95%CI:-0.460, 0.026)、一秒率で 0.219%
24 (95%CI:-0.415, -0.023) の低下がみられた。

25 Rice *et al.* (2013)はマサチューセッツ州ボストンにおいて、1995~2011 年、3,262 人(平均
26 51.8 歳)に対して各 1 回実施された呼吸機能検査の結果を使用し、大気汚染物質による呼吸
27 機能の低下について時系列研究を行った。呼吸機能検査前日 9 時から当日 9 時の最高 8 時
28 間 O₃ 59 ppb 以下と比較し 59~75 ppb では、FEV₁ の 55.7 mL 低下 (95%CI : -100.7, -10.8)、
29 FVC の 50.6 mL 低下(95%CI : -103.6, 2.4)がみられた。また検査前の 1、2、3、5、7 日移動平
30 均値を用いた解析では、検査前 1 日の移動平均と FEV₁ の関係において、O₃ 10 ppb 上昇当
31 たり 17.4mL 低下(95%CI : -30.9, -4.0)がみられた。

32 Zhou *et al.* (2016)は、中国の武漢、珠海において、2011 年 4 月~2012 年 6 月に登録された
33 重大疾患の無い非喫煙女性 1,694 人(18~80 歳、武漢 1,177 人、珠海 517 人)を対象とし、
34 2014 年~2015 年に各対象者 1 回呼吸機能検査を行った。対象者全体では、呼吸機能検査前
35 の日平均 O₃ 濃度と FEV₁, FVC の低下に関連はみられなかった。年齢により層別化した解析
36 では、ラグ 0-7 日平均 O₃ 濃度上昇による FVC の変化は上昇あたり 45 歳未満ではみられな
37 かったが、45 歳以上では低下がみられ(10 μ g/m³ 当たり -12.49mL, 95%CI: -23.01, -1.97)、年
38 齢が効果修飾因子であることが確認された。都市別の解析では、大気汚染物質濃度が高い

1 武漢では、ラグ0日、ラグ0-1日～ラグ0-7日平均のO₃濃度によるFVC低下と、ラグ0日、
2 0-1日平均、0-7日平均のO₃濃度によるFEV₁の低下がみられ、大気汚染物質濃度の低い珠
3 海ではラグ0-1日～ラグ0-3日平均のO₃濃度によるFVC低下と、ラグ0日、ラグ0-1日～
4 ラグ0-3日平均のO₃濃度によるFEV₁低下がみられた。

5 Day *et al.* (2017)は、2014年12月～2015年1月、中国、長沙郊外の会社の健康なホワイト
6 カラー労働者89人(平均年齢31.5歳)を対象とし、調査期間中、概ね2週間おきに4回、呼
7 吸機能検査を実施した。調査票で得られた活動パターンと屋内外で測定した1時間O₃濃度
8 から求めた検査前24時間及び2週間平均O₃濃度のうち2週間平均O₃濃度の上昇による
9 FEV₁及びFVCの増加がみられた(10ppb当たり、それぞれ2.6%(95%CI: 0.02, 5.2)、
10 2.2%(95%CI:0.04, 4.3))が、一秒率への影響はみられなかった。また、多重検定補正後では
11 FEV₁、FVCとO₃の関連はみられなくなった。

12 Int Panis *et al.* (2017)は、ベルギー北部の事業所で働く健康な従業員(16～70歳)2,449人を
13 対象とし、2011年1月～2015年1月の間に実施された毎年の従業員定期健康診断の呼吸機
14 能検査5,404件のデータを使用した調査を行ったところ、夏季(5月～9月)の日最高8時間
15 O₃濃度の上昇と呼吸機能(PEF、FVC、FEV₁、一秒率)の低下との間に関連はみられなかつ
16 た。

18 ■ 未成年

19 Spektor *et al.* (1988a)は、1984年7月～8月初旬の期間中、米国、ニュージャージー州北西
20 部のFairview Lakeにおけるサマーキャンプに7日間以上参加した8～15歳の健康で肺疾患
21 やアトピーの病歴、喫煙の無い91人(男子53人、女子38人)を対象としたパネル研究を行
22 った。このうち37人が4週間、34人が前半2週間、20人が後半2週間参加し、キャンプ参
23 加中、毎日、11:30～18:30の間に呼吸機能(FVC、FEV₁、PEF、FEF_{25-75%})を測定した。多変
24 量解析において呼吸機能の日変化に最も影響の大きかった環境変数は呼吸機能検査前1時
25 間のO₃濃度であった。検査前1時間O₃濃度と呼吸機能との関連を線形回帰解析した結果、
26 FVC(回帰係数(SE): -1.03(0.24)mL/ppb)、FEV₁(-1.42(0.17)mL/ppb)、PEF(-6.78(0.73)mL/s/ppb)、
27 FEF_{25-75%}(-2.48(0.26)mL/s/ppb)について負の関連がみられた。男女別の解析でも同様であつ
28 た。

29 Higgins *et al.* (1990)は、米国、カリフォルニア州San Bernardino山脈で1987年6月～7月、
30 1～2週間のサマーキャンプに参加した7～13歳の43人を対象として、呼吸機能検査(FEV₁、
31 FVC、PEF)を最大3回/日(朝食時、昼食後休憩時、夕食時)、延べ461回行った。検査前1時
32 間～6時間平均のO₃曝露と呼吸機能の関連性を検討したところ、検査時1時間O₃濃度に対
33 するFEV₁及びFVCの平均回帰係数はそれぞれ-0.39 mL/ppb (SEM =0.12)及び-0.44mL/ppb
34 (SEM =0.15)であり、負の値となった。検査前6時間以内にO₃が120ppbを超えた時間があ
35 ると、検査前3、6時間平均O₃とFEV₁(回帰係数 -0.72、-0.66 mL/ppb)、PEF(-3.77、-3.19
36 mL/s/ppb)との間には負の関連がみられ、120ppbを超える時間が無いと呼吸機能との負の関
37 連はみられなかった。

38 Berry *et al.* (1991)は、1988年7月、米国、ニュージャージー州Mercer郡におけるキャン

1 プ参加者(呼吸器疾患を持たない 14 歳未満の子供 14 人と 14 歳以上の野外労働者 20 人、計
2 34 人)を対象として O₃ と健康影響との関連についてパネル研究を行った。子供は 203 人・
3 日、野外労働者は 297 人・日のキャンプ参加で、参加中の 12:00~13:30 または 15:30~16:30
4 の定時にスパイロメーターで呼吸機能を計測したところ、子供の呼吸機能について PEF と
5 O₃ 濃度に関連がみられ、呼吸機能測定前 8 時間平均 O₃ 濃度 1 ppb あたり PEF 観察値は予測
6 値に対し平均 4.74 mL/s 低下した。

7 Spektor *et al.* (1991)は、米国、ニュージャージー州北西部 Fairview Lake における 1988 年
8 の夏季 4 週間の滞在型サマーキャンプの 8~14 歳の健康な参加者 46 人(女兒 13 人、男児 33
9 人)を対象とし、2 または 4 週間の滞在中に 7 日以上、スパイロメーターを用いて 1 日 2 回
10 (11:00 前, 16:00~19:30)の呼吸機能検査を行い、午前、午後の呼吸機能、午前から午後の呼
11 吸機能変化と O₃ との関連について解析した。午後の呼吸機能の検査前 1 時間 O₃ による回
12 帰では Spektor *et al.* (1988a)と同様の結果が得られた。午前から午後の呼吸機能変化と検査
13 間平均 O₃、午前の呼吸機能と前日日中(9~18 時)平均 O₃ との関連がみられたが回帰勾配平
14 均値は小さい値であった。FVC と PEF の日中変化の O₃ 回帰勾配平均値は、検査前 1 時間値
15 使用では日最高 1 時間値使用のそれぞれ 168%、183%、午後の FVC、PEF では 64%、179%、
16 FEV₁ では FVC と同様の O₃ 指標による差がみられたが FEF_{25-75%} では差はほとんどなかった。
17 これらの結果から、前日の曝露の影響が残存すること、FVC の低下にはピーク曝露の影響
18 が大きく、その影響は何時間も持続する一方、PEF はより迅速に回復することが示唆され
19 た。

20 Krzyzanowski *et al.* (1992)は、1986 年 5 月~1988 年 11 月にかけて、米国、アリゾナ州
21 Tucson 市において、5~15 歳の子供がいる郡役所の職員とその家族(15 歳以下 287 人と 16 歳
22 以上の非喫煙成人 523 人)を対象としたパネル研究を行った。期間中の 2 週間毎日、ピーク
23 フローメーターにて朝、正午、夕、就寝前の最大で 1 日 4 回 PEF を計測した結果、15 歳以
24 下では、正午の PEF が日最高 1 時間 O₃ 濃度の高い日に低下し、喘息児では更なる PEF 低下
25 がみられた(日最高 1 時間 O₃ 100 ppb 上昇あたりの回帰係数(SE)は非喘息児-11.9(6.3) L/min、
26 喘息児-31.0(17.9) L/min)。夕の PEF と O₃ との関連は喘息児でのみみられ、日最高 8 時間値
27 を使うとより顕著であった(O₃ 日最高 1 時間値、日最高 8 時間値 100 ppb 上昇あたりそれぞ
28 れ-13.8(4.9) L/min、-17.6(5.8) L/min)。

29 Hoek *et al.* (1993a)は、オランダ、Wageningen において、スポーツクラブに所属する 7~12
30 歳 83 人を対象として、1989 年 5 月~7 月の期間中、各対象者について 2~11 回、16 時以降
31 に行われた 25 分から 1.5 時間の屋外での運動の前後に呼吸機能検査を行ったところ、同日
32 の日最高 1 時間 O₃ 濃度と運動後 PEF に正の関連がみられた(0.080 L/min/($\mu\text{g}/\text{m}^3$), SE=0.023)。

33 Hoek *et al.* (1993b)は、1989 年 3 月~7 月にオランダの 3 つの非工業都市(Zeist、Deurne、
34 Enkhuizen)に住む 7~11 歳の小学生を対象とし、2~3 週間毎の主として午前中にスパイロメ
35 ーターにより FVC、FEV₁、PEF、MMEF を測定し、5 回以上の有効なデータが得られた 533
36 人について、呼吸機能に対する光化学大気汚染エピソードの急性影響に関する疫学的研究
37 を実施した。呼吸機能検査前日の日最高 1 時間 O₃ 濃度と FVC、FEV₁、PEF、MMEF には負
38 の関連性がみられ、回帰係数(標準誤差)はそれぞれ-0.20(0.05) mL/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)、-0.21(0.04)

1 mL/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)、-1.72 (0.22) mL/s/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)、-0.45 (0.12) mL/s/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。女兒では、より強い負の関連の傾向がみられた。

3 Braun-Fahrlander *et al.* (1994)は、スイスの Chiasso (都市部)、Aurigeno (非都市部)において、
4 9~11歳の小学生 128人を対象として 1989年5月~11月の間、月1回、屋外での運動前後
5 に呼吸機能を測定し、 O_3 による影響を調査したところ、FVC及びFEV₁と30分間平均の O_3
6 に関連はみられなかったが、Chiasso、男子においてPEFと30分間平均 O_3 との関連性がみ
7 られた(回帰係数-1.83 mL/s/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)(95%CI: -0.29, -3.9), -2.08mL/s/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)(95%CI: -0.19, -4.15)。
8 気温、相対湿度、調査日、調査地域、性別を調整して得られた Δ PEFの O_3 回帰係数は-2.28
9 mL/s/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)(95%CI: -0.57, -3.99)となった。

10 Cuijpers *et al.* (1994)は、オランダ、Maastrichtにおいて、小学生 212人を対象として 1991
11 年夏の大气汚染エピソードの影響を調査したところ、エピソード期間中、各対象者 1回実
12 施の強制オシレーション法による呼吸機能測定において、1990年11月~12月のベースラ
13 インでの測定と比較して、8Hz及び28Hzでの呼吸抵抗と周波数依存性の減少が観察された。
14 スパイロメトリーによる測定では 208人分のデータが得られ、FEV₁とFEF_{25-75%}についてベ
15 ースラインと比較し、わずかな低下がみられた(低下平均値(SD)はそれぞれ 0.032 (0.226) L、
16 0.086 (0.415) L/s)。

17 Castillejos *et al.* (1995)は、メキシコシティにおいて、喘息、呼吸機能の低下のない 7.5~
18 11歳の小学生で慢性呼吸器症状のある 21人及び症状の無い 19人を対象とし、1990年6月
19 ~1991年10月の各季節、間隔を1週間以上空けて1日は8~10時、もう1日は12~14時
20 に屋外運動を実施し、運動の前後にスパイロメーターによる呼吸機能検査、症状評価を行
21 い、各対象者計8回の試験結果を得た。 O_3 曝露の運動前後の呼吸機能、呼吸器症状の変化
22 に対する急性影響を解析した結果、運動中平均の環境大気中 O_3 濃度が高い群(182~365
23 ppb)では、運動前と比較して運動後の呼吸機能は低下した(FVC変化率-1.43%(95%CI: -2.81,
24 -0.06)、FEV₁変化率-2.85%(95%CI: -4.40, -1.31)、FEF_{25-75%}変化率-6.32%(95%CI: -9.97, -2.66)、
25 一秒率変化率 -1.41%(95%CI: -2.31, -0.51))。また、 O_3 濃度を連続値とした線形モデルでは呼
26 吸機能変化率と運動中平均 O_3 濃度との関連がみられた(1 ppbあたりFEV₁変化率:-0.012%
27 (SE=0.003)、FVC変化率:-0.008%(SE=0.003)、FEF_{25-75%}変化率:-0.03%(SE=0.009)、一秒率変
28 化率:-0.005%(SE=0.002))。

29 Cuijpers *et al.* (1995)は、オランダ、Maastrichtの小学生 212人(平均年齢(SD)=9(2)歳)を対
30 象として、スモッグエピソードによる大气汚染物質濃度変化と呼吸器影響との関係を調査
31 した。1日の平均気温の変化を調整したところ、前日の O_3 濃度の変化(8時間平均)とスモッ
32 グエピソード後のベースラインからのPEF変化との間に負の関連がみられたが(回帰係数
33 (SE) -0.451271(0.109923) L/min/($\mu\text{g}/\text{m}^3$))、他の肺活量指数との相関はみられなかった。8Hz
34 でのリアクタンス(Xrs8)、共振周波数(f0)及び抵抗の周波数依存性(FD)については、 O_3 との
35 関連がみられたものの O_3 が悪影響を及ぼすときに予想される変化とは逆方向の変化であっ
36 た。呼吸器症状との関連性は示されなかった。

37 Neas *et al.* (1995)は、1990年夏季、米国のペンシルベニア州 Uniontown に居住する 4、5年
38 生 83人(喘鳴や咳症状あり 60人、症状なし 23人)を対象に 1日2回(朝、夜)、14日以上

1 PEF 測定値及び過去 12 時間以内の呼吸器症状について日誌によるデータ収集を行った。屋
2 外での活動時間比率で重みづけした PEF 測定前 12 時間(日中)平均 O₃ 濃度 IQR(30 ppb)上昇
3 当たりの夜の平均 PEF 偏差の変化は-2.79 L/min(95%CI:-6.69, -1.12)であったが強酸性粒子を
4 モデルに含めると O₃ との関連はみられなくなった。個人別の影響推計では、O₃ による PEF
5 低下が 3 人にみられた一方、PEF 上昇も 3 人でみられており変動が大きかった。個人別の
6 影響推定値の平均は集団における影響推定値と類似しており、個人別モデルによる日中 12
7 時間平均 O₃ 濃度 IQR 上昇当たりの夜の PEF の平均偏差の変化は-2.32 L/min (95%CI: -5.60,
8 0.96)であった。

9 Kinney *et al.* (1996b)は、1983~88 年に異なる地域のサマーキャンプ(米国ニュージャージー
10 州 Fairview Lake、カリフォルニア州 San Bernardino、Pine Springs、カナダのオンタリオ州
11 Lake Couchiching)に参加した 8~17 歳を対象とした 6 つの研究(対象者計 616 人。研究によ
12 りキャンプ参加期間は 10 日間~6 週間で 1 日 1~3 回の呼吸機能検査を実施)をメタ解析で
13 結合した。FEV₁はいずれの研究でも検査直前の 1 時間 O₃ 濃度に対し負の回帰係数となり、
14 6 研究中の 5 研究で関連がみられた。6 研究を結合すると、O₃ に対する FEV₁ の回帰係数は-
15 0.50 mL/ppb(SE=0.07)となり、経時トレンドを調整すると係数の絶対値は小さくなった(-
16 0.26 mL/ppb, SE=0.07)。PEF については 6 研究全体では O₃ との関連はみられなかったが、
17 O₃ と正の関連がみられた 1 研究を除外してトレンドを調整すると、呼吸機能検査前の 1 時
18 間 O₃ 濃度に対する PEF の回帰係数は-1.06 mL/s/ppb(SE=0.3)となり、負の関連がみられた。

19 Linn *et al.* (1996)は、米国、カリフォルニア州南部ロサンゼルス・ベイソンの 3 コミュニ
20 ティ(Upland、Rubidoux、Torrance)の中所得地区の公立学校各 1 校の小学 4 年生 269 人を対
21 象に 1992/1993、1993/1994 年度の各季節 1 週間(月曜~金曜)、1 日 2 回(朝、昼食後)、学校
22 においてスパイロメーターにより呼吸機能を測定した。朝から昼の FEV₁ 変化(Δ FEV₁)は、
23 24 時間(呼吸機能測定当日朝 8 時~翌朝 8 時)平均 O₃ 濃度と負の関連がみられた (回帰係数-
24 0.58mL/ppb, SE=0.23)。

25 Scarlett *et al.* (1996)は、英国、サリー州において、主要高速道路近隣小学校に通う 7~11
26 歳の小学生 154 人を対象として、1994 年 6 月~7 月の登校日 31 日間、学校で毎日スパイロ
27 メーターを用いて呼吸機能測定を行った。ラグ 1 日、ラグ 2 日の日最高 1 時間 O₃、日最高
28 8 時間 O₃ の影響の調査を行ったところ、FVC、FEV_{0.75}、FEV_{0.75}/FVC のいずれについても、
29 明らかな負の関連はみられなかった。

30 Ulmer *et al.* (1997)は、ドイツ南西部 Freudenstadt 及び Villingen において、草や樹木の花粉
31 への感作がない小学校 2、3 年生 135 人を対象として、1994 年の 4、6、8、9 月の計 4 回、
32 呼吸機能検査を行った。両地域を合わせた重回帰分析では検査前 24 時間以内の最高 30 分
33 O₃ 濃度に対する FVC の回帰係数は-0.470 mL/(μ g/m³)、FEV₁ の回帰係数は-0.731 mL/(μ g/m³)
34 であり負の関連がみられた。

35 Chen *et al.* (1999)は、1995 年 5 月~1996 年 1 月、台湾の 3 地域における小学生 941 人(8~
36 13 歳)を対象とし、期間中、各 1 回、スパイロメーターで呼吸機能検査を行った。ラグ 1 日
37 の日中(8~18 時)最高 1 時間 O₃ 濃度に対する回帰係数は FVC では-0.79 mL/ppb(SE = 0.32)、
38 FEV₁ では-0.64 mL/ppb(SE = 0.30)であり負の関連がみられた。FVC については、ラグ 2 日の

1 日中平均 O₃ 濃度との間により大きな関連がみられた(回帰係数= -1.47 mL/ppb, SE = 0.66).

2 Gold *et al.* (1999)のメキシコシティ東南部の小学生(8~11 歳)40 人を対象として、1991 年
3 の冬季、春季、秋季の延べ 59 日間、登校時と下校時に呼吸機能検査を行った研究では、ラグ
4 0-9 日の 8 時からの 24 時間平均 O₃ 濃度による登校時 PEF (25 ppb 上昇あたり -3.8 %, 95%CI:
5 -5.8, -1.8)、ラグ 0-8 日の O₃ による下校時 PEF(25 ppb 上昇あたり -4.6%, 95%CI: -7.0, -2.1)の
6 低下がみられた。

7 Neas *et al.* (1999)の米国、Philadelphiaにおける 2つのサマーキャンプへの 6~11 歳参加者、
8 計 156 人を対象として 1993 年 7 月~9 月の期間中、朝と午後に呼吸機能を測定した研究で
9 は、12 時間(9 時~21 時及び 21 時から翌日 9 時)平均 O₃ 濃度上昇による午後の PEF、翌朝の
10 PEF の低下はみられなかった。5 日間移動平均 O₃ 濃度でも午後、翌朝の PEF との関連はみ
11 られなかったが、午後と翌朝の PEF を統合すると O₃ 濃度 20 ppb 上昇あたり -2.58
12 L/min(95%CI: -4.81, -0.35)の低下がみられた。

13 Frischer *et al.* (2001)は、オーストリアの Lower Austria 9 地区において小学生 877 人(平均年
14 齢 11.2 歳)を対象として、1997 年 9 月~10 月の間に 1 回、学校で採尿、呼吸機能検査、質
15 問票による過去 12 ヶ月間の呼吸器症状の調査を実施した。30 分値に基づく採尿前 30 日間
16 平均 O₃ 濃度と尿中の好酸球性気道炎症マーカー、FEV₁、呼吸器症状有病率との関連を調査
17 したところ、FEV₁ と呼吸器症状有病率は O₃ 濃度に関連はみられなかった。

18 Mortimer *et al.* (2002)は、米国 8 都市(ニューヨーク州 Bronx、East Harlem、メリーランド
19 州 Baltimore、ワシントン DC、ミシガン州 Detroit、オハイオ州 Cleveland、イリノイ州シカ
20 ゴ、ミズーリ州 St. Louis)にある救急外来や一般外来で喘息と診断された、あるいは喘息の
21 症状をもつ 4~9 歳の 846 人(男子 533 人、女子 313 人)を対象として、1993 年 6 月~8 月に
22 喘息症状の日記による評価、及び PEF の測定を実施した。評価日、過去 12 時間平均気温、
23 都市、日誌、前日降雨量について調整後、5 日間平均 O₃ 濃度 15 ppb 上昇は朝の%PEF
24 0.59%(95%CI:0.13,1.05)低下と関連がみられた。

25 Ward *et al.* (2002)は、英国の Birmingham 及び Sandwell の 5 小学校の 162 人(1996 年 9 月の
26 登録時点で 9 歳。うち喘鳴群 39 人、アトピー群 50 人)を対象とし、1997 年 1 月~3 月及び
27 5 月~7 月、それぞれの期間中の登校日について登校時と下校時の 2 回、PEF を測定したと
28 ころ、日平均 O₃ と PEF 偏差との間にはラグによっては関連もあったが一貫した反応はみら
29 れなかった。

30 Peacock *et al.* (2003)は、英国南部 Medway の 3 小学校(都市部 2 校、田園部 1 校)の小学生
31 179 人(7~13 歳)を対象として、1996 年 11 月~1997 年 2 月授業日(計 63 日間)の朝、ピーク
32 フローメーターによって PEF を測定し、大気汚染の急性影響について検討したところ、日
33 最高 1 時間値及び日最高 8 時間値の O₃ 上昇による全対象者の PEF の 20%以上低下の OR は
34 全て 1 未満であり負の方向の変化だった。

35 Lagerkvist *et al.* (2004)は、ベルギー・ブリュッセルにおける小学校 4 校の腎臓疾患歴、喘
36 息歴のない 10~11 歳の小学生 57 人(男子 33 人、女子 24 人。平均 10.8 歳)を対象とし、屋内
37 プール定期的訪問群 23 人と非訪問群 34 人に分け、2002 年 5 月に屋外での 2 時間の運動の
38 前後にスパイロメーターによる呼吸機能(FVC、FEV₁)を測定した。屋内では屋外滞在中平

1 均濃度の 50%と仮定し、7時から2度目の測定(13~16時)までの曝露総量を推定した。呼吸
2 機能については、定期的屋内プール訪問群、非訪問群ともに、運動後の FEV₁、%FEV₁ は
3 運動前よりも有意に高かった(FEV₁は非訪問群運動前 2.25 L/s、運動後 2.29 L/s; p=0.003。訪
4 問群運動前 2.09L/s、運動後 2.13L/s; p=0.021 等)。

5 Ferdinands *et al.* (2008)は、米国のジョージア州アトランタにおいて、クロスカントリーチ
6 ームの高校生 16 人(平均年齢 14.9 歳)を対象として、2004 年 8 月後半の高スモッグ期間中の
7 10 日間、16~17 時の屋外運動前後に FEV₁ を測定したところ、当日の日最高 1 時間 O₃ と運
8 動後の FEV₁ との間に関連はみられなかった。

9 Nickmilder *et al.* (2007)は、2002 年 7~8 月、ベルギー南部において、複数のサイトで実施
10 されたサマーキャンプに参加した健康で喘息のない 6.5~15 歳、計 72 人を対象としたパネ
11 ル研究を行った。対象者はキャンプ中の 1 日、屋外でレクリエーションを行い、朝(10~12
12 時)、夕(18~20 時)の 2 回、呼吸機能(FVC、FEV₁)を測定したところ、日最高 1 時間 O₃、日
13 最高 8 時間 O₃ に対する呼吸機能の一貫した変化は示されなかった。

14 Castro *et al.* (2009)のブラジル、リオデジャネイロにおける 6~15 歳の 118 人を対象とし
15 て、2004 年 5、6、9、10 月の連続する 6 週間、月曜から金曜まで午前中に呼吸機能を測定
16 した研究では、日平均 O₃ 濃度 10 µg/m³ 上昇あたりラグ 1 日で 0.2 L/min(95%CI: 0.016, 0.395)
17 の PEF 増加がみられた。この関連は O₃ 濃度の上昇時に高感受性群が欠席したことによるバ
18 イアスがあるものと著者らは考察している。

19 Altug *et al.* (2014)は、2009 年 3 月 2 日~17 日、トルコ、Eskişehir における 16 校の 9~13
20 歳の小学生 605 人を対象とし、呼吸機能について各対象者 1 回、スパイロメーターで測定
21 した。2009 年 2~3 月の 2 週間、各校の校庭でパッシブサンプラーを用いて測定した週平均
22 O₃ の上昇により、風邪症状の無い対象者において PEF が低下(10 µg/m³ あたりログスケール
23 で 2%(95%CI : 0, 3))した。

24 Amadeo *et al.* (2015)は、フランス領西インド諸島 Guadeloupe において、小学校 27 校 1,436
25 人を対象とし、2008 年 12 月~2009 年 12 月のうちの 1 日、運動前後に呼吸機能検査を実施
26 し、呼吸機能検査前 2 週間平均 O₃ 濃度との関連について、横断研究を行った。パッシブサ
27 ンプラーによる学校近傍の屋外 O₃ 2 週間平均濃度 1 µg/m³ 上昇あたり PEF は 0.32
28 L/min(95%CI: -0.61, -0.03)低下した。O₃ の室内濃度は PEF 減少との関連はみられなかった。
29 測定局データに基づくラグ 0 日からラグ 5 日の日平均 O₃、累積 O₃ のいずれも、運動前 PEF、
30 運動前後の ΔPEF との関連はみられなかった。

31 Chen *et al.* (2015)は、2011 年 4~5 月における台湾の 6~15 歳の非喘息児 1,494 人を対象と
32 して、期間中の 1 日、午前中に呼吸機能検査を実施し、急性・亜慢性の環境大気汚染物質
33 への曝露が呼吸機能に与える影響を調べたところ、単一汚染物質モデルでは、ラグ 1 日の
34 日平均 O₃ 濃度と、MMEF、一秒率、MMEF/FVC との間に負の相関がみられた(O₃ 濃度 IQR
35 あたり一秒率 -0.679%(SE=0.317)、MMEF/FVC -0.04 (SE=0.018))。2 汚染物質モデルにおいて
36 も影響がみられた。

37 Dales *et al.* (2016)は、2007 年~2009 年にカナダの 15 調査地点で Canadian Health Measures
38 Survey (CHMS)に参加した 6~17 歳 1,883 人を対象として、心拍数及び血圧の測定、スパイ

1 ロメーターによる呼吸機能の測定を実施し、精神衛生状態が大気汚染と心血管機能及び呼
2 吸機能との関連に影響しているかどうか横断研究を行った結果、幸福との自己申告のない
3 対象者では日最高 8 時間 O₃ 濃度の IQR(17.38 ppb)上昇あたり一秒率は 2.15%(95%CI: -3.62, -
4 0.68)低下し、情緒的症状保有者では IQR(17.38 ppb)上昇あたり FEV₁が 5.97%(95%CI: -10.57,
5 -1.37)、一秒率が 5.91%(95%CI: -9.91, -1.91)、気分障害保有者では IQR(17.00 ppb) 上昇あた
6 り FEV₁が 6.18%(95%CI: -10.63, -1.73)、FVC が 7.62(95%CI: -12.31, -2.92)低下した。自己申
7 告で幸福とした対象者、情緒的症状、あるいは気分障害がない対象者では O₃ 曝露との関連
8 はみられなかった。

9 Angelis *et al.* (2017)は、ギリシャの Thessaloniki において、公立小学校 13 校の 5 年生(10~
10 11 歳)91 人(男子 43 人。高濃度地域 58 人、低濃度地域 33 人)について、2013/2014 年度秋季
11 (10~11 月)1 週間、冬季(2 月) 1 週間、春季(4~6 月) 1 週間×2 回(非連続)、1 日の活動時間、
12 呼吸器症状、学校欠席、薬剤使用、1 日 3 回の PEF 測定値の日誌への記載を対象者に求め
13 た。調査の最終日に学校でスパイロメトリーによる呼吸機能検査を実施した。解析の結果、
14 パッシブサンプラーによる週平均 O₃ 個人曝露とスパイロメトリー測定値の間には関連は
15 みられなかった。

16 Karakatsani *et al.* (2017)は、ギリシャ(Athens 及び Thessaloniki)の公立小学校 5 年生 188 人
17 (Athens97 人、Thessaloniki91 人。うち喘息患者 21 人)を対象とし、2013/2014 年度の秋季、
18 冬季、春/夏季に計 5 週間、一日の活動時間、呼吸器症状、1 日 3 回のピークフローメータ
19 ーによる PEF 測定値について日誌を使用して情報を収集し、調査週末にスパイロメーター
20 による呼吸機能測定を行ったところ、ピークフローメーターで測定した 1 日の PEF の週平
21 均値はパーソナルサンプラーによる週平均 O₃ 個人曝露と正の関連がみられ(単一汚染物質
22 モデルで O₃ 10µg/m³あたり 4.80L/min, 95%CI:1.17, 8.43)、春から初夏の期間に限定しても結
23 果の方向性に変化はなかった(3.45L/min, 95%CI:-1.14,8.05)。PM₁₀ との 2 汚染物質モデルでも
24 結果に変化は無かった。週平均 O₃ 個人曝露 10 µg/m³ 上昇あたり FVC は 0.03 L(95%CI : -
25 0.05, -0.01)、FEV₁は 0.01 L(95%CI:-0.03, 0.003)低下した。春から初夏の期間に限定しても方
26 向性は維持され、PM₁₀ との 2 汚染物質モデルでも同様であった。スパイロメーターによる
27 PEF 及び FEF_{25-75%}は、いずれの解析期間においても週平均 O₃ 個人曝露とは関連しなかった。

28 Samoli *et al.* (2017)は、ギリシャの Athens 及び Thessaloniki で、2013/2014 年度の 10~12 月
29 の 2 週間、2 月の 1 週間、4~6 月の 2 週間、34 の公立小学校の 5 年生 186 名(Athens 97 人、
30 Thessaloniki 89 人)を対象として、毎日、朝、昼、夜に測定の PEF と O₃ との関連について調
31 査を行ったところ、サンプラーによる週平均 O₃ を固定測定局測定値で校正して得られた日
32 平均 O₃ 濃度と PEF に関連はみられなかった。

33 Stergiopoulou *et al.* (2018)は、ギリシャの Athens 市内公立小学校 21 校の 5 年生(10~11 歳)
34 97 人を対象とし、2013/2014 年度の 10~11 月に 2 週間、2 月に 1 週間、4~5 月に 2 週間の
35 計 35 日間、1 日 3 回(朝、午後、就寝前)測定した PEF と O₃ の日最高 8 時間値との関連につ
36 いて調査を行ったところ、O₃ モデルによらず関連はみられなかった。

37 38 ■ 高齢者

1 Hoppe *et al.* (1995b)は、1992年～1994年の4～9月、ドイツにおいて様々な集団(高齢者群
2 (男女41人。平均81歳)、喘息若齢者群(男女43人。平均15歳)、森林労働者群(男性41人。
3 平均38歳)、アスリート群(男女43人。平均18歳)、対照群(男女事務職員40人。平均36
4 歳))における、O₃濃度が上昇した日の呼吸機能と刺激症状の発生割合の変化を調べた。各
5 対象者は同一年内の高O₃日(午後最高30分値 \geq 0.050 ppm)、対照日(午後最高30分値 \leq 0.040
6 ppm)それぞれ4日以上、午前(屋外大気曝露前)と午後(屋外大気2時間以上曝露直後)に呼吸
7 機能(FVC、FEV₁、PEF、Raw、sRaw)を計測し、計測前に質問票による呼吸器などの症状
8 発症について聴取したところ、呼吸機能へのO₃の影響は最も換気量の少ない高齢者群では
9 みられず、アスリート群ではFEV₁及びFVCのわずかな減少がみられた。森林労働者群と
10 対照群は全群中で最もO₃曝露量が少なかったが、高O₃日に高い気道抵抗性を示した。

11 Hoppe *et al.* (2003)はドイツにおいて、アスリート群(Prealpine 地区に滞在の43人。13～38
12 歳)、若齢喘息群(Buchenhohe 滞在の43人。12～23歳)、健常児群(ミュンヘンの44人。6～
13 8歳)及び高齢者群(ミュンヘンの41人。69～95歳)を対象として、1992～1995年の夏季に、
14 約1週間おきに最低8日、午前と午後に呼吸機能検査を行った。午前のFVCについては若
15 齢喘息群(ラグ1日の午前中(8～11時)平均O₃濃度50 ppb 上昇あたりの群平均値に対する変
16 化率-3.56%, 95%CI: -6.39, -0.72)、健常児群(ラグ0日: -3.15%, 95%CI: -6.17, -0.12)、高齢者
17 群(ラグ0日: +6.70%, 95%CI: 1.34, 12.05)で変化がみられた。午後のFVCについては、若齢
18 喘息群(ラグ1日の午後(13～16時)平均O₃濃度50 ppb 上昇あたりの群平均値に対する変
19 化率-4.32%, 95%CI: -7.27, -1.37、ラグ2日: -4.89%, 95%CI: -8.20, -1.59)、高齢者群(ラグ2日:
20 +5.37%, 95%CI: 0.31, 10.43)で変化がみられた。午前のPEFについては、健常児群(ラグ0
21 日: -11.88%(95%CI: -18.98, -4.78)、ラグ1日: -4.62%(95%CI: -8.75, -0.49))及び高齢者群(ラグ
22 2日: +7.71%, 95%CI: +0.75, +14.67)で変化がみられ、高齢者とそれ以外で影響の方向が異な
23 っていた。

24 Lepeule *et al.* (2014)は、Normative Aging Study より、1999年～2009年、米国、マサチュー
25 セッツ州ボストンの主に白人、元喫煙者の高齢男性776人(平均72.3歳)を解析対象として
26 スパイロメーターによる呼吸機能検査(FVC、FEV₁)を期間中1～4回、午前中に実施し、大
27 気汚染物質と呼吸機能との関連性のラグ構造とDNAメチル化による影響修飾の可能性を評
28 価した。ラグ1日及び3～5日間の移動平均の日平均O₃曝露はFVC、FEV₁の低下と関連し
29 した(FVCとFEV₁の変化率: 約-1%)。DNAメチル化の程度が中央値未満と以上で比較しても、
30 O₃曝露と呼吸機能の関連の方向性は変わらなかった。

32 ■ 喘息・COPD患者

33 Perry *et al.* (1983)は、米国、Denverにおいて、1979年1月～3月の間、医学的所見や喘息
34 の確定診断に基づいて選んだ24人(男性9人、女性15人。年齢21～60歳、非喫煙者)を対
35 象として1日2回のPEF測定、呼吸器症状評価等の記録を収集したところ、午前、午後の
36 12時間平均O₃による気道閉塞症状、PEF、気管支拡張剤使用への影響はみられなかった。

37 Krzyzanowski *et al.* (1992)は、1986年5月～1988年11月にかけて、米国、アリゾナ州
38 Tucson市において、5～15歳の子供がいる郡役所の職員とその家族(15歳以下287人と16歳

1 以上の非喫煙成人 523 人)を対象としたパネル研究を行った。期間中の 2 週間毎日、ピーク
2 フローメーターにて朝、正午、夕、就寝前の最大で日 4 回 PEF を計測した結果、成人では
3 O₃ 濃度が高い日により長い時間を屋外で過ごした喘息患者で夕の PEF の低下がみられ、こ
4 の影響は O₃ 濃度に日最高 1 時間値、日最高 8 時間値のいずれを用いても同程度であった(O₃
5 日最高 1 時間値、日最高 8 時間値 100 ppb 上昇あたりの回帰係数(SE)はそれぞれ-2.3(1.4)
6 L/min、-2.9(1.6) L/min)。また、O₃ 濃度と PM₁₀ 及び気温との交互作用がみられた。成人では
7 前日または前 4 日間の O₃ の朝の PEF への影響は喘息患者で強い傾向だった。

8 Taggart *et al.* (1996)は、イングランド北西部の中規模工業化市街地(Runcorn、Widnes)にお
9 ける 18~70 歳の非喫煙喘息患者 38 人を対象として 1993 年 7 月~9 月の高汚染日、低汚染
10 日にそれぞれ 1 回以上、1 人あたり合計 2~4 回、呼吸機能検査を実施し、夏季大気汚染物
11 質の影響について調査を行ったところ、検査前 24 時間平均、検査前 48 時間平均、検査 24
12 ~48 時間前平均の O₃ 濃度と FEV₁、FVC との関連はみられなかった。

13 Delfino *et al.* (1997b)は、米国、カリフォルニア州 Alpine において、喘息と診断された 9 人
14 の成人(24~47 歳)と 13 人の未成年者(10~15 歳)を対象として 1994 年 5 月~7 月に調査を行
15 ったところ、パーソナルサンプラー及び屋外の日中 12 時間(8~20 時)平均 O₃ 濃度の上昇と、
16 朝、夕測定 of PEF に関連はみられなかった。

17 Avol *et al.* (1998)は、米国、カリフォルニア州南部において、1994 年の春季(4~6 月)と夏
18 季(8~10 月)それぞれ連続 4 日間、毎日朝夕 2 回の呼吸機能の測定及び呼吸器症状に関する
19 データを収集できた 10~12 歳の喘息症状のある 49 人、喘鳴症状のある 53 人、健康な 93
20 人、計 195 人を対象とした調査を行った。呼吸機能については、固定測定局測定値に基づ
21 く日最高 1 時間 O₃ 濃度、パーソナルサンプラーによる日中平均 O₃ 個人曝露濃度との関連
22 の解析結果には一貫性がなかったが、夏季の高 O₃ 日(日最高 1 時間 O₃ 濃度 100 ppb 以上)の
23 健康な小児においてのみ朝の測定から夕の測定で FVC が低下し、45mL の減少がみられた。

24 Hiltermann *et al.* (1998)は、1995 年 7~10 月、オランダ Leiden 大学医学センターの呼吸器
25 外来受診の非喫煙の重度持続性喘息患者 60 人(18~55 歳)を対象として毎日の記録に基づく
26 朝、晩の PEF 測定値への夏季の大気汚染の影響を調査したところ、朝と晩の PEF 及び朝か
27 ら晩のピークフロー変化(Δ PEF)と日最高 8 時間 O₃ 濃度との間に関連はみられなかった。

28 Korrick *et al.* (1998)は、1991 年~1992 年の夏季 78 日間、米国、ニューハンプシャー州
29 Mt. Washington で、18~64 歳の非喫煙登山者 530 人を対象とし、登山前後に呼吸機能検査を
30 行い、運動中の呼吸機能に対する大気汚染物質の影響の調査を行った。喘息の診断または
31 前年の深刻な喘鳴症状のある登山者 40 人は他の登山者よりも O₃ による FEV₁ の変化率への
32 影響が大きく(喘息、喘鳴のある登山者-0.149%/ppb、それ以外の登山者-0.036%/ppb)、
33 PM_{2.5}、H₂SO₄ 調整後もその差に変化はなかった。

34 Rutherford *et al.* (2000)は、オーストラリア、クイーンズランド州南東部(Brisbane 南部と
35 Ipswich 市)の非喫煙喘息患者を対象に、1994 年 6 月~1995 年 8 月の朝、夕方方の投薬前と投
36 薬後に測定、記録された PEF のうち朝投薬前の PEF を標準化した値(SPEF)と日中(10~18
37 時)最高 1 時間値、8 時間平均 (10~18 時) 値の O₃ との関連について解析を行った。アレルギー
38 群対象者は全期間解析では 53 人であったが、時期による変動があった(非アレルギー

1 群は記載なし)。全調査期間の Brisbane 南部アレルギー群において単一汚染物質モデルでは
2 O₃ と SPEF 低下の関連はみられなかったが、孢子類との 2 汚染物質モデルでは関連がみら
3 れた(ラグ 2 日の 8 時間平均 O₃ 1 pphm あたりの回帰係数-0.0289, 95%CI: -0.0316, -0.0262)。
4 季節、年齢別の解析では 1994 年春季、15~54 歳のアレルギー群において 8 時間平均 O₃ の
5 3 日間平均値と SPEF 低下との関連がみられた(回帰係数-0.2047, 95%CI: -0.3760, -0.0334)。
6 非アレルギー群では関連はみられなかった。

7 Ross *et al.* (2002)は、米国、イリノイ州 East Moline 及び近隣地区の軽度または重度の喘息
8 患者 40 人(5~49 歳)を対象に 1994 年 4 月~10 月、1 日 2 回の PEF 測定値、喘息薬使用、症
9 状スコア等について、日誌への記載に基づき調査を行ったところ、O₃ は朝夕の PEF 低下と
10 関連がみられた(ラグ 0-1 日の日最高 8 時間 O₃ 20ppb 上昇あたりの朝の標準化 PEF: -
11 2.29(95%CI: -4.26, -0.33)、夕(ラグ 0 日): -2.58(95%CI: -4.26, -0.89))。朝の PEF は最高気温を
12 モデルに含めると O₃ 濃度との関連はみられなくなったが、夕方の PEF との関連は、気象因
13 子や花粉で調整しても残った。

14 Delfino *et al.* (2003)は、米国、ロサンゼルス郡東部に住むヒスパニック系米国人の喘息患
15 児 22 人を対象として 1999 年 11 月~2000 年 1 月に日誌に基づく喘息症状の重篤度の調査と
16 朝、夜の PEF 測定によるパネル研究を行った。対象者は最低 1 年前には医師から喘息の診
17 断を受け、本人及び家族がたばこを吸わない、家及び学校が測定局から 3 マイル以内にあ
18 り、喘息症状が間欠的に現れる 10~15 歳とした。PEF については、O₃ との間に有意な関連
19 性はみられなかった。

20 Newhouse and Levetin (2004)は、米国、オクラホマ州 Tulsa において、2000 年 9~10 月に 9
21 ~64 歳の喘息と鼻炎をともに有する患者 24 人を対象とし、1 日 2 回(朝と午後)測定の PEF
22 と大気汚染物質の関連について調査を行い、O₃ の日平均濃度、日最高濃度が翌朝の PEF に
23 関連がみられた(日平均濃度: $r = -0.274$ 、日最高濃度: $r = -0.289$)。

24 Park *et al.* (2005a)は、2002 年 3~6 月に Gachon Medical center に登録されたインチョン在
25 住の気管支喘息患者 64 人(平均年齢 46.1 歳)を対象として、呼吸器症状、朝、夕の PEF 測定
26 値を記録した日誌を収集し、黄砂時の大気汚染物質が気管支喘息患者の呼吸機能と症状に
27 影響を与えるかどうかを調べたところ、日平均 O₃ 濃度は黄砂時と対照日でほとんど差は無
28 く、朝夕間での PEF 変化及び日平均 PEF と日平均 O₃ の関連はみられなかった。

29 Lagorio *et al.* (2006)は、1999 年 5 月~6 月、11 月~12 月の計 67 日間、イタリア、ローマ
30 において、大気汚染物質と、喘息患者(18~64 歳、11 人)、COPD 患者(50~80 歳、11 人)、
31 虚血性心疾患患者(40~64 歳、7 人)について計 449 回測定の呼吸機能(FVC、FEV₁)との関連
32 を時系列解析法によって調べたところ、24 時間(15 時~翌日 15 時)平均 O₃ の曝露による影
33 響はみられなかった。

34 Feo Brito *et al.* (2007)は、2000 年及び 2001 年の 5 月~6 月、スペインの Puertollano(高大気
35 汚染地域: 日最高 1 時間 O₃ 平均値(SD)=111.3(43.4) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、180 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 超過日数 11 日)及び
36 Ciudad Real(低大気汚染地域: 129.3(22.4) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、2 日)において、軽~中度アレルギー性季節
37 性喘息の患者(Puertollano 66 人、Ciudad Real 71 人)を対象として、毎日の症状スコア、薬剤
38 使用、朝、晩の PEF 測定値を記録した日誌を収集し、大気汚染物質と呼吸器影響の関連に

1 ついて時系列解析を行ったところ、2都市間で PEF に差はみられなかった。

2 Peacock *et al.* (2011)は、1995年10月～1997年10月の英国、ロンドンの London Chest
3 Hospital を外来受診した中～重度の COPD 患者 94 人(平均年齢 67.5 歳(範囲 40～83 歳))を対
4 象として、毎日の症状及び朝の服薬後の PEF 測定値、28 人については更に FVC、FEV₁ 測
5 定値を記録した日誌(記録日数範囲: 21 日～709 日)を利用した調査を行ったところ、ラグ 1
6 日の日最高 8 時間値 O₃ による PEF 低下は 1996 年夏にはみられたが(回帰係数(SE)=-0.058
7 (0.023) L/min /ppb)、1997 年夏にはみられなかった(-0.007 (0.037) L/min /ppb)。1995 年～1997
8 年の全期間については O₃ と PEF の関連はみられなかった。

9 Wiwatanadate *et al.* (2011)は、タイの Chiang Mai 市の 13～78 歳の喘息患者 121 人を対象と
10 して、2005 年 8 月～2006 年 6 月の期間中、毎日、朝、夕 2 回のピークフロー測定を行い記
11 録した日誌を収集したところ、日平均 O₃ 濃度と朝及び日平均の PEF、 Δ PEF との関連はみ
12 られなかったが、ラグ 6 日の日平均 O₃ 濃度と夕方の PEF との正の相関がみられた。

13 Kariisa *et al.* (2015)は、米国において、肺容量減少手術実施者 605 人(LVRS 群)と通常治療
14 のみの 607 人(非 LVRS 群)、計 1,212 人の肺気腫患者(平均年齢 66.4 歳)について、1998 年～
15 2002 年にベースライン調査として気管支拡張薬投与後の%FEV₁ 並びに%FVC、呼吸器症状
16 を調べ、6、12、24、36、48、60 ヶ月後に追跡調査を行い、短期、長期の大気汚染物質へ
17 の曝露が呼吸機能及び呼吸器症状に与える影響について調べたところ、短期曝露の呼吸機
18 能への影響については検査当日及びラグ 3 日の日平均 O₃ 濃度と気管支拡張薬投与後
19 の%FEV₁、%FVC との間に相関はみられなかった。

20 Pirozzi *et al.* (2015)は、2012 年 6 月～9 月、米国、ユタ州 Salt Lake Valley において 40～85
21 歳の元喫煙者で中～重度の COPD 患者 11 人、及び気流閉塞のない 9 人を対象とし、非汚染
22 日と O₃ 汚染日(日最高 8 時間平均濃度が 0.075 ppm を超えた日、または連続 2 日または 4 日
23 中 3 日で 0.068 ppm 以上)に呼気凝縮物(EBC)中の亜硝酸塩/硝酸塩(NO_x)、8-イソプロスタ
24 (8-iso-PGF)の濃度、スパイロメトリーによる FEV₁、FVC の測定、調査票による呼吸器症状
25 スコアの把握を行った。解析の結果、呼吸機能については O₃ との関連はみられなかった。

26 Li *et al.* (2018a)は、2015 年 11 月～2016 年 5 月に中国、北京市の北京大学第三病院におい
27 て COPD と診断された 43 人(58～81 歳)を対象として、自宅で連続 5 日間にわたって 8～12
28 時の同じ時間帯に測定した呼吸機能、FeNO 及び血圧に及ぼす影響を調査したところ、測
29 定日前 5 日間平均日最高 8 時間 O₃ 濃度の IQR(80.5 μ g/m³)上昇あたり、PEF が 6.2%(95%CI :
30 -10.9, -1.5)減少、FEV₁ が 5.9%(95%CI : -11.0, -0.7)減少したが、日平均 O₃ と FEV₁ には正の
31 関連がみられた(IQR=54.6 μ g/m³あたり 2.8%(95%CI: 0.6, 5.0)上昇)。

32 ■ 喘息患児

34 Krzyzanowski *et al.* (1992)は、1986 年 5 月～1988 年 11 月にかけて、米国、アリゾナ州
35 Tucson 市において、5～15 歳の子供がいる郡役所の職員とその家族(15 歳以下 287 人と 16 歳
36 以上の非喫煙成人 523 人)を対象としたパネル研究を行った。期間中の 2 週間毎日、ピーク
37 フローメーターにて朝、正午、夕、就寝前の最大で 1 日 4 回 PEF を計測した結果、15 歳以
38 下では、正午の PEF が日最高 1 時間 O₃ 濃度の高い日に低下し、喘息児では更なる PEF 低下

1 を示した(日最高1時間 O₃ 100 ppb 上昇あたりの回帰係数(SE)は非喘息児-11.9(6.3) L/min、喘
2 息児-31.0(17.9) L/min)。夕の PEF と O₃ との関連は喘息児でのみみられ、日最高8時間値を
3 使うとより顕著であった(O₃ 日最高1時間値、日最高8時間値 100 ppb 上昇あたりそれぞれ
4 13.8(4.9) L/min、-17.6(5.8) L/min)。

5 Hoppe *et al.* (1995b)は、1992年～1994年の4～9月、ドイツにおいて様々な集団(高齢者群
6 (男女41人。平均81歳)、喘息若齢者群(男女43人。平均15歳)、森林労働者群(男性41人。
7 平均38歳)、アスリート群(男女43人。平均18歳)、対照群(男女事務職員40人。平均36
8 歳))における、O₃濃度が上昇した日の呼吸機能と刺激症状の発生割合の変化を調べた。各
9 対象者は同一年内の高O₃日(午後最高30分値 \geq 0.050 ppm)、対照日(午後最高30分値 \leq 0.040
10 ppm)それぞれ4日以上、午前(屋外大気曝露前)と午後(屋外大気2時間以上曝露直後)に呼吸
11 機能(FVC、FEV₁、PEF、Raw、sRaw)を計測し、計測前に質問票による呼吸器などの症状
12 発症について聴取したところ、O₃喘息若齢者群での高O₃日の呼吸機能の低下は小さかった
13 が、先行報告の健康な未成年者と比べると大きかった。

14 Neas *et al.* (1996)は、米国、ペンシルベニア州 State College に居住する喘息歴のある小学
15 4、5年生108人(喘鳴、咳症状保有者62人、非保有者46人)を対象とし、1991年6月～8月
16 の研究期間中に最大4回、スパイロメーターにより呼吸機能を測定し、毎日2回(朝、夜)の
17 ピークフローメーターを用いた PEF 計測値及び呼吸器症状と屋外活動時間の記録を収集し、
18 夏季の花粉、真菌孢子及び大気汚染物質が PEF と呼吸器症状の変動に及ぼす影響について
19 調査した。解析の結果、12時間(8～20時)平均 O₃濃度 30 ppb 上昇あたり夜の PEF の平均偏
20 差は 0.62 L/min (95%CI: -1.41, 2.66)上昇、夜または翌朝の咳 OR = 1.42 (95%CI: 0.90, 2.24)、
21 風邪 OR = 1.62 (95%CI: 0.95, 2.78)であった。

22 Romieu *et al.* (1996)は、メキシコシティ北部に居住する5～13歳の軽度喘息患者71人を対
23 象とし、1991年4月～7月、1991年11月～1992年2月の各期間中4週間、毎日3回(朝、
24 昼、晩)の PEF 測定結果及び呼吸器症状、指定薬剤使用を親が記録した日誌を使用した調査
25 を行ったところ、晩の PEF 偏差の集団平均値は日最高1時間 O₃濃度と日平均 PM₁₀濃度が
26 同時に上昇した日(O₃ >250ppb、PM₁₀ \geq 196 μ g/m³)は、いずれも低濃度の日(O₃ \leq 120ppb、
27 PM₁₀ <108 μ g/m³)に比べて低く、大気汚染物質濃度上昇に伴う PEF の減少傾向が観察された。
28 日最高1時間 O₃曝露による PEF 低下は曝露2日後で最も大きかったが関連はみられなかつ
29 た。

30 Delfino *et al.* (1997b)は、米国、カリフォルニア州 Alpine において、喘息と診断された9人
31 の成人(24～47歳)と13人の未成年者(10～15歳)を対象として1994年5～7月に調査を行っ
32 たところ、パーソナルサンプラー及び屋外の日中12時間平均 O₃濃度(8～20時)の増加と朝、
33 夕測定の PEF に関連はみられなかった。

34 Gielen *et al.* (1997)は、オランダ、アムステルダムにおいて喘息治療を受けている7～13歳
35 61人を対象として、1995年5月～7月、家庭での1日2回(朝、夜)の PEF 測定値の収集を行
36 った。ラグ2日の日最高8時間 O₃濃度と朝の PEF(回帰係数 -1.86 L/min/(μ g/m³), 95%CI: -
37 3.58, -0.14)、夜の PEF(-1.88 L/min/(μ g/m³), 95%CI: -3.94, 0.18)に負の関連がみられた。

38 Romieu *et al.* (1997)は、メキシコシティ南西部においてパネル研究を行い、5～13歳の軽

1 度喘息患者 67 人について 1991 年 4 月～7 月、1991 年 11 月～1992 年 2 月の各期間中 4 週間
2 ずつ、毎日の症状、喘息薬使用及び 1 日 3 回(朝食前、昼、就寝前)、自己計測した PEF と
3 O₃との関連の解析を行ったところ、気温や自己相関の調整後、日最高 1 時間 O₃の 50 ppb 上
4 昇あたり、夜の PEF の変化はラグ 0 日で-1.81 L/min(95%CI: -3.60, -0.01)、ラグ 1 日で-2.32
5 L/min(95%CI: -4.17, -0.47)、PM₁₀を加えたモデルでは低下幅がわずかに大きくなった。

6 Thurston *et al.* (1997)は、米国、コネチカット州 Connecticut River Valley の 7～13 歳の喘息
7 患者のキャンプ参加者(1991 年 52 人、1992 年 58 人、1993 年 56 人)を対象とし、キャンプ期
8 間中の毎日、朝(朝食前)、晩(夕食前)の PEF 測定値、及び呼吸器症状、吸入薬使用について
9 の呼吸器セラピストの記録を使用して夏季の大気汚染と喘息症状との関連を調査したところ、
10 呼吸機能については、日最高 1 時間 O₃濃度は各調査日の ΔPEF 平均値との強い相関が
11 みられ($r = -0.43$)、O₃濃度が高いほど ΔPEF 平均値が低くなる傾向があることが示唆された。
12 一般化線形モデルによる ΔPEF の日最高 1 時間 O₃回帰係数は-0.096 L/min/ppb で、集団平均
13 値解析から得られる回帰係数-0.073L/min/ppb と近い値であった。また、集団平均値解析で
14 も一般化線形モデルでも、ΔPEF と最も強く関連する大気汚染物質は O₃であった。O₃と
15 SO₄の複数汚染物質モデルでの解析でも ΔPEF の O₃回帰係数はほとんど変化しなかった。

16 Avol *et al.* (1998)は、米国、カリフォルニア州南部において、1994 年の春季(4 月～6 月)と
17 夏季(8 月～10 月)それぞれ連続 4 日間、毎日朝、夕 2 回の呼吸機能の測定及び呼吸器症状に
18 関するデータを収集できた 10～12 歳の喘息症状のある 49 人、喘鳴症状のある 53 人、健康
19 な 93 人、計 195 人を対象とした調査を行った。呼吸機能については、固定測定局測定値に
20 基づく日最高 1 時間 O₃濃度、パーソナルサンプラーによる日中平均 O₃個人曝露濃度との
21 関連の解析結果に一貫性がみられなかった。

22 Jalaludin *et al.* (2000)はオーストラリア、シドニーの小学校 6 校において喘鳴の既往のある
23 3～5 年生 125 人を対象として 1994 年 2 月～12 月に期間中の 30 日以上、1 日 2 回(朝、晩)、
24 PEF の測定を行ったところ、日中(6～21 時)平均 O₃濃度と PEF 変化量(ΔPEF)の間に負の相
25 関がみられた(回帰係数 -0.88 L/min/pphm, SE=0.04)。対象者を直近 12 か月に喘鳴症状を発し
26 ている、ヒスタミン陽性または医者による喘息診断を受けたものに限定した場合はより強
27 い関係がみられた(-2.61 L/min/pphm, SE=0.001)。

28 Mortimer *et al.* (2000)は、米国 8 都市の過密貧困地区において 1993 年夏季(6 月～8 月)に 4
29 ～9 歳の喘息児 846 人を対象として、期間中 2 週間の朝、夕の PEF 測定値と O₃との関連の
30 解析を行ったところ、朝の PEF 低下は 8 時間(10～18 時)平均 O₃濃度の 5 日間移動平均値 15
31 ppb 上昇あたり -0.59%(95%CI: -1.05, -0.13)であった。3 週間以上の早産児または 2,500g (5.5
32 lb)未満の低出生体重児に限定して解析した場合、朝の PEF 低下は-1.83%(95%CI: -2.65, -
33 1.01)となり、より強い関連がみられた。また、アトピー反応がある対象者と比較し、アト
34 ピー反応のない対象者でより強い関連がみられた(朝の PEF 低下-0.94%, 95%CI: -1.77, -0.11)。

35 Just *et al.* (2002)は、フランス、パリにおいて 7～15 歳の喘息による病院受診患者 82 人を
36 対象とし、1996 年 4 月～6 月の間、1 日 3 回(朝、午後、晩)測定の PEF 及びその変動への粒
37 子状物質並びに光化学大気汚染の短期影響について研究を行った。日平均 O₃濃度 10 μg/m³
38 あたり PEF 変動にラグ 0-2 日平均で 2.6%、ラグ 0-4 日平均で 3.3%の増加がみられた。また

1 朝の PEF について、 O_3 と気温の相互作用を含むモデルにおいてラグ 0-2 日平均及びラグ 0-
2 4 日平均の日平均 O_3 濃度との関連がみられた(変化率の記載なし)。

3 Ward *et al.* (2002) は、英国の Birmingham 及び Sandwell の 5 小学校の 162 人(1996 年 9 月の
4 登録時点で 9 歳。うち喘鳴群 39 人、アトピー群 50 人)を対象とし、1997 年 1 月～3 月及び
5 5 月～7 月、それぞれの期間中の登校日について登校時と下校時の 2 回、PEF を測定したと
6 ころ、日平均 O_3 と PEF 偏差との間にはラグによっては関連もあったが一貫した反応はみら
7 れなかった。

8 Delfino *et al.* (2004) は、米国、カリフォルニア州 Alpine において、9～17 歳の気管支喘息
9 児 19 人(男子 14 人、女子 5 人)を対象としたパネル研究において、1999 年 8 月～10 月また
10 は 2000 年 4 月～6 月の間の 2 週間、1 日 3 回自己測定による FEV_1 (朝起床時、17～18 時、21
11 時頃)のデータ収集を行ったところ、 FEV_1 と日最高 8 時間 O_3 に関連はみられなかった。

12 Rabinovitch *et al.* (2004) は、米国、コロラド州 Denver において、1999/2000 年～2001/2002
13 年の冬季、都市部居住の貧困家庭で中等度から重度の喘息児(1 年目 41 人、2 年目 63 人、3
14 年目 43 人)を対象として毎日 2 回(朝、夕)、呼吸機能検査を行ったところ、日最高 1 時間 O_3
15 濃度の 3 日間移動平均値と朝または夕の呼吸機能(FEV_1 、PEF)の間に関連はみられなかった。

16 Romieu *et al.* (2004b) は、メキシコシティの大気質測定局から 5km 以内に居住する喘息児
17 158 人、うち *GSTM1* ノルの遺伝子型 62 人、*GSTM1* を有する遺伝子型 96 人を対象とし、週
18 2 回、12 週間にわたりスパイロメーターによって呼吸機能($FEF_{25-75\%}$)を測定した。抗酸化サ
19 プリメントの効果と遺伝子型による O_3 曝露への感受性の違いを評価したところ、プラセボ
20 を投与された *GSTM1* ノル遺伝子型の喘息児では、検査前日の日最高 1 時間 O_3 と関連した
21 $FEF_{25-75\%}$ の減少がみられ(50 ppb あたり -2.9%, 95%CI: -5.2, -0.6)、中～重度の喘息児ではより
22 強い影響(-4.7%, 95%CI: -7.7, -1.7)がみられたが、*GSTM1* を有する遺伝子型の喘息児では
23 $FEF_{25-75\%}$ 低減はみられず、抗酸化サプリメント投与群では遺伝子型によらず O_3 と $FEF_{25-75\%}$
24 との間に関連はみられなかった。

25 Lewis *et al.* (2005) は、米国、デトロイトに住む 7～11 歳の喘息児 86 人(低所得アフリカ系
26 米国人が主)を対象とし、2001 年 2 月～2002 年 5 月の全 6 季について各 2 週間、毎日朝、夕
27 の 2 回、スパイロメーターを用いて FEV_1 の日変化率、日最低値を計測し、環境中の O_3 レ
28 ベルと呼吸機能の関連を調べたところ、ステロイド維持療法をしている対象者において、
29 単一汚染物質モデルではラグ 2 日の日最高 8 時間 O_3 濃度と FEV_1 の日変化、日最低値に相
30 関がみられた(それぞれ O_3 濃度 IQR(16.0 ppb)あたりの変化率回帰係数 3.19%(95%CI:0.29,
31 6.08)、-3.95%(95%CI:-6.78, -1.12))。PM_{2.5} や PM₁₀ との 2 汚染物質モデルにおいても、主に
32 ラグ 1、2 日において、 O_3 濃度と FEV_1 の日変化及び FEV_1 日最低値低下との関連がみられ
33 た。呼吸機能測定当日の上気道感染症症状を報告した対象者においても、同様の結果が得
34 られたが、ステロイド維持療法をしていない対象者では関連はみられなかった。

35 Dales *et al.* (2009a) は、カナダ、オンタリオ州 Windsor において医者に喘息の診断を受けた
36 ことのある 9～14 歳 182 人を対象として 2005 年 10 月～12 月の連続 28 日間、ピークフロー
37 メーターで FEV_1 を朝晩測定し、大気汚染物質と呼吸機能との関連についてパネル研究を行
38 った。単一汚染物質モデルによる解析では PM_{2.5} の FEV_1 測定前 24 時間平均値と晩の % FEV_1 、

1 PM_{2.5} 日中(8~20時)平均値と FEV₁ 日内変動との間に関連がみられたが、O₃ は FEV₁ 測定前
2 0~12、12~24、0~24 時間のいずれの時間における最高 1 時間値とも朝、晩の%FEV₁ との
3 関連はみられず、日中(8~20時)最高 1 時間値と FEV₁ 日内変動との関連もみられなかった。
4 2 汚染物質モデルによる解析でも O₃ による影響はみられなかった。

5 Liu *et al.* (2009)は、カナダ、オンタリオ州 Windsor の、家庭内に喫煙者のいない 9~14 歳
6 の喘息児 182 人を対象とし、2005 年 10 月 ~12 月の週 1 度決まった曜日に、スパイロメー
7 ターによる呼吸機能検査を行ったところ、吸入ステロイド薬、性別、汚染物質との交互作
8 用項を含めた単一汚染物質モデルにおいて、FEV₁ と日平均 O₃ に一貫した負の傾向がみら
9 れたが関連はみられなかった。

10 Wiwatanadate *et al.* (2010)は、タイの Chiang Mai 市 Muan 地区において、4~11 歳の喘息患
11 者 31 人を対象とし、2005 年 8 月~2006 年 6 月の毎日 2 回(朝、夕)PEF を測定し、調査を行
12 ったところ、単一汚染物質の混合効果モデルにおいて、ラグ 5 日の日平均 O₃ 濃度 1 ppb 上
13 昇あたり、日平均 PEF が 0.13 L/min(95%CI:-0.26, -0.00)低下した。SO₂ との 2 汚染物質モデ
14 ルによる解析においても、ラグ 5 日の日平均 O₃ 濃度 1 ppb 上昇あたり日平均 PEF が 0.16
15 L/min(95%CI:-0.31, -0.00)低下した。

16 Zora *et al.* (2013)は、米国テキサス州 El Paso において、交通量の多い地域の小学校 1 校の
17 医師による喘息診断のある 6~12 歳の児童 19 人と交通量の少ない地域の小学校 1 校の児童
18 17 人、計 36 人(男子 24 人、女子 12 人)を対象とし、2010 年 3~6 月の春休み中を除く期間
19 中、毎週金曜日にスパイロメーターによる呼吸機能検査、症状及び喘息薬使用についての
20 調査を実施した。呼吸機能、症状、服薬状況から求められた毎週の Asthma Control
21 Questionnaire(ACQ)スコアとスコア評価前 96 時間平均 O₃ 濃度との関連性はみられなかった。

22 Ierodiakonou *et al.* (2016)は、米国 7 都市、カナダ 1 都市において 1993 年~1995 年に 5~12
23 歳の喘息患者 1,041 人を登録し、登録時点で無作為化試験によりブデソニド、ネドクロミ
24 ル、プラセボのいずれかを各々 311 人、312 人、418 人に投与し、そのうち 1,003 人(男性 602
25 人、女性 401 人、調査開始時平均年齢は 9 歳)について 4 年間の追跡期間中に全 14 回、対象
26 者宅を訪問し、気管支拡張薬使用前後にスパイロメトリーによる呼吸機能検査を実施する
27 とともに、年 1 回メタコリンチャレンジテストを実施した。都市調整モデルを用い、大気
28 汚染物質曝露と呼吸機能及び気道過敏性の関連について解析の結果、気管支拡張薬使用後
29 の%FEV₁、%FVC への影響については、1 週間移動平均 O₃ 濃度、当日の日平均 O₃ 濃度と
30 の正の傾向がみられたが関連はみられなかった。気管支拡張薬使用前の%FEV₁、%FVC に
31 ついても O₃ との関連はみられなかった

32 Neophytou *et al.* (2016)は、米国本土及びプエルトリコの 5 地域において、喘息児を中心と
33 した 8~21 歳の 1,449 人のラテン系及び 519 人のアフリカ系米国人を対象として呼吸機能検
34 査を実施し大気汚染との関連について横断研究を行ったところ、呼吸機能検査当日、検査
35 前 7 日間平均、30 日間平均の日最高 8 時間 O₃ と FEV₁ との関連はみられなかった。

37 ■ その他の集団

38 Naeher *et al.* (1999)は、米国、バージニア州における本人も含め家庭内に喫煙者のいない

1 出産経験のある 18 歳以上の女性 473 人(19~43 歳)を対象としたパネル研究において、1995
2 年または 1996 年の夏季に連続 2 週間、朝、夕の 1 日 2 回、ピークフローメーターで PEF を
3 計測したところ、O₃は夕の PEF と関連がみられた唯一の曝露物質であった。関連がみられ
4 たラグ 0 日、3 日、3 日間、5 日間累積の日平均 O₃のうち影響が最も大きかったのは 5 日間
5 累積ラグであり、30 ppb 上昇あたり 7.65 L/min (95% CI: 2.25, 13.0)の減少であった。朝から
6 夕の PEF 変化との関連はみられなかった。

7 Lagorio *et al.* (2006)は、1999 年 5 月~6 月、11 月~12 月の計 67 日間、イタリア、ローマ
8 において、虚血性心疾患患者(40~64 歳、7 人)について計 449 回測定 of 呼吸機能(FVC、
9 FEV₁)と大気汚染物質との関連について時系列解析法によって調べたところ、24 時間(15 時
10 から翌 15 時)平均 O₃の曝露による影響はみられなかった。

11 Romieu *et al.* (2006)は、メキシコシティのアレルギー診療科で喘息と診断された 151 人(年
12 齢 9~9.5 歳、男 95 人女 56 人)を対象として、1998 年 10 月~2000 年 4 月の間、139 人は平
13 均 84 日、12 人は 61 日間の追跡調査を行った。追跡調査中、両親による毎日の呼吸器症状
14 と気管支拡張剤使用の記録を診療科で毎週レビューし、週 2 回診療科においてスパイロメ
15 トリーを実施した。呼吸機能検査前日の O₃濃度は、GSTP1 Val/Val または GSTP1 Ile/Ile お
16 よび Ile/Val のいずれにおいても、FEV₁、FVC、FEF_{25-75%}の変化と有意な関連はなかった。
17 異なるラグでも結果は同様であった。

18 Alexeeff *et al.* (2007)は、米国マサチューセッツ州ボストン地域において、904 人の慢性疾
19 患のない高齢男性(平均 68.8 歳)を対象として 1995 年~2005 年の期間中、3 年に 1 回、呼吸
20 機能(FVC、FEV₁)を調査したところ、検査前 48 時間平均 O₃濃度の上昇と呼吸機能低下との
21 関連がみられた(15 ppb あたり FEV₁ -1.29%(95%CI:-1.95, -0.63)、FVC -1.36%(95%CI: -2.01, -
22 0.70))。O₃濃度上昇による肥満群(206 人)での FEV₁低下(15 ppb あたり-2.07%, 95%CI:-3.25, -
23 0.89)は非肥満群(698 人)での低下(-0.96%, 95%CI : -1.70, -0.20)より大きかった。また、気道
24 過敏症(AHR)群(116 人)での低下(-3.07%, 95%CI : -4.75, -1.36)は、非 AHR 群(788 人)での低下
25 (-1.32%, 95%CI : -2.06, -0.57)より大きかった。肥満と AHR には相乗的交互作用がみられ、
26 O₃の急性影響を修飾した。

27 Alexeeff *et al.* (2008)では、Alexeeff *et al.* (2007)と同様に米国マサチューセッツ州ボストン
28 地域で約 1,000 人の慢性疾患のない高齢男性(平均 68.9 歳)を対象として 1995 年 1 月 ~ 2005
29 年 1 月に 1 回以上の呼吸機能検査を行ったところ、48 時間平均 O₃濃度 15 ppb 上昇あたり
30 1.25%(95%CI:-1.96, -0.54)の FEV₁低下がみられたが、HMOX1(誘導性ヘム酸素添加酵素-1)遺
31 伝子の長い(GT)_n反復配列の存在または GSTP1(グルタチオン S-転移酵素 π)遺伝子の Val105
32 に対する対立遺伝子の存在により低下幅が増幅された(それぞれ-1.38%(95%CI: -2.11, -0.65)、
33 及び-1.69%(95%CI: -2.63, -0.75))。GSTP1 105Val 変異体及び HMOX1 長(GT)_n反復配列を併せ
34 持つ対象者では、より強い関連がみられた(-1.94%; 95%CI: -2.89, -0.98)。

35 Farhat *et al.* (2013)は、ブラジル、サンパウロのサンパウロ大学小児病院外来センターに
36 2006 年 9 月~2007 年 9 月に通院した 6 歳以上の嚢胞性線維症患者 103 人(平均 8.9 歳)の計
37 408 回の受診時に診断された 嚢胞性線維症の呼吸器系悪化(規定の症状、徴候の中で 3 種類
38 以上の存在で定義)と大気汚染物質との関連を解析したところ、単一汚染物質モデルではラ

1 グ 2 日の日最高 1 時間 O₃IQR 上昇との関連がみられた(RR= 1.86, 95%CI: 1.14, 3.02)。この関
2 連は 2 汚染物質モデル及び複数汚染物質モデルにおいてもみられた(RR= 1.65, 95%CI: 0.08,
3 3.09)。O₃ 濃度を三分位に分けて第 1 分位(<65.41 µg/m³)と比較したモデルでは、第 2 分位
4 (65.41~85.0µg/m³)の RR は 1.99(95%CI:1.05, 2.94)、第 3 分位(85.0 µg/m³<)の RR は 2.00(95%CI:
5 1.04, 3.00)であった。

6 Pirozzi *et al.* (2018b)は、米国、オハイオ州において 18~70 歳の線維性サルコイドーシス
7 患者 16 人を対象として 2013 年 6 月~2015 年 6 月の期間中の 1 年間、3 ヶ月おきに調査を行
8 ったところ、7、10、14 日間平均の日平均 O₃ は呼吸機能(FEV₁、FVC、FEV₁)、呼吸器症状、
9 一般症状のいずれの健康影響とも関連がみられなかった。

10 Johansson *et al.* (2018)は米国のカルフォルニア州において、2014 年 1 月から 9 月の間にカ
11 ルフォルニア大学サンフランシスコ校の縦断的間質性肺疾患プログラムに参加していたカ
12 ルフォルニア州に居住する特発性肺線維症(IPF)患者 25 人(うち男性 21 人。平均年齢 73.6 歳)
13 を対象とし、最長 40 週間スパイロメーターにより呼吸機能(FEV₁, FVC)を毎週測定すると
14 ともに、質問票による呼吸困難重症度を評価したところ、40 週間の最高 O₃濃度と研究期間
15 中の平均 FVC%予測値は負の相関を示した(-0.41, 95%CI: -0.81, -0.02)。週平均 O₃濃度の変化
16 平均値と週ごとの呼吸機能の変化に明瞭な関連はみられなかった。また、2~5 週間平均の
17 呼吸機能とラグ 0、3、6 週間の週平均 O₃濃度との間、研究期間中の呼吸機能変化と累積曝
18 露、最高曝露との間にも関連はみられなかった。

19 20 1.1.1.2. 呼吸器症状に関する海外研究

21 呼吸器症状に関する海外研究については参考資料 2 に整理した。健康な成人においては
22 O₃濃度上昇と呼吸器症状の増加に関連性がみられたとする研究が多く、喘息患児におい
23 ては喘息症状の悪化や喘息治療薬使用の増加がみられた。一方、喘息患者や健康な未成年を
24 対象とした研究では一貫した関連性はみられなかった。

25 26 1.1.1.3. 炎症・酸化ストレスに関する海外研究

27 小児及び成人の主として喘息患者を対象として O₃曝露と呼吸系炎症マーカーとして
28 FeNO 濃度や鼻洗浄液成分(PMN 数、ECP 等)との関連性を検討した疫学研究が報告されて
29 いる。

30 31 ■ 全年齢及び成人

32 呼気中一酸化窒素(FeNO)を解析した研究

33 Qian *et al.* (2009)は、1997 年 2 月~1999 年 1 月に米国の 6 都市(ボストン、New York、
34 Denver、Philadelphia、San Francisco、Madison)の 6 大学の救急医療センターで実施された 28
35 週の臨床試験に参加した 12~65 歳の非喫煙者で定期来院時に呼気を採取し FeNO を測定し
36 た 119 人について解析したところ、単一汚染物質モデルでは、ラグ 0 日の日最高 8 時間 O₃
37 と FeNO には負の関連がみられた(O₃ 10 ppb あたりの FeNO 変化-0.09 ppb, 95%CI: -0.13, -

0.05)。ラグ2日、0-3日の平均でも負の関連がみられ、NO₂、SO₂またはPM₁₀との2汚染物質モデルにおいても関連がみられた。

Modig *et al.* (2014)は、スウェーデンの Gothrnburg または近隣地域に住む 25~75 歳のスウェーデン人の男女 5,841 人を対象として、2001 年 6 月~2003 年 1 月、2003 年 2 月~2003 年 12 月にかけて FeNO の測定を行った。単一汚染物質モデルでは、120 時間 O₃ 平均濃度と呼気流量 270 mL/s の FeNO (IQR(23.2 µg/m³)上昇あたり 4.0%, 95%CI: 1.0, 7.1)、呼気流量 50 mL/s の FeNO (4.4%, 95%CI: 1.0, 7.9) との関連がみられた。複数汚染物質モデルでは、O₃ の影響が増強され、270 mL/s での FeNO の増加 (120 時間平均濃度 IQR 上昇あたり 5.1%, 95%CI: 1.7, 8.5) と関連していた。50 mL/s での FeNO と O₃ との関連性は、270 mL/s での FeNO でみられた関連性ほど顕著ではなかった(120 時間平均濃度 IQR あたり 3.6%, 95%CI: -0.4, 3.4)。

Day *et al.* (2017)は、2014 年 12 月~2015 年 1 月、中国、長沙郊外の健常なホワイトカラー労働者 89 人(平均年齢 31.5 歳)を対象とし、2 週間間隔で 4 回、様々なバイオマーカーの調査を行ったところ、炎症及び酸化ストレスマーカーについては、調査票で得られた活動パターンと屋内外で測定した 1 時間 O₃ 濃度から求めたサンプル採取前 24 時間平均 O₃ 個人曝露濃度の上昇により、FeNO(10 ppb あたり 24.1%, 95% CI:11.0, 38.8)、硝酸塩+亜硝酸塩 (EBCNN) (53.8%, 95% CI: 23.6, 91.5)、尿中 8-OHdG(13.5%, 95%CI: 2.6, 25.6)の上昇、呼気中 MDA(-26.3%, 95%CI: -37.9, -12.4)の低下がみられた。2 週間平均の O₃ 個人曝露濃度上昇により FeNO(10 ppb あたり 47.2%, 95%CI: 15.9, 86.9)、EBCNN(158.9%, 95%CI: 61.2, 315.8)、8-OHdG(37.0%, 95%CI: 11.1, 69.0)の上昇、MDA(-52.0%; 95%CI: -67.0, -30.4)の低下がみられた。多重検定補正後では、2 週間平均 O₃ 個人曝露濃度と FeNO との関連、及び両方の O₃ 濃度と 8-OHdG の関連はみられなくなった。また、共存汚染物質について調整すると、いずれの関連もみられなくなった。

Dauchet *et al.* (2018)は、2011 年 1 月~2013 年 11 月、北フランスの Lille 及び Dunkirk 市内または周辺都市部に在住する 40~65 歳の 1,506 人を対象として調査を行ったところ、検査日と検査前日の日最高 8 時間値の平均を用いた O₃ 濃度は、血中好酸球数の増加と関連した (10µg/m³あたり+2.41%, 95%CI: 0.10, 4.77)。O₃ 濃度上昇により FeNO(Dunkirk のみ解析)は上昇したが関連はみられなかった。検査日の日最高 8 時間値 O₃ 濃度を用いると、O₃ と FeNO との関連がみられたが(+3.37%、95%CI: 0.66, 6.16)、血中好酸球数との関連はみられなくなった。現喫煙者、元喫煙者を含めた解析及び PM_{2.5}、NO₂ を含めた複数汚染物質モデルでは、O₃ と血中好酸球数との間に関連はみられなかった。

その他の指標を解析した研究

Kinney *et al.* (1996a)は、米国ニューヨーク市 Governors 島で 1992 年夏(夏季 1)と冬、及び 1993 年夏(夏季 2)に、沿岸警備隊職員及びその家族で、夏季期間中の午後、週 3 日以上ジョギングをする健康なボランティア被験者 19 人(23~38 歳)について O₃ 曝露と BALF 中成分の関連性を検討した。日最高 1 時間 O₃ を季節間で比較すると、夏季 1(平均 58ppb, 最大 110ppb)が冬季(平均 32ppb, 最大 64ppb)より高く、夏季 2(平均 69ppb, 最大 142ppb)は夏季 1 より高かった。BALF 細胞からの活性酸素種の放出は、冬季より夏季 1 で低く、BALF 中の LDH、

1 IL-8 及び PGE2 濃度は、夏季 1 の方が冬季より高かった。O₃ 濃度が夏季 1 や冬季より高か
2 った夏季 2 の IL-8 は冬季に比べて高かった。

3 Hiltermann *et al.* (1997)は、オランダ、De Zilk、Zegveld 及び Hague において、Leiden 大学
4 の呼吸器外来を受診した非喫煙喘息患者 270 名中、中～重症度の喘息患者 60 人(平均年齢
5 31 歳)を対象として鼻腔洗浄液の検査を行ったところ、好中球性、好酸球性の炎症と日最高
6 8 時間 O₃ との関連はラグ 1 日で最も強く、100 µg/m³あたりの増加は好中球 112%、好酸球
7 176%であった。可溶性メディエータはラグ 0-2 日平均 O₃ との関連が強く、75 µg/m³ あた
8 り、IL-8 は 22%、ECP は 19%の増加であった。上皮細胞はラグ 0-1 日平均 O₃ 90µg/m³ あた
9 り 104%の増加であった。O₃ との関連は、ステロイド服用やアレルゲン曝露の影響を調整
10 した後もみられた。

11 Chimenti *et al.* (2009)は、イタリアのシチリア島 Palermo において、健康で非喫煙の 9 人の
12 男性アマチュアランナー(平均年齢 40.3 歳)を対象とした調査を行ったところ、喀痰中気管
13 支上皮細胞数はレース前 1 週間平均 O₃ 濃度と弱い相関がみられたが(Spearman 相関 ρ=0.467)、
14 その他細胞についてはみられなかった。細胞のアポトーシス率は週平均 O₃ 濃度に依存して
15 増加し(r=0.76)、特に好中球では O₃ 濃度との相関がみられたが(r=0.70)、気道上皮細胞では
16 相関しなかった。

17 Wallace *et al.* (2010)は、2004 年～2006 年にカナダ、オンタリオ州 Hamilton において喘息、
18 COPD 等の気道疾患により病院を外来受診した 10～95 歳の患者(容体の安定した 485 人、悪
19 化した 189 人)を対象として唾液を採取し調査を行ったところ、容体安定群における総細胞
20 数に対する好中球数比率の変化と当日昼間(9～19 時)平均及び前日夜間(前日 20 時～8 時)平
21 均 O₃ 濃度に関連はみられなかった。また、増悪群においても交絡因子調整後の総細胞数に
22 対するマクロファージ数比率の変化と O₃ 濃度に関連はみられなかった。安定群の総喀痰細
23 胞数の月平均値と O₃ との相関係数は安定群 -0.07、増悪群 0.13 と相関は小さかった。

24 Huang *et al.* (2014) は、大気汚染物質への短期曝露と肺の炎症反応との関連を調べるため、
25 1998 年 10 月～2008 年 3 月に米国、ノースカロライナ州 Chapel Hill で行われた気管支鏡検
26 査に参加した健康な非喫煙者のボランティア 77 人(男性 38 人、女性 39 人、年齢 18～35 歳)
27 について、採取した気管支肺胞洗浄液中のタンパク質濃度や細胞数などを調べたところ、
28 細胞数と前日の 8 時間平均 O₃ 濃度との間に正の相関がみられた(回帰係数 495.970)。

29 Pirozzi *et al.* (2015)は、2012 年 6 月～9 月、米国、ユタ州 Salt Lake Valley において 40～85
30 歳の元喫煙者で中～重度の COPD 患者 11 人、及び気流閉塞のない 9 人(対照群)を対象とし、
31 空気清浄日と O₃ 汚染日(日最高 8 時間平均濃度が 0.075 ppm を超えた日、または連続 2 日ま
32 たは 4 日中 3 日で日最高 8 時間平均濃度が 0.068 ppm 以上)に呼気凝縮物(EBC)中の亜硝酸塩
33 /硝酸塩(NO_x)、8-イソプロスタン(8-iso-PGF)の濃度、スパイロメトリーによる FEV₁、FVC
34 の測定、調査票による呼吸器症状スコアの把握を行った。解析の結果、COPD 群と対照群
35 の両方で O₃ の増加は EBC 中 NO_x の増加と関連したが(COPD 群: 清浄日平均(SD) 8.7(8.5) vs
36 汚染日 28.6(17.6) µmol/L; 清浄日と汚染日の差は 20.7 µmol/L, 95% CI: 7.93, 33.47)。対照群:
37 7.6(16.5) vs 28.5(15.6) µmol/L; 差は 20.1 µmol/L, 95% CI: 3.88, 36.35)、8-iso-PGF と O₃ との関
38 連はみられなかった。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

■ 未成年

呼気中一酸化窒素(FeNO)を解析した研究

Nickmilder *et al.* (2007)は、2002年7月～8月にベルギー南部において、複数のサイトで実施されたサマーキャンプに参加した健康で喘息のない6.5～15歳の小児72人を対象としたパネル研究を行った。対象者はキャンプ中の1日、屋外でレクリエーションを行い、朝(10～12時)、夕(18～20時)の2回、FeNOを測定したところ、朝から夕のFeNOの変化については、O₃濃度の高いサイトのキャンプに参加したグループ(日最高1時間値 $\geq 167 \mu\text{g}/\text{m}^3$)では著しい増加がみられたが、O₃濃度の低いサイトのキャンプに参加したグループ(日最高1時間値 $< 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$)では減少がみられた。

Barraza-Villarreal *et al.* (2008)は、2003年6月～2004年4月に登録したメキシコシティの小児病院に入院した喘息患者158人、非喘息児50人を対象として平均22週間にわたり15日毎の調査を行ったところ、当日の日最高8時間O₃濃度と、喘息児のFeNO(O₃ IQR(22 ppb)あたり1.06 ppb, 95%CI: 1.02, 1.09)及びIL-8(1.18 pg/mL, 95%CI: 1.04, 1.34)、非喘息児のFeNO(1.11 ppb, 95%CI: 0.92, 1.33)及びIL-8(1.19 pg/mL, 95%CI: 1.00, 1.45)との間に関連がみられた。呼気凝縮液pHは、喘息児においてのみ日最高8時間O₃濃度と関連(-0.07, 95%CI: -0.15, -0.01)がみられた。

Liu *et al.* (2009)は、カナダ、オンタリオ州Windsorの、家庭内に喫煙者のいない9～14歳の喘息児182人を対象とし2005年10月～12月の前半または後半の4週間、週1度決まった曜日に調査を行ったところ、ラグ0日及び2日間平均の日平均O₃濃度上昇は喘息児のFeNO低下と関連した(ラグ0日の日平均O₃濃度 IQR (9.0 ppb)あたり-12.2% (95%CI: -22.3, -0.8)、2日間平均O₃濃度 IQR(6.4 ppb)あたり-16.0% (95%CI: -26.4, -4.1))。呼気凝縮液中酸化ストレスマーカーとは関連はみられなかった。

Salam *et al.* (2012)は、米国、カリフォルニア州南部において6～11歳の白人940人(ヒスパニック系が3分の2)を対象とし、2004～2005年、2005～2006年、または2006～2007年の1日において頬側検体採取し、FeNOとiNOSプロモーターのメチル化の関連を調べた。対象者の約14%は喘息で、55%は呼吸器アレルギー(鼻炎、花粉症、またはその両方)の病歴があった。8時間(10～18時)平均O₃のFeNO測定前7日間の累積平均曝露レベルと頬側検体から得たDNAにおけるiNOSプロモーターのメチル化と関連はみられなかった。

Delfino *et al.* (2013)は、米国ロサンゼルス地域で、9～18歳の非喫煙かつ家庭内でタバコ煙曝露のない持続性喘息の学童45人を追跡し(Riverside市の13人は2003年8～12月、Whittier市の32人は2004年7～11月)、FeNOを10日間毎日測定したところ、FeNOと日最高8時間O₃濃度に関連はみられなかった。

Altug *et al.* (2014)は、2009年3月2日～17日、トルコ、Eskişehirにおける16校の9～13歳の小学生605人を対象とし、各対象者1回、FeNOを測定した。2009年2～3月の2週間、各校の校庭でパッシブサンプラーを用いて測定した週平均O₃とFeNOに関連はみられなかった。

Angelis *et al.* (2017)は、ギリシャのThessalonikiにおいて、公立小学校13校の5年生(10～

1 11歳)91人(男子43人、高濃度地域58人、低濃度地域33人)について、2013/2014年度秋季
2 (10~11月)1週間、冬季(2月)1週間、春季(4~6月)1週間×2回(非連続)、1日の活動時間、
3 呼吸器症状、学校欠席、薬剤使用、1日3回のPEF測定値の日誌への記載を対象者に求め
4 た。調査の最終日に学校でスパイロメトリーによる呼吸機能検査、FeNO測定を実施した。
5 対象者のうち47人については鼻腔気流量測定を実施(43人が4回、3人が3回、1人が1回
6 の測定)した。解析の結果、鼻腔気流量は高O₃濃度地域、低O₃濃度地域の間で差はみられ
7 ず、FeNOはO₃個人曝露濃度週平均値、屋外O₃濃度日平均値推定値いずれとも関連はみら
8 れなかった。

9 Karakatsani *et al.* (2017)は、ギリシャ(Athens及びThessaloniki)の公立小学校5年生188人
10 (Athens 97人、Thessaloniki 91人。うち喘息患者21人)を対象とし、2013/2014年度の秋季、
11 冬季、春/夏季に計5週間、週末にFeNO測定を行ったところ、FeNOは、パーソナルサン
12 プラーによる週平均O₃個人曝露濃度10µg/m³上昇あたり11.10%(95%CI: 4.23, 18.43)増加し、
13 PM₁₀との2汚染物質モデルでも同様であった(9.5%, 95%CI:2.46, 16.98)。春から初夏の調査
14 期間に限定した場合にも同様であった(11.79%, 95%CI:2.54, 21.82)。

15 16 その他の指標を解析した研究

17 Frischer *et al.* (1993)は、1991年5月~10月、ドイツのBreisgau地域Umkirchにおいて小学
18 校3、4年生44人を対象に低濃度O₃記録日(15時時点のO₃≤140µg/m³)後10日間の106回、
19 高濃度O₃記録日(15時時点のO₃≥180µg/m³)後14日間の148回鼻腔洗浄を行って、O₃と上
20 気道炎症との関係性を評価したところ、O₃濃度と鼻腔洗浄時に調査した鼻炎症状の有病率と
21 の間に負の関連がみられるとともに(高濃度O₃記録日後の鼻炎症状有病率35.5%、低濃度
22 O₃記録日後51.5%)、鼻腔洗浄日の鼻炎症状とPMN数との間に関連がみられた。低濃度O₃
23 日後と比較し、高濃度O₃日後の鼻腔洗浄液中のPMN数中央値は高かった(低濃度日後
24 20.27×10³/mL、高濃度日後27.38×10³/mL)が、PMN数と屋外滞在によるO₃曝露時間との関
25 連はみられなかった。ミエロペルオキシダーゼ(MPO)及び好酸球性カチオン性タンパク質
26 (ECP)でもPMNと同様に低濃度O₃記録日と高濃度O₃記録日との間に差がみられた(ECP:
27 3.49µg/L vs 5.39µg/L、MPO:77.39µg/L vs 138.6µg/L)。アトピー群、非アトピー群共にすべて
28 の炎症マーカーは高濃度O₃日後に高く、低濃度O₃記録日からの変化率はアトピー群と非
29 アトピー群で差は無かった。PMN数の線形回帰分析によりO₃(100µg/m³あたりのPMN数
30 変化率26%)、鼻炎症状の影響が示された。PMN数と鼻腔洗浄前日最高O₃の個人内相関係
31 数の平均値は0.15で、鼻炎症状のあった日のみでは0.16、無い日のみでは0.27と相関が強
32 くなり、鼻炎による交絡が示された。

33 Calderon-Garciduenas *et al.* (1995)は、メキシコシティ都市圏南西部で育った10.6~13歳の
34 38人(SWMMC群。平均年齢12.2歳)について1993年11月に4回、汚染レベルが低い港町
35 に住む28人(平均年齢11.7歳)を対照群として1994年1月に2回、鼻腔洗浄液中の白血球や
36 鼻細胞について検査したところ、SWMMC群では鼻水、鼻血、間欠的鼻閉塞、日中の咳エ
37 ピソード、胸部不快感の訴え、鼻鏡検査における粘膜萎縮、鼻細胞診断における繊毛呼吸
38 器細胞数の顕著な低減等がみられたが、対照群では上気道感染時以外の呼吸器症状の訴え

1 や、鼻鏡検査における異常はみられなかった。SWMMC 群の鼻腔洗浄液中の PMN 中央値
2 は全調査日において対照群と比較して高く、PMN-CD11b 発現についても SWMMC 群と対
3 照群で差があった。

4 Kopp *et al.* (1999)は、1994年3月～10月、ドイツ南西部2都市(Freudenstadt、Villingen)の
5 2つの小学校の2、3年生170人を対象として期間中11回の鼻腔洗浄を実施し、O₃曝露によ
6 る上部気道炎症とその後のO₃への適応について検討した。各調査回のデータを横断解析し
7 た結果、鼻腔洗浄実施前日の日最高30分O₃と鼻腔洗浄液中のECP、アルブミン、白血球
8 との関連はみられなかった。はじめの4回の鼻腔洗浄時のデータを用いた解析では、ECP、
9 白血球との関連がみられたが(数値なし)、5回目以降のデータを段階的に追加していくと関
10 連はみられなくなっていった。

11 Frischer *et al.* (2001)は、1997年9月～10月、オーストリアのLower Austriaの9地区にお
12 いて小学生877人(平均年齢11.2歳)を対象として、O₃曝露と好酸球性気道炎症との関連を
13 調査したところ、全対象者において尿中Eosinophil Protein X(U-EPX)にO₃濃度依存性の増加
14 がみられ、尿採取前30日平均O₃濃度四分位ごとのU-EPX対数変換値平均(SD)は、
15 1.84(0.67)(O₃ 0～21.6ppb)、1.90(0.62)(21.6～32.7 ppb)、1.96(0.65)(32.7～42.2 ppb)、
16 2.02(0.71)(42.2～52.25 ppb)であった。

17 Lagerkvist *et al.* (2004)は、2002年5月、ベルギー、ブリュッセルにおける小学校4校の腎
18 臓疾患歴、喘息の病歴のない10～11歳の小学生57人(男子33人、女子24人)を対象とし、
19 屋内プール定期的訪問群23人と非訪問群34人に分け、屋外での2時間の運動前後の呼吸
20 機能と肺上皮細胞損傷の指標として血清中Clara cell protein (CC16)濃度を用いてO₃曝露に
21 対する肺反応とプールへ通うこととの関連を調べた。屋内プール非訪問群における運動前
22 後の血清中CC16濃度平均値(SD)はそれぞれ8.2(2.8)μg/L、8.0(2.6)μg/L、訪問群では
23 5.7(2.4)μg/L、5.3(1.7)μg/Lで運動前後の値に差は無く、試験前2日間の屋外滞在時間の影響
24 も無かった。運動前後ともに訪問群は非訪問群よりも低い値であった。屋外運動前後とも
25 に7時から運動後の採血(13～16時の間)までのO₃曝露総量とCC16濃度との間に相関はみ
26 られなかったが、屋内プール非訪問群において運動後のCC16濃度とO₃曝露総量が相関す
27 る傾向がみられた(相関係数0.34)。

28 Sienna-Monge *et al.* (2004)は、メキシコシティにおいて1999年5月～2000年4月の期間中
29 12週間、Infantil Federico Gomez病院を受診したアトピー性喘息患児117人(無作為二重盲検
30 でビタミン補給群59人(男子64.4%、平均年齢8.9歳)とプラセボ群58人(男子63.8%、平均
31 年齢9.2歳))を対象とし、0、6、12週目に採取した鼻腔洗浄液を用いてO₃曝露に対する鼻
32 腔内炎症反応への抗酸化物質サプリメントの影響を調査したところ、交絡因子調整後、プ
33 ラセボ群において日最高8時間O₃とIL-6との間に正の関連がみられた(ラグ3日のO₃濃度
34 100 ppbあたり1.07 pg/mL, 95%CI: 0.48, 1.65)が、ビタミン補給群では関連はみられなかつ
35 た。鼻腔洗浄前3日間平均O₃と総グルタチオン濃度との間には、プラセボ群、ビタミン補
36 給群いずれにおいても負の関連がみられた(100 ppbあたりのグルタチオン濃度対数変換値
37 の変化はそれぞれ-0.35(95%CI: -0.66, -0.04)、-0.33(95%CI: -0.60, -0.06))。

38 Ferdinands *et al.* (2008)は、米国、ジョージア州アトランタにおいて、クロスカントリーチ

1 ームの高校生 16 人(平均年齢 14.9 歳)を対象として、2004 年 8 月 16 日~31 日の高スモッグ期
2 間中の影響について調査したところ、運動後の呼気凝縮液 pH と当日の日最高 1 時間 O₃ 濃
3 度に関連はみられなかった。

4 Patel *et al.* (2013)は、2005 年 5 月~6 月の 5 週間、米国ニューヨーク市の市立高校 2 校に
5 通う 14~19 歳の喘息患者 18 人と非喘息患者 18 人を対象に週 2 回呼気凝縮液を採取し解析
6 を行ったところ、呼気凝縮液 pH の変化と日最高 8 時間 O₃ との関連はみられなかった。一
7 方、ラグ 0、1 日、呼気凝縮液採取前 2~5 日間平均の O₃ は呼気凝縮液中の 8-イソプロスタ
8 ン(8-iso-PGF)の減少と相関しており、最大の減少は 4 日間 (IQR(11.6 ppb)あたり -0.69% (95%
9 CI: -0.98, -0.39)) 及び 5 日間平均 (-0.70% (95%CI: -1.1, -0.33)) の O₃ によるものであった。

11 ■ 高齢者

12 呼気中一酸化窒素(FeNO)を解析した研究

13 Delfino *et al.* (2010a)は、米国カリフォルニア州ロサンゼルスにおいて、65 歳以上の非喫
14 煙者で、冠動脈疾患の診断歴を有する者、2005 年~2006 年に 29 人(2 地域)、2006 年~2007
15 年に 31 人(2 地域)を対象とし 12 週間、毎週 FeNO を測定するパネル調査を行った。線形混
16 合効果モデルによる解析の結果、O₃ については、1 時間 O₃ の 5 日間平均値と FeNO との間
17 に正の関連がみられた(IQR(16.1 ppb)あたりの回帰係数 1.41, 95%CI: 0.01, 2.81)。

18 Li *et al.* (2018a)は、中国、北京市の北京大学第三病院において COPD と診断された 43 人
19 (58~81 歳)を対象として、呼吸機能、FeNO 及び血圧に及ぼす影響を延べ 215 回調査したと
20 ころ、O₃ 濃度と FeNO との間には O₃ 濃度の指標によらず関連はみられなかった。

22 ■ その他の集団

23 呼気中一酸化窒素(FeNO)を解析した研究

24 Peng *et al.* (2016)は、米国、ボストン都市圏に居住する成人の 2 型糖尿病患者 70 人(解析
25 対象者: 69 人)を対象とし、2006 年 8 月~2010 年 7 月にかけて隔週で最大 5 回 FeNO を測定
26 し、大気汚染物質の影響を調査した。解析の結果、6 時間 (3~9 時)と 24 時間 (9 時~翌日 9
27 時)の O₃ 曝露による FeNO の減少がみられた(6 時間曝露では IQR(13.8 ppb)上昇あたり
28 -2.10%(95%CI: -6.56, 2.57)、24 時間曝露では IQR(12.1 ppb)上昇あたり -4.80%(95%CI: -8.70,
29 0.73))。PM_{2.5} の 24 時間移動平均濃度で調整した複数汚染物質モデルでは、6 時間 O₃ 曝露濃
30 度 IQR 上昇あたりの FeNO 変化率は -2.56%(95%CI: -7.25, 2.36)、24 時間 O₃ 曝露濃度 IQR 上
31 昇あたり -5.80% (95%CI: -10.17, 1.22)であった。

33 1.1.2. 呼吸器疾患による受診・入院

34 O₃ 曝露と呼吸器疾患による医療機関への受診・入院との関連性については、他の大気汚
35 染物質との関連性に関する解析と同様に、特定の地域における日々の受診数・入院数と日
36 平均大気汚染物質濃度に関するデータベースを用いて、共存汚染物質や気温などの調整要

1 因を考慮した統計解析が国内外で行われている。これらの解析では、O₃濃度の単位濃度当
2 たりの受診数、入院数の増加割合について報告がされている。

3 4 1.1.2.1. 国内研究

5 Tanaka *et al.* (1998) は、1992年1月～1993年12月の間に市立鉏路総合病院に来院した鉏
6 路市在住の喘息患者で医療記録の得られた102人(15～79歳、うち44人が非アトピー性、
7 58人がアトピー性疾患)を対象に調査を行ったところ、日平均O₃濃度25ppb以上において、
8 25ppb未満と比較して、非アトピー患者で喘息による通院の増加に関連がみられた
9 (OR=1.27, 95%CI: 1.04, 1.55)。

10 Yamazaki *et al.* (2009)は、千葉県市川市において2002年9月～2003年8月の夜間喘息発作
11 外来への受診と大気汚染との関連についての調査を行った。0～14歳の受診者は308人で4
12 月～9月のO₃の日平均濃度10ppb上昇あたりの夜間喘息発作外来受診ORは、気温で調整し
13 した場合1.16(95%CI:1.00, 1.33)、PM_{2.5}、NO₂及び気温で調整した場合1.29(95%CI:1.08, 1.55)
14 であった。一方、15歳以上の夜間喘息発作外来受診者は95人で、O₃との間に関連はみら
15 れなかった。

16 Yamazaki *et al.* (2013)は、2010年4月～2012年3月にかけて、兵庫県姫路市において喘息
17 発作で救急診療所を平日夜間に受診した喘息の既往歴のある0～14歳の956人を対象とし
18 て、時間層別ケースクロスオーバー研究を行った。単一汚染物質モデル、複数汚染物質モ
19 デルのいずれにおいても、春季、夏季の日平均O₃濃度と夜間受診との間に関連はみられな
20 かった。

21 Yamazaki *et al.* (2014)は、2013年1月～3月における喘息発作による夜間の姫路市急病セ
22 ンターへの受診と大気汚染物質の関連について、0～80歳の112人を対象として、ケースク
23 ロスオーバー研究を実施した。複数汚染物質モデルとしてPM_{2.5}、NO₂、O₃をモデルに含め、
24 気圧、気温、湿度、風速、日照時間を調整した。前日の日平均O₃濃度10ppb上昇あたりの
25 夜間救急外来受診ORは、2.31(95%CI: 1.16, 4.61)であった。

26 Yorifuji *et al.* (2014a)は、2006年1月～2010年12月、岡山市において呼吸器疾患により救
27 急受診した65歳以上の6,925人を対象として、大気汚染の時間変化と高齢者の呼吸器疾患
28 による救急受診リスクとの関係について、時間層別ケースクロスオーバー研究を行った。
29 発症48～96時間前のO₃の曝露と呼吸器疾患救急受診のリスク増加との関連性がみられ、
30 発症72～96時間前平均のO₃曝露IQR(25.8ppb)上昇あたりのORは1.13(95%CI: 1.04, 1.23)
31 であった。

32 Yamazaki *et al.* (2015)においては、Yamazaki *et al.* (2013)における調査を2010年4月～2013
33 年3月まで1年間延長した結果、夜間喘息発作外来受診者は総数1,447人で、春季(4月～6
34 月。受診者390人)について前日の日平均O₃濃度及び受診前3日間の平均O₃濃度との間に
35 関連がみられた(10ppbあたりのORはそれぞれ1.17(95%CI: 1.01, 1.35)、1.29(95%CI: 1.00,
36 1.46))。

37 38 1.1.2.1. 海外研究

1 ■ 海外大規模研究 (数十都市以上)

2 Medina-Ramon *et al.* (2006)は、米国の 36 都市で 1986 年～1999 年の期間に COPD 又は肺炎
3 のため救急外来経由で入院、あるいは緊急入院した 65 歳以上の患者 (COPD:578,006 件、肺
4 炎:1,384,813 件)を対象者としたケースクロスオーバー研究を行ったところ、温暖期(5 月～9
5 月)では、2 日累積 8 時間平均 O₃ 濃度 5 ppb 上昇あたり、COPD による入院が 0.27%(95%CI:
6 0.08, 0.47)、肺炎入院は 0.41%(95%CI: 0.26, 0.57)増加した。寒冷期には O₃ 濃度 5 ppb 上昇あ
7 たり、COPD では 0.31%(95%CI: -0.61, -0.01)、肺炎では 0.83%(95%CI: -1.13, -0.53)入院数が
8 減少した。

9 Katsouyanni *et al.* (2009)は、米国 NMMAPS(National Morbidity, Mortality and Air Pollution
10 Study)(1985 年～1994 年の 14 都市)、欧州 APHEA-2(Air Pollution and Health: a European
11 Approach)(1988 年～1997 年の 8 都市)、及びカナダ 12 都市研究(1993 年～1996 年の 12 都市)
12 の 3 つの複数都市時系列研究で得られたデータを利用した APHENA(Air Pollution and Health:
13 A European and North American Approach)プロジェクトにおいて、日最高 1 時間 O₃ 濃度によ
14 る死亡率及び高齢者(65 歳以上)入院率への影響について評価した。O₃ と高齢者の呼吸器疾
15 患による入院との関連については、いずれの地域も単一汚染物質モデルにおいてラグと季
16 節調整モデルの組み合わせにより正の関連がみられ、カナダでの影響は欧州、米国より大
17 きいが不明確な傾向にあった。PM₁₀ を調整するとカナダでは関連が維持される組み合わせ
18 はなかったが、欧州、米国では一部の組み合わせについて関連が維持された(欧州: 偏自己
19 相関関数 (PACF) を用いて自由度を求めた自然スプラインによる季節調整モデルにおいて
20 ラグ 1 日の O₃ 濃度 10 μ g/m³あたり 0.35%(95%CI: 0.07, 0.63)の増加。ラグ 1 日で自由度 3 ま
21 たは 8、ラグ 0-1 日平均で自由度 3 の組み合わせでも関連がみられた。米国: PACF に基づく
22 自由度の自然スプラインモデルでラグ 1 日の O₃ 濃度 10 μ g/m³あたり 0.31%(95%CI: 0.03,
23 0.58)の増加)。夏季平均 O₃ 濃度については単一汚染物質モデルにおいて、欧州、米国では
24 高齢者の呼吸器疾患入院との有意な関連はみられなかったが、カナダではラグ 0-1 日平均
25 O₃ 濃度 10 μ g/m³あたり 3.6%(95%CI: 2.2, 5.1)の増加がみられた(ラグ 1 日、分布ラグモデル
26 についても同様)。

27 Strosnider *et al.* (2019) は、2000 年～2014 年(州により 3～13 年間)の米国 17 州 869 郡にお
28 ける、呼吸器疾患による救急外来受診約 3,840 万件を対象として、O₃ 短期曝露と年齢層別
29 の 1 日の受診数との関連を調べたところ、ラグ 0 日から 6 日の分布ラグモデルによる日最
30 高 8 時間 O₃ 20 ppb 上昇あたりの全年齢、全呼吸器疾患救急受診数の Rate Ratio は
31 1.039(95%CI: 1.036, 1.042)であった。PM_{2.5} との 2 汚染物質モデルでの Rate Ratio は、全年齢
32 で 1.037 (95%CI:1.033, 1.041)、0～18 歳 1.017(95%CI: 1.011, 1.023)、19～64 歳 1.051(95%CI:
33 1.046, 1.056)、65 歳以上 1.033(95%CI: 1.026, 1.040)となった。O₃ と喘息、急性呼吸器感染症、
34 COPD、肺炎との正の関連がすべての年齢層で観察されたが(高齢者の喘息を除く)、関連の
35 大きさは、アウトカム、年齢層によって異なり、成人の喘息の Rate ratio 1.064(95%CI: 1.053,
36 1.076)が最大であった。

37
38 ■ 国際メタレビュー

1 Anderson *et al.* (2004)は、欧州で実施された時系列研究 286 報についてメタ解析を実施し、
2 全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡、心血管疾患入院、呼吸器疾患入院について解
3 析した結果、呼吸器疾患による入院と O₃ との関連についての 15~64 歳、65 歳以上、それ
4 ぞれ 2 報 5 値から得られた相対リスクにおいて 8 時間平均 O₃ 濃度上昇との関連はみられな
5 かった(15~64 歳の相対リスクは 10 µg/m³ あたり 1.001(95%CI: 0.991, 1.012)、65 歳以上では
6 1.005(95%CI: 0.998, 1.012))。0~14 歳の呼吸器疾患入院と O₃ との関連の報告は 3 報 3 値のみ
7 で、そのメタ解析においても関連はみられなかった(10 µg/m³ あたりの相対リスク
8 0.999(95%CI: 0.987, 1.012))。

9 Ji *et al.* (2011)は、呼吸器疾患による受診、入院と O₃ との関連について抽出した文献 96 報
10 を用いてメタ解析を行った。高齢者において、全呼吸器疾患による一般入院の増加率は日
11 平均 O₃ 濃度 10 ppb 上昇あたり 2.47%(95%CI: 0.89, 4.07)、救急入院増加率は 4.47%(95%CI:
12 2.48, 6.50)となった。その他、一般入院については全年齢における COPD 入院(5.74%, 95%
13 CI: 0.71, 10.96)及び高齢者における肺炎、COPD による入院(それぞれ 4.24%(95%CI: 2.85,
14 5.63)、2.54%(95%CI: 1.29, 3.80))、救急入院については全年齢における全呼吸器疾患、
15 COPD、喘息による入院(それぞれ 1.90%(95%CI: 0.74, 3.07)、5.06%(95%CI: 1.24, 9.05) 、
16 6.64%(95%CI: 2.60, 10.85))との関連がみられた。また、救急受診については、全年齢にお
17 ける全呼吸器疾患による受診(1.90%, 95%CI: 0.74, 3.07)、全年齢、未成年者における喘息に
18 による受診(それぞれ 4.50%(95%CI: 2.05, 6.99)、3.67%(95%CI: 1.55, 5.81))との関連がみられ
19 た。全呼吸器疾患一般入院、救急入院への O₃ のリスク推定値は未成年者、成人よりも高齢
20 者で高く、喘息救急入院は未成年者よりも成人で高かった。高齢者の全呼吸器疾患救急入
21 院のリスク変化率は温暖期が 3.13%(95%CI: 2.04, 4.23)、通年 1.98%(95%CI: 1.17, 2.80)、寒
22 冷期 1.67%(95%CI: 0.26, 3.11)であった。未成年者の喘息救急受診は温暖期のリスク変化率
23 が高くて 3.11%(95%CI: 1.08, 5.18)あり、通年のリスク増加率 1.08%(95%CI: 3.78, 3.94)より
24 も高かった。

25 Atkinson *et al.* (2012a)は、2007 年 8 月までに発表されたアジアにおける大気汚染の疫学研
26 究 82 報についてメタ解析を行った。対象となった地域は、中国、韓国、インド、日本、台
27 湾、タイ、シンガポール、マレーシアであり、大気汚染物質と全死亡、心血管疾患死亡、
28 呼吸器疾患死亡、呼吸器疾患による受診・入院との関連について解析した。O₃ による呼吸
29 器疾患入院については、得られた影響推定値 4 値の固定効果モデル及びランダム効果モデ
30 ルによるメタ解析、いずれにおいても、8 時間 O₃ 濃度との関連はみられなかった。

31 Zheng *et al.* (2015)は、O₃ への短期曝露と喘息関連の救急外来受診及び入院との関連性に
32 ついて、文献検索により得られた時系列研究及びケースクロスオーバー研究、計 71 報につ
33 いてメタ解析を行ったところ、O₃ は喘息関連の救急外来受診及び入院のリスクの増加と関
34 連し、日最高 8 時間 O₃ 濃度 10µg/m³ 上昇あたりの Risk Ratio(RR)は 1.009 (95%CI: 1.006,
35 1.011)であり、この推計値から求めた人口寄与割合は 0.8% (95%CI: 0.6, 1.1)であった。O₃ に
36 ついては年齢による関連性の違いは無かったが、女性において関連がみられた (RR = 1.023,
37 95% CI: 1.006, 1.040)。ただし、本研究では O₃ についての異質性統計量(I² statistics)は 82.8%
38 と高かった。

1 Nhung *et al.* (2017) は、大気汚染物質の短期曝露と 18 歳以下の肺炎入院及び救急受診リス
2 クとの関連性に関してシステマチックレビュー及びメタ解析を行った。対象文献は 2017 年
3 1 月 3 日までに出版された文献 17 報(時系列研究 11 報、ケースクロスオーバー研究 6 報、
4 うち米国 6 報、ブラジル 6 報、チリ、ニュージーランドとオーストラリア、イタリア、ス
5 ペイン、中国が 1 報ずつ)であり、小児肺炎入院、救急受診の合計数は 425,000 件であった。
6 小児肺炎入院及び救急受診と O₃ の関連を評価した文献 12 報について、16 のリスク推定値
7 を統合したところ、日最高 8 時間値 10 ppb 上昇あたりの未成年者の肺炎の統合過剰リスク
8 (ER)は 1.70%(95%CI: 0.50, 1.80)、5 歳未満の 6 値から求めた ER は 2.00%(95%CI: 0.70, 3.30)
9 であった。国の経済状況で層別化してメタ解析したところ、高所得国(ER = 2.40, 95% CI: -
10 1.00, 3.80)で非高所得国(ER=1.00%, 95%: -0.50, 2.60)よりも統合推計値が大きかった。

11 Li *et al.* (2019c)は、文献検索により収集した、O₃ と喘息増悪(喘息による入院または救急
12 受診として定義)の関連についての 2018 年 12 月 4 日時点までの時系列研究 47 報(研究期間
13 は 1977 年~2015 年)をレビュー対象としたシステマチックレビュー及びメタ解析を行った。
14 未成年者を対象にした文献は 44 報、成人は 35 報、高齢者は 27 報であった。対象地域とし
15 ては北米 16 報、欧州 15 報、その他(アジア、中南米、オーストラリア)16 報であった。O₃
16 濃度について日最高 1 時間値を用いた研究は 8 報、日最高 8 時間値は 28 報、日平均値は 7
17 報、3 報は日最高 1 時間値と日最高 8 時間値、1 報は日最高 1 時間値と日平均値を使用して
18 リスク値を推定していた。メタ解析にあたっては日最高 1 時間値: 日最高 8 時間値: 日平均
19 値は 20 : 15 : 8 と仮定し日最高 8 時間値に標準化して統合相対リスク(RR)を求めた。喘息
20 による入院または救急受診について、日最高 1 時間 O₃ 濃度に基づく 24 の推定値を統合す
21 ると日最高 8 時間 O₃ 濃度換算で 10 μ g/m³ 上昇あたりの RR は 1.012 (95%CI: 1.005, 1.019)、日
22 最高 8 時間 O₃ 濃度に基づく 72 値については RR=1.011 (95%CI: 1.007, 1.014)、日平均 O₃ 濃
23 度に基づく 11 値については RR=1.005 (95%CI: 0.996, 1.014)であった。季節で層別化すると、
24 日最高 1 時間 O₃ 濃度に基づく温暖期の推定値を統合した RR=1.014 (95%CI: 1.005, 1.024)、
25 寒冷期 RR=1.007 (95%CI: 0.994, 1.020)、日最高 8 時間 O₃ 濃度に基づく温暖期の推定値を統
26 合した RR=1.012 (95%CI: 1.009, 1.016)、寒冷期 RR=0.999 (95%CI: 0.988, 1.011)であった。地
27 域別に見ると、欧州よりも北米で関連性がみられた。例えば日最高 8 時間 O₃ 濃度に基づく
28 推定値を統合すると北米では RR=1.012 (95%CI: 1.008, 1.015)、欧州では RR=1.002(95%CI:
29 0.996, 1.007)であった。年齢別では使用した O₃ 平均化時間により傾向が異なり、日最高 1 時
30 間 O₃ 濃度、日平均 O₃ 濃度に基づく推定値の RR は高齢者で高かった一方、日最高 8 時間
31 O₃ 濃度に基づく推定値の RR は高齢者で低かった。未成年者については日最高 1 時間 O₃ 濃
32 度に基づく推定値の RR は高かった一方、日平均 O₃ 濃度に基づく推定値を統合すると O₃ と
33 喘息増悪との関連はみられなかった。

34

35 ■ その他の感受性要因

36 Cassino *et al.* (1999)は、1992 年 7 月~1995 年 12 月にかけて、米国ニューヨーク州ニュー
37 ヨーク市中心部において、成人喘息患者(1,216 人)を対象とした時系列研究を実施したとこ
38 ろ、重度喫煙者では、ラグ 2 日の日平均 O₃ 濃度に対し喘息による救急受診のリスクは増加

1 したが(50 ppb あたり RR=1.72; 95% CI: 1.13, 2.62)、軽度喫煙者、非喫煙者では関連はみられ
2 ず、日最高 1 時間 O₃ 濃度との関連でも同様のパターンがみられた。高 O₃ 曝露後の喘息救
3 急受診を従属変数とするロジスティック回帰では喫煙量が多い(≧31 箱・年)と、非喫煙者
4 と比較し高 O₃ 曝露 1~2 日後の喘息救急受診のリスクが高かった(OR=1.70, 95%CI: 1.05,
5 2.73)。

6 Gwynn and Thurston (2001)は、1988 年~1990 年の米国、ニューヨークにおいて、ラグ 1 日
7 の日平均 O₃ 濃度 58.6 ppb(日平均値の最大値と平均値との差に相当)上昇あたりの呼吸器疾
8 患による入院(平均 197.1 人/日)の相対リスクについて調査した結果、白人で 1.032 (95% CI:
9 0.977, 1.089)、非白人で 1.122 (95% CI: 1.074, 1.172)であった。保険種別では、メディケイ
10 ド対象、または無保険の貧困者やワーキングプアでは 1.138 (95% CI: 1.084, 1.194)で、経済
11 状況の良い保険加入者に比べて相対リスクが高かった。

12 Lin *et al.* (2004c)は、1987 年~1998 年のカナダのブリティッシュコロンビア州バンクーバ
13 ー地域において、喘息で入院した 6~12 歳の患者 3,754 人(男子 2,331 人、女子 1,423 人)を対
14 象として解析を行ったところ、社会経済状況(SES)、性別に関わらず、日最高 1 時間 O₃ 濃
15 度と喘息による入院との間に正の関連はみられなかった。

16 Cakmak *et al.* (2006b)は、1993 年 4 月~2000 年 3 月のカナダ 10 都市において大気汚染と呼
17 吸器疾患による入院との関連について評価したところ、男女とも関連がみられたのは単一
18 汚染物質モデルでは日平均 O₃ のみであり(17.4 ppb あたりの入院増加率は男性 4.5%(95%CI:
19 2.6, 6.3)、女性 3.6%(95%CI: 1.6, 5.7))、NO₂、SO₂ を含めた 3 汚染物質モデルでは男女とも
20 関連がみられた(入院増加率は男性 7.7%(95%CI: 4.2, 11.2)、女性 5.2%(95%CI: 1.7, 8.7))。教
21 育水準の影響については、3 汚染物質モデルでは低教育水準地区で O₃ による大きな入院増
22 加率 (7.0%, 95%CI: 2.5, 11.5)がみられたが、高教育水準地区では関連はみられなかった(-
23 0.7%, 95%CI: -4.7, 3.3)。教育水準が低くなるにつれて O₃ による入院増加率は大きくなる傾
24 向がみられた。低収入地区では大気汚染物質と入院との関連がみられたが、高収入地区で
25 はみられなかった。ただし、O₃ のみは高収入地区でも関連がみられた(入院増加率 4.6%,
26 95%CI: 1.8, 7.5)。

27 Goeminne *et al.* (2013) は、1998 年 1 月~2010 年 12 月、ベルギーの Leuven における嚢胞
28 性線維症患者 215 人(平均年齢 21 歳)を対象とし、抗生物質の経口または静注投与で定義さ
29 れる嚢胞性線維症の増悪エピソード(2,204 回。うち経口使用 1,097 回、静注使用 1,107 回)が
30 日常的な大気汚染によって引き起こされるかどうかをケースクロスオーバーデザインによ
31 り調べた。5 月~9 月の増悪エピソード当日と前日の日最高 8 時間 O₃ 濃度平均 10µg/m³ あた
32 りの全抗生物質投与(静注または経口)の OR は 1.034(95%CI: 1.003, 1.067)で増悪リスクは上
33 昇したが、PM₁₀及びNO₂を含めた複数汚染物質モデルではO₃の影響はみられなくなった。
34 静注による抗生物質投与についても当日の日最高 8 時間 O₃ 濃度による影響がみられたが、
35 経口投与については影響はみられなかった。

36 Strickland *et al.* (2014)は、米国、アトランタの 2002 年 1 月~2010 年 6 月の the Georgia
37 Hospital Association における救急治療室(ED)受診記録を用いて、2~16 歳の喘息または喘鳴
38 によって ED を受診した 109,758 人を対象とした時系列研究を行ったところ、日最高 8 時間

1 O₃濃度の3日間平均値 IQR(24.30ppb)あたりの ED 受診 Rate Ratio は 1.082(95%CI: 1.051,
2 1.114)であった。サブグループ解析において、アフリカ系アメリカ人の母親からの早産出
3 生児における O₃の ED 受診の RR は 1.138(95%CI: 1.077,1.203)であったが、他の人種からの
4 満期産で生児における RR は 1.025(95%CI: 0.970,1.083)であった。

5 Kim *et al.* (2015)は、2008年~2011年にかけてソウル市内 29 の病院に喘息発作後 12 時間以
6 内に来院した救急受診患者 8,188 人についてケースクロスオーバー解析を実施したところ、
7 喘息悪化前 19~24、25~48、または 49~72 時間の平均 O₃濃度 20ppb 上昇あたりの OR は、そ
8 れぞれ 1.10(95%CI: 1.04, 1.16)、1.09(95%CI: 1.01, 1.17)、及び 1.12(95%CI: 1.04, 1.21)であり、
9 NO₂、PM₁₀を調整しても関連性は変わらなかった。高社会経済状況(SES)集団よりも低 SES
10 集団で関連性の点推定値が大きくなった。

11

12 ■ 海外一都市・数都市研究

13 海外における一都市から数都市を対象とした研究については、参考資料 2 に内容を整理
14 した。未成年及び高齢者を対象とした研究では、O₃濃度の上昇と呼吸器疾患による入院又
15 は救急受診の増加に関連性がみられたとする研究が多くあった。成人又は全年齢を対象と
16 した研究では一貫した関連性はみられなかった。