

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抄録集（案）

1. 短期曝露影響

1.1. 呼吸器影響

1.1.1. 機能・症状

(1) 日本

Kagawa and Toyama (1975)は、東京都中野区において、呼吸機能の低下・障害と大気汚染との関連についてパネル研究を行った。調査期間は1972年6月～1972年12月であり、健康な小学4年生20人(11歳、男子10人、女子10人)を対象とした。大気汚染物質の濃度に関する情報は、測定器を小学校の3階建て校舎の屋上に設置し、1972年4月よりO_x、O₃、炭化水素、NO、NO₂、SO₂、SPM、気温、相対湿度を継続的に測定した。毎週水曜日の13時～15時に呼吸機能検査を行い、Raw、Gaw/Vtg、50% FVC及び25% FVCのV_{max}(V_{max}50%、V_{max}25%)、ガス分布指標、FVC、FRCと呼吸機能検査時、検査1時間前、検査1日前の大気汚染物質との関連を解析した。呼吸機能検査時の大気汚染物質の濃度範囲は、いずれも1時間平均値でO_xは約0～20pphm、O₃は約0～20pphm、NOは約0～10pphm、NO₂は約0～20pphm、SO₂は約0～5pphm、SPMは約0～0.4μg/m³であった(図より読み取り)。V_{max}50%、V_{max}25%が環境要因と最も多く有意な相関を示し、Raw、Gaw/Vtg、ガス分布指標、FVCと続いた。環境要因の中で、様々な呼吸機能に最も影響を与えたのは、順に気温、NO、O₃、炭化水素、SO₂、NO₂、相対湿度、SPM、O_xであった。O₃については、呼吸機能検査時の1時間平均濃度とFVCに3人の対象者で負の相関がみられ(相関係数は-0.69～-0.48)、呼吸機能検査1時間前の1時間平均濃度とFVCでは4人の対象者で負の相関がみられた(-0.62～-0.46)。1人の対象者でのみ呼吸機能検査中の1時間平均O₃濃度とV_{max}50%、V_{max}25%との間に負の相関(-0.62, -0.66)がみられた。検査中の1時間平均O₃濃度とRaw、Gaw/Vtg、ガス分布指標、またはFVCの間には2～5人の対象者で有意な相関係数がみられた。O_xについては検査前24時間平均濃度とRawとの有意な相関が2人でみられたが(相関係数0.63, 0.65)、その他のO_x指標と呼吸機能の組みあわせでは有意な相関がみられたのは0または1人だった。

Kagawa *et al.* (1976)は、東京都中野区において、呼吸器の機能の低下・障害とO₃、NO、NO₂、SO₂、SPMとの関連について解析を行った。調査期間は1972年11月～1973年10月であり、健康な小学4年生19人(11歳、男子10人、女子9人)を対象とした。大気汚染物質の濃度に関する情報は、小学校内に測定器を設置し測定した。毎週水曜日(5月～7月は水曜日と金曜日)の定刻(13～15時)に呼吸機能検査を行い、呼吸機能検査時及び検査の1、2、3時間前の大気汚染物質濃度とV_{max}50%、V_{max}25%、Gaw/Vtgの関連を解析した。解析は気温の影響を考慮するため、調査期間を寒冷期(1972年11月～1973年3月。測定回数16回)と温暖期(1973年4月～1973年10月。測定回数30回)に分けて行った。呼吸機能検査時の大気汚染物質の濃度範囲は、いずれも1時間平均値でO₃は約0～30pphm、NOは約0～20pphm、NO₂は約0～30pphm、SO₂は約0～15pphm、

1 SPM は約 $0.1\sim 0.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(図より読み取り)。対象者毎に O_3 濃度と呼吸機能指標との相
2 関係数を求めた結果、寒冷期、温暖期とも、Raw は O_3 濃度及び気温の上昇に伴って上昇し、
3 $V_{\text{max}50\%}$ 、 $V_{\text{max}25\%}$ は NO_x 濃度の上昇及び気温の低下に伴って低下した。1 人の対象者でのみ
4 $V_{\text{max}50\%}$ 、 $V_{\text{max}25\%}$ と温暖期の 1 時間平均 O_3 に関連($-0.72 \text{ L}/\text{pphm}$, $-0.41 \text{ L}/\text{pphm}$)がみられ
5 た。しかし、年間でのデータは、Raw は全対象者において気温の上昇に伴って上昇したことを示
6 した。したがって上部及び下部気道は上昇した気温に伴って拡張したと考えられたが、低温では
7 逆の状況が示された。 O_3 は上部気道、 NO_2 、 NO_x 、 SO_2 、SPM は下部気道に影響を与えたと思わ
8 れた。19 人中 5 人は、3 つ以上の環境要因について呼吸機能検査と有意な相関関係が見られ、い
9 ずれの時期においても上部及び下部気道は影響を受けていると考えられた。対象者は呼吸器系の
10 症状を示さなかったが、環境因子に対する反応が見られた。呼吸器感染症などに罹患している場
11 合、より強い臨床症状を示す可能性が予想される。

12
13 Kagawa *et al.* (1980)は、日本において間欠運動を行った高校生の呼吸機能と大気汚染物質(O_3 、
14 O_x 、 SO_2 、 NO_2 、SPM)との関連についてパネル研究を行った。対象者は東京都内の高校に通う 18
15 歳の健康な男子生徒 9 名であり、全員が非喫煙者である。調査期間は 1977 年 7 月で、5 日間連続
16 の調査を 2 回行った。調査は毎日 10:45~14:45 の間に行われ、まずベースラインとして 30 分毎
17 に 3 回、呼吸機能検査を行い、その後の 2 時間、屋外で負荷を 50W、回転数 50 回転/分に設定し
18 た自転車エルゴメーターにより 15 分運動と 15 分休憩を繰り返し、各運動期間の前と最終運動後
19 30 分の回復期間 2 回、合計 6 回の呼吸機能を測定した。呼吸機能のうち Gaw/Vtg は圧型体プレ
20 チスモグラフィで測定した Raw、Vtg から算出し、 $V_{\text{max}50\%}$ 、 $V_{\text{max}25\%}$ はスパイロメーターによ
21 り測定した。また、ヘリウム・酸素混合ガス吸入後の $V_{\text{max}50\%}$ 変化率(H/A)についても調べた。
22 大気汚染物質濃度は調査対象の高校に設置したモニタリングシステムの測定値を用いた。期間中
23 の各大気汚染物質の濃度範囲は、 O_3 : $0.3\sim 18 \text{ pphm}$ 、 O_x : $1.9\sim 16.2 \text{ pphm}$ 、 SO_2 : $0.3\sim 1.3 \text{ pphm}$ 、
24 NO_2 : $1.1\sim 11.2 \text{ pphm}$ 、SPM: $0.02\sim 0.102 \text{ mg}/\text{m}^3$ であった。各対象者について、ベースライン
25 測定時と間欠運動中測定時の間の環境因子(気温、 O_3 、 O_x 、 SO_2 、 NO_2 、SPM)と呼吸機能のベー
26 スラインからの変化率との間の相関係数から、環境因子と呼吸機能との関連を評価したところ、
27 環境因子に有意に影響された呼吸機能指標は Gaw/Vtg であった。また、 O_x と SPM は様々な呼
28 吸機能指標と有意に関連し、ベースラインから間欠運動中測定時の O_x 濃度と $V_{\text{max}50\%}$ 及び
29 $V_{\text{max}25\%}$ のベースラインからの変化率については、それぞれ 3 人と 1 人の対象者で負の相関が
30 みられた。また、 O_3 については $V_{\text{max}50\%}$ 及び $V_{\text{max}25\%}$ 変化率との間の負の相関がそれぞれ 2
31 人と 1 人の対象者でみられた。各対象者について気温、 SO_2 、 NO_2 、 O_x 、SPM の環境因子を独立
32 変数に、 Gaw/Vtg 、 $V_{\text{max}50\%}$ 、 $V_{\text{max}25\%}$ の呼吸機能指標を従属変数に用いた重回帰分析では、
33 Gaw/Vgt については 2 人、 $V_{\text{max}50\%}$ 、 $V_{\text{max}25\%}$ についてはそれぞれ 1 人において O_x との有意な
34 偏回帰係数がみられた。

35
36 Yamazaki *et al.* (2011)は、千葉県四街道市において、ぜん息を持つ子供の最大呼気流量(PEF)と
37 大気汚染($\text{PM}_{2.5}$ 、 O_x 、 NO_2)との関連についてパネル研究を行った。調査期間は 2000 年 10 月 1 日
38 ~2000 年 12 月 24 日であり、重度のぜん息のため国立病院機構下志津病院に入院していた 8 歳
39 から 15 歳までの子供 17 人を対象とし、1 日 2 回、朝 7 時及び夜 7 時に PEF を測定した(測定総

1 数は朝 1198 回、夜 1175 回。)。大気汚染濃度に関する情報は、病院の隣の測定局のデータを使用
2 した。PM_{2.5} の平均 1 時間値は 24.0(SD:17.6)~30.0(SD:22.0) µg/m³、NO₂ は 22.2(SD:16.0)~
3 32.6(SD:12.8) ppb、Ox は 8.3(SD:6.8)~23.3(SD:12.3) ppb であった。一般化推定方程式(GEE)
4 を用いて、大気汚染物質の時間ごとの濃度と PEF との関連性を分析した。年齢、性別、身長、曜
5 日、時間的傾向、気温を調整した他、複数汚染物質モデルによる解析を行った。PM_{2.5} の 1 時間値
6 と PEF 低下との間に関連が見られた。PM_{2.5} の 24 時間平均濃度は、朝及び夜両方の PEF と有意
7 な関連が見られた(-3.0 L/分(95% CI:-4.6,-1.4)及び-4.4 L/分(95% CI:-7.1,-1.7)。1 時間値
8 については、いくつかのラグ時間において有意な関連が見られた。いくつかのラグにおいては、
9 朝・夜共に 1 時間値 10µg/m³あたりの影響は-3L/分に近い値となった。この関係は、他の汚染物
10 質について調整した後も一部については有意であった。NO₂ の 1 時間値上昇と朝晩の PEF 低下
11 との間には正の関連が見られた。一方、1 時間値平均 Ox 濃度と朝晩の PEF とは正の関連がみら
12 れたが、NO₂、PM_{2.5} について調整した 3 汚染物質モデルを使用すると Ox と PEF の関連はみら
13 れなくなった。NO₂ については、PM_{2.5} と Ox で調整後も PEF との関連は一部について見られた。
14

15 岸川ら(2013)は、福岡県北九州市及び宗像市において、黄砂飛来時前後の SPM、Ox 積算濃度
16 (1 日 24 時間分の測定局測定 1 時間値の総和。それぞれ µg/m³/日、ppb/日)と呼吸器、目の症状
17 との関連について検討した。調査期間は 2010 年及び 2011 年の 2 月 1 日~5 月 31 日であり、看
18 護大学生とその中高年の両親合計 472 人を対象とした。対象者を年齢層(大学生・中高年家族)、
19 花粉症・アレルギー性鼻炎などのアレルギー有(A 群)、無(B 群)に分け、気道・鼻・眼の症状スコ
20 ア日記と SPM 及び Ox の積算濃度との関連を Wilcoxon の符号和順位検定によって解析した。
21 2010 年の調査においては、黄砂飛来前の Ox 上昇日(4 月末と 5 月中旬の 1,000~2,000ppb/日程
22 度まで上昇した日)に大学生 B 群の嘔声スコアが上昇した(p<0.05)。2011 年の調査においては、
23 大学生 B 群で Ox 上昇翌日以降に鼻症状と咳のスコアが上昇した(p<0.05)。また、中高年 A 群で
24 Ox 上昇日に咽咳、喘鳴症状が上昇し(p<0.05)、B 群で Ox 上昇翌日以降に鼻症状が上昇を示した
25 (p<0.05)。さらに A 群は黄砂飛来日ではない Ox 濃度上昇日に咽喉頭・下気道症状が、眼症状と
26 ともに急に上昇(p<0.05)し、B 群でも鼻、咽喉頭・下気道症状が上昇した(p<0.05)。
27

28 Yoda *et al.* (2014)は、2012 年の 7 月の 2 週間、東京都内の大学に通学する都内在住で非喫煙の
29 20~23 歳の 21 人の女性を対象に、計 4 回、全対象者が同日に各回の EBC、呼気の収集、呼吸機
30 能測定を実施し、呼気凝縮液(EBC)の pH、化学発光法による呼気一酸化窒素濃度(FeNO)、およ
31 び電子式呼気フローメーターによる呼吸機能の測定を行った。大気汚染物質濃度については、対
32 象者居住地近傍の測定局より入手し、一般化推定方程式を用いて統計分析を行った。その結果、
33 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 PEF 及び FEV₁ の間に一貫し
34 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 24 時間平均 O₃ 濃度の 10 ppb 上
35 昇あたり EBC pH の 0.02 減少 (95%CI : -0.04, -0.00)がみられ、当日からの 4 日間平均 O₃ 濃度
36 に対して最も減少し(10ppb 増加当たり EBC の pH は -0.07(95%CI : -0.11,-0.03))、4 日間平均
37 SPM 濃度による EBC の pH の減少 (10 µg/m³ 増加当たり -0.08(95%CI -0.12,-0.03))は有意であ
38 った。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 の pH がに減少し、1 秒量
39 (FEV₁)の変化 -0.09(95%CI -0.17,-0.01)もまた SPM の 3 日間平均濃度の 10 µg/m³ 増加当たりと

1 有意に相関があった。FeNO の増加は、喘息の既往歴のある対象者のみ O₃ と SPM の増加と有意
2 な相関があった。以上から、O₃ 濃度や SPM 濃度と EBC pH の間に有意な負の相関が認められた。
3 特に、鼻炎の病歴を有した対象者では、O₃ 濃度や SPM 濃度の増加により EBC pH が大幅に減少
4 していた。また、SPM 濃度と FEV₁ の間に強い負の相関が認められた。喘息の病歴による区分で
5 は、喘息の病歴を有した被験者でのみ、O₃ 濃度や SPM 濃度の増加により FeNO が増加した。高
6 濃度の SPM は FEV₁ の低下と関連しており、鼻炎や喘息の既往歴のある対象者は大気汚染物質の
7 影響を受けやすいと結論付けた。

8
9 Yoda *et al.* (2017)は、大気汚染物質の大規模人工発生源のない離島の健康な学生を対象に、大
10 気汚染が呼吸機能に及ぼす急性影響を調査した。調査では、愛媛県弓削島(瀬戸内海の離島)の学
11 校の健全な生徒 43 名(15~16 歳。男子 29 人、女子 14 人)を対象とした。うち 7 人に喘息歴、19
12 人にアレルギー歴があった(非喘息)。アウトカムについては、電子式ピークフローメーターを各
13 対象者に配布し、2014 年 5 月 12 日~6 月 9 日の間、月曜日から金曜日までの毎朝、1 時間目の授
14 業開始前に FEV₁ 及び PEF を自己測定した(総計 868 回分)。曝露評価では、学校屋外濃度と屋内
15 濃度(学校の教室)をパッシブサンプラーを用いて測定した(月~金は 24 時間交換、週末は 72 時間
16 交換)。O₃ 屋外濃度の平均は 44.6 ppb、24 時間平均濃度の範囲は 25.7~58.5 ppb、O₃ 屋内濃度の
17 平均は 15.9 ppb、24 時間平均濃度の範囲は 1.9~30.0 ppb であった。解析では、大気汚染物質濃
18 度と呼吸機能検査結果との関連は、交絡因子を調整し呼吸機能検査前 24 時間の各汚染物質濃度
19 の四分位範囲(IQR)あたりの呼吸機能検査値の変化として、混合効果モデルを用いて評価した。解
20 析の結果、PEF の低下は屋内 O₃ 濃度と有意に関連があり、呼吸機能検査前 24 時間平均屋内 O₃
21 濃度の IQR (11 ppb)増加あたりの PEF 変化は-8.03 L/min(95%CI: -13.02, -3.03)であった。屋内
22 の PM_{2.5} または NO₂ との 2 汚染物質モデルでも屋内 O₃ と PEF 低下との関連は有意であった(そ
23 れぞれ -7.77 L/min(95%CI: -12.81, -2.73)、-8.02L/min(95%CI: -13.02, -3.03))。喘息歴がある
24 対象者では、24 時間平均屋内 O₃ IQR 増加あたりの PEF 変化は-22.6 L/min(95%CI: -41.08, -
25 4.13)、アレルギー歴も喘息歴もない対象者では、-8.84 L/min(95%CI: -16.28, -1.40)であり、有意
26 な低下が認められた。FEV₁ については、喘息歴がある対象者で 24 時間平均屋内 O₃ 濃度 IQR 増
27 加あたりの変化は -130.3 mL (95%CI: -243.5,-17.2)で有意な低下が認められた。屋外 O₃ 濃度と
28 呼吸機能には関連はみられなかった。以上より著者らは、大気汚染物質の大規模人工発生源がな
29 い離島の学生において、屋内の O₃ 濃度の上昇が呼吸機能への急性影響をもたらすことが明らか
30 になったとした。

31
32 Kurai *et al.* (2018)は、日本の学童における呼吸機能および呼吸器症状に対する短期 O₃ 曝露の
33 影響を調べる目的で、2016 年 9 月~10 月、2017 年 1 月~2 月の期間に島根県松江市内の小学校
34 35 校のうち 3 校に通う 11~12 歳の学童 276 人を対象に調査を行った。アウトカムの測定では、
35 2016 年 9 月 1 日~2016 年 10 月 31 日及び 2017 年 1 月 10 日~2017 年 2 月 28 日の通学日におい
36 て、15~16 時に 3 回、ピークフローメーターを用いて PEF を測定し、最高 PEF 値を記録した。
37 また、咳および/または喀痰を含む下部気道症状スコアを記録し、1 日の呼吸スコアが 2 以上であ
38 った場合、呼吸イベントが発生したとみなした。曝露評価では、環境省より入手した調査期間中
39 の松江市内の NO₂、PM_{2.5}、SO₂、および光化学オキシダント(主に O₃) 濃度を使用し、日平均

1 NO₂、O₃、SO₂、PM_{2.5}濃度を算出した。調査期間中のO₃濃度の平均(SD)は33.8(9.0)ppbで
2 あった。解析では、同一被験者における反復測定間の相関を考慮した線形混合モデルを用いて毎
3 日のO₃レベルとPEFとの関連性を評価し、一般化推定式(GEE)ロジスティック回帰分析を用い
4 て、個人の特徴(性別、身長、体重、喘息、アレルギー性鼻炎、および受動喫煙)および気象変数(温
5 度、湿度、および大気圧)について調整し毎日の呼吸器症状と毎日の平均O₃レベルとの関係を推
6 定した。PEFおよび呼吸器症状スコアに対するO₃曝露後の遅延効果を0~3日間(ラグ0~3日
7 間)で評価した。また、回帰モデルの相互作用検定を用いて、オゾン曝露の影響に有意な季節差が
8 あるかどうかを評価した。解析の結果、ラグ0日の日平均O₃濃度IQR(13.6ppb)あたりPEFは
9 3.67L/min(95%CI: -4.73, -2.61, p<0.01)の減少となったが、O₃濃度の上昇と呼吸器症状のリス
10 ク増加との関連はなかった。NO₂、PM_{2.5}、およびSO₂で調整した2汚染物質モデルでもPEFと
11 の関連がみられたが(+NO₂: -5.26L/min(95%CI: -6.43, -4.09)、+PM_{2.5}: -3.45L/min(95%CI:
12 -4.64, -2.52)、+SO₂: -3.58L/min(95%CI: -4.54, -2.37))、呼吸器症状スコアとの関連はみられな
13 かった。調査期間別の解析では2016年9月~10月におけるPEF値の変化(13.6ppb増加あた
14 り-4.76L/min, 95%CI: -6.03, -3.60)はO₃レベルと関連していたが、2017年1月~2月にはO₃
15 濃度上昇によるPEF値の変化はみられなかった。また、いずれの期間においても、呼吸器症状ス
16 コアとO₃に関連はなかった。喘息の有無で分けると非喘息児ではPEFとO₃との関連がみられ
17 たが(13.6ppb増加あたりのPEF値の変化: -3.84L/min, 95%CI: -4.98, -2.71)、喘息児では関連
18 はみられなかった。喘息の有無にかかわらず、呼吸器症状スコアとO₃に関連はみられなかった
19 (ラグ0-3日におけるO₃濃度増加あたりの呼吸器症状OR=1.00-1.01)。以上の結果から、O₃濃度
20 の経日変化はPEF値と有意な関連があったが、O₃濃度の上昇は呼吸器症状のリスク増加とは関
21 連しなかった。

22

23 Nakao *et al.* (2019a) は、2010年~2015年の4~5月、6~7月に、山口県と新潟県の2県にお
24 いて大気汚染物質曝露と健康状態の関連についてパネル研究を行った。調査対象は、2県の病院
25 に定期通院する、重篤な疾患(感染症、癌、塵肺症、肺サルコイドーシス、気管支拡張症、肺全摘
26 術の既往歴など)の無い50~79歳の患者2,753人(山口県: 1,104人、新潟県: 1,649人)とした。
27 曝露情報は、地方自治体及び環境省の測定局データより、CO、NO₂、Ox、SO₂、PM_{2.5}、SPMに
28 ついて取得し、対象者の住所に最も近い測定局の測定データを曝露濃度として割り当てた。解析
29 は、COOP/WONCAチャートスコアを従属変数、調査票回答前14日間の日中平均(6時~20時)
30 Ox濃度を独立変数とした一般化推定方程式(GEE)分析で二項分布とロジットリンク関数を指定
31 したバイナリロジスティック回帰モデルを用いた。解析の結果、呼吸器症状について、症状1(天
32 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Oxと有意な関連がみられ
33 た(Ox10ppbあたりのORは、症状1: 1.094(95%CI: 1.022, 1.171)、症状2: 1.139(95%CI: 1.083,
34 1.198)、症状3: 1.096(95%CI: 1.038, 1.157))。また、Ox濃度上昇により、健康状態の変化(OR
35 = 1.23, 95%CI: 1.025, 1.232)、健康状態全般(OR = 1.172, 95%CI: 1.085, 1.265)及びQOL(OR
36 = 1.175, 95%CI: 1.087, 1.271)の悪化みられた。以上より、慢性呼吸器疾患の有無に拘わらずOx
37 曝露と呼吸器症状に関連がみられ、健康状態の変化、健康状態全般及びQOLと有意な関連がみ
38 られた。

39

1 Nakao *et al.* (2019b)は、熊本県と新潟県で 40～79 歳の 2010～2015 年の健康診断受診者のうち
2 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 1,350 人
3 (59.1(6.2)歳、男性 69.6%、現喫煙者 23.1%)を対象に、O_x の呼吸器症状および QOL への短期影
4 響を調べたパネル研究を行った。アウトカムについては、2010～2015 年の 2、5、7 月に質問票調
5 査を実施し、過去 2 週間の呼吸器症状(天候による咳への影響、風邪以外の痰、朝一番の痰、頻繁
6 な喘鳴、アレルギー症状)、運動能力、感情、日常生活活動、社会活動、健康状態の変化、健康状
7 態全般、痛み、QOL(COOP/WONCA)について自己回答を得た。曝露評価では、2010～2015 年
8 の各年 1～7 月の測定局データ(熊本県 26 局、新潟県 23 局)を環境省及び県から入手し、対象者の
9 住居に最も近い測定局測定値を割り当てた。O_x 濃度は、日中 14 時間(6 時～20 時)平均値の質問
10 票回答前 14 日間平均を用いた。解析では、一般化推定方程式(COOP/WONCCA スコア、症状回
11 答を二分し独立変数とする)を用いて、調査年、年齢、性別、BMI、喫煙状況、労働状況、屋外滞
12 在時間、気温、相対湿度を調整した。熊本県では 5 項目中 4 項目(天候による咳への影響:日中 14
13 時間平均 O_x 濃度(6 時～20 時)の 14 日間平均値 10 ppb あたりの OR=1.16 (95%CI: 1.06, 1.27)、
14 風邪以外の痰 OR=1.06 (95%CI: 1.01, 1.12)、頻繁な喘鳴 OR=1.10 (95%CI: 1.02, 1.20)、アレル
15 ギー症状 OR=1.10 (95%CI: 1.04, 1.16))で O_x 濃度との有意な正の関連がみられたが、新潟県で
16 はアレルギー症状 OR=1.14 (95%CI: 1.07, 1.21)のみであった。COOP/WONCA チャートで評価
17 された健康状態については、熊本県において高 O_x 曝露による生活の質(QOL)悪化がみられ、O_x
18 濃度 10ppb 上昇あたりの OR=1.13 (95%CI: 1.03, 1.23)であった。熊本県における QOL 以外の健
19 康状態(運動能力、感情、日常生活活動、社会活動、健康状態の変化、健康状態全般、痛み)、新潟
20 県における健康状態全項目については、O_x との関連はみられなかった。以上より著者らは、O_x
21 濃度と呼吸器症状(天候による咳への影響、風邪以外の痰、頻繁な喘鳴、アレルギー症状)、および
22 QOL との有意な関連がみられたとした。

24 (2) 海外

25 Perry *et al.* (1983)は、吸入性粒子状物質およびその他の大気汚染物質が喘息患者の健康状態に
26 及ぼす短期的な影響を評価した。対象者は、米国デンバーで、1979 年 1 月～3 月の間、医学的所
27 見や喘息の確定診断に基づいて 60 人の候補者から 41 人の喘息患者を選び、そのうち追跡調査の
28 データの 60%以上が完全である 24 人(男性 9 人、女性 15 人。年齢 21～60 歳、非喫煙者)とした。
29 アウトカムについては、呼吸器症状 9 種の主観的評価から得られたスコア、ピークフローメータ
30 ーによって測定した PEF、エアロゾール化気管支拡張薬の使用量について、対象者が 1 日 2 回(7
31 時および 19 時頃)記録した。曝露評価では、East Denver と West Denver の測定局データを用い
32 た。East Denver での午前 12 時間及び午後 12 時間の平均 O₃濃度の 1 月平均値はそれぞれ 0.0054、
33 0.0066 ppm、2 月平均値は 0.0079、0.0089ppm であった。また、West Denver での午前 12 時間
34 及び午後 12 時間の平均 O₃濃度は 1 月それぞれ 0.0096、0.0134 ppm、2 月 0.0144、0.0175 ppm、
35 3 月 0.0194、0.0278 ppm であった。汚染物質のラグ 12 時間の 12 時間(7 時、19 時前後)平均濃度
36 の増加と午前または午後の気道閉塞症状スコア総和、PEF、気管支拡張薬の使用数との関連につ
37 いてランダム効果線形回帰モデルにより解析した。その結果、O₃による気道閉塞症状、PEF、気
38 管支拡張剤使用への有意な悪影響は認められなかった。他の大気汚染物質中、健康への悪影響が
39 認められたのは硝酸塩微小粒子による朝(7 時)記録の症状スコア悪化、夜(19 時)記録の気管支拡

1 張薬使用増加のみであった。以上より著者らは、大気汚染要因物質濃度測定値と喘息の増悪との
2 間に統計的に有意な関係はみられなかったとした。

3
4 Spektor *et al.* (1988a)は、未成年者における呼吸機能と O₃との関連および、O₃に対し影響を与
5 える他の大気汚染物質や環境因子について調べるため、パネル研究を行った。対象者は1984年7
6 月～8月初旬の期間中、米国、ニュージャージー州北西部の Fairview Lake におけるサマーキャン
7 プに7日間以上参加した健康な8～15歳91人(男子53人、女子38人)であり、このうち37人が
8 4週間、34人が前半2週間、20人が後半2週間参加した。対象者の人種は白人72人、黒人15
9 人、アジア系3人、ヒスパニック系1人であり、肺疾患やアトピーの病歴のある者、喫煙者はい
10 なかった。また、調査開始前および調査中に呼吸器系疾患の報告はなかった。対象者はキャンプ
11 に参加中、毎日、11:30～18:30の間の空き時間にキャンプ地に設置した移動式実験室内でピーク
12 フローメーター、スパイロメーターにより呼吸機能を測定した(FVC、FEV₁、PEF、FEF_{25-75%})。
13 雨で屋外活動のできなかった日のデータは解析から除外したが、91人全員に7日以上の有効な呼
14 吸機能測定値が得られた。大気汚染物質濃度(O₃、H₂SO₄、NH₄HSO₄、PM₁₅)は移動式実験室にお
15 いて期間中、自動連続測定しており、期間中のO₃日最高1時間値の範囲はおおよそ40～100ppb
16 であった。多変量解析により、1時間O₃-濃度に加え、気温、湿度、9:00から呼吸機能測定まで
17 の累積O₃濃度を含む各種環境要因と呼吸機能との関連を調べたところ、呼吸機能の日変化に最も
18 影響の大きかった環境要因は呼吸機能検査前1時間平均O₃濃度であった。呼吸機能と呼吸機能
19 測定前の1、2、4時間平均O₃濃度との関連を線形回帰によって解析した結果、呼吸機能測定前1
20 時間平均O₃濃度と呼吸機能との間に有意な負の関係がみられ、回帰係数(SE)はFVC:-1.03(0.24)
21 mL/ppb、FEV₁:-1.42(0.17) mL/ppb、PEF:-6.78(0.73) mL/s/ppb、FEF_{25-75%}:-2.48(0.26)
22 mL/s/ppbであった。また、呼吸機能測定前2、4時間平均O₃濃度とも有意な負の関連が認めら
23 れた。FVC、PEF、FEF_{25-75%}の回帰係数平均に男女差はなかったが、FEV₁については女子の回帰
24 係数平均が男子の約2倍となった。ステップワイズ法を用いた重回帰分析の結果、FEV₁が負の勾
25 配となる要因は、時間当たりのO₃曝露量、累積曝露、周囲温度であり、PEFが負の勾配となる要
26 因は相対湿度であった。また、呼吸機能低下を起こすO₃濃度の閾値を調べるため80ppb、60ppb
27 以下のデータに限定した解析を行ったところ、いずれの呼吸機能指標についても回帰係数の変動
28 は大きくなったものの回帰係数の平均値は負となり、閾値は存在したとしても60ppb未満である
29 ことが示唆された。呼吸機能測定前1時間平均O₃-濃度による呼吸機能の線形回帰からの平均偏
30 差を、9時から呼吸機能測定までの日累積O₃曝露の関数として表したところ、明らかなO₃累積
31 曝露の効果はなかったが、約500ppb・時間を超える累積曝露で呼吸機能指標の変動が大きくな
32 った。

33
34 Spektor *et al.* (1988b)は、米国ニューヨークで、屋外でエクササイズを毎日定期的に行う健康な
35 成人で非喫煙者30人(男性20人、女性10人、平均年齢33歳)を対象として、大気中のO₃及び
36 その他の2次汚染物質曝露の呼吸機能へ与える影響について調べた。アウトカムは、1985年6月
37 ～8月の期間中の平日、各々7日以上、運動前、運動後に屋内で呼吸機能(FVC、FEV₁、PEF、FEF₂₅₋
38 _{75%}、一秒率)を測定した。運動は屋外で行い、運動時間は平均29.3分間(15～55分)であった。曝
39 露評価では、運動を行っている間のO₃濃度を測定したところ、運動中の平均O₃濃度は21～

1 124ppb で、448 回の記録中、O₃ の 120 ppb 超過は 4 回、100 ppb 超過は 15 回であった。屋内 O₃
2 濃度は屋外の 50% に非常に近い値だった。多重線形回帰により、性別、身長、体重を調整し、運
3 動中平均 O₃ 濃度と運動後の呼吸機能、運動前後の呼吸機能変化について分析した。同様に運動前
4 日 O₃ 濃度と運動前の呼吸機能についても分析した。解析の結果、呼吸機能については、運動中平
5 均の大気中 O₃ 濃度 1 ppb 当たり、運動後の FVC、FEV₁、PEF、FEF_{25-75%}、一秒率は、運動前か
6 らそれぞれ 2.1 mL、1.4 mL、9.2 mL/s、6.00 mL/s、0.0376% 低下した。運動中の分時換気量に
7 よって、3 群(<60L, 60~100L, 100L>)に分けたところ、FEV₁ を除き、負の回帰係数平均値の大
8 きさが最大となったのは 60~100L 群であった。FEV₁、PEF、FEF_{25-75%} の回帰係数について 60~
9 100L 群と >100L 群との差は有意であった。運動中平均 O₃ 濃度 80ppb 未満に限定すると、対象
10 人数は 1 人減ったが、回帰係数は有意な負の値となり、O₃ と関連する呼吸機能低下の閾値が存在
11 するならば、それは 80 ppb より低いことが示唆された。一方、運動前日の O₃ 濃度と運動前呼吸
12 機能との関連はなかった。O₃ 曝露による運動前後の呼吸機能の低下は、従来報告されている夏の
13 キャンプ中の子供たちに観察された呼吸機能の低下と同様であったが、チャンバー試験と比較す
14 ると、低下の程度が大きかった。このことから、著者らはチャンバー試験では O₃ 関連の運動時呼
15 吸機能変化評価は過小評価になると結論付けた。

16
17 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 月中に
18 1~2 週間のサマーキャンプに参加した未成年者 43 人(女子 24 人、男子 19 人。年齢 7~13 歳)を
19 対象として、O₃ 曝露と呼吸機能の関連性を検討した。対象者の大部分はロサンゼルスに居住して
20 いた。アウトカムについては、最大 3 回/日(朝食時、昼食後休憩時、夕食時)、スパイロメーター
21 を用いて、呼吸機能(FEV₁、FVC、PEF) の測定を延べ 461 回行った。曝露評価では、キャンプサ
22 イトで測定が行われ、検査が各時 30~59 分実施の場合はその時間の 1 時間平均値、各時 0~29
23 分実施の場合は前 1 時間平均値を曝露濃度とした。ラグ 0 時間、2 時間、0-6 時間平均について調
24 べた。1 時間平均 O₃ 濃度の平均値は 87 ppb(範囲 20~245 ppb)であった。解析は、対象者毎に呼
25 吸機能を O₃ に対して線形回帰し回帰係数を求めて、その分布を検討した。解析の結果、検査時の
26 O₃ 濃度に対する FEV₁、FVC について回帰係数が負となった対象者の方が多く、平均はそれぞれ
27 -0.39 mL/ppb (SEM =0.12)、-0.44mL/ppb (SEM =0.15) で有意にゼロとは異なる値であった。
28 PEF の回帰係数は負 22 人、正 21 人であった。検査前 2 時間の O₃ 濃度に対して回帰すると、
29 FEV₁、FVC については同様の傾向がみられたが、係数は大きかった。呼吸機能検査前 6 時間の間
30 に O₃ 濃度が 120ppb を超えた時間がある 171 回の検査と超えることの無かった 263 回の検査で
31 層別化し、ラグ 0 時間、0-2 時間平均、0-5 時間平均の O₃ 濃度に対し定勾配で気温、相対湿度、
32 PM を含めて回帰した結果、120ppb を超える時間が無いと O₃ との有意な負の関連はみられな
33 かった。120ppb を超える時間があると FEV₁ はラグ 0-2 時間、0-5 時間平均 O₃ 濃度に対する回帰係
34 数(SD)が-0.72(0.34)、-0.66(0.31) mL/ppb、FVC はラグ 0 時間で-0.88(0.44) mL/ppb、PEF はラ
35 グ 0、0-2、0-5 時間で-4.10(1.32)、-3.77(1.24)、-3.19(1.11) mL/s/ppb となり有意な負の関連が
36 みられた。著者らは、以上の結果より、O₃ 曝露による FEV₁、FVC のわずかな低下が一貫して示
37 唆され、気温、相対湿度、粒子状物質の調整で回帰係数は大きくなったと結論した。

38
39 Berry *et al.* (1991) は、1988 年 7 月、米国、ニュージャージー州 Mercer 郡の 2 ヶ所(Hamilton

1 YMCA : 以下 Y-camp、Hamilton Recreation Day Camp : 以下、Rec-camp)におけるキャンプ参加
2 者を対象として O₃ と健康影響との関連についてパネル研究を行った。対象者は呼吸器疾患を持た
3 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 34 人(9~35 歳。男性 17 人、女
4 性 17 人)で、子供 14 人は全員が Y-camp への日帰り参加で 203 人・日の参加、野外労働者は Y-
5 camp10 人、Rec-camp10 人で、計 297 人・日の参加であり、キャンプ参加期間中、Rec-camp で
6 は 12:00~13:30、Y-camp では 15:30~16:30 の定時にスパイロメーターによる呼吸機能計測及び
7 呼吸器症状記録を行った。O₃ 濃度は、キャンプサイトから 8 マイル圏内にありニュージャージー
8 州環境保護局(New Jersey Department of Environmental Protection : NJDEP)によって運用される
9 Rider college 測定局における毎時測定データ及び Y-camp におけ移動測定局での測定値を用い、
10 呼吸機能検査前 1 時間平均 O₃ 濃度と Y-camp では呼吸機能検査前 8 時間平均値、検査実施時刻
11 が早い Rec-camp では検査前 4 時間平均値を求めた。期間中早期(期間の 2 日前から約 2 週間持
12 続)および最終週に O₃ 高濃度エピソードがあり、期間中の 1 時間平均 O₃ 濃度の最高値は米国環
13 境大気質基準値(当時)の 0.12ppm を超える 0.204 ppm であった。酸性エアロゾル濃度は University
14 of Medicine and Dentistry of New Jersey (UMDNJ)より、温度、相対湿度、風配図、降水量、紫外
15 線量はプリンストン大学エネルギー・環境研究センターより取得した。線形回帰により呼吸機能
16 (FVC、FEV₁、PEF)および呼吸器症状(咳嗽、嘔声など)と O₃ との関連を解析した。また、PEF
17 観察値と年齢、性別、身長に基づく PEF 予測値との差、PEF 観察値と予測値との比についても線
18 形回帰解析を行った。解析の結果、呼吸器症状については、子供において呼吸機能検査前 1 時間
19 平均 O₃ 濃度と咳、鼻水・鼻づまりの症状との関連がみられ、O₃ 濃度が 120 ppb を超過した場合
20 には、80 ppb 未満の場合と比較し全症状で発症率は増加した。呼吸機能については、O₃ 濃度で線
21 形回帰した回帰係数配が負の値となった対象者の割合は Y-camp 参加の子供で最も高く 64%で
22 PEF と O₃ との負の関連がみられた。子供(Y-cacmp 参加)、Y-camp 参加野外労働者、Rec-Camp
23 参加野外労働者それぞれについて、呼吸機能検査前 1 時間及び検査前 8 または 4 時間平均 O₃ 濃
24 度による呼吸機能の回帰係数の平均を求めたところ、子供の PEF と検査前 8 時間平均 O₃ 濃度と
25 の間でのみ有意な負の関連がみられた(-2.35(1.44) mL/s/ppb)。PEF 観察値と予測値の差を検査
26 前 1 時間、4 または 8 時間、2 日間、3 日間の平均 O₃ 濃度で回帰すると、子供ではいずれの O₃ 指
27 標についても負の回帰係数となり、最大の低下は検査前 8 時間平均 O₃ 濃度 1 ppb 当たり 4.74
28 mL/s (p=0.05) であった。PEF 観察値と予測値の比についても同様の結果であった。調査開始時
29 の高濃度 O₃ エピソードによって呼吸機能が持続的に低下しベースラインの変化が生じたことか
30 ら、想定される用量反応関係が不明瞭となったと考えられる。

31

32 Spektor *et al.* (1991)は、米国、ニュージャージー州 Fairview Lake で 8~14 歳の健康なサマー
33 キャンプ参加者 46 人 (女子 13 人、男子 33 人)を対象とし、滞在中の O₃ 曝露が呼吸機能に及ぼ
34 す影響を評価した。サマーキャンプ滞在期間は 1988 年の夏季 4 週間 26 人、前半 2 週間 12 人、
35 後半 2 週間 8 人で、滞在中の 7 日以上、携帯型スパイロメーターを用いて 1 日 2 回(11 時前、16
36 時~19 時 30 分)、呼吸機能(FVC、FEV₁、PEF、FEF_{25-75%})を測定した。午前・午後の両方の呼
37 吸機能が得られたのは平均(SD) 11.0(4.7)日で、これらから午前から午後の呼吸機能変化(Δ FVC、
38 Δ FEV₁、 Δ PEF、 Δ FEF_{25-75%}、 Δ FEV₁/ Δ FVC)を算出した。キャンプサイトにおいて 1 時間 O₃
39 濃度を測定したところ、日最高 1 時間 O₃ 濃度の期間中平均値は 150 ppb であった。各対象者に

1 おける午前の呼吸機能と O₃ の前日 日中(9~18 時) 平均値、前日 日最高 1 時間値、呼吸機能検査前
2 1 時間値、午後の呼吸機能と O₃ の当日 日中平均値、当日 日最高 1 時間値、呼吸機能検査前 1 時間
3 値、午前から午後の呼吸機能変化と O₃ の午前検査から午後検査までの平均、当日 日最高 1 時間値
4 の間の関連について、線形回帰モデルを用い、H⁺濃度を調整し、解析した結果、午後の呼吸機能
5 の検査前 1 時間 O₃ 濃度による回帰係数平均値はいずれも負の値であり、1984 年のサマーキャン
6 プでの結果(Spektor *et al.*, 1988b)と同様の結果であった。午前から午後の呼吸機能変化と検査間
7 平均 O₃、午前の呼吸機能と前日 日中平均 O₃ との関連がみられたが回帰係数平均値は小さい値で
8 あった。また、午前の呼吸機能への検査前 1 時間平均 O₃ 濃度の影響はみられなかった。午前の呼
9 吸機能測定値への前日の曝露の影響の持越しの有無を調べるため、2 日以上連続の午前の呼吸機
10 能測定値がある 35 人について前日の O₃ 日中平均値、前日の日最高 1 時間値で線形回帰した結果、
11 前日のピーク濃度への回帰係数平均値の方が前日 日中平均値への回帰係数平均値より大きな負の
12 値であり、日最高 1 時間値は日中平均濃度よりも大きな影響を持つと考えられた。一方、前日の
13 日中平均値への回帰係数の標準誤差は小さく、日中平均値は呼吸機能の変化とより密接に関連し
14 ており、ピーク濃度、日中平均濃度、共に呼吸機能低下の残存に寄与している可能性がある。午
15 後の呼吸機能測定値の当日 日中 O₃ 濃度、検査前 1 時間平均濃度への回帰係数平均値は、午前から
16 午後の呼吸機能変化の回帰係数よりも大きな負の値で、PEF を除き午前の呼吸機能と、呼吸機能
17 日中変化との回帰係数平均値代数和と本質的に等しかった。ΔFVC と ΔPEF の検査前 1 時間平
18 均 O₃ 濃度による回帰係数平均値は日最高 1 時間値使用時のそれぞれ 168%、183%、午後の FVC、
19 PEF では 64%、179%で、FEV₁ 回帰係数には FVC と同様の O₃ 指標による差がみられたが FEF₂₅₋
20 _{75%}には差はほとんどみられなかった。これらの相違から午後の FVC の低下にはピーク曝露の影
21 響が大きく、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と考えられた。午後
22 の呼吸機能反応は、その日の曝露に起因すると思われる反応よりも大きく、以前の曝露の影響が
23 一部持ち越されたと考えられた。曝露への適応による反応の低減はみられなかった。呼吸機能の
24 O₃ 濃度への回帰からの偏差と気温-湿度指数との関連は認められず、また、2 日間連続した低 O₃
25 +高 H⁺、低 O₃+低 H⁺、高 O₃+高 H⁺、高 O₃+低 H⁺について分散分析を行った結果、O₃ と呼吸
26 機能との関連への H⁺の明らかな影響はみられなかった。呼吸機能測定時に質問票により調べた
27 自覚症状について、O₃、H⁺との一貫した関連はみられなかった。以上より著者らは、O₃ と呼吸機
28 能における午前、午後の測定値、午前から午後の変化との関連がみられ、環境大気中の O₃ への曝
29 露は、チャンバー内での制御された O₃ 曝露よりも呼吸機能への影響が大きかったとした。その理
30 由として曝露時間の長さ、他の要因の影響、前日の曝露影響やピーク曝露と関連する一時的な反
31 応の持続を挙げた。

32

33 Krzyzanowski *et al.* (1992)は、米国、アリゾナ州 Tucson 市において、1986 年 5 月~1988 年 11
34 月にかけて環境大気中 O₃ 濃度と PEF との関連についてパネル研究を行った。対象者は 5~15 歳
35 の子供がいる郡役所の職員とその家族で、期間中の 2 週間毎日、ピークフローメーターにて朝、
36 正午、夕、就寝前の最も多くて日 4 回 PEF を計測した。また、毎日の症状、薬剤使用、活動パタ
37 ーンを記録した。O₃ 濃度は Pima 郡環境質局から 3 測定局の毎時測定データを取得し、日最高 1
38 時間値、日最高 8 時間値を求めた。期間中の O₃ 平均値(SD)は日最高 1 時間値 55(14)ppb、日最
39 高 8 時間値 46(13)ppb であった。PEF 測定日の O₃ 濃度が 1 日以上得られている子供(15 歳以

1 下)287人(平均年齢 10.4 歳、男子 53%)と非喫煙成人(16 歳以上)523 人(平均年齢 40.1 歳、男性
2 54%)を対象に、子供、成人それぞれにおける O₃ と PEF との関連をランダム効果モデル、全体で
3 の O₃ と PEF との関連及び O₃ と症状有症割合との関連を共分散分析(ANCOVA)により解析した。
4 ただし、就寝前および測定開始から 2 日間の PEF のデータは解析に使用しなかった。ランダム効
5 果モデルでは性別、喘息、PEF 測定時間、受動喫煙、ダストまたはフュームの職業曝露、季節(春、
6 それ以外)、屋外滞在時間、最高気温、急性呼吸器疾患・症状、PM₁₀、ANCOVA では屋外滞在時
7 間、性別、年齢、喫煙、受動喫煙、世帯主学歴、家庭内ガス調理、測定場所、喘息有無、ダストま
8 たはフュームの職業曝露、NO₂、PM₁₀、季節、最高気温、最低気温、平均風速、平均露点を共変
9 数として検討した。ランダム効果モデルでの解析の結果、子供では、O₃ 日最高 1 時間値が高い日
10 における正午の PEF が低下し、とりわけ医師によって喘息と診断された子供での低下が著しかっ
11 た(O₃ 濃度 100 ppb 上昇あたりの回帰係数(SE)は、非喘息児で-11.9(6.3) mL/min、喘息児で-31.0
12 (17.9) mL/min)。正午の PEF と日最高 8 時間 O₃ 濃度との間には有意な関連は認められなかった。
13 喘息児では O₃ 濃度と夕の PEF との間にも有意な関連が認められ、日最高 8 時間 O₃ を用いた場
14 合において一層顕著な関連がみられた(日最高 1 時間値、日最高 8 時間値 100 ppb あたりそれぞ
15 れ-13.8(4.9) L/min、-17.6 (5.8) L/min。、日最高 8 時間値と屋外滞在時間の積 100 ppb・h 当た
16 りでは-4.9 L/min の変化、家庭での受動喫煙のある子供ではさらに 2.1 L/min の低下)。全般的に
17 は朝の PEF と前日の O₃ との間に関連はなかったが、日最高 1 時間値上昇に伴い、有意ではない
18 が PEF 低下の傾向がみられた。PEF 測定前 4 日間の累積曝露の影響はみられなかった。成人で
19 は、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にて夕の PEF の低下がみられ、
20 この影響は日最高 1 時間 O₃ 濃度、日最高 8 時間 O₃ 濃度で同程度であった(O₃ 日最高 1 時間値、
21 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) L/min、-2.9(1.6) L/min)。
22 また、共変数調整後、日最高 8 時間 O₃ 濃度と PM₁₀ 濃度、気温との相互作用が PEF に有意な影
23 響を示した。PEF 測定前 4 日間の累積 O₃ 曝露が朝の PEF に及ぼす影響は有意ではないが、喘息
24 患者でより持続する傾向を示した。ANCOVA モデルによる全データ解析の結果、子供の割合を調
25 整後、日最高 8 時間 O₃ と夕の PEF との関連が春、夏、秋にみられた。O₃ と気温、PM₁₀ の相互
26 作用の夕の PEF への影響は有意であった。前日の日最高 8 時間 O₃ 濃度は主に前日最高気温、
27 PM₁₀ との相互作用によって朝の PEF に影響した。症状に関しては、前日の日最高 8 時間 O₃ 濃度
28 により主にアレルギー性の刺激症状について有意な増加がみられた。対数変換した有症割合は前
29 日の O₃ 濃度、気温と独立に有意に関連した。総じて、環境中の低濃度 O₃ に対する呼吸器の反応
30 は急性的であり、喘息患者で起きやすく、気温および PM₁₀ 濃度上昇に伴って増加した。

31

32 Frischer *et al.* (1993)は、ドイツの Breisgau 地域 Umkirch において、1991 年 6~10 月の間、小
33 学校 1 校の 3、4 年生 44 人(男子 18 人、女子 26 人)を対象に鼻腔洗浄を用いて、O₃ と上気道炎症
34 との関係を評価した。アウトカムについては、15 時時点の O₃ 濃度が 140µg/m³ 以下の低濃度 O₃
35 記録日、及び 180µg/m³ 以上となった高濃度 O₃ 記録日の翌朝に鼻腔洗浄を実施し、洗浄液を遠心
36 分離し血球計算盤上で染色後白血球を計数、放射免疫測定法で酵素およびタンパクを計測した。
37 期間中対象者当たり 4~8 回、計 279 回の鼻腔洗浄を実施し、254 サンプル(低濃度 O₃ 記録日後が
38 10 日間 106 サンプル、高濃度 O₃ 記録日後が 14 日間 148 サンプル)を得た。また、鼻腔洗浄前の
39 問診によって鼻炎症状を把握した。大気中濃度は、対象地域の 6 km 圏内にある測定装置で 30 分

1 平均値を計測した。日最高 30 分 O₃濃度は低濃度 O₃日であった 10 日間の平均 86 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 15
2 \sim 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、高濃度 O₃日であった 14 日間の平均 230 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 188 \sim 263 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。
3 解析では、鼻腔洗浄前日の日最高 O₃の多形核白血球 PMN 数への影響について線形回帰一般化推
4 定方程式を用いて解析した。解析の結果、O₃濃度と鼻腔洗浄日の鼻炎症状有病率との間には負の
5 関連がみられ(高濃度 O₃記録日後の鼻炎症状有病率 35.5%、低濃度 O₃記録日後 51.5%)、鼻腔洗
6 浄日の鼻炎症状と PMN 数との間には関連がみられた。低濃度 O₃日後と比較し、高濃度 O₃日後
7 の鼻腔洗浄液中の PMN 数中央値は有意に高かった(低濃度日後 20.27 $\times 10^3/\text{mL}$ vs 高濃度日後
8 27.38 $\times 10^3/\text{mL}$, $p=0.01$)が、PMN 数と屋外滞在による O₃曝露時間との関連はみられなかった。
9 ミエロペルオキシダーゼ(MPO)および好酸球性カチオン性タンパク質(ECP)でも PMN と同様に
10 低濃度 O₃記録日と高濃度 O₃記録日との間に有意差があった(ECP: 3.49 $\mu\text{g}/\text{L}$ vs 5.39 $\mu\text{g}/\text{L}$,
11 MPO:77.39 $\mu\text{g}/\text{L}$ vs 138.6 $\mu\text{g}/\text{L}$, いずれも $p<0.05$)。アトピー群、非アトピー群共にすべての炎
12 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アトピー群
13 で有意な差は無かった。PMN 数の線形回帰分析により O₃(100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの PMN 数変化率
14 26%)、鼻炎症状の有意な影響が示された。PMN 数と鼻腔洗浄前日最高 O₃濃度の個人内相関係
15 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 と相関が強くな
16 り、鼻炎による交絡が示された。以上より、著者らは環境大気レベルの O₃曝露によって学童の上
17 部気道に炎症を引き起こすことを明らかにしたとし、繰り返しの炎症は慢性的な組織傷害を引き
18 起こす可能性があるが今後長期的な調査が必要であるとした。

19
20 Hoek *et al.* (1993a)は、屋外で運動する子供における PEF への環境 O₃の影響を調べるため、オ
21 ランダ、Wageningen のスポーツクラブに所属する 7 \sim 12 歳(平均 9.9 \pm 1.6 歳)の子供 83 人(女子
22 43 人、男子 40 人)のパネル研究を実施した。1989 年 5 月 \sim 7 月、概ね 16 時以降に行われた、競
23 技種目により 25 分から 1.5 時間の軽 \sim 中レベルの屋外トレーニングの直前及び直後にピークフ
24 ローメーターを用いて PEF を測定した。期間中、各対象者は 2 \sim 11 回の測定を行い、4 回以上の
25 トレーニング前後の PEF 測定値が得られたのは 55 人であった。O₃濃度は PEF 測定を行った運
26 動場から 5km 以内に位置する全国モニタリングネットワークのバックグラウンド測定局 1 局の
27 測定値を用いた。線形回帰モデルにより、最高気温を調整して運動前後の PEF 変化と運動中の O₃
28 濃度及び O₃濃度と運動時間との積との関連を分析した結果、関連は認められなかった。また、運
29 動後の PEF と前日及び当日の日最高 O₃濃度との関連を分析した結果、同日の日最高 1 時間 O₃濃
30 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)。気温を調整すると、
31 気温と O₃濃度の相関が 70%未満であった対象者に限定した場合に前日の日最高 O₃濃度との間に
32 わずかな負の関連があり、有意に近かった。当日の日最高 O₃濃度の影響については、気温との相
33 関が 70%未満の対象者は少なく、評価できなかった。

34
35 Hoek *et al.* (1993b)は、オランダの 3 つの非工業都市(Zeist、Deurne、Enkhuizen)に住む 7 \sim 11
36 歳 533 人を対象にとし、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
37 研究を実施した。アウトカムはスパイロメーターにより、FVC、FEV₁、PEF、MMEF の測定を 2
38 \sim 3 週間毎の主として午前中におこない、RIVM が用いた大気汚染モデルで、環境 O₃濃度が少な
39 くとも連続 2 日間数時間 120 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えると予測された場合には、追加の呼吸機能検査を行っ

1 た。対象者は5回以上の有効な呼吸機能検査結果の得られた者とした。呼吸機能検査の結果はす
2 べて、検査室の気温を用いてBTPSに変換した。曝露評価について、O₃に関する情報は、国立大
3 気質モニタリングネットワークの最も近いバックグラウンドサイトから化学発光連続モニター
4 (モデルPW 9771/00; Philips)による測定値を入手したところ、呼吸機能検査日前日の日最高O₃
5 濃度の範囲は、Zeist、Deurne、Enkhuizenでそれぞれ85~206、7~195、94~195 μg/m³であっ
6 た。検査前日の日最高O₃濃度と呼吸機能との関連性を、個々の線形回帰とその後の個々の回帰係
7 数の分布の評価によって分析し、反応の系統的差異の評価は、個々の回帰係数の分散観察値とラ
8 ンダム誤差による分散予測値の比較により実施した。解析の結果、前日の日最高O₃濃度とFVC、
9 FEV₁、PEF、MMEFには有意な(p<0.05)負の関連性がみられ、回帰係数(SE)はそれぞれ-0.20
10 (0.05) mL/(μg/m³)、-0.21 (0.04) mL/(μg/m³)、-1.72 (0.22) mL/s/(μg/m³)、-0.45 (0.12)
11 mL/s/(μg/m³)であった。年齢、性別、呼吸器症状の有無を独立変数とした多変量線形回帰分析か
12 らは、慢性呼吸器症状のある対象者は、症状のない対象者よりも強い負の関連はみられなかった。
13 女兒は、4つの呼吸機能変数すべてについてより強い負の関連傾向がみられた(FVC、FEV₁、
14 PEF、MMEFのP値はそれぞれ>0.60、>0.10、>0.15、>0.08)。以上の結果より著者らは、3つ
15 の異なる地域のオランダの小児の大規模集団において、前日の環境中オゾン濃度と小児の呼吸機
16 能との間に統計的に有意な負の関連性が認められたとし、小児の反応には系統的な差があること
17 を示唆した。

18

19 Brunekreef *et al.* (1994)は、屋外で重度の運動を行う健康な若者におけるO₃への反応を評価す
20 るため、1991年6月4日~8月18日、オランダ東部Ede、Arnhemにおいて18~37歳の男性ア
21 マチュア自転車競技選手29人を対象者としたパネル研究を実施した。延べ275回のトレーニング
22 または競技の前30分以内及び終了後10~50分間にスパイロメトリーによってFVC、FEV₁、
23 PEF、FEF₂₅₋₇₅を測定し、急性症状については運動の前後に日誌への記録が行われた。大気汚染に
24 ついては全国大気質モニタリングネットワークの3測定局中、最も近い測定局のデータから各対
25 象者について運動中の平均O₃濃度を算出した。運動中O₃濃度は平均87(範囲26~195) μg/m³で
26 6月は平均58 μg/m³と低め、7、8月はそれぞれ103、99 μg/m³と高めであった。運動前後の呼吸
27 機能の変化について、絶対湿度を調整し、運動中の平均O₃濃度で回帰した結果、FEF₂₅₋₇₅%を除き
28 平均回帰係数は有意に0とは異なる値となり、負の関連が認められた(湿度調整後の回帰係数(SE)
29 はFVC: -1.13(0.34) mL/s/(μg/m³)、FEV₁: -0.80(0.29) mL/s/(μg/m³)、PEF: -3.93 (1.07)
30 mL/s/(μg/m³)。月別では8月よりO₃濃度が高い7月の方がO₃の呼吸機能への影響は大きかっ
31 た。急性症状について運動による増加がみられればスコア1、みられなければスコア0を割り当
32 てたところ、息切れ、胸部圧迫感および喘鳴のスコアはO₃濃度による増加傾向があった。ロジス
33 ティック回帰によりオッズ比を求めたところ、これらの症状はO₃濃度上昇による有意な、または
34 有意に近いオッズ上昇が認められた。一方、咳および眼の刺激はO₃との関連は認められなかつ
35 た。

36

37 Braun-Fahrlander *et al.* (1994)は、スイスのChiasso(海拔238m、交通量が多い)、Aurigeno(海
38 抜317m、非都市部)の2地域でO₃短期曝露の9~11歳の小学生の呼吸機能への影響を検討した。
39 対象者は質問票に回答し、同意をした男子69人、女子59人の計128人(同意率85%)であった。

1 呼吸機能は 1989 年 5 月～11 月の間、月 1 回、13～16 時の間に屋外で 10 分間、自転車エルゴメ
2 ーターにより運動を行い(心拍数 170～190/min)、その前後に測定された。O₃ 濃度は化学発光法
3 によって対象小学校で測定された値で、両地域で濃度に差はなく、呼吸機能検査時の平均濃度
4 102 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、30 分間平均の範囲は 40～157 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。一方、NO₂ 平均濃度は Chiasso で
5 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Aurigeno で 18 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、対象者毎に呼吸機能の O₃ に対する線形回
6 帰を行い、回帰係数を求めた。さらに一般化線型モデルを用いて性別、国籍、社会的階級、母親
7 の喫煙、対象都市、調査日を調整した。期間中、各対象者最大 6 回の測定を実施、計 500(平均 3.8)
8 回分の呼吸機能測定と検査実施時の O₃ 濃度(30 分平均値)が得られた。 ΔFVC 、 ΔFEV_1 、 ΔPEF
9 の回帰係数平均はそれぞれ-0.47 mL/ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (95%CI: -1.21, 0.27)、 0.0025 mL/ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (95%CI: -
10 0.46, 0.47)、-1.58 mL/s/ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (95%CI: -3.79, 0.63) であった。対象者の属性を含めた多変量解
11 析で有意となった変数はなかった。O₃ に対する FVC、FEV₁ の反応は子供による有意な異質性が
12 あった。PEF について勾配一定とし、調査日を調整した回帰の結果、都市別では Chiasso、性別で
13 は男子において ΔPEF の回帰係数は負で、O₃ との関連がみられた (Chiasso 回帰係数-1.83
14 mL/s/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)(95%CI: -0.29, -3.9), 男子回帰係数-2.08mL/s/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)(95%CI: -0.19, -4.15))。気
15 温、相対湿度、調査日、調査地域、性別を調整して得られた ΔPEF の O₃ 回帰係数は-2.28
16 mL/s/($\mu\text{g}/\text{m}^3$)(95%CI: -0.57, -3.99)となった。以上より、著者らは米国やヨーロッパでの類似の
17 調査結果と同様の結果を得たと結論した。

18 Cuijpers *et al.* (1994)は、オランダ、Maastricht で 1991 年夏の大气汚染エピソード時における
19 スモッグ(O₃ など)への短期曝露による小児の呼吸機能への影響を調べた。対象者は、1990 年 11
20 ～12 月に実施したベースライン調査に参加した小学生 535 人から無作為抽出した 212 人とし、
21 エピソード時(1991 年 7 月 8～16 日)に追跡調査を行った。アウトカムについては、スパイロメト
22 リー及び強制オシレーション法による呼吸機能検査(FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、PEF、呼吸抵抗、
23 リアクタンス)を期間中各々 1 回、及び自己記入式質問票を用いた急性・慢性呼吸器症状の調査を
24 実施し、それぞれ 212 人、208 人、122 人分のデータを得た。曝露評価では、最も近い全国大气
25 汚染物質モニタリングネットワークの測定局のデータを使用した。エピソード期間中約 1 週間の
26 O₃ 濃度 8 時間平均値は 50～143 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。質問票による症状の調査では、エピソード期間
27 の 1 週間前と比較して、エピソード期間中では、有意差はないが息切れ(112 名中 6 名から 10 名
28 に増加)と目のかゆみ(13 名から 19 名に増加)の有病率に上昇がみられた。強制オシレーション法
29 による測定では、エピソード期間中では、ベースラインと比較して、8Hz 及び 28Hz での呼吸抵
30 抗の大幅な減少と、周波数依存性の減少が観察された。測定日毎の比較では、7 月 10 日、15 日以
31 外のすべての測定日で呼吸抵抗が低下していた。インピーダンスへの悪影響は 7 月 15 日、16 日
32 のみでみられた。スパイロメトリーによる測定では、FEV₁ と FEF_{25-75%} について、わずかだが有意
33 な低下を認めた(低下平均値(SD)はそれぞれ 0.032(0.226) L、0.086(0.415) L/s)。測定日毎の比較
34 では、7 月 9 日、12 日においては、すべてのスパイロメトリーの指標がわずかであるが有意に低
35 下していたが、7 月 11 日の FVC、PEF、FEF_{25-75%} は有意に上昇していた。以上より著者らは、
36 中等度の O₃ 濃度に対する短期間曝露は、呼吸機能に対して一貫性のないわずかな影響を与える
37 が、呼吸器症状は増加させなかったとした。

38

39 Calderon-Garciduenas *et al.* (1995)は、メキシコシティで生まれメキシコシティ都市圏南西部で

1 育った子供(SWMMC 群)38 人(年齢 10.6~13 歳、女 20 人、男 18 人)及び対照群として年齢、社
2 会経済的レベル、受動喫煙についてマッチングした、汚染レベルが低い港町に住み、町外に転居
3 したことがない 28 人(平均年齢 11.7 歳、女 16 人、男 12 人)を対象として、大気汚染物質への曝
4 露による子供たちの鼻腔洗浄液中の白血球や鼻細胞検査結果への影響を調べた。SWMMC 群は
5 1993 年 11 月に 4 回、対照群は 1994 年 1 月に 2 回、鼻腔洗浄液中の多形核白血球(PMN)数、
6 CD11b 抗体の PMN 発現、鼻鏡検査、呼吸器症状、及び鼻細胞診断(繊毛呼吸器細胞、杯細胞、扁
7 平上皮化生細胞、炎症細胞、異形細胞についてスコア化)を行った。曝露評価は、SWMMC 群の居
8 住地に位置する測定局と対照群の居住地域の測定局のデータを用いたところ、SWMMC 群の測定
9 局の日最高 1 時間値は 0.041~0.307ppm であった。SWMMC 群では鼻水、鼻血、間欠的鼻閉塞、
10 日中の咳エピソード、胸部不快感の訴えがあり、鼻鏡検査における粘膜萎縮、鼻細胞診断におけ
11 る繊毛呼吸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
12 訴えは無く、鼻鏡検査では全員が一樣、正常な鼻粘膜、鼻甲介を示した。SWMMC 群の鼻腔洗浄
13 液中の PMN 中央値は全調査日において対照群と比較して高かった。鼻腔洗浄液中の PMN-
14 CD11b 発現は SWMMC 群と対照群で有意な差があった。著者らは、SWMMC 群において鼻への
15 急性の炎症細胞流入が最大となったのは O₃ の 0.12 ppm 超過時間数、ピーク濃度が最低の日の後
16 であることから、炎症細胞流入と鼻腔洗浄液採取前日の O₃ 曝露との用量依存的な関係は示唆され
17 ず、気管支肺胞レベルで構造的傷害を伴う競合的炎症反応が生じている疑いがあるとした。

18

19 Castillejos *et al.* (1995)は、メキシコシティにおいて、7.5~11 歳の小学生(喘息、呼吸機能の低
20 下があるものを除く)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、O₃ 曝露の
21 運動前後の呼吸機能、呼吸器症状の変化に対する急性影響を明らかにすることを目的として、調
22 査を行った。アウトカムについては、1990 年 6 月~1991 年 10 月の各季節、1 週間間隔を空けた
23 2 日のうち 1 日は 8~10 時、もう 1 日は O₃ ピークとなる 12~2 時に校庭で運動前、運動後にス
24 パイロメーターによる呼吸機能測定、症状評価を行い、各対象者 8 回の試験結果を得た。大気中
25 濃度は、近隣測定局、研究チームが運用する学校の校庭(1991 年 1 月以降)で測定された。調査期
26 間中、運動実施日の O₃ 濃度範囲は 0~365ppb、運動実施時の 1 時間平均値は 112.3ppb であっ
27 た。解析では、まず、O₃ 濃度を 5 分位に分け、運動前後の呼吸機能低下率(%)について比較する
28 とともに、O₃ を連続変数として一般化推定方程式、局所的ノンパラメトリック平滑化モデルを用
29 いて反復測定、試験前の屋外活動、試験時の風邪の有無を考慮して解析した。症状と O₃ との関連
30 はロジスティック回帰を用いて検討した。解析の結果、運動中の環境大気中 O₃ 濃度が高い(182~
31 365ppb)と、運動前に比較して運動後の呼吸機能は有意に低下した。(FVC 変化率-1.43%
32 (95%CI:-2.81,-0.06)、FEV₁ 変化率-2.85% (95%CI:-4.40,-1.31)、FEF_{25-75%} 変化率-6.32%
33 (95%CI:-9.97,-2.66)、一秒率変化率 -1.41% (95%CI:-2.31,-0.51))。また、O₃ 濃度を連続値とし
34 た線形モデルでも呼吸機能変化率と O₃ との有意な関連があった(1ppb あたり FEV₁ 変化率:-
35 0.012%(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
36 率変化率:-0.005%(SE=0.002)。一方、運動時の O₃ 曝露は呼吸器症状増加と関連しなかった。以上
37 より、著者らは O₃ 曝露による小児の運動中呼吸機能低下は、特に 150 ppb では急性の反応(低下)
38 が認められたと結論した。

39

1 Cuijpers *et al.* (1995)は、環境汚染物質への急性曝露と小児の呼吸機能との関係を調べることを
2 目的に、オランダ、Maastricht の児童 212 人 (男児 102 人、女児 110 人) の呼吸器健康と夏のス
3 モッグエピソード中の O₃、PM₁₀、酸性エアロゾル、SO₂、NO₂ および黒煙(BS)濃度との関係を調
4 査した。アウトカムは、保護者への調査票に基づく急性呼吸器症状、眼刺激、頭痛、発熱の有病
5 率、スパイロメトリーおよび強制オシレーション法(FOT)により評価した呼吸機能で、大気汚染
6 物質レベルの低い 1990 年 11、12 月にベースライン調査、1991 年 7 月のスモッグエピソード(2
7 日以上連続で 8 時間平均 O₃>120 μg/m³)の後に再度調査を行った。大気汚染物質の環境レベルに
8 関する情報の一部は、Wijnandsrade の National Air Pollution Monitoring Network から入手した。
9 O₃ は化学発光法に基づく連続測定データである。測定の結果、夏のスモッグエピソードの間に、
10 O₃ レベルが増加し、約 11 日目にオゾン濃度は 160 μg/m³ を超え、最大値は 215 μg/m³ であっ
11 た。解析方法については、全群のデータを用いて、単純線形回帰分析により呼吸機能と年齢(日数)
12 の間の横断的関連を計算した。線形回帰モデルからの関連性を用いて、第 1 回と第 2 回の呼吸機
13 能検査結果の差を調整し、対象者の年齢増加による呼吸機能の変化を求めた。まず、ベースライ
14 ンとスモッグエピソード間の急性呼吸器症状の有病率の差を測定した。次に、各対象者について、
15 呼吸機能パラメータの絶対変化を計算し、成長補正ベースライン値をエピソード値から差し引い
16 た。さらに、前日の O₃ 濃度の差 (8 時間および 1 時間平均値) は、スモッグエピソード値からベ
17 ースライン値を差し引いて算出し、同様に 1 日の平均気温の変化も算出した。個々の呼吸機能パ
18 ラメータの変化は、多変量線形回帰分析を用いて、前日の O₃ 濃度の変化(1 時間および 8 時間平
19 均)および 1 日平均気温の変化で調整した。O₃ 曝露に対する感受性の差を調査するため、ベース
20 ライン時に 1 つ以上の慢性呼吸器症状を報告した 43 人について、別途分析を実施した。解析の結
21 果、多変量線形回帰分析を用いて、1 日の平均気温の変化を調整したところ、前日の O₃ 濃度の変
22 化(8 時間平均)とスモッグエピソード後のベースラインからの PEF 変化に有意な負の関連がみら
23 れたが (回帰係数(SE)=-0.451271(0.109923) L/min/(μg/m³), p=0.001)、他の肺活量指数との間
24 にはみられなかった。呼吸機能 8Hz でのリアクタンス(Xrs8)、共振周波数(f0)および抵抗の周波
25 数依存性(FD)と有意な関連性が観察されたが (回帰係数は Xrs8:0.003815 cmH₂O/L·s / (μg/m³)
26 (p=0.0083)、f0: -0.028079 Hz/(μg/m³) (p=0.0180)、FD: 2.51437×10⁻⁴ cmH₂O/L·s / (μg/m³)
27 (p=0.0120))、O₃ がインピーダンスの結果に悪影響を及ぼすときに予想される方向とは逆の方向
28 であった。呼吸器症状との関連性は示されなかった。本研究では、濃度が高めの O₃ への曝露は、
29 小学生の急性呼吸器症状の増加をもたらさなかった。夏スモッグエピソードにおいて、環境中 O₃
30 の平均 8 時間レベルが 120 μg/m³ を超える曝露でも、小学生の呼吸器系に明らかな有害影響はな
31 いかもしい。

32
33 Hoppe *et al.* (1995b)は、ドイツにおいて O₃ 濃度が上昇した日に、様々な集団における呼吸機
34 能と刺激症状の発生割合の変化を調べることを目的とした研究を行った。対象は、ミュンヘン(高
35 齢者群)、Buchenhohe(海拔 1000m のアルプス地域の村。喘息若齢者群)、Ebersberger Forst(森林
36 労働者群)、Prealpine 地域(アスリート群)の各集団とし、高齢者(男性 16 人、女性 25 人、平均年
37 齢 81 歳。喘息 3 人、慢性気管支炎 11 人)、喘息若齢者(男子 25 人、女子 18 人、平均年齢 15 歳)、
38 森林労働者(男性 41 人、平均年齢 38 歳。慢性気管支炎歴 3 人、そのうち 1 人は気管支喘息)、ア
39 スリート(男性 28 人、女性 15 人、平均年齢 18 歳。気管支喘息歴 4 人)、事務職員(対照。男性 24

1 人、女性 16 人、平均年齢 36 歳。1 日中屋内滞在。1 人に気管支喘息歴)、計 208 人である。アウトカムについては、移動実験室のプレチスモグラフで各対象者は 1992 年～1994 年の 4～9 月のうち同一シーズンに 8 日(高 O₃ 日: 13～16 時の間の最高 30 分平均値 \geq 0.050ppm、対照日: 同 \leq 0.040ppm、各 4 日)以上、毎日午前(屋外大気曝露前)、午後(屋外大気 2 時間以上曝露直後)に呼吸機能(FVC、FEV₁、PEF、Raw、sRaw)を計測、計測前に症状について質問票で呼吸器などの症状(目や呼吸器の刺激)発症について聴取した。大気中濃度は、移動実験室での呼吸機能検査実施地で大気汚染物質濃度を測定した(1992 年～1994 年の夏季)。解析では、全測定日の O₃ 濃度と呼吸機能、症状との関連について線形回帰分析を用いた。また、O₃ 高濃度日と対照日とで呼吸機能、症状について Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて比較した。解析の結果、呼吸機能については、O₃ 高濃度日と対照日で FVC 平均値を比較したところ、高齢者群では有意差はなく、その他の群では O₃ 高濃度日の方がわずかだが有意に低い値であった。FEV₁ についても同様の傾向がみられたが、差が有意となったのは事務職員群、アスリート群のみであった。sRaw は高齢者群とアスリート群で O₃ 高濃度日に改善がみられ、他の 3 群では悪化、そのうち森林労働者群と事務職員群は全群中で最も O₃ 曝露量が少なかったが、有意な sRaw 上昇を示した(それぞれ 21%、16%)。O₃ 曝露による顕著な呼吸機能悪化/改善(FVC、FEV₁ の 10%以上低下/上昇、sRaw の 20%以上上昇/低下)がみられた対象者数の割合を調べると、森林労働者群で顕著な悪化割合が最も高く(59%)、顕著な改善者割合は最低(0%)で、次いで事務職員群、喘息若齢者群の順で悪化者割合は下がり、改善者割合が上昇した。この 3 群は悪化者割合が改善者割合を上回る。高齢者群、アスリート群では改善者割合が悪化者割合を上回った。顕著な変化の無い対象者割合が高かったのはアスリート群(67%)、森林労働者群(41%)、高齢者群(39%)であった。線形回帰分析では、全ての呼吸機能指標で O₃ 濃度上昇による改善傾向を示したのは高齢者群だけであり、アスリート群では sRaw のみ改善、他 3 群では呼吸機能全指標の悪化がみられた。FVC、FEV₁、PEF の悪化は喘息若齢者群で最大(それぞれ-0.392L/0.1ppm、-0.210L/0.1ppm、-0.712L/s/0.1ppm)、sRaw の悪化は森林労働者群で最大(0.558 kPa・s/L/0.1ppm)であった。呼吸器症状については、O₃ 高濃度日の症状発症、症状消失、両方の増加が高齢者、喘息若齢者、事務職員で認められた。森林労働者では症状発症、消失とも O₃ 高濃度日に低減した。O₃ 高濃度日と対照日の発症相対頻度の差が最大であったのは高齢者群(12% vs. 2%)、事務職員群(11% vs. 4%)だった。O₃ 高濃度日の症状発症相対頻度が最大であったのはアスリート群で 22%、対照日も同程度であった。症状消失相対頻度が最大であったのは喘息若齢者であった(38% vs. 26%)。以上より著者らは、大気中 O₃ 濃度の緩やかな上昇は、高齢者やアスリートでは呼吸機能・症状に大きな影響は及ぼさないが、O₃ と刺激性物質の両方に曝露する森林労働者や事務員では呼吸機能に及ぼす影響が大きいと考えられるとした。

33 Neas *et al.* (1995)は、米国のペンシルベニア州 Union Town に居住し、1989 年 9 月、標準呼吸器症状質問票への保護者の回答が得られた 4～5 年生 83 人を対象に、PEF と環境大気汚染の関連性を調べることを目的とした調査をおこなった。喘息があり前年に治療薬を使用した者、呼吸器症状歴が完全でない者、日誌の記録が 14 日未満の者は除外した。83 人のうち、質問票回答前年に喘鳴や 3 ヶ月以上の慢性的な咳の症状の見られたのは 60 人(うち男子 60%)、症状のない者は 23 人(うち男子 48%)であった。アウトカムは、1990 年夏季に 1～5 回、スパイロメトリーにより測定した FVC、FEV₁ を、1 回目の呼吸機能検査後から、毎日 2 回(朝、夜)、Mini-Wright peak flow

1 meter により測定した PEF、日誌に記録した過去 12 時間の呼吸器症状である。各子供について各
2 回測定値と期間全体の平均値との差に(300/期間全体平均値)を乗じて標準化し PEF 偏差とし、各
3 測定回の全対象者平均 PEFR 偏差を算出した。曝露評価では、Union Town の中心から 2km 北の
4 測定局での測定データを用い、O₃、SO₂、PM₁₀、微粒子状物質(≦2.1μm)、総硫酸塩粒子、強酸性
5 粒子の各測定回前 12 時間平均濃度、および測定前 12 時間中の屋外滞在時間比率で加重した個人
6 曝露濃度を算出した。調査期間中の O₃ 平均濃度は 37.2(日中 50.0、夜間 24.5)ppb、最大値は
7 87.5ppb であった。解析では、個人別 PEF 偏差(各測定の全平均からの偏差)について移動平均法
8 を用いた自己回帰的線形回帰モデルを適用した。また、各測定回における新規症状発生割合につ
9 いて、修正一般化推定方程式アプローチによるロジスティック回帰モデルを適用した。解析の結
10 果、屋外での日中滞在時間比率で重みづけした測定前 12 時間(日中)O₃ 濃度 IQR(30 ppb)上昇あ
11 たりの夜の平均 PEF 偏差の調整後変化は-2.79 L/min (95%CI:-6.69, -1.12)であった。ただし、気
12 温をモデルから除去すると、変化は-0.4 L/min (95%CI:-2.7, 1.8)と小さくなった。重みづけしな
13 い測定前(日中)12 時間平均 O₃ 濃度 IQR 上昇あたりの夜の平均 PEFR 偏差の調整後変化は-2.24
14 L/min(95%CI:-4.43, -0.05)、強酸性粒子を加えたモデルでは-0.93 L/min(95%CI:-3.26,1.40)と小
15 さくなり、屋外滞在時間で重みづけした強酸性粒子、O₃ の濃度を用いると PEFR 偏差の変化との
16 関連はもはや認められなかった(-0.2L/min)。夜の新規の咳症状は屋外活動時間比率で重みづけし
17 た観測前 12 時間(日中)O₃ 濃度との関連が認められ、IQR(30 ppb)上昇あたりの調整後 OR= 2.20
18 (95%CI: 1.20, 4.75)であった。喘鳴、風邪についても同様であったが報告数が少ないために精度
19 が低かった。個人別の影響推計では、O₃ による統計学的に有意な PEF 低下が 3 人にみられた一
20 方、有意な PEF 上昇が 3 人にみられ変動が大きい。個人別の影響推定値の平均は集団平均値モデ
21 ル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 時間平均 O₃ 濃度 IQR(30
22 ppb)上昇あたりの夜の PEF 偏差の変化は-2.32 L/min (95%CI:-5.60, 0.96)であった。以上より、
23 著者らは夏季の強酸性粒子と粒子状物質は未成年者の PEF 低下に関連し、O₃ については、PEF
24 と有意な負の関連がみられたものの、強酸性粒子で調整すると有意な関連はみられず、症状とも
25 有意な関連はみられなかったとした。

26
27 Brauer *et al.* (1996)は、屋外で農作業を行う成人が環境 O₃ に短期曝露することによる影響を調
28 べるパネル研究を、交絡因子である酸性エアロゾルや微小粒子状物質の濃度の低いカナダ、ブリ
29 ティッシュコロンビア州 Fraser Valley で実施した。対象としたのは 2ヶ所の農場でベリー摘みに
30 携わった 10~69 歳(平均 44 歳)の Punjabi 語話者 58 人(男性 26 人、女性 32 人)で、1993 年 6 月
31 ~8 月の期間中毎日、農作業の前後にスパイロメトリーによる呼吸機能測定を実施し、作業後に
32 調査票により症状などの情報を収集した。有効な呼吸機能測定値が得られたのは夕の呼吸機能値
33 については 53 人、朝の呼吸機能値、呼吸機能日変化については 52 人であった。大気汚染物質濃
34 度については、一方の農場とは 2 車線道路を挟んだ位置、もう一方からは約 15 km 離れた位置に
35 ある Abbotsford 空港設置のブリティッシュコロンビア州環境省運用測定局の O₃ の測定値を 1 日
36 8~14 時間の勤務時間で平均したところ、その平均は 26.0ppb(範囲 8~54ppb)であった。また、
37 日最高 1 時間濃度の平均は 40.3ppb(範囲 13~84ppb)であった。NO₂、SO₂、PM_{2.5}、酸性エアロ
38 ゴルについても測定値を収集し、PM_{2.5}、酸性エアロゾルの濃度が非常に低いことを確認した。
39 FEV₁、FVC の朝、夕それぞれの測定値、朝から夕までの日変化の集団平均値を多変量線形回帰し

1 た結果、FEV₁、FVC の日変化集団平均値の O₃ 日最高 1 時間値による回帰係数は -0.4 mL/ppb、
2 -2.3 mL/ppb で有意ではなかった。対象者毎の回帰では夕の FEV₁、FVC は大部分の対象者で O₃
3 に対して負の回帰係数となり、標準誤差の逆数で加重平均すると、FEV₁、FVC それぞれ-3.3、-
4 4.7mL/ppb(p<0.0001)であった。対象者毎の集団平均値からの変化を考慮したモデルでは夕の
5 FEV₁、FVC、翌朝の FEV₁、FVC は日最高 1 時間 O₃ と有意に関連した。当日朝の呼吸機能、呼
6 吸機能日変化は日最高 1 時間 O₃ と関連しなかったが、当日朝の FEV₁、FVC を調整すると FEV₁、
7 FVC の日変化と O₃ とは有意に関連し、それぞれの回帰係数は-3.1(SE=0.4,p<0.001)、-
8 4.3(SE=0.7,p<0.001) mL/ppb で検査日や PM_{2.5} をモデルに加えても変化しなかった。O₃ 日最高
9 値 40 ppb 以上の日を除いた解析でも O₃ と夕の FEV₁、FVC との有意な関連が認められたが、30
10 ppb 以上の日を除くと有意な関連はみられなくなった。

11

12 Linn *et al.* (1996)は、米国、カリフォルニア州南部ロサンゼルス・ベイソンにおいて連続する 2
13 年間の大気質が対照的な 3 つのコミュニティ(Upland, Rubidoux, Torrance) の中所得地区の公立
14 学校各 1 校の小学 4 年生(1992 年時点)269 人(男子 136 人、女子 133 人。白人 73%)を対象に、
15 O₃、NO₂、または粒子状物質(PM)が呼吸器の健康に及ぼす短期的な影響を調査した。アウトカム
16 については、各対象者において 1992/1993、1993/1994 年度の各季節 1 週間(月曜～金曜)、1 日 2
17 回(朝、昼食後)学校においてスパイロメータにより呼吸機能を測定し、測定前に質問票によって
18 症状を調査した。曝露評価では、以下 3 種類の異なる測定を実施し、各測定方法による O₃ 濃度間
19 の相関が高いことを確認した上で、解析には最も信頼性の高い中央測定局データを使用した。①
20 個人曝露:呼吸機能測定期間中の月～木曜の朝、それぞれ 8～10 人に O₃ 測定バッジを渡し 24 時
21 間装着させ測定した。②中央測定局:コミュニティ内の SCAQMD 固定測定局データ。Torrance に
22 ついては Long Beach、Hawthorne の測定局データ③学校屋内外大気中濃度:パッシブバッジまた
23 はアクティブサンプラーによって学校の屋内、屋外の大気中 O₃ 濃度を測定。解析では、既知の影
24 響を考慮して、汚染物質濃度単位変化あたりの健康変数の変化を表す回帰勾配を ANOVA にて回
25 帰および共分散パラメータを Newton Raphson アルゴリズムを用いた最尤法により推定した。一
26 般自己回帰構造を仮定し、各時点での各健康変数の平均値と標準誤差は、推定された回帰パラメ
27 ータの線形組み合わせから決定した。年、季節、曜日、年-季節相互作用、気温、降雨有無について
28 調整を行なった。なお、汚染物質濃度または気象変数の影響は線形で、対象者・季節・コミュニ
29 ティ・試験実施時間で一貫し、24 時間以内に影響が発生すると想定した。解析の結果、呼吸機能
30 については、24 時間(呼吸機能測定当日朝 8 時～翌朝 8 時)平均 O₃ 濃度による朝 FVC 回帰係数は
31 -0.21 mL/ppb(SE=0.22, p=0.34)、朝 FEV₁ 回帰係数は-0.26 mL/ppb (SE=0.25, p=0.30)、昼 FVC
32 回帰係数 -0.20 mL/ppb (SE=0.29, p=0.48)、昼 FEV₁ 回帰係数 -0.18 mL/ppb (SE=0.26, p=0.49)
33 となり有意ではなかったが負の関連がみられ、朝から昼の FEV₁ 変化(ΔFEV₁)は有意な負の関係を
34 を示した(回帰係数-0.58mL/ppb (SE=0.23, p=0.01))。症状と O₃ 濃度の関係は統計学的に有意で
35 はなかった(-0.28 ポイント/ppb, SE=0.30, p=0.34)。以上より著者らは、ロサンゼルス地域の子
36 供たちは、日々の大気質の変化に関連して呼吸機能にわずかな変化を経験する可能性があり、そ
37 の影響は汚染の少ない地域の他の子供たちに見られた反応と合致しているとした。

38

39 Neas *et al.* (1996)は、米国のペンシルベニア州 State College に居住する小学 4～5 年生 108 人

1 (喘鳴、咳症状保有者 62 人、非保有者 46 人)を対象とし、夏季期間中の花粉、真菌孢子及び O₃ と
2 他の共存汚染物質が PEF と呼吸器症状の変動に及ぼす影響について調査した。アウトカムについ
3 ては、1991 年 6 月～8 月の研究期間中、最大 4 回のスパイロメーターによる呼吸機能測定、毎日
4 のピークフローメーターを用いた計測及び呼吸器症状と屋外活動時間の記録を 1 日 2 回(朝、夜)
5 実施した。曝露評価では、ペンシルバニア州 State College における測定データを用い、日中 12
6 時間(8～20 時)平均値を算出したところ、調査期間中の O₃ 平均濃度は 54.9 ppb、最大値は 92.3
7 ppb であった。解析は、PEF の平均偏差については、自己回帰和分移動平均手順を用いた自己回
8 帰線形回帰モデルを用いた。症状の発生率は、非線形回帰手順を用いた自己回帰ロジスティック
9 回帰モデルにより解析した。O₃ と各汚染物質による日中と夜間の曝露については、他の大気汚染
10 物質による影響を考慮して解析が行われた。解析の結果、O₃ の日中 12 時間平均値 30 ppb 上昇
11 あたり夜の PEF の平均偏差の変化は 0.62 L/min (95%CI: -1.41, 2.66)、t 統計量は 0.60、喘鳴 OR
12 は 0.47 (95%CI: 0.17, 1.31)、夜または翌朝の咳の OR は 1.42 (95%CI: 0.90, 2.24)、風邪の OR
13 は 1.62 (95%CI: 0.95, 2.78) であった。以上の結果より著者らは、夏季期間の日中における O₃ へ
14 の曝露により、その夜または翌朝の咳と風邪の症状の発生率が増加傾向にあったとしている。

15

16 Romieu *et al.* (1996)は、大気汚染と小児喘息の悪化との関係を、メキシコシティ北部の大気汚
17 染測定局から 5 km以内に居住する 5～13 歳の軽度ぜん息患者 71 人 (男子 70%)を対象として調査
18 した。アウトカムについては、1991 年 4 月～7 月、1991 年 11 月～1992 年 2 月の各期間中、4 週
19 間、毎日 3 回(朝、昼、晩)、PEF を測定し、測定結果及び呼吸器症状、指定薬剤使用を親が毎日
20 日誌に記録した。曝露評価では、期間中、市北部産業地域設置の Xalostoc 測定局から 1km 以内に
21 ある学校で測定した O₃ 濃度を用いた。解析では、対象者毎の毎日の朝、昼、晩それぞれの PEF 値
22 について、自身の研究期間平均 PEF との差を自身の研究期間標準偏差で除した PEF 指数(PEFI)
23 に変換し、自己回帰線形回帰モデルまたは一般化推定方程式(GEE)を用いて、最低気温を調整し
24 O₃ との関連について検討した。呼吸器症状の有病率、罹患率は大気汚染物質濃度四分位別に算出
25 した。対象者毎の毎日の呼吸器症状、気管支拡張剤等の薬剤使用の有無と O₃ 濃度との関連につい
26 て、最低気温を調整し自己回帰ロジスティック回帰モデルまたは GEE を用いて解析した。解析の
27 結果、呼吸機能については、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
28 度の組み合わせでいずれも低濃度の日(O₃ ≤120 ppb, PM₁₀ <108 μg/m³)において、PM₁₀ と O₃
29 が同時に上昇した日(O₃ >250 ppb, PM₁₀ ≥196 μg/m³)よりも有意に高く(p < 0.0001)、大気汚
30 染物質濃度上昇に伴う減少傾向が観察された。日最高 1 時間 O₃ 濃度と PEF の低下との関連は、
31 曝露 2 日後に強く現れたが統計学的には有意ではなかった。呼吸器症状については、咳、下気道
32 疾患報告数は O₃、PM₁₀ のいずれも低濃度の日(O₃ ≤120 ppb, PM₁₀ <108 μg/m³)において、い
33 ずれも高濃度の日(O₃ >250 ppb, PM₁₀ ≥196 μg/m³)よりも有意に少なかった。喘鳴罹患率は、
34 日最高 1 時間 O₃ 濃度が 120 ppb 未満の場合に最も低く、250 ppb 以上の場合に最も高かった。罹
35 患率が最も高かった症状は咳で、O₃ 濃度>250 ppb で 1,000 人・日当たり 37.1 人に達した。咳、
36 痰、呼吸困難、下気道症状などの呼吸器症状の有病率は、O₃ 濃度が高くなるにつれて増加傾向に
37 あったが、喘鳴については、O₃ 濃度が第 3 四分位(180～250ppb)の日に最も有病率が高く、第 4
38 四分位では減少した。O₃ と呼吸器症状は、最低気温を調整し、症状罹患率の自己相関を考慮する
39 と、有意に関連しており、日最高 1 時間 O₃ 濃度 50 ppb 上昇あたり咳罹患率が 11%(OR=1.11,

1 95%CI:1.05,1.18)、呼吸困難罹患率が 10%(OR=1.10, 95%CI:1.00,1.22)、下気道症状が 9%増加
2 した(OR=1.09, 95%CI:1.03,1.15)。曝露当日の影響が強かったが、呼吸器症状は曝露 2 日後でも
3 存在していた。気管支拡張薬の使用に対する O₃の影響は観察されなかった。以上より、著者らは
4 軽度喘息児は、メキシコシティ北部で観測された環境大気中の高濃度の粒子状物質と O₃の影響を
5 受けていると結論づけた。

6
7 Scarlett *et al.* (1996)は、イギリス、サリー州において、主要高速道路(M25)近隣 1 校の 7~11
8 歳の小学生 154 人(男子 63 人)を対象に、大気汚染の日ごとの変化と呼吸機能の短期的な変化との
9 関係を調査した。アウトカムについては、1994 年 6 月~7 月の登校日の 31 日間、学校で毎日ス
10 パイロメータを用いて呼吸機能測定を行い、92%の子供が 25 回以上の測定を行った。調査期間
11 中、校庭の近隣高速道路風上地点で、O₃, NO₂, PM₁₀の連続測定を行った。O₃日最高 8 時間値の
12 平均濃度は 50.7(6.9-128) ppb、O₃日最高 1 時間値の平均濃度は 59.8(12-159)ppb であった。解
13 析では、呼吸機能と大気汚染との関係を対象者毎に個別に分析し、その結果を統合した。このア
14 プローチにより各対象者の対照を自分自身とみなせる。各対象者の呼吸機能測定値の平均値と各
15 日の測定値との差を従属変数とし、使用機器(n=5)、操作担当者(n=10)、測定曜日(週末対平日)、
16 温度、湿度、花粉数を調整し、ラグ 1 日、ラグ 2 日の各大気汚染物質濃度の影響を多変量線形回
17 帰モデルによって推定した。一次の自己相関を考慮するために、これらの分析では Cochrane-
18 Orcutt 回帰を使用した。個人別の回帰分析で得られた回帰係数について不均一性を検定した。各
19 対象者の回帰係数の統合方法として非加重平均、観察回数加重平均、および分散逆数加重平均の
20 3 種類を試した。分散逆数加重法では、対象者内と対象者間の変動性の両方を考慮に入れた。大気
21 汚染物質の影響の統合結果は呼吸機能の変化率として示した。解析の結果、個人毎の O₃に対する
22 FVC 回帰係数はゼロの周辺に対称に分布しており、全体としての悪影響が無いことを示唆した。
23 全対象者の結果を統合した結果では、日最高 8 時間平均 O₃濃度および日最高 1 時間 O₃濃度は、
24 FVC 上昇との明らかな関連はみられなかった。FEV_{0.75}と大気汚染物質との関連は FVC と類似し
25 ていたが、3 種類の統合法の間の一貫性は FVC より低かった。FEV_{0.75}/FVC については大気汚染
26 物質との有意な関連は認められなかった。以上の結果から、著者らは、PM₁₀は呼吸機能と負の関
27 連がみられたものの、NO₂や O₃との間には明らかな負の関連はないと結論した。

28
29 Taggart *et al.* (1996)は、気道炎症の指標となる喘息性気管支過敏性(BHR)および呼吸機能と、
30 夏季の大気汚染レベルとの関連の評価を目的とした調査を行った。対象地域は、英国、イングラ
31 ンド北西部中規模工業化市街地 2 ヶ所 (Runcorn, Widnes)とした。当該地域には大気汚染物質の
32 発生源となる化学製造・加工工場、都市道路網があり、近隣には高速道、石炭火力発電所がある。
33 対象者は、2 市街地の診療所に通院している患者から抽出した、大気質測定局から 4km 以内に居
34 住する 18~70 歳の非喫煙の喘息患者で、そのうち経口ステロイド剤・持続性経口/吸入気管支拡
35 張剤・吸入抗コリン剤使用者、メサコリンによる気道過敏試験で非反応者(初回測定時の
36 PD₂₀FEV₁>12.5µmol) を除外した計 38 人(男性 13 人、女性 25 人。平均年齢 40 歳)を解析対象者
37 とした。1993 年 7 月~9 月の期間中の高汚染日、低汚染日にそれぞれ 1 回以上、1 人あたり合計
38 2~4 回(29 人が 3 回、7 人が 2 回、2 人が 4 回)、検査を実施した。18 日呼吸機能のベースライン
39 は、スパイロメータにより測定し、メサコリンによる気道過敏試験により、PD₂₀FEV₁(FEV₁の

1 ベースラインから 20%低下するメサコリン累積量)を定めた。検査前 48 時間は市街から外に出
2 ないよう要請した上で、すべての試験を同じ時間帯、同じ担当者の下で行った。期間中の大気汚
3 染物質濃度は、2 市街地にある Halton Borough Council の 1 測定局で測定し、O₃ の 1 時間値、8
4 時間平均値、24 時間平均値、48 時間平均値、ラグ 24 時間の 24 時間平均値、日平均値の期間中
5 最大値を求めたところ、検査前 24 時間平均値、検査前 48 時間平均値、ラグ 24 時間の 24 時間平
6 均値の平均濃度(SD)は、各々、9.7(4.6) μg/m³、9.9(4.6) μg/m³、8.6(4.7) μg/m³、O₃ と SO₂、
7 NO₂、black smoke との相関はみられなかった。解析では、呼吸機能測定値、気管支過敏性の対数
8 変換値と大気汚染物質濃度(試験前 24 時間平均値、48 時間平均値、ラグ 24 時間の 24 時間平均値
9 の対数変換値)との関連について気温、花粉を調整して解析した。第 1 段階において対象者間の差
10 異に起因する変動成分を総変動から除去した。第 2 段階において曝露による対象者内の呼吸機能、
11 気管支過敏性の変動の割合を推定しピアソン相関係数で表した。大気汚染物質 10 μg/m³ 上昇あた
12 りの気管支過敏性変動率についても推定した。各大気汚染物質 24 時間平均値に対する個人毎の気
13 管支過敏性をプロットし、反応の不均一性を調べた。気管支過敏性と試験前 24 時間平均、48 時
14 間平均、ラグ 24 時間の 24 時間平均の O₃ 濃度に関連はみられなかった(ピアソン相関係数はそれ
15 ぞれ 0.029、0.093、0.145。10 μg/m³ 上昇あたりの変化率はそれぞれ 0.28%(95%CI:-16.6,20.6)、
16 1.2%(95%CI:-20.4,28.6)、2.6%(95%CI:-22.1,34.9))。個人別の O₃ 濃度と気管支過敏性との関係
17 を見ると、O₃ 濃度上昇に伴い気管支過敏性を示す者はいなかった。呼吸機能については、O₃ 濃度
18 と FEV₁、FVC との関連はみられなかった。以上より、著者らは喘息患者において夏季の大気汚
19 染物質の環境濃度とメタコリンによる気管支過敏性に関連がみられたとした。また、大気汚染の
20 増加に伴う気道炎症は、呼吸器疾患患者の増加をもたらすことを示唆しているが、この関連は O₃
21 についてはみられなかったとした。

22

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、ブ
24 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、女性 32
25 人、平均年齢 44.4 歳)を対象とした研究を行った。アウトカムは呼吸機能で、1993 年 6 月~8 月
26 の期間中毎日、1 日 2 回(作業開始前、終了時)、携帯型スパイロメータを用い測定した。大気汚染
27 物質濃度は、州環境省運営の Abbotsford 空港測定局、Greater Vancouver Regional District の
28 Abbotsford 市街測定局で測定し日最高 1 時間値を求めた。また農場労働者 15 人について、衣服
29 に取り付けたパッシブサンプラーで作業時間中曝露を測定した。呼吸機能各指標を従属変数とし
30 て日最高 1 時間 O₃ 濃度で回帰分析を行った結果、O₃ と午後、翌朝の呼吸機能低下とが有意に関
31 連していることが示された。当日朝の呼吸機能と O₃ との有意な関連はみられなかった。午前から
32 午後の呼吸機能変化と O₃ との関連は有意ではなかったが、測定当日午前の FEV₁、FVC を調整し
33 たモデルにおいて有意な関連が示された(FEV₁ の回帰係数:-3.1 mL/ppb、FVC の回帰係数:-4.3
34 mL/ppb。いずれも p<0.001)。以上より著者らは、米国の NAAQS(当時 120 ppb)またはカナダの
35 大気質目標(当時 82ppb)以下の環境 O₃ 濃度への曝露であっても、屋外作業従事者の呼吸機能に悪
36 影響を及ぼす可能性があるとした。

37

38 Delfino *et al.* (1997b)は、米国カリフォルニア州 Alpine において、大気汚染物質、真菌、花粉
39 による喘息症状への影響を調べた。対象者は、喘息と診断された 9 人の成人(男性 2 人、女性 7 人、

1 年齢 24~47 歳)と 13 人の未成年者(男子 7 人、女子 6 人、年齢 10~15 歳)で、1994 年 5 月~7 月
2 の期間中、朝、夕測定 of PEF、及び喘息症状の重症度スコア、 β アドレナリン作動薬の吸入につ
3 いて毎日、日誌に記録した。曝露については、期間中、サンディエゴ測定局における屋外 O_3 濃度
4 測定値を収集したところ、日最高 1 時間 O_3 濃度の平均(SD)は 88(25)ppb、範囲は 46~147 ppb、
5 日中 12 時間(8~20 時)平均 O_3 濃度の平均(SD)は 64(17)ppb、範囲は 34~103ppb であった。ま
6 た、個人曝露評価のため、対象者毎に 8~20 時装着のパッシブサンプラーを毎週収集したところ、
7 日中 12 時間平均個人曝露濃度の平均(SD)は 18(14)ppb、範囲は 0~80 ppb であった。大気汚染
8 物質への曝露とアウトカム(症状の重症度、PEFR、吸入器の使用)の関連について一般化線形混合
9 モデルに基づいた回帰分析を実施した結果、個人曝露および屋外の日中 12 時間平均 O_3 濃度と、
10 症状の重症度、朝、夕の PEF、 β アドレナリン作動薬の吸入に関連は見られなかった(数値、図表
11 の記載なし)。以上より著者らは、低濃度の O_3 と喘息とは関連が見られず、真菌孢子への曝露が
12 喘息に関する呼吸器状態に影響を及ぼしていることが示唆されたとした。

13
14 Gielen *et al.* (1997)は、1995 年 5 月~7 月、オランダ、アムステルダムに住む 7~13 歳 61 人を
15 対象として、大気汚染の急性呼吸器への影響についてのパネル研究を行った。対象者のうち 77%
16 が喘息治療を受けていた。アウトカムのデータは、家庭におけるピークフローメータによる 1 日
17 2 回(朝、夜)の PEF 測定、両親による呼吸器症状と薬剤使用の日誌への記録により集められた。
18 大気汚染データは、全国大気質測定ネットワークのアムステルダム市内測定局の O_3 、 PM_{10} およ
19 び黒煙の測定結果を利用した。 O_3 の濃度範囲は、日最高 8 時間値で 27.6~110.8 $\mu g/m^3$ 、最高 2
20 時間値で 33~130 $\mu g/m^3$ であった。大気汚染と健康影響との関連は、時系列分析により評価され、
21 対象者毎に多変量回帰分析で花粉、時間トレンド、および曜日について調整し、解析した結果、
22 調査した大気汚染物質のうち、黒煙で急性呼吸器症状および薬物使用との関連が大きかった。 O_3
23 については、ラグ 2 日で朝、夜の PEF との負の関連がみられた(朝:-1.86 L/min/($\mu g/m^3$) (95%CI:
24 -3.58, -0.14)、夜: -1.88 L/min/($\mu g/m^3$) (95%CI: -3.94, 0.18))。上部気道症状は、ラグ 0 日の O_3
25 と正の関連を示した(有病率比 1.23, 95%CI: 1.03, 1.43)。喘息薬使用については O_3 濃度との関連
26 は認められなかった。これらの結果は、今回対象とした喘息患児を多数含む未成年者のグループ
27 において、環境大気中の比較的低レベルの粒子状物質および O_3 が、呼吸器疾患の症状および喘息
28 薬使用を増加させていることを示唆している。

29
30 Hiltermann *et al.* (1997)は、オランダ、De Zilk, Zegveld, Hague において、環境中の O_3 、 PM_{10}
31 やヨモギ花粉への曝露が喘息患者における上気道の炎症性変化を引き起こすかを調べた。調査で
32 は、Leiden 大学の呼吸器外来を受診した非喫煙喘息患者 270 人中、中~重症度の喘息患者 60 人
33 (平均年齢 31 歳)を対象とした。アウトカムについては、1995 年 7 月~10 月、2 週間に 1 回、午
34 前中に鼻腔洗浄液を採取し、鼻腔洗浄液中の細胞性・可溶性の炎症マーカー(総タンパク質, IL-8,
35 ECP(好酸球カチオン性タンパク質), 好中球、好酸球、上皮細胞、総細胞)を測定した。曝露評価
36 には、National Institute of Public Health and the Environment が運営する全国モニタリングネッ
37 トワークの Zegveld 測定局における期間中の測定データを用いたところ、調査期間中の日最高 8
38 時間 O_3 濃度は平均 80 $\mu g/m^3$ (範囲 12~185 $\mu g/m^3$)であった。鼻腔洗浄液中の IL-8 濃度や細胞
39 数と洗浄前日、洗浄前 2、3 日間、1 週間平均の日最高 8 時間 O_3 濃度との関連を線形回帰モデル

1 により解析した結果、鼻洗浄前日の日最高 8 時間 O₃ 濃度上昇により鼻腔洗浄液中の好中球数、好
2 酸球が増加した(100 μg/m³あたりの増加は好中球 112%、好酸球 176%。95%CI の記載は無し)。
3 また、可溶性メディアータは洗浄前 3 日間平均 O₃ との関連が強く、75 μg/m³ 上昇あたり、鼻腔
4 洗浄液中の IL-8 濃度が 22%(p<0.05)、ECP が 19%(p<0.05)増加し、洗浄前 2 日間平均 O₃ 濃度
5 90 μg/m³ 上昇あたり鼻腔洗浄液中の上皮細胞数が 104%(p<0.01)増加した。前週平均 O₃ 濃度 50
6 μg/m³ 上昇あたり、鼻腔洗浄液中の IL-8 が 22%(p<0.01)、好中球数が 61%(p<0.05)、上皮細胞
7 数が 45%(p<0.05)増加した。ステロイド点鼻と花粉曝露の有無を調整すると、O₃ 濃度と鼻腔洗浄
8 液中の好酸球数に有意な関連は失われたが、前日の日最高 8 時間 O₃ 濃度 100 μg/m³ 上昇あたり、
9 鼻腔洗浄液中の好中球数が 91%増加した。対照的に、IL-8 濃度、好中球数、上皮細胞数について
10 は、交互作用は認められなかった。著者らは、O₃ 及びアレルゲンへの曝露は喘息患者の鼻腔にお
11 ける炎症反応と関連しており、鼻腔における好酸球数と ECP レベルはオゾン曝露に対し有用なマ
12 ーカーとなりうるとした。また、それぞれの単独での曝露よりも、両方の曝露によって喘息症状
13 がより悪化しやすいとした。

14

15 Romieu *et al.* (1997)は、メキシコシティ南西部居住の 5~13 歳の軽度喘息患者における小児喘
16 息の経過と O₃ 曝露との関連をパネル研究により調査した。National Institute of Pediatrics アレル
17 ギー診療所から 3km 離れた Pedregal 測定局より 5km 以内に居住の 67 人の患者が登録され、追
18 跡調査を 1991 年 4 月~7 月、1991 年 11 月~1992 年 2 月の各期間中に 4 週間、合計 2 ヶ月間実
19 施し、追跡不能の 2 人を除く 65 人(男子 69.2%、9 歳以下 55.4%)について解析した。アウトカム
20 は、本人または保護者が毎日日誌に記録した呼吸器症状、及び喘息薬使用、自宅にてピークフロ
21 ーメーターを用いて 1 日 3 回(朝食前、昼、就寝前)自己計測した PEF で、日誌は週末に回収した。
22 O₃ 濃度は National Institute of Pediatrics 及び政府測定局から 200m 以内に位置する学校における
23 測定データを取得し日最高 1 時間値、日最高 8 時間値を求めたところ、その相関係数は r=0.91
24 で、日最高 1 時間 O₃ 濃度の平均値(SD)は 196 (78) ppb、範囲 40~390 ppb であった。O₃ と PEF
25 平均偏差の変化との関連を一般化推定方程式(GEE)を用い、最低気温を調整して解析した結果、
26 PEF 測定当日の日最高 1 時間 O₃ 濃度 50 ppb 上昇は、夜の PEF 平均偏差 -1.81 L/min(95%CI:-
27 3.60, -0.01) の変化と関連し、ラグ 1 日では-2.32 L/min(95%CI:-4.17, -0.47)と関連した。朝の
28 PEF との有意な関連はみられなかった。ラグの影響については、連続する日の O₃ 濃度の間の高
29 い相関(r=0.42、p<0.0001)のために判定困難であった。PM₁₀、最低気温を含めた多変量モデルで
30 は、O₃ による夜の PEF の平均偏差の変化はラグ 0 日では-2.75 L/min(95%CI:-4.95, -0.50)、ラグ
31 1 日では-2.39 L/min(95%CI:- 4.45, -0.38)で、O₃ の悪影響はわずかに増大した。呼吸器症状につ
32 いては、O₃ 濃度分類(日最高 1 時間値 ≤ 120 ppb、120~170 ppb、170~200 ppb、200~250 ppb、
33 >250 ppb)間で t 検定と線形傾向の検定を用いて有病率を比較した結果、呼吸器症状の有病率は、
34 高濃度の O₃ 濃度分類ほど増加する傾向がみられた(咳、痰、下気道疾患のトレンド検定 p<0.001)。
35 日最高 1 時間 O₃ 濃度が 170 ~200 ppb の日の咳、痰、下気道疾患を含む呼吸器症状の有病率は、
36 120 ppb 以下の日に比べて有意に高く(咳: 18.2 % vs. 10.6 % (p<0.001)、痰: 7.3 %
37 vs.3.6 % (p=0.01)、下気道疾患:22.3 % vs. 13.4 % (p<0.001))、気管支拡張薬の使用は O₃ 濃度 120
38 ppb 以下で 5.5 %から 250 ppb より高い日には 9.3 %とわずかに増加した(p=0.019)。発熱の有無
39 と O₃ 曝露との関連はみられなかった。呼吸困難エピソードの 1 日の罹患率は、O₃ 濃度 120 ppb

1 以下では 1.9/1,000 人だが、250 ppb を超えると 6.6/1,000 人で最大となった。日罹患率が最も高
2 かったのは咳の存在で O₃ 濃度 >250 ppb で 40/1,000 人、痰の存在は >250 ppb で 22/1,000 人で
3 あった。さらに GEE モデルを用いて呼吸器症状及び投薬の有無と日最高 1 時間 O₃ 濃度の関連を
4 解析したところ、当日の O₃ 濃度 50 ppb 上昇あたりの OR は下気道症状 1.11 (95%CI:1.05,1.19)、
5 咳 1.08 (95%CI:1.02,1.15)、痰 1.24(95%CI:1.13,1.35)、呼吸困難 1.10 (95%CI:0.98,1.24)でリス
6 クは上昇し、ラグ 2 日の O₃ によっても呼吸器症状のリスクは上昇した。気管支拡張薬使用の OR
7 はラグ 0 日の O₃ 濃度 50 ppb 上昇あたり 1.03 (95%CI:1.00,1.05)であった。PM₁₀、最低気温を含
8 めた多変量モデルでは O₃ 濃度 50 ppb 上昇あたりの症状 OR は、咳 1.10(95%CI: 1.00,1.20)、痰
9 1.289 (95%CI:1.17,1.43)、呼吸困難 1.19(95%CI:1.06,1.34)、喘鳴 1.09(95%CI:0.96,1.24)、下気
10 道疾患 1.12(95%CI: 1.01,1.23)で、O₃ の悪影響はわずかに増大した。以上より、著者らは軽度の
11 喘息患児への大気汚染による呼吸機能、呼吸器症状への影響が示唆されたとした。

12

13 Thurston. *et al.* (1997) は、夏の大気汚染と喘息症状との関連を米国、コネチカット州
14 Connecticut River Valley の 7~ 13 歳の喘息患者のキャンプ参加者(1991 年 52 人, 1992 年 58 人,
15 1993 年 56 人)を対象として個人レベルで調査した。アウトカムは PEF で、キャンプ期間中、毎
16 日朝(朝食前)、晩(夕食前)にピークフローメータにより測定した。また、呼吸器セラピストが呼吸
17 器症状、吸入薬使用(ぜん息悪化の指標として)を記録した。曝露評価では、キャンプ地で O₃、H⁺、
18 SO₄を連続測定し、O₃ については日最高 1 時間値を解析に使用し、その期間中平均値は 83.6 ppb
19 であった。解析については、①集団平均としての ΔPEF、対象者 1 人当たりの 1 日の喘息悪化(吸
20 入薬使用)回数、呼吸器症状回数について日最高 1 時間 O₃ 濃度に線形回帰した。②対象者毎の健
21 康アウトカム 1 人あたり 5 日のデータ 166 人分について日最高 1 時間 O₃ 濃度に回帰し、個人差
22 を調整後、個別の切片を用い全体としての影響推定値を求めた。③複数汚染物質モデルでは残差
23 の自己相関と回帰係数の相関(同時回帰の場合)を評価した。解析の結果、呼吸機能については、
24 O₃ は各調査日の ΔPEF 平均値との強い相関がみられ(r= -0.43)、O₃ 濃度が高いほど ΔPEF 平均
25 値が低くなる傾向があることが示唆された。GLM による個人別 ΔPEF の O₃ 回帰係数は-0.096
26 L/min/ppb で、集団平均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、
27 集団平均値解析、GLM 解析のいずれも ΔPEF と最も強く関連する大気汚染物質は O₃ であった。
28 O₃ と他の汚染物質の間の差は、日最高気温を回帰モデルに含めると大きくなった。t 値は大きく
29 なり(-1.92 から-2.50)、回帰係数は-0.22 L/min/ppb で Spektor *et al.*(1991)が報告した、喘息のな
30 い活動的な子供たちの反応と同程度であった(-0.22L/min/ppb=-3.7mL/s/ppb vs. -3.4 mL/s/ppb)。
31 環境因子の組み合わせ中、最も関連の強い O₃ と SO₄の複数汚染物質モデルでは、ΔPEF の O₃ 回
32 帰係数はほとんど変化しなかった(回帰係数 -0.94, t = -1.16)のに対し、SO₄ は顕著に減少した(回
33 帰係数 -0.011, t = 0.97)。呼吸器症状については、個人別の毎日の胸部症状数、喘息悪化回数(吸
34 入薬使用)と O₃ 濃度との関連をポアソン回帰によって推定すると、回帰係数はそれぞれ 0.00482、
35 0.00454 で、回帰係数から算出された相対リスクは 1.50、1.46 となった。期間中の胸部症状平均
36 記録回数 29.2 回/日、吸入薬使用回数 20.5 回/日から、平均 O₃ 濃度(83.6 ppb)、平均人数(55.3 人)
37 における勾配はそれぞれ 0.0031 回/日/人/ppb、0.0020 回/日/人/ppb と算出され、いずれも集団
38 平均値解析における勾配(それぞれ 0.0029 回/日/人/ppb、0.0018 回/日/人/ppb)に近い値、かつ
39 集団平均値解析同様、O₃ との関連が最も強かった。回帰モデルに温度を加えると、胸部症状数に

1 ついては O_3 は依然として最も有意な汚染物質であり、影響推定値上昇した(回帰係数 0.00623)が、
2 吸入薬使用回数の回帰係数は 0.00396 に低下した。 O_3 と SO_4 の複数汚染物質モデルでは、胸部症
3 状数の O_3 回帰係数はほぼ変化せず有意であった(回帰係数 0.0044, $t = 2.84$)が、 SO_4 回帰係数は顕
4 著に減少した(回帰係数 0.0026, $t = 0.30$)一方、吸入薬使用回数については SO_4 回帰係数はわずか
5 に低下して有意なままであった(回帰係数 0.020, $t = 1.94$)が、 O_3 回帰係数は低下して有意ではな
6 くなった(回帰係数 0.0017, $t = 0.90$)。以上より、著者らは O_3 等の大気汚染は夏季の喘息患児に
7 おける呼吸器系の問題の主要な原因となっていると考えられるとし、 O_3 と SO_4 との高い相関($r =$
8 0.74)を考慮すると解釈には注意を要するが、全体として O_3 が喘息患児の集団における健康への
9 悪影響と最も強く一貫して関連している大気汚染物質であるとした。

10
11 Ulmer *et al.* (1997)は、大気環境中 O_3 への曝露による子供への影響を調べるため、1994 年 3~
12 10 月、ドイツ南西部 Freudenstadt 及び Villingen においてパネル研究を実施した。対象者はそれ
13 ぞれの街の小学校 1 校の 2、3 年生で、両親から調査票への回答が得られた 181 人中、皮膚プリ
14 ック試験で草や樹木の花粉への感作が無かった 135 人(男子 49.6%、女子 50.4%)とし、4、6、8、
15 9 月の計 4 回、学校の授業時間中または放課後に呼吸機能検査を行い、フローボリューム曲線に
16 より FVC、 FEV_1 を求めた。環境大気中の O_3 濃度は地域環境保護局が学校に近い地点で測定を行
17 っており、1 日 48 個の 30 分間平均値を記録している。期間中の中央値(5~95 パーセントイル値)
18 は Freudenstadt で 101 (45~179) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Villingen で 64(1~140) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。多変量線形
19 回帰モデルによって身長、呼吸機能検査実施時刻、実施地、国籍、性別、受動喫煙について調整
20 し、呼吸機能検査前 24 時間最高 30 分平均 O_3 濃度と呼吸機能との関連を、検査回別で横断的に
21 解析した結果、6 月の検査でのみ O_3 と FVC との負の有意な相関が認められた($P = 0.0181$)。測
22 定 4 回の全データを用いた縦断解析では一般化推定方程式を用いて解析した結果、両地域を合わ
23 せた重回帰分析では検査前 24 時間以内の最高 30 分 O_3 濃度に対する FVC の回帰係数は-0.470
24 $\text{mL}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 FEV_1 の回帰係数は-0.731 $\text{mL}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ であり負の関連がみられた。地域別では O_3
25 濃度の高い Freudenstadt の子供でのみ FVC、 FEV_1 との負の関連がみられた(FVC 回帰係数は-
26 1.231 $\text{mL}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$ 、 FEV_1 は -1.129 $\text{mL}/(\mu\text{g}/\text{m}^3)$)。関連は女子より男子で顕著であり、男子での
27 み O_3 と FEV_1 との有意な負の関連が認められた。

28
29 Avol *et al.* (1998)は、米国カリフォルニア州南部の 10~12 歳の未成年者における O_3 曝露による
30 急性影響としての喘息症状・喘鳴症状について、滞在場所(屋内・屋外)および O_3 曝露中の活動
31 パターンも併せて評価することを目的とした調査を行った。アウトカムについては、1994 年春(4-
32 ~6 月)に連続 4 日間、小型スパイロメーターにより毎日朝夕 2 回、呼吸機能(FEV_1 、FVC、PEF、
33 FEF_{25} 、 FEF_{50} 、 FEF_{75} 、MMEF)を測定し、呼吸器症状(喘息、喘鳴、呼吸困難)、気管支拡張薬使
34 用(経口薬、吸入器)と共に日記へ記録した。データを取得した 210 人中、夏(8~10 月)にも連続 4
35 日間のデータを収集できたのは 195 人で、喘息、喘鳴の症状がそれぞれ 49 人、53 人でみられ、
36 健康者は 93 人であった。曝露評価では、春、夏の各期間中地方測定局による毎時測定データ収集
37 及びバッジ型のパッシブサンプラーによる日中個人曝露評価を実施したところ、日中個人曝露 O_3
38 濃度は 1~150 ppb、測定局データによる日最高 1 時間 O_3 濃度は 20~200 ppb だった。測定局デ
39 ータの日最高 1 時間 O_3 濃度は 100 ppb 以上/以下を基準に、 O_3 個人曝露濃度は 40 ppb 以上/以下

1 を基準に、また、35%ルール(高曝露グループの最低濃度が低曝露グループの最高濃度より 35%以
2 上高くなる)を基準にして、高オゾン日と低オゾン日を定義した。と O₃曝露(日最高 1 時間値、個
3 人曝露濃度)と朝、夕の呼吸機能測定値から算出した変化量(Δ FEV₁、 Δ FVC、 Δ FEF₇₅)の関連に
4 ついては線形回帰、呼吸器症状、経口薬の摂取、吸入器の使用との関連については、ロジスティ
5 ック回帰を用い、性別(有意でないことから後に削除)、健康状態、健康状態と日最高 1 時間オゾ
6 ン間の全ての相互作用因子を調整し、解析した。呼吸器症状については、喘息症状のある対象者
7 では、春季の呼吸困難と喘鳴が、サンプラー測定の高 O₃日に低 O₃日より多く確認された(呼吸困
8 難は高 O₃: 27.6%、低 O₃: 16.7%、喘鳴は高 O₃: 37.9%、低 O₃: 16.7%)。喘息症状のある対象者で
9 は、夏季の呼吸困難が低 O₃日に高 O₃日より多く報告された(高 O₃: 2.0%、低: 12.3%)。健康な対
10 象者と比較した喘息症状のある対象者における呼吸困難の OR は、日最高 1 時間 O₃濃度 30、75、
11 120 ppb においてそれぞれ 4.76(95%CI: 2.13, 10.66), 4.80(95%CI: 3.13, 7.36), 4.85(95%CI: 2.46,
12 9.56)、経口薬服用の OR は 1.07(95%CI: 0.35, 3.23), 1.87(95%CI: 1.04, 3.37), 3.26(95%CI: 1.21,
13 8.82)であり、喘息症状保持者で O₃濃度が高いほどリスクが増加した。喘息症状保持者における
14 喘鳴、吸入器使用のリスクの増加もみられたが、O₃濃度が低いほどリスクが高くなった(O₃濃度
15 30、75、120 ppb における喘鳴 OR=7.52(95%CI:3.54, 15.96)、5.01(95%CI: 3.35, 7.48),
16 3.34(95%CI: 1.70, 6.57)、吸入器使用 OR=9.90(95%CI:2.34, 41.86)、8.12(95%CI:3.87, 17.06)、
17 6.66(95%CI:1.86, 23.85))。喘息症状のある対象者における呼吸困難、喘鳴についても、O₃濃度が
18 高いほどリスクが減少した(呼吸困難 OR=4.03(95%CI:1.67, 9.72)、1.49(95%CI:0.88, 2.53)、
19 0.55(95%CI:0.20, 1.57)、喘鳴 OR=3.54(95%CI:1.56, 7.99)、1.96(95%CI:1.24, 3.09)、
20 1.08(95%CI:0.46, 2.53))。呼吸機能については、O₃濃度との関連の解析結果は一貫性がなく、O₃
21 濃度上昇による呼吸機能の向上もみられた。PEF は O₃濃度、対象者の健康状態に関わらず朝の
22 測定から夕の測定の間が増加がみられた。夏季の高 O₃日の健康な小児においてのみ、朝の測定か
23 ら夕の測定で FVC の 45mL の有意な低下が見られた。測定局データの日最高 1 時間 O₃濃度、個
24 人曝露 O₃濃度ともに、 Δ FEV₁と Δ FEF₇₅への有意な影響はみられなかった。以上より、O₃濃度
25 が低く、高 O₃濃度における呼吸機能、症状の変化について、統計的に有意な知見は十分に得られ
26 なかった。呼吸機能との関連に一貫性はみられず、大気汚染による急性呼吸器影響に関する既存
27 の知見とは一致しなかった。

28
29 Korrick *et al.* (1998)は、運動中の成人の呼吸機能に対する O₃、PM_{2.5}、および強酸性エアロゾ
30 ル(H₂SO₄)の急性の影響を評価した。1991 年~1992 年の夏季 78 日間、米国、ニューハンプシャ
31 ー州 Mt.Washington で、調査への参加を同意した非喫煙者ハイカー(登山者)、530 人を対象とし
32 た。対象者は 18~64 歳(平均 34 歳)、男性 71%、白人 97%、前年に喘息、喘鳴の診断 8%、過去
33 喫煙者 24%であった。アウトカムについては、登山前後に登山道入り口脇(海拔 620m、屋外)に
34 おいてスパイロメータにより呼吸機能(FEV₁、FVC、一秒率、FEF_{25-75%}、PEF)を測定し、登山前
35 後の変化量(%)を測定した。曝露評価は、調査期間中に頂上(海拔 1,910m)にある Mt. Washington
36 測定局及び東側の山麓(海拔 480m)での毎時 O₃測定値を用い、各登山者の登山時間(平均
37 (SD)=8(1.5)時間)中の平均曝露濃度を求めたところ、全対象者平均(SD)は 40(12)ppb(範囲 21
38 ~74ppb)であった。

39 解析は、登山時間中平均 O₃曝露濃度と FEV₁、FVC、一秒率、FEF_{25-75%}、PEF の登山前後の変化量

1 の関係について、O₃ 曝露濃度五分位別の最小二乗平均による分析、局所回帰 loess 関数によるノ
2 ンパラメトリック平滑化(非線形性の有意性は、一般化加法モデルのノンパラメトリック F 検定を
3 用いて検定)、線形回帰(最小二乗法)、区分別線形回帰、登山後の呼吸機能の 10%以上低下の OR を
4 推定するロジスティック回帰の 5 方法を用いて評価した。呼吸器疾患の既往歴、喫煙歴、性別、
5 登山時間(中央値で除した値)、登山の負荷および代用指標のカテゴリーによる修飾効果を評価す
6 るため、O₃ と各共変量との間の交互作用について Wald の χ^2 検定を行った。さらに、10 歳ごと
7 の年齢区分 (18~27 歳, 28~37 歳, 38~47 歳, ≥ 48 歳)で O₃ の効果を比較した。解析の結果、共変
8 量調整後、線形モデルでは登山者の平均 O₃ 曝露 50ppb 上昇あたり FEV₁ が 2.6% (95%CI:0.4,4.7)、
9 FVC が 2.2%(95%CI:0.8,3.5)低下した。PM_{2.5} と強酸性エアロゾル濃度を調整すると、FEV₁ の変化
10 と平均 O₃ 曝露量との逆相関の大きさには変化がなかったが、有意ではなくなった。FVC の変化に
11 ついては逆相関の大きさが低減し、有意でもなかった。五分位解析とノンパラメトリック平滑化
12 関数解析の両方が、登山後の FEV₁、FVC の変化率と平均 O₃ 曝露濃度との非線形性を示唆し、平
13 均 O₃ 曝露約 40ppb 以上において勾配が最大となった。この結果に基づき 40 ppb を変曲点とする
14 区分別線形回帰モデルを適用したところ、40 ppb 以上では、平均 O₃ 曝露濃度 50 ppb 上昇あたり
15 の FEV₁ の低下は 4.4%(95%CI:0.5, 8.2)、FVC の低下は 3.2%(95%CI:0.7, 5.6)であった。PM_{2.5} と強酸
16 性エアロゾルを調整するとこれらの関連は有意ではなくなるが実質的には変化しなかった。前年
17 の喘息または重度の喘鳴症状のある登山者は、他の登山者よりも O₃ に関連した FEV₁ の減少が有
18 意に大きかった。男性は女性よりも O₃ 関連の FEV₁ と FVC の低下が大きく、非喫煙者は元喫煙者
19 よりも O₃ 関連の FVC の低下が大きく、長時間の登山は短時間の登山よりも O₃ 関連の FEV₁ と
20 FVC の低下が大きいが、これらの差はいずれも有意ではなかった。O₃ による呼吸機能変化に年齢
21 は影響しなかった。また、O₃ は FEF_{25-75%} の 10%以上の低下と有意に関連していた(50 ppb あたり
22 の OR は 3.67, 95%CI:1.25, 10.78)。以上より、著者らは長時間の屋外運動中の低濃度の O₃、PM_{2.5}、
23 および強酸性エアロゾルへの曝露は成人の呼吸機能に有意な影響を及ぼし、喘息歴、喘鳴歴のある
24 登山者ではその影響は有意に大きかったとした。

25

26 Hiltermann *et al.* (1998)は、オランダにおいて、夏季の大気汚染(O₃および PM₁₀)と、急性呼吸
27 器症状、薬剤使用および PEF との関連が、喘息の重症度に応じて異なるかを調査した。Leiden 大
28 学医学センターの呼吸器外来受診の非喫煙喘息患者 270 人中、喘息症状の増加の有無についての
29 調査への回答が得られた間欠性から重度持続性の喘息患者 60 人(男性 33 人、平均年齢 31 歳(18
30 ~55 歳))を対象とした。アウトカムについては、1995 年 7 月~10 月、対象者が朝晩のピークフ
31 ローメータによる PEF を測定するとともに、日誌により呼吸器症状スコア(0:無し、1:軽度、2:中
32 -重度)、薬剤使用について記録した。曝露評価では、National Institute of Public Health and the
33 Environment(RIVM)が運営する全国モニタリングネットワークの 1 測定局(Zegveld)で測定され
34 た期間中の O₃、PM₁₀、NO₂、SO₂、黒煙の濃度を用い、O₃については日最高 8 時間値を曝露指標と
35 したところ、平均 80.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (11.5~185.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。解析では、症状、薬品使用の有無
36 に基づき計算された 1 日の有病率と大気汚染との関連について、ロジスティック回帰モデルを用
37 いて、大気汚染物質濃度平均値から最大値の範囲(ラグ 0、1、2 日 O₃:100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、前週平均 O₃:50
38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)あたりの相対リスクを求めた。また、 Δ PEF の変化と大気汚染との関連は、対象者別に線
39 形回帰モデルを用いて分析した。解析の結果、日最高 8 時間 O₃ 濃度の 7 日間平均値と気管支拡

1 張薬の使用との間に有意な関連を認めた(50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたり RR=1.16, 95%CI:1.02,1.33)。ま
2 た、当日の日最高 8 時間 O_3 濃度と息切れ、深呼吸時の痛みとの間に有意な正の関連 (100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
3 上昇あたり RR=1.18(95%CI:1.02,1.36), 1.44 (95%CI:1.10,1.88))、ラグ 1 日の O_3 濃度と咳や痰
4 との間に負の関連 (RR=0.88, 95%CI:0.78,1.00)がみられた。研究開始以前に測定されていた気道
5 過敏性による O_3 影響の差について、 PC_{20} (FEV1 が 20%低下するメタコリン濃度)が平均値未満の
6 対象者は平均値以上の対象者と比較し深呼吸時の痛みに対する O_3 の影響がより強く(7 日間平均
7 O_3 の 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの RR= 2.23(95%CI:0.99,4.99)、 ラグ 0 日の O_3 の 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あ
8 たり RR=1.68(95%CI:1.18,2.39))、吸入ステロイドの使用に対する O_3 の影響は、 PC_{20} が平均値
9 以上の対象者でのみ有意であった(7 日間平均 O_3 濃度 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり RR=1.24,
10 95%CI:1.07,1.44)。気管支拡張薬の使用と O_3 濃度との正の関連が、 PC_{20} が平均値未満の対象者で
11 示されたが(7 日間平均 O_3 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたり RR=1.25, 95%CI: 1.03,1.53)、 PC_{20} が平均値以
12 上の対象者でも同様の傾向が示された(ラグ 2 日の O_3 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり RR=1.18,
13 95%CI:0.97,1.43)。 O_3 と咳や痰との有意な負の関連が PC_{20} 平均値未満の対象者でのみ観察され
14 た(ラグ 1 日の O_3 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり RR=0.79, 95%CI:0.63,0.94)。研究開始前のステロイド
15 使用量に基づくサブグループ分析では、 O_3 に対する反応の大きさは平均以上使用者と平均未満の
16 使用者で同程度であったが、平均未満使用者でのみ有意な関連が示された (ラグ 0 日の O_3 100
17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの深呼吸時の痛み RR=1.65 (95%CI:1.17,2.32)、前週平均 O_3 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり
18 咳や痰 RR=0.71(95%CI:0.54-0.93))。PEF については、朝から晩の変化(Δ PEF)と日最高 8 時間
19 O_3 濃度との間には有意な関連はみられず (ラグ 1 日の O_3 濃度 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの変化中央
20 値-0.8L/min, SE=2.3)、いずれのサブグループにおいても PEF 測定値との間に有意な関連はみ
21 られなかった。 O_3 を含むいずれの大気汚染物質も、喘息の重症度に関係なく下気道症状との関連
22 が見られた。以上の結果から、著者らは喘息の重症度は大気汚染に対する感受性の指標ではない
23 と結論付けた。

24
25 Gold *et al.* (1999)は、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、 PM_{10} 濃度
26 及び $\text{PM}_{2.5}$ 濃度並びに O_3 濃度が、PEF 並びに呼吸器系の症状に及ぼす影響を調べた。調査は 1991
27 年の冬季、春季、秋季の延べ 59 日間にわたり、学校での汚染物質濃度の測定データと、朝の登校時
28 及び午後の帰宅直前の PEF との関係を、移動平均回帰モデルと多項式ラグモデルを用いて検討し
29 た。なお、PEF は各個人で期間を通しての平均値からの偏差に変換したものをを用いており、モデル
30 では日最低気温、季節、1 次自己回帰誤差を調整している。 O_3 濃度の前日 8 時からの 24 時間値の
31 期間中の平均は 52.0 ppb(最大 103.0 ppb)で、 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度及び PM_{10} 濃度の 24 時間値の期間中平均
32 値はそれぞれ 30.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (最大 69.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)と 48.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (最大 87.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。移動平均
33 回帰モデルと多項式ラグモデルの結果はほぼ同じであり、 O_3 及び粒子状物質ともに PEF の減少に
34 影響していた(O_3 単一汚染物質多項式ラグモデルでラグ 0-9 日の 24 時間(8 時~翌朝 8 時)平均 O_3
35 濃度 25 ppb 上昇あたり登校時 PEF は-3.8 % (95%CI: -5.8, -1.8)、ラグ 0-8 日の O_3 25 ppb 上昇あ
36 たり下校時 PEF は-4.6% (95%CI: -7.0, -2.1))。粒子状物質 と O_3 を含めた 2 汚染物質多項式ラグ
37 モデルにおいてはラグ 0-4 日の O_3 濃度 25 ppb 上昇あたり PEF は 7.1%減少(95%CI: 11.0, 3.9)し
38 た。メキシコシティでは、粒子状物質よりも O_3 の方が容易に WHO の推奨する濃度を超えるこ
39 とがあり、 O_3 濃度の上昇が継続して認められるような場合には、1~2 週間程度前の O_3 及び $\text{PM}_{2.5}$

1 の曝露によって PEF が影響を受ける可能性がある。

2

3 Naehler *et al.* (1999)は、米国バージニア州において女性の呼吸機能(PEF)と大気汚染物質(PM₁₀、
4 PM_{2.5}、PM_{10-2.5}、SO₄²⁻、H⁺、NH₄、O₃)との関連についてパネル研究を行った。対象者は1994年
5 ~1996年に州南西部の5病院で1,000g以上の単胎児を出産した18歳以上の英語話者の女性で、
6 本人も含め家庭内に喫煙者のいない473人(19~43歳)を産後3ヶ月以内に登録した。1995年ま
7 たは1996年の夏季(5月~9月)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
8 を計測した。大気汚染物質に関する情報は期間中、バージニア州環境質局によるVinton中心部の
9 測定局の毎時濃度測定データを取得し、O₃については日最高8時間値、日平均値を計算したとこ
10 ろ、期間中平均濃度(SD)はそれぞれ53.69(13.74)ppb、34.87(8.86)ppbであった。気象に関する
11 情報はRoanoke空港の測定値を用いた。線形混合効果モデルにより気象変数(気温、相対湿度、視
12 程、気圧、露点、霧)、空調、除湿器の有無、社会経済的状態(SES)、年齢を調整し、大気汚染物質
13 と正規化したPEF(朝、夕、朝夕の変化率)との関連を解析した。対象者の身長、年齢、PEFベー
14 スライン(2週間の平均値)との差などは分布を正規化して用いた。なお、2週間のPEF測定のうち
15 第1日目のデータ、PEFと大気汚染物質濃度の両方が得られた日数が3日以下の対象者7人の
16 データは解析から除外した。朝のPEFはラグ1日の日平均O₃濃度(p=0.105)、PEF測定前5日
17 間平均の日平均O₃濃度(p=0.081)との関連があった。O₃は夕のPEFと関連があった唯一の大気
18 汚染物質であり、有意となったラグ0日、ラグ3日、3日間平均、5日間平均のうち影響が最も大
19 きかったのは5日間平均日平均O₃濃度30ppb上昇あたり7.65L/min(95%CI: 2.25、13.0)の減
20 少であった。朝から夕のPEF変化と大気汚染物質との関連は認められなかった。大気汚染物質濃
21 度を四分位に階層化し、PEFとの関連を解析したところ、PEF測定前5日間平均O₃濃度の夕の
22 PEFへの影響に有意な濃度依存性が見られた(p=0.016)。

23

24 Neas *et al.* (1999)は、米国ペンシルバニア州、PhiladelphiaでYMCAとTWCAのサマーキャ
25 ンプの6~11歳の参加者のPEFとO₃、PM_{2.5}、PM₁₀の濃度並びにその酸性度との関連性を検討
26 した。1993年7月12日~9月3日までの期間中、朝と夕の1日2回、PEFの測定が行われた。大
27 気汚染物質濃度は2ヶ所(市の北東部、南西部)で測定し、O₃については9時~21時の日中平均濃
28 度及び21時~翌日9時の夜間平均濃度、PM₁₀、PM_{2.5}、酸性度、硫酸塩については9時~翌日9
29 時の24時間平均濃度を使用した。北東部、南西部それぞれの測定地における7月8日~9月3日
30 の間の平均値はO₃(日中平均値):55.9ppb、57.5ppb、PM₁₀:27.8μg/m³、31.6μg/m³、PM_{2.5}:20.7
31 μg/m³、22.2μg/m³、酸性度:1.9μg/m³、1.3μg/m³、硫酸塩:8.9μg/m³、9.5μg/m³となった。
32 80%以上のデータが得られた156人について線形混合モデルを用いて解析した。気温、時間傾向、
33 PEF測定時間、自己相関について調整すると、朝のPEFはPM₁₀及びPM_{2.5}中硫酸塩濃度と有意
34 な関連性がみられたが、酸性度やO₃との関連は指標によらず有意でなかった(濃度のIQR上昇当
35 たりPEF変化はPM₁₀:-2.94L/min(95%CI:-5.33,-0.56)、硫酸塩:-2.44L/min(95%CI:-4.51,
36 -0.36)、酸性度:-0.22L/min(95%CI:-1.67,1.23)、日中O₃(20ppbあたり):-1.77L/min(95%CI:-
37 3.70,0.17))。O₃と午後のPEFとの関連もみられなかったが、午後と翌朝のPEFを統合すると5
38 日間平均O₃濃度20ppb上昇あたり-2.58L/min(95%CI:-4.81,-0.35)の低下がみられた。

39

1 Kopp *et al.* (1999)は、ドイツ南西部 2 都市(Freudenstadt、Villingen)2 小学校の 2、3 年生 170
2 人を対象として、O₃ 曝露による上気道炎症とその後の O₃ への適応について検討した。アウトカ
3 ムについては、鼻腔洗浄液を採取して好酸球カチオンタンパク質(ECP)、アルブミンの濃度、白血
4 球数を 1994 年 3 月～10 月の間に 11 回、測定した。大気中濃度は、Freudenstadt の学校から 2.5
5 km、Villingen の学校から 1.3 km の地点で紫外線吸収法により O₃ 濃度 30 分値を測定した。各時
6 点での日最高 30 分 O₃ 濃度と鼻洗浄液中の ECP、アルブミン、白血球との関連について横断解析
7 した結果、有意な関連はみられなかった。全 11 回の測定を 4 季節に分けて考慮した GEE モデル
8 による解析では白血球数は春季(第 1-3 回)、初夏(第 4、5 回)の O₃ 1 μ g/m³ あたりそれぞれ
9 1.99(95%CI: 0.39, 3.59)、2.18(95%CI: 0.76, 3.59)、ECP 濃度(Log10 変換)は初夏の O₃ 1 μ g/m³
10 あたり 0.97(95%CI: 0.03, 1.92)の上昇がみられた。アルブミンと O₃ との有意な関連はみられな
11 かった。第 1～3 回のデータを使用したモデルに順次第 4 回以降のデータを追加した解析では、第 1
12 ～4 回の O₃ と白血球数、ECP 濃度との有意な関連が認められたが(数値なし)、第 5 回以降のデー
13 タを追加していくと高い O₃ 濃度にも関わらず関連は弱くなり、1～11 回データを用いた解析では
14 O₃ の影響について傾向はみられなかった。以上より、著者らは初期 O₃ 急性曝露によって上気道
15 炎症が起こり、量反応関係がみられたとし、継続的な O₃ 曝露による適応プロセスを示している可
16 能性があるとした。

17

18 Chen *et al.* (1999)は、台湾における未成年者の呼吸機能と O₃ との関連について横断研究を行
19 った。対象者は台湾の 3 ヶ所の異なる種類のコミュニティー(農村地域: Taihsi、都市部: Sanchun、
20 石油化学工業地域: Linyuan)に居住する台湾大気汚染健康調査対象の小学生で各学年からクラス
21 ごとに無作為抽出した計 941 人(8～13 歳、男子 453 人、女子 488 人)で、各地域の対象者数は農
22 村地域 388 人、都市部 170 人、石油化学工業地域 383 人であった。調査期間は 1995 年 5 月～
23 1996 年 1 月であり、対象者は期間中に 1 回、スパイロメーターで呼吸機能を測定した。検査が適
24 切に行われなかった 46 人の測定値は解析から除外した。大気汚染物質(O₃、SO₂、CO、PM₁₀、
25 NO₂)の濃度は対象となった小学校の敷地内で測定を行い、8～18 時の日中平均値、日中最高値を
26 求めたところ、O₃ の呼吸機能検査前日の日中最高値の範囲は 19.7～110.3 ppb であった。多変量
27 線形モデルにより単一汚染物質モデルでは性別、身長、BMI、コミュニティー、平均気温、降水
28 量を、複数汚染物質モデルでは更に共存汚染物質(SO₂、CO、PM₁₀、NO₂)を調整し、O₃ と呼吸機
29 能(FVC、FEV₁)の関連を解析した。また、O₃ 日中最高値を 40 ppb 未満、40～59 ppb、60～79 ppb、
30 80 ppb 以上に階層化し、呼吸機能に対する O₃ の用量反応効果および閾値を調べた。単一汚染物
31 質モデルでは、ラグ 1 日の日中最高 O₃ 濃度と FVC(回帰係数-0.79 mL/ppb(SE = 0.32))、および
32 FEV₁ (-0.64 mL/ppb(SE = 0.30))、ラグ 2 日の日中平均 O₃ 濃度と FVC(回帰係数= -1.47 mL/ppb,
33 SE = 0.66)の間に有意な関連があった。複数汚染物質モデルではラグ 1 日の日中最高 O₃ 濃度のみ
34 で FVC と FEV₁ に有意な影響が見られた(回帰係数はそれぞれ-0.91 mL/ppb(SE = 0.37)、-0.85
35 mL/ppb(SE = 0.34))。ラグ 1 日の O₃ 日中最高値と呼吸機能の用量反応関係を調べた結果、O₃ 濃
36 度の上昇に伴い、FVC、FEV₁ とともに徐々に減少する傾向が見られ、低下勾配はいずれも概ね 1
37 mL/ppb であったが、日中最高 O₃ 濃度が最も高い群(80 ppb 以上)と低濃度 2 群(60 ppb 未満)と
38 の間に有意な差が認められたのは FVC のみであった。

39

1 Kinney *et al.* (2000)は、米国陸軍士官学校 2 年生のうち、陸軍訓練地(高 O₃ 地域であるニュー
2 ジャージー州 Fort Dix(21 人)、中 O₃ 地域であるジョージア州 Fort Benning(29 人)、ミズーリ州
3 Fort Leonard Wood(9 人)、オクラホマ州 Fort Sill(13 人))において屋外で職務に従事する 72 人(男
4 性 68 人、女性 4 人。白人 56 人。平均 20.25 歳)を対象とし、O₃ 曝露が呼吸器機能に与える垂慢
5 性的影響を評価することを目的とした研究を行った。アウトカムは呼吸機能(FEV₁、FEF_{25-75%}、
6 FVC)、呼吸器症状とし、1990 年 4 月にベースライン調査、1990 年 7 月～8 月の夏季訓練終了後
7 の 8 月下旬～9 月上旬に追跡調査で、校内中心部に位置するクリニックでスパイロメーターを用
8 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。を行った。曝露評価では、
9 州、地域大気汚染管轄機関運営の近隣の大気汚染局(Fort Dix、Fort Benning は 1.6km 以内の測定
10 局、他 2 基地は約 97km に位置する測定局)の測定データを用いた。Fort Sill(対照地域)は、日最
11 高 1 時間値の 5 週間(訓練期間)平均値、Camp Buckner(陸軍士官学校から約 8km)では、期間中最
12 高 1 時間値を用い O₃ 濃度との関連を呼吸機能は線形回帰分析、ANCOVA を用いて、受動喫煙、
13 粉塵、排気、煙、感冒の有無を調整して解析した。症状は χ^2 検定を用いた。解析の結果、高 O₃
14 地域である Fort Dix(日最高 1 時間値の夏季訓練中 5 週間平均 71.3 ppb)訓練参加者、O₃ 中濃度の
15 3 基地(55.4～61.7 ppb)訓練参加者、全参加者における平均値は概ね呼吸機能の低下を示したが、
16 中濃度基地訓練参加者の FVC 平均値は上昇した。平均 FEV₁ 低下は O₃ 濃度の高い Fort Dix 訓練
17 者で他 3 基地での訓練者より大きな減少となり辛うじて有意であったが(-0.078 (SE=0.041)L,
18 p=0.07)、他 3 基地での低下は有意でなかった(-0.031(SE=0.024) L, p=0.21)。しかし、全員解析
19 でも有意な FEV₁ 低下が見られた(-0.044(SE=0.021) L, p=0.035)。全員解析の有意な呼吸機能低
20 下から、訓練中に遍在的な因子(自動車排気、ダスト、副流煙等)の影響の可能性が示唆されたた
21 め、粉塵、排気または煙、副流煙を調整したが、有意な結果は得られなかった。その他の因子の
22 影響については、FEF_{25-75%}の外れ値を除外することで全参加者平均値は上昇し有意になった(除外
23 前-0.103L/s、除外後-0.111L/s)。感冒の症状があった者を除外しても解析結果に変化はなかった。
24 訓練から呼吸機能検査までの時間経過の影響を減じるため、訓練後 2 週間以内に検査した 61 人
25 の解析を行った結果、平均 FEV₁ 低下は Fort Dix 訓練者でより大きくなり(-0.100(SE=0.043)L、
26 p=0.03)、4 基地訓練参加者の解析でも有意な低下が見られた(-0.061(SE=0.021)L、p=0.005)。呼
27 吸機能検査時の West Point での環境大気 O₃ 曝露による影響については、検査時の O₃ 濃度は訓練
28 時と同程度か低い程度で、呼吸機能の結果の交絡因子とは考えられなかった。呼吸器症状につい
29 ては、クリニックでの調査前 2 週間の症状の報告は頭部冷感を除き、ベースライン調査よりも追
30 跡調査の方が多く、そのうち喉の痛み、咳、胸部圧迫感、10 症状のいずれかの症状あり、の 4 項
31 目について有意な差があった。訓練後 2 週間以内の調査であった 61 人に限定しても結果に大き
32 なる変化はなく、粉塵、排気、煙や副流煙についても明確な影響パターンはみられなかった。以上
33 より、著者らは、100 ppb 以上の頻回の O₃ 曝露は、屋外で職務に従事する若年成人の呼吸機能に
34 悪影響を及ぼす可能性がある結論した。

35

36 Mortimer *et al.* (2000)は、米国内 8 都市の過密貧困地区に居住する未成年者の喘息のリスク要
37 因を調べた NCICAS(The National Cooperative Inner-City Asthma Study)における 4～9 歳の喘息
38 児 846 人(男子 63%)のデータを使用して、夏季 O₃ に対する呼吸機能及び症状の反応を変化させ
39 る人口学的、環境的要因を調べた。1993 年 6 月～8 月のうちの 2 週間の日誌への記録から、朝、

1 夕の PEF の 2 週間の間中央値からの変動率(%PEF)及び前日には無かった喘鳴、咳、胸部苦悶
2 感の症状発現を特定した。大気汚染物質曝露については、AIRS データベースから O₃濃度を取得
3 し 8 時間(10~18 時)平均値を求めたところ、8 都市の平均で 48ppb であった。線形混合モデルに
4 よって O₃と %PEF、一般化推定方程式によって O₃と症状発現との関連を、日誌番号、都市、調
5 査日、12 時間平均気温、降水量を調整し、分析した。解析の結果、夕方の %PEF については O₃
6 による有意な反応は認められなかったが、朝の %PEF はラグ 1-5 日平均の O₃濃度 15ppb 上昇あ
7 たり 0.59%(95%CI: 0.13, 1.05)の低下、朝の症状発現の OR はラグ 1-4 日平均の O₃濃度 15ppb
8 上昇あたり 1.16(95%CI: 1.02, 1.30)と有意な関連が認められた。無制限ラグモデルによる解析の
9 結果、直前よりも 3~5 日前の O₃曝露の方が朝の %PEF への影響が大きいことが示唆された。
10 2,500g (5.5 lb)未満の低出生体重または 3 週間以上の早産であった 170 人の子供は 5 日平均 O₃
11 濃度 15ppb 上昇あたり朝の %PEF は 1.83%(95%CI: 1.01, 2.65)低下した一方、満期出産の正常体
12 重出生児の %PEF 低下は 0.3%(95%CI: -0.2, 0.8)であった。朝の症状発現についても低体重出生
13 児または早産児の OR は 1.42 (95%CI:1.10,1.82)、満期正常体重出生児は 1.09(95%CI: 0.95, 1.24)
14 と差が大きかった。また、非アトピー児はアトピー児よりも O₃への反応が大きかった(15ppb あ
15 たり朝の %PEF 低下は非アトピー児-0.94%(95%CI: -1.77, -0.11)、陽性 4 以上のアトピー児-
16 0.13%(95%CI: -0.81, 0.55)、朝の症状発現 OR はそれぞれ 1.26(95%CI:1.00, 1.59)、
17 1.07(95%CI:0.89, 1.32))。性別で男子、使用薬剤に関しステロイド無しでのクロモリン使用の対
18 象者についても O₃への反応が大きくなった。

19

20 Rutherford *et al.* (2000)は、オーストラリアのクイーンズランド州南東部 Brisbane 南部と
21 Ipswich 市在住、非喫煙の喘息患者を対象に PEF の低下と大気汚染、空气中孢子との関連、及び
22 年齢、アレルギー、地域、季節による関連への影響を検討した。アレルギー群対象者は全期間解
23 析で 53 人であったが、時期による変動があった(非アレルギー群は記載なし)。1994 年 6 月~1995
24 年 8 月、1 日 2 回起床時と夕方に PEF を測定した。曝露評価は州環境遺産局の各市 1 測定局から
25 30 分平均濃度を入手し、O₃は日最高 1 時間平均値、8 時間平均値(10~18 時)、NO₂と bsp は日
26 最高 1 時間平均値を解析に使用した。PM₁₀は大容量サンプラーを用いて毎日収集し、空气中孢子
27 は各市 1 ヶ所で毎日採取、計数した。大気汚染レベルは全般的には Brisbane 南部の方が Ipswich
28 よりも高かった。O₃濃度は調査期間中の変動が大きく、1995 年秋に最も低く、1994 年春、
29 1994/1995 年夏、1995 年晩冬にピークを示し(データの表示なし)、1 時間ガイドライン(10 ppbm)
30 超過が 1 回あった。解析は、居住地域、アレルギーの有無、年齢で層別化し、グループでの影響
31 をみるステージ I と個人の因子を加えたステージ II に分けて行った。ステージ I では、健康アウ
32 トカム変数としてグループの 1 日の標準化 PEF (SPEF。毎日の個人の SPEF からグループ平均を
33 算出)を使用し、ラグ 1、2、3、4、5 日、ラグ 1-2 日平均、ラグ 1-3 日平均、ラグ 1-5 日平均の
34 大気汚染物質濃度と空气中孢子を独立変数として線形性を仮定し一次自己相関を考慮して、グル
35 ープ全体として 1 つの回帰係数を得た。ステージ II 分析では、薬物使用と年齢等の個々の因子を
36 調整するために自己相関誤差を伴う混合モデルを用いて大気汚染物質濃度と空气中孢子をランダ
37 ムな因子として入力し、個人毎の回帰係数を推定するとともに、それらを統合して全体推定値を
38 求めた。季節、気象(日最低、最高気温、午前と午後の相対湿度、日降雨量)、年齢区分、アレル
39 ギーの有無、気管支拡張薬の使用状況、予防薬の使用状況を調整因子とした。アレルギー患者と

1 非アレルギー患者で分けると、アレルギー群でのみ有意な関連がみられ、ステージ I において、
2 単一汚染物質モデルによる全期間解析の結果、Brisbane 南部ではグループ平均 SPEF の減少は空
3 気中孢子や花粉、NO₂、BSP、PM₁₀ と有意に関連し、O₃ との関連はみられなかった (回帰係数-
4 0.0130, 95%CI: -0.0391, 0.0131)ものの、孢子類との 2 汚染物質モデルでは O₃ との関連がみられ
5 た(ラグ 2 日の 8 時間平均 O₃ 濃度 1 pphm あたりの回帰係数-0.0289, 95%CI: -0.0316, -0.0262)。
6 一方、Ipswich ではグループ平均 SPEF の減少と汚染物質、空气中孢子との関連はみられなかつ
7 た。Brisbane 南部アレルギー群における季節別解析では、5 日間平均の 8 時間平均 O₃ 濃度は 1994
8 年春にステージ I で SPEF 減少との有意な関連がみられた (-0.2360, 95%CI: -0.4516, -0.0204)
9 が、ステージ II ではみられなかった (-0.2153, 95%CI: -0.4471, 0.0165)。季節別、年齢層別に 2
10 地域のアレルギー群を併合した解析では、O₃ は、ステージ I およびステージ II 共に 15~54 歳の
11 喘息患者における春季 SPEF 低下との関連がみられた(3 日間平均の 8 時間平均 O₃ 濃度 1 pphm
12 あたりの回帰係数は Stage I では-0.2583(95%CI: -0.4257, -0.0909)、Stage II では-0.2047(95%CI:
13 -0.3760, -0.0334))。以上により、著者は大気汚染物質の PEF への影響は、大気汚染物質濃度が高
14 い Brisbane 南部で主にアレルギー体質の成人にみられ、これらの汚染物質がピークを迎える季節
15 (O₃ や粒子汚染では晩春) にのみ有意であったと結論した。

16 Frischer *et al.* (2001)は、オーストリアの Lower Austria 9 地区において 1997 年 9~10 月の間、
17 小学生 877 人(男子 505 人、女子 372 人。平均年齢 11.2 歳)を対象として、O₃ 曝露と好酸球性気
18 道炎症との関連を調査した。9 地区のうち 7 地区は田園地域で 2 地区は人口 2 万人程度の市部であ
19 る。対象者は大気汚染の呼吸機能に対する長期影響調査の参加者である。アウトカムについては、
20 期間中に 1 回学校で呼吸機能検査、採尿、過去 12 ヶ月間の呼吸器症状についての質問票調査を実
21 施した。尿中を計測した。各地区で測定された O₃、NO₂、SO₂ の 30 分値から採尿前 30 日間平均
22 濃度を求めたところ、O₃ 濃度の平均は 31.6 ppb、95 パーセンタイル値は 51.5 ppb であった。全
23 対象者について解析の結果、FEV₁、呼吸器症状有病率は O₃ に依存しなかったが、尿中 Eosinophil
24 Protein X (EPX)は O₃ 濃度依存性の増加がみられ、尿採取前 30 日間平均 O₃ 濃度四分位ごとの対
25 数変換値平均値(SD)は、O₃ 濃度 0~21.6ppb では 1.84(0.67)、21.6~32.7 ppb で 1.90(0.62)、
26 32.7~42.2 ppb で 1.96(0.65)、42.2~52.25 ppb で 2.02(0.71)であった。夏の間、地域に留まっ
27 ていた非喘息児に限定すると O₃ 濃度四分位ごとの対数変換 EPX 平均値は 1.57、1.78、2.07、
28 2.13(SD 記載なし)、非アトピーの児に限定しても同様の傾向がみられた。多変量回帰分析の結果、
29 O₃ と対数変換 EPX との有意な関連がみられ(回帰係数(SE)=0.007(0.0018)/ppb)、夏の間、地域
30 に留まっていた対象者に限定すると O₃ の影響パラメータは約 2 倍になった(回帰係数
31 (SE)=0.014(0.004)/ppb)。モデルに FEV₁、クレアチニン、喘息を示唆する症状、気温のいずれを
32 追加しても O₃ の影響パラメータに変化はなかった。以上より著者らは、健康な子どもにおいて、
33 O₃ 曝露が好酸球炎症に関連するという仮説を支持するものであったと結論した。

34
35 Schindler *et al.* (2001)は、スイスの大気汚染と肺疾患に関する研究プロジェクト(SAPALDIA
36 (Swiss cohort study on air pollution and lung diseases in adults))の一環として、非喫煙成人の呼吸
37 機能と大気汚染の短期変動との関連性を報告している。SAPALDIA では 1991 年、スイス 8 都市
38 からそれぞれ 18~60 歳の成人 2,500 人を無作為に抽出し、そのうち協力が得られた 9,651 人が研
39 究に参加しており、このうち、喫煙の影響を避けるために生涯非喫煙者 3,912 人の FVC、FEV₁、

1 FEF_{25-75%}について、1年間にわたり横断的にATS基準に基づくスパイロメーターを用いた検査を
2 実施し検討した。大気汚染レベルは8都市それぞれの固定測定局測定値を取得し、NO₂とTSPに
3 ついては日平均濃度、O₃については5月～9月の8時間(10～18時)平均濃度を呼吸機能測定日及
4 びその前の3日間について求めたところ、8時間平均O₃濃度の平均値(範囲)は90.3(2.9～247.1)
5 μg/m³だった。FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}の対数変換値7について、性、年齢、身長、体重の対数、測
6 定曜日、日平均気温、相対湿度、及びNO₂、TSP、O₃への回帰分析を都市毎に行い、求められた
7 推計値に基づきメタアナリシスによって統合値を求めた結果、呼吸機能測定当日のNO₂、TSP、
8 O₃の10 μg/m³上昇あたり、FEV₁にはそれぞれ0.67%(95%CI: 0.13, 1.21)、0.46%(95%CI: 0.14,
9 0.78)、0.51%(95%CI: 0.13, 0.88)の有意な低下がみられた。さらに、NO₂、TSPについては10 μg/m³
10 上昇あたりFVCの0.73%(95%CI: 0.22, 1.23)、0.36%(95%CI: 0.06, 0.66)の有意な低下がみられ
11 た。また、呼吸機能測定当日のO₃10 μg/m³上昇あたり、FEF_{25-75%}の1.04%(95%CI: 0.22, 1.85)
12 の有意な低下がみられた。

13

14 Just *et al.* (2002)は、喘息でバリのArmand Trousseau 子供病院の小児呼吸器科を外来受診中の
15 7～15歳の小児のうち、過去12ヶ月に1回以上の喘息発作があり、喘息に対する治療を毎日受け
16 ており、一日のうち12時間以上をバリ首都圏で過ごしていると思われる82人を1996年4月～
17 6月の3ヶ月間追跡し、喘息発作、発熱を伴う呼吸器感染、β2作動薬吸入回数増加、夜の咳、
18 喘息、刺激症状、PEF及びその変動に対する、粒子状物質並びに光化学大気汚染の短期影響を調
19 べた。大気汚染物質の日平均値の期間中平均値(範囲)は、BS濃度16.8 μg/m³(5.0～60.0 μg/m³)、
20 PM₁₃濃度23.5 μg/m³(9.0～44.0 μg/m³)、O₃濃度58.9 μg/m³(10.0～121.0 μg/m³)であった。BS
21 は夜間の咳(ラグ0-2日平均濃度10 μg/m³上昇あたりのOR=1.36, 95%CI: 1.00, 1.86)や呼吸器感
22 染(ラグ0日で10 μg/m³上昇あたりのOR=1.96(95%CI: 1.35, 2.84)、ラグ0-2日平均濃度10
23 μg/m³上昇あたりのOR=2.08(95%CI: 1.03, 4.21))の発症と有意に関連していた。また、BSは夜
24 間の咳(ラグ0-2日平均濃度10 μg/m³上昇あたりのOR=1.33, 95%CI: 1.03, 2.10)や呼吸器感染
25 (ラグ0日で10 μg/m³上昇あたりのOR=1.57(95%CI: 1.10, 2.23)、ラグ0-2日平均濃度10 μg/m³
26 上昇あたりのOR=4.68(95%CI: 1.45, 15.1))の有病状態とも有意な関連を示した。O₃については、
27 喘息や夜間の咳、呼吸器感染の発症や有病状態のいずれとも関連はみられなかった。なお、BSと呼
28 吸器感染の罹患との関連は、O₃及びO₃と気温の交互作用を調整すると有意ではなくなった。PM₁₃
29 はステロイドを使用しなかった日に限った分析でのみ、目の炎症の有病状態と有意に関連した(ラ
30 グ0-3平均で10 μg/m³上昇あたりOR=1.97(95%CI: 1.03, 3.76))が、O₃を調整すると関連は有
31 意でなくなった。O₃はステロイドを使用しなかった日に限った分析でのみ、目の炎症の有病状態
32 と有意に関連し(ラグ0-3日平均濃度10 μg/m³上昇あたり有病状態のOR=1.97, 95%CI: 1.03,
33 3.76)、鼻の炎症の発症や有病状態とも有意に関連した(ラグ0日で10 μg/m³上昇あたり有病状態
34 のOR=1.09(95%CI: 1.00, 1.20)、ラグ0-2日平均濃度10 μg/m³上昇あたり発症の
35 OR=1.24(95%CI: 1.0, 1.54)及び有病状態のOR=1.27(95%CI: 1.06, 1.52)、ラグ0-3日平均濃度
36 10 μg/m³上昇あたり発症のOR=1.16(95%CI: 1.0, 1.35)及び有病状態のOR=1.15(95%CI: 1.02,
37 1.29))。PEFについては、ラグ0-2日平均の日平均O₃濃度10 μg/m³上昇あたりPEFの日変動幅
38 は2.6%増大し、ラグ0-4日平均では3.3%増大した。また、朝のPEFについて、O₃と気温の相互
39 作用を含むモデルにおいてラグ0-2日平均及びラグ0-4日平均の日平均O₃濃度との関連がみら

1 れた(変化率の記載なし)。BS や粒子状物質は、PEF やその変動幅と有意な関連を示さなかった。

2
3 Mortimer *et al.* (2002)は、National Cooperative Inner-City Asthma Study のデータを用いて米
4 国 8 都市(ニューヨーク州 Bronx 、 East Harlem、メリーランド州 Baltimore、ワシントン DC、
5 ミシガン州 Detroit、オハイオ州 Cleveland、イリノイ州シカゴ、ミズーリ州 St. Louis,)にある救急
6 外来や一般外来で喘息と診断された、あるいは喘息の症状をもつ 4~9 歳の 846 人(男子 533 人、
7 女子 313 人)を対象として、1993 年 6 月~8 月に喘息症状の日記による評価、及び PEF の測定を
8 実施し、混合線形モデル及び GEE モデルを用いて大気汚染物質濃度との関連を検討した。大気汚
9 染物質濃度は米国 EPA の AIRS から各都市の測定局のデータを取得し、O₃については 8 時間(10
10 ~18 時)平均濃度、PM₁₀(測定はシカゴ、クリーブランド、デトロイトのみ)日平均濃度を算出し
11 た。一都市内に複数測定局がある場合は、その平均値を用いた。喘息症状の日記への記載がある
12 期間の平均値は O₃: 48 ppb、PM₁₀: 53 µg/m³であった。評価日、過去 12 時間平均気温、都市、日
13 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
14 0.59%(95%CI:0.13,1.05)低下と関連した。症状については単一物質モデルでは 4 日間平均 O₃ 濃
15 度 15 ppb 上昇あたりの朝の喘息症状の OR は 1.16(95%CI:1.02, 1.30)で有意な関連がみられた。
16 PM₁₀については、単一汚染物質モデルで、2 日間平均 PM₁₀ 濃度と朝の喘息症状との統計学的有
17 意な関係が認められた(10 µg/m³ 上昇あたりの OR=1.26, 95%CI: 1.0, 1.59)が、O₃、NO₂、SO₂を
18 加えたモデルでは、有意ではなくなった。(OR=1.14, 95%CI:0.8, 1.48)。夕の喘息症状や PEF と
19 O₃、PM₁₀ との間には明らかな関連はみられなかった。

20
21 Ross *et al.* (2002)は、1994 年 4~10 月、米国イリノイ州 East Moline 及び近隣地区の大気汚染
22 測定局から 8 km以内に居住している軽度、または重度の喘息患者 40 人(5~49 歳)を対象に、化学
23 汚染物質濃度が低く大気中アレルゲンが豊富なエリアでの、大気汚染物質、花粉、カビ胞子によ
24 る喘息患者の呼吸器健康状態に関する影響を調べた。アウトカムは、携帯型ピークフローメータ
25 ーで朝、夕の PEF を計測すると共に、朝、夕の症状スコア、喘息薬投薬、発作について日記に記
26 載した。曝露評価には、イリノイ州 EPA による East Moline の中央測定局での毎時測定データを使
27 用し、O₃については日最高 8 時間値を求めた。多変量線形回帰モデルによる解析、及び感度解
28 析としてランダム効果線形回帰モデル、ロジスティック回帰(症状有無、喘息薬使用有無)、対数変
29 換線形回帰(対数変換した症状スコア、喘息薬使用回数)を実施した。モデルに含める因子として、
30 相対湿度、最高気温、アレルゲン、喘息薬の日常使用、アトピー、喫煙、家庭内受動喫煙、職業被
31 曝、エアコンの使用、家庭内の空気中カビ・細菌のレベルが考慮された。解析の結果、呼吸機能
32 については、O₃ と朝、夕の PEF 低下との関連がみられた(ラグ 0-1 日の日最高 8 時間 O₃ 濃度
33 20ppb 上昇あたりの朝の標準化 PEF の変化は-2.29 L/min(95%CI: -4.26, -0.33)、夕の標準化 PEF
34 変化はラグ 0 日の O₃ 濃度 20 ppb あたり-2.58 L/min(95%CI: -4.26, -0.89))。ただし O₃による朝
35 の PEF 変化は最高気温をモデルに含めると小さく有意でなくなった(-0.79 L/min, 95%CI:-3.73,
36 2.16)。一方、O₃ と夕の PEF の関連は、気象因子や花粉の調整後も有意に残った(-3.01 L/min,
37 95%CI: -5.11, -0.90)。O₃ とアレルゲンの交互作用は認められなかった。呼吸器症状、投薬状況に
38 ついては、O₃ は朝、夕の症状スコアの上昇と関連があった(ラグ 1-3 日の日最高 8 時間 O₃ 濃度
39 20 ppb 上昇あたり朝のスコアは 0.08(95%CI: 0.03,0.13)、夕のスコアは 0.08(95%CI: 0.04, 0.12)

1 の変化)。O₃と喘息薬使用との関連は有意に近く、モデルによっては有意な関連となった。以上よ
2 り、著者らは O₃曝露と呼吸器への悪影響の関連が示されたと結論した。

3
4 Ward *et al.* (2002) は、英国 Birmingham 及び Sandwell の 5 小学校の 162 人(1996 年 9 月の登
5 録時 9 歳。男子 86 人、女子 76 人。うち喘鳴群(過去 12 ヶ月間気道感染症無しで喘鳴の報告)39
6 人、アトピー群(皮膚プリック試験で 1 つ以上陽性)50 人)を対象とし、英国都市部における子供の
7 呼吸機能と屋外大気汚染物質短期曝露との関連を調べた。アウトカムについては、1997 年 1 月～
8 3 月及び 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(朝 8:45～9:00、夕
9 15:30～15:45)の 1 日 2 回、PEF メーターで PEF を測定し、呼吸器症状と投薬は対象者によ
10 る毎日の日記を毎週回収した。曝露評価については、国もしくは地方自治体提供の学校近隣の都
11 市部バックグラウンド測定局の測定データを使用し、日平均値を求めた。PEF 偏差については線
12 形回帰、症状についてはロジスティック回帰により都市毎に解析し、それぞれの影響推定値を分
13 散逆数で加重し統合した。調整因子としてはトレンド、最低気温、相対湿度、花粉、モデル残差
14 自己相関、登校日/週末・祝日、肺の発達、PEF トレーニング効果とした。解析の結果、日平均 O₃
15 と PEF 偏差との間にはラグによっては有意な関連もあったが一貫した反応はみられなかった(冬
16 季には PEF 測定前 7 日間平均 O₃ 濃度 21.5 ppb 上昇あたり朝の PEF 偏差は
17 17.53L/min(95%CI:6.56, 28.52)、夏季には PEF 測定前 7 日間平均 O₃濃度 10.2ppb 上昇あたり
18 朝の PEF 偏差は-5.66(95%CI:-11.21, -0.09)の変化等)。呼吸器症状については、日平均 O₃と呼吸
19 器症状有病率、発症率との間にはラグによっては有意な関連もあったが一貫した反応は見られな
20 かった(冬季のラグ 0 日での 21.5 ppb あたりの咳 OR は 1.44(95%CI: 1.00,2.05)、夏季のラグ 0
21 日での 10.2ppb あたりの喘鳴 OR は 0.83(95%CI: 0.71, 0.98)等)。以上より著者らは、測定した大
22 気汚染物質濃度において、日々の呼吸機能や呼吸器症状の変化との短期的関連を示唆する証拠は
23 得られなかったと結論した。

24
25 Calderón-Garcidueña *et al.* (2003)は、メキシコにおいて、耳鼻咽喉検査と胸部 X 線検査によっ
26 て評価される病態生理学的変化を有する未成年者の割合、血清中のエンドセリン(ET)-1、サイト
27 カイン、急性期タンパク質の濃度、末梢血における血液学的変化について、大気汚染高濃度曝露
28 群と対照群との相違を調べると共に、呼吸機能と大気汚染レベルとの関連を調べた。対象者は、
29 健康な 5～17 歳で、メキシコシティ南西部都市圏(SWMMC)居住者 174 人および低汚染地域
30 (Tuxpam 及び Tlaxcala)居住者 27 人で、アウトカムの測定は、調査への参加同意後の訪問時に空
31 腹時血液の採取(血清中サイトカイン、ET-1 濃度、分裂赤血球等血球形態)、胸部 X 線検査(高膨
32 張および間質性マーキング)を実施、その後 2 週間以内に耳鼻咽喉科検査(鼻病変)およびスパイロ
33 メトリーによる呼吸機能検査を行った。呼吸機能検査は 1999 年 6、12 月、2000 年 7 月の 3 回、
34 8 時 30 分～11 時の間に実施し、77 人が 1 回以上、うち 54 人が 2 回、15 人が 3 回の検査を受け
35 た。曝露評価では、政府の大気汚染モニタリングシステムの Pedregal 測定局の実測値を用いたと
36 ころ、SWMMC における呼吸機能検査前半年間平均の日中 8 時間平均 O₃濃度は 1999 年 6 月は
37 約 53ppb、12 月は約 35ppb、2000 年 7 月は約 50ppb (図からの読み取り)であった。解析では、
38 サイトカインおよび ET-1 の濃度について低汚染群と SWMMC 群との比較(Wilcoxon 独立 2 標本
39 検定)を行った。O₃と呼吸機能との関連については、%FEV₁、%FVC 平均値と日中 8 時間平均 O₃

1 濃度の検査前 6 ヶ月平均値を比較した。解析の結果、対照群では耳鼻咽喉検査の結果は正常で上
2 下気道に関する訴えもなかった一方、SWMM 群では屋外での運動と関連した呼吸器系症状の訴
3 えがあり、一部の対象者で鼻部病変(25 人/112 人)、充血(15 人/112 人)がみられた。3 回の呼吸
4 機能検査における SWMMC 群の%FEV₁平均はそれぞれ 97.7%、102.8%、96.0%で、3 回の検査
5 をすべて受けた 15 人に限定しても%FEV₁平均は 97.8%、101.5%、97.8%でほぼ同じ値であった。
6 SWMMC 群の FVC、FEV₁の平均値は、1999 年 6 月と 2000 年 7 月の値の間に有意差はないが、
7 1999 年 12 月の値は有意に高く(P<0.001)、日中 8 時間平均(時間帯記載なし) O₃濃度の変化と
8 は逆方向であった。血清中の IL-10、IL-6、IL-8 の濃度は、対照群と SWMMC 群との間で有意な
9 差があったが、TNF- α 、IL-2 は有意ではない差で、ET-1 の差は辛うじて有意であった。ヘモグ
10 ロビン、ヘマトクリット値、白血球数は SWMMC 群と対照群(高度の影響のない Tlaxcala)で有意
11 な差があった。以上より著者らは、生涯にわたる都市大気汚染への曝露によって SWMMC 居住の
12 未成年者に鼻、胸部 X 線、呼吸機能、末梢血の検査における異常が認められ、呼吸器障害を引き
13 起こすことが強く示唆されるとした。さらに、サイトカインネットワークのバランスが崩れ、抗
14 炎症性サイトカインのアップレギュレーションにシフトしており、その結果、慢性肺疾患やその
15 他の全身性の影響を発症するリスクがあるとした。

16

17 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児 22
18 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朝、夜の
19 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断を受け、本人
20 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 マイル以内にあり、喘息症状が間欠的
21 に(週 2 回以上を想定したが、人数が不足したため条件を緩和した)現れる 10~16 歳とした。大気
22 汚染物質濃度は測定局のデータを用いたが、PM₁₀は 26 日間のみ日平均濃度が測定され、ガス状
23 汚染物質は PEF 等測定開始の 1 週間後から 1 時間濃度が測定された。EC、OC の日平均濃度は
24 PM₁₀ 測定に用いたサンプルから求めた。VOC は日平均濃度が測定されたが、7 日間の欠損値が
25 あった。期間中の平均濃度(範囲)は、PM₁₀:59.9(20~126) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、EC:5.09(1.79~9.42) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、
26 OC:9.47(4.29~17.05) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、O₃の日最高 8 時間値:17.1(3~37) ppb、日最高 1 時間値: 25.4(4~
27 52) ppb、ベンゼン:1.82(0.03~4.30) ppb、ホルムアルデヒド:7.21(4.27~14.02) ppb であった。
28 喘息症状は二値データとし(二種類のカットオフポイントに関して検討)、GEE を用いて濃度の
29 IQR 上昇当たりの OR を計算し、PEF については一般化線形混合モデルを用いて大気汚染物質濃
30 度との関連について解析した。呼吸器感染症について調整した単一汚染物質モデルでの喘息症状
31 (スコア>1、ラグ 0 日)の OR は、PM₁₀(IQR=37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$): 1.45 (95%CI: 1.11, 1.90)、EC(IQR=2.91
32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$): 1.85 (95%CI: 1.11, 3.08)、OC(IQR=4.64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$): 1.88 (95%CI: 1.12, 3.17)であった。
33 VOC に関しては、ベンゼン(IQR= 1.00 ppb、ラグ 0): 1.23 (95%CI: 1.02, 1.48)、ホルムアルデヒ
34 ド(IQR=3.16 ppb、ラグ 1 日): 1.37 (95%CI: 1.04, 1.80)等とスコア>1 の喘息症状との有意な関
35 連がみられた。ラグ 0 日の O₃はスコア>2 の喘息症状と有意な関連があった(日最高 8 時間濃度
36 IQR(10.8 ppb)あたりの OR=1.98(95%CI: 1.03, 3.80)、日最高 1 時間濃度 IQR(14.0 ppb)あたり
37 の OR=1.99(95%CI: 1.06, 3.72))。PM₁₀は EC や OC との 2 汚染物質モデルで症状 OR が 1.0 程
38 度にまで低減するが、その他は 2 汚染物質モデルでも結果はほとんど変わらなかった。PEF につ
39 いては、O₃、その他の大気汚染物質との間に有意な関連性はみられなかった。

1
2 Hoppe *et al.* (2003)は、環境 O₃ に曝露している様々な集団における呼吸機能および刺激症状有
3 病率を調べるため、パネル研究を実施した。対象者はドイツ Buchenhohe のアルプス山村部に滞
4 在する 12~23 歳の喘息患者 43 人(若齢喘息群。男性 25 人、女性 18 人)、Prealpine 地区に滞
5 在する 13~38 歳のアスリート 43 人(アスリート群。男性 28 人、女性 15 人)、ミュンヘン南東部郊
6 外の 6~8 歳の健常児 44 人(健常児群。男子 20 人、女子 24 人)、ミュンヘン北部郊外の 69~95
7 歳の高齢者 41 人(高齢者群。男性 16 人、女性 25 人)として、1992~1995 年の夏季にボディプレ
8 チスモグラフィによる呼吸機能検査及び調査票による刺激症状の調査を朝(8~11 時)と 2 時間以
9 上の屋外滞在後の夕(15~18 時)の 1 日 2 回、概ね 1 週間の間隔を空けて 8 日以上(平均 16 日)実
10 施した。大気汚染物質濃度については、移動型設備を用いて各集団の屋外滞在地における O₃、NO₂
11 を測定した。30 分間平均 O₃ 濃度の午後最高値が 50ppb を超える日を高 O₃ 日、40ppb 未満の日
12 を対照日とすると、高 O₃ 日の午後最高 30 分間平均 O₃ 濃度の集団毎の平均は 65.9~70.4ppb、対
13 照日では 27.2~32.5ppb、午前中(8~11 時)平均 O₃ 濃度の集団毎の平均は高 O₃ 日 25.1~41.7ppb、
14 対照日 13.7~24.6ppb、午後(13~16 時)平均 O₃ 濃度の集団毎の平均は高 O₃ 日 60.6~65.2ppb、
15 対照日 25.6~29.0ppb であった。一般化線形モデルにより、気象因子を調整して解析を行った結
16 果、若齢喘息群において、眼の刺激の報告は対照日には 3 件と少なく、高 O₃ 日に圧倒的かつ有意
17 に多かった(OR=170, 95%CI: 2.31, 12492)。高齢者群においては、対照日と比較した高 O₃ 日の鼻
18 の刺激の報告のオッズが有意に上昇した(OR= 6.26, 95%CI:1.10, 35.8)。呼吸機能については、
19 若齢喘息群の朝の FVC は前日の午前中 O₃ 濃度による有意な低下(ラグ 1 日の午前中平均 O₃ 濃
20 度 50ppb 上昇あたり群平均 FVC に対し-3.56%(95%CI:-6.39, -0.72)の変化)、午後の FVC はラグ
21 1 日及び 2 日の午後平均 O₃ 濃度による有意な低下(ラグ 1 日、2 日の午後平均 O₃ 濃度 50ppb 上
22 昇あたり群平均 FVC に対しそれぞれ-4.32%(95%CI:-7.27, -1.37)、-4.89%(95%:-8.20, -1.59))が
23 みられた。また、健常児群においてラグ 0 日の午前中平均 O₃ 濃度による朝の FVC -3.15%(95%CI:
24 -6.17, -0.12)、PEF -11.88%(95%CI:-18.98, -4.78)、ラグ 1 日の O₃ による朝の PEF -4.62%(95%CI:-
25 8.75, 0.49)の有意な変化がみられた。アスリート群では一貫性のある有意な変化はみられず、高齢
26 者群では O₃ による FVC、PEF の有意な上昇が一部でみられ、変化の方向が他群と異なっていた。
27 O₃ に対する呼吸機能の反応が大きく(FEV₁、FVC、PEF について 10%以上、sRaw については 20%
28 以上の変化)、かつ個人毎の回帰分析で用量反応関係が認められる者と定義される O₃ 高反応者の
29 割合は健常児群、若齢喘息群ではそれぞれ 18%、21%で、高齢者群、アスリート群(共に 5%)より
30 も有意に高かった。

31
32 Peacock *et al.* (2003)は、未成年者の呼吸器への大気汚染の急性影響について検討した。英国南
33 部 Medway の都市部 2 校、田園部 1 校の小学生 179 人(7 歳から 13 歳)を対象とし、1996 年 11 月
34 ~1997 年 2 月の授業日(計 63 日間)の朝、ピークフローメーターによる PEF 測定と上気道感染の
35 有無の調査を行った。曝露評価では、大気汚染モニタリングネットワークから得られたデータと
36 各学校に設置した測定局の測定データを用いることとし、O₃ 濃度については都市部、田園部それ
37 ぞれ 1 ヶ所で測定したところ、O₃ 濃度は日最高 8 時間値で都市部の期間中平均値は 19.0ppb(範
38 囲 2.3~38.3ppb)、農村部では 21.6ppb(2.5~41.1ppb)、日最高 1 時間値でそれぞれ 23.1ppb(範囲
39 3.3~42.0ppb)、25.9ppb(範囲 2.1~46.6 ppb)であった。O₃ 濃度と PEF との関連について、日付、

1 平均気温を含む多変量回帰によって対象者毎の回帰係数を求め、分散加重によって統合し解析を
2 行った結果、日最高1時間値及び日最高8時間値のO₃濃度(ラグ0日, 1日, 2日, 5日間平均)と
3 PEFとの関連はみられなかった。また、O₃濃度上昇によるPEF20%低下のORは全て1未満で
4 負の方向の変化だったが統計学的に有意な関連ではなかった。以上より、著者らは、冬季の屋外
5 の大気汚染物質によるPEFの大幅な減少がNO₂、SO₄、PM₁₀についてはみられたが、O₃につい
6 てはみられなかったとした。

7
8 Delfino *et al.* (2004)は、米国、カリフォルニア州 Alpine で9~17歳の気管支喘息児19人(男子
9 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、または2000年4月~
10 6月の間の2週間、1日3回(朝起床時、17~18時、21時頃)の自己測定によるFEV₁のデータを
11 収集した。期間中の粒子状物質への個人曝露量は携帯ネフロメーターで測定し、FEV₁測定前24
12 時間中の1時間、4時間、8時間平均濃度の最高値、FEV₁測定前2時間及び24時間の平均値、日
13 中12時間平均値(8~20時)、夜間12時間平均値(20~8時)を求めた。対象者の家屋内、屋外の
14 PM_{2.5}及びPM₁₀の濃度はハーバードインパクトにより24時間サンプルを収集し、日平均濃度を
15 求めた。さらに、地域中心部の固定測定局1ヶ所においてPM₁₀、O₃、NO₂の測定を行った。粒
16 子状物質個人曝露濃度の平均±SD(範囲)はFEV₁測定前24時間平均濃度:37.9±19.9(3.9~
17 113.8) µg/m³、最高1時間濃度:151.0±120.3(9.1~996.8) µg/m³、家屋内日平均濃度は
18 PM_{2.5}:12.1±5.4(2.8~35.3) µg/m³、PM₁₀:30.3±11.9(8.7~74.8) µg/m³、家屋外日平均濃度は
19 PM_{2.5}:11.0±5.4(1.8~31.0) µg/m³、PM₁₀:25.9±10.4(6.6~68.4) µg/m³、固定測定局日平均濃度は
20 PM_{2.5}:10.3±5.6(1.7~29.1) µg/m³、PM₁₀:23.6±9.1(3.2~48.0) µg/m³であった。日最高8時間O₃
21 濃度の平均±SD(範囲)は62.9±15.1(25.0~105.9) ppbだった。個人内の自己相関、FEV₁測定時
22 刻、曝露期間、曜日、気温、湿度等を調整した線形混合モデルによる解析では、測定前24時間あ
23 るいは複数日の粒子状物質平均濃度上昇によるFEV₁低下がみられた(粒子状物質個人曝露最高1
24 時間濃度128 µg/m³あたりのFEV₁変化率-6.0%(95%CI: -10.5, -1.4)、FEV₁測定前24時間平均
25 濃度30 µg/m³あたり--5.9%(95%CI: -10.8, -1.0))。PM_{2.5}については屋内日平均濃度6.7 µg/m³上
26 昇あたりのFEV₁変化率-1.6%(95%CI: -2.8, -0.4)、屋外日平均濃度7.1 µg/m³あたり-1.1%(95%CI:
27 -2.4, 0.1)、固定測定局日平均濃度7.5 µg/m³あたり-0.7%(95%CI: -1.9, 0.4)の変化で、屋内濃度と
28 の関連が最も強かった。PM₁₀については屋内日平均濃度16 µg/m³あたり-2.1%(95%CI: -3.7, -
29 0.4)の変化で、PM_{2.5}同様、屋外や固定測定局よりも強い関連であった。また、複数日の移動平均
30 濃度のほうが関連性が大きかった。NO₂との関連は弱く、日最高8時間O₃との間には関連はみ
31 られなかった。これらの結果より、粒子状物質による喘息児への呼吸器影響には、大気中バック
32 グラウンドへの曝露だけでなく、生活環境における個人曝露が関わっていることが示唆されたと
33 報告している。

34
35 Rabinovitch *et al.* (2004)は、1999/2000年~2001/2002年の冬季、米国、コロラド州 Denver に
36 おいて、都市部に居住する貧困家庭の中~重度の喘息児(1年目41人、2年目63人、3年目43人)
37 を対象として、大気汚染物質濃度と喘息憎悪との関連を調べた。アウトカムは、喘息憎悪、呼吸
38 機能(FEV₁、PEF)、喘息の症状、気管支拡張薬の使用で、日記への喘息症状の記録、エアウォッ
39 チ喘息モニタによる毎日、朝、夕の呼吸機能検査、投薬器による投薬回数の計測、上気道感染症

1 に関する質問調査(diary cards)にて評価した。曝露評価には、大気汚染管理局運用のコミュニティ
2 測定局での冬季測定データを用いた。調査期間中の O₃ の日最高 1 時間値の平均(SD)は
3 28.2(11.4)ppb、範囲は 0~70.0 ppb であった。大気汚染物質と喘息増悪、薬物使用、症状スコア
4 の関連については一般化推定方程式モデル、呼吸機能については指数型空間共分散構造のランダム
5 ム切片・勾配モデルを用い、気象要因(温度、相対湿度、気圧)、トレンド、週末、休日、上気道感
6 染症、身長(呼吸機能のみ)、調査実施年を調整して解析を行った結果、3 日間移動平均 O₃ 濃度と
7 朝または夕の呼吸機能(FEV₁、PEF)の間に有意な関連はなく、O₃ 濃度と気管支拡張薬の使用回数
8 増加、喘息増悪との間にも有意な関連はなかった。一方、O₃ 濃度と日中の症状の増加については
9 関連がみられた(11.4ppb 上昇あたりの OR=1.083, 95%CI:1.002,1.170)。以上より著者らは、大
10 気汚染物質濃度の日々の変動は、喘息の重症度の有意な増加とは関連せず、日中の症状の増加は
11 O₃ 濃度と関連していたが、他の健康アウトカムとの間に一貫した関連は観察されなかったとした。
12

13 Newhouse & Levetin (2004)は、米国、オクラホマ州 Tulsa で 2000 年 9 月~10 月に 9~64 歳の
14 喘息と鼻炎をともに有する患者 24 人(男性 5 人、女性 19 人)を対象として、1 日 2 回(朝と午後)
15 の PEF の測定、呼吸器症状の日誌への記録によるデータを収集し、線形回帰分析により、花粉、
16 胞子や大気汚染物質濃度等の環境因子と呼吸器症状スコアとの関連を検討した。また、多変量回
17 帰分析により症状の重篤性に関わる因子の組み合わせを検討した。大気汚染物質濃度は測定局 1
18 ヶ所の測定値から日平均濃度、日最高濃度を求め、花粉、胞子の濃度は捕集装置により大気サン
19 プルを収集し、測定した。大気汚染物質日平均値の期間中の平均(範囲)は PM_{2.5}: 13.07(0.50~
20 29.90) µg/m³、O₃: 0.03(0.01~0.07) ppm だった。解析の結果、O₃ の日平均濃度、日最高濃度は
21 翌朝の PEF と有意に関連した(日平均濃度: r = -0.274, P<0.05、日最高濃度: r = -0.289, P<0.05)。
22 また、喘鳴、頭痛等の症状スコアとも有意に関連した(データ記載なし)。多変量回帰分析では、ラ
23 グ 1 日の O₃ 最高濃度と朝の PEF の間(回帰係数 -0.69 L/min/ppm)、PM_{2.5} 最大濃度と咳、ぜん
24 鳴、息切れ症状との間に負の関連がみられた。
25

26 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、喘息歴
27 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、屋内プール
28 定期的訪問群 23 人と非訪問群 34 人に分け、呼吸機能と血清中 Clara cell protein (CC16)濃度を
29 用いて O₃ 曝露に対する肺反応とプールへ通うこととの関連を調べた。アウトカムについては、
30 2002 年 5 月、屋外での 2 時間の運動の前後に携帯型スパイロメーターによる呼吸機能(FVC、
31 FEV₁)を測定、前肘静脈から末梢血を採取(ラテックス免疫測定とモノクローナル抗体 ELISA で解
32 析)し、肺上皮の損傷の指標である血清中 CC16 濃度を計測した。大気中 O₃ 濃度は、対象者が屋
33 外で過ごした大学構内で紫外線測光測定器により連続測定した。屋内では屋外滞在中平均濃度の
34 50%と仮定し、7 時から 2 度目の採血(13~16 時)までの曝露総量を推定した。運動前後の呼吸機
35 能、CC16 濃度を t 検定を用いて比較した結果、呼吸機能については、定期的屋内プール訪問群、
36 非訪問群ともに、運動後の FEV₁、%FEV₁ は運動前よりも有意に高かった(FEV₁ は非訪問群運動
37 前 2.25 L/s、運動後 2.29 L/s; p=0.003。訪問群運動前 2.09L/s、運動後 2.13L/s; p=0.021 等)。屋
38 内プール非訪問群における運動前後の血清中 CC16 濃度平均値(SD)はそれぞれ 8.2(2.8)µg/L、
39 8.0(2.6)µg/L、訪問群では 5.7(2.4)µg/L、5.3(1.7)µg/L で運動前後の値に有意な差は無く、運動前

1 後ともに訪問群は非訪問群よりも低い値であった。試験前 2 日間の屋外滞在時間の影響も無かつ
2 た。また、O₃曝露総量と血中 CC16 濃度との相関を屋外運動の前後それぞれで調べたところ、運
3 動の前後ともに有意な相関はみられなかったが、屋内プール非訪問群において O₃曝露総量と運動
4 後の CC16 濃度との相関の傾向がみられた(相関係数 0.34;p<0.06)。以上より、著者らは屋内プー
5 ル定期的訪問群と非訪問群の双方において、中程度の O₃環境下での運動と FEV₁との間には有意
6 な関連はみられなかったとした。

7
8 Romieu *et al.* (2004b)は、酸化ストレスへの応答に関与する遺伝子である *GSTM1* ヌル(グルタ
9 チオン S-トランスフェラーゼ M1 欠損)遺伝子型による呼吸機能(FEF_{25-75%})と O₃曝露との関連の
10 低下、および抗酸化サプリメントの効用について検討した。対象者は、メキシコシティの大気質
11 測定局から 5km 以内に居住する喘息児 158 人、うち *GSTM1* ヌルの遺伝子型 62 人(平均年齢は
12 両遺伝子型とも 9.2 歳、男子 63.5%)、*GSTM1* を有する遺伝子型 96 人(平均年齢 9.2 歳、男子
13 66.1%)で、ランダム化二重盲検により、それぞれプラセボ投与群(*GSTM1* ヌル 29 人、*GSTM1*
14 保有 49 人)、抗酸化サプリメント投与群(*GSTM1* ヌル 33 人、*GSTM1* 保有 47 人)に分割した。
15 アウトカムについては、週 2 回、12 週間にわたりスパイロメータを実施し、呼吸機能(FEF_{25-75%})
16 を測定した。曝露評価に用いる大気汚染物質濃度は、メキシコ政府の測定局データを使用した。
17 プラセボ群および抗酸化サプリメント群内の *GSTM1* 遺伝子型(ヌル対保有)毎に、検査前日の日
18 最高 1 時間 O₃濃度と FEF_{25-75%}の変化との関係を一般化推定方程式モデル(GEE)を用いて解析し
19 た。O₃に対する呼吸機能反応への *GSTM1* 遺伝子多型、サプリメントの修飾効果の評価のため、
20 回帰係数を t 検定を用いて比較すると共に、遺伝子型、サプリメント、O₃の間の交互作用の有意
21 性を検定した。解析の結果、*GSTM1* ヌル遺伝子型のプラセボ投与群は、検査前日の日最高 1 時
22 間 O₃と関連した FEF_{25-75%}の有意な減少がみられ(50 ppb あたりのベースラインからの FEF_{25-75%}
23 変化率-2.9%, 95%CI: -5.2, -0.6)、中～重度喘息児ではより強い影響がみられた(-4.7%, 95%CI: -
24 7.7, -1.7)。一方、*GSTM1* を有する遺伝子型の喘息児では有意な FEF_{25-75%}低減はみられず、プラ
25 セボ投与群における O₃と FEF_{25-75%}との関連の遺伝子型による相違は辛うじて有意であった
26 (p=0.10)。抗酸化サプリメント投与群では遺伝子型によらず O₃と FEF_{25-75%}との間に有意な関連
27 はみられなかった。O₃と遺伝子型、O₃とサプリメント投与有無の交互作用はいずれも有意に近か
28 った(それぞれ p=0.14, p=0.093)。以上より著者らは、*GSTM1* 欠損の遺伝子型の喘息児は、O₃に
29 よる小気道への悪影響をより受けやすく、抗酸化サプリメントからより大きな効用を得ることが
30 できるかもしれないとした。

31
32 Chan and Wu (2005)は、台湾、台中市の中央郵便局でフルタイムで働く郵便配達員 215 人から
33 無作為に抽出した 43 人(男性 39 人、女性 4 人。平均年齢 39 歳)を対象として、呼吸機能(PEF)と
34 O₃との関連についてパネル研究を行った。対象者のうち呼吸器疾患の病歴がある者は、気管支炎
35 2 人、肺炎 1 人であった。2001 年 11 月～12 月の約 6 週間の期間中、ピークフローメーターによ
36 り 1 日 2 回(朝、夜)、PEF を測定した。ただし、最初の 3 日間の測定値は解析には使用しなかつ
37 た。大気汚染物質濃度は郵便配達エリア中心部に位置する台湾環境保護局運営の 1 測定局より O₃、
38 PM₁₀、NO₂のデータを取得し、勤務時間 9～17 時の 8 時間平均値、最高 1 時間値を求めたところ、
39 期間中平均値(SD)は 8 時間平均 O₃濃度 35.6(12.1) ppb、勤務中最高 1 時間 O₃濃度 52.6(18.8)

1 ppbであった。大気汚染物質を含めない多変量線形回帰により PEF に関連する個人共変量(性別、
2 年齢、BMI、呼吸器疾患病歴、喫煙、温度、湿度および共汚染物質(PM₁₀、NO₂))をスクリーニン
3 グし、線形混合効果モデルで性別、年齢、呼吸器疾患病歴、喫煙、温度、湿度および共汚染物質を
4 調整した複数汚染物質モデルとして、O₃と PEF との関連を解析した。

5 解析の結果、O₃による夜間 PEF および夜間 PEF の偏差の有意な減少がみられ、夜間 PEF の変化
6 はラグ 0、1、2 日の勤務中 8 時間平均 O₃濃度 10 ppb 上昇あたり、それぞれ-0.54、-0.69、-0.52%、
7 ラグ 0、1 日の勤務中最高 1 時間 O₃濃度 10 ppb 上昇あたり-0.36、-0.44%で、最高 1 時間値よりも
8 8 時間平均値の方が夜間 PEF 低下への影響が大きかった。夜間 PEF 偏差に対する O₃の影響は、
9 夜間 PEF への影響と同様の時間経過であったが夜間 PEF への影響より小さかった。朝の PEF 偏
10 差へも同様の影響がみられたが、朝の PEF への影響はみられなかった。

11
12 Lewis *et al.* (2005)は、米国デトロイトに住む 7~11 歳の喘息児 86 人(低所得アフリカ系米国人
13 が主)を対象とし、環境中の O₃濃度と呼吸機能の関連を調べた。アウトカムについては、2001 年
14 2 月~2002 年 5 月の研究期間中全 6 季について各 2 週間、毎日朝、夕の 2 回、スパイロメーター
15 を用いて FEV₁の日変化率、日最低値を計測した。曝露評価には、各地区参加者の居住地重心に近
16 い小学校の屋上に設置した測定局の O₃測定値から求めた日平均値および日最高 8 時間値を用い
17 た。解析では、一般化推定方程式により FEV₁の日変化率および日最低 FEV₁値と O₃曝露との関
18 連を調べた。また、コルチコステロイドの使用、上気道感染症症状の有無による交互作用を含め
19 た回帰分析を行った。解析の結果、ステロイドの維持療法をしている対象者において、ラグ 2 日
20 の日最高 8 時間 O₃濃度と FEV₁日変化率(O₃濃度 IQR(16.0 ppb)あたりの回帰係数 3.19%、
21 95%CI:0.29, 6.08)、日最低 FEV₁(IQR あたりの回帰係数-3.95%、95%CI:-6.78, -1.12)に有意な関
22 連がみられた。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では、ラグ 1、2 日の日最
23 高 8 時間 O₃濃度と FEV₁日変化率に有意な相関がみられた(ラグ 1、2 日それぞれの回帰係数
24 5.79%(95%CI:1.74, 9.85)、4.74%(95%CI:0.46, 9.02))。2 汚染物質モデルによる解析では、ステ
25 ロイド維持療法ありの対象者において、ラグ 3-5 日でのみ PM_{2.5}について調整した日平均 O₃濃度
26 と FEV₁の日変化率に有意な相関がみられた(回帰係数 3.76%、95%CI:0.27, 7.26)。PM₁₀について
27 調整した場合は、ラグ 1、2 日の日平均 O₃濃度と FEV₁日変化率(それぞれ回帰係数
28 5.32%(95%CI:1.82, 8.82)、5.55%(95%CI:1.93, 9.17))、ラグ 2 日、3-5 日の日平均 O₃濃度と日最
29 低 FEV₁(それぞれ回帰係数-9.92%(95%CI:-13.28, -6.56)、-4.56%(95%CI:-7.92, -1.20))に有意な
30 関連がみられた。以上より著者らは、日最高 8 時間 O₃濃度と FEV₁の日変化率、日最低 FEV₁と
31 の間にラグ 1、2 日程度で有意な関連がみられたとした。

32
33 Park *et al.* (2005a)は、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影響を与え
34 るかどうかを調べることを目的とした調査を行った。対象は、2002 年 3-6 月、Gachon Medical
35 center に登録されたインチョン在住の気管支喘息患者とした。慢性腎不全、鬱血性心不全、活動
36 性肺結核、肺がんを有する患者を除外した。研究前 3 ヶ月以内の喫煙開始または禁煙が無い 64 人
37 (男性 31 人、女性 33 人。平均年齢 46.1±4.1 歳)を調査対象とした。肺機能の測定は、Mini-
38 Wright peak flow meter により、毎日朝夕 2 回 PEF_Rを測定し、その結果とその日の喘息症状(咳、
39 喘鳴、胸苦しさ、息切れ、痰変化、夜の目覚め)を日誌に記録した。PEFR は毎回 3 連続測定し、

1 最高値を採用した。曝露評価では、政府運営の市内 10 測定局において、毎時間測定値を計測し、
2 1 日平均値を算出した。オゾン濃度は、黄砂時 0.0236 ± 0.0067 ppm、対照期間（黄砂が無い時期）
3 0.0251 ± 0.0068 ppm、両期間の濃度に有意な差はみられなかった ($p \geq 0.05$)。解析は、大気汚染
4 物質と呼吸機能、症状との関連の検証に一般化推定方程式(GEE)を用いた。PEFR variability（朝
5 夕で 20%以上の変化）と夜間の呼吸器症状の頻度の relative risk (RR、相対リスク) の算出には、
6 ポアソン対数線形回帰一般化加法モデル(GAM)を用いた。肺機能については、ポアソン対数線形
7 回帰一般化加法モデルによる朝夕の間で PEFR 変化率 20%以上となる相対リスク(RR)は O_3 1
8 ppm あたり $0.98(95\%CI: 0.81, 1.18)$ 、回帰係数は $-8.4162/\text{ppm}(SEM=8.2904; p=0.31)$ 、PEFR 日
9 平均値の回帰係数は $74.1420\text{L}/\text{min}/\text{ppm}(SEM=55.533; p=0.18)$ 、いずれも O_3 との有意な関連は
10 みられなかった。呼吸器症状については、ポアソン対数線形回帰一般化加法モデルによる解析の
11 結果、オゾン濃度と呼吸器症状に有意な関連は認められなかった。

12
13 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 月のう
14 ち 42 日)の合計 71 日間、Great Smokey Mountains 国立公園において O_3 、 $PM_{2.5}$ が成人ハイカー
15 の呼吸機能変化に及ぼす影響を評価し、その結果を Mt. Washington で報告されている結果と比
16 較した。対象者は非喫煙者で 48 時間以内に気管支拡張剤の使用のない 18~82 歳の日帰りハイカ
17 ーで、ハイキング前後(前: 9~12 時、後:14~19 時、ハイキング起点帰着後 20 分以内)にスパイ
18 ロメトリーにより適切な呼吸機能データが得られた 354 人(男性 44%。平均年齢 43 歳)で、ハイ
19 キング後の呼吸機能検査に続いて症状の聞き取りも行った。ハイキング距離の平均(SD)は
20 $12.2(2.4)\text{km}$ 、所要時間平均(SD)= $5.0(1.2)$ 時間であった。曝露評価では、登山口で毎分濃度の測
21 定、携帯型 O_3 モニターによるトレイルの O_3 濃度計測を実施するとともに、ハイキング行程記録
22 に基づき 15 分平均値を時間加重平均してハイカー毎の曝露濃度を求めた。木陰の登山道では O_3
23 濃度は一般に 13%の低下が観察されており、その補正も加えたところ、対象者平均の O_3 曝露濃
24 度は $48.1(25.0 \sim 74.2)$ ppbv であった。 O_3 曝露と呼吸機能変化との関連は最小二乗法による多
25 変量線形回帰によって解析を行った結果、ハイキング前後で呼吸機能の多くはわずかに上昇した
26 が、一秒率、PEF の変化平均値は負でそれぞれ -0.003% 、 -1.08% であった。 O_3 個人曝露濃度五分
27 位別にハイキング前後の呼吸機能変化を調べたが、FVC、 FEV_1 の変化率に O_3 濃度による変化は
28 ほとんどなかった。 40ppbv を変曲点とする区分化線形回帰モデルによる解析も行ったが、結果は
29 変わらなかった。本研究結果と Mt.Washington における 2 年間で 74 日、530 人のハイカーの結
30 果とを比較すると、ハイキング時間(Charlies Bunion:5 時間 vs Mt.Washington:8 時間)に差がみ
31 られ、 O_3 曝露濃度平均はそれぞれ 48ppbv 、 40ppbv であった。Mt.Washington では調整後の
32 FEV_1 、FVC の回帰係数はそれぞれ -0.051 、 $-0.043\%/\text{ppbv}$ で O_3 濃度による有意な低下がみられ、
33 有意な関連がみられなかった Charlies Bunion とは異なる結果であった。以上より著者らは、本研
34 究では O_3 、 $PM_{2.5}$ への曝露と呼吸機能の急性変化との有意な関連は認められなかったとし、この
35 結果は、Mt.Washington で実施した研究における、中度の運動中の健康な成人において肺の健康
36 影響は O_3 や $PM_{2.5}$ への曝露と関連するという結果と対照的であったとした。

37
38 Lagorio *et al.* (2006)は、1999 年 5 月~6 月、11 月~12 月の計 67 日間、イタリア、ローマにお
39 いて、喘息患者 11 人、COPD 患者 11 人、虚血性心疾患患者 7 人を対象として計 449 回の呼吸機

1 能(FVC、FEV₁)検査を行い、PM_{2.5}、PM₁₀、PM_{10-2.5}、O₃、NO₂、CO との関連について時系列解
2 析を行った。対象者は Pneumology and Cardiology Department of the Catholic University Hospital
3 in Rome の外来患者で、ローマに居住しており、市内 6 個所の大気測定局のいずれかから 2 km 以
4 内に住んでいる非喫煙者であり、COPD 患者は 50~80 歳で、一秒率 < 60 %、SpO₂=60~70 mmHg、
5 COHb(carboxyhemoglobin)正常、酸塩基バランスが正常な者、喘息患者は、18~64 歳、気道過敏
6 性テストで陽性、時折 β アドレナリン刺激薬の使用はあるがステロイド等の使用の無い者、虚血
7 性心疾患患者は、40~64 歳、安定狭心症、又は以前に心筋梗塞(少なくとも 1 年前)、COPD では
8 ないこと、カルシウムチャネル拮抗剤の使用の無い者とした。曝露評価値として居住地から 2 km
9 以内の測定局における測定値を利用し、15 時~翌 15 時の 24 時間平均値を求めたところ、PM_{2.5}
10 の平均濃度(範囲)は 27.2 μg/m³(4.5~100 μg/m³)、PM₁₀ は 42.8 μg/m³(7.9~123 μg/m³)、PM_{10-2.5}
11 は 15.6 μg/m³(3.4~39.6 μg/m³)、O₃ は 42.6 μg/m³(6.6~95.3 μg/m³)であった。GEE を用い、
12 季節、日平均気温、相対湿度、平日/休日(喘息患者以外)、β2 アゴニスト使用の有無(喘息患者)
13 を調整して回帰分析を行った結果、FVC、FEV₁ の低下は PM_{2.5} 濃度の上昇と関係していた。NO₂
14 と一部の金属 (特に Zn と Fe)の影響が COPD 患者でみられ、喘息患者では NO₂ 濃度の上昇と
15 FEV₁ の減少に関係がみられたが、虚血性心疾患患者ではいずれの汚染物質も呼吸機能との関係は
16 みられなかった。24 時間(15 時~翌日 15 時)平均 O₃ 濃度による有意な影響はみられなかった。

17

18 Romieu *et al.* (2006)は、小児喘息患者における、酸化ストレスへの反応に関与する GSTM1 遺
19 伝子と GSTP1 の遺伝子の一般的な多型と、O₃の呼吸器症状および呼吸機能の影響との関係を調
20 べた。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(年齢 9~9.5 歳、男 95 人女
21 56 人)を対象として、1998 年 10 月~2000 年 4 月の間、139 人は平均 84 日、12 人は 61 日間の追
22 跡調査を行った。アウトカムについては、ベースライン時に両親との面談で健康状態、喘息リス
23 ク因子、社会人口動態学的データ、食事に関するデータの聞き取りを行った。また、スパイロメ
24 トリによる呼吸機能検査、血液サンプル採取した。追跡調査中、両親による毎日の呼吸器症状と
25 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トリを実
26 施した。曝露評価では、住居に最も近い大気測定局データを割り当てた。追跡調査期間中の O₃ 濃
27 度の日最高 8 時間値の平均は 69ppb、日最高 8 時間値の範囲は 9.5~184ppb であった。解析では、
28 遺伝子多型で層別化した一般化推定方程式を用い、日最高 1 時間値、日最高 8 時間値、1 日平均
29 値に基づく O₃ 曝露 20ppb 上昇あたりの呼吸器症状、気管支拡張剤使用の OR を推計した。解析
30 の結果、GSTM1 null 遺伝子型の小児では、日最高 1 時間値の 6 日間平均 O₃ 濃度が 20ppb 増加
31 すると、呼吸困難エピソードのリスクが 8%増加した(OR=1.08, 95%CI:1.01, 1.15)。対照的に
32 GSTM1 遺伝子型陽性の小児では、O₃に関連した呼吸器症状の有意な増加は認められなかった。
33 GSTP1 Val/Val 遺伝子型を有する小児では日最高 1 時間値の 6 日間平均 O₃ 濃度が 20ppb 増加す
34 るごとに、呼吸困難が 14%増加し(OR=1.14, 95%CI:1.05, 1.25)、気管支拡張薬の使用が 5%増加
35 した(OR=1.05, 95%CI:1.01, 1.11)。GSTP1 Ile/Ile および Ile/Val 遺伝子型を有する小児では、O₃
36 に関連した呼吸器症状の有意な増加は認められなかった。GSTP1 Val/Val 遺伝子型と GSTP1
37 Ile/Ile および Ile/Val 遺伝子型との間でオゾンによる呼吸困難および気管支拡張剤使用への影響
38 の両方において統計的に有意な差があった。GSTM1 および GSTP1 の遺伝子型組み合わせと O₃
39 との間に有意な交互作用が観察され、これらの組み合わせに関連した呼吸困難の増加を計算する

1 と GSTM1null および GSTP1 Val/Val 遺伝子型の両方を有する小児は、GSTM1 陽性かつ GSTP1
2 Ile/Ile 遺伝子型および GSTM1 陽性かつ Ile/Val 遺伝子型を有する小児よりも、O₃ 曝露に関連し
3 て呼吸困難を呈する可能性が高く、日最高 1 時間値の 6 日間平均 O₃ 濃度の 20ppb の増加は、呼
4 吸困難の 22%の増加に関連していた(OR=1.22, 95%CI:1.07, 1.40)。GSTM1 陽性で、GSTP1 Ile/Ile
5 または Ile/Val 遺伝子型を有する小児では、O₃ 曝露による呼吸困難のリスクの有意な増加は認め
6 られなかった。GSTM1null および GSTP1 Val/Val 遺伝子型を有する小児と、GSTM1 陽性およ
7 び GSTP1 Ile/Ile または Ile/Val 遺伝子型を有する小児との間の呼吸困難に対する O₃ の影響の差
8 は、統計的に有意であった。咳や気管支拡張剤の使用については、これらの遺伝子型組み合わせ
9 の間に有意差は認められなかった。呼吸機能検査前日の O₃ 濃度は、GSTP1 Val/Val または GSTP1
10 Ile/Ile および Ile/Val のいずれにおいても、呼吸機能の変化と有意な関連はなかった。異なるラグ
11 でも結果は同様であった。以上より著者らは、GSTM1-null および GSTP1Val/Val の遺伝子型の
12 組み合わせを持つ喘息児は O₃ 曝露と関連する呼吸器症状を発症しやすいようであると結論した。
13

14 Alexeeff *et al.* (2007)は、1995 年～2005 年、米国、マサチューセッツ州ボストン地域において、
15 Veterans Administration Normative Study の対象者で研究当初の段階で慢性疾患のない高齢男性
16 904 人(平均年齢(SD)68.8(7.3)歳)を対象として、O₃ による呼吸器及び循環器の機能・症状への急
17 性影響、及び肥満と気道過敏性の修飾について検討した。対象者は期間中、3 年に 1 回の頻度で
18 研究センターを訪問して呼吸機能(FVC、FEV₁)を計測した。曝露評価値にはボストン等 4 測定局
19 における測定値の平均値を使用し、対象者ごとに呼吸機能測定前 48 時間平均濃度を求めたところ、
20 48 時間平均 O₃ 濃度の平均(SD)は 24.4 (11.0) ppb であった。繰り返し測定を考慮した混合線
21 形モデルを用い、気道過敏性(AHR、メタコリン吸入負荷試験においてメタコリン吸入 8.58 μL 以
22 下で FEV₁ が 20%低下)、肥満(BMI \geq 30kg/m²)、身長、人種、喫煙、肺疾患(調査票)、訪問した季
23 節、週日、気温(48 時間平均)を調整し、呼吸機能の対数変換値と O₃ の関連について解析を行っ
24 た。解析の結果、O₃ 濃度 15 ppb 上昇あたりの肥満群(206 人)における FEV₁ 減少は-2.07%(95%CI:-
25 3.25, -0.89)で、非肥満群(698 人)における減少-0.96%(95%CI: -1.70, -0.20)より大きかった。同
26 様に気道過敏性群(116 人)における FEV₁ 減少は-3.07%、(95%CI: -4.75, -1.36)で、非気道過敏症
27 性群(788 人)における減少-1.32%(95%CI: -2.06, -0.57)より大きかった。肥満、気道過敏性には
28 統計学的に有意な相乗的交互作用がみられ(p<0.001)、O₃ の急性影響を修飾した。
29

30 Feo Brito *et al.* (2007)は、Puertollano 及び Ciudad Real (スペイン)において、呼吸器症状の発症・
31 悪化、呼吸器機能の低下・障害と、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂ との関連について時系列解析を行った。
32 対象者の募集期間は 1999 年 10 月～2000 年 3 月、調査期間は 2000 年と 2001 年の 5 月 1 日～6
33 月 15 日とした。対象者は Puertollano:66 人、Ciudad Real:71 人であり、5 年以上その地域に在住
34 し、草・オリーブの花粉に対する軽～中度アレルギー性季節性ぜん息の患者であった。Ciudad Real
35 は低濃度地域であり、男性参加者が 62.0%を占め、25 歳未満が 44.9%、非喫煙 80%であった。
36 Puertollano は高濃度地域であり男性参加者が 39.4%を占め、25 歳未満 40.9%、非喫煙 85.9%で
37 あった。曝露評価期間を 2000 年および 2001 年の 5 月 1 日～6 月 15 日とし、大気汚染物質は、
38 Puertollano では Surveillance Network の 4 測定局で測定を行い、Ciudad Real には移動式測定ユ
39 ニット設置を設置した。各汚染物質の平均濃度(24 時間最大 1 時間平均値)は PM₁₀ が Puertollano

1 において $100.4 \pm 58.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Ciudad Real $81.6 \pm 48.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、 O_3 の平均濃度は Puertollano
2 で $111.3 \pm 43.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Ciudad Real で $129.3 \pm 22.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。 NO_2 の平均濃度は Puertollano
3 で $55.4 \pm 27.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、Ciudad Real で $32.7 \pm 12.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。 SO_2 の平均濃度は
4 Puertollano で $97.7 \pm 159.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、Ciudad Real で $6.0 \pm 3.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 O_3 の $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 超過日数は、
5 Puertollano で 11 日、Ciudad Real は 2 日であった。花粉は Ciudad Real で測定し、Puertollano で
6 も濃度は同じと仮定した。呼吸器疾患の症状スコア、薬剤消費量、PEFR と、大気汚染物質との関
7 連をポワソン回帰モデルによって季節的影響について調整して解析した。呼吸器症状(患者の主観
8 的判断による自覚症状の記録に基づく有症状者数の増加)悪化の相対リスクは、Puertollano では
9 IQR 増加あたり PM_{10} (ラグ 3, IQR= $69 \mu\text{g}/\text{m}^3$) について 5.6%(95%CI: 0.2, 11.7)、 O_3 (ラグ
10 3, IQR= $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$) について 8.5%(95%CI: 2.2, 15.2)、 SO_2 (ラグ 1, IQR= $127 \mu\text{g}/\text{m}^3$) について
11 4.0%(95%CI: 1.0, 7.1)、 O_3 $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 超過日は非超過日と比較し 15.3%(95%CI: 3.7, 28.2)の有意
12 なリスク増加がみられた。Ciudad Real で有意なリスク増加が認められたのは *Olea Europaea* の
13 花粉についてのみであった(ラグ 3 で、IQR= $101 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 4.1%(95%CI: 1.0, 7.4)の増加)。
14 PEFR は 2 都市間で有意差はみられなかった。

15

16 Nickmilder *et al.* (2007) は、ベルギー南部において環境大気中 O_3 と健康な子供の呼吸器炎症と
17 の関連についてパネル研究を行った。対象者は 2002 年 7-8 月にベルギー南部農村地帯の複数の
18 キャンプ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 歳の子供 6 グル
19 ープ(各グループ 11-15 名)、計 72 名(男子 55 名、女子 17 名)であった。各グループは、キャンプ
20 中の 1 日において朝(午前 10-12 時)、夕(午後 6-8 時)の 2 回、呼吸機能(FVC、 FEV_1)、呼気 NO
21 を測定した。調査中、対象者は屋外でスポーツ、ランニングではないレクリエーションを行った。
22 大気汚染物質濃度は各キャンプサイトに設置した紫外線吸光光度計で O_3 を連続測定したのに加え、
23 最寄りの地域測定局の O_3 、NO、 NO_2 、 SO_2 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 PM_{10} 毎時測定値を取得した。 O_3 日最
24 高 1 時間値、日最高 8 時間値は低いグループ順に A グループ 48.3 、 $37.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、B グループ 71 、
25 $65.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、C グループ 96.2 、 $78.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、D グループ 127.3 、 $109.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、E グループ 166.6 、
26 $135 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、F グループ 221.2 、 $159 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。気温、相対湿度は最寄りの気象測定局の測
27 定値を取得した。一元配置分散分析に続きダネットの多重比較検定により呼吸機能および呼気
28 NO の日変化をグループ間で比較した。また、ステップワイズ法を用いた重回帰分析により、 O_3
29 濃度、年齢、性別、身長、体重、BMI を変数として呼気 NO との関連を解析した。グループ間の
30 比較では、呼吸機能(FVC、 FEV_1 、 FEV_1/FVC)は、 O_3 レベルに対して一貫した変化のパターンを
31 示さなかったが、呼気 NO については、環境大気中 O_3 低濃度のグループと高濃度のグループで
32 明確な差が認められ、グループ A、B、C では夕の呼気 NO は朝と比較して有意な減少、グループ
33 E、F では有意で著しい増加がみられた。呼気 NO の日変化と他の大気汚染物質(PM_{10} 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、
34 SO_2 、 NO_x)との相関はみられなかった。ステップワイズ法を用いた重回帰分析によると O_3 高曝
35 露群(E、D、F)の呼気 NO 上昇は年齢、性別、身長、体重、BMI と独立で O_3 日最高 1 時間値、
36 日最高 8 時間値とのみ関連した。低曝露群(A、B、C)では呼気 NO を変化させる変数は特定され
37 なかった。 O_3 による呼気 NO 増加の閾値は、ベンチマーク用量(BMD)、信頼区間下限(BMDL)
38 として推定すると日最高 1 時間値で $\text{BMD} = 134.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($\text{BMDL} = 119.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、日最高 8 時間
39 値で $\text{BMD} = 110.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($\text{BMDL} = 101.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。現行の大気基準値以下の O_3 濃度で

1 子どもたちの気管への初期炎症を起こすことが示され、呼気 NO 検査は O₃ の健康リスクを評価
2 できる非侵襲的で簡便なツールある可能性を示した。

3
4 Rodriguez *et al.* (2007)は、オーストラリア、パースにおいて大気汚染物質(O₃、NO₂、CO、PM_{2.5}、
5 視程(粒子光散乱係数：BSP))と子供の呼吸器症状との関連についてパネル研究を行った。両親の
6 少なくとも一方がアトピー性疾患であり、喘息またはアトピーのリスクが高い子供 263 名(男児
7 147 名、女児 116 名)を 1996 年 6 月-1998 年 7 月、出生前に対象者として登録し、出生から最長
8 5 年間(2003 年まで)追跡した。追跡中は、両親による毎日の呼吸器症状の記録、症状発生時には
9 24 時間以内の試験機関への報告、症状発生 48 時間以内の試験機関調査員訪問による聴取、鼻咽
10 頭吸引物採取を行った。5 年間調査に参加した対象者は 198 名(75.3%)であり、全調査期間中 3,691
11 件の急性呼吸器疾患、8,429 件の呼吸器疾患による症状が報告された。大気汚染物質濃度、気象デ
12 ータはパース大気質モニタリングネットワークに属する西オーストラリア州環境省運営の 10 測
13 定局の 1996-2003 年のデータを取得し、O₃については日最高 1 時間値、日最高 8 時間値を求め局
14 間で平均した値を解析に用いた。期間中の平均濃度(範囲)は日最高 1 時間値 0.033 ppm(0.012-
15 0.095 ppm)、日平均値 0.028 ppm(0.009-0.074 ppm)であった。GEE ロジスティック回帰モデル
16 により気温、湿度を調整し、大気汚染物質と呼吸器症状(38°Cを超える発熱、咳、喘鳴、鼻水・鼻
17 づまり)との関連を解析したところ、O₃ではラグ 0 日の日最高 1 時間値、日最高 8 時間値と発熱
18 との正の関連が認められた(p = 0.008、p = 0.002)が、他の症状(咳、喘鳴、鼻水・鼻づまり)はい
19 ずれのラグ(ラグ 0 日、ラグ 5 日、累積ラグ 0-4 日)でも有意な関連はなかった。

20
21 Alexeeff *et al.* (2008)は、米国マサチューセッツ州グレーターボストンにおいて O₃ と呼吸機能
22 (FVC、FEV₁)の関連についてコホート調査の枠組みの中で検討した。Veterans Administration
23 Normative Study の対象者で、研究当初の段階で慢性疾患のない高齢者男性 1,100 名を対象者と
24 し、平均年齢 68.9 歳(SD±7.2 歳)であった。調査期間は 1995~2005 年であった。呼吸機能値は
25 対数変換後、繰り返し測定を考慮した混合線形モデルによって解析を行った。気道過敏性(AHR、
26 メサコリン吸入負荷試験：8.58 µL 以下で FEV₁ が 20%低下)、肥満(BMI≥30 kg/m²)、身長、人
27 種、喫煙、肺疾患(調査票)、訪問した季節、週日、気温(48 時間平均)を調整した。曝露評価方法
28 は、ボストン、チェルシー、リン、ウォルサムの測定局での測定データの平均(主に、訪問日が異
29 なる対象者ごとに呼吸機能測定前 48 時間平均濃度を計算)を使用した。他の汚染物質との相関は
30 低かったため、O₃についてのみ検討した。曝露評価期間は 1995 年 1 月 ~ 2005 年 1 月で健康情
31 報収集の期間と一致していた。O₃の平均濃度は、48 時間平均：24.4 ppb (SD 11.0 ppb)であった。
32 O₃濃度 15 ppb(48 時間平均)の上昇で FEV₁ の 1.25%の減少(95%CI:-1.96, -0.54%)が認められた
33 が、HMOX1(誘導性ヘム酸素添加酵素-1)遺伝子の長い(GT)_n 反復配列の存在又は GSTP1(グル
34 タチオン S-転移酵素 π)遺伝子の Val105 に対する対立遺伝子の存在により減少が増幅された(そ
35 れぞれ-1.38%、95%CI：-2.11, -0.65%、及び-1.69%、95%CI：-2.63, -0.75%)。FEV₁へのより強
36 い O₃の影響は、GSTP1 105Val 変異体及び HMOX1 長(GT)_n 反復配列を併せ持つ人の中で認め
37 られた(-1.94%、95%CI：-2.89, -0.98%)。

38
39 Apte *et al.* (2008)は、米国において O₃ とシックビルディング症候群 (BRS:building-related

1 symptoms)有病率との関連を、質問票調査を用いた横断研究によって調べた。対象者は U.S. EPA
2 BASE study(building assessment survey and evaluation)から無作為に選ばれた 100 カ所のオフィ
3 スで働く人々であり、調査票の回答者は 4,200 名以上であった。回答者の構成は、女性 66%、非
4 喫煙 85%、40 歳超 55%、環境感受性について少なくとも一度医師の診断を受けた、あるいは事
5 故申告者 81%であった。調査は 1994~1998 年(冬季又は夏季の 1 週間のデータ)に実施した。BRS
6 は自記式質問票により、せき・ドライアイ・乾燥/炎症性皮膚・頭痛の個別症状、下気道の統合
7 的(ぜん鳴・息切れ・胸部圧迫感)、上気道の統合的(鼻や鼻腔の詰まり・のどの痛み・く
8 しゃみ)、神経性(疲労・集中力低下)のいずれかについて以下の両方に該当する場合(1. 質問票配
9 布前 4 週間に少なくとも 1 日/週に症状が発生、2. その症状は職場から離れると改善)であるも
10 のと定義した。ロジスティック回帰分析を行い、性別、環境感受性(ダストアレルギー、カビアレ
11 ルギー、花粉症、アトピー性皮膚炎、ぜん息、偏頭痛)、年齢、喫煙、温熱環境曝露、室内屋外 CO₂
12 濃度差、一人当たりの換気指数、室内相対湿度、TMB(自動車排ガス汚染のトレーサー)、冷暖房
13 温度日数、調査した季節を調整した。O₃ の測定値については U.S.EPA National air monitoring
14 network から、対象者が勤務するオフィスに近い測定局のデータを使用し(0.5 km 以下~30 km)、
15 調査終了後に測定局データベースからデータを取得して解析に用いた。なお遠距離にある測定局
16 のデータを使用する場合は、近隣の測定局で連続測定(時間値)が行われていない場合が
17 あるためである。O₃ の平均濃度は、24 時間平均: 50 µg/m³(範囲 4.9 µg/m³ ~ 132 µg/m³)、
18 就業時間(8:00~17:00)平均: 67 µg/m³(範囲 4.9 µg/m³ ~ 169 µg/m³)、就業時間後半(15:00~
19 17:00)平均: 71 µg/m³(範囲 4.9 µg/m³ ~ 210 µg/m³)、VOC 測定が行われた日の就業時間濃
20 度平均: 66 µg/m³(範囲 4.9 µg/m³ ~ 166 µg/m³)であった。屋外 O₃ 濃度と上気道の総合的な
21 症状、ドライアイ、神経性、そして頭痛について関連が認められた(O₃ 濃度 10 µg/m³ の上昇でオ
22 ヅズ比が 1.03~1.04 となった)。他の BRS は粗解析で関係が認められていた。O₃ 濃度を 5 つのカ
23 テゴリに分類して、量-反応関係を調べたところ、上気道の総合的な症状について有意な関係が認
24 められていた。

25

26 Barraza-Villarreal *et al.* (2008)は、メキシコシティ市内に居住し近隣の公立校に通学している、
27 メキシコシティ最大の小児病院の一つに入院した喘息の子供 158 人、対象喘息児の知人で喘息で
28 ない子供 50 人を対象に、大気汚染物質への短期曝露と、炎症マーカー及び呼吸機能との関連を調
29 べた。アウトカムについては、15 日ごとに、呼吸器症状に関する質問票調査、スパイロメーター
30 による呼吸機能測定、化学発光法 n FeNO 測定、鼻腔洗浄、濃縮呼気凝縮液の収集を実施した(平
31 均 11 回。範囲 5-21 回)。曝露評価には、市の測定局 4 ヶ所のうち住居から最も近い測定局データ
32 (日最高 8 時間値)を使用した。解析は、線形混合モデルにて個人内相関を加味して実施した。調
33 整因子として、性別、BMI、前日の最低気温、コルチコイド使用、経時を考慮した。解析の結果、
34 呼吸機能については、日最高 8 時間 O₃ 濃度との関連はみられなかった。呼吸器症状については、
35 日最高 1 時間 O₃ 値 48ppb 上昇あたり咳の発現 OR=1.09(95%CI: 1.03, 1.15)と有意に上昇したが、
36 喘鳴の発現との有意な関連はなかった。その他、当日の日最高 8 時間 O₃ 濃度と、喘息の子供の
37 FeNO(O₃ 22ppb 当たり 1.06ppb, 95%CI: 1.02, 1.09)及び IL-8(1.18pg/mL, 95%CI:
38 1.04,1.34)(Table3)、喘息でない子供の FeNO(1.11ppb, 95%CI: 0.92, 1.33)及び IL-8(1.19pg/mL,
39 95%CI: 1.00, 1.45)との間に関連が見られた。呼気凝縮液 pH は、喘息の子供においてのみ日最高

1 8時間 O₃ 曝露と有意な関係(-0.07, 95%CI: -0.15, -0.01)が示された。以上より、著者らは O₃ 濃度
2 は、呼吸機能とは関連が示されなかったが、喘息児において炎症マーカーとの関連が示されたと
3 した。

4
5 Escamilla-Nunez *et al.* (2008)は、メキシコシティ(メキシコ)において 2003 年 2 月~2005 年 3
6 月に 6~14 歳のぜん息患児 147 人、健常児 50 人を選定、平均 22 週間追跡するパネル研究を実施
7 した。日記の記録を用いた咳、ぜん鳴、呼吸困難等のぜん息症状と PM_{2.5}、NO₂、O₃ 及びディー
8 ゼル車交通量との関連をポアソン回帰混合効果モデル(mixed-effect model with Poisson
9 regression)を用いて検討した。性別、ぜん息の重篤性、アトピー、最低気温について調整した。大
10 気汚染物質濃度は市政府の 4 測定局から、PM_{2.5} については 24 時間平均値、NO₂、O₃ については
11 1 日最大 1 時間平均値を取得し、各対象児童に対し、住所から最寄りの測定局のデータを割り当
12 てた。対象児童の学校 37 校の屋上に設置したサンプラーにより大気汚染物質測定を 15 日間×3
13 回実施し、市内測定局からのデータの有効性を確認すると共に、ディーゼルエンジン由来のすす
14 のマーカーとして PM_{2.5} 捕集フィルターの吸光度を求めた。交通量については、児童の住居に近
15 い道路の交差点 7 ヶ所を選定し、空気圧センサーを用いて、車種別に 2004 年 5~7 月の 1 週間毎
16 日測定し、24 時間平均を推定した。PM_{2.5} の 24 時間平均値±標準偏差は、27.8±14.9 µg/m³、O₃、
17 NO₂ の 1 日最大 1 時間平均値±標準偏差はそれぞれ 86.5±34.4 ppb、68.6±25.8 ppb だった。ぜ
18 ん息患児における、汚染物質等の IQR 上昇当たりのぜん鳴の増加は PM_{2.5} (IQR=17.4 µg/m³):
19 8.8% (95%CI: 2.4, 15.5)、NO₂(IQR=34 ppb): 9.1%(95%CI: 2.3, 16.4)、O₃(IQR=48 ppb):10%
20 (95%CI: 3.2, 17.3)であった。ディーゼル車交通量 130 台/時増加当たりのぜん鳴の増加は
21 1.29%(95%CI: 1.03, 1.62)、気管支拡張剤使用の増加は 1.32%(95%CI: 0.99, 1.77)であった。

22
23 Romieu *et al.* (2008)は、喘息の児童について、交通関連大気汚染物質の曝露指標として呼気凝縮
24 液(EBC : Exhaled breath condensate)中のマロンジアルデヒドの有用性を評価することを目的とし、
25 中南米メキシコのメキシコシティの人口が密集した交通量の著しい 2 地域において、2004 年 1 月
26 28 日から 10 月 10 日の期間中に、平均 8 週間(2~16 週間)追跡調査を行った。対象の児童は、喘息
27 にて病院に通院中の 107 人(平均年齢 9.5 歳。マロンジアルデヒド 480 サンプル。)とした。アウト
28 カムとして、呼気凝縮液中のマロンジアルデヒドを測定した。また、スパイロメトリーによる呼
29 吸機能(強制肺活量[FVC]および FEV1)および鼻洗浄液中の IL-8 レベルを測定した。これらの測定
30 は、2 週に 1 度実施した。大気汚染物質は、調査対象地域におけるメキシコ政府の測定局のデー
31 タを入手し、対象児の住居に最も近い測定局のデータを割り当てた。大気汚染物質のレベルとマロ
32 ンジアルデヒドレベルの関連は、一般化推定方程式モデルを用いて評価した。マロンジアルデヒ
33 ドレベルと呼吸機能(強制肺活量[FVC]および FEV1)および鼻洗浄液中の IL-8 レベルとの関連は、
34 一般化推定方程式モデルを用いて評価した。調整因子は、性別、学校の登校シフト(朝、午後)、最
35 低気温、検査時刻、とした。O₃ の日平均値は 24.4(7.9) ppb、最大値-最小値は 7.0-44.8 ppb、O₃ の日
36 最高 8 時間移動平均値 31.1(10.3) ppb、最大値-最小値は 9.8-60.7 ppb、O₃ の日最高 1 時間値 85.7(32.4)
37 ppb、最大値-最小値は 22.0-183.0 ppb だった。O₃ と PM_{2.5} の相関は r=0.48(P<0.001)、O₃ と NO₂ の相
38 関は r=0.44(P<0.001)だった。日最高 8 時間移動平均 O₃ 濃度の 15.9 ppb の増加は、マロンジアルデ
39 ヒドの 1.16 nmol の増加と関連した。同様の結果は、ラグ 1 日と 2 日累積 O₃ 濃度でも観察された。

1 他の曝露指標でも同等の結果が得られた。PM_{2.5} と O₃ の両方を回帰モデルに入力した場合、O₃ の
2 影響のみが有意だった(P=0.04)。呼吸器機能については、マロンジアルデヒドのレベルは、FEV₁ お
3 よび FVC とは負に、鼻洗浄液中の IL-8 レベルとは正に関連がみられた。マロンジアルデヒド(Log
4 スケール)の四分位範囲の増加に対して、FEV₁ は 26 ml 減少(1.3%、0.51–2.18%)、FVC は 51 ml 減
5 少(2.1%、0.09–4.13%)、鼻洗浄液中の IL-8 レベル(Log スケール)は 0.21 pg/ml 増加した。以上より
6 著者らは、呼気凝縮液中のマロンジアルデヒドは、大気汚染濃度(オゾン)、呼吸機能、炎症マーカ
7 ーとの間に関連がみられたとし、呼気凝縮液中のマロンジアルデヒドは、交通関連大気汚染物質
8 による喘息児への影響評価の指標として有用であると結論した。

9
10 Ferdinands *et al.* (2008)は、高スモッグ期間に精力的な屋外運動を実施する 10 代アスリートに
11 おいて、呼気中 pH(気道炎症マーカー)の運動前後の変化を検討した。調査は、2004 年 8 月 16~31
12 日、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ームの高校生 16 人(平均年齢
13 14.9 歳、56%が男性、69%が白人、長距離走者が 13 人、短距離走者が 3 人)の同意を得て実施し
14 た。アウトカムについては、10 日間午後 4~5 時の屋外運動前後に努力性肺活量(FEV₁)と呼気中
15 一酸化窒素を測定し、また呼気凝縮液を収集することで呼気中 pH を分析した。曝露評価では、
16 ジョージア州 Ambient Air Monitoring System から直近の測定局データを取得した。O₃ 日最高 1
17 時間値の平均 71 (標準偏差 18) ppb であった。解析は、大気汚染物質と運動後の呼気 pH の関連
18 について一般化線形混合モデルにより実施した。その際、人種、家庭でのタバコ曝露、ランニン
19 グ中の自覚的運動強度指数、運動前の呼気 pH を調整した。解析の結果、運動後の呼気 pH と当
20 日の日最高 1 時間 O₃ 濃度に、統計的に有意な関連はなかった。1 日あるいは 2 日の遅延影響も認
21 めなかった。O₃ と運動後の呼吸機能についても関連はなかった。なお、とくに運動をしていない
22 非喫煙成人 14 名の呼気 pH 中央値 7.90 と比較して、本集団(運動している高校生)の pH は 7.50
23 と呼気 pH は明らかに低かった。以上より著者らは、運動中の呼気 pH に対する大気汚染物質へ
24 の曝露による急性の影響は観察されず、長距離走者のサンプル中の呼気 pH はかなり低く、強度
25 の高い運動を繰り返すことは気道の酸性化を引き起こすのではないかと考えられたとした。

26
27 Thaller *et al.* (2008)は、テキサス州のガルベストーン(The beaches in Galveston)において、PM_{2.5}、
28 O₃、NO₂ と呼吸器機能症状(FVC、FEV₁、FEV₁/FVC)の関連について、午前と午後の呼吸機能測
29 定値の変化を調べることで検討した。対象者は、ガルベストーン郡海岸パトロール(the Galveston
30 County Beach Patrol)に所属するライフガードであり、年齢は 16~27 歳であった。調査期間は
31 2002 年、2003 年、2004 年の夏季であった。各年に調査した人数は 2002 年に 31 人、2003 年に
32 38 人、2004 年には 73 人で、34 人が喫煙者であった。この中には複数回参加者も存在していた
33 が、すべて異なる対象者として考えられている。呼吸機能測定は計 5,064 回、うち午後測定は 1,140
34 回であった。午前と午後の呼吸機能値の変化を従属変数とし、大気汚染物質の日中平均濃度、又
35 は日中最高 1 時間濃度を独立変数として回帰分析を行った。気温、相対湿度、露点、風向、風速
36 など各種気象学的要因を調整した。2002 年、2003 年、2004 年の夏季の日中平均濃度と日中最高
37 1 時間濃度の中央値(範囲)は、PM_{2.5} で 10.7 µg/m³(1.81 µg/m³ ~ 39.84 µg/m³)、17.5 µg/m³(1.81
38 µg/m³ ~ 48.88 µg/m³)、O₃ で 26 ppb (14.62 ppb ~ 88.69 ppb)、35 ppb (19 ppb~118 ppb)で
39 あった。単回帰分析の結果、PM_{2.5} 日中平均濃度が 10 µg/m³ 上昇すると FVC が 0.6%減少、FEV₁

1 も有意に減少した。O₃については、喫煙者の FVC が日中平均濃度、日中最大濃度の 10 ppb 上昇
2 によりそれぞれ 0.72%(95%CI: 0.03, 1.4)、0.4%(95%CI: 0.04, 0.8)増加したが、非喫煙者では有
3 意な変化はみられなかった。FEV₁/FVC は O₃ と負の有意な関連が認められた(日中平均濃度 10
4 ppb 上昇当たり 0.2%(95%CI: 0.04, 0.4)の減少、日中最大濃度では 0.1%(95%CI: 0.01, 0.2)の減
5 少)。男性よりも女性の方が PM_{2.5} の影響が認められ、非喫煙者の方が喫煙者よりも O₃ の影響が
6 認められた。ぜん息既往の有無では差は認められなかった。

7
8 Castro *et al.* (2009)は、リオデジャネイロ(ブラジル) 市内の調査実施地点から 2 km 以内に居住
9 する 1 公立学校の 6~15 歳の生徒 118 人を対象にパネル研究を実施した。2004 年 5、6、9、10 月
10 の連続する 6 週間に、朝 9 時~12 時、月曜から金曜までピークフローの測定を行い、大気汚染物
11 質の日濃度との関連を時系列傾向、気温、湿度、家庭内の受動喫煙、ぜん息罹患、身長、体重、性
12 別、年齢について調整したガウシアン多層モデル(Gaussian multilevel model)を用いて検討した。
13 大気汚染物質の日濃度は調査地点に設置された移動測定ユニットによって測定した。期間中の平
14 均(範囲)は PM₁₀ については 84.68 µg/m³ (41.0-199.0)、O₃ については 81.08 µg/m³ (12.0-192.0)
15 となった。PM₁₀ 10 µg/m³ 増加当りのピークフロー値の減少はラグにより 0.32~0.52L/分、ラグ
16 3 日で 0.35(95%CI:0.136, 0.555) L/分減少した。NO₂ の増加によってもピークフロー値は減少し
17 たが、CO、SO₂ との有意な関連はみられなかった。O₃ についてはラグ 1 日で防御的影響がみら
18 れたが(10 µg/m³ 増加当たり 0.21L/分(95%CI: 0.016, 0.395)の増加)、これは感受性の高い生徒が
19 O₃ 高濃度の翌日に多く欠席したことが影響したと考えられると報告している。

20
21 Chimenti *et al.* (2009)は、気温、湿度、大気汚染物質の季節変動が都市環境での屋外トレーニン
22 グを行うランナーの気道細胞に影響するか否かを検討した。イタリアのシチリア島パレルモにお
23 いて、健康で非喫煙の 9 人の男性アマチュアランナー(平均年齢 40.3 歳)を対象として、11 月、2
24 月、7 月に調査を行った。調査期間前、調査期間中の抗炎症剤不使用、喘息診断、喘息様症状、β2
25 作動薬の習慣的服用の報告はなく、上気道感染症、上気道疾患の症状の報告もなかった。アウト
26 カムについては、レースの 3 日前と 20 時間後に、喀痰、血液を採取して、喀痰中の細胞構成、気
27 道細胞のアポトーシス比率、炎症メディエーター(IL-8、腫瘍壊死因子(TNF)α)、血漿中総エラス
28 ターゼ、血清 CC-16 濃度、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼを測定した。喀痰採取前後にス
29 パイロメータで呼吸機能を測定した。レースは 3 回(秋: 21 km、冬: 12 km、夏: 10 km)開催さ
30 れた。曝露評価では、大気測定局のデータを用いて、各レース当日およびレース前 1 週間の濃度
31 を求めた。秋、冬、夏の O₃ 濃度 8 時間値(7~15 時)の平均値はそれぞれ 68.9、60.4、90.3µg/m³
32 であった。細胞生存率は季節間、レース前後で有意な差はなかった。総細胞数に有意な季節間の
33 差はなかった。喀痰中の好中球の割合はレース後に上昇する傾向があったが、気管支上皮細胞に
34 はレース前後の差はなく、季節間の差もなかった。気管支上皮細胞数は調査週平均 O₃ 濃度と弱い
35 相関がみられたが、その他細胞についてはみられなかった。気管支全細胞中のアポトーシス率は
36 夏季に高かったがレース前後では有意差はなかった。全アポトーシス細胞中では好中球の比率が
37 高く季節間、レース前後で有意差は無く、好中球のアポトーシス率は夏季に高く、レース前後の
38 有意差はなかった。気道上皮細胞については、全アポトーシス細胞に対する比率がレース後に増
39 加したが、気道上皮細胞中アポトーシス率には有意な変化はなかった。細胞のアポトーシス率は

1 週平均 O₃ 濃度に依存して増加し、特に好中球では O₃ 濃度との有意な相関が認められたが、気道
2 上皮細胞では相関しなかった。喀痰上清中 TNF- α 、IL-8 濃度は季節、レース前後に関わらず低
3 く、気道細胞アポトーシスとの相関はみられなかった。血清中の CPK は最長距離のレース後のみ
4 上昇がみられた。血清中エラスターゼ、CC16 には季節、レース前後での有意な変化はなかった。
5 以上より著者らは以下のように考察した。ランナーの気道細胞アポトーシスは運動、環境の両方
6 に影響されると考えられた。好中球のアポトーシス率は O₃ 曝露により上昇した一方、気管支上皮
7 細胞では運動によって上昇した。レース 20 時間後に好中球数と炎症メディエーターとの関連がみ
8 られなかったことから、健康なランナーではこの時点で気道炎症は緩和しており大気汚染物質の
9 軽度の季節変化による影響は小さいと考えられた。

10

11 Dales et al. (2009a)は、カナダ、オンタリオ州ウィンザーにおいて大気汚染物質(O₃、NO₂、SO₂、
12 PM_{2.5})と喘息の子供の呼吸機能との関連についてパネル研究を行った。対象者は医者に喘息の診
13 断を受けたことのある 9-14 歳の子供で英語またはフランス語を話し、たばこの煙のない家で生活
14 している 182 人とした。調査は 2005 年 10 月 11 日-11 月 7 日に 95 人、11 月 14 日-12 月 11 日に
15 87 人を対象に行われ、対象者は期間中連続 28 日間、携帯流量計で FEV₁ を朝晩測定し、症状を毎
16 日記録した。大気汚染物質濃度はカナダ環境省の全国大気汚染物質モニタリングシステムの市西
17 部 2 測定局の毎時測定データを平均し、O₃ については日最高 1 時間値、日平均値を求めた結果、
18 期間中平均値はそれぞれ 27.2(SD:8.6)ppb、14.1(SD:6.0)ppb であった。線形混合モデル(linear
19 mixed model)により、日平均気温、相対湿度、曜日、屋外で過ごす時間(2 時間未満、2 時間以上)、
20 性別、調査期間を調整し、FEV₁ 測定前 0-12、12-24、0-24 時間の大気汚染物質平均濃度(O₃ につ
21 いては該当時間中の最高 1 時間値)と朝、晩の FEV₁ 予測値に対する比率(%FEV₁)、FEV₁ 日内変
22 動(晩の FEV₁ の同日朝と比較した変化率)との関連を解析した。単一汚染物質モデルによる解析で
23 は PM_{2.5} の FEV₁ 測定前 24 時間平均値と晩の %FEV₁、PM_{2.5} 日中(8-20 時)平均値と FEV₁ 日内変
24 動との間に有意な関連があったが、O₃ は FEV₁ 測定前 0-12、12-24、0-24 時間のいずれの時間
25 おける最高 1 時間値とも朝、晩の %FEV₁ との関連は認められず、日中(8-20 時)最高 1 時間値と
26 FEV₁ 日ない変動との関連も認められなかった。2 汚染物質モデルによる解析でも O₃ による影響
27 はみられなかった。また、O₃ と呼吸器症状との関連は認められなかった。

28

29 Gent et al. (2009)は、2000 年 8 月~2004 年 1 月のコネティカット州ニューヘブン(米国)にお
30 ける 4~12 歳のぜん息患児のうち、2 ヶ所の大気質測定局から 30 km 以内に住んでいる 149 名に
31 ついてぜん息症状や吸引器の使用と PM_{2.5} 及びその成分との関連について GEE を用いたロジス
32 ティック回帰分析によって検討した。季節、曜日について調整した。2000 年 8 月 1 日~2004 年
33 2 月 3 日に測定局で捕集した PM_{2.5} サンプルに対し、光反射率分析により EC、蛍光 X 線分析によ
34 り微量元素の濃度を定めると共に、要因分析・排出源割当により PM_{2.5} の排出源を推定した。PM_{2.5}
35 濃度の平均は 17.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、成分については EC:1895ng/m³、Fe:219 ng/m³、Si:117 ng/m³、S:1452
36 ng/m³、Na:140 ng/m³等となった。排出源については、42%が自動車由来、12%が道路粉じん由
37 来であった。ぜん息症状や吸引器使用との関連が最も強かったのは、交通関連(自動車、道路粉じ
38 ん)に由来する PM_{2.5} への当日を含めた 3 日間(ラグ 0-2)の平均の曝露で、自動車由来 PM_{2.5} の 5
39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たり、ぜん息の発生が 10%増加し(OR=1.10 (95%CI:1.01,1.19))、道路粉じん由来

1 PM_{2.5}の5 µg/m³上昇当たり、息切れの発生が28%増加した (OR=1.28 (95%CI:1.05,1.55))。そ
2 の他の排出源由来の PM_{2.5} と健康アウトカムとの関連はみられなかった。共存ガス状汚染物質で
3 は、NO₂、O₃ について、いずれも 20 ppb 上昇当たり、8%のぜん息の発生が増加した
4 (NO₂:OR=1.08(95%CI:0.99, 1.18)、O₃: OR=1.08(95%CI:0.99, 1.189))。

5
6 Goldberg *et al.* (2009)は、全般的健康状態及び夜の息切れの自己評価スコア(0(最悪)~100(最
7 善))と、酸素飽和度、心拍数、体重等の健康・栄養関連指標や気象条件、大気汚染物質濃度との
8 関連を混合回帰モデルによって検討した。対象者はモントリオール(カナダ)における50~85歳の
9 うっ血性心不全患者31人で、2002年7月~2003年10月の間の2か月間、毎朝、各種指標を測
10 定、評価し、日誌に記録した。大気汚染物質濃度、気象条件については、モントリオール市内の
11 固定測定局(O₃は10カ所、PM_{2.5}は8カ所)のデータの平均値を用い、O₃、PM_{2.5}の濃度の平均(範
12 囲)は38.5 µg/m³(2.7 - 136.6 µg/m³)、9.5 µg/m³ (0.8 - 50.2 µg/m³)だった。一部の例外を除い
13 て、大気汚染物質の日平均濃度の増加によって全般的健康状態、息切れの自己評価が低下するこ
14 とが示されたものの、統計学的に有意な関連が示されたのは全般的健康状態とラグ0のO₃濃度
15 についてのみだった(健康・栄養関連指標、最高気温、気圧変化について調整後のIQR上昇当たり
16 の平均スコア差=-0.643(95%CI: -1.200, -0.085))。以上の研究結果は、一部の環境関連、健康関
17 連の指標が、うっ血性心不全患者の全般的健康状態や呼吸器症状の自己評価スコアに影響するこ
18 とを示すものの、この結果を確認するため、より大規模な研究が必要であると報告している。

19
20 Larrieu *et al.* (2009)は、2000~2006年のボルドー及びその周辺21都市(フランス)における1
21 日の一般開業医の往診件数(>600,000件)と大気汚染物質濃度との関連について、GAMを用いた
22 ポアソン回帰分析によって検討した。長期傾向、季節、曜日、休日、当日最低気温、前日最高気
23 温、インフルエンザの流行について調整した。PM₁₀、NO₂の日濃度、O₃の1日最大8時間平均
24 濃度は大気質モニタリングネットワークAIRAQ(The local air quality monitoring network)から対
25 象地域内のバックグラウンド測定局4ヶ所における測定値の平均を用いた。期間中の平均値(範
26 囲)はPM₁₀濃度の21.1(5.0-88.2) µg/m³、O₃は69.3(2.7-142.7) ppbであった。PM₁₀ 10 µg/m³
27 上昇当たりの疾患別往診件数の相対リスクの超過は上気道疾患(ラグ0-3):1.5%(95%CI: 0.3, 2.7)、
28 下気道疾患(ラグ0-3):2.5%(95%CI: 0.5,4.4)、頭痛や無力症(ラグ0):3.5% (95%CI: 1.3,5.9)、発疹
29 や結膜炎(ラグ0-3):3.2%(95%CI: -0.2,6.8)であったが、ぜん息との関連は見られなかった。NO₂、
30 O₃についても、いくつかの健康影響指標との有意な関連が認められた(O₃10 ppb上昇によるリス
31 ク増加は、頭痛、無力症による往診1.7%(95%CI: 0.2, 3.3)、皮膚炎、結膜炎による往診
32 3.0%(95%CI: 0.4, 5.7))。しかし、O₃と上気道疾患、下気道疾患、ぜん息による往診とは負の関
33 連がみられたが有意ではなかった。分布ラグモデルにより Harvesting 効果は認められなかった。
34 高濃度の影響は15日まで続いていた。年齢層別の解析では、65歳以上では上気道疾患による往
35 診件数の相対リスクがPM₁₀10 µg/m³上昇当たり8.3%(95%CI: 2.0,14.7)の超過となる等、いずれ
36 の汚染物質についても高齢者ほど上気道疾患、下気道疾患によるリスクが大きくなった。

37
38 Liu *et al.* (2009)は、カナダ、オンタリオ州ウィンザーの、家庭内に喫煙者のいない9-14歳の
39 喘息児182人を対象に大気汚染による喘息児の呼吸機能、気道の酸化ストレスと炎症への急性影

1 響を調べた。アウトカムについては、2005年10-12月の週1度決まった曜日に、スパイロメト
2 リー検査、FeNO検査(1呼吸オンライン計測)、呼気凝縮液収集し、呼気凝縮液中の酸化ストレス
3 マーカー(チオバルビツール酸反応性物質(TBARS)、8-イソプロスタン)、炎症マーカー(IL-6)をそ
4 れぞれ蛍光法・比色酵素免疫測定法/放射性免疫測定・ELISAにて測定した。曝露評価では、
5 Environment CanadaのNational Air Pollution Surveillance network 2測定局の毎時測定データを
6 2局で平均、1日平均値を求めた。解析は、線形混合モデルにて個人内相関を加味して実施した。
7 大気汚染物質濃度と性別、ICS服用との交互作用項を含めた解析、及び2汚染物質モデルでの解
8 析も実施した。解析の結果、呼吸機能については、ICS、性別と汚染物質との交互作用項を含めた
9 単一汚染物質モデルではFEV1は一貫してO₃による負の関連がみられたが有意ではなかった。
10 ラグ0日及び2日間平均の1日平均O₃値IQR上昇は喘息児のFeNO低下と有意に関連した(ラ
11 グ0日の1日平均O₃9.0ppb上昇あたり-12.2%(95%CI:-22.3,-0.8)、2日間平均値6.4ppbあた
12 り-16.0%(95%CI:-26.4,-4.1))。その他のFeNOや呼気凝縮液中酸化ストレスマーカーとは関連
13 はなかった。ICS使用有無や性別では大気汚染物質濃度との有意な交互作用はみられなかった。2
14 汚染物質モデルによる解析においても結果は一貫していた。以上より、著者らは、O₃の喘息児の
15 呼吸機能、気道の酸化ストレス、炎症への一貫した悪影響は検出されなかったとし、O₃とFeNO
16 低下との有意な関連は、検定の多重性によるものかもしれないと考察した。

17
18 Moon *et al.* (2009) は、2003年4月1日~5月31日のうちコア期間を4月3日~5月12日と
19 して、ソウル、仁川、釜山、済州島(韓国)の小学校の児童1,050人中、呼吸器症状、アレルギー症
20 状に関するアンケートに回答のあった696人について大気汚染物質濃度と呼吸器症状、アレルギー
21 症状との関連をGEEを用いて気温、相対湿度について調整したロジスティック回帰モデルによ
22 って検討した。大気汚染物質濃度は、韓国環境省の提供する測定データを用いた。調査対象期間
23 中のPM₁₀のIQRは、全体、ソウル、仁川、釜山、済州島についてそれぞれ25.72、30.79、31.38、
24 39.84、21.27 µg/m³だった。全般的に、呼吸器症状はソウル、仁川で高く、釜山、済州島で低い。
25 全体として、大気汚染物質と呼吸器症状の関係は、地域により異なった。PM₁₀濃度と呼吸器症状
26 との間には一定の傾向はみられなかった。上気道の呼吸器症状に関しては、PM₁₀との関連は全体
27 では見られなかったが、済州島では当日濃度(ラグ0)との有意な関連がみられた(IQR上昇に対す
28 るOR=1.089(95%CI: 1.044,1.135))。また、CO(3日間移動平均)については全体では有意な関連
29 性がみられた(OR=1.006(95%CI:1.003, 1.008))。アレルギー症状に関しては、PM₁₀との関連は全
30 体では見られなかったが、ソウルで当日及び前日の移動平均によるPM₁₀との有意な関連
31 (OR=1.117(95%CI: 1.014,1.231))がみられた。また、CO(3日間移動平均)については全体では有
32 意な関連性がみられた(OR=1.004(95%CI:1.001, 1.006))。一方、O₃(ラグ3)との関連については
33 全体では有意な防御的影響がみられた(8時間平均濃度16.05 ppb上昇当たりのアレルギー症状の
34 OR=0.947(95%CI: 0.923, 0.971))。

35
36 Qian *et al.* (2009)は、喘息患者の気道炎症に対する大気汚染物質の影響について調査を行った。
37 1997年2月から1999年1月に米国の6都市(ボストン、ニューヨーク、デンバー、フィラデルフ
38 ィア、サンフランシスコ、マディソン)の6大学の救急医療センターで実施された28週の臨床試
39 験の参加者12-65歳の非喫煙者164人を対象とした。アウトカムについては、呼気NO(FeNO)

1 を2~4週おきの定期来院時に呼気を採取し、化学発光法により測定した。FeNO測定をできたの
2 は119人であった。曝露評価では、対象者住所の郵便番号(zipコード)エリアの中心から20マイ
3 ル以内の測定局の大気汚染データを平均して求めた。O₃濃度の平均は33.6ppb、日最高8時間値
4 は1.6~91.5ppbであった。単一汚染物質モデルでは、ラグ0日の日最高8時間オゾンの10ppb
5 増加と、FeNOには有意な負の関連が見られた。ラグ2日、0-3日の平均でも有意な負の関連が
6 見られた。二汚染物質モデルにおいては、日最高8時間オゾンと他ガスを含めたモデルでも、FeNO
7 への負の効果は統計的に有意であった。以上より著者らは、大気汚染のレベルが米国大気環境基
8 準値以下であっても、治療中の持続型喘息患者の気道の炎症を強めることが示唆されたとした。

9
10 Steinvil *et al.* (2009)は、当日から1週間前までのO₃他の大気汚染曝露と呼吸機能との関連性
11 を横断的に評価した。イスラエルのテルアビブにおいて、2002年9月から2007年11月にTel
12 Aviv Sourasky Medical Center Inflammation Survey (TAMCIS)に参加した健康な非喫煙者で、大
13 気環境測定局から11km以内の居住者2380人(平均(SD):43(11)歳)を対象とした。アウトカム
14 については、期間中に測定日が一律の分布になるよう各対象者1回、午前中にスパイロメトリー
15 による呼吸機能検査を実施して、努力性肺活量(FVC)、1秒量(FEV1)を測定した。曝露評価では、
16 Israeli Ministry of Environmental Protectionの3測定局の30分おき測定データを利用して10:00
17 ~18:00の8時間平均O₃濃度を算出した。研究期間中の平均濃度41.1(標準偏差:10.5)ppbであ
18 った。解析では、線形回帰モデルを使用して、O₃(他、PM₁₀, SO₂, NO₂, CO)の検査7日前から当
19 日における濃度及び1週間平均濃度と呼吸機能検査結果との関連性を解析した。性別、年齢、年
20 齢二乗、身長、BMI、運動強度、教育レベル、平均気温、相対湿度、季節、年度を調整して四分位
21 範囲(O₃について14ppb)上昇あたりの平均値の変化を推計した。解析の結果、5日前、6日前の
22 O₃濃度の四分位範囲の上昇に対して、それぞれ58ml(95%CI: 31ml, 84ml)、35ml(95%CI: 6ml,
23 65ml)努力性肺活量が増えていた。また4日前、5日前のO₃についてそれぞれ37ml(95%CI: 3ml,
24 70ml)、60ml(95%CI: 28ml, 93ml)1秒量が増加していた。以上より、著者らはO₃以外の大気汚染
25 物質、特にSO₂については、仮説のように濃度が高いと呼吸機能が低下するという関連性を示し
26 したが、O₃については仮説と逆だったと報告し、その理由として大気中の複合的な汚染の状況を評
27 価できていなかった可能性があるとした。

28
29 Delfino *et al.* (2010a)は、一次・二次有機粒子について、その粒子成分、粒子径、活性酸素の産
30 生を誘導する可能性のある粒子成分、に関する気道炎症と全身炎症の反応の相違を調査すること
31 を目的とした研究を行った。対象者は、米国カリフォルニア州ロサンゼルスにおいて、65歳以上
32 の非喫煙者かつ家庭で喫煙の曝露を受けていない者で、冠動脈疾患の診断歴を有する者を募集し
33 た。2005-2006年に29人(2地域)、2006-2007年に31人(2地域)のパネル調査を行った。参加
34 105人うち、21人は不適格、24人は脱落または十分なデータが揃わず、残った60人を対象とし
35 た。アウトカムは、呼気中NO(気道炎症マーカー)、血漿IL-6値(全身性炎症マーカー)とした。
36 温暖期、寒冷期にそれぞれ毎週金曜午後に検査を6回、合計最大12回実施した。曝露評価には、
37 バイオマーカーを測定した前週に、各地域において米国EPAのStandard federal reference
38 methodsにより大気汚染物質の濃度を測定した。解析は、各バイオマーカーと各大気汚染物質濃
39 度(5日間平均値の四分位範囲の増加あたり)との関連を線形混合効果モデルにより行った。調整

1 因子は、5日間の平均気温、地域、季節、とした。O₃(温暖期)は、5日間平均値 33.3 (11.4) ppb、
2 最大値—最小値(8.04-76.4 ppb)、O₃(寒冷期)は、5日間平均値 20.6 (8.04) ppb、最大値—最小値
3 (6.17-44.9 ppb)だった。線形混合効果モデルによる解析の結果、オゾンについては、1時間平均値
4 の5日間平均オゾンの四分位範囲の増加と呼気中NOとの間に正の関連がみられた(回帰係数 1.41,
5 95%CI: 0.01, 2.81)。以上より著者らは、オゾン濃度と呼気中NOに正の関連がみられたとした。
6

7 Jalaludin *et al.* (2000)は、1994年2月~12月に、シドニー(オーストラリア)西部及び南西部の
8 小学校6校の3~5年生の児童を対象に、ぜん息の既往のある125人のピークフロー(PEF)を期間
9 中の30日以上、1日2回(朝、晩)測定した。PM₁₀の日中(朝6時~夜9時)平均濃度は 22.8±13.89
10 µg/m³ (IQR12.00 µg/m³、最大値 122.8 µg/m³)、O₃の日中(朝6時~夜9時)平均濃度は
11 1.2±0.68pphm(IQR 0.83pphm、最大値 4.3pphm)であった。PM₁₀を始めとする大気汚染物質の
12 濃度と呼吸機能検査によって得られたPEFとの関連を、他の大気汚染物質や気象条件、花粉量な
13 どを補正して計算した結果、O₃の日中平均濃度とPEF変化量(ΔPEF)の間に $\beta = -0.8823$ (SE
14 0.4225)の負の相関が得られた。O₃の日中最高濃度では同様の結果は得られなかった($\beta = -0.1437$
15 (SE 0.1753))。この関連は、気管支が過敏で医師にぜん息であると診断された子供達に強く見ら
16 れ、これらの子供達では、O₃の日中平均濃度の各四分位範囲とΔPEFの間に量-反応関係がみら
17 れた。ΔPEFとO₃の日中平均濃度の第2四分位範囲及び第3四分位範囲、第4四分位範囲との
18 相関の β は、それぞれ-0.78及び-1.04、-2.93であった。なお、PM₁₀、NO₂とは関連性は認めら
19 れなかった。
20

21 Silverman and Ito (2010)は、PM_{2.5}とオゾンの曝露による呼吸器症状の悪化について、子供が大
22 人よりも周囲の汚染の影響を受けやすいのか、特に集中治療室(ICU)での治療との関連があるか
23 どうかについて、時系列解析による研究を行った。ニューヨーク市の74の病院において、4つの
24 年齢層(<6、6~18、19~49、および50歳以上)について、4~8月の喘息によるICU入院患者
25 (6008人)および一般(非ICU)喘息入院患者(69,375人)の時系列解析を1999年から2006年まで
26 の期間で行った。大気汚染データは、ニューヨーク市の地理的中心から20マイル以内にある13
27 測定局の測定データから得た。アウトカムデータは、ニューヨーク市の74の病院で構成される
28 New York State Statewide Planning and Research Cooperative System データベースの登録データ
29 から得た。解析では、時間的傾向、天気、および曜日について調整を行い、0日または1日のラグ
30 での汚染物質曝露におけるIQRの増加について、一般化線形モデルによりリスクを推定した。解
31 析の結果、オゾンの22ppb増加あたり、一般入院のリスクは6歳以下で9%(95%CI、4~15%)、
32 6~18歳で20%(95%CI、11~29%)、19~49歳で8%(95%CI、4~12%)、50才以上で6%(95%CI、
33 2~10%)増加した。ICU入院のリスクは6~18歳で19%(95%CI、1%から40%)増加した。PM_{2.5}
34 についても、一般入院、ICU入院ともに6~18歳で最もリスクが増加しており、年齢は入院の重
35 要な効果修飾因子であり、特に6~18歳の子供は一貫して最も高いリスクを持っていることが示
36 された。これらの結果は、温暖期におけるオゾンおよびPM_{2.5}の曝露は、喘息の子供たちに過度
37 の影響を及ぼし、激しい発作の原因となることを示唆している。
38

39 Wallace *et al.* (2010)は、気温逆転の発生およびそれに伴う大気汚染の増加が、喀痰サンプルか

1 ら得られる細胞数の変化と関連しているかどうかを調査することを目的とした調査を行った。調
2 査では、カナダ・オンタリオ州ハミルトンにおいて、2004年1月～2006年12月の間、Firestone
3 Institute for Respiratory Health を外来受診した初診の気道疾患患者(10-95歳。平均年齢55歳。
4 女性57%)を対象とした。医師の診断をもとに容体の安定した485人(安定群：喘息167人、
5 COPD106人、その他212人)と、悪化した189人(増悪群：喘息77人、COPD70人、その他42
6 人)に区分した。アウトカムについては、気道疾患患者の外来受診時に唾液を採取し、唾液中の好
7 中球、好酸球、マクロファージ、リンパ球の総細胞比率、総細胞数を測定した。スパイロメトリ
8 による呼吸機能の測定を行った。曝露評価では、対象地域の3固定測定局の1時間測定値を取得
9 し、日中平均値(9-19時)、夜間平均値(前日20時-8時)を算出し、受診日に基づき患者ごとに曝
10 露濃度を割り当てた。気温逆転は衛星データからの気温高度分布を用いて特定し、正常時と逆転
11 時で区分した。O₃濃度の平均値は18～22ppbで、日中濃度の範囲は5～30ppbであった。解析の
12 結果、安定群において、日中O₃、PM_{2.5}曝露濃度は気温逆転のある日の方が正常日よりも低かつ
13 したがCO、NO₂は気温逆転日の方が高かった。増悪群においては気温逆転日のCO、NO₂、PM_{2.5}
14 濃度が安定群より高かったが、O₃については同程度であった。安定群において全日データを用い
15 たO₃濃度IQR(19.5ppb)あたりの調整後の好中球総細胞数比率の変化は、-0.1%(95%CI:-4.6,
16 4.5)、気温逆転日のみのデータ、正常日のみのデータを用いた解析でも同様であった。その他の大
17 気汚染物質についても有意な関連は認められなかった。増悪群において全日データを用いたO₃濃
18 度IQR(22.3ppb)あたりの調整後マクロファージ総細胞数比率の変化は-1.3%(95%CI:-1.7, 1.3)
19 で、他の汚染物質についても有意な関連はみられなかった。安定群の総喀痰細胞数の月平均値と
20 NO₂月平均濃度との間のピアソン相関係数は0.56、増悪群では0.44と高かったが、O₃との相関
21 係数は安定群-0.07、増悪群0.13と低い値であった。以上より、著者らは喀痰中の細胞数はいづ
22 れの汚染物質とも有意な関連は認められなかったとした。

23

24 Wiwatanadate *et al.* (2010)は、タイのChiang Mai市Muan地区において、喘息児童における大
25 気汚染物質と呼吸機能との関連を調べた。対象者は、小児喘息患者31人(男児23、女児8、4-11
26 歳、年齢中央値8歳、断続軽度喘息が16名、継続軽度喘息が13名、中度喘息が2名)とした。ア
27 ウトカムについては、PEFR(朝のPEFR、夕方のPEFR、1日の平均PEFR、およびPEFRの1日
28 のパーセント偏差)とした。日々のPEFR値は、2005年8月29日-2006年6月30日の毎日2回
29 (朝夕)、毎回3連測定し、最高値を採用した。曝露評価では、2005年8月29日-2006年6月30
30 日におけるPollution Control Department, Ministry of National Resources and Environmentの連
31 続自動測定局(市中心部の1局)の測定値を用いた。対象期間中のO₃日平均値の平均(SD)は
32 17.50(6.52)ppbで、範囲は7.91-37.35ppbであった。解析では、ラグ1日から6日までの呼吸機
33 能と汚染物質曝露の関連について、一般化線形混合モデルを使用した。交絡要因として検査日、
34 曜日、体重、身長、気圧、気温、湿度、日照時間、雨量を調整した。解析の結果、単一汚染物質の
35 混合効果モデルによる解析では、ラグ5日の日平均O₃濃度1ppb上昇当たり、日平均PEFRが
36 0.13L/min(95%CI:-0.26, -0.00)低下した。2 汚染物質モデル(物質の組み合わせ不明)による解析
37 では、ラグ5日の日平均O₃濃度1ppb上昇当たり、日平均PEFRが0.16L/min(95%CI:-0.31,-
38 0.00)低下した。O₃とSO₂、O₃と気象パラメータ(気温、湿度、日照時間、雨)についての交互作
39 用項を含めた混合効果モデルによる解析では、有意な関連はみとめられなかった。以上より、著

1 者らは O₃ 濃度と PEFR に有意な負の関連が見られたと報告した。

2

3 Berhane *et al.* (2011)は、米国カリフォルニア州南部の 13 地区(communities)において、大気汚染
4 物質(PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO)と、主に呼吸器の健康影響との関連について解析するため、コホート
5 研究を実施した。調査期間は 2004 年 9 月 19 日～2005 年 6 月 22 日であった。2002 年～2003 年ま
6 までに幼稚園あるいは 1 年生に入学した 5-7 歳の児童を 2,240 人を対象とした。対象者にはヒスパ
7 ニック系 55.7%、非ヒスパニック系白人 34.0%が含まれていた。大気汚染物質の濃度に関する情報
8 は、各地区の中央モニタリングサイトから得た。曝露評価期間を 2004 年 9 月 19 日～2005 年 6 月
9 22 日とした。呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)と大気汚染物質との関連を多重線形回帰分析、
10 Cumulative lagged-daily average models によって解析した。解析の際に地区、人種、性別、喘息、喘
11 息薬の使用、呼吸器アレルギー歴、年齢、FeNO 測定時期、BMI、SHS(受動喫煙)、親の最終学歴、
12 質問票の言語(英語/スペイン語)、季節、FeNO 測定場所(屋外・屋内)について調整を行った。児童
13 の FeNO と FeNO 測定 60 日前までの大気中 PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO 濃度との関連について検討し
14 た結果、PM_{2.5} の 1-8 ラグ累積平均濃度(1-8day lagged cumulative average)の IQR7.5 μg/m³ あたり
15 17.42%(CI:6.15, 29.89%)の FeNO の上昇がみられ、統計学的に有意な正の関連が認められた(p<0.01)。
16 PM₁₀ の 1-7 ラグ累積平均濃度(1-7day lagged cumulative average)とは、IQR 12.97 μg/m³ 上昇あたり
17 9.25%(CI:1.58, 17.50%)の FeNO の増加がみられ、統計学的に有意な正の関連が認められた。O₃ の
18 日中(10～18 時)平均濃度の 1-23 ラグ累積平均濃度(1-23day lagged cumulative average)とは、IQR
19 15.42 ppb 上昇あたり 14.25%(CI:5.24, 24.04%)の FeNO の増加がみられ、統計学的に有意な正の関
20 連が認められた。NO₂ 濃度と FeNO の関連は統計的に有意ではなかったものの、他の物質と同様
21 の正に関連する傾向が見られた。季節別(温暖期：2005 年 3 月 16 日～6 月 30 日、寒冷期：2004 年
22 10 月 1 日～2005 年 3 月 15 日)の解析では、PM_{2.5}、PM₁₀、O₃ とも温暖期により強い影響を示したも
23 の、統計学的に有意な季節差を認めた汚染物質は PM₁₀ のみであった(IQR 12.97 μg/m³ あたり温
24 暖期 19.9%、寒冷期 4.3%、interaction p=0.02)。

25

26 Cakmak *et al.* (2011a)は、カナダ 15 地域において、大気汚染物質、スパイロメトリー、血圧、
27 運動能力の関連を検討するため、Canadian Health Measures Survey (CHMS)調査の登録者 5,604
28 人(各地点から無作為に抽出した住居に居住、平均年齢 49 歳(6-79 歳)、男性比率 49.8%、血圧検
29 査 5,594 人、呼吸機能検査 5,011 人、運動能力調査 3,789 人)を対象とした調査を行った。アウト
30 カムの測定は、2007 年 3 月から 2009 年 3 月までの期間中 1 回、調査用車両あるいは対象者の自
31 宅にて、血圧測定、スパイロメトリー、有酸素運動能力試験(Canadian Aerobic Fitness Test)を実施
32 した。曝露評価には、Canadian National Air Pollution Monitoring System (NAPS)の測定データを用
33 いた。解析は、大気汚染物質への曝露と、%FEV1、%FVC との関連を調べるために一般化線形
34 混合モデルにより実施した。検査地点の呼吸機能への影響を考慮するためランダム効果モデルを
35 用いた。解析の結果、日最高 1 時間オゾン IQR(17ppb) 上昇は安静時心拍数 0.883%(0.613/min,
36 95%CI: 0.120, 1.106)、収縮期血圧 0.718%(0.794 mmHg, 95%CI: 0.196, 1.391)、拡張期血圧
37 0.407% (0.439mmHg, 95%CI: 0.040, 0.837)の増加、FEV1/FVC 比 0.393%(95%CI: -0.735, -0.050)、
38 有酸素運動能力スコア 1.52%(-5.95, 95%CI: -8.755, -3.145)の低下と関連していた。以上より著者
39 らは、大気汚染物質への高濃度曝露は、安静時血圧の上昇、呼吸機能低下と関連があった。オゾ

1 ンは運動能力の低下と関連していたとした。

2

3 Gul *et al.* (2011)は、Eskisehir(トルコ)において呼吸器症状の発症・悪化と O₃、NO₂ との関連につ
4 いて横断研究による解析を行った。調査期間は 2006 年 6 月であった。対象者は市内 3 校の高校生
5 667 人 (1.工業地域 249 人、2.都市部沿道 254 人、3.低汚染地域 164 人)で周辺地域に 3 年以上居住
6 し、うち非喫煙者は 545 人、男子 68.2%であった。大気汚染物質の濃度には、パッシブサンプラー
7 により各対象校の屋内と屋外で測定した。各高校(1.工業地域/2.都市部/3.低汚染地域)屋外における
8 各汚染物質の平均濃度(2 週間平均)は、O₃ が 83.05/60.12/75.45 μg/m³、NO₂ が 24.82/15.29/14.93
9 μg/m³であった。汚染物質濃度の屋内/屋外比は全ての学校において、NO₂ が 0.28~3.08、O₃ が 0.03
10 ~0.68 であった。曝露評価期間を 2006 年 6 月の 2 週間とした医師診断慢性肺疾患、ぜん鳴、医師
11 診断現ぜん息、胸苦しき、医師診断気管支炎、痰を伴う持続性咳、朝の咳、朝の痰と大気汚染物
12 質との関連をロジスティック回帰によって解析した。性別、年齢、居住年数、父母教育レベル、
13 父母職業、収入、労働有無、自室有無、喫煙、受動喫煙、学校について調整を行った。工業地域の
14 高校生は低汚染地域に対し、慢性肺疾患では OR = 1.49(95%CI: 1.11, 1.99)、胸苦しきでは OR =
15 1.57(95%CI: 1.22, 2.02)、朝の咳では OR = 1.81(95%CI: 1.19, 2.75)が、統計学的に有意な高値を示し
16 た。

17

18 Peacock *et al.* (2011)は、英国、ロンドンにおいて、屋外の大気汚染物質(NO₂、O₃、SO₂、PM₁₀、
19 Black Smoke (BS))の短期曝露による COPD 患者の病状悪化、呼吸機能、症状との関連を調べる
20 ことを目的とした調査を行った。対象は、East London COPD study において、1995 年 10 月か
21 ら 1997 年 10 月にかけて、London Chest Hospital を外来受診した中-重度の COPD 患者 94 人(男
22 性 72%、平均(SD)年齢 67.5(8.2)歳、範囲 40~83 歳)とした。FEV₁ が年齢、身長に基づく予測値
23 の 70%未満、β₂ 作動薬可逆性<15%または 200mL、過去 4 週間の悪化無し、喘息、気管支拡張
24 症、気管支のがんが無い、という条件を満たしていることとした。また、ロンドン外居住者、認
25 知症、前がん状態、精神疾患の患者、日誌記録不備、追跡 3 週間未満の者は対象から除外した。
26 アウトカムとしては、呼吸器症状については、症状の悪化(呼吸困難、膿痰、痰量/鼻汁、鼻閉、
27 喘鳴、咽頭痛、咳嗽)、COPD の悪化とした。呼吸機能については、FEV₁、FVC、PEF の変化と
28 した。寒冷期は月 1 回、その他期間は 3 ヶ月に 1 回の問診を行った。悪化時とその 4-6 週間後の
29 回復期にも問診を行った。朝の服薬後ピークフローメーターで測定した PEF、過去 24 時間の症
30 状を毎日、日記カードに記録し、28 人についてはさらに携帯型スパイロメータによる FEV₁、FVC
31 を記録した(記録日数範囲: 21 日~709 日)。来院時の主訴、日記に基づく COPD 悪化(2 つの主要
32 症状または 1 つの主要症状とそれ以外の症状 2 つが 2 日間持続)の情報を得た。PEF については、
33 症候性低下を 10L/min の低下が 2 日以上、及び呼吸困難増加の報告、とし、大きな低下を個人中
34 央値の 20%を超える低下、とした。大気中濃度は、UK National Air Quality Information Archive
35 からロンドン中心部バックグラウンド測定局(Bloomsbury Square)での毎時測定データを取得し
36 た。Black Smoke (BS)のみ居住地から最も近い測定局データとした。オゾン濃度は、8 時間平均値
37 で年平均 15.5 ppb(SD10.7、中央値 14.1、IQR7.5 - 21.6)、秋冬 9.8 ppb(range 1-32)、春夏 21.6
38 ppb(range 3-74)だった。解析には、一般化推定方程式を用いた。症状、COPD 悪化、PEF 症候性
39 低下、PEF の大きな低下については有無(2 値)のカテゴリーデータとした。呼吸機能については

1 個人平均値の差について解析を行った。呼吸機能は、季節・年別の解析を行った。解析の結果、
2 呼吸機能については、ラグ1日の日最高8時間値 O₃による PEF 低下は1996年夏には有意であ
3 ったが(β (SE)=-0.058(0.023))、1997年夏には有意でなかった(-0.007(0.037))。1995-1997年の
4 全期間については O₃と呼吸機能(PEF、FEV₁、FVCの個人平均値との差)との有意な関連は認め
5 られなかった(ラグ1日の日最高8時間 O₃ 1ppbあたり PEF:-0.015L/min (95%CI: -0.039, 0.009)、
6 FEV₁:-0.81mL(95%CI: -0.258, 0.096)、FVC:0.162mL(95%CI: -0.238, 0.562))。大きな PEF 低下
7 (中央値の20%超)の OR は O₃ 1ppbあたり OR=0.996, (95%CI: 0.989, 1.004)だった。オゾン濃
8 度と COPD 悪化、PEF 症候性低下の関連については、ORは O₃ 1ppbあたりそれぞれ1.005(95%CI:
9 0.987, 1.023)、1.002(95%CI: 0.984, 1.020)だった。鼻水または鼻詰まりについては、ORは O₃
10 1ppbあたり 0.984(95%CI: 0.970, 0.998、p=0.023)と有意な保護的な関連がみられた。以上より
11 著者らは、ロンドン居住の COPD 患者において、PM₁₀、BS、NO₂濃度と呼吸器症状の悪化に関
12 連がみられたとした。

13

14 Pehnek *et al.* (2011)は、2006年夏季、クロアチアの Zagreb 近郊にある Medvednica Mountain
15 Nature Park(標高1000m級)において、山岳地帯における O₃曝露による呼吸機能(Δ FVC、 Δ FEV₁、
16 Δ FEV₁/FCV)への影響を調査することを目的とし研究を行った。対象者は、山岳歩行のトレーニ
17ングを受けていない 18-70 歳のボランティア男性 40 人(喫煙者、非喫煙者)とした。アウトカム
18は、山頂活動前後の呼吸機能の変化(Δ FVC、 Δ FEV₁、 Δ FEV₁/FVC)を測定した。対象者 40 人
19は3つのグループに分けられ、ケーブルカーで山頂に移動した。調査の実施は、グループ1は7
20月6日、グループ2は8月19日、グループ3は8月20日とした。曝露評価では、2006年7月7
21日-2006年8月20日、ケーブルカー駅近くの呼吸機能測定所に設置した計測器(ガラス製のイン
22ピンジャー)を用いて大気汚染物質を毎時間捕集した。オゾン濃度は、NaNO₂との反応により生
23成した硝酸塩濃度から求めた。O₃個人曝露平均値は時間加重平均した値とする。気温、相対湿度、
24気圧も同様に加重平均値を求めた。解析では、調査3日間の曝露平均値、呼吸機能の差を ANOVA
25で検定した。有意差があった場合、Tukey post hoc 検定によって、どの日が差を生じさせたか解
26析した。調査3日分データをまとめ、調査日、喫煙状況、O₃、気温、相対湿度、気圧のうちのひ
27とつの変数での単変量回帰モデル、すべての変数を含めた多変量回帰モデル、段階的な多変量回
28帰モデルを用い、 Δ FVC、 Δ FEV₁、 Δ FEV₁/FCVの変動に有意に寄与する因子を定めた。調整因
29子には、温度、湿度、気圧、喫煙、調査日、とした。調査3日間のオゾンの平均濃度は、7月6日
30 98.4 μ g/m³(SD 30.6 μ g/m³、最小値-最大値 58.0-122.0 μ g/m³)、8月19日 169.4 μ g/m³(SD 54.5
31 μ g/m³、最小値-最大値 106.0-266.0 μ g/m³)、8月20日 160.6 μ g/m³(SD 47.9 μ g/m³、最小値-最大
32 値 94.0-218.0 μ g/m³)、だった。解析の結果、O₃(1時間 O₃濃度の曝露時間加重平均)と Δ FVC に
33は有意な関連がみられた(R² = 0.1210, p = 0.0222)が、多変量回帰分析では O₃と Δ FVC には有
34意な関連がみられなかった。 Δ FEV₁についてはステップワイズ法による解析において観察日、喫
35煙、O₃曝露を統合した R² は 0.4055 であり、O₃単独としても有意な関連がみられた(p = 0.304)。
36 Δ FEV₁/FCV については、多変量解析及びステップワイズ法による解析において O₃との間に有
37意な関連がみられた(それぞれ p=0.048, p=0.0046)。以上より著者らは、O₃の短期曝露と呼吸機
38能(Δ FVC、 Δ FEV₁、 Δ FEV₁/FCV)に関連がみられ、FEV₁は FVC よりも O₃に対する感受性が高
39かったとした。

1

2 Wiwatanadate *et al.* (2011)は、大気汚染物質による喘息患者のピークフロー(PEFR)及び症状へ
3 の影響を評価した。調査では、アレルギー専門医の診断を受け、過去1年以内に喘息症状のあっ
4 たタイのチェンマイ市に1年以上居住の喘息患者中、2005年8月15日~2006年6月30日の調
5 査期間中70%以上の日の記録が得られた121名(男性48人、女性73人。年齢中央値53歳(範囲
6 13-78歳))を対象とした。アウトカムについては、毎日朝夕2回、Mini-Wright peak flow meterに
7 よるピークフロー測定及び喘息症状の日誌記録を行った。ピークフローは毎回3測定し最高値を
8 採用した。曝露評価には、市中心部にある測定局のデータを用いた。O₃濃度平均値は17.5ppb、
9 日平均値の範囲は5.55~34.65ppbであった。解析では、ピークフロー(朝、夕、日平均値、日変
10 動率)と大気汚染物質濃度との関連性を日毎の切片を対象者別のランダム効果とする一般化線形
11 混合モデルを用いた。解析の結果、単一汚染物質モデルではO₃と朝、日平均のPEFR、ΔPEFR
12 との関連は認められず、ラグ6日の日平均O₃濃度は夕方のPEFRと正の相関を認めた。単一汚
13 染物質モデルでラグ4日の日平均O₃濃度と日中喘息症状との有意で負の関連が認められたが
14 (OR=0.985, 95%CI:0.972, 0.998)、複数汚染物質モデルでは有意ではなくなった。O₃と夜間症状
15 との間に関連はなかった。以上より、著者らは単一汚染物質モデルでO₃と夕方のPEFR、
16 日中の喘息症状との有意な関連がみられたが、この結果を検証するためには特に低濃度での更な
17 る研究が必要であると報告した。

18

19 Eckel *et al.* (2012)は、高齢者において、環境大気中中長期的なO₃(とPM₁₀)と呼吸機能との関
20 連を調べるとともに、フレイル(加齢とともに環境因子に対する脆弱性が高まった状態)がこの関
21 連性を修飾するかどうかを調べた。アメリカ:のノースカロライナ州フォーサイス郡、カリフォル
22 ニア州サクラメント郡、ペンシルベニア州ピッツバーグを対象地域とした。1989~1990年に65歳
23 以上Medicare加入者から入院患者などを除外して、年齢、性別で層別化し無作為サンプリングし
24 た5,201人を登録した(コホート1)。また、1992-1993年にアフリカ系アメリカ人687人を追加
25 登録した(コホート2)。両コホートから脳神経系疾患、白人・アフリカ系以外の人種/民族を除外
26 し、最終解析対象者は3,382人になった。フレイルはFriedらの定義によった(Fried *et al.* J Gerontol
27 A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-5)。初回呼吸機能検査時には8.2%がフレイル、50.3%がプレフ
28 レイル、41.5%がフレイルではないで、それぞれの区分における男性割合は32.8%、40.8%、46.6%、
29 平均年齢(SD)は76.6(6.3)歳、73.0(5.5)歳、71.2(4.4)歳であった。アウトカムについては、
30 1989~1990年(コホート1のみ)、1993~1994年、1996~1997年の3期間中に1回ずつスパイロ
31 メトリーによる呼吸機能検査を実施して、努力性肺活量(FVC)、1秒量(FEV1)を報告した。総計
32 7281回の測定値が得られた(3回検査実施1445人、2回1009人、1回928人)。曝露評価では、
33 Environmental Protection Agency's Aerometric Information Retrieval System と California Air
34 Resources Board's Ambient Air Quality Dataから測定局データを取得し、対象者の居住歴から、
35 住所から50km以内で最も近い測定局最大3局の月平均値を距離逆数加重平均して割り当てた。
36 中期曝露指標として、O₃日最大8時間平均値の呼吸機能検査当月、前月、または当月を含む検査
37 前5か月間平均を用いた。長期曝露は、月平均濃度に基づく呼吸機能検査初回から最終回までの
38 累積曝露を標準濃度(O₃は70ppb)で除した値で定義される汚染月数とした。中期曝露影響は5~10
39 月、長期曝露影響は4~10月に限定した。当月のO₃平均濃度は39.7(標準偏差15.1)ppb、汚染月

1 数は 49.8 (9.0)月であった。解析は男女分けて実施した。一般化加法モデル(GAM)を用いた。長
2 期曝露影響についてはベースラインと追跡時の努力肺活量や 1 秒量の差をアウトカムとした。身
3 長、体重、腰囲、アフリカ系アメリカ人、喫煙箱・年、禁煙後の年数、喫煙状況、教育、郡、年
4 齢、および人種・年齢と喫煙状況との交互作用を調整した。解析の結果、O₃曝露と呼吸機能の関
5 連については、時間断面的な解析となる中期曝露については呼吸機能と関連していなかった。O₃
6 長期曝露について呼吸機能の低下と関連していた。汚染月数 1 か月増加あたりの努力性肺活量変
7 化は男性-8.7mL (95%CI: -9.8, -7.6)、女性 -5.3mL (95%CI: -6.0, -4.6) 、1 秒量変化は男性-2.4mL
8 (95%CI: -3.3, -1.5)、女性-1.2mL (95%CI: -1.7, -0.7)、であった。また、フレイルの期間が長い群
9 では、O₃による努力性肺活量の低下が有意に大きかった(関連の修飾に係る p = 0.03)。以上より
10 著者らは、フレイルの状態が長い集団ほど、O₃曝露による努力肺活量低下が進行するという知見
11 が得られたとした。

12
13 Anderson *et al.* (2013)は、2009 年 11 月までに発行された査読付き原著論文の中から、5 地域
14 以上において地域レベルでの大気汚染物質濃度(NO_x, PM, SO₂, O₃など)と喘息の診断、喘鳴症
15 状の期間有病数(基本過去 1 年間とするが、最大 3 年間までは許容)または生涯有病数との関連を
16 調べた横断研究計 22 報の論文を抽出した。22 報(21 研究)の対象地域は欧州、北米、アジア(日本
17 の 2 報を含む)、調査期間は 1974-2001 年の間であった。そのうち大気汚染物質濃度を連続変数
18 としてリスク推定値が得られている 14 報(うち O₃対象は 8 報)について、固定効果モデル、ラン
19 ダム効果モデルを用いてメタ解析を行った。出版バイアスについてはファンネル・プロットと 2
20 種類の統計学的検定(順位相関検定 Begg and Mazumdar (1994),回帰試験 Egger *et al.* (1997))を用
21 いて公表された研究が平均的なバランスを保っているか(左右対称性)について調べた。喘息、喘
22 鳴に関しては、22 報で合計 178 推定値が報告され、このうち O₃濃度を連続変数とした期間有病
23 数のリスク推定値は 6 件得られ、全て喘鳴症状に関する値であった。統計学的異質性(メタ解析結
24 果のバラつき)についてのエビデンスはなかった。地域レベルの O₃濃度は、日平均値に基づくも
25 のとし、日最高 1 時間値に基づく 2 報については日平均値に換算した。地域レベル O₃10 µg/m³
26 上昇当たりの喘鳴症状の期間有病数のオッズ比は固定効果モデル、ランダム効果モデルとも
27 1.01(95%CI : 0.96, 1.07)であり、成人についての推定値 1 件を除外しても同様であった。O₃と
28 喘息、喘鳴の生涯有病数についての推定値は 4 件得られ、全て子供を対象にしており、統計学的
29 異質性は中程度であった。O₃10 µg/m³上昇当たりの生涯有病数のオッズ比は固定効果モデルでは
30 1.06(95%CI : 1.01, 1.11)で有意だったがランダム効果モデルでは 1.06(95%CI : 0.98, 1.14)と有
31 意ではなかった。

32
33 Dales *et al.* (2013) は、住宅地に隣接する製鉄所近くに居住する健康な被験者の呼吸機能の短
34 期影響を調べることを目的として、2010 年 5 月~8 月にカナダ・オンタリオ州のスーセントマリ
35 ーで無作為化クロスオーバー試験を実施した。対象者は、健康な非喫煙者 61 人(平均年齢 24 歳。
36 85.2%が白人)で、各被験者を無作為に割り付け、月曜から金曜までの 5 日間、7 時 50 分から 17
37 時 50 分まで連続して 8 時間の屋外で過ごした。9 日間期間を空けて場所を入れ替わった。1 つの
38 場所は、ベイビューと呼ばれる住宅地の端で、製鉄所に隣接し、連続稼働中のコークス炉から約
39 0.87km の距離にあった。もう一つの場所は、連続稼働中のコークス炉から 4.5 km 離れた大学の

1 キャンパスであった。アウトカムについては、スパイロメトリー及びパルスオキシメトリーで、1
2 秒量(FEV₁)、努力性肺活量(FVC)、肺容量、拡散容量(DLCO)を毎日測定した。曝露評価では、
3 Air Pointer®を用いて、各調査地点で1時間ごとに環境汚染物質をモニターした。Air Pointer®は、
4 空気力学的平均直径が2.5 μm未満の粒子(PM_{2.5})をネフェロメトリーで、二酸化硫黄(SO₂)を紫
5 外線蛍光で、二酸化窒素(NO₂)と窒素酸化物(NO_x)を化学発光で、オゾン(O₃)を紫外線測
6 光で、それぞれ1時間ごとに測定した。超微粒子(UFP)は、TSI®モデル3007超微粒子カウン
7 ター(粒径0.01~1.0 μm)で測定した。各地点の電子風速計で風速と風向を測定した。解析は、
8 混合効果線形回帰モデルを用いて、試験場所と生理学的測定値との関連性を検討した。混合モデル
9 で検討した共変量は、年齢、性別、人種(白人/その他)、身長、体重、BMI、技術者、検査機器、
10 日常の環境温度、相対湿度、気圧であった。二次解析では、大気汚染物質の日々の変化と、試験
11 場所を調整した日々の呼吸機能の影響を評価した。0日から2日のラグを持つ一般化混合線形モ
12 デルを用いて、各試験場所で測定した8時間から18時間の間の1日の平均汚染濃度と1日の呼
13 吸機能(従属変数)との間の対数線形関係を検証した。解析の結果、すべての日中の呼吸機能値
14 (FEV₁、PVC、FEV₁/PVC、FEF₂₅₋₇₅、TLC、RV)が大気汚染物質の日中の変化と負の関係にあ
15 ることがわかったが、すべてが統計的に有意ではなかった(Table4)。O₃の8:00-18:00平均濃度
16 がIQR(四分位範囲)(9.2 ppb)増加すると、FEV₁は0.217%(p≤0.01)減少し(95%CI:-0.460, 0.026)、
17 FEV₁/FVCは0.219%(p≤0.05)減少した(95%CI:-0.415, -0.023)。以上の結果より、O₃の平均濃
18 度の増加によるFEV₁及びFEV₁/FVCの統計学的に有意な減少がみられた。また、いくつかの汚
19 染物質、二酸化硫黄、二酸化窒素および超微粒子は、調査地点間で異なっていた。製鉄所の近傍
20 で呼吸機能にわずかではあるが統計的に有意な変化が検出されたことから、製鉄所の排気ガスの
21 成分が産業現場の近傍の人々の呼吸機能に急激な影響を及ぼす可能性があることが示唆されたと
22 している。

23

24 Farhat *et al.* (2013)は、2006年9月6日から2007年9月4日までの間にブラジル、サンパウ
25 ロのサンパウロ大学外来患者センターに通院した、嚢胞性線維症の6歳以上の子ども(15歳以上
26 を含む・上限の記載なし)103人の患者データ、大気汚染物質モニタリングネットワークの14局
27 から日別のPM、SO₂、NO₂、O₃(日最高1時間値)、一酸化炭素(CO)、およびサンパウロ大学か
28 ら入手した最低気温、相対湿度などの気象要素を使い、二項分布の一般化推定方程式にて、大気
29 質・気象要素の呼吸器の急性増悪発生への影響について時系列研究を行った。呼吸機能悪化(定義
30 は以下のうち3つ以上を発現：発熱、痰量の増加、咳、痰色の変化、呼吸苦悪化、食欲不振、10%
31 以上のFEV₁減少、体重減少)をエンドポイントとした。ウイルス感染の有無、痰もしくは咽頭拭
32 い液の細菌培養陽性、スパイロメトリーでの閉塞程度(0-5)、Schwachman-Kulczyckiスコア(0-4)、
33 最低気温、相対湿度、各大気汚染物質の日平均値(PM₁₀, SO₂, CO, NO₂, O₃)を調整因子として評価
34 を行った。呼吸機能については66人、161回のデータを得られた。単一汚染物質モデルではO₃
35 日最高1時間値の四分位範囲の増加は、2日後の呼吸機能悪化と有意に関連していた(RR 1.86;
36 95%CI:1.14,3.02)。2汚染物質モデル及び複合汚染物質モデルでは、上記リスク比は11%減少し
37 たが有意に残った(RR 1.65; 95%CI: 0.08,3.09)。O₃濃度を三分位に分けて第1分位と比較したモ
38 デルでは、第2分位(65.41-85.0 μg/m³)でRR 1.99; 95%CI:1.05,2.94、第3分位でRR 2.00; 95%CI:
39 1.04,3.00であった。

1
2 Lewis *et al.* (2013)は、米国・ミシガン州デトロイト市において喘息症状のある子どもを対象に
3 大気汚染物質(O₃、PM_{2.5}、PM₁₀、PM_{10-2.5})と呼吸器症状との関連についてパネル研究を行った。
4 対象者はデトロイト市の2地区(東地区、南西地区)に居住する喘息症状のある主にアフリカ系、
5 ヒスパニック系の5-12歳(平均年齢8.92歳)の子供298名(東地区223名、南西地区75名)であっ
6 た。調査期間は1999年秋-2002年春であり、2年目の参加者は1年目の77%(230名)、最終調査
7 時点では67%(199名)であった。無作為に選択された対象者に対し、調査1年目または2年目に
8 訪問支援員(community outreach worker)が集中的に家庭訪問し、喘息環境教育および環境援助を
9 行う介入を実施した。対象者は呼吸器症状(咳、喘鳴、息切れ、胸部圧迫感、呼吸器症状により夜
10 間目が覚めること)の有無を調査期間中の各季節連続14日間、11季節にわたり記録するよう求め
11 られ、各季節100-237名、平均167名が記録を提出した。人口動態関連の情報、喘息の特徴、薬
12 の使用、環境タバコ煙についてはベースライン調査において取得した情報を用いた。大気汚染物
13 質濃度の測定は各地区の代表校の屋上に設置した測定局で呼吸器症状の調査期間と同期間に実施
14 したが、1999年秋、2000年冬、2001年冬のO₃濃度の測定は行われなかった。30分平均値とし
15 てのO₃測定値から日平均値、日最高1時間値、日最高8時間値を計算した結果、O₃を測定した
16 8季節にわたっての平均値はそれぞれ27.3(SD:11.0)ppb、41.8(SD:16.0)ppb、48.1(SD:18.0)ppb
17 であった。交互ロジスティック回帰をGEEによるロジスティック回帰と併せ、年齢、性別、居住
18 地区、人種、世帯所得、家の喫煙者、季節、介入有無、介入前後、介入有無と介入前後との相互作用
19 を調整し、大気汚染物質濃度と呼吸器症状の関連について解析した。解析の結果、O₃日最高1
20 時間値は一貫して症状と関連しており、ラグ日数の長いモデルほど影響が強まる傾向が見られ、
21 最も強い関連はラグ3-5日のO₃日最高1時間値IQR上昇当たりの喘鳴OR1.118(95%CI:1.013、
22 1.233)であった。PM_{2.5}、PM_{10-2.5}、O₃日最高8時間値でもラグ日数の長いモデルで呼吸器症状へ
23 の影響が強まる傾向が見られたが統計学的に有意な関連ではなかった。コルチコステロイドを常
24 用している子どもではPM_{2.5}、O₃日最高8時間値、O₃日最高1時間値と症状との関連が強く見ら
25 れ、ラグ日数が長いほど関連が強かった。居住地の2地区間で比較すると、日最高8時間値と症
26 状の増加との関連は両地区で見られたが、日最高1時間値との関連は南西地区の子どもで強かつ
27 た。

28
29 Rice *et al.* (2013)はボストン(マサチューセッツ州)のHarvard Supersite 観測局40km以内に居
30 住するEPAの環境基準を満たしている地域に居住するFramingham Offspring StudyおよびThird
31 Generation Study 対象者より喫煙者をのぞく3,262人(平均51.8歳)について、大気汚染物質と呼
32 吸機能の低下についての関係を時系列研究として検討した。大気汚染物質は、PM_{2.5}については道
33 路から50m離れたHarvard Supersite 観測局の観測値から24時間値、O₃の8時間値とNO₂の1
34 時間値については州管理局の測定値を利用した。呼吸機能はFEV₁とFVCの測定値とし、子供は
35 1995年から1998年または1998年から2001年に実施された検査を対象とし、第三世代コホート
36 参加者については2002年から2005年または2008年から2011年に実施した検査を対象とした。
37 線形混合効果モデルを性別、年齢、身長、体重、喫煙歴、喘息/COPD、学歴、2000センサス区画
38 の世帯収入中央値、タイムトレンド、曜日、季節、相対湿度、気温、コホートで調整し、肺活量検
39 査前の大気汚染物質曝露との関連を評価した。呼吸機能検査前日9時から当日9時のAQIの

1 good(O₃:59 ppb 以下)に対する moderate(O₃:59 超 75ppb 以下)の FEV₁は 55.7mL 低下 (95%CI:
2 -100.7,-10.8mL), FVC は 50.6mL 低下(95%CI : -103.6,2.4mL)であった。また検査前の 1,2,3,5,7
3 日移動平均値を用いた検討では、検査前 1 日の移動平均と FEV₁の関係において、10ppb 上昇あ
4 たりで 17.4mL 低下(95%CI : -30.9,-4.0mL)となった。これらの関係は、(受動)喫煙状況、ぜん息
5 /COPD、コホート、年齢に影響されなかった。

6

7 Zora *et al.* (2013)は、喘息の学童を対象に、Asthma Control Questionnaire(ACQ スコア)と交通
8 関連、非交通関連の大気汚染物質との週ごとの関連を調べることを目的とした調査を行った。調
9 査では、米国テキサス州エルパソにおいて、医師の喘息診断があり、その他の肺疾患、主要疾患
10 には罹患していない、また家庭に喫煙者がいない、学校近隣に居住という条件を満足している 6
11 ~12 歳の児童を対象とした。交通量の多い地域の小学校 1 校の児童 19 人と交通量の少ない地域
12 の小学校 1 校の児童 17 人、計 36 人(男子 24 人、女子 12 人)である。アウトカムについては、
13 2010 年 3 月 12 日~2010 年 6 月 4 日の春休み中を除く期間中、毎週金曜日にスパイロメータによ
14 る呼吸機能検査を実施した。また、ACQ スコアにより喘息症状の重症度、喘息薬使用、呼吸機能
15 検査結果に基づく FEV₁ 予測値に対する測定値比率(%FEV₁)を 0-6 点で評価した。曝露評価では、
16 O₃ 濃度は 2 小学校の中間地にある測定局の 1 時間測定値に基づいて、月曜朝から金曜朝までの
17 96 時間平均値を算出した。粒子状物質、NO₂、SO₂、VOC は学校屋上または隣接地の囲われた
18 エリアに、月曜午前中(8:30-11:30 の間)にサンプラーを設置し金曜午前中に回収するまでの 96
19 時間測定した。O₃ 濃度の平均は 31.7ppb、96 時間平均濃度の範囲は 20.1~39.6ppb であった。解
20 析では、毎週の ACQ スコアとスコア評価前 96 時間平均大気汚染物質濃度との間の関連について
21 大気汚染物質濃度を固定効果、対象者をランダム効果とする線形混合効果モデルにより解析した。
22 解析の結果、単一汚染物質モデルによる ACQ スコアと 96 時間平均オゾン(O₃)濃度との関連性は
23 みられなかった。以上より、著者らは ACQ が大気汚染研究において適切に使用されれば、劣悪な
24 大気質が原因の臨床的に測定可能で生物学的に関連性のある呼吸機能と喘息症状の変化を反映し、
25 大気汚染が喘息の増悪にどのように影響するかの理解が深まる可能性があるとした。

26

27 Lepeule *et al.* (2014)は、1999 年~2009 年、米国マサチューセッツ州ボストンの高齢男性の十
28 分に特徴づけられたコホートにおいて、大気汚染物質 (O₃、ブラックカーボン、CO、NO₂、PM_{2.5})
29 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価した。高齢男
30 性 776 人の参加者は主に白人で、教育水準が高く、元喫煙者であった。初診時、患者の 88%は 65
31 歳以上であった。アウトカムについては、呼吸機能 (FVC、FEV₁)をスパイロメーターにより 1~
32 4 回測定した。一晚絶食および禁煙の後、午前中に実施された。各来院時に、American Thoracic
33 Society 質問票を用いて、薬物使用(コルチコステロイド、交感神経作動性 α および β 、抗コリン
34 作用薬)、肺障害、および喫煙歴に関する情報を収集した。スパイロメーターによる測定は
35 American Thoracic Society のガイドラインに従って、厳密なプロトコールに従って実施した。ス
36 パイロメーターは、10 L の水で満たしたサーベイ記録スパイロメーターと Eagle II ミニコンピュ
37 ータを用いてノーズクリップをして立位で評価した。値は体温と体圧で調整した。曝露評価では、
38 州が設置した 4 カ所の測定局での 1 時間毎の測定データを使用した。全測定局で平均化を行った。
39 参加者の家の距離の中央値は、O₃測定局まで 22.3km であった。1 日の平均値は、1 日の時間値の

1 少なくとも 75%が利用可能であった場合に計算された。各汚染物質濃度について、各被験者の検
2 査前 4 時間、24 時間(ラグ 0)、前日(ラグ 1))、および 3、7、14、28 日移動平均を検討した。調
3 査期間中の O₃ 平均濃度 (24 時間平均値) は 47 (24) μg/m³であった。解析は、混合線形モデルを
4 使用し、呼吸機能に対する大気汚染物質の影響を調査した。汚染物質、曝露ウィンドウ、呼吸機
5 能測定ごとに個別のモデルを用いた。いくつかの感度分析を実施した。まず、心血管疾患(冠動脈
6 疾患、脳卒中)、糖尿病、高血圧のモデルを調整した。次に、医師が喘息、肺気腫、または慢性気
7 管支炎と診断した参加者、およびメタコリン反応性の参加者を除外した。最後に、健康な男性ほ
8 どその後再来院する可能性が高いという事実を調整するために、ロジスティック回帰を用いた逆
9 確率重み付けを適用し、年齢、教育水準、BMI、喫煙状態、パック数・年、高血圧、コレステロー
10 ル、糖尿病、FEV₁、喘息、肺気腫、慢性気管支炎、メタコリン反応性、前回来院時の大気汚染物
11 質濃度が与えられた場合に次の来院確率を算出した。解析の結果、ラグ 1 日と 3~5 日の移動平
12 均の O₃ 曝露は FVC と FEV₁ の低下と関連していたが (FVC と FEV₁ の変化率: 約-1%)(Figure
13 1.からの読み取り値)、O₃ 曝露と FVC と FEV₁ の低下との関連は、28 日間の累積曝露のみ有意
14 (p<0.05) であった (FVC の変化率: 約-0.5%、FEV₁ の変化率: 約-1.5%) (Figure 1.からの読み
15 取り値)。DNA メチル化の程度が中央値未満と以上で比較したところ、O₃ 曝露による呼吸機能へ
16 の影響の方向性は変わらなかった。以上の結果より、交通関連汚染物質への亜慢性曝露は高齢者
17 の呼吸機能低下と関連していた。非交通汚染物質(粒子、O₃) については呼吸機能低下傾向を観察
18 した。炎症および免疫に関連するエピジェネティックな機序は、これらの関連に影響を及ぼす可
19 能性があるとしている。

20

21 Wendt *et al.* (2014)はテキサス州ハリス郡(の 2005 年から 2007 年のメディケア記録に登録され
22 た 18 歳未満の子供の喘息の発症と O₃、PM_{2.5}、NO₂濃度との関連について、ケースクロスオーバ
23 ー解析を実施した。子供が喘息であると最初に診断された事例を対象とし、総数は 18,289 件であ
24 る。ハリス郡はヒューストン大都市圏の周辺地域に位置している。大気汚染物質濃度は EPA によ
25 って測定されたデータより、O₃ については 22 局の 8 時間値の日最高値、NO₂ は 17 局の 1 時間
26 値の日最高値、PM_{2.5} は 8 局(2005 年 9 月まで)及び 3 局(2005 年 10 月以降)の 24 時間平均値をと
27 して、GIS により個々の発症事例により、近隣 6 マイルの測定局のデータを平均している。また、
28 日最高気温(24 測定局)及び日平均相対湿度(6 局)及びカビ孢子や木、草や雑草の花粉数について
29 も検討した。調整因子はメディケアに登録されている年齢、性別、人種と季節(暖候期: 5~10
30 月、寒候期 11~4 月)で、5 日間までのラグを設定し、2 日累積値(発症当日及び翌日)~6 日累積
31 値(発症当日~ラグ 5 日まで)について検討した。O₃ については、10ppb 当たりの増加に対して、
32 暖候期、6 日間累積時についての発症事例にオッズ比が 1.05(95%CI: 1.02,1.08)の強い関連があ
33 り、NO₂、PM_{2.5} にも同様の傾向があった: NO₂ のオッズ比 1.07(95%CI: 1.03,1.11)、PM_{2.5} のオ
34 ヅズ比 1.12(95%CI: 1.03,1.22)。PM_{2.5} は寒候期の 5 日間累積時にもオッズ比 1.11、95%CI:
35 1.00,1.22)の関連があった。また、O₃ と NO₂ のオッズ比は PM_{2.5} を加えての複数汚染物質モデル
36 で増加した。年齢別では、15-17 歳の年長者に、人種別では黒人のオッズ比が増加した。この結果
37 より、O₃、NO₂、PM_{2.5} の短時間の濃度上昇が喘息の発症リスクの増加と関係し、O₃、NO₂ では
38 暖候期のリスクが増加することが明らかにされた。

39

1 Kariisa *et al.* (2015)は、米国で無作為に肺容量減少手術を実施する群(LVRS 群)と通常治療のみの
2 群(非 LVRS 群)に分けてその効果を追跡する NETT 試験(National Emphysema Treatment Trial)に参加
3 した肺気腫患者について、短期/長期の大気汚染物質への曝露が呼吸機能および呼吸器症状に与え
4 る影響について調べた。対象者は、LVRS 群 605 人、非 LVRS 群 607 人で、平均年齢 66.4 歳、男
5 性 61%であった。アウトカムについては、1998-2002 年にベースライン調査として気管支拡張薬投
6 与後の FEV1%並びに FVC%、呼吸器症状を調べ、6、12、24、36、48、60 ヶ月後に追跡調査を行
7 った。曝露評価では、EPA の Air Quality system で観測されたデータから、1997-2003 年のオゾン日
8 平均濃度を用い、対象者の居住地区濃度をクリギング法により推計した。平均濃度は 38.4~42.9ppb
9 であった。解析では、呼吸器症状と呼吸機能に対するオゾンと PM_{2.5} の影響の評価には、混合線形
10 モデル(単一汚染物質モデル)を用いた。短期モデルと長期モデルの両方で、FEV1 と FVC の測定
11 結果と汚染物質濃度の関係を調べた。長期モデルでは、呼吸機能検査実施までに患者が経験した
12 平均曝露および累積曝露レベルの両方について解析した。長短いずれのモデルにも季節と地域の
13 共変量を含めた。また、年齢、性別、人種、身長、BMI、地域、教育、LVRS 実施の有無、臨床セ
14 ンター、ベースライン呼吸機能、研究年について調整した。解析の結果、呼吸機能との関連につ
15 いては、長期曝露モデルでは、追跡期間中の平均 O₃ 濃度と、呼吸機能との間に有意な相関はられ
16 ず LVRS 有無による影響修飾効果もみられなかった。累積 O₃ 濃度は、FVC%との間に強い負の相
17 関が見られた。また、LVRS 群においては、非 LVRS 群よりも、気管支拡張薬投与後の FEV1%が
18 有意に高くなっていた。短期曝露モデルでは、検査当日およびラグ 3 日の平均 O₃ 濃度と気管支
19 拡張薬投与後の FEV1%、FVC%との間に有意な相関は見られず、地域、季節、オゾンシーズンとの
20 間に明確な相互作用はみられなかった。呼吸器症状との関連については、短期曝露モデルでは、追
21 跡期間中の平均 O₃ 濃度と、症状との間に有意な相関はられず LVRS 有無による影響修飾効果もみ
22 られなかった。累積 O₃ 濃度は、症状との間に強い負の相関が見られた。短期曝露モデルでは、検
23 査当日およびラグ 3 日の平均 O₃ 濃度と症状との間に有意な相関は見られず、地域、季節、オゾン
24 シーズンとの間に明確な相互作用はみられなかった。これらの結果は、大気質基準を下回る濃度
25 の大気汚染物質への曝露でも、重度の慢性閉塞性肺疾患(COPD)の対象者において重大なリスクを
26 もたらす可能性があることを示している。

27
28 Amadeo *et al.* (2015)は、Guadeloupe(フランス領西インド諸島)における児童の呼吸機能と大気
29 汚染物質との関連を横断的研究として実施した。調査対象期間は 2008 年 12 月から 2009 年 12 月
30 で、児童の喘息とアレルギーの国際研究標準プロトコル第 2 フェーズ(ISAAC II)を使用して抽出
31 した小学生(平均年齢 10.3±0.8 歳)、27 校 91 クラスの 1436 人を対象としている。大気汚染物
32 質は学校近傍の濃度として学校内外において拡散型パッシブサンプラーを用いて O₃、NO₂ の実測
33 を行った。また、バックグラウンド濃度として公設測定局の O₃、NO₂、SO₂、PM₁₀ データを使用し
34 た。呼吸機能に係るエンドポイントは運動前の最大呼吸量(peak expiratory flow (PEF))、運動後の
35 呼吸量変動(the variation in peak expiratory flow (Δ PEF))である。解析に用いた統計モデルは線
36 形混合回帰(linear mixed regressions)とし、調整因子は性別、年齢、BMI、満期出産児、雨季、気
37 温、湿度とした。実測データとの関連は 27 小学校すべてについて行い、バックグラウンドとの関
38 連は 7 小学校について実施した。学校近傍の濃度との関連について、検査 2 週間前までの平均
39 濃度は、屋外 O₃ 濃度 1 μ g/m³ 増加あたり PEF は 0.32 L/min の低下と関連していた。室内 O₃ 濃

1 度は PEF 減少との関係は見られなかった。NO₂室内・屋外濃度とも、PEF との関係は有意でな
2 かった。バックグラウンド濃度との関連について、検査前 2 週間までの平均濃度は、運動前の PEF,
3 運動後 ΔPEF とも、PM₁₀ と有意な正の関連がみられたが、他の汚染物質(O₃, NO₂, SO₂)との間に
4 関係は見られなかった。O₃による運動前 PEF 低下の影響は、有意ではないものの、ぜん息児の方
5 が大きかった。短期曝露については、検査 0 日から 5 日前までの毎日の平均値と累積値では、運
6 動前 PEF, 運動後 ΔPEF との関係は見られなかった。

7
8 Chen *et al.* (2015)は、2011 年 4-5 月における台湾の 6-15 歳の非喘息児を対象として、年齢別
9 に急性・亜慢性の環境大気汚染物質への曝露が呼吸機能に与える影響を調べ、比較した。対象者
10 は、台湾環境保護署(Taiwan Environmental Protection Agency :EPA)の測定局から 1km 以内にあ
11 る 44 校の小中学生、非喫煙、非喘息患者(喘息診断を受けたことがなく、過去 12 ヶ月間喘息症状
12 がない)から、感染症症状のある者、データ不備のある者を除外した 1,494 人(6-15 歳)。アウトカ
13 ムについては、午前中、屋内でスパイロメーターによる呼吸機能検査を実施した。曝露評価では、
14 学校から 1km 以内にある台湾環境保護署(Taiwan Environmental Protection Agency :EPA)の 24
15 測定局の毎時測定データから呼吸機能試験前日(ラグ 1 日)、前々日(ラグ 2 日)、呼吸機能試験前
16 2 ヶ月間の平均濃度を求めた。解析では、3 レベルの階層線形モデルを使用した。第 1 レベル：子
17 供たちの変動、第 2 レベル：学校間の変動、第 3 レベル：地区間の変動。レベル 1 では、呼
18 吸機能に重回帰モデルに適合させ、年齢、性別、身長、体重、親の教育、親のアトピー、自宅での
19 水害、自宅の壁に見えるカビ、現在のアレルギー性鼻炎、現在のアトピー性皮膚炎、頻繁な運動、
20 家庭環境でのタバコ煙、毎日の屋外活動について調整した。レベル 2 では、レベル 1 モデルの切
21 片(PFT の調整された学校平均)を 2 番目のモデルに適合させた。二汚染物質モデルを使用して、
22 共汚染物質の潜在的な交互作用を調整した。レベル 3 では、レベル 2 モデルの切片を更に 3 番目
23 モデルに適合させた。二汚染物質モデルを使用して、共汚染物質の潜在的な交互作用を調整した。
24 レベル 1、レベル 2、およびレベル 3 のモデルは、混合モデルとして結合した。年齢、性別、野外
25 活動について考慮した大気汚染への亜慢性曝露の影響については、単一の汚染物質モデルに二区
26 分変数間の相互作用項を追加することによって調べた。呼吸機能への影響については、単一汚染
27 物質モデルでは、ラグ 1 日の日平均 O₃濃度は、非喘息児の MMEF(最大中間呼気流量)、FEV1/FVC
28 率、MMEF/FVC 比と負の相関関係があった。呼吸機能試験前 2 か月平均 O₃濃度は FVC、FEV1、
29 MMEF と負の関連を示した。ラグ 2 日の日平均 O₃濃度の影響はラグ 1 日ほど有意ではなかった。
30 二汚染物質モデルにおいても、ラグ 1 日の O₃濃度と非喘息児の MMEF, FEV1/FVC、MMEF/FVC
31 との負の関連は統計的に有意であった(PM_{2.5}との二汚染物質モデル、交絡因子調整後のラグ 1 日
32 O₃濃度 IQR 上昇あたりの回帰係数は MMEF:-104mL/s, SE=48.8, p=0.039、FEV1/FVC: -
33 0.81, SE=0.311, p=0.013、MMEF/FVC:-0.04, SE=0.017, p=0.015。PM₁₀、PM_{10-2.5}、SO₂ との二
34 汚染物質モデルでも同様の傾向。また、2 か月平均 O₃濃度についても FVC、FEV1、MMEF との
35 負の関連を保っていた(PM_{2.5}との二汚染物質モデル、交絡因子調整後の呼吸機能試験前 2 ヶ月平
36 均 O₃濃度 IQR 上昇あたりの回帰係数は FVC:-78.4mL, SE=35.4, p=0.032、FEV1: -
37 83.2mL, SE=27.8, p=0.005、MMEF:-138mL/s, SE=57.3, p=0.021。PM₁₀、PM_{10-2.5}、SO₂、NO₂、
38 CO との二汚染物質モデルでも同様の傾向)。単一汚染物質モデルで短期曝露影響と亜慢性曝露影
39 響とを比較すると、ラグ 1 日の日平均 O₃濃度は FEV1/FVC(2 ヶ月平均 O₃濃度及び交絡因子調

1 整後のラグ 1 日 O₃ 濃度 IQR 上昇あたりの回帰係数 = -0.679、SE=0.317、p=0.038)、
2 MMEF/FVC(回帰係数=-0.04、SE=0.018、p=0.030)と有意な負の関連を示しており気道閉塞と
3 関連し、2 ヶ月移動平均 O₃ 濃度は FVC(ラグ 1 日の 1 日平均 O₃ 濃度及び交絡因子調整後の 2 ヶ
4 月平均 O₃ 濃度 IQR 上昇あたりの回帰係数=-137.4ml、SE=44.8、p=0.004)、FEV1(回帰係数=
5 -123.7ml、SE=33.5、p=0.001)と有意な負の関連を示しており、肺容量低下と関連していた。大
6 気汚染物質による呼吸機能への影響について 6-10 歳の子供と 11-15 歳の子供で相違があるか、回
7 帰モデルに汚染物質と年齢層の相互作用項を入れて検討した結果、O₃ についてはいずれの呼吸機
8 能でも相互作用は有意ではなかった。以上より著者らは、6~15 歳の子供において、オゾンへの
9 亜慢性曝露は肺容量の低下を、オゾンへの急性曝露は気道閉塞を引き起こしたとした。

11 Fuertes *et al.* (2015)は、ドイツの GINIplus および LISApplus 前向きコホート研究プロジェクト
12 の一環として、小児期後期の呼吸機能と各種大気汚染物質曝露との関連性を調査した。ドイツの
13 都市部(南部のミュンヘン市、オーバーバイエルンとシュヴァーベン隣接地域)および郊外(北部の
14 ヴェーゼル市、ミュンスターとデュッセルドルフ隣接地域)で 1995~1998 年(GINI plus)、または
15 1997~1999 年(LISA plus)に出生、成育した 2266 人を対象に、NO₂、PM₁₀、PM_{2.5}、O₃ 曝露濃度
16 を出生時、10 才時および 15 才時に評価した上で、呼吸機能検査を 15 才時に行った。NO₂ および
17 PM₁₀、PM_{2.5} 濃度は、2008 年 10 月から 2009 年 9 月にかけて域内 20 から 40 ヶ所で実測し、O₃
18 は既存プロジェクトでの実測値をクリギング法で補間した 1km² メッシュデータを居住地に当て
19 はめ、各対象者の曝露量を推計した。出生時から検査時までの長期大気曝露濃度の中央値は、NO₂
20 で 21.86 (最小- 最大値 ; 11.46- 59.76) μg/m³、PM₁₀ で 22.32 (14.80- 32.70) μg/m³、PM_{2.5} で
21 14.28 (10.66- 21.38) μg/m³、O₃ で 44.08 (31.82- 59.26) μg/m³ であった。線形回帰モデルを用
22 い、ホスト共変数(年齢、性別、体重、身長、出生時体重、母乳歴、親のアトピー既往歴、妊娠中
23 母親の喫煙、家庭内受動喫煙、15 才時喫煙、喘息の有無、親の学歴、兄弟の有無など)、環境共変
24 数(ペット接触、ガスストーブ利用の調理、屋内湿気やカビなど)および近年の短期曝露量を調整
25 因子として、長期曝露濃度と呼吸機能検査指標との関連性を調べた結果、一部の例外(都市部にお
26 ける PM_{2.5} と FVC 値の正の関連)を除くと、15 才時までの成育地における NO₂、PM₁₀、PM_{2.5}、
27 O₃ 長期曝露濃度(年平均値)と各呼吸機能指標(FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、FEF₂₅、FEF₅₀、FEF₇₅、
28 FEF₂₅₋₇₅)の間に有意な関連は何も認められなかった。ぜん息症状がある者については、いくつか
29 の呼吸機能指標に NO₂ 曝露量がネガティブな影響を与えている可能性があったものの、IQR 濃度
30 上昇あたりの調整オッズ比は統計的に有意な水準には達していなかった。以上の結果から、対象
31 集団全体の 15 才時の呼吸機能に、出生時・10 才時および 15 才時居住地における NO₂、PM₁₀、
32 PM_{2.5}、O₃ 曝露の影響は見られなかったが、ぜん息症状があるなど感受性の高い子どもでは、呼吸
33 機能への悪影響に留意すべきだと考察されている。

35 Dales *et al.* (2016)は、2007 年から 2009 年の間にカナダ保健測定人口調査 (Canadian Health
36 Measures population survey) に参加した 6~17 歳の小児 1,883 名を対象として、精神衛生状態が
37 大気汚染による心血管系及び呼吸機能への影響と関連しているかどうか調査を行った。アウトカ
38 ムについては、静かな環境で着席してから 5 分経過後、血圧計を用いた心拍数及び血圧の測定を
39 右腕で 1 分間隔にて 6 回実施し、スパイロメーターによる呼吸機能の測定を最低 3 回~最高 8 回

1 行った。曝露評価では、国家大気汚染モニターで得られた大気質データについて、各対象者が検
2 査した臨床検査施設に最も近い地域のモニターで得られた検査当日の測定値を割り当てた。調査
3 期間の O₃ 平均濃度は、29.50 ppb であった。解析では一般化線形混合モデルを用い、大気汚染と
4 健康影響の関連について、幸福度、情緒的症状の有無、気分障害の有無の影響を層別化解析によ
5 って評価した。精神衛生の指標での層別化解析による結果、幸福と報告しているか否かで比較し
6 たとき、幸福と報告していない対象者では、O₃ の四分位範囲 IQR(17.38)増加あたり、心拍数が
7 3.1% (95%CI: 0.42, 5.65)、収縮期血圧が 2.6% (95%CI: 0.72, 4.48) 増加した。また、FEV₁/FVC
8 は 2.15%(95%CI: -3.62, -0.68)減少したが、幸福と報告した対象者においてこれらはいずれも有
9 意な関連が見られなかった。Strengths and Difficultes Questionnaire (SDQ : 子どもの強さと困難
10 さアンケート) で問われる情緒的症状の有無によって比較すると、情緒的症状を有する対象者に
11 おいて、O₃ の四分位範囲 IQR(17.38 ppb)増加あたり心拍数が 6.4% (95%CI: 1.72, 11.28)、収縮
12 期血圧が 4.13% (95%CI: 1.16, 7.10)、拡張期血圧が 4.67% (95%CI: 1.19, 8.15) 増加し、FEV₁
13 が 5.97% (95%CI: -10.57, -1.37)、FEV₁/FVC が 5.91% (95%CI: -9.91, -1.91) 減少した。これ
14 らのアウトカムについて、症状がない対象者では有意な関連が見られなかった。気分障害の有無
15 によって比較すると、気分障害を有する対象者では、O₃ の四分位範囲 IQR(17.00 ppb) 増加あた
16 り収縮期血圧が 3.75% (95%CI: 1.62, 5.89)、拡張期血圧が 3.02% (95%CI: 0.86, 5.17) 増加し、
17 FEV₁ が 6.18% (95%CI: -10.63, -1.73)、FVC が 7.62 (95%CI: -12.31, -2.92) 減少した一方、気
18 分障害がない対象者では O₃ 曝露との有意な関連が見られなかった。以上の結果より著者らは、精
19 神衛生状態が良好でない場合、心拍数、血圧及び呼吸機能と O₃ 曝露には有意な関連が見られたと
20 した。

21
22 Ierodiakonou *et al.* (2016)は、喘息の子供において大気汚染物質の長期、短期の曝露と呼吸機能
23 および気道過敏性との関連、および、大気汚染物質の曝露と喘息治療薬の効果について調査した。
24 調査対象者は、米国7都市、カナダ1都市において実施したランダム化比較試験である CAMP(The
25 Childhood Asthma Management Program) Study の参加者とした。1993-1995年に5歳から12歳
26 の参加者 1,041 人を登録、登録時点で無作為化試験によりブデソニド、ネドクロミル、プラセボ
27 のいずれかを各々311人、312人、418人に投与した。4年間の追跡調査を実施した。解析対象は、
28 喘息患者 1,041 人中 1,003 人(フォローアップ率は 96.3%、性別は男性 602 人・女性 401 人、調査
29 開始時平均年齢は 9±2.1 歳)とした。アウトカムの測定は、調査対象者宅への訪問を 4 年間で全
30 14 回実施し、対象者の 82.5%が全 14 回の訪問を受けた。調査対象者は、大気汚染物質の長期、
31 短期の曝露の影響評価として、呼吸機能検査(FEV₁ 対予測値比率(%FEV₁)、%FVC、FEV₁/FVC)、
32 気管支拡張剤使用前後のスパイロメトリーによる呼吸機能検査(対象者における薬品使用前、使用
33 後の検査回数中央値それぞれ 14 回、10 回)を実施した。年 1 回 Wright nebulizer/tidal breathing
34 technique によるメタコリンチャレンジ(対象者における測定回数の中央値 4 回)は治療期間中に
35 測定した。メタコリン過敏性(PC₂₀)はスパイロメトリーを使用して測定した。曝露評価では、調
36 査対象の各都市から、4つの大気汚染物質(オゾン、CO、NO₂、SO₂)について 24 時間平均濃度
37 を入手した。対象者個人の日平均濃度は、1993 年 12 月～1999 年 6 月、居住地 Zip Code または
38 postal code を用いて居住地区の重心から 50km 以内にあり、かつ、最も近い測定局の大気汚染物
39 質濃度のデータを用いた。解析は、大気汚染物質の当日、1 週間平均、4 ヶ月間平均濃度と呼吸機

1 能(%FEV₁、%FVC、FEV₁/FVC)、PC₂₀ 対数変換値との関連の評価を目的に、対象者毎のラン
2 ダム切片を持つ線形混合モデルを用いて実施した。全ての都市間での関連を評価することを目的
3 に、都市を共変数としたモデルによる解析結果と固定効果(異質性>50%の場合はランダム効果)を
4 用いた都市別推定値のメタアナリシス解析を行った。調整因子は、都市、季節、とした。大気汚
5 染物質の日平均濃度について、対象者自身の変動と対象者間の変動に分け、自身の変動濃度によ
6 る影響の推定値を求めた。喘息治療薬の効果は、ベースラインでの測定値を除外の上、投薬処置
7 と汚染物質濃度との交互作用項をモデルに投じ、ANOVA 尤度比によって3種の処置間の比較を
8 した。O₃ 一日平均値は、中央値 22(都市別 17-28) ppb だった。都市調整のモデルを用いた解析
9 の結果、気管支拡張薬使用後の%FEV₁、%FVC への影響については、4 か月移動平均 O₃ 濃度は
10 負の弱い関連がみられた。1 週間移動平均 O₃ 濃度、当日の日平均 O₃ 濃度については正の関連が
11 みられたが有意ではなかった。気管支拡張薬使用前の%FEV₁、%FVC についても O₃ の有意な関
12 連は認められなかった。気管支拡張薬使用後の FEV₁/FVC 比の減少は4ヶ月移動平均 O₃ 濃度の
13 上昇と関連がみられた(IQR 増加あたり -0.4、95% CI: -0.8, -0.1])。同様の関連は気管支拡張
14 薬投与前の FEV₁/FVC 比にも認められた(IQR 増加あたり -0.3, 95%CI: -0.7, 0.06)。都市間のメ
15 タ解析で求められた大気汚染物質による呼吸機能変化は、都市調整モデルを用いた解析結果と同
16 程度であり、4 か月移動平均 O₃ 濃度上昇による呼吸機能低下が認められた。%FEV₁ の変化は有
17 意に近かった(0.05 ≤ p < 0.1)。大気汚染物質の呼吸機能に対する喘息治療薬処置による効果のエ
18 ビデンスは弱かった。O₃ 長期(4 か月)曝露による影響はプラセボ対ブデソニド、プラセボ対ネド
19 クロミルの間で違いがみられたが(%FEV₁: プラセボ対ブデソニド: p=0.07、プラセボ対ネドク
20 ロミル: p=0.21、%FVC: プラセボ対ブデソニド: p=0.03、プラセボ対ネドクロミル: p=0.15)、
21 ANOVA による全体尤度比検定の結果は有意差を認めなかった(%FEV₁: p=0.45, %FVC: p=0.27)。
22 O₃ と PC₂₀(PC₂₀ 平均値 1.1 mg/mL、最大最小値 0.02-2.5 mg/mL)との間に有意な関連はみられな
23 かった。温暖期のラグ 0 日、ラグ 1 日、1 週間移動平均 O₃ についても有意な影響は認められな
24 かった。以上より著者らは、大気汚染物質オゾン、喘息児の気管支拡張薬使用前、使用後の
25 FEV₁/FVC 比の減少に関連がみられたとした。

26

27 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、ぜん息を有する 1449
28 人のラテン系および 519 人のアフリカ系米国人の小児(8-21 歳)を対象として、喘息を持つマイノ
29 リティの子供の大気汚染と呼吸機能との関係性を評価し、遺伝子的祖先による交互作用の可能性を
30 検討した。アウトカムの測定では、スパイロメトリにより呼吸機能検査を行った。曝露評価では、
31 EPA Air Quality System から対象者住居から 50km 以内で最も近い測定局最大 4 局の測定値を入
32 手し、距離二乗逆数で加重平均し、O₃ 濃度については日最高 8 時間値の呼吸機能検査当日、およ
33 び検査前 7、30 日間の平均値を求めた。同年内に転居のあった場合、居住月数で時間荷重して年
34 平均値を求め、さらに生涯平均値を求めた。生涯平均の O₃ 濃度は約 12~44ppb (図の読み取り
35 値)であった。各地域の汚染物質濃度と呼吸機能との関連の評価には一般化加法線形モデルを適
36 用し呼吸機能パラメーターの対数変換値を用い、アウトカムの変化率を推定した。地域別結果を、
37 ランダム効果メタアナリシスにより、統合影響推定値を求め、効果の不均一性は I² 統計量により
38 評価した。呼吸機能との関連を示す汚染物質については、遺伝による交互作用について評価した。
39 さらに性別、肥満、SES、アトピー、および親の喘息による交互作用についても評価した。Global

1 Lung Initiative reference equations (Quanjer *et al.* 2012)に基づいた予測 FEV1%を使用した感度
2 分析を行うとともに、罰則付きスプラインを使用して、汚染物質による影響の非線形性を調べた。
3 解析の結果、O₃の短期曝露による影響については、呼吸機能検査当日、検査前7日間平均、30日
4 間平均のO₃とFEV1との関連は認められなかった。交互作用が有意になることもなかった。O₃
5 の長期曝露による影響については、生涯平均のO₃曝露とFEV1との間に有意な関連は、地域別で
6 も全地域統合してもみられなかった。0歳時平均のO₃曝露とFEV1の間には有意ではないが負
7 の関連が認められたのみ(O₃ 5ppb 上昇あたりの変化率 -0.56% ; 95%CI: -1.31 , 0.20)であっ
8 た。以上より著者らは、0歳時1年間における粒子状物質への曝露は、ラテン系およびアフリカ
9 系アメリカ人の喘息の子供たちにおける呼吸機能の低下と関連しており、本研究はマイノリティ
10 の子供における、粒子状物質への曝露と呼吸機能の低下との関連を報告した最初の研究であると
11 した。

12

13 Ware *et al.* (2016)は、大気汚染物質の長期・短期の曝露と急性呼吸窮迫症候群との関連につい
14 て調査することを目的とした研究を行った。対象は、VALID(Validating Acute Lung Injury
15 Biomarkers for Diagnosis)コホート調査の参加者より選出した。米国テネシー州における
16 Vanderbilt University Medical Centerの重症入院患者でUS EPA承認の大気汚染測定局の少なく
17 とも1ヶ所から50km以内の居住者であり、急性呼吸窮迫症候群のリスク因子を持つ1,558人(年
18 齢中央値53歳、男性60%、白人83%)とした。急性呼吸窮迫症候群の患者は563人だった。アウ
19 トカムについては、2006-2012年にかけてコホート調査への参加登録を行い、コホート登録時、及
20 びその後3日間、医師2人が胸部X線画像、病歴、血中ガス検査を検査した。急性呼吸窮迫症候
21 群の診断はAmerican European Consensus Conference (AECC)定義に沿った。曝露濃度は、
22 EPAのAerometric Information Retrieval Systemから収集した。居住地から50km以内の測定局
23 における日最高8時間値の距離二乗逆数加重平均を求めた。長期曝露指標は、入院前3年間の4-
24 9月についての平均値を用いた。短期曝露指標は、入院3日間平均値、6週間平均値を用いた。急
25 性呼吸窮迫症候群と大気汚染物質濃度との関連は、ロジスティック回帰一般化線形モデル(GLIM)
26 を用いて解析した。調整因子は、年齢、性別、人種、喫煙状況、飲酒量、保険加入状況、APACHE
27 II (ICU入室患者の重症度評価)、家庭収入、居住地が大都市か否か、Vanderbilt University Medical
28 Centerまでの距離、外傷重症度スコア、鈍傷 or 刺傷、研究に入った月(季節の調整用)を用いた。
29 対象1,558名のうち、急性呼吸窮迫症候群は563人であり、オゾンの濃度は、夏期(4-9月)3年間
30 平均の日最高8時間値の中央値は、51.5 ppb(41.5-58.2)だった。解析の結果、急性呼吸窮迫症候
31 群の罹患率は、3年間平均のO₃濃度の第1、2、3、4四分位で、それぞれ28.0、30.8、41.0、41.8%
32 だった。曝露濃度に伴って罹患率の上昇がみられた(p<0.001)。3年間平均O₃濃度5ppb上昇当
33 たり急性呼吸窮迫症候群のORは1.58(95%CI: 1.27,1.96)だった。外傷に関するサブグループ
34 解析の結果、ORは2.26 (95%CI: 1.46, 3.50)だった。外傷とO₃との間には有意な交互作用がみ
35 られた(p=0.039)。O₃長期曝露と急性呼吸窮迫症候群との関連は、24時間平均値を用いても変化
36 しなかった(1日平均値の3年間平均5ppb上昇あたり急性呼吸窮迫症候群OR=1.61, 95%CI:1.27,
37 2.03)。O₃曝露と現在の喫煙とは強い交互作用がみられた(p=0.007)。1、5年間平均O₃濃度との
38 関連は、3年間平均O₃濃度との関連と同様であった。短期O₃曝露(入院前3日間の日最高8時間
39 値、6週間平均値の日最高8時間値)と急性呼吸窮迫症候群の罹患率に関連はみられなかった。以

1 上より著者らは、オゾンの長期曝露は、急性呼吸窮迫症候群と関連がみられたとし、特に、現在
2 喫煙歴がある者、外傷のある者において関連がみられたとした。

3 Zhou *et al.* (2016)は、中国・武漢、珠海に 2011 年 4 月～2012 年 6 月時点で 5 年以上居住する
4 4,812 人(18-80 歳)のコホート登録者のうち、呼吸機能検査を実施した、重大疾患の無い非喫煙女
5 性 1,694 人(平均年齢(SD)=56.0(12.0)歳)(武漢 1,177 人、珠海 517 人)を対象とし、大気汚染物質
6 (O_3)短期曝露の呼吸機能に対する影響を評価した。アウトカムについては、診療所で専門家が電
7 子スパイロメータによる呼吸機能(FVC、FEV1)検査を各対象者について 2014 年～2015 年の間に
8 1 回、実施した。曝露評価では、武漢 10 局、珠海 4 局のうち最も近い測定局(各都市 2 地区)の測
9 定値を入手し、呼吸機能検査当日から最大 7 日前の濃度との関連を解析した。 O_3 濃度は日平均値
10 を用いた。解析では、都市をランダム効果とする線形混合効果モデルを用いて大気汚染物質濃度
11 と呼吸機能との関連を解析した。累積曝露の影響を最大直近 7 日間の移動平均によるモデルで検
12 討した。年齢、BMI、定期的運動、料理の有無による層別解析による修飾効果も評価した。解析
13 の結果、対象者全体では、呼吸機能検査前の日平均 O_3 濃度と FEV1、FVC の低下に関連はみられ
14 なかった。サブコホートごとの解析では、ラグ 0-7 日平均 O_3 濃度 $10 \mu g/m^3$ 増加あたり、45 歳
15 未満では有意な FVC の変化はみられなかったが、45 歳以上では有意な FVC 低下が認められ(-
16 $12.49mL$, 95%CI: -23.01 , -1.97)、年齢が有意な効果修飾因子であることが確認された(交互作用
17 $p=0.04$)。都市別の解析では、大気汚染物質濃度が高い武漢では、ラグ 0 日からラグ 0-7 日平均
18 O_3 濃度が FVC 低下と有意に関連しており、ラグ 0 日、0-1 日、0-7 日平均 O_3 濃度が FEV1 の低
19 下と有意に関連していた。呼吸機能の低下は移動平均が長くなるほど大きく強くなった。大気汚
20 染物質濃度の低い珠海では、ラグ 0-1 日平均から 0-3 日平均の O_3 濃度が FVC 低下と、ラグ 0 日
21 から 0-3 日平均の O_3 濃度が FEV1 低下と有意に関連していたが、これらの関連は曝露の移動平均
22 が長くなるほど弱くなるか、存在しなくなった。以上より、著者らは非喫煙女性における屋外大
23 気汚染と呼吸機能への短期的悪影響との関連を示唆し、濃度が高くなると悪影響の持続期間も 7
24 日までの範囲で長くなったとした。

25
26 Angelis *et al.* (2017)は、環境中のオゾンへの短期間曝露と鼻腔気流量、呼吸機能、気道炎症へ
27 の影響を調べることを目的とし、ESPOZE(respiratory effects of ozone exposure in children)の研
28 究プロジェクトに参加したギリシャの Thessaloniki の小学生を対象としたパネル研究を行った。
29 O_3 年平均濃度の高い地域、低い地域における大気測定局の近くに位置する公立小学校 13 校の 10
30 ～11 歳(5 年生)の児童 91 人(男子 43 人、高濃度地域 58 人、低濃度地域 33 人)、うち 47 人(男子
31 17 人、高濃度地域 28 人、低濃度地域 19 人)に鼻腔測定を実施した。全員が学校から 500m 以内
32 に居住していた。対象者の追跡期間は、2013/2014 年度秋季(10～11 月)1 週間、冬季(2 月)1 週
33 間、春季(4～6 月)1 週間×2 回(非連続)とし、測定アウトカムは、呼吸機能(FVC、FEV₁、PEF、
34 一秒率、FEF_{25-75%})、鼻腔気流量、肺の炎症指標(FeNO)とした。鼻閉は、鼻腔気流量が $336mL/s$
35 以下とした。また、秋季、冬季、春季それぞれの週において、一日の活動時間、呼吸器症状、学校
36 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た。調査の最終日に学校
37 でスパイロメトリーによる呼吸機能検査、FeNO 測定器(イオン電極法)による FeNO 測定を実施
38 した。対象者のうち 47 人に rhinomanometry による鼻腔気流量測定を実施(43 人が 4 回、3 人が
39 3 回、1 人が 1 回の測定)した。曝露評価では、2013 年～2014 年にかけて、個人曝露濃度、屋外

1 曝露濃度の測定のため、パッシブサンプラーをそれぞれ児童の胸および学校の屋外に設置、一週
2 間後に回収した。解析では、週平均の O₃ 個人曝露濃度との関連について、連続値のアウトカムに
3 ついては二段階ランダム切片階層化混合効果モデル、二値のアウトカムについては二段階ランダ
4 ム切片混同効果ロジスティック回帰を用いた。短期間のラグの影響を調べるため、屋外の O₃ 日平
5 均濃度推定値との関連を調べた。連続値を二値解析する際は中央値以上と未満で分割した(鼻腔気
6 流量)。調整因子は、性別、身長、体重、O₃ 濃度(高/低エリア)、父親の教育期間、喘息診断既往、
7 抗酸化作用のある食品の摂取(柑橘類)、屋外で過ごす時間、気温を用いた。O₃ 曝露濃度は、次の
8 通りだった。O₃(個人曝露、低 O₃ 地域)平均濃度(SD)4.7 (4.8) μg/m³、O₃(個人曝露、高 O₃ 地域)
9 平均濃度(SD)5.9 (6.6) μg/m³、O₃(学校屋外、低 O₃ 地域)平均濃度(SD)35.2 (20.7) μg/m³、O₃(学
10 校での測定、高 O₃ 地域)平均濃度(SD)45.6 (19.4) μg/m³、O₃(固定測定局、低 O₃ 地域)平均濃度
11 (SD)36.3 (16.7) μg/m³、O₃(固定測定局、高 O₃ 地域 平均濃度(SD)41.3 (18.5) μg/m³。解析の結
12 果、鼻腔気流量の変化は、O₃ と PM₁₀ との 2 汚染物質モデルでは、O₃ 個人曝露濃度週平均値の 10
13 μg/m³ 増加あたり -12.66 % (95%CI: -45.16, 39.09, p=0.568) 変化、ラグ 0-1 日の屋外 O₃ 濃度日平
14 均値推定値の 10 μg/m³ 増加あたり -13.48 % (95%CI: -29.38, 6.01, p=0.162) の減少がみられたが、
15 統計的に有意ではなかった。鼻腔気流量の変化は、O₃ 濃度の高い 4~6 月に限定すると、週平均
16 個人曝露による低下 29.38 % (95%CI: -54.88, 10.54, p=0.128)、屋外濃度日平均値による低下
17 43.58 % (95%CI: -64.82, -9.53, p=0.018) でみられた。鼻閉については、二値変数とした解析では、
18 O₃ 個人曝露濃度週平均値の 10 μg/m³ 増加あたり 2.27 倍 (95%CI: 0.437, 13.69, p=0.373)、ラグ 0-
19 1 日の屋外 O₃ 濃度日平均値推定値 10 μg/m³ 増加あたり 1.88 倍 (95%CI: 0.89, 3.94, p=0.097) の鼻
20 閉塞リスク上昇との関連があった。4~6 月に限定するとリスク上昇は大きくなったが、有意では
21 なかった。FeNO は O₃ 個人曝露濃度週平均値 10 μg/m³ 増加あたり 17.49% (95%CI: -20.18, 72.92,
22 p=0.414) の上昇が認められたが、有意ではなかった。また、ラグ 0-1 日の屋外 O₃ 濃度日平均値推
23 定値による上昇はみられなかった (10 μg/m³ 増加あたり 0.11% , 95%CI: -8.79, 9.88, p=0.981。呼
24 吸機能検査については、O₃ 個人曝露とスパイロメトリー測定値との間には有意な関連はみられな
25 かった。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露と鼻閉(O₃ 高濃度の季節において、学校屋外日平均濃
26 度推定値(ラグ 0-1 日))の間に関連がみられたとした。

27

28 Day *et al.* (2017) は、中国、長沙において、2014 年 12 月 2 日~2015 年 1 月 30 日、O₃ 曝露と
29 心肺の病態生理学的なメカニズムの関連を調べることを目的とした調査を行った。調査では、長
30 沙郊外に居住、勤務する健全な(主要な慢性疾患無し、血中脂質レベルや腎臓、肝臓、その他代謝
31 系障害のマーカーに異常無し)18 歳以上成人、ホワイトカラー労働者 89 人(平均年齢
32 (SD)=31.5(7.6)歳。男性 64 人、女性 25 人)を対象とした。アウトカムについては、調査期間中、
33 概ね 2 週間おきに 4 回(可能であれば同曜日の同時刻)、静脈血、尿、呼気のサンプルを採集し、
34 血小板活性化(可溶性 P セレクチン等)、全身性炎症(C 反応性タンパク)、止血(フォン・ヴィレブ
35 ランド因子(von Willebrand factor)) の指標を ELISA により、酸化ストレスの指標(尿中 8-OHdG)
36 を LC-MS により、肺炎症指標(FeNO、呼気凝縮液中のマロンジアルデヒド(EBC
37 MDA;malondialdehyde)、硝酸塩+亜硝酸塩(EBCNN))をそれぞれ化学発光法、高速液体クロマト
38 グラフィ(HPLC)蛍光、HPLC-UV により測定し、さらに血圧、動脈硬化(上腕増大指数(AI:Brachial
39 Augmentation Index)、頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度(carotid-femoral pulse wave velocity))の測定、

1 スパイロメーターによる呼吸機能(FVC、FEV₁、FEV₁/FVC)の測定を実施した。O₃の屋外濃度に
2 ついては調査地点から 4.5km の政府測定局の測定値を使用した。屋内濃度については紫外線吸収
3 法により、勤務するオフィス 2 室内で日中連続測定、居住する寮の 2 室内で夜間測定を行い、測
4 定値が得られなかった時間については屋内/屋外濃度比に基づき推定した。調査票から得られた屋
5 外、オフィス、寮の平均滞在時間/日、週末等の変則的活動パターンに基づく滞在時間と屋内外の
6 O₃の 1 時間測定値の加重平均により 24 時間平均個人曝露濃度と 2 週間平均個人曝露濃度を算出
7 した。解析では、線形混合モデルを使用して、各バイオマーカーと大気汚染物質曝露の関連を分
8 析した。データの分布に応じて、いくつかのバイオマーカー値については自然対数に変換した。
9 交絡要因として平均気温、喫煙者との同室滞在時間、バイオマーカーにより呼吸器感染症、月経
10 状態、曜日、対象者が最後に食事してからの時間のうち 0~2 個の因子を調整した。解析の結果、
11 24 時間平均 O₃ 曝露濃度の 10ppb の上昇により、FeNO(24.1%; 95% CI:11.0, 38.8)、
12 EBCNN(53.8%; 95% CI: 23.6,91.5)、8-OHdG(13.5%;95%CI:2.6, 25.6)、収縮期血圧
13 (3.1%;95%CI:1.4, 4.8)、拡張期血圧(4.4%;95%CI:2.5, 6.3)、可溶性 P セレクチン
14 (36.2%;95%CI:30.6,42.0)が有意に上昇し、EBC MDA(-26.3%;95%CI:-37.9, -12.4)、AI(-10.2%;
15 95%CI:-17.6, -2.8)が有意に低下した。2 週間平均の O₃ 曝露濃度 10ppb の上昇は、FeNO(47.2%;
16 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)、
17 収縮期血圧(8.7%; 95%CI: 5.0,12.3)、拡張期血圧(10.1%; 95%CI: 6.2, 14.0)、可溶性 P セレクチン
18 (100.9%; 95%CI: 84.3, 118.9)の上昇と関連し、EBCMDA(-52.0%; 95%CI: -67.0, -30.4)、AI(-
19 26.5%; 95%CI: -42.1, -10.8)を有意に低下させた。呼吸機能については、2 週間平均の O₃ 曝露濃
20 度 10ppb の上昇は、FEV₁(2.6%; 95%CI: 0.02, 5.2)、FVC(2.2%; 95%CI:0.04, 4.3)を上昇させた
21 が、一秒率には関連が見られなかった。一方、多重検定補正後、24 時間平均 O₃ 濃度と AI との関
22 連、2 週間平均 O₃ 濃度と FeNO との関連、および両方の O₃ 濃度と 8-OHdG、FEV₁、FVC との
23 関連は有意ではなくなった。共存汚染物質で調整すると、可溶性 P セレクチンのみ O₃ との関連
24 は有意なままであった。24 時間平均 O₃ と AI との負の関連(体には好ましい方向)は、共存汚染物
25 質調整後も影響の大きさは変わらなかったが、多重検定補正によりその関連は有意でなくなった。
26 以上より、著者らは呼吸機能の変化を生じさせないレベルでの短期間の O₃ 曝露において血小板の
27 活性化や血圧の上昇との関連が見られることから、O₃ が心血管影響を引き起こすメカニズムにつ
28 いて示唆されたとした。

29

30 Int Panis *et al.* (2017)は、大気汚染物質濃度(O₃)と健常成人の呼吸機能との関連を調べることを
31 を目的とし、ベルギー北部の事業所で働く健康な従業員(16-70 歳(平均年齢(SD))=37(11)歳)2,449
32 人(男性 72%)を対象とした調査を行った。アウトカムについては、SCK CEN 医療センターで毎年
33 実施する従業員定期健康診断の呼吸機能検査(FVC、FEV₁、PEF、FEV₁/FVC)5,404 件のデータ
34 を使用した。3 回検査を受けた対象者が 35%、2 回 28%、1 回 25%、4 回以上 12%であった。
35 曝露評価では、定期健康診断実施場所である SCK CEN 医療センターの 6km 東に位置する Dessel
36 市のバックグラウンド大気質測定局のデータを使用した。O₃については夏季(5-9 月)に測定し、
37 日最高 8 時間値(明記なし)を用いた。解析では、検査当日(ラグ 0 日)、前日(ラグ 1 日)、2 日前(ラ
38 グ 2 日)の 1 日平均 O₃ 10 μ g/m³ あたりの FVC、FEV₁、PEF 変化量、FEV₁/FVC の変化率を線
39 形混合効果モデルを用いて評価した。性別、年齢、喫煙状況、インフルエンザシーズンによる層

1 別解析も実施。解析の結果、夏季(5月-9月)の日最高8時間O₃濃度の上昇と呼吸機能(FVC、
2 FEV₁、PEF、FEV₁/FVC)の低下との間に有意な関連は認められなかった。以上より、著者らは大
3 気中粒子状物質濃度がEU大気質限界値を下回るがWHOガイドラインを上回る地域において、
4 O₃濃度の短期変動と健康成人の呼吸機能との関連は認めなかったとした。

5
6 Karakatsani *et al.* (2017)は、学童において、O₃個人曝露の呼吸器アウトカムへの影響を調べる
7 ことを目的とした。対象者は、ギリシャ(Athens及びThessaloniki)の公立小学校5年生188人
8 (Athens97人、Thessaloniki91人。男子93人)で、高O₃地域の学校児童はAthens67人、
9 Thessaloniki58人、医師診断による喘息患者は21人であった。アウトカムについては、スパイロ
10 メトリによる呼吸機能およびFeNO測定器(イオン電極法)によるFeNOの測定(週末)を実施し
11 た。Mini-Wrightpeak flow meterによるPEF測定結果(朝・昼・夜)と症状、学校欠席、薬剤使用、
12 活動時間に関する日誌(毎日)。曝露評価では、O₃濃度については各生徒に配布した個人サンプラ
13 ーにより1週間の曝露を測定した。学校屋外にもサンプラを1基設置し週間濃度を測定した。
14 また、O₃、PM_{2.5}、NO₂について、国のモニタリングネットワークで最も近い固定測定局の測定値
15 を入手した。解析では、子供毎の反復測定を考慮するためランダム切片を含め、O₃と連続変数(自
16 己測定PEF(朝、昼、夜の平均の週平均)、スパイロメーター測定FVC、FEV₁、PEF、FEF_{25-75%}お
17 よび対数変換FeNO)との関連について多変量線形回帰モデル、離散値(任意の症状の週発生日数、
18 学校欠席日数)との関連はポアソンモデルを用いて解析し、10 μ g/m³あたりの連続量の変化量、離
19 散値の変化率を求めた。調整は以下について行なった；追跡週ID(1-5)、性別、都市(Athens、
20 Thessaloniki)、地域(高O₃地域、低O₃地域)、父親の教育年数、屋外気温(週平均値または同日平
21 均値)、24時間以内の抗酸化食品摂取(有無)、屋外滞在時間、薬剤使用、身長、体重(呼吸機能に
22 ついての解析のみ)。また、喘息患者を除外した感度解析を実施した。解析の結果、O₃個人曝露1
23 週間平均が10 μ g/m³増加あたりFVCは0.03L(95%CI:-0.05,-0.01)、FEV₁は0.01L(95%CI:-
24 0.03,0.003)低下した。春から初夏の期間に限定しても負の関連は維持されたが、FVCの優位は失
25 われた。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PEFおよび
26 FEF_{25-75%}は、いずれの解析期間においてもO₃個人曝露1週間平均とは関連しなかった。ピークフ
27 ローメーターで測定した1日のPEFの週平均値はO₃個人曝露1週間平均値と正の関連があり(単
28 一汚染物質モデルでO₃10 μ g/m³あたり4.80L/min,95%CI:1.17,8.43)、春から初夏の期間に限
29 定しても結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
30 デルでも結果に変化は無かった。FeNOは、O₃個人曝露1週間平均値が10 μ g/m³増加すると
31 11.10%(95%CI:4.23%,18.43%)増加し、PM₁₀との2汚染物質モデルでも同様であった(9.5%,
32 95%CI:2.46,16.98)。春から初夏の調査期間に限定した場合にも同様であった(11.79%
33 95%CI:2.54,21.82)。5週間のうちに少なくとも1つの症状があった日数は、O₃個人曝露1週間平
34 均値10 μ g/m³増加あたり19%(95%CI:-0.53,42.75)増加、PM₁₀との2汚染物質モデルでは
35 21%,95%CI:0.42,45.66)増加であった。5週間の各週について学校を欠席した日数とO₃個人曝
36 露1週間平均値との間には関連は認められなかった。感度解析で喘息児、喘息児+閉塞性換気障
37 害、健常児を別々に解析しても、効果の方向性に変化はなかった。モデルにおいてランダム勾配
38 を考慮すると、子供の間で影響に有意な異質性はみられなかった。モデルに同日の気温、地域(高
39 O₃、低O₃)、都市を加えた場合のいずれも影響に変化はみられなかった。以上より、著者らはO₃

1 曝露の増加が学童における気道炎症と呼吸器症状の頻度増加と、呼吸機能の低下を生じさせると
2 した。

3
4 Samoli *et al.* (2017)は、ギリシャの Athens 及び Thessaloniki で、大気測定局から 2 km以内にあり、
5 在籍児童が学校から 500m 以内に居住している 34 の公立小学校 5 年生 186 名(Athens21 校
6 97 人、Thessaloniki12 校 89 人)を対象として、2013~2014 年度の 10~12 月の 2 週間、2 月の 1
7 週間、4~6 月の 2 週間、毎日の O₃曝露と PEF、任意の症状、咳や鼻づまり、学校欠席との間の
8 関連性を調査した。アウトカムについては、対象者自身により簡易ピークフローメーターでの PEF
9 測定し(朝、昼、夜)、呼吸器症状、学校欠席、薬剤使用、活動時間の日誌への毎日の記録を行った。
10 曝露評価では、①市内の固定観測所の日測定値、②学校ごとに設置されたサンプラーによる週測
11 定値、③パーソナルサンプラーによる対象者ごとの週測定値を用いて、②、③を①により校正し、
12 学校における 1 日平均 O₃濃度、個人 1 日平均曝露濃度とした。固定測定局データに基づく、Athens
13 及び低 O₃地区、Athens 高 O₃地区、Thessaloniki 低 O₃地区、Thessaloniki 高 O₃地区の平均濃度
14 はそれぞれ 35.3、81.7、45.7、62.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、毎日の PEF 測定値に対する O₃
15 の影響については線形混合モデル、任意の症状、咳、鼻づまり、または欠席についてはロジステ
16 ィック回帰モデルを使用して解析した。呼吸器症状については、全期間解析、Athens 限定の解析、
17 温暖期限定の解析において個人曝露 O₃上昇と関連し、何らかの呼吸器症状や鼻づまり症状の発生
18 率に一貫した増加が見られ、全期間解析において個人曝露 O₃の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇による呼吸器症状
19 の OR は 1.19(95%CI:0.98, 1.44)、鼻づまりの OR は 1.23(95%CI:1.00,1.51)であった。咳との関
20 連はみられなかった。学校測定校正 O₃を用いた影響推定値は、Athens 限定解析で鼻づまりの OR
21 が 1.09(95%CI:1.01,1.19)、温暖期限定解析で 1.03 (95%CI:0.90, 1.18)であり、Athens 限定およ
22 び温暖期限定の解析において症状への影響がみられた。PM_{2.5}の調整による影響推定値への影響は
23 無かった。屋外滞在時間は個人曝露 O₃と PEF との関連への交互作用があり、屋外滞在時間の増
24 加により O₃上昇と関連した PEF の低下を示した。薬剤使用は、呼吸器症状と個人 O₃曝露との関
25 連を修飾し、非使用者における症状の増加を示した。一方で PEF は非薬剤使用者でわずかに低下
26 した。喘息の有病率による鼻づまりリスクへの交互作用は学校測定校正 O₃を用いた場合に認めら
27 れたが、個人 O₃レベルを用いた場合には交互作用はみられなかった。当日の O₃濃度の代わりに
28 前日の O₃濃度を用いると、影響推定値の大きさはわずかに小さくなったが、共変量の追加や削除
29 は影響推定値には影響しなかった。呼吸機能については、PEF の平均値は両都市とも低 O₃地域
30 で高かった。また、低 O₃地域では高 O₃地域に比べて症状の報告が多かった(Athens では 78%対
31 67%、Thessaloniki では 84%対 79%)。市街地では、固定測定局や学校の屋外での測定値に比べ
32 て、個人曝露測定値はかなり低かった。O₃の学校測定値校正値と個人曝露校正値の間の相関は
33 0.68 であったが、それぞれの固定測定局 8 時間 O₃との相関は 0.75、0.49 であった。対象者全体
34 の解析、Athens のみの解析のいずれにおいても、学校測定校正 O₃濃度のみが PEF について負の
35 影響推定値を示したが有意ではなく、PM₁₀を調整しても O₃による PEF への影響に対する PM₁₀
36 の交絡はみられなかった。学校欠席については、O₃曝露との関連は示されなかった。以上より、
37 著者らは O₃への短期曝露と呼吸器症状の関連が一般集団でみられたとした。

38
39 Dauchet *et al.* (2018)は、2011 年 1 月~2013 年 11 月の間、北フランスの Lille 及び Dunkirk 市

1 内または周辺都市部に 5 年以上在住する 40~65 歳の ELISABET Study 参加者 3,275 人中、呼吸
2 器疾患、肺の薬使用、気道閉塞、炎症、受動喫煙がある者、喫煙者を除外した 1,506 人(男性 674
3 人、女性 832 人、地域別では Lille804 人、Dunkirk 702 人)を対象として、大気汚染物質(PM₁₀、
4 NO₂、O₃)への短期曝露と呼吸機能および炎症性マーカーとの関連性を検討した。アウトカムにつ
5 いては、自宅または保健施設で、看護師が質問票調査を行うと共に、スパイロメーターによる呼
6 吸機能(FEV₁、FVC、PEF、FEF_{25-75%}、FEF_{75%}、一秒率)及び FeNO 測定器(イオン電極法)による
7 FeNO の測定を行い、採血により血中好酸球数、血清高感度 CRP 濃度を測定した。大気中濃度
8 は、対象地域の測定局のデータから検査前日と当日の平均濃度を得た。Lille 地区の O₃ 濃度の平
9 均は 59.5、日最高 8 時間値の範囲は 1.1~188.6 μ g/m³、Dunkirk 地区の O₃ 濃度の平均は 57.8、
10 日最高 8 時間値の範囲は 0.3~132.2 μ g/m³ であった。解析では、大気汚染曝露と呼吸機能及び炎
11 症マーカーの関連を一般化加法モデル(GAM)により調べた。解析の結果、日最高 8 時間値の検査
12 日と検査前日の平均を用いた O₃ 濃度は、血中好酸球数の増加と有意に関連し(10 μ g/m³ あたり
13 +2.41%、95%CI: 0.10, 4.77、p=0.04)、FeNO(Dunkirk のみ解析)は上昇したが有意ではなかった。
14 検査日の日最高 8 時間値 O₃ 濃度を用いると、O₃ と FeNO との間に有意な関連を認めたが(+3.37%、
15 95%CI: 0.66, 6.16、p=0.01)、血中好酸球数との間には有意な関連を認めなくなった。現喫煙者、
16 元喫煙者を含めた解析では、O₃ と血中好酸球数との間に有意な関連を認めなかった。PM_{2.5}、NO₂
17 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有意な関連を認めなかった。以上より、
18 著者らは大気汚染への短期間の曝露は、健康な住民の呼吸機能の低下と炎症マーカーの増加に関
19 連していたと結論し、これらの結果は、中程度のレベルの大気汚染においても、感受性の高い個
20 人だけでなく健康な人々に対しても呼吸器の健康に影響を与える可能性があることを示している
21 と報告した。

22
23 Li *et al.* (2018a)は、COPD 患者の呼吸機能、呼気 NO および血圧に及ぼす様々な O₃ 指標の短
24 期的な影響を比較した。対象者は、2015 年 11 月~2016 年 5 月の間、中国・北京市の北京大学第
25 三病院で医師から安定した COPD と診断された男性 40 人、女性 3 人、計 43 人(研究参加の 1 年
26 前から北京市在住。他の慢性呼吸器疾患、重度心疾患、肺手術歴、ダスト職業曝露がある患者は
27 除外、平均年齢 71.5 歳、58~81 歳)を対象とした。アウトカムについては、自宅で連続 5 日間に
28 わたって 8~12 時の同じ時間帯に毎日の呼吸機能(FEV₁ と PEF)、呼気 NO、血圧測定を行った。
29 曝露評価では、北京市環境モニタリングセンターから入手した 6 固定測定局データについて、調
30 査期間中に参加者の居住地に最も近い固定測定局で測定された 1 時間ごとの大気汚染物質の濃度
31 データから、日最高 1 時間値、日最高 8 時間値、1 日平均値を算出した。調査期間中の各 COPD
32 患者に対する健康アウトカム訪問測定日の 1~7 日前の濃度を使用した。解析では、線形混合効果
33 モデルを使用して、大気汚染物質曝露と健康影響との関連を評価した。解析の結果、測定日前 5
34 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、FEV₁ が 5.9%(95%CI: -11.0, -
35 0.7)、PEF が 6.2%(95%CI: -10.9, -1.5)減少した。日最高 1 時間値および 1 日平均値と PEF との
36 間に有意な関連は認められなかったが、1 日平均値と FEV₁ との正の有意な関連が認められた
37 (IQR=54.6 μ g/m³ あたり 2.8%上昇、95%CI: 0.6, 5.0)。測定日前 6 日間平均日最高 1 時間 O₃ の
38 IQR(85.3 μ g/m³)あたり収縮期血圧は 6.7mmHg(95%CI: 0.7, 12.7)上昇し、測定日前 1、2、3 日間
39 平均の日最高 8 時間 O₃ は拡張期血圧の低下と有意な関連があった(3 日間平均日最高 8 時間 O₃ に

1 ついて IQR あたり -3.46mmHg. 95%CI: -6.33, -0.59)。O₃ 濃度と FeNO との間には有意な関連は
2 認められなかった。以上より、著者らは高汚染環境大気中の O₃ による COPD 患者の心肺への短
3 期悪影響の関連が認められ、O₃ の曝露指標では日最高 8 時間値が健康影響評価において最も感度
4 が高い可能性があることを報告した。

5

6 Pirozzi *et al.* (2018b) は、米国オハイオ州で、2013 年 6 月～2015 年 6 月に PM_{2.5} と O₃ への短
7 期曝露が、線維性サルコイドーシス患者の症状の増悪または呼吸機能の低下に関連しているかど
8 うかを調査した。対象者は前年に 2 回以上の急性増悪歴があり、FEV₁/FVC<80%、4 週間以上定
9 常的なコルチコステロイド及びその他のサルコイドーシス用薬剤使用している 18～70 歳(平均 59
10 歳) の線維性サルコイドーシス患者 16 人(男性 4 人、女性 12 人)である。アウトカムについては、
11 シンシナティ大学医学センターにおいて 1 年間、3 ヶ月おきに呼吸機能検査、呼吸器症状等の調
12 査を実施した(69 回、平均 3.6 回/人)。曝露評価では、オハイオ州南西部の測定局(O₃ のみ測定 8
13 局、O₃ と PM_{2.5} 測定 4 局)測定値から、空間補間法(spherical semivariogram model を用いた Kriging)
14 で対象者居住地の濃度を推定した。O₃ 濃度の全期間平均は 0.04ppm、日平均値の 7 日間平均の範
15 囲は 0.023～0.058ppm であった。解析では、大気汚染物質への曝露と呼吸機能及び質問票による
16 関連を一般化線形混合効果モデルにより解析した。解析の結果、7、10、14 日平均の日平均 O₃ は、
17 呼吸機能、呼吸器症状・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著者らは PM_{2.5}
18 曝露の増加は、呼吸器症状の重症度と生活の質にかかわる症状の増加と関連していたが、オゾン
19 曝露との関連はみられなかったと報告した。

20 Stergiopoulou *et al.* (2018) は、アテネ市内の固定測定局から 2km 以内の公立小学校 21 校の生
21 徒のうち、RESPOZE 調査に参加した 5 年生(10-11 歳)の生徒 97 名(男子 50 人、女子 47 人、高
22 オゾン地域の学校の生徒が約 60 人(61.9%))を対象に、オゾン AQI(Air Quality Indicator)レベル
23 と 1 日の呼吸症状の発生およびピークフロー(PEF)の関連を推定し、固定屋外測定局の測定値を
24 使用して推定した関連と比較した。アウトカムについては、子供自身による活動時間、症状につ
25 いての日記の記録と簡易ピークフローメーターによる 1 日 3 回(朝、午後、就寝前)の PEF の測定
26 をフィールドワーク週間(2013/2014 年度の 10～11 月に 2 回、2 月に 1 回、4-5 月に 2 回、計 35
27 日間)に実施した。曝露評価では、環境エネルギー省(Ministry of the Environment and Energy) の
28 6 か所(高 O₃ 地域 4、低 O₃ 地域 2)の固定測定局毎の日最高 8 時間 O₃ を求めた。また測定局毎の
29 AQI を日最高 8 時間値、およびその年平均値に基づき定め、アテネ市内 AQI 中央値を求めた。解
30 析では、繰り返し測定の解析には混合効果モデルを使用した。性別、地域(高 O₃ 地域/低 O₃ 地域)、
31 父親の学歴、柑橘類の消費量、屋外で過ごした時間、日平均気温、身長、体重(PEF のみ)、PM₁₀
32 の AQI、経時トレンドについて調整した。呼吸器症状については、O₃ 濃度により設定した AQI 中
33 央値をアテネ市内全体の濃度曝露指標としたとき、AQI=3(Poor)と比較し、AQI=4-6 のいずれ
34 においても症状リスクは上昇していたが、AQI=6(Severe:>120 かつ ≤240 μg/m³)と鼻づまりの
35 み統計的に有意な関連がみられた(AQI=3 と比較した PM₁₀ 調整後 OR= 3.85 (95%CI:1.08,
36 13.75))。学校近隣の測定局における AQI を指標としたときには、大気質の悪化に伴い鼻づまりの
37 リスクが AQI=1(Good)と比較し AQI=5(Bad)で PM₁₀ 調整後 OR=2.58 (95%CI:1.17,5.65)、
38 AQI=6(Severe)での PM₁₀ 調整後 OR=5.63(95%CI:1.30,24.46)と有意に増加した。また、咳嗽に
39 ついて AQI=5(Bad)で PM₁₀ 調整後 OR=3.05 (95%CI:1.29,7.22)、AQI=6(Severe)で OR=6.42

1 (95%CI:1.47,28.03)、任意の症状についても AQI=5(Bad)で PM₁₀ 調整後 OR=2.57
2 (95%CI:1.38,4.81)、AQI=6(Severe)で OR=4.50(95%CI:1.03,19.61)と増加を認めた。すべての症
3 状において統計学的に有意な線形トレンドがあり、学校近隣の測定局における AQI の 1 上昇当た
4 り 30-34%のリスク増加が示された。AQI の代替として測定局 O₃測定値を用いた場合、全測定局
5 平均値よりも学校近隣測定局測定値の方が強い関連を示し、日最高 8 時間 O₃濃度の 10 μg/m³ 上
6 昇あたり鼻づまりの PM₁₀ 調整後 OR=1.15(95%CI:1.01,1.32;p=0.04)、咳嗽
7 1.15(95%CI:0.94,1.40; p=0.18)、任意の症状 1.12(95%CI:0.99,1.27; p=0.08)と 12-15%の上昇と
8 関連していた。AIC の値からは、学校近隣測定局における AQI を用いるモデルは他モデルよりも
9 適合性が良いことが示された。呼吸機能については、O₃ と PEF の間にはモデルによらず統計的
10 に有意な関連はみられなかった。以上より、著者らは、近隣のオゾン濃度に基づく AQI-local は
11 アテネの小学生における毎日の呼吸器症状の発生に関連していることが示されたと報告した。ま
12 た、すべての測定局平均濃度よりも近隣測定局濃度を使用したほうが優れた予測を可能にしたが、
13 AQI-local を使用したほうが関連はより明瞭であったとした。

14
15 Reilly *et al.* (2019)は、重度の外傷後に発症する急性呼吸窮迫症候群(ARDS)のリスクと短期お
16 よび長期の大気汚染物質との関連を調査することを目的とした。対象は、Penn Trauma Cohort
17 Study への参加者から、米国ペンシルベニア州の University of Pennsylvania を重度急性外傷(重症
18 度スコア>15)で受診し、ICU 入院に至った 14 歳以上の患者とした。頭部重度単独損傷、受診 24
19 時間以内の死亡または退院、Zip Code 無しの者を除いた 996 人(平均年齢 38 歳(範囲 24-56 歳)。
20 男性 75%)とした。アウトカムについては、2005-2015 年に、外傷による受診者を 6 日間追跡し
21 た。急性呼吸窮迫症候群の診断は、Berlin Definition に拠った。曝露評価では、EPA Aerometric
22 Information Retrieval System から収集した患者の居住地の Zip Code より、その中心から 50km 以
23 内の全測定局(O₃については中央値 19 局)測定値を使用した。2005-2015 年の入院患者について、
24 距離二乗逆数加重平均を求め、対象者ごとに入院前 3 日間、6 週間、3 年間の曝露平均値を評価し
25 た。解析では、急性呼吸窮迫症候群発症と O₃曝露(入院前 3 日、6 週間、3 年間平均)との関連を
26 ロジスティック回帰分析で解析した。O₃と NO₂は同じモデルで解析した。調整因子は、年齢、人
27 種、性別、対象となった月、喫煙歴、アルコール、外傷の種類(鈍的か穿通か)、10 単位以上の赤
28 血球輸血の有無、肺挫傷、保険の状態、世帯収入中央値、病院からの距離、APACHE-III スコア、
29 外傷の重症度スコア、とした。日最高 8 時間値の入院前 3 年間夏季平均値は、中央値 47.1 ppb(25-
30 75 パーセンタイル 45.5-48.2 ppb)だった。受診後 6 日以内に急性呼吸窮迫症候群を発症した者は
31 243 人(平均年齢 40 歳(範囲 25-53 歳)、男性 79%)だった。長期の大気汚染物質曝露モデルでは、
32 オゾン濃度の増加は未調整の ARDS リスク増加と関連していた。全体の ARDS 発生に占める四分
33 位範囲ごとの割合は、3 年平均オゾン濃度の最低四分位範囲(37.9-45.5 ppb)の 25%に対して最高
34 四分位範囲(48.3-52.8 ppb)では 29%だった(p=0.009)。交絡因子で調整後の多変数ロジスティッ
35 ク回帰モデルでは、3 年平均オゾン濃度についての最低四分位範囲に対する最高四分位範囲の
36 ARDS 発生 OR=1.44(95%CI: 1.12, 1.86)だった。1 年平均(OR=1.56, 95%CI: 1.21, 2.00)、5 年平
37 均(OR=1.19, 95%CI: 0.93, 1.53)についても同様の結果が得られた。短期間の汚染物質曝露につ
38 いては、3 日間平均オゾン濃度と ARDS リスクに関連は認められなかった。感度分析は、ARDS の
39 有無にかかわらず胸部 X 線診断結果が確定している患者(不確定患者を除く)を対象に行った。結

1 果に大きな変化はみられなかった。大気汚染物質への曝露と喫煙状況、年齢、人種、外傷の種類
2 (blunt vs. penetrating)で有意な統計的交互作用はみられなかった。以上より著者らは、低-中濃度
3 の大気汚染物質曝露は、重度外傷後の ARDS 発症リスク上昇と関連し、外傷は ARDS を発症する
4 危険因子であるとした。また、オゾン濃度については、入院前 3 年間平均 O_3 は外傷後の ARDS
5 発症に寄与していた。

6
7 Kinney *et al.* (1996b)は、米国ニュージャージー州 Fairview Lake(FV1、FV2)、カナダ オンタリ
8 オ州 Lake Couchiching(LC、CARES)、米国カリフォルニア州 San Bernardino(SB)、Pine
9 Springs(PS)において実施されたキャンプ参加者の呼吸機能(FEV₁、PEFR)と O_3 との関連につい
10 てメタ解析を行った。調査期間は FV1:1984 年 7~8 月の 4 週間、FV2:1988 年、LC:1983 年 6~7
11 月の 10 日間、CARES:1986 年 6~8 月の 6 週間、SB:1987 年 6~7 月の 3 週間、PS:1988 年 6~8
12 月の 6 週間、対象者は夏期キャンプ参加者で FV1: 91 人(8~15 歳。男子 53 人、女子 38 人)、
13 FV2:46 人(8~14 歳。男子 33 人、女子 13 人)、LC:29 人(オリジナル 52 人から喘息患者 23 人を
14 除外。7~15 歳の非喘息の男子 16 人、女子 13 人)、CARES:112 人(平均 11.6 歳、女子 112 名)、
15 SB:43 人(7~13 歳、男子 19 人、女子 24 人)、PS:295 人(8~17 歳)、計 616 人で、呼吸機能検査
16 は 1 日 1~3 回であった。5 つの文献での O_3 の平均濃度は 53~123 ppb(呼吸機能検査時の 1 時間
17 平均)であった。午後測定 of FEV₁、PEFR と大気汚染物質との関連を一般化線形モデル(GLIM)に
18 よって解析し、トレンドについて調整を行った。FEV₁ はいずれの研究でも O_3 に対し負の係数と
19 なり、6 研究中の 5 研究で統計学的に有意となった。PEFR は 5 研究中 4 研究で O_3 に対し負の係
20 数となり、このうち 2 研究で統計学的に有意となった。6 研究を統合すると、 O_3 -FEV₁ の係数は
21 0.50 mL/ppb (SE=0.07, p=0.0001)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
22 た(-0.26 mL/ppb, SE=0.07, p=0.0003)。PEFR については、6 研究統合結果は有意にならなかつ
23 たが、 O_3 と正の関連を認めた PS を除外しトレンドを調整すると負の有意な関連がみられた。

24
25 Karakatsani *et al.* (2012)は、アムステルダム(オランダ)、アテネ(ギリシャ)、バーミンガム(イギリ
26 ス)、ヘルシンキ(フィンランド)において、呼吸器の症状の発症・悪化と PM_{2.5}、PM₁₀、PM_{10-2.5}、
27 O_3 、NO₂ との関連について時系列解析法による解析を行った。調査期間は 2002 年 10 月~2004 年
28 3 月(ヘルシンキのみ 2002 年 10 月~2004 年 2 月)であった。対象者はヘルシンキ 36 名、アテネ 35
29 名、アムステルダム 36 名、バーミンガム 29 名(4,760-6,003 person days)であった。対象者は、ぜん
30 息あるいは COPD と医師により診断された 35 歳以上の患者で 12 か月間呼吸器症状がある者を対
31 象とした。一定の基準以上の重篤な患者は除外した。非就労・非喫煙・非家庭内受動喫煙のもの
32 を意図的に選択した。ヘルシンキでは男女がそれぞれ 6 名、30 名、年齢 36~85 歳(平均 63.5 歳)、
33 アテネでは男女がそれぞれ 19 名、16 名、年齢 33~84 歳(平均 62.2 歳)、アムステルダムでは男女
34 がそれぞれ 10 名、26 名、年齢 46~77 歳(平均 63.3 歳)、バーミンガムでは男女がそれぞれ 7 名、
35 22 名、年齢 37~76 歳(平均 60.1 歳)であった。大気汚染物質の濃度は、各都市の都市部の汚染状況
36 を代表する中心部で測定し、 O_3 ・NO₂ は各国のモニタリングネットワークよりデータ入手した。
37 PM_{2.5} の平均濃度は、7.4~22.7(日平均値) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。PM₁₀ の平均濃度は 12.4~51.7(日平均値)
38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。PM_{10-2.5} の平均濃度は 4.6~28.8(日平均値) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ O_3 の平均濃度は 33.1~46.9(日平
39 均値) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO₂ の平均濃度は 22.7~39.9 (日平均値) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。曝露評価期間を 2002 年 10

1 月～2004年3月(ヘルシンキのみ2002年10月～2004年2月)とした。対象者が6か月間毎日記録
2 した、8項目の呼吸器症状の指標、「呼吸困難により起床」、「息切れ」、「ぜん鳴」、「咳」、
3 「痰」、「重度な運動の制限」、「中等度の運動の制限」、「歩行の制限」と大気汚染物質との関
4 連を2段階の階層化モデルによって解析を行った。解析の第一段階では各年のロジスティック回
5 帰分析を行った。さらに各都市の結果をメタ解析の手法で統合した。健康評価の時間的傾向、外
6 気温、相対湿度、薬剤の使用、曜日について調整を行い、呼吸器症状と各汚染物質との関連(ラグ
7 0、1、2日、ラグ0-6の平均濃度)を検討した。対象者全体において、PM₁₀濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対
8 し、「息切れ」(ラグ1)は、1.037(95%CI;1.002,1.074)に増加し統計学的に有意な正の関連を認めた。
9 ラグ2、ラグ0-6平均でも統計学的に有意な関連がみられたが境界範囲であった。「ぜん鳴」や
10 「呼吸障害による歩行の制限」(ラグ1)においても、有意な関連が認められ、オッズ比は、それぞ
11 れ1.027(95%CI;1.000-1.055)、1.039(95%CI;1.007-1.073)であった。粗大粒子濃度(ラグ1)はほとん
12 どの呼吸器症状および運動制限などの症状と正の関連が認められた。PM_{10-2.5}は、ぜん息罹患群に
13 においてはほとんど有意な相関は認められなかったが、「歩行の制限」、「ぜん鳴」のみ境界範囲の
14 統計学的に有意な関連が認められた。O₃は「咳」(ラグ0,1,2)、「呼吸困難により起床」(ラグ0 day)
15 と有意に関連していた。しかし、ぜん息罹患群では、O₃による「息切れ」予防効果が認められた。
16 ラグ1とラグ2でのオッズ比は、それぞれ0.932(95%CI;0.898,0.967)、0.932(95%CI,0.888,0.979)
17 であった。

18

19 1.1.2. 炎症・酸化ストレス

20 (1) 日本

21 Michikawa et al (2016b)は、NIPPON DATA2010を使用し、大気汚染物質(SPM, NO₂, O₃, SO₂)
22 への短期曝露(1、2、7日間)、中期曝露(1か月と3か月)、長期曝露(1年)と炎症マーカー
23 である高感度CRP(hs-CRP)及び白血球(WBC)数との関連について横断研究を行った。対象者は
24 NIPPON DATA2010に参加した20歳以上の男女のうち採血等ができなかった人を除く2,360人
25 (男性1,002人、女性1,358人)であり、2010年11月に全ての対象者から血液サンプルを採取
26 した。大気汚染濃度に関する情報は、各対象者の居住地の保健所管轄区域の測定局のデータを使
27 用した。採血日の平均濃度は、SPMは19.6(SD:15.6) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、NO₂は14.5(SD:8.8)ppb、O₃は
28 34.6(SD:10.0)ppb、SO₂は2.3(SD:2.0)ppbであった(日平均値。O₃のみ日最大8時間値)。ロ
29 ジスティック回帰分析を用いて、hs-CRPレベル上昇や白血球数増加についてSPM濃度五分位階
30 級のORおよび10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりのORを推定した。年齢、性別、喫煙状況、アルコール摂取、
31 BMI、学歴、高血圧、糖尿病、脂質異常症の投薬、身体活動、気温及び湿度で調整した。採血前1
32 か月の平均SPM濃度とhs-CRPの間には正の関連が見られた(SPMの10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの高
33 hs-CRPのOR=1.42(95%CI:1.00,2.04))。WBCについては、喫煙者を除外した場合、採血日
34 の高いSPM濃度とWBC数の増加との間に関連が見られた(SPM10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの
35 OR=1.13(1.01,1.28))。O₃は長期曝露を除きSPMと類似の傾向を示した。採血前1か月間の平
36 均O₃濃度の最低五分位階級に対する最高五分位階級のhs-CRP増加ORは2.14(95%CI:1.00,
37 4.57)であった。喫煙者を除外した場合、採血日の平均O₃濃度と白血球数の間に明確な関連が見
38 られた(10ppb増加あたりの係数81.0(7.5,154.5)/ μl)。長期曝露の場合、O₃の年平均濃度はhs-
39 CRPと正の関連が見られたが、3か月平均濃度及び1年平均濃度とWBC数の間には逆相関が見

1 られた。NO₂またはSO₂はいずれも hs-CRP レベル、WBC 数との関連は見られなかった。

3 (2) 海外

4 Qian *et al.* (2009)は、喘息患者の気道炎症に対する大気汚染物質の影響について調査を行った。
5 1997年2月から1999年1月に米国の6都市(ボストン、ニューヨーク、デンバー、フィラデルフ
6 ィア、サンフランシスコ、マディソン)の6大学の救急医療センターで実施された28週の臨床試
7 験の参加者12-65歳の非喫煙者164人を対象とした。アウトカムについては、呼気NO(eNO)を
8 2~4週おきに定期来院時に各センターにて測定した。eNO測定をできたのは119人であった。
9 曝露評価では、対象者住所の郵便番号(zipコード)エリアの中心から20マイル以内の測定局の大
10 気汚染データを平均して求めた。O₃濃度の平均は33.6ppb、日最高8時間値は1.6~91.5ppbで
11 あった。単一汚染物質モデルでは、ラグ0日の日最高8時間オゾンの10ppb増加と、eNOには
12 有意な負の関連が見られた。ラグ2日、0-3日の平均でも有意な負の関連が見られた。二汚染物質
13 モデルにおいては、日最高8時間オゾンと他ガスを含めたモデルでも、eNOへの負の効果は統計
14 的に有意であった。以上より著者らは、大気汚染のレベルが米国大気環境基準値以下であっても、
15 治療中の持続型喘息患者の気道の炎症を強めることが示唆されたとした。

16
17 Modig *et al.* (2014)は、オゾン(O₃)、窒素酸化物(NO_x)、または10μm未満の粒子状物質(PM₁₀)
18 への短期曝露が、上気道および下気道炎症と関連するかどうかを調べる目的で、スウェーデンの
19 ゴーテンバーグまたは近隣地域に住む一般集団を対象としたADONIX(adult-onset asthma and
20 exhaled NO)研究参加者のうち、25~75歳のスウェーデン人の男女成人5841例を対象に調査を
21 行った。アウトカムの測定では、2001年6月~2003年1月、2003年2月~2003年12月の期間
22 に呼気NO分画を測定した。測定はATS(American Thoracic Society):米国胸部疾患協会の2005
23 年の勧告に従い、少なくとも4時間絶食後に、呼気流量50および270ml/sでの呼気NO分画を
24 オンラインNOモニタリングシステムで測定した。曝露評価では、ゴーテンバーグ地方環境局に
25 よるO₃、NO_x、PM₁₀の毎時測定データを使用した。これらの測定は中心市街地の観測所の屋根
26 の高さで測定された。各被験者の呼気NO分画の測定に先立って、3時間、24時間、120時間の
27 平均大気汚染物質濃度として算出した。O₃の3時間、24時間、120時間の平均大気汚染物質濃度
28 (中央値)はそれぞれ43.0、50.6、51.6μg/m³であった。解析では、呼気NO分画を対数変換し、
29 流速50および270ml/sでの呼気NOの割合とO₃、NO_x、およびPM₁₀との関係を、単一およ
30 び多重汚染モデルを用いて線形回帰により推定した。さらに、アトピーおよび喘息による分析を
31 層別化することにより潜在的効果修飾を検討した。喫煙、身長、年齢、アトピー、気温、風邪、年
32 と月で調整を行った。解析の結果、単一汚染物質モデルでは、120時間O₃平均濃度の四分位範囲
33 IQR(23.3μg/m³)増加あたり、270ml/sの呼気中NO(4.0%, 95%CI: 1.0, 7.1)、50ml/sの呼気
34 中NO(4.4%, 95%CI: 1.0, 7.9)と正の関連が見られた。複数汚染モデルでは、O₃の影響が増強さ
35 れ、O₃の3、24、および120時間平均濃度IQR増加は、270ml/sでの呼気中NOの増加(3時
36 間平均濃度38.8μg/m³増加あたり1.3%(95%CI: -1.4, 4.1)、24時間平均濃度29.4μg/m³増加あ
37 たり2.5%(95%CI: -0.4, 5.4)、120時間平均濃度23.3μg/m³増加あたり5.1%(95%CI: 1.7, 8.5))
38 と関連していた。50ml/sでの呼気中NOとO₃との関連性は270ml/sでの呼気中NOでみられ
39 た関連性ほど顕著ではなかった(50ml/sにおけるO₃の3時間平均濃度38.8μg/m³増加あたり-

1 0.4% (95%CI: -0.1, 7.5)、24 時間平均濃度 $29.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 0.1% (95%CI: -3.0, 3.3)、120
2 時間平均濃度 $23.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり 3.6% (95%CI: -0.4, 3.4)。本研究の結果、成人では大気環
3 境中 O_3 濃度は遠位気道の炎症の指標である呼気 NO の割合をわずかに増加させることを示唆し
4 ていると結論されている。

5
6 Day *et al.* (2017)は、中国、長沙において、 O_3 曝露と心肺の病態生理学的なメカニズムの関連を
7 調べることを目的とした調査を行った。調査では、長沙郊外に居住、勤務する健常な(主要な慢性
8 疾患無し、血中脂質レベルや腎臓、肝臓、その他代謝系障害のマーカーに異常無し)18 歳以上成
9 人、ホワイトカラー労働者 89 人(平均年齢(SD)=31.5(7.6)歳。男性 64 人、女性 25 人)を対象とし
10 た。アウトカムについては、調査期間中、概ね 2 週間おきに 4 回(可能であれば同曜日の同時刻)、
11 静脈血、尿、呼気のサンプルを採集し、血小板活性化(可溶性 P セレクチン等)、全身性炎症(C 反
12 応性タンパク)、止血(フォン・ヴィレブランド因子(von Willebrand factor)) の指標を ELISA によ
13 り、酸化ストレスの指標(尿中 8-OHdG)を LC-MS により、肺炎症指標(FeNO、呼気凝縮液中の
14 マロンジアルデヒド(EBC MDA;malondialdehyde)、硝酸塩+亜硝酸塩(EBCNN))をそれぞれ化学
15 発光法、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)蛍光、HPLC-UV により測定し、さらに血圧、動脈硬
16 化(上腕増大指数(AI:Brachial Augmentation Index)、頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度(carotid-
17 femoral pulse wave velocity))の測定、スパイロメーターによる呼吸機能(FVC、FEV₁、FEV₁/FVC)
18 の測定を実施した。 O_3 の屋外濃度については調査地点から 4.5km の政府測定局の測定値を使用し
19 た。屋内濃度については紫外線吸収法により、勤務するオフィス 2 室内で日中連続測定、居住す
20 る寮の 2 室内で夜間測定を行い 7、測定値が得られなかった時間については屋内/屋外濃度比に基
21 づき推定した。調査票から得られた屋外、オフィス、寮の平均滞在時間/日、週末等の変則的活動
22 パターンに基づく滞在時間と屋内外の O_3 の 1 時間測定値の加重平均により 24 時間平均個人曝
23 露濃度と 2 週間平均個人曝露濃度を算出した。解析では、線形混合モデルを使用して、各バイオ
24 マーカーと大気汚染物質曝露の関連を分析した。データの分布に応じて、いくつかのバイオマ
25 カー値については自然対数に変換した。交絡要因として平均気温、喫煙者との同室滞在時間、バ
26 イオマーカーにより呼吸器感染症、月経状態、曜日、対象者が最後に食事してからの時間のうち
27 0~2 個の因子を調整した。解析の結果、24 時間平均 O_3 曝露濃度の 10ppb の上昇により、
28 FeNO(24.1%; 95% CI:11.0, 38.8)、EBCNN(53.8%; 95% CI: 23.6,91.5)、8-
29 OHdG(13.5%;95%CI:2.6, 25.6)、収縮期血圧(3.1%;95%CI:1.4, 4.8)、拡張期血圧(4.4%;95%CI:2.5,
30 6.3)、可溶性 P セレクチン(36.2%;95%CI:30.6,42.0)が有意に上昇し、EBCMDA(-26.3%;95%CI:-
31 37.9, -12.4)、AI(-10.2%; 95%CI:-17.6, -2.8)が有意に低下した。2 週間平均の O_3 曝露濃度 10ppb
32 の上昇は、FeNO(47.2%; 95%CI: 15.9, 86.9)、EBCNN(158.9%; 95%CI: 61.2, 315.8)、8-
33 OHdG(37.0%; 95%CI: 11.1, 69.0)、収縮期血圧(8.7%; 95%CI: 5.0,12.3)、拡張期血圧(10.1%;
34 95%CI: 6.2, 14.0)、可溶性 P セレクチン(100.9%; 95%CI: 84.3, 118.9)の上昇と関連し、EBCMDA(-
35 52.0%; 95%CI: -67.0, -30.4)、AI(-26.5%; 95%CI: -42.1, -10.8)を有意に低下させた。一方、多重
36 検定補正後、24 時間平均 O_3 濃度と AI との関連、2 週間平均 O_3 濃度と FeNO との関連、および
37 両方の O_3 濃度と 8-OHdG、FEV₁、FVC との関連は有意ではなくなった。共存汚染物質で調整す
38 ると、可溶性 P セレクチンのみ O_3 との関連は有意なままであった。24 時間平均 O_3 と AI との負
39 の関連(体には好ましい方向)は、共存汚染物質調整後も影響の大きさは変わらなかったが、多重

1 検定補正によりその関連は有意でなくなった。呼吸機能については、2 週間平均の O₃ 曝露濃度
2 10ppb の上昇は、FEV₁(2.6%; 95%CI: 0.02, 5.2)、FVC(2.2%; 95%CI:0.04, 4.3)を上昇させたが、
3 一秒率は関連が見られなかった。以上より、著者らは呼吸機能の変化を生じさせないレベルでの
4 短期間の O₃ 曝露において血小板の活性化や血圧の上昇との関連が見られることから、O₃ が心血
5 管影響を引き起こすメカニズムについて示唆されたとした。

6
7 Dauchet *et al.* (2018)は、2011 年 1 月～2013 年 11 月の間、北フランスの Lille 及び Dunkirk 市
8 内または周辺都市部に 5 年以上在住する 40～65 歳の ELISABET Study 参加者 3,275 人中、呼吸
9 器疾患、肺の薬使用、気道閉塞、炎症、受動喫煙がある者、喫煙者を除外した 1,506 人(男性 674
10 人、女性 832 人、地域別では Lille804 人、Dunkirk 702 人)を対象として、大気汚染物質(PM₁₀、
11 NO₂、O₃)への短期曝露と呼吸機能および炎症性マーカーとの関連性を検討した。アウトカムにつ
12 いては、自宅または保健施設で、看護師が質問票調査を行うと共に、スパイロメーターによる呼
13 吸機能(FEV₁、FVC、PEF、FEF_{25-75%}、FEF_{75%}、一秒率)及び FeNO 測定器(イオン電極法)による
14 FeNO の測定を行い、採血により血中好酸球数、血清高感度 CRP 濃度を測定した。大気中濃度
15 は、対象地域の測定局のデータから検査前日と当日の平均濃度を得た。Lille 地区の O₃ 濃度の平
16 均は 59.5、日最高 8 時間値の範囲は 1.1～188.6µg/m³、Dunkirk 地区の O₃ 濃度の平均は 57.8、
17 日最高 8 時間値の範囲は 0.3～132.2 µg/m³ であった。解析では、大気汚染曝露と呼吸機能及び炎
18 症マーカーの関連を一般化加法モデル(GAM)により調べた。解析の結果、日最高 8 時間値の検査
19 日と検査前日の平均を用いた O₃ 濃度は、血中好酸球数の増加と有意に関連し(10µg/m³ あたり
20 +2.41%、95%CI: 0.10, 4.77、p=0.04)、FeNO(Dunkirk のみ解析)は上昇したが有意ではなかった。
21 検査日の日最高 8 時間値 O₃ 濃度を用いると、O₃ と FeNO との間に有意な関連を認めたが(+3.37%、
22 95%CI: 0.66, 6.16、p=0.01)、血中好酸球数との間には有意な関連を認めなくなった。現喫煙者、
23 元喫煙者を含めた解析では、O₃ と血中好酸球数との間に有意な関連を認めなかった。PM_{2.5}、NO₂
24 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有意な関連を認めなかった。以上より、
25 著者らは大気汚染への短期間の曝露は、健康な住民の呼吸機能の低下と炎症マーカーの増加に関
26 連していたと結論し、これらの結果は、中程度のレベルの大気汚染においても、感受性の高い個
27 人だけでなく健康な人々に対しても呼吸器の健康に影響を与える可能性があることを示している
28 と報告した。

29
30 Kinney *et al.* (1996a)は、米国ニューヨーク市ガバナーズ島で 1992 年夏(夏季 1)と冬、及び 1993
31 年夏(夏季 2)に、沿岸警備隊職員およびその家族で、夏季期間中の午後、週 3 日以上ジョギングを
32 する健康なボランティア対象者 19 人(男性 18 人、女性 1 人。23-38 歳)について BALF 採取を行
33 い、オゾン曝露との関連性を検討した。気管支肺胞洗浄液(BALF)を採取し、血球計数器および染
34 色により白血球、リンパ球の数、比率、ELISA により IL-8 および TNF- α 、ザイモサン刺激試験
35 後に中球活性酸素 ROS、市販のキットによりタンパク、LDH、ELISA により IL-8、フィブロネ
36 クチン、 α 1-アンチトリプシン、PGE₂、RIA により補体断片 3a を測定した。夏季は乗用車に設
37 置された携帯用測定器による連続測定を行い、冬季は風上に位置する Bayonne 測定局データの夏
38 季/冬季比を用いて推定した。対象者毎に BAL 実施前日の日最高 1 時間値、BALF 採取前 7、28
39 日間の日最高 1 時間値の平均を求めたところ、それぞれ平均で 63ppb(範囲 35-91)、56ppb、62ppb

1 であった。日最高 1 時間値 O₃を季節間で比較すると、夏季 1(平均 58ppb, 最大 110ppb)が冬季
2 (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。
3 対象者毎に BAL 実施前日の日最高 1 時間値、BALF 採取前 7、28 日間の日最高 1 時間値の平均
4 を求めたところ、それぞれ平均で 62.5ppb(範囲 35-91)、56.2ppb(43-68)、61.8ppb(57-67)であっ
5 た。BALF 細胞からの ROS の放出は、冬季より夏季 1 で低く、BALF 中の LDH、IL-8 および
6 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 や冬季より高かった夏季 2 の
7 IL-8 は冬季に比べて有意に高かった。以上より、著者らは夏季に O₃に曝露したジョギング走者
8 の肺で炎症反応が進行している可能性が示唆されたと結論した。

9
10 Hiltermann *et al.* (1997)は、オランダ、De Zilk, Zegveld, Hague において、環境中の O₃、PM₁₀
11 やヨモギ花粉への曝露が喘息患者における上気道の炎症性変化を引き起こすかを調べた。調査で
12 は、Leiden 大学の呼吸器外来を受診した非喫煙ぜん息患者 270 名中、中-重症度のぜん息患者 60
13 名(平均年齢 31 歳)を対象とした。アウトカムについては、2 週間に 1 回、午前中
14 に鼻洗浄液を採取し、鼻洗浄液中の細胞性・可溶性の炎症マーカー(総タンパク質, IL-8, ECP(好
15 酸球カチオン性タンパク質), 好中球, 好酸球, 上皮細胞, 総細胞)を測定した。曝露評価には、1995
16 年 7 月 2 日-10 月 5 日、National Institute of Public Health and the Environment が運営する全国
17 モニタリングネットワークの Zegveld 測定局における測定データを用いた。調査期間中の O₃平均
18 濃度は 80 μg/m³(範囲 12-185 μg/m³)であった。解析は、鼻腔洗浄液中の IL-8 濃度や細胞数と
19 日最高 8 時間 O₃濃度の関連を線形回帰モデルにより実施した。解析はラグ 1 日、1-2 日、1-3 日、
20 鼻腔洗浄の前の週の平均 O₃濃度について行った。解析の結果、ラグ 1 日の日最高 8 時間 O₃濃度
21 100 μg/m³ 上昇あたり、ラグ 1 日における鼻腔洗浄液中の好中球数、好酸球が増加した。また、ラ
22 グ 1-3 日の O₃濃度 75 μg/m³ 上昇あたり、鼻腔洗浄液中の IL-8 濃度が 22%(p<0.05)、ECP が
23 19%(p<0.05)増加し、ラグ 1-2 日の O₃濃度 90 μg/m³ 上昇あたり、鼻腔洗浄液中の上皮細胞数が
24 104%(p<0.01)増加した。前週の平均 O₃濃度 50 μg/m³ 上昇あたり、鼻腔洗浄液中の IL-8 が
25 22%(p<0.01)、好中球数 61%(p<0.05)、上皮細胞数 45%(p<0.05)増加した。ステロイド点鼻と花
26 粉曝露の有無について調整すると、O₃濃度と鼻腔洗浄液中の好酸球数に有意な関連は失われたが、
27 ラグ 1 日の日最高 8 時間 O₃濃度 100 μg/m³ 上昇あたり、鼻腔洗浄液中の好中球数が 91%増加し
28 た。対照的に、IL-8 濃度、好中球数、上皮細胞数については、交互作用は認められなかった。著
29 者らは、O₃及びアレルゲンへの曝露は喘息患者の鼻腔における炎症反応と関連しており、鼻腔に
30 おける好酸球数と ECP レベルはオゾン曝露に対数有用なマーカーとなりうるとした。また、それ
31 ぞれの単独での曝露よりも、両方の曝露により喘息症状がより悪化しやすいとした。

32
33 Sierra-Monge *et al.* (2004)は、アトピー性の喘息患児における O₃曝露に対する鼻腔内炎症反応
34 への抗酸化物質サプリメントの影響を調査した。対象者は、メキシコシティにおいて 1999 年 5 月
35 ~2000 年 4 月の期間中 12 週間、Infantil Federico Gomez 病院を受診したアトピー性喘息患児 160
36 人中、鼻腔洗浄液を採取できた 117 人で、無作為二重盲検でビタミン補給群 59 人(男子 64.4%、
37 平均年齢 8.9 歳)とプラセボ群 58 人(男子 63.8%、平均年齢 9.2 歳)に分割した。期間中 3 回(ベー
38 スライン時、追跡第 6、12 週目)鼻腔洗浄液を採取し、ELISA、HPLC により鼻腔内炎症応答マー
39 ーカー(IL-8、IL-6、尿酸、総グルタチオン(GSx))を分析した。曝露評価では、各家庭から 5 km 以

1 内で最も近い測定局の測定値を割り当てた。日最高 8 時間 O₃ 濃度は期間中平均 66.2 ppb(範囲
2 11.1~142.5ppb)であった。解析では、各対象者をグループ変数とした混合効果モデルを使用した。
3 交絡因子調整後、プラセボ群において日最高 8 時間 O₃ 濃度と IL-6 濃度との間には正の関連がみ
4 られたが(ラグ 3 日の O₃ 濃度 100 ppb あたり 1.07 pg/mL, 95%CI: 0.48, 1.65)、ビタミン補給群で
5 はみられなかった。2 群間で比較すると O₃ による IL-6 濃度への影響は、ラグ 3 日及び鼻腔洗浄
6 前 3 日間累積 O₃ についてプラセボ群が有意に大きかった。IL-8 濃度についても、プラセボ群に
7 おいてラグ 3 日及び鼻腔洗浄前 3 日間平均 O₃ 濃度による有意な上昇がみられ、ビタミン補給群
8 においてはみられなかったが、両群の間で O₃ の影響に有意な差はなかった。鼻腔洗浄前 3 日間平
9 均 O₃ 濃度上昇による鼻腔洗浄液中 GSx 濃度の減少は、プラセボ群とビタミン補給群でいずれも
10 有意であったが、2 群間に有意な差はなかった(100 ppb あたりの GSx 濃度対数変換値の変化はそ
11 れぞれ-0.35(95%CI: -0.66, -0.04)、-0.33(95%CI: -0.60, -0.06))。鼻腔洗浄液中尿酸濃度は、プラ
12 セボ群において O₃ 濃度上昇による減少がみられたが、有意な変化ではなかった。PM₁₀ について
13 調整しても結果は同様であった。以上より、著者らはビタミン E 低摂取の喘息患児の最低必要栄
14 養量を超えるビタミン C/E の補給は、O₃ への鼻腔内急性炎症反応に対する幾らかの防御になる
15 可能性が示唆されたとした。

16

17 Chimenti *et al.* (2009)は、気温、湿度、大気汚染物質の季節変動が都市環境での屋外トレーニン
18 グを行うランナーの気道細胞に影響するか否かを検討した。イタリアのシチリア島パレルモにお
19 いて、健康で非喫煙の 9 人の男性アマチュアランナー(平均年齢 40.3 歳)を対象として、11 月、2
20 月、7 月に調査を行った。調査期間前、調査期間中の抗炎症剤不使用、喘息診断、喘息様症状、 β 2
21 作動薬の習慣的服用の報告はなく、上気道感染症、上気道疾患の症状の報告もなかった。アウト
22 カムについては、レースの 3 日前と 20 時間後に、喀痰、血液を採取して、喀痰中の細胞構成、気
23 道細胞のアポトーシス比率、炎症メディエーター(IL-8、腫瘍壊死因子(TNF) α)、血漿中総エラス
24 ターゼ、血清 CC-16 濃度、乳酸脱水素酵素、クレアチンキナーゼを測定した。喀痰採取前後にス
25 パイロメータで呼吸機能を測定した。レースは 3 回(秋: 21 km、冬: 12 km、夏: 10 km)開催さ
26 れた。曝露評価では、大気測定局のデータを用いて、各レース当日およびレース前 1 週間の濃度
27 を求めた。秋、冬、夏の O₃ 濃度 8 時間値(7~15 時)の平均値はそれぞれ 68.9、60.4、90.3 μ g/m³
28 であった。細胞生存率は季節間、レース前後で有意な差はなかった。総細胞数に有意な季節間の
29 差はなかった。喀痰中の好中球の割合はレース後に上昇する傾向があったが、気管支上皮細胞に
30 はレース前後の差はなく、季節間の差もなかった。気管支上皮細胞数は調査週平均 O₃ 濃度と弱い
31 相関がみられたが、その他細胞についてはみられなかった。気管支全細胞中のアポトーシス率は
32 夏季に高かったがレース前後では有意差はなかった。全アポトーシス細胞中では好中球の比率が
33 高く季節間、レース前後で有意差は無く、好中球のアポトーシス率は夏季に高く、レース前後の
34 有意差はなかった。気道上皮細胞については、全アポトーシス細胞に対する比率がレース後に増
35 加したが、気道上皮細胞中アポトーシス率には有意な変化はなかった。細胞のアポトーシス率は
36 週平均 O₃ 濃度に依存して増加し、特に好中球では O₃ 濃度との有意な相関が認められたが、気道
37 上皮細胞では相関しなかった。喀痰上清中 TNF- α 、IL-8 濃度は季節、レース前後に関わらず低
38 く、気道細胞アポトーシスとの相関はみられなかった。血清中の CPK は最長距離のレース後のみ
39 上昇がみられた。血清中エラスターゼ、CC16 には季節、レース前後での有意な変化はなかった。

1 以上より著者らは以下のように考察した。ランナーの気道細胞アポトーシスは運動、環境の両方
2 に影響されると考えられた。好中球のアポトーシス率は O₃ 曝露により上昇した一方、気管支上皮
3 細胞では運動によって上昇した。レース 20 時間後に好中球数と炎症メディエーターとの関連がみ
4 られなかったことから、健康なランナーではこの時点で気道炎症は緩和しており大気汚染物質の
5 軽度の季節変化による影響は小さいと考えられた。

6
7 Wallace *et al.* (2010) は、気温逆転の発生およびそれに伴う大気汚染の増加が、喀痰サンプルか
8 ら得られる細胞数の変化と関連しているかどうかを調査することを目的とした調査を行った。調
9 査では、カナダ・オンタリオ州ハミルトンにおいて、2004 年 1 月～2006 年 12 月の間、Firestone
10 Institute for Respiratory Health を外来受診した初診の気道疾患患者(10-95 歳。平均年齢 55 歳。
11 女性 57%)を対象とした。医師の診断をもとに容体の安定した 485 人(安定群：喘息 167 人、
12 COPD106 人、その他 212 人)と、悪化した 189 人(増悪群：喘息 77 人、COPD70 人、その他 42
13 人)に区分した。アウトカムについては、気道疾患患者の外来受診時に唾液を採取し、唾液中の好
14 中球、好酸球、マクロファージ、リンパ球の総細胞比率、総細胞数を測定した。スパイロメトリ
15 による呼吸機能の測定を行った。曝露評価では、対象地域の 3 固定測定局の 1 時間測定値を取得
16 し、日中平均値(9-19 時)、夜間平均値(前日 20 時- 8 時)を算出し、受診日に基づき患者ごとに曝
17 露濃度を割り当てた。気温逆転は衛星データからの気温高度分布を用いて特定し、正常時と逆転
18 時で区分した。O₃ 濃度の平均値は 18～22ppb で、日中濃度の範囲は 5～30ppb であった。解析の
19 結果、安定群において、日中 O₃、PM_{2.5} 曝露濃度は気温逆転のある日の方が正常日よりも低かつ
20 たが CO、NO₂ は気温逆転日の方が高かった。増悪群においては気温逆転日の CO、NO₂、PM_{2.5}
21 濃度が安定群より高かったが、O₃ については同程度であった。安定群において全日データを用い
22 た O₃ 濃度 IQR(19.5ppb)あたりの調整後の好中球総細胞数比率の変化は、 -0.1%(95%CI : -4.6,
23 4.5)、気温逆転日のみのデータ、正常日のみのデータを用いた解析でも同様であった。その他の大
24 気汚染物質についても有意な関連は認められなかった。増悪群において全日データを用いた O₃ 濃
25 度 IQR(22.3ppb)あたりの調整後マクロファージ総細胞数比率の変化は-1.3%(95%CI : -1.7, 1.3)
26 で、他の汚染物質についても有意な関連はみられなかった。安定群の総喀痰細胞数の月平均値と
27 NO₂ 月平均濃度との間のピアソン相関係数は 0.56、増悪群では 0.44 と高かったが、O₃ との相関
28 係数は安定群 -0.07、増悪群 0.13 と低い値であった。以上より、著者らは喀痰中の細胞数はいず
29 れの汚染物質とも有意な関連は認められなかったとした。

30 Huang *et al.* (2014) は、ノースカロライナ州チャペルヒルにある米国環境保護庁で行われた気
31 管支鏡検査の研究に 1998 年 10 月～2008 年 3 月の間に参加し、細胞を提供するための募集に参
32 加した 77 人の健康な非喫煙者のボランティア (男性 38 人、女性 39 人、年齢 18～35 歳)につい
33 て、大気汚染物質への短期曝露と気管支肺胞洗浄液中のタンパク質の量や細胞数などとの関連を
34 調べた。アウトカムに関しては、気管支鏡は、2 人の気管支鏡技師が以前に記載した同じプロトコ
35 ル (Ghio ら、1998) に従って実施した。タンパク質などは市販のキットで測定した。フェリチン
36 は免疫比濁法を用いて定量した。総細胞数は血球計数装置を用いた手計算で計数した。

37 曝露評価に関しては、Durham の Duke Street 駅の観測値を North Carolina Division of Air Quality
38 のウェブサイト (<http://daq.state.nc.us/monitor/data/o3design/>) から入手した。気管支鏡 1 日間の O₃
39 濃度を割り当てた。調査期間中の O₃ 平均濃度 (日 8 時間平均値) は、0.033ppm (春)、0.035ppm

1 (夏)、0.022ppm (秋) であり、3 季節を通じた最小値と最大値は 0.012ppm、0.052ppm であった。
2 冬は測定されていなかった。

3 各 BAL 測定値 (アディポネクチン、レプチン、TNF- α 、IL-8、MCP-1、フェリチン、細胞数) と
4 O₃ との相関を調べるために、ステップワイズ重回帰分析を行った。調整因子としては年齢、BMI、
5 PM_{2.5}、PM₁₀、温度、相対湿度をステップワイズ法により変数選択した。

6 解析の結果、気管支肺胞洗浄液中の細胞数は採取前日の 8 時間平均 O₃ 濃度と正の相関が見ら
7 れた。ステップワイズ重回帰分析の回帰係数は 495.970 であり、p 値は 0.068 であった。

8
9 Pirozzi *et al.* (2015)は、米国ユタ州ソルトレークバレーにおける夏季のオゾン大気汚染の自然
10 発生エピソードが、対照と比較して、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者における肺の炎症および酸
11 化ストレスの増加、呼吸症状の増加、および呼吸機能の低下と関連しているかどうかを明らかに
12 することを目的として、過去喫煙者で中程度から重度の COPD 患者 11 名、および気流閉塞のな
13 い 9 名 (年齢 40–85 歳) を対象とした調査を行った。アウトカムとして、非汚染日と汚染日 (日
14 最高 8 時間オゾン濃度が 0.075 ppm を超えた日、または 8 時間オゾン濃度が 0.068 ppm 以上の日
15 が連続 2 日または 4 日中 3 日) の呼気凝縮物(EBC)中の酸化ストレスおよび炎症バイオマーカー
16 (亜硝酸塩/硝酸塩(NO_x)、8-イソプロスタン)、スパイロメトリー (1 秒量 (FEV₁)、努力性肺
17 活量 (FVC))、呼吸器症状を測定した。EBC 中の NO_x、8-イソプロスタンは、来院時に各被験
18 者から約 1~2mL の EBC 採取し、NO_x は全一酸化窒素および硝酸塩/亜硝酸塩パラメータアッセ
19 イキット (R&D システム)、8-イソプロスタンは ELISA 法により測定した。スパイロメトリーで
20 は、被験者に測定前 4 時間は短時間作用型 β 作動薬を服用しないよう依頼し、それぞれの来院時
21 に FEV₁、FVC を測定した。呼吸器症状については、質問票への記入 (呼吸困難、喀痰の厚さま
22 たは色、喀痰量、咳、喘鳴、胸部圧迫感、鼻閉または鼻汁、肺の状態による活動制限感) に基づ
23 き、個々の症状スコアを加算した総スコアとして分析した。曝露評価では、オゾン濃度をソルト
24 レーク・シティ・ホーソン・ステーションで測定した。1 時間毎に更新される 8 時間濃測定値
25 に基づき、汚染日を定義した。平均最大汚染レベルは、試験日と 1 日前を平均して算出した。解
26 析について、呼吸機能、炎症、および酸化ストレスのアウトカムは、それぞれの患者についてラン
27 ダム効果を有する別々の線形混合効果モデルと、汚染日と非汚染日を区別する固定効果を用い
28 て分析し、COPD 群および元喫煙者群における汚染日と非汚染日の間の平均差をそれぞれ推定し
29 た。次に、COPD 群と対照群の間の汚染物質による影響の差を推定するために、各個人のランダ
30 ム効果と COPD 群及び対照群の固定効果の両方を含む混合モデルを適用した。総症状スコアは、
31 定量的アウトカムに用いたのと同じ混合効果モデルを用いて解析した。解析の結果、COPD 群と
32 対照群の EBC において、汚染に関連した気道炎症と酸化ストレス増加が認められたが、両群間に
33 有意差は認められなかった。O₃ の増加は、COPD 群と対照群の両方で EBC 中 NO_x の増加と関
34 連していた (COPD 群：非汚染日 vs 汚染日の平均レベル 8.7(\pm 8.5) vs 28.6(\pm 17.6) μ mol/L；非
35 汚染日と汚染日における差は 20.7 (95% CI：7.93~33.47、p=0.004)、対照群の非汚染日 vs 汚
36 染日の平均レベル 7.6(\pm 16.5) vs 28.5(\pm 15.6) μ mol/L、清浄日と汚染日における差は 20.1 (95%
37 CI：3.88~36.35、p=0.02)であり、COPD 群と対照群との間で有意差はなかった (p=0.94)。一
38 方、いずれの群においても EBC 中 8-イソプロスタンの変化には関連しなかった (Table 5.)。いづ
39 れの群でも、汚染日と非汚染日との間で呼吸機能や症状に差は呼吸機能なかった (Table 6.)。

1 COPD 患者(総症状スコアの：差-0.85 (95%CI：-3.54~1.83、 $p = 0.50$)または対照者(総症状ス
2 コアの差：-1.09 (95%CI：-4.34~2.16、 $p = 0.44$)で、汚染日の呼吸器症状は非汚染日と比較して
3 増加しなかった(Table 6.、Table 7.)。また、 O_3 による影響は 2 群間で差がなかった($p = 0.88$)。
4 以上より、気流閉塞の有無にかかわらず、過去喫煙者ではオゾンへの短期曝露に関連して気道炎
5 症が惹起されたと結論づけた。

6
7 Nickmilder *et al.* (2007)は、ベルギー南部において環境大気中 O_3 と健康な子供の呼吸器炎症と
8 の関連についてパネル研究を行った。対象者は 2002 年 7-8 月にベルギー南部農村地帯の複数の
9 キャンプ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 歳の子供 6 グル
10 ープ(各グループ 11-15 名)、計 72 名(男子 55 名、女子 17 名)であった。各グループは、キャンプ
11 中の 1 日において朝(午前 10-12 時)、夕(午後 6-8 時)の 2 回、呼吸機能(FVC、 FEV_1)、呼気 NO
12 を測定した。調査中、対象者は屋外でスポーツ、ランニングではないレクリエーションを行った。
13 大気汚染物質濃度は各キャンプサイトに設置した紫外線吸光光度計で O_3 を連続測定したのに加え、
14 最寄りの地域測定局の O_3 、NO、 NO_2 、 SO_2 、 $PM_{2.5}$ 、 PM_{10} 毎時測定値を取得した。 O_3 日最
15 高 1 時間値、日最高 8 時間値は低いグループ順に A グループ 48.3、37.2 $\mu g/m^3$ 、B グループ 71、
16 65.9 $\mu g/m^3$ 、C グループ 96.2、78.7 $\mu g/m^3$ 、D グループ 127.3、109.9 $\mu g/m^3$ 、E グループ 166.6、
17 135 $\mu g/m^3$ 、F グループ 221.2、159 $\mu g/m^3$ であった。気温、相対湿度は最寄りの気象測定局の測
18 定値を取得した。一元配置分散分析に続きダネットの多重比較検定により呼吸機能および呼気
19 NO の日変化をグループ間で比較した。また、ステップワイズ法を用いた重回帰分析により、 O_3
20 濃度、年齢、性別、身長、体重、BMI を変数として呼気 NO との関連を解析した。グループ間の
21 比較では、呼吸機能(FVC、 FEV_1 、 FEV_1/FVC)は、 O_3 レベルに対して一貫した変化のパターンを
22 示さなかったが、呼気 NO については、環境大気中 O_3 低濃度のグループと高濃度のグループで
23 明確な差が認められ、グループ A、B、C では夕の呼気 NO は朝と比較して有意な減少、グループ
24 E、F では有意で著しい増加がみられた。呼気 NO の日変化と他の大気汚染物質(PM_{10} 、 $PM_{2.5}$ 、
25 SO_2 、 NO_x)との相関はみられなかった。ステップワイズ法を用いた重回帰分析によると O_3 高曝
26 露群(E、D、F)の呼気 NO 上昇は年齢、性別、身長、体重、BMI と独立で O_3 日最高 1 時間値、
27 日最高 8 時間値とのみ関連した。低曝露群(A、B、C)では呼気 NO を変化させる変数は特定され
28 なかった。 O_3 による呼気 NO 増加の閾値は、ベンチマーク用量(BMD)、信頼区間下限(BMDL)
29 として推定すると日最高 1 時間値で $BMD = 134.5 \mu g/m^3$ ($BMDL = 119.2 \mu g/m^3$)、日最高 8 時間
30 値で $BMD = 110.4 \mu g/m^3$ ($BMDL = 101.5 \mu g/m^3$)であった。現行の大気基準値以下の O_3 濃度で
31 子どもたちの気管への初期炎症を起こすことが示され、呼気 NO 検査は O_3 の健康リスクを評価
32 できる非侵襲的で簡便なツールある可能性を示した。

33
34 Barraza-Villarreal *et al.* (2008)は、メキシコシティ市内に居住し近隣の公立校に通学している、
35 メキシコシティ最大の小児病院の一つに入院した喘息の子供 158 人、対象喘息児の知人で喘息で
36 ない子供 50 人を対象に、大気汚染物質への短期曝露と、炎症マーカー及び呼吸機能との関連を調
37 べた。アウトカムについては、15 日ごとに、呼吸器症状に関する質問票調査、スパイロメーター
38 測定、FeNO 測定、鼻腔洗浄、濃縮呼気凝縮液の収集を実施した(平均 11 回。範囲 5-21 回)。曝
39 露評価には、市の測定局 4 ヶ所のうち住居から最も近い測定局データ(日最高 8 時間値)を使用し

1 た。解析は、線形混合モデルにて個人内相関を加味して実施した。調整因子として、性別、BMI、
2 前日の最低気温、コルチコイド使用、経時を考慮した。解析の結果、呼吸機能については、日最
3 高 8 時間 O₃ 濃度との関連はみられなかった。呼吸器症状については、日最高 1 時間 O₃ 値 48ppb
4 上昇あたり咳の発現 OR=1.09(95%CI: 1.03, 1.15)と有意に上昇したが、喘鳴の発現との有意な関
5 連はなかった。その他、当日の日最高 8 時間 O₃ 濃度と、喘息の子供の FeNO(O₃ 22ppb 当たり
6 1.06ppb, 95%CI: 1.02, 1.09)及び IL-8(1.18pg/mL, 95%CI: 1.04,1.34)(Table3)、喘息でない子供
7 の FeNO(1.11ppb, 95%CI: 0.92, 1.33)及び IL-8(1.19pg/mL, 95%CI: 1.00, 1.45)との間に
8 関連が見られた。呼気凝縮液 pH は、喘息の子供においてのみ日最高 8 時間 O₃ 曝露と有意な関係(-0.07,
9 95%CI: -0.15, -0.01)が示された。以上より、著者らは O₃ 濃度は、呼吸機能とは関連が示されな
10 かったが、喘息児において炎症マーカーとの関連が示されたとした。

11
12 Liu *et al.* (2009)は、カナダ、オンタリオ州ウィンザーの、家庭内に喫煙者のいない 9~14 歳の
13 喘息児 182 人を対象に大気汚染による喘息児の呼吸機能、気道の酸化ストレスと炎症への急性影
14 響を調べた。アウトカムについては、2005 年 10~12 月の週 1 度決まった曜日に、スパイロメト
15 リー検査、FeNO 検査(1 呼吸オンライン法)、呼気凝縮液収集を実施し、呼気凝縮液中の酸化スト
16 レスマーカー(チオバルビツール酸反応性物質(TBARS)、8-イソプロスタン)、炎症マーカー(IL-6)
17 をそれぞれ蛍光法、比色酵素免疫測定法/放射性免疫測定、ELISA にて測定した。曝露評価では、
18 Environment Canada の National Air Pollution Surveillance network 2 測定局の毎時測定データを
19 2 局で平均、日平均値を求めた。解析は、線形混合モデルにて個人内相関を加味して実施した。大
20 気汚染物質濃度と性別、ICS 服用との交互作用項を含めた解析、及び 2 汚染物質モデルでの解析
21 も実施した。解析の結果、呼吸機能については、ICS、性別と汚染物質との交互作用項を含めた単
22 一汚染物質モデルでは FEV₁ は一貫して O₃ による負の関連がみられたが有意ではなかった。ラグ
23 0 日及び 2 日間平均の 1 日平均 O₃ 値 IQR 上昇は喘息児の FeNO 低下と有意に関連した(ラグ 0 日
24 の日平均 O₃ 濃度 9.0ppb 上昇あたり -12.2% (95%CI:-22.3,-0.8)、 2 日間平均値 6.4ppb あたり-
25 16.0% (95%CI:-26.4, -4.1))。その他の FeNO や呼気凝縮液中酸化ストレスマーカーとは関連は
26 なかった。ICS 使用有無や性別では大気汚染物質濃度との有意な交互作用はみられなかった。2 汚
27 染物質モデルによる解析においても結果は一貫していた。以上より、著者らは、O₃ の喘息児の呼
28 吸機能、気道の酸化ストレス、炎症への一貫した悪影響は検出されなかったとし、O₃ と FeNO 低
29 下との有意な関連は、検定の多重性によるものかもしれないと考察した。

30
31 Delfino *et al.* (2013)は、米国のロサンゼルス地域で、気道炎症のバイオマーカーであるオフラ
32 イン呼気一酸化窒素分画(FeNO)を用いて、9~18 歳の非喫煙者で家庭内でタバコの煙に曝露され
33 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
34 人は 2004 年 7~11 月)、混合線形回帰モデルにおける大気汚染物質に対する呼気一酸化窒素濃
35 度(FeNO)の関係を解析した。FeNO については、対象期間中の 10 日間、同じ時間(午後遅くまた
36 は夜早い時間)にオフライン法で呼気を収集し、化学発光法で測定した。被験者は呼気収集の 1 時
37 間前に、肺活量測定、運動、飲食物の摂取を控えるよう求められた。信頼性の高いサンプルペア
38 を分析の平均値として使用し、差がより大きな値の <3ppb または <10%である場合に同定した。
39 45 人の被験者で 372 組のサンプル(83%)がこれらの基準により信頼できることを見出し、分析に

1 用いた。曝露評価では、South Coast Air Quality Management District の測定局での 1 時間毎の測
2 定データを用いた。2 つの Whittier サイトからのガス測定値を平均した。調査期間中の O₃ 平均濃
3 度 (8 時間最大値) は 52.9 (23.7)ppb であった。解析は、混合線形回帰モデルを用いた。FeNO は
4 正規分布に従わず、対数変換された。FeNO の対数変換分布は対称的であったため、結果は FeNO
5 中央値の変化率として示された。SAS 9.2 の Mixed (SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いて観察
6 された変動性を考慮し、自己回帰-1 相関構造に適合させた。影響推定値は、曝露の四分位範囲(25
7 ~75 パーセントイル)に標準化されている。残差診断を行い、影響力のある観察および被験者ク
8 ラスターの存在、ならびに標準的な線形混合モデルの仮定からの逸脱を検出した。潜在的な時間
9 変数交絡因子 (個人の温度と相対湿度) に対して事前調整が行われた。呼吸器感染症 (13 人/日の
10 み報告)、研究地域、性別、必要に応じた β アゴニスト吸入器の毎日又は週末の累積使用による
11 交絡は認められなかった。解析の結果、FeNO と O₃ に相関は認められなかった。以上の結果より、
12 FeNO は、交通関連マーカー(EC、OC、および NO₂)、DTT、およびマクロファージ ROS の遅
13 延 1 日および 2 日平均と有意に正の相関を示したが、PM2.5 質量とは相関しなかった。FeNO と
14 O₃ に相関は認められなかったとしている。

15

16 Altug *et al.* (2014)は、トルコ、Eskişehir の小学生に対して大気汚染物質による呼吸器影響につ
17 いて時系列研究を実施した。地域を汚染度別に 3 地域(R1:郊外、R2:都市、R3: 交通量の多い都市)
18 に分け、各地域よりランダムに選択した 16 校より、9~13 才の 605 人を対象として、呼気中一酸
19 化窒素濃度(FeNO)、呼吸機能、呼吸器症状を調べた。FeNO は 6 時間以内のチョコレート、紅
20 茶、コーヒ、アイスティー、コーラ類のソフトドリンクの過剰摂取者は除外し、FeNO 測定器を
21 用い化学発光法により測定を行った。その後、呼吸機能(FVC,FEV₁,PEF,MMEF)をスパイロメー
22 ターにより測定し、年齢、体重、身長、性別による予測モデルで標準化した。呼吸器症状は呼吸
23 機能テストの直近 7 日間について質問紙により記録した。呼吸機能の測定値は線形混合効果モデ
24 ル、症状はロジスティック回帰モデルにより、性別、年齢、喘息有無、両親の喫煙習慣、石炭木材
25 ストーブ使用、両親の学歴、身長、体重、日平均気温、テスト日で調整後、日平均 10 μ g/m³ 単位
26 濃度あたりの影響推定値と 95%信頼区間を求めた。単位濃度あたりの O₃ に対して、症状のオッ
27 ズ比は、同時期の風邪症状 1.21 (95%CI : 1.05,1.39)、鼻水症状 1.28 (95%CI : 1.10,1.49)で有意
28 となった。呼吸機能について FeNO はどの大気汚染との間にも有意な変化が見られなかった。風
29 邪症状がある小児について、呼吸機能の PEF でのみ有意な低下(ログスケールで 2%(95%信頼区
30 間 : 0~3%)の低下)が認められた。

31

32 Angelis *et al.* (2017)は、環境中のオゾンへの短期間曝露と鼻腔気流量、呼吸機能、気道炎症へ
33 の影響を調べることを目的とし、ESPOZE(respiratory effects of ozone exposure in children)の研
34 究プロジェクトに参加したギリシャの Thessaloniki の小学生を対象としたパネル研究を行った。
35 O₃ 年平均濃度の高い地域、低い地域における大気測定局の近くに位置する公立小学校 13 校の 10
36 ~11 歳(5 年生)の児童 91 人(男子 43 人、高濃度地域 58 人、低濃度地域 33 人)、うち 47 人(男子
37 17 人、高濃度地域 28 人、低濃度地域 19 人)に鼻腔測定を実施した。全員が学校から 500m 以内
38 に居住していた。対象者の追跡期間は、2013/2014 年度秋季(10~11 月)1 週間、冬季(2 月) 1 週
39 間、春季(4~6 月) 1 週間×2 回(非連続)とし、測定アウトカムは、呼吸機能(FVC、FEV₁、PEF、

1 一秒率、FEF_{25-75%})、鼻腔気流量、肺の炎症指標(FeNO)とした。鼻閉は、鼻腔気流量が 336mL/s
2 以下とした。また、秋季、冬季、春季それぞれの週において、一日の活動時間、呼吸器症状、学校
3 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た。調査の最終日に学校
4 でスパイロメトリーによる呼吸機能検査、FeNO測定器(イオン電極法)によるFeNO測定を実施
5 した。対象者のうち47人にrhinomanometryによる鼻腔気流量測定を実施(43人が4回、3人が
6 3回、1人が1回の測定)した。曝露評価では、2013年~2014年にかけて、個人曝露濃度、屋外
7 曝露濃度の測定のため、パッシブサンプラーをそれぞれ児童の胸および学校の屋外に設置、一週
8 間後に回収した。解析では、週平均のO₃個人曝露濃度との関連について、連続値のアウトカムに
9 ついては二段階ランダム切片階層化混合効果モデル、二値のアウトカムについては二段階ランダ
10 ム切片混同効果ロジスティック回帰を用いた。短期間のラグの影響を調べるため、屋外のO₃日平
11 均濃度推定値との関連を調べた。連続値を二値解析する際は中央値以上と未満で分割した(鼻腔気
12 流量)。調整因子は、性別、身長、体重、O₃濃度(高/低エリア)、父親の教育期間、喘息診断既往、
13 抗酸化作用のある食品の摂取(柑橘類)、屋外で過ごす時間、気温を用いた。O₃曝露濃度は、次の
14 通りだった。O₃(個人曝露、低O₃地域)平均濃度(SD)4.7(4.8)µg/m³、O₃(個人曝露、高O₃地域)
15 平均濃度(SD)5.9(6.6)µg/m³、O₃(学校屋外、低O₃地域)平均濃度(SD)35.2(20.7)µg/m³、O₃(学
16 校での測定、高O₃地域)平均濃度(SD)45.6(19.4)µg/m³、O₃(固定測定局、低O₃地域)平均濃度
17 (SD)36.3(16.7)µg/m³、O₃(固定測定局、高O₃地域)平均濃度(SD)41.3(18.5)µg/m³。解析の結
18 果、鼻腔気流量の変化は、O₃とPM₁₀との2汚染物質モデルでは、O₃個人曝露濃度週平均値の10
19 µg/m³増加あたり-12.66%(95%CI: -45.16, 39.09, p=0.568)変化、ラグ0-1日の屋外O₃濃度日平
20 均値推定値の10µg/m³増加あたり-13.48%(95%CI: -29.38, 6.01, p=0.162)の減少がみられたが、
21 統計的に有意ではなかった。鼻腔気流量の変化は、O₃濃度の高い4~6月に限定すると、週平均
22 個人曝露による低下29.38%(95%CI: -54.88, 10.54, p=0.128)、屋外濃度日平均値による低下
23 43.58%(95%CI: -64.82, -9.53, p=0.018)でみられた。鼻閉については、二値変数とした解析では、
24 O₃個人曝露濃度週平均値の10µg/m³増加あたり2.27倍(95%CI: 0.437, 13.69, p=0.373)、ラグ0-
25 1日の屋外O₃濃度日平均値推定値10µg/m³増加あたり1.88倍(95%CI: 0.89, 3.94, p=0.097)の鼻
26 閉塞リスク上昇との関連があった。4~6月に限定するとリスク上昇は大きくなったが、有意では
27 なかった。FeNOはO₃個人曝露濃度週平均値10µg/m³増加あたり17.49%(95%CI: -20.18, 72.92,
28 p=0.414)の上昇が認められたが、有意ではなかった。また、ラグ0-1日の屋外O₃濃度日平均値推
29 定値による上昇はみられなかった(10µg/m³増加あたり0.11%, 95%CI: -8.79, 9.88, p=0.981)。呼
30 吸機能検査については、O₃個人曝露とスパイロメトリー測定値の間には有意な関連はみられな
31 かった。以上の結果より著者らは、オゾン曝露と鼻閉(O₃高濃度の季節において、学校屋外日平均
32 濃度推定値(ラグ0-1日))の間に関連がみられたとした。

33

34 Karakatsani *et al.* (2017)は、学童において、O₃個人曝露の呼吸器アウトカムへの影響を調べる
35 ことを目的とした。対象者は、ギリシャ(Athens及びThessaloniki)の公立小学校5年生188人
36 (Athens 97人、Thessaloniki 91人。男子93人)で、高O₃地域の学校児童はAthens 67人、
37 Thessaloniki 58人、医師診断による喘息患者21人であった。アウトカムについては、スパイロメ
38 トリーによる呼吸機能およびFeNO測定器(イオン電極法)によるFeNOの測定(週末)を実施した。
39 Mini-Wrightpeak flow meterによるPEF測定結果(朝・昼・夜)と症状、学校欠席、薬剤使用、活

1 動時間に関する日誌(毎日)。曝露評価では、O₃濃度については各生徒に配布した個人サンプラー
2 により1週間の曝露を測定した。学校屋外にもサンプラーを1基設置し週間濃度を測定した。ま
3 た、O₃、PM_{2.5}、NO₂について、国のモニタリングネットワークで最も近い固定測定局の測定値を
4 入手した。解析では、子供毎の反復測定を考慮するためランダム切片を含め、O₃と連続変数(自己
5 測定PEF(朝、昼、夜の平均の週平均)、スパイロメーター測定FVC、FEV₁、PEF、FEF_{25-75%}およ
6 び対数変換FeNO)との関連について多変量線形回帰モデル、離散値(任意の症状の週発生日数、
7 学校欠席日数)との関連はポアソンモデルを用いて解析し、10 μ g/m³あたりの連続量の変化量、離
8 散値の変化率を求めた。調整は以下について行なった；追跡週ID(1-5)、性別、都市(Athens、
9 Thessaloniki)、地域(高O₃地域、低O₃地域)、父親の教育年数、屋外気温(週平均値または同日平
10 均値)、24時間以内の抗酸化食品摂取(有無)、屋外滞在時間、薬剤使用、身長、体重(呼吸機能に
11 ついての解析のみ)。また、喘息患者を除外した感度解析を実施した。解析の結果、O₃個人曝露1
12 週間平均が10 μ g/m³増加あたりFVCは0.03L(95%CI:-0.05,-0.01)、FEV₁は0.01L(95%CI:-
13 0.03,0.003)低下した。春から初夏の期間に限定しても負の関連は維持されたが、FVCの優位は失
14 われた。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PEFおよび
15 FEF_{25-75%}は、いずれの解析期間においてもO₃個人曝露1週間平均とは関連しなかった。ピークフ
16 ローメーターで測定した1日のPEFの週平均値はO₃個人曝露1週間平均値と正の関連があり(単
17 一汚染物質モデルでO₃10 μ g/m³あたり4.80L/min,95%CI:1.17,8.43)、春から初夏の期間に限
18 定しても結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
19 デルでも結果に変化は無かった。FeNOは、O₃個人曝露1週間平均値が10 μ g/m³増加すると
20 11.10%(95%CI:4.23%,18.43%)増加し、PM₁₀との2汚染物質モデルでも同様であった(9.5%,
21 95%CI:2.46,16.98)。春から初夏の調査期間に限定した場合にも同様であった(11.79%
22 95%CI:2.54,21.82)。5週間のうちに少なくとも1つの症状があった日数は、O₃個人曝露1週間平
23 均値10 μ g/m³増加あたり19%(95%CI:-0.53,42.75)増加、PM₁₀との2汚染物質モデルでは
24 21%,95%CI:0.42,45.66)増加であった。5週間の各週について学校を欠席した日数とO₃個人曝
25 露1週間平均値との間には関連は認められなかった。感度解析で喘息児、喘息児+閉塞性換気障
26 害、健常児を別々に解析しても、効果の方向性に変化はなかった。モデルにおいてランダム勾配
27 を考慮すると、子供の間で影響に有意な異質性はみられなかった。モデルに同日の気温、地域(高
28 O₃、低O₃)、都市を加えた場合のいずれも影響に変化はみられなかった。以上より、著者らはO₃
29 曝露の増加が学童における気道炎症と呼吸器症状の頻度増加と、呼吸機能の低下を生じさせると
30 した。

31
32 Frischer *et al.* (1993)は、ドイツのブライスガウ地域ウムキルヒにおいて、1991年6~10月の
33 間、小学校1校の3、4年生44人(男子18人、女子26人)を対象に鼻腔洗浄を用いて、オゾンと
34 上気道炎症との関係性を評価した。アウトカムについては、15時時点のO₃濃度が140 μ g/m³以下、
35 及び180 μ g/m³以上となった翌朝に鼻洗浄を実施し、洗浄液を遠心分離し血球計算盤上で染色後
36 白血球を計数、放射免疫測定法で酵素およびタンパクを計測した。期間中対象者当たり4~8回、
37 計279回の鼻洗浄を実施し、254サンプルを得た。また、鼻洗浄前の問診によって鼻炎症状を把
38 握した。大気中濃度は、対象地域の6km圏内にある測定装置で30分平均値を計測した。低濃度
39 O₃日の10日の平均は86 μ g/m³、日最高30分値は15~140 μ g/m³であった。高濃度O₃日の10

1 日の平均は 230 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、日最高 30 分値は 188~263 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、鼻洗浄前日の日
2 最高 O_3 の多形核白血球 PMN 数への影響について線形回帰一般化推定方程式を用いて解析した。
3 解析の結果、 O_3 濃度と鼻炎症状有病率との間には負の関連がみられ(高濃度 O_3 記録日翌日の鼻炎
4 症状有病率 35.5%、低濃度 O_3 記録日翌日 51.5%)、鼻炎症状と PMN 数との間には関連がみられ
5 た。低濃度 O_3 日に対し、高濃度 O_3 日翌日の鼻洗浄液中の PMN 数中央値は有意に高かった
6 ($p=0.01$)。PMN 数と O_3 曝露時間との関連はみられなかった。ミエロペルオキシダーゼ(MPO)お
7 よび好酸球性カチオン性タンパク質(ECP)でも同様に低濃度 O_3 記録日と高濃度 O_3 記録日との間
8 に有意差があった(ECP: 3.49 $\mu\text{g}/\text{L}$ vs 5.39 $\mu\text{g}/\text{L}$, MPO:77.39 $\mu\text{g}/\text{L}$ vs 138.6 $\mu\text{g}/\text{L}$, いずれも
9 $p<0.05$)。アトピー群、非アトピー群共にすべての炎症マーカーは高濃度 O_3 日翌日に高く、低濃
10 度 O_3 記録日からの変化率はアトピー群と非アトピー群で有意な差は無かった。PMN 数の線形回
11 帰分析により O_3 、鼻炎症状の有意な影響が示された。PMN 数と O_3 の個人内相関の平均値は 0.15
12 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 と相関が強くなり、鼻炎による交絡
13 が示された。以上より、著者らは環境大気レベルのオゾン曝露によって学童の上部気道に炎症を
14 引き起こすことを明らかにしたとし、繰り返しの炎症は慢性的な組織傷害を引き起こす可能性が
15 あるが今後長期的な調査が必要であるとした。

16
17 Calderon-Garciduenas *et al.* (1995)は、メキシコシティで生まれメキシコシティ都市圏南西部で
18 育った子供(SWMMC 群)38 人(年齢 10.6~13 歳、女:20 人、男:18 人)及び対照群として、年
19 齢、社会経済的レベル、受動喫煙についてマッチングした汚染レベルが低い港町に住み、町外に
20 転居したことがない子供 28 名(平均年齢 11.7 歳、女:16 人、男:12 人)を対象として、大気汚染
21 物質への曝露による子供たちの鼻腔洗浄液中の白血球や鼻細胞検査結果への影響を調べた。
22 SWMMC 群は 1993 年 11 月に 4 回、対照群は 1994 年 1 月に 2 回、鼻洗浄液中の多形核白血球
23 (PMN)数、CD11b 抗体の PMN 発現、鼻鏡検査、呼吸器症状、及び鼻細胞診断(繊毛呼吸器細胞、
24 杯細胞、扁平上皮化生細胞、炎症細胞、異形細胞についてスコア化)を行った。SWMMC 群の居住
25 地に位置する測定局と対照群の居住地の測定局の O_3 等のデータを用いた。SWMMC 群の測定
26 局の日最高 1 時間値は 0.041~0.307ppm であった。SWMMC 群 38 人では鼻水、鼻血、間欠的鼻
27 閉塞、日中の咳エピソード、胸部不快感の訴えがあり、鼻鏡検査では粘膜萎縮があり、鼻細胞診
28 断では繊毛呼吸器細胞数の顕著な低減等がみられた。対照群 28 人では上気道感染時以外の呼吸器
29 症状の訴えは無く、鼻鏡検査では全員が一様、正常な鼻粘膜、鼻甲介を示した。SWMMC 群の鼻
30 洗浄液中の PMN 中央値は全調査日において対照群と比較して高かった。鼻洗浄液中の PMN-
31 CD11b 発現は SWMMC 群と対照群で有意な差があった。著者らは、SWMMC 群において鼻への
32 急性の炎症細胞流入が最大となったのは O_3 の 0.12 ppm 超過時間数、ピーク濃度が最低の日の後
33 であることから、炎症細胞流入と鼻洗浄液採取前日の O_3 曝露との用量依存的な関係は示唆され
34 ず、気管支肺胞レベルで構造的傷害を伴う競合的炎症反応が生じている疑いがあるとした。

35
36 Kopp *et al.* (1999)は、ドイツ南西部 2 都市(フロイデンシュタット、フィリンゲン)2 小学校の
37 2、3 年生 181 人を対象として、オゾン曝露による上部気道炎症とその後のオゾンへの適応につい
38 て検討した。アウトカムについては、鼻洗浄液を採取して、鼻洗浄液中の好酸球カチオンタンパ
39 ク質(ECP)、アルブミンの濃度、白血球数を測定を 1994 年 3 月~10 月の間の 11 時点で測定し

1 た。大気中濃度は、フロイデンシュタットの学校から 2.5 km、フィリンゲンの学校から 1.3 km の
2 地点で紫外線吸収法により O₃ 濃度 30 分値を測定した。各時点での日最高 30 分値 O₃ と鼻洗浄液
3 中の ECP、アルブミン、白血球との関連について横断解析した結果、有意な関連は認められな
4 かった。全 11 時点を 4 季節に分けて考慮した GEE モデルによる解析では白血球数は春季(第 1-3 時
5 点)、初夏(第 4、5 時点)の O₃ 1μg/m³ あたりそれぞれ 1.99(95%CI: 0.39, 3.59)、2.18(95%CI: 0.76,
6 3.59)、ECP 濃度(Log10 変換)は初夏の O₃ 1μg/m³ あたり 0.97(95%CI: 0.03, 1.92)の上昇がみら
7 れた。アルブミンと O₃ との有意な関連は認められなかった。第 1-3 時点のデータを使用したモデル
8 に順次第 4 時点以降のデータを追加した解析では、第 1-4 時点の O₃ と白血球数、ECP 濃度と
9 の有意な関連が認められたが、第 5、6 時点を含めるとパラメータ推定値は小さくなった。高い O₃
10 濃度にも関わらず関連は弱くなり、1-11 時点データを用いた解析では O₃ の影響について傾向は
11 認められなくなった。以上より、著者らは初期 O₃ 急性曝露によって上部気道炎症が起こり、量反
12 応関係がみられたとし、継続的な O₃ 曝露による適応プロセスを示している可能性があるとした。

13
14 Frischer *et al.* (2001)は、オーストリアのニーダーエスターライヒ州の 9 地区において 1997 年
15 9~10 月の間、小学生 877 人(男子 505 人、女子 372 人。年齢 11.2 ± 0.7 歳)を対象として、O₃ 曝
16 露と好酸球性気道炎症との関連を調査した。9 地区のうち 7 地区は田園地域で 2 地区は人口 2 万人
17 程度の市部である。対象者は大気汚染の呼吸機能に対する長期影響調査の参加者である。アウト
18 カムについては、期間中に 1 回学校で採尿を実施し、尿中 Eosinophil Protein X (EPX) を計測し
19 た。過去 12 ヶ月間の呼吸器症状について質問票調査を行った。大気中濃度は、各地区で O₃、NO₂、
20 SO₂ の測定を行った。採尿前 30 日間の 30 分値を得た。O₃ 濃度の平均 31.6ppb、95 パーセンタ
21 イル値は 51.5ppb であった。解析の結果、全対象者において尿中 EPX は O₃ 濃度依存性の増加が
22 みられ、尿採取前 30 日平均 O₃ 濃度四分位ごとの対数平均値は、1.84(O₃ 0-21.6ppb)、1.90(21.6-
23 32.7 ppb)、1.96(32.7-42.2 ppb)、2.02(42.2-52.25 ppb)であった。夏の間、地域に留まっていた非
24 喘息の子供に限定すると O₃ 濃度四分位ごとの対数 EPX 平均値は 1.57、1.78、2.07、2.13 で、非
25 アトピーの子供に限定しても同様の傾向であった。呼吸器症状有病率、FEV₁ は O₃ に依存しな
26 かった。重回帰分析の結果では、O₃ と EPX との有意な関連が認められた。夏の間、地域に留まっ
27 ていた子供に限定すると O₃ の影響パラメータは約 2 倍になった。FEV₁、クレアチニン、喘息を示
28 唆する症状、気温のいずれをモデルに追加しても O₃ の影響パラメータに変化はなかった。以上よ
29 り著者らは、健康な子どもにおいて、オゾン曝露が好酸球炎症に関連するという仮説を支持する
30 ものであったと結論した。

31
32 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、喘息歴
33 のない小児 57 人(男子 33 人、女子 24 人)、10-11 歳(平均(SD)=10.8(0.4)歳)を対象とし、屋内
34 プール定期的訪問群 23 人と非訪問群 34 人に分け、呼吸機能と血清中 Clara cell protein (CC16)
35 濃度を用いてオゾン曝露に対する肺反応とプールへ通うこととの関連を調べた。アウトカムにつ
36 いては、2002 年 5 月、屋外で 2 時間の運動の前後に携帯型スパイロメーターによる呼吸機能を測
37 定、前肘静脈から末梢血を採取(ラテックス免疫測定とモノクローナル抗体 ELISA で解析)し、肺
38 上皮の損傷の指標である血清中 CC16 濃度と呼吸機能(FVC、FEV₁)を計測した。大気中濃度は、
39 対象小児が屋外で過ごした大学構内で紫外線測光測定器で O₃ を連続測定した。屋内では屋外滞在

1 中平均濃度の 50%と仮定し 7 時から 2 度目の採血(13-16 時)までの曝露総量を推定した。解析で
2 は、運動前後の呼吸機能、CC16 濃度を t 検定を用いて比較した。また O₃ 曝露量と CC16 濃度と
3 の相関を運動の前後それぞれで調べたが、有意な相関は認めなかった。解析の結果、呼吸機能に
4 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、予測値に対する FEV1%
5 は運動前よりも有意に高かった(非訪問群 FEV1 運動前 2.25L/s、運動後 2.29L/s; p=0.003、訪問
6 群運動前 2.09L/s、運動後 2.13L/s; p=0.021 等)。屋内プール非訪問群における運動前後の血清中
7 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 5.7(2.4)µg/L、
8 5.3(1.7)µg/L で運動前後の値に有意な差は無く、試験前 2 日間の屋外滞在時間の影響も無かった。
9 血中 CC16 濃度については、屋外運動前後ともに O₃ 曝露総量と CC16 濃度との間に有意な相関
10 はなかったが、屋内プール非訪問群において運動後の CC16 濃度と相関する傾向がみられた(相関
11 係数 0.43;p<0.06)。以上より、著者らは屋内プール定期的訪問群と非訪問群の双方において、中
12 程度の O₃ 環境下での運動と FEV1 とに有意な関連を認めなかったとした。

13
14 Sienra-Monge *et al.* (2004)は、アトピー性の喘息患者の子供におけるオゾン曝露に対する鼻腔
15 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。対象者は、メキシコシティにおいて
16 1999 年 5 月 17 日~2000 年 4 月 19 日の期間中 12 週間、Infantil Federico Gomez 病院を受診し
17 たアトピー性喘息に罹患している子供 160 人中、鼻洗浄液を採取できた 117 人(無作為二重盲検
18 でビタミン剤投薬群 59 人(男子 64.4%、平均年齢 8.9 歳)とプラセボ投与の対照群 58 人(男子
19 63.8%、平均年齢 9.2 歳)とした。アウトカムは、期間中 3 回(ベースライン時、追跡第 6、12 週
20 目)鼻腔洗浄液を採取し、ELISA、HPLC により鼻腔内炎症応答マーカー(IL-8、IL-6、尿酸、総グ
21 ルタチオン(GSx))を分析した。曝露評価では、各家庭から 5 km 以内で最も近い測定局の測定デ
22 ータを割り当てた。O₃ 平均濃度は 66.2ppb、日最高 8 時間移動平均値は 11.1~142.5ppb の範囲
23 であった。解析では、各子供をグループ変数とした混合効果モデルを使用した。交絡因子調整後、
24 プラセボ群においてオゾンと IL-6 濃度との間には正の関連が見られたが、ビタミン補給群では見
25 られなかった。2 群間で比較するとオゾン曝露による IL-6 濃度への影響は、ラグ 3 日及び鼻腔洗
26 浄前 3 日間累積 O₃ についてプラセボ群が有意に大きかった。IL-8 濃度についても、プラセボ群
27 においてラグ 3 日及び 3 日間累積の O₃ 曝露による有意な上昇が認められたが、ビタミン補給群
28 においては認められなかった。しかし O₃ の影響は両群の間で有意な差はなかった。3 日間累積オ
29 ゾン濃度 100ppb 増加あたりの鼻洗浄液中 GSx 濃度の減少は、プラセボ群とビタミン補給群との
30 間に有意な差はなかった。鼻腔洗浄液中尿酸濃度は、プラセボ群においてオゾン濃度上昇に対し
31 て減少が見られたが、有意な変化ではなかった。PM₁₀ について調整しても結果は同様であった。
32 以上より、著者らはビタミン E 低摂取の喘息の小児の最低必要栄養量を超えるビタミン C/E の補
33 給は、オゾンへの鼻腔内急性炎症反応に対する幾らかの防御になる可能性が示唆されたとした。

34
35 Ferdinands *et al.* (2008)は、高スモッグ期間に精力的な屋外運動を実施する 10 代アスリートに
36 において、呼気中 pH(気道炎症マーカー)の運動前後の変化を検討した。調査は、2004 年 8 月 16~31
37 日、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ームの高校生 16 人(平均年齢
38 14.9 歳、56%が男性、69%が白人、長距離走者が 13 人、短距離走者が 3 人)の同意を得て実施し
39 た。アウトカムについては、10 日間午後 4~5 時の屋外運動前後に努力性肺活量(FEV1)と呼気中

1 一酸化窒素を測定し、また呼気凝縮液を収集することで呼気中 pH を分析した。曝露評価では、
2 ジョージア州 Ambient Air Monitoring System から直近の測定局データを取得した。O₃日最高 1
3 時間値の平均 71 (標準偏差 18) ppb であった。解析は、大気汚染物質と運動後の呼気 pH の関連
4 について一般化線形混合モデルにより実施した。その際、人種、家庭でのタバコ曝露、ランニン
5 グ中の自覚的運動強度指数、運動前の呼気 pH を調整した。解析の結果、運動後の呼気 pH と当
6 日の日最高 1 時間 O₃ 濃度に、統計的に有意な関連はなかった。1 日あるいは 2 日の遅延影響も認
7 めなかった。O₃ と運動後の呼吸機能についても関連はなかった。なお、とくに運動をしていない
8 非喫煙成人 14 名の呼気 pH 中央値 7.90 と比較して、本集団(運動している高校生)の pH は 7.50
9 と呼気 pH は明らかに低かった。以上より著者らは、運動中の呼気 pH に対する大気汚染物質へ
10 の曝露による急性の影響は観察されず、長距離走者のサンプル中の呼気 pH はかなり低く、強度
11 の高い運動を繰り返すことは気道の酸性化を引き起こすのではないかと考えられたとした。

12

13 Goeminne et al. (2013)は、1998 年 1 月から 2010 年 12 月の嚢胞性線維症の増悪エピソード (抗
14 生物質の経口および静注使用) がデータベースに登録された 215 人の患者 (男性 49%、平均年齢
15 (標準偏差) 21(13)歳) における増悪エピソード 2,204 回 (経口使用 1,097 回、静注使用 1,107 回)
16 を対象として、日常的な大気汚染の変動によって増悪エピソードが引き起こされるかどうかを評
17 価することを目的とした研究を行った。アウトカムは静注または経口による抗菌薬の投与によっ
18 て定義される増悪エピソードとし、ベルギーの Leuven にある University Hospital Gasthuisberg の嚢
19 胞性線維症 (CF) 患者データベースから入手した臨床データを用いた。曝露評価は Belgian regional
20 telemetric air quality networks から得られた O₃、NO₂、PM₁₀ の値をクリギング法を用いて 4×4km の
21 グリッドに補間し、各患者の自宅住所における増悪エピソード当日 (ラグ 0 日) とその 1、2 日前
22 (ラグ 1 日、2 日) の PM₁₀、O₃、NO₂ の住宅地でのバックグラウンド濃度を算出した。O₃ につい
23 ては 5~9 月のみのデータを解析した。期間中エピソード日の日最高 8 時間 O₃ の中央値は 72.4μg/m³
24 で 5、95 パーセンタイル値はそれぞれ 39、132.4μg/m³ であった。解析はエピソード発生月のエピ
25 ソード当日と前後それぞれ 3 日、エピソード日との気温差 2°C 以上の日を除く全日を対照とし、
26 ダミー変数により曜日を調整するアプローチ、エピソード当日と曜日をマッチングした日を対照
27 とし、4 つのノットを持つ制限付き 3 次スプラインを用いてエピソード当日とその 1、2 日前の気
28 温を調整するアプローチによるケースクロスオーバーデザインで、条件付きロジスティック回帰
29 モデルを用いて、日最高 8 時間 O₃ 10μg/m³ 増加あたりの増悪エピソードの OR を推定した。気温
30 をマッチングするアプローチでは 2,147 件の増悪エピソードを解析対象とした。解析の結果、抗
31 生物質の全ての投与 (静注および経口) および静注投与のみにおいては、ラグ 0 日の日最高 8 時
32 間 O₃ による有意な OR 上昇がみられたが (全ての投与 p=0.023、静注投与 p=0.038)、経口投与の
33 みについては O₃ による有意な影響はみられなかった。エピソード当日と前日の日最高 8 時間 O₃
34 平均 10μg/m³ あたりの抗生物質全投与 (静注および経口) の OR は 1.034 (95%CI: 1.003, 1.067) で
35 有意な上昇であった。複数汚染物質モデルでは、O₃ 日最高 8 時間値 10μg/m³ あたりの抗生物質の
36 全ての投与の OR は 1.022 (95%CI: 0.99, 1.054) で有意ではなくなった。曜日をマッチングするア
37 プローチによる結果は、気温をマッチングするアプローチと同様の傾向が見られ、ラグ 0 日では
38 有意な結果が得られたがラグ 1、2 日では有意な結果は認められなかった。以上の結果から、嚢胞
39 性線維症 (CF) 患者の増悪には、環境中 O₃ 濃度が増悪の引き金となる役割を果たしていると結論

1 している。

2

3 Salam et al. (2012)は、大気汚染物質、誘導型一酸化窒素シンターゼ (iNOS) プロモーターのハ
4 プロタイプ、一酸化窒素シンターゼアイソフォーム 2 (NOS2) プロモーターのメチル化が子供
5 の呼気一酸化窒素分画 (FeNO) レベルに及ぼす影響を調べた。調査対象者は、南カリフォルニア
6 の Children's Health Study(CHS)において 2004~2005 年、2005~2006 年、および 2006~2007
7 年のいずれかにおいて FeNO レベルを測定し、FeNO 測定日に頬側検体を採取した 6 歳~11 歳
8 の非ヒスパニック系白人およびヒスパニック系白人小児 940 人であり、男児と女児の割合はほぼ
9 同等で被験者の 3 分の 2 はヒスパニック系白人であった。また小児の約 14%は喘息で、55%は呼
10 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。FeNO レベルの測定について、
11 2004-2005 (1 年目), 2005-2006 (2 年目), 2006-2007 (3 年目)に測定し、1 年目と 2 年目は推奨ガ
12 イドラインに従い呼気流速 100mL/s でバッグに呼気サンプルを採取するオフライン法で測定し
13 た。その後、361 人の子供を対象にオフラインとオンラインの両方の技術を用いて FeNO レベル
14 を測定し、オフラインレベルを用いてオンラインの FeNO レベルを予測するモデルを開発した。
15 1 年目と 2 年目の FeNO 測定値を有する小児についてはオンライン予測 FeNO レベル、3 年目に
16 ついては呼気流速 50mL/s でのオンライン測定 FeNO レベルを用いた。頬側検体から得られた
17 DNA について iNOS プロモーターメチル化、NOS2 プロモーターハプロタイプを調べた。大気汚
18 染データは、米国環境保護庁のモニタリング要件に準拠して、地方の大気汚染防止機関が運営す
19 る各研究コミュニティの中央モニタリングサイトから入手した。O₃ レベルについては連続 1 時
20 間平均測定を行った。測定データが得られない日については、モニター間隔が 7 km 以下で、モニ
21 ターからの測定値が互いに良好に相関していることを条件に、近隣のモニターからのデータを用
22 いて補完した。O₃ の 1 日平均値 (午前 10 時~午後 6 時) を抽出し、FeNO 測定前 7 日間の累積
23 平均曝露レベルを算出した。O₃ の平均濃度は 35.1 ppb であった。解析には、線形回帰モデルを用
24 いた。年齢、性別、民族性、喘息、呼吸器アレルギー、親の教育、間接喫煙暴露、居住地域、FeNO
25 採取月、実験プレート(パイロシークエンシング反応について)について調整し、大気汚染物質へ
26 の曝露、メチル化、ハプロタイプの共同影響について、それぞれの平均レベルに集約させた適切
27 な相互作用項を用いた尤度比検定により評価した。解析の結果、O₃ および NO₂ への曝露は、iNOS
28 プロモーターメチル化と有意な関連はなかった。8 時間平均 (10~18 時) O₃ の FeNO 測定前 7 日
29 間の累積平均曝露レベルは、頬側検体から得た DNA における iNOS プロモーターメチル化と有
30 意な関連はなかった。FeNO レベルに対しては、iNOS プロモーターメチル化、NOS2 プロモータ
31 ーハプロタイプおよび測定前 7 日間の PM_{2.5} 累積平均曝露レベルによる交互作用が認められた。

32

33 Patel et al. (2013)は、気道炎症および酸化ストレスを誘発する環境ディーゼル排気粒子曝露と
34 呼気生物学的マーカーとの関連性を特徴づけるために、米国ニューヨーク市の市立高校 2 高に通
35 う 14-19 歳の喘息患者 18 人と非喘息患者 18 人を対象にパネル研究を実施した。アウトカムにつ
36 いては、気道炎症の指標として呼気凝縮液の pH、酸化ストレスの指標として呼気中の 8-イソプ
37 ロスタンを測定。呼気凝縮物の pH は pH メーターで測定し、8-イソプロスタン濃度は酵素結合
38 免疫吸着アッセイを用いて定量した。週 2 回呼気凝縮液を採取した。呼気凝縮液サンプルは、被
39 験者あたり最大 8 検体採取した。被験者に R-Tube を介して通常の頻度および努力で 7 分間経口

1 呼吸させることにより、呼気凝縮液を採取した。曝露評価では、O₃は両校から14 km以内の定点
2 で測定した。汚染物質濃度は、調査期間中、測定場所の高度と相関がみられ(PM_{2.5}についてはス
3 ピアマン $r=0.99$ 、NO₂については0.85、O₃については0.95)、2カ所の汚染物質濃度は、都市全
4 体の環境濃度の日々の変動と同様の傾向を示した。O₃の日最高8時間値を解析に用いた。調査期
5 間中のO₃平均濃度(日最高8時間値の中央値)は33.8(15.5)ppbであった。解析は、混合効果回
6 帰モデルを用いて、2つの学校のデータをプールし、環境汚染物質と呼気バイオマーカーの関連
7 性を明らかにした。また、混合効果モデルを用いて、呼気凝縮液のpHと8-イソプロスタンの被
8 験者内および被験者間のばらつきの特性を評価した。被験者内の繰り返し測定結果は、被験者特
9 異的なランダム切片を用いてモデル化した。汚染物質曝露の種々のラグおよび累積ラグとの関連
10 性を、同日(ラグ0日)、前日(ラグ1日)、および2~5日の平均汚染物質濃度を含めて検討した。
11 また、呼気凝縮液採取の1時間前の平均黒色炭素および8時間の学校日平均を分析した。異なる
12 汚染物質間の比較を容易にするために、影響推定値は、データセット中の全濃度範囲を用いて、
13 結果の変化および四分位範囲当たりの95%信頼区間(CI)の変化(すなわち、25パーセンタイル値
14 から75パーセンタイル値の差)の同日平均汚染物質濃度の増加として報告された。解析の結果、
15 日最高8時間O₃濃度の増大は、ほとんどの場合に呼気凝縮液pHの僅かで不正確な減少と主に相
16 関しており、ラグ0日のO₃四分位範囲(11.6 ppb)増加あたり-0.08%(95%CI: -0.19, 0.03)、ラ
17 グ1日では0%(95%CI: -0.16, 0.16)、2日平均では-0.08%(95%CI: -0.22, 0.06)、3日平均-0.04%
18 (95%CI: -0.21, 0.12)、4日平均 -0.06%(95%CI: -0.24, 0.12)、5日平均 -0.08%(95%CI: -0.30,
19 0.14)であった(Table3)。O₃は全てのラグ(最大は4日間平均濃度と5日間平均濃度)において
20 呼気凝縮液中の8-イソプロスタンの減少と相関しており、最大の減少は4日間(-0.69%(95%
21 CI: -0.98, -0.39))及び5日間平均(-0.70%(95%CI: -1.1, -0.33))であった。以上の結果より、
22 全被験者のうち、黒色炭素の1~5日平均の増加は呼気凝縮液pHの低下と関連し、気道炎症の増
23 加を示し、8-イソプロスタンの増加は酸化ストレスの増加を示した。二酸化窒素の1~5日平均値
24 の増加は、8-イソプロスタンの増加と関連していた。O₃と微細粒子状物質は呼気生物学的マーカ
25 ーと一貫性がなかった。喘息患者と非喘息患者の間で関連性に差はなかったとしている。

26

27 Delfino *et al.* (2010a)は、一次・二次有機粒子について、その粒子成分、粒子径、活性酸素の産
28 生を誘導する可能性のある粒子成分、に関する気道炎症と全身炎症の反応の相違を調査すること
29 を目的とした研究を行った。対象者は、米国カリフォルニア州ロサンゼルスにおいて、65歳以上
30 の非喫煙者かつ家庭で喫煙の曝露を受けていない者で、冠動脈疾患の診断歴を有する者を募集し
31 た。2005-2006年に29人(2地域)、2006-2007年に31人(2地域)のパネル調査を行った。参加
32 105人うち、21人は不適格、24人は脱落または十分なデータが揃わず、残った60人を対象とし
33 た。アウトカムは、呼気中NO(気道炎症マーカー)、血漿IL-6値(全身性炎症マーカー)とした。
34 温暖期、寒冷期にそれぞれ毎週金曜午後に検査を6回、合計最大12回実施した。曝露評価には、
35 バイオマーカーを測定した前週に、各地域において米国EPAのStandard federal reference
36 methodsにより大気汚染物質の濃度を測定した。解析は、各バイオマーカーと各大気汚染物質濃
37 度(5日間平均値の四分位範囲の増加あたり)との関連を線形混合効果モデルにより行った。調整
38 因子は、5日間の平均気温、地域、季節、とした。O₃(温暖期)は、5日間平均値33.3(11.4)ppb、
39 最大値-最小値(8.04-76.4 ppb)、O₃(寒冷期)は、5日間平均値20.6(8.04)ppb、最大値-最小値

1 (6.17-44.9 ppb)だった。線形混合効果モデルによる解析の結果、オゾンについては、1時間平均値
2 の5日間平均オゾンの四分位範囲の増加と呼気中NOとの間に正の関連がみられた(回帰係数1.41,
3 95%CI: 0.01, 2.81)。以上より著者らは、オゾン濃度と呼気中NOに正の関連がみられたとした。

4
5 Li *et al.* (2018a)は、COPD患者の呼吸機能、呼気NOおよび血圧に及ぼす様々なO₃指標の短
6 期的な影響を比較した。対象者は、2015年11月~2016年5月の間、中国・北京市の北京大学第
7 三病院で医師から安定したCOPDと診断された男性40人、女性3人、計43人(研究参加の1年
8 前から北京市在住。他の慢性呼吸器疾患、重度心疾患、肺手術歴、ダスト職業曝露がある患者は
9 除外、平均年齢71.5歳、58~81歳)を対象とした。アウトカムについては、自宅で連続5日間に
10 わたって8~12時の同じ時間帯に毎日の呼吸機能(FEV1とPEF)、呼気NO、血圧測定を行った。
11 曝露評価では、北京市環境モニタリングセンターから入手した6固定測定局データについて、調
12 査期間中に参加者の居住地に最も近い固定測定局で測定された1時間ごとの大気汚染物質の濃度
13 データから、日最高1時間値、日最高8時間値、1日平均値を算出した。調査期間中の各COPD
14 患者に対する健康アウトカム訪問測定日の1~7日前の濃度を使用した。解析では、線形混合効果
15 モデルを使用して、大気汚染物質曝露と健康影響との関連を評価した。解析の結果、測定日前5
16 日間平均日最高8時間O₃濃度のIQR(80.5 μg/m³)上昇あたり、FEV1が5.9%(95%CI: -11.0, -
17 0.7)、PEFが6.2%(95%CI: -10.9, -1.5)減少した。日最高1時間値および1日平均値とPEFとの
18 間に有意な関連は認められなかったが、1日平均値とFEV1との正の有意な関連が認められた
19 (IQR=54.6 μg/m³あたり2.8%上昇, 95%CI: 0.6, 5.0)。測定日前6日間平均日最高1時間O₃の
20 IQR(85.3 μg/m³)あたり収縮期血圧は6.7 mmHg(95%CI: 0.7, 12.7)上昇し、測定日前1、2、3日間
21 平均の日最高8時間O₃は拡張期血圧の低下と有意な関連があった(3日間平均日最高8時間O₃に
22 ついてIQRあたり-3.46 mmHg, 95%CI: -6.33, -0.59)。O₃濃度とFeNOの間には有意な関連は
23 認められなかった。以上より、著者らは高汚染環境大気中のO₃によるCOPD患者の心肺への短
24 期悪影響の関連が認められ、O₃の曝露指標では日最高8時間値が健康影響評価において最も感度
25 が高い可能性があることを報告した。

26
27 Peng *et al.* (2016)は、ボストンのMA (metropolitan Boston) 地域に居住する成人の2型糖尿
28 病患者70名(解析対象者: 69名)を対象とし、2006年8月~2010年7月にかけて呼気中一酸化
29 窒素(FeNO)に対する大気汚染物質の影響を調査した。アウトカムについては、来院時に呼気中
30 一酸化窒素測定を連続3回実施した。対象者は隔週で5回まで検査を行った。曝露評価では、NO_x
31 の1時間あたりの気体曝露濃度をマサチューセッツ州環境保護局のボストン測定局から入手し、
32 (NO₂+NO)、O₃として算出した。1時間当たりの汚染物質濃度は、6時間平均値(午前3時~9
33 時)と24時間平均値(午前9時~翌9時)として算出され、過去7日間までの累積平均汚染曝露量
34 として集計した。また、自宅及び診療所への移動中の大気物質濃度について、対象者の自宅にサ
35 ンプラーを各来院日の5日前に配置して実測した。解析では、測定及び未測定の時間不変特性を
36 制御するために、対象者固有の切片を有する固定効果モデルを用いて解析した。周囲温度、絶対
37 湿度、季節及び手洗い所のNOの数値を時間変動共変量としてモデル化した。別の分析では、微
38 粒子の最終モデル(粒子質量、数および成分)におけるO₃濃度の24時間移動平均を調整し、気体
39 の最終モデルをPM_{2.5}濃度の24時間移動平均で制御した。感度分析では、最大7日間の移動平均

1 を用い、関連する大気汚染物質の曝露における四分位範囲の増加 (IQR) あたりの FeNO の変化
2 率として表した。解析の結果、過去 6 時間と 24 時間の O₃ 曝露における FeNO 増加率について、
3 6 時間の曝露では O₃ の IQR (13.8 ppb) 増加あたり -2.10%(95%CI: -6.56, 2.57)、24 時間の曝
4 露では O₃ の IQR (12.1 ppb) 増加あたり -4.80%(95%CI: -8.70, 0.73)と、O₃ の IQR 増加によ
5 る FeNO の減少が見られた。また二次分析として別の汚染物質を含めたモデルにより解析を行っ
6 た結果、O₃ 濃度に対し PM_{2.5} の 24 時間移動平均濃度で調整した気体モデルにおいて、過去 6 時
7 間 O₃ ばく露における O₃ 濃度 IQR (13.8 ppb) 増加あたりの FeNO 増加率は -2.56% (95%CI:
8 -7.25, 2.36)、過去 24 時間の O₃ 曝露の IQR (12.1 ppb) 増加あたりは -5.80% (95%CI: -10.17,
9 1.22)であった。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露と FeNO における負の相関がみられ、この相
10 関は、実際の有意な生理学的関連を示すものではなく、O₃ 濃度と他の大気汚染物質濃度が反比例
11 関係であることに起因する可能性があるとした。

13 1. 1. 3. 呼吸器疾患による入院・受診

14 (1) 日本

15 Tanaka *et al.* (1998) は、自然発生する酸性霧の呼吸器系への有害影響を解明することを目的と
16 して、1992 年 1 月～1993 年 12 月の間に市立釧路総合病院に来院した喘息患者 257 名のうち釧
17 路市在住の 182 名中 102 名 (15～79 歳、男性 45 人、女性 57 人、うち 44 人が非アトピー性、58
18 人がアトピー性疾患) を対象に調査を行った。アウトカムの測定では、調査期間中の喘息による
19 来院数を診療記録に基づき記録した。曝露評価では、北海道健康環境局より、調査期間中の大気
20 中汚染物質 (NO、NO₂、SO₂、O₃、浮遊性微粒子 (SPM)) の毎日の 24 時間平均データを入手し
21 た。O₃ の平均(SD) 濃度は、霧がある日で 19.2 (9.9) ppb、霧がない日で 21.4 (8.4) ppb であっ
22 た。解析では、大気汚染物質濃度を平均濃度 (±SD) をカットオフ値として二値化し、ポアソン
23 重回帰分析により来院回数のオッズ比 (OR) 及び 95%信頼区間 (95%CI) を算出した。非アトピ
24 ー性疾患患者、アトピー性疾患患者に分けて解析し、重回帰分析では、他の大気汚染物質 (NO、
25 NO₂、SO₂、浮遊性微粒子 (SPM))、霧、気温、気圧で調整を行った。解析の結果、非アトピー性
26 疾患患者では、低濃度の NO と霧の存在は喘息による来院回数と有意な関連があり、霧粒子に吸
27 収された NO は喘息発作のリスクを増加させたとしている。一方、アトピー性疾患患者では、霧
28 粒子の存在と有意な関連が見られず、アトピー性疾患患者では霧粒子に吸収された大気汚染物質
29 の影響は小さいとしている。なお、O₃ は非アトピー性疾患患者・アトピー性疾患患者の両方で有
30 意な関連が見られなかった。

31
32 Yamazaki *et al.* (2009)は、千葉県市川市において、夜間喘息発作外来と PM_{2.5}、O₃、NO₂ との
33 関連についてケース・クロスオーバー研究を行った。調査期間は 2002 年 9 月 1 日～2003 年 8 月
34 31 日であり、祝日以外の日に市川市急病診療所に夜間(19 時～0 時)喘息発作のため来院した 0～
35 14 歳の子供 308 人、15～64 歳の大人 95 人を対象とした。対象者は、喘息の診断を受けており気
36 管支拡張薬を処方された。対象期間中の O₃ 及び NO₂ の濃度データは市川市の測定局より入手し、
37 PM_{2.5} は測定局付近に R&P TEOM-1400 を設置し計測した。PM_{2.5} の 1 時間平均濃度は 18.6
38 µg/m³(4～9 月)、19.6 µg/m³(10～3 月)、O₃ は 33.7 ppb(4～9 月)、27.2 ppb(10～3 月)、NO₂ は 16.9
39 ppb(4～9 月)、22.5 ppb(10～3 月)であった。来院前 6 時間の平均濃度(lag0-6)、条件付きロジステ

1 イック回帰モデルによって解析した。子供においては、4~9月のO₃の24時間平均濃度10ppb上
2 昇あたりのORは、気温で調整した場合1.16(95%CI:1.00,1.33)、PM_{2.5}、NO₂及び気温で調整し
3 た場合1.29(95%CI:1.08,1.55)であった。年齢別では、0-1歳、2-5歳、6-14歳でそれぞれ、1.06
4 (95%CI:0.63,1.78)、1.37(95%CI:1.05,1.71)、1.25(95%CI:0.87,1.82)であった(PM_{2.5}、NO₂、
5 及び気温を調整)。O₃と大人の夜間喘息発作外来との間に関連は見られなかった。

6
7 Yamazaki *et al.* (2013)は、兵庫県姫路市において、子供の夜間喘息発作外来とPM_{2.5}、PM₁₀、
8 SPM、O₃、NO₂、OBC及び気象因子との関連を明らかにするため、時間層別ケース・クロスオー
9 バー研究を行った。対象者は、2010年4月1日~2012年3月31日の期間中、ぜん息発作で姫路
10 市立救急診療所を平日夜間(21:00-6:00)に受診した、喘息の既往歴のある0~14歳の子供956人
11 であった。大気汚染濃度に関する情報は、SPM、NO₂、O₃については、市の住宅街にある姫路市
12 の測定局の値を用い、PM_{2.5}、PM₁₀、OBCについては測定局付近に設置したR&P TEOM-1400に
13 て測定した。気象条件は気象庁のデータを使用した。日平均濃度はPM_{2.5}については19.8(SD:12.6)
14 から22.5(SD:12.7) µg/m³、PM₁₀については29.5(SD:15.0)から41.0(SD:29.8) µg/m³、SPMにつ
15 いては17.2(SD:11.0)から27.3(SD:11.6) µg/m³、O₃については21.5(SD:8.4)から36.2(SD:11.0)
16 ppb、NO₂については8.6(SD:2.6)~12.9(SD:5.9) ppb、OBCについては0.5(SD:0.3) ppbであっ
17 た。時間層別により各々の対象者を固有の対照群とし、同月内の他の週の同曜日を対照データと
18 した。条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、大気汚染物質又は気象因子の単位増加量当
19 たりの夜間受診のORを推定した。日平均大気圧、相対湿度、気温、風速、日照時間を調整し、
20 単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルにて解析を行った。単一汚染物質モデル、複数汚染物
21 質モデルのいずれにおいても、春期、夏期の日平均O₃濃度と夜間受診との間に関連は見られなかつ
22 った。冬期のSPM及び冬期のO₃については、夜間受診との負の関連が見られた。気象因子につ
23 いては、夏期の気温上昇と夜間受診、秋期の日照時間の減少と夜間受診の間に関連が見られ、夏
24 期の日平均気温が1度上昇するごとのORは1.31(95%CI:1.09,1.56)であり、秋期の日照時間が
25 1時間増えるごとのORは0.94(95%CI:0.90,0.99)であった。受診日前日の大気汚染物質濃度又
26 は気象因子との関連については、夏期の気温と夜間受診に関連が見られたことを除き、統計的に
27 有意な関連は確認されなかった。

28
29 Yamazaki *et al.* (2014)は、2013年1月から2013年3月の期間中、喘息発作による夜間(21~6
30 時)の姫路市急病センターへの受診とPM_{2.5}及びその他の大気汚染物質の関連をケースクロスオー
31 バー研究にて調査した。対象者は0-80歳の112名(うち15歳未満76名)であり、受診時に気管
32 支拡張剤の処方を受けた者をケース、各ケースに対して同月の同じ曜日でマッチさせた自己をコ
33 ントロールとして、条件付きロジスティック回帰モデルを用いて単位曝露量(10ppb)あたりのオッ
34 ズ比を推計した。このとき、複数汚染物質モデルとしてPM_{2.5}、NO₂、O₃を同時にモデルに含め、
35 気圧、気温、湿度、風速、日照時間を調整要因とした。その結果、前日のO₃の日平均値が単位増
36 加量(10ppb)あたりの夜間急病診療所への受診のオッズ比は2.31(95%CI:1.16,4.61)であった。

37
38 Yorifuji *et al.* (2014a)は、大気汚染の時間変化と高齢者の呼吸器疾患のリスクとの関係を、疾患
39 の発生時間を使用したケースクロスオーバー研究を実施した。岡山市、2006年1月~2010年12

1 月に呼吸器疾患による救急受診をした 65 歳以上の 6925 人を対象とした。曝露パラメータは、岡
2 山市内の環境大気測定局 11 局(大気質 1 時間値)、気象台 1 局(気温、湿度)を使用した。条件付き
3 ロジスティック回帰モデルを使い、気温、相対湿度の時間値、および 60 歳以上の週別インフルエ
4 ンザ発症報告数を調整した上で、各大気汚染物質の IQR 増加あたりのオッズ比を推計した。その
5 結果、発症 48~72 時間前、72~96 時間前の O₃ の曝露と呼吸器疾患のリスク増加に関連性があ
6 った。IQR 増加あたりのオッズ比は、発症 72~96 時間前の O₃ 曝露では、1.13(95%CI:1.04, 1.23])
7 であった。

8
9 Yamazaki *et al.* (2015)は、兵庫県姫路市において、子供の夜間ぜん息発作外来と PM_{2.5}、PM₁₀、
10 OBC、O₃、NO₂ 及び気象因子との関連を明らかにするため、時間層別化ケースクロスオーバー研
11 究を行った。対象者は、2010 年 4 月~2013 年 3 月の期間中、ぜん息発作で姫路市立救急診療所
12 を平日夜間(21:00-6:00)に受診した 0-14 歳の子供 1,447 人であった。大気汚染物質の濃度に関す
13 る情報は、PM_{2.5} 及びそれに含まれる OBC 並びに PM₁₀ は、同市内の住宅街に設置された測定局
14 の測定データ、O₃ 及び NO₂ は姫路市の測定データ、気象因子(平均気圧、相対湿度、気温、風速、
15 日照時間)は気象庁のデータを使用した。各物質の平均濃度(日平均値)は、PM_{2.5} が 22.0(SD:11.5)
16 µg/m³、PM₁₀ が 34.4(SD:20.0) µg/m³ であり、PM_{2.5} 中の OBC は 0.5(SD:0.4) µg/m³ であった。
17 O₃ の日平均値は 26.1(SD:11.0)ppb であり、NO₂ は 11.3(SD:4.9)ppb であった。同月内の他の 3
18 週の日曜日を対照データとした。夜間ぜん息発作外来と大気汚染物質濃度(受診当日、前日、受診
19 前 3 日間の平均濃度)及び気象因子との関係を条件付きロジスティック回帰モデルにより解析し
20 た。1 日あるいは 3 日間の平均気圧、相対湿度、気温、風速、及び日照時間を調整し、3 日間の大
21 気汚染物質平均濃度が説明変数であったとき、調整された変数は 3 日間の平均値として含めた。
22 季節性については 4 段階標識変数を用いて検討した。夜間ぜん息発作外来の件数は、春期(4 月か
23 ら 6 月)は、前日の日平均 O₃ 濃度及び受診前 3 日間の平均 O₃ 濃度との間に関連が見られ、O₃ 濃
24 度 10ppb あたりの OR は前日濃度について 1.17(95%CI: 1.01, 1.35; p=0.04)、3 日間平均につい
25 て 1.29(95%CI: 1.00, 1.46; p=0.04)であった。冬期(12 月から 3 月)は、前日の日平均 PM_{2.5} 濃度
26 との間に関連が見られ、PM_{2.5} 濃度 10ppb あたりの OR は 1.16(95%CI 1.01, 1.33; p=0.05)であっ
27 た。NO₂ については、冬期濃度と夜間受診の間に統計学的に有意な負の関連が見られたが、OBC
28 と夜間受診の間にはいずれのモデルにおいても関連は見られなかった。秋季(9 月から 11 月)の日
29 照時間、春期の気圧及び春期・夏期(4 月から 8 月)の気温などの気象因子も夜間外来との関連が
30 あることが示された。

31

32 (2) 海外

33 White *et al.* (1994)は、小児喘息による救急受診と大気中 O₃ との関連について時系列研究をお
34 こなした。米国ジョージア州 Fulton 郡または DeKalb 郡在住の 1-16 歳の子供について、主に黒
35 人、貧困家庭が患者となっている公立の Grady Memorial Hospital 小児救急クリニックにおける
36 1990 年 6 月 1 日-8 月 31 日までの小児喘息または反応性気道疾患による救急受診を調べた。該当
37 する救急受診は 609 件で、人種が記載されていた 59.4%のうちの 96.7%が黒人であった。O₃ 濃度
38 については、Fulton 郡、DeKalb 郡の各 1 ヶ所の測定局の毎時測定値から日最高 1 時間値を求め、
39 2 局間で平均したところ、期間中の平均は 0.078(SD : 0.024)ppm で、0.11 ppm 以上となった日

1 が6日あった。日最高8時間O₃についても同様に求めた。日最高1時間O₃0.11ppm未満では喘
2 息又は反応性気道疾患による救急受診件数とO₃濃度との濃度反応関係は認められなかったが、日
3 最高1時間値0.11ppm以上となった翌日の救急受診件数は0.11ppm未満の日の翌日と比較し、
4 33%増加し(RR=1.33、95%CI:0.94、1.71)、0.11ppm以上となった日の18-24時間の救急受診
5 件数は0.11ppm未満の日の18-24時間よりも有意に多く、37%の増加であった(RR=1.37、
6 95%CI:1.02、1.73)。日最高8時間O₃により0.08ppm以上となった翌日の平均救急受診件数を
7 求めると6.61(95%CI:5.14、8.08)件、0.08ppm未満の翌日は6.53(95%CI:5.83、7.23)件であ
8 った。区分点を0.09ppmとすると、0.09ppm以上となった翌日8.00(95%CI:4.89、11.11)件、
9 0.09ppm未満の翌日6.43(95%CI:5.79、7.07)件となった。日最高1時間O₃0.11ppm未満に対
10 し0.11ppm以上となった翌日の救急受診のRRは、多変量ポアソン回帰モデルにて最低気温、前
11 日の平均PM₁₀濃度、曜日を調整因子とした結果、1.42(95%CI:0.99、2.0)であった。また、日最
12 高1時間O₃濃度を<0.08ppm、0.08-0.089ppm、0.09-0.099ppm、0.10-0.109ppm、0.11ppm≦
13 に区分し最低濃度群に対する救急受診RRを求めたところ、濃度反応関係が示唆されたが、統計
14 学的には不安定であった。前日の総花粉数について調整因子に加えると日最高1時間値0.11ppm
15 以上となった翌日の救急受診RRは1.33(95%CI:0.92、1.92)となった。GEEによる、最低気温、
16 前日PM₁₀濃度、曜日を調整した解析では日最高1時間値0.11ppm以上となった翌日の救急受診
17 RRは1.43(95%CI:1.04、1.97)となった。喘息罹患率および上昇率は白人より黒人、成人よりも
18 小児で高いことが従来から知られていたが、大気汚染といった環境因子の寄与は不明であった。
19 本調査結果から、低所得家庭の黒人小児では、高O₃の後に喘息が悪化することが示唆された。

20

21 Holmen *et al.* (1997)は、スウェーデン南西部Halmstadにおいて喘息による救急外来受診と大
22 気汚染物質(O₃、NO₂、SO₂、トルエン)との関連について時系列解析を行った。調査期間は1990
23 年1月-1993年5月であり、Halmstad中央病院の登録データによる期間中の急性喘息による救急
24 受診は、慢性閉塞性気管支炎の患者は除外し4,127件(大人(16歳以上):2,990件、子供(15歳以
25 下):1,137件)であった。大気汚染物質濃度は差分光吸収法(differential optical absorption
26 spectroscopy)によりHalmstad中心部で15分毎に測定されたデータを取得し、24時間、日中(6-
27 18時)、夜間(18-6時)の平均値および日最高1時間値を計算した。期間中のO₃の24時間平均値、
28 日中平均値、夜間平均値はそれぞれ、44.8(SD:17.8)μg/m³、46.3(SD:19.4)μg/m³、43.3(SD:
29 19.8)μg/m³であった。気象因子はスウェーデン気象水文研究所のHalmstad測定局のデータを用
30 いた。線形関係の分析にピアソン相関係数を用い、救急受診の多い日と少ない日の間の大気汚染
31 物質濃度の差異の有無を評価するためt検定を行った。また、平日、休日や気象因子による影響を
32 見るため、分散分析による解析を行った。t検定では大人において、喘息による救急受診件数が4-
33 12件の日の日中O₃濃度は平均49.8μg/m³で、0-3件の日の濃度45.2μg/m³よりも統計学的に有
34 意に高かった(p=0.001)が、子供では救急受診の多い日(2-8件)と少ない日(0-1件)で日中O₃濃
35 度に有意な差はなかった(各46.8μg/m³、44.5μg/m³、p=0.08)。平日、休日を調整した分散分析
36 による解析では、成人に加え、日中O₃濃度と子供の救急喘息受診にも有意な関連が見られたが、
37 気温についても調整すると有意な関連はみられなかった。指標を日中平均値から夜間平均値、24
38 時間平均値、最高1時間値に変更しても概ね同様の結果であった。

39

1 Atkinson *et al.* (1999a)は、1992年1月～1994年12月にロンドン市内(英国)の12の病院の事
2 故・救急部門を呼吸器系の疾患で緊急受診した98,685件を対象に、1日当たりの呼吸器疾患(ぜん
3 息/ぜん息以外/両方)による緊急受診者数と大気汚染との短期の関連について、年齢層別に検
4 討した。事故・救急部門の受診には、急性呼吸器疾患であまり重篤でないものや入院に至らな
5 かったものも含まれる。季節性や気象条件、インフルエンザについて調整した上で、ポアソン回帰
6 により単一汚染物質モデルを用いて、受診数と6つの汚染物質(PM₁₀、BS、SO₂、NO₂、O₃、CO)との
7 相関を評価した。O₃濃度(1日最大8時間平均値)は平均17.5(1.9-79.9)ppbだった。1日当たり
8 の受診数の平均は呼吸器疾患による受診90.0件、ぜん息による受診25.9件だった。全ての呼吸
9 器系の疾患による受診数とSO₂濃度の増大には強い相関がみられ、SO₂濃度が前日に(10パーセ
10 ンタイル値～90パーセンタイル値の幅である)18µg/m³増加すると、受診数は2.81%(95%CI:
11 0.72,4.93)増加した。また、PM₁₀濃度が前日に(10パーセンタイル値～90パーセンタイル値の幅
12 である)31µg/m³増加すると、受診数は2.97%(95%CI:0.83,5.16)増加した。O₃濃度に関する年
13 齢層別(0～14歳、15～64歳、65歳以上)の解析では、O₃による呼吸器疾患のリスクの方向性は
14 一定ではなかった。すなわち、0～14歳では2日前の、15～64歳では当日のO₃濃度が(10パーセ
15 ンタイル値～90パーセンタイル値の幅である)26ppb増加すると、全ての呼吸器疾患による受診
16 数はそれぞれ3.28%(95%CI:-7.20,0.80)と2.54%(95%CI:-5.68,0.71)減少する一方、65歳以
17 上では2日前のO₃濃度が26ppb増加すると、全ての呼吸器疾患による受診数は6.77%(95%CI:
18 0.81,13.08)有意に増大した。

19
20 Atkinson *et al.* (1999b)は、1992～1994年の3年間のロンドン(英国)全体の呼吸器疾患で緊急
21 入院した165,032人と心血管疾患で緊急入院した189,109人を対象に、毎日の救急入院数と大気
22 汚染との関連性を検討した。大気汚染データは市内の複数の測定局の平均値を用いた。O₃濃度(1
23 日最大8時間平均値)は平均17.5(1.9-79.9)ppbだった。季節、気温、湿度を調整してポアソン回帰
24 分析によって、単一汚染物質モデルを用いて、季節別(4～9月の温暖期・10～3月の寒冷期)並びに
25 年齢層別(0～14歳、15～64歳、65歳以上)に分けて解析した結果、O₃濃度によるリスクの方向
26 性は一定ではなかった。0～14歳では、2日前のO₃濃度が10パーセンタイル値から90パーセ
27 ンタイル値に増加すると、ぜん息による緊急入院数が6.3%(95%CI:0.94,11.25)減少するという有
28 意な関連性がみられた一方で、65歳以上では、当日のO₃濃度が10パーセンタイル値から90パ
29 ーセンタイル値に増加すると、下気道疾患による入院者数が5.58%(95%CI:0.77,10.62)増加する
30 という有意な関連性がみられた。また、循環器疾患については、0～64歳では、2日前のO₃濃度
31 が10パーセンタイル値から90パーセンタイル値に増加すると、緊急入院数が2.59%(95%CI:
32 0.34,4.78)減少するという有意な関連性がみられた一方で、65歳以上では、同様に2日前のO₃濃
33 度が10パーセンタイル値から90パーセンタイル値に増加すると、緊急入院数は3.38%(95%CI:
34 1.12,5.69)有意に増加した。

35
36 Braga *et al.* (1999)は、1992年10月～1993年10月にサンパウロ(ブラジル)において13歳未
37 満の子供の112ヶ所の病院への呼吸器疾患による入院と大気汚染の関連性を検討した。1日あた
38 りの入院件数の平均±SDは188.3±63.6件、呼吸器疾患による入院は67.6±20.8件だった。PM₁₀
39 濃度の(前日の午後4時から)24時間値の年平均値±SDは、66.27±26.13µg/m³であり、年間

1 最小値: 26.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、年間最大値: 165.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、 O_3 濃度の1時間値の(前日の午後
2 4時からの)24時間最大値の年平均 \pm SDは、 $69.02 \pm 37.71 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、年間最小値: 8.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、
3 年間最大値: 194.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。GLM及びGAMによるポアソン回帰分析を行ったところ(月
4 や曜日、気象要因、呼吸器疾患以外による入院について調整)、 PM_{10} と O_3 が呼吸器疾患による入
5 院と最も強い関連を示していた(PM_{10} 濃度の5日間移動平均による回帰係数 GLM:
6 0.0017(95%CI: 0.0009, 0.0025)、GAM: 0.0016(95%CI: 0.0008, 0.0024)。 O_3 濃度の6日間移動平
7 均による回帰係数 GLM: 0.0012(95%CI: 0.0006, 0.0018)、GAM: 0.0007(95%CI: 0.0001, 0.0013)。
8 調査期間に観測された PM_{10} の平均レベル(70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)は、呼吸器疾患による入院の12%の増加と
9 関連していた。この数値は、大気汚染が深刻な問題であることを示していると述べている。また、
10 呼吸器疾患による入院と大気汚染との関連性はラグ1~7日の範囲で有意であるとともに、量-反
11 応関係が認められた。

12
13 Burnett *et al.* (1999)は、1980年1月~1994年12月のオンタリオ州トロント(カナダ)において
14 呼吸器疾患や循環器疾患に対する急性期治療が必要なために入院した者449,287人を対象に、呼
15 吸器疾患(ぜん息、閉塞性肺疾患、呼吸器感染症)並びに循環器疾患(不整脈、心不全、虚血性心疾
16 患、脳血管疾患、末梢血管疾患)による毎日の緊急入院者数と大気汚染との関連を、GAMを用い
17 て検討した。 O_3 濃度(日平均値)の期間中の平均(5-95パーセンタイル)は19.5(3-48) ppbだった。
18 その他の大気汚染物質の平均濃度は、 $\text{PM}_{2.5}$:18.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $\text{PM}_{10-2.5}$:12.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 PM_{10} :30.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、
19 NO_2 :25.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。大気汚染は、脳血管疾患及び末梢血管疾患による入院とは弱い相関が
20 あるのみであった。時期的変動や気象条件を調整して解析したところ、 $\text{PM}_{2.5}$ 並びに PM_{10} 、 PM_{10-}
21 2.5 の日平均濃度の10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇は、それぞれ呼吸器及び心疾患による入院の1.9%、3.3%、2.9%
22 の増加に対応していた。さらに、ガス状汚染物質についても考慮すると、増加の割合はそれぞれ
23 0.5%、0.75%、0.77%に減少した。 O_3 (日平均値)による緊急入院リスクの上昇は、呼吸器疾患に
24 のみ認められ、循環器疾患による入院との関連が認められなかった。すなわち、共変量として他
25 の大気汚染物質を含めない単一汚染物質モデルにおいては、ぜん息は O_3 濃度の平均値(19.5 ppb)
26 上昇当たり6.32%の入院者数の増加、閉塞性肺疾患は同7.29%の入院者数の増加、呼吸器感染症
27 は同4.42%の入院者数の増加であった。

28
29 Cassino *et al.* (1999)は、米国ニューヨーク州ニューヨーク市中心部において、成人喘息患者(n
30 = 1,216)を対象に、大気中の O_3 濃度と喘息による救急受診との関連、その関連に対し喫煙が修飾
31 因子かどうかについて時系列研究を実施した。1992年7月-1995年12月の間にBellevue Hospital
32 Primary Care Asthma Clinic(BHPCAC)の成人患者でアンケートへの回答のあった1,216名を対
33 象者として登録した。年齢中央値は39歳(範囲18-84歳)、女性が61%で、喫煙量による内訳は
34 非喫煙者(0箱・年)552名、喫煙者の喫煙量の中央値である13箱・年以上の重度喫煙者285名、
35 13箱・年未満の軽度喫煙者278名であった。1989年1月-1993年12月の間のニューヨーク市内
36 11公立病院への救急受診をNYC Health and Hospitals Corporationデータベースから調べたところ、
37 全救急受診件数は6,365件、そのうち喘息による救急受診件数は3,024件であった。大気汚
38 染物質濃度はUSEPAのAIRS(Aerometric Information Retrieval System)から、産業排出源の影響
39 の無い測定局の毎時測定データを取得し、 O_3 については日平均値及び日最高1時間値を求めたと

1 ころ平均値はそれぞれ 17.5 ppb、37.2 ppb であった。一般化加法モデルを用いたポアソン回帰に
2 より気温、季節等長期トレンド、曜日を調整し、喘息による救急受診と O₃ 濃度との関連を解析し
3 た結果、対象者全体として O₃ 日平均値上昇に伴う救急受診 RR の上昇傾向がみられ、最も顕著で
4 あったのは 2 日前の日平均値 50 ppb 上昇当たりの RR = 1.22(95%CI : 0.98、1.53)であった。重
5 度喫煙者においては、2 日前の O₃ 日平均値 50 ppb 上昇当たりの喘息による救急受診 RR は
6 1.72(95%CI : 1.13、2.62)となり有意な上昇が示されたが、軽度喫煙者、非喫煙者においては関連
7 は認められなかった。日最高 1 時間 O₃ を用いても、重度喫煙者において同様のリスク上昇(O₃ 日
8 最高 1 時間値 100 ppb 上昇当たりの RR 1.59 ; 95%CI : 1.08、2.36)が認められ、軽度喫煙者、非
9 喫煙者では日平均値による解析同様、関連は認められなかった。また、24 時間平均の SO₂、NO₂、
10 CO 濃度との関連は認められなかった。前日と 2 日前の O₃ 濃度の平均が最高四分位となる日を高
11 O₃ 日として、ロジスティック回帰によって喫煙量による喘息による救急受診への影響を解析した
12 結果、喫煙量が 14-30 箱・年群、31 箱・年以上群において高 O₃ 日から 1-2 日後の喘息による救
13 急受診リスク上昇(非喫煙群に対しそれぞれ OR = 1.57 ; 95%CI : 0.87、2.82、OR = 1.70 ; 95%CI :
14 1.05、2.73)が示された。年齢、性別、人種との関連は認められなかった。以上の結果から、成人
15 喘息患者において重度喫煙が O₃ による喘息による救急受診リスクに対する修飾因子であること
16 が示唆された。

17

18 Chew *et al.* (1999)は、1990 年 1 月～1994 年 12 月の 5 年間にわたって、シンガポールの 2 つ
19 の中核総合病院への小児及び青年の急性ぜん息による毎日の入院数(平均は小児 3.8 件、青年 3.0
20 件)及び救急受診者数(平均は小児 12.8 件、青年 12.2 件)と大気汚染物質(SO₂、NO₂ 及び O₃)濃度
21 並びに気象因子との関係を、多変量線形回帰モデルを用いた時系列解析によって検討した。O₃ 濃
22 度(1 時間平均値の日最大値)は平均(範囲) 23 (10-121) ppb だった。解析の結果、小児及び青年い
23 ずれにおいても、ラグ 0～2 日のオゾン日最高 1 時間値と救急受診数(ラグ 1 日)及び入院数に有
24 意な相関が見られた。

25 Díaz *et al.* (1999)は、マドリッド(スペイン)において日死亡(1990～1992 年)及び救急外来受診
26 (1994～1996 年)と大気汚染(SO₂、TSP(total suspended particulate matter)、NO₂、NO_x、O₃)と
27 の関連性を検討した。解析には死亡登録データおよび Gregorio Maranon University Teaching
28 Hospital の外来受診データを使用し、1 日あたり全死亡は 62.4 人、入院は 59.9 人であった。日死
29 亡と大気汚染物質濃度の散布図から両者の関連性をみると SO₂については対数関係、O₃について
30 は 35 µg/m³で日死亡件数が最小値となる二次関数で近似される関係がみられた。他の汚染物質に
31 ついては直線関係がみられた。相関に基づく解析では、TSP はラグ 0 日で事故を除く全死亡と関
32 連していた。季節別にみると、TSP は冬季においてはラグ 0 日で、夏季ではラグ 1 日で全死亡と
33 関連がみられた。死因別に見ると、循環器疾患では同様の結果が、呼吸器疾患では夏季にのみ関
34 連がみられた。また自己回帰移動平均モデルでも同様の関連性が認められ、TSP 濃度の 25 µg/m³
35 の上昇で日死亡は 1.8%増加すると推計された。SO₂では 25 µg/m³の上昇で日死亡は 1.9%増加、
36 O₃では 25 µg/m³の上昇で日死亡は 12%増加とされた。救急外来と個々の汚染物質との関連につ
37 いては、自己回帰移動平均モデルでは、TSP は有意ではなかったが、死亡とほぼ同様の関連が認
38 められた。

39

1 Hajat *et al.* (1999)は、ロンドン(英国)における 1992 年 1 月～1994 年 12 月の下気道疾患及び
2 ぜん息による一般医への日受診数と大気汚染との関連を検討した。調査対象としたのは、単年当
3 たり 45～47 の医療施設において下気道疾患及びぜん息により総合診療科を受診した 268,718～
4 295,740 人である。季節別(4～9 月の温暖期・10～3 月の寒冷期)並びに年齢階級別(小児 0～14 歳
5 及び成人 15～64 歳、高齢者 65 歳以上)に分けて解析した。時間的トレンド、季節、曜日、インフ
6 ルエンザ、天候、花粉量、系列相関を調整した上で、1 日当たりの一般医受診数の時系列解析を行
7 った。期間中の O₃ 濃度(8 時間移動平均濃度の日最大値)の平均は 17.5 ppb(10 パーセントイル値
8 4.4、90 パーセントイル値 30.1)、温暖期の平均は 22.7 ppb(10 パーセントイル値 9.8、90 パーセ
9 ントイル値 38.3)だった。ぜん息による受診と大気汚染物質濃度との関係については、小児では
10 NO₂ 及び CO との間、成人では PM₁₀ との間、受診当日～受診前の何日間かの日平均濃度の累
11 計に関して、弱いながらも常に有意な正の関連があり、小児では下気道疾患と SO₂ の間にもこの
12 ような関連がみられた。小児ではいずれの疾病でも、O₃ の 8 時間移動平均濃度の受診当日の日最
13 大値並びに受診当日及び前日の日最大値の平均とは負の関連がみられた。小児では、O₃ の 8 時間
14 移動平均濃度の受診当日の日最大値が 10 パーセントイル値から 90 パーセントイル値に増加する
15 と、ぜん息による受診者数は 8.6 % (95 %CI: -14.0, -3.0) 減少し、受診当日及び前日の日最大値の
16 平均が 10 パーセントイル値から 90 パーセントイル値に増加すると、ぜん息による受診者数は
17 8.8 % (95 %CI: -14.7, -2.5) 減少した。特に、温暖期においては、O₃ の 8 時間移動平均濃度の受診
18 当日の日最大値が 10 パーセントイル値から 90 パーセントイル値に増加すると、ぜん息による受
19 診者数が 10.2 % (95 %CI: -17.2, -2.3) 減少するという関連性がみられた。他の共存汚染物質を調
20 整した 2 汚染物質モデルにおいても、この傾向は同様にみられた。ほとんどの汚染物質の影響は、
21 季節別に解析した方がずっと大きく、特に小児で顕著であった。温暖期における小児のぜん息によ
22 る受診は、前日の NO₂ の日平均濃度が 10 パーセントイル値から 90 パーセントイル値に増加する
23 と 13.2 % (95 %CI: 5.6, 21.3) 増加し、前々日の CO の日平均濃度が 10 パーセントイル値から 90
24 パーセントイル値に増加すると 11.4 % (95 %CI: 3.3, 20.0) 増加し、前日の SO₂ の日平均濃度が 10
25 パーセントイル値から 90 パーセントイル値に増加すると 9.0 % (95 %CI: 2.2, 16.2) 増加した。温暖
26 期における成人では、当日の PM₁₀ のみ関連が認められ、日平均濃度が 10 パーセントイル値から
27 90 パーセントイル値に増加すると、ぜん息による受診者数は 9.2 % (95 %CI: 3.7, 15.1) 増加した。
28 大気汚染と下気道疾患による受診との関連は、主に冬期に大きくなった。冬期における小児の下気
29 道疾患による受診の増加は、NO₂ では 7.2 % (95 %CI: 2.8, 11.6)、CO では 6.2 % (95 %CI: 2.3,
30 10.2)、SO₂ では 5.8 % (95 %CI: 1.6, 10.2) であった。

31

32 Ilabaca *et al.* (1999)は、サンティアゴ市(チリ)の大規模な小児病院で大気中の PM_{2.5} 及びその他
33 の汚染物質が日々の呼吸器疾患による救急受診に与える影響をポアソン回帰により検討した。研
34 究対象者は、サンティアゴ市在住の 15 歳未満の者で、同市の中東部に位置する Calvo Mackenna
35 病院の小児救急外来を受診した者である。1 日当たりの受診件数は、温暖期で 247.0 件/日、寒冷
36 期で 281.6 件/日であり、研究期間の日数は 456-578 日であった。観察期間は 1995 年 2 月～1996
37 年 8 月であり、大気汚染データはサンティアゴ市の大気汚染モニタリングネットワークのうち 4
38 ヶ所の測定局のデータを用いた。PM_{2.5} の日平均濃度は 9 月～4 月(温暖期)の平均が 34.3 µg/m³(範
39 囲 10～111 µg/m³)、5 月～8 月(寒冷期)の平均が 71.3 µg/m³(範囲は 10～156 µg/m³)であった。O₃

1 の1時間濃度の日最大値は9月～4月(温暖期)の平均が $66.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲 $4\sim 168 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、5月～8
2 月(寒冷期)の平均が $27.6 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (範囲は $2\sim 120 \mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。呼吸器疾患による救急受診の増
3 加は、大気中の PM_{10} 及び $\text{PM}_{2.5}$ 濃度と有意な関連があり、 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度との関連の方が強かった。寒
4 冷期には、 $\text{PM}_{2.5}$ の日平均濃度が $45.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加すると、呼吸器疾患による救急受診数が、ラグ2
5 日で2.73%(95%CI: 1.0106, 1.0443)増加し、肺炎による救急受診数がラグ3日で6.70%(95%CI:
6 1.0165, 1.1200)増加するという関連がみられた。 SO_2 及び NO_2 も呼吸器疾患による救急受診との
7 関連が認められた。解析モデルに大気汚染物質を O_3 のみ含めた単変量回帰において、ラグ2日、
8 ラグ3日、並びに当日～ラグ6日の7日間平均の O_3 の1時間濃度の日最大値と呼吸器疾患によ
9 る緊急受診との関連性を温暖期及び寒冷期別に解析した。解析の結果、必ずしも有意ではないも
10 のの、呼吸器疾患による全救急受診数に関しては、 O_3 濃度の増加に対して、寒冷期には予防的な
11 傾向がみられ、温暖期には相対リスクが高まる傾向がみられた。寒冷期における上気道疾患及び
12 肺炎による救急受診数については O_3 濃度との関連性はみられなかった。また、温暖期における肺
13 炎による救急受診数については、必ずしも有意ではないものの、 O_3 濃度が高まると相対リスクが
14 高まる傾向がみられた。温暖期においてラグ2日の O_3 の1時間濃度の日最大値が $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加
15 すると肺炎による救急受診数は9.34%(95%CI: 3.69, 15.29)増加した。当日～ラグ6日の7日間
16 平均の O_3 の1時間濃度の日最大値が $26 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加すると肺炎による救急受診数は
17 9.97%(95%CI: 3.43, 16.93)増加した。しかしながら、上気道疾患による救急受診数については
18 O_3 濃度との有意な関連性はみられなかった。

19

20 Lin *et al.* (1999)は、1991年5月～93年4月のブラジルのサンパウロ大学子供病院の小児呼吸
21 器救急外来の日別受診数と大気汚染(SO_2 、 CO 、 PM_{10} 、 O_3 、 NO_2)との関係をポアソン回帰を用いて
22 検討している。調査対象としたこの施設は、13歳未満の子供を受け入れている。1日平均180人
23 が子供病院の救急外来を受診し、そのうち約30%が呼吸器疾患である。受診患者を呼吸器疾患(上
24 部気道、下部気道、ぜん鳴)と非呼吸器疾患とに分けて検討した。大気汚染物質濃度は、サンパウロ
25 市の中心部に位置する複数の測定局の平均値を使用した。 SO_2 については前日の16時からの24
26 時間移動平均(10測定局の平均)、 CO については前日の16時からの8時間移動平均の最大値(3
27 測定局の平均)、 O_3 については前日の16時からの1時間平均の最大値を用いた(4測定局の平均)。
28 NO_2 (3測定局の平均)及び PM_{10} (9測定局の平均)については、日平均値を使用している。調査期
29 間中の各汚染物質の平均濃度(並びに最小及び最大濃度)は、 PM_{10} : $65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($15\sim 193 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、
30 NO_2 : $163 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($2\sim 688 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、 SO_2 : $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($4\sim 60 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、 CO : $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($1\sim 12 \mu\text{g}/\text{m}^3$) O_3 :
31 $67 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($8\sim 272 \mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。 O_3 と呼吸器疾患による救急受診との関連性は、大気汚染物質
32 として O_3 のみをモデルに含めた単一汚染物質モデルにおいても、 PM_{10} 、 SO_2 、 NO_2 、 CO を含め
33 た複数汚染物質モデルにおいても、 O_3 が増加すると救急受診数が増加する有意な傾向がみられた。
34 特に、全呼吸器疾患(単一汚染物質モデルで相対リスク 1.022 (95%CI: 1.016, 1.028)、複数物質モ
35 デルで相対リスク 1.015 (95%CI: 1.009, 1.021))、上気道疾患(単一汚染物質モデルで相対リスク
36 1.014(95%CI: 1.008, 1.020)、複数汚染物質モデルで相対リスク 1.014 (95%CI: 1.006, 1.022))、
37 ぜん鳴(単一汚染物質モデルで相対リスク 1.025(95%CI: 1.013, 1.037)、複数汚染物質モデルで相
38 対リスク 1.018(95%CI: 1.002, 1.034))については統計学的に有意な関連性がみられた。 PM_{10} 、 SO_2 、
39 及び CO と呼吸器疾患による救急受診との間にも有意な関連がみられた。 PM_{10} と呼吸器救急によ

1 　る緊急受診との関連は、O₃に比べて非常に強かった。

2
3 　Nauenberg & Basu (1999)は、健康保険未加入者はプライマリ・ケア受診に制限があるため、ぜん
4 　息による不必要な入院は避ける必要があり、健康保険はぜん息による入院と大気汚染への曝露と
5 　の関係の強さに関与する因子であると考えた。この仮説を検証するため、ロサンゼルス中部(米国)
6 　の1991～94年の病院退院記録と大気汚染データを用いて、ぜん息による入院(11,240人)と大気中
7 　のPM₁₀及びO₃への曝露との関係に及ぼす保険加入状態の影響を、ポアソン回帰(季節、日によ
8 　るサイクルの除去)、最小二乗回帰(PM₁₀、O₃の影響)、重み付き移動平均値(ラグ構造の分布をシ
9 　ミュレート)による回帰分析によって、全入院、保険未加入者の入院、カリフォルニア州メディケイ
10 　ド(低所得者向け健康保険制度、MediCal)が第一の支払者である入院、主な支払者が他の政府ある
11 　いは民間の健康保険プログラムである入院に分類して検討した。PM₁₀の濃度は、対象地域内の測
12 　定局1ヶ所から取得した1時間平均値、O₃濃度は2測定局で平均した1時間平均値から算出した
13 　24時間平均値を用いた。期間中の平均値±SDはPM₁₀:44.81±17.23 µg/m³、O₃:19.88±11.13
14 　ppbだった。気象条件の調整の有無に関わらず、ぜん息による入院と入院当日あるいは入院前8
15 　日間平均のO₃曝露との関連は認められなかった。PM₁₀については、気象条件を調整すると、8日
16 　間平均濃度が50 µ/m³増加するとぜん息による入院は21.0%増加するという関係が見られ、
17 　MediCalによるぜん息の入院ではより強い増加(27.4%)が認められた。これらの結果から、
18 　MediCalが適用されるような低収入者は保険未加者よりも大気汚染とぜん息入院との関連が強く、
19 　保険未加入者はプライマリ・ケアへの受診が不十分なためと思われる、と報告されている。

20
21 　Sheppard *et al.* (1999)は、ワシントン州シアトル(米国)での1987～94年の非高齢者ぜん息入院
22 　数(7,837件)と、大気汚染指標としてのPM₁₀、PM_{2.5}、粗大粒子、SO₂、O₃、CO濃度の測定値との関
23 　連を、年度、季節、気温などを調整してポアソン回帰分析を用いて検討した。PM₁₀は3ヶ所、
24 　PM_{2.5}は2ヶ所の地域内測定局におけるデータから求めた日平均濃度を測定地種類によって加重
25 　(居住地4/5、工業地1/5)平均し、PM_{10-2.5}はPM₁₀、PM_{2.5}両方を測定している2測定局について
26 　加重平均したPM₁₀及びPM_{2.5}の差とした。CO日平均濃度は4測定局の平均、O₃1日最大8時
27 　間平均濃度、SO₂日平均濃度は1測定局のデータを用いた。季節的に測定されているO₃を除い
28 　て、不完全な指標測定値はmultiple imputation modelを用いて補間した。期間中の平均は
29 　PM₁₀:31.5 µg/m³、PM_{2.5}:16.7 µg/m³、PM_{10-2.5}:16.2 µg/m³、O₃:30.4 ppb、CO:1,831 ppb、SO₂:8.0
30 　ppbだった。前日のPM増加によるぜん息入院の相対リスクはPM₁₀(19 µg/m³上昇当たり)
31 　1.05(95%CI:1.02, 1.08)、PM_{2.5}(11.8 µg/m³上昇当たり)1.04(95%CI: 1.02, 1.07)、PM_{10-2.5}(9.3
32 　µ/m³上昇当たり)1.04(95%CI: 1.01, 1.07)となり、4～5%のぜん息入院の増加がみられた。ラグ
33 　2のO₃20 ppb増加によるぜん息入院の相対リスクは1.06(95%CI:1.02,1.11)となった。PM_{2.5}と
34 　COを含むモデルでは両者ともにぜん息入院と有意な関連を示した。PM_{2.5}とCOについて、季節
35 　別にぜん息入院への影響を見ると、春と秋のリスクの増加が大きかった。

36
37 　Wong *et al.* (1999)は、後ろ向き生態学的研究により、1994～1995年の香港(中国)において大
38 　気汚染物質の日平均濃度が12主要病院における毎日の救急入院数に与える影響をポアソン回帰
39 　を用いて検討した。1日当たりの入院件数の中央値は、呼吸器疾患による入院は131件、心血管疾

1 患による入院は 101 件だった。時間的トレンド、季節、その他の周期的因子、気温、湿度の影響を調
2 整、自己相関及び全体の分散を補正し、大気汚染物質濃度が $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加したときの呼吸器疾患
3 及び心血管疾患による入院の相対リスクを求めた。 NO_2 、 SO_2 、 O_3 、 PM_{10} の日平均濃度は香港の大
4 気汚染測定局 7 ヶ所の 1 時間値から求めた日平均濃度(O_3 については 8 時間平均濃度)を用いた。
5 期間中の中央値(範囲)は PM_{10} : 44.99 (14.77-159.73) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 O_3 : 24.15(0-129.94) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ だった。
6 全呼吸器疾患、全心血管疾患、COPD、心不全による入院と 4 種の大気汚染物質濃度すべての間に
7 有意な関連がみいだされた。ぜん息、肺炎、インフルエンザによる入院は NO_2 、 O_3 、 PM_{10} と有意な
8 関連がみられた。4 種の大気汚染物質についての呼吸器疾患による入院の相対リスクは 1.013(ラ
9 グ 0 の SO_2 、95%CI:1.004, 1.021)から 1.022(ラグ 0-3 の O_3 、95%CI: 1.015, 1.029)の範囲であり、
10 心血管疾患による入院の相対リスクは 1.006(ラグ 0-2 の PM_{10} 、95%CI: 1.002, 1.011)から 1.016(ラ
11 グ 0-1 の SO_2 、95%CI: 1.006, 1.026)の範囲であった。65 歳以上の人はリスクが大きかった(65 歳
12 以上の O_3 による呼吸器疾患入院の相対リスク 1.029(95%CI: 1.018, 1.039)等)。高濃度 O_3 の下で
13 の PM_{10} 、 NO_2 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇による心血管疾患入院の相対リスクが 1.017(95%CI: 1.07,1.028)、
14 1.013(95%CI:1.002,1.024)となった。また、高濃度 PM_{10} の下での O_3 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇による呼吸器
15 疾患、心血管疾患による入院の相対リスクが 1.016(95%CI: 1.004, 1.029)、1.021(95%CI: 1.005,
16 1.038)となり、 NO_2 、 O_3 、 PM_{10} の間には有意な相互作用が認められた。さらに、冬季には O_3 の呼
17 吸器疾患、心血管疾患による入院の相対リスクが 1.018(95%CI: 1.005, 1.032)、1.023(95%CI:
18 1.007, 1.039)となり、 O_3 と冬季の間にも相互作用がみられた。

19

20 Buchdahl *et al.* (2000)は、ロンドン南東部 Lewisham 地区において、1995 年 12 月から 1 年間、
21 Lewisham 子供病院の救急外来を受診した 16 歳以下の子供のうちぜん息症状があった者を調べ
22 た。対象者は 1461 人で 2 歳未満の子供が 572 人含まれていた。ぜん息、細気管支炎、気管支け
23 いれん、ぜん息様気管支炎の症状で同病院の救急外来を受診した子供の毎日の受診数と炭化水素
24 化合物を含む大気汚染物質濃度の関連性をポアソン回帰分析により検討した。非呼吸器疾患によ
25 る受診をコントロールとして検討している。 O_3 は他の大気汚染物質と負の相関を示しており、季
26 節と気象条件を調整した後で、 O_3 濃度とぜん息による受診数は非線形の U 字型の関係を示して
27 いた。2 歳未満の子供でのみ有意な関係が認められた。2 歳未満では、季節、気温、風速、呼吸器
28 感染症について調整した後、 O_3 の平均日濃度である $32.7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の時と比較して、 O_3 日濃度 5
29 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (平均より 1.5SD 下)ではぜん息発症が 65 %増加(95 %CI: 22, 122)する一方で、 $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (平
30 均より 2.5SD 上)でも 63 %増加(95 %CI: -6, 184)すると推定された。ベンゼンなどのいくつかの
31 炭化水素化合物でも、2 歳未満でのみ有意な正の線形の関係がみられた。他の汚染物質では 2 日
32 前の曝露が最も有意な関係を示したのに対して、 O_3 の場合には、当日の曝露とぜん息発症との関
33 係が最も有意であった。 SO_2 、 NO_2 、 PM_{10} 等炭化水素化合物以外の大気汚染物質とは有意な関連
34 性がみられなかった。

35

36 Gouveia & Fletcher (2000a)は、1992 年 11 月~1994 年 9 月にサンパウロ(ブラジル)において
37 呼吸器疾患で入院した小児(5 歳未満。生後 28 日未満の新生児は除く)について、急性呼吸器疾患
38 や肺炎、ぜん息・気管支炎と大気汚染との関連性について検討した。1 日当たりの入院数は、呼吸
39 器疾患では 56.1 件/日であり、肺炎(5 歳未満)で 40.8 件/日、肺炎(1 歳未満)で 24.0 件/日、ぜん

1 息で 8.5 件/日であった。PM₁₀ 濃度は 64.9±32.7 µg/m³(平均±SD)、O₃ 濃度は 63.4±38.1 µg/m³
2 であった。毎日の全呼吸器疾患と肺炎による入院数は O₃ に有意に関連して増加し、NO₂ や PM₁₀
3 とは有意ではないが関連して増加した。O₃ の日平均濃度が 119.6 µg/m³ 増加(10 パーセンタイル
4 値から 90 パーセンタイル値に増加)すると、全呼吸器疾患による入院のリスクは 5.4 %(95 %CI:
5 0.3-10.7)増大し、肺炎による入院のリスクは 7.6 %(95 %CI: 1.4-14.2)増大した。全呼吸器疾患に
6 による入院と比べて肺炎による入院への影響が大きかった。ぜん息でも同様の傾向を認めたが有意
7 ではなかった。

8
9 Gwynn *et al.* (2000)は、ニューヨーク州バッファロー・ロチェスター都市圏(米国)の住民を対象
10 に、1988 年 5 月～1990 年 10 月の呼吸器疾患による入院数及び死亡数、心血管疾患による入院数
11 及び死亡数並びに全死亡の死亡数と水素イオン(H⁺)及び硫酸塩(SO₄²⁻)濃度等との関係を GLM を
12 用いて検討した。日死亡の平均件数は全死亡について 49.0 件、呼吸器疾患による死亡 3.7 件、心
13 血管疾患による死亡 16.3 件だった。1 日当たりの平均入院件数は全入院について平均 499.4 件、
14 呼吸器疾患による入院 56.3 件、心血管疾患による入院 83.0 件だった。H⁺ 濃度、硫酸塩(SO₄²⁻)濃
15 度はそれぞれ平均 36.4 nmol/m³、61.7 nmol/m³、O₃ の日平均濃度は平均 26.2 ppb だった。多く
16 の汚染物質と入院数や死亡数との間に有意な関連がみられたが、最も強い関連は硫酸塩濃度と呼
17 吸器疾患による入院との間にみられた。呼吸器疾患による入院は、当日の硫酸塩濃度の IQR(51.1
18 nmol/m³)上昇当たり相対リスク=1.18(95%CI: 1.09, 1.28)、当日の H⁺は 345.5 nmol/m³ 上昇当
19 たり相対リスク=1.31(95%CI: 1.14, 1.51)であった。呼吸器疾患による死亡については、IQR 上昇当
20 たり相対リスク=1.24(95%CI: 1.01, 1.52)であり、当日の H⁺は IQR(26.5 nmol/m³)上昇当たり相
21 対リスク=1.55(95%CI: 1.09, 2.20)で相対リスクが最も大きかった。呼吸器疾患による入院は、ラ
22 グ 1 の O₃ 濃度(日平均値)が IQR(14.8 ppb)上昇すると 2.9%増加する有意な関連性がみられた。
23 また、呼吸器疾患による死亡は、ラグ 0 の O₃ 濃度(日平均値)が IQR(14.8 ppb)増加すると 3.7%
24 増加した。しかし、O₃ 濃度と心血管疾患による入院(ラグ 0 で 1.002)や死亡(ラグ 0 で 1.008)、全
25 死亡(ラグ 0 で 1.009)との有意な関連はみられなかった。全入院との関連は有意だったが、1 に近
26 い値だった(ラグ 0 で 1.005)。

27
28 Hagen *et al.* (2000)は、オスロ(ノルウェー)の南西 40 km に位置する Drammen で大気汚染(8
29 汚染物質の大気中濃度)と呼吸器疾患による入院の関連性を検討した。1 日当たりの入院数は、平
30 日で 2.3 件/日、週末で 2.0 件/日であった。この地域では、大気汚染の原因は主に自動車である。
31 Drammen には病院がひとつあり、1994 年 11 月～1997 年 12 月における患者の入院日、年齢、住所、
32 診断名のデータが得られた。大気測定局からは PM₁₀、NO、NO₂、SO₂、O₃ のデータが得られた O₃
33 の日平均濃度は平均 44.48 µg/m³ だった。解析には GAM を用いた。PM₁₀ の日平均濃度の
34 IQR(11.08 µg/m³)の増加に対する入院の相対リスクは 1.038(95 %CI: 0.991, 1.087)であり、ベン
35 ゼンでは 1.105(95 %CI: 1.047, 1.166)であった。一方、PM₁₀ と他の汚染物質との組み合わせでは、
36 入院との関係は弱くなるが、ベンゼンと他の汚染物質の組み合わせはもっと強い関連性を示して
37 いた。このことから、呼吸器疾患による入院には PM₁₀ 以外の物質がより強く関連していると報告
38 している。なお、解析モデルに O₃ のみを含めた単変量回帰分析においては、O₃ の日平均濃度と
39 呼吸器疾患による入院及び全入院との有意な関連性はみられなかった。O₃ の日平均濃度が

1 IQR($26.29\mu\text{g}/\text{m}^3$)増加した場合の吸器疾患による入院の相対リスクは 0.964(95 %CI: 0.899,
2 1.033)、全入院の相対リスクは 0.994(95 %CI: 0.970, 1.019)で有意ではなかったが、 O_3 濃度が高
3 くなるほど予防的な効果を発揮する傾向がみられた。また、解析モデルに O_3 の他 1 物質あるいは
4 2 物質含めた複数汚染物質モデルにおいても、 O_3 の日平均濃度と呼吸器疾患による入院との有意
5 な関連性はみられなかった。効果の方向は O_3 濃度が高くなるほど予防的であった。

6
7 Linn *et al.* (2000)は、1992~1995 年にロサンゼルス都市圏(米国)において、毎日の心肺疾患に
8 による入院と大気汚染物質の関連について時系列解析を行った。季節変動や気象条件、自己相関を考
9 慮に入れ、ロサンゼルスの病院に入院した患者全員並びに季節や地域、個人特性によって分けたサ
10 ブグループに対してポアソン回帰を行った。CO 濃度は、心血管疾患による入院に対して最も一貫
11 性のある有意な関連を示し、冬季には CO 濃度の IQR 上昇(1.1 ppm から 2.2 ppm)に対して、心血
12 管疾患による入院は 4%増加した。このことは性、年齢階級別の解析でもほぼ一貫していた。 NO_2
13 や、 NO_2 程ではないものの PM_{10} も、CO に準じて心血管疾患との同様の関連がみられた。しか
14 し、 O_3 は負の相関があるか有意な相関はみられなかった。糖尿病患者や、白人及び黒人(ヒスパニ
15 ック系やアジア系と比較して)、65 歳超において心血管系への影響が増大することが示唆された
16 が、有意な違いはみられなかった。肺疾患による入院は、CO よりも NO_2 や PM_{10} と関連した。
17 肺への影響は、心血管系への影響よりも全般的に小さかった。 O_3 と循環器/呼吸器疾患による日
18 入院数との関連については、冬季に O_3 濃度が増加した時に心血管疾患による入院数が減少する
19 という予防的な関連性が有意であった。その他には有意な関連はみられなかった。ロサンゼルスで
20 は、CO や NO_2 、 PM_{10} による汚染が進んだ大気が、主に秋や冬に淀むことによって、心肺疾患に
21 による入院のリスクが高まると考えられる。夏季の高濃度の O_3 によるリスクは小さい。

22
23 Lippmann *et al.* (2000)は、1985~1990 年と 1992~1994 年のミシガン州デトロイト(米国)にお
24 ける死亡及び入院と大気汚染の関連性をポアソン回帰を用いて検討した。気温、湿度、傾向や季
25 節サイクル、曜日について調整した。1 日当たり死亡件数は、1985~1990 年には全死亡: 49 件、
26 循環器疾患: 25 件、呼吸器疾患: 3.7 件、その他: 20.4 件、1992~1994 年には全死亡: 53 件、循環
27 器疾患: 25 件、呼吸器疾患: 4 件、その他: 24 件、1 日当たり 65 歳以上の入院件数は肺炎: 12 件、
28 COPD: 8 件、虚血性心疾患: 22 件、律動異常: 7 件、心不全: 17 件、脳卒中: 13 件だった。粒子状
29 物質及びその成分については、デトロイト中心街から数マイルの位置にあるオンタリオ州ウィン
30 ザー(カナダ)における測定値を用いた。得られたのは 1985~1990 年については TSP、 PM_{10} 、
31 TSP 中の硫酸塩等で、平均濃度はそれぞれ 68.7、45.4、 $11.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1992~1994 年については
32 PM_{10} 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 $\text{PM}_{10-2.5}$ で平均濃度はそれぞれ 31、18、 $13\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。 O_3 濃度は、1985~
33 1990 年の平均が 20.9 ppb、1992~1994 年の平均が 25 ppb だった。1985~1990 年については、
34 粒子状物質濃度の 5 パーセンタイル値~95 パーセンタイル値上昇当たりの呼吸器疾患による死亡
35 の相対リスクは、 PM_{10} : 1.123(95%CI: 1.036, 1.218)、TSP: 1.109(95%CI: 1.028, 1.197)となり、
36 PM_{10} 、TSP と呼吸器疾患死亡との有意な関連がみられた。 O_3 等のガス状汚染物質を含めた 2 汚
37 染物質モデルでは、粒子状物質の影響は 0~34%小さくなった。全死亡、循環器疾患死亡、その他
38 の疾患による死亡との関連は、呼吸器疾患死亡との関連より小さかった。 O_3 は循環器疾患死亡と
39 関連していた。1992~1994 年については、粒子状物質濃度の 5 パーセンタイル値~95 パーセン

1 タイル値上昇当たりの全死亡増加は PM₁₀(ラグ 1): 4.4%(95%CI: -1.1, 10.2)、PM_{2.5}(ラグ 3):
2 4.5%(95%CI: -0.9, 10.2)、PM_{10-2.5}(ラグ 1): 3.8%(95%CI: -1.2, 9.0) の増加で正の関連がみられた
3 が、有意ではなかった。循環器疾患、呼吸器疾患による死亡についても同様であった。粒子状物
4 質による死亡の増加率は、ガス状物質を含めた 2 汚染物質モデルでも O₃ を加えたモデルの全死
5 亡増加が PM_{10-2.5}(95%CI: -3.9, 9.4)、PM_{2.5}: 4.1%(95%CI: -1.9, 10.6)、PM_{10-2.5}: 3.0%(95%CI: -
6 2.7, 9.0)等、概して変わらなかった。硫酸塩や H⁺と死亡との関連は、PM₁₀、PM_{2.5}等よりも弱か
7 った。65 歳以上の入院の解析では、心不全ではすべての粒子状物質指標との関連が有意であった
8 (PM_{2.5} (ラグ 1): 13.3% (95%CI: 3.4, 24.1)、PM₁₀ (ラグ 0): 9.9% (95%CI: 0.2, 20.6)、PM_{10-2.5} (ラ
9 グ 0): 5.0% (95%CI: -3.2, 13.8))。虚血性心疾患、律動異常、脳卒中とは正の関連であったが、大
10 部分が有意ではなかった。ガス状物質を加えた 2 汚染物質モデルでも影響はほとんど不変であっ
11 った。PM_{2.5} と PM_{10-2.5} の影響はほぼ同様であったが、対象数が少ないためであるかもしれない。肺
12 炎については単一汚染物質モデルでは PM₁₀(ラグ 1):21.9%(95%CI: 8.4, 37.2)、PM_{2.5}(ラグ
13 1):18.5%(95%CI: 5.4, 33.2)、PM_{10-2.5}(ラグ 1):11.4%(95%CI: 0.6, 23.3)の増加となり、いずれも有
14 意な関連が認められた。COPD による入院については正の関連がみられたが、有意ではなかった。
15 PM_{2.5} と O₃ の 2 汚染物質モデルでは、PM_{2.5} 単独のモデルよりも呼吸器疾患による入院との関連
16 は弱まった。PM_{2.5} と PM_{10-2.5} の影響はほぼ同様であった。O₃ は心不全による入院と有意に関連
17 した。COPD、虚血性心疾患による入院とは正の関連がみられたが有意ではなかった。

18

19 Tolbert *et al.* (2000)は、小児のぜん息による救急受診と大気汚染との関連を検討するため、1993
20 ~95 年の夏季にジョージア州アトランタ(米国)の主要な救急治療センターを受診した約 130,000
21 件(ぜん息は 5,934 件)についての空間的、時間的調査を行った。ロジスティック回帰モデルによっ
22 てぜん息患者とぜん息以外の患者の曝露濃度を比較し、時間的(曜日、年等)、人口動態的(性別、
23 年齢、人種、社会経済状態)共変量を調整し、大気汚染の影響を検討した。大気汚染物質の濃度は、
24 US EPA AIRS や、州又は郡等からアトランタ都市圏内の 13 測定局の測定値を取得した。O₃につ
25 いては univesal kriging を用いて空間分布を推定、患者の居住地の郵便番号によって割り当てら
26 れた曝露濃度について 1 日最大 8 時間平均値を算出して用いた。PM₁₀については市中心街に位置
27 する測定局における 24 時間値を用いた。期間中の平均値(範囲)は、O₃:59.3(18.2-113) ppb、PM₁₀:
28 38.9(9-105) µg/m³ だった。ロジスティック回帰による解析では、O₃ 濃度 20 ppb 上昇当たりの
29 OR は 1.042(95 %CI: 1.017, 1.068)であった。PM₁₀ 濃度の 15 µg/m³ 上昇当たりの OR は
30 1.042(95 %CI: 1.008, 1.077)であった。量-反応関係のトレンドは、O₃(>100 ppb と <50 ppb を比較
31 した OR = 1.23(95 %CI: 1.07, 1.40))、PM₁₀(>60 µg/m³ と <20 µg/m³ を比較した OR =
32 1.26(95 %CI: 1.07, 1.47))について有意であった。O₃ と PM₁₀ 両方を用いたモデルでは、変数の共
33 線性(r=0.75)のために両者ともに有意ではなくなった。他の解析方法として、GEE とベイジアンモ
34 デルを用いたが、結果は同様であった。

35

36 Anderson *et al.* (2001)は、ウェストミッドランド州バーミンガム市並びにその周辺の大都市圏
37 (英国)に居住し、1994 年 10 月~1996 年 12 月に死亡又は救急入院となった者を対象に、日死亡
38 及び入院と粒子状物質、BS、O₃、SO₂、NO₂、CO との関連を調べた。1 日当たりの全死亡、心血管疾
39 患死亡、呼吸器疾患死亡の平均(SD)はそれぞれ 61(11)件、28(7)件、10(5)件、1 日当たりの心血

1 管疾患による入院、呼吸器疾患による入院はそれぞれ 71(15)件、66(23)件だった。汚染物質濃度
2 の平均±SD(範囲)は PM₁₀、PM_{2.5} の 24 時間平均濃度については 23.3±12.9(4.0-102.3) μg/m³、
3 14.5±9.7 (2.1-82.8) μg/m³、O₃ の 1 日最大 8 時間平均濃度については 24.0±13.8 (0.4-89.9) ppb
4 だった。トレンド、季節変動、インフルエンザ流行、曜日、気温、湿度を調整した回帰モデルを適用し
5 た。年間を通した解析では、全死亡はどの粒子状物質とも関連しなかった。温暖期には、粒子状物
6 質(PM_{10-2.5}を除く)は全死亡と有意な正の関連がみられた。O₃は全死亡、心血管疾患による死亡、
7 呼吸器疾患による死亡と有意な関連は認められなかったが、温暖期に全死亡との有意な正の関連
8 が認められた。呼吸器疾患や心血管疾患による入院はどの汚染物質とも関連せず、これには季節に
9 よる影響修飾もみられなかった。しかし、年齢別の解析では、0~14 歳において、呼吸器疾患による
10 入院は PM₁₀、BS、SO₂ と有意な正の関連がみられ(10 から 90 パーセンタイル値への増加に対し、
11 ラグ 0-1 で入院が PM₁₀: 3.9%(95%CI: 0.6, 7.4) 、SO₂: 4.6%(95%CI: 1.4, 7.8))、O₃ と有意な負の
12 関連がみられた(10 から 90 パーセンタイル値への増加に対し、ラグ 0-1 で入院が-5.2%(95%CI: -
13 9.7, -0.5))。PM_{2.5} とも有意に近い正の関連がみられた(10 から 90 パーセンタイル値への増加に対
14 し、ラグ 0-1 で入院が 3.4%(95%CI: -0.1, 7.0))。65 歳以上については、寒冷期に粒子状物質と呼
15 吸器疾患による入院との間に負の関連が見られ、逆に温暖期には正の関連がみられた。ぜん息と
16 COPD(慢性閉塞性肺疾患: Chronic Obstructive Pulmonary Disease)による入院については、0~
17 14 歳において O₃ と有意な負の関連が見られ(10 から 90 パーセンタイル値への増加に対しぜん息
18 による入院が-12.9%低下(95%CI: -21.2, -3.8))、SO₂、PM₁₀ と有意な正の関連がみられた(10 から
19 90 パーセンタイル値への増加に対しぜん息による入院が SO₂: 10.9%(95%CI: 4.5, 17.8)、PM₁₀:
20 8.3%(95%CI: 1.7, 15.3))。これらより、年齢別・疾患別・季節別の解析(解釈)の難しさがあると述
21 べている。また、PM₁₀ のうち影響を与えている成分のほとんどは微小粒子にあり、それは主に燃
22 焼(主に車両起源)によって生じた一次粒子である(二次粒子の寄与もあり)ことが示唆されると結
23 論付けている。

24
25 Atkinson *et al.* (2001)は、APHEA2 プロジェクトで、欧州 8 地域(バルセロナ、バーミンガム、
26 ロンドン、ミラノ、オランダ、パリ、ローマ、ストックホルム)で 1988~97 年(都市によって異
27 なる。少なくとも 3 年間に、PM₁₀ 濃度及び BS 濃度のぜん息、COPD 及び全呼吸器疾患による
28 入院への急性影響を、日単位の緊急入院数(ただし以下の 3 疾患 4 区分: ぜん息(ICD9 493)[0~
29 14 歳と 15~64 歳]、COPD とぜん息の合計(ICD9 490-496)[65 歳以上]、全呼吸器疾患(ICD9
30 460-519)[65 歳以上])を指標として、気象条件や、休日などの社会要因、時間パターン等を調整し
31 て、関連を評価した。PM₁₀ の日平均濃度が 10 μg/m³ 上昇した場合の日平均緊急入院数の増加割
32 合は、0~14 歳のぜん息入院では 1.2% (95%CI: 0.2, 2.3)、15~64 歳のぜん息では 1.1% (95%CI:
33 0.3, 1.8)、COPD とぜん息の合計では 1.0% (95%CI: 0.4, 1.5)、65 歳以上の全呼吸器疾患受診で
34 は 0.9% (95%CI: 0.6, 1.3)であった。BS との混合影響は明確ではなかった。PM₁₀ の影響の大き
35 さには地域差が認められるが、65 歳以上では PM₁₀ の影響は O₃ の年平均値と正の相関を示した。
36 また 0~14 歳のぜん息では、喫煙率など多くの地域的要因によって地域差の一部が説明された。
37 以上から、粒子状物質汚染が呼吸器疾患による入院数の増加に関連し、地域による影響の差は地
38 域特性により説明できると結論している。その地域特性の一つには O₃ が含まれている。

39

1 Burnett *et al.* (2001)は、オンタリオ州トロント都市圏(カナダ)において、1980～94年における
2 地元在住の2歳未満の幼児の急性呼吸器障害による毎日の緊急入院(オンタリオ州保健省の記録
3 を利用。予定入院や他所からの転院は除外、2.9件/日)と大気汚染(市内の4観測局のデータを使
4 用)との関連を、negative binomial regression モデルを用いて調べた。PM_{2.5}濃度(1時間値の日最
5 大値の5～8月の平均[CV: coefficient of variation×100 (Standard deviation×100/mean)]=18.0
6 μg/m³[52%])、PM_{10-2.5}濃度(1時間値の日最大値の5～8月の平均[CV]=16.2 μg/m³[52%])、O₃
7 濃度(1時間値の日最大値の5～8月の平均[CV]=45.2 ppb[43%])、NO₂濃度(1時間値の日最大
8 値の5～8月の平均[CV]=44.1 ppb[33%])、SO₂濃度(1時間値の日最大値の5～8月の平均[CV]
9 =11.8 ppb[93%])、CO濃度(1時間値の日最大値の5～8月の平均[CV]=1.9 ppm[39%])であっ
10 た。曜日や季節、気温と相対湿度を調整後、5～8月のO₃濃度の1時間値の日最大値の入院前5
11 日間の移動平均が0 ppbから45.2 ppbになると、呼吸器障害での日入院数が34.8%(95%CI:19.3,
12 52.3)増加した。O₃濃度の有意な影響は他の汚染物質について調整しても認められた。一方、9～
13 4月にはこの影響は認められず、O₃濃度は夏期の危険因子であると結論している。粒子状物質に
14 ついては単独では統計的に有意な影響が認められるが、O₃濃度を調整後は有意な影響はなかった。
15

16 Friedman *et al.* (2001)は、ジョージア州アトランタ(米国)で、1996年7月19日～8月4日(1996
17 年夏季オリンピック期間中。比較対照期間はオリンピックの前後各4週間)に、オリンピック期間
18 中の交通量の減少による大気汚染物質濃度の低下と同市に居住する1～16歳の子供のぜん息によ
19 る入院や救急外来受診、救急治療センター受診との関連性を検討した。子供のぜん息による1日
20 当たりの入院数及び救急受診数は、4つの医療機関の合計で、ベースライン期間は12.4件/日、オ
21 リンピック開催期間中は9.12件/日であった。PM₁₀濃度(24時間値)は、オリンピック期間中の平
22 均が30.8 μg/m³、対照期間中の平均が36.7 μg/m³、O₃(1時間値の日最大値)は、オリンピック期
23 間中の平均が58.6 ppb、対照期間中の平均が81.3 ppb、CO(8時間移動平均値の日最大値)は、オ
24 リンピック期間中の平均が1.26 ppm、対照期間中の平均が1.54 ppm、NO₂(1時間値の日最大値)
25 は、オリンピック期間中の平均が36.5 ppb、対照期間中の平均が39.2 ppb、SO₂(日平均値)は、オ
26 リンピック期間中の平均が4.29 ppb、対照期間中の平均が3.52 ppbであった。GEE(Generalized
27 estimation equation)を伴うポアソン回帰モデルにより検討したところ、オリンピック期間中は交
28 通量の減少(平日朝最大交通量が22.5%減少)とともにO₃濃度の減少(27.9%減少)、ぜん息発作
29 による救急受診数の減少(ジョージア州メディケイド申請記録では41.6%減少、保健所のデータ
30 ベースでは44.1%減少、小児救急科2ヶ所では11.1%減少、ジョージア州病院情報データベース
31 には19.1%減少。有意な減少はジョージア州メディケイド申請記録のみでRR 0.48: 95%CI,
32 0.44-0.86)がみられた。交通量は、当日の最大O₃濃度と有意に関連していた。またPM₁₀に関し
33 ては、累積曝露期間を2日から3日にのばすと、相対リスクの増加が認められた。O₃に関しては、
34 3日間の累積曝露量50 ppb上昇当たりの相対リスクは1.4(95%CI: 1.01, 1.94)だった。
35

36 Gwynn & Thurston (2001)は、ニューヨーク市(米国)の白人と非白人の呼吸器疾患による入院
37 数に対する大気汚染物質(PM₁₀、エアロゾル酸性度H⁺、硫酸塩SO₄²⁻、O₃)の影響に関して人種
38 差や社会経済因子との関連を検討した。呼吸器疾患による日入院数は、ニューヨーク州保健局の
39 1988～1990年のデータを使用した。1日当たりの入院件数は1,096件/日であった。大気汚染物

1 質のデータは、気象データとともに種々の情報源を利用、EPA のデータやニューヨーク州のデー
2 タなど、複数の観測局のデータを平均した。酸性度と硫酸塩は、著者らが自らニューヨーク大学
3 医学部で測定した。解析では日々の入院を、negative binomial regression model を用いてモデル
4 化した。日平均濃度の平均は、PM₁₀ が 37.3 µg/m³、エアロゾル酸性度が 35.7 nmole/m³、硫酸
5 塩が 57.8 nmole/m³、O₃ が 22.1 ppb であった。

6 大気汚染と呼吸器疾患による入院の関連において、白人と非白人との違いは O₃ で最も大きく、
7 相対リスク(日平均の最大値 80.7 ppb と平均値 22.1 ppb の差 58.6 ppb の上昇当たり)は、白人で
8 1.032(95 % CIs:0.987,1.079)、非白人で 1.122(95 % CIs:1.074, 1.172)であった。また統計的に有
9 意ではないが、非ヒスパニック白人よりもヒスパニック非白人の相対リスクが全般に高い傾向を
10 示した。非白人では白人よりも入院率が約 2 倍程度高いことを考慮に入れると、呼吸器疾患によ
11 る入院につながるリスクは、白人よりも非白人でさらに大きかった。保険加入状況を社会経済的
12 要因の変数として解析に加えると、非ヒスパニック白人においても、メディケイドや保険のない
13 貧困者やワーキングプアでは、経済状況の良い保険加入者に比べて相対リスクが高かった。社会
14 保険に加入していない者では、PM₁₀ 濃度の最大 97.98 µg/m³ と平均 37.4 µg/m³ との差 60.58
15 µg/m³ の上昇当たりの相対リスクは 1.045(95 %CI: 1.000, 1.091)であった。硫酸塩 SO₄²⁻は、非
16 白人では呼吸器疾患による入院と有意な関連がみられたが、白人ではみられなかった。同じ人種
17 内での分析結果からは、人種間でみられる大気汚染と入院の関連における違いは、社会経済的及
18 び/又は医療保障的な違いにより大部分が説明できることが示唆された。

19
20 Petroeschovsky *et al.* (2001)は、ブリスベン(オーストラリア)における大気汚染が入院に与える
21 影響について検討した。粒子状物質、O₃、SO₂、NO₂ が 1987~1994 年の期間内のぜん息及び呼吸器
22 疾患、心血管疾患、消化器疾患(対照疾患)による毎日の入院(ぜん息:13,246 件、呼吸器疾患:33,710
23 件、心血管疾患:41,127 件)に与える影響を、独立変数を対数化した線形回帰及びポアソン回帰モ
24 デルを用いて評価した。季節、インフルエンザによる入院、曜日、祝日、長期傾向、最低・最高気
25 温、相対湿度、降雨量について調整した。大気汚染物質の濃度は、クイーンズランド州政府測定
26 局のデータを用い、1 日最大 1 時間平均濃度及び O₃ については午前 10 時~午後 6 時の 8 時間平
27 均濃度、その他は 24 時間平均濃度を求め、市内 3 測定局の平均を取った。粒子状物質は比濁法に
28 よる乾燥粒子の光散乱を計測した bsp について 24 時間値の平均(範囲)が 2.74(0.30-50.8)×10⁻⁵
29 /m となった。また、O₃ 濃度(8 時間平均濃度)の平均(範囲)が 19.0(1.7-64.7) ppb、SO₂、NO₂(24
30 時間平均濃度)の平均がそれぞれ 4.1 ppb、13.9 ppb であった。O₃ 8 時間平均濃度 10 ppb 上昇当
31 当たりの相対リスクは、全年齢の呼吸器疾患入院(ラグ 2): 1.023 (95%CI: 1.003, 1.043)から、全年
32 齢のぜん息による入院(5 日間平均):1.09(95%CI: 1.042, 1.141)となり、O₃ はぜん息、呼吸器疾患
33 と一貫した、閾値のほとんどない関連を示し、2 汚染物質モデルでは、全年齢呼吸器疾患入院の相
34 対リスクは高濃度 SO₂ を加えると 1.022(95%CI: 1.001, 1.043)、高濃度 bsp を加えると
35 1.021(95%CI: 0.998, 1.045)となり、O₃ の影響は比較的、他の汚染物質に影響されにくかった。
36 bsp は呼吸器疾患入院(5 日間平均 24 時間平均値 1×10⁻⁵ /m 上昇当たりの全年齢呼吸器入院相
37 対リスク 1.015(95%CI: 1.006, 1.023))、及び夏季のぜん息入院(bsp 主影響: PE(Parameter
38 Estimate)=-0.0026, p=0.14、四季との交互作用: PE=0.0104, p=0.03)と正の関連を示したが、心
39 血管疾患とは負の関連を示した(ラグ 3 の 1 日最大 1 時間平均 bsp について全年齢心血管疾患入

1 院相対リスク 0.998(95%CI: 0.997, 0.999))。SO₂は呼吸器、心血管疾患ともに有意に関連したが、
2 対照疾患である消化器障害とも有意な関連を示した。NO₂は四季との交互作用はあるものの全体
3 としては有意な関連は無かった。

4

5 Thompson *et al.* (2001)は、北アイルランドのベルファスト(英国)の主要な小児救急部門への急
6 性のぜん息による入院率を調査し、PM₁₀、SO₂、NO₂、NO、NO_x、O₃、CO、ベンゼン、気温、降雨量と
7 の関係を検討した。1993年1月1日～1995年12月31日の3年間について、ロイヤルベルファ
8 スト病院の救急部門への急性ぜん息による日々の入院と汚染物質の日平均濃度を記録し、ポアソ
9 ン回帰を用いて両者の関係を評価した。1日の平均入院件数は温暖期(5～10月。552日)3.30件、
10 寒冷期(11～4月。543日)4.30件だった。大気汚染物質濃度は市中心部の測定局における日平均
11 濃度を用いた。温暖期、寒冷期それぞれの平均値は O₃: 18.70 ppb、17.10 ppb、PM₁₀:24.90 µg/m³、
12 31.90 µg/m³、SO₂:12.60 ppb、17.90 ppb、NO₂:19.20 ppb、23.30 ppb、NO:16.4 ppb、27.30 ppb、
13 NO_x:35.50 ppb、50.50 ppb、CO:0.57 ppm、0.74 ppm、ベンゼン:1.00 ppb、1.26 ppb だった。
14 単一汚染物質モデルによる解析(当日と前日濃度の平均に関して記載、濃度が2倍になった場合の
15 相対リスクを算出)では、ぜん息による救急部門への入院と関連がみられた項目は、
16 PM₁₀(1.10(95 %CI: 1.03, 1.16))、SO₂(1.09(95 %CI: 1.04, 1.15))、NO₂(1.11(95 %CI: 1.05, 1.17))、
17 NO(1.07(95 %CI: 1.03, 1.11))、NO_x(1.10(95 %CI: 1.05, 1.16))、CO(1.07(95 %CI: 1.02, 1.12))、ベ
18 ンゼン(1.14(95 %CI: 1.07, 1.21))であり、気象因子(気温及び降雨量)及び O₃との関連は認められ
19 なかった。全ての大気汚染物質を含めた場合には、小児のぜん息による救急部門への入院との関連
20 が認められた大気汚染物質はベンゼンのみであった。

21

22 Hajat *et al.* (2002)は、ロンドン(英国)で上気道疾患による一般医への受診者数と大気汚染との
23 関係を検討した。研究期間は1992年1月～1994年12月の3年間で、単年当たり45～47の医療
24 施設において268,718～295,740人の総合診療科への上気道疾患による受診者に対して調査を行
25 った。O₃濃度:8時間移動平均値の年間平均17.5 ppb(年間10パーセントイル値4.4 ppb、年間
26 90パーセントイル値30.1 ppb)、BS濃度:日平均値の年間平均12.7 µg/m³(年間10パーセントイ
27 ル値5.5 µg/m³、年間90パーセントイル値21.6 µg/m³)、PM₁₀濃度:日平均値の年間平均28.5
28 µg/m³(年間10パーセントイル値15.8 µg/m³、年間90パーセントイル値46.5 µg/m³)であった。
29 時間的トレンド、季節、曜日、インフルエンザ、天候、花粉量、系列相関(serial correlation)を調
30 整して、1日当たりの一般医受診数の解析を行った。受診データは1992～94年のGeneral Practice
31 Research Databaseより得て、0～14歳、15～64歳、65歳以上に区分して解析した。単一汚染物
32 質モデルでは、上気道疾患による受診と大気汚染物質濃度との関係は、PM₁₀濃度が10パーセン
33 タイルから90パーセントイルに増加すると成人(15～64歳)では5.7%(95 %CI: 2.9, 8.6)増加し、
34 65歳以上では10.2%(95 %CI: 5.3, 15.3)増加した。子供では有意な関連性はみられなかった。二
35 汚染物質モデルにおいてはPM₁₀と上気道疾患による受診との間に有意な関連性がみられた。O₃
36 に関しても、周期的な変動と気温と湿度を調整した単一汚染物質モデルを用い、季節別(温暖期・
37 寒冷期)及び年齢階級別(0-14歳、15-64歳、65歳以上)に解析したが、いずれの場合においても
38 O₃濃度(8時間移動平均値)が10パーセントイルから90パーセントイルに増加した場合には、
39 数%受診者数が減少した。年齢別にみると、0-14歳では通年で-3.6%(95 %CI:-6.3, -0.8)、15-64

1 歳では通年で-5.3%(95%CI:-8.4, -2.0)、65歳以上では通年で-8.3%(95%CI:-13.3, -3.0)であ
2 た。通年及び寒冷期の減少は有意であるものの、温暖期の減少は有意にならなかった。また、他
3 の共存汚染物質を調整した2汚染物質モデルにおいても、同様にその傾向を有意に示した。

4
5 Hwang & Chan (2002)は、台湾の50の町・市についてポアソン回帰分析により、大気汚染濃度
6 と受診率との関係を検討した。1995年から台湾では健康保険制度が開始され、全人口の96%がカ
7 バーされて、毎日の受診記録がコンピューターに登録されている。1日の1000人当たりの受診数
8 は、1.34件/日/1000人であった。O₃濃度(1時間値の日最大値)の平均は54.2ppb(町・市により
9 38.9~78.3ppb)だった。50町・市にある医療施設に下気道疾患により受診した者についてみてみ
10 ると、日受診率は、当日のNO₂(24時間平均濃度)やCO(8時間移動平均値の日最大値)、SO₂(24
11 時間平均濃度)PM₁₀(24時間平均濃度)への曝露と有意に関連していた。また、大気汚染の影響は地
12 域によってばらつきがあり、地域特異的な要因の影響を受けているとしている。一方、O₃(1時間
13 値の日最大値)については、周期的な変動と気温と湿度を調整し地域の影響を考慮したポアソン回
14 帰-hierarchicalモデルを用いて年齢階級別(0-14歳、15-64歳、65歳以上)に分けて解析したが、
15 いずれの年齢階級においても、下気道疾患による日受診率との関連性はみられなかった。

16
17 Lee *et al.* (2002)は、1997年12月1日~1999年12月31日にソウル(韓国)に居住し、14歳以
18 下でぜん息のため入院した患者(調査期間822日間の入院数6,436人)の日別入院数(日平均入院
19 数:7.8±4.8)とソウル市内のほぼ全域をカバーする韓国環境省設置の27測定局で得られたSO₂、
20 NO₂、PM₁₀(24時間平均値)、O₃、CO(1日1時間最高値)、気温、湿度との関連性をGAMポアソン
21 モデルを用いて検討した。PM₁₀では40.4µg/m³(IQR)増加によるぜん息入院の相対リスクは
22 1.07(95%CI:1.04, 1.11)、SO₂はIQR4.4ppb増加で相対リスクは1.11(95%CI: 1.06, 1.17)、NO₂は
23 IQR14.6ppb増加で相対リスクは1.15(95%CI: 1.10, 1.20)、O₃はIQR21.7ppb増加で相対リスク
24 は1.12(95%CI: 1.07, 1.16)、COはIQR1.0ppm増加で相対リスクは1.16(95%CI: 1.10, 1.22)で
25 あった。周期的な変動と気温と湿度を調整した単一汚染物質モデルにおいて、O₃(日中1時間の
26 最大値)はIQR上昇当たり相対リスク1.12(95%CI: 1.07-1.16)となり、ぜん息による入院リスク
27 を増加させた。PM₁₀、SO₂、NO₂、COを共変量とした複数汚染物質モデルにおいても、入院リス
28 ク増加に関する統計学的な有意差が認められた(5汚染物質モデルにおいて相対リスクは
29 1.110(95%CI: 1.060-1.162))。

30
31 Tenías *et al.* (2002)は、バレンシア(スペイン)で1994年1月~1995年12月に、COPD患者の
32 症状悪化による緊急入院(バレンシア在住の14歳以上1,298人の大学病院1施設への入院)につい
33 て検討した。年度、季節、気温、湿度、曜日、インフルエンザ罹患をポワソン自己回帰モデルで調整し、
34 呼吸器緊急入院数と大気汚染の関係を検討した。O₃濃度(1時間値の日最大値)は通年平均
35 62.8(13.3-157.3)µg/m³、温暖期(5~10月)平均74.0µg/m³、寒冷期(11~4月)平均51.4µg/m³だ
36 った。O₃濃度とCO濃度の1時間値の日最大値は緊急入院数と関連し、温暖期、寒冷期、通年で
37 それぞれ解析を行ったところ、通年ではO₃濃度が10µg/m³上昇すると、ラグ5日で緊急入院数
38 は6.1%(95%CI:2.2, 10.1)有意に増加した。温暖期及び寒冷期に分けた解析でも、通年と同様の
39 有意な増加がみられた。また通年では、CO濃度が1mg/m³上昇すると、ラグ1日で緊急入院数が

1 3.9%(95%CI: 1.4, 6.6)有意に増加した。CO 濃度に関しては、寒冷期についても通年と同様の有
2 意な増加が認められたが、温暖期の増加は有意ではなかった。GAM でも同様の検討を行ったが、
3 同様の結果となった。また、BS、SO₂、NO₂については、いずれのモデルでも有意な関連性は認
4 められなかった。

5
6 Wong *et al.* (2002)は、気象条件やライフスタイルなどの多くの面で異なっている香港(中国)と
7 ロンドン(英国)で、大気汚染物質と入院との関係を同一の統計的手法を用いて解析を行った。対象
8 期間は、香港では1995~1997年、ロンドンでは1992~1994年とした。香港、ロンドンの1日当
9 たりのはげ起因入院件数はぜん息による入院はそれぞれ78件、14.1件、呼吸器疾患による入院は
10 91.3件、58.3件、心血管疾患による入院98.7件、121.1件、虚血性心疾患による入院36.0件、
11 51.3件だった。1日当たりの入院数と大気汚染物質濃度の関係はポアソン回帰によって評価した。
12 ノンパラメトリック平滑化法を用いて季節性、及び入院と気温、湿度、インフルエンザによる入院
13 との非線形的関係をモデル化した。大気汚染物質濃度については、PM₁₀、NO₂、SO₂の24時間平
14 均濃度、O₃の8時間平均濃度をバックグラウンド測定局のデータから求め、全測定局の平均を算
15 出した。ただし、1日にO₃は6時間、その他は18時間以上の測定値が得られる日を有効とし、
16 期間中75%以上のデータが得られる測定局のデータのみを使用した。期間中のO₃、PM₁₀の濃度の
17 平均(範囲)は、香港ではO₃: 33.5(0-151.5) µg/m³、PM₁₀: 51.8(14.1-163.8) µg/m³、ロンドンでは
18 O₃: 34.9(2.4-159.8) µg/m³、PM₁₀: 28.5(6.8-99.8) µg/m³だった。呼吸器疾患による入院(65歳以
19 上)については、両都市において関連が最も強くなるラグでは全ての大気汚染物質濃度との間に有
20 意な正の関連が認められた。例えばPM₁₀の10 µg/m³上昇当たりのリスク増加は香港(ラグ0):
21 0.7%(95%CI: 0.3, 1.0)、ロンドン(ラグ3): 1.5%(95%CI: 0.8, 2.2)、O₃の10 µg/m³上昇当たりの
22 リスク増加は香港(ラグ1): 0.6%(95%CI: 0.2, 1.0)、ロンドン(ラグ0): 0.6%(95%CI: 0.1, 1.2)等と
23 なった。これらの関連は香港ではラグが短い方が強く、ロンドンではラグが長い方が強かった。ま
24 た、香港では寒冷期、ロンドンでは温暖期における関連が強かったが、それは各都市で湿度が最も
25 低くなる時期であった。心疾患による入院(全年齢)は、両都市でPM₁₀、NO₂、SO₂濃度との関連が有
26 意に正であり(PM₁₀の10 µg/m³上昇当たりのリスク増加は香港(ラグ0): 0.5%(95%CI: 0.2, 0.9)、
27 ロンドン(ラグ0): 1.1%(95%CI: 0.5, 1.5)等)、ラグのパターンも両都市で同じであった。その関連
28 は寒冷期のほうが強くなる傾向にあった。2汚染物質モデルでは、NO₂とSO₂との関係が最も頑健
29 であった。汚染物質と虚血性心疾患との関係は両都市で同様であった。O₃濃度と心疾患による入
30 院は、ロンドンでは負の関連(ラグ0で-0.8%(95%CI: -1.2, -0.4))、香港では正の関連(ラグ2で
31 0.5%(95%CI: 0.1, 0.8))であった。虚血性心疾患による入院と汚染物質との関連は2都市とも類似
32 していた。以上より、両都市では社会的因子、ライフスタイル、環境因子が異なるにもかかわらず極
33 めて類似した結果が得られており、この結果は大気汚染が短期健康影響を引き起こすとの論拠を
34 強化するものと結論している。

35
36 Jaffe *et al.* (2003)は、オハイオ州シンシナティ、クリーブランド及びコロンバス(米国)において
37 1991年7月~1996年6月の間、5~34歳のメディケイド受給者から、ぜん息患者4,416人のぜん
38 息発作による救急外来受診(入院は除く)と大気汚染物質濃度の関連性をポアソン回帰モデルに
39 より検討した。O₃濃度(8時間値)の平均(範囲)はシンシナティで0.06(0.016-0.124) ppm、クリー

1 ブランドで 0.05 (0.016-0.11) ppm、コロンバスで 0.057 (0.014-0.108) ppm だった。3 都市を統合
2 した影響は、単一汚染物質モデルにおいて、NO₂ 濃度(24 時間値)0.01 ppm 上昇により、救急外来
3 受診は 3 %の増加(95 %CI: -1, 7)、O₃ 濃度(8 時間値)0.01 ppm 上昇で、救急外来受診は 3 %の増
4 加(95 %CI: 0, 6)、PM₁₀ 濃度(24 時間値)50 µg /m³ の上昇で、救急外来受診は 5 %の増加(95 %CI:
5 -7, 19)、SO₂ 濃度(24 時間値)50 µg /m³ の上昇で、救急外来受診は 12 %の増加(95 %CI: 1, 23)で
6 あった。なお、最も PM₁₀ の平均濃度が高いクリーブランドでは、PM₁₀(24 時間値)の 50 µg /m³
7 の上昇で、救急外来受診は 12 %の増加(95 %CI: 0, 27)であった(シンシナティでは減少)。O₃ と
8 NO₂ には量-反応関係が存在する可能性が示唆されたが、PM₁₀ と SO₂ には一貫した傾向は認めら
9 れなかった。なお、寄与危険度の大きさは、クリーブランドが他の 2 都市に比べて 5 倍程度大き
10 かった。

11
12 Lin *et al.* (2003)は、オンタリオ州トロント(カナダ)において、1981~1993 年における 6~12 歳
13 の児童のぜん息による入院 7,319 件(うち男児は 4,629 件、女児は 2,690 件)を対象に、ガス状汚
14 染物質への短期曝露とぜん息による入院との関連を評価している。Bi-directional case-cross
15 analysis を使用し、条件付きロジスティックモデルを男女別のデータにあてはめた。大気汚染物質
16 濃度は O₃ 30.39(0-141.00) ppb、SO₂ 5.36(0-57.00) ppb、NO₂ 25.24(9.04-82.00) ppb、CO 1.18(0-
17 6.10) ppm だった。ぜん息による入院に対するガス状汚染物質の影響を評価するにあたっては、1
18 ~7 日間の平均曝露濃度を用いた。毎日の気象条件や粒子状物質への同時曝露について調整した
19 上で、汚染物質への曝露が IQR に相当するだけ増加した場合のぜん息による入院の相対リスクを
20 計算した。男児では、ぜん息による入院に対する CO の統計学的に有意な急性影響がみられ、女
21 児では、SO₂ への継続曝露が統計学的に有意な影響をもたらすことが示された。NO₂ は、男女両
22 方において、ぜん息による入院に正の相関を示した。特定のガス状汚染物質の影響のラグは、男
23 児(CO 及び NO₂ に関しては約 2~3 日)では、女児(SO₂ 及び NO₂ に関しては約 6~7 日)に比べて
24 短いように思われた。粒子状物質について調整した後も、ぜん息による入院に対するガス状汚染
25 物質の影響が認められた。児童におけるぜん息による入院と O₃ のオッズ比は減少する傾向がみら
26 れたが有意ではなかった。

27
28 Oftedal *et al.* (2003)は、1994 年 11 月~2000 年 12 月の間、Drammen(ノルウェー)において、
29 急性呼吸器疾患による入院(1 日当たり平均 2.3 件)と大気汚染(PM₁₀、NO₂、SO₂、O₃、ベンゼン、
30 ホルムアルデヒド、トルエン)との関連を GAM で検討した。O₃ 濃度(24 時間平均値)は 44.6±19.2
31 µg/m³ だった。全期間を通して見ると、単一汚染物質モデルでは、ベンゼンが急性呼吸器疾患に
32 よる入院と最も関連が強く、濃度が IQR(10.47 µg/m³) 上昇した場合の相対リスクは
33 1.095(95 %CI: 1.031, 1.163)であった。また、ホルムアルデヒド(IQR 6.19 µg/m³)では相対リスク
34 は 1.049(95 %CI: 0.990, 1.112)、トルエン(IQR 23.57 µg/m³)では相対リスクは 1.044(95 %CI:
35 1.000, 1.090)、NO₂(IQR 20.80 µg/m³)では相対リスクは 1.064(95 %CI: 1.019, 1.111)、SO₂(IQR
36 2.03 µg/m³)では相対リスクは 1.043(95 %CI: 1.011, 1.075)、O₃(IQR 26.88 µg/m³)では相対リス
37 クは 0.990(95 %CI: 0.936, 1.049)、PM₁₀(IQR 11.04 µg/m³)では相対リスクは 1.022(95 %CI: 0.990,
38 1.055)であった。1994~1997 年よりも 1997~2000 年の方がこれらの汚染物質の濃度は低く、急
39 性呼吸器疾患との関連性も小さくなっていった(NO₂ 及び SO₂ を除く)。

1
2 Sheppard (2003)は、1987~94年のワシントン州シアトル(米国)におけるぜん息入院 7,837 件
3 のデータ(Sheppard *et al.* (1999))を収束条件の厳しい GAM、及び GLM を用いて再解析した。収
4 束条件の厳しい GAM、GLM による解析では、前日の粒子状物質増加によるぜん息入院の相対リ
5 スクがそれぞれ PM₁₀(19 µg/m³ 上昇当たり) GAM で 1.04(95 %CI:1.01, 1.07)、GLM で
6 1.03(95 %CI:1.00, 1.06)、PM_{2.5}(11.8 µg/m³ 上昇当たり) GAM で 1.04(95 %CI: 1.01, 1.06)、GLM
7 で 1.03(95 %CI:1.01, 1.06)、PM_{10-2.5}(9.3 µ/m³ 上昇当たり) GAM で 1.02(95 %CI: 1.00, 1.05)、
8 GLM で 1.02(95 %CI:0.99, 1.04)、ラグ 2 の O₃ 20 ppb 増加によるぜん息入院の相対リスクがそれ
9 ぞれ GAM で 1.07(95 %CI:1.02,1.12)、GLM で 1.07(95 %CI:1.01, 1.13)となった。Sheppard *et al.*
10 (1999)における分析結果と比較すると、大気汚染とぜん息入院の関連がより小さくなったが O₃ に
11 ついてはほとんど変化が無かった。

12
13 Yang *et al.* (2003)は、ブリティッシュコロンビア州バンクーバー大都市圏(カナダ)に居住する
14 3歳未満の小児及び65歳以上の高齢者を対象に、1986年1月1日~1998年12月31日の毎日の
15 呼吸器の急性症状(ICD-9: 460-519)による緊急入院(予定入院及び他所からの転院は除外)の記録
16 をまとめた健康保険プログラムのデータベースを使用し、Bidirectional ケースクロスオーバー法
17 により、CO 及び NO₂、SO₂ や COH について補正した上で、環境大気中の O₃ と呼吸器疾患によ
18 る入院との関係を調査した。対象のうち、小児の入院は1日当たり平均3.39件(対象日4748日)、
19 65歳以上の高齢者の入院は9.40件(対象日4748日)だった。ガス状汚染物質のデータは公的な固
20 定測定局(期間中5~31局が稼動)の測定値を使用し、複数局のデータを平均化した。曝露につい
21 ては、日平均値並びに1時間値の日最大値によって評価した。期間中の O₃ の日平均値の平均は
22 13.41 ppb であった。小児並びに高齢者とも、前々日、3日前、4日前並びに5日前の O₃ レベル
23 が呼吸器疾患による入院に関連し、4日前の O₃ レベルと呼吸器疾患による入院との関連が最大で
24 あった。O₃ 濃度の IQR 変化に対する OR は、小児では 1.22(95 % CI:1.15,1.30)、高齢者では
25 1.13(95 % CI:1.09, 1.18)であった。O₃ 濃度と呼吸器入院の関連は、他の汚染物質によって弱めら
26 れることはなく、社会経済状況(世帯収入で評価)にも影響を受けなかった。

27
28 Anderson *et al.* (2004)は、2003年2月までに発行された査読付き原著論文からヨーロッパで実
29 施された大気汚染物質(PM および O₃)短期曝露による健康影響に関する時系列研究、パネル研究
30 について報告した論文を抽出し、メタ解析を行った。対象とした健康アウトカムは、時系列研究
31 では全死亡、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡、循環器疾患入院、呼吸器疾患入院、パネル研究
32 では呼吸器疾患患者における咳嗽、呼吸器疾患治療薬の使用とした。Medline、Embase、Web of
33 Science から収集された時系列研究は286報、パネル研究は124報であり、4値以上の影響推定値
34 の報告があった大気汚染物質と健康アウトカムとの組合せについて固定効果モデル、ランダム効
35 果モデルを用いてメタ解析を実施した。出版バイアスについては、順位相関検定、回帰試験によ
36 る統計学的検定、ファンネル・プロットによる視覚的評価を用いて左右対称性について調査した。
37 時系列研究中、4値以上の O₃ による影響推定値が報告されていたアウトカムは、全死亡15値、
38 呼吸器疾患死亡12値、循環器疾患死亡13値、15-64歳、65歳以上の呼吸器疾患入院各5値であ
39 り、これらについてメタ解析を実施した結果、O₃8時間値の10 µg/m³ 上昇あたりの全死亡、循環

1 器疾患死亡、呼吸器疾患死亡の相対リスクは、1.003(95%CI:1.001、1.004)、1.004(95%CI:1.003、
2 1.005)、1.000(95%CI:0.996、1.005)であった。呼吸器疾患による入院の相対リスクは、15-64 歳
3 と 65 歳以上でそれぞれ 1.001(95%CI:0.991、1.012)、1.005(95%CI:0.998、1.012)であった。
4 なお、0-14 歳における呼吸器疾患入院についての推定値は 3 値のみであったが、これらを用いて
5 あえてメタ解析を実施したところ、相対リスクは 0.999(95%CI:0.987、1.012)であった。循環器
6 疾患入院について得られた推定値は、65 歳以上での相対リスク 1.007(95%CI:1.002、1.011)の 1
7 値のみであった。Trim and fill 法を用いてデータを追加し出版バイアスを調整してもメタ解析の
8 結果に大きな変化はなかった。パネル研究では O₃による咳嗽についての推定値は子供について 1
9 値、大人について 2 値、医薬品の使用についての推定値は子供について 1 値、大人について 2 値
10 のみであり、いずれもメタ解析は実施できなかった。

11
12 Lin *et al.* (2004c)は、カナダのブリティッシュコロンビア州バンクーバーに住む 6-12 歳の子
13 供を対象に、ガス状大気汚染物質と喘息の入院との関連を、性別と社会経済的地位によって層別
14 化し、調査した。対象者は、1987-1988 年に喘息でバンクーバー地域の病院に入院した 6-12 歳の
15 患者 3,822 人中、社会経済状況(SES)データが得られた 3,754 人(男子 2,331 人、女子 1,423 人)。
16 アウトカムについては、British Columbia Linked Health Dataset の州住民医療記録から対象地域
17 内救急病院への喘息入院データを取得した。曝露評価では、バンクーバー地域内 25 測定局での測
18 定濃度を用いた。解析では、局所加重平滑化関数(LOESS)を用いた一般化加法モデル(GAM)によ
19 り、ガス状大気汚染物質の濃度 IQR あたりの喘息による入院の相対リスク(RR)を調べた。日入院
20 件数の過分散を疑似尤度推定法を用いて考慮。大気汚染物質濃度は 1-7 日間平均について検討し
21 た。性別、SES による層別化解析を実施した。LOESS の代わりに自然 3 次スプラインを使用した
22 解析も実施した。解析の結果、社会経済的地位の低いグループ、高いグループのいずれにおいて
23 も、男子、女子ともに O₃と喘息入院との間に、有意な正の関連は見られなかったが、女子におい
24 て有意な負の関連を認めた。O₃の負の関連は、O₃と他の大気汚染物質との間の負の相関に一部起
25 因している可能性がある。自然 3 次スプラインを使用したモデルでの解析結果は LOESS を使用
26 したモデルでの解析結果と同様であった。以上より著者らは、大気汚染レベルが適度に低いバン
27 クーバーでの喘息入院に対する、男性の NO₂ と女性の SO₂ に有意な関連が認められたことを報
28 告した。なお、O₃については正の有意な関連は認められなかった。

29
30 Romieu *et al.* (2004b)は、酸化ストレスへの応答に関与する遺伝子であるグルタチオン S-トラ
31 ンスフェラーゼ M1 欠損(GSTM1 ヌル遺伝子型)が呼吸機能(FEF25-75)とオゾン曝露との関連の
32 低下、および抗酸化サプリメントの効用に影響するかどうかを検討した。対象者は、メキシコシ
33 ティの大気質測定局から 5 km以内に居住する喘息の小児 158 人、うち GSTM1 ヌルの遺伝子型
34 62 人、GSTM1 を有する遺伝子型 96 人。平均年齢は両遺伝子型とも 9.2 歳、男子比率は 63.5%
35 vs 66.1%。ランダム化二重盲検により、それぞれプラセボ投与群(GTM1 ヌル 29 人、陽性 49 人)、
36 抗酸化サプリメント投与群(GTM1 ヌル 33 人、陽性 47 人)に分割した。アウトカムについては、
37 週 2 回、12 週間にわたりスパイロメータを実施し、呼吸機能(FEF25-75%)を測定した。曝露評価
38 に用いる大気汚染物質濃度は、メキシコ政府の測定局データを使用した。解析では、プラセボ群
39 および抗酸化サプリメント群内の GSTM1 遺伝子型(ヌル対陽性)毎に、検査前日のオゾン曝露濃

1 度日最高1時間値と呼吸機能検査(FEF25-75)の変化との関係を一般化推定方程式モデル(GEE)を
2 用いて解析した。次に遺伝子型毎に、オゾンと呼吸機能との関連へのサプリメントの影響を比較
3 した。オゾンに対する呼吸機能反応への GSTM1 遺伝子多型、サプリメントの修飾効果の評価の
4 ため、回帰係数を t 検定を用いて比較した。遺伝子型、サプリメント、オゾンの間の交互作用の有
5 意性を検定した。解析の結果、プラセボを投与された GSTM1 ノル遺伝子型の小児は、FEF25-75%
6 のオゾン関連の有意な減少を示した。中-重度喘息の小児ではより強い影響がみられた。一方、
7 GSTM1 陽性の小児では有意な FEF25-75%低減は認められなかった。プラセボ群において、オゾ
8 ンと FEF25-75%との関連の遺伝子型による相違は辛うじて有意であった($p=0.10$)。抗酸化サプ
9 リメント群では遺伝子型によらずオゾンと FEF25-75%との間に有意な関連はみられなかった。以上
10 より著者らは、GSTM1 欠損の遺伝子型の喘息の小児は、オゾンによる小気道への悪影響をより
11 受けやすく、抗酸化サプリメントからより大きな効用を得ることができるかもしれないとした。
12

13 *Biggeri et al. (2005)*は、イタリア 8 都市(トリノ、ミラノ、ベローナ、ボローニャ、ラベンナ、フ
14 イレンツェ、ローマ、パレルモ)において全死亡、循環器および呼吸器疾患死亡、入院・受診と PM₁₀、
15 O₃、NO₂、SO₂、CO との関連についてメタ解析を行った。調査期間は 1990 年～1999 年であった。
16 各都市の汚染物質の平均濃度は、PM₁₀(日平均値)が 36.5～77.6 μg/m³(最大値 273.0 μg/m³)、O₃(8 時
17 間移動平均の最大値)が 66.0～79.5 μg/m³(最大値 226.0 μg/m³)、NO₂(日平均値)が 60.1～105.8
18 μg/m³(最大値 309.0 μg/m³)、SO₂(日平均値)が 6.6～40.9 μg/m³(最大値 209.0 μg/m³)、CO(日平均
19 値)が 1.8～6.5 mg/m³(最大値 26.5 mg/m³)であった。曝露評価期間は 1990 年～1999 年としたが、都
20 市によって大気汚染物質の測定期間は異なっていた。死亡、入院・受診と大気汚染物質との関連
21 を都市ごとの解析を一般化線形モデル、時間に対しては 3 次回帰スプライン、都市ごとの評価を
22 結合するのは古典的なメタ解析手法、PM₁₀に関してはランダム効果ベイズメタ解析によって解析
23 した。年齢、季節、曜日、インフルエンザ、温度、温度変化、湿度について調整を行った。大気汚
24 染物質の濃度 10 μg/m³(CO は 1 mg/m³)増加あたりの死亡者数及び入院者数の増加%を算定したと
25 ころ、全死亡および循環器死亡との間に統計学的に有意な関連を認めた。呼吸器疾患による死亡
26 者及び入院者数は、NO₂ 及び CO との間に統計学的有意な関連を認めた。全死亡よりも呼吸器疾
27 患あるいは循環器疾患による死亡者数の方が、影響が大きかった。循環器疾患による入院者の増
28 加は呼吸器疾患による入院者の増加と等しいかそれ以上であった。従来のメタ解析とベイズラ
29 ンダム効果メタ解析とを比較すると、信頼区間はベイズ解析の方が大きくなるが、統計学的有意
30 性は保持された。
31

32 *Peel et al. (2005)*は、アトランタ(米国)で 1993 年 1 月～2000 年 8 月、市内の 31 病院における
33 救急外来の全症例 4,407,535 のうち、ぜん息や COPD、上気道感染、肺炎といった呼吸器疾患の
34 症例(全症例の約 11%)について、ポアソン一般化推定方程式(Poisson generalized estimating
35 equation)を用いて大気汚染との関連性を検討した。1 日の平均救急外来数は、呼吸器全体 172 人、
36 上気道感染 103 人、ぜん息 39 人、肺炎 21 人、COPD(慢性閉塞性肺疾患)7 人であった。1998～
37 2000 年の PM_{2.5} の平均濃度(24 時間値)は 19.2 μg/m³で、このうち有機炭素成分は 4.5 μg/m³ で
38 あった。O₃濃度(8 時間値)の平均は 55.6 ppb だった。ラグ 0、1、2 日の 3 日間の移動平均を、単
39 一汚染物質モデルを用いて検討したところ、PM₁₀濃度(24 時間値)については、(調査期間の標準

1 偏差に近い)10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加に際して、上気道感染による日救急外来は 1.014 倍(95 %CI: 1.004,
2 1.025)に有意に増加し、PM_{2.5}の有機炭素成分(24 時間値)の(調査期間の標準偏差に近い)2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
3 の増加に際して、肺炎による日救急外来は 1.028 倍(95 %CI: 1.004, 1.053)に有意に増加した。O₃
4 濃度(8 時間値)の(調査期間の標準偏差に近い)25 ppb の増加に対して、上気道感染による日救急
5 外来は 1.027 倍(95 %CI: 1.009, 1.045)に有意に増加した。いくつかのアウトカムについては、3
6 日間を超えても正の関係がみられ、ぜん息については 1 週間でも正の関係が認められた。

7
8 Yang *et al.* (2005)は、ブリティッシュコロンビア州バンクーバー(カナダ)において、PM₁₀、O₃、
9 NO₂、SO₂、CO と急性 COPD による入院との関連について時系列解析法によって調べた。対象
10 者は、1994 年 1 月 1 日~1998 年 12 月 31 日の期間に急性 COPD で入院したバンクーバーに居
11 住する 65 歳以上の男性で 1 日当たり平均入院件数は 3.30 件(対象日数 1826 日)だった。バンクー
12 バーの測定局全体の平均値を曝露評価値として利用した。この期間の日平均濃度の平均値と範囲
13 は、PM₁₀では 14.02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3.79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ~ 52.17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、O₃では 14.08 ppb (1.00 ppb ~ 38.61
14 ppb)、COでは 0.71 ppm (0.30 ppm ~ 2.48 ppm)、NO₂では 17.03 ppb (4.28 ppb ~ 33.89 ppb)、
15 SO₂では 3.79 ppb (0.75 ppb ~ 22.67 ppb)であった。解析にはポアソン回帰分析を用い、曜日、
16 1 日当たり入院件数の年傾向、気温、相対湿度を調整した。NO₂及び CO は、COPD による入院
17 と有意に関係しており、その影響の大きさは日平均濃度を平均化する日数が増えるにつれ大きく
18 なった。7 日間平均濃度の IQR 上昇に対応する相対リスクは、PM₁₀では 8.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の上昇で
19 1.13(95%CI : 1.05, 1.21)、NO₂では 5.5 ppb の上昇で 1.11(95%CI : 1.04, 1.20)であり、CO では
20 0.3 ppm の上昇で 1.08(95%CI : 1.02, 1.13)であった。SO₂及び O₃の濃度は、COPD による入院
21 との関連が認められなかった。4 つのガス状汚染物質(O₃、NO₂、SO₂、CO)をモデルに組み込ん
22 だ場合の複合的影響は相対リスクとして 1.21 だった。またガス状物質に PM₁₀を加えた場合、全
23 体の点推定値には変化は無かったが、ガス状物質の寄与は有意でなくなった。

24
25 Cakmak *et al.* (2006b)は、カナダの救急医療体制が公的に整備されている 10 都市において、O₃、
26 NO₂、SO₂、CO と呼吸器疾患による入院との関連について時系列解析法によって調べた。対象者
27 は入院の主たる原因が呼吸器疾患であるものであり、調査期間は 1993 年 4 月 1 日~2000 年 3 月
28 31 日で、215,544 件が該当した。各都市についてポアソン回帰を用い、気温、相対湿度、気圧の
29 変化を調整してラグ 0~ラグ 5 を調べ、その後、性別、居住地域の収入レベル、教育レベルを調
30 整し、全 10 都市全体について解析した。曝露評価期間は、健康情報収集の期間と一致させ、カナ
31 ダ環境省から日平均値を取得した。O₃の全都市人口加重平均濃度(都市別濃度の範囲)は、17.4
32 ppb(13.5 ~ 23.7 ppb)であった。呼吸器疾患入院に対する関連性が最大となるラグの全都市平均
33 は、O₃: 1.2 日、SO₂: 2.6 日、NO₂: 1.4 日、CO : 2.8 日であった。各汚染物質とも呼吸器疾患入
34 院との関連を示したが、O₃との関連が最大で 17.4 ppb 当たり 4.4%(95%CI: 2.0, 6.8)の増加、
35 NO₂(21.4 ppb 当たり) : 1.9%(95%CI: 0.1, 3.7)、SO₂(4.6 ppb 当たり) : 0.5%(95%CI: 0.1, 0.9)で
36 あった。汚染物質全体としての影響は、各汚染物質の全都市人口加重平均濃度の上昇当たり、
37 6.6%(95%CI: 3.5, 9.7)であった。CO については他汚染物質共存下では有意な影響は見られな
38 かった。性別にみると、男女とも有意となったのは O₃のみであり、汚染物質全体では男女とも有意
39 であった。教育水準との関連では、汚染物質の影響は低水準地区で大きな影響(7.0%, 95%CI:

1 2.5,11.5)がみられたが、高水準地区では有意な関連は見られなかった(-0.7%, 95%CI: -4.7, 3.3)。
2 教育水準が低くなるにつれて影響は大きくなる傾向($p<0.01$)がみられた。低収入地区では有意な
3 大気汚染物質の影響がみられたが、高収入地区では見られなかった。ただし、 O_3 のみは高収入地
4 区でも有意な影響がみられた(4.6%, 95%CI: 1.8, 7.5)。収入が低くなるにつれて影響が大きくなる
5 傾向が汚染物質全体($p=0.023$)及び NO_2 単独($p=0.022$)でみられた。

6
7 Dales *et al.* (2006)は、大気汚染物質の濃度と新生児の呼吸器罹患の関連を調査することを目的
8 に調査を実施した。対象は、カナダ沿岸の 11 都市において、呼吸器疾患で緊急入院した生後 27
9 日以下の新生児 9542 人を対象とした。アウトカムのデータは、1986 年から 2000 年までの
10 Canadian Institute for Health Information の入院データを用いた。大気汚染物質のデータ(O_3 , NO_2 ,
11 SO_2 , CO , PM_{10})は、全国大気汚染測定システム(Environment Canada and National Air Pollution
12 Monitoring System)の各都市の測定局の測定結果を用いた。解析は、日ごとの時系列分析を採用
13 し、曜日、気温、気圧、相対湿度について調整し、ランダム効果回帰モデルを用いて呼吸器疾患
14 による入院数と大気汚染ガス濃度の関連を調べた。解析の結果、 O_3 の 1 四分位範囲(12.0ppb)の
15 増加に伴う呼吸器疾患による入院の増加率は、Single-pollutant model では 3.21 [95%CI、1.72-
16 4.70]、他の大気汚染物質等の要因で調整した Multi-pollutant model では 3.35 [95%信頼区間(CI)、
17 1.73-4.77]であった。本調査で対象とした大気汚染物質全ての 1 四分位範囲(12.0ppb)の増加に伴
18 う呼吸器疾患による入院の増加率は、9.61%(95%CI、4.52~14.7%)であった。カナダの今日レベ
19 ルで大気汚染濃度と新生児の呼吸器疾患に関する入院と関連があることが示された。この知見は、
20 高齢者や若年者を対象とした調査研究と一致している。

21
22 De Pablo *et al.* (2006)は、スペインの Castilla-León 州において、死亡について 7 市、入院につい
23 て 4 市において、循環器疾患、呼吸器喫問、消化器疾患(対照)による死亡、入院、受診と、大気中
24 の O_3 、 NO_2 、 SO_2 、 CO との関連について解析を行った。調査期間は 1995~1997 年であった。
25 死亡データは国立統計機関データから入手し、入院、受診のデータは、4 病院の登録データを用い
26 た。大気汚染物質の濃度に関する情報は、各市内 1 局の測定局の測定値とした。平均気温は、 O_3
27 の平均濃度は 46.4~67.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 NO_2 の平均濃度は 13.2~56.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 SO_2 濃度は 8.9-45.4
28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ CO の平均濃度は 1,200~1,700 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。曝露評価期間を 1995 年 1 月 1 日~1997
29 年 12 月 31 日とした。循環器、呼吸器、消化器疾患による日死亡数、日入院件数と大気汚染物質
30 との関連を線形回帰モデル(multiple linear regression)によって解析した。呼吸器疾患死亡が大気
31 汚染等との関連が最も大きい、2 局では循環器疾患死亡との関連が最も大きかった。物質別で
32 は SO_2 、 O_3 、 NO_2 との関連が大きい。入院では、1 病院を除き呼吸器疾患入院との関連が最も大
33 きかった。【評価担当者による総合評価：目的が明確でない。38 のモニタリングスポットのうち、
34 7 つを選択した理由が書かれていない。ラグが考慮されていない。Linear regression のみの解析。
35 7 つの年ごとの解析であり、pooled 解析は施行されていない。季節性などの影響は考慮されてい
36 ない。Stepwise 解析により、都市ごとにモデルが異なり、相互比較が困難】

37
38 Lee *et al.* (2006)は、大気汚染と子どもの喘息との関連性が、子どもが居住する地域の社会経済
39 的地位(SES、市民あたりの地域平均健康保険料率に基づく)によって異なるかどうかを検討した。

1 対象は、ソウル内 25 地区中データが不十分だった 1 地区を除く 24 地区で、2002 年 1~12 月に
2 かけての 15 歳未満の喘息に関連した入院患者(8.09 人/日)とした。アウトカムは、National Health
3 Insurance Cooperation から提供を受けた 15 歳未満での喘息に関連した入院患者の情報を使用し
4 た。曝露評価には、市内 27 測定局測定データを使用した。地区内に複数の測定局がある場合は複
5 数局での測定の平均値を使用した。オゾンの日最高 8 時間平均の平均は 29.83(標準偏差 16.87)ppb
6 であった。解析では、一般化加法モデル(GAM)を用いて、高、中、低 SES 群それぞれにおいて大
7 気汚染と喘息入院との関連性を分析した。解析結果は日最高 8 時間値 IQR あたりの相対リスク
8 (RR)として示した。長期的傾向と PM_{2.5} 季節パターン、気温、相対湿度や気圧などの気象条件、
9 日付を調整した。解析の結果、日最高 8 時間 O₃ 濃度 IQR(26.65ppb)増加による喘息関連の病院
10 入院の相対リスクは、高 SES 群で 26.65ppb 増加の RR = 1.12(95%CI: 1.00, 1.25)、中 SES 群で
11 23.75ppb 増加の RR = 1.24(95%CI: 1.08, 1.43)および低 SES 群で 22.52ppb 増加の RR =
12 1.32(95%CI: 1.11, 1.58)であった。この関連性は共存汚染物質を調整しても変わらなかった。以上
13 より著者らは、オゾンと小児の喘息による入院との関連性は、居住地域の平均 SES レベルによっ
14 て修飾を受ける可能性がある」と結論した。

15
16 Medina-Ramon *et al.* (2006)は、米国の 36 都市において PM₁₀、O₃ の短期曝露と COPD 又は肺
17 炎による入院との関連についてケースクロスオーバー法によって調べた。1986~1999 年の期間に
18 COPD 又は肺炎のため救急外来経由で入院、あるいは緊急入院した 65 歳以上の患者を対象者と
19 した(COPD:578,006 件、肺炎:1,384,813 件)。解析は 2 段階で行われており、第一段階では都市
20 別に条件付きロジスティック回帰分析(同年の同一月からコントロールとする日を選び、コントロ
21 ールとする日は少なくとも 2 日離れていることとした)によって解析を行い、曜日、気象を調整し
22 た。第二段階では制限付き最尤推定ランダムエフェクトモデルによるメタアナリシスで解析を行
23 い、気温、65 歳以上の割合、セントラルエアコンディショニングを有する世帯の比率などその都
24 市の特性となる要素を調整した。曝露評価は、U.S.EPA AIRS から入手した測定値を用い都市の曝
25 露濃度を推定した。複数の測定局がある都市では、それらの平均を算出した。PM₁₀ 濃度は、24 時
26 間値の年間平均(全都市平均値)として 30.4 µg/m³(SD 5.1 µg/m³)であり、O₃ の平均濃度は、8 時
27 間値(時間帯記載なし)の温暖期(5 月~9 月)の平均(全都市平均値)として 45.8 ppb(SD 9.2 ppb)、
28 寒冷期(10 月~4 月)の平均(全都市平均)として 27.6 ppb(SD 6.3 ppb)であった。温暖期(5 月~9
29 月)では、O₃ の 5 ppb の上昇で(2 日間の累積影響として)、COPD による入院が 0.27%(95%CI :
30 0.26, 0.57)増加した。また肺炎は 0.41%(95%CI : 0.26, 0.57)増加した。同様に PM₁₀ の 10 µg/m³
31 上昇によって、ラグ 1 日で COPD による入院は 1.47%増加し、ラグ 0 日で肺炎が 0.84%増加し
32 た。セントラルエアコンディショニングのある家屋の割合が多いほど、そして夏季の気温変動が
33 大きいほど、O₃ の COPD への影響を減少させることが示唆された。

34
35 Zanobetti and Schwartz (2006)は、PM 及びその他の大気汚染物質と心血管系または呼吸器系疾
36 患による入院や死亡リスクの増加の関連性について調査した。著者らは、1995 年から 1999 年ま
37 での期間において、マサチューセッツ州ボストンおよびその近郊で、微粒子状大気汚染物質
38 (PM_{2.5})、ブラックカーボン(BC)、オゾン、二酸化窒素(NO₂)、一酸化炭素(CO)および交通排出源
39 以外からの PM と、心筋梗塞(15578 人の患者)および肺炎(24857 人の患者)による入院の関連を

1 分析した。大気汚染物質のデータは EPA AIRS のデータから 4 測定局について日平均値を算出し
2 た。入院、死亡データは 65 歳以上の全市民及び定住者についての入院記録を Medicare の請求記
3 録から得た。研究はケースクロスオーバー形式で行い、対照日は気温で対応させ、解析は条件付
4 きロジスティック回帰により行った。結果としては、心筋梗塞による緊急入院については、
5 NO_2 (12.7%の変化(95%CI : 5.8, 18))、 $\text{PM}_{2.5}$ (8.6%の増(95%CI : 1.2, 15.4))、BC(8.3%の増加
6 (95%CI : 0.2, 15.8))との関連が認められた。肺炎による緊急入院については、BC(11.7%増加
7 (95%CI : 4.8, 17.4))、 $\text{PM}_{2.5}$ (6.5%増加(95%CI : 1.1, 11.4))、CO(5.5%増加(95%CI : 1.1, 9.5))
8 との関連が認められた。 O_3 と肺炎、心筋梗塞による救急入院との間には有意な正の関連は認めら
9 れなかった。これらの結果は、心筋梗塞と肺炎で見られる関連のパターンは(NO_2 、CO、BC との
10 最も強い関連)、交通関連の大気汚染曝露が主に心臓発作との関連に主に関与していることを示唆
11 している。

12

13 Ito *et al.* (2007)は、ニューヨーク市(米国)において、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 O_3 、 NO_2 、 SO_2 、CO の短期曝露
14 とぜん息による救急外来受診との関連について時系列解析法によって調べた。調査期間は 1999 年
15 ~2002 年(4 年間)で、11 市立病院のぜん息救急外来への受診(167,900 件)を対象とした。GAM
16 と smoothing splines の 3 種のモデルについて、非線型モデルにおける相互関係(concurvity)を検
17 討し、気温、露点、相対湿度、風速、気圧、季節を調整した。曝露評価は、市内 5 個所の測定局
18 において測定された濃度によった。 $\text{PM}_{2.5}$ の平均濃度(±SD)は、 $15.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($\pm 8.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$)、 O_3 は、
19 30.4 ppb(±19 ppb)であった。3つの単一汚染物質モデルによって求めた寒冷期と温暖期、及び通
20 年のぜん息救急外来受診の相対リスクと大気汚染との関係は、 $\text{PM}_{2.5}$ 及び SO_2 、CO についてはど
21 のモデルでも相対リスクの有意な上昇があった。 NO_2 では寒冷期の関係が見られないものがあ
22 った。 O_3 については、どのモデルでも温暖期には正の有意な関連、寒冷期には負の有意な関連があ
23 った。通年では濃度上昇に伴い、相対リスクが増加する傾向がみられた。2 汚染物質モデルでは、
24 ある気象モデルにおいて、 NO_2 を考慮する CO と SO_2 の影響が有意でなくなった。 O_3 について
25 は、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 NO_2 、 SO_2 、CO をモデルに入れても有意な正の関連が認められた。

26

27 Kim *et al.* (2007)は、2002 年にソウル(韓国)において呼吸器疾患による救急受診と PM_{10} 、 O_3 、
28 NO_2 、 SO_2 、CO との関連についてケース・クロスオーバー研究による解析を行った。対象者は、
29 韓国国立健康保険(KNHI)に記録のあるソウルにおけるぜん息による緊急外来受診者 92,535 人で
30 ある。曝露評価は調査期間と同期間行い、大気汚染物質の濃度に関する情報は、ソウル市内 25 行
31 政区中、23 区については区内 1 点、他 2 区については 2 点で実施されるモニタリングから得た。
32 日平均濃度±SD は PM_{10} で、 $67.6 \pm 39.0 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (4.9~302.0, IQR: 47.4)、 O_3 で $39.9 \pm 25.3 \text{ ppb}$ (1.0~158.5、
33 IQR : 38.5 ppb)、 NO_2 で $36.0 \pm 14.7 \text{ ppb}$ (2.3~108.0, IQR : 20.1)、 SO_2 で $4.7 \pm 2.7 \text{ ppb}$ (0.9~21.2, IQR :
34 3.3)、CO で $0.86 \pm 0.46 \text{ ppm}$ (0.08~4.40, IQR : 0.56)であった。ぜん息による緊急外来受診と大気汚
35 染物質濃度との関連をロジスティック回帰によって解析し、トレンド、気象因子(気温、相対湿度、
36 気圧)、季節について調整した。 PM_{10} 濃度 IQR($47.4 \mu\text{g}/\text{m}^3$)増加当たりのぜん息外来受診の相対リ
37 スクは 1.06(95%CI: 1.04, 1.08)、夏季の O_3 濃度 IQR(38.5 ppb)増加あたりの相対リスクは 1.11(95%CI:
38 1.08, 1.14)となった。社会経済的に裕福な(保険料が高い)地域のみでは有意なリスクは認められな
39 かったが、社会経済状態の低い地域では大気汚染によるぜん息受診への影響は増大した。地域の

1 社会経済的レベルは SO₂ 及び NO₂ によるぜん息受診リスクに影響したが、個人の社会経済レベ
2 ルは影響しなかった。【評価担当者による総合評価：引用文献として適切である。】

3
4 Villeneuve *et al.* (2007)は、1992年4月1日から2002年3月31日までの期間について、カナ
5 ダのエドモントンの国勢調査区域における、2歳以上の個人57,912人を対象として、時間別ケー
6 スクロスオーバーデザイン研究により、喘息による救急外来受診の関連性を調べた。地域全体の
7 大気汚染レベルは、National Air Pollution Surveillance Networkの一部である Environment Canada
8 により管理されている3つの固定測定局での測定データから見積もった。大気中のアレルゲンレ
9 ベルは、1996年から2002年までの期間について、rotational impaction sampling methodsによる
10 測定結果から見積もった。喘息での救急受診患者データは、アルバータの公共機関である Capital
11 Healthの登録データから得た。オッズ比と対応する95%信頼区間は、温度、相対湿度、季節性ウ
12 イルス関連呼吸器疾患を調整し、条件付きロジスティック回帰分析により推定した。解析結果と
13 しては、喘息による受診と屋外大気汚染レベルの関連性は、4月から9月の期間で正の関連性が
14 見られたが、それ以外の期間では見られなかった。影響は幼児において最も強く、4月から9月
15 の期間でのNO₂とCOの5日間平均濃度のIQR(interquartile range)増加あたり、2~4歳の子供
16 の間の救急医療受診数は、それぞれ50%と48%増加した(p<0.05)。75歳以上においても、これ
17 らの汚染物質との強い関連性が観察された。大気汚染リスクは、大気中アレルゲンレベルを調整
18 してもほとんど変わらなかった。O₃については、すべての年齢層において夏季の喘息の来院に有
19 意な関連があり、O₃の増加と2-4歳、5-14歳、15-44歳において、喘息による救急来院には正
20 の関連が認められた。これらの結果は、特に幼児や高齢者の間で、大気中の汚染物質への曝露
21 が、喘息による救急医療受診の重要な決定要因となることを示唆している。

22
23 Lin *et al.* (2008a)は、ニューヨーク州においてPM₁₀、O₃の短期曝露と呼吸器疾患による入院の
24 関連について、時系列解析法及びケースクロスオーバー法によって調べた。対象者はニューヨー
25 ク州居住の小児(0~17歳)の入院134,099件であった。調査期間は1991年1月1日~2001年12
26 月31日であった。解析は2段階で行われた。第1段階では、一般化加法モデル(GAM、入院者数
27 の対数)とケースクロスオーバー法(入院前後のそれぞれ2週間をコントロール)によって、地域
28 (Region)ごとに影響を推定した。第2段階では、第1段階の結果に基づき、ベイジアン階層モデ
29 ルによって解析を行い、ニューヨーク州全体での影響を推定した。それぞれの解析で交絡因子を
30 調整しており、第1段階では気象学的変数(気温、相対湿度、気圧)、季節、temporal trendと、
31 GAMでは曜日を含めて調整し、第2段階では人口密度、年収、100km²当たりの病院数(センサ
32 スが行われた1990年と2000年の平均を使用)を調整した。曝露評価は、NYSDEC (New York
33 state department of environmental conservation)より入手した測定値を用いて行った。O₃は1時
34 間ごとの連続測定値を用いた。粒子状物質は6日おきに24時間測定した測定値を用いた。それぞ
35 れ地域別に検討し、同一地域内に複数の測定局がある場合は平均化して曝露評価に用いた。曝露
36 評価期間は1991年1月1日~2001年12月31日であり、健康情報収集の期間と一致していた。
37 PM₁₀濃度は24時間平均値で19.56 µg/m³(1.0 µg/m³ ~ 90.0 µg/m³)、O₃濃度は、8時間平均値
38 の日最大値の平均値で44.1 ppb(0.5~ 217.0 ppb)であった。11地域のうち5つ(Upper and Lower
39 Adirondacks, Upper Hudson Valley, Staten Island, New York City)で、呼吸器疾患による入院とO₃

1 濃度(ラグ2日)の間に正の関連が認められた(ニューヨーク市では O₃ 濃度 23 ppb 上昇当たり
2 1.75%(95%CI: 1.01, 2.48)、Lower Adirondack 地域では 7.66%(95%CI: 0.47, 15.36) の入院増
3 加)。他の地域では明らかではなかった。異なる統計解析によっても、また PM₁₀ を用いた感度解
4 析によっても結果に違いは認められなかった。地域ごとの結果をプールしたが、O₃ 濃度と小児の
5 呼吸器疾患による入院との関係は州全体としては明らかではなかった。

6
7 Szyszkowicz (2008a)は、カナダのエドモントンにおいて、PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、CO とぜん息によ
8 る救急外来受診との関連について時系列解析法によって調べた。対象者は1992年4月1日~2002
9 年3月31日の間にエドモントンの5病院に、ぜん息のため救急外来を受診した人62,563人であ
10 り、女性31,632人、10歳未満の小児18,891人を含んでいた。曝露評価は、Environment Canada
11 より入手した測定値を用いた。PM_{2.5}の平均濃度は24時間平均として8.5 µg/m³(SD 6.2 µg/m³)、
12 PM₁₀の平均濃度は24時間平均として22.6 µg/m³(SD 13.1 µg/m³)、O₃の平均濃度は24時間平均
13 として18.6 ppb (SD 9.3 ppb)であった。一般化線形混合モデル(ポアソンモデル)を用いて、性別、
14 季節別(通年、温暖期、寒冷期)で層別して気温、相対湿度を調整した解析を行った。大気汚染濃度
15 と救急外来受診の間に関係が多く認められていた。たとえば4月から9月にぜん息によって救急
16 外来受診した10歳未満の女子を対象とした解析では、O₃濃度のIQR(14.0 ppb)上昇による救急
17 外来受診の増加は、ラグ0日で17.8%(95%CI: 7.1,29.5)の増加、ラグ1日では13.8%(95%CI:
18 3.3, 25.3)の増加であった。10歳未満の男子を対象とした解析では、NO₂のIQR(12.8 ppb)上昇に
19 対し、ラグ2日の救急外来受診の増加は、19.2%(95%CI: 11.4~27.6%)であった。

20
21 Burra *et al.* (2009)は1992~2001年のオンタリオ州トロント(カナダ)におけるぜん息による受
22 診件数(合計で小児の受診が約115万件、成人の受診が約156万件)と大気汚染物質濃度(PM_{2.5}、
23 SO₂、NO₂、O₃)、気温等の気象因子、社会経済因子との関連をGAM及びGLMを用いて検討し
24 た。大気汚染物質の曝露濃度としては、オンタリオ州環境省運営の6測定局の1時間値の平均値
25 を求め、日最大1時間平均値を用いた。PM_{2.5}については1996年6月に1時間値の測定が1局で
26 開始され、1997年7月に更に2局が測定を開始した。PM_{2.5}濃度の期間中の平均±標準偏差は
27 17.9±10.8 µg/m³、O₃は33.3±16.4 ppbだった。小児、成人の男女において、受診数に社会経済
28 的な傾斜がみられた。SO₂、NO₂濃度はどの収入群でも受診のリスク比の上昇と関連があった。
29 PM_{2.5}濃度のIQR上昇当たりのリスク比は、1~17歳男性の低所得者層では当日濃度に対し
30 1.009(95%CI: 1.004, 1.015)、1~17歳女性の低所得者層では当日濃度に対し1.012(95%CI: 1.005,
31 1.019)、18~64歳では当日濃度に対し男性、女性それぞれの低所得者層では1.012(95%CI: 1.005,
32 1.018)、1.014(95%CI: 1.009, 1.019)となった。2~5日間累積濃度に対しても有意な関連があった。
33 一方、O₃は受診に対して防御的影響がみられた。低所得者層の1~17歳男性では当日のO₃濃度
34 20 ppb 上昇に対するリスク比は0.961(95%CI: 0.956, 0.966)、同女性では0.955(95%CI: 0.949,
35 0.961)、18~64歳男性では0.963(95%CI: 0.958, 0.969)、同女性では0.964(95%CI: 0.959, 0.968)
36 となり、高所得者層でも同様の傾向がみられた。なお、SO₂、PM_{2.5}の濃度は、ラグによっては受
37 診リスクの低所得群/高所得群比の有意な上昇と関連した。

38
39 Chiu *et al.* (2009)は、1996~2004年の台北市(台湾)における肺炎による入院152,594件に対し、

1 1 日の入院件数と大気汚染物質濃度との関連についてケースクロスオーバー研究を実施した。気
2 温、湿度、曜日、季節、長期傾向について調整した。大気汚染物質濃度は、台湾環境保護庁が設置
3 した市内 6 測定局について平均した 1 時間値の 24 時間平均を求めた。期間中の PM₁₀ 濃度の平均
4 (範囲)は 49.47 μg/m³(14.42-234.91)だった。その他の大気汚染物質については SO₂:4.27
5 ppb(0.15-17.82)、NO₂: 30.59 ppb(3.84-77.97)、CO: 1.26 ppm(0.12-3.66)、O₃:20.95 ppb (2.30-
6 62.79)だった。単一汚染物質モデルでは、23°C以上の日には PM₁₀ IQR(27.02 μg/m³)上昇当たり
7 の肺炎入院の OR= 1.11(95%CI: 1.08, 1.14)、O₃ IQR(11.66 ppb)上昇当たりの OR=1.14(95%CI:
8 1.12, 1.16)となり、全ての大気汚染物質で有意で正の関連が認められた。23°C未満の日には PM₁₀
9 IQR 上昇当たりの OR= 1.09(95%CI: 1.07, 1.11)、O₃ IQR(11.66 ppb)上昇当たりの
10 OR=1.09(95%CI: 1.06, 1.12)となり、SO₂以外の大気汚染物質で有意で正の関連が認められた。2
11 汚染物質モデルでは、23°C以上の日には O₃ と NO₂ については、どの汚染物質を加えても正の有
12 意な関連がみられた。PM₁₀ は SO₂、O₃ を加えても正の有意な関連があったが、NO₂ を加えると
13 負の有意な関連が認められた。23°C未満の日には PM₁₀、CO、O₃ について、どの汚染物質を加え
14 ても正の有意な関連がみられた。

15

16 Larrieu *et al.* (2009)は、2000~2006 年のボルドー及びその周辺 21 都市(フランス)における 1
17 日の一般開業医の往診件数(>600,000 件)と大気汚染物質濃度との関連について、GAM を用いた
18 ポアソン回帰分析によって検討した。長期傾向、季節、曜日、休日、当日最低気温、前日最高気
19 温、インフルエンザの流行について調整した。PM₁₀、NO₂ の日濃度、O₃ の 1 日最大 8 時間平均
20 濃度は大気質モニタリングネットワーク AIRAQ(The local air quality monitoring network)から対
21 象地域内のバックグラウンド測定局 4 ヶ所における測定値の平均を用いた。期間中の平均値(範
22 囲)は PM₁₀ 濃度の 21.1(5.0-88.2) μg/m³、O₃ は 69.3(2.7-142.7) ppb であった。PM₁₀ 10 μg/m³
23 上昇当たりの疾患別往診件数の相対リスクの超過は上気道疾患(ラグ 0-3):1.5%(95%CI: 0.3, 2.7)、
24 下気道疾患(ラグ 0-3):2.5%(95%CI: 0.5,4.4)、頭痛や無力症(ラグ 0):3.5% (95%CI: 1.3,5.9)、発疹
25 や結膜炎(ラグ 0-3):3.2%(95%CI: -0.2,6.8)であったが、ぜん息との関連は見られなかった。NO₂、
26 O₃ についても、いくつかの健康影響指標との有意な関連が認められた(O₃ 10 ppb 上昇によるリス
27 ク増加は、頭痛、無力症による往診 1.7%(95%CI: 0.2, 3.3)、皮膚炎、結膜炎による往診
28 3.0%(95%CI: 0.4, 5.7))。しかし、O₃ と上気道疾患、下気道疾患、ぜん息による往診とは負の関
29 連がみられたが有意ではなかった。分布ラグモデルにより Harvesting 効果は認められなかった。
30 高濃度の影響は 15 日まで続いていた。年齢層別の解析では、65 歳以上では上気道疾患による往
31 診件数の相対リスクが PM₁₀ 10 μg/m³ 上昇当たり 8.3%(95%CI: 2.0,14.7)の超過となる等、いづ
32 れの汚染物質についても高齢者ほど上気道疾患、下気道疾患によるリスクが大きくなった。

33

34 Mar & Koenig (2009)は、ワシントン州グレーターシアトル(米国)において O₃、PM_{2.5} の短期曝
35 露とぜん息による受診の関連について、時系列解析法を用いて調べた。対象者は 1998 年 11 月 1
36 日~2002 年 11 月 30 日の研究期間中にシアトル地域の 3 病院の救急科に、ぜん息のため受診し
37 た成人(2,080 件)と小児の患者(1,137 件)である。ポアソン回帰モデルを用いて解析を行い、気温、
38 季節、曜日を調整した。O₃ の最大 1 時間値の平均濃度は 38.6 ppb、最大 8 時間値の平均濃度は
39 39.2 ppb であった。小児については、O₃ とぜん息による救急受診との間に頑強な関連を認めた。

1 すなわち、O₃の最大1時間値、最大8時間値の10 ppb上昇当たりの相対リスクは、それぞれ
2 1.08(95%CI: 1.00, 1.18)、1.11(95%CI: 1.02, 1.21)であった。成人への影響は有意であったが、1
3 時間値の10 ppb上昇当たりの相対リスクは1.06(95%CI: 1.01, 1.12)であり、小児に比べて弱いも
4 のであった。

5
6 Stieb *et al.* (2009))、1990年代から2000年代初期におけるカナダ7都市の救急受診約40万件
7 について、時間、天気、曜日、休日について調整したGLM(Generalized Linear Model)によって、
8 大気汚染物質濃度との関連を検討した。大気汚染物質濃度は全国大気汚染調査システム(NAPS:
9 national air pollution surveillance)から1時間平均値を取得し、24時間平均値を求めた。複数の測
10 定局のある都市については平均値を用いた。期間中の平均値は都市により、PM_{2.5}: 6.7~9.7 µg/m³、
11 PM₁₀: 13.6~25.8 µg/m³、CO:0.5~1.0 ppm、NO₂:17.5~22.7 ppb、O₃:10.3~22.1 ppb、SO₂:2.6
12 ~10 ppbだった。救急受診と汚染物質24時間平均濃度との関連は温暖期(4~9月)の方が通年と
13 比較して高い傾向にあり、特にぜん息による受診はPM₁₀ 20.6 µg/m³増加当り14.4%(95%CI: 0.4,
14 30.7)、PM_{2.5} 8.2 µg/m³増加当り7.6%(95%CI: 5.1,10.1)の増加で、これは通年における値
15 (PM₁₀:5.3%(95%CI: -2.2, 13.4)、PM_{2.5}:1.7%(95%CI: -2.5,6.1))の3~4倍超である。O₃について
16 は呼吸器疾患による受診と有意な関連がみられ、18.4 ppb増加当り(2日前)ぜん息による受診は
17 3.2%(95%CI:0.6, 6.2)、COPDによる受診は3.7%(95%CI:-0.5, 7.9)増加した。当日のCO及び
18 NO₂は心血管疾患による受診との関連が有意だった。大気汚染物質の3時間平均濃度と3時間当
19 たり救急受診件数との間には関連は認められなかった。

20
21 Tham *et al.* (2009)は、森林火災シーズンである2002年10月~2003年4月のビクトリア州メ
22 ルボルン及び Gippsland 地域(オーストラリア)における呼吸器疾患による入院、受診の件数と
23 PM₁₀及びO₃の濃度やAPI(Airborne Particle Index)との関連をセミパラメトリック過分散(semi-
24 parametric overdispersed)ポアソン回帰モデルを用い、最高気温、相対湿度について調整し、検
25 討した。メルボルンにおける呼吸器疾患による入院は10,267件、救急受診は8,631件だった。メ
26 ルボルンでは海岸、高速道路、工業地域から離れた位置にあるAlphington測定局、Gippsland地
27 域ではMoe測定局及びTraralgon測定局におけるデータから、PM₁₀については1時間最大値か
28 ら24時間平均値、O₃については1日最大4時間平均値を求めた。APIは0.1~1 µmの微小粒子
29 の指標で比濁計により測定し、Bscat×10⁻⁴で求めた。欠損値は前日と翌日の値の平均値等で補間
30 した。期間中のPM₁₀日平均濃度の平均±SD(範囲)はAlphington測定局で22.21±16.40(7.40-
31 181.7) µg/m³、Moe測定局で24.78±27.82(0.31-288.8) µg/m³、Traralgon測定局で
32 21.97±22.53(6.10-237.8) µg/m³、O₃濃度の平均はAlphington:24.64、Moe:28.96、Traralgon:25.32
33 ppb、API(10⁴m)⁻¹の平均はAlphington:1.03、Moe:1.05、Traralgon:1.02だった。メルボルンに
34 おいてPM₁₀のIQR上昇による救急受診の相対リスクは1.018(95%CI:1.004, 1.033)、入院の相対
35 リスクは1.003(95%CI:0.989, 1.015)であり、呼吸器疾患による救急受診とは強い関連、呼吸器疾
36 患による入院とは弱い関連があった。O₃については曜日とトレンドのみの調整では呼吸器疾患に
37 よる入院の相対リスクは1.027(95%CI:1.001, 1.053)となり、入院数の増加と関連があったが、最
38 高気温、相対湿度についても調整すると、有意ではなくなった。Gippsland地域においてはPM₁₀、
39 O₃、APIのいずれも入院、救急受診との有意な関連はみられなかった。

1
2 Wong *et al.* (2009)は 1996~2002 年の香港における 1 日の死亡(心血管疾患、呼吸器疾患)及び
3 入院の件数と汚染物質濃度との関連性に対するインフルエンザ感染の修飾影響について、GAM に
4 よるポアソン回帰分析によって検討した。1 日当たり平均の死亡件数は呼吸器疾患による死亡
5 16.2 件、心血管疾患による死亡 23.8 件、COPD による死亡 5.9 件だった。1 日当たり平均の入院
6 件数は呼吸器疾患による入院 270.3 件、急性呼吸器疾患による入院 104.9 件、COPD による入院
7 91.5 件、心血管疾患による入院 203.5 件だった。曜日、祝日、平均気温、相対湿度、経時変化傾
8 向及び季節的変動、インフルエンザウイルス感染状況、RSV 感染状況について調整した。大気汚
9 染物質濃度は 8 ヶ所の環境測定局における実測値を用いて、O₃に関しては 10 時から 18 時の間に
10 6 時間以上計測された日について 8 時間平均値を算出したところ、期間中の平均濃度±SD は
11 36.9±23 µg/m³だった。PM₁₀に関しては 18 時間以上計測された日について 24 時間平均値を算
12 出したところ、期間中の平均濃度±SD は 51.6±25.3 µg/m³となった。欠損値については、全測
13 定局で得られた日濃度を用いて推定した。インフルエンザ陽性率(A 型+B 型)が 0%から 10%に増
14 えると、O₃濃度 10 µg/m³上昇当たり呼吸器疾患による入院は全年齢で 0.24%(95%CI: 0.04, 0.43)、
15 65 歳以上で 0.40%(95%CI: 0.16, 0.64)、全年齢での急性呼吸器疾患による入院は 0.46%(95%CI:
16 0.15, 0.76)、65 歳以上の COPD による入院は 0.40%(95%CI: 0.07, 0.73)増加した。全年齢での死
17 亡リスクの増加は呼吸器疾患死亡では 0.59%(95%CI: 0.04, 1.14)、COPD による死亡では
18 1.05%(95%CI: 0.17, 1.93)であった。一方、心血管疾患による死亡、入院と O₃との関連は認めら
19 れなかった。PM₁₀ではいずれの原因による死亡、入院についても O₃でみられたようなリスク増
20 加は認められなかった。

21
22 Li *et al.* (2010)は、中国北京において、オリンピックを前に中国政府が政策として大気汚染対策
23 を実施したこと、対策実施前と比較したオリンピック前の対策実施期間、及びオリンピック
24 期間中の PM_{2.5}、O₃の濃度と 1 日のぜん息による外来受診件数との関連について横断研究による
25 解析を行った。ポアソン回帰モデルを用い、温度、湿度を調整した。2008 年 6 月 1 日~30 日を
26 ベースライン期間(大気汚染対策実施前)、7 月 1 日~8 月 7 日をオリンピック前期間(交通規制実
27 施)、8 月 8 日~9 月 20 日をオリンピック期間(更に産業排出規制を実施)とした。ぜん息外来受診
28 件数は北京朝陽病院におけるぜん息登録簿の北京都市部の成人住民に関するデータから取得し、
29 平均日受診件数はベースライン期間:12.5 件、オリンピック前期間:16.5 件、オリンピック期間:7.3
30 件だった。曝露評価は北京都市部の 3 測定局における期間中の日平均値実測値の平均を取った。
31 ベースライン期間、オリンピック前期間、オリンピック期間の平均濃度は PM_{2.5}: 78.8、72.3、
32 46.7 µg/m³、O₃:65.8、74.6、61.0 ppb であった。ベースライン期間と比較し、オリンピック期
33 間中のぜん息外来患者数は、相対リスク 0.54(95%CI: 0.39, 0.75)と統計学的に有意に減少した。

34
35 Peel *et al.* (2010)は、オリンピック開催中の交通規制(交通量減少)の大気汚染、救急受診件数へ
36 の影響を検討するため、ジョージア州アトランタにおいて実施された SOPHIA のデータを用い、
37 オリンピック開催中及び開催前後について対照期間(1995~2004 年の 6 月 21 日~9 月 1 日)から
38 の循環器疾患、呼吸器疾患による救急受診件数の変化について時系列解析法によって調べた。
39 GLM を用い、曜日、最低気温、平均露点温度、季節、交通量を調整した。救急受診については、

1 対象を病院の立地、種類により、①アトランタ地区 5 郡内 12 病院受診者、②周回高速道路内側の
2 8 病院受診者、③周回高速道路外側の 4 病院受診者、④小児科病院 2 院受診者とした。また、受
3 診者の居住地により⑤周回高速道路内側居住者についても調べた。年齢別、社会経済的階層別の
4 解析も行った。対象期間は 1996 年夏季のオリンピック開催期間中(7 月 19 日～ 8 月 4 日)、開催
5 前ベースライン期間(6 月 21 日～ 7 月 18 日)、開催後ベースライン期間(8 月 5 日～ 9 月 1 日)と
6 した。曝露評価期間は健康情報収集期間と一致させ、アトランタ地区 5 郡に位置する測定局で測
7 定された PM₁₀ 24 時間平均値、O₃ 1 日最大 8 時間平均値の各期間平均値を用いた。1996 年のオ
8 リンピック開催前、開催中、開催後各期間の平均濃度±SD は、PM₁₀ については 1 測定局のみで
9 37.6±14.2 µg/m³、31.2±10.4 µg/m³、35.9±12.1 µg/m³、O₃ については 2 測定局があり、1 ケ所
10 は 76.3±20.3、53.6±17.0、68.9±19.3 ppb、もう一ケ所は 68.5±21.4、45.9±16.2、60.6±17.7
11 ppb で、オリンピック期間中の O₃ 濃度は開催前後と比べて 30%低かった。ただし、同様の O₃ 濃
12 度低下が他の米国南部の数都市で観測された。オリンピック期間中の救急受診件数は 1 日当たり
13 平均 1,047 件(17602 件)で、対照期間の 1,130 件(開催前ベースライン期間 29559 件、開催後ベ
14 スライン期間 29248 件)からわずかな低下がみられる、あるいは有意な低下が見られないという
15 結果であった。これらのリスクは解析モデルあるいはトレンドの調整方法の影響が強くみられた。
16 呼吸器疾患または循環器疾患による受診の RR については、12 病院受診者(全年齢)ではベースラ
17 イン期間と比較して有意な変化は見られなかった。2 小児科病院受診者では、吸器疾患による受
18 診の RR が有意に低下したが(RR = 0.798、95%CI: 0.657~0.969)、解析モデルを変えると低下は
19 失われた。オリンピック期間中の交通量は、平日に関しては対照期間よりもわずかに多く、朝の
20 ラッシュ時に関しては対照期間より少なかった。気象条件と交通量の減少がアトランタにおける
21 O₃ 濃度の減少に影響したと考えられた。また、オリンピック期間中の交通規制は汚染物質濃度低
22 下に持続的な効果はなかったと考えられた。

23

24 Sinclair *et al.* (2010)は、米国ジョージア州アトランタ市において、PM_{2.5}、PM₁₀、PM_{10-2.5}、O₃、
25 NO₂、SO₂、CO、揮発性有機化合物、EC、OC、金属成分の短期曝露と急性の呼吸器外来受診(子
26 供と成人のぜん息、上気道及び下気道感染症)の関連について時系列解析法によって調べた。調査
27 期間は 1998 年 8 月～2002 年 12 月の 53 か月の期間であり、初めの 25 週と後の 28 週に分けて解
28 析を行った。対象者はアトランタの都市部の MCO(managed care organization)によって保管され
29 ている電子データに登録された受診者である。この MCO は 270,000 人を超える市民を会員とし、
30 その 90%が 11 の MCO の施設において健康管理を受けている。大気汚染物質の濃度はアトラン
31 タの中心に位置する測定局の測定値を用いた。53 週間の平均濃度(±SD)は、PM_{2.5} の日平均値は
32 17.1 µg/m³(±9.1 µg/m³)、PM₁₀ の平均濃度は 27.3 µg/m³(±12.1 µg/m³)、PM_{10-2.5} の平均濃度は、
33 9.6 µg/m³(±5.4 µg/m³)、O₃ の 8 時間平均値の日最大値の平均値は、44 ppb(±24 ppb)、NO₂ の
34 1 時間値の日最大値の平均値は 41.7 ppb(±17.9 ppb)、SO₂ の 1 時間値の日最大値の平均値は 18.3
35 ppb(±16.5 ppb)、CO の 1 時間値の日最大値の平均値は 1.277 ppb(±1.119 ppb)、揮発性有機化
36 合物の濃度 31.1 ppbC(±15.3 ppbC)であった。その他、EC、OC、金属成分についても濃度分析
37 を行なっている。呼吸器疾患による受診(小児ぜん息、成人のぜん息、上気道の感染症、下気道の
38 感染症)と大気汚染物質との関連について GLM によって解析し、気温、露点、季節、時期別(前期
39 後期)を調整した。対象期間の前期 25 週と後期 28 週の大気汚染物質の濃度を比較すると、後期

1 28週で大気汚染の改善と全体的な受診の改善がみられた。小児ぜん息による受診が、Zn と EC と
2 最も強い関連を示した。O₃と健康影響との有意で一貫した関連は認められなかった。大気汚染物
3 質と受診の有意な関連性が認められたラグは、前期では3～5日であったが、後期では6～8日に
4 変化していたものの、小児ぜん息といくつかの大気汚染物質の関係は前期後期で一致していた。
5 大気汚染物質の低減が健康影響の低減と関連していることを示す最も強い証拠は下気道の疾患に
6 による受診であったが、その場合であっても、健康影響に関連する他の因子の変化があるため、大
7 気汚染の低減によって健康影響が改善していることを示すことは困難であった。

8
9 Strickland *et al.* (2010)は、大気汚染物質と小児の気管支ぜん息による救急外来受診の関連性につ
10 いて、ケースクロスオーバー解析により短期ばく露(3日間)の影響を調査した。対象は、1993
11 年から2004年にかけて、アトランタ都市部の41病院とし、5～17歳の小児のぜん息またはぜん
12 鳴による救急外来受診者数を解析対象とした(n = 91,386件)。大気中の汚染物質と粒子状物質
13 の濃度についてはモニタリングネットワークの測定局からデータを取得し、測定局間で人口加重
14 平均の処理をして解析に用いた。解析にはポアソン一般化線形モデルを使用した。暖かい季節(5
15 月から10月)と寒い季節(11月から4月)についてrate ratioを推定した。調整要因は、季節、年、
16 月、曜日、病院、気温、露点、上気道感染症、花粉濃度とした。解析の結果(single pollutant model,
17 two pollutant model)、温暖期においてO₃とぜん息による救急受診との関連が認められた。また、
18 濃度反応関係が比較的低い環境濃度(30ppb程度)から確認された。O₃と救急受診の関連はラグ0
19 において最も強い傾向がみられた。以上より、オゾン濃度と小児喘息による救急外来受診の関連
20 は、救急外来受診当日のオゾン濃度に最も強い関連があり、それはオゾン濃度が比較的低い日
21 においても、みられることが示唆された。

22
23 Wong *et al.* (2010a)は、中国の香港(PAPAプロジェクトの一環)において、死亡及び入院・受診と
24 PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂との関連について時系列解析法による解析を行った。調査期間は1996年1
25 月～2002年12月であった。対象者は死亡数：日平均84.2件/日、入院数：203.5件/日であり、死
26 亡統計はCensus and Statistics Department、入院件数は香港の19医療機関における患者とその診断
27 データを用いており、香港における病床×日の95%をカバーした。大気汚染物質の濃度に関する情
28 報は、香港環境保護局(Environmental Protection Department)によって測定されている香港市内8か
29 所の測定局の時間値を利用した。PM₁₀、NO₂、SO₂は一日あたり18回以上の測定がなされた日、
30 O₃は6回以上の測定がなされた日の日平均値を用いた。気温と相対湿度の測定値は香港気象台か
31 ら得た。PM₁₀の平均濃度は51.6 µg/m³(13.5～188.5 µg/m³)、O₃の平均濃度は36.9 µg/m³(-8.2～196.6
32 µg/m³)、NO₂の平均濃度は58.7 µg/m³(10.1～168.0 µg/m³)、SO₂の平均濃度は17.8 µg/m³(1.8～109.4
33 µg/m³)、平均気温は23.7°C(6.9～33.8°C)、相対湿度は77.9%(27.0～97.0%)であった。全死亡(外因
34 性死亡を除く)、心肺疾患死亡、循環器疾患死亡、心血管死亡、脳卒中死亡、呼吸器疾患死亡、下
35 気道感染症による死亡、COPD死亡、外因性死亡を除く心肺疾患死亡以外の要因による死亡と大
36 気汚染物質との関連を主要モデルとして一般化線形モデル(GLIM)を用い、過剰分散を調整した死
37 亡数や入院数をモデル化するために準最尤法を用いたポアソン回帰モデルを準備した。インフル
38 エンザウイルスの活性を測定するために3つの指標を用いた。①Influenza intensityはQMH virology
39 laboratoryにおけるインフルエンザウイルス検査の結果に基づき決定した。QMHにおいて検査を

1 行った全サンプルのうち、インフルエンザ(A型+B型)陽性と判定されたサンプルの比率によって
2 評価した。②インフルエンザ流行は年間を通して検出されたインフルエンザ陽性サンプルに占め
3 る4%以上が2週以上連続して報告された場合には、"influenza epidemics"とし、2%未満である状
4 態が2週以上連続して報告された場合には"epidemics baseline"または"nonepidemic period"とした。
5 インフルエンザが流行していない期間を"epidemic-intermediate"とした。③Influenza predominanceは
6 週に検査したサンプルのうち4%以上がインフルエンザ陽性でありRSV陽性が2%未満である状
7 態が2週間以上継続した期間を"predominance baseline"としインフルエンザ陽性とRSV陽性が2%
8 未満である状態を"predominance intermediate"とした。核モデルでは、「傾向と季節性」を自然平準
9 化スプライン(natural variation over time)調整した。また、曜日や祝日をダミー変数で示した。温度、
10 相対湿度を調整した。核モデルに各大気汚染物質濃度やインフルエンザの流行状況を変数として
11 加えたモデルを用いて解析を行った。また、地域を社会経済的な貧困さをlow、middle、highに階
12 層化し、大気汚染物質の濃度上昇による死亡や入院の相対リスクを推計した。について調整を行
13 った。本研究の目的は、死亡や入院に及ぼす大気汚染物質の影響評価、インフルエンザウイルス
14 の活動状況の影響評価、大気汚染物質による健康影響に対するインフルエンザの流行状況が及ぼ
15 す交絡効果、大気汚染物質とインフルエンザの健康に対する交互作用、大気汚染と地域的な社会
16 経済状況が健康に及ぼす交互作用について調べることであった。NO₂、SO₂、PM₁₀、O₃の濃度上昇
17 によって外因性死亡を除く全死亡と循環器疾患死亡は増加した。全死亡、循環器疾患死亡、呼吸
18 器疾患死亡は全年齢よりも65歳以上の高齢者において大きな相対リスクとなった(SO₂と呼吸器
19 疾患死亡との関係を除く)。O₃の濃度上昇と65歳以上の全死亡と循環器疾患死亡との関連は認め
20 られず、呼吸器疾患死亡との関連も認められなかった。NO₂、SO₂、PM₁₀の濃度上昇と循環器疾患
21 による入院増加との関連が認められた。NO₂、PM₁₀、O₃の濃度上昇と呼吸器疾患死亡との関連が
22 認められた。インフルエンザは、influenza epidemicの期間とinfluenza predominanceの期間の大気
23 汚染物質の濃度上昇による全死亡や死因別死亡の相対リスクの増加が大きくなっていった。インフ
24 ルエンザが、大気汚染と死亡との関連を修飾した。インフルエンザによって調整しても、大気汚
25 染物質と死亡や入院との統計学的に有意な関連は認められたが、O₃と呼吸器疾患死亡や循環器疾
26 患による入院との関連は、やはり認められなかった。4種の大気汚染物質の濃度上昇と脳卒中に
27 による入院との関連も認められなかった。地域的な社会経済的貧困さとの関連をみると、貧困さが
28 「低」の地域では、大気汚染物質と死亡との関連は認められず、「中」又は「高」の地域では、
29 NO₂、SO₂、PM₁₀と全死亡又は循環器疾患死亡との関連が認められた。NO₂は社会経済的貧困さが
30 「中」の地域で呼吸器疾患死亡との関連が認められた。O₃は社会経済的貧困さが「中」の地域で
31 全死亡との関連が認められた。

32

33 Darrow *et al.* (2011b)は、米国、ジョージア州アトランタを対象に複数の大気汚染物質濃度と呼
34 吸器疾患による救急受診の関係について、大気汚染物質濃度の異なる時間での曝露指標との関連
35 を検証することを目的にケースクロスオーバー研究を行った。調査期間は1993年-2004年であ
36 り、アトランタ20郡の41の救急病院の請求記録より、期間中のアトランタ20郡内225のZIP
37 コード地域在住者の呼吸器疾患による救急受診は1,068,525件(平均244件/日)であった。大気汚
38 染物質濃度に関しては、繁華街中心部測定局におけるCO、NO₂、O₃、PM_{2.5}の1時間濃度を取得
39 し、各物質について日最高1時間値、1日平均値、通勤時間平均値(7-10時、16-19時)、日中平均

1 値(8-19時)、夜間平均値(0-6時)を計算し、O₃についてはさらに日最高8時間値を求めた。O₃の
2 平均濃度は日最高1時間値 62(SD:25)ppb、日最高8時間値 53(SD:22)ppb、1日平均値 30(SD:
3 12)ppb、通勤時間平均値 35(SD:16)ppb、日中平均値 45(SD:20)ppb、夜間平均値 14(SD:12)ppb
4 であった。

5 同じ大気汚染物質の指標間の相関は多くの場合高かったが、時間の重複の無い指標間(夜間と日
6 中など)では低かった。O₃については夜間平均値を除き相関はより強かった($r=0.68-0.95$)。気象情
7 報は国立気候データセンターのアトランタ国際空港のデータを用いた。呼吸器疾患による救急外
8 来受診日の同月、最高気温が同程度の日を対照日とし、ポアソン一般化線形モデル(GLIM)を用い、
9 曜日、祝日、最低気温、露点温度を調整し、呼吸器疾患による救急外来受診と大気汚染物質との
10 関連を解析した。また、時系列解析についても行い、結果を比較した。カイ二乗値に基づく
11 CO および NO₂ の夜間平均値が呼吸器疾患による救急外来受診と最も強く関連しており、日中平
12 均値を除いた全ての指標で有意であった。O₃では、ラグ1、IQR上昇当たりのRRは0.991-1.020
13 で、日最高1時間値と日最高8時間値においてカイ二乗値が高く、呼吸器救急外来受診と最も強
14 く関連しており、IQR上昇当たりのRRも高かった。日中平均値も強い関連があったが、通勤時
15 間平均値と24時間平均値は関連が弱かった。夜間平均値については負の関連が認められたが、CO
16 やNO₂による交絡を反映していると考えられ、CO(日中平均値を除く)、NO₂との複数汚染物質モ
17 デルでは夜間平均O₃と救急受診との負の関連は認められなくなった。ラグを0、2、3とした解析、
18 時系列解析でも結果は概ね同じ傾向であった。O₃については、日最高8時間値、日最高1時間値、
19 日中平均値(8-19時)が、呼吸器疾患による救急外来受診と強い正の関連、また、夜間平均値(0-6時)
20 は負の関連、が見られ、日最高8時間値が他の指標に比し最も強い相関がみられた。

21
22 Hanna *et al.* (2011)は、米国ノースカロライナ州3都市(Charlotte, Greensboro, Raleigh※研究対
23 象5都市中、小都市であるAshevilleとWilmingtonは統計的パワーの欠如、信頼区間の広さから
24 健康影響の解析から除外)において循環器および呼吸器疾患の入院・受診とO₃との関連について
25 時系列解析法による解析を行った。調査期間は1996年~2004年であり、州収集の全退院記録に
26 基づいて調査を行った。O₃濃度は、EPA's Air Quality System Technology Transfer Networkのデ
27 ータを用いて評価し、曝露評価期間を1996年~2004年とした。ぜん息入院件数、心筋梗塞入院
28 件数と大気汚染物質との関連を一般化線形モデル(GLIM)によって解析した。気象因子、季節、長
29 期トレンドについて調整を行った。気象因子により、各対象都市の対象日をそれぞれ気団種類
30 (DM:乾燥温帯、DP:乾燥寒帯、DT:乾燥熱帯、MM:湿潤温帯、MP:湿潤寒帯、MT:湿潤熱帯、
31 MT+/++:湿潤熱帯の中で特に高温の日、TR:移行)に分類し、分類毎のO₃濃度と日入院件数との
32 関連を解析した。O₃濃度によるぜん息入院件数への影響は、DT気団ではラグ1~4において正
33 の有意な影響が認められた。MT+/++気団ではラグ0、TRではラグ3~4でのみ有意な関連が認
34 められた。他の気団では有意な関連はみられなかった。O₃濃度による心筋梗塞入院件数への影響
35 は、MT+/++気団において有意な関連が認められた。他の気団では有意な関連はみられなかった。

36 【評価担当者による総合評価：適当と思われる。ただし本論文は、synoptic patternがオゾンと入
37 院の関連に影響を及ぼすかどうかにかんして主眼が置かれており、オゾンが入院に及ぼすeffectのサイズ
38 については詳細な数字の記載がなく、図から読み取るのみとなっていた。また、synoptic pattern
39 がオゾンと入院の関連に影響を及ぼすかどうかについて、他地域でも同じ影響になるかどうか、

1 すなわち外的妥当性については不明。】

2

3 Ji *et al.* (2011)は、呼吸器疾患の入院・受診と O₃との関連について対象文献 96 件(86 件が都市
4 別影響のみ、8 件統合結果のみ、2 件が都市別、統合結果両方を報告)を用いてメタ解析による解
5 析を行った。全呼吸器疾患一般入院、全呼吸器疾患救急入院、全呼吸器疾患救急受診、肺炎一般
6 入院、COPD 一般入院、COPD 救急入院、ぜん息一般入院、ぜん息救急入院、ぜん息救急受診と、
7 O₃との関連を固定効果モデル又はランダム効果モデル(時系列解析もしくはケース・クロスオー
8 バー解析が使用された研究のメタアナリシスに適用)によって解析し、出版バイアスについて調整
9 を行った。高齢者において、呼吸器疾患による入院と O₃との関連が 24 時間平均値 10 ppb 上昇
10 あたり 2.47%(全呼吸器疾患一般入院)~4.47%(全呼吸器疾患救急入院)でみられた。他には、全年
11 齢における COPD 一般入院・救急入院、全呼吸器疾患救急入院・救急受診、ぜん息救急入院・救
12 急受診、子供のぜん息救急受診との関連が認められた。粒子状物質の調整を行った解析結果は、
13 ほとんど変化しなかった。全呼吸器疾患一般入院、救急入院への O₃のリスク推定値は子供、成人
14 よりも高齢者で高く、ぜん息救急入院は子供よりも成人で高かった。ラグによる影響の相違を見
15 ると、ラグ 1 でのリスク推定値はラグ 0 よりも高かった。高齢者の COPD 一般入院と O₃との関
16 連は、O₃濃度(24 時間平均値)の 10 ppb 上昇あたりラグ 1 で 2.51% (95%CI: 1.58, 3.45)、ラグ 0
17 で 1.95% (95%CI:1.08, 2.83)であった。子供のぜん息救急受診がラグ 1 で 4.96%(95%CI: 2.05,
18 7.96)、ラグ 0 で 2.10% (95%CI: -1.00, 5.31)であった。ラグ 1 とラグ 0-1 でも同様で、高齢者の
19 呼吸器疾患救急入院がラグ 1 で 2.02%(95%CI: 1.09, 2.93)、ラグ 0-1 で 1.88% (95%CI:0.90, 2.90)
20 だった。同年齢層、疾患分類、入院・受診分類について解析した研究結果を統合すると、高齢者
21 の全呼吸器疾患救急入院へのリスク推定値は温暖期が 3.13%(95%CI: 2.04, 4.23)、通年
22 1.98%(95%CI: 1.17, 2.80)、寒冷期 1.67%(95%CI: 0.26, 3.11)であった。子供のぜん息救急受診は
23 温暖期のリスク率が高く 3.11%(95%CI: 1.08, 5.18)であり、通年のリスク増加率 1.08%よりも
24 高かった。地域による変動の可能性はあるが、対象地域が多くはないために地域間の相違を明ら
25 かにすることはできなかった。19 のグループ中、3 グループで出版バイアスの可能性が示された。
26 出版バイアス調整後のリスク推定値は無調整で解析したリスク増加率よりも低く、信頼区間は狭
27 まった。高齢者全呼吸器疾患救急入院の無調整値 4.47%(95%CI: 2.48, 6.50)に対し、調整後は
28 2.97%(95%CI: 1.05, 4.94)に低下した。出版バイアスやモデルの相違に起因する変動が生じにくい
29 複数都市研究における統合リスク推定値と比較すると、大部分でメタ解析による推定値の方が高
30 く、また、出版バイアス調整後推定値の方が複数都市研究の推定値に近いことから、出版バイア
31 スの存在が示唆される。高齢者全呼吸器疾患一般入院では、メタ解析無調整値 2.47% (95%CI: 0.89,
32 4.07)に対し、調整値 2.26% (95%CI: 0.89, 3.64)であり、わずかに低下していた。複数都市研究で
33 は 2.33% (95%CI: 0.55, 4.13)であった。【評価担当者による総合評価：適当。96 研究の 136 評価
34 値を用いたメタアナリシス研究。出版バイアスを調整しており、信頼性は高いと思われる。】

35

36 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究 82
37 報のメタ解析を行った。対象となった地域は、中国、韓国、インド、日本、台湾、タイ、シンガポ
38 ール、マレーシアであり、大気汚染物質(PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、CO)と死亡(全死亡、循
39 環器疾患による死亡、呼吸器疾患による死亡)及び入院・受診との関連について、fixed-effects

1 model 及び random effects model (DerSimonian-Laird 法)を用いた。PM₁₀濃度 10 µg/m³ 上昇に
2 対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.27%(CI:0.12%,0.42%)、呼吸器疾患死亡
3 0.86%(CI:0.34%,1.39%)、循環器疾患死亡 0.36%(CI:0.09%, 0.62%)であり、いずれも不均一性
4 (heterogeneity)が指摘された。65 歳以上は全年齢より強い相関が見られ、また不均一性がみられ
5 た。PM_{2.5}について検討した研究数が不十分であったため解析できなかったものの、死亡や入院に
6 ついて大気中濃度と正の関係を示す傾向が見られた。TSP 濃度 10 µg/m³ 上昇に対する一日平均
7 死亡者数の上昇率は、全死亡 0.21%(CI:0.14%, 0.27%)であったものの不均一性は認められなかつ
8 た。その他死因については研究数が不十分であった。NO₂ 濃度 10 µg/m³ 上昇に対する一日平均
9 死亡者数の上昇率は、全死亡 0.98%(CI:0.54%, 1.42%)、呼吸器疾患死亡 1.74%(CI:0.85%, 2.63%)、
10 循環器疾患死亡 1.08%(CI: 0.59%, 1.56%)であった。全死亡は heterogeneity が指摘されたものの、
11 呼吸器疾患死亡、循環器疾患死亡では指摘されなかった。NO₂ 濃度 10 µg/m³ 上昇に対する呼吸
12 器疾患入院数の上昇率は、0.92%(CI: 0.17%, 1.68%)であった。O₃の 8 時間値 (時間帯記載なし)
13 10 µg/m³ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.07%(CI:-0.16%, 0.30%)であった。
14 SO₂ 濃度 10 µg/m³ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.68%(CI:0.40%, 0.95%)、
15 呼吸器疾患死亡 1.00%(CI:0.60%, 1.40%)、循環器疾患死亡 0.95%(CI:0.3%, 1.60%)であり、全死
16 亡、循環器疾患死亡について heterogeneity が指摘された。SO₂ 濃度 10 µg/m³ 上昇に対する呼吸
17 器疾患入院数の上昇率は、0.51%(CI: -0.17%, 1.19%)であった。CO 濃度 1 mg/m³(1000 µg/m³)
18 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 1.9%(CI:-1.6%~5.5%)であり、heterogeneity
19 が指摘された。

20

21 Winquist *et al.* (2012)は、セントルイス大都市圏ミズーリ州 8 郡の救急病院 29 院中 28 院にお
22 ける救急受診 5,709,926 件(2410.3 件/日)及び全入院 1,999,708 件(844.1 件/日)、救急受診を介し
23 た入院 1,024,228 件(432.3 件/日)、予定外入院 1,401,619 件(591.7 件/日)を対象として、大気汚
24 染物質の急性影響について評価した。アウトカムには、Missouri Hospital Association の入院、救
25 急受診のデータを使用した。曝露評価では、米国 EPA AQS(Air Quality System)から取得した
26 Tudor Street 測定局の測定データを使用した。解析では、1 日の入院件数、救急受診件数と 1 日の
27 環境汚染物質レベル(日最高 8 時間値)との関連について、ポアソン一般化線形モデルを用いて汚
28 染物質濃度変化 IQR(27.3ppb)あたりのリスク比(RR)を求めた。0~4 日のラグを含む分散ラグモ
29 デルを使用した。年齢区分(0-1 歳、2-18 歳、19-64 歳、65 歳以上)または居住地域の社会経済状
30 況(貧困地域/非貧困地域)で層別化した。最も強い関連が認められたのはオゾンと喘息、鬱血性心
31 不全との関連で、受診種類間で一貫していたが、汚染物質と疾患アウトカムとの組み合わせによ
32 って、受診種類間で関連の強さは異なった。たとえばオゾンと呼吸器疾患との関連については、
33 救急受診 RR = 1.020(95%CI:0.999,1.043)、全入院 RR = 1.003(95%CI:0.967,1.039)など、入院よ
34 りも救急受診の方が強い関連が観察された。一方、オゾンと喘息/喘鳴との関連については、救急
35 受診を介した入院 RR = 1.106(95%CI: 1.020, 1.200)、予定外入院 RR = 1.101(95%CI: 1.017, 1.192)
36 は強い関連であったが、救急受診 RR = 1.069(95%CI: 1.028, 1.111)、全入院 RR = 1.070(95%CI:
37 0.992, 1.154)は弱い関連であった。呼吸器系アウトカムの RR 標準誤差は救急受診件数をエンド
38 ポイントとした時の方が入院をエンドポイントとした時よりも小さく、これは 1 日の件数の違い
39 によるものであった。循環器系アウトカムでは入院と救急受診の件数の差が小さいために、呼吸

1 器系アウトカムほど顕著な違いはなかった。また、受診種類により関連の有意性が一致しないこ
2 とがあり、オゾンと喘息/喘鳴との関連は全入院をエンドポイントとした時のみ有意ではなかった。
3 年齢による層別化解析では、オゾンと呼吸器系アウトカムとの関連は、いずれの受診種類につい
4 ても概ね若齢者(0-1 歳、2-18 歳)の方が高齢者よりも強かった。受診種類間で比較すると、全年
5 齢においては救急受診 RR が高かったが若齢者においては救急受診を介した入院の RR が高かつ
6 た。オゾンと肺炎との関連は 0-1 歳で最も強く、0-1 歳における受診種類間比較では救急受診を
7 介した入院(RR=1.374, 95%CI: 1.071, 1.763)の方が救急受診(RR=1.076, 95%CI: 0.960, 1.207)よ
8 りも強い関連であったものの精度は低かった。オゾンと喘息/喘鳴との関連は 2-18 歳で最も強く、
9 受診種類間比較では入院の方が救急受診よりも強い関連であった(救急受診を介した入院 RR=
10 1.180, 95%CI: 1.026, 1.357、救急受診 RR=1.116, 95%CI: 1.053, 1.182)。循環器系アウトカムに
11 ついては 19-64 歳、65 歳以上とも受診種類間で関連の差はほとんどなかった。オゾンと循環器系
12 アウトカム、鬱血性心不全との関連は受診種類によらず貧困地域の方が非貧困地域よりも強かつ
13 た。貧困地域ではオゾンと不整脈による救急受診との関連が不整脈入院よりも強いなど、受診種
14 類間の関連の差が全体解析よりも顕著なものもあったが(貧困地域:救急受診 RR= 1.145 vs. 全入
15 院 RR=1.000、全体解析: 1.003 vs. 0.995)、非貧困地域ではそのような相違はみられなかった。以
16 上より著者らは、大気汚染物質と心肺アウトカムとの関連の強さは、受診種類間で異なることが
17 あるが、関連の相対的な強さは概ね汚染物質とアウトカムとの組み合わせに特有のものであった
18 と結論した。

19

20 Goeminne et al. (2013) は、1998 年 1 月から 2010 年 12 月の嚢胞性線維症の増悪エピソード (抗
21 生物質の経口および静注使用) がデータベースに登録された 215 人の患者 (男性 49%、平均年齢
22 (標準偏差) 21(13)歳) における増悪エピソード 2,204 回 (経口使用 1,097 回、静注使用 1,107 回)
23 を対象として、日常的な大気汚染の変動によって増悪エピソードが引き起こされるかどうかを評
24 価することを目的とした研究を行った。アウトカムは静注または経口による抗菌薬の投与によっ
25 て定義される増悪エピソードとし、ベルギーの Leuven にある University Hospital Gasthuisberg の嚢
26 胞性線維症 (CF) 患者データベースから入手した臨床データを用いた。曝露評価は Belgian regional
27 telemetric air quality networks から得られた O₃、NO₂、PM₁₀ の値をクリギング法を用いて 4×4km の
28 グリッドに補間し、各患者の自宅住所における増悪エピソード当日 (ラグ 0 日) とその 1、2 日前
29 (ラグ 1 日、2 日) の PM₁₀、O₃、NO₂ の住宅地でのバックグラウンド濃度を算出した。O₃ につい
30 ては 5~9 月のみのデータを解析した。期間中エピソード日の日最高 8 時間 O₃ の中央値は 72.4µg/m³
31 で 5、95 パーセンタイル値はそれぞれ 39、132.4µg/m³ であった。解析はエピソード発生月のエピ
32 ソード当日と前後それぞれ 3 日、エピソード日との気温差 2°C 以上の日を除く全日を対照とし、
33 ダミー変数により曜日を調整するアプローチ、エピソード当日と曜日をマッチングした日を対照
34 とし、4 つのノットを持つ制限付き 3 次スプラインを用いてエピソード当日とその 1、2 日前の気
35 温を調整するアプローチによるケースクロスオーバーデザインで、条件付きロジスティック回帰
36 モデルを用いて、日最高 8 時間 O₃ 10µg/m³ 増加あたりの増悪エピソードの OR を推定した。気温
37 をマッチングするアプローチでは 2,147 件の増悪エピソードを解析対象とした。解析の結果、抗
38 生物質の全ての投与 (静注および経口) および静注投与のみにおいては、ラグ 0 日の日最高 8 時
39 間 O₃ による有意な OR 上昇がみられたが (全ての投与 p=0.023、静注投与 p=0.038)、経口投与の

1 みについては O₃ による有意な影響はみられなかった。エピソード当日と前日の日最高 8 時間 O₃
2 平均 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの抗生物質全投与（静注および経口）の OR は 1.034 (95%CI: 1.003, 1.067) で
3 有意な上昇であった。複数汚染物質モデルでは、O₃ 日最高 8 時間値 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの抗生物質の
4 全ての投与の OR は 1.022 (95%CI: 0.99, 1.054) で有意ではなくなった。曜日をマッチングするア
5 プローチによる結果は、気温をマッチングするアプローチと同様の傾向が見られ、ラグ 0 日では
6 有意な結果が得られたがラグ 1、2 日では有意な結果は認められなかった。以上の結果から、嚢胞
7 性線維症 (CF) 患者の増悪には、環境中 O₃ 濃度が増悪の引き金となる役割を果たしていると結論
8 している。

9
10 Makra *et al.* (2013)は、1999-2007(期間 1 : 7 月 15 日から 10 月 16 日、期間 2 : 10 月 17 日か
11 ら 1 月 13 日、期間 3 : 1 月 14 日から 7 月 14 日の 3 期間に分けて試験)の期間に、ハンガリー南
12 東部セグド地区のモニタリングステーションから 10km の距離にある Desk 市の胸部疾患専門病
13 院へ入院する患者(男性・女性、成人(15 歳-64 歳)・高齢者(65 歳以上)、(土日、祝日は除外))133,464
14 人を対象に、生物学的(花粉)および化学的な大気汚染物質によるアレルギー性鼻炎および気管支
15 喘息による入院の影響を解析した。モニタリングステーションから入手した日平均濃度(15.0~
16 39.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)を用いて、ノンパラメトリック回帰モデル、因子分析、t 検定を用いて解析を行った。
17 対象物質には二つの花粉変数(ブタクサとブタクサ以外の全花粉)も含まれている。調整因子は
18 ICD-10 分類のうち、以下のもの：花粉症(J3010)、季節性アレルギー性鼻炎(J3020)、他のアレル
19 ギー性鼻炎(J3030)、アレルギー性鼻炎(J3040)、非特異的アレルギー性喘息(J4500)、非アレルギー
20 性喘息(J4510)、混合喘息(J4580)である。慢性的な呼吸器症状(アレルギー性鼻炎、もしくは気
21 管支喘息)を伴う患者を男性・女性および 2 つの年齢カテゴリ(成人および高齢者)に分けて本分析
22 を行った。汚染物質が呼吸器症状へ影響を与える相対的な重要性を明確にするため、因子分析を
23 行った。呼吸器症状による入院の確率分布に対応する第 1 四分位、第 3 四分位を使用して、各大
24 気汚染物質の変数の 2 つのデータの平均を評価した。これらデータの要素は、実際の日別患者数
25 がそれら四分位数を下回っているか上回っているかに応じて選択された。ノンパラメトリック回
26 帰を適用して、説明変数としての花粉と科学的な大気汚染物質による呼吸器症状による入院数の極値・非
27 極値を識別した。入院数の極値と大気汚染物質との最も強い相関はブタクサの花粉シーズン中に
28 見つかった。期間 1 では、高齢者では O₃ による影響が曝露評価物質の中で最大、成人では 5 番
29 目、期間 2 では、成人の喘息女性では O₃ による影響が曝露評価物質の中で最大、成人の喘息患者
30 全体では 2 番目、期間 3 では、成人、高齢者共に O₃ による影響は曝露評価物質の中で最小となっ
31 た。また、全体の傾向は、気管支喘息の高齢者群は、成人群、アレルギー性鼻炎の患者群と比較す
32 ると、入院数の極値と大気汚染物質との相関がより低くなっていると結論した。

33
34 Almeida *et al.* (2014)は、SetuBal(ポルトガル)の 2005 年 1 月 1 日から 2009 年 12 月 31 日の
35 Setúbal's public hospital の診療記録を用いて、大気汚染物質(AP と略称、PM₁₀, PM_{2.5}, O₃ の 3 物
36 質)と呼吸器疾患及び心血管疾患による入院との関連を時系列的研究として実施した。入院記録
37 (HA と略称)は 15 歳未満、15~64 歳、65 歳以上の 3 年齢区分に分けられ、AP は対象地域に近い
38 4 測定局(3 局は病院から 1km 以内、1 局は 20km 離れている)の 1 時間値から 24 時間値を算出
39 (PM₁₀ と PM_{2.5} は 1 日のうち 75% の 1 時間値がある場合、O_x は午前 6 時から午後 7 時までのう

1 ち 75%の 1 時間値がある場合のみ算出)したのち、4 局平均値とした。対象としたエンドポイント
2 は 6 疾病群(全循環器疾患、心疾患、虚血性心疾患、脳血管疾患、全呼吸器疾患、喘息)である。
3 解析は線形回帰分析 (ordinary least squares linear regression) であり、次の 4 モデル
4 (DAY,WEEK,O&MA,MA&MA)で行われた。DAY(AP/HA とともに 1 日を単位)、WEEK(AP/HA
5 とともに 1 週間を単位)、O&MA(HA は一日単位、AP は対象日以前の 1 週間平均)、MA&MA(1 週
6 間平均、HA は対象日以降、AP は対象日以前)である。解析にあたっての調整因子は季節(月のダ
7 ミー変数)、週末(ダミー変数、DAY、O&MA の解析のみ)である。汚染物質の日平均値 AP(3 物
8 質)と日単位の入院記録 HA(6 疾病群×3 年齢階級)から、4 モデル(DAY,WEEK,O&MA,MA&MA)
9 について、54 組の回帰分析を行い、単位濃度当たりの増加率を整理した。有意な関連は、呼吸器
10 疾患による入院に対する PM の影響のみ認められ、得られた推定値(semi-elasticity)は PM₁₀ の
11 10ug/m³当たりの増加率は、64 歳以上の 0.8%から 14 歳未満の 1.6%の範囲であった。また、PM_{2.5}
12 に対しては、64 歳以上について 0.8 から 1.1%の範囲であった。

13

14 Altug *et al.* (2014)は、トルコ、Eskişehir の小学生に対して大気汚染物質による呼吸器影響につ
15 いて時系列研究を実施した。地域を汚染度別に 3 地域(R1:郊外、R2:都市、R3: 交通量の多い都市)
16 に分け、各地域よりランダムに選択した 16 校より、9~13 才の 605 人を対象として、呼気中一酸
17 化炭素濃度(FeNO)、呼吸機能、呼吸器症状を調べた。FeNO は 6 時間以内のチョコレート、紅
18 茶、コーヒ、アイスティー、コーラ類のソフトドリンクの過剰摂取者は除外し、携帯型 FeNO 測
19 定器を用い化学発光法により測定を行った。その後、呼吸機能(FVC,FEV₁,PEF,MMEF)をスパイ
20 ロメーターにより測定し、年齢、体重、身長、性別による予測モデルで標準化した。呼吸器症状
21 は呼吸機能テストの直近 7 日間について質問紙により記録した。呼吸機能の測定値は線形混合効
22 果モデル、症状はロジスティック回帰モデルにより、性別、年齢、喘息有無、両親の喫煙習慣、石
23 炭木材ストーブ使用、両親の学歴、身長、体重、日平均気温、テスト日で調整後、日平均 10 μg/m³
24 単位濃度あたりの影響推定値と 95%信頼区間を求めた。単位濃度あたりの O₃ に対して、症状の
25 オッズ比は、同時期の風邪症状 1.21 (95%CI : 1.05,1.39)、鼻水症状 1.28 (95%CI : 1.10,1.49)で
26 有意となった。呼吸機能について FeNO はどの大気汚染との間にも有意な変化が見られなかった。
27 風邪症状がある小児について、呼吸機能の PEF でのみ有意な低下(ログスケールで 2%(95%信頼
28 区間 : 0~3%)の低下)が認められた。

29

30 Darrow *et al.* (2014)は小児を対象として大気汚染物質と上下気道感染の関連を時系列研究とし
31 て調査した。ジョージア州アトランタ 41 病院から 1993 年から 2004 年、ジョージア病院協会か
32 らは 2005 年から 2010 年の救急受診データを取得し、5 歳未満の小児について気管支炎もしくは
33 細気管支炎による受診=80,399 件、肺炎による受診=63,359 件、上気道感染による受診=359,246
34 件を同定した。大気濃度は研究地域内の周辺大気測定網より CO 及び NO₂(1 時間最高値)、O₃(8
35 時間最高値)、PM₁₀ 及び PM_{2.5}(24 時間平均)より、人口による重み付けをして日値を作成した。大
36 気中の花粉濃度は Atlanta Allergy and Asthma Clinic から取得した。ポアソン一般化線形モデルを
37 使って、大気汚染物質の 3 日移動平均濃度との関連を、曜日、季節、休日、休日後の日、花粉、
38 インフルエンザ流行で調整し、季節と曜日の交互作用を含めて解析した。研究地域の日最高 8 時
39 間値 O₃ の平均濃度は 45.9 (SD=19.8) ppb 、IQR は 27.8ppb であった。O₃ の 3 日移動平均濃度

1 におけるリスクは肺炎で IQR 当たり 8%増加(95%CI: 4,13)と上気道疾患で IQR 当たり 4%増加
2 (95%CI: 2,6)となった。寒候期、暖候期別では O₃濃度が最低となる寒候期の IQR 単位の上昇に
3 対するリスク上昇が最大となり、年齢別では、1-4 歳児(1 歳未満を除く)でリスクが高い傾向にあ
4 った。

5
6 Gleason *et al.* (2014)は米国ニュージャージー州内の子供(3-17 才)を対象に、喘息による救急外
7 来受診と O₃、PM_{2.5} 値および花粉量との関連についてケースクロスオーバー研究による調査を行
8 った。2004 年から 2007 年の暖候期(4-9 月)における日別救急外来データをニュージャージー州
9 保健省 Health Care Quality Assessment program から入手し、男女計 21,854 ケースを解析対象と
10 した。大気中 O₃ および PM_{2.5} 濃度は、州内 40 測定局での実測値をモデル推計したグリッド値
11 (12km² メッシュ; EPA の CMAQ とベイジアン時空間階層モデルによる)を受診時の患者住所に
12 当てはめて評価し、花粉量は国立アレルギー検査部局の花粉日累積値(樹木、草、雑草、ブタクサ
13 の 4 種)を用いた。性別、人種、民族、社会的経済状況、平均気温、平均相対湿度、祝休日を調整
14 因子とした条件付多重ロジスティック回帰モデルにより、救急外来への訪問日をラグ 0 として、
15 5 日(ラグ 5)までと、さらに 3 日間移動平均(ラグ 0-2)、5 日間移動平均(ラグ 0-4)についてそれぞ
16 れ解析を行ったところ、ラグ 0, 1, 0-2 日の O₃濃度と喘息救急外来数が有意な関連を示し、ラグ 0
17 で最も強い関連が見られた(RR=1.05, 95%CI: 1.04,1.06)。

18
19 Sacks *et al.* (2014) は大気汚染物質と喘息による救急外来の関係をケースクロスオーバー研究
20 にて実施した。2006 年 1 月 1 日から 2008 年 12 月 31 日の期間、ノースカロライナ州の喘息救急
21 外来を NC DETECT 2010 から取得した。喘息患者は 493.0 から 493.9 までの ICD-9 コードで同
22 定した。O₃の日最大 8 時間平均値と PM_{2.5}の日平均値はベイジアンモデルを使って 2006-2008 年
23 の観測値と CMAQ 推定値から 2000 センサス区画の面積による重み付け平均値を求めて、曝露値
24 とした。大気汚染物質と喘息救急外来の関係は、時間層化ケースクロスオーバー法で解析された。
25 交絡因子として気温、露点温度とし、条件付ロジスティック回帰により、都市化の程度(Statewide、
26 Metro Urban、Non-Metro Urban、Less Urbanized、Rural)、年齢(>5, 5-17, 18-64, 65<)・性別、
27 健康アウトカム(死亡率、罹患率)、健康要因(健康行動、臨床ケア)による層別階層化解析を行った。
28 ラグは 0 及び 0-2 とした。O₃について 20ppb 増加あたりの関係をオッズ比として示した。O₃と
29 喘息による救急外来の関係は、通年のオッズ比で 1.019(95% CI: 0.998,1.040)、温暖期(4-10 月)
30 のオッズ比は 1.020(95% CI: 0.997,1.044)と明らかであった。もっとも明らかな関係は Less
31 Urbanized であり、Rural では正の関係は見られなかった。年齢別解析では、5-17 歳集団の O₃曝
32 露による呼吸器影響のリスクが他年齢集団よりも高いことが示唆された。

33
34 Kim *et al.* (2015)は、O₃と粒子状物質(PM₁₀, PM_{10-2.5}, PM_{2.5})の短期的曝露と喘息増悪との関連
35 性を定量化することを目的として、2008~2011 年にかけてソウル市内 29 の病院に喘息発作後 12
36 時間以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。8,188
37 人中 54.1%が男性、42.7%が 19 歳未満、92.8%が健康保険加入者(高社会経済状況)であった。季
38 節別には春季 26.1%、夏季 20.2%、秋季 31.0%、冬季 22.7%となっていた。アウトカムについて
39 は、国立救急医療センターの国立救急部門情報システム(NEDIS)の救急受診データを利用し、喘

1 息発作後 12 時間以内に来院した救急受診患者を抽出した。曝露評価では、国立環境研究機関から
2 O₃(および PM₁₀, NO₂)の 1 時間値測定データを入手した。通年 1 時間 O₃濃度の平均は 18.1(四
3 分位範囲 5.8-25.8)ppb であった。なお、PM_{2.5}については 2010 年のみでソウル市役所からデー
4 タ提供を受けた。解析では、喘息悪化日を症例日、同年同月の同曜日を対照日として、条件付き
5 ロジスティック回帰モデルを適用して O₃平均濃度四分位範囲上昇(20ppb)あたりの喘息による救
6 急受診オッズ比(OR)を求めた。その際、1 時間平均気温(°C)、相対湿度(%), 気圧(hPa)、降水有
7 無、週インフルエンザ患者割合を調整した。1~6、7~12、13~18、19~24、25~48、49~72 時間前
8 の曝露について検討した。通年、季節別の解析、性別、年齢層、社会経済状況による層別化解析
9 を行った。解析の結果、喘息悪化前 19~24、25~48、または 49~72 時間の平均 O₃濃度 20ppb 上
10 昇あたりの OR は、それぞれ 1.10(95%CI: 1.04, 1.16)、1.09(95%CI: 1.01, 1.17)、および
11 1.12(95%CI: 1.04, 1.21)であり、NO₂、PM₁₀を調整しても関連性は変わらなかった。季節で層化
12 した場合、春季と夏季には 19~24 時間前の曝露が、冬季には 25~48 前の曝露が関連していた。
13 年齢で層化したところ、66 歳以上では曝露後早期(13~18 時間)に影響が出るようであった。また、
14 高社会経済状況集団よりも低集団で関連性の点推定値が大きくなった。以上より著者らは、O₃濃
15 度の上昇は喘息増悪のリスクを上昇させ、その関連性は年齢や社会経済状況により修飾を受ける
16 可能性が示されたと結論した。

17

18 Sheffield *et al.* (2015) は、New York(米国)の 2005 年から 2011 年の暖候期(5 月 1 日~9 月 30
19 日)について、New York 州の記録を利用して、5-17 歳の喘息による緊急受診及び入院と O₃濃度
20 との関連について、ケースクロスオーバー解析を実施した。対象者は 5-9 歳、10-13 歳、14-17 歳
21 に区分され、入院数は 8,009 人、緊急受診は 35,907 人であった。O₃濃度は、EPA が New York 市
22 内で測定している 7 測定局のデータを利用し(2 局は対象期間中に変更されたので、1 局とみなす。
23 1 局は途中で中止)、局間の相関($r = 0.76-0.95$)が高いので、全市平均値を算出して解析に用いた。
24 また、気温データは 4 カ所の観測値から全市平均値を算出、湿度は全市平均値の気温と露点温度
25 より算出した。期間中の O₃濃度は 0.005ppm~0.006ppm の範囲にあり、IQR は 0.013ppm であ
26 った。IQR に対する超過リスクを算出、ラグは 0-6 日としている。コントロールは、対象日の同
27 月・同曜日で、前後の日とする。比較のため、季節、曜日、温度及び湿度のラグを含んだポアソン
28 回帰モデルによる時系列研究を合わせて実施した。解析の結果、O₃と喘息による緊急受診につい
29 て性別に関係なく関連が見られた。IQR 当たりの増加に対して、男子の緊急受診は 2.9%(95%CI:
30 0.5,9)~8.4%(95%CI: 5.4,11.5)の増加、女子の緊急受診は 5.4%(95%CI: 2,9)~6.5%(95%CI:
31 3.1,10)の増加を示した。男子のラグ 1 についての関係は、女子の 3 日ラグの関係より明らかで、
32 女子はより長いラグ(6 日ラグ)で関係が明らかになった。入院については、女子のみに関連があ
33 り、IQR 当たりの増加に対して、8.2%(95%CI: 1.1,15.8)の増加であった。女子については、高年
34 齢(10-13、14-17 歳)に強い関係があり、男子で関係が認められなかった。

35

36 Zheng *et al.* (2015)は、大気汚染物質(O₃、CO、NO₂、SO₂、PM₁₀、PM_{2.5})への短期曝露と喘息
37 関連の救急外来受診および入院との関連性についてメタ解析により定量化した。対象文献は、2015
38 年 3 月まで EMBASE, PubMed など幅広く検索した。246 報について論文全体を確認して、87
39 報(時系列研究 62 報、ケースクロスオーバー研究 25 報)をメタ解析に含めた。87 報について救急

1 外来受診は 46 報、入院は 37 報、救急受診と入院の両方を対象とした文献は 4 報であった、また、
2 対象年齢で分けると小児は 50 報、成人は 21 報、高齢者は 13 報であった。本メタ解析は PRISMA
3 ガイドラインに準拠して行われた。日最高 8 時間値 O_3 の濃度範囲は $24.2\sim 175.7\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であっ
4 た。解析では、単一汚染物質モデルのデータのみ選択し、統合推定値を推計する際はランダム効
5 果モデルを用いた。複数のラグについて報告がある場合には、最も頻度の高いラグを対象とした。
6 また、統合推計値から人口寄与割合(PAF)を算出した： $\text{PAF} = (\text{RR} - 1)/\text{RR}$ (大気汚染に曝露され
7 ている人口は 100%とした)。 O_3 と喘息による救急外来受診及び入院について検討していたのは
8 71 文献で、 $10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する統合推計値は 1.009 (95%CI: 1.006, 1.001)であり、この推計値
9 から求めた PAF は 0.8% (95%CI: 0.6, 1.1)であった。 O_3 については年齢による関連性の違いは無
10 かったが、女性で統計学的に有意な関連性を観察した(RR = 1.023, 95% CI: 1.006, 1.040)。以上
11 より、著者らは O_3 への短期曝露は喘息関連の救急受診と入院のリスク増加と関連していたと結論
12 した。

13

14 Nenna et al. (2017)は、Sapienza 大学ウンベルト 1 世総合病院(Policlinico Umberto I)小児救急
15 科の中～重度の急性ウイルス性細気管支炎による 0 歳の入院児 723 人中、ローマ市居住で住所の
16 得られた 556 人を対象に、イタリアの都市部において、ウイルス性の細気管支炎と天候および大
17 気汚染の関連について評価した。アウトカムの測定は、入院後 1-3 日目に鼻洗浄液を採取し 14 種
18 類の呼吸器系ウイルスについて PCR 検査を実施した。曝露評価は、ARPA(regional agency for
19 environmental protection) Lazio 運用の 41 測定局中、対象者の居住地に最も近い都市バックグラ
20 ウンド局データから求めた入院日前 7 日間平均値を割り当てた。解析では、 O_3 濃度平均値と RSV
21 陽性、RV 陽性細気管支炎患者数との相関をピアソン相関係数で評価した。 O_3 濃度による RSV 陽
22 性数との関連を過分散ポアソン回帰で評価した。経時変化について歴月で調整した。解析の結果、
23 ピアソン相関解析では、RSV 陽性の症例数と O_3 濃度に有意な負の相関が認められた($p=0.001$)。
24 これは O_3 が RSV 非ピーク時の夏季に高濃度となることによるものと考えられる。 O_3 濃度と RV
25 陽性の症例数の間に有意な相関関係は見られなかった。ポワソン回帰分析の結果、 O_3 濃度と RSV
26 陽性の症例数の間に有意な関連はみられなかった。以上より、著者らはイタリア都市部における
27 RSV と関連した細気管支炎の流行には季節的气象条件および大気汚染物質濃度が影響しているよ
28 うであると結論した。ただし、大気汚染についてはベンゼンが関与しており O_3 は影響していな
29 い。

30

31 Nhung et al. (2017) は、大気汚染物質(PM_{10} , $\text{PM}_{2.5}$, SO_2 , O_3 , NO_2 , CO)の短期曝露と 18 歳以下
32 の肺炎入院・救急受診リスクとの関連性に関してシステマティックレビューおよびメタ解析を行
33 った。PubMed と Web of Science を使用して 2017 年 1 月 3 日までに出版された文献を抽出し、
34 最終的に 17 報(時系列研究 11 報、ケースクロスオーバー研究 6 報)を対象とした。この 17 報の
35 小児肺炎入院・救急受診は合計すると 425,000 件にのぼった。国別には、米国 6 報、ブラジル 6
36 報、チリ、ニュージーランドとオーストラリア、イタリア、スペイン、中国が 1 報ずつであった。
37 メタ解析手法は PRISMA ガイドラインに準拠した。曝露評価については、固定測定局の観測デー
38 タを利用した研究が多く、12 文献の日最高 8 時間値の平均(標準偏差)は 35.2(13.3) ppb だった。
39 解析では、次の条件により各研究からリスク値を 1 つ抽出した：①プール解析にはラグの最も短

1 いリスク推定値を採用、②単一ラグのリスク値がない場合には積算ラグのリスク推定値を採用、
2 ③複数都市研究では都市別のリスク推定値を採用、④同じ集団・地域について複数の文献がある
3 場合には最も解析対象期間が長い及び/又はイベント数が最も多い解析でのリスク推定値を採用。
4 ランダム効果モデルを使い統合推定値を求めた。小児肺炎入院・救急受診と O₃の関連を見た文献
5 は 12 報であり、16 のリスク推定値を統合した。日最高 8 時間値 10 ppb 上昇あたりの小児の肺炎
6 の統合過剰リスク (ER) は 1.70%(95%CI: 0.50, 1.80%)であった。国の経済状況で層化してメタ
7 解析したところ、とくに高所得国(ER = 2.40; 95% CI: -1.00, 3.80%)の方で非高所得国(ER=1.00%;
8 95%: -0.50, 2.60%)よりも統合推計値が大きかった。以上より、著者らは O₃の短期曝露により小
9 児肺炎入院・救急受診リスクが増加するという関連性が示されたと結論した。

10
11
12 Zu *et al.* (2017)は、オゾンへの短期曝露と喘息による入院との間の濃度反応曲線の形状につい
13 て調査した。対象者は、米国テキサス州、6 都市(Austin, Dallas, El Paso, Fort Worth, Houston, San
14 Antonio)の 5 歳以上の喘息による入院患者 155,243 人(平均 5.4(SD=4.3)人/日、平均年齢 43.41
15 歳)。年齢層別では 5-14 歳 36,490 人(平均 1.3(SD=1.7)人/日)、5-64 歳 84,100 人(平均 3.0, (SD
16 =2.6)人/日)、66 歳以上 34,653 人(平均 1.2, (SD =1.4)人/日)とした。アウトカムについては、
17 Texas Department of State Health Service(TDSHS)の入院データより、喘息を主診断とする救急
18 または緊急治療部への入院数をカウントした。曝露評価には Texas Commission on Environmental
19 Quality(TCEQ)の大気質測定局のデータ(Austin:6 局, Dallas:15 局, El Paso:6 局, Fort Worth:9 局,
20 Houston:44 局, San Antonio:11 局)を使用し、各局の日最高 8 時間値を都市毎に平均した。解析で
21 は、都市レベルで年齢層別(5-14 歳、15-64 歳、65 歳以上)の 1 日の喘息入院数に対する日最高 8
22 時間オゾン濃度の影響をポアソン一般化線形モデルにより解析し、都市についてランダム効果と
23 し、都市人口(自然対数変換値)をオフセット項、過去 4 日間の喘息入院を線形項として含め、時
24 間的傾向、天候、曜日、休日について調整し、様々なラグ(ラグ 0 日からラグ 6 日、ラグ 0-3、4、
25 5、6 平均)の O₃濃度 10ppb 上昇あたりの相対リスク(RR)を求めた。年度開始の影響を調べるた
26 め 8、9 月のデータを除外した解析、季節の影響を調べるため季節のカテゴリ項および O₃との交
27 互作用項を含めた解析を実施した。濃度反応関数の非線形性の可能性を調べるため、線形近似で
28 関連が最も強くなったラグを使用し、罰則付きスプラインモデルにより O₃濃度に対する喘息入院
29 変化率を解析した。日最高 8 時間オゾン濃度 10ppb 上昇あたりの推定リスクは、全年齢では有意
30 な正の関連が認められ、ラグ 0-3 日での相対リスク(RR)= 1.024(95% CI: 1.014, 1.034)が最も高
31 かった。年齢層別では小児で最も高く、ラグ 0-3 日での RR=1.047(95%CI : 1.025, 1.069)、若年
32 成人ではラグ 0-3 日での RR=1.018(95%CI : 1.005,1.032)と有意な関連が認められたが、高齢者
33 ではいずれのラグでも有意な関連はみられなかった。小児ではラグ 0、1、2 日、若年成人ではラ
34 グ 1 日、0-6 日、全年齢でラグ 0、1、2 日、0-6 日についても有意な正の関連が認められた。10-
35 7 月における O₃の小児の喘息入院への影響は通年よりも弱まり、8-9 月における影響は強くなっ
36 たことから喘息児は年度初めにおいて O₃への感受性が高まっていることが示唆される。季節に関
37 し、夏季に O₃の影響は高まり、冬季に弱まったことから、気温による修飾効果が示唆される。罰
38 則付きスプラインモデルでは、喘息入院とラグ 0-3 日のオゾン濃度との間における有効自由
39 度は全年齢 3.76(p<0.0001)、小児 3.49(p<0.0001)、若年成人 3.04(p=0.001)で、非線形濃度反

1 応関係が示された。高齢者では有効自由度=1($p=0.61$)で、オゾンと喘息入院との間には有意では
2 ない線形関係がみられた。非線形関係から全年齢、小児、若年成人において閾値の存在が示唆さ
3 れ、日最高8時間オゾン濃度が約40ppbを超えるまでは、喘息入院リスクの増加は観察されな
4 かった。以上より著者らは、オゾンに対する感受性は年齢に依存しており、小児が最もリスクが高
5 い。日最高8時間オゾン濃度と喘息入院の間の濃度反応関係は、全年齢、小児、若年成人におい
6 て非線形であったと結論した。

7 Glick et al. (2019) は、米国全土において2007年～2008年のNIS(Nationwide Inpatient Sample)
8 の退院データベースに記録されている18歳以下の入院患者のうち、Clinical Classification
9 Software Code 122による肺炎の主診断があり、郵便番号によって大気汚染データとリンクできる
10 患者57,972人(男子31,947人、女子25,746人、不明379人)を対象として、 O_3 と $PM_{2.5}$ の急
11 性曝露が死亡率、挿管、入院日数、費用といった入院中のアウトカムと関連するかどうかを明ら
12 かにすることを目的とした研究を行った。肺炎入院による死亡率、挿管、入院日数、総費用につ
13 いては、2007年～2008年のNIS(Nationwide Inpatient Sample)の退院データから取得した。曝
14 露評価はEPA(Environmental Protection Agency)のAIRS(Aerometric Information Retrieval
15 System)から取得した大気汚染データを、郵便番号を元に患者データと紐付けた。期間中の8時間
16 平均 O_3 濃度の中央値は35.6ppbで、範囲は0.7ppb～115.3ppbであった。

17 死亡率と挿管率(ロジスティック回帰)、入院日数(ポアソン回帰)、総費用(線形回帰)のアウト
18 カムのモデルに、 O_3 を予測因子として含め、サンプリング重みを用いた調整なしと調整ありの
19 回帰分析を行った。調整因子は喘息診断、人種/民族、郵便番号地域における収入中央値、年齢層、
20 性別、地域、病床サイズ、入院年・季節・週末/平日とした。 O_3 はカットオフ値(60ppbと70ppb)
21 でカテゴリ変数化している。

22 解析の結果、死亡率について、8時間平均 O_3 濃度60ppb以下と比較した60ppb超での調整
23 $OR=2.33$ (95%CI: 1.14, 4.78)、70ppb未満と比較した70ppb以上での調整 $OR=3.11$ (95%CI: 1.24,
24 7.79)で有意な OR の増加がみられた。8時間平均 O_3 濃度60ppb以下と比較した60ppb超での挿
25 管の調整 $OR=1.61$ (95%CI: 1.19, 2.17)、8時間平均 O_3 濃度が70ppb未満と比較し70ppb超での入
26 院日数0.19日(95%CI: 0.05, 0.33)の延長、総費用820ドル(95%CI: 35, 1,935)の上昇が有意で
27 あった。複数汚染物質モデルでは、 O_3 70ppb以上で入院日数が0.16日(95%CI: 0.03, 0.30)の有
28 意な延長が認められた。

29 以上の結果から、 O_3 濃度が高いほど、肺炎の重症化と関連していたと結論している。
30

31 Li et al. (2019c)は、システマティックレビューおよびメタ解析を行い、 O_3 の短期曝露と喘息増
32 悪との関連性を調べた。また平均化時間を変えた複数の O_3 指標(日最高1時間値、日最高8時間
33 値および日平均)を用いてどの指標が強い関連性を示すか検討した。PubMed, EMBASE, Web of
34 Scienceを用いて2018年12月4日時点までの時系列研究を検索し絞り込みを行ったうえ、47報
35 (研究期間は1977～2015年)をレビュー対象とした。その中で、小児を対象にした文献は44報、
36 成人は35報、高齢者は27報であった。対象地域としては北米16報、欧州15報、その他(アジ
37 ア、中南米、オーストラリア)16報であった。メタ解析手法はPRISMAガイドラインに準拠した。
38 曝露評価では、固定測定局の観測データを利用していた。各研究での O_3 濃度平均(中央値)をまと
39 めると、日最高1時間値28.52～120.54 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、日最高8時間値23.72～117.60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1日平均

1 値 62.84~152.88 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、平均化時間の異なる結果を比較するため、日最高
2 1 時間値: 日最高 8 時間値: 1 日平均値について標準比 20:15:8 を仮定し、すべてのリスク値を日
3 最高 8 時間値に合わせて考えることにした。また単位を $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に換算し、日最高 8 時間値 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
4 上昇あたりの標準化リスク値 RR (95% CIs) を求めた。ラグについては、複数のラグ日数でのリ
5 スク値がある場合には、複数日平均よりも単一日を優先、主たる結果として示される頻度の高い
6 ラグ、を選択した。統合推定値の算出には、ランダム効果モデルを用いた。喘息増悪による入院、
7 救急受診について、日最高 1 時間 O₃ 濃度の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの統合した RR=1.012 (95%CI:
8 1.005, 1.019)、日最高 8 時間 O₃ 濃度については RR=1.011 (95%CI: 1.007, 1.014)、さらに日平均
9 O₃ 濃度では RR=1.005 (95%CI: 0.996, 1.014)であった。季節で層化して統合すると、日最高 1 時
10 間について 温暖期の RR=1.014 (95%CI: 1.005, 1.024)、寒冷期の RR=1.007 (95%CI: 0.994,
11 1.020)、日最高 8 時間について温暖期の RR=1.012 (95%CI: 1.009, 1.016)、寒冷期の RR=0.999
12 (95%CI: 0.988, 1.011)であった。地域別に見ると、ヨーロッパよりも北米で統計学的に有意な関
13 連性が観察された。例えば日最高 1 時間濃度では RR=1.013 (95%CI: 1.009, 1.017)であった。以
14 上より、著者らは O₃ の短期曝露は喘息増悪と関連していたと結論した。とくに、日最高 1 時間値
15 と日最高 8 時間値との関連性が明瞭であり、また温暖期で、濃度の高い地域(ヨーロッパよりも北
16 米)で喘息増悪のリスク上昇を観察したと報告した。

17

18 de Miguel-Díez et al. (2019) は、2004 年 1 月~2013 年 12 月にスペインで COPD 増悪のため
19 に入院したすべての患者を調査対象として、COPD 増悪による入院(162,338 人。年齢中央値 75.1
20 歳、男性 83.5%)および院内死亡(9,868 人)に対して、大気汚染レベルが関連しているかどうかを
21 評価した。

22 アウトカムについては、スペイン病院退院データベース (Spanish Minimum Basic Data Set, MBDS)
23 から COPD 入院を抽出した。汚染物質濃度についてはスペイン気象庁からデータを入手し、郵便
24 番号を使って、患者の居住地に最も近い測定局における値を割り当てた。平均濃度などの記載は
25 ない。

26 解析はケースクロスオーバーデザインで各患者の入院日 (ベースライン) の前、4 期間 (1、1.5、
27 2、3 週間) を対照期間とした。異常値を持つ日の影響を避けるため、各環境因子について、対照
28 期間について前後の日を含めた平均値、ベースラインについて直前の 2 日間を含めた平均値を算
29 出した。環境因子と COPD 増悪入院の関連性は、条件付きロジスティック回帰を用いて解析し、
30 オッズ比とその 95%CI を求めた。モデル構築は、対象となる環境因子をまず導入し、その後、残
31 りの因子を 1 つずつモデルに導入して調整した。残りの因子の中に対象とする環境因子と有意な
32 相関を持つものがあれば、その因子はモデルから除外した。

33 COPD 増悪による入院について、入院前 1、1.5、2、3 週間を対照期間とした調整後 OR はそれ
34 ぞれ 0.98 (95%CI: 0.97, 0.99)、0.98 (95%CI: 0.97, 0.99)、0.98 (95%CI: 0.97, 0.99)、0.97 (95%CI:
35 0.97, 0.98) であった。COPD 増悪による入院後の院内死亡の入院前 1、1.5、2、3 週間を対照期間
36 とした調整後 OR は 0.95 (95%CI: 0.92, 0.99)、0.95 (95%CI: 0.91, 0.98)、0.96 (95%CI: 0.93, 0.99)
37 O₃ であった。以上の結果から、COPD 増悪による入院および院内死亡は、O₃ への短期曝露によ
38 って負の影響を受けていたと結論している。

39

1 Strosnider et al. (2019) は、2000 年～2014 年の米国 17 州の 869 郡（人口の 45%）における、
2 呼吸器疾患による救急外来受診約 3,840 万件（0～18 歳と 19～64 歳、それぞれ約 1,600 万件、65
3 歳以上は約 600 万件）を対象として、O₃ および PM_{2.5} が呼吸器系の救急外来受診に及ぼす年齢別
4 の急性影響を推定することを目的としている。2000 年～2014 年の間、州により 3～13 年間の、
5 郡、年齢層、アウトカムごとに集計した、主診断を呼吸器疾患とする毎日の救急外来受診者数の
6 データを、17 州から取得した。曝露評価は EPA（Environmental Protection Agency）とそのパー
7 トナーが開発したベイジアン時空間ダウンスケール（DS）融合モデリング手法によるデータを使用
8 し、人口で重みづけを行い各郡の濃度を算出した。各郡における日最高 8 時間 O₃ の期間中 IQR
9 は 869 郡平均が 16.54ppb、分布範囲 8.0～34.0ppb であった。2 段階モデルを用いて全米での短期
10 O₃ と呼吸器疾患救急受診との関連を推定した。第 1 段階では郡（n=894）と年齢別アウトカ
11 ム（n=19）の組み合わせごと、計 16,986 の時系列モデルをフィットさせた。過拡散を考慮した
12 ポアソン対数線形モデルを用い、ラグ 0 日から 6 日の無制約分布ラグモデルを作成し、ラグ 0 日
13 から 6 日の曝露の累積との関連を推定した。第 2 段階では、ベイジアン階層モデルを適用し、各
14 年齢別アウトカムの郡別効果推定値を組み合わせ、全米での効果推定値を求めた。調整因子と
15 しては、当日の最高気温、当日の最高露点温度、過去 6 日間の平均最高気温の非線形関数（自由
16 度 3 の自然 3 次スプライン）、暦日の非線形関数（自由度 12/年の自然 3 次スプライン）、曜日
17 と祝祭日の指標変数を用いた。解析の結果、ラグ 0 日から 6 日の分布ラグモデルによる日最高 8
18 時間 O₃ 20 ppb 上昇あたりの全年齢、全呼吸器疾患救急受診者数の Rate Ratio は 1.039（95%CI:
19 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、全年齢で 1.037
20（95%CI;1.033, 1.041）、0～18 歳では 1.017（95%CI; 1.011, 1.023）、19～64 歳では 1.051（95%CI:
21 1.046, 1.056）、65 歳以上では 1.033（95%CI: 1.026, 1.040）となった。O₃ との関連の大きさは、
22 アウトカム、年齢層によって異なっていたが、単一汚染物質モデルと 2 汚染物質モデルの両方で
23 喘息、急性呼吸器感染症、COPD、肺炎との有意で正の関連がすべての年齢層で観察された（高齢
24 者の喘息を除く）。O₃ による Rate ratio が最も大きかったのは、成人の喘息だった（Rate
25 Ratio=1.064, 95%CI: 1.053, 1.076）。以上の結果から、O₃ は、すべての年齢層で呼吸器系の救急
26 外来受診と関連しており、これらの関連の大きさは年齢、呼吸器系のアウトカムによって異なる
27 ことが確認された。