

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

内容

1. 長期曝露による呼吸器影響について疫学研究において評価されている影響評価指標...	1
2. 知見の整理結果	4
2.1. 呼吸機能.....	4
2.1.1. 呼吸機能に関する海外研究	6
2.2. 呼吸器疾患による入院及び受診	32
2.2.1. 入院及び受診に関する海外研究	33
2.3. 呼吸器症状	47
2.3.1. 呼吸器症状に関する国内研究.....	48
2.3.2. 呼吸器症状に関する海外研究.....	49
2.4. 喘息新規発症.....	59
2.4.1. 喘息新規発症に関する海外研究	60
2.5. 炎症	70
2.5.1. 炎症に関する国内研究.....	71
2.5.2. 炎症に関する海外研究.....	72

1. 長期曝露による呼吸器影響について疫学研究において評価されている影響評価指標

第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会（令和4年5月17日開催）において示した方法（参考資料6）に基づいて収集・整理した科学的知見（参考資料7）のうち、疫学研究分野においては、長期の光化学オキシダント（Ox）またはオゾン（O₃）曝露による呼吸器への影響として、呼吸機能、呼吸器症状及び喘息の新規発症、呼吸器疾患による入院及び受診、炎症についての知見が得られている。

なお、長期影響と短期影響の区分については、1カ月よりも長い時間で平均化した汚染物質濃度を用いて解析を行ったものを長期影響、数時間から数日間の平均汚染物質濃度を用いて解析を行ったものを短期影響とした。また、長期影響のうち、1カ月や夏季や冬季の数カ月などの12カ月未満を月単位、1年や数年にわたる12カ月以上の期間を年単位と分類した。

表1では、得られた知見において評価している影響ごとに、曝露量の指標（曝露指標）、影響の評価指標、知見数を示す。

長期の影響としては、スパイロメーターを用いて測定されるFEV₁（forced expiratory volume in 1 second、1秒量）、FVC（forced vital capacity、努力性肺活量）等の測定値に基づく呼吸

機能及び未成年における調査期間中の呼吸機能の成長率、質問票等への回答や日誌への記録から把握される咳や喘息症状の有無や重症度、喘息治療薬の使用量や使用頻度及び喘息の新規発症、呼気検査による FeNO (fractional exhaled nitric oxide、呼気一酸化窒素濃度) 等の炎症性指標の測定値及び調査期間中の測定値の変化、診療記録や保険請求などから把握される入院や受診件数及び喘息等による初回入院、などが主である。

長期の曝露指標としては、日最高 8 時間値や日平均値をベースとした 1 カ月以上の様々な期間の平均値が主である。

知見数としては呼吸器症状及び喘息の新規発症に関する知見が最も多く 75 報、次いで呼吸機能に関する知見が 47 報得られた。

研究デザインとしては、曝露影響の研究には、特定の対象者を経時的に追跡し対象者における健康影響の長期的変化と長期間にわたる曝露との関連を分析するコホート研究及び長期繰り返し測定研究や、ある一時点で観察された健康影響と過去の長期間曝露との関連を分析する横断研究や症例対照研究などがある。これらのうち、特に前向きコホート研究は性別、年齢、喫煙状況等の潜在的交絡因子や修飾因子に関するデータを個人レベルで得られ、その影響を考慮した解析が可能である点で、他の疫学研究手法よりも優れていると考えられる。また、類似の研究デザインである長期繰り返し測定研究では、呼吸機能等の健康影響指標の測定を同一対象者について長期間にわたって繰り返し実施することでその変動・変化を把握して、大気汚染物質濃度との関連性を解析する。

表 1 長期曝露による呼吸器影響に係る疫学知見における
主な影響と曝露指標及び影響の評価指標

影響	呼吸機能	入院及び受診	呼吸器症状及び喘息新規発症	炎症
曝露指標	日最高 8 時間値や日平均値の月平均値や夏季平均値、年平均値等			
影響の評価指標	FEV ₁ 、FVC 等のベースライン時から調査期間にかけての測定値の変化	診療記録に基づく喘息等の診断及び初回入院、調査期間中の入院及び受診の件数	質問票調査に基づくベースライン時及び調査期間中の各調査時点における喘息治療薬使用の有無、喘息の新規発症	FeNO 等のベースライン時から調査期間にかけての測定値の変化
知見数	47 報	31 報	75 報	10 報

上記の科学的知見を対象に、第 2 回光化学オキシダント健康影響評価検討会において「光化学オキシダントの健康リスクに関する定量評価について (案)」(参考資料 8) に

示した考え方にに基づき、信頼できる科学的知見を抽出し、その詳細を、国内及び海外研究それぞれについて、影響ごとに「光化学オキシダントの長期曝露による呼吸器影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見のとりまとめ結果（案）詳細版」（参考資料4-2）としてとりまとめた。

本資料では、抽出された信頼できる科学的知見のうち、国内研究についてはすべての研究、海外研究についてはコホート研究及び長期追跡研究を中心にその概要をとりまとめた。

評価指標のうち、呼吸機能についてはFEV₁及びFVC、入院及び受診についてはすべて、症状については喘息治療薬の使用、喘息新規発症は追跡期間中の喘息発症、炎症についてはFeNOの解析結果について図を作成した。

なお、疫学研究知見においては、研究が行われた地域の濃度範囲において線形関係を前提として解析が行われたものが主であり、O₃と呼吸器影響との関連性については、ほとんどが単位濃度あたりの影響推定値で示されている。本資料の整理においては、単位濃度あたりの推定値と95%信頼区間が示された知見のみ図を作成し、特に言及のない場合、図における影響推定値はOxまたはO₃の10 ppb上昇あたりの値として換算した。

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

評価対象物質（O₃とOxの区別）については、基本的に、文献中の表記をそのまま記載した。

2. 知見の整理結果

2.1. 呼吸機能

O₃への長期曝露が呼吸機能に与える影響については、全年齢、未成年、高齢者、呼吸器疾患患者を対象とした海外におけるコホート研究・長期追跡研究が報告されている。国内研究については、該当する知見は得られなかった。

呼吸機能に係る海外研究では、O₃濃度の1カ月以上のような期間の平均値やベースライン時から調査期間にかけてのFEV₁及びFVCの変化量又は変化率、特に未成年における呼吸機能の発達率との関連性が解析されている。

月単位の解析を行った研究のうち、未成年を対象とした研究は6報ある(表2)。そのうち、小学1、2年生を対象としたFrischer *et al.* (1999)では、夏季のO₃濃度とFEV₁とFVCの変化率、および冬季のO₃濃度とFEV₁の変化率の間に負の関連性がみられた(表3、図1)。8歳児を対象としたRojas-Martinez *et al.* (2007)では、呼吸機能検査前6カ月間平均O₃濃度とFEV₁及びFVCの年変化率に負の関連性がみられた(表3、図2)。また、小学2、3年生を対象としたKopp *et al.* (2000)では、夏季O₃濃度とFVC及びFEV₁の変化率に負の関連性がみられた。同じく小学2、3年生を対象としたHorak *et al.* (2002)では、夏季O₃濃度とFEV₁及びFVCの変化率、冬季のO₃濃度とFVCに変化率に負の関連性がみられた。5~17歳を対象としたCalderón-Garcidueñas *et al.* (2003)では、O₃濃度の低い冬季に比べ、O₃濃度の高い夏季の方が%FEV₁(予測1秒量に対する%)及び%FVC(予測努力肺活量に対する%)が低かった。平均7.6歳の子供を対象としたIhorst *et al.* (2004)では、夏季O₃濃度を4分割した最低群と比較して最高群においてFEV₁及びFVCの変化率が低下した。

高齢者を対象とした研究は1報あり(表4)、65歳以上のメディケア加入者を対象としたEckel *et al.* (2012)において、O₃濃度レベル強度(70ppbに対する比尺度)の累積値の増加とFVC及びFEV₁の低下に関連性がみられた(表5、図4)。

呼吸器疾患患者を対象とした研究は2報ある(表6)。肺気腫患者を対象としたKariisa *et al.* (2015)では、6~60カ月の追跡期間中平均O₃累積濃度と気管支拡張薬投与後%FEV₁および%FVCに負の関連性がみられた。5~12歳のメサコリン過敏性の喘息患児を対象としたIerodiakonou *et al.* (2016)では、気管支拡張薬投与後の%FEV₁及び%FVCと検査前4カ月間平均O₃濃度に負の関連性がみられた。

年単位の解析を行った研究のうち、全年齢を対象とした研究は1報あり、*Detels et al.* (1987)において中濃度 O_x 地域と比較して高濃度 O_x 地域で19～59歳の女性の FEV_1 に低下がみられた(表7)。

未成年を対象とした研究は、南カリフォルニア大学小児健康調査(The Children's Health Study、CHS研究¹)に関する報告が6報(表8)と、CHS以外の研究が2報(表10)ある。

CHS研究6報のうち、横断研究である *Urman et al.* (2014)では肺機能検査前の6年間の平均 O_3 濃度と FEV_1 に負の関連性がみられたが(表9、図9)、その他の5報では FEV_1 及びFVCと O_3 濃度との関連性はみられなかった(表9、図5～図10)。

CHS以外の研究2報においては、小学生を対象とした *Kim et al.* (2013)では、高 O_3 曝露群(対象者毎に評価した追跡開始前5年間平均 O_3 曝露濃度が全対象者平均値より高い群)において、非高 O_3 曝露群と比較して% FEV_1 の低下がみられ、気管支炎歴のある高 O_3 曝露群では更に低下が大きかった(表10)。12歳児を対象とした *Hwang et al.* (2015a)では、追跡調査前2年間の平均 O_3 濃度と2年間の調査期間中のFVC、 FEV_1 の年変化率に負の関連性がみられた(表11、図11)。

¹大気汚染による子供の呼吸器への長期影響の調査を目的として、カリフォルニア州南部の大気汚染物質濃度の異なる12地域において1993年に4年生約1800人、7年生約900人、10年生約900人のコホートを構築し追跡を開始、以降1996年に4年生約2000人、2002～2003年に新たな4地域を含む13地域の幼稚園生または1年生約5600人を追加し、それぞれ12年生修了までの間、呼吸機能測定、呼吸器症状などに関する質問票調査を毎年実施、一部コホートでは学校欠席調査、呼気NO測定も行われた。これらのデータを用い、大気汚染物質短期曝露による呼気NO、学校欠席への影響を調べる研究、長期曝露と追跡中の喘息新規発症、呼気NOの変化、呼吸機能の成長率などとの関連を調べるコホート研究、特定時点での呼吸機能や呼吸器症状有病率との関連を調べる横断研究などが実施され、その結果が追跡中から今日に至るまで数多く公表されている。

2.1.1. 呼吸機能に関する海外研究

■ 月単位での解析を行った研究

表 2 未成年を対象として月単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【6報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Frischer <i>et al.</i> (1999)	オーストリア: Lower Austria, Styria の9地域	1994~1996年	小学1,2年生 1,150人	各年2回(3~5月、9~12月)の呼吸機能検査を計6回実施	O ₃ : 夏季/冬季平均(30分平均値ベース)	1994年の9地域の年平均値範囲: 18.0~40.7 ppb	場所, 性別, アトピー, 受動喫煙, 初回調査時の FEV ₁ ・FVC・MEF ₅₀ , 調査間の身長 の差	3年間まとめた解析において、夏季平均 O ₃ 濃度と FEV ₁ , FVC, MEF ₅₀ の春季から秋季の変化率の間には負の関連性がみられた(回帰係数(SE)は 1ppb 上昇あたりそれぞれ-0.029(0.005) mL/日; -0.018(0.005) mL/日; -0.076 (0.014) mL/s/日)。冬季平均 O ₃ 濃度と FEV ₁ , MEF ₅₀ の秋季から春季の変化量の間には負の関連性がみられた(回帰係数(SE)は 1ppb 上昇あたりそれぞれ-0.024(0.006)mL/日; -0.084(0.016) mL/日)。
Kopp <i>et al.</i> (2000)	オーストリア: 8都市, ドイツ: 南西部2都市	1994~1995年の3~5月および9~11月	各都市1小学2,3年生 797人、平均8.2歳	スパイロメーターによる測定。期間中4回実施。連続する2回の測定値の差から発達率(mL/日)を算出	O ₃ : 夏季(4~9月), 冬季(10~3月)平均値(30分値ベース)	1994年夏季(4~9月)都市別平均値範囲: 24~52 ppb 1994/5年冬季(10~3月)	性別, 年齢, 身長, 受動喫煙	対象者全体での回帰解析の結果、1994年、1995年の夏季平均 O ₃ 濃度と FVC 及び FEV ₁ の変化率との間に負の関連性がみられた (FVC: 1994年: -0.0066 mL/日/ppb、1995年: -0.0064 mL/日/ppb; FEV ₁ : 1994年: -0.0060 mL/日/ppb、1995年: -

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
						都市別平均値 範囲：5～32 ppb 1995年夏季 都市別平均値 範囲：23～48 ppb		0.0077mL/日/ppb)。冬季O ₃ 濃度とFVC、FEV ₁ の秋季から春季の間の変化率低下との間に関連性はみられなかった。
Horak <i>et al.</i> (2002)	オーストラリア：ニーダーエスターライヒ州 8 地域	1994年9月～1997年9月	小学2～3年生 975人	呼吸機能検査、春(3月～6月)と初秋(9月～11月)に年2回実施	O ₃ ：夏季・冬季 平均値	夏季 平均値：31.8 ppb 濃度範囲： 18.7～49.3 ppb 冬季 平均値：19.8 ppb 濃度範囲： 12.7～35.9 ppb	性別、アトピー、受動喫煙、1994年身長、身長差、地域、1994年呼吸機能	夏季O ₃ 濃度はFVC(1 ppb 上昇あたりの回帰係数-0.015 mL/日)及びFEV ₁ (-0.021 mL/日)の春季から秋季の間の変化率、冬季O ₃ 濃度はFVC(-0.015 mL/日)の秋季から翌年春季の間の変化率との負の関連性がみられ、PM ₁₀ との2汚染物質モデルでも同様であった。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Calderón-Garcidueñas <i>et al.</i> (2003)	メキシコ: メキシコシティ都市圏南西部, Tuxpam, Tlaxcala(低汚染地域)	1999年6月～2000年7月	満期産児の5～17歳201人(27人はTuxpam, Tlaxcala, 174人がメキシコシティ都市圏南西部に生涯居住)	スパイロメーターによる呼吸機能検査。呼吸機能検査は1999年6, 12月, 2000年7月の3回	O ₃ : 呼吸機能検査前6カ月間平均(日中8時間値(時間帯記載なし)ベース)	月最高1時間濃度範囲: 約80～160 ppb 呼吸機能検査前6カ月間平均の日中8時間平均濃度: 1999年6月: 約53 ppb, 12月: 約35 ppb, 2000年7月: 約50 ppb	-	1999年12月測定の前メキシコシティ都市圏南西部の検査受診者全体の%FVC、%FEV ₁ の平均値は、1999年、2000年の夏季測定値と比べて高く、日中8時間平均O ₃ 濃度の検査前6カ月間平均値の変化とは逆方向であった。
Ihorst <i>et al.</i> (2004)	ドイツ: 南西部, オーストリア平野部(15地域)	ドイツ: 1994年4月～1997年10月 オーストリア: 1996年2月～1999年10月	2,153人、平均7.6歳	スパイロメーターによる呼吸機能検査。年2回、冬と夏に実施。	夏季(4月～9月), 冬季(10月～翌年3月)半年間平均値(30分平均値ベース)	半年間の中央値のみ記載(地域による範囲20.0～40.6 ppb)	性別, 調査開始時の年齢と身長, 受動喫煙, 調査開始時と終了時の短期O ₃ 曝露(呼吸機能検査実施前日最高値), 調査期間	夏季半年間平均O ₃ 濃度の4分割最高群(平均46～54 ppb)において、最低群(平均22～30 ppb)と比較して、FVCで19.2 mL/100日(95%CI: 10.6, 27.8), FEV ₁ で18.5 mL/100日(95%CI: 9.8, 27.1)の低下がみられた。冬季半年間平均O ₃ 濃度最低群(4～12 ppb)においては、最高群(平均28～36 ppb)と比較して、FVCで16.4 mL/100日(95%CI: 8.3, 24.6), FEV ₁ で10.9 mL/100日(95%CI: 2.1, 19.7)の低下がみられた。全追跡期間の成長率と夏

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								季 O ₃ 濃度に関連性はみられなかった。
Rojas-Martinez <i>et al.</i> (2007)	メキシコ : Mexico City	1996年4月23日-1999年5月19日	8歳児 3,170人 (研究開始時点 1819人、研究開期間中に 1351人追加)	スパイロメーターによる呼吸機能検査。6カ月ごとに年2回実施(春と秋)。	O ₃ : 6カ月間平均値(8時間平均値(10-18時)ベース)	平均値 : 69.8 ppb	年齢, BMI, 身長, 年齢別身長, 平日の屋外活動時間, 受動喫煙, 前日平均大気汚染物質濃度, 最初の測定からの時間	検査前6カ月間平均の8時間(10~18時)平均 O ₃ 濃度の IQR(11.3 ppb)上昇あたり FEV ₁ 変化率の女児 12 mL/年(95%CI: 6, 18)、男児 4 mL/年(95%CI: -2, 10)の低下、FVC 変化率の女児 19 mL/年(95%CI: 12, 25)、男児 9 mL/年(95%CI: 2, 16)の低下がみられた。

表 3 未成年を対象とした FEV₁ 及び FVC に関する解析結果

(表 2 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化率に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	変化量	単位	95%CI		調整汚染物質
Frischer <i>et al.</i> (1999)	小学 1, 2 年生	FEV ₁ 夏季変化率	夏季*	1994~1996 年夏季平均値*	-0.29	mL/日	-0.39	-0.19	-
			冬季**	1994~1996 年冬季平均値**	-0.24	mL/日	-0.36	-0.12	-
		FVC 夏季変化率	夏季*	1994~1996 年夏季平均値*	-0.18	mL/日	-0.28	-0.08	-
			冬季**	1994~1996 年冬季平均値**	-0.10	mL/日	-0.22	0.02	-
Rojas-Martinez <i>et al.</i> (2007)	未成年(調査開始時 8 歳, 女児, 非喘息)	FEV ₁ 年変化率	通年	8 時間平均値(10:00~18:00)の 6 カ月平均	-21	mL/年	-27	-17	-
					-15	mL/年	-20	-11	PM ₁₀
					-14	mL/年	-19	-9	NO ₂
					-11	mL/年	-16	-5	PM ₁₀ , NO ₂

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	変化量	単位	95%CI		調整 汚染物質
	未成年(調査開始時 8 歳, 男児, 非喘息)	FVC 年変化率			-14	mL/年	-19	-10	-
					-10	mL/年	-14	-4	PM ₁₀
					-7	mL/年	-12	-2	NO ₂
					-4	mL/年	-9	2	PM ₁₀ , NO ₂
	未成年(調査開始時 8 歳, 女児, 非喘息)				-31	mL/年	-36	-26	-
					-22	mL/年	-28	-17	PM ₁₀
					-19	mL/年	-26	-14	NO ₂
					-17	mL/年	-22	-11	PM ₁₀ , NO ₂
	未成年(調査開始時 8 歳, 男児, 非喘息)				-22	mL/年	-27	-17	-
					-16	mL/年	-21	-10	PM ₁₀
					-12	mL/年	-18	-6	NO ₂
					-8	mL/年	-14	-2	PM ₁₀ , NO ₂

注：単位変化量は 10ppb に換算した

*3～5 月に実施した呼吸機能測定の日から同年 9～12 月に実施した次回呼吸機能測定の日までの期間を夏季とした

**9～12 月に実施した呼吸機能測定の日から翌年 3～5 月に実施した次回呼吸機能測定の日までの期間を冬季とした

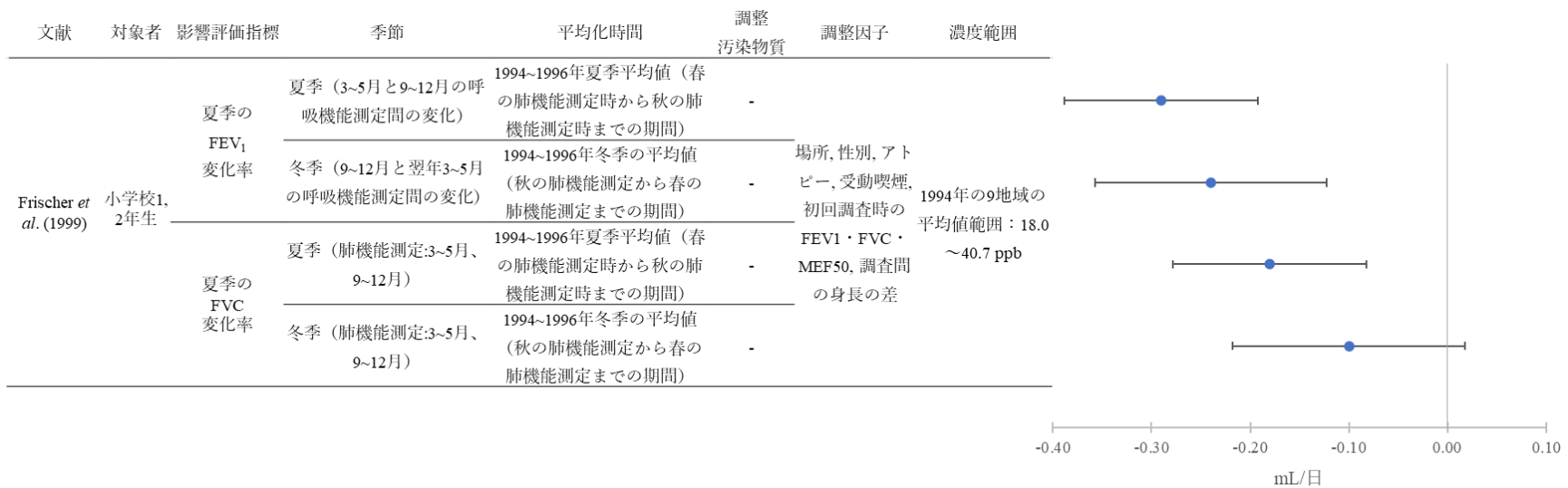


図 1 Frischer *et al.* (1999) による FEV₁, FVC の変化率についての解析結果
(表 2 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化率に関する解析結果のまとめ)

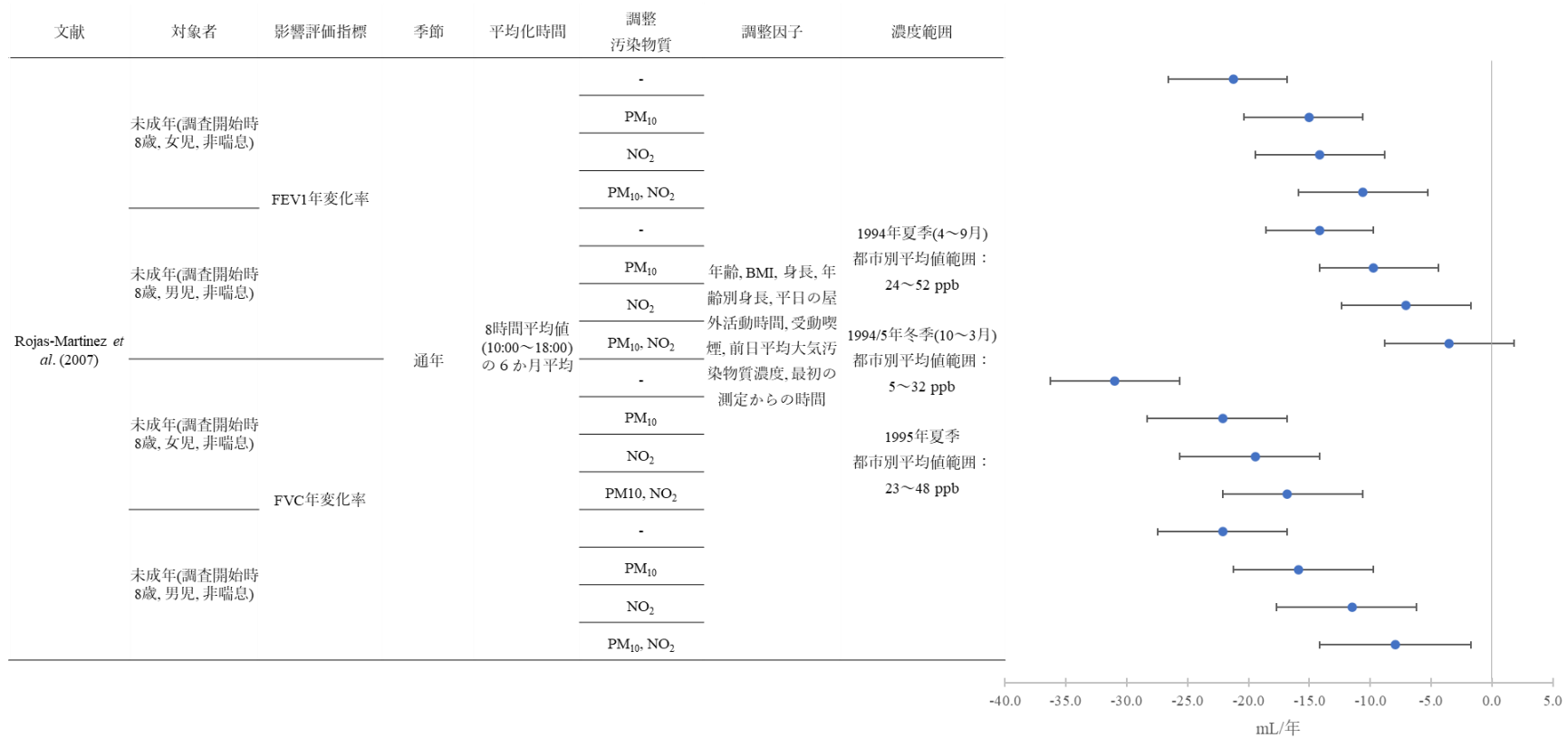


図 2 Rojas-Martinez *et al.* (2007) による FEV₁, FVC の変化率についての解析結果
(表 2 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化率に関する解析結果のまとめ)

表 4 高齢者を対象として月単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【1報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し 方(平均化時 間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Eckel <i>et al.</i> (2012)	米国: ノー スカロライ ナ州 Forsyth 郡, カリフォル ニア州 Sacramento 郡, ペンシ ルベニア州 Pittsburgh 郡	1989~1990 年 (コホート 1 のみ), 1993~1994 年, 1996~1997 年	コホート 1: 1989~1990 年に Medicare 加入者を 年齢, 性別で層別化 し無作為サンプリ ングした 65 歳以上 の 5,201 人 コホート 2: 1992~1993 年に追加 登録したアフリカ 系米国人 687 人 最終的な対象者は 脳神経系疾患に罹 患していない白人 またはアフリカ系 の 3,382 人	3 期間中それぞれ 1 回ずつスパイロメト リーによる呼吸機能 検査を実施。総計 7281 回の測定値が得 られた(検査実施 3 回: 1445 人, 2 回 1009 人, 1 回 928 人)	O ₃ : 月平均値(日 最高 8 時間値ベ ース), 濃度レベ ル強度 (70ppb に対する比尺 度) の累積値(コ ホート 1 参加者 の月平均曝露濃 度と標準濃度 (70ppb)の比の最 終期間までの累 積)	検査実施月平均値 平均 (SD):39.7(15.1)ppb, 範囲:8.3~79.6ppb 検査実施前月平均 値 平均 (SD):23.9(9.5)ppb, 範囲:4.2~54.8ppb 濃度レベル強度の 累積値 平均値(SD): 49.8(9.0) 月, 範囲: 37.8~69.0 月	身長, 体重, 腹囲, 人種, 喫煙箱・年, 禁煙年数, 喫煙状 況, 教育, 郡, 年齢, 人種と年齢および 喫煙状況の相互作 用, β 遮断薬の使用, 肺炎の診断歴, 労 作時の呼吸困難の 症状, 喘息の診断 歴, 収縮期血圧	O ₃ は呼吸機能の低下と 関連しており、濃度レ ベル強度の累積値 1 カ 月増加あたりの FVC 変 化は男性-8.7mL (95%CI: -9.8, -7.6)、女性 -5.3mL (95%CI: -6.0, -4.6) 、 FEV ₁ 変化は男性-2.4mL (95%CI: -3.3, -1.5)、女性 -1.2mL (95%CI: -1.7, -0.7) であった。

表 5 高齢者を対象とした FEV₁ 及び FVC に関する解析結果
 (表 4 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化量に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	ラグ	変化量 (mL)	95%CI		調整 汚染物質
Eckel <i>et al.</i> (2012)	65 歳以上男性	FEV ₁ 変化量	5~10 月	日最高 8 時間値の月平均値	0 カ月	-5.3	-23.2	12.6	-
	65 歳以上女性					3.6	-7.3	14.5	-
	65 歳以上男性				1 カ月	7.5	-25.7	40.8	-
	65 歳以上女性					8.0	-12.2	28.3	-
	65 歳以上男性	FVC 変化量			0 カ月	-4.9	-28.5	18.7	-
	65 歳以上女性					-0.3	-16.5	16.0	-
	65 歳以上男性				1 カ月	-18.5	-63.2	26.2	-
	65 歳以上女性					-3.3	-34.2	27.6	-
	65 歳以上男性	FEV ₁ 変化量		濃度レベル強度 (70ppb に対する比尺度) の 累積値	-	-2.4	-3.3	-1.5	-
	65 歳以上女性				-	-1.2	-1.7	-0.7	-
	65 歳以上男性	FVC 変化量			-	-8.7	-9.8	-7.6	-
	65 歳以上女性				-	-5.3	-6.0	-4.6	-

注：単位変化量は 10ppb に換算した (濃度レベル強度累積値は除く)

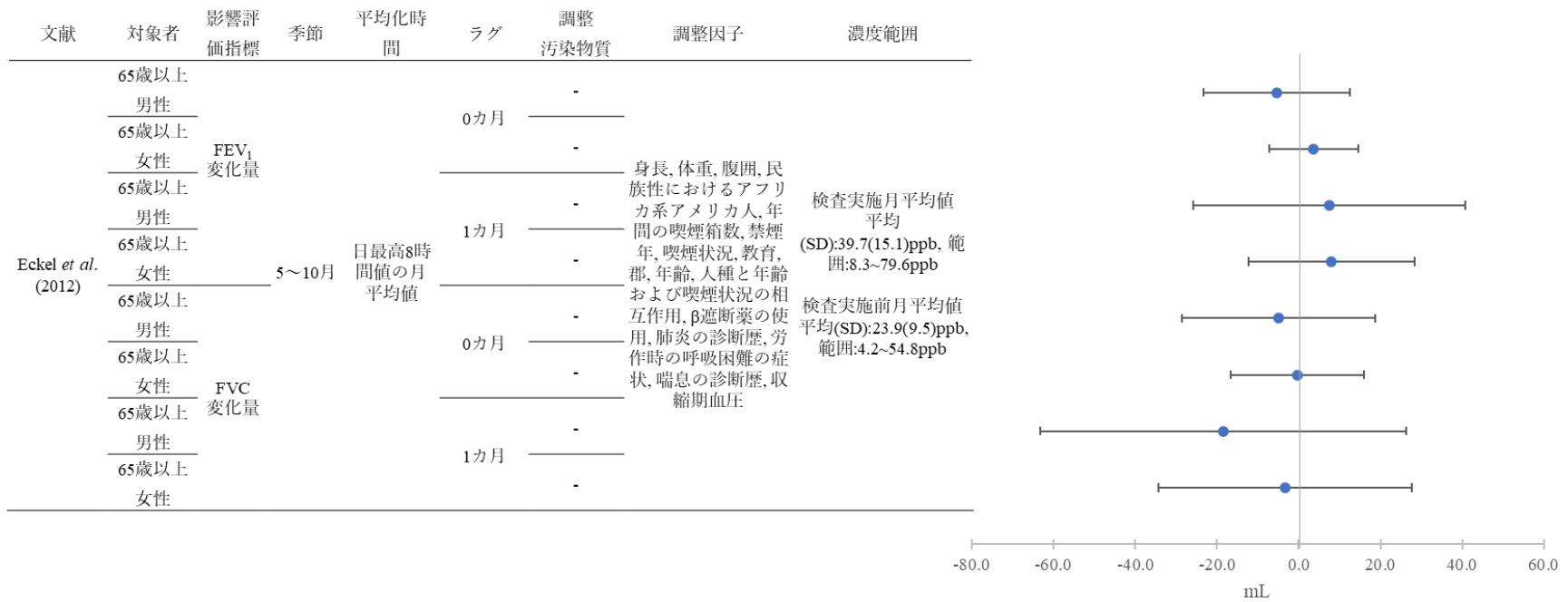


図 3 Eckel *et al.* (2012) による FEV₁, FVC 変化量についての解析結果 (10ppb 上昇あたり)
 (表 4 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化量に関する解析結果のまとめ)

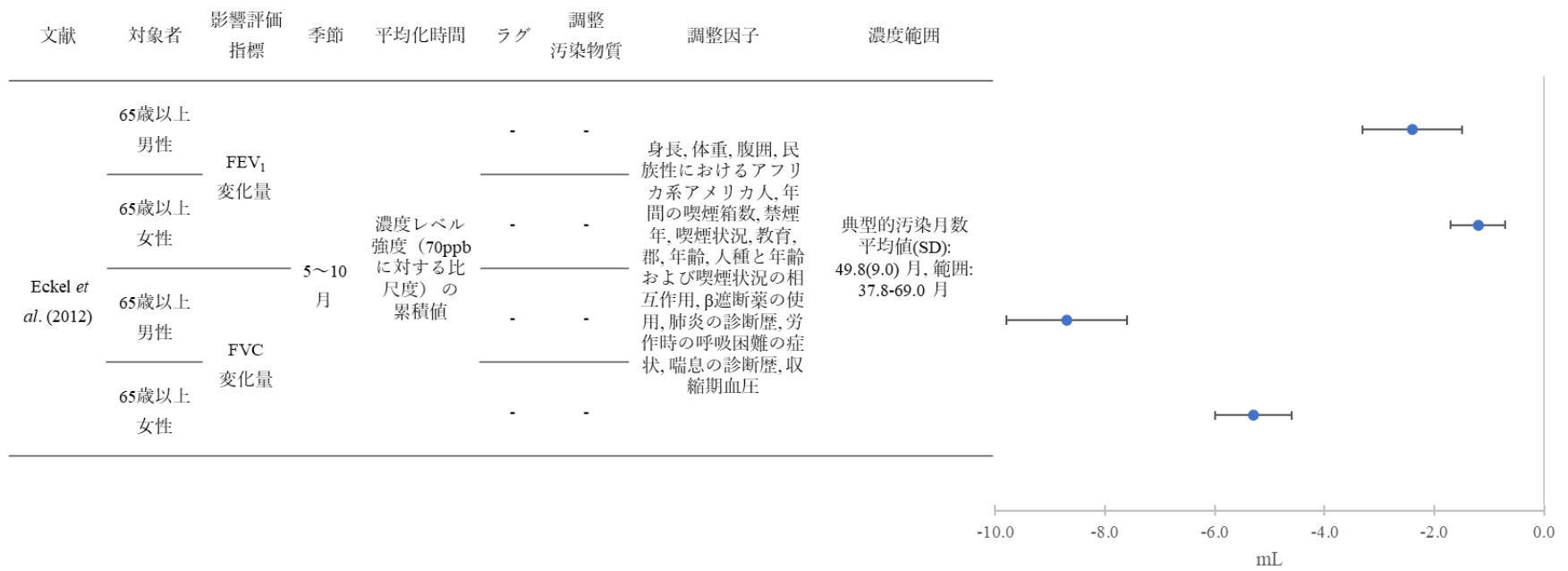


図 4 Eckel *et al.* (2012) による FEV₁, FVC 変化量についての解析結果 (濃度レベル強度 (70ppb に対する比尺度) の累積値 1 カ月あたり) (表 4 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化量に関する解析結果のまとめ)

表 6 肺気腫患者や喘息患児を対象として月単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【2報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Kariisa <i>et al.</i> (2015)	米国	1998～2002 年(ベースラ イン)。追跡 調査 6, 12, 24, 36, 48, 60 カ月後(平均 追跡期間 29.2 カ月)	肺気腫(重篤な COPD)患者 1,212 人(肺容量減少手 術(LVRS)を受け た患者 605 人, 同 手術を受けなかつ た患者 607 人。平 均年齢 66.4 歳, 男 性 61%)	ベースライン時及びベ ースラインから 6, 12, 24, 36, 48, 60 カ月後に, スパイロメーターによ る気管支拡張薬使用後 の呼吸機能測定	O ₃ : 調査期間 (0.5～5 年)平 均値及び累積 濃度(日平均値 ベース) ※対象者の居 住地区重心に おける濃度を クリギング法 により推計	地域別(西部, 南 部北東部, 中西 部)平均値範囲: 0.0384～0.0429 ppm *対象者事の曝露 濃度は測定値か ら居住地区に基 づき空間補正に より推計	季節, 年齢, 性 別, 人種, 身 長, BMI, 地域, 教育, 無作為 化群, 診療所, ベースライン の呼吸機能, 測定年	6～60 カ月の追跡期間中累積の日 平均 O ₃ 濃度と気管支拡張薬投与 後%FEV ₁ および%FVC との間に 負の関連性がみられた(10ppb 上昇 あたりの回帰係数はそれぞれ- 0.000650, SE=0.000045、-0.000630, SE=0.000082)。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%FEV ₁ が高 くなっていた。
Ierodiakonou <i>et al.</i> (2016)	米国 7 都 市, カナ ダ 1 都市	1993～1995 年に登録, 無 作為化後, 4 年間追跡(検 査訪問最大 14 回)	登録時 5～12 歳, メサコリン過敏性 の喘息患者 1,003 人(無作為化試験 でブデソニド, ネ ドクロミル, プラ セボのいずれかを 投与)	検査訪問時, 気管支拡 張薬使用前後にスパイ ロメーターによる呼吸 機能検査(対象者にお ける薬品使用前, 使用 後の検査回数中央値そ れぞれ 14 回, 10 回), 年 1 回 Wright nebulizer/tidal breathing technique によるメサコ リンチャレンジ(対象 者における測定回数中 央値 4 回)	O ₃ : 検査前 4 カ月間平均値	日平均値 全都市中央値: 22 ppb 都市別中央値: 17～28 ppb	性別, 民族, 妊 娠中の母親の 喫煙, 世帯年 収, 無作為化 群, 無作為化 群と時間の相 互作用, 季節, 季節と都市の 相互作用	気管支拡張薬投与後の%FEV ₁ 、% FVC と日平均 O ₃ 濃度の検査前 4 カ月間平均値との負の弱い関連性 がみられたが, 投与前の% FEV ₁ 、%FVC と O ₃ との関連性は みられなかった。一秒率について は気管支拡張薬投与前後ともに 4 カ月間平均 O ₃ 濃度と負の関連性 がみられた。都市間のメタ解析で 求めた大気汚染物質単位濃度あた りの呼吸機能変化は、都市調整モ デルでの解析結果と同程度であつ た。

■ 年単位での解析を行った研究

表 7 全年齢を対象として年単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【1報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Detels <i>et al.</i> (1987)	米国: カリフォルニア州ロサンゼルス Lancaster(L) : 中濃度 Ox, Glendora(G) : 高濃度 Ox)	1972~1973年(L)および 1977~1978年(G)をベースラインとし て, 5年後(それぞれ 1978 ~1979年, 1982~1983年)追跡調査	ベースライン時に7 ~59歳のスパニッシュ系の姓ではない白人生涯非喫煙者 で Lancaster (ベースライン調査 2,340人), Glendora (1,935人, 1,117人)の居住者	ベースライン時, 追跡調査時にスパイロメーター, 単一呼吸 N ₂ 洗い出し法で計測	Ox: 12カ月平均値, 3カ月平均値(日最高1時間値ベース)	12カ月平均値: 7pphm(L), 11pphm(G) 3カ月平均値: 10pphm(L), 20pphm(G)	-	高濃度 Ox 地域居住者ではベースラインから追跡調査の間に中濃度 Ox 地域と比べて急激な呼吸機能, $\Delta N_{2\ 750-1250}$ の悪化がみられた。地域間の差は $\Delta N_{2\ 750-1250}$ については7~59歳男女でみられ, $FEF_{25-75\%}$, V_{50} , V_{75} については19~59歳の男女, FEV_1 については女性でのみみられた(FEV_1 年平均変化(SD)は高 Ox 地域-44(2) mL、中 Ox 地域 -33(3) mL)。

表 8 未成年を対象として年単位での解析を行った CHS 研究【6報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Gauderman <i>et al.</i> (2000)	米国: カリ フォルニア 州南部 12 地域	1993~1997 年	各地域の公立学校の 4 年生約 150 人, 7 年生約 75 人, 10 年生約 75 人 (1993 年時点) 計 3,035 人	年 1 回の呼吸機能 検査	O ₃ : 1994~ 1996 年平均值 (8 時間平均值 (10~18 時)ベ ース)	地域による年 平均值範囲(図からの読み 取り値): 1994 年:約 30 ~約 75 ppb 1995 年:約 32 ~約 65 ppb 1996 年:約 33 ~約 66 ppb	身長, 体重, BMI, 身 長-年齢相互作用, 前 年度の喘息または喫 煙の報告、最近の運 動の報告、上記の各 変数と性別との相互 作用, 検査当日の室 温と気圧、呼吸機能 検査担当技術者、使 用スパイロメーター 機種	8 時間平均(10~18 時)O ₃ 濃度 の 1994~1996 年平均值と呼吸 機能(FVC, FEV ₁ , MMEF, FEF _{75%})の 4 年間変化率に関連 性はみられなかった。
Avol <i>et al.</i> (2001)	米国: カリ フォルニア 州南部 12 地域	1993~1998 年	カリフォルニア州南部 在住で 1993 年に 10 歳 または 1994 年に 11 歳 での CHS 参加者のう ち, 1998 年の追跡調査 の 1 年以上前に CHS 調 査地域から転出した者 対象者 149 人中, 110 人 で呼吸機能検査実施	年 1 回の呼吸機能 検査, ピークフロ ー測定	O ₃ : 年平均值 (8 時間平均值 (10~18 時)ベ ース)	12 地域の平 均値の範囲: 30.4~70.8 ppb	性別, 人種/民族, CHS 登録年, 身長・ 体重・BMI の年間平 均変化, 性別と身長 の年間平均変化の相 互作用	8 時間平均(10~18 時)O ₃ 濃度 の転居前居住地における 1994 年平均值(地域ごとに 30.4~ 70.8 ppb)と転居後居住地にお ける 1998 年平均值の差(地域 ごとの平均変化-27.0~11.7 ppb)と呼吸機能(FEV ₁ 、 MMEF、PEF)の年間変化率に 関連性はみられなかった。
Gauderman <i>et al.</i> (2002)	米国: カリ フォルニア	1996~2000 年	公立学校 4 年生 1,678 人(1993 年時点)	年 1 回の呼吸機能 検査ピークフロー 測定	O ₃ : 1996~ 1999 年平均值	O ₃ 濃度最高 地域と最低地	身長, BMI, 前年の喘 息の診断と喫煙の報 告, 検査当日の呼吸	8 時間平均 O ₃ 濃度の 4 年間 (1996~1999 年)平均値の最高 地域と最低地域の間で、FVC

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
	州南部 12 地域				(8 時間平均値 ベース)	地域の濃度差 36.6 ppb	器疾患と運動の報告, 以上の変数と性別の 交互作用, 気圧, 検 査時の気温, 呼吸機 能検査担当技術者, 使用スパイロメータ ー	年変化率の差は-0.33% (95%CI: -0.90, 0.24),FEV ₁ については- 0.55% (95%CI: -1.27, 0.16)で O ₃ 濃度との関連性はみられな かったが, PEF については 1.21%(95%CI: 0.36, 2.06)の低下 で関連性がみられた。
Gauderman <i>et al.</i> (2004)	米国: カリ フォルニア 州南部 12 地域	1993~2001 年	10 歳児 1,759 人を 18 歳 まで追跡	年 1 回の呼吸機能 検査	O ₃ : 1994~ 2000 年平均値 (日最高 1 時間 値、8 時間平 均値(10~18 時)ベース)	地域による 1994~2000 年平均値範囲 (8 時間平均 値ベース) 図からの読み 取り値): 約 27~約 65 ppb	身長, BMI, 人種/民 族, 喘息の診断, 前 年度のタバコ喫煙 (any tobacco smoking by the child), 受動喫 煙, 検査日の運動や 呼吸器疾患の有無, 呼吸機能検査担当技 術者, 使用スパイロ メーター	8 年間の呼吸機能値の平均変 化率と O ₃ 濃度の日最高 1 時間 値、8 時間(10~18 時)平均値 の 1994~2000 年平均値との間 に関連性はみられなかった。
Urman <i>et al.</i> (2014)	米国: カリ フォルニア 州南部 8 地 域	2007/2008 年 度	2002~2003 年時点で 5~7 歳の 1,811 人	2007/2008 年度に スパイロメーター により測定 (頻度 の記載なし)	O ₃ : 2002~ 2007 年平均値 (8 時間平均 値 (10~18 時) ベース)	2002~2007 年平均値: 平均: 22.7 ppb	身長, BMI, 性別, 年 齢, 性別×年齢の相 互作用, 人種/民族, 検査時の呼吸器疾患, 呼吸機能検査担当技 術者, 調査地域	呼吸機能検査の前の 6 年間の 平均 O ₃ 濃度の 22.7 ppb 上昇あ たり、FEV ₁ は 3.10% (95%CI: - 5.24, -0.91) の低下がみられ た。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Gauderman <i>et al.</i> (2015)	米国: カリ フォルニア 州南部 (Long Beach, Mira Loma, Riverside, San Dimas, Upland)	1994~1998 年 1997~2001 年 2007~2011 年	2,120 人を 11 歳から 15 歳まで追跡 (コホート C: 669 人, コホート D: 588 人, コ ホート E: 863 人)	年 1 回の呼吸機能 検査(FEV ₁ , FVC)	O ₃ : 1994~ 1997 年平均値 (8 時間平均 値(10~18 時) ベース) と 2007~2010 年 平均値(同上) の差	地域による範 囲: 1994~1997 年平均値: 28.6~61.9 ppb 2007~2010 年平均値: 31.4~54.5 ppb 両期間の間の 変化の中央 値: 5.5 ppb	性別, 人種/民族, 身 長, BMI, 呼吸機能検 査時の呼吸器感染症 有無	8 時間 (10~18 時) 平均 O ₃ 濃 度の追跡期間平均値の低下と 11 歳から 15 歳までの呼吸機 能の変化量の増加との関連性 はみられなかった。

表 9 未成年を対象とした解析結果 (CHS 研究)

(表 8 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化率に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	変化量	単位	95%CI		調整 汚染物質
Gauderman <i>et al.</i> (2000)	未成年(調査開始 時 4 年生)	研究期間中(4 年間)の FEV ₁ 変 化率	通年	8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	-0.05	%	-0.26	0.16	-
				日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)	0.10	%	-0.13	0.34	-
				8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	0.05	%	-0.11	0.21	-
				日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)	0.15	%	-0.02	0.33	-
				8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	0.06	%	-0.27	0.40	-
				日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)	0.14	%	-0.24	0.54	-
	未成年(調査開始 時 4 年生)	研究期間中(4 年間)の FVC 変 化率		8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	-0.06	%	-0.20	0.09	-
				日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)	0.03	%	-0.14	0.21	-
				8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	-0.03	%	-0.18	0.12	-
				日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)	0.07	%	-0.09	0.23	-
				8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	0.03	%	-0.22	0.28	-
				日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)					
未成年(調査開始 時 7 年生)	研究期間中(4 年間)の FEV ₁ 変 化率	8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	0.05	%	-0.11	0.21	-		
		日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)	0.15	%	-0.02	0.33	-		
未成年(調査開始 時 10 年生)	研究期間中(4 年間)の FEV ₁ 変 化率	8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	0.06	%	-0.27	0.40	-		
		日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)	0.14	%	-0.24	0.54	-		
未成年(調査開始 時 10 年生)	研究期間中(4 年間)の FVC 変 化率	8 時間平均値(10:00~18:00)の 3 年間 平均値(1994~1996 年)	-0.06	%	-0.20	0.09	-		
		日平均値の 3 年間平均値 (1994~1996 年)	0.03	%	-0.14	0.21	-		

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	変化量	単位	95%CI		調整 汚染物質
				日平均値の3年間平均値 (1994~1996年)	0.01	%	-0.29	0.30	-
Avol <i>et al.</i> (2001)	未成年(調査開始時10~11歳, 追跡調査の1年以上前に転居)	FEV ₁ の年変化量	通年	転居前(1994年)と転居先(1998年)居住地域の日中(10:00~18:00)年平均値の差	0.2	mL	-17.4	17.8	-
		FVCの年変化量			-2.8	mL	-21.6	16.0	-
Gauderman <i>et al.</i> (2002)	未成年(調査開始時4年生)	研究期間中(4年間)のFEV ₁ 変化率	通年	昼間平均値(10:00~18:00)の4年間平均値(1996~1999年)	-0.15	%	-0.35	0.04	-
				日平均値の4年間平均値(1996~1999年)	-0.04	%	-0.25	0.17	-
		研究期間中(4年間)のFVC変化率		昼間平均値(10:00~18:00)の4年間平均値(1996~1999年)	0.09	%	-0.25	0.07	-
				日平均値の4年間平均値(1996~1999年)	-0.03	%	-0.18	0.14	-
Gauderman <i>et al.</i> (2004)	未成年(調査開始時10歳)	研究期間中(8年間)のFEV ₁ の変化量	通年	8時間平均値(10:00~18:00)の7年間平均値(1994~2000年)	-6.1	mL	-32.6	20.4	-
				日最高1時間値の7年間平均値(1994~2000年)	-9.7	mL	-30.2	10.9	-
		研究期間中(8年間)のFVCの変化量		8時間平均値(10:00~18:00)の7年間平均値(1994~2000年)	-13.5	mL	-45.6	18.6	-
				日最高1時間値の7年間平均値(1994~2000年)	-15.3	mL	-39.8	9.3	-
Urman <i>et al.</i> (2014)	未成年(2002/2003年時点で5~7歳)	2007/2008年FEV ₁	通年	8時間平均値(10:00~18:00)の6年間平均(2002~2007年)	-1.37	%	-2.31	-0.40	-

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	変化量	単位	95%CI		調整 汚染物質
		2007/2008 年 FVC			-0.14	%	-1.37	1.13	-
Gauderman <i>et al.</i> (2015)	未成年(調査開始 時 11 歳)	FEV ₁ (11 歳時)	通年	8 時間平均値(10~18 時)の年平均 値	-27.3	mL	-124.7	70.0	-
		FEV ₁ (15 歳時)			-15.1	mL	-181.1	150.7	-
		FEV ₁ (11 歳~15 歳)の変化量		8 時間平均値(10~18 時)の 4 年間 平均値	12.2	mL/4 年	-68.2	92.7	-
		FVC(11 歳時)		8 時間平均値(10~18 時)の年平均 値	-13.8	mL	-118.9	91.3	-
		FVC(15 歳時)			-0.5	mL	-230.0	229.1	-
		FVC(11 歳~15 歳)の変化量		8 時間平均値(10~18 時)の 4 年間 平均値	13.3	mL/4 年	-117.5	144.2	-

注：単位変化量は 10ppb に換算した

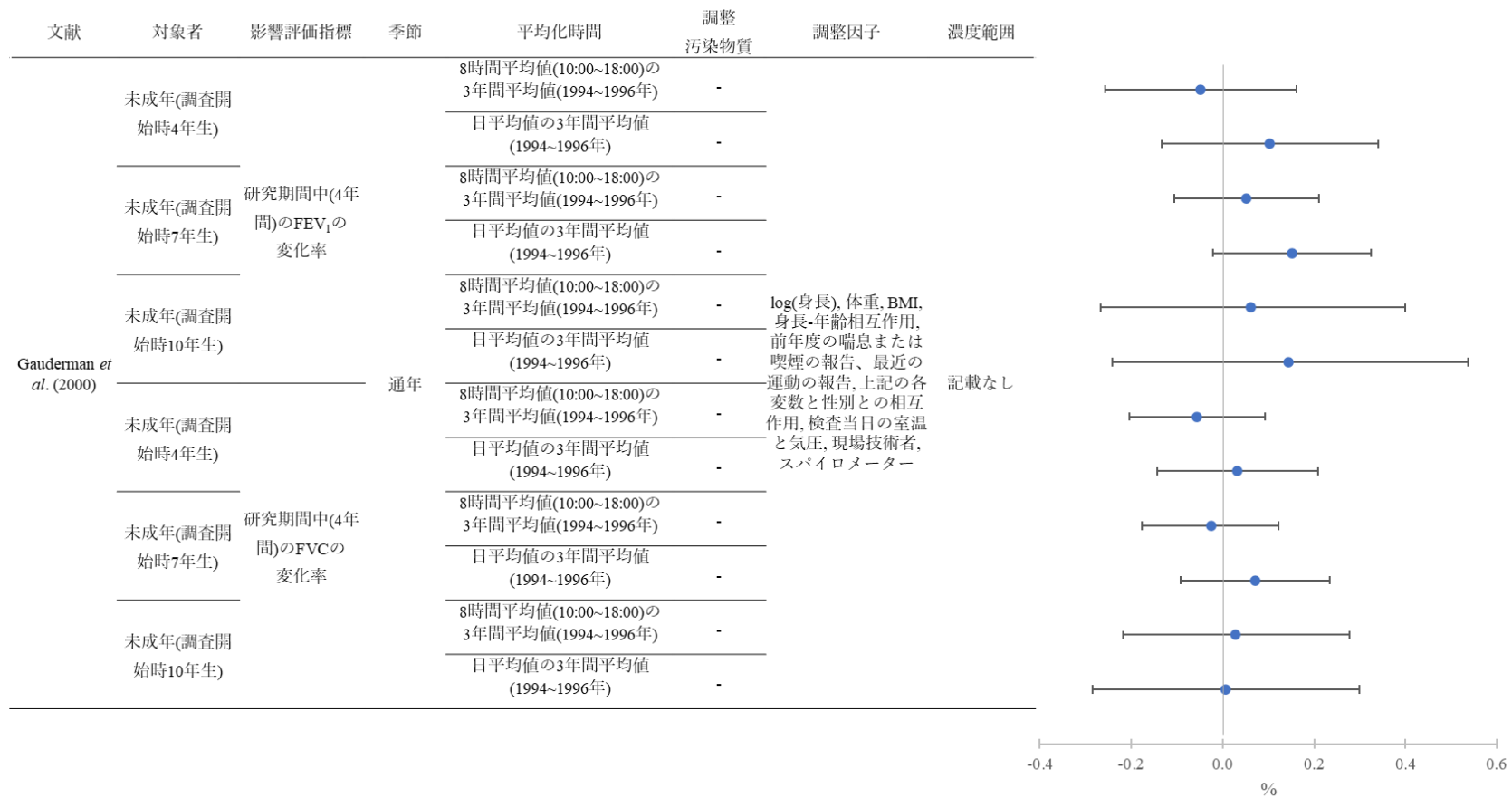


図 5 Gauderman *et al.* (2000) による FEV₁, FVC の変化率についての解析結果
(表 8 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化率に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	調整 汚染物質	調整因子	濃度範囲
Avol <i>et al.</i> (2001)	未成年(調査開始時10~11歳, 追跡調査の1年以上前に転居)	研究期間中の FEV ₁ の年変化量	通年	転居前(1994年) と転居先(1998 年)居住地域の日 中(10:00~18:00) 年平均値の差	-	性別, 人種, CHS登録年, 身長・体重・BMIの年 間平均変化, 性別と身 長の年間平均変化の相 互作用	12地域の平均値 の範囲: 30.4~70.8 ppb
		研究期間中の FVCの年変化量					

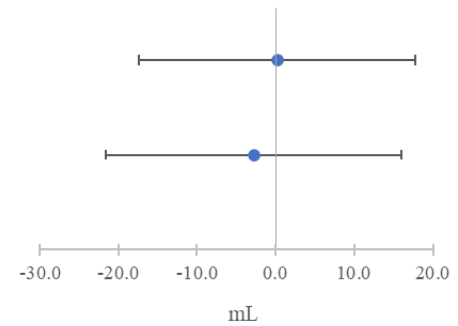


図 6 Avol *et al.* (2001) による FEV₁, FVC 年変化量についての解析結果
(表 8 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の年変化量に関する解析結果のまとめ)

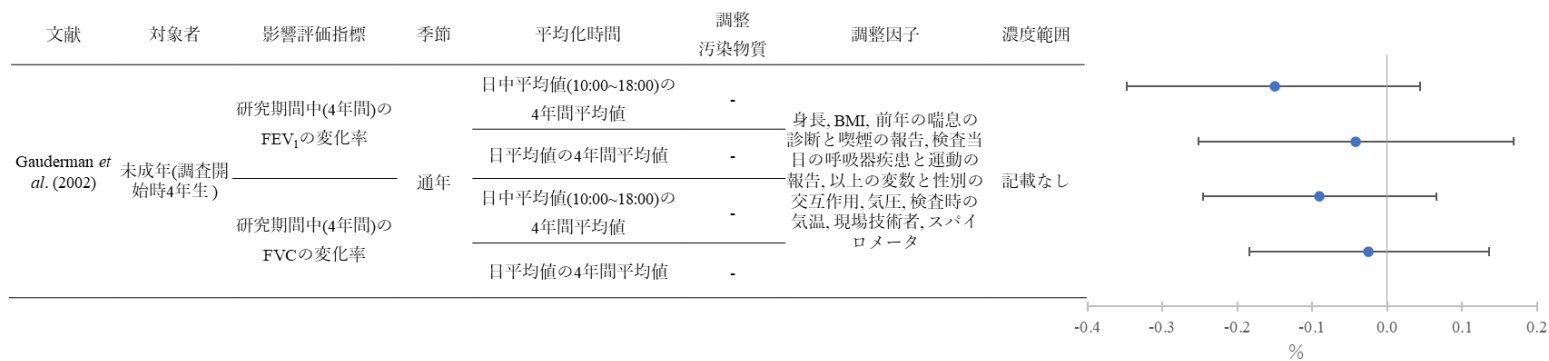


図 7 Gauderman *et al.* (2002) による FEV₁, FVC の変化率についての解析結果
(表 8 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化率に関する解析結果のまとめ)

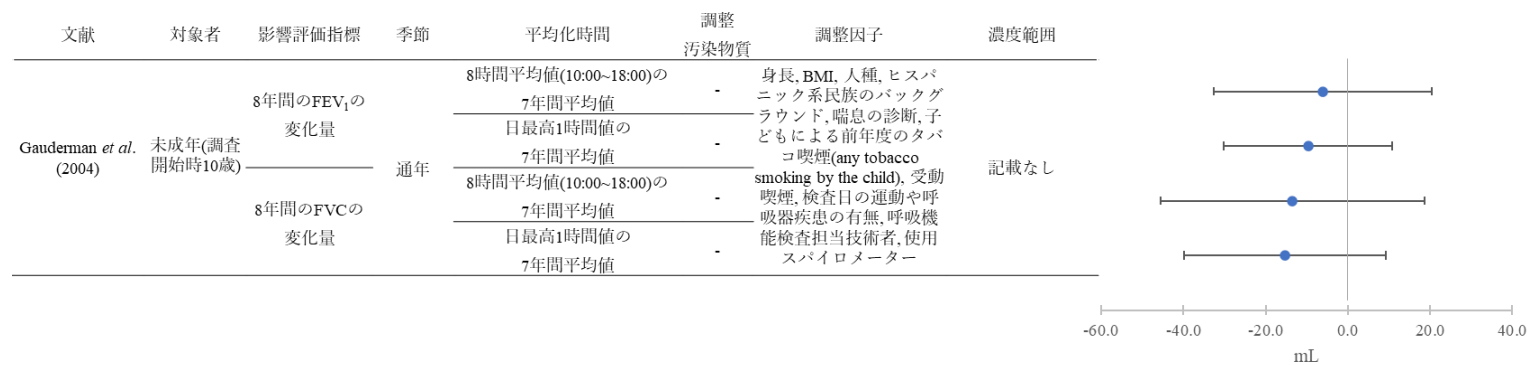


図 8 Gauderman *et al.* (2004) による FEV₁, FVC の変化量についての解析結果
(表 8 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化量に関する解析結果のまとめ)

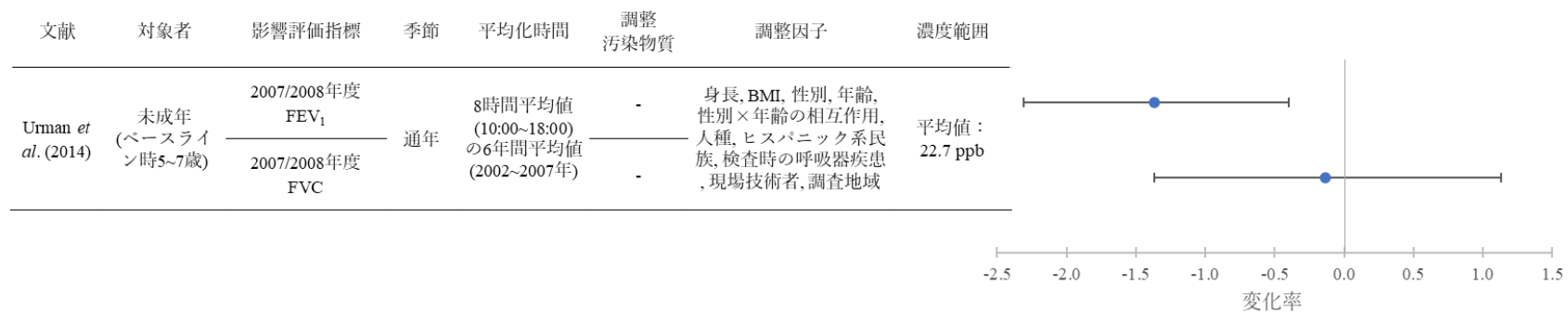


図 9 Urman *et al.* (2014) による FEV₁, FVC についての解析結果
(表 8 に示す研究における FEV₁ 及び FVC に関する解析結果のまとめ)

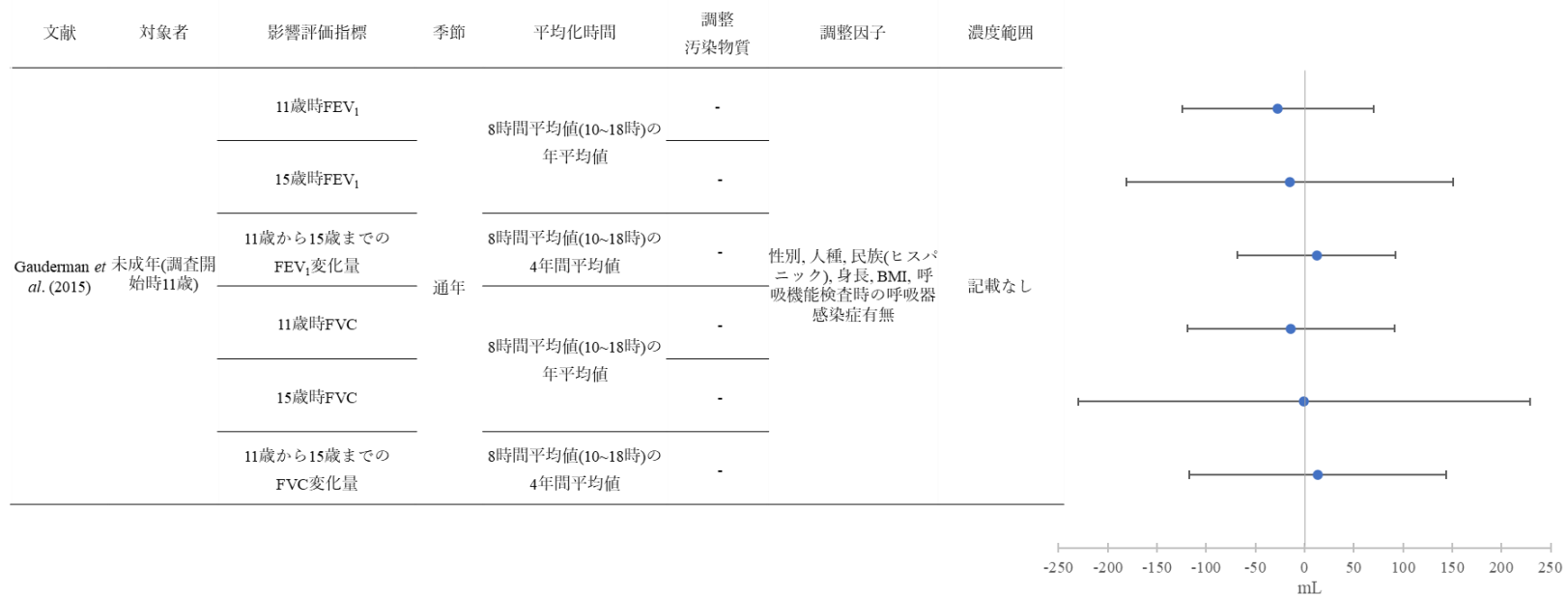


図 10 Gauderman *et al.* (2015) による FEV₁, FVC の変化量についての解析結果
(表 8 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化量に関する解析結果のまとめ)

表 10 未成年を対象として年単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究 (CHS 研究以外) 【2 報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Kim <i>et al.</i> (2013)	韓国: 7 都市	登録: 2005~2006 年 追跡調査: 登録の 2 年後	小学生 1,743 人 (平均 6.8 歳) うち 1,340 人が追跡調査実施	登録時および 2 年後に呼吸機能検査, メサコリン負荷試験を実施	O ₃ : 5 年間平均値 (2001~2005 年) ※GIS(Geostatistical Analyst extension of ArcGIS)を用いて個人毎に曝露を推定	平均値: 10.32 ppb 濃度範囲: 3.74~29.66 ppb	-	細気管支炎歴, 高 O ₃ 曝露(対象者毎に評価した追跡開始前 5 年間平均曝露濃度が全対象者平均値である 10.32 ppb より高い)の無い対照群と比較して, 高 O ₃ 曝露単独群では呼吸機能が低下し, 細気管支炎歴+高 O ₃ 曝露群では更に低下した (%FEV ₁ 平均(SD)は対照群: 107.08(13.32)%, 高 O ₃ 曝露単独群 105.22(13.41)%, 高 O ₃ 曝露+細気管支炎歴群: 99.77(13.92)%, %FEF _{25-75%} と PC ₂₀ についても同様)。
Hwang <i>et al.</i> (2015a)	台湾: 14 地域	2007 年 10 月~2009 年 11 月	非喫煙の 7 年生(12 歳) 2,914 人	2007 年 10 月および 2009 年 11 月に呼吸機能検査を実施	O ₃ : 追跡調査前 2 年間平均値(8 時間平均値ベース(時間帯記載なし))	研究期間中の年平均濃度(8 時間平均値ベース) 平均値: 38.93 ppb 地域別濃度の範囲: 24.87~57.96 ppb	母親の妊娠中喫煙, BMI, 親の教育, 家庭の収入, 屋外での運動, 気管支炎, 受動喫煙, 家の湿気やカビ, 漢方薬, 親のアトピー	日中 8 時間 平均 O ₃ 濃度の追跡調査前 2 年間の平均値上昇と, FVC, FEV ₁ , FEF _{25-75%} の年平均変化率低下の間に関連性がみられた(IQR(10.72 ppb)上昇あたりの変化率は FVC 全体 -41.43 mL/年(95% CI: -67.54, 15.31)、非喘息患児 -39.37 mL/年(95% CI: -66.66, -12.09)、FEV ₁ 全体 -45.41mL/年 (95% CI: -71.39, -19.42)、非喘息患児-45.21 mL/年(95% CI: -72.33, -18.10))。

表 11 未成年を対象とした解析結果 (CHS 研究以外)

(表 10 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化率に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	変化量	単位	95% CI		調整汚染物質
Hwang <i>et al.</i> (2015a)	12 歳全体(調査開始時)	FEV ₁ 年平均率変化率	通年	各日 8 時間平均値(時間帯記載なし)の肺機能測定前 2 年間の平均	-42.36	mL/年	-66.60	-18.12	-
	12 歳非喘息(調査開始時)				-42.17	mL/年	-67.47	-16.88	-
	12 歳全体(調査開始時)	FVC 年平均率変化率			-38.65	mL/年	-63.00	14.28	-
	12 歳非喘息(調査開始時)				-36.73	mL/年	-62.18	-11.28	-

注：単位変化量は 10ppb に換算した

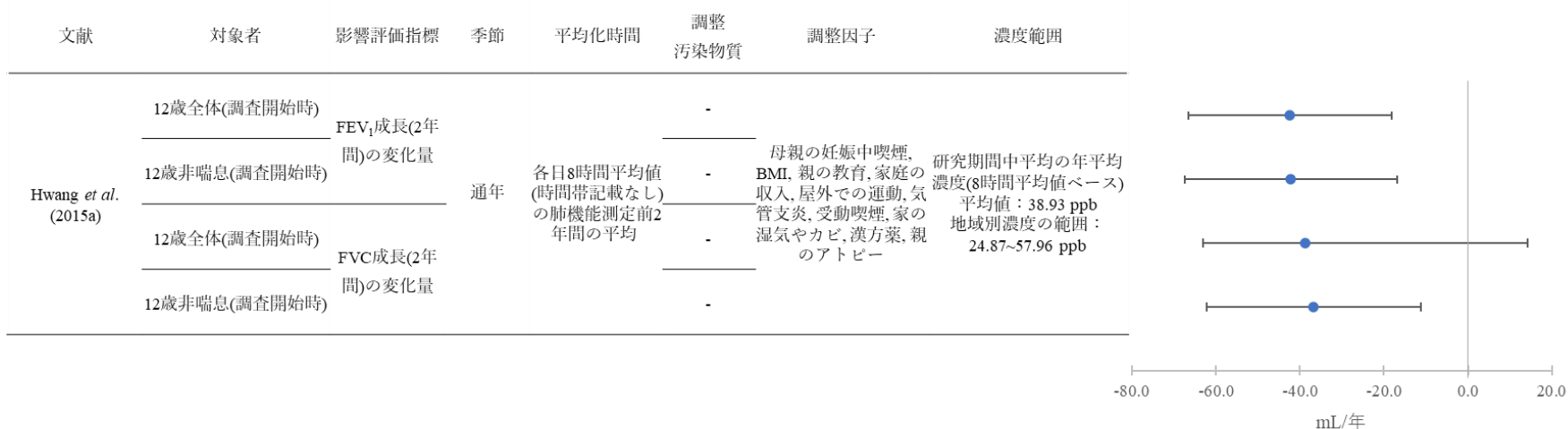


図 11 Hwang *et al.* (2015a) による FEV₁, FVC 年間変化率についての解析結果 (表 10 に示す研究における FEV₁ 及び FVC の変化率に関する解析結果のまとめ)

2.2. 呼吸器疾患による入院及び受診

O₃への長期曝露が呼吸器疾患による受診及び入院に与える影響については、成人、未成年、高齢者を対象とし、特定の地域におけるO₃濃度の月平均値や年平均値、研究期間中平均値と喘息やCOPDによる受診数・入院数や、喘息による初回入院との関連性を解析した海外研究が報告されている。国内研究については該当する知見は得られなかった。

海外研究では、未成年を対象として月単位の解析を行った研究が3報ある（表12）。

Lin *et al.* (2008b)、Tetreault *et al.* (2016a)、Tetreault *et al.* (2016b)では、各地域の出生児を追跡し、出生年または追跡期間中の夏季平均O₃濃度と追跡期間中の喘息による入院又は受診に正の関連性がみられた（表13、表14、図12、図13）。

成人、未成年、高齢者を対象として年単位で解析を行ったコホート研究・長期追跡研究は4報ある（表15、表16、表17）。

成人を対象とした研究は2報あり（表15）、Atkinson *et al.* (2015)では、COPD診断歴のない40～89歳の対象者を2003～2007年にかけて追跡し、COPDの新規診断またはCOPDによる入院と年平均O₃濃度に負の関連性がみられた（表20、図16）。To *et al.* (2016)では、18歳以上の喘息患者を対象とし、1996～2014年の診断記録（追跡期間最短5年、最長18年）に基づくCOPDの発症と喘息発症からCOPD発症までのO₃濃度の期間平均値に正の関連性がみられたが、PM_{2.5}について調整すると関連性はみられなくなった（表20、図17）。

未成年を対象とした研究は出生児を追跡した研究が3報ある（表16）。Lin *et al.* (2008b)では1996年から2000年にかけての全追跡期間平均O₃濃度と喘息による生後初回の入院に正の関連性がみられた（表18、図14）。Clark *et al.* (2010)では全妊娠期間平均及び生後1年間平均O₃濃度と喘息診断に負の関連性がみられた（表19、図15）。Hillemeier *et al.* (2015)では、生後36～60カ月でのO₃濃度が基準値を超えた日数の加重平均と生後60ヶ月時点までの喘息による入院または救急受診に正の関連性がみられた（表16）。

高齢者を対象とした研究は1報ある（表17）。Danesh Yazdi *et al.* (2019)では、65歳以上の Medikation 受給者を2001年1月～2012年12月にかけて追跡し、年平均O₃濃度と肺炎による初回入院及びCOPDによる初回入院に正の関連性がみられた（表20、図18）。

2.2.1. 入院及び受診に関する海外研究

表 12 未成年を対象として月単位で解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【3報】

文献	国名：地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方（平均化時間、等）	濃度範囲	調整因子	結果
Lin <i>et al.</i> (2008b)	米国：ニューヨーク州	1996年1月1日～2000年12月31日	喘息による1～6歳の入院患者 10,429人 (出生コホート：1,204,396人)	出生コホートに登録された、喘息による初めての入院	O ₃ ：全追跡期間 平均値、夏季(4～10月)平均値、 追跡期間中70ppbを超過した日の割合(日最高8時間値ベース)	平均値：41.06ppb 4～10月の平均値：50.62ppb	地域、性別、年齢、 出生時体重、母親の妊娠期間、母親の人種・民族、母親の年齢、母親の教育、母親の妊娠中の加入保険の種類、母親の妊娠中の喫煙状況、気温	夏季O ₃ 濃度の追跡期間中平均値と喘息による入院に関連性がみられた (1ppb増加あたりの入院のOR=1.22, 95%CI: 1.21, 1.23)。
Tetreault <i>et al.</i> (2016a)	カナダ：ケベック州	1996年4月1日～2011年3月31日に出生した喘息児を喘息悪化、死亡、州外転居、13歳誕生日のいずれかまで追跡	ケベック州出生の子供1,183,865人(男子51.2%、O ₃ 解析は829,277人)を追跡(7,752,083人・年)、162,752人が喘息発症	喘息悪化(喘息入院または2年以内に2度の喘息による救急または診療所の受診)	O ₃ ：1999～2011年夏季(6～8月)平均値(日平均値ベース)の出生地での値、居住歴に基づく値	出生地平均値 平均：32.07ppb 範囲：12.19～43.12ppb 時間変化を考慮した曝露 平均：31.97ppb 範囲：12.19～43.39ppb	出生年、性別、喘息憎悪の序数(何回目の入院か)、社会的・物質的剥奪指標	出生時曝露との関連性については、対象者の出生地、出生年における夏季平均O ₃ 濃度IQR(3.85ppb)上昇あたりHR=0.996(95%CI: 0.984, 1.009)であった。経時変化を考慮したO ₃ 濃度を指標とした解析では(IQR=3.23ppb上昇あたり、調整後HR=1.043; 95%CI: 1.025, 1.061)、さらに出生年を調整すると(HR=1.052; 95%CI: 1.037, 1.066)と正の関連性がみられた。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Tetreault <i>et al.</i> (2016b)	カナダ : ケベック州	喘息診断後 2011 年 3 月 31 日まで追跡(平均追跡期間 6.25 年)	13 歳未満, 1996 年 4 月 1 日～2011 年 3 月 31 日出生児 1,183,865 人, うち喘息診断は 162,752 人(O ₃ 解析対象は 108,107 人), 男子 51.2%。追跡期間中, 1 回以上の喘息悪化 35,229 人, 悪化回数計 77,450 回。	喘息診断(喘息診断後の退院, もしくは救急受診の記録にて 2 年以内に 2 人以上の医師による喘息診断)	O ₃ : 1999～2011 年の夏季平均値 (出生地, 経時変化考慮)	出生地平均値 平均: 29.78ppb 範囲: 18.55～38.92 ppb 経時変化を考慮した曝露 平均: 30.57 ppb 範囲: 16.19～38.92 ppb	出生年, 性別, 社会的・物質的剥奪指標, 受動喫煙	出生地における O ₃ 濃度と喘息発症による入院受診には正の関連性がみられ, 物質的剥奪, 社会的剥奪, 性別について調整後にハザード比はやや低下したものの関連性は存続した。経時変化を考慮した O ₃ 濃度 IQR(3.26 ppb)上昇あたりの年齢, 生年, 性別, 物質的剥奪, 社会的剥奪を調整後の喘息発症の HR は 1.07(95% CI 1.06, 1.08) であった。

表 13 OR についての解析結果

(表 12 に示す研究における呼吸器疾患受診・入院の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	OR	95%CI		調整 汚染物質
Lin <i>et al.</i> (2008b)	未成年(出生時に追 跡開始)	喘息による入院 (出生後最初)	春季～秋季 (4 ～10月)	4～10月の追跡中平均値 (日最高8時間値ベース)	1.22	1.21	1.23	-

注：単位変化量は 1ppb あたり

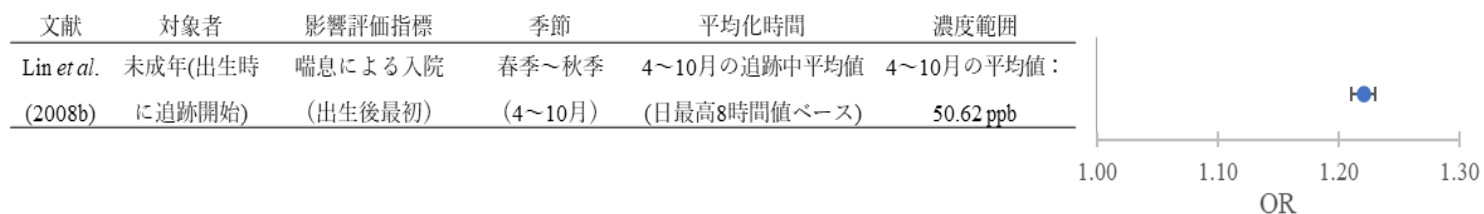


図 12 Lin *et al.* (2008b) による OR についての解析結果
(表 12 に示す研究における OR に関する解析結果のまとめ)

表 14 HR についての解析結果

(表 12 に示す研究における呼吸器疾患受診・入院の HR に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	HR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Tetreault <i>et al.</i> (2016a)	未成年(13歳未満, 喘息患者)	入院または救急外来受診	夏季(6~8月)	出生時の居住地(郵便番号の重心地)における各年6~8月の平均濃度	0.990	0.959	1.024	-	-	-
					0.979	0.951	1.003	-	出生年, 性別, 社会的・物質的剥奪指標	-
					0.987	0.959	1.010	-	出生年, 性別, 喘息憎悪の序数(何回目の入院か), 社会的・物質的剥奪指標	-
				居住地(郵便番号の重心地)における各年6~8月平均濃度	1.229	1.194	1.269	-	-	-
					1.139	1.079	1.201	-	出生年, 性別, 社会的・物質的剥奪指標	-
					1.170	1.119	1.219	-	出生年, 性別, 喘息憎悪の序数(何回目の入院か), 社会的・物質的剥奪指標	-
Tetreault <i>et al.</i> (2016b)	未成年(出生時に追跡開始)	新規喘息の診断(出生から2年間)	夏季(6~8月)	出生時の居住地(郵便番号の重心地)における各年6~8月平均濃度	1.34	1.31	1.38	-	-	-
					1.38	1.34	1.42	-	性別, 社会的・物質的剥奪の指標	-
					1.20	1.16	1.23	-	出生年, 性別, 社会的・物質的剥奪の指標	-
					1.40	1.36	1.49	-	性別, 社会的・物質的剥奪の指標	受動喫煙の影響をみた解析
					1.40	1.32	1.49	-	性別, 社会的・物質的剥奪の指標, 受動喫煙	受動喫煙の影響をみた解析
				居住地(郵便番号の重心地)における各年6~8月平均濃度	1.34	1.30	1.38	-	-	-
					1.45	1.38	1.49	-	性別, 社会的・物質的剥奪の指標	-
					1.23	1.20	1.27	-	出生年, 性別, 社会的・物質的剥奪の指標	-

注: 単位変化量は 10ppb に換算した

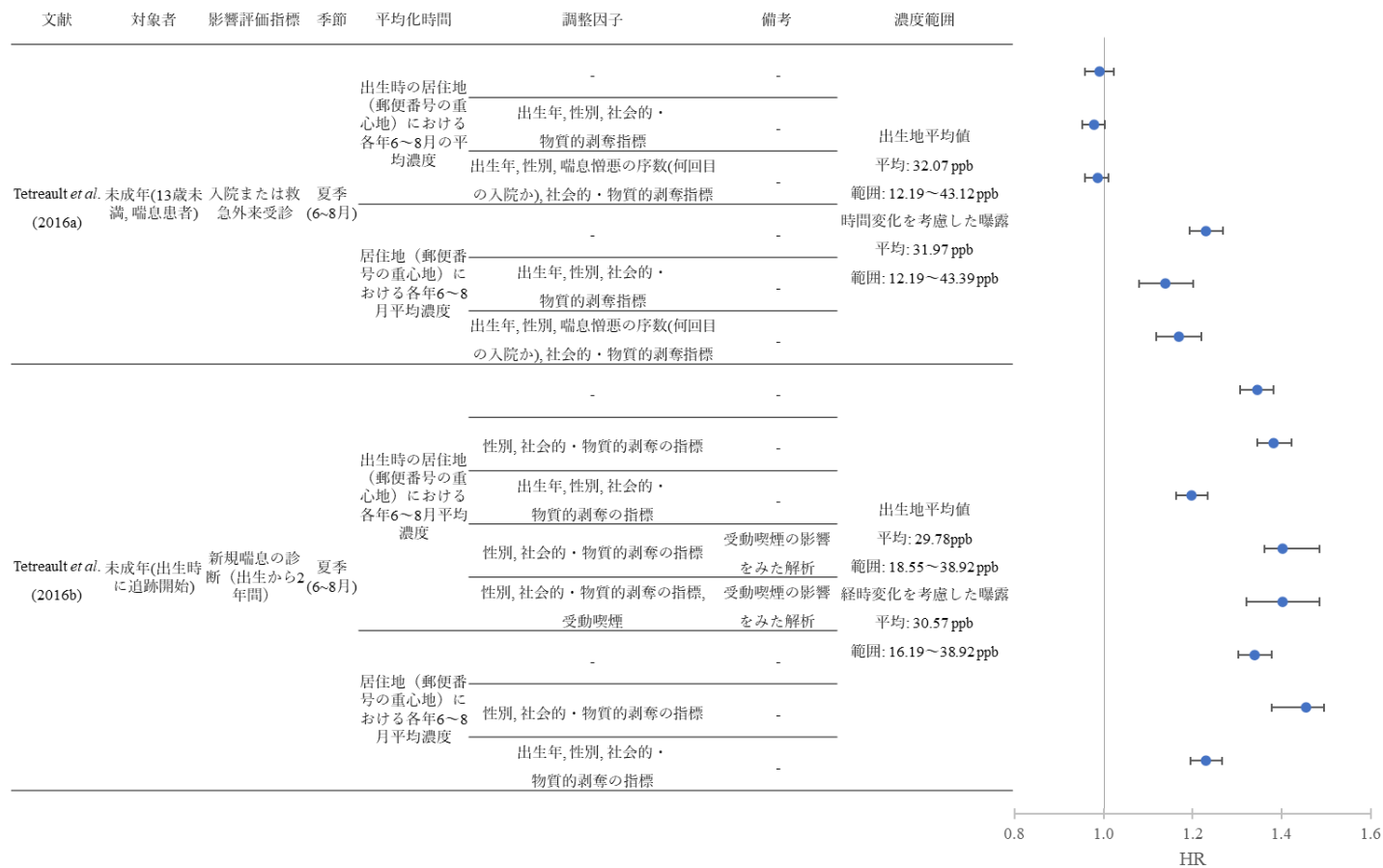


図 13 Tetreault *et al.* (2016a), Tetreault *et al.* (2016b) による HR についての解析結果
(表 12 に示す研究における HR に関する解析結果のまとめ)

表 15 成人を対象として年単位で解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【2報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Atkinson <i>et al.</i> (2015)	英国: イングランド全域	2003~2007年	205 の一般診療医における 2003 年 1 月 1 日時点で登録から 1 年以上かつ COPD の診断を受けたことのない 40~89 歳の登録者 812,063 人。期間中に GP による COPD 診断があったのは 16,034 人、COPD で入院したのは 2,910 人。	一般診療医による診断記録データベースにおける COPD の診断、国民保健利用患者の入院記録データベースにおける COPD による入院	O ₃ : 年平均値 (2002 年, 1km ² のグリッド単位) ※拡散モデルによる推定値	平均値(SD): 51.7(2.4)µg/m ³	年齢, 性別, 喫煙, BMI, 地域の貧困	2002 年平均 O ₃ 濃度 IQR (3 µg/m ³) 上昇あたり交絡因子調整後の COPD 診断のハザード比(HR)は 0.94(95%CI: 0.89, 1.00)で負の関連性がみられた。COPD による病院入院の HR は 0.96 (95%CI: 0.90, 1.02)であった。困窮度指標の十分位で層別化すると COPD 診断、COPD による入院の HR は概ね 1 未満であった。
To <i>et al.</i> (2016)	カナダ: オンタリオ州 (Greater Toronto Area, Ottawa 等の都市と様々な田舎を含む)	1996 年 4 月~2014 年 3 月	1996 年時点で 18 歳以上, 1996 年 4 月から 2009 年 3 月に喘息症状が生じた喘息患者で, Canadian Community Health Survey(CCHS)に参加した 6,040 人。追跡期間 (5~18 年)中にそのう	①~④に登録されている診断記録等(①The Ontario Health Insurance Plan Database, ②the Canadian Institute for Health Information's Discharge Abstract Database, ③the National Ambulatory	喘息発症から COPD 発症 (ACOS 患者)または研究終了 (非 ACOS 患者)までの平均値(日最高値ベース)	全対象者: 平均値(SD): 39.3(1.4) µg/m ³ ACOS 患者: 平均値(SD): 39.5(1.4) µg/m ³ 非 ACOS 患者: 平均値(SD): 39.3(1.5) µg/m ³	喘息発症時年齢, 性別, 喫煙経験, BMI, 困窮度, 非都市部居住, 他の慢性疾患	単一汚染物質モデルでは喘息発症から COPD 発症までの期間平均 O ₃ 濃度 10 ppb 上昇あたりの ACOS の HR は 2.05(95%CI: 1.17, 3.60)であったが、PM _{2.5} との 2 汚染物質モデルでは関連性はみられなくなった。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			ち 630 人が喘息と COPD の併発(ACOS) と診断。	Care Reporting System, ④the Ontario Registered Persons Database)	※各測定局月最高値から距離逆数加重平均により濃度分布を算出			

表 16 未成年を対象として年単位で解析を行ったコホート研究・長期追跡研究 (CHS 研究以外) 【3 報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Lin <i>et al.</i> (2008b)	米国: ニューヨーク州	1996 年 1 月 1 日~2000 年 12 月 31 日	喘息による 1~6 歳の入院患者 10,429 人 (出生コホート: 1,204,396 人)	出生コホートに登録された、喘息による初めての入院	O ₃ : 全追跡期間平均値, 夏季(4~10 月)平均値, 追跡期間中 70 ppb を超過した日の割合(日最高 8 時間値ベース)	平均値: 41.06 ppb 4~10 月の平均値: 50.62 ppb	地域, 性別, 年齢, 出生時体重, 母親の妊娠期間, 母親の人種・民族, 母親の年齢, 母親の教育, 母親の妊娠中の加入保険の種類, 母親の妊娠中の喫煙状況, 気温	全追跡期間中平均 O ₃ 濃度と喘息による入院に関連性がみられた (1ppb 増加あたりの入院の OR=1.16, 95%CI: 1.15, 1.17)。
Clark <i>et al.</i> (2010)	カナダ: ブリティッシュコロンビア州	1999~2000 年出生, 2003 年末まで追跡	妊娠中, 生後 1 年間対象地域に居住していた 1999~2000 年単胎満期産児 37,401 人中,	一次診療施設の診療支払記録および退院記録から医師の診断を特定	O ₃ : 全妊娠期間平均値 (期間(SD): 症例: 39.3(1.2)週間, 対照: 39.4(1.1)週間), 生後 1 年間平均値(日平均値ベース)	全妊娠期間平均値 対照群 平均値(SD): 30.48(6.32)µg/m ³ , IQR: 26.03~	母親の分娩数, 母親の育児, 地域の所得五分位レベル, 地域の母親の教育レベル, 子の出生	全妊娠期間平均、生後 1 年間平均の O ₃ と喘息の診断には、負の関連性がみられた (10µg/m ³ 増加あたりそれぞれ、OR=0.83, 95%CI: 0.77, 0.89、OR=0.81, 95%CI: 0.74, 0.87)。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
	バンクーバー、ビクトリア及び周辺地域		症例: 3~4 歳時点での喘息発症者 3,482 人, 対照: 性別・年齢で症例 1 人に対し 5 人をマッチングした 17,410 人。			34.89 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 症例群 平均値(SD): 30.05(6.39) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, IQR: 25.41~ 34.42 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 生後 1 年間平均値 対照群 平均値(SD): 28.06(4.86) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, IQR: 25.09~ 31.57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 症例群 平均値(SD): 27.64(4.94) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, IQR: 24.32~ 31.28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	時体重, 母親の妊娠期間	
Hillemeier <i>et al.</i> (2015)	米国: 全土	2001~2006 年(60 カ月)	2001 年生まれで無作為に選ばれた 6,900 人	全米出生コホートに登録された, 生後 9, 24, 48, 60 カ月時点の医師や看護師による親への面談による, 喘息に関連した病歴データ	O ₃ : O ₃ 濃度の基準値超過日数(日最高 8 時間濃度の米国環境大気質基準の年間超過日数)の 3 年間(2004 年~2006 年、対象者が生後 36~60 カ月に相当)の年加重平均値	全対象者の O ₃ 濃度基準値超過日数の年加重平均値: 10.3 日	人種/民族, 性別, 低出生体重, 呼吸器疾患歴, 母乳保育, 家族の喘息歴, アレルギー(食品, 非食品), BMI, 家庭内喫煙者, 施設	O ₃ 濃度の基準値超過日数の年加重平均値 1 日増加あたり喘息による入院または救急受診のオッズは 2%増加した(95%CI の記載なし)。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
							保育, 母の学歴, 保険, 喘息薬使用	

表 17 高齢者を対象として年単位で解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【1報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Danesh Yazdi <i>et al.</i> (2019)	米国: 南東部 7 州	2000 年 1 月~2012 年 12 月	65 歳以上のメディケア受給者 11,084,660 人、合計 72,217,733 人・年の追跡	脳卒中、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、心筋梗塞 (MI)、肺炎、肺癌、心不全 (HF) による期間中の入院について、the Center for Medicare and Medicaid Services または Medpar の記録を入手	O ₃ : 年平均値 ※衛星リモートセンシングデータ等を用いた大気化学輸送モデルによる年推定値	平均値: 約 35~45 ppb (図からの読み取り値)	性別, 人種, 州, Medicaid 加入, 年, 住居価格中央値, 持家%, 貧困%, 人口密度, 世帯収入中央値	肺炎による初回入院の HR は O ₃ 濃度 1 ppb 上昇あたり 1.030 (95%CI: 1.029, 1.031)、COPD 初回入院の HR は 1.024(95%CI: 1.023, 1.025)で O ₃ との関連性がみられた。日最高 8 時間 O ₃ が全て 70 ppb 未満の年、地区に限定した解析では、これらの関連性は弱まったものの正の関連性がみられた。

表 18 OR についての解析結果

(表 16 に示す研究における呼吸器疾患受診・入院の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	OR	95%CI		調整汚染物質
Lin <i>et al.</i> (2008b)	未成年(出生時に追跡開始)	喘息による入院 (出生後最初)	通年	全追跡期間中平均値(日最高 8 時間値ベース)	1.16	1.15	1.17	-

注: 単位変化量は 1 ppb

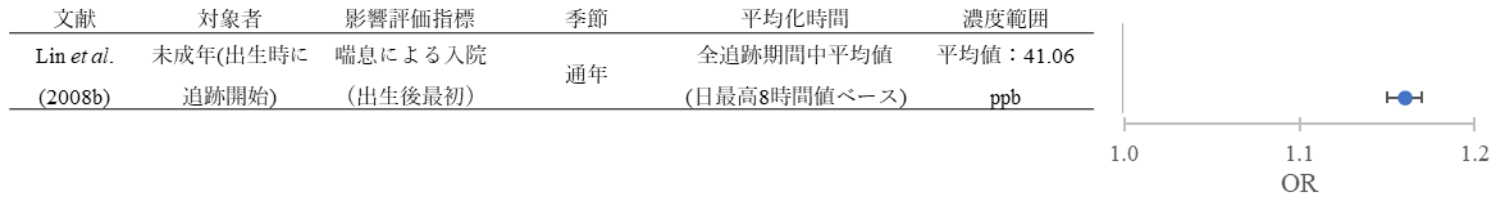


図 14 Lin *et al.* (2008b) による OR についての解析結果
(表 16 に示す研究における OR に関する解析結果のまとめ)

表 19 OR についての解析結果

(表 32 に示す研究における呼吸器疾患受診・入院の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	OR	95%CI		調整 汚染物質
Clark <i>et al.</i> (2010)	出生時から追跡した未成年 (3~4 歳)	喘息診断	妊娠中	妊娠期間の平均濃度	0.69	0.59	0.79	-
			通年	出生後 1 年間の平均濃度	0.66	0.55	0.76	-

注：単位変化量は 10ppb に換算した

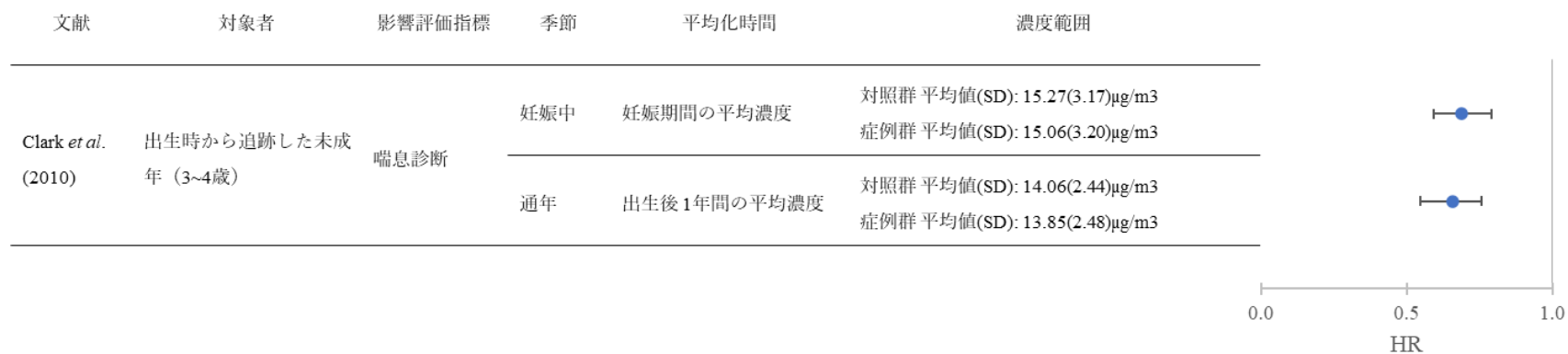


図 15 Clark *et al.* (2010)による喘息診断についての解析結果
(表 16 に示す研究における喘息診断に関する解析結果のまとめ)

表 20 HR についての解析結果

(表 17 に示す研究における呼吸器疾患受診・入院の HR に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	HR	95%CI		調整	調整因子
								汚染物質	
Atkinson <i>et al.</i> (2015)	成人・高齢者 (40~89 歳)	COPD の初回診断 (一般診療医による診断、対象期間以前の COPD 記録のある患者を除く)	通年	年平均値	0.43	0.27	0.66	-	年齢, 性別
					0.53	0.34	0.82	-	年齢, 性別, 喫煙, BMI
					0.66	0.46	1.00	-	年齢, 性別, 喫煙, BMI, 地域の貧困
		COPD による初回入院 (一般診療医による対象期間以前の COPD 記録のある患者を除く)			0.40	0.23	0.71	-	年齢, 性別
					0.50	0.31	0.82	-	年齢, 性別, 喫煙, BMI
					0.76	0.50	1.14	-	年齢, 性別, 喫煙, BMI, 地域の貧困
To <i>et al.</i> (2016)	成人 (18 歳以上)	COPD 診断	通年	喘息診断から COPD 診断までの期間平均(日最高 1 時間値ベース)	2.05	1.17	3.6	-	喘息発症時年齢, 性別, 喫煙経験, BMI, 困窮度, 非都市部居住, 他の慢性疾患
					1.31	0.71	2.39	PM _{2.5}	
Danesh Yazdi <i>et al.</i> (2019)	高齢者	COPD による初回入院	通年	年平均値	1.268	1.255	1.280	PM _{2.5}	性別, 人種, 州, Medicaid 加入, 年, 住居価格中央値, 持家%, 貧困%, 人口密度, 世帯収入中央値
		肺炎による初回入院			1.344	1.331	1.357		

注：単位変化量は 10ppb に換算した

図 16 Atkinson *et al.* (2015) による HR についての解析結果
(表 20 に示す研究における HR に関する解析結果のまとめ)

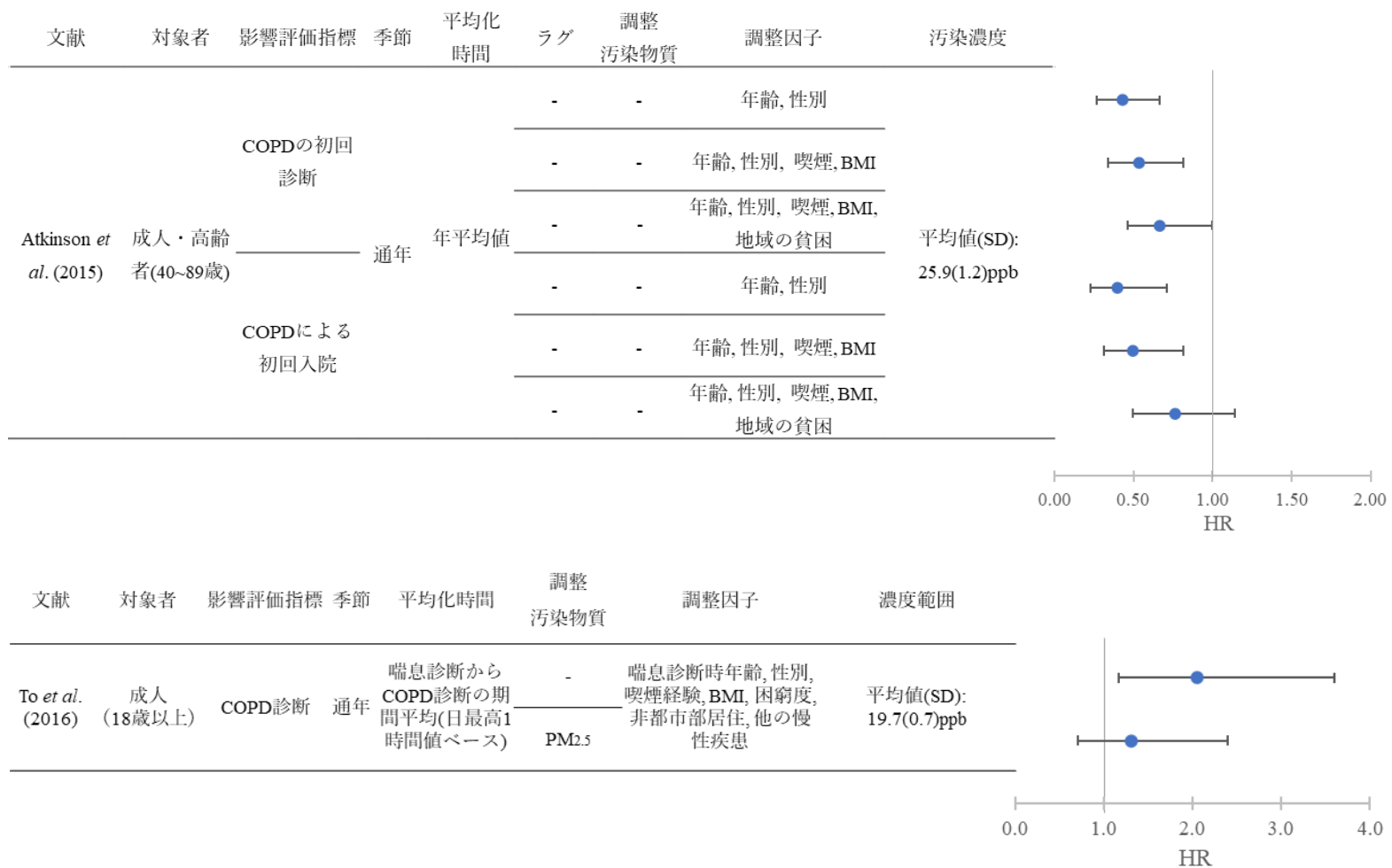


図 17 To *et al.* (2016) による HR についての解析結果
(表 20 に示す研究における HR に関する解析結果のまとめ)

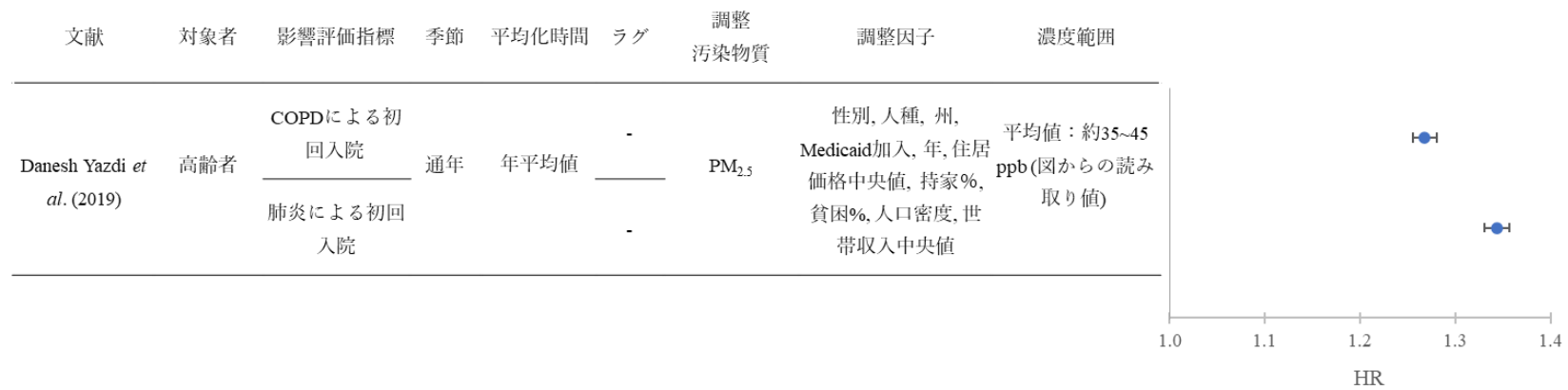


図 18 Danesh Yazdi *et al.* (2019) による HR についての解析結果
(表 20 に示す研究における HR に関する解析結果のまとめ)

2.3. 呼吸器症状

O₃ への長期曝露が呼吸器症状に与える影響については、成人や未成年、高齢者を対象とした疫学研究が報告されている。特に未成年を対象とした研究では、米国におけるコホート研究・長期追跡研究について複数の報告がなされている。

国内研究においては、O₃ への長期曝露による影響を調査した研究として、喘息症状やアレルギー疾患についての報告が 2 報あるが、いずれも生態学的研究であり複合的な大気汚染による影響としての評価が行われている（表 21）。

海外研究では、月単位での解析を行った研究として、未成年を対象としたコホート研究・長期追跡研究が 1 報ある（表 22）。CHS 研究として健康な未成年を対象とした Millstein *et al.* (2004)では、夏季、冬季いずれにおいても月平均 O₃ 濃度と喘息治療薬の使用、及び喘鳴の有病率との関連性はみられなかった（表 23、図 19）。

年単位の解析を行った研究としては、成人を対象としたコホート研究・長期追跡研究が 4 報あった（表 24）。Detels *et al.* (1987)では、米国カリフォルニア州の中濃度 Ox 地域と高濃度 Ox 地域において、ベースライン時と比較した 5 年後の追跡調査時の咳、喘息、気管支炎等の新規発症または消失について、男性の喀痰を伴う咳の発生にのみ地域間の差がみられた。Abbey *et al.* (1993)では、男性の対象者で O₃ の 10 年間の規定濃度を超過した年間時間数または年平均値と、追跡調査中に自己申告された喘息の重症度スコアの変化に関連性がみられた。McDonnell *et al.* (1999)では、研究開始時に喘息と診断されていた男性において、20 年間の O₃ 年平均値と同期間中の喘息症状発症に正の関連性がみられた。Sack *et al.* (2017)では、対象者を 10 年間追跡し、間質性肺疾患の無症状段階での先行的指標である間質性肺異常の発生リスクについて、非喫煙者において検査前 10 年間の平均 O₃ 値に負の関連性がみられた。

未成年を対象とした研究としては、CHS 研究が 5 報ある（表 25）。CHS 研究のうちコホート研究・長期追跡研究としては、McConnell *et al.* (2003)において、単一汚染物質モデルでは 4 年間の追跡中の地域内 O₃ 濃度の年変動と気管支炎症状との間に関連がみられたが、複数汚染物質モデルでは関連性が失われた。追加調査を行った Berhane *et al.* (2016)では、9~10 年間の追跡期間平均 O₃ 濃度の減少と、ベースライン登録時と比較した 10 歳・15 歳時点の気管支炎症状の有病率の低下に関連性がみられたが、非喘息患児では喘息患児より関連性が弱かった。横断研究としては、McConnell *et al.* (1999)、Peters *et al.* (1999a)において、O₃ 濃度と呼吸器症状との関連性がみられなかった。一方、Millstein *et al.* (2004)では、O₃ 高濃度地域において月平均 O₃ 濃度と喘息薬使用回数に関連性がみられ、屋外滞在時間が中央値以上の場合はより強い関連性がみられた（表 26、図 20）。

CHS 研究以外のコホート研究・長期追跡研究は 1 報あり、出生児を追跡した Fuertes *et al.* (2013b)において、出生年の年平均 O₃ 濃度とアレルギー性鼻炎の有病率との間に正の関連性がみられた（表 27）。

2.3.1. 呼吸器症状に関する国内研究

表 21 年単位での解析を行った国内研究【2報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
野原ら (2001)	日本: 神奈川県横浜市 内 3 地区(鶴見区, 中区, 緑区)	1986 年, 1988 年, 1991 年	対象小学校 6 校の居住歴が 3 年以上ある対象 6 校の小学生。 各年度平均 4,435 人	1986 年, 1988 年, 1991 年の冬に保護者回答による質問票調査実施	Ox : 年平均値	濃度範囲 16~28 ppb	アレルギー疾患の家族歴および既往歴、アレルギー素因、2 歳までの呼吸器症状、家族の喫煙、住宅構造、暖房方法、栄養方法、食物・薬のアレルギー等喘息様症状	3 地区の Ox 年平均濃度の範囲は中区>緑区>鶴見区の傾向を示しており、緑区を 1 として喘息症状の OR を算出すると、男児では中区で高い OR がみられた(1986 年 OR=1.953(95%CI: 1.342, 2.841)、1988 年 OR=1.751 (95% CI: 1.188, 2.584))。
北條ら (2001)	日本: 宮城県	調査票配布及び回収期間: 1998 年 10 月 17 日 ~11 月 7 日	宮城県内の 20 の小学校に在籍する小学 5 年生 1,401 人	対象期間中に保護者回答による質問票調査実施	Ox : 年 98 パーセントイル値の 5 年間平均値	都市市街地 88 ppb、都市郊外地 92 ppb、耕作地に囲まれた市街地 88 ppb、耕作地域 118 ppb	-	「都市市街地」>「都市郊外地」>「耕作地に囲まれた市街地」>「耕作地域」の順に呼吸器及びアレルギー疾患の有病率が高い傾向がみられた。

2.3.2. 呼吸器症状に関する海外研究

表 22 未成年を対象として月単位での解析を行った CHS 研究【1報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Millstein <i>et al.</i> (2004)	米国: カリフォルニア州南部	1994～1995年	小学校4年生(9歳)2,034人	1995年の10月から12月に親回答による質問票調査を実施し得られた、過去12カ月間の喘鳴、喘息薬服用使用状況についての回答を両親から聞き取り調査	O ₃ : 月平均値(8時間平均値(10～18時)ベース)	グラフ読み取り 地区別最低値: 10～40ppb 地区別最高値: 40～110ppb	年齢, 性別, 人種/民族, アレルギー, 猫の飼育, カーペット使用, 受動喫煙, 暖房システム, 回答者教育レベル, 呼吸器感染症, 花粉	月間喘鳴有病率と月平均O ₃ 濃度との関連性は年間、春夏、秋冬のいずれにおいてもみられなかった。月間喘息薬使用は通年で月平均O ₃ 濃度との関連性がみられ(IQR (27.83 ppb) 上昇あたりのOR=1.80, 95%CI:1.19, 2.70)、屋外滞在時間の長い子供ではより強い関連性がみられた(IQR 上昇あたりのOR=3.07, 95%CI: 1.61, 5.86)。

表 23 喘息治療薬の使用についての解析結果 (CHS 研究)

(表 22 に示す研究における喘息治療薬の使用に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	OR	95%CI		調整 汚染物質	備考
Millstein <i>et al.</i> (2004)	小学校4年生(9歳) 2,034人	1カ月間の喘息治療薬使用有無	3~8月	月平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.36	0.97	1.91	-	-
			9~2月		1.10	0.82	1.49		-

注：単位変化量は 10ppb に換算した

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲
Millstein <i>et al.</i> (2004)	小学校4年生(9歳)の児童2,034人	1カ月間の喘息薬使用有無	3~8月 9~2月	月平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	-	年齢, 性別, 人種, ヒスパニック, アレルギー, 猫の飼育, カーペット使用, 受動喫煙, 暖房システム, 回答者教育レベル, 呼吸器感染症, 花粉	-	地区別最低値: 10~40ppb 地区別最高値: 40~110ppb (グラフ読み取り値)

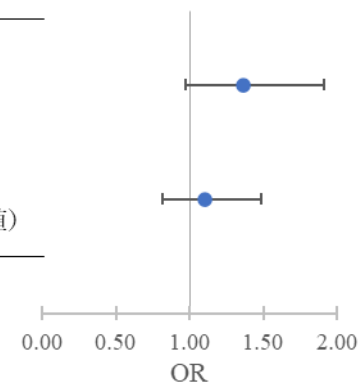


図 19 Millstein *et al.* (2004)による喘息治療薬の使用についての解析結果

(表 22 に示す研究における OR に関する解析結果のまとめ)

表 24 全年齢・成人を対象として年単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【4報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Detels <i>et al.</i> (1987)	米国: カリフォルニア州ロサンゼルス Lancaster(L: 中濃度 Ox), Glendora(G: 高濃度 Ox)	1972~1973年(L)および1977~1978年(G)をベースラインとして、5年後(それぞれ1978~1979年, 1982~1983年)追跡調査	ベースライン時に7~59歳のスペイン系または白人系ではない白人系非喫煙者で Lancaster (ベースライン調査 2,340人, 追跡調査 1,099人)と Glendora (1,935人, 1,117人)の居住者	ベースライン時, 追跡調査時に面談による質問票調査を実施 (咳、痰を伴う咳、喘鳴、医師による喘息、気管支炎、肺気腫)	Ox: 12カ月平均値, 3カ月平均値(日最高1時間値ベース)	12カ月平均値 平均値: 7 pphm(L), 11 pphm(G) 3カ月平均値 平均値: 10 pphm(L), 20 pphm(G)	-	追跡期間中の症状 (咳、痰を伴う咳、喘鳴、医師による喘息、気管支炎、肺気腫の診断) の新規発症、消失において、男性の喀痰を伴う咳の発生以外に、中 Ox 地域と高 Ox 地域の地域差はほとんどみられなかった。
Abbey <i>et al.</i> (1993)	米国: カリフォルニア州	1977年~1987年	1966年以降、1977年の居住地から8km以内に居住していたセブンスデー・アドベンチスト教会信者の非ヒスパニック系白人の非喫煙者 3,914人	1977年と1987年に自己回答による呼吸器症状に関する質問票調査を実施	O ₃ : 1977~1987年間の平均濃度 (使用した値のベース時間の記載なし), 1977~1987年間の平均年間カットオフ値超過時間数 ※測定局における月別汚染物質濃度を郵	1973~1987年にカットオフ値 (10 pphm) を超えた年間平均時間数 平均値: 337.0 時間 範囲: 最大 966 時間 平均濃度: 記載なし	性別, 年齢, 学歴 喫煙者のいる職場 勤務年数 1977年時点の症状	喘息の重症度スコアの変化は、10年間の平均 O ₃ 濃度、及びカットオフ値 10 pphm, 12 pphm の平均超過時間数と関連性がみられた (数値の記載なし)。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
					便番号地区の重心に内挿し累積環境濃度を推定			
McDonnell <i>et al.</i> (1999)	米国: カリフォルニア州	1977~1992年	27~87歳のセブンスデー・アドベンチスト教会信者の非喫煙者 3,091人	1977, 1987, 1992年に自己回答による質問票調査を実施	O ₃ : 1973~1992年の間の年平均値(8時間平均値(9~17時), 日平均値ベース)。 60, 80, 100, 120, 150 ppb 超過時間数 ※州内測定局月平均値を居住地・勤務地郵便番号地域重心に内挿し居住・勤務歴に基づき累積し平均化	1973~1992年平均値(8時間平均値ベース) 平均値: 46.5 ppb 範囲: 0.0~74.9 ppb 1973~1992年平均値(日平均値ベース) 平均値: 25.7 ppb 範囲: 0.0~40.7 ppb	年齢、教育年数、16歳未満での肺炎、気管支炎の病歴、喫煙歴、喫煙者との居住年数、喫煙者との労働年数、子供時代の風邪罹患頻度、フェーム・ダスト曝露	1977年時点で喘息と診断されていた男女において、男性にのみ8時間平均値ベースの20年間のO ₃ 平均濃度と期間中の喘息症状発症との間に正の関連性(RR=45.06, 95%CI: 1.80, 89.04)がみられた。
Sack <i>et al.</i> (2017)	米国: カリフォルニア州ロ	2000年~2012年(10年間追跡)	米国内6施設から登録された45~84歳の参加者 6,814人	HAA 継続的評価: ベースライン調査及び最大4回の追	O ₃ : ILA: 2週間平均値の全肺CTス	対象者全体(ベースライン調査でHAA評価のでき	年齢、性別、人種/民族、学歴、職種 曝露マトリックス、	間質性肺疾患の無症状段階での先行的指標であるILAの発生リスクについ

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
	サンゼルス郡 など6都市		(HAA(高吸収領域率) 継続的評価対象者: 5495人、ILA(間質性 肺異常)評価対象者: 2671人)	跡調査で撮影され た心臓CT画像上 の肺体積に対する X線の高吸収領域 の比率を評価 ILA 評価: 2010~ 2012年の追跡調 査時に撮影された 全肺CT画像にお ける間質性肺異常 を放射線科医師が 定性評価	キャン前10年 間平均値 HAA: 登録から 追跡調査まで の平均値, 2000 年平均値 ※州内測定局 月平均値を居 住地・勤務地 郵便番号地域 重心に内挿, 居 住・勤務歴に 基づき累積し 平均化	なかった1人を 除外) 平均値(SD): 20.2 (4.9) ppb HAA 評価対象者 平均値(SD): 20.3 (4.9) ppb ILA 評価対象者 平均値(SD): 20.4(5.1) ppb	身長, BMI, 胴囲, 喫煙状況(現在の喫 煙状況と箱・年)、 糸球体濾過率, 画 像肺の総容積, CT スキャン上の肺気 腫の割合, CT スキ ャナーの種類, 試 験実施施設	て、全肺CT検査前10 年間平均O ₃ 曝露濃度と の関連性はみられなかつ たが、非喫煙者ではO ₃ の10 ppb 上昇あたり ILA のOR=0.30 (95%CI: 0.10, 0.93)と負の関連性 がみられた。HAAの年 変化率とO ₃ 長期曝露と の関連性, 2000~2002年 におけるHAAと2000 年における平均O ₃ 濃度 との関連性はみられなか った。

表 25 未成年を対象として年単位での解析を行った CHS 研究【5報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
McConnell <i>et al.</i> (1999)	米国: カリフォルニア州南部12地域	1993年前半	公立学校の4年生, 7年生, 10年生計 3,676人	1993年前半に親 の回答による質 問票調査を実施	O ₃ : 1994年平均 値(日最高1 時間値ベース)	平均値: 65.6 ppb 濃度範囲: 35.5 ~97.5 ppb	年齢, 性別, 人種, 学年, 健康保険	日最高1時間O ₃ 濃度の1994 年平均値と、気管支炎や痰な どの呼吸器症状との関連性は みられなかった。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Peters <i>et al.</i> (1999a)	米国: カリフォルニア州南部 12 地域	1993 年	4, 7, 10 年生計 4,843 人, うち調査票が回収されたのは 3,676 人(各地域から 4 年生約 150 人, 7 年生約 75 人, 10 年生約 75 人)	1993 年初頭に親の回答による疾患歴等に関する質問票調査を実施	O ₃ : 1986~90 年平均値, 1994 年平均値(日最高 1 時間値, 日平均値ベース)	平均値 日最高 1 時間値: 64.5 ppb 日平均値: 32.0 ppb	地域, 学年, 年齢, 性別, 人種, 身長, BMI, 両親の喘息, 花粉症, 健康保険, 受動喫煙, カーペット, 植物, 害虫, カビ, 水害, ビタミン摂取	1986 年~1990 年間の平均及び 1994 年平均の日最高 1 時間 O ₃ 濃度と呼吸器症状増加との関連性はみられなかった。
McConnell <i>et al.</i> (2003)	米国: カリフォルニア州南部 12 地域	1996~1999 年	1993 年募集の 4, 7 年生, 1996 年追加募集の 4 年生のうち喘息歴があり追跡調査票に 2 回以上回答した 475 人。うち 184 人が調査初年度に気管支炎症状あり	1996~1999 年の間, 年 1 回, 親の支援のものと自己回答による呼吸器症状についての質問票調査を実施	O ₃ : 1996~1999 年平均値 (8 時間平均値 (10~18 時)ベース) 地域内年次変動(年平均濃度と 4 年間平均濃度の差)	4 年間平均値 全地域平均(SD): 47.2(11.3)ppb 地域別平均範囲:28.3~65.8ppb 地域内年次変動平均(SD):5.3(3.2) ppb 範囲:1.7~13.2 ppb	年齢, 性別, 人種/民族, アレルギー歴, 喫煙状況, 妊娠中の母親の喫煙, 親の喘息歴, 健康保険, 世帯収入	喘息患児において O ₃ の地域内年次変動と気管支炎症状との間に関連性がみられたが(1ppb 上昇あたりの OR 1.06; 95% CI:1.00, 1.12), 共汚染物質調整後は関連性がみられなくなった。地域間の 4 年間平均 O ₃ 濃度変動は気管支炎症状との関連性はみられなかった(濃度最高地域と最低地域の差である 37.5 ppb 上昇あたりの OR=0.80, 95%CI: 0.42, 1.54)。
Millstein <i>et al.</i> (2004)	米国: カリフォルニア州南部	1994~1995 年	小学校 4 年生(9 歳)2,034 人	1995 年の 10 月から 12 月に親回答による質問票調査を実施し得	O ₃ : 月平均値 (8 時間平均値 (10~18 時)ベース)	地区別最低値: 10~40ppb 地区別最高値: 40~110ppb	年齢, 性別, 人種/民族, アレルギー, 猫の飼育, カーペット使用, 受動喫	月間喘鳴有病率と月平均 O ₃ 濃度との関連性は年間、春夏、秋冬のいずれにおいてもみられなかった。月間喘息薬使用

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
				られた過去 12 カ月間の喘鳴, 喘息薬使用状況についての回答		(グラフ読み取り値)	煙, 暖房システム, 回答者教育レベル, 呼吸器感染症, 花粉	は通年での月平均 O ₃ 濃度との関連性がみられ(IQR (27.83 ppb) 上昇あたりの OR=1.80, 95%CI:1.19, 2.70)、屋外滞在時間の長い子供ではより強い関連性がみられた(IQR 上昇あたりの OR=3.07, 95%CI: 1.61, 5.86)。
Berhane <i>et al.</i> (2016)	米国: カリフォルニア州南部 8 地域	1993~2001 年, 1996~2004 年(4 年生から卒業まで追跡), 2003~2012 年(幼稚園または 1 年生から追跡)	1993 年募集コホート 1,008 人(喘息群 150 人), 1996 年募集コホート 1,067 人(喘息群 164 人), 2003 年募集コホート 2,527 人(喘息群 578 人)。コホート間で人種構成, 喘息群に差(2003~2012 年コホートでヒスパニック系, 喘息群が多い)	毎年, 親の回答による質問票調査を実施	O ₃ : 追跡期間平均(ラグ 1 年, 1992~2000 年, 1995~2003 年, 2002~2011 年)(8 時間平均値(10~18 時)ベース)の変化	追跡期間平均 47.7ppb(1992~2000), 44.9ppb(1995~2003), 44.8ppb(2002~2011)	年齢, 性別, 人種, 受動喫煙	1992~2000 年平均値と 2002~2011 年平均値の変化の 8 地域の中央値である 3.6ppb 減少あたりの喘息患児の 10 歳時点における気管支炎症状 OR は 0.66(95%CI: 0.50, 0.86)で気管支炎症状有病率は 1993 年登録時のベースラインと比較し 16.3%(95%CI: 6.7, 24.0)低下した。非喘息患児における関連性は喘息患児よりも弱かった(気管支炎症状 OR=0.85 (95%CI: 0.74, 0.97), 有病率 1.7% (95% CI: 0.3, 2.9) の低下)。15 歳時点でもほぼ同様の傾向であった。2 汚染物質モ

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								デルでは、喘息患児においてのみ NO ₂ 調整後の気管支炎症状との関連性がみられた (OR=0.74, 95%CI: 0.55, 0.99)。

表 26 喘息治療薬の使用についての解析結果 (CHS 研究)

(表 25 に示す研究における喘息治療薬の使用に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	OR	95%CI		調整汚染物質	備考
Millstein <i>et al.</i> (2004)	小学校 4 年生(9 歳) 2,034 人	1 カ月間の喘息治療薬使用有無	通年	月平均値(8 時間平均値(10~18 時)ベース)	1.24	1.06	1.43	-	-
			通年		1.50	1.19	1.89		屋外滞在時間が長い(中央値以上)
			通年		1.04	0.76	1.43		屋外滞在時間が短い(中央値未満)
			3~8 月		1.36	0.97	1.91		-
			9~2 月		1.10	0.82	1.49		-

注：単位変化量は 10ppb に換算した

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲
Millstein <i>et al.</i> (2004)	小学校4年生(9歳)の児童2,034人	1カ月間の喘息薬使用有無	通年	月平均値(8時間平均値(10~18時ベース))	-	年齢, 性別, 人種, ヒスパニック, アレルギー, 猫の飼育, カーペット使用, 受動喫煙, 暖房システム, 回答者教育レベル, 呼吸器感染症, 花粉	- 屋外滞在時間が長い(中央値以上) 屋外滞在時間が短い(中央値未満)	地区別最低値: 10~40ppb 地区別最高値: 40~110ppb (グラフ読み取り値)

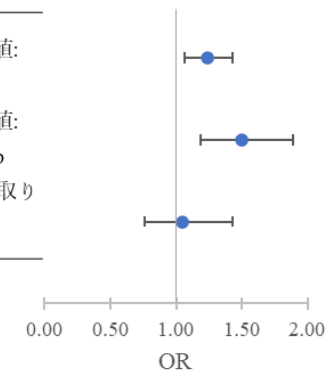


図 20 Millstein *et al.* (2004)による喘息治療薬の使用についての解析結果
(表 25 に示す研究における喘息治療薬使用 OR に関する解析結果のまとめ)

表 27 未成年を対象として年単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究 (CHS 研究以外) 【1 報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Fuertes <i>et al.</i> (2013b)	ドイツ: 都市部(South)と郊外(North)と旧東ドイツの一部(East)	1995年~1998年出生児, 1997年~1999年出生児の3~10歳の期間	2つの出生コホート(1995年~1998年, 1997年~1999年)出生児から抽出された6,604人	1, 2, 3, 4, 6, 10歳時点または6, 12, 18カ月, 2, 4, 6, 10歳時点で親の回答による質問票調査を実施, うち3歳以降の	O ₃ : 年平均値 (出生時及び6歳, 10歳時点住所) ※クリギング法により濃度分布を推定	出生時住所年平均値 平均値: 42.5 µg/m ³ 濃度範囲: 32.3~59.4 µg/m ³	性別, 年齢, 両親のアトピー歴, 両親の学歴, 兄/姉, 妊娠中の母の喫煙, 家庭内受動喫煙, 被毛ペットとの接触, 調理用ガスコ	旧東ドイツ地域では出生時住所における年平均O ₃ 濃度上昇とアレルギー性鼻炎、目・鼻の症状の正の関連性がみられた(IQR(1.5 µg/m ³)上昇あたりのORはそれぞれ1.30(95%CI: 1.02, 1.64), 1.35(95%CI: 1.16, 1.59))

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
				質問票回答を解析			ンロ使用, 家の湿気またはカビ, 介入試験参加, コホート, 地域	が、他評価項目、他地域では関連性はみられなかった。

2.4. 喘息新規発症

O₃への長期曝露が喘息新規発症に与える影響については、成人、未成年を対象として年単位の解析を行った6報のコホート・長期追跡研究が海外において報告されている。

全年齢を対象とした研究は、非喫煙者を対象としたコホート・長期追跡研究が3報ある(表 28)。5年間の追跡調査を行い、3カ月または12カ月平均O_x濃度の高濃度・中濃度O_x地域で比較したDetels *et al.* (1987)では、喘息新規発症に地域差はみられなかった。

Abbey *et al.* (1993)では、男性において10年間の期間中のO₃の規定濃度を超過した年間時間数の増加または調査期間中平均O₃濃度の上昇と、喘息新規発症の相対リスクの上昇に関連性がみられた。同様に、McDonnell *et al.* (1999)でも、男性において日中8時間および1日平均O₃濃度の20年間平均値と喘息新規発症に正の関連性がみられた(表 29、図 21)。

未成年を対象とした研究は3報あり、CHS研究が2報と(表 30)、その他のコホート・長期追跡研究が1報ある(表 32)。CHS研究においては、登録時点で喘息歴のない未成年を追跡したMcConnell *et al.* (2002)では、4年間平均O₃濃度が高い地域において、屋外滞在時間と喘息の発症に関連性がみられ、またスポーツをしている対象者ではスポーツをしていない対象者と比較してリスクが増加する傾向がみられた。Garcia *et al.* (2019)では、1993年から2006年間の年平均O₃濃度の低下と、100人・年あたりの喘息新規発症率の低下に関連性がみられた(表 31、図 22～図 24)。

CHS研究以外の未成年を対象とした研究としては、小学生を対象としたKim *et al.* (2013)において5年間平均O₃濃度と喘息新規発症に関連性はみられなかった(表 32、表 33、図 25)。

2.4.1. 喘息新規発症に関する海外研究

表 28 全年齢を対象として年単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究【3報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Detels <i>et al.</i> (1987)	米国: カリフォルニア州ロサンゼルス Lancaster(L: 中 Ox 濃度), Glendora(G: 高 Ox 濃度)	1972-1973 年(L)および 1977~1978 年(G)をベースラインとして、5 年後 (それぞれ 1978~1979 年, 1982~1983 年)追跡調査	ベースライン時に 7~59 歳のスパンニッシュ系の姓ではない白人生涯非喫煙者で Lancaster (ベースライン調査 2,340 人, 追跡調査 1,099 人)と Glendora (1,935 人, 1,117 人)の居住者	ベースライン時、追跡調査時に面談による質問票調査を実施 (咳、痰を伴う咳、喘鳴、医師による喘息、気管支炎、肺気腫)	Ox: 12 カ月平均値, 3 カ月平均値 (日最高 1 時間値ベース)	12 カ月平均値 平均値: 7 pphm(L), 11 pphm(G) 3 カ月平均値 平均値: 10 pphm(L), 20 pphm(G)	-	追跡期間中の症状 (咳、痰を伴う咳、喘鳴、医師による喘息、気管支炎、肺気腫の診断) の新規発症、消失において、男性の喀痰を伴う咳の発生以外に、中 Ox 地域と高 Ox 地域の地域差はほとんどみられなかった。
Abbey <i>et al.</i> (1993)	米国: カリフォルニア州	1977 年~1987 年	1966 年以降、1977 年の居住地から 8km 以内に居住していたセブンスデー・アドベンチスト教会信者の非ヒスパニック系白人	1977 年と 1987 年に自己回答による呼吸器症状に関する質問票調査を実施 新規症例は 1977 年には明確な症状がなく 1987 年に	O ₃ : 1977~1987 年の間の平均濃度 (使用した値のベース時間の記載なし), 1977~1987 年の間の平均年間カット	1973~1987 年平均の年間 10 pphm 超過時間数 平均値: 337.0 時間 範囲: 最大 966 時間	性別、年齢、学歴、喫煙者のいる職場勤務年数、1977 年時点の症状	男性でのみ O ₃ の 1977~1987 年の平均年間 10 pphm 超過時間数上昇と喘息新規発症の増加との関連性がみられた(500 時間上昇あたりの相対リスク 1.95, 95% CI: 1.00, 3.94)。平均 O ₃ 濃度を用いても同様の結果であった。

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			の非喫煙者 3,914 人	明確な症状があったケースとした	オフ値超過時間数 ※測定局における月別汚染物質濃度を郵便番号地区の重心に内挿し累積環境濃度を推定	平均濃度: 記載なし		
McDonnell <i>et al.</i> (1999)	米国: カリフォルニア州	1977~1992 年	27~87 歳のセブンスデー・アドベンチスト教会信者の非喫煙者 3,091 人	1977, 1987, 1992 年に自己回答による質問票調査を実施	O ₃ : 1973~1992 年の間の平均値 (8 時間平均値(9~17 時), 日平均値ベース)。60, 80, 100, 120, 150 ppb 超過時間数 ※州内測定局月平均値を居住地・勤務地郵便番号地域重心に内挿し居住・勤務歴に基づき累積し平均化	1973~1992 年間平均値(8 時間平均値ベース) 平均値: 46.5 ppb 範囲: 0.0~74.9 ppb 1973~1992 年間平均値(日平均値ベース) 平均値: 25.7 ppb 範囲: 0.0~40.7 ppb	年齢、教育年数、16 歳未満での肺炎、気管支炎の病歴、喫煙歴、喫煙者との居住年数、喫煙者との労働年数、子供時代の風邪罹患頻度、フェーム・ダスト曝露	男性においてのみ新規の医師による喘息の診断(喘息新規発症)と、1973 年~1992 年の居住・勤務歴に基づく 8 時間 (9~17 時) 平均 O ₃ 濃度の 20 年間平均値との間に関連性がみられた(27 ppb 上昇あたりの相対リスク 2.09, 95%CI: 1.03, 4.16)。O ₃ の指標間で比較すると、日平均値ベース >8 時間平均値ベース >60 ppb 超過時間数の順で高い関連性がみられた。

表 29 全年齢を対象とした喘息発症についての解析結果
 (表 28 に示す研究における喘息発症に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子
McDonnell <i>et al.</i> (1999)	27～87 歳, 非喫煙者, 男性	喘息新規発症	通年	9～17 時の 8 時間平均の 20 年間平均値 (1973～1992 年)	1.23	0.96	1.57	-	-
					1.31	1.01	1.70	-	年齢, 教育年数, 16 歳以前の肺炎または気管支炎歴, 喫煙歴
					1.30	1.00	1.69	-	年齢, 教育年数, 16 歳以前の肺炎または気管支炎歴, 喫煙歴, 喫煙者との同居年数, 喫煙者との仕事, 他の人と比べた子供時代の風邪の回数, 煙または塵への曝露
	0.95			0.82	1.09	-	年齢, 教育年数, 16 歳以前の肺炎または気管支炎歴, 喫煙者との仕事		
	27～87 歳, 非喫煙者, 女性								
	27～87 歳, 非喫煙者, 男性			日平均の 20 年間平均値 (1973～1992 年)	2.16	1.23	3.73	-	年齢, 教育年数, 16 歳以前の肺炎または気管支炎歴, 喫煙歴

注：単位変化量は 10ppb に換算した

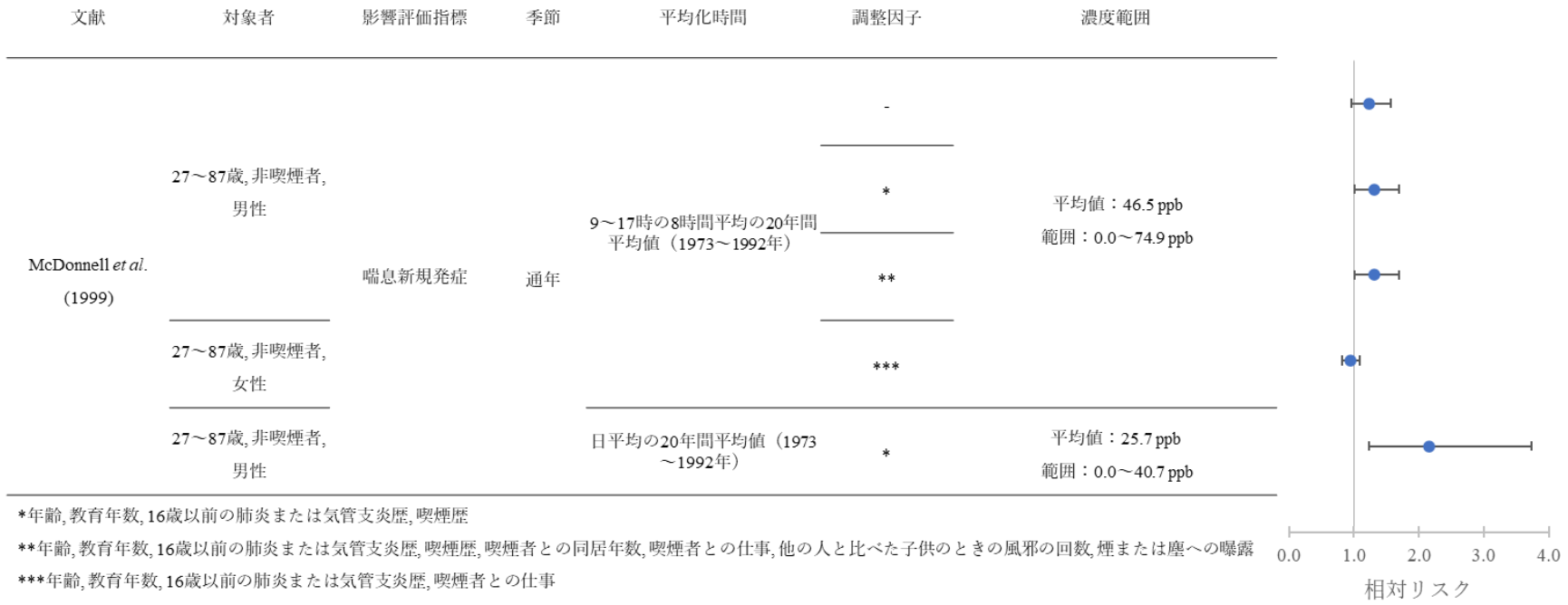


図 21 McDonnell *et al.* (1999)による喘息新規発症についての解析結果
 (表 28 に示す研究における喘息新規発症に関する解析結果のまとめ)

表 30 未成年を対象として年単位での解析を行った CHS 研究【2報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
McConnell <i>et al.</i> (2002)	米国: カリフォルニア州南部 12 地域	1993 年～1998 年	1993 年の登録時 9～10, 12～13, 15～16 歳, 1996 年の登録時に 9～10 歳で登録時点で喘息歴のない 3,470 人。このうち追跡中に喘息と診断されたのは 265 人	登録時(1993 年または 1996 年)に親回答による質問票調査、登録から 18 歳の年または 1998 年のうち早い年まで毎年 1 回、本人への面談調査を実施	O ₃ : 4 年間(1994～1997 年)平均値(日最高 1 時間値, 8 時間平均値(10～18 時), 日平均値ベース)	平均(濃度範囲) 4 年間平均値(日最高 1 時間値ベース) 低濃度地域(濃度下位 6 地域): 50.1(37.7～67.9)ppb 高濃度地域(濃度上位 6 地域): 75.4(69.3～87.2)ppb 4 年間平均値(8 時間平均値ベース) 低濃度 6 地域: 40.0(30.6～50.9)ppb 高濃度 6 地域: 59.6(55.8～69.0)ppb	民族(低 O ₃ 地域、高 O ₃ 地域それぞれにおけるチームスポーツ参加数と喘息発症との関連) ベースラインハザードは年齢、性別により層別化	8 時間平均 O ₃ 濃度の 4 年間平均値に基づく高濃度地域では、スポーツの数の増加と共にリスクが増大する傾向があり(スポーツをしていない対象者に対し、3 種類以上のスポーツをしている対象者の喘息発症相対リスクは 3.3 (95%CI: 1.9, 5.8)), 屋外滞在時間と喘息との関連性がみられた(相対リスクは 1.4, 95%CI: 1.0, 2.1) が、低濃度地域ではスポーツ、屋外滞在時間の影響はみられなかった。
Garcia <i>et al.</i> (2019)	米国: カリフォルニア州南部 9 地域	1993～2014 年(4 年生～12 年生までの 8 年間追跡, ベースライン 1993 年, 1996 年, 2006 年)	喘息歴の無いベースライン時 4 年生(平均 9.5 歳)4,140 人。追跡期間中、喘息発症者 525 人。	追跡期間中の毎年、保護者回答による質問票調査を実施。医師による喘息の診断があったとの最初の回答を喘息発症とする。	O ₃ : ベースライン時(1993, 1996, 2006 年)の年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	年平均値の範囲: 約 25～75ppb	地域、年齢(ベースライン時)、性別、人種/民族、ガスストーブ、チームスポーツ参加、地域平均気温(ベースライン時)、道路近傍の汚染度	2 段階多変量ポアソン回帰モデルによる解析ではベースライン時の年平均 O ₃ 濃度の変化の 9 地域中央値(8.9 ppb)あたりの調整後喘息新規発症率比(IRR: Incidence Rate Ratio)は 0.85(95%CI: 0.71, 1.02), 100 人・年あたり 0.78 件(95%CI: -1.44, -0.12)の喘息新規発症率低下(IRD: Incidence Rate Differences)がみられた。Cox 比

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								例ハザードモデルによる解析では関連性はみられなかった。

表 31 未成年を対象とした喘息発症についての解析結果 (CHS 研究)

(表 30 に示す研究における喘息発症に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	ラグ	変化量		95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
						発症率比	発症率差 (100人・年あたり)					
Garcia <i>et al.</i> (2019)	4年生 (平均年齢 (SD): 9.5(0.6))	喘息新規発症	通年	10~18時の平均値の8年間平均値 (ベースライン1993年, 1996年, 2006年)	-	発症率比	1.18	0.98	1.45	-	地域	-
							1.20	0.98	1.47	-	*	-
							1.18	0.96	1.47	-	**	-
						発症率差	0.87	0.76	0.97	-	地域	-
							0.88	0.13	1.62	-	*	-
							0.85	0.12	1.58	-	**	-
					1年	HR	1.20	0.99	1.47	-	*	***
		1.00	0.76	1.32	-	*	*** (calendar year によるスプラインを組み合わせたモデル)					
				10~18時の平均値の1年間平均値		1.10	0.88	1.38	-	*	*** (O ₃ 濃度の時間依存共変数を組み込んだモデル)	

注: 単位変化量は10ppbに換算した

*地域, 年齢, 性別, 民族, 人種, 家庭内のガスコンロの有無, スポーツへの参加, ベースライン年の地域平均気温

**地域, 年齢, 性別, 民族, 人種, 家庭内のガスコンロの有無, スポーツへの参加, ベースライン年の地域平均気温, 地域の車道付近の汚染

***Cox 比例ハザード回帰モデル

文献	対象者	影響評価 指標	季節	平均化時間	ラグ	調整因子	備考	濃度範囲
Garcia <i>et al.</i> (2019)	4年生 (平均 年齢(SD)= 9.5(0.6))	喘息新規 発症	通年	10~18時の平均値の8年 間平均値 (ベースライン 1993年, 1996年, 2006年)	-	地域	-	年平均値の範囲: 約25~75ppb
						*	-	
						**	-	

*地域, 年齢, 性別, 民族, 人種, 家庭内のガスコンロの有無, スポーツへの参加, ベースライン年の地域平均気温

**地域, 年齢, 性別, 民族, 人種, 家庭内のガスコンロの有無, スポーツへの参加, ベースライン年の地域平均気温, 地域の車道付近の汚染

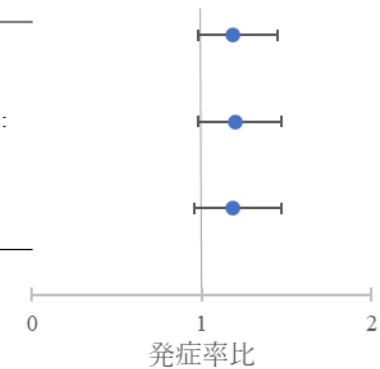


図 22 Garcia *et al.* (2019)による喘息新規発症率比についての解析結果
(表 30 に示す研究における喘息新規発症に関する解析結果のまとめ)

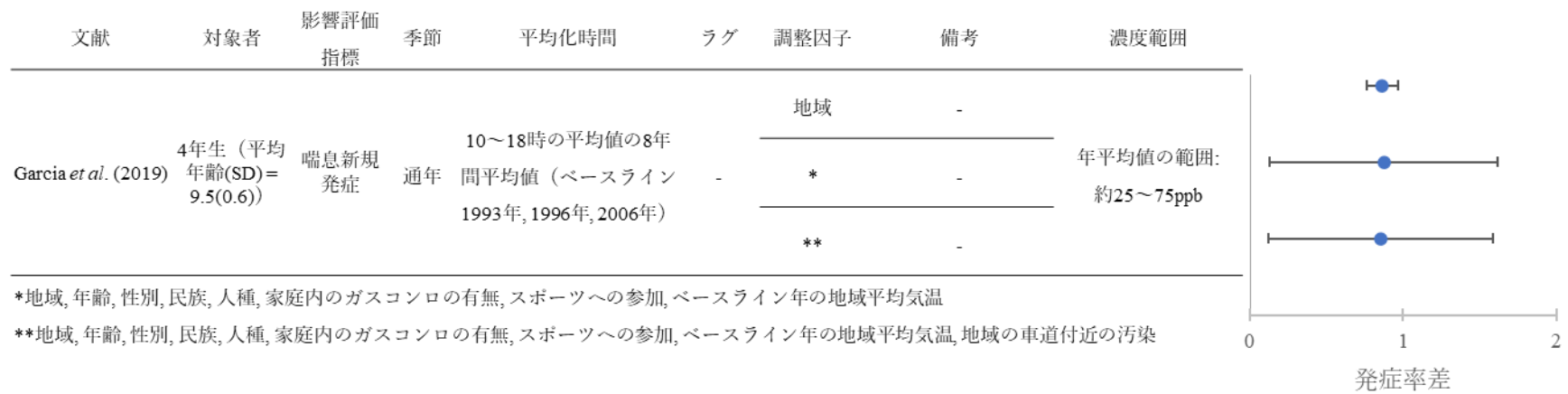


図 23 Garcia *et al.* (2019)による喘息新規発症率差についての解析結果
(表 30 に示す研究における喘息新規発症に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	ラグ	調整因子	備考	濃度範囲
Garcia <i>et al.</i> (2019)	4年生 (平均年齢(SD))=9.5(0.6))	喘息新規発症	通年	10~18時の平均値の8年間平均値 (ベースライン1993年, 1996年, 2006年)	1年	*	***	年平均値の範囲: 約25~75ppb
				10~18時の平均値の1年間平均値		*	***(calendar yearによるスプラインを組み合わせたモデル)	
						*	***(O3濃度の時間依存共変数を組み込んだモデル)	

*地域, 年齢, 性別, 民族, 人種, 家庭内のガスコンロの有無, スポーツへの参加, ベースライン年の地域平均気温

***Cox比例ハザード回帰モデル

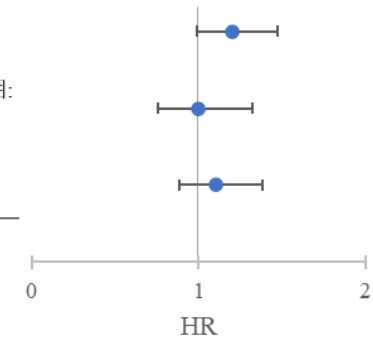


図 24 Garcia *et al.* (2019)による喘息新規発症 HR についての解析結果
(表 30 に示す研究における喘息新規発症に関する解析結果のまとめ)

表 32 未成年を対象として年単位での解析を行ったコホート研究・長期追跡研究 (CHS 以外) 【1 報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Kim <i>et al.</i> (2013)	韓国: 7 都市	登録: 2005~2006 年 追跡調査: 登録の 2 年後	小学生 1,743 人 うち 1,340 人が追跡調査実施	登録時及びその 2 年後, 親の回答による質問票調査を実施	O ₃ : 5 年間平均値 (2001~2005 年) ※GIS(Geostatistical Analyst extension of ArcGIS)を用いて個人毎に曝露を推定	平均値: 10.32 ppb 濃度範囲: 3.74~29.66 ppb	年齢、性別、BMI、両親のアレルギー歴、母親の教育レベル、世帯収入、住所、家庭での受動喫煙、早産	O ₃ 曝露と細気管支炎歴の追跡中の喘息新規発症への相乗効果はみられず、ロジスティック回帰分析でも O ₃ との関連性はみられなかった。

表 33 未成年を対象とした喘息発症についての解析結果 (CHS 以外)

(表 32 に示す研究における喘息発症に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価指標	季節	平均化時間	OR	95%CI		調整汚染物質
Kim <i>et al.</i> (2013)	小学生 (平均(SD) : 6.83(0.52) 歳)	喘息新規発症	通年	5 年間平均値(2001~2005 年)	0.88	0.37	2.13	CO, NO ₂

注 : 単位変化量は 10ppb に換算した

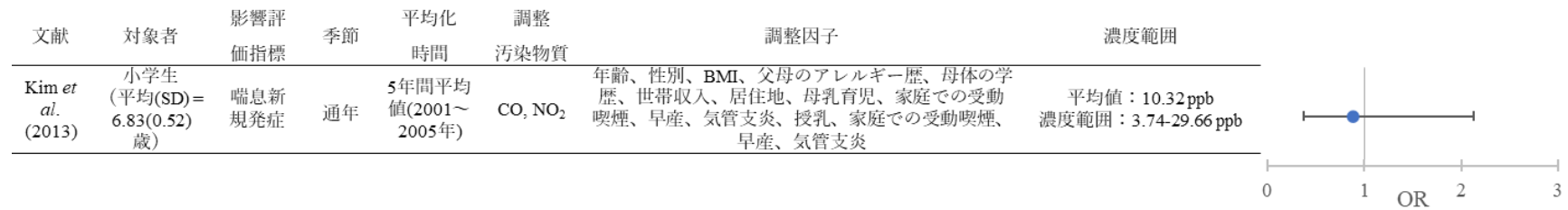


図 25 Kim *et al.* (2013)による喘息新規発症についての解析結果

(表 32 に示す研究における喘息新規発症に関する解析結果のまとめ)

2.5. 炎症

O₃への長期曝露が呼吸器炎症に与える影響については、成人、未成年、喘息患者を対象としたいくつかの研究が国内外において報告されている。

国内研究では、成人を対象として月単位の解析を行った研究として、*Michikawa et al.* (2016b)において、炎症マーカーである血中の高感度 CRP と採血前 1 カ月間及び 1 年間の平均 O₃濃度に正の関連性がみられたが、白血球数については採血前 3 カ月間及び 1 年間の平均 O₃濃度との負の関連性がみられた（表 34）。

海外研究では、成人、未成年、喘息患者を対象として、O₃曝露と炎症マーカーである呼気凝縮液中の一酸化窒素（FeNO）及び 8-iso-PGF 濃度、血中の白血球数、IgE 濃度との関連性を検討した疫学研究が報告されている（参考資料 4-2）。コホート研究としては、未成年を対象として年単位の解析を行った *Berhane et al.* (2014)では、2006/2007 年度から 2007/2008 年度にかけての FeNO の変化と測定前 12 か月間平均 O₃濃度に関連性はみられなかった（表 35、表 36、図 26）。

コホート研究・長期追跡研究以外の研究では、大学生や喘息患者を対象として O₃濃度の上昇と炎症マーカーの上昇に関連性がみられたことが報告されている（参考資料 4-2）。

2.5.1. 炎症に関する国内研究

表 34 年単位での解析を行った研究【1報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Michikawa <i>et al.</i> (2016b)	日本: 全国 300 地域	2010 年 11 月	20 歳以上の住民 2,360 人(平均 58.8 歳。男性 1,002 人, 女性 1,358 人)。糖尿 病, 高血圧, 脂 質異常症のいづ れかの治療薬使 用者は 32.7%, 高 感度 CRP, 白血 球数が高値であ る対象者割合は それぞれ 5.3 %, 4.4 %。	NIPPON DATA2010 に おける 2010 年 11 月の 採血で得られたデー タを入手	O ₃ : 1, 3 カ月間平均 値, 年平均値	採血日の日最 高 8 時間値: 平均(SD): 34.6(10.0) ppb 濃度範囲 10~90%: 22.2 ~46.4 ppb	年齢, 性別, 喫煙状 況, 飲酒、BMI, 学 歴, 高血圧・糖尿 病・脂質異常症の薬 品使用, 運動, 気温, 湿度	高感度 CRP については採血 前カ 1 カ月間平均 O ₃ 濃度の 最低五分位に対する最高五 分位の OR は 2.14(95%CI: 1.00, 4.57)であり、採血前 1 年間平均 O ₃ 濃度 10 ppb 上昇 あたり 14.6%(95%CI: 3.1, 27.4)の増加で正の関連性が みられた。白血球数につい ては、3 カ月間及び 1 年間 の平均 O ₃ 濃度 10 ppb 上昇あ たりの係数でそれぞれ 168.1/μL(95%CI: -282.2, - 54.0)、174.4/μL (95%CI: - 318.7, -30.3)の低下で負の関 連性がみられた。

2.5.2. 炎症に関する海外研究

表 35 年単位での解析を行った CHS 研究【1報】

文献	国名: 地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Berhane <i>et al.</i> (2014)	米国: カリフォルニア州南部 8 地域	2006/2007 年度、 2007/2008 年度	2002 年から 2003 年にかけて 5~7 歳の 1,211 人を登録 (FeNO 測定時 9~12 歳)	2006 年から 2008 年 にかけて温暖期 (3 月 16 日から 6 月 30 日) と、寒冷期 (10 月 1 日から 3 月 15 日) に FeNO を測定	O ₃ : 測定前 12 カ月間平均値	記載なし	地域、民族、性別、 喘息、喘息薬の使 用、呼吸器アレルギー 一歴、年齢、FeNO 測定日および季節	2 回の測定の間測定前 12 カ月間 平均の 8 時間(10~18 時)平均 O ₃ 濃度の変化と 2 回の測定の間 FeNO の変化には関連性はみられ なかった。

表 36 FeNO 変化量(ppb)についての解析結果

(表 35 に示す研究における FeNO 変化量に関する解析結果のまとめ)

文献	対象者	影響評価 指標	季節	平均化時間	変化量 (ppb)	95%CI		調整 汚染物質	備考
Berhane <i>et al.</i> (2014)	9~12 歳の 1,211 人	呼気中一 酸化窒素 濃度 (FeNO)	温暖期 (3 月 16 日から 6 月 30 日)、寒冷期 (10 月 1 日から 3 月 15 日)	測定前 12 カ月 間平均値	-3.5	-21.3	14.3	FeNO 測定日前の日 平均オゾン値(10~18 時、2005 年データは ラグ 1 日、2006 年デ ータはラグ 5 日の組 み合わせ)	-
					-2.4	-20.2	15.7		2006-2007 年喘息なし 2007-2008 年喘息なし
					-12.9	-51.4	25.4		2006-2007 年喘息なし 2007-2008 年喘息あり
					-11.0	-34.8	12.9		2006-2007 年喘息あり 2007-2008 年喘息あり
					-4.8	-24.0	14.2		2006-2007 年アレルギーなし 2007-2008 年アレルギーなし

文献	対象者	影響評価 指標	季節	平均化時間	変化量 (ppb)	95%CI		調整 汚染物質	備考
					4.3	-24.1	32.3		2006-2007 年アレルギーなし 2007-2008 年アレルギーあり
					-3.6	-21.9	14.7		2006-2007 年アレルギーあり 2007-2008 年アレルギーあり
					5.2	-19.2	29.6		2006-2007 年温暖期から 2007-2008 年温暖期までの変化
					-3.3	-28.2	26.6		2006-2007 年寒冷期から 2007-2008 年温暖期までの変化
					15.7	-18.1	50.4		2006-2007 年温暖期から 2007-2008 年寒冷期までの変化
					-2.9	-26.6	21.0		2006-2007 年寒冷期から 2007-2008 年寒冷期の変化

注：単位変化量は 10ppb に換算した

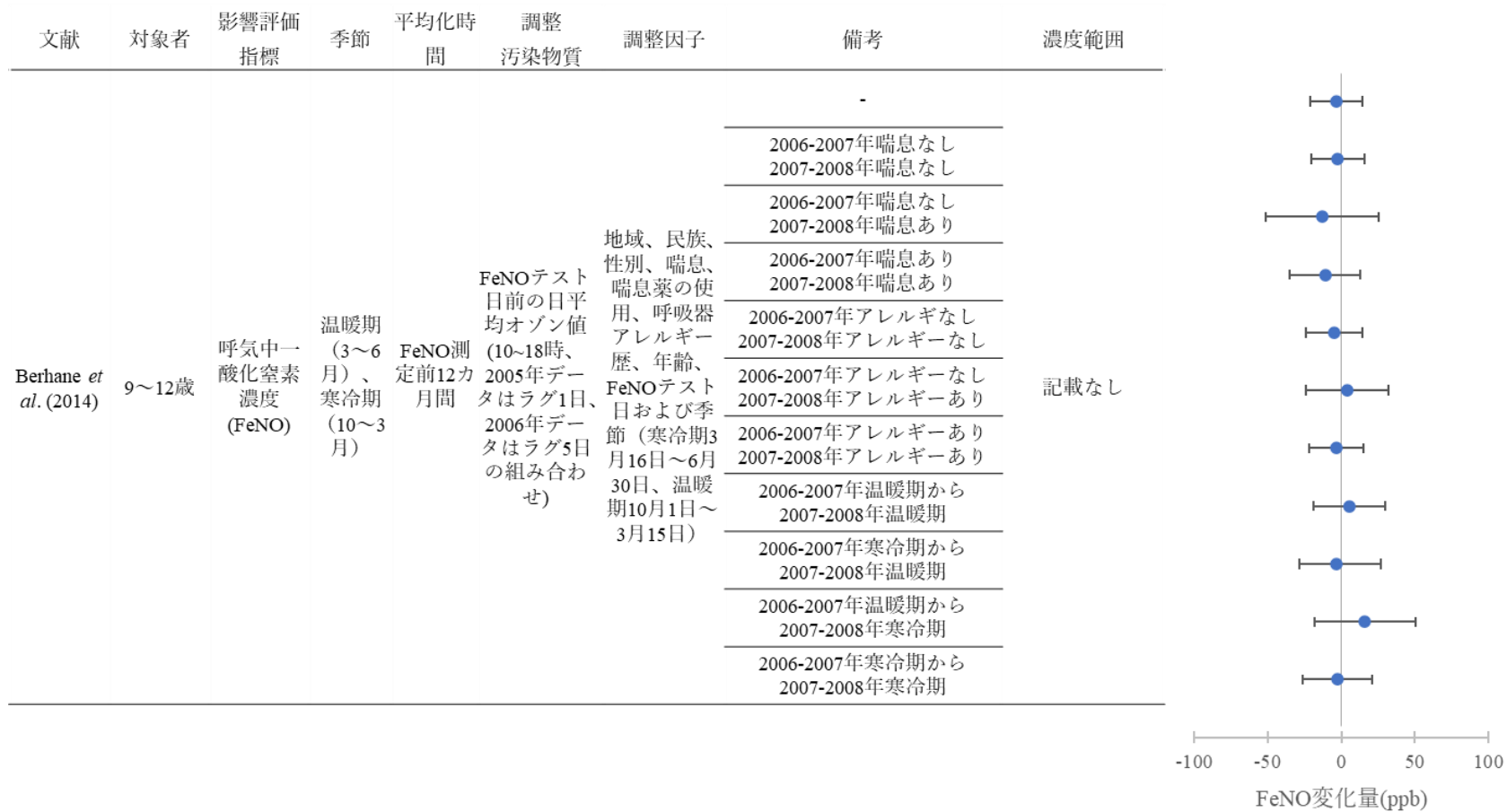


図 26 Berhane *et al.* (2014) による FeNO 変化量についての解析結果
 (表 35 に示す研究における FeNO 変化量に関する解析結果のまとめ)