

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疫学研究知見の概要一覧 (案)

2022年12月12日版

1. 長期影響

1.1. 呼吸器影響

1.1.1. 機能・症状・炎症

■ 国内研究 (3報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
北條ら (2001)	日本：宮城県	質問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	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。
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	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	Ox：年平均値	濃度範囲 16～28 ppb	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、男子では中区で高い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))。
Michikawa <i>et al.</i> (2016b)	日本：全国300地域	2010年11月に採血を実施	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、脂質異常症のいず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%。	O ₃ ：日最高8時間値の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 10～90パーセントイル濃度：22.2～46.4 ppb	高感度CRPについては採血前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。

■ 海外研究 (116報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
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O)	1972～1973年(L)および1977～1978年(G)をベースラインとして、5	ベースライン時に7歳～59歳のスパニッシュ系の姓ではない白人生涯非喫	Ox：12カ月平均値、3カ月平均	12カ月平均値 平均値：7 pphm(L), 11 pphm(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地域と比べて有意に急激な呼吸機能、ΔN ₂ 750-1250の

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
	x)	年後(それぞれ 1978～1979 年, 1982～1983 年) 追跡調査	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	値(日最高 1 時間値ベース)	3 カ月平均値 平均値：10 pphm(L), 20 pphm(G)	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)。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、地域差はほとんどみられなかった。
Dockery <i>et al.</i> (1989)	米国：6 都市	1980/1981 学年度	大気汚染と健康影響に関する 6 都市研究に参加している 10～12 歳 5,422 人	O ₃ ：日平均値の呼吸機能検査前 12 カ月間平均値	平均値 都市により 18.0～37.8 ppb	12 カ月間平均 O ₃ 濃度最低の都市と比較した最高の都市における喘息 OR は 1.9 (95%CI: 1.0, 3.4)であったが、他の呼吸器症状の OR は概ね 1 未満で有意な関連ではなかった。参照症状(花粉症、耳痛、呼吸器以外の疾患)についても有意な関連はみられなかった。
Schwartz <i>et al.</i> (1989)	米国：64 地区	1976 年 2 月～1980 年 2 月	NHANESII(The Second National Health and Nutrition Examination Survey)参加者で呼吸機能測定を行い解析可能データが得られた、64 対象地区の 6～24 歳 3,922 人。O ₃ 測定値があるのは 24 地区 1005 人。	O ₃ ：呼吸機能検査前 1 年間平均値(7 時間平均値(11～17 時測定)ベース)	中央値:0.032ppm 10～90 パーセントイル濃度: 0.023～0.040ppm	線形回帰では O ₃ と FVC, FEV ₁ , PEF との有意な負の関連がみられた(回帰係数は FVC: -3.20, (p=0.0001);FEV1: -3.19,(p=0.0001);PEF: -4.15(p=0.0001))。ノンパラメトリック平滑化では適合性が顕著に改善し、高濃度で傾きが大きくなる非線形関係がみられた。慢性呼吸器症状を有する子供を除外すると回帰係数は 10～20%小さくなり、喫煙者を除外すると大きくなったが、いずれも有意なままであった。
Zwick <i>et al.</i> (1991)	オーストリア：Seewinkel, Burgenland(高 O ₃ 濃度地域), Laaberg, ウィーン(低 O ₃ 濃度地域)	1989 年秋季 5 週間	高 O ₃ 濃度地域 2 校の子供 218 人, 低 O ₃ 濃度地域 2 校の子供 281 人。10～14 歳。両地域は民族的, 社会経済状況的に同様であった。	O ₃ ：調査前 2 年間平均値、O ₃ 濃度が 60, 100, 120ppb を超えた時間の割合	2 年間平均濃度最高値は高濃度地域 188ppb, 低濃度地域 95ppb O ₃ が 60, 100, 120ppb を超過した時間の割合は高濃度地域ではそれぞれ 45.39%、	呼吸器症状の報告数, 呼吸機能, アレルギー疾患有病率, 皮膚プリック試験陽性率, 血清中総 IgE の中央値, 分布, 100kU/L 以上の割合, 総 IgG 平均値には高 O ₃ 濃度地域と低濃度地域で有意差はなかった。気管支過敏性は高濃度地域の方が低濃度地

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					9.68%, 2.5%, 低濃度地域では 0.33%, 0%, 0%。	域よりも発生頻度が高く (29.4% vs. 19.9%; p<0.02), 重度であった (PD20(SD): 2,100(87) μg vs. 2,350(58) μg; p<0.05)。血 中の総白血球数, 好酸球, リンパ球, OKT3+, OKB7+の数, 比率は両地域で有意 差はなかったが, 高濃度地域で, OKT4+(ヘルパーT細胞), OKNK+細胞(ナ チュラルキラー細胞)の絶対数と比率の減 少, OKT8+(サブレッサーT細胞)の増加, ヘルパー/サブレッサー細胞指数の有意な 低下がみられた (OKT4+/OKT8+: 高濃度地 域 1.44(0.45) vs. 低濃度地域 1.75(0.57); p< 0.0001)。
Calderon- Garcidueñas <i>et</i> <i>al.</i> (1992)	メキシコ：メキシコシティ都市圏 南西部, Veracruz	1984年1月～1990年6 月	メキシコシティ都市圏南 西部の対象者は医療従事 者, 医療スタッフ, 医学生, 海兵隊員で, Veracruz の対 象者は保健職員と海兵隊 員(年齢・性別・職業をメ キシコシティ都市圏南西 部の対象者とマッチング) グループI(対照群): Veracruz 居住者(12人, 平均 年齢 27.41歳), グループ II(短期曝露群): 低 O ₃ 濃 度, 低汚染の地域から来た 対象者で 1～30日のメキ シコシティ都市圏南西部 居住者(17人, 平均年齢 27.05歳), グループIII(長期 曝露群): 2カ月以上のメ キシコシティ都市圏南西 部居住者(47人, 平均年齢 27.14歳)	O ₃ : 月平均値(日 最高値ベース)	平均値(SD): 約 0.150(不明) ppm(図からの読み取り値) 範囲: 約 0.050～0.300 ppm(図 からの読み取り値)	対照群では正常な粘膜上皮がみられたが, 短期曝露群では正常な上皮の喪失, 基底 細胞の過形成(47.06%), 軽度の異形成 (17.64%)がみられた。長期曝露群では, 78.72%に異形成(軽度 59.45%, 中等度 40.54%)がみられ, 正常な呼吸器上皮の重 度の喪失, 顕著な基底細胞過形成, 扁平上 皮変成, 粘膜下血管増殖がみられた。対 照群では鼻症状はなかったが短期曝露群 では 47%, 長期曝露群では 70%に症状が あった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
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・アドベンチストの非ヒスパニック系白人の非喫煙者3,914人	O ₃ ：1977～1987年平均濃度（使用した値のベース時間の記載なし）、1977～1987年平均年間カットオフ値超過時間数	1973～1987年平均の年間10pphm超過時間数 平均値：337.0時間 範囲：最大966時間 平均濃度：記載なし	O ₃ と新規症例との関連性はいずれの呼吸器症状でもみられなかった。O ₃ の1977年～1987年の年平均10pphm超過時間数500時間上昇あたりの喘息新規発症相対リスクは1.40(95%CI: 0.99, 2.34)で関連の傾向がみられ、男女別では男性でのみ統計的に有意な喘息新規発症の増加との関連性がみられた(500時間あたりの相対リスク=1.95(95%CI: 1.00, 3.94); p<0.05)。平均O ₃ 濃度を用いても同様の結果であった。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10pphm、12pphmの平均超過時間数と関連性がみられた(数値記載なし)。
Greer <i>et al.</i> (1993)	米国：カリフォルニア州サンフランシスコ, ロサンゼルス, サンディエゴ	1977, 1987年	1977年の住所から5マイル以内に10年以上居住する25歳以上の非喫煙者3,914人 男性：1,414人, 女性：2,500人	年間累積曝露	記載なし	O ₃ 年間累積曝露1pphm上昇あたり1977年～1987年の喘息罹患の相対リスクは男性のみでは3.12(95%CI: 1.61, 5.85)と有意な増加がみられたが、男女合計(1.31, 95%CI: 0.96, 1.78), 女性のみ(0.94, 95%CI: 0.65, 1.34)では有意な関連はみられなかった。
Stern <i>et al.</i> (1994)	カナダ：オンタリオ州南西部5地域, サスカチュワン州南部中央5地域	1985年10月-1986年3月	調査対象地域に1年以上住んでいた7～11歳の白人3,945名	O ₃ ：日最高1時間値の年間平均値	オンタリオ州の平均値：46.3ppb サスカチュワン州の平均値：34.1ppb	オンタリオ州ではサスカチュワン州と比較して硫酸塩およびO ₃ の環境濃度が高く、FVC, FEV1に有意な減少がみられた(サスカチュワン州における呼吸機能に対するオンタリオ州の呼吸機能の比率はFVC: 98.3%(95%CI: 97.6, 89.7); FEV1: 98.7%(95%CI: 97.9, 99.4))。現喘息患児について、オンタリオ州ではサスカチュワン州と比較しFEF25-75%とV50maxの値がそれぞれ6.6%, 6.5%低かったが、統計的有意差はなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Ackermann-Liebrich <i>et al.</i> (1997)	スイス：8 地域(Aarau, Basel, Davos, Geneva, Lugano, Montana, Payerne, Wald)	1991 年	スイスに居住する 18～60 歳 9,651 人	O ₃ ：年平均値, 夏季(5-9 月)平均値(8 時間平均値(10-18 時)ベース), 過剰 O ₃ (30 分値の 120µg/m ³ 超過分の累積値)	年平均値(SD)：43.1(9.5) µg/m ³ , 範囲：31.5～55.2 µg/m ³ 夏季平均値(SD)：92.0(12.9) µg/m ³ , 範囲：79.2～118.2 µg/m ³ 過剰 O ₃ 平均値(SD)：1.21(1.47) µg/m ³ -年 範囲：0.015～4.72 µg/m ³ -年	いずれの曝露指標においても O ₃ 濃度と FVC には一貫した負の関連がみられたが(年平均 O ₃ 濃度 10 µg/m ³ 増加に対する回帰係数-0.0060(95%CI: -0.0113, -0.0008), 夏季平均 O ₃ 濃度 10 µg/m ³ 増加に対する回帰係数-0.0140(95%CI:-0.0176, -0.0104), 過剰 O ₃ 平均値 1 µg /m ³ -年増加に対する回帰係数-0.0158(95%CI: -0.0190, -0.0126)), O ₃ 濃度と FEV ₁ については過剰 O ₃ 平均値のみ有意な負の関連がみられた(1µg /m ³ -年増加に対する回帰係数-0.0045; 95%CI: -0.0078, -0.0012)。
Braun-Fahrlander <i>et al.</i> (1997)	スイス：10 地域	1992 年～1993 年	10 地域に住む 6 歳～15 歳 4,470 人	O ₃ ：年平均値(1992 年), 1 時間値 ≥ 160µg/m ³ の時間数	平均値: 年平均濃度: 地域により 17～75ppb 時間数: 地域により 0～195 時間	年平均 O ₃ 濃度を用いた解析では、症状の発生率と O ₃ との関連性はみられなかった。一方、160µg/m ³ 以上の O ₃ 濃度時間数最少の都市と比較した時間数最多の都市における調整後 OR は夜間の乾いた咳で 1.39 (95%CI: 1.02, 1.89)、気管支炎 1.74 (95%CI: 1.22, 2.50)、結膜炎 1.30 (95%CI: 0.96, 1.76) と O ₃ との間にわずかな正の関連がみられた。
Kunzli <i>et al.</i> (1997)	米国：カリフォルニア州北部と南部	記載なし	17～21 歳の生涯カリフォルニア州ロサンゼルス盆地(LA), サンフランシスコ湾岸(SF)在住のカリフォルニア大学バークレー校の大学 1 年生 274 人(有効データ 130 人)	O ₃ ：有効生涯曝露(8 時間(10～18 時)平均値ベース), 月 60 ppb 超過時間数	有効生涯曝露(8 時間平均値ベース):個人データ(O ₃ 濃度屋内/屋外比=0.2 とする)による累積曝露 中央値：123.1 ppb・時/月 25～75 パーセンタイル：88～207 ppb・時/月 月 60ppb 超過時間数 中央値 4.5 時間/月 25～75 パーセンタイル：1.0～26 時間/月 生涯居住地に基づく累積曝露 中央値 27.5 ppb・時/月	いずれの曝露指標でも O ₃ 曝露上昇によって FEF _{25-75%} および FEF _{75%} の有意な低下がみられ、居住地近隣測定局における 8 時間平均 O ₃ 濃度から求めた生涯曝露では IQR (20 ppb) 上昇あたり FEF _{75%} , FEF _{25-75%} の変化はそれぞれ -334 mL/s (95%CI: -657, 11), -420 mL/s (95%CI: -886, 46) で、これは集団平均値の 14%, 7.2% に相当した。曝露評価において屋外滞在時間、活動を考慮しても結果に影響しなかった。O ₃ と FVC, FEV ₁ との間に関連はなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					25~75 パーセンタイル：19~39 ppb・時/月	
Abbey <i>et al.</i> (1998)	米国：カリフォルニア州	1977年~1993年	カリフォルニア州の大気質測定局から20マイル以内に居住・勤務している非ヒスパニック系白人非喫煙者 1,391人	O ₃ ：8時間平均値(時間帯記載なし)、日平均値の1973~1993年平均値	8時間平均値の1973~1993年平均値 -女性 平均値：49.4 ppb, 範囲：17.9~73.8 ppb -男性 平均値：49.3 ppb, 範囲：17.6~70.6 ppb 日平均値の1973~1993年平均値 -女性 平均値：26.9 ppb, 範囲：11.2~40.7 ppb -男性 平均値：27.1 ppb, 範囲：10.3~40.4 ppb	両親が喘息、気管支炎、肺気腫、花粉症である男性では8時間平均 O ₃ 濃度の1973~1993年平均値 IQR (23 ppb) 増加あたり%FEV ₁ が6.3% (95% CI: -10.8, -1.8, p=0.02) 低下した。
Chen <i>et al.</i> (1998)	台湾：都市部2地域(Keelung, Sanchung)と石油化学工業地域3地域(O ₃ 測定は Jenwu, Linyuan のみ)と田舎1地域(Taihsi:対照群)	1994年12月(質問票配布)	小学校児童 4,697人(質問票有効回答数)	O ₃ ：日中平均値(時間帯記載なし)の1994~1995年平均値	田舎平均値：52.56 ppb 都市部平均値：41.90ppb, 38.34 ppb 石油化学工業地域平均値：52.12ppb, 60.64 ppb	対照群(田舎地域)と比較し、都市部(Keelung + Sanchung)の呼吸器疾患、呼吸器症状の有病率は有意に高かった(対照群と比較した調整後 OR は日中または夜間の咳:1.67(95%CI:1.21, 2.29); 慢性の咳:1.88(95%CI:1.07, 3.31); 息切れ:1.40(95%CI:1.04, 1.91); 鼻症状:1.96; (95%CI:1.54, 2.48); 副鼻腔炎:1.53(95%CI:1.04, 2.26); 喘鳴・喘息:1.68(95%CI:1.11, 2.54); アレルギー性鼻炎:1.82(95%CI:1.31, 2.52); 気管支炎:1.72(95%CI:1.33, 2.23); 家族の呼吸器疾患:1.40(95%CI:1.04, 1.89) が、石油化学工業地域では有意な差がみられたのは鼻症状についてのみであった(調整後 OR は Jenwu で1.59(95%CI:1.21, 2.09); Linyuan で1.59(95%CI:1.19, 2.14))。日中平均 O ₃ 濃度は対照と比べ都市部は低く、石油化学工業地域は高かった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Tager <i>et al.</i> (1998)	米国：カリフォルニア州, 米国全土	1993年8月～1994年12月。1975～1992年の生涯曝露を調査	生涯ロサンゼルス盆地(LA), サンフランシスコ湾岸(SF)在住カリフォルニア大学パークレー校1年生175人(平均18.6±0.8歳)。呼吸機能が得られたのは130人。	O ₃ ：有効生涯曝露(8時間平均値(10～18時)ベース), 月60ppb超過時間数。	有効生涯曝露(8時間平均値ベース) 曝露評価アプローチによる中央値範囲：SF23-142, LA52-328ppb・時/月 月60ppb超過時間数 曝露評価アプローチによる中央値範囲：SF1.1-3.2, LA24-70時間/月	O ₃ 生涯曝露とFVC, FEV ₁ との関連は曝露評価アプローチにより一貫しておらず、ほとんど有意にならなかった。FEF25-75%, FEF75%は有効生涯曝露, 60ppb超過時間数増加により, アプローチによらず一貫した, 概ね有意な低下がみられた(屋外滞在時間、中-強度活動、屋内外濃度比を考慮したO ₃ 曝露の60ppb超過時間数1SD(18.8時間/月)あたりの回帰係数はFEF25-75%:-326mL/s (95% CI: -655, 3)、FEF75%:-252mL/s (95% CI:-481, -23))。ΔN ₂ との関連は認められなかった。
Frischer <i>et al.</i> (1999)	オーストリア：ニーダーエスターライヒ州, シュタイアーマルク州の9地域	1994～1996年春, 秋, 計6回	小学1, 2年生1,150人	O ₃ ：夏季平均値, 冬季平均値(30分平均値ベース)	1994年の9地域の平均値範囲：18.0～40.7ppb 夏季平均値: 1994年37.3ppb; 1995年35.4ppb; 1996年32.4ppb.	1994年夏季平均O ₃ 濃度とFEV ₁ , FVC, MEF50の春季から秋季の変化量の間には負の有意な関連がみられた(β(SE)はそれぞれ-0.0189(0.007)mL/日; -0.022(0.007)mL/日; -0.049(0.019)mL/s/日)。3年間まとめた解析において、O ₃ 濃度上昇によりFEV ₁ , FVC, MEF50の変化量成長率が小さくなった(回帰係数は1ppbあたりFEV ₁ 夏季:-0.029mL/日、冬季:-0.024mL/日、FVC夏季:-0.018mL/日、冬季:-0.01mL/日、MEF50夏季-0.076mL/s/日、冬季:-0.084mL/s/日)
Galizia and Kinney <i>et al.</i> (1999)	米国	1995年春に調査(過去の曝露歴聴取のため曝露期間は多様, 長期曝露は1981～1990年を参照とした)	喫煙歴のないYale College新入生(17～21歳)520人	O ₃ ：高曝露群(夏季10年間平均値(日最高1時間平均値ベース)≥80ppbの郡に4年以上居住), 低曝露群	記載無し(高曝露群65人, 低曝露群450人)	O ₃ 高曝露群における呼吸機能は低曝露群よりも有意に低く, FEV ₁ は-3.1%(95% CI:-5.9, -0.2, FEF25-75%は-8.1%(95% CI: -13.9, -2.3,)), FEF75%は-6.7%(95% CI: -14.8, 1.4)であった。慢性の痰, 風邪以外の喘鳴, 呼吸器症状指数はO ₃ 高曝露群で増加し, ORはそれぞれ1.79(95% CI: 0.83, 3.82), 1.97(95% CI: 1.06, 3.66), 2.00(95% CI: 1.15, 3.46)であった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
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	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	1994 年平均 O ₃ 濃度と呼吸器症状との有意な関連性はみられなかった。
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	O ₃ : 1973~1992 年間平均値(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	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	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有意な関連性がみられた(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。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 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。
Peters <i>et al.</i> (1999b)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1993 年春	カリフォルニア州南部 12 地域居住の公立学校 4, 7, 10 年生計 3,600 人(各地域から 4 年生約 150 人, 7 年生約 75 人, 10 年生約 75 人), うち解析対象は 3,293 人	O ₃ : 1986~1990 年平均値(日最高 1 時間値ベース), 1994 年平均値(日平均値, 日最高 1 時間値ベース)	記載なし	喘息の女子では, 日平均値の 1994 年平均 O ₃ 濃度と FVC (r=-248.8, SE: 78.5, p<0.01) 及び FEV1 (r=-135.0, SE: 57.2, p<0.05) の低下との間に有意な関連がみられた。屋外で多く過ごす男子については, 日最高 1 時間値の 1994 年平均 O ₃ 濃度の IQR (40 ppb) 増加当たりの FVC における回帰係数が-128.6 (SE: 56.0, p<0.05), FEV1 で-136.3 (SE: 51.3, p<0.05) と有意な負の相関がみられた。
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, うち質問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)	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 1994 年平均値(日最高 1 時間値ベース) : 64.5 ppb 1994 年平均値(日平均値ベース) : 32.0 ppb	1986 年~1990 年平均及び 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。
Wang <i>et al.</i> (1999)	台湾：高雄, 屏東	1995 年 10 月~1996 年 6 月	123 校全生徒から, 質問票で 1 年以上前に喘息症状があり, 過去 1 年以内の症	O ₃ : 年平均値 (1996 年)	地区別平均値 中央値 : 0.022 ppm 範囲 : 0.002~0.032 ppm	単変量解析, 多変量解析共に, O ₃ 高濃度地区(中央値以上)は低濃度地区(中央値未満)と比較して喘息有病率が有意に高かった

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			状は無いと回答した生徒を除外した 155,283 人について解析(男子 76,829 人, 女子 78,454 人。11~16 歳)。			(単変量解析 OR=1.07(95%CI: 1.04, 1.11), 多変量解析 OR=1.11(95% CI: 1.07, 1.15))。
Zemp <i>et al.</i> (1999)	スイス：8 地域	1991 年	スイスの 8 地域に少なくとも 3 年以上居住する 18~60 歳の住民 9,651 人	O ₃ ：年平均値(1991 年), 夏季平均値(5-9 月)(日中平均(10-18 時)ベース), 年過剰 O ₃ (30 分濃度の 120µg/m ³ 超過量の年間総和を、年間 30 分値数で除した値)	平均値(SD); 範囲 年平均値：43.1(9.5) µg/m ³ ; 31.5~55.2 µg/m ³ 夏季平均値：92.0(12.9) µg/m ³ ; 79.2~118.2µg/m ³ 年過剰 O ₃ ：1.21(1.47) µg/m ³ -年; 0.015~4.72µg/m ³ -年	年過剰 O ₃ の 1 µg/m ³ -年増加あたりの有病率の変化率は、慢性病 11.2%(95%CI: 1.7, 21.5)、昼間の呼吸困難 15.9% (95% CI: 7.0, 25.4)、昼夜を問わない呼吸困難 12.9% (95%CI: 5.4, 20.9)、労作時呼吸困難 11.8% (95%CI: 6.3, 17.7)で、正の関連がみられたが、現在の喘息とは負の関連が見られた(変化率=-15.9%, 95%CI: -27.8, -2.1)。 一方、O ₃ の年平均濃度との関連はみられなかった。
Calderón-Garcidueñas <i>et al.</i> (2000)	メキシコ：メキシコシティ都市圏南西部, Tuxpam	1997 年冬, 1998 年夏	5~18 歳の子供, メキシコシティ都市圏南西部在住 59 人(曝露群), Tuxpam 在住 19 人(対照群)。 非喫煙者で, 受動喫煙, 室内ペット飼育および家族のアレルギー疾患歴がなく, 住居や学区が測定局から 10 マイル以内	O ₃ ：月最高 1 時間値, 月 NAAQS(0.08ppm)超過時間数	月最高 1 時間濃度平均：248 ppb 月 NAAQS 超過時間数平均：131 時間/月	曝露群では肺の過膨張が, 59 人中 30 人でみられたのに対し, 対照群では 19 人中 1 人でみられたのみであった(OR=17.4; p=0.0004)。 また過膨張の平均 Brasfield スコアは曝露群が 0.9(範囲: 0~2)で, 対照群の 0.1(範囲: 0~1)よりも高かった。
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	O ₃ ：年平均値(8 時間平均値(10-18 時)ベース)	地域による年平均値範囲(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	8 時間平均(10~18 時) O ₃ 濃度の年平均値(1994, 1995, 1996 年)と呼吸機能(FVC, FEV ₁ , MMEF, FEF75%)の年間変化率に関連性はみられなかった。
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 小学校の 2, 3 年生 797 人。平均 8.2 歳(95% CI: 6.9, 9.5)。	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(高曝露 44~52, 中曝露 35~38ppb, 低曝露 24~	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 2 回の検査の間の 1 日あたりの FVC および FEV ₁ の調整後の変化率との間に統計学的に有

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					33ppb) 1994/1995年冬季(10~3月) 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	意な負の関連性がみられた(FVC: 1994年: -0.0066 mL/日/ppb (p=0.012)、1995年: -0.0064 mL/日/ppb (p=0.010); FEV ₁ : 1994年: -0.0060 mL/日/ppb (p=0.013)、1995年: -0.0077mL/日/ppb(p=0.001))。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。
Ramadour <i>et al.</i> (2000)	フランス：Berre 湖周辺, Arles, Salon-de-Provence	1993年1~2月	対象地域に3年以上居住する13~14歳2,445人	O ₃ ：2カ月平均値(8時間平均値ベース)	地区別平均値の範囲：30.2~52.1 µg/m ³	ロジスティック回帰分析の結果、O ₃ と症状との関連はみられなかったが、単純回帰分析では、O ₃ と過去12カ月間の喘鳴(R=0.714, p<0.05), 喘息発作(R=0.959, p<0.001), 運動による喘鳴, 夜間の喘鳴を伴う息切れ(数値記載なし)との有意な関連がみられた。
Sherwin <i>et al.</i> (2000)	米国：フロリダ州マイアミ, カリフォルニア州ロサンゼルス	1995~1997年	マイアミあるいはロサンゼルスに5年以上在住し, 殺人, 交通事故, その他暴力により突然死した若者(11~30歳, マイアミ：20人, ロサンゼルス：18人) ドラッグ使用歴またはドラッグ使用による死亡証拠がなく, 検死時に病気がなく, 死後3日未満に検死した人	(汚染レベルの異なる地域間の比較)	記載なし	事故等により死亡した健康な若者の肺を調査し, 肺の炎症程度を O ₃ 濃度が高いロサンゼルスと濃度が低いマイアミで比較した結果, ロサンゼルスの若者の方が肺の炎症の重症度, 比率の平均スコアが高かったが, 炎症比率のみ有意な差であった。最高スコアを比較すると重症度, 比率ともロサンゼルスの若者が有意に高かった(重症度: ロサンゼルス 3.89(1.08), マイアミ 2.80(2.09), 比率: ロサンゼルス 6.06(1.70), マイアミ 3.80(2.88))。しかしデータが少なく O ₃ の影響は解析できなかった。
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	O ₃ ：年平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	12地域の1994年平均値の範囲：30.4~70.8 ppb	8時間平均(10~18時)O ₃ 濃度の転居前居住地における1994年平均値(地域ごとに30.4~70.8 ppb)と転居後居住地における1998年平均値の差(地域ごとの平均変化: 27.0~11.7 ppb)と呼吸機能(FEV ₁ , MMEF, PEF)の年間変化率に有意な関連性はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			対象者 149 人中, 110 人で呼吸機能検査実施			
Gauderman <i>et al.</i> (2002)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1996～2000 年	公立学校 4 年生 1,678 人 (1993 年時点)	O ₃ ：年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	O ₃ 濃度最高地域と最低地域の濃度差 36.6 ppb 記載なし	8 時間平均 O ₃ 濃度の年平均値の最高地域と最低地域との年変化率の差は FVC: -0.33% (95%CI: -0.90, 0.24)および FEV1:-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 は 1.21%(95%CI: 0.36, 2.06)低下で関連性がみられた。
Horak <i>et al.</i> (2002)	オーストリア：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	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	夏季 O ₃ 濃度は FVC(1 ppb あたりの回帰係数-0.0145 mL/日)及び FEV1(-0.021 mL/日)の春季から秋季の間の成長率発達、冬季 O ₃ 濃度は FVC(-0.015 mL/日)の秋季から翌年春季の間の発達成長率との負の関連性がみられ、PM10 との 2 汚染物質モデルでも同様であった。MEF25-75 の成長速度は、冬季平均 O ₃ 濃度との有意な負の関連がみられた(O ₃ 濃度 1 ppb 上昇あたり-0.032mL/s/日)。
Kuo <i>et al.</i> (2002)	台湾：中心部 8 地域(都市部 3, 郊外 3, 田舎 2)	記載なし	台湾中心部 8 校(地域毎に 1 校。O ₃ 濃度が得られたのは 7 校)の中学生, 13～16 歳の 12,926 人(呼吸機能についてはそのうち無作為抽出した 20%)。喘息診断は 775 人。	O ₃ ：年平均値, 月平均値(日平均値ベース)	地域別年平均値範囲：18.6～27.3 ppb	喘息の有病率は O ₃ 年平均濃度と有意に相関した(r=0.510)。多変数ロジスティック回帰分析による O ₃ による喘息の調整後 OR は有意にならなかった。呼吸機能検査では, 男子喘息患児では台湾中心部における予測値の 2～3%減, 女子喘息患児では予測値の 1～3%減であった。
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	O ₃ ：4 年間平均値(日最高 1 時間	4 年間平均値平均(濃度範囲)	4 年間平均 O ₃ 濃度(8 時間平均値ベース)の低濃度地域と比較した高濃度地域にお

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			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	値, 8時間平均値(10～18時), 日平均値ベース)	日最高1時間値ベース 低濃度地域: 50.1(37.7～67.9)ppb 高濃度地域: 75.4(69.3～87.2)ppb 8時間平均値ベース 低濃度地域: 40.0(30.6～50.9)ppb 高濃度地域: 59.6(55.8～69.0)ppb	ける喘息発症の相対リスクは、日最高1時間値ベースでは0.7(95%CI:0.6, 0.9)、8時間平均値ベースでは0.8(95%CI:0.6, 1.0)であり、いずれも負の関連性がみられた。O ₃ 高濃度(8時間平均値ベース)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子供に対し、3種類以上のスポーツをしている子供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。
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, 5～17歳の子供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, 大気質測定局からの距離が10マイル以下, 家庭内喫煙者や局所的曝露源, 目立った病歴なし。	O ₃ : 呼吸機能検査前6カ月間平均(日中8時間値ベース(時間帯記載なし))	月最高1時間濃度範囲: 約80～160ppb(図からの読み取り) 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53ppb, 12月: 約35ppb, 2000年7月: 約50ppb	メキシコシティ都市圏南西部の子供では22%に鼻部病変, 胸部X線検査で67%に軽～重度の過膨張, 49%に軽～中度の間質性マーキング, 呼吸機能検査で10%に軽度拘束性がみられたが, 低汚染地域では胸部X線検査で1人に過膨張がみられたのみだった。 1999年12月測定の子供のメキシコシティ都市圏南西部の子供の%FVC, %FEV ₁ の平均値は1999年, 2000年の夏季測定値と比べて有意に高く, 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。
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	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	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当たりの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)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						である 37.5 ppb あたりの OR=0.80, 95%CI: 0.42,1.54)。
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 歳の子供 1,759 人を 18 歳まで追跡	O ₃ ：年平均値(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	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)平均値の年平均値(1994～2000 各年)との間に関連性はみられなかった。
Goss <i>et al.</i> (2004)	米国	2000 年	1999～2000 年の Cyclic Fibrosis Foundation National Patient Registry(CFFNPR)登録嚢胞性線維症(CF)患者 11,484 人 1999 年時点で 6 歳以上、2000 年時点で住所の登録、年齢、性別、呼吸機能、体重、保険の状況、病状悪化の記録がある生存者	O ₃ ：年平均値(1 時間値ベース)	平均値±SD: 51.0±7.3 ppb	年平均 O ₃ 10 ppb 上昇当たり、2 回以上の病状悪化のリスクは 10%(95%CI: 3, 17)上昇した。 呼吸機能に関しては、O ₃ との有意な関連はみられなかった。
Ihorst <i>et al.</i> (2004)	ドイツ：南西部 6 地域, オーストリア：平野部 9 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	小学 1,2 年生 2,153 人(平均 7.6 歳)	夏季, 冬季半年間平均値	期間中平均濃度は地域により約 20～40ppb(図からの読み取り)。 1,2,3,4 年目の夏季の 30 分平均値の地域中央値はそれぞれ 24～49, 23～48, 21～45, 17～49 ppb。 1, 2, 3 年目の冬季の地域中央値はそれぞれ 5～32, 9～34, 7～32 ppb。	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), FEV1 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), FEV1 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季 O ₃ 濃度に関連性はみられなかった。
Millstein <i>et al.</i> (2004)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1994～1995 年	小学校 4 年生(9 歳) 2,034 人	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 (グラフ読み取り値)	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の月平均 O ₃ 濃度との関連性がみられ (IQR(27.83ppb)あたり OR=1.80;

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						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 当たり OR=3.07; 95%CI: 1.61, 5.86)。
Hwang <i>et al.</i> (2005)	台湾	2001 年	22 自治体 44 校の小中学生 32,672 人	O ₃ : 2000 年平均値	平均(SD) : 23.14(3.25) ppb IQR : 4.86 ppb	O ₃ は子供の喘息リスク増加と有意な関連があった(10 ppb 上昇あたりの調整後 OR= 1.138; 95%CI: 1.001, 1.293)。複数汚染物質モデルでは OR は大きくなった。
Pénard-Morand <i>et al.</i> (2005)	フランス：6 都市(Bordeaux, Clermont-Ferrand, Créteil, Marseille, Strasbourg, Reims)	1999 年 3 月～2000 年 10 月	6 都市 108 校の 9～11 歳 9,615 人中, 情報が得られ居住年数 3 年以上の 4,901 人	O ₃ : 3 年間平均値(1998 年 1 月～2000 年 12 月)	低 O ₃ 濃度都市 54 校 平均:34.1μg/m ³ 範囲:30.0～39.3μg/m ³ 高 O ₃ 濃度都市 54 校 平均:50.9μg/m ³ 範囲:43.7～63.7μg/m ³	3 年間平均 O ₃ 濃度の高い都市の学校の子供は低い都市の子供と比較し, 運動誘発性気道過敏性, アレルギー性疾患, アトピー有病率が有意に高かった。ロジスティック回帰分析では, 交絡因子調整後の運動誘発性気道過敏性, アトピーの OR は O ₃ 10 μg/m ³ 上昇当たり 1.17(95%CI: 1.03, 1.31), 1.34(95%CI: 1.24, 1.46)であった。モデルに NO ₂ を含めると運動誘発性気道過敏性は O ₃ との関連の有意性を失ったがアレルギー性鼻炎, 過去 12 カ月のアトピー性皮膚炎, 生涯のアトピー性皮膚炎と O ₃ との関連は強くなった(10μg/m ³ あたりの OR はそれぞれ 1.27(95%CI:1.10,1.47), 1.17(95%CI: 0.98, 1.40), 1.15(95%CI:1.01, 1.31))。
Qian <i>et al.</i> (2005)	米国：ノースカロライナ州 Forsyth, ミネソタ州 Minneapolis の北西郊外, ミシシッピ州 Jackson	1990～1992 年	成人 10,240 人	O ₃ : 年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	平均値 Forsyth : 49.5 ppb Minneapolis : 29.6 ppb Jackson : 39.2 ppb	多変量線形回帰分析の結果, 年平均 O ₃ 濃度 1SD(8.3 ppb) 上昇あたりの回帰係数(SE)は, 非喫煙者の FVC: -0.0145(0.0023); -FEV ₁ : -0.0107(0.0027)であった。O ₃ 濃度 1SD あたりの非喫煙者の FVC, FEV ₁ の% 変化は-1.27%(p<0.01), -0.39%, 喫煙者-2.98%, -3.64% (p<0.01), 元喫煙者はそれぞれ-1.56%, -1.39% (p<0.01)であった。一秒率は喫煙者, 非喫煙者で有意な低下であった(-1.56%, -0.47%)。
Tager <i>et al.</i> (2005)	米国：カリフォルニア州	2000 年 4 月 10 日～6 月第 1 週	ロサンゼルスおよびサンフランシスコ湾岸に長年	O ₃ : 生涯平均曝露濃度(8 時間平	生涯平均曝露濃度 中央値: 男性 36, 女性 33	曝露評価方法によらず O ₃ 生涯曝露の上昇により FEF75%, FEF25-75%は減少した

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
		2001年2月12日～6月第1週 2002年2月6日～6月第1週	居住し、肺活量に影響するような障害や慢性呼吸器疾患に罹ったことのない非喫煙の16～19歳のカリフォルニア大学バークレー校の学生255人	均値(10～18時ベース)、年齢別屋外滞在時間、屋内/屋外 O ₃ 濃度比を考慮した生涯累積曝露	ppb 範囲: 男性 19～64, 女性 18～65 ppb 生涯累積曝露 中央値: 男性 123, 女性 112 ppb・時 範囲: 男性 42～381, 女性 35～362 ppb・時	(屋外滞在時間を考慮した O ₃ 生涯累積曝露 1ppb・時あたりの FEF75%対数変換値の変化(SE)は男性-0.006(-11.75), 女性-0.006(0.0005), 考慮しない O ₃ 濃度 1 ppbあたりでは男性-0.027(0.002), 女性-0.29(0.002))。 1ppb・時あたりの FEF25-75%対数変換値の変化(SE)は男性-0.004(-12.48), 女性-0.005(0.0004), 1 ppbあたり男性-0.020(0.002), 女性-0.23(0.002))。 男女とも O ₃ 生涯曝露と FEF25-75%/FVC との交互作用がみられた。
Calderón-Garcidueñas <i>et al.</i> (2006)	メキシコ：メキシコシティ南西部 (SWMC), Tlaxcala(対照地域)	1999～2000年の夏	健康な5～13歳249人 (SWMC230人, 対照地域19人)。呼吸機能の検査はSWMC77人, 対照地域19人。	O ₃ ：日最高1時間値, NAAQS超過回数, 最高濃度を記録する時間	記載なし	胸部 X線検査では過膨張はSWMCでは軽～重度151人(65.6%), 対照地域では軽度1人(5.3%), 線状影はSWMCで軽～中度121人(52.6%), 対照地域0人であり, SWMCと対照地域で発生頻度に有意差がみられた。 呼吸機能検査の結果, SWMC77人中6人に低 FEV1(%FEV1<80%), 及び FVC, FEF25-75%の低下がみられ, このうち5人に X線検査で異常がみられた。対照地域は全員が予測値範囲内であった。呼吸機能検査を受け, X線検査で異常所見のあった55人において過膨張と%FVC, %FEV1との間に有意な関連があった。
Hwang <i>et al.</i> (2006)	台湾：22自治体	2001年	22自治体で無作為に選択した大気質測定局各1局から1km以内の学校の小中学生(6～15歳)32,143人(男子16,277人, 女子15,866人)。うち, アレルギー性鼻炎有病者8,202人(男子4,970人, 女子3,232人)。	O ₃ ：2000年平均値(1時間値ベース)	平均値(SD): 23.14(3.25) ppb 範囲: 18.65～31.17ppb	単一汚染物質モデルではアレルギー性鼻炎有病率と年平均 O ₃ は有意な関連がなかったが(OR=1.05, 95% CI: 0.98, 1.12), NOx または CO との2汚染物質モデルでは OR は上昇し, 統計学的に有意な関連がみられた(O ₃ +NOx : OR=1.20(95%CI:1.10, 1.32), O ₃ +CO: OR=1.18(95%CI:1.07, 1.29))。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Li <i>et al.</i> (2006)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1994～1995 年	4 年生 3,699 人	O ₃ ：年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	平均値 高濃度地域：57.8 ppb 低濃度地域：37.5 ppb	腫瘍壊死因子の 1 つである G-308A 遺伝子多型と子供の喘息・喘鳴症状との関係は、遺伝子型が 308GG 型の場合は喘息や喘鳴のリスクが減少し (GA/AA 型と比較した GG 型の OR は生涯の喘息層 0.8(95%CI: 0.7, 0.9), 生涯の喘鳴層 0.8(95%CI: 0.7, 0.9)), O ₃ 濃度が低い地域ではリスク低減傾向がより強かった (GA/AA 型と比較した GG 型の生涯の喘鳴層 OR は低 O ₃ 地域で 0.5(95%CI: 0.4, 0.7), 高 O ₃ 地域では 1.0(95%CI: 0.8, 1.3))。
McConnell <i>et al.</i> (2006)	米国：カリフォルニア州南部 13 地域	2003 年	質問票に回答した 5～7 歳 5,341 人 生涯喘息は 650 人, 流行性喘息は 577 人, 調査時点での喘鳴は 682 人	記載なし	記載なし	主要道路までの距離 75m 以内居住者群は、300m 以上居住者群と比較し生涯喘息 OR=1.29(95%CI: 1.01, 1.86), 流行性喘息 OR=1.50(95%CI: 1.16, 1.95), 喘鳴 OR=1.40(95%CI: 1.09, 1.78)のリスク上昇と関連付けられた。長期居住者で両親が喘息を経験していない場合は、生涯喘息 OR=1.85(95%CI: 1.11, 3.09), 流行性喘息 OR=2.46(95%CI: 1.48, 4.09), 喘鳴 OR=2.74(95%CI: 1.71, 4.39)であった。両親に喘息の病歴があり 2 歳以降に転居してきた子供には、リスクの上昇は認められなかった。
Chen <i>et al.</i> (2007a)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス, サンフランシスコ	2002 年	カリフォルニア大学バークレー校 1 年生 120 人	O ₃ ：2 週間, 1 カ月, 生涯平均値 (日最高 8 時間移動平均値ベース)	中央値(範囲)： 血液検査前 1 カ月平均値：28.3 ppb(5.0～43.1 ppb) 月平均値の生涯平均値：30.5 ppb(17.6～65.3 ppb)	8-iso PGF 濃度(pg/mL)の対数変換値の曝露濃度への回帰係数(SE)は 1 ppb あたり週間曝露: 0.035 (0.015), 1 カ月曝露: 0.031 (0.013), 生涯曝露 1ppb・時あたり 0.024 (0.008)となり、有意な関連がみられた。一方、血漿鉄還元能(FRAP)はいずれの曝露濃度とも関連はみられなかった。
Chen <i>et al.</i> (2007b)	米国：カリフォルニア州	2001 年	カリフォルニア大学バークレー校 1 年生 210 人	O ₃ ：月平均値 (8 時間平均値ベース)	月平均値の生涯平均中央値 男性：37 (範囲：14～59) ppb	女性において <i>GSTM1-null/NQO1 Pro187</i> 遺伝子型は O ₃ による FEF25-75%平均値低下リスクの増大と有意に関連し(影響推

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					女性：33 (範囲：26～42) ppb	定値±SE: -75±35mL/s), <i>GSTPI</i> Val105 遺伝子型は, 男性における O ₃ による FEF75%平均値低下リスクの増大と有意に関連した(-81±31 mL/s). <i>GSTMI</i> -null の遺伝子型が O ₃ による呼吸機能変化に与える影響は, 男女ともみられなかった。
Gauderman <i>et al.</i> (2007)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1993, 1996 年から 8 年間	調査開始時 10 歳の 1,445 人	O ₃ ：年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	記載なし	O ₃ と呼吸機能発達の低下に関連はみられなかった。
Islam <i>et al.</i> (2007)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1993～2004 年(1993 または 1996 年登録, 最長 8 年間追跡)	参加登録時 4 年生 2,057 人。喘鳴や喘息(医師診断)がなく, 追跡調査を 1 回以上受けた。	O ₃ ：年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	記載なし	O ₃ 濃度上昇による喘息新規発症の HR の変化はほとんど見られなかった。
Priftis <i>et al.</i> (2007)	ギリシャ：Maroussi (都市部), Aliartos(農村部)	1995～2004 年	都市部と農村部の測定局周辺に住む 8～10 歳の子供 478 人と 342 人	O ₃ ：年平均値	Maroussi: 平均値(SD): 約 30(不明)ppb, 範囲: 約 25～40ppb(図からの読み取り値) Aliartos: 平均値(SD): 約 25(不明)ppb, 範囲: 約 18～30ppb(図からの読み取り値)	O ₃ 濃度は両地域間で差が少なく, 呼吸機能, 呼吸器症状への予測因子として検討されていない。
Rojas-Martinez <i>et al.</i> (2007)	メキシコ：メキシコシティ	1996 年 4 月 23 日～1999 年 5 月 19 日	8 歳の小学生 3,170 人(研究開始時点 1819 人, 研究開期間中に 1351 人追加)	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	PM10, NO ₂ との複数汚染物質モデルで検査前 6 カ月間平均の 8 時間平均 O ₃ 濃度 IQR(11.3 ppb)上昇あたり FEV1 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, FEF25-75%変化率の女児 18 mL/s/年(95%CI: 5, 30), 男児 4 mL/s(95%CI: -8, 16)の低下がみられ, 女児の方が影響が強かった。
Sole <i>et al.</i> (2007)	ブラジル：São Paulo West, São Paulo South, Santo André, Curitiba, Porto Alegre	記載なし	ISAAC 第 3 期研究の対象となった 21 の人口集中地から選ばれた 13～14 歳の 16,209 人	O ₃ ：年平均値	年平均濃度(日最高 1 時間値ベース) São Paulo West: 244.0µg/m ³ , São Paulo South: 334.0µg/m ³ , Santo André: 276.0µg/m ³ ,	O ₃ 濃度の最も低かった Porto Alegre を対照地域とすると São Paulo West と Santo André は現在の喘鳴についてリスクがあった(Porto Alegre と比較した OR はそれぞれ 1.26(95%CI: 1.11, 1.42), 1.36(95%CI: 1.20, 1.56))。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					Curitiba: 135.0µg/m ³ , Porto Alegre: 65.2µg/m ³	São Paulo West 居住は鼻結膜炎, 湿疹, および屈面性湿疹の高いリスクと関連しており(結膜炎: OR=1.31(95%CI: 1.15, 1.15), 湿疹: OR=1.45(95%CI: 1.20, 1.74), 屈面性湿疹: OR=1.42 (95%CI: 1.15, 1.76)), Curitiba 居住は過去1年の鼻炎に関連していた(OR=1.36; 95%CI: 1.23, 1.51)。
Islam <i>et al.</i> (2008)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1993～2004年(最大 8 年間追跡)	1993年の登録時 4,7,10 年生, 1996年の登録時に 4 年生で非ヒスパニック 1,125 人およびヒスパニック系白人 586 人	O ₃ : 1994～2003 年平均値(8 時間 平均値(10～18 時)ベース)	高濃度地域(上位 6 地域) 平均値 : 55.2 ppb 範囲 : 46.5～64.9 ppb 低濃度地域(下位 6 地域) 平均値 : 38.4 ppb 範囲 : 28.6～45.5 ppb	非ヒスパニック系白人で <i>HMOX-1</i> の短アレル(<23 反復)保有者は非保有者と比較し喘息発症のリスクが低下した(HR=0.64, 95% CI: 0.41, 0.99)。遺伝子型による保護効果は低濃度 O ₃ 曝露地域の短アレル保有者において最大となった(HR=0.44, 95%CI: 0.23, 0.83)。
Wilhelm <i>et al.</i> (2008)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス, サンディエゴ	2001 年	0～17歳のCHIS(California Health Interview Survey)対象者612人	O ₃ : 年平均値	平均値 : 2.1 pphm 濃度範囲 : 1.1～4.2 pphm	O ₃ の 1 pphm 上昇あたりの喘息症状 OR=1.96(95%CI: 1.23, 3.13)であった。
Forbes <i>et al.</i> (2009)	英国：イングランド	1995～1997年, 2001 年	16 歳以上の白色人種 42,975 人 (汚染物質データ有 : 40,329 人)	O ₃ : 2 年間平均値(調査年およびその前年の年平均値の平均)	1995 年 : 53.4 µg/m ³ 1996 年 : 51.8µg/m ³ 1997 年 : 50.7µg/m ³ 2001 年 : 51.8µg/m ³	O ₃ と呼吸機能との有意な関連はみられなかった。
Islam <i>et al.</i> (2009)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1993～2004年(登録時から高校卒業まで。最大 8 年間追跡)	1993年の登録時に 4,7,10 年生, 1996年の登録時に 4 年生で, 喘息・喘鳴の既往症状がなく, <i>GST</i> 遺伝子多型データがある非ヒスパニック系及びヒスパニック系の白人の CHS 対象者 1,610 人	O ₃ : 1994～2003 年平均値(8 時間 平均値(10～18 時)ベース)	低濃度地域 : 28.6～45.5 ppb 高濃度地域 : 46.5～64.9 ppb	喘息発症リスクは, O ₃ 高濃度(46.5～64.9 ppb)地域の Ile105 ホモ接合体保有者において, チームスポーツ参加数の増加につれて上昇し, 3 つ以上の参加では HR=6.15 (95%CI: 2.2, 7.4)だったが, Ile/Val や Val ホモでは上昇はみられなかった。O ₃ 低濃度地域では, いずれの多型でもスポーツ参加数との関連は無かった。
Lee <i>et al.</i> (2009)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1993 年, 1996 年	CHS 参加者中, TNF-308 遺伝子型データが得られた 8～12 歳の喘息患児 548 人 (男子 306 人, 女子 242 人)。TNF-308 GG :397 人, GA:136 人, AA:15 人。高	O ₃ : 年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	低 O ₃ 濃度(<50 ppb)地域 平均値 : 39.2 ppb 高 O ₃ 濃度(50ppb≦)地域 平均値 : 56.5 ppb	低 O ₃ 濃度地域の喘息患児で TNF-308 GG 遺伝子型保持者は気管支炎症リスクが GA 型, AA 型保持者と比較し有意に低下した(調整後 OR: 0.53, 95% CI: 0.31, 0.91) が, 高 O ₃ 濃度地域の喘息患児ではこのようなリスク低下はみられなかった(調整後

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			O ₃ 濃度地域 229 人, 低 O ₃ 濃度地域 319 人。 うちコホート登録前 12 カ月間に気管支炎症状があったのは 234 人。			OR: 1.42, 95%CI: 0.75, 2.70)。遺伝子型の影響の低 O ₃ 濃度地域と高 O ₃ 濃度地域間での差は、喘息患児で統計学的に有意であったが、非喘息患児では有意でなかった。高 O ₃ 濃度地域と低 O ₃ 濃度地域の間で喘息患児気管支炎症状有病率の有意な差はなかった(41.5% vs 43.6%, p=0.63)。
Parker <i>et al.</i> (2009)	米国	1999～2005 年	3～17 歳の約 70,000 人(O ₃ 濃度が得られたのは 58,147 人)	O ₃ ：夏季(5月～9月) 平均値	夏季(5月～9月) 平均値：31.5 ppb 濃度範囲：27.6～35.1 ppb	夏季(5～9月)平均 O ₃ 濃度 10 ppb 上昇あたりのアレルギー性呼吸器疾患・花粉症の調整後 OR は 1.20 (95%CI: 1.15, 1.26)であった。
Rage <i>et al.</i> (2009a)	フランス：5 都市(Paris, Lyon, Marseille, Montpellier, Grenoble)	1991～1995 年	成人喘息患者 369 人	年平均値, 夏季(4～9月)平均値	年平均 O ₃ 平均値：44.9 μg/m ³ 25～75 パーセンタイル濃度：27.8～80.7μg/m ³ 夏季平均 O ₃ 平均値：62.3 μg/m ³ 25～75 パーセンタイル濃度：39.3～99.2μg/m ³	単一汚染物質モデルで年平均, 夏季平均の O ₃ 濃度 10 μg/m ³ 上昇あたり IgE レベルそれぞれ 20.4%(95%CI: 3.0, 40.7), 17.0%(95%CI: 2.2, 33.9)の上昇がみられ、正の相関があった。
Rage <i>et al.</i> (2009a)	フランス：5 都市	1991～1995 年	成人喘息患者 328 人	O ₃ ：年平均値, 夏季(4～9月)平均値(8時間平均値ベース), 8時間平均値の 110 μg/m ³ 超過日数	年平均(最も近い測定局測定値) 平均値：60.5 μg/m ³ 25～75 パーセンタイル濃度：42～73μg/m ³ 110μg/m ³ 超過日数 平均 37.8 日 25～75 パーセンタイル値: 20-56 日 夏季平均(モデル推定値) 平均値：63.0 μg/m ³ 25～75 パーセンタイル濃度：56.9～67.8μg/m ³	4 段階喘息スコアによる喘息重度と年平均 O ₃ 濃度, 110 μg/m ³ 超過日数との間には有意な関連がみられ, 喘息スコア 1 増加の調整後 OR は, 年平均 O ₃ 濃度 IQR (31μg/m ³) 上昇あたり 2.56(95%CI: 1.58, 4.14), 110 μg/m ³ 超過日数 IQR (36 日) 上昇あたりでは 2.53 (95%CI: 1.69, 3.79)であった。年齢, 性別, 喫煙による層別化解析, SO ₂ , NO ₂ との 3 汚染物質モデルによる解析でも喘息スコアと O ₃ 濃度 110 μg/m ³ 超過日数との関連は維持された(現喫煙者については有意ではなかった)。地球統計学的内挿モデルによる推定夏季平均 O ₃ 濃度を用いても結果は類似していた。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Sousa <i>et al.</i> (2009)	ポルトガル：Bragança	2007年夏	学校に在籍する6～13歳 478人	O ₃ ：2または3週間平均値を2007年夏季に10回測定	記載なし	喘鳴の生涯有症率は15.9%で、1年前の有症率は6.3%であった。喘息の生涯有症率は7.1%であった。既存の研究(O ₃ 濃度低)と比較すると、今回(O ₃ 濃度高)の結果の方が4%程度高かった。
Wood <i>et al.</i> (2009)	英国	2006年	登録のあるα1-アンチトリブシン欠損症患者(PiZZ)304人	O ₃ ：AOT40, 120 μg/m ³ 超過日数	120 μg/m ³ 超過日数：地域種別により14.25～17.33日 AOT40：地域種別により11859.13～13746.80 μg/m ³ /時	O ₃ 濃度上昇により輸送係数(KCO)は低下、一秒率、上気道ボクセル指数(UZVI)、下気道ボクセル係数(LZVI)は上昇した(AOT 40 1μg/m ³ /時上昇あたりの回帰係数は、KCO: -0.001(p=0.05); 一秒率: -6.25×10 ⁻⁶ (p=0.03); UZVI: 0.001(p=0.02); LZVI: 0.001(p=0.03))。 O ₃ による変化はKCOで1%、UZVI、LZVIで2%を占める。
Akinbami <i>et al.</i> (2010)	米国：50都市	2001～2004年	3～17歳のNational Health Interview Surveyに回答した34,073人	O ₃ ：12カ月間平均(日最高8時間値ベース)	平均値：39.8 μg/m ³ 濃度範囲：35.9～43.7 μg/m ³	日最高8時間O ₃ 濃度の12カ月間平均値5 ppb上昇あたりのORは喘息の現有病1.08(95%CI: 1.02, 1.14)、喘息発作1.07(95%CI: 1.00, 1.13)であった。
Hwang <i>et al.</i> (2010)	台湾：14地域	2007年	14地域の公立学校7～8年生5,804人。うち解析対象は5,052人(回答率87.0%)。	O ₃ ：2005～2007年の3年平均値(8時間平均値(10～18時)ベース)、平均濃度からの年間偏差	14地域の平均(SD): 44.64(0.39)ppb 地域別平均値の範囲: 30.34～59.12ppb	喘息患児において単一汚染物質モデルでは3年間(2005年～2007年)平均O ₃ 濃度(10～18時の8時間平均値ベース)と気管支症状との有意な関連はみられなかった(IQR=8.77ppb増加あたりの調整後OR=0.80; 95%CI: 0.59, 1.09)。しかしPM _{2.5} との2汚染物質モデルでは影響推定値は大きく低減し、負の有意な関連がみられた(調整後OR=0.64; 95%CI: 0.41, 1.00)。非喘息患児においては、慢性的な痰のORが1.32(95%CI: 1.06, 1.63)であり、2汚染物質モデルでも有意な関連は維持された。
Meng <i>et al.</i> (2010)	米国：カリフォルニア州 San Joaquin Valley	2000年11月～2001年9月	医師による喘息診断を自己申告した1,502人	O ₃ ：インタビュー前1年間平均値(日平均値ベース)	中央値：30.3 ppb 25～75パーセントイル： 27.1～34.0 ppb	毎日または毎週の喘息症状発生の調整後ORはO ₃ 年平均値10 ppb増加あたり1.23(95%CI: 0.94, 1.60)で、曝露反応関係はみられなかった。年齢別に見ると、17歳以下では症状と大気汚染物質との有意な

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						関連はみられなかったが、18歳以上で症状と O ₃ との有意な関連がみられた (OR=1.40, 95%CI: 1.02, 1.91)。
Wood <i>et al.</i> (2010)	英国	1997～2006年(O ₃ 評価は2003年以降)	遺伝子型 PiZZ の α -1-抗トリプシン欠乏症(AATD)患者 399人(平均 50.1歳)。このうち4年間以上の呼吸機能データがあるのは 218人。	O ₃ ：年間の AOT40	年別 AOT40 範囲：3236.36～12468.94 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{時}$	GEE による解析の結果、O ₃ AOT40 1mg/m ³ ・時上昇あたりの FEV ₁ の変化は 0.001 mL/年(95%CI: -0.017, 0.003), KCO の変化量は-0.008 mmol/min/kPa/L/年(95%CI: -0.015, -0.001; p=0.018)と予測され、O ₃ は KCO の有意な予測因子であった。O ₃ による KCO の変化は、4年以上の呼吸機能データのある対象者、家族内で AATD に関連する肺疾患が初めての症例に限定しても、それぞれ平均は -0.009 mmol/min/kPa/L/年(95%CI: -0.02, -0.001; p=0.028), -0.02 mmol/min/kPa/L/年(95%CI: -0.03, -0.003; p=0.008)で関連に変化はなかった。FEV ₁ と KCO の低下に汚染物質曝露と性別との交互作用はみられなかった。
Breton <i>et al.</i> (2011)	米国：カリフォルニア州南部 12 地域	1993～2000年, 1998～2005年	1993年, 1996年登録でグルタチオン代謝経路遺伝子 <i>GSS</i> , <i>GSR</i> , <i>GCLM</i> , <i>GCLC</i> 遺伝子単一ヌクレオチド多型の同定できた 4年生 2,106人について 12年生まで 8年追跡	O ₃ ：年平均値(日中 8時間平均値 (10～18時) ベース)	記載なし	日中 8時間(10～18時)平均 O ₃ の年平均値と呼吸機能との関連はみられなかったが、 <i>GSS</i> ハプロタイプと O ₃ の MMEF への交互作用がみられた(0100000 ハプロタイプにおける MMEF の O ₃ 回帰係数 136.5(95%CI: -80.7, 353.7)、その他ハプロタイプにおける回帰係数-200.3(95%CI: -466.9, 66.2),交互作用 p=0.01)。
Dong <i>et al.</i> (2011)	中国：遼寧省 7都市 25 地区	2009年	3～12歳 30,139人 (アレルギー歴無 26,004人, 有 4,135人)	O ₃ ：3年間平均値(2006～2008年)(8時間平均値 (10～18時)ベース)	3年間平均値 平均：54.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	単一汚染物質モデルでは、アレルギー歴のある対象者に限定すると、現喘息と O ₃ との関連は女子のみ有意である(O ₃ 濃度 23 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの OR は女子 1.55 (95% CI: 1.18, 2.04), 男子 1.10 (95% CI: 0.79, 1.51))等, 女子の方が男子よりも多くの症状で O ₃ との関連がみられた一方、アレルギー歴の無い対象者では男子の方

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						が O ₃ と関連する症状が多かった。複数汚染物質モデルではアレルギー層のある男子の医師による喘息診断(OR=1.42, 95%CI: 1.01, 1.99), 女子の持続性の痰(OR=1.98, 95%CI: 1.25, 3.13), 現喘鳴(OR=1.66, 95%CI: 1.16, 2.38)のみ O ₃ と有意に関連した。
Kim <i>et al.</i> (2011)	韓国：都市部 3 都市および工業地帯 4 都市	2005～2006 年登録時調査, 2007～2008 年追跡調査	16 小学校の 1～2 年生 1,340 人(男子：女子＝51.4：48.6, 平均年齢 6.84 歳), うち 620 人が都市部, 720 人が工業地帯に居住。大気汚染との関連については 1,295 人が解析対象。	O ₃ ：5 年間平均値(2001～2005 年。日平均値ベース)	全対象地域 平均値：21.39 ppb 範囲：14.35～28.79 ppb 都市部平均値(SD)：17.70(2.67) ppb 工業地帯平均値：24.68(3.66) ppb	5 年間平均 O ₃ 濃度と過去 12 カ月間の喘鳴有病率との間には有意な関連性がみられた(5 ppb 上昇あたりの OR=1.372, 95%CI: 1.016, 1.852)。O ₃ は工業地帯居住者においてアレルギー性鼻炎(OR は生涯の症状 1.360(95%CI:1.011, 1.829), 過去 12 カ月の症状 1.469(95%CI:1.079, 1.999), 過去 12 カ月の診断 1.720(95%CI:1.220, 2.425), 過去 12 カ月の治療 1.778(95%CI:1.222, 2.586))と有意な関連性がみられた。O ₃ 濃度四分位別に解析すると濃度依存的に総 IgE 値が上昇したが(トレンド p=0.026), 居住地による調整後は有意性は消滅した。また, 2 年間の研究期間中の屋外アレルギー感作新規発現率について, 交絡因子調整後, 有意な O ₃ 濃度依存性の上昇がみられたが(トレンド p=0.007), 屋内アレルギーについては有意な関連はみられなかった。
Sousa <i>et al.</i> (2011)	ポルトガル：Torre de Moncorvo および隣接する Mogadouro(非都市部), Espiunca(大気汚染物質低濃度)	記載なし	対象地域に誕生後から居住を続けている喘息症状があった小学生 95 人	記載なし	記載なし	喘息の発症について, O ₃ 高濃度地域(Torre de Moncorvo, Mogadouro)では低濃度地域(Espiunca)と比較し, Risk Ratio 2.84(95%CI: 1.82, 4.43), OR=3.02(95%CI: 1.88, 4.86)となった。
Anderson <i>et al.</i> (2012)	(ia)183 センター中, 2 以上のセンターがある 28 ヶ国 128 センター (ib)114 センター中, 2 以上のセンタ	(i)横断解析:2001～2003 年(ISAAC Phase 3) (ii)経時解析:1990 年代半ば(ISAAC Phase 1)及	(ia)13～14 歳, 男子比率中央値 49.2%, 喘息有病率中央値 5.05%(183 センターのデータ)	O ₃ ：3 カ月間平均値(日最高 1 時間値ベース)	183 センター (13～14 歳) 中央値：53.2 ppbV 25～75 パーセンタイル値：40.4～61.7 ppbV	横断解析では 13～14 歳の子供において, 3 カ月平均 O ₃ 1ppb あたりのセンターレベル喘息有病率(100 人当たり)変化の国内平均推定値は, -0.116(95% CI: -0.234,

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
	ーがある 20ヶ国 83 センター (ii)85 センター(50ヶ国)	び 2001～2003 年(Phase 3)	(ib)6～7 歳, 男子比率中央値 50.4%, 喘息有病率中央値 3.86%(114 センターのデータ) (ii)13～14 歳		114 センター (6～7 歳) 中央値: 53.6 ppbV 25～75 パーセンタイル値: 41.2 ～ 62.4 ppbV	0.001), 6～7 歳の子供では-0.128(95%CI:-0.247, -0.009)で 6～7 歳では有意な負の関連を示した。センターレベルの喘息有病率(100 人当たり)の ISAAC 研究 phase 1 から phase 3 までの経時変化は, O ₃ 1ppb 上昇あたり -0.171(95% CI: -0.275, -0.067)で, 有意な負の関連であった。
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: 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 年にアフリカ系米国人 687 人を追加登録。 最終的な対象者は両コホートから脳神経系疾患患者, 白人・アフリカ系以外を除外した 3,382 人。 初回呼吸機能検査時の虚弱度で, 虚弱 8.2%, 前虚弱 50.3%, 頑健 41.5%。	O ₃ : 月平均値(日最高 8 時間値ベース), 強度累積値(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 強度累積値 平均値(SD): 49.8(9.0) 月, 範囲: 37.8～69.0 月	月平均 O ₃ 濃度と呼吸機能変化の関連性はみられなかった。虚弱度と O ₃ との有意な交互作用はみられなかった。長期曝露の影響については, O ₃ 濃度レベル強度累積値 1 カ月増加あたりの FVC 変化は男性-8.7 mL(95%CI: -9.8, -7.6), 女性 -5.3 mL(95%CI :-6.0, -4.6), FEV1 変化は男性-2.4 mL(95%CI: -3.3, -1.5), 女性-1.2 mL(95%CI: -1.7, -0.7)であった。検査前 7 年間で前虚弱/虚弱であった女性は, O ₃ 強度累積値 1 カ月増加あたりの FVC 低下は 12.3 mL(95%CI: 10.4, 14.2)であったのに対し, 7 年間強健であった女性では 4.7 mL(95%CI: 3.8, 5.6)で有意な差がみられたが, FEV1 低下には変化はみられなかった。 郡による層別化解析では, Sacramento 郡において負で最大の交互作用回帰係数となった。
Jacquemin <i>et al.</i> (2012)	フランス: 5 都市	2003～2007 年	喘息患者 481 人 管理された患者 44%, 一部管理された患者 29%, 管理されていない患者 26%	O ₃ : 年平均値, 夏季平均値(4～9 月)(モデル推定値)	年平均値 平均値: 47.3 μg/m ³ 濃度範囲: 35.7～74.1 μg/m ³ 夏季平均値 平均値: 67.1 μg/m ³ 濃度範囲: 52.4～86.3 μg/m ³	通常ロジスティックモデルによる解析の結果, 夏季 O ₃ IQR(13 μg/m ³)上昇当たりの管理された喘息有病率の調整後 OR=1.69(95%CI: 1.22, 2.34)であり, 家族構成, 都市への依存性を考慮しても夏季 O ₃ との関連はほとんど変化しなかった。性別, 年齢, 自身の喫煙, 受動喫煙, 吸入副腎皮質ステロイド使用, アトピー, 検査の季節, BMI, 喘息発症時年齢による層別化解

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						析, 2004 年時点で 2 年以上転居の無い者に限定した解析の結果, ほとんどの OR は 1 より有意に大きかった。過去 3 カ月間の症状は夏季 O ₃ と有意に関連した。
Vieira <i>et al.</i> (2012)	ブラジル：サンパウロ	2009 年 8～10 月	期間中, 公立一次診療所で午前中に予約受診した 6～10 歳の子供 64 人	O ₃ : 30 日間平均値(屋内/屋外/個人曝露)	屋内曝露濃度範囲：約 2～46µg/m ³ 屋外曝露濃度範囲：約 7～75 µg/m ³ 個人曝露濃度範囲：約 3～39µg/m ³ (グラフからの読み取り)	30 日間平均 O ₃ 個人曝露量は喘息, 肺炎の診断, 生涯の喘鳴既往, 登録前 12 カ月間の喘息薬使用, 呼吸器症状による学校欠席と有意な関連があった。屋外, 屋内の O ₃ 濃度と呼吸器影響との間に関連はなかった。
Dong <i>et al.</i> (2013)	中国：遼寧省 7 都市	2008～2009 年	調査開始前の 2 年間以上にわたって当該地区に住んでいる 2～14 歳の中国人 31,049 人	O ₃ : 夏季平均値(6～8 月)(8 時間平均値(10 時～18 時)ベース)の 3 年間平均値	3 年間平均値： 平均：55 µg/m ³ 都市による範囲：34～89 µg/m ³	3 年間平均の夏季平均 O ₃ 濃度と呼吸器疾患との関連性は母乳育児によって変化し、特に喘鳴で授乳による OR の減少が大きかった(母乳を与えられていない子供における 18.2 µg/m ³ 増加あたりの OR=1.23 (95%CI: 1.00, 1.50), 母乳を与えられた子供の OR=0.99 (95%CI: 0.86, 1.15), P=0.05)。母乳を与えられていない子供では、他にも呼吸器症状, 喘息との関連性がみられた (18.2 µg/m ³ 増加あたりの咳 OR=1.23 (95%CI: 0.97, 1.57), P=0.05、痰の OR=1.17(95%CI: 0.90, 1.53), P=0.21、喘鳴の OR=1.23(95%CI: 1.00, 1.50), P=0.05、医師が診断した喘息の OR=1.27(95%CI: 1.03, 1.56), P=0.73)。
Dong <i>et al.</i> (2013)	中国：遼寧省 7 都市 25 地区	2008～2009 年	2～14 歳の 30,056 人	O ₃ : 3 年間平均値(2006～2008 年)(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	平均値：54.8 µg/m ³ 都市による範囲：34～89 µg/m ³	O ₃ との有意な関連が咳、痰については過体重・肥満の対象者でみられ(O ₃ 濃度 23 µg/m ³ あたりの OR は咳: 1.28(95%CI: 1.03, 1.59), 痰: 1.32(95%CI: 1.06, 1.65)), 医師診断による喘息については通常体重 (OR=1.25, 95%CI: 1.12, 1.40), 過体重・肥満(1.41, 95%CI: 1.22, 1.63), いずれの対象者でもみられた。O ₃ と呼吸器症状, 喘息

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						との関連は通常体重の対象者よりも過体重・肥満の対象者で強い傾向がみられたが、有意差はなかった。
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	O ₃ ：年平均値(出生時及び6歳、10歳時点住所)	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	旧東ドイツ地域では出生時住所における年平均 O ₃ 濃度の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(O ₃ 濃度 IQR(1.5 µg/m ³)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)) が、他評価項目、他地域では関連性はみられなかった。
Jassal <i>et al.</i> (2013)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス	2007年1月～2008年12月	ホームレスではない結核培養検査陽性患者196人(塗抹陽性111人, 塗抹陰性85人)	O ₃ ：2年間平均値(年1時間最高値ベース)	陽性患者 平均値(SD)：0.114(0.017) ppm 25～75パーセンタイル：0.108～0.115 ppm 陰性患者 平均値(SD)：0.112(0.016) ppm 25～75パーセンタイル：0.102～0.115 ppm	O ₃ 濃度と塗抹陽性ととの有意な相関はみられなかった。多項ロジスティック回帰で O ₃ と PM _{2.5} の複数汚染物質モデルでは有意な影響が示された(OR= 4.72; 95% CI: 4.26, 61.22; P= 0.0297)。
Jayawardene <i>et al.</i> (2013)	米国：ペンシルベニア州49郡	2008～2010年	小学生168,825人	O ₃ ：3時間平均値(1～3時, 4～6時, 7～9時, 10～12時, 13～15時), 日平均値	記載なし	1日の喘息悪化発生が48件(期間中平均値)以上となるオッズ比の対数変換値と前日の日平均 O ₃ 濃度との有意な関連がみられた(GEEモデルにおけるオッズ比対数変換値の日平均 O ₃ 濃度(単位記載なし)への回帰係数=-0.0772, 95%CI: -0.127, -0.0273; p=0.0024)。
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	O ₃ ：5年間平均値(2001～2005年)	平均値：10.32 ppb 濃度範囲：3.74～29.66 ppb	O ₃ 曝露と細気管支炎歴の喘息有病率への相乗効果を見ると、高濃度 O ₃ 曝露(対象者毎に評価した追跡開始前5年間平均濃度 ≥ 10.32 ppb(全対象者平均値)), 細気管支炎歴のどちらも無い対照群と比較し、高 O ₃ 曝露単独の群では有意な影響はみられないが、細気管支炎歴単独群、細気管支炎

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						歴+高 O ₃ 曝露群では喘息増加との関連性がみられた(細気管支炎歴+高 O ₃ 曝露群の現喘息(現在喘鳴有+医師診断による喘息)有病 OR=7.54, 95%CI: 2.67, 21.32)。追跡中の新規発症については、高 O ₃ 曝露群は新規喘鳴が増加し、細気管支炎歴+高 O ₃ 曝露群では更に増加した(p<0.01)。呼吸機能(FEV1, FEF25-75%, PC20)については高 O ₃ 曝露群で有意に低下し、細気管支炎歴+高 O ₃ 曝露群では更に低下した(%FEV1 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)%、%FEF25-75%と PC20 についても同様)。ロジスティック回帰分析では O ₃ と新規喘鳴、気道過敏性(PC20 ≤16 mg/mL)との関連性がみられた(O ₃ 5 ppb 上昇あたりの OR は 1.41(95%CI: 1.08, 1.85), 1.25(95%CI: 1.09, 1.43))。喘息新規発症と O ₃ の関連性はみられなかった。
Berhane <i>et al.</i> (2014)	米国：カリフォルニア州南部 8 地域	2006/2007 年度及び 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)	O ₃ ：測定前 12 カ月間平均値	記載なし	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 の変化には有意な関連性はみられなかった(IQR (2.1 ppb) 増加あたり 0.74 (95%CI: -4.47, 3.01) 変化)。
Bhinder <i>et al.</i> (2014)	カナダ：オンタリオ州	1996 年~2009 年の肺移植日から 2011 年 4 月 30 日まで追跡	1996~2009 年に両肺移植を受け、3 カ月以上生存した 397 人。平均年齢 46 歳。慢性移植肺機能不全 (CLAD)185 人、死亡 101 人、CLAD による死亡 54 人)	O ₃ ：1996~2010 年平均値(日平均値ベース)	記載なし	両肺移植手術後の CLAD 発症と年平均 O ₃ 濃度との間に有意な関連はみられず、解析対象者を測定局から 10km 以内居住者に限定しても同様であった。移植患者の死亡と O ₃ との関連はなかった。
Gao <i>et al.</i> (2014)	中国：香港(低汚染地区 LPD, 中汚染地区 MPD, 高汚染地区 HPD)	記載なし(2012~2013 年の間と思われる)	11 校の小学生 2,641 人 (8~10 歳), うち質問票に全回答し基準を満たした 2,203 人	O ₃ ：年平均値	10 年間平均値 LPD: 38.6 µg/m ³ MPD: 22.9 µg/m ³ HPD: 25.8 µg/m ³	10 年間平均 PM10 濃度に基づく低汚染地区と比較し、中汚染地区において現在のアレルギー性鼻炎(男子: OR=0.69(95%CI: 0.49, 0.98), 女子: OR=0.56(95%CI: 0.38,

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					過去 12 カ月間平均値 LPD: 42.5 µg/m ³ MPD: 35.2 µg/m ³ HPD: 31.7 µg/m ³	O ₃ (OR=0.82)), 生涯のアレルギー性鼻炎(男子: OR=0.71(95%CI: 0.50, 0.99), 女子: OR=0.59(95%CI: 0.41, 0.85))が悪化し た。10 年間, 12 カ月間平均 O ₃ 濃度は低 汚染地区で高く, 中・高汚染地区で低か った。
Li <i>et al.</i> (2014)	米国：48 州およびコロンビア特別 区	2009 年	18 歳以上の喘息患者 412,832 人	O ₃ ：8 時間平均 値の年間第 4 位 値の 4 年間平均 値	男性平均値： 76.23ppb(SE:0.07ppb), 女性平 均値：76.25ppb(SE:0.05ppb)	全ての地域で O ₃ と喘息との正の関連がみ られた。
Liu <i>et al.</i> (2014)	中国：遼寧省 7 都市 25 地区	2009 年	3 年以上同じ地区に住んで いる 6～13 歳の中国人 23,326 人	O ₃ ：3 年間平均 値(8 時間平均値 (10～18 時)ベー ス)	2006～2008 年平均濃度 平均値：54.8µg/m ³ 中央値：49µg/m ³	O ₃ 濃度 IQR 上昇当たりの喘息の診断の OR=1.31(95%CI: 1.21, 1.41)であった。
Urman <i>et al.</i> (2014)	米国：カリフォルニア州南部 8 地 域	2002/2003 年度 2007/2008 年度	2002～2003 年時点で 5～7 歳 の 1,211 人	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	呼吸機能検査の前の 6 年間の 8 時間平均 O ₃ 濃度の 22.7 ppb 上昇あたり FEV ₁ は 3.10%(95%CI:-5.24, -0.91)の有意な低下が みられた (p<0.01)。
Barone-Adesi <i>et al.</i> (2015)	英国：ロンドン	2004 年 10 月～2007 年 2 月	ロンドンの 183 小学校の 9 ～10 歳, 研究期間中に転居 なし, 必要なデータが揃っ ている 4,884 人(男子 2,396 人, 女子 2,488 人。平均年 齢 9.9 歳)。南アジア系, ア フリカ・カリブ系黒人, 欧 州白人の割合をバランス させた。	O ₃ ：2005～2006 年平均値 Ox：O ₃ +NO ₂	O ₃ 平均値(5～95 パーセンタ イル値): 37.4(33.4～40.9) µg/m ³ Ox 平均値(5～95 パーセンタ イル値): 77.1(74.8～80.6) µg/m ³	O ₃ , Ox(=O ₃ +NO ₂)と呼吸機能低下に関連は 認められなかった。
Chan <i>et al.</i> (2015)	米国：本土 3,110 郡	死亡:1999～2002 年 寿命:1999 年	人口密度に基づく 3,110 郡 五分位群別平均値は, 10 万 人あたり全死亡率: 821.53 ～929.90 人, 心血管疾患死 亡率:292.25～348.48 人, が ん死亡率:127.61～148.23 人, COPD 死亡率: 41.31～	O ₃ ：年平均値	人口密度に基づく五分位別 平均値: 0.07～0.08ppm	米国本土の郡毎に構築した寿命, 死亡率 の予測モデルにおいて, O ₃ 濃度上昇によ り寿命は有意に短縮した(回帰係数(SD)=- 0.1288(0.02404); p= 9.20E-08)。また全死 亡(回帰係数(SD)=13.32(1.721); p=1.44E- 14), 心血管疾患死亡(回帰係数 (SD)=7.552(0.9862); p=2.67E-14), がん死

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			49.66 人, 寿命は 75.66～76.98 歳。			亡, 心血管疾患+がん+COPD による死亡は増加した。
Chen <i>et al.</i> (2015)	台湾：24 地区	2011 年 4～5 月	44 校の非喘息の小中学生 1,494 人(6～15 歳)	O ₃ ：2 カ月間平均値(日平均値ベース)	平均値(SD)：34.45 (4.18) ppb 範囲：24.93～42.62ppb	単一汚染物質モデルでは, 2 カ月間平均 O ₃ 濃度は, FVC, FEV ₁ , MMEF と負の関連を示した(IQR(6.67ppb)あたりの回帰係数(SE)は FVC: -137.4(44.8)mL, p=0.004; FEV ₁ : -123.7(33.5) mL, p=0.001)。2 汚染物質モデルにおいて, O ₃ 単独で認められた影響は有意性を維持した。
Fuertes <i>et al.</i> (2015)	ドイツ：都市部(南部：ミュンヘン及び Upper Bavaria, Swabia の隣接地域), 郊外(北部：Wesel 及び Münster, Düsseldorf の隣接地域)	居住地の確認と曝露評価：出生時, 10 歳時, 15 歳時 呼吸機能測定：15 歳時	2 つの出生コホートから抽出された 2,266 人	O ₃ ：出生, 10, 15 歳時の年平均値(モデル推定値)	15 歳時の年平均値 平均値：44.08 µg/m ³ 濃度範囲：31.82～59.26 µg/m ³	対象集団全体では, 15 歳時の呼吸機能と出生時, 10 歳および 15 歳時居住地での年平均 O ₃ 濃度との間に関連は無かった。
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 人の子供を 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)	O ₃ ：1994～1997 年平均値と 2007～2010 年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)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	8 時間(10～18 時)平均 O ₃ 濃度の追跡期間中の年平均値の低下と 11 歳から 15 歳までの呼吸機能の成長との関連性はみられなかった。
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	O ₃ ：O ₃ 濃度の基準値を超えた日数(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	全対象者の年間平均 O ₃ 濃度 上昇日数：10.3 日	O ₃ 濃度の年加重平均値の増加と喘息診断、喘息処方薬服用、喘息発作回数との関連性はみられなかった。
Hwang <i>et al.</i> (2015)	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	O ₃ ：追跡調査前 2 年平均値(8 時間平均値ベース)	研究期間中平均の年平均濃度(8 時間平均値ベース) 平均値：38.93 ppb	日中 8 時間 平均 O ₃ 濃度の追跡調査前 2 年間平均値上昇と FVC, FEV ₁ , FEF25-75% の年平均成長率低下との間に有意な関連性がみられた (IQR(10.72 ppb)あたりの変

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
				(時間帯記載なし))	地域別濃度の範囲：24.87～57.96 ppb	比率変化は 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)、FEV1 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))。
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, 同手術を受けなかった患者 607 人。平均年齢 66.4 歳, 男性 61%)	O ₃ : 短期：日平均値 長期：調査期間 (0.5～5 年)平均値及び累積濃度 (日平均値ベース),	地域別(西部, 南部北東部, 中西部)平均値範囲：0.0384～0.0429ppm	肺気腫患者において, 6～60 カ月の追跡期間中平均の日平均 O ₃ 濃度と気管支拡張薬投与後の%FEV ₁ ,%FVC, SGRQ スコアに関連性はみられず, 肺容量減少手術の有無による影響修飾効果はみられなかった。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の%FEV ₁ ,%FVC との間に負の関連性がみられた(10ppb 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 が有意に高くなっていた。O ₃ の短期曝露(検査日, ラグ 3 日の O ₃ 濃度)と呼吸機能, 呼吸器症状との関連性はみられなかった。
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(2003 年時点で幼稚園または 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)	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)	追跡期間平均 47.7ppb(1992～2000), 44.9ppb(1995～2003), 44.8ppb(2002～2011)	1992 年～2000 年と 2002～2011 年間の地域毎の平均値の中央値である 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 年登録児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 汚染物質モデルでは, 喘息患児においてのみ NO ₂ 調整後の気管支炎

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						症状との関連性がみられた(OR=0.74, 95%CI: 0.55,0.99)。
Garcia-Olive <i>et al.</i> (2016)	スペイン：Badalona	2007～2011年	喀血による気管支動脈塞栓術実施者 125 人	O ₃ ：月平均値	記載なし	O ₃ と気管支動脈塞栓術を要する喀血患者数との関連は認められなかった。
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)	O ₃ ：日平均値(検査当日), 検査前 1 週間平均値, 検査前 4 カ月間平均値	日平均値 全都市中央値: 22ppb 都市別中央値: 17～28ppb	都市調整モデルによる解析では, 気管支拡張剤投与後の%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, 気管支拡張剤投与前の%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剤投与前後ともに 4 カ月間平均 O ₃ 濃度と負の関連性がみられた(IQR 上昇あたり投与後-0.4(95%CI: -0.8, -0.1), 投与前-0.3(95%CI: -0.7, 0.06)の低下)。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った。気管支拡張薬による O ₃ 曝露と呼吸機能との関連性に対する喘息管理薬処置の修飾効果のエビデンスは弱かった。O ₃ と PC20 との間には有意な関連はみられなかった。
Kim <i>et al.</i> (2016)	韓国全国	2010 年 10～11 月	45 小学校の 1 年生(6～7 歳)で出生地が最も近い大気汚染測定局から 2km 以内の 1,828 人(男子 50.3%)。このうち生涯でのアトピー性皮膚炎の診断 669 人, アレルギー性鼻炎 673 人, 喘息 170 人。測定局から 2km 以内に居住の 1,894 人(男子 51.3%)を対象とすると, 生涯のアトピー性皮膚炎診断 530 人(うち 217 人は過去 12 カ月に症状), アレルギー性鼻	O ₃ ：出生後 1 年間または 2009 年 9 月～2010 年 8 月の平均値(日最高 8 時間値ベース)	出生後 1 年間: 平均値(SD): 30.7(5.7) ppb 2009 年 9 月～2010 年 8 月: 平均値(SD): 53.4(11.7) ppb	日最高 8 時間 O ₃ 濃度の生後 1 年間平均値と小児アレルギー関連疾患(アトピー性皮膚炎, アレルギー性鼻炎および喘息)有病率に有意な関連はみられなかった。日最高 8 時間 O ₃ の 2009 年 9 月～2010 年 8 月平均値と現在のアトピー性皮膚炎との間には負の関連がみられたが(1ppb あたりの調整後 OR=0.72; 95%CI: 0.57, 0.91), 最近のアレルギー関連疾患症状との関連はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			炎 547 人(417 人), 喘息 150 人(51 人), 現在のアトピー性皮膚炎 97 人。			
Neophytou <i>et al.</i> (2016)	米国：シカゴ, ヒューストン, ブロックス, サンフランシスコ湾岸, プエルトリコ	記載なし	8~21 歳, 医師の喘息診断を受けているラテン系住民 1,449 人(GALA II), アフリカ系住民 519 人(SAGE II)。遺伝的にアフリカ系祖先を持つ対象者の割合は GALA II は平均 14%(範囲 0~85%), SAGE II では 79%(28~100%), GALA II で遺伝的にネイティブアメリカンの祖先を持つ対象者は 33%(1~100%)。	O ₃ : 検査前 30 日間平均値, 0 歳時平均値, 生涯平均値(日最高 8 時間値ベース)	生涯平均値の平均値の範囲: 約 20~35ppb(図からの読み取り値)	地域別解析, 全地域統合解析とも, 0 歳時平均, 生涯平均, 呼吸機能検査前 30 日間平均の O ₃ 曝露と FEV1 との間に有意な関連はみられなかった。 アフリカ系を示す遺伝子と呼吸機能低下との間には関連があったが, 汚染物質曝露と遺伝的祖先との交互作用項を含めてもモデル適合性は改善せず, 交互作用が有意になることもなかった。
Smith <i>et al.</i> (2016)	米国：カリフォルニア州北部	1996~2010 年	症例: 成人の新規診断肺結核患者 2,309 人(男性 1,144 人, 女性 1,165 人。喫煙者 737 人) 対照: 肺結核ではない, 年齢, 性別, 人種をマッチングした 4,604 人(男性 2,291 人, 女性 2,313 人。喫煙者 1,291 人)	O ₃ : コホート登録前 24 カ月間平均(日最高 8 時間値の月平均値ベース)	中央値: 0.0315ppm 範囲: 0.0178~0.0670ppm	単一汚染物質モデルでは, コホート登録前 24 カ月間平均 O ₃ 濃度最低五分位と比較し, 最高五分位の肺結核 OR は 0.66(95% CI: 0.55, 0.79)であり, 肺結核リスクは有意に低下した。複数汚染物質モデルでも同様の結果であった。喫煙歴で層別化しても O ₃ 濃度上昇による肺結核リスク低下がみられ, 喫煙者の肺結核 OR は 0.66(95% CI: 0.43, 1.02), 非喫煙者の OR は 0.65(95% CI: 0.52, 0.81)であった。
Wang <i>et al.</i> (2016)	台湾：台北市 11 地域	2010 年	幼稚園児 2,661 人	O ₃ : 生涯平均値(日平均値, 8 時間平均値ベース)	2004~2011 年の日平均値 平均(SD): 27.50(0.61)ppb, 範囲: 23.58~31.37ppb, IQR: 0.41ppb 2004~2011 年の 8 時間平均値 平均値(SD): 40.65(1.01)ppb, 範囲: 28.49~42.40ppb, IQR: 0.61ppb	日平均 O ₃ 濃度の生涯平均 27.62ppb 未満の対象者と比較した 27.62ppb 以上の対象者におけるアレルギー性喘息の OR は 0.68(95%CI: 0.51, 0.92)で O ₃ による防御効果がみられた。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Ware <i>et al.</i> (2016)	米国：テネシー州	2006～2012年	期間中に ICU 入院し翌日も ICU からの移動予定の無い重症患者で急性呼吸窮迫症候群のリスク因子を持つ 1,558 人(年齢中央値 53 歳, 男性 60%, 白人 83%)。急性呼吸窮迫症候群と判定されたのは 563 人。	O ₃ : ICU 入院前 3 日間平均値, 6 週間平均値, 夏季(4～9月) 1, 3, 5 年間平均(日最高 8 時間値ベース) *測定値から居住地域に基づき距離二乗逆数加重平均により曝露濃度を推計	3 年間平均値の中央値: 51.5 ppb 3 年間平均値の範囲: 41.5～58.2ppb	急性呼吸窮迫症候群罹患率は 3 年間平均 O ₃ 濃度第 1, 2, 3, 4 四分位でそれぞれ 28, 32, 40, 42%であり, 曝露濃度に伴い罹患率も上昇した(p<0.001)。3 年間平均 O ₃ 濃度 5 ppb 上昇当たりの急性呼吸窮迫症候群 OR は 1.58(95%CI: 1.27, 1.96)であり, リスク因子として外傷を有する者に限定すると OR は 2.26(95%CI: 1.46, 3.50)でより強い関連がみられ, 外傷と O ₃ との間に有意な交互作用がみられた(p=0.039)。O ₃ 曝露と現在の喫煙とは強い交互作用があった(p=0.007)。1, 5 年間平均 O ₃ 濃度を用いても同様の結果であった。
Benmerad <i>et al.</i> (2017)	フランス	2009年9月～2013年12月	2009年9月～2013年6月に肺移植手術を受け, 移植6カ月後以降, 1回以上の呼吸機能検査を実施したレシピエント 520 人(男性 54%, 平均年齢 43 歳(範囲 13～68 歳))。現喫煙者 3%, 非喫煙者 51%。マクロライド使用者 259 人, 不使用者 246 人。	O ₃ : 呼吸機能測定前 12, 6, 3, 1 カ月間平均値	12 カ月平均値中央値: 52.5μg/m ³ 6 カ月平均値中央値: 53.3μg/m ³ 3 カ月平均値中央値: 53.4μg/m ³ 1 カ月平均値中央値: 51.6μg/m ³	肺移植前 12 カ月平均 O ₃ 濃度の上昇と %FEV ₁ , %FVC の増加に有意な関連がみられた(調整後の 10μg/m ³ 上昇あたりの回帰係数は %FEV ₁ : 3.95%, SE=1.14, p=0.001; %FVC: =2.15%, SE=1.01, p=0.03)。移植前 12 カ月平均 O ₃ 濃度最高三分位群の %FEV ₁ は最低三分位群よりも有意に高かった(最低群に対する最高群の回帰係数=4.45%, SE=1.78, p=0.01)が, %FVC との有意な関連は無かった。層別化解析ではマクロライド使用者, 都市部居住者において O ₃ 濃度上昇による %FEV ₁ 増加(10μg/m ³ 上昇あたり回帰係数はそれぞれ 4.08%(SE=1.51, p=0.007), 3.79%(SE=1.24, p=0.002))がみられたが, マクロライド不使用者, 非都市部居住者では %FEV ₁ , %FVC とも有意な関連はなかった。
Cox <i>et al.</i> (2017)	米国：15 州	2008～2012年	CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System(BRFSS) からデータが得られた 50 歳以上の 228,369 人(O ₃ に	O ₃ : 年平均値(日平均値ベース)	平均値: 0.04ppm 範囲: 0.01～0.08ppm	喘息リスクと O ₃ との有意な関連はなかった(OR=1.66; 95%CI: 0.26, 10.6(O ₃ 上昇単位不明))。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			については 177,148 人)。男性 38%。喘息, 心臓発作, 脳卒中の経験報告者はそれぞれ 13%, 8%, 7%。			
Gilliland <i>et al.</i> (2017)	米国：カリフォルニア州南部(呼吸機能 5 地域, 気管支症状 8 地域)	追跡期間: コホート C: 1993~1998 年, コホート D: 1996~2001 年, コホート E: 2006~2012 年	登録時, コホート C,D は 4 年生, コホート E は幼稚園または 1 年生。気管支症状は 10~15 歳, 呼吸機能は 11~15 歳のデータを使用。呼吸機能検査: 2,120 人、呼吸器症状 4,602 人	呼吸機能:4 年間 平均値(コホート C: 1994~1997 年, コホート D: 1997~2000 年, コホート E: 2007~2010 年) 気管支症状:コホート C: 1992~2000 年, コホート D: 1995~2003 年, コホート E: 2002~2011 年の平均値 いずれも 8 時間 平均値(10~18 時)ベース	1994 年~2004 年の各都市の O ₃ レベル (図からの読み取り値) Long Beach: 約 27~38 ppb San Dimas: 約 34~67 ppb Mira Loma: 約 45~61 ppb Upland: 約 40~59 ppb Riverside: 約 48~64 ppb	O ₃ 曝露濃度低下と呼吸機能 (FEV ₁ または FVC) の成長またはレベルとの関連はなかった。O ₃ 濃度低下は、喘息の有無にかかわらず、10 歳, 15 歳時の気管支症状の大幅な低下と関連していた (コホート C とコホート E の曝露評価期間を比較して O ₃ 濃度 3.6ppb の減少あたりの気管支症状 OR : 10 歳喘息患児: 0.66(95%CI:0.50, 0.86); 15 歳喘息患児: 0.66(95%CI:0.50, 0.86); 10 歳非喘息患児: 0.85(95%CI:0.74, 0.97); 15 歳非喘息患児: 0.85(95%CI:0.75, 0.98))。
Sack <i>et al.</i> (2017)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス郡など 6 都市	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(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)	O ₃ : ILA : 2 週間平均値の全肺 CT スキャン前 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	対象者全体(ベースライン調査で HAA 評価のできなかった 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	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ったが、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, p=0.04) 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。
Havet <i>et al.</i> (2018)	フランス：Paris, Lyon, Grenoble, Marseille	2003~2007 年(8-isoprostane は 2003~2006 年)	EGEA 対象者中, 2003~2007 年の追跡で対象とした 16 歳以上の成人で、屋外大気汚染、呼気 8-iso の	O ₃ : 年平均値, 夏季平均値(ベース記載無し)	年平均値: 約 36~57µg/m ³ (図より読み取り) 夏季平均値: 約 54~76µg/m ³ (図より読み取り)	4 都市全体での喘息有病リスクは、通年 O ₃ 曝露(10 µg/m ³ 上昇あたりの調整後 OR =2.04; 95% CI: 1.27, 3.29), 呼気凝縮液中 8-isoprostane 濃度(1pg/mL 上昇あたりの調

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			データが得られた 608 人 (非喘息 368 人, 喘息 240 人)。O ₃ についてデータが得られたのは 4 都市 603 人。			調整後 OR= 1.50; 95% CI: 1.06, 2.12) と有意に関連した。非喘息群において呼気凝縮液中 8-isoprostane 濃度は、通年、夏季の O ₃ 曝露上昇に伴い有意に低下した(10 µg/m ³ 上昇あたりの調整後 β はそれぞれ -0.20(95% CI: -0.39, -0.01), -0.52(95% CI: -0.77, -0.26))。
Johannson <i>et al.</i> (2018)	米国：カリフォルニア州	2014 年 1 月～9 月	カリフォルニア州立大学サンフランシスコ校の縦断的間質性肺疾患プログラムの参加者で、調査対象地域に居住する特発性肺線維症 (IPF) 患者 25 人 (平均年齢(SD)73.6(7.5)歳)	O ₃ : 2～40 週平均値, 週平均値の期間中変化	平均値 (SD) : 24.2 (9.1) ppb	40 週間の最高 O ₃ 濃度と研究期間中の平均%FVC は高い相関 -0.41 (95%CI: -0.81, -0.02, P=0.04) を示した。
Sese <i>et al.</i> (2018)	フランス	登録:2007 年 12 月～2010 年 12 月 追跡:2007 年 12 月～2014 年 12 月	9 カ月以内に特発性肺線維症の診断を受けた患者のコホート COhorte Fibrose(COFI)から選択した 192 人。追跡中の特発性肺線維症急性増悪発症者 40 人, 死亡 109 人。	O ₃ : イベント発生前 6 週間平均値, 全追跡期間平均値	記載なし	特発性肺線維症急性増悪は増悪前 6 週間平均 O ₃ 濃度の上昇と有意に関連した(10 µg/m ³ あたりの HR= 1.47, 95%CI: 1.13, 1.92)。O ₃ の全追跡期間平均濃度と特発性肺線維症の進行, 特発性肺線維症死亡との関連はみられなかった。
Cabrera <i>et al.</i> (2019)	スペイン：マドリッド	1996 年と 2009 年の 3 月 23 日～2009 年 12 月 31 日の期間	1996 年に過去 2 年間の季節性アレルギー性鼻炎の既往歴に基づいて選択された 25 人, 及び同様に選択された 2009 年の 23 人。	O ₃ : 研究期間中の平均値?	1996 年?: 平均値(SD) : 33.7 (15.1) µg/m ³ , 範囲 : 3.00～71.0 µg/m ³ 2009 年?: 平均値(SD) : 43.6 (17.9) µg/m ³ , 範囲 : 8.00～82.0 µg/m ³	1996 年のカテゴリー主成分分析 (CatPCA) の結果、症状は主にイネ科牧草の花粉に関連しており (R=0.55)、温度 (R=0.38) と O ₃ (R=0.28) とは弱い正の関連がみられた。 2009 年の CatPCA の結果、症状と花粉の関係はより強くなり (R=0.81)、O ₃ との関係は弱い正の関連がみられ (R=0.35)、両係数は 1996 年よりも高かった。
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。	O ₃ : 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	2 段階多変量ポアソン回帰モデルによる解析では 1993 年～2006 年の年平均 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

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						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。
Reilly <i>et al.</i> (2019)	米国：ペンシルベニア州	2005～2015 年	重度急性外傷で受診後に ICU 入院した 14 歳以上の患者(頭部単独傷害, 受診 24 時間以内の死亡または退院, Zip Code 無しの者は除外)996 人(平均年齢 38 歳(範囲 24～56 歳)。男性 75%)。うち受診後 6 日以内の急性呼吸窮迫症候群発症者 243 人	O ₃ : 受診前 6 週間, 1, 3, 5 年間(夏季)平均値(日最高 8 時間値ベース)	3 年間(夏季)平均値 中央値: 47.1 ppb 25～75 パーセンタイル: 45.5～48.2 ppb	外傷による受診前 6 週間平均 O ₃ 濃度は急性呼吸窮迫症候群との関連はみられなかったが, 受診前 3 年間平均 O ₃ 濃度は関連がみられ, NO ₂ との 2 汚染物質モデルにおいて, IQR 上昇あたりの調整後 OR=1.44(95%CI: 1.12, 1.86)であり, 受診前 1, 5 年平均 O ₃ 濃度でも類似の結果であった。
Wang <i>et al.</i> (2019a)	中国：上海	2013～2017 年	臨床的, 検査的診断に基づく結核患者。具体的人数または罹患率の記載はなし。	O ₃ : 月平均値(日最高 8 時間値ベース)	平均値(SD): 103.99(28.84) μg/m ³	結核と日最高 8 時間 O ₃ 濃度の月平均値との相互相関係数はラグ 0 カ月, ラグ 1 カ月では 0.41, ラグ 6 カ月では -0.38 となり, 6 カ月以上のラグでは係数の絶対値は低減した。相互相関係数絶対値は結核罹患 2 カ月前からの 7 カ月移動平均 O ₃ との間で最大であった(-0.52)。季節, 長期トレンドの調整後, 月平均 O ₃ 10 μg/m ³ 当たり結核件数は 4%低減した(RR=0.96, 95%CI: 0.92, 0.99)。月平均 O ₃ 95 μg/m ³ 以下では結核罹患率との正の関連がみられた。
Yao <i>et al.</i> (2019)	中国：済南	2014 年 1 月～2015 年 12 月	新規診断の結核患者 752 人, うち第 1 選択薬耐性結核患者 141 人(isoniazid, rifampicin を含む多薬剤耐性(MDR)25 人, MDR ではない複数薬剤耐性 92 人)	O ₃ : 診断前 90, 180, 360, 540, 720 日間平均値(日最高 8 時間値ベース)	平均値(SD): 120(49)μg/m ³ 範囲: 20～199μg/m ³	O ₃ 曝露により結核の単独薬剤, 複数薬剤への耐性リスクが上昇した。単独薬剤耐性については, 540 日平均 O ₃ と rifampin 耐性との間でのみ単一, 複数汚染物質モデルの両方で有意な関連がみられた (OR=1.012, 95%CI:1.002, 1.023 ※O ₃ 上昇幅についての記載無し)。複数薬剤耐性については単一汚染物質モデルでは 180 日平均 O ₃ と isoniazid+streptomycin,

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						isoniazid*rifampin, 540 日平均 O ₃ と rifampin*streptomycin, 複数汚染物質モデルでは 180 日平均 O ₃ と rifampin*streptomycin との関連(OR=1.016, 95%CI:1.005, 1.027)が有意だった。

1.1.2. 入院受診

■ 国内研究 (2 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
安達ら (1975)	日本：東京都大田区糎谷地区(汚染地区), 八王子市街地(比較的非汚染地区)	1971 年 1 月 1 日から 1 年間	期間中に医療機関を呼吸器疾患により受診した人。糎谷地区 6,766 人(男性 3,489 人, 女性 3,277 人), 八王子市街地 8,735 人(男性 4,262 人, 女性 4,473 人)。	Ox : 年平均値	3.0~4.0 pphm	Ox に限定した結果の記載はなく, 複合的な大気汚染影響についてのみ記載あり。
高柳と坂元(2019)	日本：神奈川県川崎市(川崎市及び高津区)	2009 年~2017 年までの毎年 10/1~10/31 の 1 カ月間	0~14 歳の気管支喘息による期間中の川崎市内医療機関受診者 7,221~8,524 人/年	「光化学オキシダント濃度」とのみ記述	※いずれも光化学オキシダント濃度 川崎市 範囲：0.024~0.027 ppm 高津区 範囲：0.025~0.031 ppm	0~14 歳を対象とした調査では, 両区とも光化学オキシダントと小児喘息有病率との間に統計的に有意な相関関係は確認できなかった(川崎市：r=-0.234,p=0.544、高津区：r=0.565, p=0.113)。 5~9 歳を対象としても同様であった(川崎市：r=-0.305, p=0.424、高津区：r=0.227, p=0.557)。

■ 海外研究 (29 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Kuo <i>et al.</i> (2002)	台湾：中心部 8 地域(都市部 3, 郊外 3, 田舎 2)	記載なし	台湾中心部 8 校(地域毎に 1 校。O ₃ 濃度が得られたのは 7 校)の中学生 13~16 歳の中学生 12,926 人。喘息診断は 775 人。	O ₃ : 月平均値(日平均値ベース)	地域別年平均値範囲：18.6~27.3 ppb	月平均 O ₃ 濃度と入院との間の相関に一貫性はみられなかった。
Neidell <i>et al.</i> (2004)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス	1992 年~1998 年	18 歳以下(新生児を除く)のカリフォルニア州の 800,000 人の退院患者, このうち喘息緊急入院率(SD)	O ₃ : 四半期平均値	平均 (SD):0.0491(0.0196) ppm	四半期平均 O ₃ 濃度と小児喘息入院は負の関連がみられたが(各年齢層の回帰係数 (SD) は, 0~1 歳：-0.077(0.026), 1~3 歳：

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			は 0～1 歳:1.08(3.33), 1～3 歳:0.27(1.38), 3～6 歳:0.36(2.76), 6～12 歳:0.21(0.95), 12～18 歳:0.18(1.04)		範囲(図からの読み取り値): 0.035～0.075 ppm	-0.102(0.027), 3～6 歳: -0.092(0.026), 6～12 歳: -0.098(0.025), 12～18 歳: -0.036(0.036)), スモッグ警報発令数をモデルに加えると警報発令数が喘息入院に強い負の影響を及ぼし O ₃ と喘息入院との負の関連は消失した。
Sun <i>et al.</i> (2006)	台湾	2004 年 1～12 月	台湾中心部の 4 医療センターにおける 55 歳までの全患者のうち、救急受診時の第 1 または第 2 の診断に喘息がある患者(人数記載なし)。	O ₃ : 月平均値	平均値: 約 30ppb(図からの読み取り値) 範囲: 約 25～40ppb(図からの読み取り値)	月平均 O ₃ 濃度と喘息救急受診数の相関係数は 16 歳未満で r=0.434, p=0.079, 16 歳～55 歳で r=0.031, p=0.462 で、有意な相関はみられなかった。
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)	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	O ₃ は喘息による入院と関連性がみられた(夏季 O ₃ 平均 1ppb 増加あたりの入院の OR=1.22, 95%CI: 1.21, 1.23、年 O ₃ 平均 1ppb 増加あたりの入院の OR=1.16, 95%CI: 1.15, 1.17)。また量-反応関係が認められた(低濃度を対照として、ニューヨーク市で、中濃度曝露で OR=1.43 (95%CI: 1.29, 1.58), 高濃度曝露で OR=1.69 (95%CI: 1.52, 1.80)、ニューヨーク市以外の地域で、中濃度曝露で OR=1.64 (95%CI: 1.48, 1.82), 高濃度曝露で OR=2.06 (95%CI: 1.87, 2.27))。
Meng <i>et al.</i> (2007)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス, サンディエゴ	2001 年	18 歳以上の喘息患者 1,609 人	O ₃ : 年平均値	記載なし	O ₃ 濃度 10 ppb 上昇あたりの喘息悪化による入院の OR は、高齢者では 1.70(95%CI: 0.91, 3.18), 男性では 1.76(95%CI: 1.05, 2.94) であった。
Moore <i>et al.</i> (2008)	米国：カリフォルニア州 South Coast Air Basin(南海岸大気流域)	1983～2000 年	0 歳～19 歳の退院記録 7,011 件(男性 51.4%。白人 75%, ヒスパニック 15%)	O ₃ : 3 カ月平均値(4 月～6 月, 7 月～9 月)(日最高 1 時間値ベース)	中央値: 87.7 ppb 範囲: 約 20～190 ppb(図より読み取り)	期間中の退院増加との関連性がみられた汚染物質は O ₃ のみであった。日最高 1 時間 O ₃ 濃度の 3 カ月平均値 10ppb 上昇あたり、対象年齢人口 100,000 人あたりの喘息関連退院率が 1.4 件(95%CI: 0.71, 2.09)増加し、中央値 87.7ppb からの 10ppb 上昇により喘息患者退院率が 4.6%増加すると推定された。時間変数のみ含めたモデルでは喘息関連退院率に経時トレンドがみられたが、O ₃ 及び

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						人口統計変数を含めたモデルでは退院率はほぼ一定であった。
Wilhelm <i>et al.</i> (2008)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス, サンディエゴ	2001年	0～17歳のCHIS(California Health Interview Survey)対象者 612人	O ₃ ：年平均値	平均値：2.1 pphm 濃度範囲：1.1～4.2 pphm	O ₃ の1 pphm 上昇あたりの喘息による入院・救急受診 OR=1.16(95%CI: 0.74, 1.81)であった。
Clark <i>et al.</i> (2010)	カナダ：ブリティッシュコロンビア州バンクーバー, ビクトリア及び周辺地域	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, 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。	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: 26.03～34.89μg/m ³ 症例群 平均値(SD): 30.05(6.39)μg/m ³ , IQR: 25.41～34.42μg/m ³ 生後1年間平均値 対照群 平均値(SD): 28.06(4.86)μg/m ³ , IQR: 25.09～31.57μg/m ³ 症例群 平均値(SD): 27.64(4.94)μg/m ³ , IQR: 24.32～31.28μg/m ³	全妊娠期間平均、生後1年間平均のO ₃ と喘息の発症には、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)。
Koop <i>et al.</i> (2010)	カナダ：11都市	1974年1月～1994年3月	呼吸器疾患による入院患者。100,000人あたりの月呼吸器疾患入院件数平均は都市により16.6～46.5件。ただし100,000人あたり入院5件未満の都市, 月は解析から除外。入院日数平均は6.4～11.9日。	O ₃ ：月平均値(日平均値ベース)	平均値(SD)： 17.0(7.5)ppb 範囲：0.7～46.0ppb 都市別平均値範囲:11.69～20.42ppb	最小二乗法を用いた線形回帰モデルでは月平均O ₃ 濃度による月あたりの呼吸器疾患入院患者数への有意な負の影響がみられた(7.5ppm(1SD)増加あたり -0.093人 t=-4.15)。大気汚染の呼吸器疾患入院への影響について、モデル選択とベイズモデル平均化という推定アプローチを比較した結果、いずれのアプローチでも全般的に大気汚染の影響

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						は数値的に非常に小さい,あるいは負であることがわかった。
Meng <i>et al.</i> (2010)	米国：カリフォルニア州 San Joaquin Valley	2000年11月～2001年9月	医師による喘息診断を自己申告した1,502人	O ₃ ：インタビュー前1年間平均値(日平均値ベース)	中央値：30.3 ppb 25～75パーセンタイル：27.1～34.0 ppb	毎日または毎週の救急受診・入院の調整後ORはO ₃ 年平均値10 ppb当たり1.49(95%CI: 1.05, 2.11)で、曝露反応関係はみられなかった。年齢別では、17歳以下、18歳以上のいずれも救急受診・入院と大気汚染物質との有意な関連はみられなかった。
Li <i>et al.</i> (2011)	中国：北京	ベースライン: 2008年6月1～30日(対策無し) プレ五輪期間: 2008年7月1日～8月7日(交通制限) 五輪期間: 2008年8月8日～9月20日(工場排出規制)	喘息による外来患者937人(ベースライン期間249人, プレ五輪期間461人, 五輪期間227人)。	O ₃ ：日最高1時間値, 8時間平均値(10～18時)	8時間平均値 ベースライン時平均: 65.8 ppb プレ五輪期間平均: 74.6 ppb 五輪期間平均: 61 ppb	対象期間79日間において、喘息イベント当日から2日前までの3日間平均ピークO ₃ 濃度により喘息イベントの相対リスクが段階的に増加し、そのトレンドが有意であることが示された(3日間平均の日最高1時間O ₃ 濃度70 ppb未満と比較した相対リスクは、70～100 ppbで1.34(95%CI: 1.15, 1.56), 100 ppb以上で1.79(95%CI: 1.53, 2.08))。
Liao <i>et al.</i> (2011)	台湾	2001～2008年	喘息発症による入院患者。100,000人あたり、男性3,406～3,608人、女性3,186～3,506人。0～4歳児では100,000人あたり9,928～11,600人。	O ₃ ：年平均値(日平均値ベース)	台北 全期間平均(SD)：23.89(9.21) ppb 年平均値範囲：21.80～25.28 ppb 高雄 全期間平均(SD)：30.56(14.06) ppb 年平均値範囲：24.49～42.98 ppb	2001～2008年の台湾における喘息による入院率と年平均O ₃ 濃度の変動との間に有意な関連はみられなかった。
Yeh <i>et al.</i> (2011)	台湾	2001～2002年	18歳未満の喘息入院患者2001年120.9/100,000人、2002年120.3/100,000人	O ₃ ：月平均値(日平均値ベース?)	平均値(SD)：26.08(4.21) ppb	月平均O ₃ 濃度の変化は18歳未満の喘息による入院の季節変化と正の相関で、標準化相関係数(汚染物質濃度1SD当たりの変化)は0.255であった。相関は2～5歳で顕著($r=0.56, P=0.005$)だが、13～18歳の入院率の季節変動とは関連しなかった。ラグ1カ月の月平均O ₃ 濃度は喘息による入院と有意な関連があり、1 ppb上昇あたり入院率

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						0.3%(97.5%CI: 0.15, 0.62; p = 0.023)の増加が見られた。
Delamater <i>et al.</i> (2012)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス郡	2001～2008年	ロサンゼルス郡における喘息での入院。100,000人あたりの1日の入院割合は2007年に最低で0.2572件/日年、2003年に最高で0.3162件/日年。月別には夏季に低く冬季に高い傾向で2007年8月に最低で0.153件/日、2003年12月に最高で0.481件/日。	O ₃ ：月平均値(日平均値ベース)	月平均値 範囲：0.010～0.040 ppm(グラフからの読み取り値) 年平均値 範囲：0.025～0.030 ppm(グラフからの読み取り値)	月平均 O ₃ 濃度は単一汚染物質モデル、複数汚染物質モデル、相対湿度または最高気温を調整したモデルのいずれにおいても毎月の喘息による入院との有意な関連はみられなかった。
Jacquemin <i>et al.</i> (2012)	フランス：5都市	2003～2007年	喘息患者 481人 管理された患者 44%、一部管理された患者 29%、管理されていない患者 26%	O ₃ ：年平均値、夏季平均値(4～9月)(モデル推定値)	年平均値 平均値：47.3 µg/m ³ 濃度範囲：35.7～74.1 µg/m ³ 夏季平均値 平均値：67.1 µg/m ³ 濃度範囲：52.4～86.3 µg/m ³	救急受診、入院は O ₃ と正の関連がみられたが、交絡因子調整後は有意ではなかった。
Atkinson <i>et al.</i> (2015)	英国：イングランド全域	2003～2007年	205の一般診療所(GP)に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。	O ₃ ：年平均値(2002年、1km ² のグリッド単位)	平均値(SD): 51.7(2.4)µg/m ³	2002年平均 O ₃ 濃度の IQR(3 µg/m ³)上昇あたり交絡因子調整後の COPD 診断の 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。
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人の子供	O ₃ ：O ₃ 濃度の基準値を超過日数(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	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	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(p<0.05, 95%CIの記載なし)。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
				相当)の年加重平均値		
Wang <i>et al.</i> (2015a)	中国：山東省 済南	2009年1～12月	COPDの急性増悪により入院した18歳以上の患者414人、うち研究期間中に済南市で労働していない者、高気汚染地域居住者を除く	O ₃ ：月平均値	記載なし	住宅、職場における月平均O ₃ 濃度の10µg/m ³ 増加とCOPDの急性増悪入院との間に有意な関連が見られた(Z値は住宅:4.02(p=0.000058), 職場:6.10(p=0.00))。
Gorai <i>et al.</i> (2016)	米国：テキサス州東部157郡	2010年1～12月	喘息入院からの退院件数。1万人あたりの郡別喘息退院件数は最大38.97件。四半期別平均値はそれぞれ1.92, 1.21, 0.75, 1.35件	O ₃ ：2010年の年平均値, 四半期別平均値日(日最高8時間値ベース)	2010年四半期別平均値: 37.0, 42.2, 38.4, 38.3ppb	年平均O ₃ 濃度と白人における喘息入院からの退院件数との有意な正の相関(相関係数=0.222), 第2四半期(4～6月)平均O ₃ 濃度と女性, 5～65歳における喘息退院件数との有意な負の相関(相関係数はそれぞれ-0.253, -0.162)がみられたが, 大部分で相関は有意ではなく一定の傾向はみられなかった。
Tamayo-Uria <i>et al.</i> (2016)	スペイン：バスク州	2000～2011年	COPDによる入院患者67,403人(平均年齢74.1歳)	O ₃ ：日最高8時間値, 週平均値	春夏(各年第15～40週)の平均±SD: 50.79±7.7 µg/m ³ 秋冬(各年第41～14週)の平均±SD: 33.08±11.65 µg/m ³	前週の週平均O ₃ 濃度とCOPDによる週入院数には負の相関(p<0.05)がみられた。
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	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: 32.07 ppb 範囲: 12.19～43.12 ppb 時間変化を考慮した曝露 平均: 31.97 ppb 範囲: 12.19～43.39 ppb	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。
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。	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	出生地におけるO ₃ 濃度と喘息発症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(3.26ppb)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。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					範囲: 16.19~38.92 ppb	
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)中にそのうち630人が喘息とCOPDの併発(ACOS)と診断。	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) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ACOS患者：平均値(SD): 39.5(1.4) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 非ACOS患者：平均値(SD): 39.3(1.5) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	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10ppb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。
Brewer <i>et al.</i> (2017)	米国：テキサス州ヒューストン	2011~2013年	2~12歳のヒューストン都市部50診療所外来受診患者142,407人。うち約6%が喘息の診断	O ₃ ：2010~2012年平均値(日最高8時間値ベース)	平均値(SD): 25.91(1.05) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 濃度範囲: 23.8~31.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	2010~2012年平均O ₃ 濃度と2011~2013年の小児喘息による受診リスクに有意な関連はみられなかった。
Pannullo <i>et al.</i> (2017)	英国：イングランド	2007~2011年	イングランドの呼吸器疾患入院患者月平均146.5~165.8人	O ₃ ：月平均値(日最高1時間値, 日平均値ベース)の空間平均値, 空間最高値	年別平均値(SD): 44.9(13.0) ~ 50.2(15.3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	いずれのO ₃ 指標についても呼吸器疾患入院と負の関連がみられ、日平均値に基づく月平均O ₃ の空間平均値, 空間最高値との関連は有意であったが(日平均値に基づく月平均値空間平均値13.55 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの相対リスク=0.985(95%CI: 0.973, 0.995), 空間最高値13.79 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの相対リスク=0.986(95%CI: 0.974, 0.997)), 日最高1時間値に基づく空間平均値, 空間最高値との関連は有意ではなかった。NO ₂ を含めたモデルでは関連はみられなかった。
Conti <i>et al.</i> (2018)	イタリア：北部ロンバルディア地方	2005~2010年	特発性肺線維症発症者で発症後に他の間質性肺疾患による受診, 入院が1回以上ある者を除外した2,093人, そのうちO ₃ 曝露が評価されているのは1,703人。男性割合平均(SD)49.2(0.6)%, 平均年齢(SD)41.9(1.4)歳。	O ₃ ：2005~2010年温暖期平均値(日最高8時間値ベース)	平均(SD): 107(6.8) ppm 範囲: 91~120ppm ※文献中ppm表記だがppb?	O ₃ 曝露と特発性肺線維症罹患(外来受診及び入院)との関連はみられなかった。
Sanyal <i>et al.</i> (2018)	フランス：Metropolitan Franceの96県(département)	2012年	2012年における15歳以上のESPS (Enquête Santé et Protection Sociale/Health, Health Care and	O ₃ ：年平均値(1999~2000年)	県別平均値の範囲: 77.62~111.10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	ESPSデータに基づく2日以上全入院, 呼吸器疾患入院, 心血管疾患入院とO ₃ 濃度には有意な関連はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	平均化時間の定義	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			Insurance Survey)調査参加者13,239人			
【13430】 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	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)	肺炎による初回入院のHRはO ₃ 濃度1 ppb当たり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未達の年、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。
Lovinsky-Desir <i>et al.</i> (2019)	米国：ニューヨーク州ニューヨーク市の各地区(Bronx, Brooklyn, Queens, Manhattan)	2008年～2011年	7～8歳の喘息患児190人(高喘息有病率地区99人, 低喘息有病率地区91人)	O ₃ ：夏季平均値(6～8月)	範囲：約20～30 ppm (図からの読み取り値)	喘息有病率の低い地区では、夏季平均O ₃ 濃度と過去1年間の喘息による緊急受診に逆相関がみられた(1 ppmあたりの有病率比=0.56, 95%CI: 0.36, 0.87, P<0.01)。一方、喘息有病率の高い地区では関連がみられなかった(有病率比=0.96, 95%CI: 0.84, 1.13, P=0.75)。
Rhee <i>et al.</i> (2019)	米国：プエルトリコ, バージンアイランド, アラスカを除外した37,167 Zip Code 区域	2000～2012年	期間中の65歳以上のメディケア受給の急性呼吸窮迫症候群入院患者計1,164,784人。Zip Codeあたり1年の急性呼吸窮迫症候群入院患者中央値1人。	O ₃ ：温暖期(4～9月)平均値	中央値39.1 ppb IQR: 36.7～41.6 ppb	温暖期平均O ₃ 濃度1 ppb増加あたり急性呼吸窮迫症候群による年間入院率が0.15%(95%CI: 0.08, 0.22)増加した(PM _{2.5} との2汚染物質モデル)。肺炎及び急性呼吸窮迫症候群、外傷及び急性呼吸窮迫症候群による入院へのO ₃ の影響はそれぞれ0.89%(95%CI: 0.64, 1.14), 0.86%(95%CI: 0.66, 1.06)で、急性呼吸窮迫症候群による入院全体における影響推定値の約6倍であった。O ₃ 曝露30～50 ppbでは急性呼吸窮迫症候群入院との濃度反応関係の勾配は平坦であったが、低汚染地域(O ₃ <45 ppbかつPM _{2.5} <12 µg/m ³)に限定すると、O ₃ 濃度1 ppbあたりの年間入院率の上昇は0.27%(95% CI:0.16, 0.38)であった。

2. 参考文献

Abbey, D.E., Burchette, R.J., Knutsen, S.F., McDonnell, W.F., Lebowitz, M.D. & Enright, P.L. (1998) Long-term particulate and other air pollutants and lung function in

- nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 289-298.
- Abbey, D.E., Petersen, F., Mills, P.K. & Beeson, W.L. (1993) Long-term ambient concentrations of total suspended particulates, ozone, and sulfur dioxide and respiratory symptoms in a nonsmoking population. *Archives of Environmental Health*, 48, 33-46.
- Ackermann-Lieblich, U., Leuenberger, P., Schwartz, J., Schindler, C., Monn, C., Bolognini, G., Bongard, J.P., Brandli, O., Domenighetti, G., Elsasser, S., Grize, L., Karrer, W., Keller, R., Keller-Wossidlo, H., Kunzli, N., Martin, B.W., Medici, T.C., Perruchoud, A.P., Schoni, M.H., Tschopp, J.M., Villiger, B., Wuthrich, B., Zellweger, J.P. & Zemp, E. (1997) Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 122-129.
- Akinbami, L.J., Lynch, C.D., Parker, J.D. & Woodruff, T.J. (2010) The association between childhood asthma prevalence and monitored air pollutants in metropolitan areas, United States, 2001-2004. *Environmental Research*, 110, 294-301.
- Anderson, H.R., Butland, B.K., van Donkelaar, A., Brauer, M., Strachan, D.P., Clayton, T., van Dingenen, R., Amann, M., Brunekreef, B., Cohen, A., Dentener, F., Lai, C., Lamsal, L.N., Martin, R.V. & One, I.P. (2012b) Satellite-based estimates of ambient air pollution and global variations in childhood asthma prevalence. *Environmental Health Perspectives*, 120, 1333-1339.
- Atkinson, R.W., Carey, I.M., Kent, A.J., van Staa, T.P., Anderson, H.R. & Cook, D.G. (2015) Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occupational and Environmental Medicine*, 72, 42-48.
- Avol, E.L., Gauderman, W.J., Tan, S.M., London, S.J. & Peters, J.M. (2001) Respiratory effects of relocating to areas of differing air pollution levels. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164, 2067-2072.
- Barone-Adesi, F., Dent, J.E., Dajnak, D., Beevers, S., Anderson, H.R., Kelly, F.J., Cook, D.G. & Whincup, P.H. (2015) Long-term exposure to primary traffic pollutants and lung function in children: cross-sectional study and meta-analysis. *PloS One*, 10, e0142565.
- Benmerad, M., Slama, R., Botturi, K., Claustre, J., Roux, A., Sage, E., Reynaud-Gaubert, M., Gomez, C., Kessler, R., Brugiere, O., Mornex, J.F., Mussot, S., Dahan, M., Boussaud, V., Danner-Boucher, I., Dromer, C., Knoop, C., Auffray, A., Lepeule, J., Malherbe, L., Meleux, F., Nicod, L., Magnan, A., Pison, C. & Siroux, V. (2017) Chronic effects of air pollution on lung function after lung transplantation in the Systems prediction of Chronic Lung Allograft Dysfunction (SysCLAD) study. *European Respiratory Journal*, 49.
- Berhane, K., Chang, C.C., McConnell, R., Gauderman, W.J., Avol, E., Rapaport, E., Urman, R., Lurmann, F. & Gilliland, F. (2016) Association of changes in air quality with bronchitic symptoms in children in California, 1993-2012. *JAMA*, 315, 1491-1501.
- Berhane, K., Zhang, Y., Salam, M.T., Eckel, S.P., Linn, W.S., Rappaport, E.B., Bastain, T.M., Lurmann, F. & Gilliland, F.D. (2014) Longitudinal effects of air pollution on

- exhaled nitric oxide: the Children's Health Study. *Occupational and Environmental Medicine*, 71, 507-513.
- Bhinder, S., Chen, H., Sato, M., Copes, R., Evans, G.J., Chow, C.W. & Singer, L.G. (2014) Air pollution and the development of posttransplant chronic lung allograft dysfunction. *American Journal of Transplantation*, 14, 2749-2757.
- Braun-Fahrlander, C., Vuille, J.C., Sennhauser, F.H., Neu, U., Kunzle, T., Grize, L., Gassner, M., Minder, C., Schindler, C., Varonier, H.S. & Wuthrich, B. (1997) Respiratory health and long-term exposure to air pollutants in Swiss schoolchildren. SCARPOL Team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 1042-1049.
- Breton, C.V., Salam, M.T., Vora, H., Gauderman, W.J. & Gilliland, F.D. (2011) Genetic variation in the glutathione synthesis pathway, air pollution, and children's lung function growth. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183, 243-248.
- Brewer, M., Kimbro, R.T., Denney, J.T., Osiecki, K.M., Moffett, B. & Lopez, K. (2017) Does neighborhood social and environmental context impact race/ethnic disparities in childhood asthma? *Health Place*, 44, 86-93.
- Cabrera, M., Garzón García, B., Moreno Grau, S. & Subiza, J. (2019) Association between seasonal allergic rhinitis and air pollution, meteorological factors, and grass pollen counts in Madrid (1996 and 2009). *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 29, 371-377.
- Calderón-Garcidueñas, L., Mora-Tiscareño, A., Chung, C.J., Valencia, G., Fordham, L.A., García, R., Osnaya, N., Romero, L., Acuña, H., Villarreal-Calderón, A., Devlin, R.B. & Koren, H.S. (2000) Exposure to air pollution is associated with lung hyperinflation in healthy children and adolescents in Southwest Mexico City: a pilot study. *Inhalation Toxicology*, 12, 537-561.
- Calderón-Garcidueñas, L., Mora-Tiscareño, A., Fordham, L.A., Chung, C.J., Valencia-Salazar, G., Flores-Gomez, S., Solt, A.C., Gomez-del Campo, A., Jardon-Torres, R., Henriquez-Roldan, C., Hazucha, M.J. & Reed, W. (2006) Lung radiology and pulmonary function of children chronically exposed to air pollution. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1432-1437.
- Calderón-Garcidueñas, L., Mora-Tiscareño, A., Fordham, L.A., Valencia-Salazar, G., Chung, C.J., Rodriguez-Alcaraz, A., Paredes, R., Variakojis, D., Villarreal-Calderón, A., Flores-Camacho, L., Antunez-Solis, A., Henríquez-Roldán, C. & Hazucha, M.J. (2003) Respiratory damage in children exposed to urban pollution. *Pediatric Pulmonology*, 36, 148-161.
- Calderon-Garcidueñas, L., Osorno-Velazquez, A., Bravo-Alvarez, H., Delgado-Chavez, R. & Barrios-Marquez, R. (1992) Histopathologic changes of the nasal mucosa in southwest Metropolitan Mexico City inhabitants. *American Journal of Pathology*, 140, 225-232.
- Chan, M.P., Weinhold, R.S., Thomas, R., Gohlke, J.M. & Portier, C.J. (2015) Environmental Predictors of US County Mortality Patterns on a National Basis. *PloS One*, 10, e0137832.

- Chen, C., Arjomandi, M., Balmes, J., Tager, I. & Holland, N. (2007a) Effects of chronic and acute ozone exposure on lipid peroxidation and antioxidant capacity in healthy young adults. *Environmental Health Perspectives*, 115, 1732-1737.
- Chen, C., Arjomandi, M., Tager, I.B., Holland, N. & Balmes, J.R. (2007b) Effects of antioxidant enzyme polymorphisms on ozone-induced lung function changes. *European Respiratory Journal*, 30, 677-683.
- Chen, C.H., Chan, C.C., Chen, B.Y., Cheng, T.J. & Leon Guo, Y. (2015) Effects of particulate air pollution and ozone on lung function in non-asthmatic children. *Environmental Research*, 137, 40-48.
- Chen, P.C., Lai, Y.M., Wang, J.D., Yang, C.Y., Hwang, J.S., Kuo, H.W., Huang, S.L. & Chan, C.C. (1998) Adverse effect of air pollution on respiratory health of primary school children in Taiwan.
- Clark, N. A., Demers, P. A., Karr, C. J., Koehoorn, M., Lencar, C., Tamburic, L. and Brauer, M. (2010). "Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma." *Environ Health Perspect.* 118(2): 284-290.
- Conti, S., Harari, S., Caminati, A., Zanobetti, A., Schwartz, J.D., Bertazzi, P.A., Cesana, G. & Madotto, F. (2018) The association between air pollution and the incidence of idiopathic pulmonary fibrosis in Northern Italy. *European Respiratory Journal*, 51, 1700397.
- Cox, L.A.T., Jr. (2017) Socioeconomic and air pollution correlates of adult asthma, heart attack, and stroke risks in the United States, 2010-2013. *Environmental Research*, 155, 92-107.
- Danesh Yazdi, M., Wang, Y., Di, Q., Zanobetti, A. & Schwartz, J. (2019) Long-term exposure to PM_{2.5} and ozone and hospital admissions of Medicare participants in the Southeast USA. *Environment International*, 130, 104879.
- Delamater, P.L., Finley, A.O. & Banerjee, S. (2012) An analysis of asthma hospitalizations, air pollution, and weather conditions in Los Angeles County, California. *Science of the Total Environment*, 425, 110-118.
- Detels, R., Tashkin, D.P., Sayre, J.W., Rokaw, S.N., Coulson, A.H., Massey, F.J., Jr. & Wegman, D.H. (1987) The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory disease. 9. Lung function changes associated with chronic exposure to photochemical oxidants; a cohort study among never-smokers. *Chest*, 92, 594-603.
- Dockery, D.W., Speizer, F.E., Stram, D.O., Ware, J.H., Spengler, J.D. & Ferris, B.G., Jr. (1989) Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *American Review of Respiratory Disease*, 139, 587-594.
- Dong, G.H., Chen, T., Liu, M.M., Wang, D., Ma, Y.N., Ren, W.H., Lee, Y.L., Zhao, Y.D. & He, Q.C. (2011) Gender differences and effect of air pollution on asthma in children with and without allergic predisposition: northeast Chinese children health study. *PloS One*, 6, e22470.
- Dong, G.H., Qian, Z., Liu, M.M., Wang, D., Ren, W.H., Fu, Q., Wang, J., Simckes, M., Ferguson, T.F. & Trevathan, E. (2013b) Obesity enhanced respiratory health effects

- of ambient air pollution in Chinese children: the Seven Northeastern Cities study. *International Journal of Obesity* (2005), 37, 94-100.
- Dong, G.H., Qian, Z.M., Liu, M.M., Wang, D., Ren, W.H., Bawa, S., Fu, J., Wang, J., Lewis, R., Zelicoff, A., Simckes, M. & Trevathan, E. (2013c) Breastfeeding as a modifier of the respiratory effects of air pollution in children. *Epidemiology*, 24, 387-394.
- Eckel, S.P., Louis, T.A., Chaves, P.H., Fried, L.P. & Margolis, A.H. (2012) Modification of the association between ambient air pollution and lung function by frailty status among older adults in the Cardiovascular Health Study. *American Journal of Epidemiology*, 176, 214-223.
- Forbes, L.J., Kapetanakis, V., Rudnicka, A.R., Cook, D.G., Bush, T., Stedman, J.R., Whincup, P.H., Strachan, D.P. & Anderson, H.R. (2009a) Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults. *Thorax*, 64, 657-663.
- Frischer, T., Studnicka, M., Gartner, C., Tauber, E., Horak, F., Veiter, A., Spengler, J., Kuhr, J. & Urbanek, R. (1999) Lung function growth and ambient ozone: a three-year population study in school children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160, 390-396.
- Fuertes, E., Bracher, J., Flexeder, C., Markevych, I., Klumper, C., Hoffmann, B., Kramer, U., von Berg, A., Bauer, C.P., Koletzko, S., Berdel, D., Heinrich, J. & Schulz, H. (2015) Long-term air pollution exposure and lung function in 15 year-old adolescents living in an urban and rural area in Germany: The GINIplus and LISAplus cohorts. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 218, 656-665.
- Fuertes, E., Standl, M., Cyrys, J., Berdel, D., von Berg, A., Bauer, C.P., Kramer, U., Sugiri, D., Lehmann, I., Koletzko, S., Carlsten, C., Brauer, M. & Heinrich, J. (2013b) A longitudinal analysis of associations between traffic-related air pollution with asthma, allergies and sensitization in the GINIplus and LISAplus birth cohorts. *PeerJ*, 1, e193.
- Galizia, A. & Kinney, P.L. (1999) Long-term residence in areas of high ozone: associations with respiratory health in a nationwide sample of nonsmoking young adults [dsee comments]. *Environmental Health Perspectives*, 107, 675-679.
- Gao, Y., Chan, E.Y., Li, L., Lau, P.W. & Wong, T.W. (2014) Chronic effects of ambient air pollution on respiratory morbidities among Chinese children: a cross-sectional study in Hong Kong. *BMC Public Health*, 14, 105.
- Garcia, E., Berhane, K.T., Islam, T., McConnell, R., Urman, R., Chen, Z. & Gilliland, F.D. (2019) Association of changes in air quality with incident asthma in children in California, 1993-2014. *JAMA*, 321, 1906-1915.
- Garcia-Olive, I., Radua, J., Fiz, J.A., Sanz-Santos, J. & Ruiz-Manzano, J. (2016) Association between air pollution and hemoptysis. *Canadian Respiratory Journal*, 2016, 9242185.
- Gauderman, W.J., Avol, E., Gilliland, F., Vora, H., Thomas, D., Berhane, K., McConnell, R., Kuenzli, N., Lurmann, F., Rappaport, E., Margolis, H., Bates, D. & Peters, J. (2004) The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *New England Journal of Medicine*, 351, 1057-1067.

- Gauderman, W.J., Gilliland, G.F., Vora, H., Avol, E., Stram, D., McConnell, R., Thomas, D., Lurmann, F., Margolis, H.G., Rappaport, E.B., Berhane, K. & Peters, J.M. (2002) Association between air pollution and lung function growth in southern California children: results from a second cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 76-84.
- Gauderman, W.J., McConnell, R., Gilliland, F., London, S., Thomas, D., Avol, E., Vora, H., Berhane, K., Rappaport, E.B., Lurmann, F., Margolis, H.G. & Peters, J. (2000) Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1383-1390.
- Gauderman, W.J., Urman, R., Avol, E., Berhane, K., McConnell, R., Rappaport, E., Chang, R., Lurmann, F. & Gilliland, F. (2015) Association of improved air quality with lung development in children. *New England Journal of Medicine*, 372, 905-913.
- Gauderman, W.J., Vora, H., McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., Thomas, D., Lurmann, F., Avol, E., Kunzli, N., Jerrett, M. & Peters, J. (2007) Effect of exposure to traffic on lung development from 10 to 18 years of age: a cohort study. *Lancet*, 369, 571-577.
- Gilliland, F., Avol, E., McConnell, R., Berhanem, K., Gauderman, W.J., Lurmann, F.W., Urnam, R., Change, R., Rappaport, E.B. & Howland, S. (2017) The effects of policy-driven air quality improvements on children's respiratory health. Boston (MA), Health Effects Institute (Research Report, 190, pp. 1-75).
- Gorai, A.K., Tchounwou, P.B. & Tuluri, F. (2016) Association between ambient air pollution and asthma prevalence in different population groups residing in Eastern Texas, USA. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, 378.
- Goss, C.H., Newsom, S.A., Schildcrout, J.S., Sheppard, L. & Kaufman, J.D. (2004) Effect of ambient air pollution on pulmonary exacerbations and lung function in cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169, 816-821.
- Greer, J.R., Abbey, D.E. & Burchette, R.J. (1993) Asthma related to occupational and ambient air pollutants in nonsmokers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 35, 909-915.
- Havet, A., Zerimech, F., Sanchez, M., Siroux, V., Le Moual, N., Brunekreef, B., Stempfelet, M., Kunzli, N., Jacquemin, B., Matran, R. & Nadif, R. (2018) Outdoor air pollution, exhaled 8-isoprostane and current asthma in adults: the EGEEA study. *European Respiratory Journal*, 51.
- Hillemeier, M.M., Landale, N.S. & Oropesa, R.S. (2015) Asthma in US Mexican-origin children in early childhood: Differences in risk and protective factors by parental nativity. *Academic Pediatrics*, 15, 421-429.
- Horak, F., Jr., Studnicka, M., Gartner, C., Spengler, J.D., Tauber, E., Urbanek, R., Veiter, A. & Frischer, T. (2002) Particulate matter and lung function growth in children: a 3-yr follow-up study in Austrian schoolchildren. *European Respiratory Journal*, 19, 838-845.
- Hwang, B.F., Chen, Y.H., Lin, Y.T., Wu, X.T. & Leo Lee, Y. (2015a) Relationship between exposure to fine particulates and ozone and reduced lung function in children.

Environmental Research, 137, 382-390.

- Hwang, B.F., Jaakkola, J.J., Lee, Y.L., Lin, Y.C. & Guo, Y.L. (2006) Relation between air pollution and allergic rhinitis in Taiwanese schoolchildren. *Respiratory Research*, 7, 23.
- Hwang, B.F. & Lee, Y.L. (2010) Air pollution and prevalence of bronchitic symptoms among children in Taiwan. *Chest*, 138, 956-964.
- Hwang, B.F., Lee, Y.L., Lin, Y.C., Jaakkola, J.J. & Guo, Y.L. (2005) Traffic related air pollution as a determinant of asthma among Taiwanese school children. *Thorax*, 60, 467-473.
- Ierodiakonou, D., Zanobetti, A., Coull, B.A., Melly, S., Postma, D.S., Boezen, H.M., Vonk, J.M., Williams, P.V., Shapiro, G.G., McKone, E.F., Hallstrand, T.S., Koenig, J.Q., Schildcrout, J.S., Lumley, T., Fuhlbrigge, A.N., Koutrakis, P., Schwartz, J., Weiss, S.T. & Gold, D.R. (2016) Ambient air pollution, lung function, and airway responsiveness in asthmatic children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137, 390-399.
- Ihorst, G., Frischer, T., Horak, F., Schumacher, M., Kopp, M., Forster, J., Mattes, J. & Kuehr, J. (2004) Long- and medium-term ozone effects on lung growth including a broad spectrum of exposure. *European Respiratory Journal*, 23, 292-299.
- Islam, T., Berhane, K., McConnell, R., Gauderman, W.J., Avol, E., Peters, J.M. & Gilliland, F.D. (2009) Glutathione-S-transferase (GST) P1, GSTM1, exercise, ozone and asthma incidence in school children. *Thorax*, 64, 197-202.
- Islam, T., Gauderman, W.J., Berhane, K., McConnell, R., Avol, E., Peters, J.M. & Gilliland, F.D. (2007) The relationship between air pollution, lung function and asthma in adolescents. *Thorax*, 62, 957-963.
- Islam, T., McConnell, R., Gauderman, W.J., Avol, E., Peters, J.M. & Gilliland, F.D. (2008) Ozone, oxidant defense genes, and risk of asthma during adolescence. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177, 388-395.
- Jacquemin, B., Kauffmann, F., Pin, I., Le Moual, N., Bousquet, J., Gormand, F., Just, J., Nadif, R., Pison, C., Vervloet, D., Kunzli, N. & Siroux, V. (2012) Air pollution and asthma control in the Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 66, 796-802.
- Jassal, M.S., Bakman, I. & Jones, B. (2013) Correlation of ambient pollution levels and heavily-trafficked roadway proximity on the prevalence of smear-positive tuberculosis. *Public Health*, 127, 268-274.
- Jayawardene, W.P., Youssefagha, A.H., Lohrmann, D.K. & El Afandi, G.S. (2013) Prediction of asthma exacerbations among children through integrating air pollution, upper atmosphere, and school health surveillances. *Allergy and Asthma Proceedings*, 34, e1-8.
- Johansson, K.A., Vittinghoff, E., Morisset, J., Wolters, P.J., Noth, E.M., Balmes, J.R. & Collard, H.R. (2018) Air pollution exposure is associated with lower lung function, but not changes in lung function, in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*, 154, 119-125.

- Kariisa, M., Foraker, R., Pennell, M., Buckley, T., Diaz, P., Criner, G.J. & Wilkins, J.R., 3rd (2015) Short- and long-term effects of ambient ozone and fine particulate matter on the respiratory health of chronic obstructive pulmonary disease subjects. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 70, 56-62.
- Kim, B.J., Kwon, J.W., Seo, J.H., Kim, H.B., Lee, S.Y., Park, K.S., Yu, J., Kim, H.C., Leem, J.H., Sakong, J., Kim, S.Y., Lee, C.G., Kang, D.M., Ha, M., Hong, Y.C., Kwon, H.J. & Hong, S.J. (2011) Association of ozone exposure with asthma, allergic rhinitis, and allergic sensitization. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, 107, 214-219 e211.
- Kim, B.J., Seo, J.H., Jung, Y.H., Kim, H.Y., Kwon, J.W., Kim, H.B., Lee, S.Y., Park, K.S., Yu, J., Kim, H.C., Leem, J.H., Lee, J.Y., Sakong, J., Kim, S.Y., Lee, C.G., Kang, D.M., Ha, M., Hong, Y.C., Kwon, H.J. & Hong, S.J. (2013) Air pollution interacts with past episodes of bronchiolitis in the development of asthma. *Allergy*, 68, 517-523.
- Kim, J., Han, Y., Seo, S.C., Lee, J.Y., Choi, J., Kim, K.H., Woo, S.Y., Kim, E.H., Kwon, H.J., Cheong, H.K., Oh, I. & Ahn, K. (2016) Association of carbon monoxide levels with allergic diseases in children. *Allergy and Asthma Proceedings*, 37, e1-7.
- Koop, G., McKittrick, R. & Tole, L. (2010) Air pollution, economic activity and respiratory illness: Evidence from Canadian cities, 1974–1994. *Environmental Modelling & Software*, 25, 873-885.
- Kopp, M.V., Bohnet, W., Frischer, T., Ulmer, C., Studnicka, M., Ihorst, G., Gardner, C., Forster, J., Urbanek, R. & Kuehr, J. (2000) Effects of ambient ozone on lung function in children over a two-summer period. *European Respiratory Journal*, 16, 893-900.
- Kunzli, N., Lurmann, F., Segal, M., Ngo, L., Balme, J. & Tager, I.B. (1997) Association between lifetime ambient ozone exposure and pulmonary function in college freshmen--results of a pilot study. *Environmental Research*, 72, 8-23.
- Kuo, H.W., Lai, J.S., Lee, M.C., Tai, R.C. & Lee, M.C. (2002) Respiratory effects of air pollutants among asthmatics in central Taiwan. *Archives of Environmental Health*, 57, 194-200.
- Lee, Y.L., McConnell, R., Berhane, K. & Gilliland, F.D. (2009) Ambient ozone modifies the effect of tumor necrosis factor G-308A on bronchitic symptoms among children with asthma. *Allergy*, 64, 1342-1348.
- Li, T. & Lin, G. (2014b) Examining the role of location-specific associations between ambient air pollutants and adult asthma in the United States. *Health Place*, 25, 26-33.
- Li, Y., Wang, W., Wang, J., Zhang, X., Lin, W. & Yang, Y. (2011) Impact of air pollution control measures and weather conditions on asthma during the 2008 Summer Olympic Games in Beijing. *International Journal of Biometeorology*, 55, 547-554.
- Li, Y.F., Gauderman, W.J., Avol, E., Dubeau, L. & Gilliland, F.D. (2006) Associations of tumor necrosis factor G-308A with childhood asthma and wheezing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173, 970-976.

- Liao, C.M., Hsieh, N.H. & Chio, C.P. (2011) Fluctuation analysis-based risk assessment for respiratory virus activity and air pollution associated asthma incidence. *Science of the Total Environment*, 409, 3325-3333.
- Lin, S., Liu, X., Le, L. H. and Hwang, S. A. (2008). "Chronic exposure to ambient ozone and asthma hospital admissions among children." *Environ Health Perspect.* 116(12): 1725-1730.
- Liu, F., Zhao, Y., Liu, Y.Q., Liu, Y., Sun, J., Huang, M.M., Liu, Y. & Dong, G.H. (2014) Asthma and asthma related symptoms in 23,326 Chinese children in relation to indoor and outdoor environmental factors: the Seven Northeastern Cities (SNEC) Study. *Science of the Total Environment*, 497-498, 10-17.
- Lovinsky-Desir, S., Acosta, L.M., Rundle, A.G., Miller, R.L., Goldstein, I.F., Jacobson, J.S., Chillrud, S.N. & Perzanowski, M.S. (2019) Air pollution, urgent asthma medical visits and the modifying effect of neighborhood asthma prevalence. *Pediatric Research*, 85, 36-42.
- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., London, S.J., Islam, T., Gauderman, W.J., Avol, E., Margolis, H.G. & Peters, J.M. (2002) Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet*, 359, 386-391.
- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., London, S.J., Vora, H., Avol, E., Gauderman, W.J., Margolis, H.G., Lurmann, F., Thomas, D.C. & Peters, J.M. (1999) Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma. *Environmental Health Perspectives*, 107, 757-760.
- McConnell, R., Berhane, K., Gilliland, F., Molitor, J., Thomas, D., Lurmann, F., Avol, E., Gauderman, W.J. & Peters, J.M. (2003) Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 168, 790-797.
- McConnell, R., Berhane, K., Yao, L., Jerrett, M., Lurmann, F., Gilliland, F., Kunzli, N., Gauderman, J., Avol, E., Thomas, D. & Peters, J. (2006) Traffic, susceptibility, and childhood asthma. *Environmental Health Perspectives*, 114, 766-772.
- McDonnell, W.F., Abbey, D.E., Nishino, N. & Lebowitz, M.D. (1999) Long-term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults: the AHSMOG Study. *Environmental Research*, 80, 110-121.
- Meng, Y.Y., Rull, R.P., Wilhelm, M., Lombardi, C., Balmes, J. & Ritz, B. (2010) Outdoor air pollution and uncontrolled asthma in the San Joaquin Valley, California. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 64, 142-147.
- Meng, Y.Y., Wilhelm, M., Rull, R.P., English, P. & Ritz, B. (2007) Traffic and outdoor air pollution levels near residences and poorly controlled asthma in adults. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, 98, 455-463.
- Michikawa, T., Okamura, T., Nitta, H., Nishiwaki, Y., Takebayashi, T., Ueda, K., Kadota, A., Fujiyoshi, A., Ohkubo, T., Ueshima, H., Okayama, A., Miura, K. & Group, N.D.R. (2016b) Cross-sectional association between exposure to particulate matter and inflammatory markers in the Japanese general population: NIPPON DATA2010. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 213, 460-467.

- Millstein, J., Gilliland, F., Berhane, K., Gauderman, W.J., McConnell, R., Avol, E., Rappaport, E.B. & Peters, J.M. (2004) Effects of ambient air pollutants on asthma medication use and wheezing among fourth-grade school children from 12 Southern California communities enrolled in The Children's Health Study. *Archives of Environmental Health*, 59, 505-514.
- Moore, K., Neugebauer, R., Lurmann, F., Hall, J., Brajer, V., Alcorn, S. & Tager, I. (2008) Ambient ozone concentrations cause increased hospitalizations for asthma in children: An 18-year study in Southern California. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1063-1070.
- Neidell, M.J. (2004) Air pollution, health, and socio-economic status: the effect of outdoor air quality on childhood asthma. *Journal of Health Economics*, 23, 1209-1236.
- Neophytou, A.M., White, M.J., Oh, S.S., Thakur, N., Galanter, J.M., Nishimura, K.K., Pino-Yanes, M., Torgerson, D.G., Gignoux, C.R., Eng, C., Nguyen, E.A., Hu, D., Mak, A.C., Kumar, R., Seibold, M.A., Davis, A., Farber, H.J., Meade, K., Avila, P.C., Serebrisky, D., Lenoir, M.A., Brigino-Buenaventura, E., Rodriguez-Cintron, W., Bibbins-Domingo, K., Thyne, S.M., Williams, L.K., Sen, S., Gilliland, F.D., Gauderman, W.J., Rodriguez-Santana, J.R., Lurmann, F., Balmes, J.R., Eisen, E.A. & Burchard, E.G. (2016) Air pollution and lung function in minority youth with asthma in the GALA II (Genes-Environments and Admixture in Latino Americans) and SAGE II (Study of African Americans, Asthma, Genes, and Environments) studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193, 1271-1280.
- Pannullo, F., Lee, D., Neal, L., Dalvi, M., Agnew, P., O'Connor, F.M., Mukhopadhyay, S., Sahu, S. & Sarran, C. (2017) Quantifying the impact of current and future concentrations of air pollutants on respiratory disease risk in England. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 16, 29.
- Parker, J.D., Akinbami, L.J. & Woodruff, T.J. (2009) Air pollution and childhood respiratory allergies in the United States. *Environmental Health Perspectives*, 117, 140-147.
- Pénard-Morand, C., Charpin, D., Raheison, C., Kopferschmitt, C., Caillaud, D., Lavaud, F. & Annesi-Maesano, I. (2005) Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. *Clinical and Experimental Allergy*, 35, 1279-1287.
- Peters, J.M., Avol, E., Gauderman, W.J., Linn, W.S., Navidi, W., London, S.J., Margolis, H., Rappaport, E., Vora, H., Gong, H., Jr. & Thomas, D.C. (1999a) A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. II. Effects on pulmonary function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 768-775.
- Peters, J.M., Avol, E., Navidi, W., London, S.J., Gauderman, W.J., Lurmann, F., Linn, W.S., Margolis, H., Rappaport, E., Gong, H. & Thomas, D.C. (1999b) A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I. Prevalence of respiratory morbidity. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 760-767.
- Priftis, K.N., Anthracopoulos, M.B., Paliatsos, A.G., Tzavelas, G., Nikolaou-Papanagiotou, A., Douridas, P., Nicolaidou, P. & Mantzouranis, E. (2007) Different effects of urban and rural environments in the respiratory status of Greek schoolchildren. *Respiratory Medicine*, 101, 98-106.
- Qian, Z., Liao, D., Lin, H.M., Whitsel, E.A., Rose, K.M. & Duan, Y. (2005) Lung function and long-term exposure to air pollutants in middle-aged American adults.

Archives of Environmental & Occupational Health, 60, 156-163.

- Rage, E., Jacquemin, B., Nadif, R., Oryszczyn, M.P., Siroux, V., Aguilera, I., Kauffmann, F., Kunzli, N. & Epidemiological Study on the Genetics Environment of, A. (2009a) Total serum IgE levels are associated with ambient ozone concentration in asthmatic adults. *Allergy*, 64, 40-46.
- Rage, E., Siroux, V., Kunzli, N., Pin, I. & Kauffmann, F. (2009b) Air pollution and asthma severity in adults. *Occupational and Environmental Medicine*, 66, 182-188.
- Ramadour, M., Burel, C., Lanteaume, A., Vervloet, D., Charpin, D., Brisse, F., Dutau, H. & Charpin, D. (2000) Prevalence of asthma and rhinitis in relation to long-term exposure to gaseous air pollutants. *Allergy*, 55, 1163-1169.
- Reilly, J.P., Zhao, Z., Shashaty, M.G.S., Koyama, T., Christie, J.D., Lanken, P.N., Wang, C., Balmes, J.R., Matthay, M.A., Calfee, C.S. & Ware, L.B. (2019) Low to moderate air pollutant exposure and acute respiratory distress syndrome after severe trauma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199, 62-70.
- Rhee, J., Dominici, F., Zanobetti, A., Schwartz, J., Wang, Y., Di, Q., Balmes, J. & Christiani, D.C. (2019) Impact of long-term exposures to ambient PM_{2.5} and ozone on ARDS risk for older adults in the United States. *Chest*, 156, 71-79.
- Rojas-Martinez, R., Perez-Padilla, R., Olaiz-Fernandez, G., Mendoza-Alvarado, L., Moreno-Macias, H., Fortoul, T., McDonnell, W., Loomis, D. & Romieu, I. (2007) Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 176, 377-384.
- Sack, C., Vedal, S., Sheppard, L., Raghu, G., Barr, R.G., Podolanczuk, A., Doney, B., Hoffman, E.A., Gassett, A., Hinckley-Stukovsky, K., Williams, K., Kawut, S., Lederer, D.J. & Kaufman, J.D. (2017) Air pollution and subclinical interstitial lung disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) air-lung study. *European Respiratory Journal*, 50.
- Sanyal, S., Rochereau, T. & Maesano, C.N. (2018) Long-term effect of outdoor air pollution on mortality and morbidity: A 12-year follow-up study for Metropolitan France. 15.
- Schwartz, J. (1989) Lung function and chronic exposure to air pollution: a cross-sectional analysis of NHANES II. *Environmental Research*, 50, 309-321.
- Sese, L., Nunes, H., Cottin, V., Sanyal, S., Didier, M., Carton, Z., Israel-Biet, D., Crestani, B., Cadranet, J., Wallaert, B., Tazi, A., Maitre, B., Prevot, G., Marchand-Adam, S., Guillot-Dudoret, S., Nardi, A., Dury, S., Giraud, V., Gondouin, A., Juvin, K., Borie, R., Wislez, M., Valeyre, D. & Annesi-Maesano, I. (2018) Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax*, 73, 145-150.
- Sherwin, R.P., Richters, V., Kraft, P. & Richters, A. (2000) Centriacinar region inflammatory disease in young individuals: a comparative study of Miami and Los Angeles residents. *Virchows Archiv*, 437, 422-428.
- Smith, G.S., Van Den Eeden, S.K., Garcia, C., Shan, J., Baxter, R., Herring, A.H., Richardson, D.B., Van Rie, A., Emch, M. & Gammon, M.D. (2016a) Air pollution and

- pulmonary tuberculosis: A nested case-control study among members of a Northern California Health Plan. *Environmental Health Perspectives*, 124, 761-768.
- Sole, D., Camelo-Nunes, I.C., Wandalsen, G.F., Pastorino, A.C., Jacob, C.M., Gonzalez, C., Wandalsen, N.F., Rosario Filho, N.A., Fischer, G.B. & Naspitiz, C.K. (2007) Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, 17, 6-13.
- Sousa, S.I., Alvim-Ferraz, M.C., Martins, F.G. & Pereira, M.C. (2009) Ozone exposure and its influence on the worsening of childhood asthma. *Allergy*, 64, 1046-1055.
- Sousa, S.I., Ferraz, C., Alvim-Ferraz, M.C., Martins, F.G., Vaz, L.G. & Pereira, M.C. (2011) Spirometric tests to assess the prevalence of childhood asthma at Portuguese rural areas: influence of exposure to high ozone levels. *Environment International*, 37, 474-478.
- Stern, B.R., Raizenne, M.E., Burnett, R.T., Jones, L., Kearney, J. & Franklin, C.A. (1994) Air pollution and childhood respiratory health: exposure to sulfate and ozone in 10 Canadian rural communities. *Environmental Research*, 66, 125-142.
- Sun, H.L., Chou, M.C. & Lue, K.H. (2006) The relationship of air pollution to ED visits for asthma differ between children and adults. *American Journal of Emergency Medicine*, 24, 709-713.
- Tager, I., Kunzli, N., Lurmann, F., Ngo, L., Segal, M. & Balmes, J. (1998) Methods development for epidemiologic investigations of the health effects of prolonged ozone exposure. Part II: an approach to retrospective estimation of lifetime ozone exposure using a questionnaire and ambient monitoring data (California sites). Cambridge (MA), Health Effects Institute. (Research Report, 81, pp. 27-78, discussion pp. 109-121).
- Tager, I.B., Balmes, J., Lurmann, F., Ngo, L., Alcorn, S. & Kunzli, N. (2005) Chronic exposure to ambient ozone and lung function in young adults. *Epidemiology*, 16, 751-759.
- Tamayo-Uria, I., Altzibar, J.M., Mughini-Gras, L. & Dorronsoro, M. (2016) Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An ecological study in the Basque Country, Spain (2000-2011). *COPD*, 13, 726-733.
- Tetreault, L. F., Doucet, M., Gamache, P., Fournier, M., Brand, A., Kosatsky, T. and Smargiassi, A. (2016). "Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Quebec." *Environmental health perspectives* 124(8): 1276-1282.
- Tetreault, L. F., Doucet, M., Gamache, P., Fournier, M., Brand, A., Kosatsky, T. and Smargiassi, A. (2016). "Severe and Moderate Asthma Exacerbations in Asthmatic Children and Exposure to Ambient Air Pollutants." *International journal of environmental research and public health* 13(8).
- To, T., Zhu, J., Larsen, K., Simatovic, J., Feldman, L., Ryckman, K., Gershon, A., Lougheed, M.D., Licskai, C., Chen, H., Villeneuve, P.J., Crighton, E., Su, Y., Sadatsafavi, M., Williams, D. & Carlsten, C. (2016) Progression from asthma to chronic obstructive pulmonary disease. Is air pollution a risk factor? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 194, 429-438.

- Urman, R., McConnell, R., Islam, T., Avol, E.L., Lurmann, F.W., Vora, H., Linn, W.S., Rappaport, E.B., Gilliland, F.D. & Gauderman, W.J. (2014) Associations of children's lung function with ambient air pollution: Joint effects of regional and near-roadway pollutants. *Thorax*, 69, 540-547.
- Vieira, S.E., Stein, R.T., Ferraro, A.A., Pastro, L.D., Pedro, S.S., Lemos, M., da Silva, E.R., Sly, P.D. & Saldiva, P.H. (2012) Urban air pollutants are significant risk factors for asthma and pneumonia in children: the influence of location on the measurement of pollutants. *Archivos de Bronconeumologia*, 48, 389-395.
- Wang, H., Tian, C., Wang, W. & Luo, X. (2019a) Temporal cross-correlations between ambient air pollutants and seasonality of tuberculosis: A time-series analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 16.
- Wang, I.J., Tung, T.H., Tang, C.S. & Zhao, Z.H. (2016) Allergens, air pollutants, and childhood allergic diseases. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219, 66-71.
- Wang, T.N., Ko, Y.C., Chao, Y.Y., Huang, C.C. & Lin, R.S. (1999) Association between indoor and outdoor air pollution and adolescent asthma from 1995 to 1996 in Taiwan. *Environmental Research*, 81, 239-247.
- Wang, W., Ying, Y., Wu, Q., Zhang, H., Ma, D. & Xiao, W. (2015a) A GIS-based spatial correlation analysis for ambient air pollution and AECOPD hospitalizations in Jinan, China. *Respiratory Medicine*, 109, 372-378.
- Ware, L.B., Zhao, Z., Koyama, T., May, A.K., Matthay, M.A., Lurmann, F.W., Balmes, J.R. & Calfee, C.S. (2016) Long-term ozone exposure increases the risk of developing the acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193, 1143-1150.
- Wilhelm, M., Meng, Y.Y., Rull, R.P., English, P., Balmes, J. & Ritz, B. (2008) Environmental public health tracking of childhood asthma using California health interview survey, traffic, and outdoor air pollution data. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1254-1260.
- Wood, A.M., Harrison, R.M., Semple, S., Ayres, J.G. & Stockley, R.A. (2009) Outdoor air pollution is associated with disease severity in α 1-antitrypsin deficiency. *European Respiratory Journal*, 34, 346-353.
- Wood, A.M., Harrison, R.M., Semple, S., Ayres, J.G. & Stockley, R.A. (2010) Outdoor air pollution is associated with rapid decline of lung function in α 1-antitrypsin deficiency. *Occupational and Environmental Medicine*, 67, 556-561.
- Yao, L., LiangLiang, C., JinYue, L., WanMei, S., Lili, S., YiFan, L. & HuaiChen, L. (2019) Ambient air pollution exposures and risk of drug-resistant tuberculosis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 124, 161-169.
- Yeh, K.W., Chang, C.J. & Huang, J.L. (2011) The association of seasonal variations of asthma hospitalization with air pollution among children in Taiwan. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*, 29, 34-41.
- Zemp, E., Elsasser, S., Schindler, C., Kunzli, N., Perruchoud, A.P., Domenighetti, G., Medici, T., Ackermann-Liebrich, U., Leuenberger, P., Monn, C., Bolognini, G.,

- Bongard, J.P., Brandli, O., Karrer, W., Keller, R., Schoni, M.H., Tschopp, J.M., Villiger, B. & Zellweger, J.P. (1999) Long-term ambient air pollution and respiratory symptoms in adults (SAPALDIA study). The SAPALDIA Team. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 1257-1266.
- Zwick, H., Popp, W., Wagner, C., Reiser, K., Schmöger, J., Böck, A., Herkner, K. & Radunsky, K. (1991) Effects of ozone on the respiratory health, allergic sensitization, and cellular immune system in children. *American Review of Respiratory Disease*, 144, 1075-1079.
- 安達史朗 & 大久保利晃 (1975) 東京都の大気汚染地区における国保受診状況からみた健康障害について. *日本衛生学雑誌*, 29, 543-551.
- 高柳良太 & 坂元昇 (2019) 川崎市内におけるPM_{2.5}/光化学オキシダントと小児気管支喘息有病率の経年的変化の関連性. *日本職業・環境アレルギー学会雑誌* (1349-5461), 26巻, Page71-79.
- 北條祥子, 吉野博, 角田和彦 & 佐藤洋 (2001) 宮城県の児童の生活環境と健康に関する実態調査—児童の生活環境と呼吸器・アレルギー疾患有症率の地域差—. *環境科学会誌*, 14, 451-463
- 野原理子, 香川順, 清水悟, 島田勝則 & 中井千晶 (2001) 学童のぜん息様症状の有症率と環境諸因子との関連の評価. *アレルギー*, 50, 657-666.