

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

2022年12月12日版

目次

1		
2		
3		
4		
5		
6		
7	目次	
8	1. 長期曝露影響に関する知見の整理	2
9	1.1. 呼吸器影響	2
10	1.1.1. 呼吸機能・呼吸器症状・炎症	2
11	1.1.1.1. 国内研究	3
12	(1) 月単位の曝露に関する研究	3
13	(2) 年単位の曝露に関する研究	3
14	1.1.1.2. 呼吸機能に関する海外研究	3
15	(1) 月単位の曝露に関する研究	3
16	■ 全年齢及び成人	4
17	■ 未成年	4
18	■ 高齢者	6
19	■ 喘息及び COPD 患者・喘息患児	6
20	■ その他の対象者	7
21	(2) 年単位の曝露に関する研究	7
22	■ 全年齢及び成人	7
23	■ 未成年	9
24	■ 喘息及び COPD 患者・喘息患児	11
25	■ その他の集団	12
26	1.1.1.3. 呼吸器症状に関する海外研究	13
27	(1) 月単位の曝露に関する研究	13
28	■ 全年齢及び成人	13
29	■ 未成年	14
30	(2) 年単位の曝露に関する研究	15
31	■ 全年齢及び成人	15
32	■ 未成年	18
33	■ 高齢者	24
34	■ その他の集団	25
35	1.1.1.4. 炎症に関する海外研究	26

1	(1) 月単位の曝露に関する研究.....	26
2	(2) 年単位の曝露に関する研究.....	26
3	1.1.2. 呼吸器疾患による受診・入院.....	27
4	1.1.2.1. 国内研究.....	27
5	1.1.2.2. 海外研究.....	27
6	(1) 月単位の曝露に関する研究.....	27
7	■ 全年齢及び成人.....	27
8	■ 未成年.....	28
9	(2) 年単位の曝露に関する研究.....	30
10	■ 全年齢及び成人.....	30
11	■ 未成年.....	31
12	■ 高齢者.....	31

13
14

15 前書き

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

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

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

33

34 1. 長期曝露影響に関する知見の整理

35 1.1. 呼吸器影響

36 1.1.1. 呼吸機能・呼吸器症状・炎症

1 O₃への長期曝露が呼吸機能・呼吸器症状に与える影響については、未成年者や成人を対
2 象としたコホート研究・長期追跡研究や横断研究等が報告されている。特に未成年者を対
3 象とした研究では、米国における長期追跡コホート研究(CHS 研究)について複数の報告が
4 なされている。高齢者や喘息及び COPD 患者を対象とした研究もあるがその数は少ない。

5 6 1.1.1.1. 国内研究

7 (1) 月単位の曝露に関する研究

8 Michikawa *et al.* (2016b)は、NIPPON DATA2010 を使用し、大気汚染物質への曝露と 2010
9 年 11 月にデータを収集した、炎症マーカーである高感度 CRP 及び白血球数との関連につ
10 いて 20 歳以上の男女 2,360 人を対象とした横断研究を行った。解析の結果、高感度 CRP 増
11 加については採血前 1 ヶ月間平均 O₃ 濃度の最低五分位に対する最高五分位の OR は
12 2.14(95%CI: 1.00, 4.57)であり、採血前 1 年間平均 O₃ 濃度 10 ppb 上昇あたり 14.6%(95%CI:
13 3.1, 27.4)の増加が示された。白血球数については、3 ヶ月及び 1 年間の平均 O₃ 濃度 10 ppb
14 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)
15 の低下が示された。

16 17 (2) 年単位の曝露に関する研究

18 野原ら(2001)の、横浜市内 3 地区(中区、緑区、鶴見区)において 1986 年入学の小学生
19 4,161~4,705 人(年度平均 4,435 人)を対象として、1986 年、1988 年、1991 年に喘息症状の有
20 症率の変化について質問票調査を行った研究では、3 地区の Ox 年平均濃度の範囲は 16~
21 28ppb であり、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
22 算出すると、男児では中区で高い OR がみられた(1986 年 OR=1.953(95%CI: 1.342, 2.841)、
23 1988 年 OR=1.751 (95%CI: 1.188, 2.584))。ただし、この研究では複合的な大気汚染影響につ
24 いてのみ解析されている。

25 北條ら(2001)は、1998 年 10 月~11 月、宮城県において 20 小学校の 5 年生計 1,401 人を対
26 象として呼吸器及びアレルギー疾患の有症率と生活環境について質問票による実態調査を
27 行った。1994~1998 年における年間 Ox 濃度 98 パーセントイル値の平均値は都市市街地 88
28 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 であり、耕作
29 地が最も高く、その他の地域は同程度であった一方、NO₂、SO₂、SPMは都市市街地が他地
30 域より高く、耕作地が最も低かった。「都市市街地」>「都市郊外地」>「耕作地に囲ま
31 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が高い傾向がみられ
32 た。これはOx以外の大気汚染物質濃度、屋内環境、個人特性の地域差を反映していると著
33 者らは考察している。ただし、この研究では複合的な大気汚染影響についてのみ解析され
34 ている。

35 36 1.1.1.2. 呼吸機能に関する海外研究

37 (1) 月単位の曝露に関する研究

1 ■ 全年齢及び成人

2 横断研究・その他

3 Ackermann-Liebrich *et al.* (1997)は、1991年にスイスの8地域に居住する18～60歳の成人、
4 9,651人を対象としてスパイロメーターによるFVC、FEV₁を計測し、O₃濃度との関連につ
5 いて横断研究を行った。1991年平均O₃濃度(平均43.1(SD:9.5) µg/m³)については、FVC、
6 FEV₁とのわずかに正の関連がみられ(10 µg/m³あたりの変化率FEV₁: 0.99%、FVC: 0.55%)、
7 夏季日中(5～9月の10～18時)平均濃度(平均92.0(SD:12.9) µg/m³)と過剰O₃濃度(30分間平均
8 値の120 µg/m³超過分の累積、平均1.21(SD:1.47) µg-年/m³)は、ともにFVCの低下との関連
9 がみられた(10 µg/m³あたりの変化率-1.30%、1 µg/m³-年あたりの変化率-1.40%)。健康な
10 非喫煙者に限定しても概ね同様の関連がみられた(年平均O₃10µg/m³上昇に対する回帰係数
11 はFEV₁: 0.0070 (95%CI: 0.0023, 0.0117)、FVC: -0.0060 (95%CI: -0.0113, -0.0008)。夏季日中平
12 均濃度10µg/m³上昇に対するFVC回帰係数は-0.0140(95%CI: -0.0176, -0.0104)、過剰O₃濃度
13 1µg-年/m³増加に対する回帰係数はFVC: -0.0158(95%CI: -0.0190, -0.0126)、FEV₁: -
14 0.0045,(95%CI: -0.0078, -0.0012))。ただしO₃については単一地域だけの結果であった。

15

16 ■ 未成年

17 コホート研究・長期追跡研究

18 Frischer *et al.* (1999)は、オーストリアのLower Austria 地方及びStyria 地方にある9地区に
19 おいて、1994年時点での小学1～2年生1,060人を対象に、1994年～1996年の春季(3月～5
20 月)と秋季(9月～12月)に計6回の呼吸機能検査を行い、連続する2回の呼吸機能検査間の
21 変化値と検査間の全30分間測定O₃濃度の平均値との関連性を解析した。各地域のO₃の
22 1994年の年平均濃度は18.0～40.7 ppbの範囲であった。O₃個人曝露の平均は、夏季(春季検
23 査と秋季検査の間)は34.8 ppb、冬季(秋季検査と春季検査の間)では23.1 ppbであった。1994
24 年及び1995年においては夏季のO₃濃度上昇により春季から秋季のFEV₁及びFVCの変化
25 量が小さくなった(回帰係数は1 ppbあたり1994年FEV₁: -0.019 mL/日、FVC: -0.022 mL/日、
26 1995年FEV₁: -0.017 mL/日、FVC: β = -0.018 mL/日)が、1996年には、このような関連性はみ
27 られなかった。3年間まとめた解析においても、O₃濃度上昇によりFEV₁、FVC、MEF₅₀の
28 変化量が小さくなった(回帰係数は1 ppbあたりFEV₁夏季: -0.029 mL/日、冬季: -0.024 mL/日、
29 FVC夏季: -0.018 mL/日、冬季: -0.01 mL/日、MEF₅₀夏季: -0.076 mL/s/日、冬季: -0.084 mL/s/
30 日)。

31 Horak *et al.* (2002)は、Frischer *et al.* (1999)の研究を1年延長し、1994年9月～1997年9月
32 にわたって、オーストリア8地区の2～3年生975人を対象に、年2回(春季、秋季)の頻度
33 で呼吸機能検査を繰り返して行った。夏季O₃濃度(春季と秋季の呼吸機能検査の間の平均
34 値)の平均は31.8 ppb、冬季O₃濃度(秋季と翌年春季の検査間平均値)の平均は19.8 ppbであ
35 った。夏季O₃濃度はFVC(1 ppbあたりの回帰係数-0.014 mL/日)及びFEV₁(-0.021 mL/日)の
36 春季から秋季の間の発達、冬季O₃濃度はFVC(-0.015 mL/日)の秋季から翌年春季の間の発
37 達との負の関連がみられ、PM₁₀との2汚染物質モデルでも同様であった。

38 Kopp *et al.* (2000)は、オーストリア8都市及びドイツ南西部2都市における小学2～3年生

1 797 人を対象として、未成年者の呼吸機能発達に O₃ 曝露が与える影響について 1994 年、
2 1995 年の 3 月～5 月、9 月～11 月に計 4 回の呼吸機能検査(FVC、FEV₁)を行って評価した。
3 1994 年夏季(4～9 月)、1994 年冬季(10 月～1995 年 3 月)、1995 年夏季(4～9 月)の各季節平均
4 O₃ 濃度の都市による範囲はそれぞれ、24～52 ppb、5～32 ppb、23～48 ppb であった。夏季
5 に高濃度 O₃ 曝露を受けた対象者は FVC 及び FEV₁ の春季から秋季の間の発達率が低下し、
6 線形回帰において調整後の 1994 年、1995 年両夏季平均 O₃ 濃度と FVC 及び FEV₁ の発達率
7 との間に負の関連がみられた(回帰係数は 1 ppb あたり FVC: 1994 年: -0.278mL/日、1995 年:
8 -0.266 mL/日、FEV₁: 1994 年: -0.303mL/日、1995 年: -0.322 mL/日)。冬季 O₃ 濃度による FVC、
9 FEV₁ の秋季から春季の間の発達率低下はみられなかった。

10 Calderón-Garcidueñas *et al.* (2003)は、1999 年 6 月、12 月、2000 年 7 月の募集でメキシコシ
11 ティ都市圏南西部 (174 人)と低汚染地域(Tuxpam 及び Tlaxcala、計 27 人)の 5～17 歳の健康
12 な住民を対象とし、調査への参加同意後の訪問時に空腹時血液の採取(血清中サイトカイン、
13 ET-1 濃度、分裂赤血球等血球形態の評価)、胸部 X 線検査(過膨張及び間質性変化の評価)を
14 実施、その後 2 週間以内に耳鼻咽喉科検査(鼻病変)及びスパイロメトリーによる午前中の呼
15 吸機能検査を行った。呼吸機能検査を 1 回以上受けたのは 77 人、そのうち 54 人が 2 回、
16 15 人が 3 回の検査を受けた。メキシコシティ首都圏南西部における呼吸機能検査前半年間
17 平均の日中 8 時間平均濃度は 1999 年 6 月は約 53ppb、12 月は約 35ppb、2000 年 7 月は約
18 50ppb であった。各回の呼吸機能検査におけるメキシコシティ首都圏南西部の対象者の %
19 FEV₁ 平均はそれぞれ 97.7%、102.8%、96.0%、3 回の検査をすべて受けた 15 人については
20 それぞれ 97.8%、101.5%、97.8%でほぼ同じ値であった。メキシコシティ首都圏南西部の
21 検査受診者全体の FVC、FEV₁ の平均値は、1999 年 6 月と 2000 年 7 月の値の間に差はなか
22 ったが、これらの値と比較し 1999 年 12 月の値の方が高く、日中 8 時間平均 O₃ 濃度の検査
23 前 6 ヶ月平均値の変化とは逆方向であった。

24 Ihorst *et al.* (2004)は、ドイツ南西部(1994 年 4 月～1997 年 10 月)とオーストリア平野部
25 (1996 年 2 月～1999 年 10 月)の 15 地域において小学生 2,153 人(登録時年齢中央値 7.6 歳)を
26 対象として期間中、年 2 回(春季、秋季)、呼吸機能検査を行い呼吸機能の発達を評価したと
27 ころ、夏季(4 月～9 月)の機能発達は夏季半年間平均 O₃ 濃度を 4 分割した際の最高群(平均
28 46～54 ppb)で、最小群(平均 22～30 ppb)と比較して、FVC で 19.2 mL/100 日(95%CI: 10.6,
29 27.8)、FEV₁ で 18.5 mL/100 日(95%CI: 9.8, 27.1)の低下がみられた。一方、冬季(10 月～翌年
30 3 月)の機能発達は、冬季半年間平均 O₃ 濃度最小群(4～12 ppb)で、最大群(平均 28～36 ppb)
31 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,
32 19.7)の低下がみられた。3.5 年の追跡期間全体の線形回帰モデルでは、FVC 及び FEV₁ の発
33 達率と夏季 O₃ 濃度に関連はみられなかった。

34 Rojas-Martinez *et al.* (2007)は 1996 年 4 月～1999 年 5 月、メキシコシティにおいて、39 の
35 小学校に通う研究開始当時 8 歳の小学生 3,170 人(研究開始時点で 1,819 人、その後 1,351 人
36 追加)を対象としたコホート研究を行った。メキシコシティにおける 8 時間平均 O₃ 濃度の研
37 究期間中平均濃度は 69.8 ppb であった。期間中 6 ヶ月毎に肺活量検査と質問票調査を行っ
38 たところ、検査前 6 ヶ月間平均の 8 時間(10～18 時)平均 O₃ 濃度の IQR(11.3 ppb)上昇あたり

1 FEV₁ 発達の女子 12 mL/年(95%CI: 6, 18)、男子 4 mL/年(95%CI: -2, 10)の低下、FVC 発達の女
2 子 19 mL/年(95%CI: 12, 25)、男子 9 mL/年(95%CI: 2, 16)の低下がみられた。

3 4 横断研究・その他

5 Chen *et al.* (2015)は、2011年4月～5月における台湾の6～15歳の非喘息児1,494人を対象
6 として横断研究を実施し、急性及び亜慢性の環境大気汚染物質への曝露が呼吸機能に与え
7 る影響を調べたところ、単一汚染物質モデルにおいて、呼吸機能検査前2ヶ月間平均のO₃
8 濃度(平均値(SD): 34.45 (4.18) ppb)は、FVC、FEV₁、MMEFと負の関連を示した
9 (IQR(6.7ppb)上昇あたりの変化はFVC-142 mL、FEV₁, -131mL、MMEF -188 mL/s)。2汚染物
10 質モデルにおいても影響がみられた。また、O₃の急性曝露(ラグ1日、平均値(SD):
11 28.95(11.22) ppb)は気道閉塞と、亜慢性曝露(2ヶ月間平均)は肺活量低下と相関した。

12 13 ■ 高齢者

14 コホート研究・長期追跡研究

15 Eckel *et al.* (2012)は、米国、ノースカロライナ州 Forsyth 郡、カリフォルニア州 Sacramento
16 郡、ペンシルベニア州 Pittsburgh において、65歳以上のメディケア加入者、アフリカ系米
17 国人の合計3,382人を対象として、1989年～1990年、1993年～1994年、1996年～1997年の3
18 期間中に各1回ずつスパイロメトリーによる呼吸機能検査を実施し、総計7,281回の測定値
19 を得た。O₃長期曝露指標を日最高8時間値の月平均値(4月～10月のみ)に基づく呼吸機能検
20 査初回から最終回までの累積曝露を標準濃度(70 ppb)で除した値で定義される汚染月数とし
21 て解析した。呼吸機能検査実施月平均O₃濃度の平均(SD)は39.7(15.1) ppb、汚染月数の平均
22 (SD)は49.8 (9.0)月であった。解析の結果、O₃は呼吸機能の低下と関連しており、汚染月数
23 1ヶ月増加あたりのFVC変化は男性-8.7mL (95%CI: -9.8, -7.6)、女性 -5.3mL (95%CI: -6.0, -
24 4.6)、FEV₁変化は男性-2.4mL (95%CI: -3.3, -1.5)、女性-1.2mL (95%CI: -1.7, -0.7)であった。
25 また、フレイルの期間が長いほど、O₃長期曝露によるFVCの低下が大きかった。

26 27 ■ 喘息及びCOPD患者・喘息患児

28 コホート研究・長期追跡研究

29 Ierodiakonou *et al.* (2016)は、米国7都市、カナダ1都市において1993年～1995年に5～12
30 歳の喘息患者1,041人を登録し、登録時点で無作為化試験により喘息治療薬(ブデソニド、
31 ネットクロミル)、プラセボのいずれかを各々311人、312人、418人に投与し、そのうち1,003
32 人(男性602人、女性401人、調査開始時平均年齢は9±2.1歳)について4年間の追跡期間中
33 に全14回、対象者宅を訪問し、気管支拡張剤投与前後にスパイロメトリーによる呼吸機能
34 検査を実施するとともに、年1回メサコリンチャレンジテストを実施した。日平均O₃濃度
35 の中央値は22(都市別では17～28) ppbだった。都市調整モデルを用い、大気汚染物質曝露
36 と呼吸機能及び気道過敏性の関連について解析の結果、気管支拡張剤投与後の%FEV₁、%
37 FVCと日平均O₃濃度の4ヶ月間移動平均値との負の弱い関連がみられた。気管支拡張剤投
38 与前の%FEV₁、%FVCについてO₃との関連はみられなかった。気管支拡張剤投与後の一

1 秒率は4ヶ月間移動平均 O₃濃度と負の関連がみられた(IQRあたり -0.4, 95% CI: -0.8, -0.1)。
2 同様の関連は気管支拡張剤投与前の一秒率にもみられた(IQRあたり -0.3, 95%CI: -0.7, 0.06)。
3 都市間のメタ解析で求められた大気汚染物質による呼吸機能変化は、都市調整モデルを用
4 いた解析結果と同程度であった。喘息治療薬による O₃曝露と呼吸機能との関連に対する修
5 飾効果についてのエビデンスは弱かった。

6 Kariisa *et al.* (2015)は、米国において、肺容量減少手術実施者 605人(LVRS群)と通常治療
7 群 607人(非LVRS群)、計1,212人の肺気腫患者(平均年齢66.4歳)について、1998年~2002
8 年にベースライン調査として気管支拡張薬投与後の%FEV₁並びに%FVC、呼吸器症状を調
9 べ、6、12、24、36、48、60ヶ月後に追跡調査を行い、短期、長期の大気汚染物質への曝
10 露が呼吸機能及び呼吸器症状に与える影響について調べた。1997年~2003年の日平均 O₃
11 濃度の平均値は地域により38.4~42.9ppbであった。長期曝露影響については6~60ヶ月の
12 追跡期間中累積の日平均 O₃濃度と気管支拡張薬投与後%FVCとの間に強い負の相関がみら
13 れた(10ppbあたりの回帰係数-0.000630, SE=0.000082)。また、LVRS群においては、非LVRS
14 群よりも、気管支拡張薬投与後の%FEV₁が高くなっていた。

16 ■ その他の対象者

17 コホート研究・長期追跡研究

18 Johansson *et al.* (2018)は米国のカリフォルニア州において、2014年1月から9月にかけて
19 特発性肺線維症(IPF)患者25名(男性21名、女性4名)を対象とし、最長40週間スパイ
20 ロメーターにより呼吸機能(FEV₁, FVC)を毎週測定した。調査期間中の O₃平均濃度は
21 24.2 ppbであった。40週間の最高 O₃濃度と研究期間中の平均 FVC%予測値は負の相関-0.41
22 (95%CI: -0.81, -0.02; P=0.04)を示した。

24 (2) 年単位の曝露に関する研究

25 ■ 全年齢及び成人

26 コホート研究・長期追跡研究

27 Detels *et al.* (1987)は、米国、カリフォルニア州ロサンゼルス(Lancaster(中濃度 Ox 地
28 域)、Glendora(高濃度 Ox 地域))において、7~59歳の白人でスペイン系の姓を持たない非
29 喫煙住民を対象として、ベースライン時とその約5年後に呼吸器機能検査と質問票調査を
30 行った。Lancasterはベースライン調査を1972年~1973年、追跡調査を1978年~1979年に
31 実施し両調査参加は1,099人、Glendoraはそれぞれ1977年~1978年、1982年~1983年に実
32 施し、両調査参加は1,117人、それぞれの地域における総Ox日最高1時間値12ヶ月平均値
33 の1972~1982年平均は7pphm、11pphmであった。解析の結果、19~59歳の高濃度Ox地
34 域居住者では、ベースラインから追跡調査の間の中濃度Ox地域と比べて急激な呼吸機能、
35 $\Delta N_{2\ 750-1250}$ の悪化がみられ、FEF_{25-75%}については男女ともに地域間で差がみられ(年平均変
36 化(SD)は男性で高Ox地域-89(10)mL/s、中Ox地域-47(10)mL/s、女性でそれぞれ-97(6)mL/s、
37 -53(7)mL/s)、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{75} 、 $\Delta N_{2\ 750-1250}$ についても同様の傾向がみられた。FEV₁については女
38 性でのみ地域差がみられた(年平均変化(SD)は高Ox地域-44(2)mL/s、中Ox地域-33(3)mL/s。

1

2 横断研究・その他

3 Schwartz *et al.* (1989) は、1976年2月～1980年2月、米国64地区を対象とした NHANESII
4 調査の6～24歳の参加者のうち、呼吸機能測定を行い O₃測定値が得られた24地区の1,005
5 人を対象とした横断研究により長期の大気汚染の影響を検討したところ、呼吸機能検査前
6 1年間平均 O₃濃度(11～17時。中央値32 ppb、10～90パーセンタイル値23～40 ppb)はFVC、
7 FEV₁、ピークフローのすべてと負の関連がみられた(O₃1 ppm に対する回帰係数はそれぞれ、
8 FVC: -3.20、FEV₁: -3.19、ピークフロー: -4.15。)。

9 Kunzli *et al.* (1997)は、米国、カリフォルニア州において、サンフランシスコ・ベイエリア
10 (SF)、またはロサンゼルス・ベイスン(LA)に出生以来居住している17～21歳の大学1年
11 生を対象として5～7日の間隔を空け2回の呼吸機能(FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、FEF_{75%}、ΔN₂)
12 検査を行った(有効データ130人)。O₃曝露の指標としては、居住歴、屋外滞在時間、身体
13 活動量を様々なアプローチで利用し有効時間を求めた上で、8時間(10～18時)平均 O₃ と有
14 効時間との積を累積、平均した8時間平均値ベースの生涯有効曝露量、月60 ppb 超過時間
15 数ベースの生涯有効曝露量を用いた。曝露量の中央値は個人別活動状況を考慮した8時間
16 平均 O₃生涯有効曝露: 123.1 ppb-時(SF: 93.6、LA: 228.1)、月60 ppb 超過時間: 4.5時間(SF:
17 2.1、LA: 35.5)で、屋外滞在時間や身体活動量を考慮しない、居住地測定局データのみに基づ
18 づく生涯有効曝露量: 27.5 ppb(SF: 22.5、LA: 51.5)であった。解析の結果、いずれの指標でも
19 O₃曝露による FEF_{25-75%}及び FEF_{75%}の低下が概ねみられ、屋外滞在時間や身体活動量を考慮
20 しないアプローチでの8時間平均 O₃生涯有効曝露量を指標とすると、IQR(20 ppb)上昇あ
21 たり FEF_{75%}、FEF_{25-75%}の変化はそれぞれ-334 mL/s(95%CI: -11, -657)、-420 mL/s (95%CI:
22 +46, -886)であった。O₃とFVC、FEV₁との間には指標によらず関連はみられなかった。

23 Abbey *et al.* (1998)は、米国、カリフォルニア州で1977年から非ヒスパニック系白人の非
24 喫煙者を追跡調査したコホート研究(AHSMOG研究)の対象者のうち1,391人(男性519人、
25 1993年時点の平均年齢66.3歳、女性872人、同65.2歳)について1993年にスパイロメータ
26 ーによる呼吸機能検査を実施すると共に、ピークフローメーターによるPEF測定を1週間、
27 1日4回行った。1973年から1993年検査前月までの居住歴に基づく8時間平均 O₃濃度の年
28 平均値は男性で平均49.3 ppb、女性で平均49.9 ppbであった。8時間平均 O₃濃度の1973年
29 ～1993年平均値と呼吸機能との関連を解析した結果、両親に喘息、気管支炎、肺気腫、ま
30 たは花粉症の既往がある男性において、O₃IQR(23ppb)上昇あたり%FEV₁6.3%(95%CI: -10.8,
31 -1.8)の低下がみられた。

32 Qian *et al.* (2005)は、米国の3地域(ノースカロライナ州Forsyth郡、ミネソタ州Minneapolis
33 北西郊外、ミシシッピ州Jackson)で1990年～1992年の間に呼吸機能検査を実施した成人
34 10,240人(平均年齢56.8歳)について、大気汚染物質長期曝露と呼吸器影響との関連を喫煙
35 の有無や呼吸器疾患の有無によって層別化解析した横断研究を報告した。8時間(10～18時)
36 平均 O₃濃度の呼吸機能検査前365日間平均値の平均(範囲)は39.1 ppb(29.6～49.5)で、1標準
37 偏差分(8.3 ppb)の上昇あたりFVCは喫煙者-2.98%、非喫煙者-1.27%、FEV₁は喫煙者-3.64%
38 の低下がみられた。非喫煙者群のFEV₁低下はみられなかった。

1 Forbes *et al.* (2009a)は、英国、イングランドにおいて、1995年、1996年、1997年、2001
2 年に、16歳以上の白人、計40,329人を対象として呼吸機能検査を実施し、大気汚染物質と
3 の関連について横断研究を行った。大気拡散モデルによって推計した調査年と前年の2年
4 間平均O₃濃度は、1995、1996、1997、2001年それぞれ、平均で53.4、51.8、50.7、51.8
5 μg/m³であった。全調査年の結果を統合すると2年間平均O₃濃度10μg/m³上昇あたりFEV₁
6 は22mL(95%CI: 3, 40)増加したが、世帯主社会的階層、喫煙状況、受動喫煙、地域、検査
7 時期について更に調整すると4mL(95%CI: -26, 19)の低減がみられた。一秒率についてはO₃
8 との関連はみられなかった。

9 ■ 未成年

10 コホート研究・長期追跡研究 (CHS研究)

11 CHS研究期間中のO₃濃度については、1993～2001年の8年間平均の日最高1時間O₃濃
12 度、8時間(10～18時)平均O₃濃度、日平均O₃濃度の全地域平均(SD)はそれぞれ、
13 58.3(13.6)ppb、46.4(10.9)ppb、29.7(10.8)ppbであり、地域による分布範囲はそれぞれ35.9～
14 80.9ppb、28.6～64.9ppb、18.8～57.7ppbであった。

15 Gauderman *et al.* (2000)は、1993年～1997年に4年生、7年生、10年生(2回以上の呼吸機
16 能検査データが研究期間中に得られたのは計3,035人)を対象として毎年春季に呼吸機能検
17 査を繰り返し行ったところ、日平均及び8時間平均(10～18時)のO₃の年平均値(1994～1996
18 年)と呼吸機能(FVC、FEV₁、MMEF、FEF_{75%})の年間発達率に関連はみられなかった。

19 Avol *et al.* (2001)は、1998年(15歳時点)の追跡調査の1年以上前にカリフォルニア州南部
20 の調査対象地区から州内の他地区やアリゾナ州、ネバダ州、オレゴン州、ワシントン州又
21 はユタ州へ転出した110人について、転居前の毎年の呼吸機能検査に加え、1998年1月～6
22 月の間に転居先で呼吸機能検査を実施し、引越しによる大気環境の変化が年間の呼吸機能
23 の発達率の変化と関連しているかどうか調べたところ、日中(10～18時)O₃平均濃度の転居
24 前居住地における1994年平均値(地区ごとに30.4～70.8ppb)と転居後居住地における1998
25 年平均値の差(地区ごとの平均変化-27.0～11.7ppb)と呼吸機能(FEV₁、MMEF、PEF)の年間
26 の発達率に関連はみられなかった。

27 Gauderman *et al.* (2004)は、1993年から8年間、1,759人の10歳児(追跡開始時)を追跡し、
28 毎年呼吸機能検査を行ったところ、呼吸機能値の平均発達カーブとO₃濃度の日最高1時間
29 値、8時間(10～18時)平均値の1994～2000年平均値との間に関連はみられなかった。ただ
30 し、1996年に開始された第2コホートでは、2,081人の10歳児のうち2000年までの調査期
31 間中に2回以上呼吸機能検査を受けた1,678人で、8時間平均O₃濃度の年平均値の最も高
32 い地域におけるPEF発達率は、O₃濃度が最も低い地域(濃度差36.6ppb)に比べ1.21%(95%CI:
33 0.36, 2.06)低下した(Gauderman *et al.* (2002))。

34 Gauderman *et al.* (2007)では、10歳児3,677人(8年間完全に追跡できた対象者は1,445人)を
35 対象として、1993年又は1996年から最大8年間、年1回呼吸機能検査を実施し、大気汚染
36 物質への長期曝露と呼吸機能との関連をコホート調査によって調べた。8時間(10～18時)
37 平均O₃濃度の期間中平均値は四分位に分割し、曝露が最大の対象児群と最小の対象児群と
38

1 を比較解析した結果、8年間のFEV₁発達の差はO₃と関連しなかった。

2 Breton *et al.* (2011)は、1993年に登録した1,759人及び1996年に登録した2,004人の4年
3 生(登録時点)を対象として、12年生まで8年間追跡した。このうちグルタチオン代謝経路
4 遺伝子(*GSS*, *GSR*, *GCLM*, *GCLC*)の遺伝子SNPを同定した2,106人について解析したところ、
5 日中8時間(10~18時)平均O₃の年平均値と呼吸機能との関連はみられなかったが、*GSS*ハ
6 プロタイプとO₃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
7 のO₃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-
8 200.3(95%CI: -466.9, 66.2))。NO₂との2汚染物質モデルとしても同様の影響がみられ、2つ
9 の物質による影響は独立していることが示唆された。

10 Urman *et al.* (2014)は、2007/2008年度に、小児健康調査(CHS)参加者のうちカリフォルニア
11 州南部8地域の1,811人(平均11.2歳)を対象としてスパイロメーターにより呼吸機能(FVC、
12 FEV₁)を測定し、道路近傍の大気汚染物質(near-roadway air pollution(NRAP))として窒素酸化
13 物及びO₃を含む地域における大気汚染物質の複合影響を評価する横断研究を行った。8時
14 間(10~18時)平均O₃について登録から呼吸機能検査実施までの6年間(2002年~2007年)平
15 均値は22.7ppbで、解析の結果、6年間平均O₃濃度の22.7ppb上昇あたりFEV₁は3.10%
16 (95%CI: -5.24, -0.91)の減少がみられた。

17 Gauderman *et al.* (2015)が、1994年~1998年、1997年~2001年または2007年~2011年の
18 4年間、すべての期間で呼吸機能検査が実施された5地域の計2,120人を対象として11歳か
19 ら15歳まで追跡調査し、毎年または1年おきに呼吸機能検査(FVC、FEV₁)を行った。8時
20 間(10~18時)平均O₃濃度の追跡期間中平均値の低下と11歳から15歳までの呼吸機能の成
21 長との関連はみられなかった。著者らは、O₃濃度が経年的に大きく低下していなかったこ
22 と(8時間平均濃度の1994~1997年、1997~2000年、2007~2010年における平均値の地域
23 別平均値範囲は28.6~61.9ppb、28.8~54.1ppb、31.4~54.5ppb)をその理由と考察している。

24 25 コホート研究・長期追跡研究 (CHS研究以外)

26 Kim *et al.* (2013)は、2005年~2006年、韓国7都市において、小学生1,743人(平均6.8歳。
27 細気管支炎既往のある者10.5%)を対象として呼吸機能検査、メサコリンチャレンジテスト
28 を行い、2年後、1,340人に同様の追跡調査を行った。2001年~2005年の5年間平均O₃濃
29 度は平均(範囲)で10.32(3.74~29.66)ppbで、解析の結果、細気管支炎歴はない対象者にお
30 いて5年間平均濃度に基づく高濃度O₃曝露(平均値(10.32ppb)以上)は呼吸機能低下と関連し
31 (%FEV₁の平均(SD): 低O₃群107.08(13.32)%、高O₃群105.22(13.41)%。%FEF_{25-75%}の平均
32 (SD): 102.03(21.70)%、94.36(22.69)%。PC₂₀の平均(SD): 35.71(19.46)mg/mL、27.75(21.41)
33 mg/mL)、細気管支炎歴がある高O₃群では更なる低下がみられた(%FEV₁:
34 99.77(13.92)%、%FEF_{25-75%}: 85.97(21.66)%、PC₂₀: 24.90(20.45)mg/mL)。

35 Hwang *et al.* (2015a)は、台湾の12歳児2,941人を対象として、2007年9月の登録後にベー
36 スライン調査、2009年11月に追跡調査として呼吸機能検査を行った。日中8時間平均O₃
37 濃度(期間平均38.93ppb、範囲24.87~57.96ppb)の追跡調査前2年間平均値上昇と、FVC、
38 FEV₁、FEF_{25-75%}の年平均発達率低下の間に関連がみられた(IQR(10.72ppb)あたりの発達率

1 変化はFVC 男子 -54.71 mL/年(95% CI : -87.86, -21.56)、女子 -41.89 mL/年(95% CI : -68.19, -
2 15.59)、FEV₁ 男子 -58.80mL/年 (95% CI : -90.23, -27.38)、女子 -45.86 mL/年(95% CI : -73.45,
3 -18.28)、FEF_{25-75%} 男子 -68.21 mL/s/年(95% CI : -133.72, -2.70)、女子 -72.40 mL/s/年(95% CI :
4 -140.74, -4.05))。

5 6 横断研究・その他 (CHS研究)

7 Peters *et al.* (1999b)は、米国、南カリフォルニア大学の小児健康調査(CHS)において、公
8 立学校の4年生、7年生、10年生、計3,293人について1993年の春に呼吸機能検査(FVC、
9 FEV₁、PEF、MMEF)と質問票調査を行った。解析には各地域における大気汚染物質濃度の
10 1986~1990年の平均値及び1994年の平均値を用いたところ、日最高1時間O₃濃度の1986
11 ~1990年平均値、日最高1時間O₃濃度の1994年平均値の地域による濃度分布範囲はそれ
12 ぞれ30.2~109.2ppb、35.5~97.5ppbで(Peters *et al.*,1999a)、いずれも女子のPEF及びMMEF
13 低下と関連していた(1986~1990年平均O₃濃度40ppbあたりの回帰係数(SE)はそれぞれ-
14 187.2(50.1)、-102.2(28.8)。1994年平均O₃濃度40ppbあたりの回帰係数(SE)は-250.9(69.9)、
15 -124.7(44.0))。女子喘息患者において1994年平均O₃曝露はFVC、FEV₁低下と関連があり
16 (回帰係数(SE) -248.8(78.5)、-135.0(57.2))、屋外にいる時間の長い男子では1994年平均の日
17 最高1時間O₃曝露はFVC、FEV₁低下と関連がみられた(回帰係数(SE) -128.6(56.0)、-136.3
18 (51.3))。

19 20 横断研究・その他 (CHS研究以外)

21 Barone-Adesi *et al.* (2015)は、2004年10月~2007年2月、英国、ロンドンの183小学校の
22 9~10歳4,884人を対象として居住地における大気汚染物質への曝露と呼吸機能(FVC、
23 FEV₁)との関連についての横断研究を行ったところ、2005年~2006年平均のO₃(平均値(5~
24 95パーセンタイル値): 37.4(33.4~40.9) µg/m³)、Ox (O₃+NO₂)(77.1(74.8~80.6) µg/m³)と呼吸
25 機能低下に関連はみられなかった。

26 Fuertes *et al.* (2015)は、GINIplus及びLISAplusプロジェクトとして、ドイツ都市部(南部：
27 ミュンヘン市、Upper Bavaria 及びSwabiaの隣接地域)、郊外(北部：Wesel市、Münster及び
28 Düsseldorfの隣接地域)において、2つの出生コホートから抽出された2,266人(GINI plusは
29 1995~1998年、LISA plusは1997~1999年に出生)を対象として、15歳時に呼吸機能検査を
30 行った。15歳時点の居住地における年平均大気汚染物質濃度の中央値は、O₃で44.08(最小
31 ~最大:31.82~59.26) µg/m³であった。対象集団全体では15歳時の呼吸機能と、出生時、10
32 歳時点、15歳時点の居住地における年平均O₃濃度との間に関連はみられなかった。

33 34 ■ 喘息及びCOPD患者・喘息患児

35 横断研究・その他

36 Neophytou *et al.* (2016)は、米国本土及びプエルトリコの5地域において、喘息を有する8
37 ~21歳の1,449人のラテン系及び519人のアフリカ系米国人を対象として呼吸機能検査を
38 実施し大気汚染との関連について横断研究を行った。生涯平均の日最高8時間O₃曝露(約

1 12~44ppb)と FEV₁ との間の関連は、地域別でも全地域を統合してもみられなかった。

3 ■ その他の集団

4 コホート研究・長期追跡研究

5 Wood *et al.* (2010)は、英国において若年性の肺気腫の発症につながる遺伝子型 *PiZZ* の α -
6 1-抗トリプシン欠乏症患者(血清中 α -1-抗トリプシン濃度 $<11\mu\text{M}$)で 2006 年までに呼吸機能
7 についてベースライン調査及び 1 回以上の追跡調査を完了した 401 人のうち、追跡期間中
8 に肺移植を受けた 2 人を除いた 399 人(男性 61.2%、平均 50.1 歳、4 年以上の呼吸機能検査
9 データを持つのは 218 人)を対象として、呼吸機能の経時的低下を調べたところ、追跡調査
10 実施年の O₃ AOT40(年別の範囲は 3,236.36~12,468.94 $\mu\text{g}/\text{m}^3 \cdot \text{h}$)の 1 $\text{mg}/\text{m}^3 \cdot \text{h}$ 上昇あたりの
11 FEV₁ の変化は 0.001 mL/年(95%CI: -0.017, 0.003)、輸送係数(KCO)の変化量は-0.008
12 $\text{mmol}/\text{min}/\text{kPa}/\text{L}/\text{年}$ (95%CI:-0.015,-0.001)であった。

13 Benmerad *et al.* (2017)は、2009 年 9 月~2013 年 6 月にフランスで肺移植手術を受け、移植
14 6 ヶ月後以降、6 ヶ月毎の呼吸機能検査を 1 回以上行ったレシピエント 520 人(男性 54%、
15 平均年齢 43 歳(13~68 歳))を対象として、呼吸機能に対する大気汚染の影響を評価した。呼
16 吸機能検査前 12 ヶ月間平均 O₃ 濃度の中央値は 52.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で、濃度上昇と%FEV₁、%FVC
17 の増加に関連がみられた(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの回帰係数(SE)は%FEV₁: 3.95(1.14)%、%
18 FVC: 2.15(1.01)%。三分位別濃度では%FEV₁ は最高濃度群が最低濃度群よりも高かった
19 (4.45(1.78)%。マクロライド抗生剤使用有無で層別化すると使用者の%FEV₁は O₃ 濃度上昇
20 によって増加した(4.08 (1.51)%。都市部と非都市部に層別化すると都市部でのみ O₃ 濃度上
21 昇により%FEV₁が上昇した(3.79 (1.24)%)。

22 横断研究・その他

24 Goss *et al.* (2004)は、全米における 6 歳以上の嚢胞性線維症患者 11,484 人を対象として、
25 1999 年及び 2000 年の記録を使用して嚢胞性線維症増悪と呼吸機能(FEV₁ 四半期最大値の平
26 均、%FEV₁)について調べた。年平均 O₃ 濃度の平均(SD)は 51.0(7.3) ppb で、呼吸機能に関し
27 ては、2000 年の年平均 O₃ との明確な関連はみられなかった。

28 【横断ではない?】Chen *et al.* (2007b)は、O₃ 生涯曝露と関連する呼吸機能変化のリスク
29 に対する、抗酸化関連酵素の遺伝子多型(*GSTM1/GSTP1/NQO1*)の影響の有無を定めるため、
30 2000 年、2001 年または 2002 年の 2~5 月、米国、カリフォルニア大学バークレー校の大学
31 生 210 人について呼吸機能及び遺伝子型を調べた。8 時間平均濃度の月平均値から算出した
32 O₃ の生涯曝露の平均値(範囲)は、男性で 37 ppb(14~59)、女性で 33 ppb(26~42)だった。
33 *GSTM1-null/NQO1 Pro187* の組み合わせの遺伝子型は、女性において O₃ の生涯曝露による
34 FEF_{25-75%}平均値の低下リスクの増大と関連し(遺伝子型によるパラメータ推定値(SE): -75(35)
35 mL/s)、*GSTP1 Val105* 変異遺伝子型は、男性における O₃ による FEF_{75%}平均値の低下リスク
36 の増大と関連した(-81(31) mL/s)。 *GSTM1-null* の遺伝子型が O₃ による呼吸機能変化に与える
37 影響については、男女いずれもみられなかった。

38 Wood *et al.* (2009)は、2006 年、英国の α -1-抗トリプシン欠乏症登録から、*PiZZ* 遺伝子型

1 保有者で転居したことがない者 304 人(年齢中央値 50.29 歳)を対象として呼吸機能検査及び
2 胸部 CT 検査を実施し、横断研究による解析を行った。調査期間中の O₃ 濃度は、都市部、
3 村落の平均で、O₃AOT40 は 11,859、13,764 µg/m³/h、O₃ 濃度 120 µg/m³ 超過日数は 14.25、
4 17.33 日であった。2006 年の O₃AOT40 上昇により輸送係数(KCO)は低下(1 µg/m³/h あたりの
5 回帰係数 -0.001)、一秒率は上昇し(回帰係数は Log(一秒率): -6.25×10⁻⁶)、上気道ボクセル指
6 数(UZVI)と下気道ボクセル係数(LZVI)が上昇した(1 µg/m³/h あたりの回帰係数は UZVI:
7 0.001、LZVI: 0.001)。O₃による変化は KCO で 1%、UZVI、LZVI で 2%を占めていた。

9 1.1.1.3. 呼吸器症状に関する海外研究

10 (1) 月単位の曝露に関する研究

11 ■ 全年齢及び成人

12 コホート研究・長期追跡研究

13 Kariisa *et al.* (2015)は、米国において、肺容量減少手術実施者 605 人(LVRS 群)と通常治療
14 を受けた 607 人(非 LVRS 群)、計 1,212 人の肺気腫患者(平均年齢 66.4 歳)について、1998 年
15 ~2002 年にベースライン調査として呼吸器症状について SGRQ(St. George's Respiratory
16 Questionnaire)の質問票調査スコアを調べ、6、12、24、36、48、60 ヶ月後に追跡調査を行
17 い、短期、長期の大気汚染物質への曝露が呼吸器症状に与える影響について調べたところ、
18 長期曝露影響については 6~60 ヶ月の追跡期間中の累積の日平均 O₃ 濃度(地域別日平均濃度
19 の平均値範囲: 38.4~42.9ppb)と質問票調査スコアとの間に強い負の相関がみられた(10ppb
20 上昇あたりスコア+0.000945, SE= 0.000140)。

21 ★Wang *et al.* (2019a) は、2013 年~2017 年にかけて、中国、上海における毎月の結核罹患
22 と環境大気汚染物質濃度との相互相関の評価及び時系列研究を実施した。月平均の日最高
23 8 時間 O₃ 濃度と結核罹患率との相互相関係数はラグ 0、1 ヶ月では正(0.41)、ラグ 3 ヶ月か
24 ら負の値でラグ 6 ヶ月(-0.38)まで絶対値は増大し、その後小さくなった。7 ヶ月間移動平均
25 O₃ 濃度と結核罹患率との相互相関は負の値でラグ 2 ヶ月で最も大きかった(-0.52)。季節に
26 よる変化、長期トレンドの調整後、月平均 O₃ 濃度 10 µg/m³ あたり毎月の結核罹患数は 4%
27 減少したが(相対リスク (RR) = 0.96, 95%CI: 0.92, 0.99)、95 µg/m³ 以下では O₃ と結核罹患数
28 の間には正の関連がみられた。

29 横断研究・その他

31 Jacquemin *et al.* (2012)は、フランス 5 都市において喘息患者 481 人(平均年齢 39.5 歳)を対
32 象として、2003 年~2007 年の EGEA(Epidemiological study of the Genetic and Environmental
33 factors of Asthma)2 データを用いた解析を行った。2004 年の居住地における O₃ 年間平均濃度
34 の平均(範囲)は 47.3 µg/m³(35.7~74.1 µg/m³)、夏季平均濃度は 67.1 µg/m³ (52.4~86.3 µg/m³)
35 であった。通常ロジスティックモデルによる解析では、2004 年夏季の O₃ 平均値 IQR(13
36 µg/m³)上昇あたりの管理された喘息有病率の調整後 OR は 1.69(95%CI:1.22, 2.34)であり、家
37 族、都市への依存性を考慮しても夏季の O₃ との関連はほとんど変化しなかった。性別、年
38 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、

1 喘息発症時年齢での層別化解析、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より大きかった。過去3ヶ月間の呼吸器症状は夏季O₃と関連して
2 いた(調整後OR=1.59, 95%CI: 1.10, 2.30)。
3

4 Havet *et al.* (2018)は、フランスの4都市(パリ、Lyon、Grenoble、Marseille)において、
5 EGEA コホートの2011年調査に回答し、大気汚染等の情報が得られた成人608人(平均年齢
6 43歳)を対象として調査票回答に基づく喘息症状への屋外大気汚染物質長期曝露の影響を評
7 価した。2004年平均O₃濃度の範囲は約36~57 µg/m³であり、夏季平均値は約54~76 µg/m³
8 であった。4都市全体では喘息有病者は240人で、2004年の年平均O₃濃度10 µg/m³上昇あ
9 たりりの喘息有病のORは2.04 (95% CI: 1.27, 3.29)で上昇がみられたが、都市による異質性は
10 無かった。同住所居住期間が1年未満の対象者を除外した結果も同様であった(OR=1.67,
11 95%CI: 1.06, 2.63)。夏季平均O₃との間には関連はみられなかった。

12 ■ 未成年

13 CHS研究

14 Millstein *et al.* (2004)は、米国、カリフォルニア州南部12地域において1995年の10月~
15 12月に12地域の4年生(9歳)2,034人を対象として過去12ヶ月間の喘鳴、喘息薬服用状況
16 について両親から聞き取り調査を行った。月平均(8時間(10-18時)平均値ベース)O₃濃度は、
17 地区別最低値が約10~40 ppb、地区別最高値が約40~110 ppbであった。月間喘息薬服用は
18 通年での月平均O₃濃度との関連がみられ(IQR(27.83ppb)あたりのOR=1.80, 95%CI:1.19, 2.70)、
19 屋外滞在時間の長い児童では短い児童よりも強い関連がみられた(IQRあたりのOR=3.07,
20 95%CI: 1.61, 5.86 vs. 1.13(95%CI:0.47, 2.71)。春季・夏季(3~8月)、秋季・冬季(9月~2月)に
21 分けると、関連はみられなかった。O₃と1ヶ月の喘鳴有病率との関連は春季・夏季にはみ
22 られず、秋季・冬季には防御的な関連がみられた(OR=0.55, 95%CI: 0.34, 0.90)。
23

24 横断研究・その他

25 Ramadour *et al.* (2000)は、ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)プ
26 ロジェクトとして、フランスのEtang de Berre周辺地区、Arles、Salon-de-Provenceに3年以上
27 居住する13~14歳2,445人を対象として、1993年1月~2月に、喘鳴、喘息、乾性咳、
28 鼻に関する異常、鼻炎・結膜炎、花粉症について質問票調査とビデオアンケートで調べ、
29 大気汚染物質濃度との関連の横断研究を行った。その結果、単変量回帰分析では、8時間
30 平均O₃濃度の2ヶ月間(1993年1月~2月)平均値(各地域で30.2~52.1 µg/m³)と過去12ヶ月
31 間の喘鳴(r=0.714)、喘息発作(r=0.959)との相関がみられた。O₃濃度との相関は、運動によ
32 る喘鳴、夜間の喘鳴を伴う息切れについてもみられた。

33 Calderón-Garcidueñas *et al.* (2003)は、1999年6月、12月、2000年7月の募集でメキシコシ
34 ティ首都圏南西部(174人)と低汚染地域(Tuxpam及びTlaxcala、計27人)の5~17歳の健康
35 な住民を対象とし、調査への参加同意後の訪問時に空腹時血液の採取(血清中サイトカイン、
36 ET-1濃度、分裂赤血球等血球形態の評価)、胸部X線検査(過膨張及び間質性変化の評価)を
37 実施、その後2週間以内に耳鼻咽喉科検査(鼻病変)及びスパイロメトリーによる呼吸機能検
38 査を行った。メキシコシティ首都圏南西部における呼吸機能検査前半年間平均の日中8時

1 間平均濃度は 1999 年 6 月は約 53ppb、12 月は約 35ppb、2000 年 7 月は約 50ppb であった。
2 解析の結果、低汚染地域の対象者の耳鼻咽喉科検査の結果は正常であり上下気道に関する
3 訴えもなかったが、メキシコシティ首都圏南西部の対象者では屋外での運動と関連した呼
4 吸器症状の訴えがあり、一部の対象者で鼻部病変(検査できた 112 人中 25 人)、充血(同 15
5 人)がみられた。

6 Parker *et al.* (2009)は、米国において 1999 年～2005 年の全国健康インタビュー調査の一環
7 として 3～17 歳の未成年者 72,279 人を対象としインタビューへの回答を用いてアレルギー性
8 呼吸器疾患・花粉症と O₃ 濃度との関連について横断研究を実施した。インタビュー実施年
9 の夏季(5～9 月)平均 O₃ 濃度は中央値(範囲)31.5(27.6～35.1) ppb で、O₃ 濃度 10 ppb 上昇あた
10 りのアレルギー性呼吸器疾患・花粉症の OR は 1.20(95 % CI:1.15, 1.26)とリスクの上昇がみ
11 られた。

12 Vieira *et al.* (2012)は、ブラジル、サンパウロの非富裕層地域において、2009 年 8 月～10
13 月の期間中に医療診療所を予約受診した 6～10 歳の小児 64 人を対象として、母親の調査票
14 回答により呼吸器症状、治療薬使用、学校欠席の情報を収集し、屋内外、個人レベルの大
15 気汚染物質曝露との関連について横断研究調査を行った。屋内、屋外、個人曝露について、
16 各々の 30 日間平均 O₃ 濃度は、平均約 8 μg/m³、約 20 μg/m³、約 9 μg/m³ だった。30 日間平
17 均 O₃ 個人曝露濃度は、喘息の診断(曝露三分位あたりの調整後 OR=2.6, 95%CI: 1.15, 5.65)、
18 肺炎の診断(3.3, 95%CI: 1.33, 8.13)、生涯の喘鳴の既往(4.3, 95%CI: 1.72, 10.8)、登録前 12 ヶ
19 月間の喘息治療薬の使用(2.0, 95%CI: 0.98, 3.87)と関連がみられた。呼吸器症状または喘息
20 が理由の学校欠席についても関連がみられたが、過去 12 ヶ月間の喘鳴とは正の相関傾向が
21 みられたが、関連はみられなかった。屋外及び屋内の 30 日間平均 O₃ 濃度はいずれの呼吸
22 器症状とも相関がみられなかった。

23 (2) 年単位の曝露に関する研究

24 ■ 全年齢及び成人

25 コホート研究・長期追跡研究

26 Detels *et al.* (1987)は、米国のカリフォルニア州ロサンゼルス(Lancaster(中濃度 Ox 地域)、
27 Glendora(高濃度 Ox 地域))において、7～59 歳の白人でスペイン系の姓を持たない非喫煙者
28 の住民を対象として、ベースライン時とその約 5 年後に呼吸器機能検査と質問票調査を行
29 った。Lancaster はベースライン調査を 1972 年～1973 年、追跡調査を 1978 年～1979 年に実
30 施し、両調査参加は 1,099 人、Glendora はそれぞれ 1977 年～1978 年、1982 年～1983 年に実
31 施し、両調査参加は 1,117 人、それぞれの地域における総 Ox 日最高 1 時間値 12 ヶ月平均値
32 の 1972 年～1982 年平均は 7 pphm、11 pphm であった。解析の結果、症状報告数について
33 は、中濃度地域と比較した高濃度地域での増加はみられなかった。

34 Abbey *et al.* (1993)は、米国、カリフォルニア州において非喫煙者の非ヒスパニック系白
35 人であるセブンスデーアドベンチスト教会信者 3,914 人(平均年齢 55.9 歳、女性 64.0%)を対
36 象とし、1977 年及び 1987 年に質問票によって呼吸器症状を調べ、気道閉塞性疾患、慢性気
37 管支炎、喘息について 2 回の調査の間の新規症例、重症度スコアの変化を求めた。居住歴、
38

1 勤務歴に基づく 1977 年～1987 年平均 O₃ 曝露濃度、10、12、15、20、25 pphm をカットオ
2 フ値とした 1973 年～1987 年平均年超過時間数との関連を解析した。1973 年～1987 年に 10
3 pphm のカットオフ値を超えた年間時間数は平均 337 時間、最大 966 時間であった。解析の
4 結果、平均曝露濃度及び平均超過時間数と新規症例との関連はいずれの呼吸器症状でもみ
5 られなかった。O₃ 10 pphm 年超過時間数の 1977 年～1987 年平均値の 500 時間上昇あたりの
6 喘息新規症例相対リスクは 1.40(95%CI: 0.99, 2.34)だったが、男女別では、男性でのみ喘息
7 新規症例の上昇がみられ(相対リスク 1.95, 95% CI: 1.00, 3.94)、平均曝露濃度でも同様の結果
8 が得られた。喘息の重症度スコアの変化は、平均 O₃ 曝露濃度、及びカットオフ値 10 pphm、
9 12 pphm とした平均超過時間数と関連がみられた。

10 McDonnell *et al.* (1999)は、米国、カリフォルニア州において、27～87 歳の非喫煙者であ
11 るセブンスデーアドベンチスト教会信者 3,091 人を対象として 1977 年、1987 年、1992 年に
12 自己記入式調査票で医師による喘息診断及び喘息症状の有無についてのコホート研究を行
13 った結果、男性において、新規の医師による喘息の診断(喘息発症)と、1973 年～1992 年の
14 居住・勤務歴に基づく 8 時間(9～17 時)平均 O₃ 濃度の 20 年間平均値との間に関連がみられ
15 た(27 ppb 上昇あたりの相対リスク 2.09, 95%CI: 1.03, 4.16)。また、三分位で分けた O₃ 高曝
16 露群(平均 62.2 ppb, 範囲 55.0～74.9 ppb)の低曝露群(平均 26.2 ppb, 範囲 0～34.9 ppb)に対する
17 喘息発症相対リスクは 4.01(95%CI: 1.15, 13.00)であった。O₃ の指標間で比較すると、日平均
18 濃度の平均値>8 時間平均濃度の平均値>60 ppb 超過時間数の順で高い関連がみられた。女
19 性については同様の関連はみられなかった。

20 Sack *et al.* (2017)は、大気汚染物質濃度と無症状の間質性肺疾患の関連について調査した。
21 対象は、米国 6 都市の 45～84 歳の成人 5,495 人で 2000 年～2002 年の調査登録時と 2010 年
22 ～2012 年までの追跡調査の間に、コンピュータ断層撮影(CT)を 2～5 回実施し、CT 画像所
23 見から高減衰領域(HAA)を評価した。対象者のうち 2,671 人については 2010 年～2012 年の
24 調査時に全肺 CT を実施し間質性肺異常(ILA)を評価した。居住地における 2 週間平均 O₃ 濃
25 度の 2000 年平均値は対象者平均 20.3 ppb で、登録時の HAA との関連はみられず、居住歴
26 を考慮した登録時から追跡調査までの平均 O₃ 曝露濃度と HAA 年変化率との関連もみられ
27 なかった。ILA の発生リスクについて、全肺 CT 検査前 10 年間平均 O₃ 曝露濃度との関連は
28 みられなかった。

29

30 横断研究・その他

31 Zemp *et al.* (1999)は、1991 年、スイスの 8 地域において 18～60 歳の住民 9,651 人を対象
32 に、症状有病率と大気汚染物質との関連について横断研究を行った。呼吸器症状の情報は
33 質問票調査によって入手した。年平均 O₃ 濃度の平均値(SD)は 43.1(9.5)µg/m³ であった。解
34 析の結果、非喫煙者において、年平均 O₃ 濃度と呼吸器症状の間に関連はみられなかった。
35 一方、30分 O₃ 濃度 120 µg/m³ 超過分の年間累積値は非喫煙者において慢性の喀痰(1 µg/m³ ·
36 年あたり 11.2%増加, 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
37 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)との間に
38 正の関連、現病歴の喘息(-15.9%, 95%CI: -27.8, -2.1)との間に負の関連がみられた。

1 Meng *et al.* (2010)は、米国、San Joaquin Valleyにおいて2000年11月～2001年9月に電話
2 インタビューを行い、呼吸器の症状の発症・悪化や受診・入院と大気汚染との関連につい
3 て、喘息患者1,502人(1～17歳493人、18歳以上1,009人)を対象とした横断研究を行った。
4 インタビュー実施前1年間平均O₃濃度の中央値は30.3ppb(IQR: 27.1～34.0)で、10ppb上昇
5 あたりの毎日または毎週の症状発生の調整後ORは1.23(95% CI: 0.94, 1.60)であった。年齢
6 別に見ると、17歳以下では症状と汚染物質との関連はみられず、18歳以上で症状とO₃の
7 間に関連がみられた(OR=1.40, 95%CI: 1.02, 1.91)。

8 Jassal *et al.* (2013)は、2007年1月～2008年12月に米国ロサンゼルス郡で培養検査により
9 結核と診断された患者196人(75%以上が21歳以上)の塗抹検査結果(陽性111人、陰性85
10 人)へのO₃、PM_{2.5}曝露の影響を評価した。年最高1時間O₃濃度の2年間平均値は、塗抹陽
11 性者平均114ppb、陰性者平均112ppbで、O₃濃度上昇による塗抹陽性者の変化はみられな
12 かった。多項ロジスティック回帰分析でO₃とPM_{2.5}の両方を含めたモデルでは塗抹陽性者
13 が増加した(OR=4.72, 95%CI: 4.26, 61.22)。

14 Li *et al.* (2014b)は、米国本土全域(48州及びコロンビア特別区)における大気汚染物質濃度
15 と喘息リスクとの関係について調査した。2009年のBRFSS(the Behavioral Risk Factor
16 Surveillance System)に登録された18歳以上の412,832人を対象とし、登録時の質問票におけ
17 る「医者又は看護婦に喘息であると言われたことがある」との回答で喘息患者を定義する
18 と喘息有病率は8.5%であった。対象者の居住する2,470郡をMetropolitan Statistical
19 Area(MSA)中心部、中心部周辺、郊外、MSA外に分類して解析を行った結果、すべての地
20 域分類でO₃曝露と喘息有病率の間に正の関連がみられ、日最高8時間O₃の年間第4位値
21 の4年間(2006～2009年)平均値(男性平均: 76.23ppb(SE:0.07ppb)、女性平均:
22 76.25ppb(SE:0.05ppb))の1ppb上昇あたりのORは、MSA中心部1.019(95%CI: 1.007, 1.030)、
23 中心部周辺1.016(95%CI: 1.005, 1.028)、郊外1.020(95%CI: 1.001, 1.032)、MSA外
24 1.025(95%CI: 1.014, 1.037)であった。

25 Smith *et al.* (2016a)は、米国カリフォルニア州北部(グレーターサンフランシスコ、
26 Oakland、San Jose、Sacramento、Fresno)において、1996年～2010年に新規に肺結核と診断
27 された成人患者2,309人及び対照となる肺結核ではない4,604人について大気汚染と肺結核
28 発症の関連について調査した。単一汚染物質モデルによる対象者全体の解析では、日最高
29 8時間O₃濃度月平均値の診断/登録前2年間累積平均値(累積平均値の中央値: 0.0315ppm)
30 の最低五分位と比較して、最高五分位の肺結核ORは0.66(95% CI: 0.55, 0.79)であり負の関
31 連がみられた。SO₂、PM₁₀、PM_{2.5}、CO、NO₂を含めた複数汚染物質モデルでも同様の結果
32 であった(OR=0.67, 95%CI:0.49, 0.91)。喫煙歴で層別化した場合でもO₃濃度上昇と肺結核発
33 症の間に負の関連がみられ、喫煙者の肺結核ORは0.66(95%CI: 0.43, 1.02)、非喫煙者のOR
34 は0.65(95%CI: 0.52, 0.81)だった。

35 Ware *et al.* (2016)は、VALID(Validating Acute Lung Injury Biomarkers for Diagnosis)コホート
36 調査に参加した米国テネシー州Vanderbilt University Medical Centerの重症入院患者で、急性
37 呼吸窮迫症候群(ARDS)のリスク因子を持つ1,558人(年齢中央値53歳)を対象とし、大気汚
38 染物質曝露とARDSとの関連を調査した。ARDSは2006年～2012年のコホート登録時とそ

1 の後の連続 3 日間の胸部 X 線画像、病歴、血中ガス検査結果から医師が診断し、563 人が
2 該当した。O₃濃度は、入院前 3 年間平均の夏季(4~9 月)日最高 8 時間値について中央値 51.5
3 ppb(範囲 41.5~58.2)で、O₃濃度四分位毎の ARDS 罹患率は、28.0、30.8、41.0、41.8 %で曝
4 露濃度に伴い上昇した。ロジスティック回帰モデルによる解析では 3 年間平均 O₃濃度 5 ppb
5 上昇あたりの ARDS の OR は 1.58(95%CI: 1.27, 1.96)だった。リスク因子によるサブグルー
6 プ解析では、外傷患者において関連が最も強く(OR=2.26, 95%CI: 1.46, 3.50)、外傷と O₃との
7 間には交互作用がみられた。O₃曝露と現在の喫煙についても強い交互作用がみられた。O₃
8 長期曝露と ARDS との関連は日平均 O₃濃度の長期平均値、あるいは 1、5 年間平均値を用
9 いても変化しなかった。

10 Reilly *et al.* (2019)は、米国、ペンシルベニア州の University of Pennsylvania を 2005 年~
11 2015 年の間に重度急性外傷により受診し、6 日以内に ICU に入院した 24~56 歳の患者 996
12 人を対象とし、重度の外傷後の急性呼吸窮迫症候群(ARDS)発症リスクと短期及び長期の大
13 気汚染物質との関連を調査した。対象者のうち ARDS 発症者は 243 人で、O₃長期曝露に関
14 しては日最高 8 時間 O₃濃度の入院前 3 年間夏季平均値の中央値は 47.1 ppb(25~75 パーセン
15 タイル: 45.5~48.2 ppb)だった。O₃濃度最低四分位 (37.9~45.5 ppb)における ARDS 発症率
16 25%に対して最高四分位 (48.3~52.8 ppb)では 29%であり、O₃濃度上昇による上昇がみられ
17 た。交絡因子調整後の多変量ロジスティック回帰モデルでは、3 年間平均 O₃濃度最低四分
18 位に対する最高四分位における ARDS 発症 OR は 1.44(95%CI: 1.12, 1.86)だった。長期曝露
19 指標を入院前 1、5 年間平均値としても同様の結果が得られた(OR はそれぞれ 1.56(95%CI:
20 1.21, 2.00)、1.19(95%CI: 0.93, 1.53))。

22 ■ 未成年

23 CHS研究

24 McConnell *et al.* (1999)は、1993 年前半、米国、カリフォルニア州南部の主に郊外にある
25 12 地域の 4 年生、7 年生、10 年生を対象とした呼吸器症状に関する質問票調査を行い、
26 3,357 人(喘息 493 人、喘鳴 653 人、喘息、喘鳴無し 2,211 人)のデータを用いて大気汚染物質
27 濃度との関連について横断研究を行ったところ、日最高 1 時間 O₃濃度の 1994 年平均値(平
28 均 65.6 ppb, 範囲 35.5~97.5 ppb)と、気管支炎や痰などの呼吸器症状との関連性はみられな
29 かった。

30 Peters *et al.* (1999a)は、12 地域の 4 年生(9~10 歳)、7 年生(12~13 歳)、10 年生(15~16 歳)を
31 対象として 1993 年に実施した質問票調査(3,676 人が回答)に基づき横断研究を行ったところ、
32 1986 年~1990 年平均及び 1994 年平均の日最高 1 時間 O₃濃度(濃度範囲はそれぞれ 30.2~
33 109.2 ppb、35.5~97.5 ppb)と呼吸器症状増加との関連性はみられなかった。

34 McConnell *et al.* (2002)は、12 地域において 1993 年に登録の 9~10 歳、12~13 歳、15~16
35 歳、1996 年登録の 9~10 歳の喘息の既往のない合計 3,535 人を 1~5 年間追跡し、毎年、質
36 問票調査を行った。日最高 1 時間値及び 8 時間(10~18 時)平均値に基づく 1994 年~1997 年
37 4 年間平均 O₃濃度によって O₃高濃度 6 地域と低濃度 6 地域に分けると、低濃度地域では、
38 日最高 1 時間 O₃濃度の 4 年間平均値平均(範囲):50.1(37.7~67.9) ppb、8 時間平均 O₃濃度の

1 4年間平均値平均(範囲):40.0(30.6~50.9) ppb、高濃度地域ではそれぞれ 75.4(69.3~87.2) ppb、
2 59.6(55.8~69.0) ppb であった。解析の結果、O₃ 低濃度地域と比較した高濃度地域における
3 喘息発症の相対リスクは、日最高 1 時間値を使用した場合は 0.7(95%CI:0.6,0.9)、8 時間平
4 均値使用では 0.8(95%CI:0.6,1.0)であり、いずれも負の関連がみられた。

5 McConnell *et al.* (2003)は、12 地域において 1993 年に募集した 4、7 年生及び 1996 年に募
6 集した 4 年生のうち、登録時点で喘息の病歴があり 1996 年~1999 年の毎年 1 回の追跡調査
7 で 2 回以上調査票に回答した 475 人を対象として、調査票回答に基づき前年の気管支炎症
8 状の有無を調べ、8 時間 (10~18 時)平均 O₃ の 1996 年~1999 年の 4 年間平均値の地域間変
9 動、地域毎の年平均値の 4 年間平均値からの変動との関連を解析した。4 年間平均値の全
10 地域平均値(範囲)は 47.2(28.3~65.8)ppb で、最高地域と最低地域の差である 37.5 ppb あたり
11 の喘息児における気管支炎症状 OR は 0.80(95%CI: 0.42,1.54)で関連はみられなかった。一
12 方、地域内での年平均 O₃ 濃度と 4 年間平均 O₃ 濃度の差 1 ppb あたりの気管支炎症状 OR は
13 1.06(95%CI:1.00,1.12)で関連がみられ、O₃ 濃度の地域間変動と地域内変動では地域内変動の
14 影響の方が大きかった。しかし、2 汚染物質モデルでは地域内変動と気管支炎症状との関
15 連は概ねみられなくなり、NO₂または有機炭素を含めたモデルで顕著に弱まった。

16 Berhane *et al.* (2016)は、3 コホートすべてに参加している 8 地域における 1993 年登録の 4
17 年生 1,008 人、1996 年登録の 4 年生 1,067 人、2003 年登録の幼稚園生または 1 年生 2,527 人、
18 計 4,602 人を 8~9 年間追跡し(1993 年~2001 年、1996 年~2004 年、2003 年~2012 年)、毎
19 年、質問票によって気管支炎症状を調べ、1993 年から 2012 年までの大気質の改善が気管支
20 炎症状の減少と関連しているかどうかを調査した。追跡期間中の 8 時間(10~18 時)平均 O₃
21 濃度の対象地域全体の平均値は、47.7 ppb(1992 年~2000 年)、44.9 ppb(1995 年~2003 年)、
22 44.8 ppb(2002 年~2011 年)であった。地域別の 8 時間平均(10~18 時)O₃ 濃度の 1992 年~2000
23 年平均値から 2002~2011 年 平均値の間の変化の 8 地域での中央値(3.6ppb)あたりの喘息患
24 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)であり、気管支炎症状有
25 病率は 1993 年登録児のベースライン有病率と比較し 16.3%(95%CI: 6.7, 24.0) の低下がみら
26 れた。非喘息患児における関連は喘息患児よりも弱く、気管支炎症状の OR は 0.85
27 (95%CI:0.74,0.97)、有病率は 1.7% (95%CI: 0.3,2.9) の低下がみられた。15 歳時点での気管支
28 炎症状についてもほぼ同様の傾向であった。2 汚染物質モデルでは、喘息児においてのみ
29 NO₂ 調整後の気管支炎症状 OR=0.74(95%CI:0.55,0.99)で関連がみられた。

30 Garcia *et al.* (2019)は、1993 年、1996 年、2003 年に募集したコホートすべてに参加した 9
31 地域で、1993 年、1996 年、2006 年時点において喘息の病歴の無い 4 年生、計 4,140 人を 12
32 年生まで 8 年間追跡し、追跡中の毎年、質問票によって喘息発症を調査し(追跡期間中の喘
33 息発症者 525 人)、大気質改善との関連を解析した。2 段階多変量ポアソン回帰モデルによ
34 る解析では 1993 年~2006 年の地域別の 8 時間(10~18 時)平均 O₃ 濃度の年平均値(範囲: 約
35 25~75ppb)の変化の 9 地域中央値(8.9 ppb)低下あたりの調整後喘息発症率比(IRR:Incidence
36 Rate Ratio)は 0.85(95%CI:0.71, 1.02)、100 人・年あたり 0.78 件(95%CI: -1.44, -0.12)の発症率
37 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
38 連はみられなかった。

1

2 コホート研究・長期追跡研究

3 Kim *et al.* (2011)は、韓国の都市部 3 都市と工業地帯 4 都市における 16 小学校の 1~2 年生
4 1,340 人(男児 51.4%、平均年齢(SD) 6.84(0.51)歳。都市部居住 620 人、工業都市居住 720 人)
5 を対象として、登録時(2005 年~2006 年)の調査、2 年後(2007 年~2008 年)の追跡調査で質
6 問票調査、血清中総 IgE レベル測定、皮膚プリックテスト、メサコリン負荷試験等を行っ
7 てアレルギー疾患を把握し、住所の情報が得られた 1,295 人について大気汚染物質濃度と
8 の関連を評価した。登録時住所における日平均 O₃濃度の 5 年間(2001 年~2005 年)平均値は
9 平均 21.39 ppb(範囲 14.35~28.79 ppb)であり、都市部と工業都市の O₃濃度の平均値(SD)は、
10 それぞれ 17.70(2.67) ppb、24.68(3.66) ppb だった。5 年間平均 O₃濃度を ≤15、15~20、20~
11 25、>25 ppb の 4 区分に分けた解析で、質問票調査による過去 12 ヶ月の喘鳴症状の有病率
12 との関連がみられた(5 年間平均 O₃濃度 5 ppb あたりの OR=1.372, 95%CI: 1.016, 1.852)。

13 Kim *et al.* (2013)は、Children's Health and Environmental Research(CHEER)の一環として
14 2005 年~2006 年、韓国 7 都市において、小学生 1,743 人(平均 6.8 歳。細気管支炎既往のあ
15 る者 10.5%)を対象として呼吸器症状に関する質問票調査や呼吸機能検査を行い、2 年後、
16 1,340 人に同様の追跡調査を行った。O₃ の 2001 年~2005 年の 5 年間平均濃度は、平均(範
17 囲)10.32(3.74~29.66) ppb で、5 年間平均濃度に基づく高濃度 O₃曝露(平均値(10.32 ppb)以上)
18 と細気管支炎既往の喘息有病率及び関連症状への相乗効果を見ると、高濃度 O₃曝露、細気
19 管支炎既往のどちらも無い群と比較して、高濃度 O₃単独群では関連はみられないが、細気
20 管支炎既往単独群、細気管支炎+高 O₃群では喘息増加との関連がみられた(医師診断による
21 喘息 OR は高濃度 O₃単独群 0.80(95%CI: 0.42, 1.53)、細気管支炎既往単独群 2.86(95%CI: 1.55,
22 5.28)、細気管支炎+高 O₃群 3.81(95%CI: 1.53, 9.46))。細気管支炎+高 O₃群では現喘息(現在喘
23 鳴有+医師診断による喘息)有病率が高かった(OR=7.54, 95%CI: 2.67, 21.32)。追跡期間 2 年間
24 の喘息及び関連症状の新規発症への相乗効果を見ると、高濃度 O₃群は両方無しの群と比較
25 して新規喘鳴が増加し、細気管支炎+高 O₃群では更に増加したが、関連はみられなかった。
26 ロジスティック回帰分析では O₃と新規喘鳴、ベースライン時の気道過敏性(PC₂₀≤16 mg/mL)
27 との関連がみられた(5 ppb 上昇あたりの OR はそれぞれ 1.41(95%CI: 1.08, 1.85)、1.25(95%CI:
28 1.09, 1.43))が、新規気道過敏性(ベースライン時に PC₂₀≥16 mg/mL かつ追跡調査で PC₂₀≤16
29 mg/mL)との関連はみられなかった。

30 Fuertes *et al.* (2013b)は、GINIplus、LISAplus のプロジェクトとして、ドイツの南部の都市
31 部、北部の郊外及び旧東ドイツの一部(東部)において 2 つの出生コホートから抽出された
32 6,604 人(GINI plus は 1995 年~1998 年、LISA plus は 1997 年~1999 年に出生)を対象として、
33 3~10 歳の間に(評価項目により最多で年 1 回)喘息、アレルギー性鼻炎、目・鼻の症状につ
34 いて質問票調査、血液サンプル提供のあった 3,655 人については 6、10 歳時に血中 IgE によ
35 るアレルギー感作評価を行った。出生時住所における年平均 O₃濃度の対象全体の平均値
36 (範囲)は 42.5 (32.3~59.4) µg/m³であった。解析の結果、旧東ドイツ地域では出生時住所に
37 おける年平均 O₃濃度上昇によりアレルギー性鼻炎、目・鼻の症状のオッズ上昇がみられた
38 (IQR(1.5 µg/m³)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、

1 他評価項目、他地域では関連はみられず、小児期後期における小児喘息、アレルギー性鼻
2 炎、アレルギー感作への影響について一貫した証拠は得られなかった。

3 Hillemeier *et al.* (2015)は、米国における 2001 年の出生証明書から無作為抽出した 6,900 人
4 について生後 9、24、48、60 ヶ月の時点で親へのインタビュー調査で得られたデータを
5 用いて喘息診断、喘息による入院・救急受診、毎日の処方薬服用の有無、喘息発作回数と
6 出身国、人種/民族、性別、健康・行動関連、社会経済に関わる因子、及び O₃ との関連を
7 調べた。O₃ については居住郡の測定局測定値に基づく、2004 年～2006 年(対象者が生後 36
8 ～60 ヶ月に相当)の O₃ 濃度が基準値を超えた日数の加重平均で評価したところ、4,600 人の
9 データが得られ上昇日数平均は 10.3 日であった。解析の結果、O₃ 濃度の超過日数の年加重
10 平均値増加と喘息診断、喘息処方薬服用、喘息発作回数との関連はみられなかった。

11 12 横断研究・その他

13 Dockery *et al.* (1989)は、10～12 歳の米国 6 都市研究参加者 5,422 人を対象とした 1980/1981
14 年度の慢性疾患に関する質問票調査、呼吸機能検査の結果を使用し、大気汚染物質が未成
15 年者の呼吸器に及ぼす影響について横断研究を行った。調査期間中の O₃ 年平均濃度は、各
16 都市において 18.0～37.8 ppb であった。症状に関しては、日平均 O₃ 濃度の呼吸機能検査前
17 12 ヶ月間平均値が最も低い都市と比較した最も高い都市の喘息 OR は 1.9 (95%CI: 1.0, 3.4)、
18 花粉症 OR は 1.6 (95%CI: 0.4, 6.0)で、O₃ と正の関連がみられたが、気管支炎(OR=0.5, 95%CI:
19 0.2, 1.7)、慢性咳嗽(OR=0.6, 95%CI: 0.1, 4.5)、胸部疾患(OR=0.6, 95%CI: 0.2, 2.5)では負の傾
20 向がみられたが、関連はなかった。

21 Braun-Fahrlander *et al.* (1997)は、大気汚染物質の長期曝露と呼吸器系及びアレルギー系の
22 症状や疾患の関連について、6～15 歳のスイス 10 地域居住者 4,470 人を対象に 1992 年～
23 1993 年に横断研究を実施した。各地域の年間平均濃度は 17 µg/m³ (Bern)～75 µg/m³
24 (Montana)であった。年間平均 O₃ 濃度を用いた解析では、症状有病率と O₃ との間に関連は
25 みられなかった。O₃ の年間ピーク時間数(1 年間の 160 µg/m³<O₃ の時間数)を用いると、夜間
26 の乾いた咳、気管支炎、結膜炎と O₃ との間にわずかな正の関連(ピーク時関数 195 時間あた
27 りの OR はそれぞれ 1.39(95%CI: 1.02, 1.89)、1.74 (95%CI: 1.22, 2.50)、1.30(95%CI: 0.96, 1.76))
28 がみられた。

29 Wang *et al.* (1999)は、台湾の高雄、屏東の 123 校における 11～16 歳の学生を対象として
30 1995 年 10 月～1996 年 6 月、ビデオ及び質問票による調査を行い、155,283 人の症状に関す
31 る回答に基づく調査前 1 年間の気管支喘息有病率と 1996 年の大気汚染物質濃度年平均値と
32 の関連について横断研究を実施した。対象地域の 1996 年平均 O₃ 濃度の範囲は 2～32 ppb だ
33 った。単変量解析では年平均 O₃ 濃度 22 ppb(中央値)未満と比較して、22 ppb 以上での気管
34 支喘息 OR は 1.07(95 % CI: 1.04, 1.11)、年齢、居住地域、喫煙、受動喫煙などを独立変数と
35 して含む多変量解析でも 1.11(95 % CI: 1.07, 1.15)であり、関連がみられた。

36 Hwang *et al.* (2005)は、台湾 22 自治体 44 校の小中学生 32,672 人を対象として 2001 年の質
37 問票による調査に基づく喘息有病率への大気汚染物質濃度の影響について横断研究を実施
38 した。O₃ の 2000 年年平均濃度は平均(範囲) 23.14(18.65～31.17)ppb で、小中学生の喘息リス

1 ク上昇との関連がみられた(O₃ 濃度 10 ppb 上昇あたりの調整後 OR= 1.138, 95%CI: 1.001,
2 1.293)。

3 Pénard-Morand *et al.* (2005)は、1999年3月～2000年10月、ISAAC-IIに参加したフランス
4 6都市(Bordeaux、Clermon-Ferrand、Créteil、Marseille、Strasbourg、Reims)において無作為に
5 選択した108校の9～11歳の児童4,901人(平均年齢10.4歳)を対象として、皮膚プリックテ
6 スト、運動誘発性気管支過敏の検査、両親への質問票調査を行い、それらの結果及び医師
7 の診察所見を解析したところ、1998年～2000年の3年間平均O₃濃度が中央値よりも高い
8 学校(平均50.9 µg/m³)に通う児童では、O₃濃度の低い学校(平均34.1 µg/m³)に比べて、運動
9 誘発性気管支過敏の有病率が高く(高濃度曝露群で10%、低濃度曝露群で7.2%)、交絡因子
10 を調整しても影響は失われなかった。ロジスティック回帰分析では、交絡因子調整後の運
11 動誘発性気管支過敏のO₃濃度10 µg/m³上昇あたりのORは1.17(95%CI: 1.03, 1.31)であっ
12 た。

13 Hwang *et al.* (2006b)は、台湾の22自治体の小中学校に通う6～15歳の32,143人を対象と
14 して2001年に中国語版ISAAC質問票調査を行い、都市部における大気汚染物質への曝露
15 と未成年者のアレルギー性鼻炎の有病率との関連を調査したところ、単一汚染物質モデル
16 では、2000年の年平均O₃濃度(平均値:23.14 ppb、範囲:18.65～31.17ppb)とアレルギー性鼻
17 炎の有病率との間に関連はみられなかったが、NO_x またはCOのいずれかを追加した2汚
18 染物質モデルでは、関連がみられた(O₃+NO_x: OR=1.20(95%CI:1.10,1.32)、O₃+CO:
19 OR=1.18(95%CI:1.07,1.29))。

20 Wilhelm *et al.* (2008)はカリフォルニア州健康インタビュー調査の一環として、米国、カリ
21 フォルニア州ロサンゼルス郡、サンディエゴ郡在住の0～17歳の未成年喘息患者612人を
22 対象として2000年～2001年のインタビューで収集した情報を用いて横断研究を実施した。
23 インタビュー前1年間平均O₃濃度の平均(範囲)は21(11～42) ppbで、解析の結果、O₃濃度
24 10 ppb 上昇あたりの呼吸器症状ORは1.96(95%CI: 1.23, 3.13)でリスクの上昇がみられた。

25 Akinbami *et al.* (2010)は、2001年～2004年に米国50大都市で実施された全国健康インタ
26 ビュー調査の3～17歳の未成年者34,073人を対象とし、インタビューへの回答を用いて喘
27 息の有病、発作と大気汚染物質濃度との関連について横断研究を行った。インタビュー実
28 施四半期の前12ヶ月間平均の日最高8時間O₃濃度は平均(範囲)39.8 (35.9～43.7)ppbで、
29 O₃濃度5 ppb 上昇あたりの喘息の現有病、過去12ヶ月における喘息発作の調整後ORはそ
30 れぞれ1.08(95%CI: 1.02, 1.14)、1.07(95%CI: 1.00, 1.13)でリスクの上昇がみられた。

31 Hwang *et al.* (2010)は、台湾における中学生の代表として7年生及び8年生5,052人(喘息
32 患者376人、非喘息患者4,676人)を対象とし、2007年、過去12ヶ月間の気管支症状につい
33 て質問票による調査を行い、大気汚染物質濃度との関連を解析した結果、喘息患者におい
34 て8時間(10～18時)平均O₃濃度の2005年～2007年平均値(全地域平均値44.64 ppb、各地域
35 平均値範囲30.34～59.12 ppb)と気管支症状との関連は単一汚染物質モデルではみられなか
36 ったが、PM_{2.5}との2汚染物質モデルでは負の関連がみられた(IQR(8.77 ppb)あたりの調整後
37 OR=0.64, 95%CI:0.41, 1.00)。非喘息患者では、O₃ IQR 上昇あたりの慢性的な痰のORは
38 1.32(95%CI: 1.06, 1.63)で、いずれの汚染物質との2汚染物質モデルにおいても関連は維持

1 された。

2 Dong *et al.* (2011)は、中国北東部 7 都市研究で遼寧省 7 都市 25 地区における 25 小学校、
3 50 幼稚園に通う児童 30,139 人(平均 8.5 歳。アレルギー歴無 26,004 人、有 4,135 人)を対象と
4 し、2009 年に呼吸器症状の発症・悪化に関する質問票を用いた横断研究を行った。8 時間
5 (10~18 時)平均 O₃濃度の 2006 年~2008 年 3 年間平均値は平均 54.8 μg/m³(範囲 34~89 μg/m³)
6 であった。アレルギー歴のある児童に限定すると、女子の方が男子よりも多くの症状で大
7 気汚染物質との関連がみられ、アレルギー歴の無い児童では男子の方が症状との強い関連
8 がみられた。3 年間平均 O₃濃度と喘息症状との関連はアレルギー歴のある女子でのみ、み
9 られた(IQR(23μg/m³)上昇あたりの OR=1.55, 95%CI:1.18, 2.04)。

10 Anderson *et al.* (2012b)は、2000 年~2003 年、ISAAC(International Study of Asthma and
11 Allergies in Childhood)フェーズ 3 の質問票調査回答に基づく過去 12 ヶ月間の喘息有病につ
12 いて、13~14 歳を対象とする 28 ヶ国 128 調査地区と 6~7 歳を対象とする 20 ヶ国 83 調査
13 地区から情報を取得し、横断研究を実施した。13~14 歳を対象とした横断研究では地区毎
14 の O₃(日最高 1 時間 O₃濃度の地区毎の 2005 年 3 ヶ月移動平均値の中央値 53.2 ppbV)と喘息
15 有病率の変化との関連はみられなかった一方、6~7 歳対象の横断研究(O₃濃度中央値 53.6
16 ppbV)では日最高 1 時間 O₃濃度の 2005 年 3 ヶ月移動平均値 1 ppbV 上昇あたりの喘息有病率
17 の変化は-0.128(95%CI : -0.247, -0.009)で負の関連がみられ、国による関連の相違はみられ
18 なかった。また、フェーズ 1(1990 年代半ばに実施)、フェーズ 3 両方のデータがある 13~
19 14 歳を対象とした 50 ヶ国 85 地区から喘息有病の情報を取得し、トレンド解析を行ったと
20 ころ、1990 年から 2005 年の間の O₃濃度上昇とフェーズ 1 からフェーズ 3 の喘息有病率の
21 変化の間には負の相関がみられた(1 ppbV あたりの有病率変化 -0.171, 95%CI : -0.275, -
22 0.067)。

23 Dong *et al.* (2013c)は、大気汚染物質による未成年者の呼吸器への影響に対する母乳保育
24 の修飾効果を調査した。2008 年~2009 年、遼寧省 7 都市の小学生及び幼稚園生 31,049 人(2
25 ~14 歳)を対象として、保護者による質問票回答から医師による喘息の診断、喘鳴、咳、
26 痰について情報を収集し、夏季(6~8 月)の 8 時間(10~18 時)平均 O₃の 2006 年~2008 年 3 年
27 間平均値(平均 55μg/m³、範囲 34~89 μg/m³)との関連を解析した。その結果、母乳保育(3 ヶ
28 月以上、主に母乳で保育)ではない対象者(7,062 人)において、O₃濃度 IQR(18.2 μg/m³)上昇あ
29 当たりの OR は咳 1.23(95%CI: 0.97, 1.57)、痰 1.17(95%CI: 0.90, 1.53)、喘鳴 1.23(95%CI: 1.00,
30 1.50)、医師による喘息診断 1.27(95%CI: 1.03, 1.56)で、母乳保育であった対象者(23,987 人)で
31 は一貫してこれよりも低い OR であった(咳 1.05(95%CI: 0.85, 1.30)、痰 1.02(95%CI: 0.81,
32 1.30)、喘鳴 0.99(95%CI: 0.86, 1.15)、医師による喘息診断 1.23(95%CI: 1.05, 1.43))。更に年齢
33 で層別化すると、非母乳保育の 2~5 歳で大気汚染物質の影響が最も大きく、O₃と最も強く
34 関連したのは喘鳴であった (IQR 上昇あたりの OR=1.20, 95%CI: 0.88, 1.64)。

35 Dong *et al.* (2013b)は、2008 年~2009 年、遼寧省 7 都市において 2~14 歳の 30,056 人を対
36 象として呼吸器症状の質問票調査を行い、大気汚染物質との関連について横断研究を実施
37 した。25 地区の 8 時間(10~18 時)平均 O₃濃度の 3 年間(2006~2008 年)平均値は平均 54.8
38 μg/m³ (範囲: 34~89 μg/m³)で、O₃濃度 IQR(23μg/m³)上昇あたりの医師診断の喘息の OR は、

1 通常体重の対象者(1.25, 95%CI: 1.12, 1.40)よりも太り気味(1.53, 95%CI: 1.26, 1.86)、及び肥満
2 の対象者(1.31, 95%CI: 1.08, 1.58)で大きかった。ただし、この研究では各地区の代表値によ
3 り曝露評価を行っているため地区間差を見ている可能性がある。

4 Liu *et al.* (2014)は2009年に遼寧省7都市に居住する6~13歳の23,326人を対象として呼
5 吸器症状の質問票調査を実施し、2006年~2008年の大気汚染物質濃度との関連について横
6 断研究を行った。8時間平均O₃濃度の3年間(2006年~2008年)平均値は対象地域全体の平
7 均値が54.8μg/m³で、喘息及び関連症状(咳、痰、喘鳴)との関連がみられた(3年間平均O₃濃
8 度IQR(23μg/m³)上昇あたりの医師診断の喘息OR=1.31, 95%CI: 1.21, 1.41等)。男女でのO₃
9 との関連の相違は、持続性の痰について男子のみで関連がみられた(OR=1.22, 95%CI: 1.07,
10 1.38)。

11 Kim *et al.* (2016)は、韓国の小学校45校を抽出し、居住地から測定局まで2km以内の1年
12 生1,894人を対象として2010年10月~11月に質問票調査と小児科医による湿疹の検査を実
13 施し、直近1年間(2009年9月~2010年8月)の曝露とアレルギー性疾患及び症状との関連
14 について横断研究を行った。日最高8時間O₃濃度の直近1年間の平均値について、対象地
15 域全体の平均値(SD)は53.4(11.7)ppbで、喘息有病との間に関連はみられなかった。

16 Wang *et al.* (2016)は、2010年、台湾、台北市の幼稚園児2,661人を対象として、質問票に
17 基づきアレルギー性疾患の発症を調査し、屋外大気汚染物質及び屋内アレルゲンによるア
18 レルギー性疾患の発症リスクを評価した。O₃濃度は、1時間値、8時間平均値の2004年~
19 2011年の期間中平均値(SD)はそれぞれ27.50(0.61)ppb、40.65(1.01)ppbだった。日平均O₃
20 濃度の生涯平均値に基づく高曝露群(生涯平均値≥2004~2011年の1時間値中央値(27.62
21 ppb))において、低曝露群(生涯平均値<27.62ppb)と比較し、アレルギー性気管支喘息に対す
22 る防御的な効果がみられた(OR=0.68, 95%CI:0.51, 0.92)が、アレルギー性鼻炎との関連はみ
23 られなかった。8時間平均O₃濃度の生涯平均値による解析ではいずれも関連はみられなか
24 った。気管支喘息、アレルギー性鼻炎のいずれに対しても、日平均O₃濃度の生涯平均値と
25 ダニアレルゲン感作の間の相乗効果がみられた(アレルゲン感作なし+O₃低曝露と比較した
26 喘息ORはアレルゲン感作なし+O₃高曝露: 0.64(95%CI: 0.44, 0.92)、アレルゲン感作+O₃高
27 曝露: 1.04(95%CI: 0.68, 1.59)。アレルギー性鼻炎ORはそれぞれ0.89(95%CI: 0.68, 1.16)、
28 1.63(95%CI: 1.20, 2.24))。

30 ■ 高齢者

31 横断研究・その他

32 Cox (2017)は、米国CDC BRFSSから2008年~2012年のデータが得られた15州における
33 50歳以上、計228,369人(O₃については177,148人)について、BRFSSに登録された自己申告
34 に基づく喘息、心臓発作、脳卒中診断経験を用いて大気汚染物質長期曝露の影響を解析し
35 た。日平均O₃濃度の調査時居住郡における年平均値の対象者平均値(範囲)はそれぞれ0.04
36 ppm(0.01~0.08ppm)であった。呼吸器症状については、ロジスティック回帰分析の結果、
37 調査時の居住郡における年平均O₃濃度と喘息リスクとの関連はみられなかった。回帰ツリ
38 ー、ベイジアンネットワークによる解析結果においても、O₃濃度と他変数調整後の喘息リ

1 スクとの関連はみられなかった。

2

3 ■ その他の集団

4 コホート研究・長期追跡研究

5 Islam *et al.* (2008)は、米国カリフォルニア州南部 12 地域において登録時 4、7、10 年生を
6 対象とし 1994 年から 2003 年にかけて高校卒業まで毎年行った質問票調査から非ヒスパニ
7 ック系白人 1,125 人及びヒスパニック系白人 586 人における喘息新規発症を調べた。8 時間
8 (10～18 時)平均 O₃ 濃度の 1994 年～2003 年平均値に基づく高 O₃ 濃度地域(対象地域のうち上
9 位 6 地域)の平均は 55.2 ppb、低 O₃ 濃度地域(下位 6 地域)の平均は 38.4 ppb であった。非ヒ
10 スパニック系白人で炎症関連分子 heme oxygenase 1 遺伝子(*HMOX-1*)の短アレル(<23
11 repeats)を有する対象者では、有さない対象者と比較して喘息発症のリスクが低かった
12 (HR=0.64, 95% CI: 0.41, 0.99)。遺伝子型による保護効果は低濃度 O₃ 曝露地域の対象者にお
13 いて大きかった(低 O₃ 濃度地域短アレル非保有者と比較した新規喘息発症 HR は低 O₃ 濃度
14 短アレル保有者 0.44(95%CI: 0.23, 0.83)、高 O₃ 濃度短アレル保有者 0.88 (95%CI: 0.33, 2.34))。
15 ヒスパニック系白人では *CAT-262C>T* の T アレル(CT あるいは TT)を有する変異型で喘息
16 リスクの上昇がみられた(1993 年登録児 HR = 1.76 (95%CI:0.6, 5.3)、1996 年登録児 HR =
17 2.33(95%CI: 1.0, 5.4))。ただし、遺伝子多型による喘息抑制効果がみられたのは、低 O₃ 地域
18 在住の白人の対象者のみであり、高 O₃ 地区在住やヒスパニック系の対象者ではみられなか
19 った。

20

21 横断研究・その他

22 Goss *et al.* (2004)は、1999 年と 2000 年の記録を使用し、全米における 6 歳以上の嚢胞性線
23 維症患者 11,484 人を対象として、嚢胞性線維症の増悪と呼吸機能(FEV₁ 四半期最大値の平
24 均、%FEV₁)を調べた。年平均 O₃ 濃度の平均(SD)は 51.0(7.3) ppb で、2000 年の年平均 O₃ 濃
25 度 10 ppb 上昇あたり嚢胞性線維症の 2 回以上の増悪(入院又は自宅での抗生物質の服用が必
26 要となるような、嚢胞性線維症に関連した肺の状態として定義)の OR は 1.10(95%CI: 1.03,
27 1.17)であった。

28 Li *et al.* (2006)、Chen *et al.* (2007b)、Islam *et al.* (2009)においては、グルタチオン-S-転移酵
29 素や腫瘍壊死因子などの遺伝子(*GSTM1*、*GSTP1*、*NQO1*、*TNF G-308A*)多型による感受性の
30 違いについて、未成年者または大学生を対象とした研究が実施されているが、一部の指標
31 で遺伝子型による違いが観察されているものの、関連がないとする結果も存在しており、
32 一貫性のある結果は得られていない。

33 Lee *et al.* (2009)は、米国、カリフォルニア州南部 12 地域における小児健康調査において
34 1993 年登録の 4、7、10 年生、1996 年登録の 10 年生のうち *TNF-308* 遺伝子型データが得ら
35 れた 3,593 人(喘息児 548 人、非喘息児 3,045 人)を対象に、登録時の調査票回答(過去 12 ヶ
36 月の気管支炎、慢性咳嗽、慢性の痰)を用いて、*TNF G-308A* 多型と気管支症状との関連、
37 関連への O₃ 曝露の影響について調べた。8 時間(10～18 時)平均 O₃ の 1994 年～1996 年平均
38 値が 50 ppb 以上の地域を高 O₃ 濃度地域(地域平均 56.5 ppb)、50 ppb 未満を低 O₃ 濃度地域(地

1 域平均 39.2 ppb)とすると、GA または AA 遺伝子型を持つ喘息児と比較して GG 遺伝子型を
2 持つ喘息児において、低 O₃ 濃度地域では気管支症状の顕著な減少がみられたが(調整後
3 OR=0.53, 95%CI : 0.31, 0.91)、高 O₃ 濃度地域では関連はみられず(1.42, 95%CI : 0.75, 2.70)、
4 O₃ 濃度の高低でゲノムの影響には差がみられた。一方、TNF-308 GG 遺伝子型における関
5 連の O₃ 濃度による差は、非喘息児ではみられなかった。地域毎の喘息児の気管支症状発症
6 に対する TNF-308 GG 遺伝子型の β 値を O₃ 濃度に対してプロットしたところ、TNF G-308A
7 遺伝子型の気管支症状への影響に対する O₃ 濃度の修飾効果がみられた。

8 9 1.1.1.4. 炎症に関する海外研究

10 (1) 月単位の曝露に関する研究

11 横断研究・その他

12 Chen *et al.* (2007a)は、米国のロサンゼルス、サンフランシスコのいずれかのみに住居し
13 てきた非喫煙者の大学生 120 人の 2002 年 8 月～9 月に採取した血液中の脂質過酸化のバイ
14 オマーカである 8-イソプロスタニン(8-iso-PGF)、抗酸化能のバイオマーカである血漿鉄
15 還元能(FRAP; Ferric reducing ability of plasma)の値と採血前 2 週間、採血前 1 ヶ月間、生涯平
16 均の O₃ 濃度(日最高 8 時間値ベース。対象者平均はそれぞれ 30.8、28.3、30.5 ppb)との関連
17 を調べたところ、O₃ 濃度と 8-iso-PGF 濃度に関連がみられた(回帰係数(SE)は 2 週間平均値:
18 0.035(0.015) pg/mL/ppb、1 ヶ月間平均値:0.031(0.013) pg/mL/ppb、生涯平均値: 0.024(0.008)
19 pg/mL/ppb)。

20 Rage *et al.* (2009a)は、1991 年～1995 年、フランスの 5 都市(パリ、Lyon、Grenoble、
21 Marseille、Montpellier)において EGEA コホートの喘息の成人 369 人(平均年齢 37.2 歳)を対象
22 とした研究を実施したところ、1998 年の年平均、夏季平均の O₃ 濃度のモデル推定値は平均
23 44.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、62.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で、線形回帰分析により調整モデルで年平均 O₃ 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あ
24 たり 19.1%(95%CI: 2.4, 38.6)、夏季平均 O₃ 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたり 16.9%(95%CI: 2.5, 33.2)
25 の IgE レベル増加がみられた。

26 Havet *et al.* (2018)は、フランスの 4 都市(パリ、Lyon、Grenoble、Marseille)において、
27 EGEA コホートの 2011 年調査に回答し、大気汚染等の情報が得られた成人 608 人(平均年齢
28 43 歳)を対象として調査票回答に基づく喘息症状への屋外大気汚染物質長期曝露及び 2003
29 ～2006 年の調査で収集した呼気凝縮液中の 8-イソプロスタニン(8-iso-PGF)濃度の影響を評価
30 すると共に、屋外大気汚染物質濃度と 8-iso-PGF 濃度との関連を評価した。4 都市全体での
31 喘息有病者は 240 人で、喘息有病リスクは 2004 年の年平均 O₃ 濃度(範囲: 約 36～57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、
32 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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-iso-PGF 濃度(1
33 pg/mL 上昇あたりの調整後 OR= 1.50, 95% CI: 1.06, 2.12)と関連した。非喘息有病者(368 人)
34 において呼気凝縮液中 8-iso-PGF 濃度は、2004 年の年平均 O₃ 濃度、2004 年夏季平均 O₃ 濃
35 度(範囲: 約 54～76 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)の上昇に伴い低下した(O₃ 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの 8-iso-PGF 濃
36 度対数変換値の調整後 β はそれぞれ-0.20(95% CI: -0.39, -0.01)、-0.52(95% CI: -0.77, -0.26))。

37 38 (2) 年単位の曝露に関する研究

1 コホート研究・長期追跡研究

2 Berhane *et al.* (2014)は、南カリフォルニア大学 CHS 研究のカリフォルニア州南部 13 地域
3 における 2002/2003 年登録の幼稚園生または 1 年生のコホートのうち、2006/2007 年及び
4 2007/2008 年に FeNO 測定を行った 8 地域の 1,211 人(男子 47.1%、女子 52.9%、大部分がヒ
5 スパニック系白人(56.2%)または非ヒスパニック系白人(37.2%))を対象とし解析を行ったと
6 ころ、測定前 1 年間平均の 8 時間(10~18 時)平均 O₃ 濃度の変化と 2 回の測定の間
7 の FeNO の変化には関連はみられなかった。

8 9 1.1.2. 呼吸器疾患による受診・入院

10 O₃ への長期曝露が呼吸器疾患による受診及び入院に与える影響については、成人、未成
11 年、高齢者を対象としたコホート研究及び長期追跡調査、横断研究等が報告されている。

12 13 1.1.2.1. 国内研究

14 高柳ら(2019)は、2009 年~2017 年の毎年 10 月における 0~14 歳の小児喘息による川崎市
15 内医療機関受診患者 7,221~8,524 人と対象地域の当該年齢人口との比率である喘息有病率
16 の経年推移と Ox 濃度の経年推移との関係を、重工業地帯近隣の川崎市川崎区と郊外型住宅
17 地域である川崎市高津区との間で比較した。Ox 濃度は川崎区では 24~27 ppb、高津区では
18 25~31 ppb の範囲であり、いずれの区でも Ox と小児喘息有病率との間に相関関係はみられ
19 なかった。既存研究において 5~9 歳で自動車排ガスと喘息発症との間に関係がみられたこ
20 とから、5~9 歳の対象者で比較研究を行ったが、全対象者での研究結果と同様であった。

21 22 1.1.2.2. 海外研究

23 (1) 月単位の曝露に関する研究

24 ■ 全年齢及び成人

25 横断研究・その他

26 Sun *et al.* (2006)は、台湾中心部の 4 つの医療センターにおいて、55 歳未満の患者の 2004
27 年の診断データを国民健康保険研究データベースの請求データから取得し、第 1 または第
28 2 診断が喘息である救急受診患者を対象とし、16 歳未満の未成年者と 16~55 歳の成人に区
29 分し、月毎の喘息による救急受診回数と同月平均の大気汚染物質濃度との相関について解
30 析を行った結果、成人ではいずれの大気汚染物質も相関はみられなかった(O₃ 濃度の平均は
31 約 30ppb で、O₃ 濃度と救急受診との相関係数 $r=0.031$)。

32 Koop *et al.* (2010)は、1974 年~1994 年のカナダ 11 都市の呼吸器疾患による入院患者を対
33 象として(月平均 27.2 人/10 万人)、都市の大気汚染レベルと呼吸器影響との関係について、
34 モデル選択とベイズモデル平均化という 2 つの推定アプローチで比較した。日平均 O₃ 濃度
35 の月平均値は 17.0 ppb で、最小二乗法を用いた線形回帰モデルでは O₃ 濃度月平均値と月別
36 10 万人あたりの呼吸器疾患入院患者数には負の関連がみられた(1SD(7.5 ppb)上昇あたり -
37 0.093 人)。ベイズモデル平均化では O₃ 濃度月平均値 1SD 上昇に対する 10 万人あたりの入

1 院患者数変化の事後平均値(事後SD)は-001 (0.019)人であった。一方、モデル選択ではO₃は
2 変数として選択されなかった。全体的に見て大気汚染の健康影響は数値的に非常に小さく、
3 ほとんどすべてのケースで関連がない、または負の関連であることがわかった。

4 Delamater *et al.* (2012)は、2001年～2008年の米国、ロサンゼルス郡における喘息による入
5 院患者を対象として(日入院数の年による変動は0.2572～0.3162人/10万人)、月毎の喘息に
6 による入院と、月平均の大気汚染レベル、気象条件との関係进行评估した。月平均O₃濃度は期
7 間中の濃度範囲が約0.01～0.04 ppmで、時間的ランダム効果の有無によらず、評価に用い
8 たいずれのモデルにおいても喘息による入院の予測因子ではなかった。

9 Jacquemin *et al.* (2012)は、フランス5都市において喘息患者481人(平均年齢39.5歳)を対
10 象として呼吸機能(FEV₁)、喘息症状、喘息による救急受診・入院についてEGEA2プロジェ
11 クトの2003年～2007年のデータを用いて横断解析を行った。2004年の居住地におけるO₃
12 年間平均濃度の範囲は35.7～74.1 μg/m³(平均47.3 μg/m³)であり、夏季(4～9月)平均濃度の範
13 囲は52.4～86.3 μg/m³(平均67.1 μg/m³)であった。2004年夏季平均O₃濃度IQR(13 μg/m³)上昇
14 あたりの喘息による救急受診・入院のORは1.69(95%CI: 1.07, 2.66)であったが、交絡因子
15 を調整すると関連はみられなくなった。

17 ■ 未成年

18 横断研究・その他

19 Neidell *et al.* (2004)は、米国、カリフォルニア州において、California Hospital Discharge
20 Dataの退院記録を使用し、年間800,000人以上の18歳未満退院患者(新生児は除外)を対象
21 として1992年～1998年の毎月の未成年者の喘息入院に対する大気汚染物質曝露の影響をポ
22 アソン回帰モデルを用いて解析した結果、四半期平均O₃濃度(範囲: 約35～75 ppb、平均:
23 49.1 ppb)と未成年者の喘息入院の間に負の関連がみられたが(固定効果推定値: 年齢層によ
24 り-0.036～-0.102)、スモッグ警報による回避行動を考慮し警報発令数をモデルに加えた
25 ところ、O₃との負の関連はみられなくなった。

26 Sun *et al.* (2006)は、台湾中心部の4つの医療センターにおいて55歳未満の患者の2004年
27 の診断データを国民健康保険研究データベースの請求データから取得し、第1または第2
28 診断が喘息である救急受診患者を対象とし、16歳未満の未成年者と16～55歳の成人に区分
29 し、月毎の喘息による救急受診回数と同月平均の大気汚染物質濃度との相関について解析
30 を行った結果、未成年者の救急受診回数とO₃濃度(平均: 約30ppb)との相関はみられなかつ
31 た($r=0.434$)。

32 Moore *et al.* (2008)は、米国、カリフォルニア州 South Coast Air Basin において夏季O₃濃度
33 と未成年者の喘息による入院との経時的な関連进行评估するため、1983年～2000年における
34 0～19歳の喘息関連の入院患者の退院報告データ7,011件から喘息関連入院率各3ヶ月間の
35 喘息関連入院件数/同期間・空間における0～19歳人口)を求めた。解析の結果、日最高1時
36 間O₃濃度の四半期平均値(中央値87.7ppb)の10ppb上昇あたり同期間の退院は1.4件/10万人
37 (95%CI: 0.71, 2.09)の増加で、中央値87.7 ppbからの10 ppb上昇により、未成年喘息患者の
38 退院率が4.6%上昇すると推定された。

1 Yeh *et al.* (2011)は、台湾における国民健康保険データベースから把握した2001年～2002
2 年の18歳未満の喘息入院患者(10万人あたり2001年120.9件、2002年120.3件)を対象とし、
3 小児喘息入院の季節変動と大気汚染との関連を調査したところ、月平均 O₃ 濃度(平均(SD):
4 26.08(4.21)ppb)の変化は期間中の喘息入院率と正の相関がみられた(標準化相関係数 0.255)。
5 年齢層別では、2～5歳でより強い関連がみられたが、13～18歳の入院率の季節変動との関
6 連はみられなかった(相関係数=0.09)。ラグ1ヶ月の月平均 O₃ 濃度 1 ppb 上昇あたり喘息入
7 院率 0.3%(95%CI: 0.15,0.62)の上昇がみられた一方、ラグ4ヶ月では1 ppb 上昇あたり喘息
8 入院率は0.12%低減した。

9 Lovinsky-Desir *et al.* (2019)は、2008年～2011年、米国、ニューヨーク州ニューヨーク市
10 の喘息児180人(7～8歳、女子80人)を対象として、調査票回答によって過去12ヶ月間の喘
11 息による緊急受診(救急または予定外の受診)を調査し、夏季(6～8月)平均 O₃ 濃度(範囲: 約
12 20～30 ppb)との関連について横断研究を実施した。O₃ 濃度 1 ppb 上昇あたりの緊急受診率
13 比は、喘息有病率の高い地域では0.96(95%CI: 0.84, 1.13)で関連はみられなかったが、低い
14 地域では0.56(95%CI: 0.36, 0.87)と負の関連がみられた。地域と O₃ 濃度との交互作用を考慮
15 したモデルでは O₃ と緊急受診率比との負の関連がみられたが(0.58, 95%CI: 0.38, 0.89)、NO₂
16 調整により関連はみられなくなった。

17 18 コホート研究・長期追跡研究

19 Lin *et al.* (2008b)は、米国、ニューヨーク州において1995～2000年の出生児1,204,396人
20 を2000年まで追跡した後向きコホート研究を行ったところ、全追跡期間平均(平均: 41.06
21 ppb)、4～10月平均(平均: 50.62 ppb)の日最高8時間 O₃ 濃度により喘息入院が増加した(1
22 ppb/日あたりのORはそれぞれ1.16(95%CI: 1.15, 1.17)、1.22(95%CI: 1.21, 1.23))。

23 Tetreault *et al.* (2016a)は、カナダ、ケベック州において1996年4月～2011年3月に出生し
24 た1,183,865人(うち、喘息診断があったのは162,752人)を喘息発症、死亡、州外転居、13
25 歳誕生日のいずれかまで追跡し、大気汚染物質長期曝露と喘息発症(喘息診断を伴う入院、
26 2年以内に2回の喘息による救急または診療所の受診で定義)との関連を評価した。O₃ に関
27 しては1999年～2011年出生の829,277人について、出生地における出生年の夏季平均 O₃ 濃
28 度は平均 32.07 ppb で、濃度上昇による喘息発症増加がみられ(IQR(3.22 ppb)あたりの
29 HR=1.10, 95% CI: 1.09, 1.11)、物質的剥奪、社会的剥奪、性別について調整後も増加はみら
30 れた。

31 Tetreault *et al.* (2016b)は、カナダ、ケベック州にて1996年4月～2011年3月出生の喘息患
32 者162,752人を対象に、喘息診断後2011年3月まで追跡(平均追跡期間6.25年)し、屋外大
33 気汚染物質長期曝露と小児喘息の悪化(喘息患者の喘息入院または2年以内に2回の喘息に
34 による救急または診療所の受診で定義)との関連を評価した。O₃ に関しては1999年～2010年
35 出生の108,107人について、出生地における出生年夏季平均 O₃ 濃度は平均 29.78ppb で、O₃
36 濃度上昇による喘息悪化との関連はみられず(IQR(3.85ppb)あたりの HR=0.996 (95% CI:
37 0.984, 1.009))、調整後も同様であった。

38

1 (2) 年単位の曝露に関する研究

2 ■ 全年齢及び成人

3 コホート研究・長期追跡研究

4 Atkinson *et al.* (2015)は、大気汚染と慢性閉塞性肺疾患(COPD)罹患との関連を明らかにす
5 るために、プライマリケア記録を入院記録とリンクして調査した。The Clinical Practice
6 Research Datalink (CPRD)の記録と Hospital Episode Statistics(HES)データベースをリンクでき
7 たイングランドの 205 の一般診療医をかかりつけ医として 2003 年 1 月 1 日時点で 1 年以上
8 登録している 40~89 歳の患者で、2003 年以前に COPD と診断されていない 812,063 人(男
9 性 392,574 人、女性 419,489 人)のうち 2003~2007 年の期間中にかかりつけ医による COPD
10 診断があったのは 16,034 人、COPD での入院は 2,910 人であった。2002 年平均 O₃ 濃度の平
11 均値(SD)は 51.7(2.4)µg/m³であった。解析の結果、2002 年平均 O₃ 濃度 IQR (3 µg/m³)上昇あ
12 たり交絡因子調整後の COPD 診断のハザード比(HR)は 0.94(95%CI: 0.89, 1.00)で負の関連性
13 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。多重剥奪指
14 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。

15 To *et al.* (2016)は、カナダ、オンタリオ州において、18 歳以上の喘息患者 6,040 人を対象
16 とし、保険、救急ケア、入院等のデータベースに登録された診断記録から 1996 年 4 月~
17 2014 年 3 月(追跡期間 5~18 年)の喘息、COPD に関する情報を得て、喘息・COPD オーバー
18 ラップ症候群(ACOS)発症(喘息患者の 2 年間の COPD による 1 回の入院または 3 回以上の救
19 急要請で定義)と大気汚染物質濃度との関連を解析したところ、単一汚染物質モデルでは日
20 最高 O₃ 濃度の喘息発症から COPD 発症までの期間の平均値(全対象者平均値(SD): 39.3(1.4)
21 µg/m³)の 10 ppb 上昇あたり ACOS の HR は 2.05(95%CI: 1.17, 3.60)であったが、PM_{2.5} との 2
22 汚染物質モデルでは関連性はみられなくなった。

23 24 横断研究・その他

25 Wilhelm *et al.* (2008)は、カリフォルニア州健康インタビュー調査の一環として、米国、
26 カリフォルニア州ロサンゼルス郡、サンディエゴ郡在住の 0~17 歳の喘息患者 612 人を対
27 象として 2000 年~2001 年のインタビューで収集した情報を用いて横断研究を実施した。イ
28 ンタビュー前 1 年間平均 O₃ 濃度の範囲は 11~42 ppb(平均 21 ppb)で、単一汚染物質モデル
29 では 10 ppb 上昇あたりの喘息による救急受診又は入院の OR は 1.16(95%CI :0.74, 1.81)で関
30 連はみられなかったが、PM₁₀、PM_{2.5} との 2 汚染物質モデルではそれぞれ OR=2.89(95%
31 CI:1.32, 6.34)、2.48(95%CI:1.14, 5.38)であり、正の関連がみられた。

32 Meng *et al.* (2010)は、米国、San Joaquin Valley において 2000 年 11 月~2001 年 9 月に電話
33 インタビューを行い、呼吸器症状の発症・悪化や受診・入院と大気汚染との関連について
34 喘息患者 1,502 人(1~17 歳 493 人、18 歳以上 1,009 人)を対象とした横断研究を行った。イ
35 ンタビュー実施前 1 年間 平均 O₃ 濃度の中央値は 30.3 ppb(IQR: 27.1~34.0 ppb)であった。救
36 急受診・入院の調整後 OR は O₃ 濃度 10 ppb 上昇あたり 1.49(95%CI: 1.05, 2.11)であったが、
37 曝露反応関係はみられなかった。

38 Conti *et al.* (2018)は、地域行政ヘルスケアデータベースを用いて特定した、イタリア北部

1 ロンバルディア地方における 2005 年～2010 年の特発性肺線維症発症者 1,703 人(平均年齢
2 41.9歳)を対象として、大気汚染物質長期曝露との関連を調べた。2005年～2010年の日最高
3 8時間 O₃濃度の温暖期平均値は、濃度範囲 91～120ppb(平均 107ppb)で、特発性肺線維症罹
4 患との間に関連はみられなかった。

6 ■ 未成年

7 コホート研究・長期追跡研究

8 Lin *et al.* (2008b)は、米国、ニューヨーク州において 1995～2000 年の出生児 1,204,396 人
9 を 2000 年まで追跡した後向きコホート研究を行ったところ、全追跡期間平均(平均：41.06
10 ppb)、4～10 月平均(平均：50.62 ppb)の日最高 8 時間 O₃濃度により喘息入院が増加した(1
11 ppb/日あたりの OR はそれぞれ 1.16(95%CI: 1.15, 1.17)、1.22(95%CI: 1.21, 1.23))。

12 Clark *et al.* (2010)は、カナダのブリティッシュコロンビア州南西部(バンクーバー、ビク
13 トリア及び周辺地域)において、1999～2000 年に生まれ、3～4 歳時点での喘息発症していた
14 症例 3,482 人及び対照 17,410 人について、胎内及び生後 1 年間の大気汚染への曝露と喘息
15 診断との関連性について調べたところ、全妊娠期間及び生後 1 年間の日平均 O₃曝露(症例群
16 平均はそれぞれ 30.05 µg/m³、27.64µg/m³、対照群平均はそれぞれ 30.48 µg/m³、28.06 µg/m³)
17 により喘息診断は減少した(10µg/m³ 上昇あたりの調整済 OR はそれぞれ 0.83(95%CI: 0.77,
18 0.89)、0.81(95%CI: 0.74, 0.87))。著者らはこの結果について、日平均 O₃濃度が交通関連 1 次
19 汚染物質と逆相関(r = -0.7 ～ -0.9)していたためではないかと考察している。

20 Hillemeier *et al.* (2015)は、米国における 2001 年の出生証明書から無作為抽出した 6,900 人
21 について生後 9、24、48、60 ヶ月の時点での親へのインタビュー調査で得られたデータを
22 用いて喘息診断、喘息による入院・救急受診、毎日の処方薬服用の有無、喘息発作回数と
23 出身国、人種/民族、性別、健康・行動関連、社会経済に関わる因子、及び O₃ との関連を
24 調べた。O₃については居住郡の測定局測定値に基づく、2004 年～2006 年(対象者が生後 36
25 ～60 ヶ月に相当)の O₃濃度の基準値を超えた日数の加重平均で評価したところ、4,600 人の
26 データが得られ上昇日数平均は 10.3 日であった。解析の結果、O₃濃度の超過日数の年加重
27 平均値 1 日増加あたり喘息による入院または救急受診のオッズは 2%増加した(95%CI の記
28 載なし)。

31 ■ 高齢者

32 コホート研究・長期追跡研究

33 Danesh Yazdi *et al.* (2019)は、米国南東部 7 州の 65 歳以上のメディケア受給者 11,084,660
34 人(半数以上が女性、3 分の 1 以上が白人)を対象とし、2001 年 1 月～2012 年 12 月の間の
35 COPD、肺炎、心筋梗塞、脳卒中、心不全、肺がんによる入院を追跡調査し、日平均 O₃濃
36 度の 2000 年～2012 年年平均値との関連を解析した。年平均 O₃濃度の範囲は約 35～45 ppb
37 であった。解析の結果、肺炎による初回入院の HR は O₃濃度 1 ppb 当たり 1.030(95%CI:
38 1.029, 1.031)、COPD 初回入院の HR は 1.024(95%CI: 1.023, 1.025)で O₃との関連がみられた。

1 日最高 8 時間 O₃ が全て 70 ppb 未満の年、地区に限定した解析では、これらの関連は弱まったものの正の関連がみられた。

3

4 横断研究・その他

5 Rhee *et al.* (2019)は、米国の 65 歳以上のメディケア受給者の入院データを用い、PM_{2.5}、
6 O₃ 濃度の長期変化が ARDS(Acute respiratory distress syndrome, 急性呼吸窮迫症候群)による入
7 院率に与える影響を調べた。2000 年～2012 年のメディケア受給者の ARDS による入院は
8 1,164,784 人で、単一汚染物質モデルでは温暖期(4～9 月)平均 O₃ 濃度(範囲 36.7～41.6 ppb、
9 中央値 39.1 ppb)の 1 ppb 上昇あたり ARDS による年間入院率が 0.24%(95%CI: 0.18, 0.31)上
10 昇し、PM_{2.5} との 2 汚染物質モデルでは 0.15%(95%CI: 0.08, 0.22)上昇した。原疾患が肺炎の
11 場合の ARDS、外傷の場合の ARDS による入院への O₃ の影響は 2 汚染物質モデルで 1 ppb
12 上昇あたりの年間入院率上昇、それぞれ 0.89%(95%CI: 0.64, 1.14)、0.86%(95%CI: 0.66, 1.06)
13 であった。O₃ 濃度が 45 ppb 以下の地区に限定して解析した結果、ARDS 年間入院率の上昇
14 は 0.27%(95% CI: 0.16, 0.38)であった。

15