

## 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抄録集 (案)

2022年12月12日版

### 1. 長期曝露影響

#### 1.1. 呼吸器影響

##### 1.1.1. 機能・症状

###### (1) 日本

野原ら(2001)は、横浜市内3地区(鶴見区、中区、緑区)の小学生の気管支喘息様症状の有症率の変化と影響を与える諸因子との関連について調査を行った。鶴見区、中区、緑区内の一般環境大気測定局から2ないし5km以内にある横浜市立の小学校各区2校、計6校(ただし緑区1校は約6km弱)の全学童のうち居住歴が3年以上の学童を対象とし、1986年、1988年、1991年に各年度4,161~4,705(平均4,435)人を対象にATS-DLD日本版(環境庁版)に準じた質問票調査を行った。大気汚染物質の濃度に関する情報は、前述の横浜市内3地区にある一般環境大気測定局の測定値を用いた。3地区のSPMの1年平均濃度は41~50ppb、NO<sub>2</sub>は29~39ppb、SO<sub>2</sub>は7~12ppb、Oxは16~28ppbであり、Ox濃度は中区本牧>緑区都田中学校>鶴見保健所の傾向を示す場合が多かったが、総体的に見ると調査地区の大気汚染濃度は鶴見保健所>中区本牧>緑区都田中学校であった。気管支喘息様症状の有症率は男児で僅かに増加傾向(9.2~9.6%)がみられ、女児では横ばい、男女比は1.7:1と男児で高かった。有症率は男児ではどの年も中区、鶴見区、緑区の順で高く、女児は、1986年は男児と同傾向、1988年と1991年は鶴見区、中区、緑区の順であった。すべての調査年で男女ともアレルギー疾患の家族歴、アレルギー疾患の既往、アレルギー素因、2歳までの呼吸器疾患の既往、喘鳴および呼吸困難の既往、食物または薬のアレルギーのあるものはないものに比しオッズ比(OR)が有意に高かった。総体的な大気環境は緑区が1番良いとみなされ、緑区を1としてORを算出したところ、86年と88年の男児で緑区に対して中区のORが有意に高かった。しかし他では有意な影響はみられなかった。

北條ら(2001)は、宮城県において、児童の呼吸器・アレルギー疾患の有症率と生活環境について実態調査を行った。1998年10月17日~11月7日に、宮城県内の20の小学校に在籍する小学5年生1,401人を対象としてATS-DLD(環境庁版)を用いた質問票調査を実施した。各学校に最も近い大気環境測定局の測定値を取得し、1994年~98年における年間98%値の平均値を算出した。一次汚染物質濃度(NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、SPM)は都市市街地が他地域と比べ有意に高く、都市郊外地と耕作地に囲まれた市街地ではほぼ同程度の汚染度を示し、耕作地が最も低かったが、二次汚染物質濃度(Ox)は耕作地が最も高く、その他の地域は同程度であった(地域別のOx濃度:都市市街0.088ppm、都市郊外0.092ppm、耕作地に囲まれた市街地0.088ppm、耕作地域0.118ppm)。呼吸器・アレルギー疾患の有病率は、「都市市街地」>「都市郊外地」>「耕作地に囲まれた市街地」>「耕作地」の順に高い傾向が見られた。自動車排ガス汚染と農薬の複合影響があると思われる「耕作地に囲まれた市街地」の児童が喘息様症状、花粉症、百日咳およびアトピーの既往率が他地域より高く、また、室内環境影響も有症率に反映されている可能性が示唆された。

## (2) 海外

Detels *et al.* (1987)は、米国、カリフォルニア州ロサンゼルス郡の中オキシダント地域(Lancaster)と高オキシダント地域(Glendora)を対象に、光化学オキシダントへの慢性曝露による呼吸機能への長期的な影響についてコホート研究を行った。対象者は生涯非喫煙者でベースライン調査時に 7-59 歳のスパニッシュ系の姓を持たない白人の各地域住民とし、ベースライン検査の前に呼吸器疾患のために居住地や職業を変えた者は除外した。中オキシダント地域では 1972-1973 年、高オキシダント地域では 1977-1978 年にベースライン調査、5 年後(それぞれ 1978-1979 年、1982-1983 年)に追跡調査として、それぞれ呼吸機能検査と症状の調査を行った。ベースライン調査参加者は中オキシダント地域、高オキシダント地域でそれぞれ 2,340 名、1,935 名で、そのうち追跡調査を行ったのは 1,099 名、1,117 名であった。大気汚染物質に関する情報は、南カリフォルニア大気質測定地区の Lancaster 近隣測定局、Glendora の 4 マイル風上に位置する測定局での  $O_x$ 、 $SO_2$ 、 $NO$ 、 $NO_2$ 、 $PM$  の測定データを取得した。 $O_x$  日最高 1 時間値の 12 ヶ月平均値の 1972-1982 年の 11 年間における平均は高オキシダント地域で 11 pphm、中オキシダント地域で 7 pphm であった。成人(19-59 歳)の高オキシダント地域居住者は、ベースラインから追跡調査の間に、中オキシダント地域と比べて有意に急激な呼吸機能低下を示し、 $FEF_{25-75\%}$ 、 $V_{50}$ 、 $V_{75}$ 、 $\Delta N_{2750-1250}$  は男女で( $FEF_{25-75\%}$  年平均変化(SD)は男性で高  $O_x$  地域-89(10) ml/sec、中  $O_x$  地域 -47(10) ml/sec、地域差について  $p < 0.004$ 、女性でそれぞれ-97(6) ml/sec、-53(7) ml/sec、 $p < 0.001$  等)、 $FEV_1$  は女性でのみ(-44(2) ml、-33(3) ml、 $p < 0.002$ )地域間に有意な差があった。地域間の差の有意性は全ての検査において女性の方が男性より大きかった。19 歳未満では $\Delta N_{2750-1250}$  の年変化は男女、年齢に関わらず(7~10 歳男性で高  $O_x$  地域 0.049(0.014)%、中  $O_x$  地域 -0.067(0.013)%、地域差について  $p < 0.001$ 、女性でそれぞれ 0.024(0.021)%、-0.079(0.017)%、 $p < 0.001$  等)、 $FVC$  の年変化は 15-18 歳の女性でのみ(-10(10) ml、23(10) ml、 $p < 0.02$ )、高オキシダント地域で中オキシダント地域と比べて有意に悪化した。症状に関しては、2 地域で有意な差があったのは喀痰を伴う咳の発生のみであるが( $p < 0.05$ )、中オキシダント地域の男性でより多くみられた。しかし、子供、成人のいずれにおいても症状発生、消失の地域による多寡に一貫した傾向は見られず、両地域で症状の発生、消失の割合は類似していた。以上の結果は、光化学オキシダント、硫酸塩、 $PM$  の混合物への慢性曝露が呼吸機能低下の増大と関連し、特に小気道に関わる機能において顕著となるとの仮説と整合した。

Dockery *et al.* (1989) は、大気汚染物質と小児の呼吸器に及ぼす影響について横断研究を行った。調査対象は、1980/1981 年度の米国 6 都市の大気汚染と健康影響に関する研究に参加している 10-12 歳の小児 5,422 名とした。アウトカムについては、慢性疾患 (気管支炎、慢性咳嗽、胸部疾患、持続性喘鳴、喘息)に関する質問票の情報、呼吸機能検査による呼吸機能 ( $FEV_1$ 、 $FEV_{0.75}$ 、 $FVC$ 、 $MMEF$ ) の測定値を用いた。曝露評価は、各対象地域の中心に設置された測定局で得られた測定データ ( $TSP$ 、 $PM_{15}$ 、 $PM_{2.5}$ 、 $FSO_4$ 、 $SO_2$ 、 $NO_2$ ) を用いた。 $O_3$  濃度は 1 時間値を基にし、少なくとも 18 時間毎の数値の平均を求めて日平均値を算出した。肺活量測定検査の月の前の 12 ヶ月間の月平均値を各対象者に割り当て、前年の大気汚染曝露を算出した。調査期間中の  $O_3$  年平均濃度は、各都市において 18.0-37.8 ppb であった。解析は、健康アウトカムの分析を 2 段階で実施した。始めにロジスティック回帰を用いた解析を行い、次の段階では、1 段階目で得られた推定ロジット

を用いて、各都市の大気汚染測定値について回帰分析を行った。呼吸機能測定についても同様の手順により解析した。解析の結果、最も大気汚染物質濃度が高い都市と最も濃度が低い都市の間で、呼吸器症状及び参照症状(花粉症、耳痛、呼吸器以外の疾患)の推定相対オッズを算出した。O<sub>3</sub>年間平均濃度におけるオッズは、喘息で1.9(95%CI: 1.0, 3.4)、花粉症で1.6(95%CI: 0.4, 6.0)正の関連がみられたが、呼吸器疾患の気管支炎(オッズ0.5, 95%CI: 0.2, 1.7)、慢性咳嗽(オッズ0.6, 95%CI: 0.1, 4.5)、胸部疾患(オッズ0.6, 95%CI: 0.2, 2.5)といった呼吸疾患においては負の関連がみられた。O<sub>3</sub>は、その発生源地域から遠ざかるにつれてNO<sub>2</sub>などの汚染物質から光化学反応により生成される二次汚染物質である。このことは、呼吸器症状とO<sub>3</sub>の負の関連は、O<sub>3</sub>濃度と他の大気汚染物質濃度が反比例関係であることを示唆している。したがって、O<sub>3</sub>曝露と呼吸器健康影響には有意な関連がみられなかった。

Schwartz *et al.* (1989)は、米国64地区について6~24歳の子供および若者の呼吸機能に対する長期の大気汚染の影響を横断研究によって検討した。対象者は、HANESII(The Second National Health and Nutrition Examination Survey)の参加者中、呼吸機能測定を行った6-24歳の4300人を抽出した。その中で、解析可能なデータが得られ、O<sub>3</sub>測定値が得られた24地区1005人を対象とした。調査は、1976年2月-1980年2月に行われ、EPA SAROADSデータベース中の国勢調査地区人口重心から10マイル以内の全測定局における11~17時のO<sub>3</sub>測定値のうち、呼吸機能検査前1年間または2年間の平均値をその地区住民全員に割り当てた。O<sub>3</sub>の中央値は32ppb、10~90パーセンタイル値は、23~40ppbであった。解析は、2段階のデータとして分析し、第1段階では呼吸機能対数変換値を既知の呼吸機能予測因子を含む回帰式を用い、第2段階で回帰残差を大気汚染物質濃度に2段階ランダム効果モデルを用い線形回帰させた。交絡要因として、年齢、身長、人種、性別、体重、喫煙、呼吸器症状を調整し、呼吸機能が年齢とともに非線形に変化する成長スパート期間をカバーしている子供、10代、および若年成人のための別個のモデルを適合させた。さらに、世帯所得、世帯主の教育レベル、都市中心部居住、米国内地域、都市化の程度も調整した。また、対象者の呼吸機能が予測値の70%未満であるオッズ比をロジスティック回帰モデルの一般化推定式を使用して推定した。解析の結果、呼吸機能検査前1年間平均O<sub>3</sub>濃度はFVC、FEV<sub>1</sub>、ピークフローのすべてと有意な負の関連がみられた(回帰係数はそれぞれ、FVC: -3.20、FEV<sub>1</sub>: -3.19、ピークフロー: -4.15)。線形関数の代わりに対数関数を用いたモデルは予測性が劣っていた。2次関数を用いたモデルでは、O<sub>3</sub>については適合性のより顕著な改善が見られ、低濃度では反応が小さく、高濃度では傾きが大きくなるという非線形関係を認めた。O<sub>3</sub>による呼吸機能回帰係数は慢性呼吸器症状患者を除外すると小さく、喫煙者を除外すると大きくなったが、いずれも関連は有意なままであった。都市中心部居住をモデルに入れても、O<sub>3</sub>回帰係数の変化は統計的に有意ではなかった。米国内北東部、南部、中西部、西部のダミー変数を調整した場合、対象者を出生州に住み続けている者に限定した場合にはO<sub>3</sub>回帰係数は小さくなった。O<sub>3</sub>濃度平均化期間を検査前1年から検査前2年に変更しても回帰係数に変化はなかったが、曝露評価に使用する測定局の範囲を半径10マイル以内から20マイル以内に変更するとO<sub>3</sub>回帰係数は大きくなった。ロジスティック回帰の結果、O<sub>3</sub>はFVCが予測値の70%未満となるリスク上昇と有意に関連していた(P<0.001)。以上の結果から著者らは、O<sub>3</sub>については高濃度曝露においてのみ呼吸機能の低下との間に有意な関係があることが明らかになったとした。

Abbey *et al.* (1993)は、大気汚染物質（総浮遊粒子状物質、オゾン、二酸化硫黄）への長期曝露と、呼吸器症状との関連について調査を行った。調査対象は、1977年～1987年の10年間、米国カリフォルニア州に居住する非ヒスパニック系白人のセブンスデー・アドベンチストである非喫煙者（3,914人）とした。アウトカムの呼吸器症状は、1977年と1987年に呼吸器症状に関する質問票への回答結果を用いた。対象者は、慢性気管支炎、喘息、肺気腫のいずれかに Hodgkin が開発したコンピュータアルゴリズムによって分類された。各疾患の定義には、以下の3つの結果を用いた。(1)新規症例（1977年にはなかったもの明確な症状がなかったものの1987年に明確な症状があり）、(2)持続性有病率（1977年と1987年に明確な症状があったもの）、(3)重症度スコアの変化（1987年の値から1977年の値を引いたもの）。曝露評価方法については、モニタリングステーションにおける各汚染物質の月別統計値を、月別の参加者の居住地と勤務地の履歴から郵便番号を基にして累積環境濃度を推定した。また各月の超過頻度とカットオフ値を超える過剰濃度を算出した。オゾンのカットオフ値は10、12、15、20、25 pphm だった。1973-1987年に10 pphm のカットオフ値を超えた年平均時間数は、平均337時間、最大966時間だった。解析方法については、大気汚染物質の長期累積環境濃度と、AOD、慢性気管支炎、喘息の明確な症状が出た新規症例数との関連を、個別の多重ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。また、長期累積環境濃度と呼吸器症状の重症度スコアの変化との関連を多重線形回帰モデルにより解析した。複数の共変量を同時に調整するために多変量解析を行った。また、最終的なモデルを決定するために、二次変数（人口統計学的要因以外のすべての変数）の中から、結果変数に最も強く、統計的に有意に関連する変数を段階的に選択した。性別、年齢、学歴について調整を行った。オゾンの平均濃度および年間平均超過頻度は、いずれの呼吸器症状においても新規症例との間に有意な関連はみられなかったが、10 pphm を超える年間時間数（OZ10）と喘息との間に関連がみられた（ $p = 0.056$ ）。1977年から1987年までのOZ10の年平均500時間の増加に対する喘息の相対リスク（RR）（点推定値）は1.40（95%CI：0.99、2.34）だった。OZ10と喘息の関連を性別に多重ロジスティック回帰モデルで解析した結果、男性では有意なRRの上昇が見られたが（ $p < 0.05$ ）、女性では関連はみられなかった。喘息の新規症例は男性1,410名中27名、女性2,491名中51名だった。1977-87年のOZ10の年平均500時間の増分に対する男性のRR（点推定値）は1.95（95%CI：1.00、3.94）、女性のRR（点推定値）は1.07（95%CI：0.67、1.70）だった。平均オゾン濃度についても同様の結果が得られ、男性では有意なリスクの上昇がみられたが（ $p = 0.002$ ）、女性ではみられなかった。その他のオゾン濃度のカットオフ値では、性別による相対リスクの上昇に有意な関連はみられなかった。喘息の重症度スコアの変化は、オゾンの平均濃度（1977-1987年）、およびカットオフ値10 pphmと12 pphmにおける1977-1987年の平均年間超過頻度と関連がみられた。結論として、オゾンの長期的な環境濃度が10ppmの場合、非喫煙者における新規喘息患者の発生（男性）と、喘息の重症化に関連がみられた。

Ackerman *et al.* (1997)は、大気汚染物質への長期曝露による呼吸機能への影響を調べる目的で、1991年にスイスの8地域（Aarau, Basel, Davos, Geneva, Lugano, Montana, Payerne, Wald）に居住する成人（18～60歳、9,651人）を対象とした横断研究を行った。アウトカムの測定方法については、スパイロメーターにより努力性肺活量（FVC）、1秒量（FEV1）を計測した。曝露評価方法に

については、8つの地域のそれぞれの地方自治体で連続的に測定し、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>の濃度は30分ごとの平均値とした。O<sub>3</sub>濃度については、年平均、夏季日中平均（5月～9月の午前10時から午後6時までのO<sub>3</sub>濃度の平均値）、過剰O<sub>3</sub>の3つの指標とし、年平均濃度は43.1（9.5）μg/m<sup>3</sup>、夏季日中平均濃度は92.0（12.9）μg/m<sup>3</sup>、過剰O<sub>3</sub>濃度は1.21（1.47）μg/m<sup>3</sup>であった。解析は、FVCとFEV<sub>1</sub>の自然対数を、身長、体重、年齢、年齢の自然対数の二乗、性別、アトピー性疾患、大気汚染物質の測定値に対して回帰した。各汚染物質との関連を個別に解析した。健康な非喫煙者、元喫煙者（年間喫煙本数で調整）、現在の喫煙者（1日あたりの喫煙本数と年間喫煙本数で調整）、全人口に分けて回帰分析を行った。年平均O<sub>3</sub>濃度については、呼吸機能とわずかに正の関連を示し（10 μg/m<sup>3</sup>あたりの変化率FEV<sub>1</sub>: 0.99%、FVC: 0.55%）、夏季日中（10～18時）平均濃度と過剰O<sub>3</sub>濃度（30分間平均値の120 μg/m<sup>3</sup>超過分の累積）は、ともにFVCの低下と関連していた（10 μg/m<sup>3</sup>あたりの変化率 -1.30%、1 μg/m<sup>3</sup>-年あたりの変化率 -1.40%）。健康な非喫煙者に限定しても同様の関連が認められた（年平均O<sub>3</sub>10 μg/m<sup>3</sup>増加に対するFEV<sub>1</sub>の回帰係数0.0070, 95%CI: 0.0023, 0.0117。夏季日中平均濃度10 μg/m<sup>3</sup>増加に対するFVC回帰係数は-0.0140, 95%CI: -0.0176, -0.0104、過剰O<sub>3</sub>濃度1 μg-年/m<sup>3</sup>増加に対するFVC回帰係数: -0.0158, 95%CI: -0.0190, -0.0126, FEV<sub>1</sub>回帰係数: -0.0045, 95%CI: -0.0078, -0.0012）。呼吸機能呼吸機能結論として、本研究では、スイスにおける大気汚染の主な原因である化石燃料の燃焼によるSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>といった大気汚染が、呼吸機能パラメータの低下と関連していることが示された。ただしO<sub>3</sub>については単一地域だけでの結果で一貫した関連性なしと結論づけた。

Braun-Fahrlander *et al.* (1997)は、大気汚染物質への長期曝露が、児童の呼吸器系およびアレルギー系の症状や疾患に及ぼす影響を評価することを目的に調査を行った。調査対象は、スイスの10地域（Anieres、Bern、Biel、Geneva、Langnau、Lugano、Montana、Payerne、Reintal、Zurich）に住む児童（6歳から15歳、4,470人）とし、1992年から1993年にかけて横断研究を実施した。アウトカムの測定は、慢性咳嗽、夜間の乾いた咳（風邪以外）、気管支炎、喘鳴、喘息、花粉シーズンのくしゃみ発作、花粉症、結膜炎の有無を保護者が質問票に記入する形式とした。曝露評価方法は、各10地域の地方自治体による大気汚染物質（PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>）のモニタリング結果を用いた。大気汚染物質濃度は、調査期間中、継続的に測定し、30分ごとの平均値を求め、各物質の1992年の年間平均値を用いた。なお、調査対象地域内で複数のモニタリングステーションが稼働している場合は、全てのステーションの平均値を採用した。各地域の年間平均濃度は17 μg/m<sup>3</sup>（Bern）～75 μg/m<sup>3</sup>（Montana）であった。解析方法については、年齢、性別、低出生体重児、親の教育、国籍、兄弟姉妹の数、喘息、花粉症、湿疹、慢性気管支炎の家族歴、母親の喫煙、室内湿度、室内燃料、カーペット、ペットの飼育、霧の観測割合で調整し、多変量ロジスティック回帰モデルにより病気や症状の発生率と各汚染物質との関連性を個別に解析した。また、アトピーの家族歴（喘息、花粉症、湿疹）がある子どもとない子どもを対象に、別々の回帰モデルを適用した。なお、感度分析として、ランダムエリア効果モデルを適用した。結果について、O<sub>3</sub>の年間平均濃度を用いた解析では症状の発生率とO<sub>3</sub>との関連はみられなかったが、O<sub>3</sub>のピーク時（160 μg/m<sup>3</sup>以上のO<sub>3</sub>が発生する）の時間数を用いると、夜間の乾いた咳、気管支炎、結膜炎とO<sub>3</sub>との間にわずかな正の関連がみられた。O<sub>3</sub>の長期的な健康影響を推論するには、O<sub>3</sub>濃度が高い期間の屋外での平均滞在時間に関する情報がないなど、本研究デザインの限界が考察されている。

Kunzli *et al.* (1997)は、米国カリフォルニア大学バークレー校の新入生でサンフランシスコ湾岸(SF)またはロサンゼルス地域(LA)で生まれ育った17~21歳の130人(男性77人、女性53人)を対象に、様々なアプローチでO<sub>3</sub>への有効曝露量を後ろ向きに評価し、呼吸機能低下との関連を検討するパイロット・スタディを行った。対象者は調査票への回答及び呼吸機能(FEV<sub>1</sub>、FVC、FEF<sub>25-75</sub>、FEF<sub>75</sub>、 $\Delta N_2$ )の検査を5~7日の間隔を空け2回行った。調査票から得られた居住歴に基づき、居住地から5km以内にある測定局の測定値、5km以内に測定局の無い場合は100km以内で最も近い3測定局の測定値の距離二乗逆数による加重平均を各月の曝露濃度として割り当てた。さらに調査票に基づく年齢層毎の屋外滞在時間、中・重度活動時間を考慮して有効時間を定め、割り当てられた8時間(10~18時)平均O<sub>3</sub>曝露濃度との積から居住期間中の月平均値を求めた。これを生涯にわたる全居住地について累積、平均した値を生涯有効曝露量とした。このアプローチに加え、個人毎の活動状況を考慮せず州全体の年齢層別活動状況に基づく方法、全生涯/12歳以上時/6歳未満時の居住地での固定測定局測定値のみから求める方法による生涯有効曝露量も求めた。8時間平均O<sub>3</sub>濃度の代わりに、月あたりの60ppb超過時間に(有効時間/8)を乗じ、累積、平均した値を生涯有効曝露量とした解析も行った。個人別活動状況を考慮した生涯有効曝露・8時間平均濃度の中央値は123.1ppb-hr(SF93.6、LA228.1)、月60ppb超過時間の中央値は4.5時間(SF2.1、LA35.5)であった。居住地測定局データのみに基づく生涯有効曝露量の中央値は27.5ppb、SFについては中央値22.5ppb(範囲16~33ppb)、LAは51.5ppb(25~74ppb)であった。生涯有効曝露量を全対象者での平均と標準偏差によって標準化し、性別、地域(SF/LA)、人種、身長、地域×性別を調整して呼吸機能指標を線形回帰分析した結果、推計方法に関わらずO<sub>3</sub>生涯有効曝露量の増加によるFEF<sub>25-75</sub>およびFEF<sub>75</sub>の有意な低下が認められた。測定局データから求められた8時間平均濃度に基づくO<sub>3</sub>生涯有効曝露量の四分位(IQR; 20ppb)上昇あたりのFEF<sub>75</sub>、FEF<sub>25-75</sub>の変化はそれぞれ-334 mL/s(95%CI: -11, -657)、-420 mL/s(95%CI: +46, -886)となり、これは全対象者平均値に比べ14%および7.2%の低下に相当した。O<sub>3</sub>生涯有効曝露量とFVC、FEV<sub>1</sub>、 $\Delta N_2$ の間には一貫した有意な関連はみられなかった。O<sub>3</sub>生涯有効曝露量の呼吸機能指標への影響はPM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>曝露濃度を調整しても変わらなかった。

Abbey *et al.* (1998)は、長期にわたる大気汚染物質への曝露が呼吸機能に及ぼす影響について調べる目的で、1997年から追跡調査を行った非ヒスパニック系白人非喫煙者1391人を対象としたコホート研究を行った。アウトカムの測定では、1993年にスパイロメーターによる呼吸機能検査を実施した。1秒量(FVC)は呼吸療法士の指導の下で各ボランティアが測定し、ピークフロー(PEF)は自宅で1週間、1日4回、繰り返し回数3回で測定した。曝露評価方法について、大気汚染物質(PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>、SO<sub>4</sub>、総浮遊粒子(TSP))の濃度はカリフォルニア州の全米大気モニタリングステーションの月次統計値から内挿し、O<sub>3</sub>の8時間平均濃度は男性で49.3ppb、女性で49.9ppb、2時間平均濃度は男性で27.1ppb、女性で26.9ppbであった。解析方法については、PM<sub>10</sub>では性別に共変量(両親の喘息、気管支炎、肺気腫、花粉症の病歴、過去の喫煙数など)で調整することにより開発した多重線形回帰モデルで解析し、O<sub>3</sub>を含む他の大気汚染物質(O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>、SO<sub>4</sub>)では、上記多重線形回帰モデルtwo pollutant modelsを組み込み解析した。O<sub>3</sub>に関する結果については、両親に喘息、気管支炎、肺気腫、花粉症の既往がある男性で、O<sub>3</sub>(8時間平均値、1973-

1993年)の四分位範囲の23ppbの上昇は、PPFEV1の6.3%(95%CI: -10.8%~-1.8%、 $p=0.02$ )の低下と関連していた。著者らは、O<sub>3</sub>濃度は、両親に呼吸器疾患の病歴のある男性でのみ、PPFEV1の減少と関連していたと述べた。限界としては、ベースライン調査時に呼吸機能検査をしていないという点があがる。本研究の主たる曝露はPM<sub>10</sub>であり、その濃度の上昇による呼吸機能低下は、測定された大気汚染物質(O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>、またはSO<sub>4</sub>)を調整しても継続していた。

Frischer *et al.* (1999)は、1994~96年に、オーストリアのLower Austria 地方及びStyria 地方にあるAmstetten、St.Valentin、Krems など9地域で、1994年時点で小学1~2年生だった1,150人を対象に呼吸機能の調査(平均年齢7.8歳、男児51.9%、アトピー17.4%、平均身長128.2cm)を行った(実際に呼吸機能検査のフォローアップが行えたのは1,060人)。呼吸機能検査は春秋に計6回測定し、その変化と大気汚染との関連性をGEEによって検討した。各地域のPM<sub>10</sub>の(1994年9月~1996年12月に測定された)2週間平均濃度は13.6~22.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の範囲で、SO<sub>2</sub>の1994年の年平均濃度は2.25~6.00 ppbの範囲、NO<sub>2</sub>の1994年の年平均濃度は2.7~15.1 ppbの範囲、O<sub>3</sub>の1994年の年平均濃度は18.0~40.7 ppbの範囲であった。9地域のO<sub>3</sub>の平均濃度の平均は、夏期では34.8 ppb、冬期では23.1 ppbであった。各年の春~秋の呼吸機能の変化値と夏期のO<sub>3</sub>濃度(春と秋の呼吸機能検査の間の全30分間測定値の平均値)との関連性を解析した結果、1994年及び1995年においては夏期のO<sub>3</sub>濃度が高いほどFEV<sub>1</sub>及びFVCの変化量が小さくなるのが統計学的な有意差をもって示された(1994年FEV<sub>1</sub>: $\beta=-0.019\text{ mL}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P=0.005$ 、FVC: $\beta=-0.022\text{ mL}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P=0.003$ 、1995年FEV<sub>1</sub>: $\beta=-0.017\text{ mL}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P=0.02$ 、FVC: $\beta=-0.018\text{ mL}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P=0.04$ )が、1996年は、このような関連性はみられなかった。夏期と冬期をそれぞれ3年分まとめた解析においても、O<sub>3</sub>濃度が高いほどFEV<sub>1</sub>並びにFVC、MEF<sub>50</sub>の変化量が小さくなるのが全て統計学的な有意差をもって示された(FEV<sub>1</sub>: 夏期 $\beta=-0.029\text{ mL}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P<0.001$ 、冬期 $\beta=-0.024$ ;  $P<0.001$ 、FVC: 夏期 $\beta=-0.018\text{ mL}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P<0.001$ 、冬期 $\beta=-0.01\text{ mL}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P=0.08$ 、MEF<sub>50</sub>: 夏期 $\beta=-0.076\text{ mL}/\text{s}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P<0.001$ 、冬期 $\beta=-0.084\text{ mL}/\text{s}/\text{d}/\text{ppb}$ ;  $P<0.001$ )。長期にわたるO<sub>3</sub>への曝露は、呼吸機能の発達に悪影響を及ぼす可能性がある。なお、NO<sub>2</sub>及びSO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>に関しては、呼吸機能との関連はみられなかった。短期影響については、1994年秋において前日のO<sub>3</sub>最大濃度と呼吸機能との間に有意な関連がみられた(FEV<sub>1</sub>: $\beta=-1.5\text{ mL}/\text{ppb}$ ;  $P=0.006$ 、FVC: $\beta=-1.6\text{ mL}/\text{ppb}$ ;  $P=0.003$ 、MEF<sub>50</sub>: $\beta=-4.6\text{ mL}/\text{s}/\text{ppb}$ ;  $P=0.01$ )が、その他の調査では有意な関連はみられなかった。

McConnell *et al.* (1999)は、南カリフォルニア大学の子供健康調査の一環として、1993年前半、カリフォルニア州南部(米国)の主に郊外の12地域の4年生、7年生、10年生の3,676人の公立学校児童を対象に喘息、喘鳴の既往、過去12か月の気管支炎罹患及び咳、痰等の関連する呼吸器症状に関する質問票調査を行い、不明者を除く3,357人を解析対象とした横断研究を実施した。対象児童を喘息、喘鳴の有無により分類し(喘息の児童493人、喘鳴のある児童653人、喘息、喘鳴の無い児童2211人)、呼吸器症状と大気汚染物質濃度との関連について、ロジスティック回帰、線形ecologic回帰を用いて検討した。年齢、性別、人種、学年、健康保険加入について調整した。大気汚染物質濃度は地域毎に、研究用に設置された測定機器から得られた1994年のデータを用い、O<sub>3</sub>については1日最大1時間平均値、PM<sub>2.5</sub>、酸については2週間平均値、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>については24時間平均値の年間平均を算出したところ、全地区の平均値とその範囲は、O<sub>3</sub>: 65.6(35.5 -

97.5) ppb、PM<sub>10</sub>:34.8(13.0 - 70.7) μg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>: 15.3 (6.7 - 31.5) μg/m<sup>3</sup>、酸:2.9(1.0 - 5.0) ppb、NO<sub>2</sub>:21.9(2.7 - 42.6) ppb だった。喘息の児童では O<sub>3</sub> を除く全ての汚染物質が気管支炎と正に関連していたが、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> 濃度との関連が最も強く、PM<sub>10</sub> 濃度 19 μg/m<sup>3</sup> 上昇に対する OR は 1.4(95%CI: 1.1, 1.8)、PM<sub>2.5</sub> 濃度 15 μg/m<sup>3</sup> 上昇に対する OR は 1.4(95%CI: 0.9, 2.3)であった。痰については、PM<sub>10</sub> 濃度 19 μg/m<sup>3</sup> 上昇に対する OR は 2.1(95%CI: 1.4, 3.3)、PM<sub>2.5</sub> 濃度 15 μg/m<sup>3</sup> 上昇に対する OR は 2.6(95%CI: 1.2, 5.4)となり、痰と PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> の濃度との間には強い正の関連が認められた。慢性の咳と PM<sub>2.5</sub> の間にも弱い正の関連がみられたが有意ではなく、PM<sub>2.5</sub> 濃度 15 μg/m<sup>3</sup> 上昇に対する OR は 1.3(95%CI: 0.7, 2.4)であった。喘鳴の既往はあるが、喘息の既往のない児童では、大気汚染と気管支炎や関連症状との間に有意な関係を認めなかった。喘鳴も喘息もない児童では、気管支炎と PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> との間に弱い負の関連を認められたが、交絡因子が調整しきれなかったためと考えられる。O<sub>3</sub> については、気管支炎や痰などの呼吸器症状との有意な関連はみられなかった。以上の結果から、喘息診断の既往のある児童では、大気汚染物質に曝露された際、下部気道の慢性症状を生じやすいが、粒子状物質と NO<sub>2</sub> や酸との間には強い相関があるため、観察された大気汚染の効果がどの汚染物質によるものであるかを区別することはできなかったと報告した。

McDonnell *et al.* (1999)は、非喫煙者の成人が環境 O<sub>3</sub> 濃度の高い場所に長期居住あるいは勤務することと喘息罹患率上昇との間に関連があるか否かを検討するため、AHSMOG のデータを用いたコホート研究を実施した。対象者は米国、カリフォルニア州サンフランシスコ、サンディエゴ、South Coast Air Basins におけるセブンスデー・アドベンチスト教会所属の 27~87 歳、非喫煙、非ヒスパニック系白人 3,091 人で、1977 年、1987 年、1992 年に自己記入式調査票で医師による喘息診断の有無、喘息症状の有無を確認した。1977 年に診断の報告が無く、1987 年または 1992 年に新規に報告された場合を喘息発症とみなした。O<sub>3</sub> 濃度は州内測定局の 8 時間平均値(9-17 時)に基づく月平均値を居住地・勤務地の郵便番号区分に従って内挿し、1973~1992 年の 20 年間の居住・勤務歴に基づき累積、平均した値を曝露指標として用いた。その平均値は 46.5ppb、分布範囲は 0~74.9ppb であった。年齢、教育年数、16 歳未満での肺炎、気管支炎の病歴、喫煙歴、喫煙者との居住年数、喫煙者との労働年数、子供時代の風邪罹患頻度、フューム・ダスト曝露年数を調整し、男女別に多変量ロジスティック回帰分析によって喘息発症と O<sub>3</sub> との関連を評価した。男性において喘息発症と月平均 O<sub>3</sub> の 20 年間平均値との有意な関連が認められた(共変量調整後、27ppb 上昇当たりの RR=2.09, 95%CI:1.03,4.16)一方、女性では喘息発症と O<sub>3</sub> との関連は認められなかった。男性の O<sub>3</sub> 曝露濃度三分位で 3 群に分け、低曝露群(0-34.9ppb、平均 26.2ppb)と比較した中曝露群(35.0-54.9ppb、平均 45.6ppb)、高曝露群(55.0-74.9ppb、平均 62.2ppb)の喘息発症 RR を求めたところ、それぞれ 4.44(95%CI:1.32, 13.81)、4.01(95%CI:1.15, 13.00)であった。8 時間平均 O<sub>3</sub> の代わりに 24 時間平均値、あるいは 60ppb 超過時間を用いても同様の結果であった。また、他の大気汚染物質をモデルに加えても男性での O<sub>3</sub> 曝露と喘息の関連は弱まらなかった。1977 年に喘息の自覚症状があった者を除外して層別化すると、1977 年に喘息診断も症状もなかった男性 955 人中 75 人、女性 1726 人中 178 人が、また、1977 年に喘息の既往のあった男性 20 人中 10 人、女性 13 人中 11 人が 1992 年に症状発症を報告し、1977 年に喘息の既往があった男性での新規症状発症は O<sub>3</sub> 20 年平均値と有意に関連した(RR=45.06, 95%CI: 1.80,89.04)。層別化せずに 1977 年の喘息既往×O<sub>3</sub> の交差積項を独立変数として男女別のモデルに加えると、1977~1992 年の喘息症状発症と交差積項と



の間に正の有意な関連が男女で認められた。以上の結果から、1977年時点で喘息の既往があったが症状のなかった者において、O<sub>3</sub>濃度が喘息症状の発症や再発に関連することが示唆された。

Peters *et al.* (1999a)は、12の地域に居住するカリフォルニア州南部の公立学校に通う子供3,676名（各地域から4年生約150名、7年生約75名、10年生約75名）を対象として、大気汚染物質による慢性的な呼吸器への影響を調査した（南カリフォルニア大学の小児健康調査(CHS)）。アウトカムについては、スパイロメーターによる測定を行い、呼吸機能（FVC, FEV<sub>1</sub>, PEFR, MMEF）について計測した。曝露評価では、1986年～1990年に測定局が測定したデータ及び著者らの研究チームが1994年について算出したデータを使用した。O<sub>3</sub>平均濃度について、1986年～1990年は日最高1時間値を採用し、各年の年平均値から5年平均値を算出した。1994年データでは年平均値を用いて算出した。解析では、ステップワイズ重回帰分析で、個人共変量を決定した。有症率と汚染物質の関係については2段階回帰を用いて解析した。はじめに、単ロジスティック回帰モデルですべての個人共変量を含めた解析を行った。次に、地域固有のパラメーター推定値を、地域の大気汚染物質に回帰させた。解析の結果、有症率について、喘息は女子では学年が上がるにつれて有症率が上がったが、男子では同様の傾向はみられなかった。喘息は女子より男子の方が高い有症率を示した。医師による喘息の診断歴については、人種別では黒人のオッズ比が高く（OR=1.60）、また両親に喘息がある子供（母親:OR=3.48、父親:OR=3.49）、保険加入者（OR=1.77）、受動喫煙がある家庭（OR=1.37）、水害のあった家庭（OR=1.33）に有症率が高く、一方で、アジア人（OR=0.77）、植木がある家庭（OR=0.61）に低いことが分かった。大気汚染との関連については、PM<sub>10</sub>とO<sub>3</sub>と呼吸器症状（喘息歴、現在の喘息、気管支炎、咳、喘鳴）との間に関連性はみられなかった。喘鳴の男子の有症率と1986～1990年の酸蒸気（OR=1.55, 95%CI: 1.03, 2.32）及びNO<sub>2</sub>（OR=1.47, 95%CI: 1.04, 2.09）、1994年の酸蒸気（OR=1.44, 95%CI: 1.12, 1.87）及びNO<sub>2</sub>（OR=1.54, 95%CI: 1.04, 2.29）との間に関連性がみられた。

Peters *et al.* (1999b)は、Peters *et al.* (1999a)と同様に南カリフォルニア(米国)12地域で4年生、7年生、10年生3,293人について1993年の春に呼吸機能検査(FVC、FEV<sub>1</sub>、PEF、MMEF)と質問票調査を実施した(南カリフォルニア大学の小児健康調査)。大気汚染濃度についてもPeters *et al.* (1999a)と同様、各地域における1986～90年の平均値及び1994年の平均値を用いた。解析では、ステップワイズ重回帰分析で地域、学年、技術者及びスパイロメーターについて調整した後、どの変数が呼吸機能検査測定値（FVC, FEV<sub>1</sub>, MMEF, PEFR）と相関するか決定した。呼吸機能検査（PFT）と汚染物質の関連については2段階回帰を用いて解析した。重回帰モデルによる分析の後、屋外滞在時間によって対象者を2群に分け、汚染物質の影響に関する回帰分析をそれぞれの群について行った。解析の結果、1986年～1990年の大気汚染物質濃度呼吸機能に関して、女子においてNO<sub>2</sub>がFVC低下( $r=-0.74$ )、PM<sub>2.5</sub>がFEV<sub>1</sub>低下( $r=-0.72$ )、MMEF低下( $r=-0.80$ )、酸性度がFEV<sub>1</sub>低下、O<sub>3</sub>がPEF低下( $r=-0.75$ )に強く寄与していた。女兒ではO<sub>3</sub>のIQR（40 ppb）当たりのPEFRの回帰係数が-187.2(SE: 50.1,  $p<0.005$ )、MMEFでは-102.2（SE: 28.8,  $p<0.01$ ）という負の関連性が観察された（Table 2）。1994年の大気汚染物質データについても同様であり（Table 3）、女兒に対する各PFTとの単変量解析ではPEFRがO<sub>3</sub>と最も強い関連性を示した。さらに2つの大気汚染物質について調整したモデルでは、MMEFにおいて、PM<sub>10</sub>またはNO<sub>2</sub>と組み合わせた

O<sub>3</sub>がより強い関連性を示し、回帰係数はPM<sub>10</sub>とO<sub>3</sub>で-89.2(p<0.05)、NO<sub>2</sub>とO<sub>3</sub>で-86.6(p<0.01)であった。屋外で多く過ごす男児については、O<sub>3</sub>のIQR(40 ppb)当たりのFVCにおける回帰係数が-128.6(SE: 56.0、p<0.05)、FEV<sub>1</sub>で-136.3(SE: 51.3、p<0.05)と負の関連性を示した(Table 4)。喘息の影響に対する層別化解析では、喘息の女児でO<sub>3</sub>曝露はFVC(r=-248.8、SE: 78.5、p<0.01)及びFEV<sub>1</sub>(r=-135.0、SE: 57.2、p<0.05)の低下と関連性がみられた(Table 5)。男児では、有意な負の関連性は認められず、PEFRの有意な増加がO<sub>3</sub>曝露と関連していた(r=614.1、SE: 189.8、p<0.01)。以上の結果より著者らは、女児の呼吸機能低下とO<sub>3</sub>曝露には関連性がみられ、屋外で多く過ごす男児と喘息の女児では、FVC及びFEVの低下とO<sub>3</sub>曝露に関連性がみられるとした。

Wang *et al.* (1999)は、台湾の高雄、ピントンの123校における11~16歳の学生165,173人(質問紙回答率96.9%)を対象とした。屋内外の大気汚染物質濃度と質問紙調査による1年間(1995~1996年)の気管支喘息との関連について評価することを目的とした。アウトカムの測定は、呼吸器疾患、アレルギー疾患と症状について、本人と両親へ質問紙による回答、ISAAC(International Study and Asthma and Allergies in Childhood)作成のビデオに基づいて症状に関する回答を求めた。アウトカムの気管支喘息は、ISAACの5つの質問項目のうちいずれかに回答した者とした。曝露評価は、台湾のEnvironmental Protection Administrationの15のO<sub>3</sub>測定局データを大気データバンクから大気汚染物質(CO、NO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、Airborne dust、TSP、CH)の濃度を取得した。解析では、1996年の気管支喘息の有病率と1996年の大気汚染物質濃度との関連を調べた。気管支喘息に寄与する要因を調べるために多変量解析を行った。従属変数は、気管支喘息の有無、独立変数は、年齢、性、両親の教育歴、居住地域とし、さらに、重回帰分析のModel 1は、さらに気管支喘息の危険因子として、運動、喫煙、飲酒、お香の使用、受動喫煙、を共変量として加えて解析した。このModel 1にオゾン濃度を加えたModel 7で気管支喘息への寄与を調べた。気管支喘息の既往のある者は18.5%(30,557人/165,173人)、過去1年間に気管支喘息の既往がある者は12.5%(20,637人/165,173人)だった。このうち1年以上前に喘息症状があり、過去1年以内の症状は無いと回答した9890人を除外した155,283人について解析(男子76,829人、女子78,454人、11-16歳)した。対象地域のオゾン濃度は、0.002-0.032(中央値0.022 ppm)だった。気管支喘息は、単変量解析ではO<sub>3</sub>濃度0.022 ppm未満に比し、0.022 ppm以上でオッズ比1.07(95% CI: 1.04-1.11)だった。多変量解析のModel 7では、O<sub>3</sub>濃度0.022 ppm未満と比較して、0.022 ppm以上で調整後のオッズ比は1.11(95% CI: 1.07-1.15)だった。以上より、大気汚染物質の濃度と気管支喘息の発症との間に、共変量で調整後、統計学的に有意な関連がみられた。

Zemp *et al.* (1999)は、環境大気汚染物質への長期曝露と呼吸器症状との関連を横断研究により調査した。調査対象は、スイスの8つの調査地域(アールラウ、バーゼル、ダボス、ジュネーブ、ルガーノ、モンタナ、ピエールヌ、ヴァルト)に少なくとも3年以上住んでいる無作為抽出された成人(18~60歳、n=9,651)とした。アウトカムの呼吸器症状は、European Community Respiratory Health Survey 質問票の拡張版を用いて呼吸器症状(慢性の咳、慢性痰、慢性の咳または痰、風邪を伴わない喘鳴、昼間の呼吸困難、夜間の息切れ、昼夜を問わない呼吸困難、現在の喘息、労作時呼吸困難、胸部圧迫感)に関する情報を入手した。曝露評価は、大気汚染物質が調査対象となった8つ

の地域のそれぞれの地方自治体によってモニターされた測定値を用いた。大気汚染物質は、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、TSP、O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>を連続的に測定した。SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>の濃度は、蛍光アッセイ (Horiba ; Monitor Labs, Environment SA, Japan) 、化学発光アッセイ (Tecan, Horiba ; Monitor Labs) 、UV フォトメトリー (Horiba ; Monitor Labs, Environment HA) を用いて 30 分ごとの平均値とした。O<sub>3</sub> 平均濃度は 43.1 (9.5) µg/m<sup>3</sup> だった。解析は、ロジスティック回帰分析を用いて、呼吸器症状の局所有病率と大気汚染の局所レベルとの関連を調査した。基本モデルとランダムエリア効果を含むモデルが含まれた。大気汚染物質を 1 つずつ調査し、面積指標以外の基本モデルのすべての変数について制御を適用した (すなわち、調査地域のダミー変数を、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、TSP、O<sub>3</sub>、過剰 O<sub>3</sub> の年間面積平均で置き換えた) 。症状有病率と平均環境大気汚染レベルの関連は、調査地域間で異なる他の環境曝露が交絡要因となる可能性があることから、最初の感度分析には、次の追加曝露変数が含まれた : 以前の 12 カ月間の環境タバコ煙曝露(ETS)、職場での ETS 曝露、ガス調理、小児期の母親だけでなく父親の喫煙、ならびに以前の粉塵、ガス、蒸気、フューム、またはエアロゾルへの現在の職業曝露。2 回目の感度分析では、アトピー(皮膚試験陽性と定義)と 5 歳以前の重症呼吸器感染症を交絡要因に含めた。さらに、分析は長期居住者(同地域に 10 年以上居住している被験者)、医師により喘息と診断されていない被験者、および高山気候のない研究対象地域(高地および長冬季)に限定した。大気汚染濃度は、それぞれの物質間において相関がみられ、PM<sub>10</sub> 濃度は他の汚染物質よりも研究地域内でばらつきが小さいことから、これらの感度分析は PM<sub>10</sub> についてのみ行われた。解析の結果、O<sub>3</sub> に関して、年間平均濃度と症状の有病率に関連はみられなかった。しかし、過剰 O<sub>3</sub> と慢性の喀痰、昼間の呼吸困難、昼夜を問わない呼吸困難、労作時呼吸困難の間に正の関連がみられた。一方、現病歴の喘息とは負の関連がみられた。以上の結果より、低レベルの大気汚染への長期曝露は、成人における呼吸器症状の有病率を高めることが示された。一方、O<sub>3</sub> の年間平均濃度との関連はみられなかった。

Gauderman *et al.* (2000)は、1993~1997 年、ロサンゼルスから 200 マイル以内のカリフォルニア州南部 12 地区で、各地区の公立学校の 4 年生約 150 人、7 年生約 75 人、10 年生約 75 人程度を選び、毎年、春季に呼吸機能検査を繰り返して実施した(南カリフォルニア大学の子供健康調査)、直線回帰法を用いて、各地区の児童の呼吸機能の平均的な発達速度が、当該地区の平均的な汚染レベルと関連しているかどうかを検討した。解析に必要な 2 回以上の呼吸機能検査データが研究期間中に得られたのは 3,035 人であった。調査開始時に 4 年生のコホートでは、PM<sub>10</sub> の 24 時間平均濃度の年平均値が FVC、FEV<sub>1</sub>、MMEF、FEF<sub>75</sub> の年間発達速度の低下と有意に関連していた。PM<sub>10</sub> の 24 時間平均濃度の年平均値が 51.5 µg/m<sup>3</sup> 増加すると、最も汚染が深刻な地区と最も汚染されていない地区との間での呼吸機能の年間の発達率が、FVC は-0.58%、FEV<sub>1</sub> は-0.85%、MMEF は-1.32%、FEF<sub>75</sub> は-1.63%有意に変化した。また、PM<sub>2.5</sub> の 24 時間平均濃度の年平均値が 25.9 µg/m<sup>3</sup> 増加すると、最も汚染が深刻な地区と最も汚染されていない地区との間での呼吸機能の年間の発達率が、MMEF は-1.03%、FEF<sub>75</sub> は-1.31%有意に変化し、PM<sub>10-2.5</sub> の 24 時間平均濃度の年平均値が 25.6 µg/m<sup>3</sup> 増加すると、最も汚染が深刻な地区と最も汚染されていない地区との間での呼吸機能の年間の発達率が、FEV<sub>1</sub> は-0.90%、MMEF は-1.37%有意に変化した。O<sub>3</sub> に関しては、有意な関連は全くみられなかった。7 年生、10 年生のコホートでも同様の発達率の低下がみられたが、サンプルサイズが小さかったため、統計的に有意にはならなかった。PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10-2.5</sub> の影響を粒子状物質同

士や NO<sub>2</sub>、無機酸(HCl+HNO<sub>3</sub>)で調整すると、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10-2.5</sub>による発達速度の低下は依然としてみられたが、統計的に有意ではなくなった。

Kopp *et al.* (2000)は、オーストリア 8 都市およびドイツ南西部 2 都市における小学 2、3 年生児童 797 人を対象として、オゾン曝露による呼吸機能の低下の再現性を、2 つの夏季を通して調査した。アウトカムの測定は、1994-1995 年 3-5 月、9-11 月に計 4 回の呼吸機能検査(FVC、FEV1)を行い、連続する 2 回の測定値の差をその間隔日数で除した値を成長に伴う呼吸機能変化(発達率、mL/day)とした。曝露評価は、学校近隣固定測定局で測定した O<sub>3</sub> 濃度について、各年の 4-9 月および 10-3 月の平均値を求めた。1994 年 4~9 月、1994 年 10 月~1995 年 3 月、1995 年 4~9 月の O<sub>3</sub> 濃度はそれぞれ、24~52 ppb, 5~32 ppb, 23~48 ppb であった。解析は、O<sub>3</sub> 濃度別に 3 群(低、中、高)に分けた場合、および検査期間の平均 O<sub>3</sub> 濃度を用い、発達率との多重線形回帰を適用し、性別、年齢、身長、受動喫煙を調整した。解析の結果、第 1 回から第 4 回までの低、中、高 O<sub>3</sub> 群別の呼吸機能は経時的に上昇した。発達率は 1994 年、1995 年の夏季において高 O<sub>3</sub> 群で低くなる傾向が見られた。冬季には中 O<sub>3</sub>、高 O<sub>3</sub> 群の方が低 O<sub>3</sub> 群よりもわずかに発達率が高くなった。O<sub>3</sub> 曝露群による線形回帰において 1994 年、1995 年の両夏季期間中の中、高 O<sub>3</sub> 群は FVC および FEV1 の発達率が有意に低かった(FVC: 1994 年: -0.278mL/day/ppb(p=0.022)、1995 年: -0.266 mL/day/ppb(p=0.007)。FEV1: 1994 年: -0.303 mL/day/ppb(p=0.005)、1995 年: -0.322mL/day/ppb(p=0.001))。対象者毎の検査期間平均 O<sub>3</sub> 曝露と FVC、FEV1 肺の発達率の線形回帰においても、両夏季において O<sub>3</sub> 濃度による FVC 及び FEV1 の発達率への有意な負の影響推定値が得られた。冬季には有意ではないものの正の影響推定値が得られた。以上より、著者らは FVC、FEV1 の低下は夏季 6 ヶ月間の平均環境大気 O<sub>3</sub> 濃度と関連し、それは 2 回の連続した夏季の間で非常に類似していると結論した。ただし、観察期間が短く、数ヶ月の慢性 O<sub>3</sub> 曝露による変化の可逆性の有無については言及できないとしている。

Ramadour *et al.* (2000)は、l'Etang-de-Berre、Arles、Salon-de-Provence(フランス)において呼吸器症状の発症・悪化と O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は 1993 年 1~2 月であった。対象地域に 3 年以上居住する 8~9 年生(13~14 歳) 2445 人を対象とし、男子/女子=0.96 であった。大気汚染物質の濃度は、自治体運用の近隣測定局で測定した。各対象地域における汚染物質の平均濃度は、O<sub>3</sub>(8 時間平均)が 30.2~52.1 µg/m<sup>3</sup>、NO<sub>2</sub>(24 時間平均)が 20.3~51.3 µg/m<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>(24 時間平均)が 17.3~57.4 µg/m<sup>3</sup>であった。曝露評価期間を 1993 年 1~2 月とした。過去 12 ヶ月、生涯(一部の症状のみ)の喘鳴、喘息、乾性咳、鼻に関する異常、鼻炎・結膜炎、花粉症と大気汚染物質との関連を線形回帰モデル、ロジスティック回帰によって解析した。家族の喘息歴、幼時喘息発作歴、社会経済状況、受動喫煙について調整を行った。ロジスティック回帰分析の結果、喘鳴歴と NO<sub>2</sub> との負の関連(NO<sub>2</sub> の 1 µg/m<sup>3</sup> 増加あたりの有病率増加リスク 0.94(95%CI: 0.90, 0.99)を除き、大気汚染物質と喘息症状、耳鼻咽喉系症状との関連はみとめられなかった。単純回帰分析では、8 時間平均 O<sub>3</sub> の 2 ヶ月(1993 年 1~2 月)平均値と過去 12 ヶ月間の喘鳴(r=0.714, p<0.05)、喘息発作(紙ベースアンケート)(r=0.959, p<0.001)、運動による喘鳴、夜間の喘鳴を伴う息切れ(ビデオアンケート)との有意な関連がみられた。また、夜間の乾性咳と SO<sub>2</sub> との有意な関連がみられた。

Avol *et al.* (2001)は、カリフォルニア州南部(米国)在住で、1993年に10歳又は1994年に11歳で南カリフォルニア大学の子供健康調査に参加した小児のうち、1998年(=15歳時点)の追跡調査の1年以上前に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、ワシントン州又はユタ州に転出した164人中、連絡の取れた149人のうち110人について、引越しによる大気環境の変化が年間の呼吸機能の発達速度の変化と関連しているかどうかを明らかにするため、呼吸機能検査を実施した。転居によるPM<sub>10</sub>濃度(年平均濃度)、O<sub>3</sub>濃度(日中8時間平均濃度の年平均値)の変化は地区によりそれぞれ-32.9~13.4 µg/m<sup>3</sup>、-27.0~11.7 ppbだった。PM<sub>10</sub>への年間平均曝露の増加は、MMEF(maximal midexpiratory flow)やPEFといった呼吸機能の年間の発達速度の低下と有意に関連しており、FEV<sub>1</sub>の年間増加率の低下とも関連する傾向がみられた。PM<sub>10</sub>濃度の24時間値の年平均値が10 µg/m<sup>3</sup>増加するごとに、呼吸機能の年間の発達速度が、FEV<sub>1</sub>は-6.6ml(95%CI: -13.5, 0.3)、MMEFは-16.6 ml/s(95%CI: -32.1, -1.1)、PEFは-34.9 ml/s(95%CI: -59.8, -10.0)変化した。さらに、転出前の居住地の汚染レベル別の層別分析では、PM<sub>10</sub>高濃度地域から低濃度地域へ転居した者で呼吸機能の発達速度が増大し、逆にPM<sub>10</sub>低濃度地域から高濃度地域に転居した者では呼吸機能の発達速度が低下した。一方、(午前10時~午後6時)日中O<sub>3</sub>平均濃度の年平均値が10 ppb増加するごとに、呼吸機能の年間の発達速度は、FEV<sub>1</sub>は0.1ml(95%CI: -8.7, 8.9)、MMEFは-3.4ml/s(95%CI: -23.6, 16.8)、PEFは-8.9ml/s(95%CI: -41.6, 23.8)変化した。O<sub>3</sub>濃度の増加も呼吸機能の発達速度を低下させることがみられたが、いずれも統計的に有意ではなかった。

Gauderman *et al.* (2002)は、子供の呼吸機能の発達が大气中の汚染物質への曝露と関連があるかどうかを検討するため、1996年に公立学校の4年生であった、ロサンゼルスから200マイル以内のカリフォルニア州南部の12地区の2,081人(平均年齢9.9歳)を対象に年1回、呼吸機能検査を実施した(南カリフォルニア大学の子供健康調査)。1996~2000年の研究期間中に、解析に必要な2回以上繰り返しての呼吸機能検査データが得られたのは1,678人であった。呼吸機能の発達速度の有意な低下が、酸性の蒸気やNO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub>、元素炭素への曝露と関連していた。また、O<sub>3</sub>の(午前10時~午後6時)日中8時間平均濃度の年平均値が36.6 ppb増大すると、最も汚染が深刻な地区におけるPEF(ピークフロー)の発達速度は、最も汚染が少ない地区に比べて1.21%(95%CI: -2.06, -0.36)有意に低下した。PM<sub>2.5</sub>濃度とMMEF(最大中間呼気流量)の年間発達速度も有意な負の相関(r=-0.43)を示した。PM<sub>2.5</sub>の24時間平均濃度の年平均値が22.2 µg/m<sup>3</sup>増加すると、最も汚染が深刻な地区と最も汚染されていない地区では、MMEFの年間発達速度に0.94%(95%CI: -1.87, 0.00)の有意な差が出た。他にもPM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10-2.5</sub>と呼吸機能の各指標の年間発達速度は負の関連を示す場合が多かったが、有意な関連は認められなかった。PM<sub>2.5</sub>濃度に関連したFEV<sub>1</sub>発達速度の低下は、戸外で過ごす時間が長いグループでより大きかった。

Horak *et al.* (2002)は、1994年9月~1997年9月にわたって、オーストリアの8地区の2~3年生の児童(平均年齢±SD:8.1±0.7歳)975人を対象に、年2回の頻度で呼吸機能検査を繰り返して実施した。冬期のPM<sub>10</sub>濃度はFVC発達速度と正に関連していたが、気温を調整すると関連は負になり有意でなくなった。調査期間中の夏期のPM<sub>10</sub>の平均濃度は17.36 µg/m<sup>3</sup>、冬期の平均濃度は21.03 µg/m<sup>3</sup>であった。夏期(春季と秋季の呼吸機能検査の間)に高濃度のPM<sub>10</sub>に曝露された児童で

は、FEV<sub>1</sub> 及び MEF<sub>25-75</sub>(= midexpiratory flow between 25% and 75% of FVC:FVC の 25~75% の中間呼気流量)の年齢に伴う発達が鈍化するのがみられた。交絡因子となる可能性のある性別やアトピー、受動喫煙、調査開始時の身長や身長差、居住地区、調査開始時の呼吸機能について調整すると、夏期の PM<sub>10</sub> 濃度が 10 µg/m<sup>3</sup> 増加した場合に、FEV<sub>1</sub> の発達速度(大気道の発達の目安)は 84ml/年の割合で有意に減少した。この関連は O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、気温をそれぞれモデルに含めた場合でも有意であった。また、夏期の PM<sub>10</sub> 濃度が 10 µg/m<sup>3</sup> 増加した場合に、MEF<sub>25-75</sub>(小気道の発達を反映)は 329 ml/秒/年有意に減少した。この効果は 2 汚染物質モデルで他の汚染物質を考慮しても安定してみられた。以上の結果から、長期的な PM<sub>10</sub> への曝露は、大気道及び小気道の発達を示す呼吸機能の指標(大気道:FEV<sub>1</sub>、小気道:MEF<sub>25-75</sub>)に有意なマイナスの影響を及ぼすと結論している。NO<sub>2</sub> と O<sub>3</sub> も、FVC や FEV<sub>1</sub> の向上(呼吸機能の発達)にマイナスの作用を示した。

McConnell *et al.* (2002)は、カリフォルニア州南部(米国)の 12 地域において、運動中あるいは屋外にいる際の大気汚染曝露が喘息発症に関連しているかどうかを、コホート研究により調べた。喘息の既往のない児童を各地域から 9~10 歳 約 150 人、12~13 歳 約 75 人、15~16 歳 約 75 人選び、1993 年から最大 5 年間追跡した。1996 年に 9~10 歳 175 人をコホートに追加した。これらの対象者の調査開始時に質問票調査を実施してベースラインデータを取得し、以降毎年質問票調査を実施した。1 年以上追跡できたのは 3,535 人で、このうち 265 人が追跡期間中に新規に喘息と診断された。スポーツに関する情報を得られたのは 3,470 人で、1,934 人がスポーツ(バスケットボール、フットボール、サッカー、水泳、テニス)をしていた。大気汚染物質濃度(O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、無機酸蒸気)は、各地域の測定局で 1994~1998 年に測定し、O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub> については 24 時間平均濃度、PM<sub>2.5</sub>、酸については 2 週間平均濃度の 4 年間(1994~1997 年)平均濃度を算出した。O<sub>3</sub> については午前 10 時~午後 6 時の 8 時間平均濃度及び 1 日最大 1 時間平均濃度に基づく 4 年間平均濃度についても算出した。大気汚染物質毎に 4 年間平均濃度が高い 6 地域と低い 6 地域に分けたところ、低濃度地域の 4 年間平均濃度(範囲) は、PM<sub>10</sub>:21.6(16.2-27.3)µg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>:7.6(6.1-8.6)µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>(1 日最大 1 時間平均):50.1(37.7-67.9) ppb、O<sub>3</sub>(8 時間平均):40.0(30.6-50.9) ppb、高濃度地域で PM<sub>10</sub>:43.3(33.5-66.9)µg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>:21.4(13.5-30.7)µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>(1 日最大 1 時間平均):75.4(69.3-87.2) ppb、O<sub>3</sub>(8 時間平均):59.6(55.8-69.0) ppb であった。喘息発症リスクと大気汚染物質濃度との関連を多変数比例ハザードモデルによって評価した。年齢、性別、民族について調整すると、O<sub>3</sub> 高濃度地域における喘息発症の相対リスクは 8 時間平均 O<sub>3</sub> に関しては 0.8(95%CI:0.6,1.0)、1 日最大 1 時間平均 O<sub>3</sub> に関しては 0.7(95%CI:0.6, 0.9)となり、O<sub>3</sub> 高濃度地域は喘息発症リスク減少と関連した。8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度が高い地域では、スポーツをしていない児童に対し、3 種類以上のスポーツをしている児童の喘息発症に関する相対リスクは 3.3(95%CI: 1.9, 5.8)で、スポーツの数の増加と共にリスクが増大する傾向があったが、O<sub>3</sub> 濃度が低い地域ではスポーツの影響は観察されなかった。O<sub>3</sub> 高濃度地域では、屋外で過ごす時間と喘息との関連がみられた(相対リスク 1.4(95%CI: 1.0, 2.1))が、低濃度地域ではみられなかった。粒子状物質濃度が高い地域と低い地域では、スポーツの影響は同等であった。

Calderón-Garcidueña *et al.* (2003)は、メキシコにおいて、大気汚染高濃度曝露群と対照群との相違

を 1)耳鼻咽喉検査と胸部 X 線検査によって評価される病態生理学的変化を有する小児の割合、2) エンドセリン-1、サイトカイン、急性期蛋白質の血清濃度、末梢血における血液学的変化について調べる。3)呼吸機能影響と SWMMC における大気汚染レベルとの関連を調べた。対象者は、メキシコシティ南西部都市圏(SWMMC、174 名)および低汚染地域(トゥспан、トラスカラ、計 27 名)に居住している、5-17 歳の健康な子供を対象とした。アウトカムの測定は、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、ET-1 濃度、分裂赤血球等血球形態)、胸部 X 線検査(高膨張および間質性マーキング)を実施、その後 2 週間以内に耳鼻咽喉科検査(鼻病変)およびスパイロメトリーによる呼吸機能検査を行った。呼吸機能検査は 1999 年 6、12 月、2000 年 7 月の 3 回、8:30-11:00 の間に実施し 77 人が 1 回以上検査を受けた。このうち 54 人が 2 回、15 人が 3 回検査を受けた。曝露評価では、政府の大気汚染モニタリングシステムの Pedregal 測定局の実測値を用いた。解析では、サイトカインおよび ET-1 の濃度について対照群と曝露群との比較(Wilcoxon 独立 2 標本検定)を行った。O<sub>3</sub> と呼吸機能との関連について、%FEV<sub>1</sub>、%FVC 平均値と日中 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度の検査前 6 ヶ月平均値を比較した。解析の結果、対照地域の子供は耳鼻咽喉検査の結果は正常で上下気道に関する訴えもなかった。SWMMC の子供では屋外での運動と関連した呼吸器系症状の訴えがあり、一部の子供で鼻部病変(25 人/112 人)、充血(15 人/112 人)が認められた。呼吸機能検査における SWMMC の子供の %FEV<sub>1</sub> 平均はそれぞれ 97.7%、102.8%、96.0% であった。FVC、FEV<sub>1</sub> の平均値は、1999 年 6 月と 2000 年 7 月の値の間に有意差はないが、1999 年 12 月の値の方が有意に高く(P<0.001)、汚染物質濃度の変化とは逆方向であった。血清中の IL-10、IL-6、IL-8 の濃度は、対照地域と SWMMC との間で有意な差があったが、TNF- $\alpha$ 、IL-2 は有意ではないが差があった。ET-1 の差は辛うじて有意であった。ヘモグロビン、ヘマトクリット値、白血球数は SWMMC と対照地域(高度の影響のないトラスカラ)で有意な差があった。以上より著者らは、生涯にわたる都市大気汚染への曝露によって SWMMC 居住の子供に鼻、胸部 X 線、呼吸機能、末梢血の検査における異常が認められ、呼吸器障害を引き起こすことを強く示唆しているとした。さらに、サイトカインネットワークのバランスが崩れ、抗炎症性サイトカインのアップレギュレーションにシフトしており、その結果、慢性肺疾患やその他の全身性の影響を発症するリスクがあるとした。

McConnell *et al.* (2003)は、喘息児における粒子状物質、元素状炭素(EC)、有機炭素(OC)、NO<sub>2</sub>、その他のガス状汚染物質と気管支炎症状との関連を調査することを目的としたコホート研究を実施した。対象者は小児健康調査の一環として米国、カリフォルニア州南部 12 地域で 1993 年に募集した 4、7 年生および 1996 年に募集した 4 年生のうち、登録時点で喘息歴があり 1996~1999 年の毎年 1 回の追跡調査で 2 回以上調査票に回答した 475 人(男子 279 人、女子 196 人)で、このうち調査初年度に気管支炎症状があったのは 184 人(男子 111 人、女子 73 人)であった。アウトカムは気管支炎症状とし、年 1 回の質問票の「連続 3 ヶ月間以上毎日の咳」「連続 3 ヶ月間以上の痰、充血」「気管支炎」の項目のうち 1 つ以上の項目であると回答した場合に前年の慢性気管支炎症状有病と判定した。O<sub>3</sub> 曝露は、各地域に設置された測定局データを用い、8 時間平均 O<sub>3</sub> (10~18 時)の 1996~1999 年の 4 年間平均値、地域毎の年平均値の 4 年間平均値からの変動として評価した。O<sub>3</sub> の 4 年間平均値は地域により 28.3~65.8 ppb、地域毎の年平均値変動は平均 5.3 ppb(範囲 1.7~13.2ppb)であった。共汚染物質として、NO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10-2.5</sub>、PM<sub>2.5</sub>成分についても評価

した。大気汚染物質と気管支炎症状との関連の解析は、第1段階として大気汚染物質濃度の地域内変動、年齢、子供の喫煙歴、受動喫煙の時間依存性の共変量の影響を個人別切片を含むロジスティック回帰による評価、第2段階として地域別切片を含む線形回帰を用いた、時間変動の無い個人レベルの交絡因子(性別、人種・民族)の調整、第3段階としてロジスティック混合効果モデルを用いた、各地域の大気汚染物質4年平均濃度の影響評価から成る。

交絡因子の候補を含めたモデルと含めないモデルで回帰係数に10%以上の変化が生じた場合に交絡因子とし、影響修飾効果は大気汚染物質濃度地域内変動、地域間変動との交互作用項によって評価した。喘息児における気管支炎症状 OR は、4年間平均 O<sub>3</sub> 濃度の最高地域と最低地域との差である 37.5ppb あたり 0.80(95%CI:0.42,1.54) であった一方、地域内での年平均 O<sub>3</sub> 濃度と4年間平均 O<sub>3</sub> 濃度の差は気管支炎症状と有意に関連しており(1ppb あたりの OR=1.06, 95%CI:1.00,1.1)、O<sub>3</sub> 濃度の地域間変動と地域内変動では地域内変動の影響の方が大きかった。

4年間平均 O<sub>3</sub> 濃度による影響推定値はアレルギー歴、家族の喘息歴、胎内受動喫煙、社会経済的状況、健康保険プラン加入の調整により変化しなかった。O<sub>3</sub> 濃度の地域内変動と気管支炎症状の関連は、2汚染物質モデルでは概ね有意ではなくなり、NO<sub>2</sub> または有機炭素を含めたモデルで顕著に弱まった(単一物質モデルでの回帰係数=0.055、NO<sub>2</sub> 調整後 0.028、OC 調整後 -0.003)。

Gauderman *et al.* (2004)は、南カリフォルニア大学の子供健康調査の一環として、前向きコホート研究により、1993~2001年、カリフォルニア州南部(米国)の10~18歳の児童について呼吸機能(FEV<sub>1</sub>、肺活量、MMEF)の発達と大気汚染との関連性を検討した。1993年に1,759人の10歳児を募集し、年1回の呼吸機能検査を8年間行った。大気汚染物質濃度は地域毎に設置された測定機器から得られた1994~2000年のデータからO<sub>3</sub>については午前10時から午後6時までの8時間平均値及び1日1時間最大値、PM<sub>2.5</sub>、EC、OC、酸については2週間平均値、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>については24時間平均値の年間平均及び1994~2000年の平均を算出した。1994~2000年平均濃度の地域による範囲はおおよそ O<sub>3</sub>: 30~70 ppb、PM<sub>10</sub>:15~70 µg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>: 5~30 µg/m<sup>3</sup>、酸:2~10 ppb、EC:0.1~1.4 µg/m<sup>3</sup>だった。12地域ごとに呼吸機能値の平均発達カーブを求め、それらと地域ごとの大気汚染パラメータとの関連を検討した。大気汚染物質濃度最高地域と最低地域における8年間のFEV<sub>1</sub>の増加量の差を推定したところ、NO<sub>2</sub>:-101.4mL (95%CI:-164.5,-38.4)、PM<sub>2.5</sub>:-79.7mL (95%CI:-153.0,-6.4)、EC:-87.9mL (95%CI:-146.4,-29.4)、酸:-105.8mL (95%CI:-168.8,-42.7)については、有意な負の相関が観察された。O<sub>3</sub>については呼吸機能との有意な関連はみられなかった。母親の妊娠中の喫煙、ガスストーブ利用、ペット、両親の教育、呼吸機能試験前3日間のO<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>等の濃度、喘息既往、喫煙歴等の交絡因子を調整後も同様の関連が観察された。これらは18歳時の呼吸機能の発達に有意な影響を与えることを示しており、例えばFEV<sub>1</sub>が低い(期待値の80%以下)人の割合の推定値は、PM<sub>2.5</sub>最高濃度地域では7.9%と、最低濃度地域における1.6%の4.9倍になった。

Goss *et al.* (2004)は、1999年と2000年のCystic Fibrosis Foundation National Patient Registryで存命しており、1999年時点で6歳以上、2000年時点で住所登録がされていること、そして年齢、性別、呼吸機能、体重、保険の状況、増悪回数の記録がそろっている者、全米で11,484人を対象として、嚢胞性線維症患者の増悪(入院が必要又は自宅で抗生物質の服用が必要となる嚢胞性線維症



患者に関連した肺の状態として定義)と呼吸機能(FEV<sub>1</sub> 四半期最大値の平均)を調べた。大気汚染物質濃度は US EPA の AIRS データベースから取得し、各対象者に対し、住居の Zip Code 地区重心から 30 マイル以内で最も近い測定局のデータから求めた 2000 年の年間平均値を割り当てた。年間平均濃度は O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、CO については 1 時間平均値、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>については 1~12 日に 1 回測定される 24 時間平均値から求めた。年間平均濃度の平均±SD は PM<sub>10</sub>: 24.8±7.8μg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>:13.7±4.2μg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>: 51.0±7.3 ppb だった。嚢胞性線維症患者の増悪、死亡についてはロジスティック回帰、呼吸機能については重回帰により、2000 年における大気汚染物質年間平均濃度との関連を検討した。年齢、性別、体重、緑膿菌コロニー形成、人種、腎臓機能、保険状況などを調整した単一汚染物質モデルの場合、PM<sub>10</sub> 濃度の 10 μg/m<sup>3</sup> 上昇にとまう 2 回以上の嚢胞性線維症の増悪の OR は 1.08(95%CI: 1.02, 1.15)、PM<sub>2.5</sub> 濃度の 10 μg/m<sup>3</sup> 上昇では OR=1.21(95%CI:1.07, 1.33)、O<sub>3</sub> 濃度 10 ppb の上昇に関しては OR=1.10(95%CI: 1.03, 1.17)であった。呼吸機能に関しては、年齢、性別、身長、1999 年における FEV<sub>1</sub> 平均値について調整すると、PM<sub>2.5</sub> 濃度の 10 μg/m<sup>3</sup> 上昇で 2000 年における FEV<sub>1</sub> の平均値 24mL の低下(95%CI: 7, 40)であったが、PM<sub>10</sub> による変化は有意ではなく、O<sub>3</sub> やその他の大気汚染物質については明確な関連はみられなかった。PM<sub>2.5</sub> と死亡数との関連は有意ではなかった(OR=1.32(95%CI: 0.91, 1.93))。PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、その他大気汚染物質についても死亡との有意な関連はみられなかった。

Ihorst *et al.* (2004)は、ドイツ南西部、オーストリア平野部計 15 地点(人口<12000 人の小規模市街 8、人口 12000~35000 人の中規模市街 6、人口>65000 人の大規模市街 1)において、肺の発達(機能指標として FVC、FEV<sub>1</sub> の変化量)と PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> との関連に関するコホート研究を行った。調査期間はドイツが 1994 年 4 月~1997 年 10 月、オーストリアが 1996 年 2 月~1999 年 10 月、対象者は、登録時小学 1、2 年生(中央値 7.6 歳)2153 人であった。対象者中、女子は 48.9%、調査開始時喘息 5.3%(調査地点により 1.2~12.8%)、花粉感作 14.9%(6.8~28.8%)であった。大気汚染物質の濃度は、曝露評価期間を 1991 年~1993 年として、調査地点近隣の自治体運用測定局の測定値を用いた。FEV<sub>1</sub> 変化量、FVC 変化量(2 回の FEV<sub>1</sub>、FVC 測定量の差/測定日の間隔×100)と大気汚染物質との関連を、GEE(Generalized Estimation Equation)で解析した。また、Log(FVC)、Log(FEV<sub>1</sub>) を Log(身長)、短期 O<sub>3</sub> 濃度を独立変数として回帰、得られた係数を夏期 O<sub>3</sub> 濃度の 4 年間平均値、性別、最初の呼吸機能検査時の年齢、受動喫煙を独立変数として回帰した。GEE では性別、年齢、身長(期間最初)、受動喫煙、期間、期間最初・最後の日最大 O<sub>3</sub> 濃度も調整に用いた。調査前半、O<sub>3</sub> 低濃度地点(期間中 O<sub>3</sub> 平均=20 ppb)では中~高濃度地点と比較し、夏期は FVC、FEV<sub>1</sub> の増加量が大きく、冬期は小さかった。最後の 2 回の調査では明確な傾向はみられなかった。GEE による分析では、夏期は O<sub>3</sub> 濃度最大のグループ(夏期半年平均 46~54 ppb)と比較し、その他グループはいずれも有意で顕著な FVC、FEV<sub>1</sub> の増加が認められた。O<sub>3</sub> 濃度最小グループ(22~30 ppb)は最大グループと比較し FVC: 19.2 mL/100 日(95%CI: 10.6, 27.8)、FEV<sub>1</sub> :18.5 mL/100 日(95%CI: 9.8, 27.1)の増加であった。冬期は逆に O<sub>3</sub> 濃度最大グループ(冬期半年平均 28~36 ppb)と比較し、その他グループは有意な減少が認められた。O<sub>3</sub> 濃度最小グループ(4~12 ppb)は FVC: 16.4 mL/100 日(95%CI: 8.3, 24.6)、FEV<sub>1</sub>: 10.9 mL/100 日(95%CI: 2.1, 19.7)の低下であった。線形回帰では、3.5 年の追跡期間全体においては、FVC、FEV<sub>1</sub> 変化と夏期 O<sub>3</sub> 濃度との関連は認められなかった。以上より、中程度の期間では(オゾン曝露による)学童の呼吸機能発達への影響はあり得るものの、3.5 年間という

長期間での FVC、FEV1 変化の影響は検出されず、部分的に可逆的である可能性がある。

Millstein *et al.* (2004)は、大気汚染物質による毎月の喘鳴、喘息薬使用の有病率への影響を調べるため、米国、カリフォルニア州南部 12 地域において Children's Health Study に 1995 年 10 月～12 月に参加登録し質問票調査を実施した 4 年生 2,034 人(9 歳)の両親による質問票回答を検討した。質問票により、過去 12 ヶ月のうち喘鳴のあった月、医師により診断された喘息患児における喘息薬使用のあった月について情報を取得したところ、294 人(14.5%)が医師診断の喘息患児、656 人(32.3%)が喘鳴歴を有し、のべ 24,972 ヶ月中、喘鳴の報告があったのは 967 ヶ月(春季・夏季 436、秋季・冬季 531)、喘息患児についてのべ 3,528 ヶ月中、喘息薬使用の報告があったのは 546 ヶ月(春季・夏季 247、秋季・冬季 299)であった。大気汚染物質濃度は 12 地域それぞれ中心部の 1 地点での測定値から月平均値を求めた。O<sub>3</sub>については 8 時間平均値(10～18 時)をベースとした月平均値としたところ、季節、地域により概ね 10～110 ppb の範囲(図示のみ)であった。地域毎の月平均汚染物質濃度と喘鳴、喘息薬使用の有病率との関連を、個人因子として年齢、性別、人種、ヒスパニック、アレルギー、猫の飼育、カーペット使用、受動喫煙、暖房システム、回答者教育レベル、医師の喘息診断(喘鳴有病率解析のみ)を含む一般化線形混合モデルを用い、さらに地域関連因子、月関連因子(花粉、呼吸器感染症等)を調整する多層混合効果モデルによって解析した。喘息患児の毎月の喘息薬使用と 1 ヶ月間平均 O<sub>3</sub> 濃度との関連についてのロジスティック回帰解析の結果、1 ヶ月平均 O<sub>3</sub> 濃度 IQR(27.83 ppb)あたりの喘息薬使用の OR は 1.80(95%CI: 1.19, 2.70)で有意な関連がみられ、屋外滞在時間が長い(中央値以上)対象者の喘息薬使用 OR は 3.07(95%CI: 1.61, 5.86)で、屋外滞在時間が短い(中央値未満)対象者の OR=1.13(95%CI:0.47, 2.71)よりも高かった。春季・夏季(3～8 月)と秋季・冬季(9 月～2 月)に層別化した解析では、O<sub>3</sub> と喘息薬使用との有意な関連はみられなかったが、春季・夏季の方が OR は高かった(春季・夏季:2.35(95%CI: 0.92, 6.05), 秋季・冬季:1.31(95%CI: 0.57, 3.01))。O<sub>3</sub> と 1 ヶ月の喘鳴有病率との関連は春季・夏季にはみられず、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)。

Hwang *et al.* (2005)は、大気汚染物質による子供の喘息への影響を評価するため、2001 年、台湾の環境保護署の大気環境測定局 22 局から 1km 以内に位置する 22 の自治体の小学校または中学校 44 校の児童・生徒を対象とした横断研究を実施した。調査票を配布し、親から完全な回答が得られた 32,672 人(男子 16,540 人、女子 16,132 人)のデータを解析した。調査票の回答で医師による喘息の診断のある子供を喘息有病児とした。大気汚染物質については 22 測定局の月間平均値から 2000 年の年間平均値を求めた。O<sub>3</sub> の 2000 年平均値(範囲)は 23.14(18.65～31.17)ppb であった。ロジスティック回帰及び線形回帰による 2 段階階層モデルにより年齢、性別、両親のアトピー、親の教育歴、受動喫煙、視認された室内かびの有無を調整して解析した結果、子供の喘息リスクは O<sub>3</sub> と有意に関連し、O<sub>3</sub> 10ppb 上昇当たりの OR=1.138(95%CI: 1.001, 1.293)であった。NO<sub>x</sub>、CO、SO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub> を加えた 2 汚染物質モデル、3 汚染物質モデルでは、OR は O<sub>3</sub> 単一汚染物質モデルよりもさらに大きな値となった。

Pénard-Morand *et al.* (2005)は、バックグラウンドレベルの大気汚染物質への長期曝露と児童のアレルギー性疾患および呼吸器系疾患との関連を調査することを目的とした横断調査を行った。対

象は、International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC-II)への参加者から抽出し、フランス 6 都市(Bordeaux, Clermont-Ferrand, Creteil, Marseille, Strasbourg, Reims)において無作為に選択した 108 校の 9-11 歳の児童 9,615 人とした。解析対象は、疾患情報が得られた現住所に 3 年以上居住している 4,901 人(平均年齢(SD)=10.4(0.7)歳、男子 49.9%)とした。アウトカムについては、運動誘発性気管支過敏(exercise-induced bronchial reactivity、EIB、運動前後での 10%超の PEFR 低下)、屈面性湿疹(肘、膝裏、足首前面、首周囲、眼周囲におけるかゆみを伴う発疹の確認)、過去 12 ヶ月の喘鳴、喘息、鼻結膜炎、アトピー性皮膚炎の有病率、喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎の既往歴、アトピー(本調査ではプリックテストで少なくとも 1 回陽性と定義)有病率について、1999 年 3 月～2000 年 10 月に実施された皮膚プリックテスト、運動誘発性気管支過敏の検査、ISAAC-II調査の両親から得た質問票調査の結果、および医師の診察所見を収集した。曝露評価は、各都市のバックグラウンド常時測定局の中から、小学校に最も近い測定局より得た測定値を基にして小学校での曝露評価期間 3 年間(1998～2000 年)の平均濃度を推計した。解析は、学校における O<sub>3</sub> 濃度の中央値で高濃度と低濃度のカテゴリーに分けて行った。各カテゴリーについてアウトカムの有病率を求め、 $\chi^2$  解析で調整無しの OR を推定した(※OR については示されていない)。O<sub>3</sub> 濃度を連続変数または高濃度/低濃度のカテゴリー変数として、交絡因子で調整した多重ロジスティック回帰分析により OR を推定した。同市内の児童間のデータの非独立性を考慮するため、周辺構造モデル(a marginal model)を使用した。調整因子は、年齢、性別、アレルギーの家族歴、受動喫煙、親の学歴、とした。呼吸器症状については、O<sub>3</sub> 高濃度(中央値以上)の児童は 57.6%を占めており、3 年平均 O<sub>3</sub> 濃度が高い地域(平均 50.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )の学校に通う児童では、O<sub>3</sub> 濃度の低い地域(平均 34.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )に比べて、運動誘発性気管支過敏(EIB)の有病率が有意に高かった(高濃度で 10%、低濃度で 7.2%)。ロジスティック回帰モデルで交絡因子を調整した結果、EIB は O<sub>3</sub> 濃度と正の関連を示した(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ごとに OR=1.17, 95%CI:1.03,1.31)。過去 1 年間の喘鳴と喘息は O<sub>3</sub> とほぼ有意に関連していた(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ごとに OR=1.127, 95%CI:0.98, 1.28、OR=1.11, 95%CI:0.94,1.30)。限界モデルを用いてデータの非独立性を考慮に入れた場合、全体的に結果は影響を受けなかった。過去 1 年間の喘鳴および喘息と O<sub>3</sub> との正の関連は統計的に有意になり、生涯喘息は O<sub>3</sub> とより一貫した関連を示した。大気汚染物質間の共線性(NO<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>: r=-0.76; SO<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>: r=-0.02; PM<sub>10</sub>-O<sub>3</sub>: r=-0.02)を考慮するために、高い相関関係を持つ NO<sub>2</sub> と O<sub>3</sub> をロジスティック回帰モデルに導入したところ、EIB と O<sub>3</sub> との関連は統計的有意性を失った。免疫系症状については、3 年平均 O<sub>3</sub> 濃度が高い地域(平均 50.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )の学校に通う児童では、O<sub>3</sub> 濃度の低い地域(平均 34.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )に比べて、アレルギー性疾患、アトピーの有病率が有意に高かった(高濃度で各々 21.8%、31.6%、低濃度で各々 17.9%、21.5%)。アレルギー性鼻炎の既往歴は O<sub>3</sub> と正の関連がみられた(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ごとに OR=1.09, 95%CI:1.00,1.19)。喘息の既往歴と O<sub>3</sub> に関連がみられた(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ごとに OR=1.09, 95%CI:0.97,1.12)。アトピーの既往歴は O<sub>3</sub> との有意で正の関連がみられた(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ごとに OR=1.34, 95%CI:1.24,1.46)。花粉症の既往歴は O<sub>3</sub> と強く正の相関がみられた(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ごとに OR=1.40, 95%CI:1.25,1.56)。大気汚染物質間の共線性(NO<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>: r=-0.76; SO<sub>2</sub>-O<sub>3</sub>: r=-0.02; PM<sub>10</sub>-O<sub>3</sub>: r=-0.02)を考慮するために、高い相関関係を持つ NO<sub>2</sub> と O<sub>3</sub> をロジスティック回帰モデルに導入したところ、AR およびアトピー性皮膚炎(過去 1 年および生涯)と O<sub>3</sub> との関連はより強くなった(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  ごとに AR OR=1.27, 95%CI:1.10,1.47、過去 1 年アトピー性皮膚炎 OR=1.17, 95%CI: 0.98, 1.40、生涯アトピー性皮膚炎 OR=1.15, 95%CI:1.01,1.31)。以上より、バックグラウンドレベルの O<sub>3</sub> への長期曝

露は児童における呼吸器疾患及びアトピーの有病率上昇と関連した。

Qian *et al.* (2005)は、メリーランド州ワシントン郡、ノースカロライナ州フォーサイス郡、ミネソタ州ミネアポリス北西郊外、ミシシッピ州ジャクソン(米国)で実施された ARIC(Atherosclerosis Risk in Communities)研究の対象者中、大気汚染物質濃度のデータの無いワシントン郡を除く 3 地域で 1990~1992 年に呼吸機能を測定した成人 10,240 人(平均年齢 $\pm$ SD=56.8 $\pm$ 5.7 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横断研究によって調べた。重回帰分析によって喫煙、受動喫煙、呼吸器疾患の症状・既往、BMI、教育、室内空気汚染源について調整した。曝露濃度は、US EPA の AIRS(Aerometric Information Retrieval System)から取得したデータから算出した PM<sub>10</sub> 及び O<sub>3</sub> の年間平均値で評価した。郡毎に PM<sub>10</sub> 日平均濃度、O<sub>3</sub> については 10 時から 18 時の 8 時間平均値を用い、測定局毎の値を平均し、各対象者について郡毎の日平均濃度を呼吸機能検査前 365 日分平均することで年間平均値とした。年間平均濃度の平均(範囲)は、PM<sub>10</sub>: 27.9  $\mu$ g/m<sup>3</sup>(26.1~27.9)、O<sub>3</sub>: 39.1 ppb(29.6~49.5)であった。解析の結果、PM<sub>10</sub> 濃度及び O<sub>3</sub> 濃度の 1 標準偏差分の上昇 (PM<sub>10</sub>: 2.8  $\mu$ g/m<sup>3</sup>, O<sub>3</sub>: 8.3 ppb,) に対して、FVC (PM<sub>10</sub>: 喫煙者-1.96%、非喫煙者-1.12%。O<sub>3</sub>: 喫煙者-2.98%、非喫煙者-1.27%)、FEV<sub>1</sub> (PM<sub>10</sub>: 喫煙者-2.23%、非喫煙者-0.63%。O<sub>3</sub>: 喫煙者-3.64%、非喫煙者-0.39%) が有意に低下した (O<sub>3</sub> と非喫煙者の FEV<sub>1</sub> との関連は非有意)。これは呼吸器疾患や症状の有無で層別しても同様であった。

Li *et al.* (2006)は、腫瘍壊死因子(TNF : tumor necrosis factor)の遺伝子型と子供の喘息症状との関係を調べるため、米国の南カリフォルニア州 12 地区において、O<sub>3</sub> 及び腫瘍壊死因子の遺伝子型と、喘息及び喘鳴症状との関連について質問票を用いた横断研究による解析を行った。DNA 分析は頬粘膜細胞を採取し、TNF G-308A の遺伝子型と、グルタチオン-S-転移酵素(GST: glutathione-S-transferase)の遺伝子型を調べた。調査対象者は、児童(4 年生)3,699 人であり、調査は 1994~1995 年に実施した。呼吸器症状に関する質問票調査を実施した時期の 1 年前の平均濃度によって曝露評価を行った。曝露評価は欠損データのない対象者 2,727 人について行い、単年の平均 O<sub>3</sub> 濃度が 50 ppb 以上の地区を高濃度曝露地域とし、それより低い地域を低濃度曝露地域として区分した。O<sub>3</sub> の平均濃度は、低濃度地区の年平均 37.5 ppb、高濃度地区の年平均 57.8 ppb であった。ロジスティック回帰分析によって、TNF-308 遺伝子型による喘息や喘鳴のリスクを O<sub>3</sub> の高濃度曝露地域と低濃度曝露地域、GSTM1 及び GSTP1 の遺伝子型によって層別化して解析した。TNF の 1 つである G-308A 遺伝子多型と子供の喘息及び喘鳴症状との関係を調べたところ、遺伝子型が 308GA/AA 型の群に対して、308GG 型の群では、喘息及び喘鳴のリスクが減少し、308GA/AA 型に対する 308GG 型の OR は、喘息のリスク、喘鳴のリスクともに 0.8(95%CI: 0.7~0.9)であった。O<sub>3</sub> の高濃度曝露地域と低濃度曝露地域、GSTM1 遺伝子多型(GSTM1 null、GSTM1 Present)、GSTP1 遺伝子多型(GSTP1 Ile/ Ile、GSTP1 Ile/ Val 又は GSTP1 Val/ Val)に層別化して解析すると、308GG 型の示す喘鳴リスク低減効果は、O<sub>3</sub> の低濃度曝露地域においてより強かった。さらに、高濃度の O<sub>3</sub> 曝露地域では、GSTM1 null や GSTP1 Ile/ Ile の遺伝子型をもつ子供で、308GG 型の遺伝子型が示す喘鳴リスク低減効果がより顕著であった。これらの結果から、喘息発生時の気道の酸化ストレスに応じて、TNF-308GG が防御的に作用する可能性が示唆された。

Chen *et al.* (2007b)は、O<sub>3</sub>長期曝露と関連する呼吸機能変化のリスクに対する、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、2000年、2001年または2002年の2~5月、ロサンゼルス(LA)、サンフランシスコ(SF)(米国)のいずれかのみに住してきたカリフォルニア大学バークレー校の大学生210人(男性90人、女性120人、18~22歳)について遺伝子型を調べた。同じ対象者を用いた以前の研究で呼吸機能検査結果とO<sub>3</sub>生涯曝露との関連が認められている。多変量線形回帰によって遺伝子型とO<sub>3</sub>と関連する呼吸機能変化との性別の関連をモデル化し、身長、体重、人種、NO<sub>2</sub>やPM<sub>10</sub>への生涯曝露を調整した。大気汚染物質の生涯曝露は、自記式の居住暦をもとに、月ごとに居住地点における濃度を割り当て、出生からの生涯分を累積した。月ごとの居住地点における大気汚染物質濃度は、大気質データをCARBやAIRSから、あるいはCARBに対し特別に要請することで取得し、居住地から50km以内にある最大3測定局の月平均濃度測定値を居住地から測定局までの距離の逆数で加重することで空間的に内挿した。生涯曝露月平均値(範囲)は、O<sub>3</sub>は男性:37 ppb(14~59)、女性:33 ppb(26~42)、PM<sub>10</sub>は1987年以前の男性:73 µg/m<sup>3</sup>(33~115)、女性:69 µg/m<sup>3</sup>(23~91)、1987年以降は男性:36 µg/m<sup>3</sup>(11~61)、女性:29 µg/m<sup>3</sup>(9~50)、NO<sub>2</sub>は男性:29 ppb(9~48)、女性:26 ppb(5~47)だった。解析の結果、GSTM1-null/NQO1 Pro187の組み合わせの遺伝子型は、女性でのO<sub>3</sub>によるFEF<sub>25-75%</sub>平均値の低下リスクの増大と有意に関連し(-75±35 mL/s)、GSTP1 Val105変異遺伝子型は、男性でのO<sub>3</sub>によるFEF<sub>75%</sub>平均値の低下リスクの増大と有意に関連した(-81±31 mL/s)。GSTM1-nullの遺伝子型がO<sub>3</sub>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 *et al.* (2007)は、1993年又は1996年から最大8年間の大気汚染物質への長期曝露と呼吸器影響との関連をコホート調査によって調べた。対象者は南カリフォルニア(米国)の12コミュニティの10歳児3,677名で8年間完全に追跡できた対象者は1,445名であった。線形スプラインモデルによって8年間の呼吸機能発達パターンを示し、階層混合効果モデルにより呼吸機能発達と交通への曝露との関連を調べた。モデルにより、性別、人種、民族、コホートの種類、ベースライン時の喘息状態毎にそれぞれ肺発達曲線を設定できる。身長、身長の二乗、BMI、BMIの二乗、現在の喘息の有無、検査日の運動又は呼吸器疾患、対象児自身の前年の喫煙、検査担当者のための指標変数を調整した。各対象者の追跡期間中の交通に関連した大気汚染物質への曝露は、対象者の住居から最も近い高速道路又は主要道路(高速道路以外)までの距離、及び道路からの距離や交通量、排気率、気象条件等を考慮した拡散モデルによる汚染度で評価した。また、コミュニティの大気汚染物質濃度は地域中心部で連続測定されており、期間中平均濃度最大値と最小値の差は、PM<sub>10</sub>:51.4 µg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>:22.8 µg/m<sup>3</sup>、NO<sub>2</sub>:34.6 ppb、酸性蒸気:9.6 ppb、元素状炭素:1.2 µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>(日中8時間平均(10~18時)):37.5 ppbであった。曝露指標は四分位に分割し、曝露が最大の対象児群と最小の対象児群とを比較解析した結果、高速道路からの距離500m以内の群は1500m以上の群と比較し、呼吸機能の発達が有意に低下した(変化量はFEV<sub>1</sub>:-81 mL/s(95%CI: -143,-18)、MMEF:-127 mL/s(95%CI: -243,-11))。高速道路からの距離、コミュニティにおける大気汚染物質濃度の複合モデルでは、どちらも呼吸機能発達を低下させ、それぞれの交互作用はなかった。最大濃度と最小濃度でのFEV<sub>1</sub>発達の変化量は、NO<sub>2</sub>:-109 mL/s(p=0.003)、酸性蒸気:-111 mL/s(p=0.002)、PM<sub>10</sub>:-111 mL/s(p=0.013)、PM<sub>2.5</sub>:-100 mL/s(p=0.009)、元素状炭素:-101 mL/s(p=0.001)、O<sub>3</sub>:-13 mL/s(p=0.821)で、NO<sub>2</sub>、酸性蒸気、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、元素状炭素は呼吸機能の発達低下と統計学的に有意に関連し

ていたが、O<sub>3</sub>は関連しなかった。8年間追跡できた1,445人について18歳時点での呼吸機能を解析した結果、高速道路からの距離が500m以内の群は1500m以上の群と比較し、呼吸機能発達が抑制された(予測量比平均FEV<sub>1</sub>:97.0%(95%CI: 94.6, 99.4)、MMEF:93.4%(95%CI:89.1,97.7)、変化量はFEV<sub>1</sub>:-98mL/s(95%CI:-182,-15)、MMEF:-173mL/sec(95%CI:-327, -19))。

Rojas-Martinez *et al.* (2007)はメキシコシティ(メキシコ)において呼吸器の機能低下とPM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>との関連について解析するため、コホート研究を実施した。調査期間は1996年4月23日～1999年5月19日であった。10ヶ所の大気モニタリング測定局の近くのランダムに選択した39の小学校に通う研究開始当時8歳の3,170人の学童(研究開始時点での質問票への回答は1819人、その後1351人追加)を対象とし、対象者は3年間にわたって6ヶ月毎に肺活量検査と質問票への回答を行った。大気汚染物質の濃度は、メキシコシティ内の10ヶ所の大気モニタリング測定局で測定した。メキシコシティにおける各汚染物質の平均濃度は、PM<sub>10</sub>(24時間平均)が75.6 µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>(8時間平均)が69.8 ppb、NO<sub>2</sub>(24時間平均)が33.8 ppbであった。曝露評価期間を1996年～1999年とした。呼吸機能(FVC及びFEV<sub>1</sub>)の低下と大気汚染物質との関連をGeneral Linear Mixed Modelによって解析し、年齢、BMI、身長、年齢による身長(height by age)、屋外活動に費やす平日の時間、受動喫煙、前日の大気汚染濃度、初めて試験してからの時間について調整を行った。検査前6ヶ月間平均の8時間(10～18時)平均O<sub>3</sub>濃度のIQR(11.3 ppb)増加は女生徒の場合はFEV<sub>1</sub>の年間12 ml(95%CI: 6, 18)の発達低下、男生徒の場合は4 ml(95%CI: -2, 10)の発達低下と関連付けられた。FVCについては、女生徒19 ml(95%CI: 12, 25)、男生徒9 ml(95%CI: 2, 16)の年間発達低下と関連付けられた。PM<sub>10</sub>濃度のIQR(36.4 µg/m<sup>3</sup>)増加は女生徒の場合はFEV<sub>1</sub>の年間11 ml、男生徒の場合は15 mlの低下に、NO<sub>2</sub>濃度のIQR(12.0 ppb)増加は女生徒の場合はFEV<sub>1</sub>の年間30 mlの低下、男生徒の場合は25 mlの低下に関連付けられた。

Calderón-Garcidueñas *et al.* (2000)は、1997年冬と1998年夏に、メキシコシティ首都圏南西部及びメキシコ湾の小港湾都市であるTuxpam(メキシコ)をそれぞれ曝露地区及び対照地区として、5～18歳の小児(曝露群59人、対照群19人)の胸部X線検査を行い、肺の過膨張(主に両側性対称性中度過膨張)について比較した。メキシコシティ首都圏南西部ではO<sub>3</sub>を中心に大気汚染が深刻で、調査期間にはO<sub>3</sub>濃度が0.08 ppmを超える時間が月平均131時間あり、O<sub>3</sub>の最大濃度は248 ppmに達した。調査対象者の選定にあたっては、非喫煙者で受動喫煙がなく、室内にペットを飼っておらず、またアレルギー疾患の家族歴がなく、住居地や学区が測定局から10マイル以内であることなどを条件とした。曝露群では肺の過膨張が、59人中30人で認められたのに対し、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 score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。ただし2地区の比較であり、粒子状物質単独の影響については分析していない。

Islam *et al.* (2008)は、抗酸化酵素の遺伝子HMOX-1、CAT及びMNSODの機能多型が喘息の新規発症と関連し、これらの変異型の影響はO<sub>3</sub>への曝露によって修飾されると仮説をたて、カリフォルニア子供研究(CHS)の参加者のデータを用いてこの仮説を検証した。CHSはカリフォルニア州南部12コミュニティの第4、7、10学年の子供を高校卒業まで追跡したコホート研究で、その

参加者中、両親から質問票回答が得られ、喘息や喘鳴の既往歴が無く、2回以上の追跡調査ができたヒスパニック系、非ヒスパニック系の白人それぞれ 586 人、1,125 人の子供のデータを解析した。毎年実施する面談調査において、前回調査まで医師による喘息の診断の無かった子供から新たに診断の報告があった場合を新規喘息発症とみなした。HMOX-1、CAT 及び MNSOD の遺伝子型は、採取した頬粘膜細胞中の DNA サンプルを用いて判定した。大気汚染物質に関しては、各コミュニティの測定局において 1994 年以降、大気中の O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、酸類の蒸気、元素炭素、有機炭素が定期測定されており、O<sub>3</sub> については 10~18 時の 8 時間平均濃度に基づく 1994~2003 年の各コミュニティ測定局平均値を各コミュニティ在住の子供集団に割り当てた。12 のコミュニティにおいて大気汚染物質濃度上位 1~6 位を高濃度コミュニティ、7 位以下を低濃度コミュニティとして分類すると、O<sub>3</sub> については高濃度コミュニティでの平均は 55.2ppb、低濃度コミュニティでは平均 38.4ppb であった。Cox 比例ハザードモデルにより在住コミュニティを調整して遺伝子多型による新規喘息発症のハザード比(HR)を求めた結果、非ヒスパニック系白人において HMOX-1 の GT 反復が 23 回未満の短アレルを持つ子供は、持たない子供と比較して喘息発症のリスクが低下した(HR=0.64; 95% CI: 0.41, 0.99)。ヒスパニック系白人の子供では CAT-262C>T の T アレル(CT または TT)を有する遺伝子変異型で喘息リスクの上昇があった(HR=1.93; p = 0.01)。遺伝子多型と喘息発症との関連について大気汚染物質濃度と遺伝子多型の交互作用項を含む 2 段階階層モデルで解析した結果、非ヒスパニック系白人の HMOX-1 の遺伝子型による新規喘息発症への影響は O<sub>3</sub> 濃度の高低によって異なることが認められ(p=0.03)、O<sub>3</sub> 低濃度コミュニティと高濃度コミュニティで分けて HR を求めると、低濃度コミュニティの子供において遺伝子多型による保護効果が有意に認められた(HR=0.44; 95%CI: 0.23, 0.83)。

Wilhelm *et al.* (2008)は、2000~2001 年、CHIS(カリフォルニア州健康インタビュー調査; California health interview survey)の一環として、カリフォルニア州ロサンゼルス郡、サンディエゴ郡(米国) 居住の喘息患児(0~17 歳)612 人を対象に断面研究を実施し、喘息症状、喘息による救急受診・入院と粒子状物質や O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> の濃度、交通量等との関連をロジスティック回帰を用いて検討した。大気汚染物質の濃度は CARB 及び南部沿岸大気質管理地域(south coast airquality management district)による定期測定が行われている既存測定ネットワークから得られる 1999~2001 年のデータを用い、各対象者に対し、居住地から最も近い測定局におけるインタビュー前 1 年間の平均値を割り当てた。PM<sub>10</sub> 年平均濃度の平均(範囲)は 37.7(26.2-46.9) µg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub> は 19.3(10.6-24.6) µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub> は 21(11-42) ppb(原著では pphm;parts per hundred million)だった。人種/民族、貧困レベルについて調整した O<sub>3</sub> との 2 汚染物質モデルにおいて、PM<sub>2.5</sub> の 10 µg/m<sup>3</sup> 上昇当たり OR は、呼吸器症状:3.89(95%CI: 0.86, 17.5)、救急受診又は入院: 3.68(95%CI: 0.98, 13.8)、PM<sub>10</sub> の 10 µg/m<sup>3</sup> 上昇当たり OR は、呼吸器症状:1.82(95%CI: 0.86, 3.87)、救急受診又は入院: 2.76(95%CI: 1.33, 5.71)となった。O<sub>3</sub> の 10 ppb 上昇当たりの OR は、単一汚染物質モデルによる解析では呼吸器症状:1.96(95%CI:1.23, 3.13)であり、救急受診又は入院は 1.16(95%CI:0.74, 1.81)であった。PM<sub>10</sub> との複数汚染物質モデルによる解析では、呼吸器症状:2.29(95%CI:1.01, 5.23)であり、救急受診又は入院は 2.89(95%CI:1.32, 6.34)であった。PM<sub>2.5</sub> との複数汚染物質モデルによる解析では、呼吸器症状:3.51(95%CI:1.45, 8.46)であり、救急受診又は入院は 2.48(95%CI:1.14, 5.38)であり、単一汚染物質モデルによる救急受診又は入院を除き、有意な正の関連が認められた。

Forbes *et al.* (2009a)は、イングランドにおいて、成人の呼吸機能低下と PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は1995年、1996年、1997年、2001年であった。対象者は16歳以上の白色人種で、アンケート、呼吸機能検査を実施したのは計42975人、このうち汚染物質データが有ったのは40329人であった。調査年およびその前年の大気汚染物質濃度は拡散モデルを用いて推計した。各汚染物質の2年間平均(調査年・前年)の平均値は1995、1996、1997、2001年それぞれ、PM<sub>10</sub>が19.2、20.5、19.9、15.7 μg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>が53.4、51.8、50.7、51.8 μg/m<sup>3</sup>、NO<sub>2</sub>が24.2、31.0、36.4、23.3 μg/m<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>が9.3、9.2、9.2、3.8 μg/m<sup>3</sup>であった。FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVCと大気汚染物質との関連を多重線形回帰によって解析し、①モデルA:年齢(10歳単位)、性別、身長、相互作用、②モデルB:A+世帯主社会的階層、喫煙状況、受動喫煙、地域、検査時期の二つのモデルを用いて調整を行った。全調査年の結果を統合すると、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>の10 μg/m<sup>3</sup>増加あたりFEV<sub>1</sub>低下はPM<sub>10</sub>でモデルA:111 mL、B:92 mL(母平均に対し3%)、NO<sub>2</sub>でモデルA:32 mL、B:22 mL(0.7%)、SO<sub>2</sub>でモデルA:54 mL、B:22 mL(0.7%)だった。気管支炎、肺気腫、喘息の報告のある者を除外すると調整後の低減値はPM<sub>10</sub>: 81 mL(95%CI: 44、118)、NO<sub>2</sub>:20 mL(95%CI: 12, 28)、SO<sub>2</sub>: 18 mL(95%CI: 4, 33)となった。FEV<sub>1</sub>低減幅はPM<sub>10</sub>に対しては女性65 mL(95%CI: 26, 103)、男性120 mL(95%CI: 65,176)、NO<sub>2</sub>に対し女性16 mL(95%CI: 7, 24)、男性30 mL(95%CI: 17,42)、SO<sub>2</sub>に対し女性12 mL(95%CI: -3, 27)、男性33 mL(95%CI: 12,55)となり、女性より男性で大きかった。O<sub>3</sub>に対してはモデルAでFEV<sub>1</sub>は22 mL(95%CI: 3, 40)の増加、Bでは4 mL(95%CI: -26, 19)低減となり、男女で影響は同程度だった。年齢別ではPM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>の影響は年齢に伴い増大し、O<sub>3</sub>では逆に低減したが有意ではなかった。喫煙状況別ではFEV<sub>1</sub>とPM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>との関連は元喫煙者で最大で現喫煙者、非喫煙者では同程度だった。気管支炎・肺気腫・喘息患者を除外した解析、喫煙量で調整しない解析でも同様の結果だった。O<sub>3</sub>では有意な関連は認められなかった。FEV<sub>1</sub>/FVCについては有意な関連は認められなかった。

Islam *et al.* (2009)は、南カリフォルニア(米国)の12コミュニティの4、7、10年生を対象とした南カリフォルニア大学の子供健康調査コホートの対象者から、喘息・喘鳴の既往が無く、GST遺伝子多型データの有る1,610名を高校卒業まで追跡し、O<sub>3</sub>への長期曝露と喘息発症との関連についてコホート調査を行った。Cox 比例ハザードモデルを用いて解析し、抗酸化関連酵素の遺伝子多型(GSTM1/GSTP1/NQO1)、人種、出生体重、在胎日数、母親の妊娠中の喫煙、アレルギー歴、家族の喘息既往を調整した。感度分析も行った。O<sub>3</sub>曝露濃度は1994年に設置された大気質測定局で測定された1時間平均値から、日中8時間平均値(午前10時～午後6時)の追跡期間中の年間平均値を求めた。12コミュニティをO<sub>3</sub>濃度により、6の高濃度コミュニティ(46.5～64.9 ppb)と6の低濃度コミュニティ(28.6～45.5 ppb)に分けた。喘息発症リスクは、O<sub>3</sub>高濃度コミュニティの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つ以上の参加ではハザード比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<sub>3</sub>低濃度コミュニティでは、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 *et al.* (2009)は、米国カリフォルニア州南部12地域において、Children's Health Study (CHS)の登録者を対象に、TNF G-308A多型と小児の喘息患者における気管支症状との関連、また、その関



連がオゾン曝露によって変化するかどうかについて調べた。対象者は、CHS 参加者中、TNF-308 遺伝子型データが得られた喘息児童(8歳-12歳)548人(男子306人、女子242人)。TNF-308 GG:397人、GA:136人、AA:15人。高O<sub>3</sub>地域229人、低O<sub>3</sub>地域319人。うち、症例234人(コホート登録前12ヶ月間に気管支炎症状有)(男子144人、女子90人。平均年齢(SD)=11.2(2.3)歳。症状無しの子供の平均年齢(SD)は10.9(2.2)歳)。TNF-308 GG:163人、GA:66人、AA:5人。高O<sub>3</sub>地域95人、低O<sub>3</sub>地域139人。アウトカムについては、CHS参加登録時のベースライン調査票の回答(過去12ヶ月の気管支炎エピソード、慢性咳嗽、慢性の痰)を使用した。曝露評価では、大気汚染モニタリングネットワークにおける毎時測定データを使用した。各地域について8時間平均値(10-18時)の1994-1993年の年間平均値を算出し、年間平均値の平均50ppb以上の地域を高O<sub>3</sub>地域、50ppb未満の地域を低O<sub>3</sub>地域として区分した。解析では、地域のオゾンレベルがTNF-308遺伝子型と気管支炎症状との関連を修飾するか(効果修飾)を評価するために、オゾン濃度が50ppb未満と50ppb以上で対象児童を層別化して解析した。交互作用の評価は、曝露カテゴリーごとの対象児童における気管支炎症状のリスクを、GG遺伝子型かつ低オゾン地域居住対象者のリスクと比較した。性、年齢、民族、学年、副流煙、生涯居住地、カリフォルニア州南部12地域を調整した。解析の結果、GAまたはAA遺伝子型を持つ喘息児と比較して、GG遺伝子型を持つ喘息児は、低オゾン地域で気管支症状の顕著な減少を示した(調整OR=0.53, 95%CI: 0.31, 0.91)。しかしながら、高オゾン地域に住む喘息の小児では有意な関連は観察されなかった(調整OR=1.42, 95%CI: 0.75, 2.70)。低オゾン地域と高オゾン地域におけるゲノムの違いによる効果(GG v.s. G/A or A/A)は、統計的に有意であった(p=0.01)。しかしながら、TNF-308 GG遺伝子型における関連の環境大気オゾンの高い地域と低い地域との差は、非喘息児では統計的に有意ではなかった(p=0.47)(低オゾン地域において、調整OR=0.70, 95%CI:0.51, 0.96、高オゾン地域においてOR=0.87, 95%CI:0.60, 1.26)。カリフォルニア州南部の各地域に対してダミー変数を用い、喘息児の気管支炎症状の発生に対するTNF-308 GG遺伝子型のβ値を計算し、地域ごとの調整後β値を、分散逆数に比例した重みを用いて、オゾン濃度に対してプロットしたところ、低、高オゾン地域において喘息児の気管支症状の有病率の差は統計的に有意ではなかった(p=0.63)。低、高オゾン地域におけるGG遺伝子型が及ぼす喘息児の気管支症状への保護効果のばらつきは、生涯居住者に限定しても同様の結果が得られた。以上より著者らは、オゾン曝露が少ない喘息の子供におけるTNF-308 GG遺伝子型の保護的な関連は、この遺伝子多型によって特徴づけられるハプロタイプが、気道酸化ストレスレベルに応じて気管支症状の保護的役割を果たすことを示唆しているとした。また、遺伝的に影響を受けやすい個人の環境曝露を排除することで発症を減らすことができるか否かについては更なる研究が必要であるとした。

Parker *et al.* (2009)は、米国において1999~2005年の全国健康インタビュー調査(National Health Interview Survey)の一環として72,279人の子供(3~17歳)について横断研究を行い、アレルギー性呼吸器疾患、花粉症とPM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>の年平均濃度、夏季O<sub>3</sub>平均濃度との関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。大気汚染物質濃度は、USEPAから入手した居住地から20マイル以内の測定局における調査年の年平均濃度を、距離の逆数で加重して推定した。中央値はPM<sub>10</sub>: 24.1 µg/m<sup>3</sup>, PM<sub>2.5</sub>: 13.1 µg/m<sup>3</sup>, NO<sub>2</sub>:17.8 ppb, SO<sub>2</sub>:3.90 ppb, O<sub>3</sub>:31.5 ppbだった。大気汚染物質によるアレルギー性呼吸器疾患・花粉症報告のORは、調査実施年、年齢、社会経済状況

(貧困状態、人種、家族構成、保険、利用可能な医療・介護、親の教育等)、地域(都市化状態、地域、郡収入中央値)について調整後、O<sub>3</sub>(10 ppb 上昇当たり):1.20(95% CI:1.15, 1.26)、PM<sub>2.5</sub>(10 µg/m<sup>3</sup> 上昇当たり):1.23(95%CI: 1.10,1.38)となり、統計学的に有意に増加することが示された。O<sub>3</sub> 及び PM<sub>2.5</sub>以外の物質と、アレルギー性呼吸器疾患・花粉症報告との有意な関連はみられなかった。

Wood *et al.* (2009)は、イギリスにおいて、 $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損者における呼吸器の機能低下、症状の発症・悪化と PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は2006年、英国の $\alpha$ 1-アンチトリプシン欠損者登録から、PiZZ 遺伝子型保有者で転居したことがない者 304 人を対象として呼吸機能検査、胸部 CT 検査を実施した。対象者の年齢中央値は 50.29 歳(IQR:42.5 歳~58.1 歳)、男性が 58.88%であった。曝露評価期間を2006年とし、大気汚染物質濃度は拡散カーネル法、加重回帰の複合モデルを用いてモデル推計した。各汚染物質の平均濃度は、都市部、村落の PM<sub>10</sub>年間平均濃度それぞれ 11.12、14.79 µg/m<sup>3</sup>、AOT による O<sub>3</sub>が 11859、13764 µg/m<sup>3</sup>/時、NO<sub>2</sub>年間平均濃度が 9.96、20.29 µg/m<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>年間平均濃度が 2.14、3.99 µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>濃度 120 µg/m<sup>3</sup>超過日数は 14.25、17.33 日であった。FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、KCO(輸送係数)、上気道、下気道ボクセル指数(UZVI、LZVI)と大気汚染物質との関連を線形回帰モデルによって解析し、喫煙量、年齢、性別、職業リスク、社会的困窮度について調整を行った。解析の結果、O<sub>3</sub>濃度上昇により、KCO は低下(1 µg/m<sup>3</sup>/時あたりの回帰係数 -0.001, p=0.05)、FEV<sub>1</sub>/FVC、UZVI、LZVI は上昇した(回帰係数は Log(FEV<sub>1</sub>/FVC): -6.25×10<sup>-6</sup>, p=0.03、UZVI: 0.001, p=0.02、LZVI: 0.001, p=0.03)。O<sub>3</sub>による変化は KCO 変化の 1%、UZVI、LZVI 変化の 2%を占めた。

Akinbami *et al.* (2010)は、米国、50 大都市において、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> と呼吸器症状との関連について、質問票による横断研究を行った。調査対象者は、NHIS(national health interview survey)の対象者 34,073 名であった。対象者の年齢は 3~17 歳であった。調査期間は 2001 年~2004 年であった。大気汚染物質の濃度は U.S EPA AIRS に基づき、郡(county)の 12 か月平均値を用いた。PM<sub>2.5</sub>の平均濃度は、13.3 µg/m<sup>3</sup>(11.0 µg/m<sup>3</sup> ~ 15.7 µg/m<sup>3</sup>)、PM<sub>10</sub>の日平均濃度は 26.3 µg/m<sup>3</sup>(21.0 µg/m<sup>3</sup> ~ 32.1 µg/m<sup>3</sup>)、O<sub>3</sub>の 8 時間平均値の日最大値の平均値は 39.8 ppb(35.9 ppb ~ 43.7 ppb)、NO<sub>2</sub>の平均濃度は、17.3 ppb(13.0 ppb ~ 24.4 ppb)、SO<sub>2</sub>の平均濃度は 3.0 ppb(1.7 ppb ~ 4.8 ppb)であった。ロジスティック回帰分析を用いて性、年齢、人種、家庭内喫煙者、片親、親の教育レベル、貧困レベル、居住地区を調整した。結果として、O<sub>3</sub>濃度 5 ppb 上昇に伴う調整後の OR は、喘息の有病で 1.08(95%CI: 1.02, 1.14)、喘息の発作で 1.07(95%CI: 1.00, 1.13)であった。PM<sub>2.5</sub>濃度 5 µg/m<sup>3</sup> 上昇に伴う調整後の OR は、喘息の有病で 1.02(95%CI: 0.97, 1.06)、喘息の発作で 1.03(95%CI: 0.98, 1.08)で有意ではなかった。PM<sub>10</sub>濃度 5 µg/m<sup>3</sup> 上昇に伴う調整後の OR は、喘息の有病で 1.00(95%CI: 0.92, 1.09)、喘息の発作で 0.99(95%CI: 0.90, 1.09)で有意ではなかった。

Hwang *et al.* (2010)は、台湾児童健康調査における大気汚染物質と気管支炎症状有病率との関連を評価した。各地域公立学校から、台湾における中学生の代表として 7 年生から 8 年生の児童合計 5,804 人に参加を依頼した。うち保護者から参加同意書、基情報調査票回答が得られ解析対象となったのは 5,052 名(回答率 87.0%)で、喘息児 376 人(男子 202 人、女子 174 人)、非喘息児 4676 人(男子 2245 人、女子 2431 人)。アウトカムについては 2007 年に南カリフォルニア Children's Health

Study で使用された質問紙を修正した質問票により過去 12 ヶ月間の気管支症状に関する情報を収集した。曝露評価では、台湾児童健康研究の対象地域に設置された 14 の環境保護局の測定局で測定された大気汚染物質データを使用した(2005 年から 2007 年)。解析では、第 1 段階では地域別の気管支症状有病率を地域切片と個人レベル共変数を入れたロジスティック回帰モデルを用い、第 2 段階で地域の大気汚染物質濃度を切片とした線形回帰モデルを用いた、2 段階階層モデルで解析し、大気汚染物質濃度 3 年間平均値 IQR 上昇当たりの調整気管支症状オッズ比を喘息児、非喘息児について推定した。共変数調整後の OR が調整前と 10%以上変化した場合に最終モデルに含めた。性別、年齢、両親の教育、年収、授乳期間、妊娠時の母親の喫煙、環境中のタバコ煙、ゴキブリ、カーペット、ペット、家の湿気とカビ、両親のアトピーを交絡因子として調整した。解析の結果、喘息児において単一汚染物質モデルでは 8 時間平均値に基づく年間平均 O<sub>3</sub> 濃度と気管支症状との有意な関連は認められなかった(IQR=8.77ppb あたりの調整後 OR=0.80, 95%CI:0.59, 1.09)。しかし PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルでは影響推定値は大きく低減し、負の有意な関連が認められた(IQR あたりの調整後 OR=0.64, 95%CI:0.41, 1.00)。他の汚染物質とのモデルでも影響推定値はわずかに変化した。非喘息児において、8 時間平均値に基づく年間 O<sub>3</sub> 平均濃度 IQR 上昇あたりの慢性的な痰の OR は 1.32(95%CI: 1.06, 1.63)であった。いずれの汚染物質との 2 汚染物質モデルにおいても有意な関連は維持された。以上より著者らは、O<sub>3</sub> を含む環境大気汚染物質への長期曝露は、児童の気管支炎症状有病率を上昇させる可能性があることを示唆しているとした。

Meng *et al.* (2010)は、San Joaquin Valley(米国)において呼吸器の症状の発症・悪化や入院・受診と PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CO との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は 2000 年 11 月～2001 年 9 月であった。対象者は医師診断による喘息患者 1502 人(インタビュー実施 10307 人の 14.6%)で、男性 582 人・女性 920 人、7 歳未満 493 人・65 歳以上 180 人、白人 961 人・ラテン系 310 人・アジア系 134 人・アフリカ系 97 人であった。全員が大気汚染物質測定局から 5 マイル以内に居住していた。大気汚染物質の濃度は CARB、大気質管理地区の測定局で測定し、対象者居住地 Zip-code 領域の人口加重重心を、そこから最短距離にある測定局に割り当てた。各汚染物質の中央値は、PM<sub>2.5</sub>(24 時間平均)が 21.4 µg/m<sup>3</sup>(IQR: 17.9-23.5)、PM<sub>10</sub>(24 時間平均)が 42.7 µg/m<sup>3</sup>(IQR: 31.7-44.3)、O<sub>3</sub>(1 時間平均)が 30.3 ppb(IQR: 27.1-34.0)、NO<sub>2</sub>(1 時間平均)が 19 ppb(IQR: 16.0-21.4)、CO(1 時間平均)が 560 ppb(IQR: 530-650)であった。過去 12 ヶ月間の毎日または毎週の症状発生、救急受診・入院と大気汚染物質との関連をロジスティック回帰によって解析し、年齢、性別、人種/民族、貧困度、保険について調整を行った。毎日または毎週の症状発生の調整後オッズ比は O<sub>3</sub> 年平均値 10 ppb 増加当たり 1.23(95%CI: 0.94, 1.60)、PM<sub>10</sub> 年平均値 10 µg/m<sup>3</sup> 増加当たり 1.29(95%CI: 1.05, 1.57)、PM<sub>2.5</sub> 年平均値 10 µg/m<sup>3</sup> 増加当たり 1.82(95%CI: 1.11, 2.98)、四分位毎に見ると PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> には曝露反応関係がみられた。救急受診・入院の調整後オッズ比は O<sub>3</sub> 年平均値 10 ppb 増加当たり 1.49(95%CI: 1.05, 2.11)、PM<sub>10</sub> 年平均値 10 µg/m<sup>3</sup> 増加当たり 1.29(95%CI: 0.99, 1.69)、PM<sub>2.5</sub> 年平均値 10 µg/m<sup>3</sup> 増加当たり 1.47(95%CI: 0.76, 2.84)、曝露反応関係はいずれの物質でも認められなかった。年齢別に見ると、17 歳以下では症状、救急受診・入院とも汚染物質との有意な関連は認められず、18 歳以上で症状と O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> との間に有意な関連が認められた。

Wood *et al.* (2010)は、イギリスにおいて若年性の肺気腫の発症につながる α-1-抗トリプシン欠乏

(AATD)の対象者における呼吸機能の経時的低下を調べ、この低下に対する大気汚染を含む様々な要因の影響を探った。遺伝子型 PiZZ の  $\alpha$ -1-抗トリプシン欠乏症(AATD)症患者(血清中  $\alpha$ -1-抗トリプシン濃度 $<11\mu\text{M}$ )で 2006 年までに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データを持つのは 218 人)を対象とした。アウトカムには、全英 AATD 登録から PiZZ 遺伝子型登録者の呼吸機能調査結果データを利用した。呼吸機能検査はバーミンガムのセンターで実施した。曝露評価には、全国大気排出インベントリ(National Atmospheric Emission Inventory)のデータを用い、拡散モデル等により  $1\text{km}\times 1\text{km}$  グリッドで汚染物質濃度を評価した。 $\text{O}_3$ は日中 40ppb を超えた 1 時間平均値について、40ppb との差を累積した値である AOT40 を用いた。解析は、大気汚染物質への曝露と呼吸機能(FEV1、KCO)の低下との関連について一般化推定方程式(GEES)を用いた多変量モデル(大気汚染物質については単一汚染物質モデル)により実施した。サブグループ解析は、(i)利用可能な呼吸機能データが 4 年以上/未満、(ii)家族スクリーニングの結果、家族内で AATD に関連する肺疾患の最初の症例(肺指標症例)/非指標症例について実施した。解析の結果、GEE による解析の結果、オゾン AOT40  $1\text{mg}/\text{m}^3\cdot\text{h}$  上昇当たりの FEV1 の変化は  $0.001\text{ mL}/\text{year}$ (95%CI:-0.017,0.003)、KCO の変化量は $-0.008\text{ mmol}/\text{min}/\text{kPa}/\text{L}/\text{year}$  (95%CI:-0.015,-0.001、 $p=0.018$ )であった。以上より著者らは、オゾンへの曝露は AATD における呼吸機能の低下の予測因子であるとした。

Breton *et al.* (2011)は、米国の南カルフォルニア 12 地域において、1993 年に登録した 1,759 人(コホート 1)及び 1996 年に登録した 2,004 人(コホート 2)の 4 年生(登録時点)を対象として、12 年生まで 8 年間追跡し、年 1 回の呼吸機能検査を行った。大気汚染物質濃度は地域毎に設置された測定機器から得られた 1994~2000 年のデータから  $\text{O}_3$ については午前 10 時から午後 6 時までの 8 時間平均値及び 1 日 1 時間最大値、 $\text{PM}_{2.5}$ 、EC、OC、酸については 2 週間平均値、 $\text{PM}_{10}$ 、 $\text{NO}_2$ については 24 時間平均値の年間平均及び 1994~2000 年の平均を算出した。1994~2000 年平均濃度の地域による範囲はおおよそ  $\text{O}_3$ : 30~70 ppb、 $\text{PM}_{10}$ :15~70  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $\text{PM}_{2.5}$ : 5~30  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、酸:2~10 ppb、EC:0.1~1.4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  だった。解析では、身長、BMI、喘息、試験日の呼吸疾患、運動、喫煙、GSTM1 遺伝子型、測定技術者、家系について調整し、地域ごとに呼吸機能値の平均発達カーブを求め、それらと地域ごとの大気汚染パラメータとの関連を検討した。グルタチオン代謝経路遺伝子(GSS, GSR, GCLM, GCLC)の遺伝子 SNP を同定した 2,106 人を対象として各肺機能測定値の 8 年間の成長とハプロタイプとの関係について解析したところ、年平均  $\text{O}_3$  濃度と呼吸機能との関連はみられなかったが、GSS ハプロタイプと  $\text{O}_3$  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  $\text{O}_3$  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))。  $\text{NO}_2$  との 2 汚染物質モデルとしても同様の影響がみられ、2 つの物質による影響は独立していることが示唆された。

Dong *et al.* (2011)は、中国遼寧省 7 都市 25 地区において呼吸器の症状の発症・悪化と  $\text{PM}_{10}$ 、 $\text{O}_3$ 、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{SO}_2$ 、CO との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は 2009 年であった。対象地区内 25 小学校、50 幼稚園に通う 35527 人中、アンケート回答し、参加条件(3 年以上居住の 3~12 歳)を満たす子供 30139 人を対象とし、対象者の平均年齢は 8.5 歳(SD:2.4 歳)、アレルギー

一歴無 26004 人(男児 13125 人、女児 12879 人)、有 4135 人(男児 2078 人、女児 2057 人であった。曝露評価期間を 2006 年～2008 年とし、大気汚染物質の濃度は、各地区測定局の測定データを使用した。各汚染物質の平均濃度は、PM<sub>10</sub>(日平均値の 2006～2008 年 3 年間平均)が 124.2 μg/m<sup>3</sup>(濃度範囲 79-171 μg/m<sup>3</sup>)、O<sub>3</sub>{8 時間(10 時～18 時)平均値の 3 年間平均} が 54.8 μg/m<sup>3</sup>(濃度範囲 34-89 μg/m<sup>3</sup>)、NO<sub>2</sub>(日平均値の 3 年間平均)が 36.7 μg/m<sup>3</sup>(濃度範囲 21-51 μg/m<sup>3</sup>)、SO<sub>2</sub>(日平均値の 3 年間平均)が 50.3 μg/m<sup>3</sup>(濃度範囲 20-80 μg/m<sup>3</sup>)、CO(日平均値の 3 年間平均)が 2045 μg/m<sup>3</sup>(濃度範囲 929-2911 μg/m<sup>3</sup>)であった。呼吸器症状(持続性咳、持続性痰、医師診断喘息、現喘息、現喘鳴、アレルギー性鼻炎)有病率と大気汚染物質との関連をロジスティックモデル・生態学的モデルを用いた 2 段階階層化モデルによって解析した。年齢、性別、両親の教育、母乳哺育、低出生体重、肥満、2 歳未満時の呼吸器疾患、家族のアトピー歴、本人アレルギー歴、部屋数、主要道路近傍、工場・煙突近傍、2 年以内の家屋内装、石炭使用、台所換気、冬季換気、加湿器使用、寝室カーペット、ペット、屋内受動喫煙、両親による回答、屋外滞在時間について調整を行った。一部の呼吸器症状有病率は大気汚染物質と有意な関連がみられ、関連の男女差はほとんどなかった。アレルギー歴の無い子供に限定すると、男児は女児よりも多くの症状で大気汚染物質との関連が認められた。単一汚染物質モデルによる現喘息有病率について、男子のみ有意な関連が認められた。四分位範囲上昇あたりのオッズ比は PM<sub>10</sub>(31 μg/m<sup>3</sup>)が 1.36 (95%CI:1.08, 1.72) 、SO<sub>2</sub> (21 μg/m<sup>3</sup>)が 1.38 (95% CI: 1.12, 1.69)だった。アレルギー歴のある子供に限定すると、女児の方が男児よりも多くの症状で大気汚染物質との関連が認められた。医師診断喘息有病率と SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub> との関連、現喘息と O<sub>3</sub> との関連は女子のみ有意であった。女児において、四分位範囲上昇あたりの医師診断喘息のオッズ比は SO<sub>2</sub> (21 μg/m<sup>3</sup>)が 1.48 (95% CI: 1.21, 1.80)、NO<sub>2</sub> (10 μg/m<sup>3</sup>)が 1.26 (95% CI: 1.01, 1.56)、現喘息のオッズ比は O<sub>3</sub> (23 μg/m<sup>3</sup>)が 1.55(95% CI: 1.18, 2.04)だった。医師診断喘息、現喘息と PM<sub>10</sub> との関連は男女とも認められたが、女児の方が高い OR だった。

Kim *et al.* (2011)は、小学生における呼吸器系アレルギー疾患に及ぼす大気汚染物質の影響を調べることを目的とした調査を行った。対象は、韓国の都市部 3 都市と工業地帯 4 都市とし、16 小学校の 1-2 年生 1,340 人(男児 : 女児 = 51.4 : 48.6、平均年齢 6.84(SD 0.51)歳、都市部居住 620 人、工業都市居住 720 人)とした。2005-2006 年の登録時調査において 1,743 人が参加した。フォローアップ期間中に 403 人が追跡不能となり、1,340 人が 2007-2008 年にかけて調査終了まで参加した。アレルギー疾患の把握は、登録時点の親による質問票回答(ISAAC 韓国版)で行った。さらに、血清中総 IgE レベルの測定、皮膚プリックテストの実施、スパイロメーターによる呼吸機能の計測(FVC、FEV1、FEF25-75%)、メサコリン負荷試験によりアレルギー性疾患の判定、を行った。2 年後のフォローアップ調査終了時には、喘息(喘鳴、喘息診断、喘息治療)、アレルギー性鼻炎(症状、診断、治療)の有病率、アレルゲンへの新規の感作、血清中総 IgE レベルの測定を行った。曝露評価には、2001 年-2005 年、韓国 Department of Environment の測定局の毎時測定データから 1 日、月、年平均値を求めた。また、対象者の登録時住所における 5 年間(2001-2005 年)の平均濃度を Kriging モデルにより評価した。大気汚染と呼吸器アレルギー疾患の有病率との関連は、多重ロジスティック回帰分析を使用した。大気汚染(カテゴリー変数)と総 IgE のレベルおよび感作数との関連は、線形回帰分析を使用した。多変量ロジスティック回帰分析の調整因子は、性別、年齢、BMI、父母のアレルギー歴、父の学歴、世帯年収、居住地、母乳育児、家庭でのタバコ環境、犬猫

の飼育、早産、生後2年以内の気管支炎、好酸球数、log 総 IgE 値、LogPC20(FEV1 のベースラインからの 20%低下を生じさせる log 濃度)、感作、とした。線形回帰分析の調整因子は、性別、年齢、親のアレルギー歴、母の学歴、とした。オゾン濃度の 2001-2005 年の日平均は 21.39 ppb(14.35-28.79 ppb)だった。都市部/工業都市のオゾン濃度の平均値(SD)は、各々 17.70(2.67) ppb、24.68(3.66) ppb だった。大気汚染物質濃度とアレルギー疾患との関連については、住所の情報が不完全な 45 名を除いた 1,295 人で評価した。個人レベルでの 5 年平均 O<sub>3</sub> 濃度を ≤15、15-20、20-25、>25 ppb の 4 区分に分けた解析では、過去 12 ヶ月の喘鳴症状の有病率と関連がみられた(5 年平均 O<sub>3</sub> 濃度 5 ppb 増加ごとの OR=1.372, 95%CI: 1.016, 1.852)。アレルギー性鼻炎の発症率は 5 年平均 O<sub>3</sub> 濃度と有意な関連はみられなかった。しかし、O<sub>3</sub> 濃度が高い工業地域においては、5 年平均 O<sub>3</sub> 濃度とアレルギー性鼻炎の間に有意な関連がみられた(生涯及び過去 12 カ月の症状: OR はそれぞれ 1.360;95%CI:1.011,1.829、1.469;95%CI:1.079,1.999、診断: OR=1.720;95%CI:1.220,2.425、過去 12 ヶ月の治療: OR=1.778;95%CI:1.222,2.586。5 年平均 O<sub>3</sub> 濃度と総 IgE 値には有意な関連みられた(トレンド p=0.026)。5 年平均 O<sub>3</sub> 濃度の曝露レベルが高いほど、総 IgE 値は高値を示した(トレンド P=0.026)。2 年間の研究期間中に屋外のアレルゲンに新しく感作した学童児の率は、性別、年齢、親のアレルギー歴、母の学歴で調整した結果、5 年平均 O<sub>3</sub> 濃度と有意な関連がみられた(トレンド p=0.007)。しかしながら、屋内のアレルゲンに新しく感作した児童の率と 5 年平均 O<sub>3</sub> 濃度との間には有意な関連はみられなかった。以上より著者らは、オゾン曝露濃度と喘鳴症状の有病率、アレルギー性鼻炎の有病率に関連がみられ、また、オゾン曝露濃度と屋外のアレルゲンへの新たな感作に関連がみられたとした。

Anderson *et al.* (2012b)は、地域レベルの喘息有病率と PM 2.5、NO<sub>2</sub> およびオゾン濃度との関連を明らかにすることを目的とした研究を行った。対象者は、(ia)183 地区(83 ヶ国)中、国内に 2 地区以上がある国に限定した 128 地区(28 ヶ国)の 13-14 歳(男子比率中央値 49.2%、喘息有病率中央値 5.05%)、(ib)114 地区(51 ヶ国)中、国内に 2 拠点地区以上がある国に限定した 83 地区(20 ヶ国)の 6-7 歳(男子比率中央値 50.4%、喘息有病率中央値 3.86%)、(ii) International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase 1、Phase 3 の両方のデータがある 85 地区(50 ヶ国)の 13-14 歳、とした。アウトカムは、(i) 2000~2003 年に実施された ISAAC Phase 3 の質問票への回答(過去 12 ヶ月の深刻な喘鳴症状)、(ii) Phase 1、Phase 3 の両方に参加した地区における重度喘息症状有病率の公表データ、を利用した。曝露評価は、1990 年、2005 年の日最高 1 時間値の 3 ヶ月移動平均について化学物質輸送モデル(two-way nested TM5 Global Chemical Transport Model)を用いて 1°×1°単位で推定し、更に 0.1°×0.1°単位に線形内挿し、拠点に割り当てた。曝露評価期間は、(i) PM<sub>2.5</sub> は 2001-2006 年、NO<sub>2</sub> と O<sub>3</sub> は 2005 年、(ii)はさらに 1990 年を追加した。解析は、(i)横断解析: 2001-2003 年(ISAAC Phase 3)、(ii)経時解析: 1990 年代半ば(ISAAC Phase 1)および 2001-2003 年(Phase 3)について、多層線形回帰モデルにより大気汚染物質曝露と喘息有病率の関連について解析した。横断解析では、国をランダム切片とし、2005 年の国レベル及び地区レベルでの汚染物質濃度、性別、気候変数、人口密度、2001 年の 1 人当たり GNI を固定効果とした。PM<sub>2.5</sub> または NO<sub>2</sub> の 10% 増加あたり、O<sub>3</sub> の 1ppbv 増加あたりの 100 人当たりの喘息有病率の絶対変化を算出した。トレンド解析では、地区と国をランダム切片とし、ISAAC 研究のフェーズ、汚染物質(log PM<sub>2.5</sub> または O<sub>3</sub>)、および 1 人当たり GNI を固定効果とした。解析の結果、13 歳から 14 歳を対象とした O<sub>3</sub> の

横断解析では、性別、気候変数、GNI および人口密度について調整されたランダム切片/ランダム勾配モデル(モデル 5)を使用した場合、各地区レベルの3か月移動平均オゾン濃度の1 ppbVの増加あたり、地区レベルの喘息の有病率の変化の国内平均は、100人あたり $-0.116(95\%CI: -0.234, 0.001)$ であった。6-7歳の横断解析では、ランダム切片/ランダム勾配モデルにおいて、3か月平均O<sub>3</sub>濃度1 ppbV増加あたりの有病率の変化は $-0.128(95\%CI: -0.247, -0.009)$ であり、統計的に有意な負の関連を示した。この年齢層においては、汚染物質との関連が国によって異なるという証拠は認められなかった。ランダム切片モデルを使用したトレンド解析では、ISAAC研究のフェーズ1(1900年代半ば)からフェーズ3(2001-2003)までのO<sub>3</sub>濃度1 ppbVの増加と関連する喘息有病率の変化は、地区レベルのO<sub>3</sub>濃度および一人当たりのGNIで調整した場合、統計的に有意で負の値であった( $-0.171; 95\%CI: -0.275, -0.067$ )。なお、ランダム切片/ランダム勾配モデルを使用してこれらの時間的関連を地区間で変化させようとしたが、O<sub>3</sub>の場合はモデル適合度に改善はみられなかった( $p > 0.05$ )。以上より著者らは、交通関連汚染物質に曝露した個人についてのコミュニティ内研究の報告とは対照的に、今回の研究では、コミュニティレベルで測定された環境大気汚染と喘息の有病率との間に正の関連性はみられなかったとした。

Eckel *et al.* (2012)は、高齢者において、環境大気中中長期的なO<sub>3</sub>(とPM<sub>10</sub>)と呼吸機能との関連を調べるとともに、フレイル(加齢とともに環境因子に対する脆弱性が高まった状態)がこの関連性を修飾するかどうかを調べた。アメリカ:のノースカロライナ州フォーサイス郡、カリフォルニア州サクラメント郡、ペンシルベニア州ピッツバーグを対象地域とした。1989~1990年に65歳以上Medicare加入者から入院患者などを除外して、年齢、性別で層別化し無作為サンプリングした5,201人を登録した(コホート1)。また、1992-1993年にアフリカ系アメリカ人687人を追加登録した(コホート2)。両コホートから脳神経系疾患、白人・アフリカ系以外の人種/民族を除外し、最終解析対象者は3,382人になった。フレイルはFriedらの定義によった(Fried *et al.* J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M146-5)。初回呼吸機能検査時には8.2%がフレイル、50.3%がプレフレイル、41.5%がフレイルではないで、それぞれの区分における男性割合は32.8%、40.8%、46.6%、平均年齢(SD)は76.6(6.3)歳、73.0(5.5)歳、71.2(4.4)歳であった。アウトカムについては、1989~1990年(コホート1のみ)、1993~1994年、1996~1997年の3期間中に1回ずつスパイロメトリーによる呼吸機能検査を実施して、努力性肺活量(FVC)、1秒量(FEV1)を報告した。総計7281回の測定値が得られた(3回検査実施1445人、2回1009人、1回928人)。曝露評価では、Environmental Protection Agency's Aerometric Information Retrieval SystemとCalifornia Air Resources Board's Ambient Air Quality Dataから測定局データを取得し、対象者の居住歴から、住所から50km以内で最も近い測定局最大3局の月平均値を距離逆数加重平均して割り当てた。中期曝露指標として、O<sub>3</sub>日最大8時間平均値の呼吸機能検査当月、前月、または当月を含む検査前5か月間平均を用いた。長期曝露は、月平均濃度平均と標準濃度(O<sub>3</sub>は70ppb)の比とした。中期曝露影響は5~10月、長期曝露影響は4~10月に限定した。当月のO<sub>3</sub>平均濃度は39.7(標準偏差15.1)ppb、長期曝露は49.8(9.0)ppbであった。解析は男女分けて実施した。一般化加法モデル(GAM)を用いた。長期曝露影響についてはベースラインと追跡時の努力肺活量や1秒量の差をアウトカムとした。身長、体重、腰囲、アフリカ系アメリカ人、喫煙箱・年、禁煙後の年数、喫煙状況、教育、郡、年齢、および人種・年齢と

喫煙状況との交互作用を調整した。解析の結果、O<sub>3</sub>曝露と呼吸機能の関連については、時間断面的な解析となる中期曝露については呼吸機能と関連していなかった。O<sub>3</sub>長期曝露について呼吸機能の低下と関連していた。汚染月数1か月増加あたりの努力性肺活量変化は男性-8.7mL(95%CI: -9.8, -7.6)、女性 -5.3mL(95%CI: -6.0, -4.6)、1秒量変化は男性-2.4mL(95%CI: -3.3, -1.5)、女性-1.2mL(95%CI: -1.7, -0.7)、であった。また、フレイルの期間が長い群では、O<sub>3</sub>による努力性肺活量の低下が有意に大きかった(関連の修飾に係る  $p=0.03$ )。以上より著者らは、フレイルの状態が長い集団ほど、O<sub>3</sub>曝露による努力肺活量低下が進行するという知見が得られたとした。

Jacquemin *et al.* (2012)は、フランス5都市において呼吸器症状の発症・悪化、呼吸機能、入院・受診とPM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>との関連について横断的解析を行った。調査はEGEA(Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma)2003年~2007年調査から選んだ481人(NO<sub>2</sub>濃度については465人)を対象とした。対象者の平均年齢は39.5±16.5歳、対象者中の女性49.7%、管理された喘息患者44%、一部管理された患者29%、管理されていない患者26%であった。大気汚染物質濃度は曝露評価期間を2004年とし、内挿モデルによって推計した。各汚染物質の平均濃度は、PM<sub>10</sub>年間平均濃度が20.2 µg/m<sup>3</sup>(12.2-27.6 µg/m<sup>3</sup>)、O<sub>3</sub>年間平均濃度が47.3 µg/m<sup>3</sup>(35.7-74.1 µg/m<sup>3</sup>)、夏季平均濃度が67.1 µg/m<sup>3</sup>(52.4-86.3 µg/m<sup>3</sup>)、NO<sub>2</sub>年間平均濃度が32.1 µg/m<sup>3</sup>(7.7-50.2 µg/m<sup>3</sup>)であった。喘息有病率(管理、一部管理、非管理)、呼吸機能(FEV<sub>1</sub>)、過去3ヶ月間症状、喘息による救急受診・入院と大気汚染物質との関連をロジスティック回帰、一般化線形混合モデル(家族構成、都市依存性はランダム効果、その他は固定効果)によって解析し、年齢、性別、BMI、教育レベル、喫煙、吸入副腎皮質ステロイド利用(昨年)について調整を行った。通常ロジスティックモデルによる解析の結果、2004年夏季O<sub>3</sub>のIQR(13 µg/m<sup>3</sup>)上昇当たりの管理された喘息有病率の調整後オッズ比は1.69(95%CI:1.22, 2.34)、PM<sub>10</sub>(IQR=3 µg/m<sup>3</sup>)では1.36(95%CI:1.13, 1.64)だった。家族、都市への依存性を考慮しても夏季O<sub>3</sub>との関連はほとんど変化しなかった。PM<sub>10</sub>との関連は家族と都市への依存性を考慮するとわずかに低下したが、関連は有意であった。2汚染物質モデルでは管理された喘息のオッズ比はわずかに低減するが、関連は有意であった(調整後オッズ比は夏季O<sub>3</sub>:1.50(95%CI:1.07, 2.11)、PM<sub>10</sub>:1.28(95%CI:1.06, 1.55)}。2004年時点で2年以上転居の無い者について通常ロジスティックモデルによる解析結果を性別、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、喘息発症時年齢で層別化すると、ほとんどのオッズ比は1より有意に大きかった。また有意な相互作用はなかった。FEV<sub>1</sub>低下はPM<sub>10</sub>と、過去3ヶ月間の症状は夏季O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>と有意に関連した。救急受診、入院はO<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>と正の関連があるが、交絡因子調整後は有意なものはない。

Vieira *et al.* (2012)は、NO<sub>2</sub>とO<sub>3</sub>の屋内、屋外、個人曝露と小児の喘息、肺炎との関連について調査することを目的とした。対象は、ブラジルサンパウロの非富裕層地域において、2009年8-10月の調査期間中に公立の一次医療診療所で午前中の予約受診をした6-10歳(平均年齢8.5歳)の子供64人(男子42人、女子22人)とした。アウトカムのデータは、ブラジル版ISAAC質問票による母親への聴取、喘息・肺炎の診断、既往歴、過去12ヶ月間での喘鳴、喘息薬使用、学校欠席、の情報を外来にて収集した。曝露評価は、パッシブモニターを自宅の屋内外と子供の通学カバンにつけ、30日間測定し、フィルター中の大気汚染物質濃度を調べた。自宅での測定結果の精度を



確認する目的で、測定局測定データと測定局近傍に設置したフィルターによる測定結果を比較した。解析は、大気汚染物質濃度を連続変数として使用した。屋内、屋外、個人での曝露測定の間接性を評価するためにスピアマン相関係数を計算した。曝露と健康影響の関連は、カイ二乗検定で傾向性を分析した。単変量および多変量解析はロジスティック回帰モデルを使用して社会人口統計学的要因、家族要因、環境要因について調整して行った。調整に使用した因子は、年齢、性別、母親の学校教育、母親の喘息歴、家庭内喫煙、兄弟姉妹の有無、とした。オゾン濃度は、屋内、屋外、個人曝露について、各々の30日平均濃度は、約8  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、約20  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、約9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  だった。解析の結果、30日平均O<sub>3</sub>個人曝露濃度と喘息の診断(調整後の曝露三分位あたりのOR=2.6, 95%CI: 1.15, 5.65, p=0.02)および肺炎の診断(3.3, 95%CI: 1.33, 8.13, p=0.01)に有意な関連が見られた。また、個人レベルの30日平均O<sub>3</sub>濃度は、小児の生涯の喘鳴の既往(4.3, 95%CI: 1.72, 10.8, p<0.01)、登録前12ヶ月間前の喘息の治療薬の使用(2.0, 95%CI: 0.98, 3.87, p=0.05)と、有意な相関がみられた。呼吸器症状、喘息が理由の学校欠席についても、個人レベルの30日平均O<sub>3</sub>濃度と関連がみられた(図表なし)。個人レベルの30日平均O<sub>3</sub>濃度と過去12ヶ月間の喘鳴には正の相関関係がみられたが、有意ではなかった。屋外および屋内の30日平均O<sub>3</sub>濃度はいずれの呼吸器症状との相関がみられなかった。以上より、オゾンの個人曝露濃度は、喘息、肺炎、喘鳴の既往、と関連がみられた。

Dong *et al.* (2013b)は、中国北東部7都市(遼寧省)25地区において、呼吸器症状の発症・悪化とPM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は2008年~2009年であった。対象者は25小学校、50幼稚園全児童から30,056人(募集35,527人中、データ欠如者、現住所在住2年未満の者を除外)で、平均年齢±SD(範囲)は8.4±2.7歳(2-14歳)、男子50.4%、太り気味(overweight)12.3%、肥満14.1%であった。対象の小学校、幼稚園は大気汚染物質の濃度測定局から1km以内に立地していた。25地区の各汚染物質の平均濃度は、PM<sub>10</sub>(24時間平均)が124.2  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (最低地域-最高地域79-171  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )、O<sub>3</sub>(日中8時間平均)が54.8 ppb (最低地域-最高地域: 34-89 ppb)、NO<sub>2</sub>(24時間平均)が36.7 ppb(最低地域-最高地域: 21-51 ppb)、SO<sub>2</sub>(24時間平均)が50.3 ppb (最低地域-最高地域: 20-80 ppb)であった。曝露評価期間を2006年~2008年とし、咳、痰、喘鳴、医師診断喘息と大気汚染物質との関連をロジスティック回帰によって解析した。肥満(BMIで定義)、年齢、性別、母乳保育、アトピー家族歴、受動喫煙、地区、両親の教育について調整を行った。汚染物質濃度と呼吸器症状との関連は通常体重の子どもよりも太り気味と肥満の子供で強かった。咳について太り気味または肥満とNO<sub>2</sub>との有意な相互作用が認められ(p=0.005)、痰についてはPM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>との有意な相互作用(各々 p=0.03, p=0.001)、医師診断の喘息についてはSO<sub>2</sub>との有意な相互作用(p=0.03, p=0.011)が認められた。太り気味と肥満の子供はPM<sub>10</sub>のIQR(31  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )上昇あたりの喘鳴のオッズ比は1.17(95%CI: 1.01, 1.36)、NO<sub>2</sub>のIQR(10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )上昇あたりの痰のオッズ比は1.50(95%CI: 1.21, 1.87)、咳オッズ比は、1.50(95%CI: 1.24, 1.81)で、通常体重の子供の呼吸器症状オッズ比は太り気味、肥満の子供よりも低かった。太り気味の子供と肥満の子供を別に調べると、咳、痰への汚染物質の影響は肥満の子供で最大、次いで太り気味の子供、通常の子供が最小だった。医師診断喘息、喘鳴への汚染物質の影響は太り気味の子供で最大、次いで肥満の子供、最小は通常の子供で、8時間(10~18時)平均O<sub>3</sub>濃度の3年間(2006~2008年)平均値IQR(23  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )上昇あたりの医師診断の喘息のORは、太り気味児童1.53(95%CI: 1.26, 1.86)、肥満

の児童 1.31(95%CI: 1.08, 1.58)、通常体重の児童 1.25( 95%CI: 1.12, 1.40)であった。

Dong *et al.* (2013c)は、大気汚染物質による小児の呼吸器への影響と母乳育児との関連を調査した。調査対象は、2008年～2009年、中国北東部の遼寧省7都市(瀋陽、大連、鞍山、撫順、本溪、遼陽、營口)の小学校25校と幼稚園50園に通う児童とし、調査開始前2年以上にわたって当該地域に居住していた中国人31,049人(2～14歳)を対象とした。アウトカムとして、保護者による質問票への記入により、呼吸器症状、疾患、および健康の重要な決定因子に関する情報を収集した。主なアウトカムは医師による喘息の診断、喘鳴、咳、痰とした。曝露評価では、2006年～2008年の間、25の調査地区のモニタリングステーションにおいて大気汚染物質(空気力学的直径 $\leq 10\mu\text{m}$ の粒子、二酸化硫黄、二酸化窒素、 $\text{O}_3$ )を連続的に測定し、1時間毎の測定データに基づく1日平均濃度( $\text{O}_3$ については午前10時から午後6時までの8時間平均)を算出した。 $\text{O}_3$ 曝露評価には、夏季(6月から8月)の1日8時間 $\text{O}_3$ 濃度の年平均値を用い、各地区の3年平均濃度を報告した。 $\text{O}_3$ の濃度の平均は55(34～89) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析は、小児を第1レベル単位、地区を第2レベル単位とする混合ロジスティック回帰モデルを構築した。小児レベルでは、母乳育児および他の共変量による呼吸器症状の有病率のロジットを予測した。地区レベルでは、地区固有の切片と係数の変動を説明するため、地区固有の切片と回帰係数を地区固有の汚染物質レベルに回帰した。解析の結果、母乳を与えられていない小児において、 $\text{O}_3$ 濃度は呼吸器症状および喘息と関連していた(18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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)。母乳を与えられた小児では、呼吸器症状および喘息の ORは一貫して低かった(18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの咳 OR=1.05, 95%CI: 0.85, 1.30, P=0.05、痰の OR=1.02, 95%CI: 0.81, 1.30, P=0.21、喘鳴の OR=0.99, 95%CI: 0.86, 1.15, P=0.05、医師が診断した喘息の OR=1.23, 95%CI: 1.05, 1.43, P=0.73)。年齢層別の解析では、大気汚染の影響が最も大きかったのは母乳栄養でない幼児であり、これらの幼児では $\text{O}_3$ については喘鳴との関連性が最も強かった( $\text{O}_3$ の四分位範囲18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの OR=1.20 (95%CI: 0.88, 1.64))。以上より、環境大気汚染の増加は小児における呼吸器症状および喘息の増加と関連がみられた。この関連により、母乳栄養でない小児において呼吸器症状、喘息がより高いことが示唆された。

Fuertes *et al.* (2013b)は、ドイツのGINIplus および LISApplus 前向きコホート研究プロジェクトの一環として、小児期後期の喘息、アレルギー性鼻炎、目・鼻の症状および血中アレルギー感作の評価と、大気汚染物質(自動車関連源; TRAP)曝露との関連性を検討した。ドイツ南部の都市部、北部の郊外、および旧東独の一部(東部)で出生し成育した6604人(GINI plus は1995～1998年、LISA plus は1997～1999年に出生)を対象に、大気 $\text{NO}_2$ 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 $\text{O}_3$ 曝露濃度を出生時と6才時および10才時に評価し、健康アウトカム評価は3～10才時(評価項目によって実施時、回数が異なり、最多で年1回)に質問票調査を行った。また、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によりアレルギー感作を評価した。南部と北部の $\text{NO}_2$ および $\text{PM}_{2.5}$ 濃度は2008年10月から2009年9月にかけて域内20～40カ所で、また東部では2004年4月から2005年3月に域内30カ所で実測し、 $\text{O}_3$ は既存プロジェクトでの実測値をクリギング法で補間した1 $\text{km}^2$ メッシュデータを居住地に当てはめ、各対象者の曝露量を推計した。全出生地域における年平均

濃度の平均値(範囲)は、NO<sub>2</sub>で22.4(11.5~62.8) µg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>で15.3(0.4~21.5) µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>で42.5(32.3~59.4) µg/m<sup>3</sup>であった。性別、年齢、兄弟の有無、親の学歴、親のアトピー既往歴、妊娠中母親の喫煙、幼児期の家庭内たばこ煙曝露・ペット接触・ガストーブ利用の調理・屋内湿気やカビなどの交絡因子を調整して、地域ごとに長期 TRAP 曝露による各症状発生の調整オッズ比を算定したところ、北部の郊外部では関連は何も認められなかったが、旧東独地域ではO<sub>3</sub>が全症状を増加させており、出生時住所における年平均濃度 IQR 上昇に伴うアレルギー性鼻炎のオッズ比は1.30(95% CI : 1.02,1.64)、目・鼻の症状は1.35(95% CI : 1.16,1.59)と統計的に有意であった。南部の都市部では逆に、NO<sub>2</sub>のIQR 上昇に伴いアレルギー感作と、さらにPM<sub>2.5</sub>のIQR 上昇では、アレルギー感作とアレルギー性鼻炎の両オッズ比が有意に低下しており、小児期後期における健康アウトカムをTRAPが悪化させることについて全対象地域で一貫した証拠は得られなかった。

Jassal *et al.* (2013) は、2007年1月から2008年12月に米国ロサンゼルス郡で、ロサンゼルス郡及び南カリフォルニア大学医療センター(LAC+ USC Medical Center)で培養陽性となり、結核と診断された非ホームレス患者196人(抗酸菌(AFB)塗抹陽性111人、塗抹陰性85人)を対象として、結核の塗抹検査結果と大気汚染物質曝露との関連性について調査した。アウトカムについては、AFB検査(塗抹検査)を行い、さらにHIV抗体スクリーニング、リアルタイムPCR法によるウイルス量の測定、フローサイトメトリーによるCD4細胞数の測定についても実施した。曝露評価ではAirData 米国環境保護庁(EPA)オンラインデータベースから取得したデータについて、各対象者に最も近いEPA測定局の測定値を割り当てた。調査期間中の平均O<sub>3</sub>濃度は、AFB塗抹陽性群で0.114(0.017) ppm、AFB塗抹陰性群で0.112(0.016) ppmであった。解析では、ロジスティック回帰モデルを用いて、AFB塗抹陽性結核と居住地の大気汚染物質曝露及び交通曝露との関連性を解析した。オッズ比を算出し、調整因子により補正した。適合多変量ロジスティックモデルを用い、塗抹陽性結核(TB)状態に対する各共変量の加算値を予測し、2自由度の平滑化スプラインを用いた。有意性は、全ての解析で両側P<0.05と定義した。解析の結果、O<sub>3</sub>濃度とAFB塗抹陽性結核は有意な相関がみられなかった(OR=1.56, 95%CI: 0.49, 1.56, p=0.4486)。多項式ロジスティック回帰分析では、O<sub>3</sub>及びPM<sub>2.5</sub>濃度の両方を組み込んだ1つの有意なモデルのみが得られた(OR=4.72, 95%CI: 4.26, 61.22, p=0.0297)。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub>曝露とAFB塗抹陽性結核には有意な関連はみられなかったとした。

Kim *et al.* (2013)は、韓国7都市において呼吸器症状の発症・悪化とPM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、COとの関連について解析するため、コホート研究を実施した。ベースラインの調査期間は2005年~2006年で、2年後に追跡調査があった。対象者は、小学校(16校)の生徒1743人(男児897人、女児846人、うち1,340人追跡)で年齢6.83±0.52歳、気管支炎既往のある者10.5%であった。各汚染物質の平均濃度(2001~2005年の5年間平均)は、PM<sub>10</sub>が58.78 µg/m<sup>3</sup>(濃度範囲40.74~74.14 µg/m<sup>3</sup>)、O<sub>3</sub>が10.32 ppb(濃度範囲3.74~29.66 ppb)、NO<sub>2</sub>が25.9 ppb(濃度範囲13.15~39.60 ppb)、SO<sub>2</sub>が6.72 ppb(濃度範囲3.74~13.62 ppb)、COが410 ppb(濃度範囲140~970 ppb)であった。曝露評価期間を2001年~2005年とした。医師診断喘息、新規診断喘息、生涯喘鳴有病率、現喘鳴、喘鳴新規発症、呼吸機能(PC20、FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75</sub>)と大気汚染物質との関連を一般線形モデル、ロジスティック回帰モデルによって解析した。年齢、性別、BMI、両親のアレルギー歴、母教育レベル、

世帯収入、住所、家庭での受動喫煙、早産について調整を行った。高濃度 O<sub>3</sub> 曝露(10.32 ppb 以上)と気管支炎既往の喘息有病率および関連症状への相乗効果を見ると、高濃度 O<sub>3</sub> 曝露と気管支炎既往のどちらも無い群と比較し、高濃度 O<sub>3</sub> 単独の群では有意な影響はみられないが、気管支炎既往単独群、気管支炎+O<sub>3</sub> 群では有意な増加が認められた(医師の喘息診断 OR は高濃度 O<sub>3</sub> 群 0.80, 95%CI: 0.42, 1.53、気管支炎既往単独群 2.86, 95%CI: 1.55, 5.28、気管支炎+高 O<sub>3</sub> 群 3.81, 95%CI: 1.53, 9.46)。気管支炎+O<sub>3</sub> 群では現喘息(現在喘鳴有+医師診断による喘息)有病率が有意に高く、オッズ比は 7.54 (95%CI: 2.67,21.32)であった。CO、NO<sub>2</sub>についても類似の結果がみられた。ロジスティック回帰分析では大気汚染物質と喘息有病率との関連はみられなかった。追跡期間 2 年間の喘息及び関連症状の新規発症への相乗効果を見ると、O<sub>3</sub> 群は両方無しの群と比較して新規喘鳴が増加し、気管支炎+O<sub>3</sub> 群では更に増加した(OR は高濃度 O<sub>3</sub> 群 1.92, 95%CI: 0.96, 3.83、気管支炎既往単独群 2.00, 95%CI: 0.61, 6.49、気管支炎+高 O<sub>3</sub> 群 4.17, 95%CI: 0.89, 19.66, p<0.01)。CO については類似の傾向がみられたが、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>については特に傾向はみられなかった。ロジスティック回帰分析では O<sub>3</sub>、CO と新規喘鳴との関連が認められた{O<sub>3</sub>:5 ppb、CO:200 ppb 上昇あたりのオッズ比はそれぞれ 1.41(95%CI: 1.08, 1.85)、1.28(95%CI: 1.00, 1.46)}。高濃度 O<sub>3</sub> 曝露、気管支炎既往ともアトピー有病率とは関連しなかった。高濃度 O<sub>3</sub> 曝露は呼吸機能低下と有意に関連し(%FEV<sub>1</sub>: 非リスク群 107.08(13.32)%、高 O<sub>3</sub> 群 105.22(13.41)%、%FEF<sub>25-75%</sub>: それぞれ 102.03(21.70)%、94.36(22.69)%、PC<sub>20</sub>: それぞれ 35.71(19.46)mg/ml、27.75(21.41) mg/ml。いずれも高 O<sub>3</sub> 群と非リスク群の差について p<0.05)、気管支炎+O<sub>3</sub> 群では更なる低下がみられた(%FEV<sub>1</sub>: 99.77(13.92)%、%FEF<sub>25-75%</sub>: 85.97(21.66)%、PC<sub>20</sub>: 24.90(20.45) mg/ml)。O<sub>3</sub> の 5 ppb 上昇あたりの PC<sub>20</sub>≤16 mg/mL のオッズ比は 1.25(95%CI: 1.09, 1.43)となった。登録時アトピーの子供は log(PC<sub>20</sub>)が有意に低かった。リスク因子の多い子供ほど log(PC<sub>20</sub>)は低くなる傾向にあった(p=0.01)が、影響が有意なのはアトピーのみであった。

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 2006~2009 年の 4 年間平均の大気汚染物質濃度と 2009 年における喘息リスクとの関係について調査した。EPA によるモニタリングデータを使用して、O<sub>3</sub> の日最高 8 時間値の年間第 4 位の値について 2006~2009 年の 4 年間平均値として算出した。モニタリングデータが得られない地域については距離の逆数として内挿して用いた。対象者は 2009 年の BRFSS(the Behavioral Risk Factor Surveillance System)に登録された 18 歳以上の 412,832 人で、登録時に喘息であると自己申告(医者又は看護婦に喘息であると言われたことがある)した者を喘息有病者とした喘息有病率は 8.5%であった。解析はマルチレベルのロジスティック回帰モデルを用い、自己申告による喘息の状況やその他の個別のリスクファクターと国全体にかかるリスクファクターを調整因子とし、さらに対象者の居住する 2,470 郡を MSA(Metropolitan Statistical Area)の中心部(Central City of an MSA)、その周辺(Inner ring suburbs)、MSA の郊外部(Outer ring suburbs)、MSA 以外の地域(Not in an MSA)に分類して分析した。居住地域との関係では、MSA 以外の地域の居住者に喘息に対する比較的高いリスク(OR =1.188、95%CI:1.183,1.193)がみられた。また、汚染物質別では、O<sub>3</sub> と喘息との関連が全ての地域で正の関係(日最高 8 時間 O<sub>3</sub> の年間第 4 位値の 4 年間平均値 1 ppb 上昇あたり MSA 中心部 : OR=1.019、95%CI= 1.007,1.030、その周辺: OR=1.016、95%CI=1.005,1.028、郊外部: OR=1.020、95%CI=1.001,1.032、MSA 以外 : OR=1.025、95%CI=1.014,1.037)が見られた。PM<sub>2.5</sub> と喘息との関連は MSA の中心部

(OR=1.050、95%CI=1.010,1.092)及びその周辺(OR=1.041、95%CI=1.002,1.082)で正の関係がみられた。

Liu *et al.* (2014)は中国北東部の7都市の25地区に居住する児童の呼吸器症状と3年間の大気汚染物質の濃度との関連について横断的研究を実施した。調査年は2009年で、2006年から2008年の自治体測定局のPM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>の3年間平均濃度を用いて、6歳から13歳の3年間以上同じ場所に居住している児童23,326人について、ATS-DLD調査票(中国語版)にて収集した咳(持続)、痰(持続)、喘息(診断されたものと現症状)、喘鳴(現症状)との関連を調査した。二段階ロジスティックモデルによりオッズ比を推計した。第1段階では個々人の調整因子を考慮し、第2段階では自治体レベルで測定される大気汚染濃度を考慮している。調整因子は年齢、性別、身長、BMI、母乳有無、部屋数、主要道路からの距離、ばい煙発生源有無、家屋タイプ、アンケート回答者、保護者教育レベル、父母喫煙状況、2歳未満児の受動喫煙状況である。濃度がIQR分上昇した際の医師診断の喘息オッズ比は次のとおりである。

PM <sub>10</sub>	IQR 31µg/m <sup>3</sup>	OR=1.34(95%CI : 1.21, 1.45)
SO <sub>2</sub>	IQR 21µg/m <sup>3</sup>	OR=1.23(95%CI : 1.14, 1.32)
NO <sub>2</sub>	IQR 10µg/m <sup>3</sup>	OR=1.25(95%CI : 1.16, 1.36)
O <sub>3</sub>	IQR 23µg/m <sup>3</sup>	OR=1.31(95%CI : 1.21, 1.41)

屋外大気汚染影響の男女間差は、喘息(現症状)のNO<sub>2</sub>(OR=1.25、95%CI : 1.04, 1.50)、痰(持続)のO<sub>3</sub>(OR=1.22、95%CI : 1.07, 1.38)が男性のみで有意であった。

Urman *et al.* (2014)は、小児の呼吸機能に対する道路近傍の大気汚染物質 (near-roadway air pollution (NRAP) として窒素酸化物) および地域における大気汚染物質 (O<sub>3</sub>を含む) の複合影響を評価する目的で、Children's Health Study (CHS) に参加する小児のうち、南カリフォルニアの8つの地域の1,811人を対象とした横断研究を行った。呼吸機能測定時の平均年齢は11.2歳、参加者の40%が白人、57%がヒスパニック系民族であった。アウトカムの測定については、2007/2008年にスパイロメーターにより呼吸機能(1秒量(FEV<sub>1</sub>)、努力性肺活量(FVC))を測定した。曝露評価については、コホートへの登録から呼吸機能検査実施(2002~2007年)までの各地域の中央モニタリングサイトで連続的に測定された各汚染物質の6年間の平均値を用い、O<sub>3</sub>については、8時間平均値(10:00~18:00)を用いた。O<sub>3</sub>の平均濃度は22.7ppbであった。解析では、線形回帰モデル(各研究地域に固定効果を有する)を適用し、FVCおよびFEV<sub>1</sub>とNRAPとの関連性を検討した。地域汚染物質との関連性およびNRAPとの複合影響を評価するために地域社会に対するランダム切片を含む混合モデルを適用し、人口統計学的、身体的パラメータ、その他の交絡因子について調整した。解析の結果、肺機能検査の前の6年間のO<sub>3</sub>濃度22.7ppb上昇あたりFEV<sub>1</sub>13.10%減少(95%CI:-5.24,-0.91)していた(p=0.006; Table 4, Figure 3)。結論として、窒素酸化物とO<sub>3</sub>を含む地域における大気汚染物質が小児呼吸機能に対して独立した有害作用を有することが示されたと記載されている。

Barone-Adesi *et al.* (2015)は、英国ロンドンの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2396人、女子2488人。平均年齢9.9歳)を対象に、現在の

居住地における大気汚染物質(特に NO<sub>2</sub>、NO、NO<sub>x</sub>、粒子状物質)への曝露と呼吸機能との関連を調べることを目的とし、横断研究を行った。アウトカムについては、小学校にて Compact 2 pneumotachograph を使用して呼吸機能(FEV<sub>1</sub>、FVC)を測定した。曝露評価では、KCLurban 拡散モデルにより 20\*20 m 分解能で O<sub>3</sub> 濃度の年平均値(2005 年~2006 年)を推定した。解析には、線形混合モデルを用い、年齢、性別、人種、観察者、体幹の長さ、室内温度、月を調整して解析した。追加調整因子として、唾液中コチニン濃度、複合貧困指数、全国統計社会経済的分類、総皮下脂肪、体脂肪指数、飼育ペットを調整した解析も行った。解析の結果、O<sub>3</sub>、O<sub>x</sub> (O<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>)と呼吸機能低下に有意な関連は認められず(2005-2006 年平均 O<sub>3</sub>IQR (2.9μg/m<sup>3</sup>)上昇あたり FVC 変化 14mL (95%CI:-2, 30)、FEV<sub>1</sub> 変化 6mL (95%CI:-7, 20)。O<sub>x</sub>IQR (2.0μg/m<sup>3</sup>)上昇あたり FVC 変化-9mL (95%CI:-19, 2)、FEV<sub>1</sub> 変化-3mL (95%CI:-12, 6)、調整因子を追加しても結果に大きな変化は認めなかった。

Chen *et al.* (2015)は、2011 年 4-5 月における台湾の 6-15 歳の非喘息児を対象として、年齢別に急性・亜慢性の環境大気汚染物質への曝露が呼吸機能に与える影響を調べ、比較した。対象者は、台湾環境保護署(Taiwan Environmental Protection Agency :EPA)の測定局から 1km 以内にある 44 校の小中学生、非喫煙、非喘息患者(喘息診断を受けたことがなく、過去 12 ヶ月間喘息症状がない)から、感染症症状のある者、データ不備のある者を除外した 1,494 人(6-15 歳)。アウトカムについては、午前中、屋内でスパイロメーターによる呼吸機能検査を実施した。曝露評価では、学校から 1km 以内にある台湾環境保護署(Taiwan Environmental Protection Agency :EPA)の 24 測定局の毎時測定データから呼吸機能試験前日(ラグ 1 日)、前々日(ラグ 2 日)、呼吸機能試験前 2 ヶ月間の平均濃度を求めた。解析では、3 レベルの階層線形モデルを使用した。第 1 レベル：子供たちの変動、第 2 レベル：学校間の変動、第 3 レベル：地区間の変動。レベル 1 では、呼吸機能に重回帰モデルに適合させ、年齢、性別、身長、体重、親の教育、親のアトピー、自宅での水害、自宅の壁に見えるカビ、現在のアレルギー性鼻炎、現在のアトピー性皮膚炎、頻繁な運動、家庭環境でのタバコ煙、毎日の屋外活動について調整した。レベル 2 では、レベル 1 モデルの切片(PFT の調整された学校平均)を 2 番目のモデルに適合させた。二汚染物質モデルを使用して、共汚染物質の潜在的な交互作用を調整した。レベル 3 では、レベル 2 モデルの切片を更に 3 番目モデルに適合させた。二汚染物質モデルを使用して、共汚染物質の潜在的な交互作用を調整した。レベル 1、レベル 2、およびレベル 3 のモデルは、混合モデルとして結合した。年齢、性別、野外活動について考慮した大気汚染への亜慢性曝露の影響については、単一の汚染物質モデルに二区分変数間の相互作用項を追加することによって調べた。呼吸機能への影響については、単一汚染物質モデルでは、ラグ 1 日の日平均 O<sub>3</sub> 濃度は、非喘息児の MMEF(最大中間呼気流量)、FEV<sub>1</sub>/FVC 率、MMEF/FVC 比と負の相関関係があった。呼吸機能試験前 2 か月平均 O<sub>3</sub> 濃度は FVC、FEV<sub>1</sub>、MMEF と負の関連を示した(IQR(6.7ppb)上昇あたり FVC -142 ml、FEV<sub>1</sub>、-131ml、MMEF -188 ml/s)。ラグ 2 日の日平均 O<sub>3</sub> 濃度の影響はラグ 1 日ほど有意ではなかった。2 汚染物質モデルにおいても、ラグ 1 日の O<sub>3</sub> 濃度と非喘息児の MMEF、FEV<sub>1</sub>/FVC、MMEF/FVC との負の関連は統計的に有意であった(PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデル、交絡因子調整後のラグ 1 日 O<sub>3</sub> 濃度 IQR 上昇あたりの回帰係数は MMEF:-104mL/s, SE=48.8, p=0.039, FEV<sub>1</sub>/FVC: -0.81, SE=0.311, p=0.013, MMEF/FVC:-0.04, SE=0.017, p=0.015。PM<sub>10</sub>、PM<sub>10-2.5</sub>、SO<sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルでも同様の傾向)。また、2 か月平均 O<sub>3</sub> 濃度についても FVC、FEV<sub>1</sub>、MMEF との負の関連を保っていた(PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデル、交絡因子調整後

の呼吸機能試験前2ヶ月平均O<sub>3</sub>濃度IQR上昇あたりの回帰係数はFVC:-78.4mL,SE=35.4,p=0.032、FEV<sub>1</sub>:-83.2mL,SE=27.8,p=0.005、MMEF:-138mL/s,SE=57.3,p=0.021。PM<sub>10</sub>、PM<sub>10-2.5</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、COとの2汚染物質モデルでも同様の傾向)。単一汚染物質モデルで短期曝露影響と亜慢性曝露影響とを比較すると、ラグ1日の日平均O<sub>3</sub>濃度はFEV<sub>1</sub>/FVC(2ヶ月平均O<sub>3</sub>濃度及び交絡因子調整後のラグ1日O<sub>3</sub>濃度IQR上昇あたりの回帰係数=-0.679、SE=0.317、p=0.038)、MMEF/FVC(回帰係数=-0.04、SE=0.018、p=0.030)と有意な負の関連を示しており気道閉塞と関連し、2ヶ月移動平均O<sub>3</sub>濃度はFVC(ラグ1日の1日平均O<sub>3</sub>濃度及び交絡因子調整後の2ヶ月平均O<sub>3</sub>濃度IQR上昇あたりの回帰係数=-137.4ml、SE=44.8、p=0.004)、FEV<sub>1</sub>(回帰係数=-123.7ml、SE=33.5、p=0.001)と有意な負の関連を示しており、肺容量低下と関連していた。大気汚染物質による呼吸機能への影響について6-10歳の子供と11-15歳の子供で相違があるか、回帰モデルに汚染物質と年齢層の相互作用項を入れて検討した結果、O<sub>3</sub>についてはいずれの呼吸機能でも相互作用は有意ではなかった。以上より著者らは、6~15歳の子供において、オゾンへの亜慢性曝露は肺容量の低下を、オゾンへの急性曝露は気道閉塞を引き起こしたとした。

Fuertes *et al.* (2015)は、ドイツのGINIplus および LISApplus 前向きコホート研究プロジェクトの一環として、小児期後期の呼吸機能と各種大気汚染物質曝露との関連性を調査した。ドイツの都市部(南部のミュンヘン市、オーバーバイエルンとシュヴァーベン隣接地域)および郊外(北部のヴェーゼル市、ミュンスターとデュッセルドルフ隣接地域)で出生・成育した2266人を対象に、NO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>曝露濃度を出生時、10才時および15才時に評価した上で、呼吸機能検査を15才時に行った。NO<sub>2</sub>およびPM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>濃度は、2008年10月から2009年9月にかけて域内20か所40カ所で実測し、O<sub>3</sub>は既存プロジェクトでの実測値をクリギング法で補間した1km<sup>2</sup>メッシュデータを居住地に当てはめ、各対象者の曝露量を推計した。出生時から検査時までの長期大気曝露濃度の中央値は、NO<sub>2</sub>で21.86(最小-最大値;11.46-59.76)μg/m<sup>3</sup>、PM<sub>10</sub>で22.32(14.80-32.70)μg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>で14.28(10.66-21.38)μg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>で44.08(31.82-59.26)μg/m<sup>3</sup>であった。線形回帰モデルを用い、ホスト共変数(年齢、性別、体重、身長、出生時体重、母乳歴、親のアトピー既往歴、妊娠中母親の喫煙、家庭内受動喫煙、15才時喫煙、喘息の有無、親の学歴、兄弟の有無など)、環境共変数(ペット接触、ガスストーブ利用の調理、屋内湿気やカビなど)および近年の短期曝露量を調整因子として、長期曝露濃度と呼吸機能検査指標との関連性を調べた結果、一部の例外(都市部におけるPM<sub>2.5</sub>とFVC値の正の関連)を除くと、15才時までの成育地におけるNO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>長期曝露濃度と各呼吸機能指標(FEV<sub>1</sub>、FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC、PEF、FEF<sub>25</sub>、FEF<sub>50</sub>、FEF<sub>75</sub>、FEF<sub>25-75</sub>)の間に有意な関連は何も認められなかった。喘息症状がある者については、いくつかの呼吸機能指標にNO<sub>2</sub>曝露量がネガティブな影響を与えている可能性があったものの、IQR濃度上昇あたりの調整オッズ比は統計的に有意な水準には達していなかった。以上の結果から、対象集団全体の15才時の呼吸機能に、出生時・10才時および15才時居住地におけるNO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>曝露の影響は見られなかったが、喘息症状があるなど感受性の高い子どもでは、呼吸機能への悪影響に留意すべきだと考察されている。

Gauderman *et al.* (2015)は、南カリフォルニアにおける大気汚染(対象物質:NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>)の改善状況が成長期の小児の呼吸機能に及ぼす影響を大気汚染物質ごとに解析した。大気汚染

物質の濃度は、対象地域内測定局(5局)の実測値データを使用した。1994～1998年、1997～2001年、2007～2011年のそれぞれの期間に、すべての期間で呼吸機能検査が実施された5地域の総計2,120人の子供について、11歳から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(FEV<sub>1</sub>、FVCを調査)を行った。解析には線型スプラインモデルを用いて、性別、人種的背景(Hispanic ethnic background)、身長、BMI等を調整因子として使用した。13年に渡る3つのコホートに対する調査の結果、8時間平均(10～18時)O<sub>3</sub>の追跡期間中平均値と呼吸機能成長の関係については、対象期間中のO<sub>3</sub>濃度レベルの低下がNO<sub>2</sub>やPM<sub>2.5</sub>と比較して大きなものではなかったことにより、有意ではなかったが、NO<sub>2</sub>及びPM<sub>2.5</sub>で濃度レベルの低下との関係が有意であり、長期的な大気質の改善は少年期の呼吸機能の成長に好影響をもたらすことが示された。

Hillemeier *et al.* (2015)は、米国においてメキシコ出身の未成年者の喘息、及びその重度に対するリスク因子および防御的因子の役割を明らかにし、他の人種/民族と比較するため、米国における2001年の出生証明書から無作為抽出した the Early Childhood Longitudinal Study, Birth Cohort(ECLS-B)の対象者6,900人(人数は50人単位の概数)のデータを用いた研究を実施した。ECLS-B対象者が生後9、24、48、60ヶ月の時点で親へのインタビュー調査が行われており、生後9～60ヶ月の間の喘息の診断の有無についてのデータを得たところ、対象者のうち喘息患児は1,350人であった。メキシコ出身者は1,050人、非ヒスパニック系白人は2,800人であり、喘息診断と人種/民族、出身国との関連、さらに、性別、健康・行動、社会経済に関わる様々なリスク因子または防御因子(低出生体重、呼吸器疾患歴、母乳育児、家族の喘息歴、アレルギー、BMI、家庭内喫煙者、施設保育、母親の学歴、貧困、保険非加入、乳幼児健診参加率)、O<sub>3</sub>との関連を多変量ロジスティック回帰モデルによって解析した。O<sub>3</sub>は居住郡内の1以上の測定局測定値に基づく、2004～2006年(対象者が生後36～60ヶ月に相当)のO<sub>3</sub>濃度が基準値を超えた日数の加重平均値で評価し、4,600人についてデータが得られた。O<sub>3</sub>濃度超過日数の年加重平均は10.3日、親の1人以上が米国外出生のメキシコ出身対象者での平均は24.2日、両親とも米国出生のメキシコ出身対象者では21.4日、非ヒスパニック系白人対象者では6.5日であった。また、インタビュー調査から得られた喘息患児における喘息による入院・救急受診の有無、48、60ヶ月の時点での毎日の処方薬服用についてロジスティック回帰モデル、24～60ヶ月の間の喘息発作回数について負の二項回帰モデルを用いて解析した。解析の結果、O<sub>3</sub>濃度超過日数の年加重平均と喘息診断、喘息処方薬服用、喘息発作回数との間に関連はみられなかった。喘息による入院または救急受診については人種/民族、出身国、各種のリスク因子、防御因子を含むモデルにおいてO<sub>3</sub>濃度超過日数の年加重平均1日増加あたり2%の有意なオッズ増加(p<0.05, 95%CIの記載なし)がみられた。なお、各種リスク・防御因子を含むモデルでメキシコ出身対象者における非ヒスパニック系白人対象者と比較した喘息診断ORは、両親が米国出生で1.45(95%CI:1.00, 2.09)、少なくとも一方が米国外出生で1.50(95%CI:1.05, 2.14)であったが、喘息薬服用、喘息による入院または救急受診については有意な関連性はみられなかった。喘息発作回数については、少なくとも一方が米国外出生のメキシコ出身対象者で有意に減少した(回帰係数-0.90, p<0.10)。

Hwang *et al.* (2015a)は、大気汚染物質の曝露と呼吸機能成長との関連を評価し、大気汚染物質の呼吸機能成長への感受性について潜在的な性差を調査するため、台湾の12歳の小児を対象とした



前向きコホート研究を実施した。本研究の対象集団は2007年9月の登録後に行われたベースライン調査と2009年11月のフォローアップ調査の両方で呼吸機能検査を行った2,941人の非喫煙の小児が含まれている。関連する曝露を補足するため、個々のレベルでの曝露評価を行う空間モデルを適用しつつ、潜在的な地域レベルの交絡因子の除外を試みた。曝露パラメータはO<sub>3</sub>濃度日中8時間値から計算された追跡調査前2年間平均濃度で、研究期間を通して住所に対応したものとなっている。評価は、O<sub>3</sub>濃度のIQRあたりの呼吸機能成長により推定した。交絡因子の調整を行った多重線形混合効果モデルでは、努力性肺活量(FVC)中の成長阻害、1秒量、および努力呼気流量(FVCの25%から75%を呼気する間に測定する流量)が、O<sub>3</sub>の曝露増加と関連があった。(FVC男子-54.71(95% CI: -87.86,-21.56)、女子-41.89(95% CI: -68.19,-15.59)(P < 0.0001))、(FEV<sub>1</sub>男子-58.80(95% CI: -90.23,-27.38)、女子-45.86(95% CI: -73.45,-18.28)(P < 0.0001))、(FEF<sub>25-75</sub>、男子-68.21(95% CI: -133.72,-2.70)、女子-72.40(95% CI: -140.74,-4.05)(P < 0.0001))。以上からO<sub>3</sub>の長期曝露が小児の呼吸機能の発達に有害な影響を与える可能性があるエビデンスを示しており、また、推定される影響は一般的に女子よりも男子の方が大きいと結論した。

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

もたらす可能性があることを示している。

Berhane *et al.* (2016)は、米国カリフォルニア州南カリフォルニア 8 地区で 1993 年登録の 4 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、計 4,602 人(男子 2334 人、女子 2268 人)を 8~9 年間追跡し、毎年の調査票における過去 12 ヶ月間の気管支炎症状についての親の回答結果を使用し、1993 年から 2012 年までの大気質の改善が小児の気管支症状の減少と関連しているかどうかを調査した。曝露評価は、各地区設置の測定局で測定した実測データを使用し、ラグ 1 年として各追跡期間中の 8 時間平均(10~18 時)O<sub>3</sub> の平均値を求めた。解析は、階層化ロジスティックモデルにて行った。年齢、性別、人種、追跡期間中の受動喫煙について調整した。追跡期間中の 8 時間平均(10~18 時)O<sub>3</sub> の対象地域全体の平均値は、47.7ppb(1992~2000), 44.9ppb(1995~2003), 44.8ppb(2002~2011)であった。解析の結果、地域別の 1993-2001 年と 2003-2012 年の O<sub>3</sub> 濃度平均値の変化の 8 地域中央値 3.6ppb あたりの喘息患 10 歳時点での気管支炎症状 OR=0.66(95%CI:0.50,0.86)であり、1993-2001 年コホートのベースライン有病率と比較した気管支炎症状有病率低下率は 16.3%(95%CI: 6.7,24.0)であった。非喘息患児における関連は喘息患児よりも弱く、OR=0.85 (95%CI:0.74,0.97)、有病率低下率は 1.7% (95% CI: 0.3,2.9)であった。15 歳時点での気管支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、喘息患児における NO<sub>2</sub> 調整後の気管支炎症状 OR=0.74(95%CI:0.55,0.99)で有意な関連が認められたが、非喘息患児における PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub> との 2 汚染物質モデルでは有意な関連はみられなかった。性別、飼犬の有無による有意な修飾効果はみられなかった。以上より著者らは、大気汚染濃度の低下は、子どもの気管支炎症状の減少と関連しており、因果関係を樹立できるものではないが、大気汚染濃度の低下は喘息コントロールに有益である可能性が示されたとした。

Ierodiakonou *et al.* (2016)は、喘息の子供において大気汚染物質の長期、短期の曝露と呼吸機能および気道過敏性との関連、および、大気汚染物質の曝露と喘息治療薬の効果について調査した。調査対象者は、米国 7 都市、カナダ 1 都市において実施したランダム化比較試験である CAMP(The Childhood Asthma Management Program) Study の参加者で、1993-1995 年に 5 歳から 12 歳の参加者 1,041 人を登録、登録時点で無作為化試験によりブデソニド、ネドクロミル、プラセボのいずれかを各々 311 人、312 人、418 人に投与し、4 年間の追跡調査を実施した。解析対象は、1,041 人中 1,003 人(フォローアップ率は 96.3%、性別は男性 602 人・女性 401 人、調査開始時平均年齢は 9±2.1 歳)とした。アウトカムの測定は、調査対象者宅への訪問を 4 年間で全 14 回実施し、対象者の 82.5% が全 14 回の訪問を受けた。調査対象者は、大気汚染物質の長期、短期の曝露の影響評価として、呼吸機能検査(FEV<sub>1</sub> 対予測値比率(%FEV<sub>1</sub>)、%FVC、FEV<sub>1</sub>/FVC)、気管支拡張剤使用前後のスパイロメトリーによる呼吸機能検査(対象者における薬品使用前、使用後の検査回数中央値それぞれ 14 回、10 回)を実施した。年 1 回 Wright nebulizer/tidal breathing technique によるメサコリンチャレンジ(対象者における測定回数の中央値 4 回)は治療期間中に測定した。メサコリン過敏性(PC<sub>20</sub>)はスパイロメトリーを使用して測定した。曝露評価では、調査対象の各都市から、4 つの大気汚染物質(オゾン、CO、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>)について 24 時間平均値濃度を入手した。対象者個人の日平均濃度は、1993 年 12 月~1999 年 6 月、居住地 Zip Code または postal code を用いて居住地区の重心から 50km 以内にあり、かつ、最も近い測定局の大気汚染物質濃度のデータを用いた。解析は、大気汚染物

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

Kim *et al.* (2016)は、韓国の小学校45校を抽出し、①出生場所から最も近い大気汚染測定局までが2km以内の1年生(6から7歳)1,828名(男子50.3%)、②居住地から測定局まで2km以内に住む1年生1,894名(男子51.3%)、の2グループを対象とし、生後1年間の大気汚染物質曝露とアレルギー性疾患有病率との関連及び居住地における直近1年間の大気汚染物質曝露とアレルギー性疾患症状との関連を調べた。アウトカムは、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、喘息の有病の有無について、両親が質問票に記入した結果を用いた。最近の症状については、12ヶ月以内の医療的治療の有無、小児科医による湿疹の診断に基づき定義した。曝露評価には、韓国環境省管轄の235ヶ所の測定局での測定データを用いた。O<sub>3</sub>の日最高8時間値の生後1年間平均および直近1年間(2009年9月-2010年8月)平均値を計算した。解析では、ロジスティック回帰モデルを用い、有病・症状の有無と居住地および出生地におけるO<sub>3</sub>レベルとの関連を解析した。交絡因子として性別、親のアレルギー疾患の既往歴、親の教育レベル、受動喫煙、家庭収入を調整した。解析の結果、呼吸器症状については、O<sub>3</sub>の日最高8時間濃度生後1年間平均値と喘息の有病との間に有意な関連はみられなかった。アトピー性皮膚炎およびアレルギー性鼻炎については、O<sub>3</sub>の日最高

8時間濃度生後1年間平均値と有病との間に有意な関連はみられなかった。O<sub>3</sub>の日最高8時間値の直近1年間平均値とアトピー性皮膚炎との間には負の関連がみられ、1ppbあたりの調整後ORは0.72(95%CI: 0.57, 0.91)であった。最近のアレルギー関連症状との関連はみられなかった。以上より、著者らはO<sub>3</sub>の日最高8時間値の直近1年間平均値とアトピー性皮膚炎との間には見られた負の関連は、調査地におけるNO<sub>2</sub>濃度とO<sub>3</sub>濃度の負の相関に起因する見かけの関連ではないかと考察した。

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1449人のラテン系および519人のアフリカ系米国人の小児(8-21歳)を対象として、喘息を持つマイノリティの子供の大気汚染と呼吸機能との関係の評価し、遺伝子的祖先による交互作用の可能性を検討した。アウトカムの測定では、スパイロメトリにより呼吸機能検査を行った。曝露評価では、EPA Air Quality Systemから対象者住居から50km以内で最も近い測定局最大4局の測定値を入手し、距離二乗逆数で加重平均し、呼吸機能検査当日、および検査前7、30日間の平均値を求めた。同年内に転居のあった場合、居住月数で時間荷重して年平均値を求め、さらに生涯平均値を求めた。O<sub>3</sub>濃度は12~44ppbであった。各地域の汚染物質濃度と呼吸機能との関連の評価には一般化加法線形モデルを適用し呼吸機能パラメーターの対数変換値を用い、アウトカムの変化率を推定した。地域別結果を、ランダム効果メタアナリシスにより、統合影響推定値を求め、効果の不均一性はI<sup>2</sup>統計量により評価した。呼吸機能との関連を示す汚染物質については、遺伝による交互作用について評価した。さらに性別、肥満、SES、アトピー、および親の喘息による交互作用についても評価した。Global Lung Initiative reference equations (Quanjer *et al.* 2012)に基づいた予測FEV1%を使用した感度分析を行うとともに、罰則付きスプラインを使用して、汚染物質による影響の非線形性を調べた。解析の結果、O<sub>3</sub>の短期曝露による影響については、呼吸機能検査当日、検査前7日間平均、30日間平均のO<sub>3</sub>とFEV1との関連は認められなかった。交互作用が有意になることもなかった。O<sub>3</sub>の長期曝露による影響については、生涯平均のO<sub>3</sub>曝露とFEV1との間に有意な関連は、地域別でも全地域統合してもみられなかった。0歳時平均のO<sub>3</sub>曝露とFEV1の間には有意ではないが負の関連が認められたのみ(O<sub>3</sub> 5ppb 上昇あたりの変化率 -0.56% ; 95%CI: -1.31 , 0.20)であった。以上より著者らは、0歳時1年間における粒子状物質への曝露は、ラテン系およびアフリカ系アメリカ人の喘息の子供たちにおける呼吸機能の低下と関連しており、本研究はマイノリティの子供における、粒子状物質への曝露と呼吸機能の低下との関連を報告した最初の研究であるとした。

Smith *et al.* (2016a)は、大気汚染物質と肺結核の関連を調査した。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、オークランド、サンノゼ、サクラメント、フレズノ)において、総合ヘルスケア提供システムであるKaiser Permanente of Northern Californiaの会員歴2年以上の者を対象とした。症例群は、成人の1996年1月~2010年12月に新規に肺結核と診断された患者2,309人(男性1,144人、女性1,165人。喫煙者737人)、対照群は、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)とした。アウトカムは、肺結核の新規診断とした。曝露評価は、対象者の居住地に最も近いCalifornia Air Resources Boardの測定局のO<sub>3</sub>日最高8時間値の月平均値を基に、診断または登録前2年間の累積平均値を求め

た。解析では、条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、大気汚染物質と肺結核発症の関連を解析した。調整因子は、年齢、性別、人種とした。オゾンの累積平均値は、0.0315 ppb だった。解析の結果、対象者全体を対象とした単一汚染物質モデルでは、O<sub>3</sub> 濃度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、肺結核発症との間に有意な負の関連がみられた。複数汚染物質モデルでも同様の結果であった(OR=0.67,95%CI:0.49,0.91)。喫煙歴で層別化した場合においても、O<sub>3</sub> 濃度上昇と肺結核発症と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 は 0.65 (95% CI: 0.52, 0.81)だった。以上より著者らは、肺結核の新規の発症とオゾン濃度との間に負の関連がみられたとした。

Wang *et al.* (2016)は、屋外の大気汚染物質と屋内のアレルゲンによるアレルギー性疾患の発症リスクを評価することを目的とした研究を行った。対象は、2010 年、CEAS コホート調査に参加している台湾台北市の 11 コミュニティの幼稚園児 2,661 人とした。多胎児、未熟児、先天性の慢性疾患を有するもの、中国語でコミュニケーションが取れないもの、引越したものの、測定局から 10km 以上離れた場所に居住するもの、は除外した。アウトカムは、CEAS コホート調査の質問票よりアレルギー性喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性皮膚炎の有無を把握した。一般的な 6 種類のアレルゲンに対する皮膚プリックテスト(house dust mites including Der p, Der f, Der m, and Blot allergens, cockroaches, animal dander, milk, eggs, and crab allergens, all from ALK-Abell & Oacute, USA)を行った。曝露評価では、台北市内の 6 つの地区にある 6 つの測定局から自宅に最も近い測定局と自宅住所を結びつけた。各園児について、出生から研究期間終了 2010 年までの生涯平均曝露濃度を求め、大気汚染物質への長期曝露を推定した。大気汚染物質の濃度は、気温、湿度で調整した。各汚染物質の日平均値を算出し、出生から調査終了までの平均濃度を算出した。解析では、多重ロジスティック回帰モデルにより、大気汚染物質曝露とアレルギー感作、アレルギー症状の関連を解析した。相乗効果をみるため、低大気汚染曝露&感作なし、高大気汚染曝露&感作なし、低大気汚染曝露&感作あり、高大気汚染曝露&感作ありの 4 グループに層別化し解析した。回帰モデルにより遺伝と環境の交互作用についても検討した。多重ロジスティック回帰分析の調整因子は、年齢、性別、BMI、環境たばこ煙、母親のアトピー歴、母親の学歴と国籍、世帯年収、母乳授乳の期間、睡眠時間、兄弟の数、家の湿気、家の壁のかび、在住期間、相対的な湿度、大気観測地点から家までの距離、とした。オゾン濃度は、1 時間値の 2004 年-2011 年の期間中平均値(SD)は 27.50 (0.61) ppb、8 時間値の 2004 年-2011 年の期間中平均値(SD)は 40.65(1.01) ppb だった。対象 2,661 人のうち、アレルギー性喘息 12.6 %、アレルギー性鼻炎 30.0 %、アレルギー性皮膚炎 14.4 % だった。解析の結果、1 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度の期間中平均値はアレルギー性気管支喘息に対し防御的な効果を示した(曝露濃度 27.62 ppb をカットオフとした場合の低濃度グループに対する高濃度グループの OR=0.68(95%CI:0.51, 0.92))。アレルギー性鼻炎とアレルギー性皮膚炎については有意な関連はみられなかった。気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎のいずれも、1 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度の期間中平均値とダニアレルゲン感作の間に相乗効果を認めた(相乗効果についての p for interaction は、各々、気管支喘息:0.773, アレルギー性鼻炎:0.852, アトピー性皮膚炎:0.778、だった。一方、p for trend は、いずれの疾患においても、p<0.001 だった)。以上より著者らは、大気汚染物質として PM<sub>2.5</sub>、屋内のアレルゲンとしてイエダニは、喘息・アレルギー性鼻炎の発症に寄与していたとした。また、オゾン濃度と気管支喘息については、防御的な効果(オッズ比の 95%信

頼区間が1以下)がみられたとした。

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

Benmerad *et al.* (2017)は、2009年9月-2013年6月に肺移植手術を受け、移植6ヶ月後以降1回以上の呼吸機能検査を実施した肺移植レシピエント520人(男性54%、平均年齢43歳(範囲13-68歳))を対象として、呼吸機能に対する大気汚染への慢性曝露の影響を評価した。アウトカムの測定は、移植1ヶ月後、6ヶ月後以降6ヶ月ごとにスパイロメトリーによる呼吸機能検査を実施した。曝露評価は、大気汚染モデル(CHIMERE 化学輸送モデル出力と固定測定局測定値についてKriging)により、対象者住所における呼吸機能検査実施前12ヶ月間のO<sub>3</sub>濃度を推定した。二次的解析では、1、3、6ヶ月間平均についても検討した。12ヶ月のO<sub>3</sub>濃度の中央値は52.5(46.9-57.3)µg/m<sup>3</sup>

であった。解析は、線形回帰混合モデルを用いて、FEV1%、FVC%と呼吸機能検査前の平均 O<sub>3</sub> との関連について解析した。大気汚染物質濃度は連続変数または三分位区分のカテゴリー変数を用い、マクロライド使用の有/無、都市部/非都市部で層別化した解析を行った。交絡因子として、レシピエントの特徴(年齢、性別、喫煙歴、BMI)、ドナーの特徴(年齢、喫煙歴)、肺移植の特徴(肺移植の種類、適応症、性別の不一致、抗 HLA 抗体、移植センター、居住地域(地方、都心、郊外、小都市)を調整し(モデル 1)、さらにモデル 1+肺移植後のイベント(緑膿菌感染症治療歴、サイトメガロウイルス感染症治療歴、免疫抑制誘導、急性拒絶反応エピソード)も考慮した(モデル 2)。解析の結果、移植前 12 ヶ月平均 O<sub>3</sub> 濃度の上昇と FEV1%、FVC%の増加に有意な関連が認められた(10 $\mu$ g/m<sup>3</sup> 上昇あたり、モデル 1 での FEV1%の  $\beta \pm SE = 3.5 \pm 1.16$  ( $p = 0.003$ )、モデル 2 での FEV1%の  $\beta \pm SE = 3.95 \pm 1.14$  ( $p = 0.001$ )、モデル 2 での FVC%の  $\beta \pm SE = 2.15 \pm 1.01$  ( $p = 0.03$ ))。移植前 12 ヶ月平均 O<sub>3</sub> 濃度を三分位に分けると、モデル 2 で第 1 三分位に対し第 3 三分位の FEV1%の  $\beta \pm SE = 4.45 \pm 1.78$  ( $p = 0.01$ )で有意な上昇であったが、FVC%について有意な関連はみられなかった。マクロライド使用有無で層別化すると、マクロライド不使用者で O<sub>3</sub> と FVC%、FEV1%との有意な関連はみられなくなった。感度解析でも同様の結果が得られた。地域種別で層別化すると都市部では、O<sub>3</sub> 濃度の上昇と FEV1%の増加に有意な関連が認められたが( $\beta \pm SE = 3.79 \pm 1.24$ )、農村部では関連はみられなかった。O<sub>3</sub> 濃度平均化時間を短くすると(1、3、6 ヶ月)FEV1%との関連は有意ではなくなった。以上より著者らは、粒子状物質などの大気汚染物質長期曝露により肺移植レシピエントにおける呼吸機能低下が低下すること示唆されるとともに、マクロライドによる修飾効果が示唆されたとした。

Cox *et al.* (2017)は、米国 CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)からデータが得られた計 228,369 名(2008-2012 年、O<sub>3</sub> については 177,148 人、15 州、50 歳以上、男性 38%)について、O<sub>3</sub> の喘息、心臓発作、脳卒中に対する長期影響を調べることを目的とした調査を行った。アウトカムについては、自己申告に基づく喘息、心臓発作、脳卒中診断経験(BRFSS の登録データ)を使用した。曝露評価では、Environmental Protection Agency のモニタリングデータを調査年・月における対象者居住郡に割り当てた。O<sub>3</sub> は日平均値の年平均値を用いた。解析では、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、年齢、性別、収入、教育、婚姻、喫煙を交絡因子として調整し、O<sub>3</sub> 濃度と喘息、心臓発作、脳卒中診断経験との関連を解析した。また、ベイジアン・ネットワークラーニング・アルゴリズムおよびノンパラメトリック・マシーンラーニングアルゴリズムをデータに適用し因果関係を解析した。解析の結果、呼吸器症状については、ロジスティック回帰分析において、調査時の居住郡における年平均 O<sub>3</sub> と喘息リスクとの有意な関連は認めなかった(OR = 1.66, 95%CI: 0.26, 10.6)。回帰ツリー、ベイジアンネットワークによる解析結果においても、O<sub>3</sub> と他変数調整後の喘息リスクとの有意な関連は認めなかった。循環器症状については、ロジスティック回帰分析において、O<sub>3</sub>、PM<sub>2.5</sub> 濃度以外の因子を 2 値変数とした場合、調査時の居住郡における年平均 O<sub>3</sub> と心臓発作リスクとの関連を認めた(OR = 11.3, 95%CI: 0.97, 131.8,  $p = 0.053$ )。すべての因子を連続変数または 2 値より多い区分とした場合には OR は低下し有意な関連は認めなかった(OR = 0.28, 95%CI: 0.16, 4.9)。脳卒中リスクと O<sub>3</sub> との有意な関連は認めなかった(OR = 2.0, 95%CI: 0.10, 42)。回帰ツリー、ベイジアンネットワークによる解析結果においても、O<sub>3</sub> と他変数調整後の喘息リスクとの有意な関連は認めなかった。以上より、著者らは年平均 O<sub>3</sub> と心臓発作リスクと

の関連を認めた(OR=11.3)が、脳卒中、喘息との関連は認めなかったとした。

Sack *et al.* (2017)は、コンピュータ断層撮影(CT)における無症状の間質性肺疾患(ILD)の定性的および定量的測定値である間質性肺異常(ILA)および高減衰領域(HAAs)と大気汚染物質との関連について調査した。調査対象は、MESA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) に登録された米国内の6つの施設の45~84歳の参加者6,814人とし、2010~2012年にCT検査を実施しその後10年間の追跡調査を行った。アウトカムについては、CTスキャンとイメージングデータの解析によってILA及びHAAsを判断した。調査対象5,495人について心臓CTによるHAAの連続的評価を実施し、調査対象2,671人について10年間の追跡時に全肺CTを用いてILAの評価を実施した。曝露評価は、住居歴データ(1980~2012年の報告)と土地利用回帰および地理統計学的平滑化に基づく時空予測モデルを用いて、大気汚染曝露量を各参加者について推定した。大気汚染物質濃度は2005年から2009年の間に27の長期サイト、771のコミュニティ・スナップショット、697の参加者宅の外で測定された。MESA Airは、これらの測定値を用いて、EPA Air Quality Systemのモニタリング地点からの汚染モニタリングを補完するために、地理情報と空間平滑化を組み込んだ地域特有の時空間モデルを開発した。ILAの発症は、曝露期間の延長が寄与していることが予想されたことから、全肺CTスキャン前2週間の住居特異的予測の10年間平均値を用いて、長期の大気汚染物質の曝露量を推定した。感度分析として、全肺CTスキャン前の5年、20年および30年の曝露も推定した。20年間および30年間の曝露量は、微小粒子状物質についてのみ利用可能だった。HAAの進行をモデル化するために、長期曝露を募集から追跡調査までの2週間について予測される住居に特異的な平均値として推定した。募集時の参加者の住所における2000年の濃度を用いて、ベースラインの横断的關係をモデル化した。調査期間中のO<sub>3</sub>平均濃度(2週間平均値)は20.2~20.4ppbだった。解析は、多変量ロジスティック回帰法を用いて、予測される10年間の汚染物質曝露量と、Examination 5の検査時の肺CT検査におけるILAのオッズとの関連を調べた。感度サブ解析は、十分に確立された危険因子である職業性曝露をILDの調整因子として追加の解析を行った。線形混合モデルを用いて、ベースライン検査時の大気汚染とHAAの間、および大気汚染とHAAの進行速度との間、について横断的な関連を調べた。モデルではHAAを対数変換し、逆変換して変化率の推定値を得た。反復測定は、研究時間の関数としてモデル化され、時間との相互作用としてモデル化された時間変動曝露は汚染物質曝露と経時的なHAAの線形変化率との間の関連を検討するために行った。調整因子は、年齢、性別、人種/民族性、学歴、JEM、身長、BMI、胴囲、喫煙状況(現在の喫煙状況とパック年)、糸球体濾過率、画像肺の総容積、CTスキャン上の肺気腫の割合、CTスキャナーの種類、試験実施施設とした。解析の結果、間質性肺異常(ILA)及び高減衰領域(HAAs)とO<sub>3</sub>濃度に正の相関はみられなかった。O<sub>3</sub>濃度の上昇と潜在性ILDとの間に逆相関の傾向がみられた。O<sub>3</sub>の10ppb増加に対してILAはOR = 0.63 (95CI : 0.31, 1.28)(P = 0.20) (Table2)、HAAsはOR = 0.10 (95%CI : -0.49, 0.71)(p = 0.73)であり (Table 3)、いずれも有意な関連はみられなかった。以上の結果より、大気汚染物質への曝露と不顕性ILDに関連がみられた汚染物質もあったが、O<sub>3</sub>濃度については間質性肺異常 (ILA) 及び高減衰領域 (HAAs) に正の相関はみられなかった。

Havet *et al.* (2018)は、フランスの4都市(パリ、リヨン、グルノーブル、マルセイユ)において、



1991-1995年に診療所で募集された喘息患者および、コントロールとして外科病院や健診センターや選挙人名簿から登録されたコホートEGEA(Epidemiological study of the Genetic and Environmental factors of Asthma)のうち、2011年追跡調査に回答し、大気汚染等の情報が得られた608人の成人(平均年齢43歳)を対象とし、屋外大気汚染長期曝露と調査票回答に基づく喘息有病率、2003~2006年の調査で測定された酸化ストレスに関わるバイオマーカーである呼気8-isoprostanes(8-iso)と喘息有病率、屋外大気汚染と呼気8-isoの関連を調べることを目的とした。アウトカムは、2011年、調査票により、過去12ヶ月の呼吸器症状または喘息発作、吸入/経口薬使用の有無について調べた。また、2003-2006年の調査で収集した呼気凝縮液を用いて8-isoprostaneの濃度を測定した。曝露評価は、O<sub>3</sub>はIFEN(French Institute for the Environment)から、空間統計学的(geo-statistical)モデルに基づき算出された2004年年間平均値、4-9月の月間平均値から算出された夏期平均値を対象者の住所に割り当てた。NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、PMはESXAPEの曝露評価標準モデルで推定された。解析は、大気汚染と現在の喘息症状の有無、8-isoと現喘息の関連についてロジスティックモデルで解析した。大気汚染と8-isoとの関連について、非喘息者を対象として線形回帰がなされた。交絡因子として、年齢、性別、喫煙状況、およびBMI、職業分類、清掃製品利用(屋内曝露指標)を考慮した。感度分析として、都市別解析、2汚染物質モデルによる解析、同住所居住1年未満を除外した場合も検討した。さらに、対象者全体、喘息患者のみを対象とした解析も実施した。都市別解析では、ランダム効果メタ解析で統合した。解析の結果、現在の喘息症状の有無とO<sub>3</sub>との関連に都市による有意な異質性はなかった。4都市全体では年平均値10 μg/m<sup>3</sup>上昇あたりの調整後OR=2.04(95%CI: 1.27, 3.29)で有意な上昇が認められた。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, 95%CI: 1.06, 2.63)。温暖期平均O<sub>3</sub>との間には有意な関連はみられなかった。4都市全体の非喘息者の呼気中8-iso濃度対数変換値の調整後βは、O<sub>3</sub>年間平均値、温暖期平均値10 μg/m<sup>3</sup>上昇あたりそれぞれ-0.20(95%CI: -0.39, -0.01)、-0.52(95%CI: -0.77, -0.26)となり有意な低下が認められた。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。都市別解析でパリでは呼気8-iso濃度と年平均、温暖期平均のO<sub>3</sub>との有意な関連が認められ(調整後β=-0.22, 95%CI: -0.42, -0.02、-0.53, 95%CI: -0.90, -0.16)、全体からパリを除外した解析ではO<sub>3</sub>と呼気中8-iso濃度との有意な関連はみられなくなった。PM<sub>2.5</sub>との2汚染物質モデルでは温暖期平均O<sub>3</sub>についてのみ呼気中8-iso濃度との有意な関連が認められ(調整後β=-0.59, 95%CI: -0.71, -0.47)、NO<sub>2</sub>との2汚染物質モデルでは年平均O<sub>3</sub>、温暖期平均O<sub>3</sub>とも有意な負の関連が認められた(データ提示無し)。対象者全体では温暖期平均O<sub>3</sub>のみ呼気中8-iso濃度との有意な関連が認められ(調整後β=-0.33, 95%CI: -0.55, -0.11)、喘息患者のみではO<sub>3</sub>との有意な関連は認められなかった。以上より、O<sub>3</sub>曝露は喘息症状と関係することが分かった。喘息でない対象者では、O<sub>3</sub>濃度が高いと呼気中8-iso濃度が減った。(PM<sub>2.5</sub>濃度が高いと逆に呼気中8-iso濃度が増えた)。著者らは、大気汚染への長期曝露が成人の喘息症状の有無と関連するとともに、その関連には酸化ストレスが関わっていることが示唆されたとした。

Johannson *et al.* (2018)は米国のカルフォルニア州において、2014年1月から9月の間にカルフォルニア大学サンフランシスコ校の縦断的問質性肺疾患プログラムに参加していたカルフォルニア州に居住する特発性肺線維症(IPF)患者25名(男性:21名、女性:4名)を対象とし、特発性肺線維症(IPF)患者における疾患の重症度及び呼吸機能の変化に対する大気汚染曝露の影響を

調べた。アウトカムについては、最長 40 週間スパイロメーターにより呼吸機能 (FEV1, FVC) を毎週測定し、症状について日誌 (the University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire: UCSD-SOBQ 及び 10-point visual analog scale: VAS) に 40 週まで毎週記入した。また、日誌には過去 1 週間における外出時間の推定値も記録した。曝露評価では、各対象者の住所に基づいたカルフォルニア州大気資源局の測定データを使用した。大気汚染物質濃度は入手の可能性に応じて A~D (A=最寄りの大気モニタリングサイトから、B=郡平均から、C=大気流域平均から、D=近隣なし、または大気流域平均から) の優先順で計算を行った。調査期間中の O<sub>3</sub> 平均濃度は 24.2 ppb であった。解析には、線形混合モデルを使用した。解析の結果、40 週間の最高 O<sub>3</sub> 濃度と研究期間中の平均 FVC%予測値は高い相関  $-0.41$  (95%CI:  $-0.81, -0.02, P=0.04$ ) を示した。3 週間の平均 O<sub>3</sub> 曝露における各臨床測定値の変化について、O<sub>3</sub> 濃度増加あたりの FVC%予測値の変化  $\beta$  は  $-0.21$  (95%CI:  $-0.46, -0.05, P=0.1$ )、UCSD-SOBQ の変化  $\beta$  は  $-0.09$  (95%CI:  $-0.38, 0.19, P=0.52$ )、VAS スコアの変化  $\beta$  は  $-0.03$  (95%CI:  $-0.35, 0.29, P=0.84$ ) であり、いずれも有意な関連は見られなかった (e-Table 2)。また、O<sub>3</sub> 濃度の週毎の変化に対する FVC%予測値における週毎の変化  $\beta$  は  $-0.09$  (95%CI:  $-0.16, -0.01, P=0.04$ )、UCSD-SOBQ の週毎の変化  $\beta$  0.0 (95%CI:  $-0.07, 0.06, P=0.96$ )、VAS スコアの変化  $\beta$  0.07 (95%CI:  $-0.01, 0.15, P=0.1$ ) であった。以上の結果より 40 週間の最高 O<sub>3</sub> 濃度と研究期間中の平均 FVC%予測値が高い相関を示した。しかし、考察の中で、O<sub>3</sub> 曝露による疾患の重症度及び呼吸機能の変化に対する影響については言及していない。

Garcia *et al.* (2019)は、地域の大气汚染の改善(オゾン、NO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>)が小児喘息の発症減少と関係があるかを調べた。対象者は、米国、カリフォルニア州、南部 9 地区(Alpine, Lake Elsinore, Lake Gregory, Long Beach, Mira Loma, Riverside, San Dimas, Santa Maria, Upland)の喘息歴の無い 1993 年、1996 年、2003 年時の 4 年生(ベースライン時 平均 9.5 歳)計 4,140 人(女子 52.6%、白人 58.6%)で、12 年生まで 8 年間追跡した。追跡期間中の喘息発症者は 525 人であった。アウトカムは、医師による喘息の診断の有無を保護者が毎年調査票に回答した結果を用いた。曝露評価は、各地区に設置された測定局測定値より、8 時間平均値(10-18 時)に基づくベースラインにおける年平均値を用いた。解析は、地区の年平均大気汚染物質濃度と喘息発症との関連について 2 段階多変量ポアソン回帰モデルを用いて解析した。第 1 段階では対数変換個人別喘息発症率を地区・コホート別喘息発症率を切片とする個人別の共変数(ベースラインの年齢、性別等)および対数変換追跡時間の関数とし、第 2 段階で地区・コホート別喘息発症率を地区・コホート別の大気汚染物質年平均濃度及び誤差の関数として回帰し、1993 年から 2006 年までの地区レベル年平均値変化の 9 地区間中央値あたりの喘息発症率比を推定した。また、地区のサンプリング加重を用いて喘息発症率低下絶対値を求めた。Cox 比例ハザードモデルを使用する感度解析を実施した。また、以下について調整を行った:地区、年齢(ベースライン時)、性別、民族(ヒスパニック/その他)、人種(アジア、黒人、その他、白人、混血)、家のガスストーブの有無、チームスポーツへの参加の有無、地区平均気温(コホートベースライン時)、道路近傍の汚染度。大気質改善と小児喘息発症の関連を解析した結果、地区毎の喘息発症率のベースライン時 O<sub>3</sub> 濃度への回帰直線に一貫した傾向はみられず、1993-2006 の O<sub>3</sub> 濃度中央値 8.9ppb 低下当たりの調整後喘息発症率比(IRR:Incidence Rate Ratio)は 0.85(95%CI:0.71, 1.02)、発症率低下(IRD:Incidence Rate Differences)は 100 人・年あたり -0.78 件

(95%CI: -1.44, -0.12)であった。Cox 比例ハザードモデルによる解析では有意な関連はみられなかった。以上より、カリフォルニアの子どもでは、1993 年から 2014 年の NO<sub>2</sub> 濃度低下および PM<sub>2.5</sub> 濃度低下と喘息発症率低下に有意な関連が見られた。O<sub>3</sub> 濃度低下と喘息発症率低下には有意な関連は見られなかった。

Reilly *et al.* (2019)は、重度の外傷後に発症する急性呼吸窮迫症候群(ARDS)のリスクと短期および長期の大気汚染物質との関連を調査することを目的とした。対象は、Penn Trauma Cohort Study への参加者から、米国ペンシルベニア州の University of Pennsylvania を重度急性外傷(重症度スコア>15)で受診し、ICU 入院に至った 14 歳以上の患者とした。頭部重度単独損傷、受診 24 時間以内の死亡または退院、Zip Code 無しの者を除いた 996 人(平均年齢 38 歳(範囲 24-56 歳)。男性 75%)とした。アウトカムについては、2005-2015 年に、外傷による受診者を 6 日間追跡した。急性呼吸窮迫症候群の診断は、Berlin Definition に拠った。曝露評価では、EPA Aerometric Information Retrieval System から収集した患者の居住地の Zip Code より、その中心から 50km 以内の全測定局(O<sub>3</sub> については中央値 19 局)測定値を使用した。2005-2015 年の入院患者について、距離二乗逆数加重平均を求め、対象者ごとに入院前 3 日間、6 週間、3 年間の曝露平均値を評価した。解析では、急性呼吸窮迫症候群発症と O<sub>3</sub> 曝露(入院前 3 日、6 週間、3 年間平均)との関連をロジスティック回帰分析で解析した。O<sub>3</sub> と NO<sub>2</sub> は同じモデルで解析した。調整因子は、年齢、人種、性別、対象となった月、喫煙歴、アルコール、外傷の種類(鈍的か穿通か)、10 単位以上の赤血球輸血の有無、肺挫傷、保険の状態、世帯収入中央値、病院からの距離、APACHE-III スコア、外傷の重症度スコア、とした。日最高 8 時間値の入院前 3 年間夏季平均値は、中央値 47.1 ppb(25-75 パーセンタイル 45.5-48.2 ppb)だった。受診後 6 日以内に急性呼吸窮迫症候群を発症した者は 243 人(平均年齢 40 歳(範囲 25-53 歳)、男性 79%)だった。長期の大気汚染物質曝露モデルでは、オゾン濃度の増加は未調整の ARDS リスク増加と関連していた。全体の ARDS 発生に占める四分位範囲ごとの割合は、3 年平均オゾン濃度の最低四分位範囲(37.9-45.5 ppb)の 25%に対して最高四分位範囲(48.3-52.8 ppb)では 29%だった(p=0.009)。交絡因子で調整後の多変数ロジスティック回帰モデルでは、3 年平均オゾン濃度についての最低四分位範囲に対する最高四分位範囲の ARDS 発生 OR=1.44(95%CI: 1.12, 1.86)だった。1 年平均(OR=1.56, 95%CI: 1.21, 2.00)、5 年平均(OR=1.19, 95%CI: 0.93, 1.53)についても同様の結果が得られた。短期間の汚染物質曝露については、3 日間平均オゾン濃度と ARDS リスクに関連は認められなかった。感度分析は、ARDS の有無にかかわらず胸部 X 線診断結果が確定している患者(不確定患者を除く)を対象に行った。結果に大きな変化はみられなかった。大気汚染物質への曝露と喫煙状況、年齢、人種、外傷の種類(blunt vs. penetrating)で有意な統計的交互作用はみられなかった。以上より著者らは、低-中濃度の大気汚染物質曝露は、重度外傷後の ARDS 発症リスク上昇と関連し、外傷は ARDS を発症する危険因子であるとした。また、オゾン濃度については、入院前 3 年間平均 O<sub>3</sub> は外傷後の ARDS 発症に寄与していた。

Wang *et al.* (2019a) は、2013 年から 2017 年にかけて、上海の居住者 (人口 2,419 万人、詳細について記載なし) を対象に環境大気汚染物質と結核の季節性との間の時間的相互相関を評価した。アウトカムの測定では、上海保健家族計画委員会が公表する結核の月別罹患率データを使用した。曝露評価では、上海の 9 つの環境モニタリングセンターの大気汚染データ (PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、CO、

NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>濃度 (24 時間平均値)、O<sub>3</sub> (日 8 時間最高値)、大気質指数 (AQI) ) を用いた。日次データを月次の数値 (すなわち 60 ヶ月) に平均化し、当月の 1 ヶ月前から 12 ヶ月前までの移動平均値を算出し、単月の濃度と移動平均濃度の両方を解析に用いた。O<sub>3</sub> 濃度の平均値 (SD) は 103.99 (28.84) μg/m<sup>3</sup> であった。解析では、ポアソン分布を仮定した一般化加法モデル (GAM) を用い、結核届出日の 0~4 ヶ月前からの大気汚染物質濃度 (1 ヶ月(0~12 ヶ月) ラグまたは移動平均(2~12 ヶ月) ラグ) が結核のリスクに及ぼす遅延影響を解析した。なお、季節間格差、長期的傾向を調整因子とした。解析の結果、結核と O<sub>3</sub> 濃度の相互相関係数は、7 ヶ月間移動平均 O<sub>3</sub> 濃度と 2 ヶ月後の結核の季節間格差との間でみられ、相互相関係数は-0.52 であった。また、単月 (0~1 か月) ラグで O<sub>3</sub> 濃度と結核の季節間格差の間で比較的強い相関がみられたが、移動平均濃度を用いた解析では相関はみられなかった。季節間格差と長期的傾向を調整後、結核症例数は O<sub>3</sub> 濃度が 10μg/m<sup>3</sup> 増加すると 4%減少した (相対リスク (RR)=0.96 (95%CI: 0.92, 0.99)、p=0.04)。以上より、著者らは、結論として O<sub>3</sub> 濃度は結核の季節間格差と逆の相関を示したとした。

## 1. 1. 2. 炎症

### (1) 日本

Michikawa *et al.* (2016b)は、NIPPON DATA2010 を使用し、大気汚染物質(SPM, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>)への短期曝露 (1、2、7 日間)、中期曝露 (1 か月と 3 か月)、長期曝露 (1 年) と炎症マーカーである高感度 CRP(hs-CRP)及び白血球(WBC)数との関連について横断研究を行った。対象者は NIPPON DATA2010 に参加した 20 歳以上の男女のうち採血等ができなかった人を除く 2,360 人(男性 1,002 人、女性 1,358 人)であり、2010 年 11 月に全ての対象者から血液サンプルを採取した。大気汚染濃度に関する情報は、各対象者の居住地の保健所管轄区域の測定局のデータを使用した。採血日の平均濃度は、SPM は 19.6(SD:15.6) μg/m<sup>3</sup>、NO<sub>2</sub> は 14.5(SD:8.8) ppb、O<sub>3</sub> は 34.6(SD:10.0) ppb、SO<sub>2</sub> は 2.3(SD:2.0) ppb であった (日平均値。O<sub>3</sub> のみ日最大 8 時間値)。ロジスティック回帰分析を用いて、hs-CRP レベル上昇や白血球数増加について SPM 濃度五分位階級の OR および 10μg/m<sup>3</sup> 上昇当たりの OR を推定した。年齢、性別、喫煙状況、アルコール摂取、BMI、学歴、高血圧、糖尿病、脂質異常症の投薬、身体活動、気温及び湿度で調整した。採血前 1 か月の平均 SPM 濃度と hs-CRP の間には正の関連が見られた (SPM の 10 μg/m<sup>3</sup> 増加あたりの高 hs-CRP の OR=1.42 (95% CI: 1.00, 2.04))。WBC については、喫煙者を除外した場合、採血日の高い SPM 濃度と WBC 数の増加との間に関連が見られた (SPM10μg/m<sup>3</sup> 上昇当たりの OR=1.13(1.01, 1.28))。O<sub>3</sub> は長期曝露を除き SPM と類似の傾向を示した。採血前 1 か月間の平均 O<sub>3</sub> 濃度の最低五分位階級に対する最高五分位階級の hs-CRP 増加 OR は 2.14 (95% CI:1.00, 4.57)であった。喫煙者を除外した場合、採血日の平均 O<sub>3</sub> 濃度と白血球数の間に明確な関連が見られた (10 ppb 増加あたりの係数 81.0(7.5,154.5)/μl)。長期曝露の場合、O<sub>3</sub> の年平均濃度は hs-CRP と正の関連が見られたが、3 か月平均濃度及び 1 年平均濃度と WBC 数の間には逆相関が見られた。NO<sub>2</sub> または SO<sub>2</sub> はいずれも hs-CRP レベル、WBC 数との関連は見られなかった。

### (2) 海外

Hwang *et al.* (2006)は、都市部における大気汚染物質への曝露と学童のアレルギー性鼻炎の有病率との関連を調査した。対象は台湾の 22 自治体の小中学校の児童とし、各自治体で 1 局の台湾環

境保護署大気測定局を無作為に選択し、測定局から 1km 以内の小中学校に通う児童(6-15 歳)32,143 人(男子 16,277 人、女子 15,866 人)とした。質問票の回答が不完全な者とアトピー性皮膚炎の既往があるものは除外した。アウトカムについては、2001 年に、The International Study of Asthma and Allergies in Childhood 中国語版 (ISAAC-C)質問票調査を実施した。これまでにアレルギー性鼻炎であると医師の診断を受けたことがあると回答した者を、本調査におけるアレルギー性鼻炎と定義した。曝露評価には、台湾 EPA の各自治体の測定局の 1 時間値の連続測定データから求めた月平均値より 2000 年の年平均値を求めた。解析は、ロジスティック回帰分析、線形回帰分析による 2 段階階層モデルを用いた。個人レベルの交絡因子、修飾効果を調整し、自治体レベルの O<sub>3</sub> による影響を 10 ppb あたりのオッズ比で評価した。調整因子は、年齢、性別、親のアトピー、親の教育、受動喫煙、家の中の目に見えるカビ、とした。2000 年の月平均値から計算したオゾンの平均値は 23.14(3.25) ppb(最小値 18.65、最大値 31.17)だった。アレルギー性鼻炎の診断を受けたことがあると回答した者は 8,202 人(男子 4,970 人、女子 3,232 人)だった。O<sub>3</sub> と交通関連の汚染物質には負の相関が認められ(O<sub>3</sub>-CO:r=-0.37, O<sub>3</sub>-NO<sub>x</sub>:r=-0.39)、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub> とは正の相関が認められた(r=0.28、0.19)。単一汚染物質モデルでは、年平均 O<sub>3</sub> 濃度とアレルギー性鼻炎の有病率との間に有意な関連はみられなかった(10 ppb 増加あたり OR=1.05, 95%CI:0.98,1.12)。NO<sub>x</sub> または CO のいずれかを追加した二汚染物質モデルでは、有意な関連が認められた(O<sub>3</sub>+NO<sub>x</sub> : OR=1.20, 95%CI:1.10,1.32、O<sub>3</sub>+CO: OR=1.18, 95%CI:1.07,1.29)。以上より著者らは、NO<sub>x</sub>、CO、SO<sub>2</sub> への慢性曝露は子供のアレルギー性鼻炎有病率を上昇させ、自動車排ガスや化石燃料の燃焼ガスが健康影響に寄与していることが示唆されたが、オゾンについてはこれらに比べて弱い関連がみられたと結論した。

Chen *et al.* (2007a)は、ロサンゼルス(LA)、サンフランシスコ(SF)(米国)のいずれかのみに住してきたカリフォルニア大学バークレー校の大学 1 年生 120 人(18~22 歳)について、2002 年 2~6 月の期間中 1 回血液を採取し、脂質過酸化のバイオマーカーである 8-イソプロスタン(8-iso-PGF)、抗酸化能のバイオマーカーである血漿鉄還元能(FRAP; ferric reducing ability of plasma)の値を調べ、LA 群、SF 群それぞれにおける O<sub>3</sub> への長期、短期の曝露濃度との関連を調べた。長期曝露は、自記式の居住暦をもとに、月ごとに居住地点における濃度を割り当て、出生から採血までの生涯分を累積、平均した生涯曝露月平均値を用いた。月ごとの居住地点における大気汚染物質濃度は、大気質データを CARB や AIRS から、あるいは CARB に対し特別に要請することで取得し、居住地から 50 km 以内にある最大 3 測定局の月平均濃度測定値を居住地から測定局までの距離の逆数で加重することで空間的に内挿した。短期曝露は、採血前 1 か月間及び 2 週間の 8 時間移動平均 O<sub>3</sub> 濃度の平均値を用いた。O<sub>3</sub> 生涯曝露月平均値は LA 群で 42.9 ppb(28.5~65.3)、SF 群で 26.9 ppb(17.6~33.5)、全体としては 30.5 ppb(17.6~65.3 ppb)、O<sub>3</sub> 8 時間移動平均濃度 1 か月平均値及び 2 週間平均値は LA 群でそれぞれ 28.4 ppb(5.0~41.8)、30.7 ppb(14.3~43.1)、SF 群で 28.1 ppb(14.1~43.1)、30.9 ppb(13.5~47.9)、全体としては 28.3 ppb(5.0~43.1)、30.8 ppb(13.5~47.9)だった。8-iso PGF 濃度と曝露濃度との関連の係数(標準誤差)は 2 週間曝露:0.035 pg/mL/ ppb (0.015)、1 か月曝露:0.031pg/mL/ ppb (0.013)、生涯曝露:0.024 pg/mL/ ppb (0.008)となり、有意な関連がみられた。LA は夏季 O<sub>3</sub> 濃度が高く、SF 群と比較し LA 群の 8-iso PGF が高かった(SF 群: 97.2 pg/mL、LA 群:195.3 pg/mL; p=0.02)。一方、FRAP はいずれの曝露濃度とも関連はみられなかった。また、学生のうち 15 人を対象として O<sub>3</sub> の制御曝露研究を行った。200 ppb の O<sub>3</sub> を 4 時間曝露し、曝露直前及び 18

時間後に末梢血を採取した。4人については曝露直後の血液も採取した。対象者は曝露中、30分ずつの運動と休憩を繰り返した。O<sub>3</sub>曝露前と比較し、曝露直後に8-iso-PGF、FRAPは上昇したが、18時間後には概ね元のレベルに戻った。

Rage *et al.* (2009a)は、EGEA(喘息の遺伝及び環境に関するフランス疫学研究; French epidemiological study on genetics and environment of asthma)により1991~1995年のフランス5都市(パリ、リヨン、マルセイユ、モンペリエ、グルノーブル)における喘息の成人369人(平均年齢37.2歳、男性割合51.2%)を対象に研究を行い、IgEレベルと大気汚染物質濃度との関連を多重線形回帰分析によって検討した。各対象者の住居屋外の大気汚染物質濃度は、IFEN(フランス環境研究所; the French Institute of Environment)とADEME(フランス環境・エネルギー庁; the French Agency for Environment and Energy)によってバックグラウンド測定局におけるデータをもとに地域別に推定された各物質の年間平均濃度及び夏季O<sub>3</sub>濃度を対象者の住所のgeo-codeと対比して割り当てた。O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>は1998年の測定データ、PM<sub>10</sub>は1998年に加え2004年の測定データを使用した。住居屋外年間平均濃度の平均±SD(都市による平均値範囲)はPM<sub>10</sub>:20.8±2.5(18.6 - 24.7) µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>:44.9±9.5(36.7 - 61.0) µg/m<sup>3</sup>、夏季O<sub>3</sub>:62.3±10.9(48.9 - 78.8) µg/m<sup>3</sup>、NO<sub>2</sub>:35.6±9.5(27.7 - 41.8) µg/m<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>:9.9±5.5(4.8 - 15.5) µg/m<sup>3</sup>だった。大気汚染物質中、O<sub>3</sub>はIgEレベルと正の相関があり、10 µg/m<sup>3</sup>上昇当たりIgEレベル20.4%(95%CI: 3.0, 40.7)の上昇を認めた。年齢、性別、喫煙習慣、これまでの田園地帯での生活歴等で調整しても、その結果には変化がなかった(19.1%(95%CI: 2.4, 38.6))。夏季O<sub>3</sub>についても同様の結果だったが、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>に関しては、IgEレベルとの相関は認められなかった。

Wood *et al.* (2009)は、イギリスにおいて、α1-アンチトリプシン欠損者における呼吸器の機能低下、症状の発症・悪化とPM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は2006年、英国のα1-アンチトリプシン欠損者登録から、PiZZ遺伝子型保有者で転居したことがない者304人を対象として呼吸機能検査、胸部CT検査を実施した。対象者の年齢中央値は50.29歳(IQR:42.5歳~58.1歳)、男性が58.88%であった。曝露評価期間を2006年とし、大気汚染物質濃度は拡散カーネル法、加重回帰の複合モデルを用いてモデル推計した。各汚染物質の平均濃度は、都市部、村落のPM<sub>10</sub>年間平均濃度それぞれ11.12、14.79 µg/m<sup>3</sup>、AOTによるO<sub>3</sub>が11859、13764 µg/m<sup>3</sup>/時、NO<sub>2</sub>年間平均濃度が9.96、20.29 µg/m<sup>3</sup>、SO<sub>2</sub>年間平均濃度が2.14、3.99 µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>濃度120 µg/m<sup>3</sup>超過日数は14.25、17.33日であった。FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>/FVC、KCO(輸送係数)、上気道、下気道ボクセル指数(UZVI、LZVI)と大気汚染物質との関連を線形回帰モデルによって解析し、喫煙量、年齢、性別、職業リスク、社会的困窮度について調整を行った。解析の結果、O<sub>3</sub>濃度上昇により、KCOは低下(1 µg/m<sup>3</sup>/時あたりの回帰係数 -0.001, p=0.05)、FEV<sub>1</sub>/FVC、UZVI、LZVIは上昇した(回帰係数はLog(FEV<sub>1</sub>/FVC): -6.25×10<sup>-6</sup>, p=0.03, UZVI: 0.001, p=0.02, LZVI: 0.001, p=0.03)。O<sub>3</sub>による変化はKCO変化の1%、UZVI、LZVI変化の2%を占めた。

Berhane *et al.* (2014)は、南カリフォルニア Children's Health Study (CHS)のデータに基づいて、環境大気汚染物質(NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>)の長期間にわたる経時変化が、好酸球性気道炎症に有用な可能性があるバイオマーカーの呼気中一酸化窒素(FeNO)の長期変化に関連するかどうかを調

査した。調査対象は、CHSに登録された南カリフォルニアの13地域の小児コホートのうち、2006/07年と2007/08年にFeNO測定を行った8つの地域の1,211名の児童(男子47.1%、女子52.9%、大部分がヒスパニック系白人(56.2%)または非ヒスパニック系白人(37.2%))であった。ATSガイドラインに従い、6年目(2007-2008年)と5年目(2006-2007年)にそれぞれ2,673人と1,541人の児童についてオンライン技術を用いてFeNO(呼気流量50mL/s)を測定した。合計1,475人の児童が両年にFeNO測定を行った。FeNO検査前の薬物使用による交絡の可能性を避けるため、FeNO測定前の12ヵ月間に吸入コルチコステロイドを使用(n=61)、あるいは薬物使用に関する情報を提供しなかった(n=203)、264例のデータを除外した。大気汚染データは、各地域の中央モニタリングサイトで測定され、各大気汚染濃度とFeNO測定日前の気温レベルの12ヵ月平均値を、両試験年について測定した。さらに、FeNO測定当日および測定60日前の各日について、気温、O<sub>3</sub>の日平均値(10AM-6PM)データを得た。測定データが得られなかった日については、近隣のモニターで測定したデータから推定した。解析では、記述分析を実施し、5年目の研究対象集団の特徴を検討し、5年目のFeNO測定値の分布と2つの試験年での研究間の変化を明らかにし、両研究期間の大気汚染レベルの経時的傾向を評価した。多重線形回帰を用いて、2つの研究期間の間のFeNOレベル( $\Delta$ FeNO)の変化と対応する「長期」および「短期」大気汚染レベルの変化の間の関係を決定した。線形分布ラグモデルの中から赤池情報量規準(AIC)に基づきモデルを選択した。最終的なモデルについて、コミュニティ、人種/民族、性別、喘息、喘息薬の使用、呼吸器アレルギーの病歴、年齢、FeNO測定日、季節で調整した。O<sub>3</sub>に関連する結果について、O<sub>3</sub>の年平均の変化はFeNOの変化と有意に関連しなかった。

Havet *et al.* (2018)は、フランスの4都市(パリ、リヨン、グルノーブル、マルセイユ)において、1991-1995年に診療所で募集された喘息患者および、コントロールとして外科病院や健診センターや選挙人名簿から登録されたコホートEGEA(Epidemiological study of the Genetic and Environmental factors of Asthma)のうち、2011年追跡調査に回答し、大気汚染等の情報が得られた608人の成人(平均年齢43歳)を対象とし、屋外大気汚染長期曝露と調査票回答に基づく喘息有病率、2003~2006年の調査で測定された酸化ストレスに関わるバイオマーカーである呼気8-isoprostanes(8-iso)と喘息有病率、屋外大気汚染と呼気8-isoの関連を調べることを目的とした。アウトカムは、2011年、調査票により、過去12ヶ月の呼吸器症状または喘息発作、吸入経口薬使用の有無について調べた。また、2003-2006年の調査で収集した呼気凝縮液を用いて8-isoprostaneの濃度を測定した。曝露評価は、O<sub>3</sub>はIFEN(French Institute for the Environment)から、空間統計学的(geo-statistical)モデルに基づき算出された2004年年間平均値、4-9月の月間平均値から算出された夏期平均値を対象者の住所に割り当てた。NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、PMはESXAPEの曝露評価標準モデルで推定された。解析は、大気汚染と現在の喘息症状の有無、8-isoと現喘息の関連についてロジスティックモデルで分析した。大気汚染と8-isoとの関連について、非喘息者を対象として線形回帰がなされた。交絡因子として、年齢、性別、喫煙状況、およびBMI、職業分類、清掃製品利用(屋内曝露指標)を考慮した。感度分析として、都市別解析、2汚染物質モデルによる解析、同住所居住1年未満を除外した場合も検討した。さらに、対象者全体、喘息患者のみを対象とした解析も実施した。都市別解析では、ランダム効果メタ解析で統合した。解析の結果、現在の喘息症状の有無とO<sub>3</sub>との関連に都市による有意な異質性は無かった。4都市全体では年平均値10  $\mu$ g/m<sup>3</sup>上昇あたりの調整後OR=

2.04 (95% CI: 1.27, 3.29)で有意な上昇が認められた。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, 95%CI: 1.06, 2.63)。温暖期平均 O<sub>3</sub> との間には有意な関連はみられなかった。4 都市全体の非喘息者の呼気中 8-iso 濃度対数変換値の調整後 β は、O<sub>3</sub> 年間平均値、温暖期平均値 10 μg/m<sup>3</sup> 上昇あたりそれぞれ-0.20 (95% CI: -0.39, -0.01) 、-0.52(95% CI: -0.77, -0.26) となり有意な低下が認められた。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。都市別解析でパリでは呼気 8-iso 濃度と年平均、温暖期平均の O<sub>3</sub> との有意な関連が認められ(調整後 β=-0.22, 95%CI: -0.42, -0.02、-0.53, 95%CI: -0.90, -0.16)、全体からパリを除外した解析では O<sub>3</sub> と呼気中 8-iso 濃度との有意な関連はみられなくなった。PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルでは温暖期平均 O<sub>3</sub> についてのみ呼気中 8-iso 濃度との有意な関連が認められ(調整後 β=-0.59, 95%CI: -0.71, -0.47)、NO<sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルでは年平均 O<sub>3</sub>、温暖期平均 O<sub>3</sub> とも有意な負の関連が認められた(データ提示無し)。対象者全体では温暖期平均 O<sub>3</sub> のみ呼気中 8-iso 濃度との有意な関連が認められ(調整後 β=-0.33, 95%CI: -0.55, -0.11)、喘息患者のみでは O<sub>3</sub> との有意な関連は認められなかった。以上より、O<sub>3</sub> 曝露は喘息症状と関係することが分かった。喘息でない対象者では、O<sub>3</sub> 濃度が高いと呼気中 8-iso 濃度が減った。(PM<sub>2.5</sub> 濃度が高いと逆に呼気中 8-iso 濃度が増えた)。著者らは、大気汚染への長期曝露が成人の喘息症状の有無と関連するとともに、その関連には酸化ストレスが関わっていることが示唆されたとした。

### 1. 1. 3. 呼吸器疾患による入院・受診

#### (1) 日本

高柳ら(2019)は、2009 年から 2017 年までの毎年 10/1~10/31 の 1 カ月間、小児喘息で川崎市内の医療機関を受診した 0-14 歳の小児 (7,221~8,524 人 (表 2))を対象に、川崎市における過去 9 年間の光化学オキシダント濃度の経年推移と小児喘息の有病率の経年推移との関係性について、臨港部重工業地帯という後背地域を有し多くの幹線道路が走る川崎市川崎区と郊外型の住宅地域である川崎市高津区との間での比較研究を行った。また、小児のうち「局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査報告書 (環境省、2011) 」(SORA プロジェクト)で自動車排ガスと喘息発症との間に有意な関係が認められとする学童 (5-9 歳) を抽出して同様に比較研究を行った。アウトカムの測定方法は、川崎市医師会所属の医療機関のうち気管支喘息患者の取り扱いのある医療機関の診療記録を基に、2009 年から 2017 年までの毎年 10/1~10/31 の 1 カ月間の小児喘息有病率(受診した小児喘息患者数÷対象地域の小児人口)を算出した。なお、喘息性気管支炎、肺気腫、慢性気管支炎は除外した。曝露評価方法として、2009-2017 年の光化学オキシダント濃度は、一般環境大気測定局 (川崎区の田島測定局、高津区の高津測定局の測定値)の測定値 (川崎市環境局環境対策部大気環境課発表) を用いた。川崎区では、0.024-0.027 ppm、高津区では 0.025-0.031 ppm の範囲であった。解析方法として、0-14 歳の小児及び小児のうち学童 (5-9 歳) を抽出して解析を行った。結果として、小児 (0~14 歳) を対象とした調査では、両方の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(川崎区:  $r=-0.234, p=0.544$ 、高津区:  $r=0.565, p=0.113$ ) (図 6、7)。学童 (5~9 歳) を対象とした調査においても、両方の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(川崎区:  $r=-0.305, p=0.424$ 、高津区:  $r=0.227, p=0.557$ ) (図 11、12)。著者結論として、光化学オキシダント濃度と小児喘息有病率との間に関連性は認められなかった。



## (2) 海外

Sun *et al.* (2006)は、子供と大人における、大気汚染曝露と喘息増悪(ED 受診)との関係性を評価した。対象者は、台湾中心部の4つの医療センターにおける55歳未満の全患者の全診断データから救急受診時の第1または第2診断が喘息である者とし、16歳未満の小児と16歳以上の大人(16-55歳)に区分した。アウトカムについては、台湾の国民健康保険研究データベースの請求データから喘息による救急受診を抽出した。また、個人ID No.、年齢、性別、受診病院、診断の情報を収集した。曝露評価では、4つの医療センターから5km以内に位置する台湾中心部の11の環境保護庁測定局から入手した測定データを使用した。解析では、月平均大気汚染物質濃度と喘息による救急外来受診回数とのピアソンの相関係数を算出した。大気汚染物質の組み合わせで救急受診数の変動をどの程度説明可能か重回帰分析を用いて分析した。解析の結果、小児では、NO<sub>2</sub>、COとPM<sub>10</sub>の月平均濃度と月毎救急受診数との有意な相関が認められた。O<sub>3</sub>については救急受診数との相関係数  $r=0.434$ 、 $p=0.079$  であった。成人ではいずれの大気汚染物質も有意な相関は認められなかった(O<sub>3</sub>と救急受診との相関係数  $r=0.031$ 、 $p=0.462$ )。以上より著者らは、大気汚染物質への曝露が小児喘息の急性増悪に何らかの役割を果たすが、成人の喘息増悪には寄与していないことが示唆されたとした。

Lin *et al.* (2008b)は、1995~1999年のニューヨーク州(米国)における出生児1,204,396人の出生コホートをぜん息による最初の入院又は2000年12月31日まで追跡し、大気汚染物質への長期曝露と呼吸器影響との関連について後ろ向きコホート解析を行った。ロジスティック回帰分析を用い、性別、出生体重、在胎日数、研究参加/終了時年齢、母親の年齢や人種/民族、教育歴、貧困状態、妊娠中の喫煙、保険資格、地域、気温を調整した。O<sub>3</sub>については、州環境保護局から取得した1日最大8時間平均濃度について全追跡期間平均値、O<sub>3</sub>シーズン(4~10月)平均値及び追跡期間中70 ppbを超過した日の割合を求めた。O<sub>3</sub>濃度の全追跡期間平均値は41.06 ppb、4~10月の平均値は50.62 ppbであった。O<sub>3</sub>曝露濃度1 ppb/日上昇当たりのぜん息入院のオッズ比(OR)は、全期間平均値では1.16(95%CI:1.15,1.17)、O<sub>3</sub>シーズン平均値では1.22(95%CI:1.21,1.23)、70 ppb超過率IQR(2.51%)上昇当たりのORは1.68(95%CI: 1.64, 1.73)となり、いずれのO<sub>3</sub>長期曝露の指標についてもぜん息による入院と有意に関連し、量-反応関係が認められた。

Clark *et al.* (2010)は、母体内および生後1年間の大気汚染への曝露と3~4歳時における喘息発症との関連性について調べた症例対照研究を行った。研究では、ブリティッシュコロンビア州保健サービス省(Ministry of Health Services)、人口統計庁(the BC Vital Statistics Agency)、周産期データベース登録(Perinatal Database Registry)のデータを突合した。1999~2000年出生児の中で、低出生体重ではない単胎満期産児で州医療計画に母子ともに登録していたもののうち、妊娠中および生後1年間対象地域内に居住していた37,401人の中から、3~4歳時点での喘息発症していた3,482人を症例とした(追跡終了時の平均月齢(SD)=48(7)ヶ月(範囲36~59ヶ月)、男子64%)。症例1人に対し無作為に年齢と性別をマッチさせた5人を選ぶことで、合計で対照17,410人(男子64%)を集めた。アウトカムについては、一次診療施設の診療支払記録および退院記録から喘息発症を特定した。

曝露評価では、規制当局モニタリングネットワーク O<sub>3</sub> 測定 24 局のうち、郵便コードに基づく住居から 50km 以内にある 3 局の 1 日平均値の距離逆数加重平均値を割り当てた。また、land use regression model による推計濃度も割り当てた。在胎期間中(平均 30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )または生後 1 年間(平均 28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )の平均曝露濃度を算出した。解析では、条件付きロジスティック回帰分析により、母年齢、所得、教育、経産回数、出生体重、在胎週数および乳児期栄養法(母乳)を調整した O<sub>3</sub> 曝露 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  あたりの喘息のオッズ比を推計した。解析の結果、妊娠期間平均 O<sub>3</sub> の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加ごとの喘息の調整済オッズ比は 0.83(95%CI: 0.77, 0.89)、生後 1 年間平均 O<sub>3</sub> の 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加ごとのオッズ比は 0.81(95%CI: 0.74, 0.87)であった。以上より著者らは、全妊娠期間または生後 1 年間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と喘息発症とに負の関連性を観察したと報告し、これは、日平均 O<sub>3</sub> 濃度が交通関連 1 次汚染物質と逆相関( $r = -0.7 \sim -0.9$ )していたためではないかと考察した。

Koop *et al.* (2010)は、都市の大気汚染レベルと呼吸器系の健康問題との関係について、研究による結果の変動におけるモデル化アプローチ、共変量の選択、分析期間などの要因を明らかにするために、新しいデータベースを用いて、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を比較した。対象者は、1974-1994 年におけるカナダ 11 市の呼吸器疾患による入院者とした。アウトカムについては、Statistics Canada の Health Statistics Division から入院データを入手し、入院時の主因となった診断(ICD-9)から特定した。曝露評価には、Environment Canada の National Air Pollution Surveillance Network の測定局のデータを使用した。解析は、ベイズモデル平均化とモデル選択とで結果を比較した。独立変数 1SD の変化あたりの入院率(人口 10 万人あたりの入院者数)の勾配を回帰係数として求めた。解析の結果、最小 2 乗法を用いた線形回帰モデルでは月平均 O<sub>3</sub> 濃度と月あたりの呼吸器系の入院率には有意な負の効果を認めた(7.5ppm(1SD)増加あたり -0.093 人  $t = -4.15$ )。ベイズモデル平均化では O<sub>3</sub> 月平均値 1SD 当たりの入院率変化の事後平均値は -0.01 (0.019)であった。一方、モデル選択では O<sub>3</sub> は変数として選択されなかった。著者らは、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、ほとんどすべてのケースで取るに足らないか、あるいは負であることがわかったと報告した。これはモデル選択でもベイズモデル平均化でも同様であった。また、オゾン濃度が呼吸器疾患リスクの減少に関連してみえる理由として、呼吸器患者は大気汚染時には屋内に滞在して防衛することが考えられるとした。

Meng *et al.* (2010)は、San Joaquin Valley(米国)において呼吸器の症状の発症・悪化や入院・受診と PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CO との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は 2000 年 11 月～2001 年 9 月であった。対象者は医師診断による喘息患者 1502 人(インタビュー実施 10307 人の 14.6%)で、男性 582 人・女性 920 人、7 歳未満 493 人・65 歳以上 180 人、白人 961 人・ラテン系 310 人・アジア系 134 人・アフリカ系 97 人であった。全員が大気汚染物質測定局から 5 マイル以内に居住していた。大気汚染物質の濃度は CARB、大気質管理地区の測定局で測定し、対象者居住地 Zip-code 領域の人口加重重心を、そこから最短距離にある測定局に割り当てた。各汚染物質の中央値は、PM<sub>2.5</sub>(24 時間平均)が 21.4  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (IQR: 17.9-23.5)、PM<sub>10</sub>(24 時間平均)が 42.7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  (IQR: 31.7-44.3)、O<sub>3</sub>(1 時間平均)が 30.3 ppb (IQR: 27.1-34.0)、NO<sub>2</sub>(1 時間平均)が 19 ppb (IQR: 16.0-21.4)、CO(1 時間平均)が 560 ppb (IQR: 530-650)であった。過去 12 ヶ月間の毎日または毎週の症状発生、救急受診・入院と大気汚染物質との関連をロジスティック回帰によって解析し、年齢、

性別、人種/民族、貧困度、保険について調整を行った。毎日または毎週の症状発生の調整後オッズ比は O<sub>3</sub> 年平均値 10 ppb 増加当たり 1.23(95%CI: 0.94, 1.60)、PM<sub>10</sub> 年平均値 10 µg/m<sup>3</sup> 増加当たり 1.29(95%CI: 1.05, 1.57)、PM<sub>2.5</sub> 年平均値 10 µg/m<sup>3</sup> 増加当たり 1.82(95%CI: 1.11, 2.98)、四分位毎に見ると PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> には曝露反応関係がみられた。救急受診・入院の調整後オッズ比は O<sub>3</sub> 年平均値 10 ppb 増加当たり 1.49(95%CI: 1.05, 2.11)、PM<sub>10</sub> 年平均値 10 µg/m<sup>3</sup> 増加当たり 1.29(95%CI: 0.99, 1.69)、PM<sub>2.5</sub> 年平均値 10 µg/m<sup>3</sup> 増加当たり 1.47(95%CI: 0.76, 2.84)、曝露反応関係はいずれの物質でも認められなかった。年齢別に見ると、17 歳以下では症状、救急受診・入院とも汚染物質との有意な関連は認められず、18 歳以上で症状と O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> との間に有意な関連が認められた。

Delamater *et al.* (2012)は、2001 年から 2008 年のロサンゼルス郡における喘息による入院患者を対象として、大気汚染の歴史的な記録があるカリフォルニア州ロサンゼルス郡において、喘息による入院と、大気汚染レベル、気象条件との関係性を評価した。アウトカムについては、Office of Statewide Health Planning and Development (OSHPD)の管轄にある Healthcare Information Resource Center のロサンゼルス郡における喘息(外因性、内因性、その他喘息)を主診断とする入院データと、カリフォルニア州から取得した年あたり郡人口データから内挿した月あたり人口から、月平均入院率、1 日あたり入院率を求めた。曝露評価は、米国 EPA AQS Datamart のロサンゼルス郡および郡境界から 20km 以内にある全測定局のデータを用いて、Bayesian kriging model により 3×3km グリッドで評価した。解析は、両側移動平均フィルターにより、まず年トレンド、次に季節変動を特定し除去した。季節変動については期間全体にわたっての月別平均値を計算し、推定された季節変動をオリジナルデータから除去した。郡レベルの O<sub>3</sub> 濃度月平均値を含む予測因子、従属変数となる各月の平均日喘息入院率は自然対数変換した。予測因子(O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、CO、最高気温 T、相対湿度 RH)の組み合わせで 128 のモデル候補中、Pearson 相関係数絶対値が 0.5 を超える共線形性の高い組み合わせを除外して残った 35 モデル(1 変量: 7 モデル、2 変量: 15 モデル、3 変量: 11 モデル、4 変量: 2 モデル。O<sub>3</sub> を含むのは O<sub>3</sub>、O<sub>3</sub>+CO、O<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>+PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>+PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>+T、O<sub>3</sub>+RH、O<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>+PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>+T、O<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>+RH、O<sub>3</sub>+CO+PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>+CO+T、O<sub>3</sub>+CO+RH、O<sub>3</sub>+PM<sub>2.5</sub>+T、O<sub>3</sub>+PM<sub>2.5</sub>+RH、O<sub>3</sub>+PM<sub>10</sub>+RH、O<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>+PM<sub>10</sub>+RH、O<sub>3</sub>+CO+PM<sub>10</sub>+RH の 18 モデル)を用いた。y(t)=x(t)β+u(t)+ε(t)とし(y:平均入院率、ε:ホワイトノイズ、u:0 を平均とする時間依存性ランダム効果(ノンパラメトリック)、x:時間依存性予測因子(パラメトリック))としてベイズ線形回帰し、時間依存性ランダム効果を含めることで季節変動の調整などで除去できなかった残差の依存性を考慮した。Markov chain Monte Carlo (MCMC) アルゴリズムによって事後分布サンプリングして推論を進めた。予測因子の組み合わせ 35 モデルそれぞれ時間依存性ランダム効果を含めた場合、比較として時間依存性ランダム効果を省略した場合の両方について近似スコア(G:入院率と事後予測平均との差の二乗総和、P:事後予測分散、D=G+P)を算出し評価した。すべての予測因子の組み合わせ 128 種のモデルのうち、因子間の共線形を考慮して Pearson 相関係数絶対値>0.5 のものは除外し 35 モデルを検討した。そのうち O<sub>3</sub> を含むのは O<sub>3</sub> 単一汚染物質モデル、NO<sub>2</sub>、CO、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub> との 2 汚染物質モデル、CO+PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>+PM<sub>10</sub> との 3 汚染物質モデル、これらに相対湿度を加えたモデル、単一汚染物質モデル、CO、NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルに最高気温を加えたモデルの計 18 モデルであった。解析の結果、O<sub>3</sub> は評価されたどのモデルにおいても時間的ランダム効果の有無によらず、喘息による入院の有意な予測因子ではなかった。以上よ

り著者らは、全体として汚染物質濃度、喘息入院ともに対象期間 9 年の間に低下し、季節トレンド調整後の喘息入院率は環境大気中の CO、NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub> の濃度との有意な正の関連があったが、O<sub>3</sub> との関連はなかったとした。

Jacquemin *et al.* (2012)は、フランス 5 都市において呼吸器症状の発症・悪化、呼吸機能、入院・受診と PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> との関連について横断的解析を行った。調査は EGEA(Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma) 2003 年～2007 年調査から選んだ 481 人(NO<sub>2</sub> 濃度については 465 人)を対象とした。対象者の平均年齢は 39.5±16.5 歳、対象者中の女性 49.7%、管理された喘息患者 44%、一部管理された患者 29%、管理されていない患者 26%であった。大気汚染物質濃度は曝露評価期間を 2004 年とし、内挿モデルによって推計した。各汚染物質の平均濃度は、PM<sub>10</sub> 年間平均濃度が 20.2 µg/m<sup>3</sup>(12.2-27.6 µg/m<sup>3</sup>)、O<sub>3</sub> 年間平均濃度が 47.3 µg/m<sup>3</sup>(35.7-74.1 µg/m<sup>3</sup>)、夏期平均濃度が 67.1 µg/m<sup>3</sup>(52.4-86.3 µg/m<sup>3</sup>)、NO<sub>2</sub> 年間平均濃度が 32.1 µg/m<sup>3</sup>(7.7-50.2 µg/m<sup>3</sup>)であった。喘息有病率(管理、一部管理、非管理)、呼吸機能(FEV<sub>1</sub>)、過去 3 ヶ月間症状、喘息による救急受診・入院と大気汚染物質との関連をロジスティック回帰、一般化線形混合モデル(家族構成、都市依存性はランダム効果、その他は固定効果)によって解析し、年齢、性別、BMI、教育レベル、喫煙、吸入副腎皮質ステロイド利用(昨年)について調整を行った。通常ロジスティックモデルによる解析の結果、夏期 O<sub>3</sub> の IQR(13 µg/m<sup>3</sup>)上昇当たりの管理された喘息有病率の調整後オッズ比は 1.69(95%CI:1.22, 2.34)、PM<sub>10</sub>(IQR=3 µg/m<sup>3</sup>)では 1.36(95%CI:1.13, 1.64)だった。家族、都市への依存性を考慮しても夏期 O<sub>3</sub> との関連はほとんど変化しなかった。PM<sub>10</sub> との関連は家族と都市への依存性を考慮するとわずかに低下したが、関連は有意であった。2 汚染物質モデルでは管理された喘息のオッズ比はわずかに低減するが、関連は有意であった(調整後オッズ比は夏期 O<sub>3</sub>:1.50(95%CI:1.07, 2.11)、PM<sub>10</sub>:1.28(95%CI:1.06, 1.55)}。2004 年時点で 2 年以上転居の無い者について通常ロジスティックモデルによる解析結果を性別、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、喘息発症時年齢で層別化すると、ほとんどのオッズ比は 1 より有意に大きかった。また有意な相互作用はなかった。FEV<sub>1</sub> 低下は PM<sub>10</sub> と、過去 3 ヶ月間の症状は夏期 O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub> と有意に関連した(OR=1.59, 95%CI: 1.10, 2.30)。救急受診、入院は O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub> と正の関連があるが、交絡因子調整後は有意なものではなかった。

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るために、イングランド全体を代表するコホートをを用い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 Research Datalink (CPRD)の記録と Hospital Episode Statistics(HES)データベースをリンクできた 205 のイングランドの GP(かかりつけ医)において、2003 年 1 月 1 日時点で 1 年以上登録のある 40 歳～89 歳の患者 836,557 人から、2003 年以前に COPD と診断された 24,494 人を除外した 812,063 人(男性 392,574 人、女性 419,489 人)を解析した。期間中に GP による COPD 診断があったのは 16,034 人、COPD での入院は 2,910 人(うち 1,860 人は GP の COPD 診断もあった)。アウトカムについては、NHS No.、性別、誕生日、郵便番号によって CPRD の GP 診療記録と Hospital Episode Statistics (HES) データベースの病院入院記録をリンクし、期間中の GP による初回 COPD 診断記録、病院入院記録を取得した。曝露評価では、地方の測定局からのデータを内挿し、標高と都市部の NO<sub>x</sub> 排出量の影響を調整して 1km<sup>2</sup> グリッドの O<sub>3</sub> 年平均濃度マップ

を作成した。解析は、2002年の1 km<sup>2</sup>グリッドの年間平均濃度と2003-2007年のCOPD罹患率との関連についてCox比例ハザードモデルを用いて解析し、年間平均濃度IQR上昇あたりのHRを求めた。年齢、性別、喫煙、BMI、小規模地域の困窮指数(IMD)またはIMD要素(所得、雇用、教育)を調整した。解析の結果、交絡因子調整後のGPによるCOPD診断のハザード比(HR)は、O<sub>3</sub>年平均濃度IQR増加(3µg/m<sup>3</sup>)あたり0.94(95%CI: 0.89, 1.00)で負の関連があった。COPDによる病院入院のHRは0.96(95%CI: 0.90, 1.02)であった。IMD十分位で層別化するとGPによるCOPD診断、COPDによる入院のHRは概ね1未満であった。以上より著者らは、今回の一般集団をベースとした大規模コホート研究では大気汚染物質濃度とCOPD罹患の関連について得られたエビデンスは限定的であったとした。また、GPの診断によるCOPD罹患をアウトカムとする場合とCOPDによる入院をアウトカムとする場合とで結果に不一致が生じたとした。

To *et al.* (2016)は、喘息患者が、高濃度の大気汚染物質に曝露することによって、喘息・COPDオーバーラップ症候群(ACOS)を発症するリスクを高めるかどうか検討することを目的とした調査を行った。対象は、カナダのオンタリオ州(グレータートロント地区、オタワ等の都市と共に様々な田舎を含む)において、1996年時点で18歳以上、1996年4月1日から2009年3月31日に喘息症状が生じたOntario Asthma Surveillance Information System (OASIS)登録の喘息患者で、Canadian Community Health Survey (CCHS)に参加した6,040名とした。アウトカムは、次の①～④に登録されている診断記録から喘息、COPDに関する情報を得た(①The Ontario Health Insurance Plan Database、②the Canadian Institute for Health Information's Discharge Abstract Database、③the National Ambulatory Care Reporting System、④the Ontario Registered Persons Database)。大気汚染物質は、1996年1月1日-2013年12月31日オンタリオ州の49か所の固定測定局にて測定した。各測定局月最高値から、距離逆数加重平均により内挿して濃度分布を求め、49統計地区別に割り当てた。喘息発症日からCOPD発症日あるいは追跡終了日までの平均日最高値を求めた。解析は、COX比例ハザードモデルを用いてACOSのハザード比を求めた。調整因子は、喘息発症時の年齢(10年間の年齢区分)、性別、農村部居住、近隣レベルの社会経済的指標(SES)、併存疾患、喫煙状況、BMIとした。調査期間は、1996年4月1日から2014年3月31日まで(追跡期間最短5年、最長18年)、追跡期間中、630名がasthma-COPD overlap syndrome(ACOS)と診断された。平均日最高値のO<sub>3</sub>濃度は39.3 ppbであった。解析の結果、O<sub>3</sub>濃度10 ppb増加あたりのACOSのハザード比はPM<sub>2.5</sub>調整なしのモデル(単一汚染物質モデル)では2.05(95%CI: 1.17, 3.60)で有意だった(p=0.0122)。PM<sub>2.5</sub>調整ありのモデル(2汚染物質モデル)ではハザード比は1.31(95%CI: 0.71, 2.39)で有意でなかった(p=0.3851)。以上より著者らは、喘息患者のオゾンへの曝露は、ACOSの発症リスクを高めると結論した。

Conti *et al.* (2018)は、イタリア北部の2005-2010年におけるNO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>曝露と特発性肺線維症(IPF)との長期的な関連を調べた。対象者は、イタリア北部ロンバルディア地方における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<sub>3</sub>曝露が評価されているのは1703人、男性割合(SD)49.2(0.6)%、平均年齢(SD)41.9(1.4)歳。アウトカムは特発性肺線維症発症(IPF)による入院および受診を地域行政ヘルスケアデータベースを用いて特定した。曝露評価では、ロンバルディア地方環境保護局から、自治体境界から10km

以内のバックグラウンド局の1時間測定値データを収集、温暖期の日最高8時間値を年毎に平均した。解析では、負の二項分布を仮定した一般化線形回帰モデルを用いて大気汚染物質への曝露とIPFによる入院・受診との関連を解析した。調整なし、利用可能なすべての交絡因子を調整したモデル、モデルの適合性から交絡因子を選択した最良モデルを用いて解析を行い、10濃度単位ごとの発生率の変化を算出した。交絡因子として男性の割合、平均年齢、平均収入、平均気温、土地の使用目的(自然、農業、都市)を考慮した。解析の結果、O<sub>3</sub>曝露と特発性肺線維症罹患との間に有意な関連は認められなかった。

Danesh Yazdi *et al.* (2019)は、脳卒中、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺炎、心筋梗塞(MI)、肺癌、および心不全(HF)に対するメディケア参加者の年平均細粒状物質(PM<sub>2.5</sub>)とオゾンおよび初回入院との関連性を検討する目的で、アメリカの南東部7州(フロリダ州、アラバマ州、ミシシッピ州、ジョージア州、ノースカロライナ州、サウスカロライナ州、テネシー州)のメディケア受給者11,084,660人、合計72,217,733人年(半数以上が女性、3分の1以上が白人、3分の1以上がフロリダ州)を対象に、2000年1月1日から2012年12月31日にかけてコホート研究を実施した。アウトカムの測定は、2001年1月1日~2012年12月31日のMedpar記録から脳卒中(ICD-9コード:430~438)、心筋梗塞(MI)(ICD-9コード:410)および肺炎(ICD-9コード:480~487)による入院、及び心不全(HF)(ICD-9コード:428)、肺がん(ICD-9コード:162)、および慢性閉塞性肺疾患(COPD)(ICD)による入院記録を用い、脳卒中、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺炎、心筋梗塞(MI)、肺癌、心不全(HF)について検討した。曝露評価方法については、衛星リモートセンシング、土地利用、化学物質輸送モデルに基づく既発表のモデルによるPM<sub>2.5</sub>とオゾンの予測値を用いて、1×1kmのグリッドセルにおける1日の平均曝露量を算出した。各物質の平均濃度は記載されていなかった。解析方法については、PM<sub>2.5</sub>及びオゾンと、指定したアウトカムの1回目の入院との関連を、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。因果関係モデルに近づけるため、安定化IPWで重み付けした周辺構造Coxモデルを用いた。この重み付けは、同一年の曝露の安定化IPWと、各人年の死亡による打ち切りの安定化IPWの積により算出した。高齢者(65歳以上)を対象としているため、基本的には、被験者がアウトカムを得る前に死亡するという競合リスクとして、死亡が大きな脅威となることを想定した。このリスクを考慮して、死亡による打ち切りのリスクに対するIPWを計算した。統計解析はすべて、R統計ソフト、バージョン3.1.3(R Development Core Team; <http://R-project.org>)を用いて実施した。曝露と死亡の両方のIPWモデルに含まれた変数は、州、性別、人種、年齢、メディケイドへの適格性、社会経済状態の国勢調査尺度とし、国勢調査の変数は、住宅価格の中央値、住宅所有者の割合、世帯所得の中央値、貧困未満の生活者の割合、人口密度とした。解析の結果、年平均オゾンは、すべてのアウトカムについて初回入院のハザードの増加と関連していた(脳卒中のHR=1.012, 95%CI: 1.012, 1.013、COPDのHR=1.024, 95%CI: 1.023, 1.025、心筋梗塞のHR=1.011, 95%CI: 1.010, 1.012、肺癌のHR=1.004, 95%CI: 1.002, 1.005、心不全のHR=1.023, 95%CI: 1.022, 1.024)。アウトカムの中でオゾンによるリスクが最も高かったのは肺炎であり、オゾン濃度が1ppb増加するごとに、肺炎で初めて病院に入院する危険性が3.0%(95%CI: 1.029, 1.031)増加した。現在の基準値以下のオゾンレベル(70ppb)の年および地区のみを対象とした分析では、オゾンとすべてのアウトカムとの間に弱い相関が認められたが、肺癌との関連は統計的に有意ではなく、また、心筋梗塞とオゾンとの間に負の相関が認められた(オゾン濃

度<70 ppb での HR=0.998, 95%CI: 0.996, 1.000)。結論として、微粒子状物質及びオゾンへの曝露は、すべての測定条件において、初回入院のハザード増加と関連していた。これは、PM<sub>2.5</sub>が国の基準値である 12µg/m<sup>3</sup> 以下であっても同様であった。また、現在の基準値以下のオゾンレベルでも心血管を含むいくつかの重篤な臨床症状と関連しており、本研究結果は、他の研究と合わせて、現行の連邦基準を検討する必要があることを示唆した。

Neidell *et al.* (2004)は、小児の喘息入院に対する大気汚染物質(O<sub>3</sub>)曝露の影響を検討するため、米国・カリフォルニア州における年間 800,000 人以上の 18 歳未満退院患者(1992-1998 年、新生児は除外)を対象とした研究を行った。アウトカムについては、California Hospital Discharge Data (CHDD)の退院記録(0-1 歳、1-3 歳、3-6 歳、6-12 歳、12-18 歳に分類)をもとに、18 歳未満の小児喘息による緊急入院を抽出し、1992-1998 年の毎月の入院数を計算した。曝露評価は、郵便番号で規定される地域の幾何中心から 20km 以内の Environmental Protection Agency (EPA)測定局の測定データから、逆距離加重法により郵便番号で規定される地域の幾何中心の濃度を求め、同地域住民の曝露濃度とした。解析は、上記方法で作成した大気汚染物質と喘息入院の時系列データを用いて、ポアソン回帰分析を用いて関連を解析した。交絡因子として以下の変数を調整した(最高気温、降水量、人口の対数、季節と年次のダミー変数、住宅価格、新生児の政府の健康保険加入率、健康新生児率(percentage of normal newborns)、インフルエンザによる入院、四半期中のスモッグ警報発表数)。解析の結果、四半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と小児の喘息入院の間に負の関連がみられた(ポアソン回帰モデルにおける O<sub>3</sub> の回帰係数(SD)は、0-1 歳 : -0.077(0.026)、1-3 歳 : -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))。O<sub>3</sub> は 20 ppm を超えるとスモッグ警報が発表され、学校や保護者が子どもを室内に入れる等の回避行動をとると、子どもの運動量が減り、運動は喘息を誘発すると考えられることから、この回避行動により、O<sub>3</sub> と喘息入院との間に負の関連がみられた可能性がある。回避行動を省略した場合の影響を検討するため、各四半期のスモッグ警報の発表数をモデルに追加したところ、12-18 歳を除くすべての年齢層でスモッグ警報が喘息入院に強い負の影響を及ぼし、回避行動が積極的とられているという考えが支持されるとともに、O<sub>3</sub> との間の負の関連はほぼ完全に消失した。O<sub>3</sub> は喘息入院には影響しないため、スモッグ警報が喘息の入院に負の影響を与えるためには、子どもたちは汚染物質への曝露の回避に加えて、運動量を減らすなど、喘息発作を起こす可能性を減らすような行動をしていたと考えられる。回避行動の影響を、社会経済状態の高い群・低い群に分け解析した結果、SES の低い群はスモッグ警報の発表の影響が小さく、6-12 歳、12-18 歳で統計的に有意であった。このことから、社会経済状態の低い家庭では回避行動が積極的に取られていない可能性が示唆され、社会経済状態の高低による喘息発症率の差を一部説明するものと著者らは考察した。

Moore *et al.* (2008)は、カリフォルニア州 South Coast Air Basin において夏季 O<sub>3</sub> 濃度の低下と小児の喘息による入院に関する経時的な関連を評価するため、0 歳-19 歳の喘息関連の入院(入院時の主診断名が喘息、または主診断名が急性副鼻腔炎または肺炎で第 2 診断名が喘息)患者の退院報告データ 7,011 件から、喘息関連入院率(各 3 ヶ月間各グリッド内の喘息関連入院件数/同期間・グリッド中 0-19 歳人口)を求めた。曝露評価は、California Air Resources Board からモニタリングネットワーク測定局における環境大気質測定値をもとに、地域をグリッドに分割し、測定局データを

グリッド重心との距離 2 乗逆数加重に基づき内挿した。解析は、四半期平均の O<sub>3</sub> 曝露、交絡因子と喘息関連入院率との関連を従来の回帰モデルおよび経歴制限付き周辺構造モデル(HRMSM; history-restricted marginal structural model)のアプローチによるセミパラメトリック線形モデルにより行った。従来の回帰モデル: t 時点での O<sub>3</sub> 濃度を A(t)、喘息関連退院率を Y(t)、時間依存性の交絡因子を W(t)とし、Y(t)への A(t-1)、W(t-1)、W(t-2)、W(t-5)の寄与のみ考慮する。47 の交絡因子候補中、単変量解析で退院率との関連のみられた 29 因子のみ考慮した。モデル選定には消去/代替/追加(DSA)アルゴリズムを使用した。回帰係数の標準誤差を一般化推定式(GEE)で求めた。HRMSM: O<sub>3</sub> の退院率への影響推定値を inverse probability of treatment weighted (IPTW)、G-computation の 2 種類の手法で求めた。解析の結果、日最高 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の四半期平均が 10ppb 増加すると、年齢適格人口 10<sup>5</sup> 人あたり 1.4 回退院が増加し(95%CI: 0.71, 2.09)、日最高 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の四半期平均が中央値 87.7ppb から 10ppb 増加すると、小児喘息患者の退院の割合が 4.6%増加すると推定された。DSA(deletion/substitution/addition)の手法で残った共変数は、白人、白人<sup>3</sup>、収入が\$20,000-\$39,999、四半期ごとの平均気温、相対湿度<sup>3</sup>、収入の中央値、外国生まれか否かであった。研究期間を通じた入院の増加に関連している大気汚染物質は O<sub>3</sub> のみであった。時間変数のみのモデルでは、喘息に関連した退院の割合には明確に経時的な傾向が存在することが示されたが、日最高 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の四半期平均と人口統計変数を使用したモデルでは、研究全体を通じても四半期で見た場合においても、喘息に関連した退院の割合がほぼ一定であることが示された。HRMSM では、日最高 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の四半期平均が 10 ppb 増加した場合、喘息に関連した入院は任意の四半期において、10<sup>5</sup> 人の年齢適格人口ごとに 1.4 回増加することになる結果が得られた。これは、従来の回帰分析で推定された値と同じであった。以上の結果より、著者らはカリフォルニアにおける現在のレベルの O<sub>3</sub> 曝露において、O<sub>3</sub> 曝露が喘息の子供たちの入院リスクの増加に寄与することを示しているとした。

Wilhelm *et al.* (2008)は、2000~2001 年、CHIS(カリフォルニア州健康インタビュー調査; California health interview survey)の一環として、カリフォルニア州ロサンゼルス郡、サンディエゴ郡(米国) 居住の喘息患児(0~17 歳)612 人を対象に断面研究を実施し、喘息症状、喘息による救急受診・入院と粒子状物質や O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> の濃度、交通量等との関連をロジスティック回帰を用いて検討した。大気汚染物質の濃度は CARB 及び南部沿岸大気質管理地域(south coast airquality management district)による定期測定が行われている既存測定ネットワークから得られる 1999~2001 年のデータを用い、各対象者に対し、居住地から最も近い測定局におけるインタビュー前 1 年間の平均値を割り当てた。PM<sub>10</sub> 年平均濃度の平均(範囲)は 37.7(26.2-46.9) µg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub> は 19.3(10.6-24.6) µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub> は 21(11-42) ppb(原著では pphm;parts per hundred million)だった。人種/民族、貧困レベルについて調整した O<sub>3</sub> との 2 汚染物質モデルにおいて、PM<sub>2.5</sub> の 10 µg/m<sup>3</sup> 上昇当たり OR は、呼吸器症状:3.89(95%CI: 0.86, 17.5)、救急受診又は入院: 3.68(95%CI: 0.98, 13.8)、PM<sub>10</sub> の 10 µg/m<sup>3</sup> 上昇当たり OR は、呼吸器症状:1.82(95%CI: 0.86, 3.87)、救急受診又は入院: 2.76(95%CI: 1.33, 5.71)となった。O<sub>3</sub> の 10 ppb 上昇当たりの OR は、単一汚染物質モデルによる解析では呼吸器症状:1.96(95%CI:1.23, 3.13)であり、救急受診又は入院は 1.16(95%CI:0.74, 1.81)であった。PM<sub>10</sub> との複数汚染物質モデルによる解析では、呼吸器症状:2.29(95%CI:1.01, 5.23)であり、救急受診又は入院は 2.89(95%CI:1.32, 6.34)であった。PM<sub>2.5</sub> との複数汚染物質モデルによる解析では、呼吸器症状:3.51(95%CI:1.45, 8.46)



であり、救急受診又は入院は 2.48(95%CI:1.14, 5.38)であり、単一汚染物質モデルによる救急受診又は入院を除き、有意な正の関連が認められた。

Yeh *et al.* (2011)は、台湾の異なる年齢層における小児喘息入院の季節変動と大気汚染物質との関連を調査した。対象者は、2001-2002 年に 18 歳未満であった台湾の喘息入院患者(2001 年 120.9/100,000 人、2002 年 120.3/100,000 人)。アウトカムは National Health Insurance(NHI)のデータベースから収集し、入院の主診断に ICD-9-CM にて喘息(493.xx)の記載があるものとした。曝露評価には、Environmental Protection Department の全国 71 測定局データを用いた。解析では、季節別の大気汚染物質濃度と喘息入院率との比較については Spearman 順位相関係数を使用し、大気汚染物質濃度と喘息入院との関連については単純線形回帰、重回帰モデルを使用した。解析の結果、月平均 O<sub>3</sub> 濃度の変化はこの期間中の 18 歳未満の子供の喘息入院率と正の相関があった(標準化相関係数 0.255)。相関は 2-5 歳では顕著であったが、13-18 歳の入院率の季節変動とは関連していなかった(相関係数=0.09)。ラグ 1 ヶ月の月平均 O<sub>3</sub> 濃度は喘息入院増加と有意に関連しており、1ppb の増加あたり喘息の入院率を 0.3%(95%CI: 0.15,0.62)増加させた(p=0.023)。また、ラグ 4 ヶ月の月平均 O<sub>3</sub> 濃度 1ppb あたり喘息入院を 0.12%低減させた(p=0.004)。以上より、著者らは 2-5 歳児の喘息入院の季節変動は大気汚染物質濃度と関連すると結論した。

Hillemeier *et al.* (2015)は、米国においてメキシコ出身の未成年者の喘息、及びその重度に対するリスク因子および防御的因子の役割を明らかにし、他の人種/民族と比較するため、米国における 2001 年の出生証明書から無作為抽出した the Early Childhood Longitudinal Study, Birth Cohort(ECLS-B)の対象者 6,900 人(人数は 50 人単位の概数)のデータを用いた研究を実施した。ECLS-B 対象者が生後 9、24、48、60 ヶ月の時点で親へのインタビュー調査が行われており、生後 9~60 ヶ月の間の喘息の診断の有無についてのデータを得たところ、対象者のうち喘息患児は 1,350 人であった。メキシコ出身者は 1,050 人、非ヒスパニック系白人は 2,800 人であり、喘息診断と人種/民族、出身国との関連、さらに、性別、健康・行動、社会経済に関わる様々なリスク因子または防御因子(低出生体重、呼吸器疾患歴、母乳育児、家族の喘息歴、アレルギー、BMI、家庭内喫煙者、施設保育、母親の学歴、貧困、保険非加入、乳幼児健診参加率)、O<sub>3</sub> との関連を多変量ロジスティック回帰モデルによって解析した。O<sub>3</sub> は居住郡内の 1 以上の測定局測定値に基づく、2004~2006 年(対象者が生後 36~60 ヶ月に相当)の O<sub>3</sub> 濃度が基準値を超えた日数の加重平均で評価し、4,600 人についてデータが得られた。O<sub>3</sub> 濃度の超過日数の年加重平均は 10.3 日、親の 1 人以上が米国外出生のメキシコ出身対象者での平均は 24.2 日、両親とも米国出生のメキシコ出身対象者では 21.4 日、非ヒスパニック系白人対象者では 6.5 日であった。また、インタビュー調査から得られた喘息患児における喘息による入院・救急受診の有無、48、60 ヶ月の時点での毎日の処方薬服用についてロジスティック回帰モデル、24~60 ヶ月の間の喘息発作回数について負の二項回帰モデルを用いて解析した。解析の結果、O<sub>3</sub> 濃度の超過日数の年加重平均値と喘息診断、喘息処方薬服用、喘息発作回数との間に関連はみられなかった。喘息による入院または救急受診については人種/民族、出身国、各種のリスク因子、防御因子を含むモデルにおいて O<sub>3</sub> 濃度の超過日数の年加重平均 1 日増加あたり 2%の有意なオッズ増加(p<0.05, 95%CI の記載なし)がみられた。なお、各種リスク・防御因子を含むモデルでメキシコ出身対象者における非ヒスパニック系白人対象者と比較した喘

息診断 OR は、両親が米国出生で 1.45(95%CI:1.00, 2.09)、少なくとも一方が米国外出生で 1.50(95%CI: 1.05,2.14)であったが、喘息薬服用、喘息による入院または救急受診については有意な関連はみられなかった。喘息発作回数については、少なくとも一方が米国外出生のメキシコ出身対象者で有意に減少した(回帰係数-0.90,  $p<0.10$ )。

Tetreault *et al.* (2016a)は、カナダケベック州にて 1996-2011 年出生の喘息児 162,752 人を対象に、屋外大気汚染物質への出生時曝露および時間変動を考慮した曝露と小児喘息の悪化との関連を評価した。アウトカムのデータは、QICDSS に含まれる病院退院記録および医療サービス利用記録から、喘息悪化(喘息入院または 2 年以内に 2 度の喘息による救急または診療所の受診)のデータを得た。出生時曝露については、対象者の出生地出生年の居住地 (6 桁の郵便番号の重心地) における 6-8 月平均濃度、経年変化考慮の曝露については、州内 NAPS 測定局の測定値と land-use mixed-effects model 推定値から地理的内挿によって居住地(6 桁の郵便番号の重心地) における 1999-2011 年 6-8 月平均濃度を推定した。転居時には新たな郵便番号における濃度を割り当てた。解析は、COX 比例ハザードモデルにて粗相関をみた後、性別とパンパロン貧困指数の五分位で調整したモデル、さらに性別、パンパロン指数の五分位、およびコホートの出生年で調整した。解析の結果、出生時曝露との関連については、対象者の出生地、出生年における夏期平均 O<sub>3</sub> 濃度 IQR(3.85ppb) 上昇あたり 0.996 (95% CI: 0.984, 1.009)と有意な関連を認めなかった。調整後も同様に有意な関連は認められなかった。経時変化を考慮した O<sub>3</sub> 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したモデルにおいても HR=1.052; 95%CI: 1.037, 1.066 と有意な関連を認めた。以上より著者らは、生後 1 年までの大気汚染曝露によりその後の喘息経過に影響が出ることは示されなかったが、持続的な曝露は喘息悪化に影響することが示されたとした。

Tetreault *et al.* (2016b)は、喘息児における O<sub>3</sub> 等の大気汚染物質に対する経時変化を考慮した長期曝露または出生時の曝露と喘息の重度悪化との関連を評価した。対象者は、カナダ ケベック州の 13 歳未満 1,183,865 人 (うち、喘息診断となったのは 162,752 人)。アウトカムについては、QICDSS に含まれる病院退院記録、医療サービス利用記録(ケベック州人口の 95%の保健サービス情報を含む)より、喘息発症(喘息診断後の退院、もしくは救急受診の記録にて 2 年以内に 2 名以上の医師により喘息診断)を特定した。曝露評価には、出生時曝露は出生年の居住地 postal code における年平均濃度を使用した。経年変化を考慮した曝露は、州内 NAPS 測定局の測定値と land-use mixed-effects model 推定値から地理的内挿によって postal code 重心における夏期平均濃度を推定した。解析では、COX 比例ハザードモデルにより大気汚染物質への曝露と、喘息悪化の関連について解析し、四分位範囲 (IQR) あたりの HR を算出した。解析の結果、出生地における出生年の年平均 O<sub>3</sub> 濃度の IQR(3.22 ppb)上昇と喘息発症には有意な関連がみられ(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にハザード比はやや低下したものの有意な関連は存続した。経時変化を考慮した O<sub>3</sub> 濃度 IQR(3.26 ppb)上昇あたりの年齢、生年、性別、物質的剥奪、社会的剥奪を調整後の喘息発症の HR は 1.07 (95% CI 1.06, 1.08) であった。以上より、著者らは PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>、および NO<sub>2</sub> への曝露と小児の喘息発症の関連が示されたとした。

LoVinsky-Desir *et al.* (2019)は、米国ニューヨーク州ニューヨーク市 (NYC) の喘息をもつ小児 180 名 (7~8 歳、女兒 80 名) を対象として、大気汚染物質曝露と喘息による緊急受診の関係が、喘息有病率の低い地域 (LAPN) と高い地域 (HAPN) の間で異なるかどうか調査した。アウトカムについては、過去 12 か月間の喘息による緊急受診について、アンケートに記入した。アンケートに記載する緊急受診の定義は、喘息による呼吸困難による予定外受診、または呼吸困難による救急科の受診とした。曝露評価では、NYC 地域大気調査(NYCCAS)の路上大気汚染物質濃度における Land Use Regression(LUR)モデルを用いて年平均濃度を算出した。NYCCAS の大気汚染物質濃度はニューヨーク市内 100 か所のモニターで収集され、対象者の自宅の郵便番号を土地利用回帰モデルに結び付けた。調査期間中の O<sub>3</sub> の夏季 (6~8 月) 年間平均濃度はおよそ 20~30 ppm の範囲であった。解析は、修正ポアソン回帰モデルを用い、大気汚染物質の増加に対する喘息による緊急受診の有病率比 (PR) を算出した。解析の結果、大気汚染物質増加あたりの喘息による緊急受診の PR を算出し、地域の喘息有病率により層別化を行った (Table 2)。O<sub>3</sub> 濃度増加に対する PR は、LAPN で 0.56 (95%CI: 0.36, 0.87, P<0.01) 、HAPN で 0.96 (95%CI: 0.84, 1.13, P=0.75) であった。また、地域の喘息有病率と大気汚染濃度の交互作用項を入れたモデルでは、O<sub>3</sub> 曝露と喘息での緊急受診の間に逆相関が見られた (PR=0.58, 95%CI: 0.38, 0.89) 。このモデルを夏季の NO<sub>2</sub> 濃度で調整したところ、PR が 1.20 (95%CI: 0.95, 1.51, P=0.34) となり、相関が見られなくなった。以上の結果より著者らは、LAPN において O<sub>3</sub> 曝露と喘息の緊急受診に逆相関が見られたが、交通環境が交絡している可能性があることから、O<sub>3</sub> 曝露と有意な関連は見られなかったとした。

Rhee *et al.* (2019)は、米国の 65 歳以上のメディケア受給者において、PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub> 濃度の年毎の変化が ARDS(Acute respiratory distress syndrome, 急性呼吸窮迫症候群)による入院率に与える影響を調べた。アウトカムについては、2000-2012 年のメディケアの入院データより ICD-9-CM を用いて第一、第二診断名が ARDS である 1,164,784 名の患者データを得た。また、第一診断名により敗血症、肺炎、外傷の 3 群に分けた。曝露評価では、EPA の Air Quality System network から得られた測定データ、衛星ベース光学深度、吸収エアロゾル指数、化学輸送モデル出力、土地利用、気象変数を用い、時空間モデルにより Zip code ごとの温暖期(4 月 9 月)平均濃度を推計した。O<sub>3</sub> 濃度の中央値は 39.1ppb(36.7-41.6ppb)であった。解析は、一般化線形混合モデルを用い、Zip code 別の ARDS 入院率と大気汚染物質濃度との関連について検討した。モデルでは、気象変数(気温、露点)、人種別人口比率、女性比率、>85 歳成人比率、世帯収入中央値、かつての喫煙者比率、長期トレンドを考慮した。解析の結果、単一汚染物質モデルでは年(4-9 月)平均 O<sub>3</sub> 濃度 1ppb 増加あたり ARDS による年間入院率が 0.24%(95%CI: 0.18, 0.31)上昇し、PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルでは 0.15%(95%CI: 0.08, 0.22)上昇した。この結果は PM<sub>2.5</sub> と O<sub>3</sub> の交互作用による可能性がある。原疾患が肺炎の場合の ARDS、外傷の場合の ARDS による入院への O<sub>3</sub> の影響は 2 汚染物質モデルでそれぞれ 0.89%(95%CI: 0.64, 1.14)、0.86%(95%CI: 0.66, 1.06)で、ARDS による入院全体への影響の約 6 倍であった。Zip Code 区域の大部分で O<sub>3</sub> 濃度は 30-50ppb であるが、スプライン関数を用いた濃度-反応関係では、O<sub>3</sub> と ARDS 入院との濃度反応関係の勾配はこの範囲では平坦になっており、O<sub>3</sub> 濃度が 45ppb 以下の Zip Code 区域に限定して解析した結果、ARDS 年間入院率の上昇は 0.27%(95% CI: 0.16, 0.38)であった以上より著者らは、現在の米国における平均濃度以下のレベルであっても、オゾンと PM<sub>2.5</sub> の長期曝露は高齢者の ARDS による入院リスクの増加と関連している

たとした。