

光化学オキシダントの曝露による健康影響のうち死亡をエンドポイントとした
定量評価に資する信頼できる疫学研究知見の抄録集（案）

2023年3月7日版

1. 短期曝露影響

1.1. 死亡をエンドポイントとした疫学研究

1.1.1. 日本を対象とした研究

Yamazaki *et al.* (2007)は、65歳以上の脳卒中死亡と SPM、NO₂、Ox との関連について時間層別ケース・クロスオーバー研究を行った。調査期間は1990年1月～1994年12月、調査対象地域は、日本の13都市（千葉市、福岡市、広島市、川崎市、北九州市、神戸市、京都市、名古屋市、大阪市、札幌市、仙台市、東京首都圏、横浜市）で、対象期間中に脳内出血または虚血性脳卒中により死亡した63,724人（脳内出血死亡17,354人及び虚血性脳卒中死亡46,370人）を対象とした。SPMの1時間平均濃度は20.6～57.4 µg/m³（4月～9月）、21.0～62.2（10月～3月）µg/m³、NO₂は14.8～36.9 ppb（4月～9月）、17.9～44.6 ppb（10月～3月）、Oxは13.3～29.5 ppb（4月～9月）、10.7～24.7 ppb（10月～3月）であった。条件付きロジスティック回帰によって解析した結果、単一汚染物質モデルで4～9月の日平均Ox濃度と虚血性脳卒中との間に負の関連性がみられた（OR=0.975, 95%CI ; 0.955, 0.996）が、SPM及びNO₂について調整を行うと関連性は失われた。脳内出血死亡、虚血性脳卒中死亡のいずれも1時間Ox濃度との関連性はみられなかった。

Turin *et al.* (2012a)は、日本の滋賀県高島郡において、脳卒中及び急性心筋梗塞の急性致死率に対する大気汚染曝露（NO₂、SPM、SO₂、Ox）の影響について調査した。高島郡は相対的に大気汚染物質濃度が低い地域であった。調査期間は1988年1月から2004年12月であり、対象者は高島循環器疾患発症登録研究の脳卒中登録、心筋梗塞登録の発症後28日以内に死亡した脳卒中死亡者307人（男性：153人、平均年齢71.0歳、女性：154人、平均年齢76.4歳）、急性心筋梗塞死亡者142人（男性：94人、平均年齢72.5歳、女性：54人、平均年齢78.6歳）とした。大気汚染濃度に関する情報は、高島郡から最も近い測定局の測定値を使用した。日平均濃度はSPMについては26.9 (SD:14.9) µg/m³、SO₂については3.9 (SD:2.2) ppb、NO₂については16.0 (SD:7.5) ppb、Oxについては28.4 (SD:12.1) ppbであった。脳卒中（脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血）及び急性心筋梗塞の死亡事例を発症日の汚染濃度に基づいて四分位に分類した。ポアソン回帰分析を用いて最低四分位を参照群とし、高濃度の日の脳卒中又は心筋梗塞発症による致死率比を推計した。モデル1においては複数汚染物質、モデル2においてはモデル1の因子に加え、脳卒中発病の年齢、性別、高血圧、肥満、糖尿病、肥満、喫煙及びアルコール摂取、モデル3においてはモデル2の因子に加え、発症した季節、モデル4においてはモデル3の因子に加え、暦年を調整した。解析の結果、Oxと脳卒中又は急性心筋梗塞による死亡との関連性は単一汚染物質モデル、複数汚染物質モデル、完全に調整したモデルのいずれにおいてもみられなかった。

Ng *et al.* (2013)は、2002年1月～2007年12月、日本の20都市における短期O₃曝露による高齢者の死亡への影響について時系列研究を行った。アウトカムとしたのは65歳以上の非事故全死

亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡で、厚生労働省からデータを取得した。期間中の全死亡は791,507人、このうち心血管疾患、呼吸器疾患による死亡はそれぞれ32%、17%であった。大気汚染物質濃度は各都市の測定局での測定データによって評価した。O₃については、測定値は光化学オキシダント濃度であるが、光化学オキシダントの大部分がO₃であることから、測定値から求めた日最高8時間値を用いた。各都市の平均値は32.5~41.8 ppb、季節別の中央値は夏季(6~8月)38.4 ppb、冬季(12~2月)31.1 ppb、春季・秋季(3~5、9~11月)40.8 ppbであった。夏季、冬季、春季・秋季それぞれについて、曜日、気温、湿度、インフルエンザ流行について調整しラグ0-2日の日最高8時間O₃による都市別の日死亡数影響推定値を経時トレンド、擬似尤度一般化線形回帰で求め、全都市の影響推定値を分散逆数によるメタ解析で統合した。解析の結果、春季・秋季においてラグ0-2日の日最高8時間O₃濃度10 ppb上昇あたり全死亡0.69% (95%CI: 0.27, 1.10)、心血管疾患死亡1.07% (95%CI: 0.34, 1.82)の増加がみられたが、夏季、冬季にはO₃との関連性はみられなかった。呼吸器疾患死亡はすべての季節でO₃との正の関連性がみられ、O₃10 ppb上昇あたりの呼吸器疾患死亡増加は夏季0.97% (95%CI: 0.16, 1.79)、春季・秋季1.77% (95%CI: 0.78, 2.77)、冬季2.38% (95%CI: 0.50, 4.30)であった。PM_{2.5}を調整すると、夏季の心血管疾患死亡との正の関連性がみられた(0.97%, 95%CI: 0.14, 1.81)一方、夏季の呼吸器疾患死亡との関連性はみられなくなった。通年のO₃による全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡の増加率は10ppbあたりそれぞれ0.39% (95%CI: 0.13, 0.65)、0.58% (95%CI: 0.11, 1.05)、0.93% (95%CI: 0.30, 1.57)でPM_{2.5}やNO₂を調整しても大きな変化はなかった。以上の結果から、日本の高齢者においてO₃曝露と日死亡との関連性には季節変動がみられ、O₃濃度が高い傾向がある春季・秋季には早期死亡リスク増大が明らかであった。冬季にはO₃濃度が低いにも関わらず呼吸器疾患死亡との明確な正の関連性がみられており、呼吸器疾患を有する高齢者は冬季においても高リスクである。

Chen *et al.* (2014c)は、東アジア21都市：中国（北京、蘇州、上海、香港）、台湾（台北、台中、高雄）、韓国（釜山、大邱、大田、光州、仁川、ソウル、蔚山）、日本（福岡、北九州、名古屋、大阪、札幌、仙台、東京）を対象に、1979年から2010年にかけてO₃と各省庁の死亡データに基づく日別死亡率との関連を調査した(都市により平均日死亡数は11~150人)。時系列ポアソン回帰モデルを使い、日平均気温、相対湿度、季節、曜日、インフルエンザ流行を調整因子として、各都市におけるO₃と日別非事故死亡率との関連を解析した。曝露評価として21都市にある測定局から入手した8時間平均値(10:00~18:00)を利用した(O₃濃度は季節平均値で15.2~169.3 µg/m³)。同日と前日の移動平均O₃濃度IQRあたり、直前2週間の気温で調整した日別全死亡率の上昇は1.44% (95%PI: 1.08, 1.80)と推定された。季節別では、IQR(冬季(12~2月)22.0、春季(3~5月)34.4、夏季(6~8月)44.6、秋季(9~11月)31.9 µg/m³)あたり冬季で0.62% (95%PI: 0.08, 1.16)、春季で1.46% (95%PI: 0.89, 2.03)、夏季で1.60% (95%PI: 1.03, 2.17)、秋季で1.12% (95%PI: 0.73, 1.51)であり、O₃と死亡率との正の関連性がみられたが、季節による変動があり、夏季に高く冬季に低かった。PM₁₀、SO₂、NO₂との2汚染物質モデルでもO₃との正の関連性は維持された。日本に限定した解析では、通年でIQRあたり0.84% (95%PI: 0.33, 1.36)、季節別では春季に最も関連性が強かった(IQRあたり1.16% (95%PI: 0.45, 1.86))。

Yorifuji *et al.* (2014b)は、大気汚染物質と院外心停止の関連について、岡山市の救急要請の記録

を利用してケースクロスオーバー研究を実施した。岡山市消防救急課から提供された 2006 年 1 月から 2010 年 12 月までの救急要請記録から、救急室に搬送された岡山市民 110,110 人のうち、救急隊員により心電図がとられ、入院病院の医師により心原性心停止(ICD-10 コードで I20-I52)と診断された 558 人を解析対象とした。岡山県より SPM、O₃、NO₂、SO₂、CO の市内観測値を取得した。各測定局の近傍 30km により市全域が網羅される。各測定局の 1 時間値からケースイベントに対するラグ 0-24, 24-48, 48-72, 72-96 時間の曝露濃度を算出した。気温、相対湿度データは気象庁から岡山地方気象台の観測値を取得した。時間層化ケースクロスオーバーデザインによる解析のため、各ケースに年・月・曜日・時刻でマッチさせた対照を割り当てた。O₃ と心原性心停止の関連について、条件付ロジスティック回帰解析を実行し、O₃ 曝露濃度 IQR あたりの調整オッズ比を評価した。すべてのモデルは気象時間値及び相対湿度時間値の自然スプライン(自由度はそれぞれ 6 と 3)で調整した。さらに患者特性の影響を年齢(65 歳未満と以上)、性別、イベントの発生時間(8~19, 20~7 時)及び季節に関して解析し、交互作用を両側 5%水準で検定した。ラグ 72-96 時間平均 O₃ の IQR(25.8ppb)あたりの院外心停止 OR は 1.40 (95%CI: 1.02,1.92)、また 65 歳以上(1.67, 95%CI: 1.17, 2.39)では 65 歳未満(0.74, 95%CI: 0.38, 1.46)より正の関連性が強かった。

Bae *et al.* (2015)は、日本および韓国の人口 100 万人以上の 13 都市(日本：札幌、東京、名古屋、大阪、北九州、福岡、韓国：ソウル、仁川市、太田市、大邱市、光州市、釜山市、蔚山市)を対象に大気中 O₃ 濃度と全死亡、呼吸器疾患死亡、心血管疾患死亡の間の濃度反応関係の形状(線形性・非線形性)及び閾値存在の可能性について検討した。2000 年 1 月~2009 年 12 月の期間中の 1 日あたりの 30 歳以上の事故死以外の死亡数、呼吸器疾患死亡数、および心血管疾患死亡数を解析対象とした。大気汚染物質の濃度に関する情報は、各国の環境省が所管する測定局のデータを用い、O₃ および PM₁₀ 日平均濃度は 1 時間値から計算した。日本の PM₁₀ 濃度は SPM から換算した (PM₁₀=1.6×SPM)。13 都市の O₃ の日平均濃度は 22.0~29.4ppb、PM₁₀ の日平均濃度は 14.4~64.2µg/m³ であった。O₃ 濃度は韓国と日本で大きな差はなく、平均はそれぞれ 26.2 ppb と 24.2 ppb であった。いずれの都市も O₃ の日平均値の 75 パーセンタイル値が 40 ppb を超えることはなかった。PM₁₀ 濃度は韓国に比べて日本で低かった。解析では、まず GAM(一般化加法モデル)を都市別に構築し、O₃ 濃度と日死亡件数の関連性の非線形性を分析した。非線形モデル(O₃ の 3 次元スプライン)及び線形モデル(線形 O₃ 項)を構築し、AIC 等による基準に照らし合わせ、非線形性を検討した。ポアソン回帰モデルにて、日平均気温、日平均 PM₁₀ 濃度、相対湿度、時間傾向、季節、年、曜日、祝日、年間人口を調整した。O₃ 濃度及び気温のラグ日数を検討した(O₃ に関しては 0~5 日)。都市別の解析を行った後、GAMM(一般化加法混合モデル)を構築し、都市を統合した解析を行った。なお、都市別解析において非線形の濃度反応関係の基準に適合したものについては、区分線形回帰分析により閾値を求めた。AIC による検討の結果、O₃ 濃度のラグは 0-1 日、温度のラグは 0 日とし、以降の解析を行った。線形モデルでは、全死亡は釜山 (回帰係数(SE) =0.00095(0.000330))、心血管疾患死亡は蔚山 (回帰係数(SE)=0.00290(0.001295))、呼吸器疾患死亡はソウル、大邱、北九州 (回帰係数(SE)はそれぞれ 0.00276(0.000943)、0.00567(0.001515)、0.00191(0.000960)) において、ラグ 0-1 日の日平均 O₃ との間に正の関連性がみられた。全死亡については、13 都市中 7 都市(ソウル、大邱、釜山、札幌、東京、名古屋、北九州)において、統計学的に線形モデルよりも非線形モデルに当てはまる傾向が見られた。非線形の濃度反応関係を示した 7 都市は、いずれも J 字

型あるいはU字型の形状で、閾値は都市ごとに11~34 ppbと変動した。閾値以上の濃度における正の関連性は大邱市、釜山市、東京、北九州でみられ、ラグ0-1日の日平均O₃濃度1 ppbあたりの過剰死亡リスクはそれぞれ0.08% (95%CI: 0.00, 0.16)、0.12% (95%CI: 0.06, 0.18)、0.17% (95%CI: 0.09, 0.25)、0.17% (95%CI: 0.05, 0.29)であった。閾値以下ではソウル、大邱市、釜山市、東京、名古屋でそれぞれ-0.43% (95%CI: -0.57, -0.29)、-0.32% (95%CI: -0.60, -0.05)、-0.46% (95%CI: -0.68, -0.24)、-0.12% (95%CI: -0.16, -0.08)、-0.18% (95%CI: -0.30, -0.06)で負の関連性がみられた。閾値は平均気温が低い場合により低くなるようであった。全13都市の都市統合解析においても、30~40 ppb周辺に閾値を持つJ型の非線形の濃度反応関係がみられた。心血管疾患死亡においては類似の傾向がみられたものの、呼吸器疾患死亡は非線形モデルの優位性を示すエビデンスは得られなかった。

Lee *et al.* (2019b) は、北東アジア3カ国における高温および大気汚染への同時曝露による相乗影響による過剰死亡リスクについて、相互作用による相対過剰リスク (RERI) 指数を用いて評価した。日本 (1979~2012年の間の6都市 (札幌、仙台、東京、名古屋、大阪、北九州) の死亡数計4,065,716人)、韓国 (1999~2015年の間の7都市 (ソウル、仁川、大邱、大田、光州、釜山、蔚山) の死亡数計1,662,422人)、および台湾 (1994~2014年の間の3都市 (台北、台中、高雄) の死亡数計1,162,844人) を対象とした。アウトカムの測定では、3カ国16都市における全死因日死亡率の時系列データを得た。死因および年齢毎に解析を行うために、全死亡数を死因 (心血管疾患、呼吸器疾患) および年齢 (<65歳) によって層別化した。解析では、各都市の気温と死亡率および大気汚染と死亡率の関係を、準ポアソン回帰モデルを用いてモデル化した。各日の平均気温と日平均大気汚染指標の2日間移動平均値を解析に用いた。各都市について当該モデルから推定した気温と死亡率の関連性から、高温影響を各都市の気温の90パーセンタイル値と99パーセンタイル値を比較した相対リスク (RR)、高大気汚染影響を各都市の大気汚染物質濃度の10パーセンタイル値と90パーセンタイル値を比較したRRと定義した。各都市の影響推定値 (2つの大気汚染レベルでの気温-死亡率関係および気温による大気汚染-死亡率関係) をプールし、各ランダム切片を用いた多変量メタ解析を用いて、全都市にわたっての推定値を求めた。解析の結果、一般に、高レベルの大気汚染 (大気汚染物質濃度の90パーセンタイル値) 曝露への高温時 (平均気温の2日間移動平均値の99パーセンタイル値以上) の死亡リスクは、低レベルの大気汚染曝露の死亡リスクよりも大きく、高温時の高濃度O₃ (2日間移動平均値の90パーセンタイル値以上) では低濃度O₃ (同10パーセンタイル値以下) と比較し全死亡相対リスクは2.1%増加した。低温時 (90パーセンタイル値以下) と比較して、高温時 (99パーセンタイル値以上) では、O₃ 曝露による死亡相対リスクは2.2%増加した。全集団および部分集団のいずれにおいても死亡相対リスクは高温および高レベル大気汚染曝露で増加した。全年齢において、高温とO₃ 曝露との相加的交互作用による全死亡の過剰リスク (RERI) は1.9% (95%CI: 0.2, 3.6) で、高温とO₃ 曝露との相乗作用がみられた。集団別の解析では、O₃ 濃度は、高温時の呼吸器疾患死亡と比較して心血管疾患死亡に関してより顕著な相乗効果がみられた。以上より、著者らは、高温と大気汚染の間の相乗作用に起因する正の過剰死亡リスクが存在する可能性がある」と結論している。

Huang *et al.* (2019) は、環境O₃に関連する死亡リスクの変動を検討する目的で、1994年~2007

年の台湾 (台北、台中、高雄の3都市)、1999年~2010年の韓国 (ソウル、仁川、大邱、大田、光州、釜山、蔚山の7都市)、1979年~2010年の日本 (札幌、仙台、東京、名古屋、大阪、北九州、福岡の7都市) における死亡数と大気汚染物質濃度の解析を行った。これらの計17都市の総人口は約8,000万人であった。アウトカムの測定では、死亡率データを台湾の国家死亡登録、韓国の国家統計局、および日本の厚生省から収集した。曝露評価では、大気中のO₃濃度(日最高8時間値)を、台湾の環境保護局、韓国の公衆衛生環境研究所、および日本の国立環境研究所から収集した。各日の大気汚染データは、各市内の様々な測定局から入手可能な測定値の平均値である。解析では、第1段階として、準ポアソン一般化線形モデルに基づく時系列回帰モデルを用い、都市毎のO₃濃度と死亡率との関連性を解析し相対リスク(RR)として報告した。非線形分布ラグモデルを用い、即時影響およびラグ期間を通して累積される遅延影響の分布を推定した。第2段階では、多変量ランダム効果メタ回帰を用いて、国別の平均的なO₃と死亡率の関連性を調査した。単一汚染物質モデルによる解析の結果、3カ国ではいずれもO₃の上昇に伴って死亡率が増加した。台湾、韓国、日本のいずれにおいてもそれぞれ40、50、40 ppbより高い日最高8時間O₃濃度域で死亡率増加がみられ、O₃10 ppbあたりそれぞれ0.2%、2.0%、1.7%の日死亡率の増加がみられた(信頼区間の報告無し)。粒子状物質について調整して国別の曝露反応曲線を解析した結果、3カ国の曝露反応曲線は依然としてO₃の増加に伴う死亡率の増加を示し、台湾と日本では40 ppbを超える曝露レベルで死亡との正の関連性がみられた。韓国では死亡との正の関連性はみられなかったが、台湾、日本と同様に、50 ppb以上の曝露レベルでは正の関連性の傾向がみられた。多変量メタ回帰の結果、国別指標、平均O₃濃度、およびO₃範囲がメタ予測因子として含めた後の残留不均一性は低いことが示唆された。以上より、著者らは、低濃度の環境O₃への曝露が死亡リスクの増加と関連することが示されたと結論している。

Zhao *et al.* (2020) は、日本において、2014年1月から2015年12月の日本の消防庁の全日本ウツタイン(心肺蘇生)登録データに登録された249,372人(平均年齢74.4歳、男性57%、このうち149,838人(60.1%)が心臓由来と推定)を対象に、環境大気汚染への曝露と院外心停止の発生との関連性を明らかにすることを目的に、ケースクロスオーバー研究を行った。曝露評価では、日本国立環境研究所の環境データベースから入手した各都道府県の1時間当たりの濃度から、日平均値を算出した。Oxの日平均値は30.51 ppbであった。単一汚染物質モデル、及びPM_{2.5}と他のガス状汚染物質(CO、NO₂、Ox、SO₂)との2汚染物質モデルによる解析を実施し、日平均Ox濃度10 ppbあたりのORを求めた。解析の結果、単一汚染物質モデルでは、CO、Ox、SO₂について、全院外心停止との正の関連性がみられ、Oxについては10 ppbあたりのORは、ラグ1日で1.011(95%CI: 1.003, 1.016)、ラグ0-1日で1.011(95%CI: 1.003, 1.019)、ラグ0-3日では1.011(95%CI: 1.0006, 1.021)であった。PM_{2.5}との2汚染物質モデルでは、Oxと全院外心停止はラグ1日でのみ正の関連性がみられ、オッズ比は1.008(95%CI: 1.001, 1.015)であった。Oxと心臓由来の院外心停止の関連性はみられなかった。以上の結果より著者らは、大気汚染物質への短期曝露が院外心停止のリスク増加と関連し、単一汚染物質モデルではOxへの曝露による全院外心停止のリスクが高いことが示唆されたとした。

1.1.2. システムチェックレビューによるメタ解析研究

Stieb *et al.* (2002)は、大気汚染と死亡との関連についての時系列研究を世界中から収集し、総合的、系統的なメタアナリシスを行った。影響の大きさの推定値は全 109 研究、O₃については 23 報から引用し、単一汚染物質モデルによるもの 25 値、複数汚染物質モデルによるもの 11 値を得た。変量効果モデルにより結果を統合し、代表的な都市群における平均値に等しい汚染物質濃度の変化量当たりの全死因による過剰死亡の推定値を求めた。単一汚染物質モデルで求めた過剰死亡は PM₁₀ 濃度 31.3 µg/m³ 当たり 2.0% (95%CI: 1.5, 2.4)、CO 濃度 1.1 ppm 当たり 1.7% (95%CI: 1.2, 2.2)、NO₂ 濃度 24.0 ppb 上昇当たり 2.8% (95%CI: 2.1, 3.5)、O₃ 濃度 31.2 ppb 当たり 1.6% (95%CI: 1.1, 2.0)、SO₂ 濃度 9.4 ppb 当たり 0.9% (95%CI: 0.7, 1.2)であった(O₃は日最大 1 時間濃度、その他は日平均濃度)。影響の大きさは、複数汚染物質モデルでは全体的に小さくなったが、PM₁₀ と SO₂ については 0 よりも大きかった。循環器疾患による死亡リスクは O₃ 濃度 31.2 ppb 当たり 2.1% (95%CI: 0.7, 3.5) 増加した。呼吸器疾患による死亡は O₃ を除く全ての汚染物質について正の関連性がみられたが、O₃ 濃度との関連はみられなかった。全死亡について複数汚染物質モデルで解析したところ、O₃ 濃度との関連性はみられなかった。研究により結果が異なっているのは、汚染濃度の変動の差異が一因であり、推定値の選択において別のアプローチ方法によっても結果は頑健であった。このことより、大気汚染への急性曝露が死亡に対する寄与因子であることはほとんど疑いがないとしている。

Stieb *et al.* (2003)は、Stieb *et al.* (2002)において収集した 1985 年以降報告された時系列解析 109 報に基づいて、死亡と PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、CO との関連についてメタ解析を行った。全死亡、呼吸器疾患死亡と大気汚染物質との関連を一般化加法モデル(GAM)によって解析した。前報 Stieb *et al.* (2002)では、1985 年以降に報告された大気汚染と死亡に関する時系列解析 109 報をメタ解析し、PM₁₀、CO、NO₂、O₃、SO₂ と全死亡との間に正の関連性がみられていた。GAM は時系列解析において多用されてきたが、GAM の Default convergence criterion が十分 stringent でないため、時間や温度を調整する際の smoothing functions の選択 (fully parametric あるいは nonparametric)により結果が異なることが指摘されていた。このため、前報の解析値 272 件を GAM、non-GAM に分け再解析を行った。再解析の結果、Single pollutant model では、Non-GAM, GAM とともに PM₁₀、CO、NO₂、O₃、SO₂ と全死亡について正の関連性がみられた。単汚染物質モデルと複数汚染物質モデルでは、すべての物質で単汚染物質モデルが複数汚染物質モデルよりも高い過剰死亡率を示した。単一汚染物質モデルでは、GAM による 15 の影響推定値を統合した全死亡の過剰死亡リスクは、日最高 1 時間 O₃ 濃度 31.2 ppb 上昇あたり 1.7%(95%CI: 1.1, 2.2)であった。non-GAM の再解析による全死亡の過剰死亡リスクは、単汚染物質モデルで、O₃ は 31.2 ppb あたり 1.4%(95%CI:0.4, 2.4)、PM₁₀ は 3.3 µg/m³ あたり 1.3%(95%CI:0.8, 1.9)、CO は 1.1 ppm あたり 4.7%(95%CI:1.1, 8.4)、NO₂ は 24.0 ppb あたり 1.0%(95%CI:0.3, 1.8)、SO₂ は 9.4 ppb あたり 0.9%(95%CI:0.6, 1.2)であった。Non-GAM と GAM の差は物質により異なった。PM₁₀、NO₂ は単汚染物質モデル及び複数汚染物質モデルの両モデルにおいて、GAM よりも non-GAM の過剰死亡率が低くなった。O₃ の単汚染物質モデルによる相対リスクは、GAM よりも non-GAM のほうが低かったが、複数汚染物質モデルでは逆であった。CO は Single について non-GAM が GAM よりも高い過剰死亡率を示した。PM₁₀、CO、NO₂、SO₂ の呼吸器疾患死亡率は、non-GAM、GAM とともに前報

同様、全死亡率よりも高かった。

Anderson *et al.* (2004)は、2003年2月までに発行された査読付き原著論文からヨーロッパで実施された大気汚染物質(PM および O₃)短期曝露による健康影響に関する時系列研究、パネル研究について報告した論文を抽出し、メタ解析を行った。対象とした健康アウトカムは、時系列研究では全死亡、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡、循環器疾患入院、呼吸器疾患入院、パネル研究では呼吸器疾患患者における咳嗽、呼吸器疾患治療薬の使用とした。Medline、Embase、Web of Science から収集された時系列研究は 286 報、パネル研究は 124 報であり、4 値以上の影響推定値の報告があった大気汚染物質と健康アウトカムとの組合せについて固定効果モデル、ランダム効果モデルを用いてメタ解析を実施した。出版バイアスについては、順位相関検定、回帰試験による統計学的検定、ファンネル・プロットによる視覚的評価を用いて左右対称性について調査した。時系列研究中、4 値以上の O₃ による影響推定値が報告されていたアウトカムは、全死亡 15 値、呼吸器疾患死亡 12 値、循環器疾患死亡 13 値、15~64 歳、65 歳以上の呼吸器疾患入院各 5 値であり、これらについてメタ解析を実施した結果、O₃ 濃度 8 時間値の 10 µg/m³ 上昇あたりの全死亡、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡の相対リスクは、1.003(95%CI : 1.001, 1.004)、1.004(95%CI : 1.003, 1.005)、1.000(95%CI : 0.996, 1.005)であった。呼吸器疾患による入院の相対リスクは、15~64 歳と 65 歳以上でそれぞれ 1.001(95%CI : 0.991, 1.012)、1.005(95%CI : 0.998, 1.012)であった。なお、0~14 歳における呼吸器疾患入院についての推定値は 3 値のみであったが、これらを用いてあえてメタ解析を実施したところ、相対リスクは 0.999(95%CI : 0.987, 1.012)であった。循環器疾患入院について得られた推定値は、65 歳以上での相対リスク 1.007(95%CI : 1.002, 1.011)の 1 値のみであった。Trim and fill 法を用いてデータを追加し出版バイアスを調整してもメタ解析の結果に大きな変化はなかった。パネル研究では O₃ による咳嗽についての推定値は子供について 1 値、大人について 2 値、医薬品の使用についての推定値は子供について 1 値、大人について 2 値のみであり、いずれもメタ解析は実施できなかった。

Bell *et al.* (2005)は 1990 年~2004 年 6 月 21 日までに発表された英語の査読付き原著論文から、時系列研究によって O₃ 短期曝露の死亡影響に関する推定値および 95%信頼区間、t 値など関連する不確実性の指標を報告した論文を抽出し、メタ解析を行った。National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study(NMMAPS)に基づく研究は除外し、39 報が得られた。これらの研究では全て気温について調整されていた。O₃ の指標は日平均値とし、1 日または日中における最高 1 時間値、最高 8 時間値については日平均値に変換した(日最高 1 時間値:日最高 8 時間値:日平均値=20:15:8 としてすべて日平均値に変換)。ラグはラグ 0、1、2 日またはラグ 0-1 日平均、1-2 日平均を用いたが、複数のラグによる結果が報告されている場合は、最も短いラグでの結果を採用した。カイ二乗検定により様々な要因に基づく研究サブセット間に統計学的異質性が確認された場合、2 段階階層ベイズモデルにより影響推定値を統合した。これらのメタ解析の結果を、米国 95 都市における O₃ による死亡影響推定値を階層ベイズモデルによって統合した NMMAPS の結果と比較した。メタ解析、NMMAPS とも、O₃ 短期曝露と死亡との正の関連性がみられた。メタ解析では、ラグ 0、1、2 日あるいは 2 日間平均 O₃ の 10 ppb 上昇は、通年で 32 報 41 値の統合により全死亡の 0.87%(95%事後信用区間 PI : 0.55, 1.18)上昇と、温暖期(5~10 月または夏季)で 10 報 11 値の統

合により 1.50% (95%PI: 0.72, 2.29)の上昇がみられた。心血管疾患死亡については、通年(18報 25 値)で 1.11% (95%PI: 0.68, 1.53)、温暖期(4報 5 値)で 2.45% (95%PI: 0.88, 4.10)の上昇がみられた。米国 9 都市で実施された 9 研究 11 推定値の統合結果も同様の影響であった。一方、NMMAPS 米国 95 都市のラグ 0 での全死亡上昇は 0.25%(95%PI : 0.12%、1.18%)であった。NMMAPS と共通の 8 都市のみのメタ解析では 0.83%(95%PI : 0.38, 1.29)、NMMAPS では 0.48%(95%PI : 0.03%、0.92%) となり、メタ解析の結果は一貫して NMMAPS の結果に比べて上昇率は大きくなった。死因別では循環器疾患死亡、高齢者と全年齢との比較では高齢者、ラグによる比較ではラグ 0 日での影響が大きかった。PM(PM₁₀ または PM_{2.5})を調整した推定値のメタ解析の結果は、調整の無い推定値での結果と大きな差はなかった。モデル仕様による影響もなかった。メタ解析の結果が一貫して NMMAPS の結果に比べて大きいこと、1 種類のラグのみ報告されている研究のメタ解析の結果の方が複数ラグでの報告がある研究のメタ解析の結果よりも大きいこと、メタ解析における都市別推定値の統計学的異質性が NMMAPS の推定値よりも大きいことから、出版バイアスの影響が示唆された。

Ito *et al.* (2005)は、大気中 O₃ 濃度と死亡との関連について、①1970 年～1999 年(都市により 2～15 年間)に実施された北米、中南米、オセアニア、欧州、アジアの 43 の単一都市研究をベースにしたランダム効果モデル(DerSimonian and Laird,1986 に基づく)によるメタ解析、及び②米国 7 都市(ニューヨーク市、クック郡、デトロイト、フィラデルフィア、ヒューストン、ミネアポリス-セントポール、セントルイス)において、1985 年～1994 年または 1992 年～1995 年に実施した O₃、PM_{2.5}、PM₁₀ の 24 時間平均濃度と死亡との関係の一般化線形モデル(GLM)を用いた検討を行った。①の 43 都市のメタ解析では、都市間で明らかな変動がみられ、その原因は気温等の都市特性の違いだけでなく、同一都市での別著者による解析結果にも差異が認められることから解析モデルによる影響が大きいことが示唆された。各都市の結果を統合すると、24 時間平均 O₃ 濃度の 20 ppb 上昇当たり、全死亡増加率は 1.6%(95%CI: 1.1, 2.0)と算定された。季節別にみると、ブリスベンでは 1 年を通して O₃ 濃度が同程度であるためリスク推定値にも差がみられなかったが、それ以外の都市では冬季(12～2 月)よりも夏季(6～8 月)に過剰死亡リスクが増大した。年間で統合すると、O₃ 濃度 20 ppb 上昇当たり 2.2%(95%CI: 0.8, 3.6)、夏季については 3.5%(95%CI: 2.1, 4.9)の死亡増加が推計された。異質性指数は通年で 92%、夏季で 81%と高かった。粒子状物質濃度のデータが得られた 15 研究について、PM₁₀ 濃度を考慮して解析しても、過剰死亡推計値はほぼ変化しなかった。②の研究の曝露評価期間はニューヨーク市のみ 1999 年～2000 年で調査期間と異なっていたが、その他は調査期間と同じであり、気象モデルについて(1)気温五分位、(2)カットオフポイントを気温中央値とした V 型線形、(3)2 平滑項(当日気温、露点のナチュラルスプライン)、(4)4 平滑項(当日、ラグ 1～3 日平均の気温、当日、ラグ 1～3 日平均の露点のナチュラルスプライン)の 4 種類を設定して比較し、季節、時間トレンド、曜日、気象について調整を行った。米国 7 都市で気象調整モデルによる感受性分析を行ったところ、全般的に気温 5 分位モデルで O₃ 曝露による過剰死亡リスクが大きく、4 平滑項モデルでは小さくなった(後者は *concurvity* (非線型的相関)が大きく、推定誤差の可能性あり)。気象モデル、平滑化度、都市の影響要因の中では都市要因の変動影響が最も大きく、O₃ 濃度 20 ppb(ラグ平均 0-1 日)上昇当たりの過剰死亡リスクが最大であったデトロイトと最小のセントルイスでは 3.4%の差がみられた。各都市、気象を調整した単一物質モデル、

および PM₁₀ または PM_{2.5} との 2 汚染物質モデルで通年、冬季、夏季における過剰死亡リスクをそれぞれ算定したところ、ニューヨーク市、クック郡、デトロイトでは季節による変動が大きく、粒子状物質濃度を考慮しても結果はほとんど変わらなかった。クック郡、デトロイト、フィラデルフィアでは粒子状物質単独モデルによっても夏季や通年で死亡率との関連がみられ、O₃ と PM の両汚染物質モデルでは影響は弱められたがモデル適合度が改善され、O₃ と PM が互いに独立して過剰死亡に影響することが示唆された。PM データの無いニューヨーク以外の 6 都市を統合して過剰死亡リスクを算定したところ、気温 5 分位モデルでは 4 平滑項モデルの約 2 倍の値となり、たとえば、通年での O₃ 単一物質モデルでは前者が 2.0%(95%CI: 1.1,2.9) に対し後者が 1.0%(95%CI: 0.0, 2.0) となり、夏季における 2 汚染物質モデルではそれぞれ 2.0%(95%CI: 0.6, 3.4) 、1.1%(95%CI: -0.1, 2.2) となった。

Levy *et al.* (2005) は、21 件の時系列研究によって 48 値(うち 2 値を極端値として除外)のデータに基づくメタ解析を実施した。全死亡と PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、CO との関連について解析を行った。調査期間は 1973 年～1999 年(都市により数年～10 年以上)であった。O₃ 濃度は、各文献で異なる平均化時間を使用している場合は 1996～2000 年の米国測定データに基づき、日最高 1 時間値、日最高 8 時間平均値、日平均値の大きさを 4:3:2 として換算した。他の汚染物質について収集資料からデータが得られない場合は、米国 EPA、欧州環境局、英国、カナダの大気質データベースにおける該当期間のデータを利用した。PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂ は 24 時間平均値を、O₃ は日最高 1 時間平均値を、CO は日最高 1 時間平均値を解析に使用した。曝露評価期間を調査期間とし、1 日あたりの全死亡数と大気汚染物質との関連を階層線形回帰モデルによって解析した。46 値のうち、O₃ との関連性が報告されていたのは 18 値で、死亡数下位 1/3 の 16 値中 2 値、中位 1/3 の 15 値中 4 値、上位 1/3 の 15 値中 12 値であった。リスク推定値は Cochran の Q 検定において都市間で差が認められた。全都市を統合すると単一汚染物質モデルで日最高 1 時間平均 O₃ 濃度 10 μg/m³ 増加あたり全死亡 0.21%(95%CI: 0.16, 0.26) の増加だった。夏季(5～10 月)は 0.43%(95%CI: 0.29, 0.56)、冬季は -0.02%(95%CI: -0.17, 0.14) だった。O₃ の死亡影響は空調設備普及率の低い都市、O₃ と NO₂ に正の相関がある都市で大きく、当日の濃度はそれ以前の濃度よりも影響が大きかった。

Smith *et al.* (2009a) は、非事故全死亡、心血管疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡と短寿命温室効果大気汚染物質(硫酸塩(SO₄²⁻)、黒煙(ブラックカーボン)、及び O₃)の短期曝露との関連について評価するため、1997 年から 2007 年に発表された 18 報の疫学研究(米国、メキシコ、欧州、韓国、中国、オーストラリア等の単一都市もしくは複数都市を対象とした研究)の系統的レビューを実施したのちメタ解析を行った。また、ACS-CPS II(American Cancer Society-Cancer Prevention Study II)の参加者中、1982 年から 2000 年に米国の 66 都市に住む成人の非事故全死亡及び心肺疾患死亡と大気汚染物質(PM_{2.5}、O₃、硫酸塩、及び元素状炭素[ブラックカーボンの指標])の長期曝露との関連を評価した。

メタ解析では、文献検索サイト Medline、Embase、Web of Science のデータベースにおいて、統計的手法やデータの適切性を確認して抽出した時系列研究のうち、大気中の硫酸塩、黒煙、及び O₃ と非事故全死亡、心血管疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡の関連に関する推定値を含み、また標

準化に必要な情報を含む査読文献 18 報を選定した。対象者は、米国のセントルイス市に住む成人の他に、メキシコ、欧州 16 都市、韓国(仁川)、中国(香港、武漢、上海)、オーストラリアなどのおよそ 60 都市の成人(対象者数の記載なし)。米国の 66 都市の解析では、米国の ACS-CPS II(American Cancer Society-Cancer Prevention Study II、米国 50 州の成人対象のコホート調査)の参加者のうち 66 都市に住み 1982 から 1983 年に登録され、その時点で 30 歳以上である 352,242 人。

米国の 66 都市に関する解析では、各都市の測定局での 4 月から 9 月の大気汚染物質の測定値を用いた。メタ解析対象各都市の O₃ の日最高 8 時間平均値は 15.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ から 94.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ である。

メタ解析では、各文献に含まれる推定値及び標準化に必要なデータを抽出し(詳細は既存文献参照とのこと)、固定効果及び変量効果に関する統合影響推定値、すなわち大気汚染物質 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの死亡相対リスク増減率(=RR-1)×100)を求めた。米国の ACS-CPS II コホートに関する解析では、年齢、性別、もしくは人種ごとに層化推定したベースラインハザード関数を用い、かつそれぞれの固有の変量効果を反映させた Cox 比例ハザードモデルを用いて、大気汚染物質 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 及び、IQR(O₃については 22.38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)あたりの死亡リスク増減率を評価した。

解析の結果、短期曝露による全死亡については、単一都市の時系列研究での結果を集積したメタ解析により、8 時間平均 O₃ 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に従い、全死亡の相対リスクの増加が観察され(0.03%(95%CI:0.02, 0.04))、また、複数都市の時系列研究を用いたメタ解析においても増加が観察された(0.003%(95%CI:-0.018, 0.024))。ACS CPSIIコホートの解析では、8 時間平均 O₃ 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による死亡率の増加はみられなかった。心血管疾患死亡については、単一都市時系列研究のメタ解析でのみ、8 時間平均 O₃ 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による心血管疾患死亡の相対リスクの増加がみられた(0.04%(95%CI:0.03, 0.05))。呼吸器疾患死亡については、単一都市時系列研究のメタ解析でのみ、8 時間平均 O₃ 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による呼吸器疾患死亡の相対リスクの増加がみられた(0.04% (95%CI:0.01, 0.07))。

長期曝露による心肺疾患死亡については、ACS CPSIIコホートの解析において、日最高 1 時間 O₃ 濃度の温暖期平均値増加による心肺疾患死亡率の増加がみられた(1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり 0.12% (95%CI:0.03, 0.21) IQR(22.38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)増加あたりでは 2.83% (95%CI:0.84, 4.86))。O₃ と硫酸塩との 2 汚染物質モデル、O₃、硫酸塩、元素状炭素の 3 汚染物質モデルにおいても、8 時間平均 O₃ 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による心肺疾患死亡率の増加がみられた(それぞれ 0.10% (95%CI:0.04, 0.16)、0.09% (95%CI:0.01, 0.17))。元素性炭素は心肺疾患死亡率に直接影響を与える交絡因子である可能性が示された。

Atkinson *et al.* (2012a)は、2007 年 8 月までに発表されたアジアにおける大気汚染の疫学研究 82 報のメタ解析を行った。対象となった地域は、中国、韓国、インド、日本、台湾、タイ、シンガポール、マレーシアであり、大気汚染物質(PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、CO)と死亡(全死亡、循環器疾患による死亡、呼吸器疾患による死亡)及び入院・受診との関連について、fixed-effects model 及び random effects model (DerSimonian-Laird 法)を用いた。PM₁₀濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.27%(95%CI:0.12, 0.42)、呼吸器疾患死亡 0.86%(95%CI:0.34, 1.39)、循環器疾患死亡 0.36%(95%CI:0.09, 0.62)であり、いずれも不均一性(heterogeneity)が指摘された。65 歳以上は全年齢より強い相関が見られ、また不均一性がみられた。PM_{2.5}について検討した研究数が不十分であったため解析できなかったものの、死亡や入院について大気中濃度と正の関係を

示す傾向が見られた。TSP 濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.21% (95%CI:0.14, 0.27)であったものの不均一性は認められなかった。その他死因については研究数が不十分であった。NO₂ 濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.98% (95%CI:0.54, 1.42)、呼吸器疾患死亡 1.74% (95%CI:0.85, 2.63)、循環器疾患死亡 1.08% (95%CI: 0.59, 1.56)であった。全死亡は heterogeneity が指摘されたものの、呼吸器疾患死亡、循環器疾患死亡では指摘されなかった。NO₂ 濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する呼吸器疾患入院数の上昇率は、 0.92% (95%CI: 0.17, 1.68)であった。O₃ の 8 時間値 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.07% (95%CI:-0.16, 0.30)であり、呼吸器疾患死亡リスクは 0.73% (95%CI: 0.30, 1.16) の上昇となった(固定効果、ランダム効果モデルいずれにおいても同じ推定値)。SO₂ 濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.68% (95%CI:0.40, 0.95)、呼吸器疾患死亡 1.00% (95%CI:0.60, 1.40)、循環器疾患死亡 0.95% (95%CI:0.3, 1.60)であり、全死亡、循環器疾患死亡について heterogeneity が指摘された。SO₂ 濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対する呼吸器疾患入院数の上昇率は、 0.51% (95%CI: -0.17, 1.19)であった。CO 濃度 $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$) 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 1.9% (95%CI:-1.6, 5.5)であり、heterogeneity が指摘された。

Mustafic *et al.* (2012)は循環器の症状の発症・悪化と PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO との関連について対象文献 34 件(時系列 17 件、ケース・クロスオーバー17 件)を用い、メタ解析を行った。各文献の対象者は 399~302,153 人であった。心筋梗塞発生及び心筋梗塞による死亡と大気汚染物質との関連性をランダム効果モデルによって解析した。O₃ 以外の大気汚染物質と心筋梗塞発生リスクは正の関連性がみられたが、O₃ については関連性はみられなかった。CO について評価している 20 件を統合すると $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ 上昇当たりの相対リスク 1.048 (95%CI: 1.026, 1.070)、21 件の NO₂ 評価文献について $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの相対リスク 1.011 (95%CI: 1.006, 1.016)、14 件の SO₂ 評価文献について $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの相対リスク 1.010 (95%CI: 1.003,1.017)、17 件の PM₁₀ 評価文献について $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの相対リスク 1.006 (95%CI: 1.002, 1.009)、13 件の PM_{2.5} 評価文献について $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの相対リスク 1.025 (95%CI: 1.015, 1.036)となった。出版バイアスは CO、SO₂、PM_{2.5} について認められた。研究の質が中度以上の文献に限定して解析した結果、O₃ 以外の大気汚染物質と心筋梗塞発生リスクに関連性がみられた。O₃、CO、PM₁₀ についてラグ 0、NO₂、SO₂、PM_{2.5} についてはラグ 1 の研究に限定して解析した結果も同様であった。

Lai *et al.* (2013)は、中国の大気汚染(PM₁₀、NO₂、SO₂、O₃)の健康影響(死亡、出産、入院)について、システマティックレビューおよびメタ解析を実施した。MEDLINE database を使い、2012 年 6 月 30 日までに発表された文献、中国 26 地域(香港・台湾を含む)における疫学研究 48 報を対象とした。研究対象期間は 1989~2010 年であり、本研究は PRISMA ガイドラインに準拠して実施された。対象文献における年平均 O₃ 濃度範囲は $34\sim 86 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。メタ解析は 2 報以上あったアウトカムについて実施し、汚染物質濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの統合リスク比を推計した。解析には、単一汚染物質モデルの推定値のみを用いた。原則、報告頻度の高い lag 0 又は lag 1 のリスク推計値を用いた。統合推定値を推計するにあたっては、I² 統計量が 25%以上の場合はランダム効果モデルを、25%未満の場合は固定効果モデルを用いた。O₃ の短期曝露と全死亡の関連については、24 地域を対象とした 26 報の結果をまとめたところ、O₃ について日平均濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたり

の統合リスク比は 1.0042 (95%CI: 1.0031, 1.0053)であった。循環器死亡(1.0051 (95%CI: 1.0025, 1.0077))や呼吸器死亡(1.0048 (95%CI: 1.0019, 1.0076))においても正の関連性がみられた。以上より著者らは、先進国と比較すると大気汚染濃度が高い中国において、O₃など複数の大気汚染物質の短期曝露ととくに死亡との関連性が示されたとした。

Shah *et al.* (2013)は、1948年-2012年7月15日に発行された査読付き原著論文から、大気汚染物質(O₃、CO、NO₂、SO₂、PM_{2.5}、PM₁₀)と心不全による入院、死亡との関連に関するケースクロスオーバー研究、時系列研究について報告した35論文(O₃に関しては18報)を抽出し、メタ解析を行った。各論文の対象地域は北米、ヨーロッパ、アジアなどであり、調査期間は1980~2005年の間の2-16年間であった。大気汚染物質濃度1日平均値の文献間中央値(最小値-最大値)はO₃: 23.5 (12.3-75.0) ppb、CO: 1.1 (0.6-5.6) ppm、NO₂: 26.4 (16.0-77.0) ppb、SO₂: 6.3 (3.0-32.0) ppb、PM_{2.5}: 15.0 (4.5-20.5) µg/m³、PM₁₀: 38.0 (19.0-75.3) µg/m³であった。I²検定により論文間の異質性を評価したところ、いずれの大気汚染物質についてもばらつきが大きく異質性が認められた。大気汚染物質による心不全死亡または心不全入院について、気温、長期トレンド、季節、インフルエンザ流行の少なくとも1因子以上調整された相対リスクをランダム効果モデルにより統合した結果、CO、SO₂、NO₂、PM_{2.5}、PM₁₀の間には関連が見られたが、O₃の間には関連性はみられなかった(10 ppbあたり0.46% (95%CI: -0.10, 1.02)の増加)。

Shang *et al.* (2013)は、1990年1月~2012年7月発行の英語、中国語の査読論文誌から、中国での大気汚染物質(O₃、PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂、NO₂、CO)と急性死亡との関連に関する時系列研究またはケースクロスオーバー研究について報告した33報を抽出し、メタ解析を行った。2002年以降に発行された論文については中国本土に加え、香港も対象地域に含めた。抽出された33報はいずれも2002年以降の発行で、調査期間は1995-2008年の間の最少1年間、最大6年間であった。大気汚染物質濃度の範囲は日平均値でPM₁₀ 44~172 µg/m³、PM_{2.5} 55~177 µg/m³、SO₂ 29-213 µg/m³、NO₂ 26~70 µg/m³、CO 1.10~1.80 mg/m³、O₃については8時間値で56~86 µg/m³であった。大気汚染物質と全死亡、呼吸器疾患死亡、循環器疾患死亡との関連について、各報は気象因子として気温、相対湿度を調整し一般化加法モデルまたはポアソン回帰モデルを用いて解析しており、それらの結果を固定効果モデルまたは研究間の統計学的異質性が有意であった場合にはランダム効果モデルを用いて統合した。O₃による影響に関しては全死亡8報、呼吸器疾患死亡9報、循環器疾患死亡9報が得られ、これらをメタ解析した結果、O₃ 8時間値10 µg/m³増加あたりの全死亡リスクの増加は0.48%(95%CI: 0.38, 0.58)、呼吸器疾患死亡リスクの増加は0.73%(95%CI: 0.49, 0.97)、循環器疾患死亡リスクの増加は0.45%(95%CI: 0.29, 0.60)であった。

Yan *et al.* (2013)は、非事故死、循環器疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡と大気中O₃の短期曝露との関連について、2006年から2012年に発表された、5報の疫学研究における中国7都市(蘇州市、武漢市、上海市、広州市、仏山市、中山市、珠海市)で記録された9データ(武漢市と上海市に関しては別々の2報から2データ)を対象としてメタ解析を行った。文献検索サイトPubMed、SCI (Science Citation Index)、CNKI (Chinese National Knowledge Infrastructure)、及びWanfangデータベースにおいて、「O₃」、「ozone」、「mortality」、「China」、「臭気」で検索された文献

のうち、1990年以降に出版され、中国内を対象とした非事故死亡、循環器疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡と大気中 O_3 の短期曝露に関する報告で、追跡期間が夏季限定でなく年間を通じており、解析結果に量的推定結果を含む査読文献5報を選定した。各都市の非事故死亡、循環器疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡の1日平均死亡率と記録期間は武漢市：61.0人、27.8人、及び7.0人、2000-2004年、上海市：119.0人、44.2人、及び14.3人、2001~2004年、広州市：83.2人、30.1人、及び15.2人、2006~2008年、仏山市：24.5人、9.3人、及び5.3人、2006~2008年、中山市：20.7人、9.4人、及び3.7人、2006~2008年、珠海市：8.5人、3.5人、及び1.1人、2006~2008年、蘇州市：33.6人、12.4人、及び4.5人、2006~2008年。 O_3 濃度は、それぞれの死亡当日の濃度を、もしくは複数ラグ日で解析された文献については、既報で結論として提示されたラグ日の濃度を各都市の曝露濃度として用いた。夫々の都市の O_3 濃度には、測定局に記録された値から算出した日最高8時間値及び8時間平均値を用いたが、それらの値が含まれない文献に関しては、標準比(EPA、2006)である日最高1時間値：日最高8時間平均：24時間平均値=2：1.5：1に基づき算出した。全ての濃度の単位は、1ppb=1.96 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と仮定し、ppbから $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に変換して用いた。武漢市の2000~2004年の O_3 濃度8時間平均値(平均値(最小値-最大値))は78.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.0-242.5)、2001~2004年は85.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.0-258.5)、上海市の2001~2004年の O_3 濃度8時間平均値(平均値(最小値-最大値))は63.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5.1-251.3)、広州市、仏山市、中山市、及び珠海市の2006~2008年の O_3 濃度8時間平均値(平均値(最小値-最大値)について記載なし)は78.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、70.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、85.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、及び85.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。蘇州市の2006~2008年の O_3 濃度日最高1時間値、日最高8時間値、及び日平均値(平均値(最小値-最大値))は77.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (10.0-255.0)、57.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5.0-213.3)、及び35.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (5.0-112.5)であった。文献間の結果の異質性はCochranのQ検定で確かめられ、同質の場合には固定効果モデルを、異質の場合には変量効果モデルである1段階モーメント法(DerSimonian-Laird法)を用いた。具体的には、非事故死亡と呼吸器疾患死亡に関しては固定効果モデルを、循環器疾患死亡に関しては変量効果モデルを用いた。夫々の方法は、逆分散法により重みを加味して調整された。交絡因子は、気温であり、各死亡リスクは10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの死亡増減率(95%CI)で評価した。Funnel Plotによる分析では、対象とするデータには公表(出版)バイアスが無いことが確かめられた。非事故死亡については、日最高8時間 O_3 濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇と正の関連性がみられた(0.42%(95%CI: 0.32, 0.52))。この死亡増加は、Bellら(2005)やStiebら(2002)が行ったメタ解析と同様に解析した場合、北米や西欧における死亡増加率よりも高かった。循環器疾患死亡については、日最高8時間 O_3 濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇と正の関連性がみられた(0.44%(95%CI: 0.17, 0.70))、この増加率は、北米と西欧におけるメタ解析結果とほぼ同じであった。呼吸器死亡については、日最高8時間 O_3 濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇と正の関連性がみられた(0.50%(95%CI: 0.22, 0.77))。呼吸器疾患死亡については、GAMによる推定値3値のみを統合すると0.19%(95%CI: -0.30, 0.68)、GLMによる推定値7値のみを統合すると0.63%(95%CI: 0.30, 0.95)で、元の研究の統計モデルが統合リスク推定値に影響を与えることが示された。出版バイアスはいずれのアウトカムでもみられなかった。北米と西欧におけるメタ解析では、日最高8時間 O_3 濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇による呼吸器疾患死亡リスクに関連性はみられなかった。北米や西欧の報告では O_3 濃度と呼吸器疾患死亡の間に関連はなく、また、中国本土を調査した5文献9研究のうち3研究において、 O_3 濃度と循環器死亡もしくは呼吸器疾患死亡との関連が不明であったが、著者らは本メタ解析によって、中国本土では O_3 濃度上昇に従い非事故死亡、循環器疾患死亡、及び呼吸器死

亡の各リスクが増加することが示唆されたと結論した。

Yang *et al.* (2014) は、メタアナリシスアプローチを用いて、脳卒中罹患率および死亡率に対する大気汚染物質の一過性の影響を評価した。アジア (中国、日本、韓国)、欧州、北米 (米国、カナダ) で実施され 1996 年から 2013 年に公表された、大気汚染物質と脳卒中による入院と死亡のリスクの関連を調査した 34 件 (時系列研究 20 件、ケース・クロスオーバー研究 14 件) の研究を対象としたメタ解析を実施した。Medline (PubMed)、Embase、および Web of Science の開始から 2013 年 10 月までを検索し、脳卒中による入院リスクおよび死亡リスクに対する大気汚染の一過性の影響を評価した症例クロスオーバーおよび時系列研究を系統的に同定した。得られた研究のうち、(1) ケースクロスオーバーまたは時系列デザインによる研究、(2) 気体 (一酸化炭素、二酸化硫黄、二酸化窒素、 O_3) または粒子 ($PM_{2.5}$ または PM_{10}) の大気汚染物質と脳卒中による入院または死亡との一過性の急性関連性を評価した研究、(3) 95%信頼区間 (CI) または標準誤差とともにオッズ比 (OR)、相対リスク (RR) が示された研究を選択した。統一されたデータフォームを使用して、2 人の研究者が独立して研究の適格性を評価し、データを抽出した。データの抽出では、統一されたデータフォームを使用して、2 人の研究者が独立して研究の適格性を評価し、アウトカム (脳卒中、脳血管疾患、虚血性脳卒中、出血性脳卒中) のデータを抽出した。不一致は、コンセンサスによって、または第 3 のレビューアを関与させることによって解決した。曝露については、解析対象とした研究で報告された O_3 濃度の中央値は、アジアでは 22.0 ppb、欧州では 24.8 ppb、北米では 21.8 ppb であった。解析では、RR を研究間の関連性の共通尺度として用い、ケース・クロスオーバー研究から得られた OR は時系列研究での RR と同等とみなした。これまでの曝露-反応分析による研究に基づき大気汚染物質と脳卒中の間に線形関係があると考えられることから、まず標準的な増加量 (O_3 については 10 ppb) を設定し、次に標準化された曝露量あたりのリスク推定値を再計算した。第 3 段階で、ランダム効果モデルを用いてリスク推定値を統合した。研究デザイン (時系列 vs. 症例クロスオーバー研究)、地理的位置 (アジア vs. ヨーロッパと北米)、および脳卒中サブタイプ (虚血性 vs. 出血性脳卒中) によるサブグループ解析を実施した。解析の結果、脳卒中による入院または脳卒中による死亡率と、 O_3 を除くすべての気体および粒子状大気汚染物質との間には、正の相関がみられた。 O_3 と全脳卒中リスクとの間に関連性はみられなかったが、 O_3 の 10 ppb 増加に対する虚血性脳卒中の要約 RR は 1.0245 (95%CI: 1.0035, 1.0460) であった。地域別の解析では、アジア諸国においてのみ O_3 と全脳卒中による入院又は死亡との正の関連性がみられた (相対リスク 1.0161, 95%CI: 1.0021, 1.0303)。

Shah *et al.* (2015) は大気汚染物質の短期曝露と脳卒中の関連について文献レビューを実施した。対象とした文献の抽出に用いた電子文献データベースは、Medline, Embase (1948 年～2014 年 1 月 21 日), Global Health, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Web of Science である。CO、SO₂、NO₂、 O_3 、 $PM_{2.5}$ 、 PM_{10} の短時間曝露と脳卒中による入院または死亡との関連性を評価した原著をレビューの対象とした。さらに上記検索の結果レビュー対象となった文献の引用文献をマニュアルで検索し、レビュー対象に追加した。研究者の一人がタイトルと抄録によって最初のスクリーニングを行い、別の研究者がこの中から 200 文献を無作為抽出し評価したが、不一致はなかった。二人の研究者がプロトコルに従い、対象論文選定のため全文の調査をおこな

った。二名の研究者は独立に各研究から必要なパラメータを抽出し、不一致がある場合は第三著者が判定をした。ケースクロスオーバー研究と時系列研究を含め、PM_{2.5}、PM₁₀については10μg/m³、NO₂、SO₂、O₃は10ppbの増加あたりの相対リスクにて整理を行った。年齢、場所、季節、性別、脳卒中型について層別リスク評価を行った。ラグは最短のものを使用した。研究内及び研究間のばらつきを考慮するためランダム効果モデルを使った。ばらつきの原因を明らかにするため研究デザイン、年齢、性別、アウトカム、脳卒中型によるサブグループ解析を実施した。出版バイアスを調べるためFunnel plotを作成し、非対称性をEgger回帰テストによって評価した。2,748本の抄録を評価し、238本の論文を詳細にレビューした。これらのうち103本が採用基準を満たした。うち時系列研究は69本、ケースクロスオーバー研究は33本、両者で実施した研究が1本で、28カ国620万ケースを超える。25本は脳卒中型による層別解析結果を示した。103本のうち9本は除外した(うち5本は親研究に含まれ、4本はリスク指標の不整合が理由である)。O₃に関する文献は53本であった。すべてのガス状及び粒子状物質に対し、正の関連性がみられた。脳卒中による入院についての35値を統合した相対リスクは日平均O₃濃度10ppb上昇あたり1.001(95%CI: 1.000, 1.002)、脳卒中による死亡についての19値を統合した相対リスクは1.004(95%CI: 1.001, 1.006)だった。ガス状物質との関連性は曝露からのラグに依存し、イベント当日が最大で時間の経過に従い徐々に低下した。

Song *et al.* (2016) は、PubMed、Embase、Global Health、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) 及びWeb of Scienceを検索した。2015年6月20日までに公表されたケースクロスオーバー及び時系列研究のうち、ガス状汚染物質(一酸化炭素、二酸化窒素、二酸化硫黄、O₃)または粒子状(PM_{2.5}またはPM₁₀)と不整脈による入院または死亡との短期的(最長7日間)関連性を評価した文献25件を対象に、大気汚染と心不整脈との一過性の関連性についてシステムティック・レビュー及びメタ解析を実施した。このうちO₃に関しては10報が11の影響推定値を報告していた。アウトカムは不整脈による入院及び死亡とし、不整脈の診断は、ICD-9またはICD-10に基づくコード化する、または臨床情報及び検査情報に基づきコード化した。曝露評価では、O₃の中央値は23.793ppbであった。解析は、ランダム効果モデルを用いて実施した。公表バイアスはEggerの回帰検定により評価した。なお、調整因子は気象パラメータ、時間傾向、インフルエンザ流行、季節性とした。本研究の結果、O₃濃度10ppb上昇あたりの不整脈による入院及び死亡に関連性はみられなかった(RRは1.012(95%CI: 0.997, 1.027))。

Zhao *et al.* (2017) は、大気汚染物質(粒子状物質(PM₁₀およびPM_{2.5})、二酸化硫黄(SO₂)、二酸化窒素(NO₂)、一酸化炭素(CO)およびオゾン(O₃))が院外心停止(OHCA)発症に及ぼす急性影響を定量的に評価するため、システムティックレビューおよびメタアナリシスを実施した。文献検索で同定された計7,679件の論文のうち、レビュー、メタアナリシス、要約、コメント、論説、症例報告、症例集積研究、動物試験による研究、メカニズムに関する研究、重複した報告、健康に無関係の研究、およびその他の関連性を報告した研究を除き、メタアナリシスに適すると考えられた公表文献15報を解析対象とした。すべての研究は2000年から2016年の間に発表され、北米(n=5)、欧州(n=4)、オーストラリア(n=2)およびアジア(n=4)で行われた。このうちO₃に焦点を当てた研究は11件であった。文献検索では、2016年7月1日までに発表された論文の

うち、OHCA と主要な大気汚染物質との関連性を解析した研究を、6 つのデータベース (PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)、China National Knowledge Infrastructure) から検索した。参考文献リストおよび関連性のあるレビュー論文も検索した。2 名の研究者が独自に、統一データフォームを用いて選択基準に合致した研究からデータを抽出した。意見が異なる場合はコンセンサスまたは第 3 の研究者によって解決した。これらの研究では、各汚染物質の中央値 (または平均) 濃度は大きく変動し、O₃ では 27.06~60.00 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。データの統合では、相対リスク (RR) を用いて効果の大きさを測定した。O₃については 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加するごとの標準化 RR と 95%信頼区間 (CI) を算出した。ランダム効果モデルを用いて統合した推定値を要約した。主要な大気汚染物質については、population-attributable fractions (PAFs) も推定した。解析の結果、OHCA リスクと O₃との間に関連性がみられた (RR=1.02 (95%CI: 1.01, 1.02))。O₃の PAFは集団における曝露率を 100%とした場合、1.6%であった。以上より、著者らは、O₃への曝露が OHCA リスクの増加と関連していることを見出したとした。

1. 1. 3. 大規模複数都市

Samet *et al.* (2000a)は、米国の NMMAPS(National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study)の対象である都市(ロサンゼルス、ニューヨーク、シカゴ、ヒューストンなど)に住む市民の事故や外傷を除く原因による全死亡及び心肺疾患死亡と PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、及び CO との関連性、PM₁₀と循環器疾患、慢性閉塞性肺炎(COPD)、及び肺炎の罹患との関連性を評価するため、体系的な統計モデルを開発し、時系列解析を実施した。対象者は、1987年から1994年のNMMAPSの対象となった米国全地域に分布する 90 都市に住み、事故や外傷を除く原因により死亡した人(各都市の日死亡数：1.9~190.9 人)及び心肺疾患で死亡した人(同：0.8~108.3 人)とし、National Center for Health Statistics から死亡者数のデータを取得した。曝露評価では、米国 EPA の大気情報検索システム(AIRS)のデータベース(実測値)を使用し、各都市において各日の測定値のうち上位及び下位 10 パーセントにあたる値を除外した平均値を算出し、曝露評価期間全体の平均値との差分の平均を加えた値を日平均値とした。各大気汚染物質について、24 時間平均値を日曝露濃度とした。なお、モデル解析においては測定誤差を考慮するため、同一都市内・全測定局間の実測値についてペアワイズ相関分析を行い、算出した各都市の相関係数の中央値を調整変数として用いた。死亡に関しては人口が多い上位 20 都市において大気汚染物質と死亡の関連を解析し、次に 20 都市を含む全 90 都市において同様の解析を行った。20 都市解析では各都市において、PM₁₀、及び O₃の単一汚染物質モデル、PM₁₀と O₃の二汚染物質モデル、さらに NO₂、SO₂、もしくは CO を加えた三汚染物質モデルを用いた。第一段階として、都市ごとに対数線形一般化加法モデルを用い、目的変数を日死亡率、説明変数を大気汚染物質濃度(ラグ影響を考慮)、調整因子を年齢(3 区分[64 歳以下、65~74 歳、75 歳以上])、人口規模や都市の特性、市民の健康状態、ヘルスケアの長期的な傾向、曜日、季節、インフルエンザの流行、気温(同日及び前 3 日間平均)、及び露点温度とした。第二段階として、階層ベイズモデルを用いて 20 都市の統計モデルを統合し、大気汚染物質濃度 10 単位増加あたりの日死亡変化率を推定した。90 都市の解析においては、都市内、地域内、そして地域間の変動を 3 段階統計モデルで解析した。第一段階として、PM₁₀に関する 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの日死亡変化率をマルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)法を用いてパラメーターを調整したセミ

パラメトリック対数線形モデルでモデル化し、第二段階として加重線形回帰モデルにより、都市間及び地域間の異質性を仮定したモデルと仮定しないモデルを構築して比較した。第三段階として、第一段階で構築したモデルに関して階層ベイズモデルを用いて統合し、その際、地域間変動については相対比の分散総和の逆数で調整し、マロズの Cp 値が最小になるモデルを採用した。各統計モデルをもとに、20 都市分析時の調整因子に加え公共交通機関利用割合、高卒割合、世帯収入中央値も調整因子に含め、大気汚染物質濃度 10 単位増加あたりの日死亡変化率を推定した。さらに、90 都市を 7 地域(北西部、北中西部、五大湖地域、北東部、南カルフォルニア地域、南西部、南東部)にグループ化し、PM₁₀ に関して 10 µg/m³ 増加あたりの日死亡変化率を推定・比較した。解析の結果、全死亡と O₃ に関しては、人口が多い上位 20 都市全体では、PM₁₀、CO との三汚染物質モデルにおいて、ラグ 2 日の日平均 O₃ 濃度 10 ppb 増加あたりの全死亡変化率がおよそ 0.25% の増加で正の関連性がみられた(図示のみ)。90 都市全体においては、夏季(6~8 月)及び冬季(12~2 月)のラグ 0 日の日平均 O₃ 濃度 10 ppb 増加あたりの全死亡変化率はそれぞれ 0.41%(95%CI:-0.20, 1.01)、及び -1.86%(95%CI:-2.7, -0.96) で冬季に負の関連性がみられた。90 都市をグループ化した 7 地域において、ラグ 1 日の日平均 PM₁₀ 濃度 10 µg/m³ 増加あたりの全死亡変化率は北東部が最も高かった(0.9%(95%CI:0.58, 1.31))。以上より著者らは、O₃ と死亡の関連性については、20 都市全体において、PM₁₀ 及び CO 濃度と複合的に全死亡に影響することが示され、また O₃ 単独影響としては夏季のみ相対死亡率の増加傾向が示唆されたと結論した。

Dominici *et al.* (2003) は、Samet らが 2000 年に報告した解析において解析に用いた統計ソフトに不備を見つけたため、Samet らの時系列データを再解析した。すなわち、米国の NMMAPS の対象である都市に住む市民の事故や外傷を除く原因による全死亡及び心肺疾患死亡と PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、及び CO との関連性を評価するために、体系的な統計モデルを再構築し、大気汚染物質の米国人への影響を時系列解析した。対象者は、1987 年から 1994 年の NMMAPS の対象となった米国全地域に分布する 90 都市に住み、事故や外傷を除く原因により死亡した人(各都市の日死亡数：1.9~190.9 人)及び心肺疾患で死亡した人(同：0.8~108.3 人)とし、National Center for Health Statistics から死亡者数のデータを取得した。曝露評価では、米国 EPA の AIRS のデータベース(実測値)を使用し、各都市における各日の測定値のうち上位及び下位 10 パーセントにあたる値を除外した平均値を算出し、曝露期間全体の平均値との差分の平均を加えた値を日平均値とした。各大気汚染物質について、24 時間平均値を日曝露濃度とした。なお、モデル解析においては測定誤差を考慮するため、同一都市内・全測定局間の実測値についてペアワイズ相関分析を行い、算出した各都市の相関係数の中央値を調整変数として用いた。90 都市において得られたデータを PM₁₀、及び O₃ の単一汚染物質モデル、両者を含めた二汚染物質モデル、さらに NO₂、SO₂、もしくは CO を加えた三汚染物質モデルで解析を行った。都市ごとに日死亡率と大気汚染物質の関連性を推定するために対数線形一般化加法モデル(GAM)を事前分布モデルとして用い、調整因子を年齢(3 区分[64 歳以下、65~74 歳、75 歳以上])、人口規模や都市の特性、市民の健康状態、ヘルスケアの長期的な傾向、曜日、季節、インフルエンザの流行、気温(同日及び前 3 日間平均)、及び露点温度とした。次に階層ベイズモデルを用いて各都市における統計モデルを統合し、マルコフ連鎖モンテカルロ法で事後分布評価を行った。交絡因子のパラメーターの決定には 3 通りの異なる方法を用いた。すなわち、前報での設定である、統計ソフトのデフォルト設定であった緩い収束基準(モデル 1)、バ

ックフィッティングアルゴリズムで最大反復回数繰り返す厳格な収束基準(モデル2)、自然3次スプラインで平滑化して交絡因子を調整した一般化線形モデル(GLM)(モデル3)を用いて、大気汚染物質濃度 10 単位増加あたりの日死亡変化率を推定した(結果はモデル1と3のみ記載)。都市内、地域内、そして地域間の変動を前報の解析手順と同様、以下の3段階統計モデルで解析した。すなわち、第一段階として、モデル1、2、もしくは3でPM₁₀に関する10 µg/m³増加あたりの日死亡変化率を求め、第二段階として地域の異質性を解析し、第三段階として、階層ベイズモデルにより統合し、地域間変動に関して固定効果モデルとランダム効果モデルを用いて比較した。また、90都市を7地域(北西部、北中西部、五大湖地域、北東部、南カルフォルニア地域、南西部、南東部)にグループ化し、PM₁₀に関して10 µg/m³増加あたりの日死亡変化率を推定・比較した。全死亡については、モデル1を用いた場合、90都市全体において、ラグ1日の日平均PM₁₀濃度10 µg/m³増加あたりの全死亡に関する相対死亡率(事後平均(事後標準誤差)；以下同)は、0.41%(SE=0.06)増加したが、モデル3では、0.21%(SE=0.06)の増加であった。90都市をグループ化した7地域におけるモデル3による解析は、モデル1と同様に、ラグ1日の日平均PM₁₀濃度10 µg/m³増加あたりの死亡変化率は北東部が最も高かった。モデル3を用いたO₃の解析においては、90都市全体において、単一汚染物質モデルでラグ0日及びラグ1日の日平均O₃濃度10 ppb増加あたりの死亡変化率は、およそ0.4%及び0.2%の増加であった(図からの読み取り値)。夏季(6~8月)のラグ0日の日平均O₃濃度10 ppb増加あたりの死亡変化率はおよそ0.5%増加した。心肺疾患死亡については、90都市全体におけるモデル3による解析において、ラグ1日の日平均PM₁₀濃度10 µg/m³増加あたりの心肺疾患死亡に関する相対死亡率は、0.31%(0.09)増加した。以上より、統計モデルのデフォルト設定の影響により、モデル1はモデル3と比べてリスク推定値が上がる(上方バイアスとなる)傾向にあった。ただし、PM₁₀に関する結論は、Samet *et al.* (2000)の既報と定性的には同じであり、PM₁₀濃度は、全米90都市、特に東北地方でにおいて全死亡及び心肺疾患死亡との正の関連性がみられた。O₃濃度に関しては、O₃単独での全死亡との正の関連性がみられ、特に夏季における死亡変化率の増加との関連性が示された。

Bell *et al.* (2004)は、1987年~2000年の14年間、全米の大都市95ヶ所での毎日の全死亡数(怪我、その他の外因性による死亡を除く)、並びに心血管疾患及び呼吸器疾患による死亡数とO₃濃度との関係を、2段階統計モデルを用いて時系列解析を実施した。1日の平均死亡件数は都市により2.2件~190件、全都市平均で20件だった。O₃日平均濃度は全都市平均で26ppbだった。死亡前1週間の分布ラグモデルによる日平均O₃濃度の10 ppbあたりの日死亡変化率は全死亡0.52%(95%PI(事後区間): 0.27, 0.77)、心血管疾患及び呼吸器疾患による死亡0.64%(95%PI: 0.31, 0.98)の増加であり、ラグ0日、ラグ1日の単一日のみの曝露の影響よりも大きかった。他の時間変動要因(PM、気温、季節、長期トレンド)を調整しても結果は変わらなかった。また、65~74歳の日死亡数(全死亡)の増加は0.70%(95%PI: 0.28, 1.12)となり、65歳以下の0.50%(95%PI: 0.10, 0.92)、75歳以上の0.52%(95%PI: 0.18, 0.87)より大きく、年齢による感受性の差が示唆された。都市別にみた増加は-0.73%~1.77%と都市により異なった結果がみられたが、95都市の平均でみると、前日のO₃濃度10 ppbの増加あたりの日死亡数(全死亡)変化率は0.15%(95%PI: 0.04, 0.27)の増加であった。95都市ではO₃の短期曝露と死亡率との間に正の関連性がみられ、95都市の人口が全米人口の40%を占めることを考えると、その影響は無視出来ない。なお、PM₁₀を考慮しても死亡変化

率に差は見られなかった。

Gryparis *et al.* (2004)は、欧州の APHEA2 プロジェクト(air pollution and health: a European approach 2)の一環として行った、日死亡に対する O₃ の短期影響についての検討結果を報告している。同プロジェクトは欧州の 23 都市/地域の居住者を対象とし、O₃ の短期影響に関する検討では、1990 年より各地域で 3 年以上(ほとんどの地域で 5 年以上)の研究を行った。研究期間中の各都市/地域の日平均全死亡者数は 6~347 人、うち呼吸器疾患死亡は 0~31 人であった。各都市/地域について GAM により影響を推定した上で、それらの値を第 2 段階の回帰モデルで統合した。まず、都市/地域ごとに主な交絡因子(気温、相対湿度、呼吸器感染症、曜日、国や学校の休日、熱波やストライキ)を調整して、ラグ 0-1 日平均の O₃ 濃度による相対リスクを推定し (APHEA-2)、各地域の相対リスクを統合した。調査対象地域では温暖期 (4~9 月)の O₃ 濃度が寒冷期(10~3 月)に比べて高く、9 都市/地域については温暖期の日最高 8 時間平均濃度の 90 パーセンタイル値は 120 µg/m³ 程度以上で、寒冷期については最も高い 90 パーセンタイル値が 78 µg/m³ であった。通年の O₃ 濃度と全死亡との関連性はほとんどみられなかったが、ランダム効果モデルによる全都市/地域の解析において、温暖期におけるラグ 0-1 日の日最高 1 時間 O₃ 濃度 10 µg/m³ 上昇あたり、全死亡並びに心血管疾患死亡及び呼吸器疾患死亡は、それぞれ 0.33%(95%CI: 0.17, 0.52)、0.45%(95%CI: 0.22, 0.69)、1.13%(95%CI: 0.62, 1.48)の上昇がみられた。一方、寒冷期については、関連性はみられなかった。曝露指標を日最高 8 時間 O₃ 濃度としても影響推定値は同程度であった(温暖期について 10 µg/m³ 上昇あたり全死亡 0.31%(95%CI: 0.17, 0.52)、心血管疾患死亡 0.46%(95%CI: 0.22, 0.73)、呼吸器疾患死亡 1.13%(95%CI: 0.74, 1.51))。全死亡と O₃ 濃度との正の関連性は、PM₁₀ 濃度や SO₂ 濃度とは独立したものであったが、NO₂ と CO による交絡がある程度みられた。個々の地域の推定値には変動がみられ、標準化死亡率が高い程、全死亡への影響が大きく、心血管疾患死亡については、南欧地域で大きな影響がみられた。温暖期における濃度反応関係は線形に近かった。

Dominici *et al.* (2005)は、米国全域の 90 都市地域住民を対象として、1987~2002 年(既報との比較分析は 1987~1994 年)における PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、CO の短期曝露と全死亡について、時系列解析を行った。GAM 及び自然スプラインを伴う GLM によって解析を行い、気温、湿度、曜日、季節を調整した。曝露評価期間は 1987~2002 年(既報との比較分析は 1987~1994 年)で EPA AIRS からデータを取得した。1987~1994 年の間の日平均濃度の平均は、都市により、PM₁₀ では 15.3 µg/m³ (ハワイ州ホノルル)~52.0 µg/m³(カリフォルニア州 Riverside)、O₃ では 11.8 ppb(アイオワ州 Des Moines)~35.9 ppb(カリフォルニア州 San Bernardino)だった(Samet *et al.*2000)。事故死を除く全死因に及ぼす PM₁₀ の影響は、従来の方法で推計すると 10 µg/m³ 上昇あたり 0.41%(SE = 0.06)のリスク増加であったが、新たに厳密な基準で推計すると 0.27%、GLM では 0.21%(SE = 0.06)となった。O₃、その他の大気汚染物質濃度を考慮したモデルでは、PM₁₀ 濃度上昇による死亡への影響は、呼吸器疾患死亡と心血管疾患死亡をあわせた場合にリスクの上昇がより顕著となった。この結果は、各都市間で類似した傾向が認められた。O₃ については単一汚染物質モデル、複数汚染物質モデル、共に正の影響推定値であったが、95%事後区間は広かった。夏季(6~8 月)のラグ 0 日の日平均 O₃ 濃度 10 ppb 増加あたりの死亡変化率はおよそ 0.5%の増加であった。

Bell *et al.* (2006)は、NMMAPS の一部を対象とし全人口の40%以上を含む、米国98都市における1987~2000年全死亡の時系列データを用いて曝露反応曲線を構築し、 O_3 による死亡への影響の閾値の存在の有無を評価した。大気汚染についてはEPAから環境測定局測定値を取得し、日平均 O_3 濃度の死亡前日及び当日の2日間平均値(ラグ0-1日)を曝露指標とした。毎日の全死亡のデータはNational Center for Health Statisticsから取得した。階層ベイズモデルにより、各都市内での環境 O_3 と全死亡率との関連を曜日、年、気温、露点を調整して評価し都市別のRR(relative rate)を求め、各都市での不確実性を考慮して都市間で統合し米国全体のRRを求めた。 O_3 と死亡の対数との曝露反応曲線については、まず線形関係を仮定した。また、各都市で当時の米国基準やWHO指針等の規制値を満足するとの仮定に基づく解析、死亡当日・前日の2日間平均濃度が規定濃度未満の日のデータのみを用いる解析、閾値を設定し、閾値までは影響が無くそれ以上では線形関係と仮定する解析、 O_3 の自然3次スプライン関数を仮定する解析も行った。線形関係を仮定した解析ではラグ0-1日の日平均 O_3 濃度10ppb上昇あたり米国全体の死亡率上昇は0.32% (95%PI: 0.17, 0.46)で、都市の長期平均濃度との関連性はみられなかった。EPA、カリフォルニア州EPA、カナダ環境省、欧州連合、WHOの基準や指針値が満足されていた場合、米国全体で O_3 と死亡との正の関連性がみられた。日最高8時間平均値が米国基準84ppb(当時)を下回る日に限定した解析では、ラグ0-1日の日平均 O_3 濃度10ppb上昇あたりの全死亡増加率は0.30%(95%PI: 0.15, 0.45)、ラグ0-1日の日平均 O_3 濃度が15ppb未満の日に限定した解析でも正の関連性がみられた。閾値モデル、スプラインモデルによる解析でも同様の結果であった。以上の結果から、閾値が存在するとしても米国基準および国際的基準よりもはるかに低くバックグラウンドに近いレベルであることが示唆された。

Bell *et al.*(2007)は、NMMAPSのデータを再解析し、米国98都市について、1987~2000年にかけて O_3 の測定データと PM_{10} もしくは $PM_{2.5}$ の測定データがある日を調査対象とし、 O_3 曝露と死亡率の関連に対し、粒子状物質(PM_{10} , $PM_{2.5}$)への曝露が交絡因子であるかどうかを調査した。アウトカムについては、NMMAPS内でNational Center for Health Statisticsから入手した各地域の非事故死亡データを使用した。曝露評価では、米国EPAのAIRSから、複数の測定局における毎日の測定データを取得した。解析では、時系列解析法により、各都市における毎日の死亡率とラグ0-1日の日平均 O_3 濃度との関係を解析し、各都市の推定値をベイズ階層モデリングにより全国の推定値として統合した。解析の結果、ラグ0-1日の日平均 O_3 濃度10ppb増加あたりの死亡増加率は0.32% (95%CI: 0.17, 0.46)、 O_3 と PM_{10} の両方のデータが得られた地域に限定すると0.29% (95%CI: 0.03, 0.55)であったが、 PM_{10} を調整すると0.21% (95%CI: -0.06, 0.47)で関連性はみられなくなった。 O_3 と $PM_{2.5}$ の両方のデータが得られた地域では、0.22% (95%CI: -0.22, 0.65)、 $PM_{2.5}$ 調整後0.21% (95%CI: -0.22, 0.64)であり、調整の有無に関わらず O_3 濃度と死亡の関連性はみられなかった。ラグ0日とラグ1日の24時間平均 O_3 濃度10ppb増加あたりの死亡率について、 PM_{10} 及び $PM_{2.5}$ を共変量として解析したところ、 PM_{10} 、 $PM_{2.5}$ のいずれを含めた場合についても、 O_3 濃度と死亡率の関連性について変化はみられなかった。また、 O_3 濃度が60ppb未満の日のみを考慮に入れた場合について、 PM_{10} 及び $PM_{2.5}$ は O_3 曝露と死亡率の関連性に対して交絡しなかった。以上の結果より著者らは、 PM_{10} と $PM_{2.5}$ のいずれも、 O_3 曝露と死亡率の関連性に対する交絡因子ではないとした。

Bell and Dominici (2008)は、これまでの研究で示されていた、 O_3 への短期曝露と死亡リスクとの関連性における都市による不均一性が、都市の特性（人種、所得、教育、都市化、交通機関の利用、粒子状物質と O_3 の濃度、 O_3 測定局数、気候、エアコンの使用など）によって説明可能か検証した。本研究では、1987年～2000年の米国98都市のデータ（National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study、US Census、American Housing Survey）を収集した。各地域の1日当たりの死亡率はNational Center for Health Statisticsから入手した。非居住者の死亡、傷害や外傷による死亡は除外した。米国EPAのAIRSからモニタリングデータを取得し、年内複数局のデータを平均化した。 O_3 のデータは、一部の地域では温暖期にのみ測定されていたため、測定頻度にはばらつきがあった。 O_3 濃度の年間平均値は26.8ppb（15.8～37.3ppb）、温暖期（4月～10月）の平均値は30ppb（14.4～47.2ppb）であった。都市固有の特性と、都市固有の O_3 の濃度による死亡率に対するrate ratioとの関係を、2段階で推定した。まず、季節性、長期トレンド、曜日、気温、熱波、露点温度を考慮した制約付き分布ラグモデルを用いて、前週の O_3 量と各地域の死亡率との関連性を推定した。次に、効果修飾を調べるために、ベイズ型階層回帰モデルを当てはめた。また、比較のためにメタ回帰の混合効果法も当てはめた。 O_3 と死亡率の影響推定値に関連する都市レベルの変数は、ベイジアン階層モデルと混合効果メタ回帰アプローチの両方について、多変量モデルでさらに検討した。ベイジアン階層モデルと混合効果メタ回帰アプローチの両方について、多変量モデルでさらに検討した。地域ごとに2段階のベイズ型階層モデルを当てはめて、影響推定値が地域によって異なるかどうかを調べた（7つの地域に分けた）。地域分析では、ハワイのホノルルを除外した。調整因子として、教育、収入、人種、都市化、交通手段、人口、エアコンの普及率、 $PM_{2.5}$ 及び PM_{10} レベル、気候が考慮された。全地域平均で、死亡前1週間の日平均 O_3 濃度が10ppb上昇あたりの死亡増加率が0.52%（95%PI: 0.28, 0.77）であった。都市固有の特性は、 O_3 と死亡率との関係に影響を及ぼしており、失業率、黒人/アフリカ系人口比率、公共交通機関の利用率の上昇、及び気温、全館空調普及率の低下は O_3 上昇による死亡増加率の上昇を強めた（失業率、黒人/アフリカ系人口比率、セントラル空調普及率の10ppb上昇あたりの死亡増加率はそれぞれ0.49%（95%PI: 0.26, 0.73）、0.52%（95%PI: 0.28, 0.75）、0.56%（95%PI: 0.29, 0.84）、IQR上昇による影響推定値の変化率はそれぞれ68.3%（95%PI: 3.02, 133.7）、62.2%（95%PI: 2.94, 121.4）、-101.6%（95%PI: -186.8, -16.3））。以上の結果から、黒人/アフリカ系アメリカ人や失業者など、 O_3 による健康被害が大きい集団があること、全館空調の普及率が高いと O_3 への曝露量に変化し、健康への影響が少なくなる可能性が考えられる。

Medina-Ramón and Schwartz (2008)は、米国48都市において全死亡と O_3 との関連についてケース内研究(Case-only)による解析を行った。調査期間は1989年～2000年（5～9月）で、その間の死亡合計2,729,640件を対象とし、うち65歳以上は71.2%、女性50.0%、黒人19.2%であった。また死因別では、呼吸器疾患死亡231,016人、心血管疾患死亡994,446人、がん死亡717,670人であった。曝露評価期間は調査期間と同じであり、大気汚染物質の濃度に関する情報は、US EPA Aerometric Retrieval Systemのデータを使用した。都市毎の日中8時間平均 O_3 濃度の中央値範囲は16.1～58.8ppbであった。全死亡率と大気汚染物質との関連をロジスティック回帰とランダム効果モデルによって解析し、気温、曜日について調整を行った。 O_3 に対する感受性が高い集団を調査する目的

で、O₃曝露による過剰死亡率を集団別に推計した。48都市全体において、温暖期(5~9月)のラグ0-2日平均の日中8時間O₃濃度10ppb上昇当たりの死亡増加率は0.65%(95%CI: 0.38, 0.93)であった。集団別に比較すると、65歳以上の高齢者では若齢者より1.10%(95%CI: 0.44, 1.77)過剰に増加し、黒人では非黒人より0.53%(95%CI: 0.19, 0.87)、女性では男性より0.58%(95%CI: 0.18, 0.98)、また、60歳以上の女性では60歳以上の男性より0.60%(95%CI: 0.25, 0.96)の過剰な死亡増加がみられた。慢性疾患に関しては、心房細動患者のみ非患者よりもO₃曝露による死亡増加率が大きく、1.66%(95%CI: 0.03, 3.32)であった。O₃濃度が低い都市ほど感受性因子の影響が顕著にみられ、O₃平均濃度が42ppb(25パーセンタイル値)の都市では高齢者における過剰な死亡増加は1.48%(95%CI: 0.81, 2.15)、平均51ppb(75パーセンタイル値)の都市では0.45%(95%CI: -0.27, 1.19)であった。心房細動患者の死亡増加率は、空調設置家庭比率により異なっていたが(普及率74%の都市での死亡増加率2.91%(95%CI: 0.86, 5.01))、その他の属性集団(高齢者、女性、黒人)の比較においては差異がなかった。また平均気温や人口密度、地域による差異はいずれもみられなかった。

Ren *et al.* (2008)は、米国東部60地域(人口5900万人)においてO₃と外因性死亡を除く全死亡との関連性について時系列解析を行った。調査対象者は、全地域住民とし、年齢によって、65歳未満、65~75歳、75歳以上の3区分に層別化した。調査期間は1987~2000年(4~10月)であった。全死亡とO₃濃度との関連性をポワソン回帰分析及びGAMによって解析し、気温、湿度、季節、年について調整した。O₃濃度が全死亡リスク増加に及ぼす影響に対する気温(三分位によって低温時、中温時、高温時に区分)や居住地域による修飾効果について調べた結果、米国北東地区ではラグ0-2日の日平均O₃濃度10ppb上昇当たりの全死亡増加率は、低温時に2.22%(95%PI: 1.19, 3.13)、中温時に3.06%(95%PI: 2.21, 3.76)、高温時に6.22%(95%PI: 4.77, 7.56)となり、気温上昇に伴う死亡リスクの上昇がみられた。一方、南東地区では低温時1.13%(95%PI: -1.12, 3.18)、中温時1.50%(95%PI: 0.22, 2.81)、高温時1.29%(95%PI: -0.33, 2.96)となり、明確な修飾効果はみられなかった。

Zanobetti and Schwartz (2008a)は、米国48都市において全死亡とO₃との関連についてケース・クロスオーバー研究による解析を行った。調査期間は1989年~2000年で、その間の死亡6,951,395人(5~9月は2,754,176人)を対象とした。曝露評価期間は調査期間と同じとし、大気汚染物質の濃度に関する情報は、EPAのAir Quality System Technology Transfer Networkのデータを使用した。8時間平均O₃濃度の期間平均値は春が41.6、夏が47.8、秋が33.5、冬が16.5ppbであった。全死亡と大気汚染物質との関連について第一段階では都市別にロジスティック回帰、第二段階では都市別結果を統合するメタ回帰によって解析し、曜日、気温について調整を行った。季節別にO₃短期曝露による死亡への影響を解析すると、秋・冬季にはO₃との関連性はみられず、春季に8時間平均O₃濃度10ppb上昇当たりの全死亡増加率が0.35%(95%CI: 0.16, 0.54)と増加し、夏季には0.50%(95%CI: 0.38, 0.62)で最大となった。夏季の中で月別に検討を行うと、5月と6月では影響は同程度、7月に上昇し死亡増加率0.65%で最大となり、8月には顕著に低下し、9月にO₃と全死亡との関連性はみられなくなった。年齢別では50歳以下では関連性はみられず、51~60歳で全死亡増加率0.54%(95%CI: 0.19, 0.89)で80歳まで同レベル、81歳以上で低下した。

Zanobetti and Schwartz (2008b)は、米国 48 都市において O₃ 短期曝露と死亡との関連について時系列解析を行った。調査期間は 1989 年～2000 年の夏季(6～8 月)であり、対象とした死亡は National Center for Health Statistics のデータから 1,614,124 人であった。大気汚染物質の濃度に関する情報は、EPA's Air Quality System Technology Transfer Network のデータであり、O₃ については 8 時間平均濃度を求め、曝露評価期間は調査期間と同じとした。全死亡、死因別死亡(循環器疾患、呼吸器疾患、脳卒中)と大気汚染物質との関連を一般化線形モデル(GLM)によって解析し、季節、曜日、気温、地域特性について調整を行った。夏季の死亡当日(ラグ 0 日)の 8 時間平均 O₃ 濃度 10 ppb 上昇当たりの全死亡増加率は 0.32%(95%CI: 0.20, 0.43)、無制約ラグ分布では 0.5%(95%CI: 0.05, 0.96)と算定された。影響推計値の変化に占める、都市間変動(地域特性)に該当する割合はラグ 0 日の場合は 4%、ラグ分布平均を用いた場合では 21%となった。死因別に死亡増加率を分析すると、ラグ 0 日または無制約ラグ分布でそれぞれ心血管疾患死亡が 0.47%(95%CI: 0.30, 0.64)、0.5%(95%CI: -0.01, 1.0)、呼吸器疾患が 0.54%(95%CI: 0.26, 0.81)、0.6%(95%CI: -0.4, 1.6)、脳卒中が 0.37%(95%CI: 0.01, 0.74)、2.2%(95%CI: 0.7, 3.7)と推計され、いずれも正の関連性がみられた。年齢構成、収入、気温、および人口密度等の都市間の特性は、O₃ による死亡リスクの増加に影響しなかった。ラグ 0～21 日間の O₃ 曝露による死亡増加影響を平滑化した分布図を見ると、ラグ 0 日で死亡増加率が最も大きく、ラグ 6 日まで徐々に減少し、ラグ 6～17 日では死亡増加率はほぼ 0 のまま変わらず、ラグ 18 日以降は信頼区間が増大して評価ができなかった。平滑化ラグ分布での O₃ 濃度 10 ppb 上昇当たりの死亡増加率の平均値は 0.51%であり、無制約ラグ分布モデルで算定したものと変わらなかった。影響推計値は単一日の O₃ 濃度よりもラグ 0～21 日間の総濃度で推定した方が大きな値となり、著者らはハーベスティング現象がある可能性を否定できず、死亡当日の曝露濃度のみを考慮すると過小評価となる可能性があるとして示唆した。

Katsouyanni *et al.* (2009)は、米国 NMMAPS、欧州 APHEA-2、カナダ 12 都市研究という 3 つの複数都市時系列研究で得られたデータを利用したプロジェクト APHENA (Air Pollution and Health: a European and North American Approach)において、標準的な解析プロトコルを構築し、粒子状物質、O₃ と死亡率、高齢者(65 歳以上)入院率との関連性について、3 研究の結果の統合を試みると共に、地域間の相違の把握、相違に関与する因子の探索を目的とした解析を行った。NMMAPS には死亡に関しては National Center for Health Statistics から取得した 1987～1996 年の 90 都市、入院に関してはメディケア請求記録に基づく 1985～1994 年の 14 都市のデータ、APHEA-2 には死亡に関しては 1990～1997 年の 30 都市、入院に関しては 1988～1997 年の 8 都市の各都市から入手したデータ(死亡、入院とも都市毎に期間中連続 3 年以上)、カナダ 12 都市研究には死亡については Canada Vital Statistics Information System 等から取得した 1987～1996 年の 11 都市、入院については Canadian Institute for Health Information の Discharge Abstract Database から取得した 1993～1996 年の 12 都市のデータが含まれている。1 日当たりの死亡数は都市により米国では 5～198 人、欧州 6～347 人、カナダ 3～49 人、心血管疾患、呼吸器疾患による入院数は米国ではそれぞれ 2～102 人、1～53 人、欧州 11～81 人、5～58 人、カナダ 5～50 人、2～19 人であった。PM₁₀ 及び O₃ の濃度は、米国は EPA AIRS 及び AirData System のデータ、欧州は当該都市のバックグラウンドまたは都市部バックグラウンドの測定局測定値、カナダは環境省 NAPS (National Air Pollution Surveillance)のデータを取得した。死亡研究対象都市の O₃ 日最高 1 時間値中央値範囲は米国 26～75 µg/m³、欧州 36～82

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、カナダ $13.1\sim 16.5\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、入院研究対象都市では米国 $68.4\sim 117.6\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、欧州 $21.5\sim 74.7\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、カナダ $13.1\sim 16.3\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。第1段階で大気汚染物質と死亡、入院との関連を罰則付きまたは自然スプラインによってトレンド、季節、気温を調整した一般化線形モデルを用いて都市別に解析し、モデルにおける平滑化方法、自由度による相違、オリジナルの研究との相違を検討した。第2段階では地域内の都市を統合し、続いて地域毎の結果を統合した。第1段階の解析の結果、日最高1時間 O_3 による死亡への影響は地域やモデル、使用 O_3 データが通年か温暖期(4~9月)のみかによる変動が大きかったが、オリジナルの APHEA-2、NMMAPS、カナダ12都市研究と概ね同様の結果であった。地域毎に統合した影響推定値は、カナダが欧州、米国よりも大きかった。カナダは通年データを用いた単一汚染物質モデルでは全死亡、心血管疾患死亡との間に正の関連性が概ねみられたが(通年ラグ1日の $\text{O}_3\ 10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり全年齢全死亡はモデルにより $0.5\sim 0.7\%$)、 PM_{10} 調整後、 O_3 と心血管疾患死亡との関連性はみられなくなった。温暖期データを用いた解析では影響推定値は概ね通年解析と同程度で、全死亡、呼吸器疾患死亡と O_3 濃度に正の関連性がみられた(温暖期ラグ1日の $\text{O}_3\ 10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり全年齢全死亡は 0.7% の増加)。米国では通年データを用いた単一汚染物質モデルによる解析ではラグや季節の調整方法によるが、全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡いずれも日最高1時間 O_3 濃度と負の関連性がみられた(ラグ1日の $\text{O}_3\ 10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり全年齢全死亡はモデルにより米国 $-0.6\sim -0.2\%$ 増加)。温暖期データによる解析の方が影響推定値は大きい傾向があり(全死亡 $0.49\sim 0.54\%$)、単一汚染物質モデルでは全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡いずれも O_3 濃度と正の関連性がみられた。米国では PM_{10} 調整後には、 O_3 と死亡との関連性はみられなかった。欧州では単一汚染物質モデル、通年データによる解析では、全死亡でのみ O_3 濃度と正の関連性がみられた(ラグ1日の $\text{O}_3\ 10\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり全年齢全死亡はモデルにより $0.02\sim 0.17\%$)。温暖期は、通年解析よりも影響推定値が大きい傾向があり(全死亡 $0.26\sim 0.29\%$)、全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡いずれも O_3 濃度と正の関連性がみられたが、 PM_{10} の調整を行うと心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡との関連性はみられなくなった。いずれの地域でも一貫した影響修飾効果はほとんどみられず、また、閾値の存在も示されなかった。欧州、米国、カナダの結果を統合すると、全年齢及び75歳以上で全死亡では概ね正の関連性がみられたが、 O_3 と呼吸器疾患死亡の間には関連性はみられなかった。 O_3 の入院への影響については、欧州で PM_{10} 調整後の心血管疾患による入院との正の関連性がみられたが、他の地域、入院原因では概ね正の関連性ではあるが一貫した傾向はみられなかった。

Ren *et al.* (2009)は、米国7地域の95都市(人口1億800万人)において O_3 と心血管疾患死亡との関連について時系列解析を行った。調査対象者を年齢によって65歳未満、65~75歳、75歳以上の3区分に層別化した。調査期間は、1987~2000年(5~10月)であった。 O_3 濃度が心血管疾患死亡リスクに及ぼす影響に対する温度の効果について気温を三分位、すなわち低温時、中温時、高温時に分けて、ポワソン回帰分析と GAM を用いて死亡リスクを解析した。そのほか湿度、季節、年を調整因子として用いた。その結果、死亡前3日間の平均 O_3 濃度 $10\ \text{ppb}$ 上昇当たり、心血管疾患死亡リスク変化率は、低温時 0.41% (95%PI:-0.19, 0.93)、中温時 0.27% (95%PI:-0.44, 0.87)、高温時 1.68% (95%PI:0.07, 3.26)で、中低温時と比較し高温時に増加していた。

Samoli *et al.* (2009)は、欧州21都市において、全死亡、呼吸器疾患死亡および心血管疾患死亡と

O₃ との関連について時系列解析を行った(APHEA-2)。調査期間は 1990 年から 1997 年の間の連続 3 年以上で都市により 3~8 年間の夏季(6~8 月)、死亡者は計 571,798 人であった。大気汚染物質の濃度は、各都市に設置された固定局(交通局は除外)の平均値を用い、都市別の日最高 8 時間 O₃ 濃度夏季中央値は 39.2~123.2 µg/m³ であった。全死亡、呼吸器疾患死亡および心血管疾患死亡と O₃ との関連を階層化モデル(都市別:ポアソン回帰+都市統合:固定効果モデル、ランダム効果モデル)によって解析し、時間変動性の他の主要な要因(季節、気温、相対湿度)を調整した結果、固定効果モデルによる全都市統合の夏季の日最高 8 時間 O₃ 濃度 10 µg/m³ 上昇あたりの全死亡、心血管疾患死亡の増加率はラグ 0 日で 0.28%(95%CI: 0.11, 0.45)、0.43%(95%CI: 0.18, 0.69)、ラグ 0-1 日で 0.24%(95%CI: 0.15, 0.34)、0.33%(95%CI: 0.19, 0.48)であり、正の関連性がみられたが、ラグ 0-20 日では全死亡、心血管疾患死亡との関連性はみられなかった。呼吸器疾患死亡についてはラグ 0 日では 0.36%(95%CI: -0.21, 0.94)となり関連性はみられなかったが、ラグ 0-1 日(0.40%, 95%CI: 0.11, 0.70)、制約無しのラグ 0-20 日(3.35%(95%CI: 1.90, 4.83))で正の関連性がみられた。ランダム効果モデルでも全死亡、心血管疾患死亡との正の関連性がみられたが、心血管疾患死亡増加率は低下した。呼吸器疾患死亡については固定効果モデルとの差はみられなかった。都市別の全死亡リスク推定値には変動がみられ、特に分布ラグモデルでは変動が大きかった。全都市全死亡リスク推定値はラグ 0 日で最大で、ラグ 4 日で 0 となり、ラグ 17 日までほぼ 0 のまま推移し、それ以降は信頼区間が広がった。心血管疾患死亡も同様の傾向であった。一方、呼吸器疾患死亡では、ラグ 0 日~ラグ 12 日までリスク推定値が正となり、全死亡とは異なるパターンを示すものの死亡数が少なく信頼区間が全般的に広がった。全死亡、心血管疾患死亡に対する修飾因子を調べた結果、PM₁₀ 濃度の低い都市では夏季 O₃ の全死亡影響が大きく、高齢者の比率が低い都市では心血管疾患死亡への影響が大きかった。以上の結果は、死因によりハーベスティングの長さや影響が変わる可能性を示した。

Smith *et al.* (2009b)は、NMMAPS 再解析の一環として、NMMAPS データベースを利用して、米国 98 都市における PM₁₀、O₃、SO₂ と全死亡との関連性について時系列解析を行った。調査期間は 1987 年~2000 年であり、大気汚染物質の濃度に関する情報は、US EPA Air Quality System のデータ(Bell *et al.* (2004)の記載より)を用い、曝露評価期間は調査期間と同じとして、PM₁₀ は日平均値、O₃ は日最高 1 時間値、日最高 8 時間値、および日平均値、SO₂ は日平均値を用いた。一般化線形モデル(GLM)とランダム効果モデルで平均気温、湿度、曜日、長期トレンドを調整因子として解析を行い、各都市影響推定値を求める際に全国平均値を用いる方法(全国事前分布モデル)と地域依存の値を用いる方法(地域事前分布モデル)を採用した。地域事前分布モデルを用いた都市別の O₃ 曝露による死亡増加率と Bell *et al.* (2004)における全国事前分布モデルによる結果を比較すると、大きな相違がみられた。Bell *et al.* (2004)では全米での日平均 O₃ 濃度 10 ppb 上昇に対する死亡増加率は 0.52 と算定されたが、都市人口で加重平均すると 0.62 となった。98 都市の人口加重平均で、通年、温暖期(4~10 月)ともにラグ 0-1 日の日最高 8 時間 O₃ 曝露と全死亡に正の関連性がみられ(10 ppb あたりの通年の死亡変化率 0.260%, RMSE=0.041, 温暖期の死亡変化率 0.265%, RMSE=0.045)、いずれも PM₁₀ について調整後も関連性が維持された。交絡因子と作用修飾因子、すなわち気象条件、ラグ分布、共存汚染物質等を考慮した拡張気象モデルでは、全般的に O₃ による死亡増加率は通常モデルよりも小さくなった。都市間の交絡因子を考慮した解析では、温暖期

に限定すると O₃ と死亡との正の関連性は気温が中央値よりも高い日のみみられた。すべての O₃ 指標(日最高 1 時間値、日最高 8 時間値、日平均値)は通年/温暖期に関わらず、PM₁₀ 濃度が中央値より高い場合にのみ死亡率との正の関連性がみられ、PM₁₀ は明確な作用修飾因子であるといえた。SO₂ 濃度は O₃ の死亡影響に対する強い交絡因子とはならなかった。O₃ 指標間の変換係数は、日平均値から日最高 8 時間値へは 0.646、日最高 1 時間値から日最高 8 時間値へは 1.31 と推計され、これらの係数を用いてすべて日最高 8 時間値に換算して O₃ による死亡増加率をもとめると、日平均値、日最高 8 時間値、日最高 1 時間値で算定されたそれぞれの人口加重平均による結果は 0.40(SD=0.06)、0.47(0.06)、0.39(0.06)となり、日最高 8 時間値による死亡との関連性が最も強かった。O₃ による死亡増加率の地域差は大きく、通年については北東部が最大で 1.001%(RMSE=0.183)、北中西部が最小で-0.238%(RMSE=0.361)であり、温暖期についても同様であった。全米各地域の O₃ 濃度による死亡増加率を Kriging に類似した方法でマッピングした結果、空間的変動が強いことが図示された。都市間の作用修飾因子として、人口動態、社会経済、環境、緯度経度に関する各変数について検討したところ、窓による換気・窓用空調利用率と自動車通勤者率の増加、および高緯度地域が過剰死亡リスクの増大に、また、1995 年以降転居者率増加と死亡リスクの負の関連性がみられた。環境因子では、SO₂ 平均濃度と平均気温のみ正の関連性がみられた。O₃ の死亡への影響が線型ではない場合を考慮し、設定したカットオフ値未満の O₃ 濃度の日に限定して解析を行ったところ、カットオフが 30 ppb 以上だった場合、人口で加重平均すると O₃ と死亡との正の関連性がみられた。カットオフ値以上の日に限定して解析を行うと、カットオフが 15~40 ppb で正の関連性がみられた。日最高 8 時間 O₃ 濃度を 0~40、40~60、60~80 ppb に区分した線型アプローチでは、3 区分中最大の死亡リスクが 60~80 ppb とはならず、また 95%信頼区間もかなり大きい結果となった。

Alessandrini *et al.* (2013) は、イタリア 25 都市における 35 歳以上の住民の 2006~2010 年の死亡と大気汚染物質短期曝露との関連性について EpiAir2 プロジェクトの結果を提示した。対象としたのは全自然死亡、計 422,723 人、および死因のうち心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患による死亡(それぞれ 113,358 人、42,805 人、31,008 人)で、各都市の死亡登録からデータを取得した。曝露については、各都市の測定局データを地域環境保護局から入手し、O₃ については温暖期(4~9 月)のみについて日最高 8 時間値を求めた。都市毎にポアソン一般化加法モデルを用い、気温、気圧、祝日、温暖期人口減、インフルエンザ流行を調整し日最高 8 時間 O₃ 濃度と日死亡との関連を推定し、さらにランダム効果メタ解析によって全都市について影響推定値を統合した。解析の結果、25 都市全体における日最高 8 時間 O₃ 濃度と成人の死亡(自然死亡、心疾患死亡、脳血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡)との関連性はラグ 0-1 日、2-5 日、0-5 日のいずれについてもみられなかった。

Peng *et al.* (2013) は、欧州、米国、カナダにおける大気汚染濃度の短期変動と死亡との関連性を評価した時系列研究の再解析を行った。欧州は APHEA)プロジェクト(23 都市、1990~1997 年までの 3~7 年間、1 日の死亡数 6~347 人)、米国は NMMAPS(86 都市、1987~1996 年、1 日の死亡数 5~198 人)、及びカナダの 12 都市研究(1987~1996 年、1 日の死亡数 3~49 人)のデータを用いた。アウトカムの測定では、上記プロジェクトで構築されたデータベースの情報を使用し、全年齢の全死因死亡数(外傷による死亡数を除く。国際疾病分類、第 9 次改訂(ICD-9)>800)の毎日

のカウントを用い、75歳以上と75歳未満で層別化した。曝露評価では、各都市に設置されたモニタリングネットワーク測定局から得られた毎日の大気汚染測定値を用いた。死亡率増加の予測因子として死亡同日および前日の大気汚染物質濃度の平均(ラグ0-1日)、前日の濃度(ラグ1日)の影響を評価した。O₃濃度は欧州の都市で28.0~82.0 µg/m³、米国では13.0~38.0 µg/m³、カナダでは6.6~9.8 µg/m³であった。解析では、階層モデル法を用いて、欧州と北米の都市からの大気汚染データを再解析した。まず、季節効果、天候、および他の潜在的交絡因子を制御するために、各都市で個別に過剰分散を考慮した対数線形ポアソン回帰モデルを適合させた。各都市の年間O₃死亡率の関連性を記述した階層モデルを用いて、O₃に関連する過剰死亡率の全体的な推定値を求め、潜在的な影響の修飾を評価した。PM₁₀による潜在的交絡影響を調べるために2汚染物質モデルを適用した。通年O₃データを用いた評価に加えて、温暖期(4~9月)のデータのみを用いてO₃の影響の分析を行った。解析の結果、いずれの地域においても、全年齢の全死亡率はO₃濃度との関連性がみられ、O₃濃度(日最高1時間値)10 µg/m³上昇あたりの3地域統合の過剰相対リスク推定値は、自然スプラインを用いたモデルで年間8dfとした場合0.26%(95%CI:0.15, 0.37)であった。温暖期O₃濃度と全死亡は、いずれの地域でも正の関連性がみられ(ラグ1日のO₃濃度10 µg/m³あたりの全死亡過剰相対リスクは、欧州で0.29%(95%CI: 0.19, 0.39)、カナダで0.71%(95%CI: 0.46, 0.95)、米国で0.49%(95%CI: 0.29, 0.69)、通年O₃濃度によるリスク(欧州0.17%(95%CI: 0.09, 0.25)、カナダ0.56%(95%CI: 0.28, 0.83)、米国0.18%(95%CI: 0.00, 0.35))より高かった。通年のカナダと米国における関連性については、PM₁₀を調整すると失われた。75歳以上または75歳未満の心血管疾患死亡率に対する通年O₃濃度の影響は、全死亡率よりも一般にわずかに高かった。呼吸器疾患死亡との関連性はみられなかった。気温の影響については、カナダにおいて平均気温分布の75パーセンタイルでは25パーセンタイルと比較して、死亡リスクが増加した。以上より、一般集団における死亡率に対するO₃の影響に関するAPHENAの所見は、以前に報告された結果と同等であり、データ分析方法も比較的頑健であったと結論されている。

Di *et al.* (2017a) は、米国における環境大気質基準を下回るレベルでのPM_{2.5}およびO₃への短期曝露と全死亡の関連性を調査する目的で、米国における2000年から2012年間のメディケア受給者の全死亡を対象としたケースクロスオーバー研究を実施した。死亡日を症例日と定義し、2,200万日以上(7,600万日以上)の症例日、7,600万日以上(22,000万日以上)の対照日について解析した。アウトカムの測定では、Centers for Medicare & Medicaid Servicesの保険金請求データから2000年から2012年間のメディケア受給者全員の死亡記録を入手し、全メディケア人口における全死因死亡率を求めた。曝露評価では、EPAのモニタリングデータ、衛星による測定、および他のデータセットを組み合わせて、ニューラルネットワークを用いて、米国の大陸内1 km × 1 kmグリッドにおける日最高8時間O₃濃度を推計した。調査期間中のO₃濃度の平均値は37.8 ppbであった。全症例日数および対応する対照日数に条件付きロジスティック回帰を適合させることにより、PM_{2.5}で調整した；のO₃への短期曝露に関連する全死亡相対リスク(RR)を推定した。また、性別、人種/民族(白人、非白人、その他)、年齢(≤69歳、70~74歳、75~84歳、≥85歳)、医療補助の適格性、および人口密度(四分位)による層別解析を行った。当時の米国環境大気質基準をはるかに下回る大気汚染レベルでの死亡率増加を推定するため、O₃濃度が60 ppb未満の日に限定した解析も実施した。解析の結果、温暖期(4~9月)のラグ1日の日最高8時間O₃濃度1 ppb上昇あたりの全死亡相対リスク(RR)

は 0.51% (95%CI: 0.4, 0.61) 増加し、絶対リスク差 (ARD: ベースラインの死亡率に(RR-1)/RR を乗じた値) は 0.66 人/(100 万人×日) (95% CI: 0.53, 0.78) であった。O₃ 濃度が 60 ppb 未満の日に限定すると RR 増加は 0.58% (95%CI: 0.46, 0.70)、ARD は 0.74 人/(100 万人×日) (95%CI: 0.59, 0.90)となり、より大きな値となった。年齢層別では全年齢層で O₃ との関連性がみられ、年齢が高いほど 相対リスク増加が大きかった(69 歳以下では 0.69%, 70~74 歳 1.18%, 75~84 歳 1.30%, 85 歳以上 1.83%)。O₃ の曝露反応曲線はほぼ直線であり、死亡リスクの閾値はみられなかった。以上より、著者らは、2000 年から 2012 年にかけての米国のメディアケア受給者集団において、温暖期の O₃ への短期曝露と死亡との正の関連性がみられたと結論した。

Yin *et al.* (2017)は、中国全国にわたる 272 都市(日単位での O₃ 濃度や気候データがあり、日平均の非偶発性全死亡が 4 人以上の都市)について、O₃ 短期曝露と死亡との関連性を検討した。アウトカムについては、各都市における 2013~2015 年の死亡情報を China's Disease Surveillance Points System (DSPS) から入手した。曝露評価は、China's National Urban Air Quality Real-time Publishing Platform から計 1,265 測定局のデータを入手して、日最高 8 時間値(10~18 時)を算出した。各都市に複数の測定局がある場合は、すべての有効測定局のデータを平均した。O₃ について全国平均した期間中の日平均濃度は 77 µg/m³ であった。解析では、一般化線形モデルを使用して、都市ごとに多項分布ラグ 0-3 日による O₃ 濃度 10 µg/m³ 上昇あたりの暦日、曜日、気温、相対湿度調整後の日死亡増加率を算出した。その後、階層ベイズモデルを使い都市ごとの死亡増加率を統合した。地域(北、南、北西、チベット)ごとでの関連性も検討した。解析の結果、全死亡については、中国全土において O₃ 濃度 10 µg/m³ 上昇あたりの全死亡増加率は 0.24% (95% PI: 0.13, 0.35) であった。この関連性に、地域、季節、年齢、性別、学歴による差はみられなかった。呼吸器疾患死亡、COPD 死亡については、O₃ 濃度上昇により増加したものの関連性はみられなかった。心血管疾患死亡の増加率は 0.27%(95%PI: 0.10, 0.44)、高血圧死亡 0.60%(95%PI: 0.08, 1.11)、冠動脈疾患死亡 0.24%(95%PI: 0.02, 0.46)、脳卒中 0.29%(95%PI: 0.07, 0.50%)であった。以上より、著者らは中国全土 272 都市において、O₃ 短期曝露と全死亡、特に心血管疾患死亡との正の関連性がみられたと結論した。

Vicedo-Cabrera *et al.* (2020) は、1985 年 1 月から 2015 年 12 月に世界 20 カ国 406 都市で死亡した 45,165,171 人を対象に、世界各都市における O₃ 曝露に関連する短期死亡率と超過死亡率を評価した。アウトカムは、毎日の全死亡率(全死因または非外部死因のみ)とし、20 カ国 434 都市のうち、質の低いデータまたは 3 年未満の 28 都市を除外した 406 都市のデータを Multi-City Multi-Country Collaborative (MCC) Research Network データベースから取得した。曝露評価では、MCC Research Network のデータベースから、1985~2015 年における国または地域ネットワークの 1 カ所以上の測定所の測定データを取得した。国別の O₃ の日最高 8 時間平均値の中央値は、オーストラリアが 31.2 µg/m³、カナダが 69.2 µg/m³、中国が 49.3 µg/m³、チェコが 69.3 µg/m³、エストニアが 48.9 µg/m³、フランスが 67.8 µg/m³、ドイツが 57.1 µg/m³、ギリシャが 75.1 µg/m³、イタリアが 74.1 µg/m³、日本が 108.9 µg/m³、メキシコが 64.2 µg/m³、ポルトガルが 69.5 µg/m³、南アフリカが 59.5 µg/m³、韓国が 70.0 µg/m³、スペインが 61.9 µg/m³、スウェーデンが 72.8 µg/m³、台湾が 109.1 µg/m³、イギリスが 51.6 µg/m³、アメリカが 80.1 µg/m³ であった。解析は、調整因子を気温、ラグ

期間として、2段階時系列分析を行った。まず、別々の時系列回帰モデルから都市毎のO₃死亡リスクを推定し、次に第2段階のメタ解析を通してこれらをプールした。最後に、プールした国別リスクと都市別曝露から、O₃に関連する超過死亡率で表した影響推定値を導出した。この一般的な統計的枠組みを用いて、関連性の特定の特徴を調査するため、一連の追加分析及び感度分析を実施した解析の結果、O₃濃度の10 µg/m³上昇あたりの全都市を統合した全死亡相対リスクは1.0018 (95%CI: 1.0012, 1.0024) で正の関連性がみられた。温暖期(北半球6~8月, 南半球12~2月)、寒冷期(北半球1~5月, 9~12月, 南半球3~11月)に限定した解析、PM₁₀、NO₂、相対湿度それぞれについて調整した解析においても、関連性は失われなかった。関連性には国及び都市による不均一性が認められ、英国1.0035 (1.0024~1.0046)、南アフリカ1.0027 (1.0013~1.0042)、エストニア1.0023 (1.0006~1.0040)、カナダ1.0023 (1.0013~1.0032)では相対リスクはより高く、オーストラリア、中国、チェコ、フランス、ドイツ、イタリア、日本、韓国、スウェーデン、スイス、米国では1.0014~1.0020であり同程度であった。O₃が70 µg/m³を超える場合の全死亡率は、死亡者数の0.26% (95%CI: 0.24, 0.28) であり、これは調査対象となった406都市の年間超過死亡者数8,203人 (95%CI: 3,525~12,840) に相当する。また、WHOガイドライン値である100 µg/m³を超える日に限定した超過死亡率は0.20% (95%CI: 0.18, 0.22) であり、年間超過死亡者数は6,262人 (95%CI: 1,413, 11,065) に相当した。O₃と全死亡の濃度反応関係に非線形性はみられなかった。以上の結果より著者らは、本研究においてO₃への短期曝露と死亡率との関連性を検討した結果、より厳しい大気質基準の下では、O₃曝露に関連する死亡率を低減できる可能性を示唆したとした。

1.1.4. 感受性に関する研究

Sunyer *et al.* (2002)は、ケースクロスオーバーデザインを用いて、喘息増悪のために救急外来に入院した喘息患者の集団において、大気汚染、花粉および孢子と死亡との関連性を検討した。1985~1995年、スペインのバルセロナにおいて、重篤な喘息の病歴を有する(1985~1989年間に市内4つの大病院の内1つに救急受診歴あり)15歳以上の死亡者(男性467人、女性611人)を対象とした。アウトカムについては、カタルーニャ死亡登録のデータと突合した。曝露評価では、市の測定局3ヶ所測定データを平均した。O₃最高1時間平均69.3µg/m³、最高8時間平均54.4µg/m³であった。解析では、入院回数(1回か2回以上か)と診断結果(喘息またはCOPD)に基づいて層別化した。死亡との関連性の強さについて、条件付きロジスティック回帰モデルを使用して、気温、湿度、猛暑日、インフルエンザの流行、大豆喘息の流行を調整した死亡当日と前日の平均濃度四分位範囲上昇のオッズ比を算出した。日最高1時間O₃濃度と全死亡、呼吸器疾患死亡及び心血管疾患死亡との間に関連性はみられなかったが、1985年~1989年に喘息による救急科受診が複数回ある対象者のO₃濃度上昇による全死亡ORは、救急科受診が1回のみを対象者、喘息とCOPDの両方の診断による救急科受診が複数回ある対象者よりも高い値であった(O₃濃度IQR(48.0 µg/m³)上昇あたりのORは、それぞれ1.688(95%CI: 0.978, 2.643)、1.096(95%CI: 0.820, 1.466)、0.946(95%CI: 0.695, 1.288))。属性情報で層化したとき、喘息による救急科受診が1回しかない対象者では、66歳以上であると日最高1時間O₃濃度と死亡との弱い関連性が観察された(48µg/m³増加あたりのオッズ比1.360, 95%CI: 0.970, 1.909)。また、喘息による救急科受診が複数回ある対象者では、暖かい季節(4月から9月)における日最高1時間O₃濃度についてオッズ比1.900 (95%CI:1.093, 3.302)であったが、季節が関連性を修飾するとは言えなかった。以上より著者らは、O₃は喘息症状を増悪

させ、死亡を増加させる可能性がある」と結論した。

Parodi *et al.* (2005) は、高齢者の多い都市で O₃ と死亡との関連を評価するため、イタリアの Genoa 市において時系列研究を行った。1993 年 8 月～1996 年 12 月の Genoa 市住民の市内での全死亡および心血管疾患死亡について Liguria Region Mortality Registry からデータを取得した。期間中の全死亡者は計 27,228 人、平均(SD)は通年で 21.8(5.3)人/日、温暖期(5～10 月)で 20.4(4.9)人/日、心血管疾患死亡は計 10,777 人で平均(SD)は通年、温暖期それぞれ 8.6(3.3)人/日、7.7(3.0)人/日であった。市中心部および東部の都市緑地帯の 2 固定測定局における O₃ の日平均値、8 時間平均値(10～18 時)、日最高 1 時間値を求め、平均した。通年での O₃ の平均濃度(SD)は日平均値 64.3(33.1) μg/m³、8 時間平均値 79.2(45.3) μg/m³、日最高 1 時間値 95.9(50.4) μg/m³、温暖期については、それぞれ 81.9(29.6) μg/m³、103.4(41.5) μg/m³、122.6(47.0) μg/m³ であった。対数線形ポアソン回帰モデルにより過拡散、自己相関を考慮し、長期トレンド、祝・休日、季節性、気温、相対湿度を調整し、O₃ 50 μg/m³ あたりの日死亡変化率平均を求めた。解析の結果、ラグ 1 日の O₃ による全死亡の増加がみられ、日平均 O₃ による増加率が最も高かった(50 μg/m³ あたり 4.0%, 95%CI: 0.2, 7.8)。温暖期(5-10 月)にはより強い関連がみられた。(ラグ 1 日の日平均値 50 μg/m³ あたり 4.9%, 95%CI: 0.1, 9.9)。ラグ 2 日では温暖期の 8 時間平均値、日最高 1 時間値のみ関連性がみられた(それぞれ 3.7%, 95%CI: 0.5, 7.0, 3.7%, 95%CI: 1.0, 6.4)。ラグ 0 日、1 日の O₃ による心血管疾患死亡の増加が通年、温暖期ともにいずれの指標でもみられたが、日平均値での増加率が最も高かった(通年でのラグ 0 日の日平均値 50 μg/m³ あたりの心血管疾患死亡増加率 9.4%, 95%CI: 3.1, 16.0)。ラグ 1 日の通年日平均 O₃ による全死亡、心血管疾患死亡の増加率は 75 歳以上の高齢者と全年齢対象者で同程度であったが、ラグ 2 日の日平均 O₃ による死亡増加率は高齢者で高かった(全死亡増加率: 全年齢 0.5%, 95%CI: -3.1, 4.2、高齢者 4.3%, 95%CI: -0.4, 9.2。心血管疾患死亡増加率: 全年齢 3.1%, 95%CI: -2.6, 9.2、高齢者 4.4%, 95%CI: -2.4, 11.6)。ラグ 1 日の O₃ と気温との間に心血管疾患死亡への相乗効果が温暖期において認められ(p=0.046)、26°C 以上で特に高齢者で死亡増加が顕著であった(全年齢では死亡増加率は 15～26°C で 6.9%、26°C 以上で 30.1%、高齢者ではそれぞれ 5.3%、40.0%)。本研究により、異なる地域で実施された時系列研究を比較する際には地域の気候および人口動態的特徴を考慮に入れる重要性が明らかになった。また小規模都市における O₃ による日死亡への影響に関する最近の研究との一貫性が示された。

Faustini *et al.* (2012) は、COPD 患者の呼吸器疾患死亡及び心疾患死亡率に対して PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂、O₃ の短期曝露が影響を与えるか、また、COPD 患者は非 COPD 患者よりも曝露影響に対する感受性が高いかどうかを評価した。対象者はイタリアのラツィオ地域に住むローマ市民で、1998-2009 年の病院の退院記録、及び 2005-2009 年の処方箋記録より、COPD と特定された患者のうち診断時 35 歳以上であった 145,681 人(男性 45.2%、全死亡 15,884 件)。対照群(非 COPD)は、1998-2009 年に COPD との診断を受けておらず、処方箋からも COPD と定義できない 35 歳以上のローマ市民 1,710,557 人(男性 45.8%、全死亡 84,974 件)。アウトカムについては、地域の死亡登録データを取得した。曝露評価では、PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂ の大気濃度については、イタリア Regional Environmental Protection Agency の 3 箇所 の常時監視測定局から得た日平均値を、また、O₃ については 2 箇所 の常時監視測定局で得た 4 月から 9 月の間の日最高 8 時間平均値を分析に用いた。O₃

濃度(平均値(標準偏差、最小値、最大値)は $96.0\mu\text{g}/\text{m}^3(22.0, 17.9, 169.2)$ であった。ただし、 PM_{10} 、 NO_2 、 O_3 は2005年から2009年のデータ、 $\text{PM}_{2.5}$ に関しては2006年から2009年のデータを用いた。追跡期間のうち、決められた測定局から得ることが出来なかった日の欠損データは、年平均値で重み付けをした別の測定局の値で代替した。解析では、各大気汚染物質濃度下において、ラグ0-1日、ラグ2-5日、ラグ0-5日の死亡数の分布をポアソン分布と仮定し、COPD患者もしくは非COPD患者における大気汚染物質と死亡率の関連を多重回帰分析により評価した。該当日の曝露濃度と死亡の関連については、 O_3 濃度 IQR($27.1\mu\text{g}/\text{m}^3$)上昇当たりの死亡増加率(95%信頼区間)を用いて評価した。調整した交絡因子は、年、月、曜日、気温、インフルエンザの流行、休暇中の人口変化である。COPD患者と非COPD患者間の死亡率の差は、交互作用項のP値が <0.05 の場合、「差がある」とみなし、0.05と0.20の間であり、かつCOPD患者と非COPD患者の死亡増加率の間に2倍以上差がある場合、「統計的有意差は認められないが一定の傾向がある」とした。解析結果の妥当性を評価するために、比較対照日を死亡日と同年、同月、同曜日としたケースクロスオーバー法で、ポアソン分布回帰分析時の交絡因子に加え、年齢、性別、慢性疾患の罹患が調整された条件付きロジスティック回帰分析が行われた。解析の結果、非事故死亡については、非COPD患者において死亡当日(ラグ0日)の日最高8時間平均 O_3 濃度との間に正の関連性が観察された(死亡増加率は図示のみ)。呼吸器疾患死亡については、 O_3 については、呼吸器疾患死亡率との関連は観察されなかった(ラグ0-5日平均日最高8時間平均 O_3 濃度 IQR($27.1\mu\text{g}/\text{m}^3$)あたりの死亡増加率はCOPD患者群7.0%(95%CI: -9.7, 26.7)、非COPD患者群7.1%(95%CI: -12.3, 17.5))。心疾患死亡、脳血管疾患死亡については、 O_3 濃度との関連性はみられなかった。以上より、著者らはCOPD患者は PM_{10} 、 $\text{PM}_{2.5}$ 等の大気汚染物質の曝露影響に対する感受性が高かったと結論した。

Moshhammer *et al.* (2013) は、健康影響への予測因子としての O_3 の指標は日最高1時間値や1日の濃度変化の方が日平均値や日最高8時間値よりも優れているとの仮説を確かめるため、オーストリア、ウィーン住民における1991年~2009年の死亡と大気汚染物質短期曝露との関連を調べた。死亡に関するデータはStatistics Austriaから取得したところ、全死亡者平均(SD)48.7(9.8)人/日、範囲21~94人/日で、このうち65歳以上は平均(SD)37(10.7)人/日、範囲2~83人/日であった。また、死因のうち心血管疾患、呼吸器疾患による死亡者数範囲についてはそれぞれ6~64人/日、0~12人/日であった。曝露については、ウィーン市内4測定局で測定された O_3 の1時間値、 NO_2 、 SO_2 の日平均値をEuropean Environment AgencyのTopic Centreのデータベース(Air Base)からを取得し、 O_3 については1時間値から日平均値、日最高1時間値、日最高8時間値、日濃度変化(最高値-最低値)を求めた。期間中の平均値(SD)はそれぞれ49.92(26.03) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、80.35(37.54) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、71.48(34.68) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、60.35(37.54) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ポアソン一般化加法モデルを用い、長期トレンド、曜日、最高気温(ラグ3日、ラグ3日とラグ2日の差)、相対湿度(ラグ3日、ラグ3日とラグ2日の差)を調整し、 O_3 指標と死亡との関連を解析した。全死亡との関連で近似が最も良かった O_3 濃度指標は、t-値に基づく死亡当日の濃度変化($10\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの死亡率変化0.49%, 95%CI: 0.37, 0.61)、次に日最高1時間値(0.57%, 95%CI: 0.41, 0.73)で、ラグ0日からラグ3日の中では濃度変化はラグ1日での近似(死亡率変化0.53%, 95%CI: 0.40, 0.66)がラグ0日よりもわずかながら良く、日最高1時間値はラグ0日が最善であった。AICに基づく O_3 指標間のモデル近似性に強い相違は無いが、日最高1時間値が最善で日平均値が最も悪く、日最高8時間値と濃度変化は同程度であ

った(AICは日最高1時間値420,977、日平均値422,190、日最高8時間値421,241、濃度変化421,612)。ラグ0日のO₃濃度変化と前日平均NO₂との2汚染物質モデルでは、O₃濃度変化による影響推定値はほぼ変化なしであった(死亡率変化0.41%, 95%CI: 0.29,0.54)。O₃濃度変化(ラグ0日)による全死亡への影響は概ね線形に近い濃度反応関係を示したが、他の指標では線形関係はみられなかった。心血管疾患、呼吸器疾患による死亡では日最高1時間値の方が濃度変化よりもわずかに良い近似であった(日最高1時間値10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの死亡率変化は心血管疾患0.47%, 95%CI:0.26, 0.69、呼吸器疾患1.29%, 95%CI: 0.55, 2.04。1日の濃度変化10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりでは心血管疾患0.35%, 95%CI:0.18, 0.52、呼吸器疾患0.97%, 95%CI: 0.39, 1.56)。呼吸器疾患死亡の影響推定値は全死亡、心血管疾患死亡よりも大きかった。65歳以上の全死亡についても全年齢での結果と概ね同様の傾向であった(日最高1時間値10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの死亡率変化0.65%, 95%CI: 0.47, 0.83、1日の濃度変化10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの死亡率変化0.51%, 95%CI: 0.37, 0.65)。全死亡影響推定値はいずれのO₃指標でも寒冷期(11~4月)よりも温暖期(5~10月)に大きかったが、季節間の差がみられた指標は濃度変化のみであった。中欧において、反応性の2次汚染物質混合物の代替指標としては日平均O₃濃度よりも当日のO₃濃度変化および日最高1時間値が優れているようである。

Raza *et al.* (2018)は、スウェーデン、ストックホルムにおいて、O₃の短期曝露と心血管疾患および呼吸器疾患死亡との関連性が入院歴によって修飾されるかどうか検討した。アウトカムについては、Swedish Board of Health and Welfare から30歳以上の死亡(1990~2010年)、死亡前3年の入院歴情報を入手した。呼吸器疾患死亡23,281人、心血管疾患死亡136,624人であった。曝露評価では、Stockholm-Uppsala County Air Quality Management Association から郡中心部の都市背景濃度を示す測定局1局のデータを入手し、O₃の日最高8時間値を算出した。死亡当日と前日の2日平均の平均は62.8 (20) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、一般化加法モデルに時系列解析と、条件付ロジスティック回帰モデルを使ったケースクロスオーバー解析と2通り実施した。時系列解析については長期的および季節的な傾向、気温、相対湿度、毎日のインフルエンザの入院、曜日、祝日を調整し、ケースクロスオーバー解析については気温、毎日のインフルエンザ入院、相対湿度を調整した。死亡当日と前日の平均濃度(lag0-1)と7日平均(lag0-6)について、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの死亡増加率を推計した。呼吸器疾患死亡については、時系列解析について、lag0-6での10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの呼吸器死亡増加率は2.7% (95%CI: 0.8, 4.5)であった。ケースクロスオーバー解析での点推定値は2.5% (95%CI: 0.6, 4.4)であった。O₃と呼吸器死亡との関連性について入院歴の有無による違いはなかった。心血管疾患死亡については、時系列解析の結果、ラグ0-6日、ラグ0-1日のO₃濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたり心血管疾患死亡リスクがそれぞれ0.8% (95%CI: 0.1, 1.6)、0.7% (95%CI: 0.1, 1.3)上昇し、ケースクロスオーバー解析ではそれぞれ1.1%(95%CI: 0.3, 1.9)、1.2%(95%CI: 0.6, 1.8)であった。心血管疾患死亡前3年以内に急性心筋梗塞入院のあった対象者における心血管疾患死亡リスクはラグ0-1日の日最高8時間O₃濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたり時系列解析では1.8% (95%CI: 0.3, 3.0)、ケースクロスオーバー解析では2.2% (95%CI: 0.8, 3.6)の上昇であった。以上より、著者らは短期的なO₃曝露と心血管疾患および呼吸器疾患死亡との正の関連性を観察したと結論した。また、心血管疾患死亡前3年以内に急性心筋梗塞入院のあった群が、O₃曝露による心血管疾患影響の感受性の高い集団である可能性が示唆されたとした。

2. 長期曝露影響

2.1. 死亡をエンドポイントとした疫学研究

2.1.1. システマチックレビューによるメタ解析研究

Atkinson *et al.* (2016)は、全死亡、及び死因別死亡と大気中 O_3 の長期曝露との関連を報告したコホート研究(1946~2015 年発表)について系統的レビューを実施し、8 コホート 14 報(1999~2015 年発表)を対象としてメタ解析を行った。対象文献は、文献検索サイト EMBASE、Ovid MEDLINE、及び PubMed において、「cohort」、「mortality」、「ozone」もしくは「 O_3 」、「air pollution」、及び「long term」の語で検索された文献 523 報のうち、死亡と大気中 O_3 の長期曝露との関連を検討したコホート研究で、調整因子に年齢、性別、BMI、喫煙歴、及び社会経済状況を含み、追跡期間が年間もしくは温暖期(4~9 月または 7~9 月)・寒冷期別であり、解析結果に死亡 HR 及び 95%信頼区間を含む査読文献 14 報。対象者は、米国 6 都市の成人(白人、25~74 歳)、ACS-CPS II(American Cancer Society-Cancer Prevention Study)の米国 50 州の調査対象者(30 歳以上)、AHSMOG(Adventist Health Study of Smog)対象者の米国カリフォルニア州の非喫煙・非ヒスパニック系白人(27~95 歳)、WU-EPRI(Washington University – Electric Power Research Institute Veterans Cohort)対象者の高血圧症の米国人男性(平均年齢 51 歳、標準偏差 12)、CTS(California Teachers Study)対象者の米国人女性(30 歳以上)、イギリスの一次医療コホート研究における臨床診療研究データリンク (CPRD) の登録者(40~89 歳)、フランスの GAZEL コホートのフランス電力-ガス公社(EDF-GDF)の従業員(平均年齢 43.7 歳、標準偏差 3.5)、台湾の公務員を対象としたコホート研究の参加者(平均年齢 39.7 歳、標準偏差 10.8)。 O_3 濃度は、米国 6 都市コホート研究；1977~1985 年の夫々の都市の測定局データに基づく年平均値、ACS-CPS II 研究；1982~2000 年の都市の年平均値もしくは 4~9 月平均値、10~3 月平均値、AHSMOG 研究；1976~1998 年の 50 km 区画ごとの年平均値、WU-EPRI 研究；1976~2001 年の地域ごとの年平均値、CTS 研究；1997~2005 年の 20 km 区画ごとの年平均値、CPRD 研究；2003~2007 年の居住地ごとの年平均値、GAZEL 研究；1989~2013 年の居住地ごとの温暖期の日最高 8 時間平均値、台湾のコホート研究；1992~2008 年の地域ごとの年平均値をそれぞれ用いた。 O_3 濃度の単位は ppb を用い、 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 表記のデータは、1 ppb = $2\mu\text{g}/\text{m}^3$ として換算した。(各数値の記載は無し)。解析は、変量効果モデルを用いて標準化した O_3 濃度 10 ppb 増加あたりの死亡ハザード比(HR (95% CI))を算出した。調整因子には、年齢、性別、BMI、喫煙歴、社会的経済状況を用いた。複数の報告があるコホートにおいては、最新の推定値、最大のサンプルサイズ、及び最近の追跡期間を含む研究を選び、可能な限り選択バイアスを排除した。全死亡については、年平均濃度に関するメタ解析は 6 コホート研究、温暖期平均濃度には 4 コホート研究のデータが用いられたが、全死亡 HR との間に関連性がみられなかった。呼吸器疾患死亡については、3 コホート研究の年平均 O_3 濃度に関して、呼吸器疾患死亡 HR との間に関連性がみられなかった。一方、3 コホート研究の温暖期平均 O_3 濃度のメタ解析では、HR の上昇との間に正の関連性がみられた(1.03 (95%CI: 1.01, 1.05))。その他死亡については、年平均 O_3 濃度において、循環器疾患死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡、及び心血管疾患死亡 HR の間に関連性はみられなかった。一方、温暖期平均 O_3 濃度と、心血管疾患死亡 HR の上昇との間に正の関連性がみられた(1.01 (95%CI: 1.00, 1.02))。これらに関するメタ解析は、夫々 3~5 コホート研究が用いられた。以上より、著者らは、温暖期の O_3 濃度における長期曝露と呼吸器疾患死亡及び心血管疾患

死亡との間の関連が示唆されたが、大気中 O₃ の長期曝露と全死亡、及び死因別死亡との関連を解析した研究はまだ乏しく、コホートデータのさらなる蓄積が求められるとした。

Yang *et al.* (2016)は、肺がん死亡及び罹患と大気汚染物質 PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、NO_x、SO₂、CO、及び O₃ の長期曝露との関連を報告したコホート研究(2014年3月31日までに発表分)について系統的レビューを実施し、21コホート研究22報(1999年～2013年発表)を対象としてメタ解析を行った。対象文献は、文献検索サイト PubMed、及び Web of Science において、「pulmonary neoplasm」、「lung cancer」、「air pollution」、「PM」、「sulfur dioxide」、「carbon monoxide」、「nitrogen dioxide」、「ozone」、「cohort study」、「follow-up」、「prospective study」、及び「longitudinal study」の語句で検索された文献1023報のうち、肺がんと大気中の PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、NO_x、SO₂、CO、及び O₃ の長期曝露との関連を検討したコホート研究で、解析結果に死亡 RR もしくは HR、及び 95%信頼区間もしくは標準偏差が示された査読文献22報(肺がん死亡に関して18報、肺がん罹患に関して3報)。対象者は、日本の静岡県高齢者コホート研究(追跡期間1999～2009年)及び三府県(宮城県、愛知県、大阪府)コホート研究(追跡期間平均8.7年)、ドイツの The German Women's Health Study(追跡期間1981～2008年)、イタリアの The Rome Longitudinal Study(追跡期間平均8.3年)、イギリスの一次医療コホート研究(追跡期間2003～2007年)、デンマークの The Danish Diet Cancer and Health cohort(追跡期間平均9.6年)、オランダの NLCS-AIR (Netherlands Cohort Study-air)(追跡期間1987～1996年)、ノルウェー・オスロ居住者のコホート研究(追跡期間1992～1998年)、フランスの The PAARC study (the Pollution Atmospherique et Affections Respiratoires Chroniques cohort)(追跡期間1974～1998年)、欧州の EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)(追跡期間中央値7年)、米国の ACS CPS II (American Cancer Society-Cancer Prevention Study II)(追跡期間1982～2000年)、AHSMOG (Adventist Health Study of Smog)(追跡期間1977～1992年)、CTS (California Teachers Study)及び6都市コホート研究(追跡期間中央値8.3年)、ニュージーランドの The New Zealand Census-Mortality Study(追跡期間1996～1999年)、及び中国の The China National Hypertension Follow-up Survey(追跡期間1991-2000年)で追跡した成人。曝露評価には、それぞれの大気汚染物質濃度はコホート参加者の居住地最寄りの測定局での実測値、もしくは測定局データを基に land-use regression モデル、逆距離加重補間モデル、もしくは大気拡散モデルを用いて参加者の居住地区に割り当てた推計値を用いた(各数値の記載は無い)。死亡、及び罹患データに関しては、国や自治体の死亡登録、がん登録、病院の退院記録と死亡記録を用いた。それぞれの文献結果の異質性は Cochran の Q 検定で確かめられた。PM_{2.5} と PM₁₀ に関しては 10µg/m³ 増加あたりの、NO₂、NO_x、SO₂、及び O₃ に関しては 10 ppb 増加あたりの、そして CO に関しては 10 ppm 増加あたりの死亡もしくは罹患の相対リスク(95% CI)を第1段階で標準化したのち、2段階変量効果モデルを用いて結合リスク値を算定した。調整した交絡因子は、喫煙歴、BMI、総カロリー摂取量、身体活動、飲酒の有無、他の大気汚染物質である。公表(出版)バイアスは Begg 検定と Egger 検定を用いて評価した。サブグループ解析は非喫煙者対象のコホート、及びニューキャッスル オタワ・スケールのスコアが7点以上(9点満点)を示す質の高いコホート研究を対象に行った。また、PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、及び NO_x に関して、濃度-反応関係と閾値の有無を評価した。肺がん死亡と罹患については、大気中の PM_{2.5}、NO₂、NO_x、及び SO₂ の長期曝露において、肺がん死亡もしくは罹患リスクの上昇が観察された(PM_{2.5}, 7.23% (95%CI: 1.48, 13.31); NO₂, 13.17% (95%CI: 5.57, 21.30); NO_x,

0.81% (95%CI: 0.14, 1.49); SO₂, 14.76% (95%CI: 1.04, 30.34))。サブグループ解析においても同様な結果が得られ。CO と O₃ においては肺がん死亡もしくは罹患の RR の増加は観察されなかった。濃度-反応関係については、大気中の PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂、及び NO_x の長期曝露において、濃度とアウトカムの間に関係が認められ、ノルウェー・オスロのコホート研究においてのみ閾値が示された。以上より著者らは、大気汚染物質 PM_{2.5}、NO₂、NO_x、及び SO₂ の長期曝露は肺がん死亡及び罹患リスクの上昇に関連がある可能性が示されたが、CO と O₃ においてはリスク上昇はみられなかった。

2.1.2. 米国におけるコホート研究・長期追跡研究 (AHSMOG)

Abbey *et al.* (1991)は、米国カリフォルニア州において、非喫煙者であるセブンスデーアドベンチスト教会信者を対象とした研究を行った。1976 年の生活習慣調査及び 1977 年の呼吸器症状調査の質問票に回答した 6,303 人を 1977 年 4 月から 1986 年まで追跡して O₃ との関連（がん罹患、心筋梗塞罹患、全自然死亡、呼吸器症状）について解析を行った。O₃ 濃度は対象者別 1973 年～1977 年平均値の分布で約 10～40 ppb、100 ppb を超える O₃ への年間曝露時間数の分布で約 0～900 時間/年であった。大気汚染物質データは、カリフォルニア州大気資源局の提供する州内に数 100 ある測定局の測定データから、1966 年以降の毎月の Zip Code 重心における濃度を最も近い 3 局のデータを用いて推定した。対象者居住歴の毎月の居住地 Zip Code に基づき内挿によって大気汚染物質曝露プロファイルを構築した。観察した対象については、がん・心筋梗塞の罹患については 1977～1982 年の新規診断、全死亡については 1977～1986 年の死亡を追跡調査、心筋梗塞罹患については心筋梗塞、心電図などの病院の記録を精査した。観察したアウトカムによって調整因子は異なる（使用された調整因子：年齢、過去の喫煙年数、学歴、男性の場合は危険な職業歴、高血圧既往、Quetelet 指数、1977 年における気道閉塞性疾患の症状、幼少期の風邪、幼少期の気道閉塞性疾患、1977 年の可能性のある症状、喫煙者との同居年数、喫煙者のいる職場勤務年数）。解析方法としては、10pphm 超の O₃ 曝露が 500 時間増加することによるアウトカムのハザード比を Cox 比例ハザードモデルを用いて求めた。ただし、呼吸器症状のアウトカムは、発生日が記録されていなかったため、多重ロジスティック回帰モデルを使用し、オッズ比を算出した。段階的に年齢、性別以外の潜在的交絡因子をモデルに加え、統計的に有意な因子のみ最終モデルの共変量として選択した。解析の結果、呼吸器系のがん罹患のハザード比は 2.25(95%CI:0.96, 5.31)、心筋梗塞罹患ハザード比 1.06(95%CI: 0.69,1.61)、全自然死亡ハザード比 1.00(95%CI: 0.89, 1.12) で関連性はみられなかった。呼吸器疾患（喘息罹患）のオッズ比は 1.40(95%CI: 0.99, 2.34)で関連性はみられなかった。

Mills *et al.* (1991)は、セブンスデーアドベンチスト健康調査に登録された非喫煙者において、TSP(総浮遊粒子状物質)と O₃ の長期的な曝露とがん罹患及びがん死亡との関連を分析した。対象者はセブンスデーアドベンチスト健康調査に登録された人のうち、1977 年までにカリフォルニア州のサンフランシスコ市、ロサンゼルス市、もしくはサンディエゴ市に住み、その居住地から 5 マイル以内に 10 年間以上住む者のうち、1974 年に健康調査票に回答した 25 歳以上の者で、セブンスデーアドベンチスト教会信者であり、ヒスパニック系以外の白人である者、および上記条件のうち居住地がカリフォルニア州内の上記 3 市以外の地点から無作為に選ばれた 862 人。TSP に関

する解析では対象者は計 4063 人、O₃に関する解析では対象者は計 6301 人。アウトカムへのデータは、がんの罹患については、病院の記録に基づき 1977 年 4 月から 1982 年 12 月に新規診断された者、死亡については、カルフォルニア州発行の死亡証明書、全米の国民死亡記録、及びセブンスデーアドベンチスト協会の記録に基づき、1977 年から 1986 年に記録された死亡データを使用した。対象者の曝露推計値は、カルフォルニア州大気資源局が提供する 1973 年 1 月から 1977 年 3 月、もしくは 1966 年 1 月から 1977 年 3 月に州内の測定局で記録された TSP と O₃ 値の月平均値(各数値の記載は無い)を用いて、空間内挿法により、1960 年に登録された住居の郵便番号により対象者に割り当てた値を用いた。解析では、TSP、もしくは O₃ の長期曝露と、がん罹患及びがん患者における全死亡・がん部位別死亡との関連を、TSP、もしくは O₃ の累年平均濃度と特定のカットオフ時間値を超えた累年回数をを用いて、Cox 比例ハザードモデルにより、罹患もしくは死亡のハザード比(HR, 95% CI)を評価した(カットオフ値; TSP=60、75、100、150、200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、O₃=10、12、15、20、25 pphm)。調整因子は、年齢、性別、学歴、喫煙歴、大気汚染物質等の曝露に関わる職歴である。モデルの整合性は、年齢と性別で調整された Mantel-Haenszel 法により確認した。がん罹患の関連については、100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、及び 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える TSP 濃度での 1000、2500、もしくは 5000 時間以上の曝露において、女性の全がん罹患 HR の上昇との間に関連性がみられた。1973~1977 年の年間平均時間値である 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える TSP 濃度では、年間 1000 時間の曝露増加に伴い女性の全がん罹患 HR は 1.37 (95%CI: 1.05, 1.80)となったが、男性ではこれらのリスク増加はみられなかった。1973~1977 年の年間平均時間値である 10 pphm を超える O₃ 濃度の場合、年間 500 時間の曝露増加に伴う全がん罹患 HR との間に関連性はみられなかった。がんの部位別罹患においても、いずれも HR の上昇との間に関連性はみられなかった。がん患者の全死亡との関連については、200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える TSP 濃度での 1000 時間の曝露増加、もしくは 10 pphm を超える O₃ 濃度での 500 時間の曝露増加に伴う全がん死亡 HR との間に関連性はみられなかった。呼吸器関連のがん罹患については、200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える TSP 濃度での 1000 時間の曝露増加と呼吸器がん罹患 HR との間に関連性はみられなかった。10 pphm を超える O₃ 濃度での 500 時間の曝露増加と、呼吸器がん罹患 HR 増加の間に関連性はみられなかった(2.25 (95%CI: 0.96, 5.31))。以上の結果から、TSP の長期曝露ががんの罹患を増加させ、また、O₃ の長期曝露が呼吸器がんの罹患と関連する傾向があることが示された。

Abbey *et al.* (1999)は、非喫煙者であるカリフォルニア州(米国)の Seventh-Day Adventists 教会信者のコホート 6,338 人を 1977 年~1992 年まで追跡し、死亡(全死因、心肺疾患、呼吸器系、肺がん)と 1973 年~1992 年の大気汚染物質との関連を検討している(AHSMOG 研究)。1976 年にベースライン調査を実施し、1977~1992 年の 1,628 人の死亡データを解析した。1973 年から調査月までの月平均 O₃ 濃度の平均値は 26.11 ppb、年間の 100 ppb を超える時間数の平均値は 329.61 時間だった。職業上の大気汚染物質との関わりや、屋内空気汚染等の広範な交絡因子を考慮した後でも、男女とも PM₁₀ 濃度は非がん呼吸器疾患による死亡と強い関連性がみられた。各年で PM₁₀ 濃度が 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える日数の IQR(43 日/年)に対応する相対リスクは 1.18(95%CI: 1.02, 1.36)であった。男性では、年間に PM₁₀ 濃度が 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える日数及び O₃ 濃度が 100 ppb を超える時間数は肺がんによる死亡と強い関連性がみられ、IQR 当たりの相対リスクは PM₁₀(IQR=43 日/年): 2.38(95%CI: 1.81, 3.97)、O₃(IQR=551 時間/年): 4.19(95%CI: 1.81, 9.69)であった。しかし、月平均 O₃

濃度、100 ppb 超過時間数、ともに全死亡、心肺疾患死亡、呼吸器疾患死亡との関連性はみられなかった。SO₂濃度は、男女ともに肺がん死亡と強い関連性がみられたが、その他の汚染物質と死亡との関連性はみられなかった。

Chen *et al.* (2005)は、長期にわたる環境中の粒子状物質 (PM) が、致死性の冠動脈心疾患 (CHD) リスクに及ぼす影響を評価するために、米国のカリフォルニア州 3 地域 (サンフランシスコ、南海岸、サンディエゴ)の非喫煙、非ヒスパニック系白人で、1976 年に住んでいた地域から 5 マイル以内に 10 年以上住んでいる 25 歳以上の成人 3239 人のコホートを 22 年間追跡した。アウトカムについては、冠動脈性心疾患(CHD)による死亡を、カリフォルニア州の死亡診断書ファイル、全米死亡指標(National Death Index)、教会の記録を用いて確認した。追跡期間中に 1054 例の総死亡を確認した。曝露評価では、カリフォルニア州大気資源局 (CARB) 運営の州モニタリングネットワーク 348 測定局における月平均値を調査参加者の自宅と職場の所在地履歴に基づいて地理的な郵便番号の中心に補間し、全期間について平均化したデータを用いた。調査期間中の O₃ 平均濃度は 26.2 (SD =7.3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析は、CHD 死亡症例と非症例との間のベースライン記述情報の性特異的比較をスチューデント t 検定またはカイ二乗検定を用いて行った。汚染物質 (PM_{2.5}, PM_{10-2.5}, PM₁₀, O₃, SO₂, NO₂) と CHD 死亡率との関連を調べるために、時間に依存した Cox 比例ハザード回帰モデルを用い、到達年齢を時間変数とした。さらに、各空域内の相関観測値を調整するためにサンドイッチ分散推定値を追加した。同じ性別、時間依存型の多変量 Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、サンドイッチ分散推定値、空港ダミー変数、層別分析の有無にかかわらず、微粒子 (PM_{2.5}, PM_{10-2.5}, PM₁₀) と各ガス (O₃, SO₂, NO₂) の 2 つの汚染物質モデルと CHD 死亡率との関連を調べた。すべての解析に SAS 統計パッケージ(バージョン 9.1; SAS Institute, Cary, NC)を用いた。モデルに含める変数は、過去の喫煙歴、肥満度 (BMI) 、教育年数、肉食頻度、ETS (喫煙者との同居または勤務年数)、ベースライン時の全身活動量、ベースライン時の高血圧の既往、職場での粉塵/フュームへの曝露、ナッツの摂取頻度、1 日当たりの水のグラス数、屋外で過ごす時間、ホルモン補充療法(HRT)、PM 組成の経年変化の可能性を調整するためのカレンダー時間とした。解析の結果、O₃ と CHD リスクの関連について検討したところ、年齢で調整したモデルにおいて、O₃ 濃度 10 ppb 増加あたりの RR は女性で 0.89 (95%CI: 0.67, 1.18) 、男性では 0.87 (95%CI: 0.58, 1.29) となり、O₃ 曝露との関連が示唆された。また、多変数調整では O₃ 濃度 10 ppb 増加あたりの RR が女性で 0.97 (95%CI: 0.71, 1.32)、男性 0.89 (95%CI: 0.59, 1.33)、サンドイッチ分散推定を行った多変数調整モデルの RR は女性で 0.97 (95%CI: 0.68, 1.38)、男性で 0.89 (95%CI: 0.60, 1.30) であった。また解析対象を閉経後の女性のみに限定したモデルでは、O₃ 濃度 10 ppb 増加あたりの RR は 1.07 (95%CI: 0.73, 1.59) とわずかなリスク増加がみられた。女性において粒子状物質 (PM_{2.5}, PM_{10-2.5}, PM₁₀) による CHD 死亡のリスク推定値が O₃ との 2 汚染物質モデルで、粒子状物質の単一汚染物質モデルよりも上昇し、関連性がみられた (調整汚染物質 PM₁₀; 1.45 (95%CI: 1.21, 1.74)、PM_{10-2.5}; 1.62 (95%CI: 1.21, 2.17)、PM_{2.5}; 1.99 (95%CI: 1.37, 2.88)) 。以上の結果より著者らは、CHD リスクと O₃ 曝露の関連性が示唆され、閉経後の女性に限定するとわずかなリスク増加がみられたとした。

2.1.3. 米国におけるコホート研究・長期追跡研究 (6都市・ACS-CPS II)

Dockery *et al.* (1993)は、前向きコホート研究により、大気汚染が死亡率に及ぼす影響をコホート研究により推定した。米国の6都市(マサチューセッツ州 Watertown、テネシー州 Harriman(Kingston 含む)、St. Louis、オハイオ州 Steubenville、ウィスコンシン州 Portage(Wyocena、Pardeeville を含む)、カンザス州 Topeka)における25~74歳の白人8111人を対象とし、1974年から1991年までの死亡率追跡調査データを解析した。アウトカムデータは、本人または家族等への郵送調査および National Death Index による生存/死亡把握、死亡証明書による死因の把握により得た。大気汚染データは、各都市の中心部に設置された測定局の測定値から得た。O₃濃度は都市別の1977年~1985年平均値で19.7~28.0 ppbであった。解析は年齢、性別、喫煙、高等教育、体重、職業曝露の有無について調整し、コックス比例ハザード回帰モデルを用いて行った。分析の結果、死亡率はたばこの喫煙と最も強く関連していた。喫煙やその他の危険因子を調整したところ、大気汚染と死亡率の間に関連性がみられた。PM_{2.5}の影響について、最も汚染されていない都市と比較した場合の、最も汚染されている都市の調整後の死亡率は1.26倍であった(95パーセント信頼区間、1.08から1.47)。大気汚染は、肺がんや心肺疾患による死亡と正の関連性がみられた。死亡率は硫酸塩を含む微粒子による大気汚染と最も強い正の関連性がみられた。O₃濃度については、都市間での濃度差が少ないため、死亡との関連性はみられなかった。これらの結果は、微粒子状大気汚染物質に関連したより複雑な汚染混合物が、過剰死亡に寄与することを示唆している。

Krewski *et al.* (2000)は、ハーバード6都市研究(追跡期間1974年~1989年)とACS-CPS II(追跡期間1982年~1989年)の二つのコホート研究の再解析を行った。PM_{2.5}濃度はハーバード6都市研究では対象郡市内の測定局で、範囲11.0~29.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均O₃濃度は都市別平均値が19.7~28.0 ppbであった。ACS-CPS IIでは大都市統計地区内の測定局で、PM_{2.5}濃度は平均18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、範囲9.0~33.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、日最高1時間値の1980年平均O₃濃度(硫酸塩濃度の得られた117都市の平均23.5 ppb、PM_{2.5}濃度の得られた45都市の平均22.1 ppb)であった。本再解析では、U.S. EPA's Inhalable Particle Monitoring Network によるデータも使用した。データ解析の検証ではすでに公表された知見が再現された。原論文よりも多くの共変量を含めたハザードモデルにおいても全死亡、心血管肺疾患死亡、心血管疾患死亡などのPM_{2.5}によるRRはほとんど変化しなかった。最も高濃度と低濃度の都市の差に対する(以下同じ)、全死亡のRRは原論文の共変量でハーバード6都市研究で1.29、ACS-CPS IIで1.18であったのに対し、共変量を増やした場合でもハーバード6都市研究1.27、B.1.16であった。O₃に関しては、ハーバード6都市研究ではO₃濃度上昇と全死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡との関連性はみられず、ACS-CPS IIでは全死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡との関連性はみられなかった。サブグループ分析では、両研究とも教育歴が高いほど、PM_{2.5}による全死亡RRは小さかった。職業による交絡のより厳密な調整、時間依存性共変量のモデルへの導入の影響も小さかった。またハーバード6都市研究において、ベースライン時点から転居しなかった対象者に分析を限定しても死亡のRRは、全コホートの場合と同様であった。ACS-CPS IIでU.S. EPA's Inhalable Particle Monitoring Network データをPM_{2.5}データとして用いた場合でも、原論文のデータを用いた場合と死亡のRRはほぼ同じであった(全死亡のRRは前者で1.18、後者は1.14)。さらにACS-CPS IIで統計地区レベルの共変量を加えた場合、SO₂レベルを加えると全死亡、心血管肺疾患死亡のRRはかなり低下し、死亡リスク増加はPM_{2.5}に特異的ではなく、

都市の大気汚染一般に関連することが示唆されたと報告している。

Pope *et al.* (2002)は、長期にわたる粒子状物質曝露と死亡(全死亡、肺がん死亡、心肺疾患死亡)との関連を、約 120 万人の成人(参加時点で 30 歳以上、かつ 45 歳以上の家族がいる者)が参加した ACS-CPS II の一環として、収集された人口動態データ及び死因データに基づき検討を行った。追跡期間は 1982~1998 年で、これまでの ACS データよりも 2 倍とし、人口動態データは 1998 年末まで取得し、死亡数も 3 倍にして、米国の大都市部に居住する約 500,000 人について大気汚染データとの関連を調べた。大気汚染データは、O₃ は 1 日最大 1 時間平均濃度、その他の PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂、NO₂ 等については日平均濃度について、IPMN、NAD、US EPA AIRS 等から取得し、各都市に設置された測定局の平均値から求めた年間平均値、期間平均値等が用いられた。PM_{2.5} の 1979~1983 年、1999~2000 年、全期間の平均はそれぞれ 21.1、14.0、17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ だった。また、PM₁₀、O₃ の 1982~1998 年の平均はそれぞれ 28.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、45.5 ppb だった。大気汚染以外のデータ(栄養等)や近年の統計モデルの発展も考慮して検討を加えた。変量効果を考慮した 2 段階の回帰分析(第一段は Cox 回帰、第二段は線形モデル)を用いた。共変量としては性別、年齢、人種、喫煙、教育、婚姻状態、BMI、アルコール消費、職業曝露、そして食事である。1979~1983 年の平均に相当する PM_{2.5} 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇により、全死亡では 4%(95%CI: 1, 8)、心肺疾患死亡では 6%(95%CI: 2, 10)、肺がん死亡では 8%(95%CI: 1, 16)のリスク増加が認められた。1979~1983 年の平均 PM_{2.5} 濃度と 1999~2000 年の平均 PM_{2.5} 濃度は相関性が高く、PM_{2.5} 濃度として 1999~2000 年平均濃度や全期間平均濃度を用いても、死亡との関連は同様であった。この他に死亡と関連が認められたのは SO₂、硫酸塩のみであり、粗大粒子、TSP に関しては、死亡と一貫性のある結果は認められなかった。また、O₃ 濃度と死亡との関連性はみられなかった。他の潜在的要因の影響を排除することはできないが、粒子状物質への長期曝露が重要な環境リスク要因となっていることを示している、著者らは報告している。

Jerrett *et al.* (2009a)は、ACS 研究における米国 96 都市 448,850 人を対象に PM_{2.5} や O₃ の曝露濃度と呼吸器疾患や循環器疾患による死亡との関連を Cox 比例ハザードモデルを用いて検討した。フォローアップ期間は 1982~2000 年である。PM_{2.5} は 86 都市について 1999~2000 年の平均値、O₃ は 96 都市について 1977~2000 年の日最大 1 時間平均濃度の温暖期(4~9 月)の平均値の測定期間中の平均値を、それぞれ US EPA AIRS から取得したデータから求め、各都市内の全測定局について平均した。都市別の 1977~2000 年平均の O₃ 濃度の中央値(範囲)は 57.5 (33.3~104.0)ppb であった。O₃ の IQR に基づき都市を 4 つに分類すると、分類別の PM_{2.5} 平均濃度は 11.9~15.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。個人リスク要因(年齢、性別、人種、教育、喫煙、婚姻、BMI、粒子状物質や粉じんへの曝露、食生活)、エコロジカル要因(人種、家屋環境、教育、失業率、収入)について調整した単一汚染物質モデルにおいて、全死亡(追跡中 118,777 人)、心肺疾患死亡(58,775 人)、呼吸器疾患死亡(9,871 人)、心血管疾患死亡(48,884 人)、虚血性心疾患死亡(27,642 人)の相対リスクは、それぞれ 1.001(95%CI: 0.996, 1.007)、1.014(95%CI: 1.007, 1.022)、1.029(95%CI: 1.010, 1.048)、1.011(95%CI: 1.003, 1.023)、1.015(95%CI: 1.003, 1.026)であった。PM_{2.5} との 2 汚染物質モデルにおいて、O₃ 濃度の 10ppb 増加あたりの全死亡、心肺疾患死亡、呼吸器疾患死亡、心血管疾患死亡、虚血性心疾患死亡の相対リスクは、それぞれ 0.989(95%CI: 0.981, 0.996)、0.992(95%CI: 0.982, 1.003)、

1.040(95%CI: 1.013, 1.067)、0.983(95%CI: 0.971, 0.994)、0.973(95%CI: 0.958, 0.988)であった。O₃との2汚染物質モデルにおいて、PM_{2.5}の10 µg/m³上昇当たりの死亡の相対リスクは、心肺疾患死亡:1.153(95%CI:1.104, 1.204)、循環器疾患死亡:1.206(95%CI:1.150, 1.264)、虚血性心疾患死亡1.306(95%CI:1.226, 1.390)といずれも正の関連性がみられた。

Krewski *et al.* (2009)は、ACS CPS-II コホート研究対象者 488,370 人についてフォローアップ期間の1982~2000年への延長、空間分析による再解析を行い、米国本土48州における死亡とPM_{2.5}やその他大気汚染物質への長期曝露との関連について検討した。大気汚染物質濃度は、1979~1983年のPM_{2.5}、PM₁₅の濃度はIPMN(inhalable particle monitoring network)、1999~2000年のPM_{2.5}、1980年のSO₂、NO₂、CO、O₃の濃度はAIRSより、1980年のTSP、1980~1981年のSO₄²⁻はNAD(National Aerometric Database)からデータを入手し、MSA(大都市統計地域, Metropolitan Statistical Area)毎の地域内の濃度測定値の平均を当該MSA居住対象者の曝露濃度とした。1979~1983年、1999~2000年のPM_{2.5}濃度の平均(範囲)はそれぞれ21.20(10.77-30.01) µg/m³、14.02(5.80-22.20) µg/m³だった。1980年のO₃濃度の平均値(範囲)は22.91(10.40-41.14) ppb、1980年温暖期(5~9月)のO₃濃度の平均値(範囲)は30.15(11.73-56.36) ppbだった。解析の結果、PM_{2.5}への長期曝露による死亡の増加が認められ、これまでの研究結果と一貫性を有していた。標準Coxモデルによる44個の個人レベル共変数(ライフスタイル、食事、職業、喫煙等)の調整では1979~1983年のPM_{2.5}の10 µg/m³増加によるハザード比は全死亡1.03(95%CI:1.01, 1.04)、虚血性心疾患死亡1.12(95%CI:1.09, 1.16)、肺がん死亡1.08(95%CI:1.03, 1.14)、1999~2000年のPM_{2.5}の10 µg/m³増加によるハザード比は全死亡1.03(95%CI:1.01, 1.05)、虚血性心疾患死亡1.15(95%CI:1.11, 1.20)、肺がん死亡1.11(95%CI:1.04, 1.18)だった。1980年温暖期のO₃については、10 ppb上昇当たり、全死亡のハザード比1.02(95%CI: 1.01, 1.03)、心肺疾患による死亡のハザード比1.03(95%CI: 1.02, 1.04)との正の関連性がみられた。空調設置、学歴、民族/人種、失業等の7個のエコロジカル共変数を調整したマルチレベル解析では、PM_{2.5}(1979~1983年)によるハザード比は全死亡1.04(95%CI:1.03, 1.06)、虚血性心疾患死亡1.18(95%CI:1.15, 1.22)、肺がん死亡1.09(1.03-1.15)、PM_{2.5}(1999~2000年)によるハザード比は全死亡1.06(95%CI:1.04, 1.08)、虚血性心疾患死亡1.24(95%CI:1.19, 1.29)、肺がん死亡1.14(95%CI:1.06, 1.23)で、個人レベルよりもやや高い値を示す傾向にあった。1980年温暖期のO₃との関連は、10 ppb上昇当たり、全死亡1.008(95%CI: 0.999, 1.017)、心肺疾患による死亡1.016(95%CI: 1.002, 1.029)となった。また、ニューヨーク、ロサンゼルスについて、都市内の曝露濃度の相違による死亡への影響を調べるため、交通、土地利用、局所排出源等を考慮したLURを用い、ニューヨーク市28郡に居住のACS CPS-II コホート対象者44,056人における1999~2001年の3年間PM_{2.5}曝露濃度平均値、ロサンゼルス市267種の郵便番号区域内に居住する対象者22,905人における2000年PM_{2.5}曝露濃度平均値を求めた。個人レベル共変数、エコロジカル共変数について調整したPM_{2.5}濃度10 µg/m³上昇による虚血性心疾患死亡のハザード比は、ニューヨークでは1.47(95%CI: 1.00, 2.00)、ロサンゼルスでは1.33(95%CI: 1.08, 1.63)となり、両市で上昇した。他の疾患による死亡については、ロサンゼルスはニューヨークよりも大きなハザード比となった。さらに死亡とPM_{2.5}との関連におけるcritical time windowについて、死亡前1~5年、6~10年、11~15年の5年区切り3期間で検討したが、明確な結果は得られなかった。

McKean-Cowdin *et al.* (2009)は、米国及びプエルトリコにおいて、PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、CO とがんによる死亡との関連についてコホート調査による解析を行った。調査対象者は、Cancer Prevention Study-2(1,184,588 人コホート)中、脳腫瘍死亡 1,284 件であった。大気汚染物質の濃度に関する情報は、159 都市部について、IPMN や NAD などの情報源から入手した。PM_{2.5} の平均濃度(1979~1983 年と 1999~2000 年に測定)は、17.7 µg/m³(9.0 µg/m³ ~ 23.6 µg/m³)、PM₁₀ の平均濃度(1982~1998 年に測定)は 28.8 µg/m³(14.1 µg/m³ ~ 45.8 µg/m³)、O₃ の平均濃度(1982~1998 年に測定)は、45.5 ppb(28.5 ~ 74.1)であった。Cox 比例ハザードモデルによる解析を行い、性、年齢、教育レベル、喫煙、ビタミン剤摂取、親の脳腫瘍歴、兄弟の脳腫瘍歴、年間かぜ頻度、X 線検査歴、ラジウム・X 線治療歴を調整した。その結果、PM_{2.5}、PM₁₀、全浮遊物質、O₃ について関連性はみられなかった。一方、SO₂、NO₂、CO と脳腫瘍死亡との間には、負の関連性がみられた。

Smith *et al.* (2009a)は、非事故全死亡、心血管疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡と短寿命温室効果大気汚染物質(硫酸塩(SO₄²⁻)、黒煙(ブラックカーボン)、及び O₃)の短期曝露との関連について評価するため、1997 年から 2007 年に発表された 18 報の疫学研究(米国、メキシコ、欧州、韓国、中国、オーストラリア等の単一都市もしくは複数都市を対象とした研究)の系統的レビューを実施したのちメタ解析を行った。また、ACS-CPS II(American Cancer Society-Cancer Prevention Study II)の参加者中、1982 年から 2000 年に米国の 66 都市に住む成人の非事故全死亡及び心肺疾患死亡と大気汚染物質(PM_{2.5}、O₃、硫酸塩、及び元素状炭素[ブラックカーボンの指標])の長期曝露との関連を評価した。メタ解析では、文献検索サイト Medline、Embase、Web of Science のデータベースにおいて、統計的手法やデータの適切性を確認して抽出した時系列研究のうち、大気中の硫酸塩、黒煙、及び O₃ と非事故全死亡、心血管疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡の関連に関する推定値を含み、また標準化に必要な情報を含む査読文献 18 報を選定した。対象者は、米国のセントルイス市に住む成人の他に、メキシコ、欧州 16 都市、韓国(仁川)、中国(香港、武漢、上海)、オーストラリアなどのおよそのべ 60 都市の成人(対象者数の記載なし)。米国の 66 都市の解析では、米国の ACS-CPS II(American Cancer Society-Cancer Prevention Study II、米国 50 州の成人対象のコホート調査)の参加者のうち 66 都市に住み 1982 から 1983 年に登録され、その時点で 30 歳以上である 352,242 人。米国の 66 都市に関する解析では、各都市の測定局での 4 月から 9 月の大気汚染物質の測定値を用いた。メタ解析対象各都市の O₃ の日最高 8 時間平均値は 15.4µg/m³ から 94.0µg/m³ である。メタ解析では、各文献に含まれる推定値及び標準化に必要なデータを抽出し(詳細は既存文献参照とのこと)、固定効果及び変量効果に関する統合影響推定値、すなわち大気汚染物質 1µg/m³ あたりの死亡相対リスク増減率(=(RR-1)×100)を求めた。米国の ACS-CPS II コホートに関する解析では、年齢、性別、もしくは人種ごとに層化推定したベースラインハザード関数を用い、かつそれぞれの固有の変量効果を反映させた Cox 比例ハザードモデルを用いて、大気汚染物質 1µg/m³ 及び、IQR(O₃ については 22.38µg/m³)あたりの死亡リスク増減率を評価した。解析の結果、短期曝露による全死亡については、単一都市の時系列研究での結果を集積したメタ解析により、8 時間平均 O₃ 濃度 1µg/m³ 増加に従い、全死亡の相対リスクの増加が観察され(0.03%(95%CI:0.02,0.04))、また、複数都市の時系列研究を用いたメタ解析においても増加が観察された(0.003%(95%CI:-0.018,0.024))。ACS CPSIIコホートの解析では、8 時間平均 O₃ 濃度 1µg/m³ 増加による死亡率の増加は観察されなかった。心血管疾患死亡については、単一都市時系列研究のメタ解析でのみ、8 時間平均 O₃ 濃度

1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による心血管疾患死亡の相対リスクの増加が観察された(0.04%(95%CI:0.03,0.05))。呼吸器疾患死亡については、単一都市時系列研究のメタ解析でのみ、8時間平均 O₃ 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による呼吸器疾患死亡の相対リスクの増加が観察された(0.04%(95%CI:0.01,0.07))。長期曝露による心肺疾患死亡については、ACS CPSIIコホートの解析において、日最高1時間 O₃ 濃度の温暖期平均値 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による心肺疾患死亡率の増加が認められた(0.12% (95%CI:0.03,0.21) IQR(22.38 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)増加あたりでは 2.83% (95%CI:0.84,4.86))。O₃ と硫酸塩との2汚染物質モデル、O₃、硫酸塩、元素状炭素の3汚染物質モデルにおいても、8時間平均 O₃ 濃度 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加による心肺疾患死亡率の増加が観察された(それぞれ 0.10% (95%CI:0.04, 0.16)、0.09% (95%CI:0.01,0.17))。元素性炭素は心肺疾患死亡率に直接影響を与える交絡因子である可能性が示された。

Jerrett *et al.* (2013)は、1982年から2000年に米国のカリフォルニア州に在住した成人の死亡率と大気汚染物質(PM_{2.5}、NO₂、及びO₃)への長期曝露との関連を評価した。対象は、米国のACS-CPS II(American Cancer Society-Cancer Prevention Study II、米国50州の成人対象のコホート調査)コホートの参加者のうちカリフォルニア州に住む成人73,711人((平均値(標準偏差)=57.4(10.6)歳、死亡数19,733人(1982~2000年))。アウトカムには、ACS-CPS IIコホートデータを使用した。PM_{2.5}、NO₂及びO₃濃度は、夫々112、138、及び262測定局に記録された値から各大気汚染物質の月平均値を算出し、対象者の曝露推計値はPM_{2.5}とNO₂濃度に関してはLand Use Covariatesモデルを、O₃濃度に関しては逆距離加重補間モデルを用いて、対象者の1990年に登録された郵便番号により割り当てた。各モデルにより推計された大気汚染物質、及び濃度(平均値(標準偏差))は、PM_{2.5}が14.09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (12.42)、NO₂が12.27 ppb(8.54)、O₃が50.35 ppb(212.18)であった。大気汚染物質の長期曝露と死亡率との関連はCox比例ハザードモデルを使用し、IQR増加あたりの死亡相対リスクRR(95%CI)で評価した。調整した交絡因子は、生活様式、食事、人口統計、職業、失業の有無、所得格差、貧困、教育状況、人種、居住地である。RRについては二重汚染物質モデル、及び複数汚染物質モデルによる解析も行った。また累積ハザード比を求め、PM_{2.5}、NO₂、及びO₃間の交絡影響を評価した。O₃濃度と全死亡及び呼吸器疾患死亡の間に関連性はみられなかった。O₃濃度IQR(24.1782 ppb)上昇にあたり虚血性心疾患死亡のリスク増加がみられたが(1.104 (95%CI: 1.021,1.194))、一方肺癌死亡では負の関連性がみられた(0.861 (95%CI: 0.747,0.992))。二重汚染物質モデルでは、NO₂とO₃の組合せに関して、心疾患死亡と虚血性心疾患死亡のリスク増加がみられた(O₃濃度IQR(24.1782 ppb)あたりのHRはそれぞれ1.062(95%CI: 1.000, 1.127)、1.132(95%CI: 1.045, 1.227))。またPM_{2.5}、NO₂、O₃の複数汚染物質モデルでは、O₃濃度IQR(24.1782 ppb)上昇にあたり虚血性心疾患死亡のリスク増加がみられた(HR=1.106, 95%CI: 1.012, 1.209)。累積ハザード比の比較により、PM_{2.5}、NO₂、及びO₃それぞれが互いに、単一汚染物質による心疾患及び虚血性心疾患の死亡リスクの増加に影響を与える交絡因子となることが示唆された。一方で、肺癌死亡HRは0.861 (95%CI: 0.747,0.992)でリスクの低下がみられた。以上より著者らは、PM_{2.5}、NO₂、及びO₃の長期曝露と死亡との間に正の関連性がみられたと結論した。

Turner *et al.* (2016)は、アメリカ Cancer Prevention Study IIを利用して長期的なO₃曝露と死亡との関連性を検討した。30歳以上で必要な情報がそろった669,046人(男性43.8%、白人94.6%)を1982年から2004年まで、12,662,562人・年、追跡した。アウトカムは、1989年以降、National Death

Index を用いて死亡情報と突合した。追跡期間中の死亡者 237,201 人であった。曝露評価では、国、州、地域の大气質測定局測定値と Models-3/Community Multiscale Air Quality (CMAQ)光化学モデルによる推定をあわせて評価する階層ベイジアン時空間モデル、およびベイジアン時空間ダウンスケーリングモデルの 2 種類のモデルにより日最高 8 時間値を求めた。前者は 36×36km 単位で、通年、温暖期(4~9 月)の 2002~2004 年平均値を登録時住所に基づいて割り当てた。後者は 12×12km 単位で、統計地区重心における 2002~2004 年の月平均値を割り当てた。年平均 O₃ 濃度は 38.2 (4.0) ppb、範囲は 26.7~59.3 ppb であった。解析は、Cox 比例ハザードモデルを使用して 10ppb あたりの HR を推計した。年齢、人種、および性別を層別化した上、以下の因子を調整した：教育、配偶者の有無、BMI、BMI の 2 乗、たばこ喫煙状況、1 日あたりのたばこの喫煙量と 1 日あたりのたばこの 2 乗、喫煙年数と喫煙年数の 2 乗、18 歳未満での喫煙を開始した年齢、受動喫煙時間、野菜、果物、食物繊維、脂肪摂取量、ビール、ワイン、および酒類の摂取量、職業曝露、職業上の不衛生度指数、および 1990 年の生態学的共変量(世帯収入の中央値とアフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系住民比率、高等教育、失業、貧困の割合)。全死亡については、階層ベイジアンモデルによる通年 O₃ 濃度は、単一汚染物質モデルにおいて、全死亡(10ppb あたりの HR=1.02, 95%CI: 1.01, 1.04)と正の関連性がみられた。PM_{2.5} と NO₂ を調整しても結果は大きく変わらなかった。呼吸器疾患死亡については、通年 O₃ 濃度と呼吸器疾患死亡率(10ppb あたりの HR=1.14, 95%CI: 1.10, 1.18)と正の関連性がみられ、PM_{2.5} と NO₂ を調整しても結果は大きく変わらなかった。ただし、肺がんについては関連性を観察しなかった。循環器疾患死亡については、単一汚染物質モデルにおいて、通年 O₃ 濃度 10ppb あたりの循環器疾患死亡 HR は 1.03(95%CI: 1.02, 1.05)で正の関連性がみられた。とくに不整脈・心不全・心停止と関連していた(単一汚染物質モデルでの HR=1.16, 95%CI: 1.11, 1.20)。その他死亡については、通年 O₃ 濃度は糖尿病死亡(HR=1.16, 95%CI: 1.07, 1.26)と関連していた。以上より著者らは、長期的な O₃ 曝露は、循環器疾患および呼吸器疾患死亡リスクを上昇させたとした。

Turner *et al.* (2017) は、1982 年~2004 年の間、米国の Cancer Prevention Study II (CPS-II) 参加者 623,048 人 (30 歳以上、男性 44.7%、女性 55.3%) を対象として、大気汚染物質曝露と肺がん以外のがんによる死亡との関連について追跡調査した。アウトカムについては、ボランティアが 1984 年、1986 年及び 1988 年に登録した CPS-II参加者の生存状態を確認し、死亡した場合は死亡した場合は、訓練を受けた疾病分類学者によって分類された死亡診断書を用いて根本的な死因、すなわち「直接死亡につながる一連の病的事象を引き起こした疾患または傷害」を特定した。1989 年以降は National Death Index (NDI) を用いて生存状態の確認と死因の特定を行った。死因は国際疾病分類改訂 9 及び改訂 10 版 (ICD-9 及び ICD-10) に基づき実施した。曝露評価では、米国環境保護庁 (EPA) 及び疾病管理予防センター (CDC) から O₃ 濃度を入手し、国、州及び地方測定局 (NAMS/SLAMS) のデータとモデル-3/コミュニティマルチスケール大気質 (CMAQ) 光化学モデルを組み合わせた環境公衆衛生追跡ネットワーク階層型ベイジアン時空間モデル (HBM)により 36 km×36 km グリッドで推計し、各対象者の登録住所に割り当てた。調査期間中の平均 O₃ 濃度は、38.2±4.0 ppb であった。解析では、単一汚染物質 Cox 比例ハザード回帰モデルと複数汚染物質 Cox 比例ハザード回帰モデルの両方を用いて、29 種類のがんによる死亡と大気汚染物質濃度との関連性を評価した。各大気汚染物質の平均濃度から 5 パーセントを引いた分の増加に伴う死亡増

加を用いて大気汚染物質間及び以前の研究結果との比較を行った。また、ベースライン時のハザードが分けられるように年齢、性別、人種/民族による層別化解析を実施した。さらに、感度分析として、追加のベースライン変数を含めることの影響を検討した。最後に、解析で正の相関が認められた場合、性別、教育、喫煙状態による潜在的影響の変化を乗算スケールで評価し、大気汚染物質と潜在的修飾因子との間の乗法的相互作用項の有無でモデルを比較した。比例ハザード仮説は多変量比例ハザードモデルに大気汚染とフォローアップ時間の間の相互作用項を含めて検定した。解析の結果、O₃曝露と部位別のがん死亡との関連については複数のがんで負の関連性がみられ、日最高 8 時間 O₃ 濃度 6.9 ppb 増加あたりの胃がん HR= 0.90 (95% CI: 0.81, 0.99)、膀胱がん HR=0.91 (95%CI: 0.86, 0.97)及び白血病の HR=0.92 (95%CI: 0.85, 0.99) など全般的に HR が 1 未満であった。以上の結果より著者らは、O₃曝露と部位別のがん死亡との関連について、複数のがんで負の関連性がみられた。

2.1.4. 米国におけるコホート研究・長期追跡研究（退役軍人コホート）

Lipfert *et al.* (2000b)は、1970 年代中頃に行われた高血圧スクリーニング治療プログラムの対象となった約 9 万人の米国退役軍人コホート(Veterans Administration Hypertension Screening and Treatment Program)を約 21 年間追跡して、1970 年代中頃に高血圧と診断された人の 1976~1996 年の死亡を調べた。調査開始時の収縮期/拡張期血圧の平均=148/96mmHg、調査開始時の平均年齢 \pm SD=51.2 \pm 13.0 歳、黒人の割合が 35.3%で、81%に喫煙経験があった。対象者は米国内の各地の退役軍人病院で治療を受けてきたため、受診の機会や医療の質は比較的均一である。大気汚染データとリンクされ分析に含まれた者は TSP について 67,537 人、O₃について 54,292 人であった。TSP 濃度と PM₁₀ 濃度は各地域の測定局の測定値に基づき、TSP の年平均濃度は、1953~1974 年の平均が 96 μ g/m³、1975~1978 年の平均が 74 μ g/m³、1982~1988 年の平均が 59 μ g/m³であった。また、PM₁₀の年平均濃度の 1989~1996 年の平均は 39 μ g/m³であった。一方、PM_{2.5}濃度、PM_{2.5-15}濃度、PM₁₅濃度、Inhalable Particulate Network のデータに基づいており、PM_{2.5}の年平均濃度は、1979~1981 年の平均が 24.24 μ g/m³、1982~1984 年の平均が 22.01 μ g/m³、PM_{2.5-15}の年平均濃度は、1979~1981 年の平均が 20.81 μ g/m³、1982~1984 年の平均が 20.53 μ g/m³、PM₁₅の年平均濃度は、1979~1981 年の平均が 45.05 μ g/m³、1982~1984 年の平均が 42.54 μ g/m³であった。O₃濃度の 95 パーセンタイル値(長期間のピークレベルの指標)は、1960~1974 年の平均が 0.132 ppm、1975~1981 年の平均が 0.140 ppm、1982~1988 年の平均が 0.094 ppm、1989~1996 年の平均が 0.085 ppm であった。TSP 濃度及び PM₁₀濃度については、死亡以前の時期(1975~1981 年)の曝露による効果(汚染物質の平均値—バックグラウンド推測値に対するリスク)が-0.059(SE=0.043)、死亡と同時期(1982~1988 年)の曝露による効果が 0.033(SE=0.023)であった。O₃濃度の 95 パーセンタイル値(長期間のピークレベルの指標)については、死亡以前の時期(1975~1981 年)の曝露による効果が-0.002(SE=0.063)、死亡と同時期(1982~1988 年)の曝露による効果が 0.094(SE=0.046)であった。1982~1984 年の TSP 濃度及び 1989~1996 年の PM₁₀濃度と死亡との関連は、O₃濃度の 95 パーセンタイル値(長期間のピークレベルの指標)を考慮してもあまり変化しなかった。一方、PM_{2.5}濃度、PM_{2.5-15}濃度、PM₁₅濃度は、死亡以前の時期(1975~1981 年)並びに死亡と同時期(1982~1988 年)とも、死亡との間に負の関連性がみられた。同時期曝露の影響は年代によって変動があった(1975 年~1981 年:0.102、1982 年~1988 年:0.146、1989 年~1996 年:0.035)。

Lipfert *et al.* (2003)は、高血圧と診断された米国の退役軍人約 5 万人を対象に、大気汚染と死亡との長期的な関連に関する研究における血圧の重要性について検討した。検討にあたり、(i)血圧と全死亡との関連、年齢と血圧との相互作用に関する文献、大気汚染物質と血圧、大気汚染物質と死亡との関連に関する文献のレビュー、(ii) 1970 年代半ばに高血圧と診断された米国の男性退役軍人約 5 万人を対象として 24 年間追跡して同定された全死亡と大気汚染物質濃度との関連について構築した比例ハザード回帰モデルからの変数除去、(iii)拡張期血圧による、男性退役軍人コホート層別化によって検討した。(i)文献レビューの結果、死亡の予測因子として血圧が重要であることが示され、大気汚染物質濃度と血圧の間には正または負の僅かで不確定な関連性がみられた。しかしながら、(ii)回帰モデルの感度分析では、全死亡回帰モデルの変数から血圧を除去しても大気汚染との関連性は頑健であることが示された(ベースモデルにおける 1982 年～1988 年平均ピーク O₃ 濃度 1 ppm あたりの回帰係数(SD)は 1.649(0.332)、収縮期血圧、拡張期血圧、血圧と年齢との相互作用等を除外すると 1.700(0.330))。モデルから拡張期血圧を除外すると、PM₁₀ の係数は最大約 12%減少し、O₃ の係数は最大 4.5%増大した。(iii)拡張期血圧による層別化解析の結果、低拡張期血圧群(< 95mmHg)における 1982 年～1988 年平均ピーク O₃ 濃度と同期間の全死亡との関連性が最も強く、回帰係数(SD)は 4.00(0.77)となり、信頼区間は、低拡張期血圧群と高拡張期血圧群(≥95 mmHg)でオーバーラップしていた。以上の結果より、全死亡との関連において血圧と大気汚染物質濃度は相互に独立していると結論している。

Lipfert *et al.* (2006a)は、1970 年代半ばに高血圧と診断され、1976 年に米国退役軍人男性コホートに登録された米国の退役軍人約 70,000 人を対象として、1997 年から 2001 年まで死亡率を追跡し、交通密度及び大気汚染物質曝露と死亡率の関連について調査した。アウトカムについては、Veterans Cohort Study で報告された死亡率を使用した。曝露評価では、米国環境保護庁の大気質システムデータベース (AQS) のデータを取得した。1999 年～2001 年の日最高 1 時間 O₃ 濃度の 95 パーセンタイル値(ピーク O₃) の平均(SD)は 84.2(10.2) ppb、年平均値 (日最高 1 時間値ベース) の平均(SD)は 54.6(6.5) ppb であった。解析では、比例ハザード回帰 (Cox 回帰) モデルを用い、死亡率に対する大気汚染物質及び交通因子の相対的な寄与の大きさを評価した。解析の結果、単一汚染物質モデルにおいて、死亡率に対する各因子 (交通密度及び大気汚染物質) の影響を解析したところ、1989 年～1996 年の死亡率に対し日最高 O₃ 濃度は 5%の正の影響、1975 年～1981 年の死亡率に対して平均 O₃ 濃度は 4%の負の影響を与えていたが、関連性がみられず、O₃ は死亡率に対する重要な予測因子ではなかった。また、O₃ と EC (炭素元素) との 2 汚染物質モデルにおいては、死亡率が 19.8%変化し正の関連性がみられ (O₃ 濃度 1 ppb あたり回帰係数 0.00483(SE=0.00215))、Fe との 2 汚染物質モデルにおいても、死亡率が 16.5%変化し正の関連性がみられた (O₃ 濃度 1 ppb あたり回帰係数 0.00569(0.0024))。以上の結果より著者らは、O₃ は死亡率に対する重要な予測因子ではないが、EC 及び Fe との混合モデルでは O₃ 曝露と死亡率の間には関連性がみられた。

Lipfert *et al.* (2006b) は、1976 年から 2001 年における郡レベルの交通密度及び大気汚染と死亡率の関連について、1976 年に米国退役軍人のコホート (ワシントン大学-EPRI 退役軍人コホート) に登録された 70,000 人を対象として、2001 年まで死亡率を追跡して調査を行った。アウトカムに

については、Veterans Cohort Study をはじめとする研究報告から死亡率を入手した。曝露評価では各郡のモニタリングデータを用い、年平均値を算出した。O₃については日最大値を採用し、調査開始時の居住郡における測定値を対象者に割り当てた（本文中" Lipfert *et al.*, 2000 に記載"とあるため、Lipfert *et al.*, 2000 より引用）。解析では、比例ハザード回帰 (Cox 回帰) を用い、交通密度及び大気汚染物質に対する死亡率の相対リスク (RR) を調査した。調整因子として年齢、人種、喫煙、身長、肥満度指数、血圧、相互作用を考慮した。解析の結果、1989 年～1996 年における O₃ と死亡率との関連について、O₃ 濃度 40 ppb 上昇あたりの RR は 1.094 (1989 年～2001 年の 95%CI: 1.030, 1.161) であった。同期間について、O₃ と交通密度を構成要素とした回帰モデルでは、O₃ 濃度 40 ppb 上昇あたりの死亡率 RR が 1.080 (95%CI: 1.019, 1.146) となり、O₃ と死亡率に正の関連性がみられた。また、これに構成要素として NO₂ を加えた 3 つの構成要素によるモデルでは、O₃ 濃度 40 ppb 上昇あたりの死亡率 RR が 1.133 (95%CI: 1.052, 1.222) であった。さらに、O₃、交通密度、NO₂ 及び CO の 4 つを構成要素としたモデルにおける O₃ 濃度 40 ppb 上昇あたりの死亡率 RR は 1.130 (95%CI: 1.047, 1.219) となった。O₃ のリスクについては、著者らの最初の論文 (Lipfert *et al.*, 2000) で示した 1976 年～1981 年の RR: 1.10、1982 年～1988 年の RR: 1.16 と同様の傾向を示した。また、NO₂ データを保有する郡における退役軍人生存者 (1997 年～2001 年) について、1999 年～2001 年での O₃ 濃度 38 ppb 上昇あたりの死亡率 RR は 1.035 (95%CI: 0.919, 1.165) であった。O₃ 濃度と死亡率の間に関連性がみられなかったのは、追跡期間が短いためである。交通密度を含めたモデルについては、O₃ 濃度 38 ppb 上昇あたりの死亡率 RR は 1.033 (95%CI: 0.915, 1.162) であった。これらのペアの複合リスク (2 つの RR を乗算して得られる) は 1.18 であり、交通密度のみの RR (1.156) よりもわずかに高い結果となり、リスクの大部分が交通密度に関連することを示唆している。他の組み合わせも含め、この期間における交通密度との複合リスクは最大で 1.18 であり、1986 年～1996 年と比べわずかな改善しか見られなかった。以上の結果より著者らは、O₃ が交通密度と同様に死亡率の重要な予測因子であり、O₃ と死亡率には正の関連性がみられたとした。

Lipfert and Wyzga (2018) は、米国退役軍人を対象とした Veterans Cohort Mortality Study について、高齢化と環境パラメータの変化に伴う全死因死亡率の動態を検討した 6 つの研究論文の結果をまとめ、これらの論文の結果を統合して要約した。対象者は退役軍人約 90,000 人(男性、登録時の平均年齢 51 歳、アフリカ系アメリカ人 37%、現喫煙者または元喫煙者 81%) であった。アウトカム測定では、U.S. Veterans Administration (VA) が設立した 32 診療所のデータを利用し、全死因による死亡率を求めた。曝露評価では、オゾン (O₃) については EPA の規制モニタリングの測定データを郡に割り当てた。典型的な日内変動および空間変動、急性影響の可能性を考慮し、O₃ については年平均 95 パーセンタイル値 (ピーク値) を用いた。1976 年～2001 年の曝露、死亡を 4 期間に分割すると、日最高 1 時間 O₃ 濃度の年 95 パーセンタイル値(ピーク O₃) の期間平均値は 1976 年～1981 年平均値 92ppb をピークに下降し、1997 年～2001 年平均値は 19ppb であった。解析では、Washington University 比例ハザード回帰モデルを用い、喫煙状況、人種、身長、年齢、血圧、BMI など 38 の独立変数を用いた単一汚染物質回帰を行った。1997 年から 2001 年の 4 つ目の期間の死亡率データが得られ、解析の大部分は、全期間に加えて、各期間 (1976～1996 年、1976～2001 年) について別々に行った。ピーク O₃ 濃度は最小値が平均値のかかなりの部分を占める傾向があることから、平均濃度と最小濃度の差を用いて 10 ppb あたりの相対リスク(RR) を算出した。

分割期間平均ピーク O₃ 濃度の平均値と最小値の差(値の記載無し)あたりの分割期間中の全死亡の相対リスクを解析した結果、曝露と同時期の死亡の間に最も一貫した関連性がみられた。大気質が改善されてもピーク O₃ によるリスクの低減はみられなかった。ピーク O₃ 濃度による追跡期間全体での推定 RR の平均は 1.044 (95%CI: 1.04, 1.06) であった。また、各死亡率追跡期間の推定 RR は、1976～1981 年で 1.056 (O₃ 曝露期間 1976～1981 年)、1982～1988 年で 1.110 (O₃ 曝露期間 1982～1988 年)、1989～1996 年で 1.106 (O₃ 曝露期間 1989-1996 年)、1997～2001 年で 1.050 (O₃ 曝露期間 1997～2001 年) で、分割期間別の曝露同時期死亡相対リスクの平均は 1.075 (95%CI: 1.04, 1.11) であった。さらに、O₃ 曝露による遅延影響について解析した結果、死亡率は O₃ 曝露に対し累積的な応答ではなく比較的迅速な応答が示唆され、ピーク O₃ 濃度での遅延係数 (標準誤差) は -0.0042 (SE: 0.0012) と、遅延影響によってリスクは年間 0.004～0.007 減少し、死亡率への影響は O₃ 曝露後 5～10 年以上は持続しなかったことが示された。以上より著者らは、ピーク O₃ 濃度は短期曝露へ影響を及ぼすことを示唆しているとした。

2. 1. 5. 米国におけるその他のコホート研究・長期追跡研究

Lipsett *et al.* (2011)は、カリフォルニア州(米国)において循環器疾患および呼吸器疾患死亡、入院・受診と、PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、NO_x、SO₂、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。調査期間は 1997 年 6 月～2005 年 12 月(追跡期間中央値は 8.3 年)、PM_{2.5} に関しては 2000 年 3 月～2005 年 12 月(同 5.6 年)であった。PM_{2.5} 以外の汚染物質による死亡解析対象者は 101,784 人(PM_{2.5} 影響解析対象者は 73,489 人)、心筋梗塞罹患解析対象者は 100,340 人(PM_{2.5} 影響: 72,403 人)、脳卒中罹患解析は 100,223 人(PM_{2.5} 影響: 72,230 人)であり、女性の現職公立学校教師あるいは同職歴者で追跡調査開始時 30 歳以上(大部分が閉経後)を対象とした。大気汚染物質の濃度は、測定局での測定結果(月平均)を用い、逆距離加重法によって推計した。1996 年 6 月から死亡までの汚染物質の各平均濃度(月平均)は、PM_{2.5} が 15.64 μg/m³(濃度範囲 3.11～28.35 μg/m³)、PM₁₀ が 29.21 μg/m³(濃度範囲 9.19～82.64 μg/m³)、O₃ が 48.11 ppb(25.39～82.63 ppb)、NO₂ が 33.59 ppb(濃度範囲 5.24～67.19 ppb)、NO_x が 95.60 ppb(濃度範囲 7.31～221.4 ppb)、SO₂ が 1.72 ppb(濃度範囲 0.21～3.65 ppb)、CO が 1050 ppb(濃度範囲 280～3340 ppb)であった。曝露評価期間を 1996 年 6 月～2005 年 12 月(PM_{2.5} は 1999 年 3 月～)とした。死亡(全死亡、循環器疾患、がん以外の呼吸器疾患、肺がん、虚血性心疾患、脳血管疾患)、罹患(心筋梗塞、脳卒中)と大気汚染物質との関連を Cox 比例ハザードモデルによって解析した。年齢、人種、喫煙状況、喫煙量、BMI、婚姻状況、飲酒量、家庭受動喫煙、食事の脂質、繊維質、カロリー、運動、閉経状況、ホルモン療法利用、家族の心筋梗塞歴、血圧用薬使用、アスピリン使用、地域関連因子(収入、収入格差、教育、人口、人種構成、失業率)について調整を行った。PM_{2.5} の 10 μg/m³ 上昇あたりの死亡ハザード比はほとんどが 1 を超えていたが、正の関連性がみられたのは虚血性心疾患死亡 1.20(95%CI:1.02, 1.41)のみだった。PM₁₀ についてのハザード比は心筋梗塞発症を除き PM_{2.5} よりも小さい値で、最も関連性が強かったのは死亡では虚血性心疾患の 1.06(95%CI: 0.99, 1.14)、発症では脳卒中の 1.06(95%CI: 1.00, 1.13)だった。ガス状汚染物質では O₃ と呼吸器疾患死亡(通年平均 O₃ IQR(11.02 ppb)あたりの HR= 1.07, 95%CI: 0.97, 1.19)、SO₂ と全死亡、NO_x と虚血性心疾患死亡、循環器疾患死亡等の関連性がみられた。O₃ の解析を夏季(7～9 月)に限定すると虚血性心疾患死亡ハザード比の増加がみられた(IQR(22.96 ppb)あたりの HR=1.09, 95%CI: 1.01, 1.19)。対象をベースライン時

点で閉経後の女性に限定すると、PM_{2.5}の10 µg/m³上昇当たり脳卒中罹患ハザード比は1.19(95%CI: 1.02, 1.38)であった。PM_{2.5}とO₃を含めた2汚染物質モデルではPM_{2.5}についての虚血性心疾患死亡ハザード比は1.27(95%CI: 1.03, 1.56)であったが、O₃のハザード比は0.99(95%CI: 0.88, 1.11)となった。

Spencer-Hwang *et al.* (2011) は、アメリカにおいて、1997年から2003年10月31日の期間に腎移植を受け、大気汚染モニタリングステーションから50 km以内に居住する18歳以上の非喫煙患者38,102人を対象に、腎移植患者の大気汚染物質O₃及びPM₁₀への長期曝露と、冠状動脈性心疾患(CHD)及び自然死のリスクとの関連性を評価することを目的にコホート研究を行った。アウトカムは、CHDによる死亡及び自然死とし、US Renal Data Systemからデータを入手した。曝露評価では、1997年から2003年において、US EPA Air Quality Systemから取得した、居住地から50 km以内にある測定局データの逆距離加重平均を内挿し、患者住所のZipコードを割り当て、月平均値を推定した。O₃の月平均値は25.5 (SD=4.4) ppbであった。解析は、t検定、x²検定、単変量解析の分散分析を用いて、症例(CHDまたは自然死)と非症例との間のベースライン時及び追跡時の人口統計学的データを比較し、大気汚染物質の相関はPearson相関係数を用いて推定した。Cox比例ハザードモデルを用いて、CHD及び自然死のリスクに対する大気汚染物質の影響を推定した。様々な患者の人口統計学的特性と大気汚染物質との相互作用の検定は、相互作用項を含まないCoxモデルと相互作用項を含む完全Coxモデルを比較する対数尤度比x²検定を用いて評価した。さらに、CHD患者を解析に含め、CHD有病率を共変量としてモデルに追加する感度分析を実施した。なお、調整因子は大気汚染物質、性別、人種、年齢、移植年とした。本研究の結果、CHDの致死リスクは、単一汚染物質モデルでO₃の10 ppb増加あたり35% (RRは1.35, 95%CI: 1.04, 1.77)、2汚染物質モデルで34% (RRは1.34, 95%CI: 1.03, 1.76)増加した。以上の結果より著者らは、腎移植患者へのO₃曝露は、CHDの致死リスクを高める可能性があるとした。

Zanobetti and Schwartz (2011)は、米国105都市において、全死亡とO₃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1985~2006年(退院翌5月~死亡年12月または2006年12月)であった。MediCare対象者(65歳以上)の緊急入院後退院者で1次診断がCOPDまたは糖尿病またはうっ血性心不全または心筋梗塞、かつ翌5月に生存していた者を対象とした。人数はCOPD群: 3,210,511人(追跡期間中に45%死亡、平均追跡期間5.6年)、うっ血性心不全群: 1,561,819人(同55.4%、5.1年)、糖尿病群: 2,935,647人(同38.6%、5.6年)、心筋梗塞群: 1,186,496人(同38.1%、6.1年)であった。大気汚染物質の濃度は、US EPA Air Quality System Technology Transfer Networkで測定された105都市のデータを使用した。各都市のO₃の平均濃度(日中8時間平均)は15.6~71.4(5~9月)、20.9~55.1(春・秋)ppbであった。曝露評価期間を追跡期間中とした。全死亡と大気汚染物質との関連をCox比例ハザードモデル(各都市)、ランダム効果メタ回帰(各都市の結果を統合)によって解析した。長期トレンド、季節、気象、個人リスク要因として性、年齢、人種、治療日数、心房細動・心筋梗塞の既往(診断)、COPD・糖尿病・CHF・高血圧既往(診断)について調整を行った。温暖期(5~9月)O₃濃度5 ppb上昇当たりの死亡ハザード比はCOPD群が1.07(95%CI: 1.04, 1.09)、糖尿病群が1.07(95%CI: 1.05, 1.10)、うっ血性心不全群が1.06(95%CI: 1.03, 1.08)、心筋梗塞群が1.09(95%CI: 1.06, 1.12)であり、春・秋期O₃濃度とも正の関連性がみられたが温暖期濃度

よりも影響は小さかった。O₃の影響の大きさは地方により異なっていたが、これは平均気温の相違により説明される。平均気温はエアコン使用の代替指標と考えられる。

Cox and Popken (2015) は、米国の全米人口の約 65%を占める人口上位 15 州の 483 郡を対象として、2000~2010 年にかけて大気汚染物質濃度の変化と、同期間における全疾患関連死亡 (AC) 及び心血管疾患 (CVD) 死亡の年齢別死亡率の変化を比較した。アウトカムについては、米国疾病管理予防センターの“Compressed Mortality, 1999 to 2010” データベースを基に、米国の人口の約 65%を占める米国の上位 15 州 (カリフォルニア州、テキサス州、ニューヨーク州、フロリダ州、イリノイ州、ペンシルベニア州、オハイオ州、ジョージア州、ミシガン州、ノースカロライナ州、ニュージャージー州、バージニア州、ワシントン州、マサチューセッツ州、アリゾナ州) の郡レベルで全死因の死亡率 (100,000 人/年あたり) を抽出し、3つの疾患サブカテゴリー: (1) 循環器系疾患、(2) 全ての外因性 (非疾患) 死因 (陰性対照)、(3) 総疾患関連死因 (外因を除く全ての死因) を作成した。曝露評価では、米国環境保護庁の大気質システム (AQS) から、調査対象 15 州の 483 郡に各々設置されている全モニターの測定データを使用し、郡レベルの年平均として算出した。調査対象期間の平均 O₃ 濃度 (日最高 8 時間値ベース) は、2000 年の年平均を 1.0 として約 1.2 (単位記載なし) であった。解析では、大気汚染物質濃度と死亡率を比較するための因果分析の手法として、いくつかの解析方法 (条件付き独立性、死亡率の変化及び汚染濃度変化の縦断的比較、グレンジャー因果関係試験、事故における縦断的变化と他の「外的」(非疾患) 死亡率との間の非因果関係を比較する陰性対照、及び疾患死亡率の変化と大気汚染物質濃度の変化を比較する陽性対照) を用いて解析した。また、因果分析の方法ではないが、相関分析や回帰分析などの関連性に基づく方法を用いて、過去の試験と同様の結果が得られるかどうかを検証し、ピアソンの積率線形相関係数および線形回帰係数を線形相関の尺度として用いた。

解析の結果、75~84 歳における 2010 年の O₃ 曝露との関連は、AC 死亡率 ($r=0.30$) 及び心血管死亡率 ($r=0.014$) と正の相関を示した。しかしながら、O₃ と CVD 及び AC 死亡率の間の相関関係は、PM_{2.5} と人口サイズの条件付け (重回帰による) の後に消滅した。また、AC 及び CVD 死亡率及び非疾患死亡率の変化と予測因子との相関について、75~85 歳の年齢区分では O₃ 濃度の変化と相関はみられなかった。O₃ 濃度の変化は、全年齢における AC 及び CVD 死亡率の変化の両方と正の相関を示した。重回帰を使用した多変量解析では、AC と CVD の両方の死亡率の変化は PM_{2.5} と O₃ の両方の変化と条件付きで無関係であり、PM_{2.5} 及び O₃ 濃度の変化は、CVD または AC 死亡率の変化を予測または説明するのに適さなかった。グレンジャー因果関係検定、陰性・陽性対照との比較においても因果関係は認められなかった。以上の結果より著者らは、O₃ 濃度の変化と AC 及び CVD 死亡率の変化との間に関連性はみられず、因果関係は推定されなかったとした。

Eckel *et al.* (2016) は、1988 年から 2009 年に米国カリフォルニア州で新規に肺がん (上皮内がん、及び組織学悪性度を認められないものは除く) と診断された 352,053 人の生存と曝露された大気中の NO₂、O₃、PM₁₀、PM_{2.5} 濃度との関係を調べた。アウトカムは、カリフォルニア州がん登録データから、全死亡数、肺がん死亡数、肺がんと診断されたのち死亡するまでの年数、及び 5 年生存率を収集した。曝露評価は、米国 EPA の Air Quality System データベースを使用し、各対象者の居住地の大気汚染物質濃度の月平均値を求め、さらに診断月から死亡月まで、もしくは追跡終了月

までの期間の平均値を算出した(全追跡期間 1988~2011 年)。該当する大気汚染物質、及び濃度の範囲(平均値(標準偏差))は、NO₂が 21.9 ppb (10.2)、O₃が 40.2 ppb (11.9)、PM₁₀が 31.8µg/m³(12.1)、PM_{2.5}が 13.7µg/m³(5.3)であった。解析では、生存率、及び 5 年生存率の中央値は、診断時の臨床病期(早期[限局性]と後期[遠隔部位転移])ごとに階層化され、または大気中汚染物質の四分位濃度区分ごとに階層化され、死亡率の比較には Cox 比例ハザードモデルが使用された。ハザード比は単一汚染物質モデルを用い、病期、組織型を含めた交絡因子で調整し、O₃濃度 1SD(11.9 ppb)上昇あたりの値を算出した。調整した交絡因子は、年齢、性別、人種/民族性、婚姻状況、教育状況、社会経済状況、居住環境、診断年、組織型(病理像)、診断暦月、初期治療、診断時の病期である。また、大気汚染物質が関連した死亡率は病期ごと、もしくは組織型ごとにも比較された。O₃濃度 1SD(11.9 ppb)上昇あたりの全死亡率及び肺癌死亡率のハザード比(HR)はそれぞれ 1.02 (95%CI: 1.02, 1.03)及び 1.03(95%CI: 1.02, 1.03)であった。診断時の臨床病期別の生存期間、及び 5 年生存率は、O₃濃度が 75 パーセンタイル値の 47 ppb まで上昇するにつれて増加し、47 ppb を超えると減少する、という結果を得た。これは Cox 比例ハザードモデルを用いた全死亡率の HR と曝露濃度の関係を解析した結果も同様であった。また性別、人種/民族、居住環境による全死亡率の HR に差はなかった。O₃濃度 1SD(11.9 ppb)上昇あたりの全死亡率の調整後 HR は早期(限局性)と診断された患者では 1.04(95%CI: 1.02, 1.05)だが進行期(遠隔部位転移)と診断された患者では 1.01 (95%CI: 1.01, 1.02)であり、早期診断患者のほうが HR が大きかった。診断年による相違はあったものの、診断時の病期が早期の患者で HR が大きい傾向は一致していた。組織型に関しては、O₃と全死亡との関連性は小細胞がん、大細胞がん患者ではみられず、扁平上皮がん、腺がん患者で弱い関連性がみられた(早期の扁平上皮がんを診断された患者で O₃濃度 1SD(11.9 ppb)上昇あたりの全死亡率の調整後 HR = 1.04 (95% CI: 1.02, 1.07)、早期腺がん患者で HR = 1.03 (95% CI: 1.01, 1.05)。以上より著者らは、肺癌診断後の NO₂、O₃、PM₁₀、PM_{2.5}への曝露は生存期間を短縮するとの仮説が裏付けられたとし、肺癌の病期が早期かつ扁平上皮がん及び腺がん患者の死亡率が大気汚染物質曝露の影響を強く受けることがわかったとした。

Di *et al.* (2017b) は、2000 年~2012 年の間に米国本土の全メディケア受給者で 39,716 の異なる郵便番号の住所に居住する 60,925,443 人 (460,310,521 人年) を対象として、大気汚染物質曝露と死亡率の関連について調査した。調査期間中 (追跡期間中央値: 7 年) に 22,567,924 人が死亡、O₃濃度が現在の国の基準 (環境大気質基準 (NAAQS): 50 ppb/年) を下回った日の死亡は 17,470,128 人 (調査期間中 353,831,836 人年) であった。アウトカムについては、メディケア・メディケイドサービスセンターから入手したメディケア受給分母ファイル (Medicare beneficiary denominator file) の全死亡データを使用した。曝露評価では、事前に検証された人工ニューラルネットワークを用い、衛星ベースの測定値、化学輸送モデルからのシミュレーション出力、土地利用条件、気象データ及び他のデータを組み込んで、測定されていない場所での日 O₃濃度を推計した。このニューラルネットワークに、米国環境保護庁大気質システム (AQS) のモニタリングデータ (O₃は 1,877 測定局のデータ) を適合させ、1 km×1 km のグリッドで各対象者の郵便番号に基づき推計した。調査期間中の平均 O₃濃度は 46.3 ppb、5~95 パーセンタイル値は 36.27~55.86 ppb であった。解析では、一般化推定方程式の 2 汚染物質 Cox 比例ハザードモデルを用い、O₃の長期曝露による死亡リスクを解析した。また、比較として単一汚染物質の分析も行った。死亡リスクが高い/低い

集団を特定するため、いくつかのサブグループについて2汚染物質Coxモデルを改良し、大気汚染物質と死亡率の濃度-反応関数を推定するため、PM_{2.5}とO₃の両方を薄板スプラインで対数線形モデルに適合させた。さらに感度分析を行い、リスクの推定値が交絡調整および推定アプローチの違いに関してどの程度変化したかを比較した。解析の結果、複数汚染物質モデルによる解析において、温暖期(4月1日~9月30日)の年平均O₃濃度10ppb増加あたり、全原因の死亡率1.1%の増加と関連していた(ハザード比=1.011, 95%CI: 1.010, 1.012)。PM_{2.5}及びO₃が低濃度の地域及び期間(年)に限定した場合、大気汚染物質曝露と死亡率の間に正の関連性がみられた(年平均O₃濃度10ppb増加あたりのハザード比=1.010, 95%CI: 1.009, 1.011)。以上の結果より著者らは、現在の国の基準(50ppb/年)を下回る濃度においても、O₃曝露と死亡リスク増加の正の関連性がみられたとした。

Kazemiparkouhi *et al.* (2019)は、2000~2008年のUS Medicareの情報をを用いて、O₃の長期的な曝露と死因別死亡の関連性を調べたコホート研究を行った。2000-2008年、米国260都市圏における65-120歳のMedicare受給者22,159,190人を対象とした。この対象者の居住地Zip codeの重心点はO₃測定局から10km以内であった(10km以内に限定した)。アウトカムについては、National Death IndexからICD-9 codeを入手したところ、期間中の死亡者は5,766,091人で、事故を含まない全死亡5,637,693人、循環器疾患死亡2,333,681人(個別に虚血性心疾患、脳血管疾患、心不全)、呼吸器疾患死亡633,216人(COPDと肺炎)、全癌死亡ととくに肺がん死亡350,357人であった。曝露評価では、EPA Air Quality Systemから1151測定局の毎時測定データを入手した。居住地Zip code重心に最も近い測定局測定値を割り当て、日最高1時間値から研究期間中の温暖期(4~9月)平均濃度を求めた(平均56ppb)。解析では、対数線形回帰一般化線形モデルにより、温暖期O₃曝露と原因別死亡率の関連性を調べた。単一汚染物質モデル、PM_{2.5}により調整した二汚染物質モデルを用いて、O₃濃度10ppbあたりのリスク比を算出した。この際、年齢、性別、人種により層別化し、居住州を調整した。温暖期平均日最高1時間O₃濃度10ppb上昇あたりの全死亡については、PM_{2.5}を調整した全死亡のリスク比は1.004(95% CI: 1.003, 1.006)であった。日最高8時間値や24時間平均に基づく長期曝露を推計して死亡との関連性も検討したが、それらよりも日最高1時間値に基づく曝露と死亡との関連性が明瞭であった。循環器死亡については、PM_{2.5}を調整した循環器死亡のリスク比は1.005(95% CI: 1.003, 1.007)であり、とくに心不全(リスク比1.063, 95% CI: 1.055, 1.071)について頑健な正の関連性がみられた。呼吸器死亡については、PM_{2.5}を調整した呼吸器死亡のリスク比は1.030(95% CI: 1.027, 1.034)であり、COPD死亡のリスク比1.072(95% CI: 1.067, 1.077)と正の関連性がみられたが、肺炎死亡については負の関連性がみられた(0.990, 95% CI: 0.984, 0.996)。全心血管疾患死亡のリスク比は1.005(95% CI: 1.003, 1.007)であり、疾患別では特にうっ血性心不全(リスク比1.063, 95% CI: 1.055, 1.071)について頑健な正の関連性がみられたが、脳血管疾患については負の関連性がみられた(0.993, 95% CI: 0.989, 0.997)。がん死亡については、PM_{2.5}を調整した肺がんのリスク比は1.015(95% CI: 1.010, 1.020)であった。日最高8時間値に基づくO₃長期曝露と死亡との関連性を評価したところ、呼吸器疾患死亡、肺がん死亡との関連は日最高1時間値に基づく結果と大きな変化は無く、日平均値に基づく結果については日最高1時間値に基づく曝露と死亡との関連性の方が明瞭であった。日最高8時間値や日平均値に基づく長期曝露とうっ血性心不全以外の心血管疾患関連の死亡、日平均値に基づく長期曝露と全死亡との間に正の関連

性はみられなくなった。以上より、著者らは、長期的な O₃ 曝露と全死亡、とくに呼吸器死亡と肺がん、との関連性がみられたと結論した。また、循環器死亡(心不全死亡をのぞく)との関連性については、頑健ではなく、O₃ と死亡との関連性については交絡因子を十分に制御できていない可能性があるとした。

Lim *et al.* (2019)は、1995 年から 2011 年まで 17 年間の追跡調査を行った米国成人の大規模コホート研究(NIH-AARP Diet and Health Study)において、O₃ の長期曝露と全死亡率・死因別死亡率の関連を調べることを目的とした調査を行った。米国 6 州(カリフォルニア州、フロリダ州、ルイジアナ州、ニュージャージー州、ノースカロライナ州、ペンシルベニア州)と 2 つの大都市圏(アトランタ、デトロイト)を対象地域とし、1995-1996 年の質問票調査で返答があった 50~71 歳の AARP 参加者 566,398 人のうち、本人による回答があり、かつ回答不備、大気汚染、気温データ欠損のなかった 548,780 名(男性 324,084 人、女性 224,696 人)。アウトカムは、全死亡、特定疾患(循環器疾患、虚血性心疾患、脳血管疾患、心臓発作、呼吸器疾患、COPD、肺炎、インフルエンザ、肺がん)による死亡とし、追跡期間中の全死亡 126,806 人、循環器疾患死亡 39,529 人、虚血性心疾患死亡 22,327 人、脳血管疾患死亡 5,592 人、心停止死亡 6,811 人、呼吸器疾患死亡 12,459 人、COPD 死亡 7,748 人、肺炎死亡 1,889 人、肺がん死亡 13,529 人であった。定期的な Social Security Administration Death Master File とのリンク及びマッチしたコホート参加者について National Death Index Plus の追跡検索、がん登録、質問票及び他の手紙への返回答に基づき生存確認を行った。死因疾患は ICD-9 および 10 により定義した。曝露評価では、国、州、地域の大气質測定局測定値と Model-3/Community Multiscale Air Quality model に基づく、Bayesian space-time downscaler model による 12km×12km 単位で、O₃ 濃度を推定した(EPA Fused Air Quality Surface Using Downscaling data)。解析では、Cox 比例ハザードモデルにより、大気汚染物質曝露と、原因別死亡の関連を評価した。O₃ は日最高 8 時間値年平均値または温暖期(4~9 月)平均値の 2002~2010 年平均値(通年平均値の範囲: 29.5~70.4 ppb、平均値: 46.2 ppb)を用いた。個人レベルの変数として、年齢、性別、地域(6 州と 2 つの大都市圏)、民族、教育レベル、結婚歴、BMI、アルコール、喫煙歴、食事(the alternate Mediterranean diet index)を調整し、census-tract レベルの変数として世帯収入、高校教育未満の人口割合(2000 年のデータ)を交絡因子として調整した。単一汚染物質モデルで O₃ の日最高 8 時間値通年の 2002~2010 年平均曝露濃度 10ppb 上昇あたり、循環器疾患、虚血性心疾患、呼吸器疾患、COPD による死亡の調整後 HR は、それぞれ 1.03(95%CI: 1.01,1.06)、1.06(95%CI: 1.02,1.09)、1.04(95%CI: 1.00,1.09)、1.09(95%CI: 1.03,1.15)であり、正の関連性がみられた。しかし、全死亡率、脳血管疾患、心停止、肺炎、肺癌による死亡の HR はそれぞれ、0.99 (95%CI:0.98,1.00)、1.01(95%CI:0.95,1.08)、0.99(95%CI:0.93,1.06)、1.00(95%CI:0.90,1.11)、0.96(95%CI:0.92,1.00)であり、関連性はみられなかった。O₃ の温暖期平均曝露を用いた場合でも、日最高 8 時間 O₃ 濃度 10ppb 上昇あたり、呼吸器疾患、COPD による死亡の調整後 HR は、それぞれ 1.04(95%CI: 1.02, 1.06)、1.05(95%CI: 1.02, 1.08)、心血管疾患、虚血性心疾患による死亡の調整後 HR は、それぞれ 1.02(95%CI: 1.01, 1.04)、1.03(95%CI: 1.02, 1.05)であり、正の関連性がみられた。PM_{2.5}、NO₂ との複数汚染物質モデルで調整因子に最高気温を加えて解析をすると、脳血管疾患(通年 O₃ で HR= 0.89, 95%CI:0.82,0.97)、循環器疾患(1.02, 95%CI: 0.99,1.05)、呼吸器疾患(1.04, 95%CI:0.99,1.10)による死亡のリスクが軽減された。O₃ の温暖期平均曝露を用いた場合では、心血管疾患による死亡との関

連性はみられず、肺炎、心停止による死亡及び全死亡との関連性もみられなかった。都市圏レベルのランダム効果の考慮、併存疾患の調整、解析対象者の併存疾患のない者への限定による影響推定値の変化はみられなかった。追跡期間を 2003～2011 年に限定し、O₃ 曝露をラグ 1 年の経時変化する曝露として割り当て解析しても、結果は変化しなかった。スプライン関数を用いた濃度反応曲線では、O₃ と循環器疾患、呼吸器疾患死亡において、コホートが曝露した濃度範囲における正の線形の関連性が存在した。最高気温の年平均値が高い地域に住んでいる人々の O₃ 長期曝露による呼吸器系疾患死亡リスクは気温に対し U 字状の量反応関係を示し、気温の影響修飾効果がみられた。しかし、循環器系疾患ではこのような傾向は見られなかった。地域ごとに O₃ 長期曝露による死因別死亡リスクに相違がみられ、カリフォルニア州では通年、温暖期の O₃ による循環器疾患、虚血性心疾患死亡、通年の COPD 死亡リスクに増加がみられた。北部 (ニュージャージー州、ペンシルベニア州、デトロイト) では、温暖期の COPD 死亡リスクのみ増加がみられた。南部 (フロリダ州、ルイジアナ州、ノースカロライナ州、アトランタ) では、通年、温暖期ともに呼吸器疾患および COPD による死亡リスクに増加がみられた。以上より著者らは、O₃ への長期曝露が複数の死亡原因(循環器疾患死亡、虚血性心疾患死亡、呼吸器疾患死亡、COPD 死亡)のリスク増加と関連していることを確認したと結論した。

Malik *et al.* (2019) は、心筋梗塞 (MI) 後の患者における粒子状物質および O₃ への長期曝露と健康状態および死亡率との関連を調べた。2003 年から 2008 年にかけて米国の 31 の病院で 2 つのコホート (TRIUMPH (Translational Research in Disparities in Acute Myocardial Infarction) および PREMIER (Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Events and Recovery)) に登録された急性心筋梗塞 (MI) 患者のうち、死亡については EPA の大気質データと関連付けられた 5650 人、MI 発症 1 年後の健康状態については死亡または追跡不能のために健康状態を評価できなかった患者を除外した 3913 人を対象とした。最終解析コホートの平均年齢は 60.6(SD=12.2)歳で、33%が女性、25%が非白人であった。アウトカムの測定では、MI 発症から 1 年後の健康状態、5 年以内の死亡について確認した。健康状態については、ベースライン時および追跡期間中、訓練を受けた試験担当者が実施した標準化面接を行い、Seattle Angina Questionnaire (SAQ) を用いて患者の健康状態を 5 つの領域 (狭心症頻度、狭心症安定性、QoL (SAQ QoL)、身体的制限、治療満足度) のスコア、心身健康状態 12 項目の調査票 SF-12、呼吸困難に関する Rose Dyspnea Scale で評価した。死亡については、米国疾病対策センターの全国死亡指数を用いた。曝露評価では、米国 EPA (環境保護庁) によって提供された Community Multi-Scale Air Quality Model および点測定データを用いて推定した。8 時間の最大 O₃ レベルは、国の大気モニタリングステーション/州および地方の大気モニタリングステーションと Community Multi-Scale Air Quality Model (12×12 km グリッド) に基づき患者が居住する国勢調査区域の重心での濃度を推定し、ベイジアン時空ダウンスケーリング融合モデルから導出した。患者の MI 発症後 1 年間の平均汚染物質曝露量を解析に用いた。筋梗塞発症後 1 年間平均 O₃ 濃度(日最高 8 時間値ベース)は平均(SD) : 38.3(3.5) ppb、範囲 : 26.7～53.4 ppb であった。解析では、一般化加法モデル (GAM) を用い、日平均の大気 PM_{2.5} への曝露と健康状態との間の関連性を評価した。年齢、性別、人種、社会経済的地位、登録日、併存疾患、PM_{2.5} レベルについて調整した。解析の結果、O₃ 濃度の上昇は、MI 発症から 1 年後までの健康状態の回復不良と関連していた。また発症 1 年後時点の健康状態については、O₃ 曝露量の増加は ASQ ス

コアの低下に弱い関連性がみられた (調整後 β 推定値/ 1SD 上昇あたり -0.9 (95% CI: -1.3, -0.4))。MI 発症から 5 年以内の死亡リスクについては、患者因子で調整した Cox 回帰分析の結果、MI 発症前 1 年間平均の O_3 レベルとの関連性はみられなかった (O_3 濃度 1SD 上昇あたりの HR=1.01 (95% CI: 0.96, 1.06)。以上より、著者らは結論として、 O_3 への曝露量が高いほど、MI から 1 年後の健康状態は不良であったとした。

2.1.6. カナダにおけるコホート研究・長期追跡研究

Crouse *et al.* (2015)は、カナダの全国コホート、Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC)、において、 O_3 および $PM_{2.5}$ と NO_2 の長期曝露と原因別死亡との関連性について検討した。これは 2012 年の報告(Crouse DL *et al.* EHP 2012;120:708-14)の追跡期間を延長した研究であった。対象については、1991 年 6 月 4 日時点でカナダ国内に居住している 25 歳以上住民(世帯の 20%をカバー)2,521,525 名を 2006 年末まで追跡した(36,377,506 人・年)。アウトカムについては、対象者を Canadian Mortality Database と突合し死亡日と死因を特定した。原因別死因としては、肺がん死亡、循環器代謝死亡(糖尿病、循環器疾患、虚血性心疾患、脳血管疾患)、呼吸器(COPD)を抽出した。非事故全死亡は 301,115 名であった。曝露評価では、カナダ、米国の測定値(US EPA AirNow から入手)とカナダ大気質予測モデルを組み合わせ 2002~2009 年における暖かい季節の日最高 8 時間 O_3 濃度、21km grid、をモデル推計した。対象者の居住地の郵便コードを元に O_3 濃度を割り当て、年度ごと(その前の 7 年の移動平均)に曝露濃度を算出した。対象者の O_3 曝露濃度の平均は 39.6ppb、ベースライン時点での範囲は 10.7~60.0 ppb であった。解析では、COX 比例ハザードモデルを使い、性別と年齢(25~89 歳までを 5 歳刻み)で層別化して、平均と 5th percentile の差分 ($O_3=9.5ppb$) 増加あたりのハザード比(HR)を推計した。その際、個人要因(アボリジニの祖先、可視的マイノリティーの状態、移民か否か、婚姻状況、最高学歴、雇用状態、職業分類、家計収入の 5 分位)と地域因子(移民割合、高卒未満の割合、収入が最も低い群の割合)を調整した。解析の結果、全死亡については、 $PM_{2.5}$ および NO_2 も調整した複数汚染物質モデルでは、 O_3 濃度の 9.5ppb 増加に対する非事故死亡 HR は 1.018(95% CI: 1.010, 1.026)で、この正の関連性はとくにカナダで出生した住民集団において明瞭だった。循環器代謝死亡等については、複数汚染物質モデルで、 O_3 は循環器代謝死亡(HR=1.043, 95% CI: 1.031, 1.056)、糖尿病死亡(HR=1.110, 95% CI: 1.063, 1.160)、循環器疾患死亡(HR=1.038, 95% CI: 1.024, 1.052)、虚血性心疾患死亡(HR=1.062, 95% CI: 1.045, 1.080)とに正の関連性がみられた。呼吸器死亡については、 O_3 長期曝露と呼吸器死亡、呼吸器死亡の中でも COPD による死亡、と関連はなかった。以上より著者らは、カナダの全国コホートで、 O_3 の長期曝露と死亡(とくに循環器死亡)との正の関連性が観察されたとした。

Cakmak *et al.* (2016a) は、気候、位置、社会経済的要因を考慮しつつ O_3 長期曝露と心血管疾患死亡との関連を解析することを目的として、1991 年時点で 25 歳以上のカナダ在住者で気象総観(SSC)ゾーンの情報を有する 2,415,505 人(SSC ゾーンにより男性 48~50%)を 1991 年 6 月~2006 年 12 月の間、追跡し、心血管疾患、脳血管疾患、虚血性心疾患による死亡者を特定した(それぞれ 86,590、17,565、57,310 人)。Canadian Mortality Database とリンクし死因と死亡日を取得した。 O_3 曝露は、内挿法を用いたモデルによって推定された分解能 21km の O_3 日最高 8 時間値の 2002~2009 年温暖期(5~10 月)平均値を対象者住居の postal code に基づき割り当てた。ラグ 1 年の 7 年

間移動平均を追跡中各年の曝露とした。SSC ゾーン別平均値の範囲は 14.3~40.9 ppb であった。Cox 比例ハザードモデルにより O₃ 10ppb あたりの死因別死亡の HR を求めた。ベースラインにおける年齢(25~90 歳について 5 歳区分)、性別で層別化し、移民、先住民、可視的マイノリティ、婚姻、学歴、職種、収入を共変数とした。SSC ゾーンについては、モデルに含めるか否かによる大気汚染物質の影響の差を検討した。また、SSC ゾーンと大気汚染物質の交互作用項をモデルに含めゾーン 3 と比較した。O₃ 10ppb 上昇あたりの心血管疾患死亡 HR は SSC ゾーンを含めないと 1.046 (95% CI: 1.035, 1.057)、含めると 1.056 (95% CI: 1.042, 1.07)、ゾーン無しで PM_{2.5} を調整すると 1.033(95% CI: 1.017, 1.05)、ゾーンを含めてもほとんど変化はなかった。虚血性心疾患死亡の HR はゾーン無し、PM_{2.5} 調整で 1.092(95% CI: 1.077, 1.107)、ゾーンを含めると 1.071 (95% CI: 1.054, 1.089)であった。脳血管疾患死亡 HR はそれぞれ 0.996 (95%CI:0.972, 1.02)、1.044 (95%CI:1.013, 1.077)であった。最も人口密度の高い SSC ゾーン 3 を参照として比較すると O₃ 曝露 10 ppb 上昇あたりの心血管疾患死亡 HR はゾーン 4(HR=1.007, 95% CI: 0.99, 1.015)、ゾーン 6 (HR=1.012, 95% CI: 1.001, 1.023)、ゾーン 7(HR=1.03, 95% CI: 1.02, 1.041)、脳血管疾患死亡はゾーン 4(HR=1.016, 95% CI: 0.998, 1.035)、ゾーン 5(HR=1.013, 95% CI: 0.996, 1.03)、ゾーン 6(HR=1.045, 95% CI: 1.019, 1.071)、ゾーン 7(HR=1.058, 95% CI: 1.034, 1.082) で上昇し、ほとんどは PM_{2.5} 調整によりわずかに上昇した。虚血性心疾患死亡はゾーン 7 のみ上昇がみられ PM_{2.5} 調整により低減した (HR=1.02, 95% CI: 1.006, 1.034)。全死亡はゾーン 7 でのみ上昇した(HR=1.014, 95% CI: 1.008, 1.02)。O₃ 長期曝露は心血管疾患、脳血管疾患による死亡リスクを上昇させるが、そのリスクはカナダ内の位置で変動し PM_{2.5} の調整では緩和しなかった。本研究結果は SSC が地理的地域の定義に利用可能であること、大気汚染による長期的健康影響を調べるにあたり空間的変動の考慮が重要であることを示している。

Weichenthal *et al.* (2017) は、O₃ および NO₂ を合わせた酸化能(酸化還元加重平均による Ox)がどの程度 PM_{2.5} と死亡との関連を修飾するか、2001 年 Canadian Census Health and Environment Cohort(CanCHEC)において検討した。CanCHEC は 2001 年カナダ国勢調査でカナダ在住世帯の約 20%に配布されたアンケートに回答し、居住 postcode 歴、社会保険番号が得られ、行政データベースとのリンクによって健康データを取得できたコホートで、そのうち大気汚染モデル対象地域内に居住し、25~89 歳、非移民の 2,448,500 人を対象とした。社会保険番号を用いて Amalgamated Mortality Database とリンクすることで、2001 年 5 月 15 日~2011 年 12 月 31 日の間の対象者の死亡を追跡した結果、期間中の全死亡は 233,460 人、心血管疾患死亡 77,000 人、呼吸器疾患死亡 21,000 人であった。O₃ 濃度は、Canadian Hemispheric Regional Ozone and NO_x system(CHRONOS)の大気質予想モデルによってモデル化し、21km² のグリッドで日最高 8 時間値の 5~10 月の平均値を 2002~2009 年について求めた(全人・年平均: 38.29 ppb、範囲: 1ppb 未満~60.46ppb)。NO₂ 濃度は NAPS 固定局測定値と衛星データからの推定値、道路長、土地利用を用いた Land Use Regression によって 2006 年平均値を求めた。O₃ と NO₂ のデータは 24 の国勢調査地域での NAPS 測定値を地域内測定局で平均した 1981~2012 年の時系列データを用いて年調整した。各国勢調査地域の時系列データについては、年と大気汚染物質濃度との関連を 3 次スプラインで近似し、最初にモデルで求めた 2002~2009 年の O₃、2006 年の NO₂ の値と全追跡期間の O₃、NO₂ の値との比を定めた。追跡中の各年について対象者の居住地と最も近い国勢調査地域にマッチさせ、対応す

る時間調整比を用いて濃度の年差について調整し、ラグ 1 年の 3 年間平均の大気汚染物質濃度を割り当てた。O₃ の平均濃度は 38.229 ppb(範囲は 1ppb 未満～最大 60.46ppb)、NO₂、PM_{2.5} はそれぞれ 11.47ppb(<1～64.78)、7.37μg/m³(<1～20.00)であった。NO₂ と O₃ を酸化還元加重して求めた Ox((1.07 × NO₂ + 2.075 × O₃)/3.145) は平均 29.17 ppb(範囲<1～49.30)であった。Cox 比例ハザードモデルを用い、個人レベル因子(可視的マイノリティ、原住民、婚姻、学歴、収入、労働力)、近隣レベル因子(25 歳以上の失業率、非高卒率、低収入率、人口密度)を調整し、単一汚染物質モデルでは O₃、PM_{2.5}、NO₂ の濃度の(平均値-5 パーセントイル値)あたりのハザード比(HR)を求めた。Ox や O₃ の三分位毎の PM_{2.5} による HR についても求めた。2 汚染物質モデルとしては、PM_{2.5}+Ox に加え、1)Ox×PM_{2.5}、2)PM_{2.5} + PM_{2.5}*Ox、3)PM_{2.5} + Ox + PM_{2.5}*Ox を含めるモデルを用いて HR(Ox × PM_{2.5} については 100ppb×μg/m³ あたり)を求めた。単一汚染物質モデルで O₃ 10.503 ppb あたりの HR は全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡それぞれ 1.061(95%CI: 1.051, 1.070)、1.170(95%CI: 1.152, 1.188)、1.043(95%CI: 1.012, 1.074)であった。O₃ 及び NO₂ を酸化還元能加重平均して求めた Ox 8.760 ppb あたりの HR は全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡それぞれ 1.088(95%CI: 1.077, 1.099)、1.198(95%CI: 1.177, 1.219)、1.086(95%CI: 1.050, 1.123)で全死亡、心血管疾患死亡については O₃ や NO₂ 単独での HR より高かった。Ox 三分位別では最高三分位において PM_{2.5} 3.86 μg/m³ 上昇あたりの全死亡 HR = 1.095(95% CI:1.077, 1.112)、心血管疾患死亡 HR = 1.088(95% CI: 1.059, 1.118)、呼吸器疾患死亡 HR = 1.110(95% CI: 1.051, 1.171)であったが、中位三分位、最低三分位の Ox では PM_{2.5} と死亡との正の関連性は弱いか関連しなかった。O₃ 三分位毎の PM_{2.5} による死亡 HR についてはそうした傾向は弱かった(PM_{2.5} 3.86 μg/m³ 上昇あたりの全死亡 HR は O₃ 最高三分位で 1.067(95% CI:1.051, 1.083)、O₃ 中位三分位で 1.039(95% CI: 1.019, 1.060)、最低位 HR = 1.053(95% CI: 1.031, 1.076)等)。PM_{2.5} と Ox の 2 汚染物質モデルでは Ox 8.76 ppb あたりの HR は全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡それぞれ 1.067(95%CI: 1.055, 1.080)、1.184(95%CI: 1.160, 1.208)、1.055(95%CI: 1.016, 1.096)、PM_{2.5}×Ox を含めたモデルでは 1.056(95%CI: 1.032, 1.081)、1.141(95%CI: 1.096, 1.188)、1.039(95%CI: 0.962, 1.122)であった。PM_{2.5}×Ox 100 ppb×μg/m³ あたりの HR は 1.054(95%CI: 1.047, 1.080)、1.184(95%CI: 1.160, 1.208)、1.055(95%CI: 1.016, 1.096)であったが、PM_{2.5}+Ox+PM_{2.5}×Ox のモデルでは PM_{2.5}×Ox は心血管疾患死亡とのみ正の関連性がみられた。非線形濃度反応関係のモデルでは全死亡と PM_{2.5} との関連の大きさに対する Ox の閾値 25.13ppb、心血管疾患死亡 23.71ppb、呼吸器疾患死亡 25.08ppb が認められ、それ以上の濃度の Ox は PM_{2.5} と死亡との関連性を強めることが示唆される。以上の結果から、オキシダントガスは PM_{2.5} による慢性健康リスクを強めることが示唆される。地域によっては Ox 濃度が低減することで、PM_{2.5} 濃度の変化なしに PM_{2.5} の健康影響が低減するという便益も追加的に得られる。

Cakmak *et al.* (2018)は、長期的な O₃ および PM_{2.5} 曝露と非偶発性死亡 NAC(個別に虚血性心疾患 IHD、慢性閉塞性肺疾患 COPD、肺がん死亡)との関連性を、7 気象総観ゾーン(SSC ゾーン: spatial synoptic classification zone)を考慮して検討することを目的とした研究を行った。対象者は、1991 年 6 月 4 日時点でカナダ在住していて国勢調査(質問票調査)に参加した 25 歳以上の 2,291,250 人を追跡した(CanCHEC)。アウトカムについては、対象者を 1991 年から 2011 年まで追跡し、Canadian Mortality Database と突き合わせて、非偶発性外傷死亡 522,305 人を把握した。曝露評価では、2002～2009 年の 5～10 月について地表モデルによる 21km 分解能で推定した日最高 8 時間値の平均 O₃

濃度を 1984～2011 年の参加者住所(郵便番号)に基づき割り当てた。O₃ の全体平均濃度は 39.2 ppb で SSC ゾーンごとの平均濃度は 15.0~43.0 ppb であった。解析では、Cox 比例ハザードモデルを使い 10ppb 上昇に対する HR を算出した。移民、先住民、可視的マイノリティ、婚姻、学歴、職種、収入を調整し、年齢(5 歳階級)や性別は層として扱った。喫煙と BMI については Canadian Community Health Survey(時間断面研究)のデータを利用して間接的に調整した。解析の結果、全死亡、その他の死亡については、O₃ 濃度 10ppb 上昇あたりの全死亡ハザード比は、SSC ゾーンを層として扱った場合 1.08 (95% CI: 1.03, 1.14) と正の関連性がみられたが、PM_{2.5} 調整すると関連性は消失した(HR=1.05; 95% CI: 0.99, 1.11)。呼吸器疾患死亡については、O₃ と COPD、肺がんとの関連性はみられなかった。虚血性心疾患死亡については、SSC ゾーンを考慮しなかった場合、PM_{2.5} 調整後の HR= 1.08 (95% CI: 1.07, 1.10)であり、SSC ゾーンを考慮しても正の関連性が残った。以上より、著者らは長期的な O₃ 曝露と虚血性心疾患死亡に正の関連性がみられたと結論づけた。

2.1.7. その他の国や地域コホート研究・長期追跡研究

Carey *et al.* (2013)は、英国の Clinical Practice Research Datalink internal standards に従って記録された 205 の診療所(Practices)を分析し、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡、がん死亡と PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂ 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 2003～2007 年であった。対象者は、40～89 歳の 835,607 名(男性 404,716 名、女性 430,891 名)であった。対象者の社会経済状況(SES)は、収入、雇用状況、教育程度によって地域的に判定した。各汚染物質の平均濃度(年平均値)は、PM_{2.5} が 12.9(SD =1.4) μg/m³(8.5～20.2 μg/m³)、PM₁₀ が 19.7(SD =2.3) μg/m³(12.6～29.8 μg/m³)、O₃ が 51.7(SD =2.4) μg/m³(44.5～63.0 μg/m³)、NO₂ が 22.5(SD =7.4) μg/m³(4.5～60.8 μg/m³)、SO₂ が 3.9(SD =2.1) μg/m³(0.1～24.2 μg/m³)で、大気汚染物質の濃度に関する情報は、emission-based models を用い、郵便番号によって対象者の居住地と結合して推計した。曝露評価期間を 2002 年とした。全死亡、死因別死亡(循環器疾患、冠動脈疾患、心筋梗塞、脳卒中、不整脈、呼吸器疾患、肺炎、COPD、肺がん)と大気汚染物質との関連を Cox 比例ハザードモデルによって解析し、年齢、性別、喫煙状況、BMI、地域単位の社会経済状況について調整を行った。PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂、NO₂、O₃ の IQR は、それぞれ 3.0、1.9、2.2、10.7、3.0 μg/m³であった。全死亡に対する PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂、NO₂ 濃度の IQR 上昇あたりの相対リスク(年齢、性別、喫煙状態、BMI、収入で調整、以後同様)は、それぞれ 1.02(95%CI:1.00, 1.04)、1.02(95%CI:1.00, 1.05)、1.04(95%CI:1.03, 1.05)、1.03(95%CI:1.00, 1.05)で正の関連性がみられた。循環器疾患死亡では、SO₂ との正の関連性がみられ、相対リスクは 1.04(95%CI:1.03, 1.06)であった。呼吸器疾患死亡では、PM₁₀、PM_{2.5}、SO₂、NO₂ と正の関連性がみられ、相対リスクは、それぞれ 1.08(95%CI:1.04, 1.12)、1.09(95%CI:1.05, 1.13)、1.09(95%CI:1.06, 1.12)、1.09(95%CI:1.04, 1.14)であった。肺がん死亡では、SO₂、NO₂ と正の関連性がみられ、相対リスクは、それぞれ 1.05(95%CI:1.01, 1.08)、1.06(95%CI:1.00, 1.12)であった。O₃ は、全死亡、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡、肺がん死亡と負の関連性がみられた(それぞれ、HR=0.93(95%CI: 0.90, 0.96)、HR=0.96(95%CI: 0.94, 0.99) 、HR=0.94(95%CI: 0.90, 0.97) 、HR=0.94(95%CI: 0.90, 0.99))。

Bentayeb *et al.* (2015)は、フランスに住む GAZEL コホートの参加者の死亡率と大気汚染物質(PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂、O₃、SO₂ 及びベンゼン)への長期曝露との関連を評価した。対象者は、1989 年

から 2013 年にフランスの GAZEL コホートに参加したフランス電力-ガス公社(EDF-GDF)の従業員 20,327 人(平均年齢 43.7 歳、男性 72.8%)。アウトカムは、EDF-GDF の医療記録、及び全国死因登録のデータを取得し、心血管疾患死亡及び呼吸器疾患死亡の記録については 1989 年から 2010 年まで、非事故死亡については 1989 年から 2013 年 12 月 1 日までの記録を使用した。曝露評価では、フランスの汚染物質排出量データを元に CHIMERE 化学輸送モデルを用いて、フランス全土水平 2 km 四方単位における PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂、SO₂ 及びベンゼンの年平均値を推計し、O₃ については温暖期(4 月 15 日から 9 月 15 日)の日最高 8 時間値を用いて温暖期平均値を推計した。排出量と気象データは European Monitoring and Evaluation Program emission cadastre から入手した。対象者の居住地区は郵便番号により割り当て、年内での住所変更も考慮された。解析には Cox 比例ハザードモデルを使用し、大気汚染物質の長期曝露と死亡率との関連を推定された IQR 増加あたりの HR (95% CI)で評価した。時間変数は登録日からの生存時間を用いた。曝露濃度に関する変数に関しては、1989 年の年平均濃度、死亡年もしくは追跡終了の年平均濃度、追跡期間中の年平均濃度、1989 年から死亡年もしくは追跡終了までの平均累積曝露濃度を夫々用いてモデル化した。居住歴に基づく日最高 8 時間 O₃ のベースライン時(1989 年)の温暖期(4 月 15 日～9 月 15 日)平均値、追跡期間平均、追跡期間累積の温暖期平均値の平均(SD)はそれぞれ、101(8.5) µg/m³、94(11.6) µg/m³、97(9.6) µg/m³であった。調整した交絡因子は、年齢、性別、職位、BMI、婚姻状況、最終学歴、喫煙状況、飲酒状況、剥奪指標(Townsend Deprivation Index)、納税状況、人口密度、主要幹線道路網状況、平均気温である。大気汚染物質間の相関係数が 0.7 以下の場合には、2 汚染物質モデルによる解析を実施した。交互作用については、居住地域(人口密度による 3 区分;農村部 0～32 人/km²、郊外 33～441 人/km²、都市部 442～41607 人/km²)および追跡期間(4 区分:1989～1994、1995～2000、2001～2006、2007～2013)に関して解析した。呼吸器疾患死亡については、いずれの O₃ 濃度指標とも関連性はみられなかった。PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂、SO₂ 及びベンゼンについても同様であった。O₃ 濃度と非事故死亡率、心疾患死亡率との間にも関連性はみられなかった。しかし、追跡期間 4 区分のうち 1989～1994 年を除く期間において、1989 年平均の O₃ 濃度非事故死亡に正の関連性(1995～2000 では HR = 1.06 (95%CI: 1.04,1.08)、2001～2006 では HR = 1.11 (95%CI: 1.09,1.13)、2007～2013 では HR = 1.20 (95%CI: 1.17,1.23)、追跡期間区分と O₃ の交互作用がみられた。心血管疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡については、1989 年、追跡終了前 1 年の温暖期平均 O₃ 濃度との間に関連性はみられなかった。追跡期間平均、追跡期間累積の温暖期平均 O₃ と、非事故全死亡、心血管疾患死亡、及び呼吸器疾患死亡との関連性はみられなかった。PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂、SO₂ 及びベンゼンについては、1989 年の年平均濃度、死亡もしくは追跡終了の前年の年平均濃度、追跡期間中の年平均濃度、1989 年から死亡年もしくは追跡終了までの平均累積曝露濃度において、各 IQR 増加と非事故死亡率、心血管死亡率の間に正の関連性が観察され、交互作用については追跡期間の特に前半期間でみられた。以上より著者らは、PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂、SO₂、及びベンゼンの長期曝露と、フランスにおける非事故死亡の上昇との関連性が示されたとし、屋外の大気汚染物質が死亡の環境リスク因子であるという既存報告のエビデンスを支持する結果であったとした。

Desikan *et al.* (2016) は、大気汚染物質、特に自動車排気と関連する物質への曝露と脳卒中発症後 5 年以内の死亡との関連を調べた。英国ロンドン市の 2 つの Borough 住民を対象とする South London Stroke Register のデータを用い、2005 年～2012 年の脳卒中発症者の発症後 5 年以内の死亡

を特定した。期間中の全脳卒中発症者は 1,800 人(平均年齢 68.8 歳)で発症後 5 年以内の死亡者は 729 人であった。脳卒中の分類別では虚血性脳卒中発症者 1,338 人、そのうち発症後 5 年以内の死亡者 552 人、出血性脳卒中発症者 261 人、うち 5 年以内死亡者 114 人、分類不明 201 人、うち 5 年以内死亡者 63 人であった。曝露については、KCLurban モデルで脳卒中発症時の居住地の Postcode 地区地理的中心値における年平均濃度を推定し、2011 年国勢調査における Postcode 地区人口で汚染物質濃度を加重し、調査期間について平均した。O₃ の平均濃度(SD)は 36.68(3.08)μg/m³、O₃ と NO₂ を合わせたオキシダントの平均濃度(SD)は 81.27(2.45) μg/m³ であった。Cox 回帰モデルを用い、性別、年齢、民族、脳卒中発症年、困窮度、脳卒中発症前の一過性虚血発作、脳卒中重度を調整し大気汚染物質濃度 IQR 上昇あたりの脳卒中発症後 5 年以内死亡の HR を求めた。解析の結果、全脳卒中、虚血性、出血性脳卒中のいずれの発症者においても O₃ と発症後 5 年以内の死亡との関連性はみられなかった。Ox(=O₃+NO₂) についても脳卒中後 5 年以内死亡との関連性はみられなかった。

Tonne *et al.* (2016) は、交通関連、地域・都市部バックグラウンドの大気汚染および騒音への長期曝露と心筋梗塞による入院患者の全死亡、および生存患者の心筋梗塞での再入院との関連性の有無を調べた。対象としたのは Myocardial Ischaemia National Audit Project のデータベースから特定した英国、グレーターロンドン在住、26 歳以上で心筋梗塞の診断により 2003 年 1 月～2007 年 3 月に入院した患者で、期間中の心筋梗塞入院患者が 11 人以上であった 50 病院の入院患者 18,138 人(平均年齢 68 歳、男性 68%、白人 81%。ST 上昇型 46%)である。死亡については入院 28 日後から 2010 年 4 月 1 日まで、死亡+心筋梗塞再入院については 2010 年 2 月 28 日まで追跡調査を行った。生死についての情報は Office of National Statistics から取得した。追跡期間中の全死亡は 5,129 人、心筋梗塞による再入院は 390 人であった。大気汚染物質曝露については、大気拡散モデルと道路排出モデルに基づく KCLurban により、20m×20m の分解能で地域、都市部バックグラウンドを反映する大気汚染物質(O₃、Ox、PM₁₀、PM_{2.5}、PM_{10-2.5})、交通関連大気汚染物質(非排気、排気関連の PM₁₀、PM_{2.5}、NO₂、NO_x)の年平均濃度を推定し、2003～2010 年の各年の対象者居住地 postcode 重心から 100m 以内のグリッドの値を割り当て、平均した。O₃、オキシダント指標(NO₂+O₃)の平均値(SD)はそれぞれ 40.3(4.0)μg/m³、77.4(3.6) μg/m³ であった。

Cox 比例ハザードモデルを用い、年齢、性別、追跡年、再灌流処置、心筋梗塞の型(STEMI/non-STEMI)、地域の収入困窮度を調整し、大気汚染物質濃度 IQR あたりの全死亡、全死亡+心筋梗塞再入院のハザード比(HR)を求めた。また、追加で騒音についても調整した HR も求めた。解析の結果、オキシダント指標は全死亡、全死亡+再入院と正の関連性がみられた (IQR(3.2 μg/m³)あたりの調整後全死亡 HR = 1.05, 95% CI: 1.00, 1.09、全死亡+心筋梗塞再入院 HR = 1.04, 95% CI: 1.00, 1.08)。騒音を追加調整するとわずかに関連性が弱まった(全死亡、全死亡+再入院のいずれも 1.04, 95% CI: 0.99, 1.09)。O₃ と全死亡、全死亡+再入院の間には負の関連性がみられ (IQR(5.3μg/m³)あたりの調整後全死亡 HR = 0.97, 95% CI: 0.91, 1.04、全死亡+心筋梗塞再入院 HR = 0.96, 95% CI: 0.90, 1.02)、騒音を調整しても同様であった。

de Keijzer *et al.* (2017) は、2009～2013 年のスペイン 2,148 区域における大気汚染への曝露および緑地面積と、死亡率および平均寿命との関連性を調査した。対象者は、対象区域全人口 44,561,414

名（区域あたりの平均値 20,750 名、中央値 7,672 名）で、死亡者数の区域あたり平均値 840.4 名、中央値 377 名であった。アウトカムについては、National Institute of Statistics の Spanish Mortality Register に登録されている死亡データを使用した。曝露評価は、CALIOPE air quality forecasting system に登録されている O₃ 年平均濃度を用いた。調査期間中の O₃ の濃度範囲は、全体で 80.39 μg/m³（範囲: 56.96~90.80 μg/m³）、都市部で 80.16 μg/m³、郊外で 80.53 μg/m³であった。解析は、大気汚染と緑地と標準化死亡率 (SMR) の関連についてポアソン回帰、平均余命との関連について線形回帰を用いて解析した。すべての解析は、スペイン全体を対象とし、都市部と農村部を層別化した解析も行った。PM₁₀、NO₂、O₃の結果は、四分位範囲に非常に近い値として 5 μg/m³あたり、PM_{2.5}については 2 μg/m³あたりで示した（表 1）。NDVI については、四分位範囲の増加あたりの結果を示した。すべての解析には、R ソフトウェアを使用した。2001 年の社会経済的脆弱性の指数、2011 年の低学歴者の割合、肺がんの SMR を調整した。解析の結果、期間中平均 O₃ 濃度 5 μg/m³ 増加あたりの死亡の RR は、全地域で 1.023 (95%CI: 1.021, 1.024)、郊外で 1.026 (95%CI: 1.022, 1.031)、都市部で 1.016 (95%CI: 1.014, 1.017) で、正の関連性がみられた。O₃ 濃度 5 μg/m³ 増加あたり平均余命は全地域では 0.20 年 (95%CI: 0.16, 0.24)、郊外では 0.36 年 (95%CI: 0.28, 0.43)、都市部では 0.09 年 (95%CI: 0.04, 0.15) 減少した。以上の結果より著者らは、大気汚染濃度は平均寿命の減少に関連していたとした。

Kim *et al.* (2017b)は、韓国のソウルにおいて、National Health Insurance Service–National Sample Cohort (NHIS-NSC) から抽出された 2007 年から 2013 年の間にソウルに居住した心血管疾患の既往歴のない 136,094 人（平均年齢: 42.05(SD=14.83)歳、49.1%が男性）を対象とし、2007 年から 2013 年にかけて、長期の大気汚染物質曝露の心血管疾患に対する影響を調査した。アウトカムについては、National Death Index より入手した死亡証明書記録から、ICD-10 に基づき心血管疾患による死亡を判別した。また、ICD-10 に基づき、受診もしくは入退院時における心血管疾患の診断について判別した。曝露評価では、ソウル市内 27 測定局の測定データを取得し、測定局の位置と各対象者の住所の郵便番号を結び付けて割り当てた。調査期間中の平均 O₃ 濃度は 19.93(SD=10.86) ppb、最小値は 1.84 ppb、最大値は 71.12 ppb であった。解析では、Cox 比例ハザードモデルを用い、大気汚染曝露と心血管疾患の結果との関連性について、ハザード比(HR)と 95%信頼区間を算出した。解析の結果、O₃ 濃度 IQR (15.9 ppb) 増加あたりの心血管疾患（心血管疾患による死亡、急性心筋梗塞、うっ血性心不全及び脳卒中）のハザード比 (HR) について調査したところ、いずれも逆相関がみられた。また、2つの大気汚染物質を含む多重汚染モデルによる解析では、心血管疾患に対する PM_{2.5}の影響について、O₃で調整した後もほぼ変化がみられなかった。以上の結果より著者らは、O₃曝露と心血管疾患には関連性がみられなかったとした。

Hvidtfeldt *et al.* (2019)は、The Danish Diet, Cancer and Health cohort を利用して、PM, NO₂, BC, O₃ と死亡との関連性を様々な交絡因子も考慮した上で検討した。デンマークで生まれて、1993~1997 年の参加登録時コペンハーゲンもしくはオーフスに在住していて、がん罹患歴無しだった 50~64 歳の 49,564 人(男性 47%)を追跡した。アウトカムについては、Danish Civil Registration System から死亡日、Danish Register of Causes of Death から死因を特定した。偶発外傷や自殺はセンサーとして扱った。2015 年までの追跡期間中に 10,193 人の死亡(2,319 循環器死亡、2,093 呼吸器死亡)を確

認した。曝露評価は、Multiscale integrated model system と GIS を組み合わせたモデルによる推計濃度を、Danish Civil Registration System から得た 1979～2015 年居住歴に基づく住所に基づき割り当て累積した。O₃ 平均濃度は 55.4 (SD = 12.9) μg/m³ であった。解析では、Cox 比例ハザードモデルを使用して、年齢、性別、暦年、教育レベル、婚姻状況、職業歴、喫煙(状況、量、期間)、アルコール消費量、身体活動量、BMI、腹囲、受動喫煙、果物と野菜の摂取量、近隣社会経済状況を調整して 10μg/m³ 上昇あたりの HR を算出した。解析の結果、O₃ 曝露と全死亡の間に負の関連性がみられた (HR = 0.92; 95% CI = 0.89, 0.96)。また、循環器疾患死亡との間に負の関連性がみられた (HR = 0.88; 95% CI = 0.82, 0.96)。呼吸器疾患死亡との関連性はみられなかった (HR = 0.97; 95% CI = 0.89, 1.05)。著者らは、O₃ について観察された負の関連性について、O₃ と NO₂ や PM との逆相関を反映しているのではないかと述べている。

2.1.8. 横断研究・その他

Lang *et al.* (1994)は、米国ペンシルベニア州フィラデルフィア市の 1969 年から 1991 年における喘息を原因とする死亡率の推移を調べ、喘息による死亡率が増加し始めた 1978 年以降のうち、1985 年から 1991 年において、喘息による死亡と居住区内の居住者の構成や社会・環境因子との関連を分析した。対象は、米国情勢調査に登録される人のうち、フィラデルフィア市に住み、喘息を主な原因とする死亡者(1.68～2.41 人/10 万人[1969～1991 年]、また、258 人[平均年齢(標準偏差)54(21)歳、1985～1991 年])。アウトカムには、フィラデルフィア市公衆衛生局の 1969～1991 年の死亡記録のうち、死因が喘息であったデータを使用した。曝露評価では、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、及び O₃ 濃度は、フィラデルフィア市公衆衛生局の Division of Air Management Services が提供する値を用い、年平均濃度、及び夫々の大気汚染物質濃度が基準値を超えた日数/年を算出した。追跡期間の大気汚染物質の濃度について、数値の記載はなく、各物質の環境基準値を超えた割合を経年的に図示している。解析では、国勢調査区ごとに、喘息を主な原因とする死亡と調査区内の居住者の構成や社会・環境因子との関連を調べることを目的に単変量解析及び多変量解析を行った。各解析における説明変数には、調査区内におけるアフリカ系アメリカ人、ヒスパニック系アメリカ人、貧困者、高校卒業資格の無い者、及び女性人口の割合と、住宅の築年数、生活空間の過密度、年齢を用いた。単変量解析では、各変数の該当者割合に応じて低群、中群、高群の 3 群に分け、Kruskal-Wallis 検定による 3 群間の比較を行った。多変量解析では、ポアソン重回帰モデルを使用し、夫々の説明変数における死亡相対リスク RR(95%CI)を評価した。喘息による死亡率は、1969 年(1.68 人/10 万人)から 1977 年(0.68 人/10 万人)にかけて減少したが、その後 1978 年(0.92 人/10 万人)から増加し始め、1991 年には 2.41 人/10 万人となった。しかし、1965 年から 1990 年にかけて、フィラデルフィアの大気中の PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、及び O₃ 濃度は大幅に低下しており、喘息死亡と大気汚染物質濃度との間に関連性はみられなかった。調査区内の居住者の構成や社会環境因子と喘息死亡について単変量解析を行った結果、総数 106 の調査区内に占めるアフリカ系アメリカ人、貧困者、高校卒業資格の無い者、または女性の割合の違いや、生活空間の過密度の違いにより、喘息死亡率に差がみられた。多変量解析の結果、アフリカ系アメリカ人、貧困者、及び女性の割合が高い調査区ほど喘息死 RR の増加が観察された(1.33 (95%CI: 1.03, 1.73)、1.70 (95%CI: 1.27, 2.27)、及び 1.5 (95%CI: 1.20, 1.89))。また、調査区内に占めるアフリカ系アメリカ人の割合と貧困者の割合の交互作用がみられた(1.32 (95%CI: 1.01, 1.72)、p = 0.043)。本研究結果は、

人種、経済水準、学歴、及び性別に関する居住者の構成と喘息死亡の関連を示唆しており、著者らは公衆衛生の取り組みは喘息死亡のリスクが最も高い居住区を優先すべきであるとした。

Janke *et al.* (2009)は、英国の 354 の地方自治体中 312 における 1998～2005 年大気汚染物質への長期曝露と死亡との関連について複数汚染物質モデルを用いて解析を行った。大気汚染物質曝露は、UK Air Quality Archive と補足的に地域大気質ネットワークからデータを取得し、NO₂、PM₁₀ については日平均値、CO、O₃ については 1 日最大 8 時間平均値から年間平均値を求めた。さらに、本庁舎との距離が 30 マイル以内の測定局における年間平均値を距離の逆数で加重平均した値を当該自治体に割り当てた。平均濃度(SD)は、PM₁₀ : 24.7(3.3) μg/m³(低濃度群(L) 21.2/中濃度群(M) 24.5/高濃度群(H) 28.4)、O₃ : 55.9(7.5) μg/m³(L 48.1 /M 55.2 /H 64.4) 、NO₂ : 36.6 μg/m³(L 27.5 /M 35.1/H 47.3)、CO : 0.80(0.34) mg/m³(L 0.5/M 0.7/H 1.2)であった。O₃ の 10μg/m³ 上昇当たりの死亡率増加は、全死亡: 0.80%(SE=0.29)、COPD 死亡: 2.40%(SE=1.23)について正の関連性がみられた。年齢別では、PM₁₀ は 15 歳未満で全死亡に対する影響が最大となった(+9.3%)。この年齢層の平均死亡率は 44/100,000 なので、これは人口 10 万人当たりの過剰死亡 4 人に相当する。O₃ は 75 歳以上で影響が最大となった(+0.9%)。

Kravchenko *et al.* (2014)は、米国ノースカロライナ州における、1993～2010 年の呼吸器疾患による死亡と大気汚染物質(対象物質 : O₃、SO₂、NO₂、CO、PM_{2.5}、PM₁₀)との関連を調査した。対象としたのは、1993～2010 年の間に州内で呼吸器疾患により死亡した 120,070 人で、その内訳は肺気腫が 13,187 人、気管支喘息が 5,509 人、肺炎が 101,374 人であった。曝露評価には、ノースカロライナ州内測定局のデータを使用した。感度解析を行い、年齢グループによるタバコの普及(1995～2010 年)および疾患特異的な肺臓死の季節変化を調整因子として考慮した。O₃、SO₂、NO₂、CO、PM_{2.5} 濃度の減少と肺気腫による死亡率の減少には関連性がみられ(O₃ 濃度 1 ppb あたりの対数変換死亡率(10 万人あたりの死亡数)の変化は 0.0061±0.0030)、特に SO₂ と CO についてはボンフェローニ補正後も関連性がみられた。また、SO₂、CO、PM₁₀ の濃度減少は気管支喘息による死亡の減少、SO₂ の濃度減少は肺炎による死亡の減少に関係していた。

Hao *et al.* (2015)は、米国における O₃、PM_{2.5} 曝露と慢性下気道疾患(CLRD)死亡率との長期的関連を評価した。対象者は 2007～2008 年にアメリカ合衆国本土における 45 歳以上の死亡者 265,223 人。アウトカムは、米国の死亡記録を用い、各郡における慢性下気道疾患(CLRD)による死亡を算出した。曝露評価は、監視データと地域マルチスケール大気質モデルシステムからの出力に基づいて米国環境保護庁が追跡ネットワーク用に作成した 2001～2008 年国勢調査区レベルの日最高 8 時間 O₃ 濃度と 24 時間平均 PM_{2.5} 濃度を集計し、郡レベルの 1 日平均 O₃ と PM_{2.5} 濃度を算出した。解析は、O₃ 曝露と郡ごとの CLRD 死亡との関連について、州と郡レベルのランダム効果をモデルに入れ、5 つの郡レベルの共変量で調整されたベイジアン階層的空間ポアソンモデルにより解析した。交絡因子として、郡の 65 歳以上の割合、貧困の割合、生涯喫煙の割合、肥満の割合、極端に暑い日(華氏 90 度以上)を考慮した。解析の結果、日平均 O₃ 曝露濃度が 5ppb 増加するごとの CLRD 死亡の相対リスクは 1.05(95%CI:1.01, 1.09)であった。以上より、米国の 3,109 郡すべてについて、大気汚染曝露データと CLRD 死亡率を関連づけた。大気環境中の O₃ は、米国本土における

CLRD による死亡率の増加と関連している可能性がある。

Li *et al.* (2016a) は、米国の 48 の州及びコロンビア特別区 (アラスカ及びハワイを除く) にある 3,109 の郡について、 O_3 への長期曝露と平均寿命の関連性を調査した。アウトカムについては、ワシントン大学の Institute of Health Metrics and Evaluation が算出した平均寿命を各郡の男女別に推計したデータを用いた。平均寿命データは、国立衛生統計センターの郡レベルの死亡率データと米国内務省の人口データより混合効果ポアソン回帰モデルより推定されたものであった。曝露評価では、疾病管理予防センターの全国環境公衆衛生追跡ネットワーク (Tracking Network) が提供している O_3 濃度の推定値を基に、米国環境保護庁 (EPA) とそのパートナーによって開発された The Bayesian space-time downscaling (DS) 融合モデリングアプローチを用い、人口加重平均により算出された郡レベルでの O_3 季節推定値から日最高 8 時間値の O_3 濃度を算出した。調査期間中 (2002 年~2008 年) の O_3 平均濃度は 45.7 ppb であった。解析では、各郡の 7 年間 (2002 年~2008 年) の平均 O_3 濃度を推定し、Spearman の順位相関係数 (r_s) を用いて寿命との相関を解析した。続いて潜在クラス成長分析 (LCGA) を行い、2002 年から 2008 年までの平均 O_3 濃度とそれらの経時変化率に基づき郡の潜在クラスを同定した。さらに、線形回帰分析により 3 つの回帰モデル (調整なしのモデル、 $PM_{2.5}$ 濃度を調整したモデル、選択したすべての共変量を調整したモデル) で O_3 潜在クラス間の平均寿命の違いを推定した。また、2002 年から 2008 年までの平均寿命に関する全体の平均 O_3 濃度を使用した線形回帰分析も実施した。調査対象の 3,109 の郡について、2002 年から 2008 年の O_3 平均濃度及び変化率が異なる 3 つの階層 (O_3 平均濃度が低い順にクラス 1, 2, 3) に分類して解析を行った (O_3 平均濃度はクラス 1: 36.4 ppb, 2: 43.3 ppb, 3: 48.8 ppb)。共変量を調整していない回帰モデルにおいて、クラス 2 の郡の平均寿命は男性で 1.2 (SE=0.2) 年、女性で 0.9 (SE=0.1) 年低く、最も O_3 濃度が高いクラス 3 の郡についても男性で 1.7 (SE=0.2) 年、女性で 1.4 (SE=0.1) 年低かった。 $PM_{2.5}$ 濃度で調整したモデルではクラス間の平均寿命の差は縮小した。また、全ての共変量で調整したモデルにおいて、平均寿命はクラス 2 の男性が 0.2 年、女性が 0.3 年低く、クラス 3 は男性及び女性で 0.6 年低かった。曝露反応曲線について、 O_3 濃度が 45.0 ppb (全平均) を超える郡ではそれ未満の郡と比較して平均寿命が短い、45.0 ppb を下回る郡では男女ともに平均寿命が長かった。線形回帰分析の結果は、人口統計学的及び社会経済的特性と健康リスク要因の潜在的な交絡効果を調整した後、 O_3 濃度が 5 ppb 高いほど、男性では 0.25 年 (95%CI: 0.30, 0.19)、女性では 0.21 年 (95%CI: 0.25, 0.17) 平均寿命が短かったことを示した。以上の結果より著者らは、高濃度 O_3 の長期曝露は平均寿命の低下と関連する可能性があるとした。

Rush *et al.* (2020) は、大気汚染物質、特に過剰オゾン (O_3) および粒子状物質 (PM) と、全米における敗血症患者の院内死亡率との関係の定量化を目的とした後ろ向きコホート研究を行った。米国連邦政府の Agency for Health Care Research and Quality により作成されたデータベースである米入院患者サンプル (NIS) のうち、2011 年の 28 州のデータに収載された 8,023,590 人中、Angus の敗血症の定義に合致し 18 歳を超え大気汚染物質の詳細な曝露データが得られた 444,928 人を対象とした。コホート全体の院内死亡率は 11.2% であった。アウトカムの測定では、NIS データベースより Angus の敗血症の定義に基づく敗血症による死亡率データを取得した。曝露評価では、米国環境保護庁が公表した大気汚染データを患者の治療を行った病院の郵便番号と関連付けた。 O_3

の平均 (SD) 濃度は 0.078 (0.012) ppm であった。解析では、多変量回帰モデルを構築し、院内死亡率をモデル化した。O₃ 大気汚染や粒子状汚染の影響を調査するために複数のモデルを作成した。解析の結果、内死亡率を予測する多変量モデルに連続変数として O₃ 大気汚染への曝露を加えると、O₃ 濃度の上昇と院内死亡リスクとの間に強い相関が認められた。O₃ 濃度が 0.01 ppm 増加するごとに、死亡のオッズは 1.04 上昇した (95%CI: 1.03, 1.05)。肺炎患者では、死亡率に対する O₃ 大気汚染の影響は、コホート全体よりも高かった (OR=1.06、95%CI: 1.04, 1.08)。肺以外の原因による敗血症の患者では、依然として O₃ 濃度と死亡率の上昇との間に正の関連性がみられたが、その影響はそれほど強くはなかった (OR=1.03、95%CI: 1.02, 1.04)。以上より、著者らは、O₃ 曝露レベルの増加は、敗血症患者の死亡リスクの上昇と関連しており、肺炎患者で最も強かったが、肺以外を起因とする敗血症患者でも正の関連性がみられたと結論している。