

1
2
3 光化学オキシダントの短期及び長期曝露による
4 代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性及び発がん影響に関する
5 定量評価に資する信頼できる疫学研究知見のとりまとめ結果（案）
6

7 1. 代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性及び発がん影響に関する疫学研究知
8 見の概要

9 第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会（令和4年5月17日開催）において示した
10 方法（参考資料5）に基づいて収集・整理した科学的知見（参考資料6）のうち、本資料で
11 は、疫学研究分野において、短期及び長期の光化学オキシダント（Ox）またはオゾン（O₃）
12 曝露が、糖代謝や脂質代謝等の代謝系に与える影響、抑うつ症状や認知機能等の神経系に与
13 える影響、DNA損傷等の遺伝子障害性及び発がんに与える影響を調査した知見をとりまと
14 めた。

15 表1及び表2では、得られた知見において評価している影響ごとに、曝露量の指標（曝露
16 指標）、影響の評価指標（影響評価指標）、知見数を短期曝露影響と長期曝露影響に分けて
17 示す。

18 短期曝露影響と長期曝露影響の区分については、影響評価の実施又は影響の発生の当日
19 の日最高1時間値、日最高8時間値、日平均値や、それらをベースとした当日から1カ月未満
20 の間の汚染物質濃度の平均値を用いて解析を行ったものを短期曝露影響、日最高1時間値、
21 日最高8時間値、日平均値をベースとした1カ月よりも長い期間の汚染物質濃度の平均値を
22 用いて解析を行ったものを長期曝露影響とした。また、長期曝露影響のうち、1カ月や夏季
23 や冬季の数カ月などの12カ月未満を数カ月単位、1年や数年にわたる12カ月以上の期間を年
24 単位と分類した。

25 短期曝露の影響評価指標としては、代謝系への影響においては糖代謝、脂質代謝、アミノ
26 酸代謝に関する血中成分濃度がある。神経系への影響においては、評価スコアに基づく抑う
27 つ症状の有無がある。遺伝子障害性においてはDNA切断を評価するアッセイに基づくDNA
28 損傷がある。長期曝露の代謝系への影響における影響評価指標としては、糖尿病発症がある。
29 神経系への影響における影響評価指標としては、認知機能の低下や認知症、アルツハイマー
30 病、パーキンソン病、自閉スペクトラム症、うつ病の発症がある。発がんにおける影響評価
31 指標としては、期間中の肺がんを含む呼吸器系がん発症、乳がん発症がある。

32 収集した知見数としては、短期曝露については、代謝系への影響に関する知見が9報、神
33 経系への影響に関する知見が6報、遺伝子障害性に関する知見が7報得られた。長期曝露
34 については、代謝系への影響に関する知見が19報、神経系への影響に関する知見が14報、
35 発がんに関する知見が16報得られた。収集した知見についてはその概要を「光化学オキシ

36 ダントの短期及び長期曝露による代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性及び発がん影響に関する疫学研究知見の概要一覧（案）」（参考資料 3-1）としてとりまとめた。

38 研究デザインとしては、短期曝露についての研究では、特定地域における大気汚染物質濃度と地域集団における健康影響指標との関連性を解析する時系列研究や、循環器疾患歴や高年齢などのある属性を持った集団を対象として比較的短期間に対象者それぞれの健康影響指標を複数回観察し大気汚染との関係を解析するパネル研究などが数多く報告されている。

42 長期曝露についての研究では、特定の対象者を経時的に追跡し対象者における健康影響の長期的変化と長期間にわたる曝露との関連を分析するコホート研究及び長期繰り返し測定研究や、ある一時点で観察された健康影響と長期曝露との関連を分析する横断研究や症例対照研究などがある。解析手法としては、一般化線形モデル、一般化加法モデル、Cox 比例ハザードモデルなどの統計モデルを用いて、気象因子などの時間変動因子を考慮した解析が行われている。

49 表 1 短期曝露による代謝系への影響、神経系への影響、遺伝子障害性に係る疫学知見
50 における主な影響と曝露指標及び影響評価指標

影響	代謝系への影響	神経系への影響	遺伝子障害性
曝露指標	影響発生前又は影響測定前の日単位濃度指標値（当日から 1 カ月未満の間における日平均値、日最高 1 時間値、日最高 8 時間値等）		
影響評価指標	糖代謝、脂質代謝、アミノ酸代謝に関する血中成分濃度の変化量又は変化率	抑うつ症状の有無、抑うつ症状スコアの変化率	DNA 切断評価アッセイに基づく DNA 損傷
知見数	9 報	6 報	7 報

51
52 表 2 長期曝露による代謝系への影響、神経系への影響、発がん影響に係る疫学知見に
53 における主な影響と曝露指標及び影響評価指標

影響	代謝系への影響	神経系への影響	発がん
曝露指標	日最高 1 時間値や日最高 8 時間値等に基づく年平均値、追跡中平均値等		
影響評価指標	体重の変化量、糖尿病発症	認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉スペクトラム症、うつ病の有無、認知機能の低下	肺がんを含む吸器系がんや乳がんの発症
知見数	19 報	14 報	16 報

54
55

56 上記の科学的知見を対象に、第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会において「光
57 化学オキシダントの健康リスクに関する定量評価について（案）」（参考資料7）に示した
58 考え方にに基づき、信頼できる科学的知見を抽出し、その詳細を国内及び海外研究それぞれに
59 ついて影響ごとにとりまとめた。

60 抽出された信頼できる科学的知見としては、国内研究については該当文献がなかった。ま
61 た、海外研究のうち長期曝露研究についてはコホート研究及び長期追跡研究を優先してそ
62 の概要をとりまとめた。

63 なお、疫学研究知見においては、研究が行われた地域の濃度範囲において線形関係を前提
64 として解析が行われたものが主であり、 O_3 と健康影響との関連性については、ほとんどが
65 単位濃度あたりの影響推定値で示されている。本資料の整理においては、単位濃度あたりの
66 推定値と 95%信頼区間が示された知見のみ図を作成し、特に言及のない場合、図における
67 影響推定値は O_x または O_3 の 10 ppb 上昇あたりの値として換算した。

68 年齢による区分については、主に 18 歳以下を「未成年」、19 歳以上 64 歳以下を「成人」、
69 65 歳以上を「高齢者」として分類した。

70 評価対象物質（ O_3 と O_x の区別）については、基本的に、文献中の表記をそのまま記載し
71 た。

72

73 2. 短期曝露による代謝系への影響に関する知見の整理結果

74 短期の O₃ 曝露による代謝系への影響について検討した研究においては、糖代謝、脂質代
75 謝、アミノ酸代謝に関する血中成分濃度と O₃ 濃度との関連性について解析が行われている。
76 文献数としては海外研究が 5 報あり、その内訳として、全年齢及び成人を対象とした研究が
77 3 報 (表 3)、高齢者を対象とした研究が 1 報 (表 5)、循環器疾患患者等を対象とした研
78 究が 2 報 (表 7) ある。

79 全年齢及び成人を対象とした研究 (表 3) では、O₃ 曝露による様々な血中成分濃度の影
80 響を評価し、ヘモグロビン A1c 濃度や脂肪酸代謝物に正の関連性がみられたとする報告が
81 2 報、糖代謝に関連性はみられなかったとする報告が 1 報ある。具体的には、Chuang *et al.*
82 (2010)では、ラグ 0、0-3、0-5 日の日平均 O₃ 濃度と血中ヘモグロビン A1c 濃度に正の関連性
83 がみられたが、その他の血中成分では関連性はみられなかった(図 1)。Ward-Caviness *et al.*
84 (2016)では、ラグ 0-4 日の日最高 8 時間 O₃ 濃度と脂肪酸代謝物であるリゾホスファチジル
85 コリン LPC(24:0)濃度に正の関連性がみられた。Li *et al.*(2018b)では、検査前 24 時間平均 O₃
86 濃度と糖代謝に関する血中成分 (空腹時血糖値、インスリン濃度、ヘモグロビン A1c 濃度、
87 アディポネクチン濃度、レジスチン濃度、レプチン濃度、インスリン抵抗性指数) との関連
88 性はみられなかった。

89 高齢者を対象とした Kim and Hong (2012) (表 5) では、単一汚染物質モデルではラグ 0-5
90 日の日平均 O₃ 濃度と血中インスリン濃度、血糖値、インスリン抵抗性指数に正の関連性が
91 みられたが、PM₁₀ や NO₂ について調整すると血中インスリン濃度及びインスリン抵抗性指
92 数との関連性は失われた(図 2、図 3、図 4)。

93 循環器疾患患者や特定の遺伝子型の保有者を対象とした研究 (表 7) では、O₃ 濃度と血
94 中アミノ酸濃度、インスリン濃度及び血糖値に正の関連性がみられたとする報告が 2 報あ
95 る。具体的には、Kim and Hong (2012)では、糖尿病歴のある対象者においてラグ 0-5 日の日
96 平均 O₃ 濃度と血中インスリン濃度、血糖値、インスリン抵抗性指数に正の関連性がみられ
97 たが、糖尿病歴のない対象者では血中インスリン濃度及びインスリン抵抗性指数との関連
98 性はみられなかった。酸化ストレスに関連する解毒酵素の遺伝子多型における *GSTM1*-null
99 型、*GSTP1* AG 型または GG 型、2~3 のリスク遺伝子型を保有する対象者においては、ラグ
100 0-5 日の日平均 O₃ 濃度と血中インスリン濃度、血糖値、インスリン抵抗性指数に正の関連
101 性がみられ、*GSTM1*-null 型においては、血糖値、インスリン抵抗性指数に正の関連性がみら
102 れた(図 5、図 6、図 7)。Breitner *et al.* (2016)では、心臓カテーテル検査を受けた患者を対象
103 としてアミノ酸代謝産物について解析し、日最高 8 時間 O₃ 濃度と血中アスパラギン/アスパラ
104 ギン酸濃度、オルニチン濃度とはラグ 0 日で正の関連性がみられ、アルギニン濃度とはラグ
105 1 日で負の関連性がみられた。また、脂肪酸 β 酸化に関連するアシルカルニチン C10:1、
106 C16:1、総ケトン体とラグ 1 日の O₃ 濃度との正の関連性がみられた(図 8)。

107 2.1. 代謝系への影響に関する海外研究

108 ■ 全年齢及び成人を対象として代謝系への影響を評価した海外研究

109 表 3 全年齢及び成人を対象に代謝関連血中成分について評価した海外研究【3報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Chuang <i>et al.</i> (2010)	台湾：359 行政区	2002 年	2001 年の National Health Interview Survey (NHIS) に登録された世帯の半分が層別化無作為抽出された Taiwanese Survey on Prevalence of Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Hypertension 対象者 7,578 人(平均年齢(SD) 43.1(17.2)歳)	期間中に 1 回、一晩絶食した翌朝採血した血液を生化学検査	O ₃ : 日平均値	日平均 O ₃ 濃度の期間中平均値(SD) : 26.83(9.70)ppb 範囲 : 1.60 ~ 62.1 ppb	年齢, 性別, BMI, 世帯年収, 現在の喫煙状況, 現在の飲酒状況, 調査日, 気温	ラグ 0, 0-3, 0-5 日の日平均 O ₃ 濃度と血中ヘモグロビン A1c 濃度の増加との正の関連性がみられた。
Ward-Caviness <i>et al.</i> (2016)	ドイツ : Augsburg 市	1999~2008 年	複数のサブコホートからなるコホート研究 KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg) F4 の 3,044 人(平均年齢(SD)56.1 (13.2) 歳), KORA S4 の 485 人(平均年齢(SD)65.8 (5.31)歳)。非空腹時についての解析対象として KORA F3 の	各対象者について 1 回, 血液サンプルを採取し, 血清中 138 種の代謝物を測定	O ₃ : 日最高 8 時間値	KORA F4 コホート平均(SD): 62.2(31.2) µg/m ³ KORA S4 コホート平均(SD): 65.9(35.3) µg/m ³ KORA F3 コホート平均(SD): 67.9(34.2) µg/m ³	季節, 経時トレンド(調査開始後経過日数), 気温, 相対湿度, 曜日, 年齢, 性別, BMI, 喫煙状況, KORA F4 について分析バッチ, インフルエンザ, 社会経済状況, 飲酒量, 2 型糖尿病	ラグ 0 日または 1 日の日最高 8 時間 O ₃ 濃度と血清中代謝物濃度との関連性はみられなかった。ラグ 0-4 日ではリゾホスファチジルコリンのうち LPC(24:0)に正の関連性がみられた。(単位変化量不明)

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			377人(平均年齢 (SD)65.9(7.37)歳)					
Li <i>et al.</i> (2018b)	米国：北東部	1998～2011 年	2型糖尿病に罹患していない(空腹時血糖値<126mg/dL又は治療を受けていない)Framingham Offspring 又は Third Generation コホート参加者 5,958人(平均51歳)。	夜間絶食後の検査訪問時に採血。各対象者における最大測定回数は空腹時血糖値4回、インスリン3回、ヘモグロビンA1c2回、アディポネクチン2回、レジスチン1回、レプチン1回。インスリン抵抗性指数(HOMA 指数)は、空腹時血糖値とインスリンから算出	O ₃ ：24時間 平均値(前日 9時～9時ベ ース)の検査前 1～7日間移動 平均値	検査前24時間 移動平均値の 調査回平均値 (SD): 23.7(10.9)ppb	年齢、性別、BMI、喫煙状況、喫煙量(箱・年)、飲酒量、学歴、運動、世帯収入地域中央値、持家価格地域中央値、人口密度、通常職業、調査訪問日、季節、曜日、気温、相対湿度、検査識別子(血糖値、インスリン、インスリン抵抗性指数、アディポネクチン)	検査前24時間平均O ₃ 濃度と空腹時血糖値等のバイオマーカーとの関連性はみられなかった(図示のみ)。

110

111

112

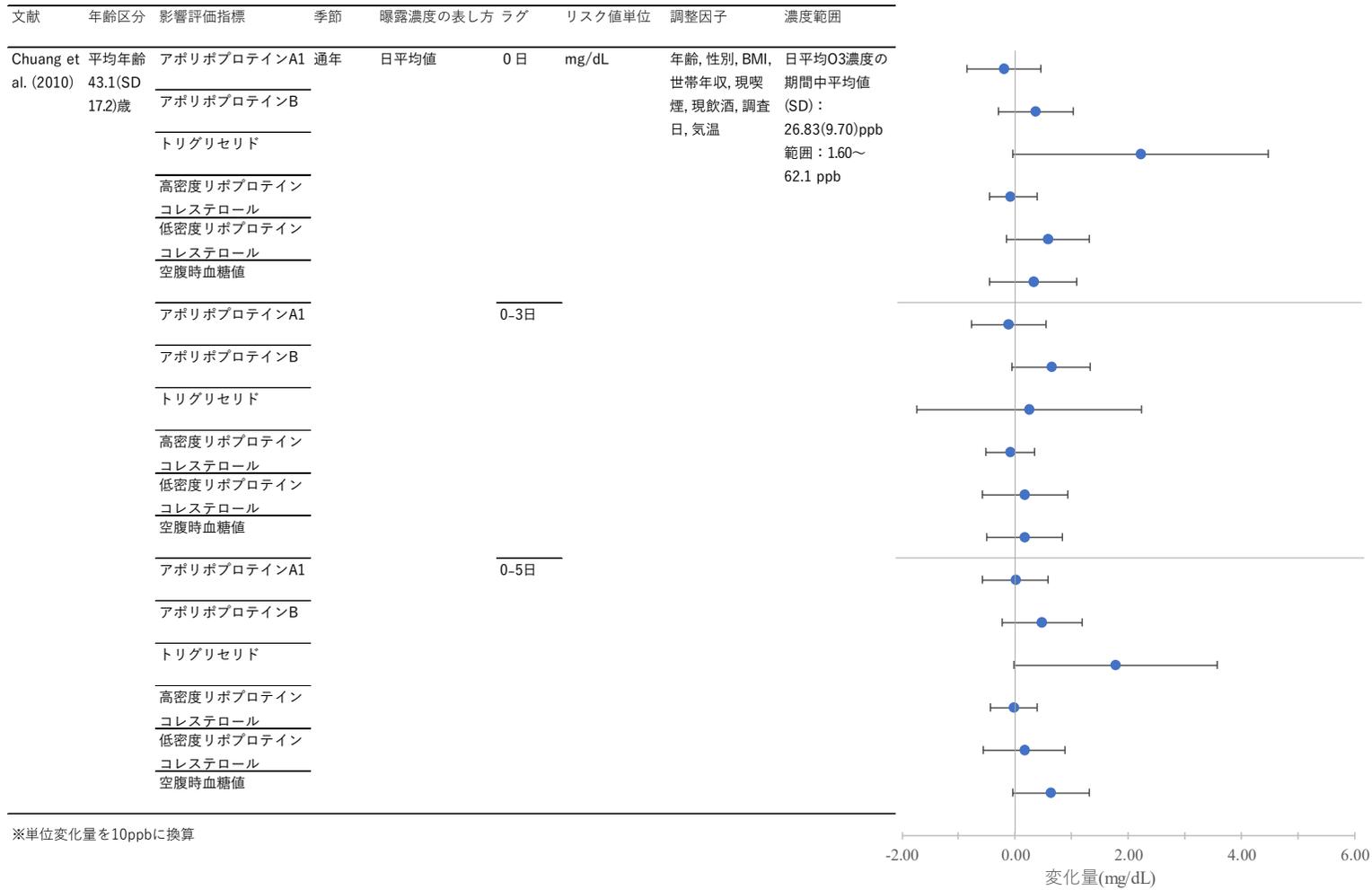
113

114

表 4 成人を対象に代謝関連血中成分濃度を解析した海外研究の結果
 (表 3 に示す研究における代謝関連血中成分濃度に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	リスク推定値	リスク推定値単位	95%CI		調整汚染物質	調整因子					
Chuang <i>et al.</i> (2010)	平均年齢 43.1(SD 17.2)歳	アポリipoprotein A1	12.15	通年	日平均値	0 日	-0.24	mg/dL	-1.04	0.56	-	年齢, 性別, BMI, 世帯年収, 喫煙, 現飲酒, 調査日, 気温					
		0.44					-0.36		1.23								
		2.70					-0.04		5.44								
		-0.10					-0.67		0.34								
		0.71					-0.18		1.61								
		0.40					-0.53		1.34								
		0-3 日				-0.14	-0.94	0.66									
						0.78	-0.06	1.62									
						0.30	-2.11	2.72									
						-0.11	-0.64	0.41									
						0.21	-0.72	1.13									
						0.20	-0.62	1.01									
		0-5 日				0.01	-0.69	0.72									
						0.58	-0.28	1.43									
						2.15	-0.03	4.32									
						-0.03	-0.53	0.47									
						0.20	-0.68	1.09									
						0.77	-0.05	1.59									
		ヘモグロビン A1c													mmol/mol	0.02	0.10
																0.02	0.08
0.02	0.08																
0.04	0.10																

115



116

117

118

図 1 成人を対象に代謝関連血中成分濃度を解析した海外研究の結果
(表 3 に示す研究における代謝関連血中成分濃度に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	リスク値単位	調整因子	濃度範囲
Chuang et al. (2010)	平均年齢 43.1(SD 17.2)歳	ヘモグロビンA1c	通年	日平均値	0日 0-3日 0-5日	mmol/mol	年齢, 性別, BMI, 世帯年収, 喫煙, 現飲酒, 調査日, 気温	日平均O3濃度の期間中平均値 (SD) : 26.83(9.70)ppb 範囲 : 1.60~62.1 ppb

※単位変化量を10ppbに換算

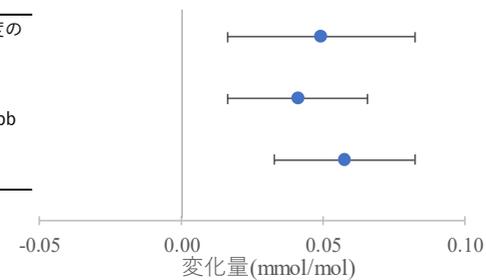


図 1 成人を対象に代謝関連血中成分濃度を解析した海外研究の結果 (続き)
(表 3 に示す研究における代謝関連血中成分濃度に関する解析結果のまとめ)

124 ■ 高齢者を対象として代謝系への影響を評価した海外研究

125 表 5 高齢者を対象として代謝系への影響を評価した海外研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Kim and Hong (2012)	韓国：ソウル	2008～2010年	The Korean Elderly Environmental Panel (KEEP) study 参加の 60 歳以上 560 人。うち 91 人が糖尿病患者, 548 人について <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>GSTP1</i> の遺伝子多型を分析した。	期間中最大 3 回, 絶食後採血し血清中血糖値、インスリンを測定。血糖値、インスリン濃度からインスリン抵抗性指数を算出	O ₃ : 日平均値	ラグ 0-10 日平均値 調査回平均値 (SD) : 19.38(7.96) ppb	年齢, 性別, BMI, コチニンレベル, 気温, 露点	ラグ 0-5 日の日平均 O ₃ 濃度と血中インスリン濃度, 血糖値, インスリン抵抗性指数との正の関連性がみられたが, PM ₁₀ , NO ₂ を含めた複数汚染物質モデルでは血中インスリン濃度, インスリン抵抗性指数との関連性はみられなくなった。

126

127

128

129

130

表 6 高齢者を対象に糖代謝の指標を解析した海外研究の結果

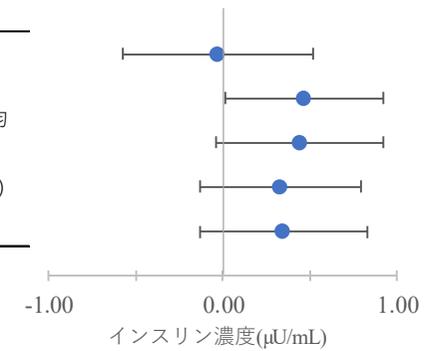
(表 5 に示す研究における糖代謝の指標に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	ラグ	リスク推 定値	単位	95%CI		調整汚染物 質	調整因子	
Kim and Hong (2012)	60 歳以上	血中インスリン 濃度	15.1	通年	日平均値	0 日	-0.05	μU/mL	-0.87	0.78	-	年齢、性別、 BMI、コチニ ンレベル、 気温、露点	
						0-5 日	0.70		0.02	1.39	PM ₁₀		
							0.67		-0.06	1.39			NO ₂
							0.49		-0.20	1.19			
							0.52		-0.20	1.25			PM ₁₀ , NO ₂
		血糖値				0 日	0.11	mmol/L	-0.01	0.22	-		
						0-5 日	0.19		0.09	0.28	PM ₁₀		
							0.15		0.05	0.25			NO ₂
							0.16		0.06	0.25			
		0.13				0.03	0.23	PM ₁₀ , NO ₂					
		インスリン抵抗 性指数				0 日	-0.01	-	-0.30	0.27	-		
						0-5 日	0.30		0.06	0.53	PM ₁₀		
							0.25		-0.001	0.49			
							0.21		-0.02	0.45			
							0.19		-0.06	0.44			PM ₁₀ , NO ₂

131

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	調整汚染物質	濃度範囲
Kim and Hong (2012)	60歳以上	インスリン	通年	日平均値	0日	-	ラグ0-10日
					0-5日		平均値
							調査回平均
					PM10		値(SD) :
					NO2		19.38(7.96)
		PM10, NO2	ppb				

※単位変化量を10ppbに換算

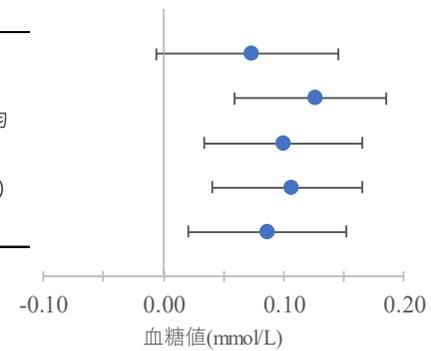


132
133
134
135

図 2 高齢者を対象に糖代謝の指標を解析した海外研究の結果
(表 5 に示す研究におけるインスリン濃度に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	調整汚染物質	濃度範囲
Kim and Hong (2012)	60歳以上	血糖値	通年	日平均値	0日	-	ラグ0-10日
					0-5日		平均値
							調査回平均
					PM10		値(SD) :
					NO2		19.38(7.96)
		PM10, NO2	ppb				

※単位変化量を10ppbに換算

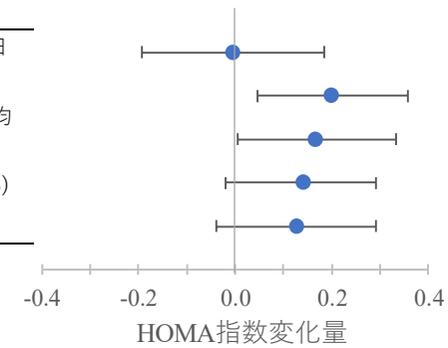


136
137
138
139

図 3 高齢者を対象に糖代謝の指標を解析した海外研究の結果
(表 5 に示す研究における血糖値に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	調整汚染物質	濃度範囲	
Kim and Hong (2012)	60歳以上	HOMA(homeostatic model assessment)指数	通年	日平均値	0日	-	ラグ0-10日	
					0-5日		PM10	調査回平均
							NO2	値(SD) :
							PM10, NO2	19.38(7.96) ppb

※単位変化量を10ppbに換算



140

141

142

143

144

図 4 高齢者を対象に糖代謝の指標を解析した海外研究の結果
(表 5 に示す研究におけるインスリン抵抗性指数に関する解析結果のまとめ)

表 7 循環器疾患患者等を対象として代謝系への影響を評価した海外研究【2報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Kim and Hong (2012)	韓国：ソウル	2008～2010年	60歳以上560人。うち91人が糖尿病患者, 548人について <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>GSTP1</i> の遺伝子多型を分析した。	期間中最大3回, 絶食後採血し血清中血糖値、インスリンを測定。血糖値、インスリン濃度からインスリン抵抗性指数を算出した。	O ₃ : 日平均値	ラグ0-10日平均値 調査回平均値 (SD) : 19.38(7.96) ppb	年齢, 性別, BMI, コチニンレベル, 気温, 露点	糖尿病歴のある対象者においてラグ0-5日の日平均O ₃ 濃度と血中インスリン濃度、血糖値、インスリン抵抗性指数に、対象者全体の解析結果よりも強い正の関連性がみられたが、糖尿病歴のない対象者では関連性はみられなかった。酸化ストレスに関連する解毒酵素の遺伝子多型における <i>GSTM1</i> -null 型、 <i>GSTP1</i> AG 型または GG 型、リスク遺伝子型を2-3個保有する対象者において、ラグ0-5日の日平均O ₃ 濃度と血中インスリン濃度、血糖値、インスリン抵抗性指数に、対象者全体の解析結果よりも強い正の関連性がみられた。 <i>GSTT1</i> -null 型においては、ラグ0-5日の日平均O ₃ 濃度と血糖値、インスリン抵抗性指数に正の関連性がみられた。
Breitner <i>et al.</i> (2016)	米国：ノースカロライナ州	2001～2007年	2001～2010年に心血管疾患の疑いで心臓カテーテル検査を受けたコホート研究	各対象者1回, 6時間以上の絶食後, カテーテルのため的大腿動脈アクセス時に採血し, 血	O ₃ : 日最高8時間値	対象者平均値 (SD): 43.3(15.9) ppb, 範囲: 3.8～99.7 ppb	経時トレンド, 季節, 曜日, 郡, 気温, 相対湿度, 年齢, 性別, BMI, 人種/民族, 喫煙状況	日最高8時間O ₃ 濃度と血中アスパラギン/アスパラギン酸濃度, オルニチン濃度とはラグ0日で正の関連性がみられ, アルギニン濃度とはラグ1日で負の関連

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			の対象者 9,334 人のうち、ノースカロライナ州在住で代謝産物データおよび曝露情報が得られた 2,869 人(平均年齢 (SD)59.4(12.1)歳)	漿中の代謝物濃度を分析。				性がみられ、グリシン濃度はラグ 1 日の O ₃ 濃度との負の関連性の傾向がみられた。ミトコンドリア機能障害と関連している脂肪酸の β 酸化との関連性についてはラグ 1 日の O ₃ 濃度とアシルカルニチン C10:1, C16:1, 総ケトン体と正の関連性がみられた。O ₃ 濃度と血中のアラニン、ロイシン、イソロイシン濃度との関連性はみられなかった。

148

149

表 8 糖尿病患者、特定の遺伝子型保有者を対象に糖代謝の指標を解析した海外研究の結果

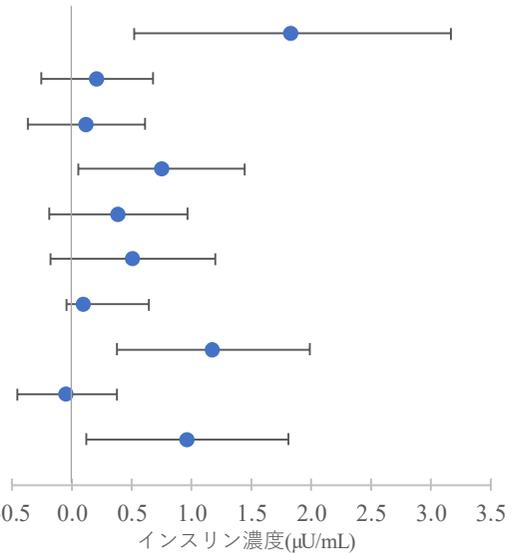
150

(表 7 に示す研究における糖代謝の指標に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	リスク推定値	単位	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Kim and Hong (2012)	60 歳以上, 糖尿病歴あり	インスリン	15.1	通年	日平均値	0-5 日	2.78	μU/mL	0.79	4.78	-	年齢, 性別, BMI, コチニンレベル, 気温, 露点
	60 歳以上, 糖尿病歴なし						0.32		-0.39	1.03		
	60 歳以上, <i>GSTM1</i> 有						0.19		-0.55	0.93		
	60 歳以上, <i>GSTM1</i> 無						1.14		0.08	2.19		
	60 歳以上, <i>GSTT1</i> 有						0.59		-0.29	1.47		
	60 歳以上, <i>GSTT1</i> 無						0.77		-0.27	1.81		
	60 歳以上, <i>GSTP1</i> AA						0.15		-0.07	0.97		
	60 歳以上, <i>GSTP1</i> AG or GG						1.79		0.58	3.01		
	60 歳以上, リスク遺伝子型数 0-1 個						-0.06		-0.69	0.57		
	60 歳以上, リスク遺伝子型数 2-3 個						1.47		0.19	2.74		

60歳以上, 糖尿病歴あり	血糖値				0.68	mmol/ L	0.28	1.08		
60歳以上, 糖尿病歴なし					0.09		0.02	0.16		
60歳以上, <i>GSTM1</i> 有					0.04		-0.10	0.18		
60歳以上, <i>GSTM1</i> 無					0.30		0.17	0.42		
60歳以上, <i>GSTT1</i> 有					0.08		-0.03	0.19		
60歳以上, <i>GSTT1</i> 無					0.29		0.15	0.44		
60歳以上, <i>GSTP1</i> AA					0.08		-0.02	0.17		
60歳以上, <i>GSTP1</i> AG or GG					0.40		0.20	0.60		
60歳以上, リスク遺伝子型数 0-1 個					0.05		-0.06	0.17		
60歳以上, リスク遺伝子型数 2-3 個					0.35		0.20	0.50		
60歳以上, 糖尿病歴あり					インスリン抵抗性指数		1.22	-	0.44	2.00
60歳以上, 糖尿病歴なし							0.12	-0.11	0.35	
60歳以上, <i>GSTM1</i> 有	0.08					-0.18	0.34			
60歳以上, <i>GSTM1</i> 無	0.47					0.11	0.83			
60歳以上, <i>GSTT1</i> 有	0.15					-0.09	0.40			
60歳以上, <i>GSTT1</i> 無	0.42					0.03	0.81			
60歳以上, <i>GSTP1</i> AA	0.06					-0.22	0.34			
60歳以上, <i>GSTP1</i> AG or GG	0.74					0.32	1.17			
60歳以上, リスク遺伝子型数 0~1 個	-0.01					-0.20	0.19			
60歳以上, リスク遺伝子型数 2~3 個	0.61					0.16	1.06			

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	濃度範囲
Kim and Hong (2012)	60歳以上, 糖尿病歴あり	インスリン	通年	日平均値	0-5日	ラグ0-10日
	60歳以上, 糖尿病歴なし					平均値
	60歳以上, GSTM1有					調査回平均
	60歳以上, GSTM1無					値(SD) :
	60歳以上, GSTT1有					19.38(7.96)
	60歳以上, GSTT1無					ppb
	60歳以上, GSTP1 AA					
	60歳以上, GSTP1 AG or GG					
	60歳以上, リスク遺伝子型数0-1個					
	60歳以上, リスク遺伝子型数2-3個					



※単位変化量を10ppbに換算

151
152
153
154
155

図 5 糖尿病患者、特定の遺伝子型保有者を対象として糖代謝の指標を解析した海外研究の結果
(表 7 に示す研究におけるインスリン濃度に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	濃度範囲
Kim and Hong (2012)	60歳以上, 糖尿病歴あり	血糖値	通年	日平均値	0-5日	ラグ0-10日
	60歳以上, 糖尿病歴なし					平均値
	60歳以上, GSTM1有					調査回平均
	60歳以上, GSTM1無					値(SD) :
	60歳以上, GSTT1有					19.38(7.96)
	60歳以上, GSTT1無					ppb
	60歳以上, GSTP1 AA					
	60歳以上, GSTP1 AG or GG					
	60歳以上, リスク遺伝子型数0-1個					
	60歳以上, リスク遺伝子型数2-3個					

※単位変化量を10ppbに換算

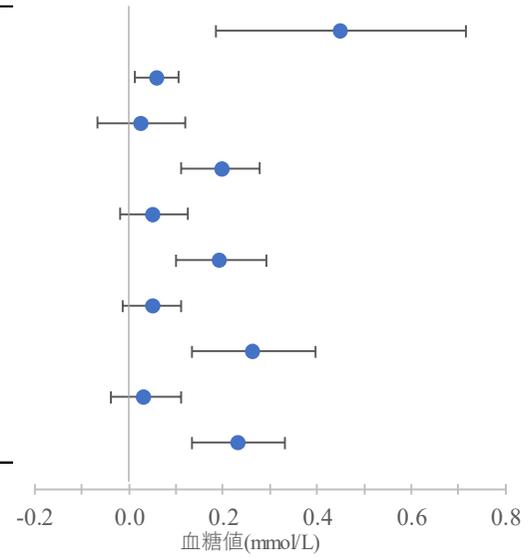
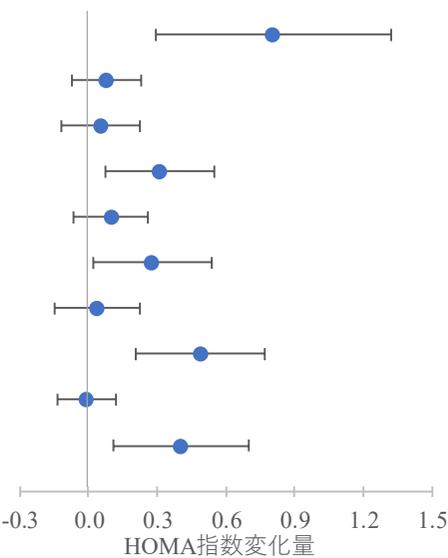


図 6 糖尿病患者、特定の遺伝子型保有者を対象として糖代謝の指標を解析した海外研究の結果
(表 7 に示す研究における血糖値に関する解析結果のまとめ)

156
157
158
159

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	濃度範囲
Kim and Hong (2012)	60歳以上, 糖尿病歴あり	HOMA(homeostatic model assessment)指数	通年	日平均値	0-5日	ラグ0-10日
	60歳以上, 糖尿病歴なし					平均値
	60歳以上, GSTM1有					調査回平均
	60歳以上, GSTM1無					値(SD) :
	60歳以上, GSTT1有					19.38(7.96)
	60歳以上, GSTT1無					ppb
	60歳以上, GSTP1 AA					
	60歳以上, GSTP1 AG or GG					
	60歳以上, リスク遺伝子型数0-1個					
	60歳以上, リスク遺伝子型数2-3個					



※単位変化量を10ppbに換算

160
161
162
163
164

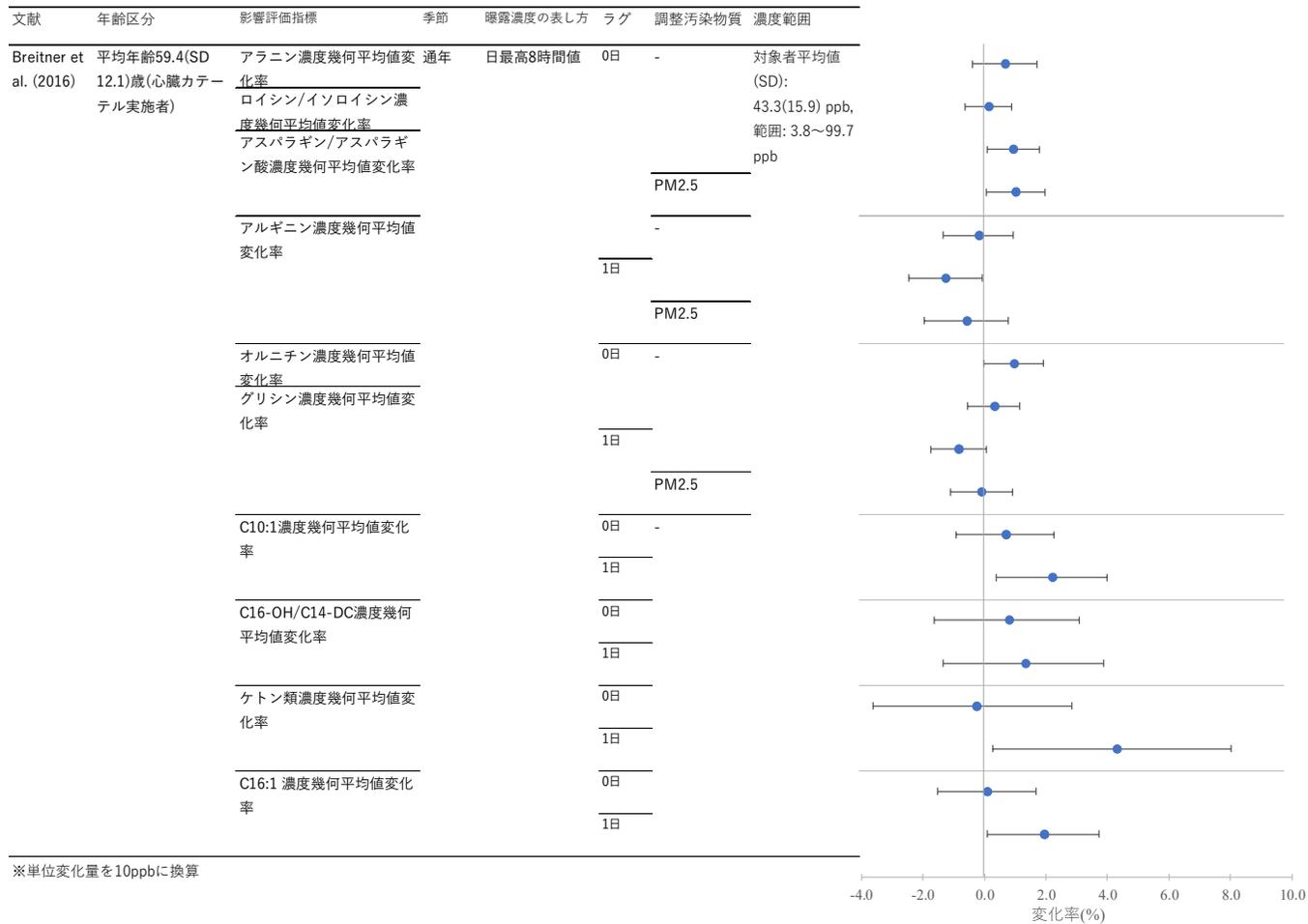
図 7 糖尿病患者、特定の遺伝子型保有者を対象として糖代謝の指標を解析した海外研究の結果
(表 7 に示す研究におけるインスリン抵抗性指数に関する解析結果のまとめ)

表 9 心臓カテーテル検査を受けた患者を対象に血中濃度変化率を解析した海外研究の結果

(表 7 に示す研究における血中濃度変化率に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	変化率 (%)	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Breitner <i>et al.</i> (2016)	平均年齢 59.4(SD 12.1)歳(心臓カテーテル実施者)	アラニン濃度幾何平均値変化率	22.7	通年	日最高8時間値	0日	1.54	-0.8	3.94	-	経時トレンド, 気温, 相対湿度, 年齢, 性別, BMI, 人種, 喫煙状況
		ロイシン/イソロイシン濃度幾何平均値変化率					0.30	-1.40	2.02		
		アスパラギン/アスパラギン酸濃度幾何平均値変化率					2.15	0.25	4.09		
		アルギニン濃度幾何平均値変化率					2.31	0.16	4.50		
		オルニチン濃度幾何平均値変化率				0日	-0.42	-2.95	2.18	-	
		グリシン濃度幾何平均値変化率					1日	-2.83	-5.51	-0.07	
		C10:1 ¹ 濃度幾何平均値変化率				0日		-1.28	-4.32	1.86	
		C16-OH/C14-DC ² 濃度幾何平均値変化率					0日	2.20	0.04	4.41	
		ケトン類濃度幾何平均値変化率				0日		0.72	-1.17	2.65	
		C16:1 ³ 濃度幾何平均値変化率					1日	-1.87	-3.88	0.18	
						1日		-0.19	-2.47	2.14	
							0日	1.61	-1.94	5.3	
						1日		5.04	1.05	9.18	
							0日	1.82	-3.39	7.32	
						1日		3.06	-2.67	9.13	
							0日	-0.58	-7.64	7.03	
	1日	9.77	1.32	18.93	-						
		0日	0.23	-3.34	3.93	-					
	1日		4.43	0.41	8.63	-					

¹ アシルカルニチンの1つ、デカノイルカルニチン² アシルカルニチンの1つ、3-ヒドロキシヘキサデカノイルカルニチン、またはテトラデカンジオイルカルニチン³ アシルカルニチンの1つ、パルミトオレオイルカルニチン



168

169

170

図 8 心臓カテーテル検査を受けた患者を対象に血中濃度変化率を解析した海外研究の結果
(表 7 に示す研究における血中濃度変化率に関する解析結果のまとめ)

171 3. 短期曝露による神経系への影響に関する知見の整理結果

172 短期の O₃ 曝露による神経系及び行動への影響については、評価ス
173 コアに基づく抑うつ症状と O₃ 濃度との関連性について解析が行われている。文献数として
174 は海外における研究が 2 報あり、内訳としては、未成年を対象とした研究が 1 報（表
175 10）、高齢者を対象とした研究が 1 報ある（表 13）。

176 未成年を対象とした Zhao *et al.* (2019)（表 10）では、15 歳時点での抑うつ症状の有無に
177 ついて、ドイツ Wesel ではラグ 0 日の日最高 8 時間 O₃ 濃度と負の関連性がみられたが、ミ
178 ュンヘンでは関連性はみられなかった(図 9, 図 10)。

179 高齢者を対象とした Lim *et al.* (2012)（表 13）では、ラグ 0-28 日の日最高 1 時間 O₃ 濃度
180 と抑うつ症状の有無に正の関連性がみられた(図 11, 図 12)。

181

182 3.1. 神経系への影響に関する海外研究

183 ■ 未成年を対象として神経系への影響を評価した海外研究

184 表 10 未成年を対象に神経系への影響を評価した海外研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Zhao <i>et al.</i> (2019)	ドイツ：ミュンヘン, Wesel	2010～2014年	出生コホートに登録され(1995～1998年にGINIplus, または1997年～1999年にLISAに登録), 調査時点で15歳, かつ1年以上在住のミュンヘン住民1,565人とWesel住民1,262人。抑うつ症状有病率はミュンヘン13.8%, Wesel 10.9%。	15歳時点での追跡調査時にDesTeen*により過去2週間の症状について本人が回答。4点評価14項目の総スコア12以上を抑うつ症状ありと定義。	O ₃ : 日最高8時間値のラグ0, 0-1, 0-2, 0-3, 0-7日最高値	ラグ0-7日最高の日最高8時間値の対象者平均値(SD), 範囲 ミュンヘン: 72.1(25.3)μg/m ³ , 7.9～134.8μg/m ³ Wesel: 62.7(27.7)μg/m ³ , 4.2～135.2μg/m ³ 全体: 67.9(26.8)μg/m ³ , 4.2～135.2μg/m ³	収入, 両親の学歴, 両親の精神病理学, 単親家庭, 屋外滞在時間, 画面前(コンピュータ, TV等)滞在時間, 調査時の年齢, 性別, コホート, 地域	Weselではラグ0日の日最高8時間O ₃ 濃度と抑うつ症状の有無に負の関連性がみられたが, ミュンヘンでは関連性はみられなかった。

185 *DesTeen: Depression Screener for Teenagers : 思春期うつ病のスクリーニングのためのアンケート

186

187

188

189

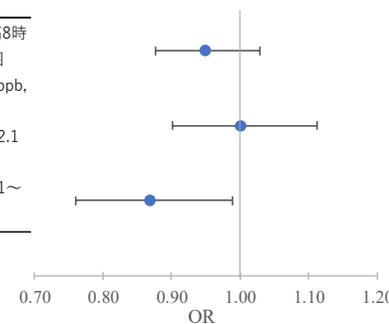
表 11 未成年を対象に抑うつ症状を解析した海外研究の結果
(表 10 に示す研究における抑うつ症状に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	リスク推定値	95%CI	調整汚染物質	調整因子	備考
Zhao <i>et al.</i> (2019)	15 歳	抑うつ症状 (DesTeen スコア \geq 12(4 スコア \times 14 項目中))	19.9	通年	日最高 8 時間値	0 日	0.90	0.77, 1.06	PM ₁₀ と NO ₂ の O ₃ に対する回帰の残差	収入, 両親の学歴, 両親の精神病理学, 単親家庭, 屋外滞在時間, 画面前(コンピュータ, TV 等)滞在時間, 調査時の年齢, 性別, コホート, 地域	全対象者
			17.8				1.00	0.83, 1.21			ミュンヘン
			19.3				0.76	0.59, 0.98			Wesel

190

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	調整汚染物質	備考	濃度範囲
Zhao <i>et al.</i> (2019)	15歳	抑うつ症状有病 (DesTeen スコア \geq 12(4スコア \times 14項目中))	通年	日最高8時間値	0日	PM10, NO2(残差)	全対象者	短期曝露(ラグ0-7日最高8時間値)の平均値(SD), 範囲
							ミュンヘン	36.1(12.7)ppb, 4.0~67.5ppb
							Wesel	31.4(13.9)ppb, 2.1~67.4ppb
							全体	67.9(26.8)ppb, 2.1~67.4ppb

※単位変化量を10ppbに換算



191

192

193

194

図 9 未成年を対象に抑うつ症状を解析した海外研究の結果
(表 10 に示す研究における抑うつ症状に関する解析結果のまとめ)

195

表 12 未成年を対象に抑うつ症状（カウント比）を解析した海外研究の結果

196

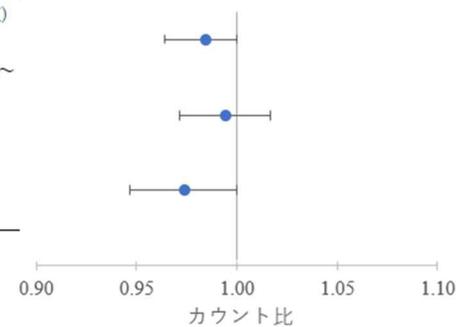
（表 10 に示す研究における抑うつ症状に関する解析結果のまとめ）

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Zhao et al. (2019)	15 歳	DesTeen スコア	19.9	通年	日最高8時間値	0 日	0.97	0.93	1.00	PM ₁₀ , NO ₂ (残差)	収入, 両親の学歴, 両親の精神病理学, 単親家庭, 屋外滞在時間, 画面前(コンピュータ, TV等)滞在時間, 調査時の年齢, 性別, コホート, 地域	全対象者
			17.8				0.99	0.95	1.03			ミュンヘン
			19.3				0.95	0.90	1.00			Wesel

197

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	調整汚染物質	備考	濃度範囲
Zhao et al. (2019)	15歳	DesTeenスコア	通年	日最高8時間値	0日	PM10, NO2(残差)	全対象者	短期曝露(ラグ0-7日最高8時間値)の平均値(SD), 範囲 ミュンヘン: 36.1(12.7)ppb, 4.0~67.5ppb Wesel: 31.4(13.9)ppb, 2.1~67.4ppb 全体: 67.9(26.8)ppb, 2.1~67.4ppb

※単位変化量を10ppbに換算



198

図 10 未成年を対象に抑うつ症状（カウント比）を解析した海外研究の結果

199

（表 10 に示す研究における抑うつ症状に関する解析結果のまとめ）

200

201

202 ■ 高齢者を対象として神経系への影響を評価した海外研究

203 表 13 高齢者を対象として神経系への影響を評価した海外研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Lim <i>et al.</i> (2012)	韓国：ソウル	2008年8～12月, 2009年4～10月, 2010年3～8月	コミュニティセンターに通う高齢者 537人 (平均 71歳, 範囲 60～87歳)	対象者により3期間それぞれにおいて最大1回, 計1～3回の来所時, 来所前1週間の抑うつ症状について SGDS-K* を用いて面談調査し15の症状有無に基づき0～15にスコア化。	O ₃ : 日中最高1時間値(9～18時)	日中最高1時間値の期間全体平均値(SD): 48.1(27) ppb 範囲: 2～140 ppb	年齢, 性別, 修学年数, BMI, 飲酒, 定期的運動, クレアチニン補正尿中コチニン濃度, 収縮期血圧, トリグリセリド, 平均気温, 調査実施期間, 曜日	ラグ0-28日の日中(9～18時)最高1時間O ₃ 濃度とSGDS-K*総スコアの正の関連性がみられた。調査項目別のスコアについては身体的症状(somatic symptoms), 希望喪失感, 空疎感などの情動性症状(affective symptoms)よりも幸福感, 満足感など感情性症状(emotional symptoms)の方がラグ0-28日平均の日中最高1時間O ₃ 濃度との正の関連性が強かった。

204 * SGDS-K: Geriatric Depression Scale 短縮版の韓国語版。

205

206

207

208

209

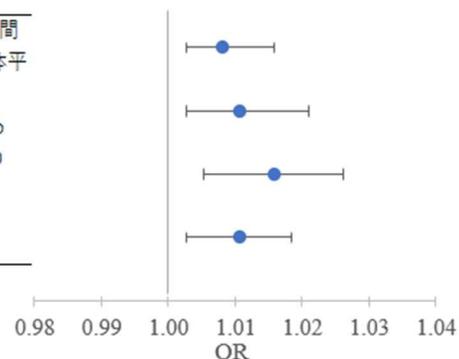
表 14 高齢者を対象に抑うつ症状を解析した海外研究の結果
(表 13 に示す研究における抑うつ症状に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Lim et al. (2012)	60~87歳	SGDS-K 第1項目"人生に満足していない"	37	通年	日中最高1時間値(9~18時)	0-28日	1.03	1.01	1.06	-	年齢, 性別, 修学年数, BMI, 飲酒, 定期的運動, クレアチニン補正尿中コチニン濃度, 収縮期血圧, トリグリセリド, 平均気温, 追跡期間, 曜日
		1.04					1.01	1.08			
		1.06					1.02	1.10			
		1.04					1.01	1.07			

210

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	濃度範囲
Lim et al. (2012)	60~87歳	SGDS-K 第1項目 "人生に満足していない" SGDS-K 第6項目 "悪いことが起きないか心配" SGDS-K 第8項目 "よく無力感を覚える" SGDS-K 第3項目 "人生に虚無感を覚える"	通年	日中最高1時間値 (9~18時)	0-28日	日中最高1時間 値の期間全体平均値(SD): 48.1(27) ppb 範囲: 2-140 ppb

※単位変化量を10ppbに換算



211

212

213

214

図 11 高齢者を対象に抑うつ症状を解析した海外研究の結果
(表 13 に示す研究における抑うつ症状に関する解析結果のまとめ)

215

表 15 高齢者を対象に抑うつ症状スコア変化率を解析した海外研究の結果

216

(表 13 に示す研究における抑うつ症状スコア変化率に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、 等)	ラグ	スコア変 化率(%)	95%CI		調整汚染 物質	調整因子
Lim <i>et al.</i> (2012)	60～87 歳	SGDS-K 総スコア	37	通年	日中最高1時間値 (9～18時)	0-28 日	43.7	11.5	85.2	-	年齢, 性別, 修学 年数, BMI, 飲酒, 定期的運動, ク レアチニン補正 尿中コチニン濃 度, 収縮期血圧, トリグリセリド, 平均気温, 追跡 期間, 曜日
		SGDS-K 第1要因 (emotional symptoms)スコア					132.5	32.0	309.3		
		SGDS-K 第2要因(somatic symptoms)スコア					51.9	-17.4	179.3		
		SGDS-K 第3要因(affective symptoms)スコア					13.0	-29.5	81.0		

217

218

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	濃度範囲
Lim et al. (2012)	60~87歳	SGDS-K総スコア	通年	日中最高1時間値 (9~18時)	0-28日	日中最高1時間 値の期間全体 平均値(SD) : 48.1(27) ppb 範囲 : 2-140 ppb
		SGDS-K第1要因 (emotional symptoms)スコア				
		SGDS-K第2要因 (somatic symptoms)スコア				
		SGDS-K第3要因 (affective symptoms)スコア				

※単位変化量を10ppbに換算

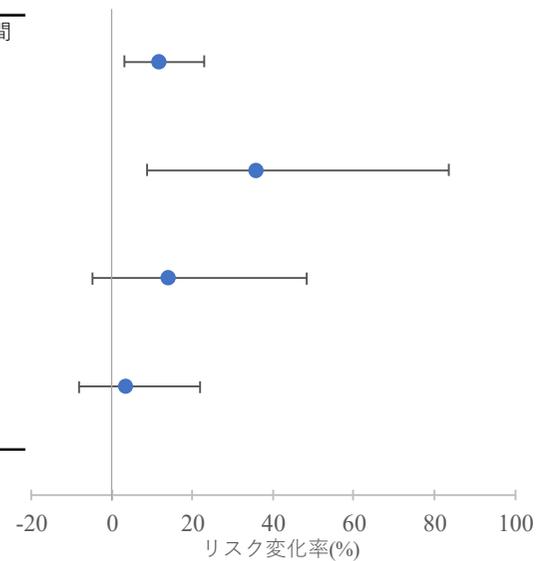


図 12 高齢者を対象に抑うつ症状スコア変化率を解析した海外研究の結果
(表 13 に示す研究における抑うつ症状スコア変化率に関する解析結果のまとめ)

219
220
221
222
223

224 4. 短期曝露による遺伝子障害性に関する知見の整理結果

225 短期 O₃ 曝露の遺伝子障害性について検討した研究については、DNA 切断を評価するアッ
226 セイに基づく DNA 損傷と O₃ 濃度との関連性について解析が行われている。文献数として
227 は、全年齢及び成人を対象とした海外研究が 3 報ある（表 16）。

228 これらの研究（表 16）では、いずれも O₃ 濃度上昇に伴い粘膜や血液をサンプルとしたコ
229 メットアッセイに基づく DNA 損傷の増加がみられた。具体的には、Pacini *et al.* (2003) で
230 は、サンプル採取前日の日平均 O₃ 濃度の上昇に伴う DNA 損傷の増加がみられた。Giovannelli
231 *et al.* (2006) では、血液採取前 7 日間平均の日平均 O₃ 濃度上昇に伴う DNA 損傷の増加がみ
232 られた。Tovalin *et al.* (2006) では、採血前 1 週間平均の個人曝露 O₃ 職業曝露上昇に伴う DNA
233 損傷の増加がみられた。

234

235 4.1. 遺伝子障害性に関する海外研究

236 ■ 全年齢及び成人を対象とし遺伝子障害性を評価した海外研究

237 表 16 全年齢及び成人を対象とし遺伝子障害性を評価した海外研究【3報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Pacini <i>et al.</i> (2003)	イタリア：トスカーナ州フィレンツェ, サルジニア島 Sassari	フィレンツェ：2001年6月～2002年1月の8カ月間, サルジニア島 2002年6月	フィレンツェ 102人(26～60歳, 平均38.7歳), サルジニア島 Sassari 17人(20～58歳, 平均27.2歳)のボランティア	各対象者1回の鼻・喉臨床検査時に鼻腔粘膜細胞を採取し, アルカリコメットアッセイによる遺伝毒性試験, 形態観察を実施	O ₃ ：日平均値	サンプル採取前日1日平均 フィレンツェ 平均値(SD)： 81.72(11.03) µg/m ³ Sassari 平均値(SD)： 43.06(0.19) µg/m ³	なし	フィレンツェの被験者において粘膜細胞採取前日の平均O ₃ 濃度の上昇に伴うDNA損傷の増加がみられた。
Giovannelli <i>et al.</i> (2006)	イタリア：フィレンツェ	2002年1月～2003年10月	健康者男女79人(平均年齢(SD)46.9(1.84)歳)	各対象者1回, 血液サンプルを採取。血液から単離した細胞におけるDNA鎖切断, formamidopyrimidine glycosylase(FPG)切断酸化プリン塩基についてコメットアッセイで分析	O ₃ ：採血前3, 7日間平均値(日平均値ベース)	採血前3日間平均値の対象者による範囲：約10～約80µg/m ³ (図から読み取り)	年齢, 性別, 気温, 日射量	単変量線形回帰分析において血液採取前7日間平均O ₃ 濃度の上昇に伴うDNA損傷の増加がみられ, 多変量線形回帰分析でも同様であった。
Tovalin <i>et al.</i> (2006)	メキシコ：2都市(メキシコシティ, Puebla)	2002年4～5月	男性労働者55人(18～60歳)。内訳はメキシコシティ39人(屋内労働者20人, 屋外労働者19人), Puebla16人(屋内労働者7人, 屋外労働者9人)。	調査期間の最後に末梢血を採取し, コメットアッセイにより分析	O ₃ ：採血前1週間平均個人曝露(屋外, 屋内滞在時間と1時間測定値, 屋外/屋内濃度比より推計)	メキシコシティ 屋外労働者中央値：28.5 ppb 屋内労働者中央値：5.1 ppb Puebla 屋外労働者中央値：36.1 ppb	なし	採血前1週間の平均O ₃ 濃度上昇に伴うDNA損傷に増加がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
						屋内労働者中央値：19.5ppb		

238

239 5. 長期曝露による代謝系への影響に関する知見の整理結果

240 長期の O₃ 曝露による代謝系への影響について検討したコホート研究及び長期追跡研究に
241 ついては、海外における成人の黒人女性を対象として年単位での解析を行った研究(the
242 Black Womens Health Study (BWHS))が 2 報あり (表 17) 、体重変化や 2 型糖尿病発症と O₃
243 濃度に正の関連性がみられたことを報告している。

244 具体的には、White *et al.* (2016)では、対象者全体では日最高 8 時間の年平均 O₃ 濃度と体
245 重変化量に関連性はみられなかったが、BMI が 25 未満の対象者では正の関連性がみられた
246 (図 13)。Jerrett *et al.* (2017)では、日最高 8 時間の年平均 O₃ 濃度と 2 型糖尿病発症に正の関
247 連性がみられ、PM_{2.5} で調整しても関連性が維持されたが、NO₂ について調整すると関連性
248 がみられなくなった(図 14)。

249 5.1. 代謝系への影響に関する海外研究

250 ■ 年単位の代謝系への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

251 表 17 成人を対象として代謝系への影響を評価した海外研究【2報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
White <i>et al.</i> (2016)	米国：56都市	1995年登録, 1997～2011年に追跡調査	1995年時点で21～69歳のアフリカ系米国人女性を対象とした the Black Womens Health Study (BWHS) 参加者中, 1995年時点で55歳以下, 56都市在住, 調査期間末までのがん罹患歴の無い38,374人。期間中に55歳到達または出産の際にはその時点で追跡終了	登録時ベースライン調査及び2年毎の追跡調査での郵送・Web回答式の質問票調査における自己申告により体重把握	O ₃ ：調査前2年間居住地に基づき割り当てられた2007～2008年平均値(日最高8時間値ベース)	1995年における対象者平均(SD)：37.5(4.5)ppb	食事, 閉経, 学歴, 喫煙状況, 運動, 日常的な人種差別, 身長, 年齢, 地域社会経済状況, 18歳時体重, 経時トレンド	2007～2008年平均値から推定された調査前2年間の居住地におけるO ₃ 長期曝露濃度(日最高8時間値ベース)と体重増加に対象者全体では関連性はみられなかったが, 1995年時点のBMIが25未満の対象者(11,744人)では正の関連性がみられた。
Jerrett <i>et al.</i> (2017)	米国：56都市	1995年登録, 1997～2011年に追跡調査	1995年時点で21～69歳のアフリカ系米国人女性を対象とする the Black Womens Health Study (BWHS) 参加者中, 56都市在住で登録時に糖尿病患者ではない43,003人	登録時ベースライン調査及び2年毎の追跡調査での郵送・Web回答式の質問票調査(30歳到達以降, 最大8回)における自己申告により医師の2型糖尿病診断を把握	O ₃ ：診断前2年間居住地に基づき割り当てられた2007～2008年平均値(日最高8時間値ベース)	1995年における対象者範囲：25.4～56.4 ppb, IQR: 6.7ppb	年齢, 調査回, 都市, 学歴, 野菜・果実類摂取スコア, 肉類・揚げ物摂取スコア, 週の運動時間, 親の糖尿病歴, BMI, 喫煙状況, 地域社会経済状況	2007～2008年平均値から推定された診断前2年間居住地におけるO ₃ 長期曝露濃度(日最高8時間値ベース)は交絡因子調整後, 2型糖尿病発症との正の関連性がみられた。PM _{2.5} を調整しても関連性に大きな変化はみられなかったが, NO ₂ を調整すると関連性はみられなくなった。NO ₂ によるO ₃ と2型糖尿病との正の関連性への修飾効果のみられ, NO ₂ 濃度の

文献	対象国・ 対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方 法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								低い地域で O ₃ と 2 型糖尿病 発症との正の関連性が強か った(図示のみ)。

252

253

254

255

表 18 成人を対象に体重変化を解析した海外研究の結果

256

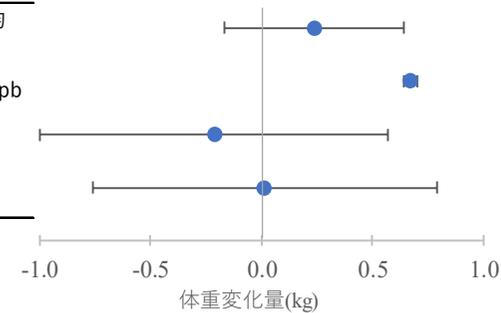
(表 17 に示す研究における体重変化に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	16年間体重変化量(kg)			調整汚染物質	調整因子	備考
						0.16	-0.11	0.43			
White et al. (2016)	21~55歳(黒人女性)	体重	6.7	通年	年平均値(日最高8時間値ベース)	0.45	0.43	0.47	-	食事, 閉経, 学歴, 喫煙状況, 運動, 日常的な人種差別, 身長, 年齢, 地域社会経済状況, 18歳時体重, 時間	-
						-0.14	-0.67	0.38			BMI<25 (11,744人)
						0.01	-0.51	0.53			BMI:25-30 (8,991人)
											BMI≥30 (8,031人)

257

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	備考	濃度範囲
White et al. (2016)	21~55歳(黒人女性)	体重	通年	年平均値(日最高8時間値ベース)	-	対象者平均(SD): BMI<25 37.5(4.5)ppb BMI:25-30 BMI≥30

※単位変化量を10ppbに換算



258

259

図 13 成人を対象に体重変化を解析した海外研究の結果

260

(表 17 に示す研究における体重変化に関する解析結果のまとめ)

261

262

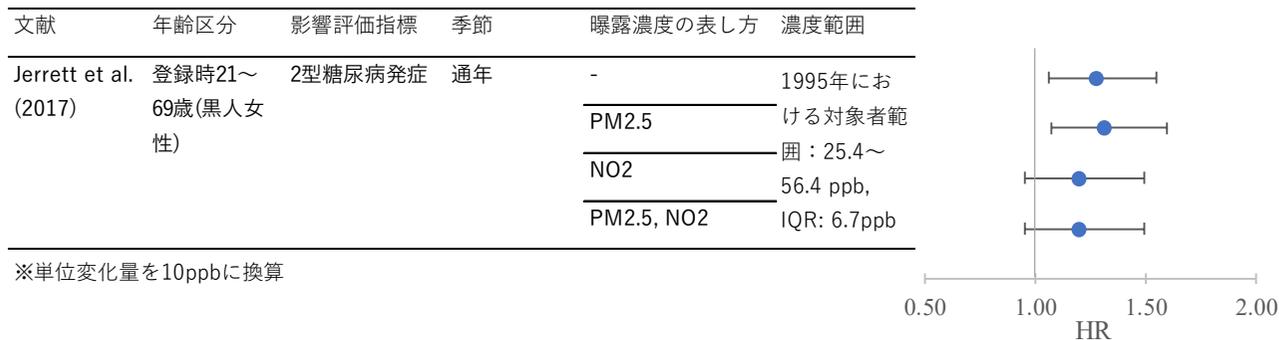
表 19 成人を対象に糖尿病発症を解析した海外研究の結果

263

(表 17 に示す研究における糖尿病発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Jerrett <i>et al.</i> (2017)	登録時 21～69 歳(黒人女性)	2 型糖尿病発症	6.7	通年	2 年間平均値 (日最高 8 時間値ベース)	1.18	1.04	1.34	-	年齢, 調査回, 都市, 学歴, 野菜・果実類摂取スコア, 肉類・揚げ物摂取スコア, 週の運動時間, 家族の糖尿病歴, BMI, 喫煙状況, 地域社会経済状況
						1.20	1.05	1.37	PM _{2.5}	
						1.13	0.97	1.31	NO ₂	
						1.13	0.97	1.31	PM _{2.5} , NO ₂	

264



265

図 14 成人を対象に糖尿病発症を解析した海外研究の結果

266

(表 17 に示す研究における糖尿病発症に関する解析結果のまとめ)

267

268

269 6. 長期曝露による神経系への影響に関する知見の整理結果

270 長期の O₃ 曝露による神経系への影響については、認知症、アルツハイマー病、パーキン
271 ソン病、自閉スペクトラム症、うつ病の発症や認知機能の低下と O₃ 濃度との関連性につい
272 て解析したコホート研究及び長期追跡研究として、海外における年単位での解析を行った
273 研究が 7 報、数カ月単位での解析を行った研究が 2 報ある。年単位での解析を行った研究
274 7 報については、全年齢及び成人を対象とした研究が 4 報（表 20）、未成年を対象とした
275 研究が 1 報（表 24）、高齢者を対象とした研究が 2 報（表 26）である。

276 全年齢及び成人を対象とした研究（表 20）については、O₃ 濃度と認知症又はアルツハ
277 イマー病発症に負の関連性がみられたとする報告が 2 報ある。パーキンソン病については
278 正の関連性がみられたとする報告が 2 報あるが、解析条件により負の関連性がみられたと
279 する報告や関連性はみられなかったとする報告もある。具体的には、Kirrane *et al.* (2015)で
280 は、通年での解析ではノースカロライナ州とアイオワ州ともに日最高 8 時間 O₃ 濃度の
281 2002～2005 年平均値とパーキンソン病診断に関連性はみられなかった。温暖期（4～10
282 月）に限定した解析では、ノースカロライナ州の農薬使用者において 2002～2005 年平均
283 O₃ 濃度とパーキンソン病診断に正の関連性がみられたが、アイオワ州では関連性はみられ
284 なかった(図 15)。Chen *et al.* (2017c)では、単一汚染物質モデルでは 5～10 月平均 O₃ 濃度の
285 発症 2 年前までの 5 年間平均値と認知症発症に負の関連性がみられたが、合併症や社会経
286 済的背景について調整すると関連性は失われた。また PM_{2.5}、NO₂ について調整した複合汚
287 染物質モデルにおいても関連性はみられなかった(図 16)。Carey *et al.* (2018)では、年平均
288 O₃ 濃度と認知症及びアルツハイマー病の初回診断に負の関連性がみられた(図 16)。Shin *et*
289 *al.* (2018b)では、発症 2 年前までの 5 年間平均 O₃ 濃度とパーキンソン病発症に正の関連性
290 がみられたが、PM_{2.5}、NO₂ を含めたモデルでは関連性は失われた。また、発症 10 年前ま
291 での 5 年間平均 O₃ 濃度とパーキンソン病発症には負の関連性がみられた(図 17)。

292 未成年を対象とした研究（表 24）としては、Jung *et al.* (2013)があり、診断前 1 年間平
293 均 O₃ 濃度と自閉スペクトラム症新規診断に正の関連性がみられ、CO、NO₂、SO₂ について
294 調整しても関連性は維持された(図 18)。

295 高齢者を対象とした研究（表 26）については、O₃ 濃度とアルツハイマー病の発症に正
296 の関連性がみられたとする報告が 1 報、O₃ 低濃度曝露群と比較し高濃度曝露群でより認知
297 機能低下がみられたとする報告が 1 報ある。具体的には、Jung *et al.* (2015)では、ベースラ
298 イン時の日最高 8 時間値の年間第 4 位の O₃ 濃度とアルツハイマー病新規診断に正の関連性
299 がみられた。また、追跡期間中についての解析では、O₃ 濃度の変化と新規診断により強い
300 正の関連性がみられ、CO、NO₂、PM₁₀、SO₂ について調整を行っても関連性は維持された
301 (図 19)。Cleary *et al.* (2018)では、認知機能障害の評価スコアに基づく 1 年あたりの認知機
302 能の低下は、関連因子の調整前のモデルでは 2004～2008 年平均 O₃ 低濃度曝露群と比較し
303 高濃度曝露群の方が大きかった。ベースライン時認知機能正常群では、O₃ 低濃度曝露群に

304 対して高濃度曝露の方が認知機能低下が大きかったが、認知機能非正常群では低下はみら
305 れなかった。

306 数カ月単位での解析を行った研究としては、全年齢及び成人を対象とした研究が2報あ
307 り(表28)、O₃濃度とうつ病発症またはパーキンソン病発症に正の関連性がみられたと
308 する報告が1報ずつある。Kioumourtzoglou *et al.* (2017)では、5~9月平均O₃濃度と医師に
309 よる最初のうつ病の診断または抗うつ剤使用で定義されるうつ病発症に正の関連性がみら
310 れ、PM_{2.5}濃度について調整しても関連性は維持された(図20)。Cerza *et al.* (2018)では、50
311 歳以上を対象とした解析では8時間(時間帯不明)平均O₃濃度の5~9月平均値とパーキ
312 ンソン病発症との正の関連性がみられたが、NO₂について調整すると関連性は失われた。
313 また、60歳未満、60歳以上70歳未満、70歳以上を対象とした解析では関連性はみられな
314 かった(図21)。

315

316 6.1. 神経系への影響に関する海外研究

317 ■ 年単位の神経系への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

318

319

表 20 全年齢及び成人を対象として神経系への影響を評価した海外研究【4報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Kirrane <i>et al.</i> (2015)	米国：ノースカロライナ州, アイオワ州	登録:1993～1997年, 追跡調査:1999～2003年, 2005～2010年	AHS(Agricultural Health Study) 対象者の農業従事者とその配偶者で必要な情報を得られたノースカロライナ州住民 29,716 人, アイオワ州住民 53,219 人(登録時年齢 12～92 歳)。このうちパーキンソン病症例はそれぞれ 104 人, 195 人。残り 29,612 人, 53,024 人を対照とする。	1 回または 2 回の追跡調査において医師等によるパーキンソン病診断の有無を面談聴取	O ₃ : 2002～2005 年通年平均値, 4～10 月平均値(日最高 8 時間値ベース)	ノースカロライナ州対象者平均(SD), 最大値: 2002～2005 年通年平均値: 40.6(1.6)ppb, 46.5ppb 2002～2005 年 4～10 月平均値: 46.7(2.0)ppb, 53.6ppb アイオワ州対象者平均(SD), 最大値: 2002～2005 年通年平均値: 39.0(1.1)ppb, 41.5ppb 2002～2005 年 4～10 月平均値: 45.6(1.0)ppb, 48.0ppb	年齢, 性別, 喫煙状況, 登録時の農薬使用累積日数	2002～2005 年温暖期(4～10 月)平均 O ₃ 濃度(日最高 8 時間値ベース)はノースカロライナ州の農薬使用者において年齢, 性別, 喫煙の調整後, 農薬使用累積日数の追加調整後のパーキンソン病診断との間に, 正の関連性がみられたが, アイオワ州では関連性はみられなかった。2002～2005 年平均 O ₃ 濃度とパーキンソン病診断との関連性は州によらずみられなかった。
Chen <i>et al.</i> (2017c)	カナダ：オンタリオ州	2001 年 4 月～2013 年 3 月	カナダ出生, オンタリオ州在住 5 年以上の州健康保険に加入している成人から成る Ontario Population Health and Environment Cohort (ONPHEC)のう	健康管理データベースから認知症定義(認知症による入院 1 回以上または 2 年間に 3 回以上の医師の請求, 認知症関連の処方)に	O ₃ : 温暖期平均値(5～10 月)の発症 2 年前までの 5 年間平均値 (測定値と物理的大気質予	ベースライン時の居住地での発症 2 年前までの温暖期 5 年間平均値の対象者平均: 45.8 ppb, 範囲: 22.3～58.9 ppb	年齢, 性別, 地域収入レベル, 地域学歴レベル, 地域失業率, 地域移民率, 都市部/非都市部, 北部/南部, 脳傷害, 脳卒中, 糖尿病, 高血圧, 冠動脈性心疾患,	単一汚染物質モデルでは発症 2 年前までの 5 年間平均の温暖期(5～10 月)平均 O ₃ 濃度と認知症発症に負の関連性がみられたが, 合併症の有無や社会経済的背

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			ち, 2001年4月時点で認知症非罹患の55~85歳, 2,066,639人。うち追跡期間中の認知症患者は257,816人。	に基づき認知症患者を抽出	測モデルを組み合わせ、該当年の対象者住所における温暖期平均濃度を算出)		心不全, 不整脈。地域で層別化 感度分析での追加因子: 喫煙, 運動, 肥満, 学歴。地域困窮レベル, 脳神経科アクセス, 長期トレンド, 都市規模	景について調整すると関連性は失われた。また、PM _{2.5} , NO ₂ との3汚染物質モデルにおいても関連性はみられなかった。
Carey <i>et al.</i> (2018)	英国: グレーターロンドン (高速環状道路 M25 内側)	2005~2013年	2005年1月1日時点で75の一般診療所に登録から1年以上で、認知症歴, ケアホーム入所歴が無く、大気汚染物質曝露推定値とリンクできた50~79歳, 130,978人(男性49.7%)。2013年12月までの追跡調査で2,181人が認知症診断を受け、そのうち848人がアルツハイマー疾患, 634人が血管性認知症, 48人が両方の診断を受けた。	一般診療所から患者データを収集した臨床診療研究データリンク(CPRD)における最初の認知症診断, CPRDの認知症診断記録の無い場合, 死亡記録におけるICD10に基づく認知症を主要死因とする死亡	O ₃ : 2004年年間平均値	対象者平均 (SD):38.0(3.9)µg/m ³	年齢, 性別, 人種/民族, 喫煙, BMI, 複合剥奪指数, 虚血性心疾患, 脳卒中, 糖尿病, 心不全, 夜間騒音	年平均O ₃ 濃度と認知症、また認知症の病型の一つであるアルツハイマー病の初回診断に負の関連性がみられた。
Shin <i>et al.</i> (2018b)	カナダ: オンタリオ州	2001年4月~2013年3月	カナダ出生, オンタリオ州在住5年以上の州健康保険に加入している成人から成る Ontario Population Health and Environment Cohort (ONPHEC)のう	政府支出健康保険システムを通してデータを収集し構築した健康管理データベースに、パーキンソン病発症定義(パーキンソン	O ₃ : 5年間平均値(日最高8時間値ベース)	2001年年平均値のオンタリオ州平均(SD): 49.8(4.6)ppb, 範囲: 24.3~64.1 ppb	年齢, 性別, 地域失業率, 地域移民率, 地域高卒未満率, 世帯収入地域五分位, 都市部/非都市部, 北部/南部, 既存疾患	発症2年前までの5年間平均O ₃ 濃度とパーキンソン病発症に正の関連性がみられた。個人, 地域に関する調整因子を加えても大きな変化はみられなかった

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			ち, 2001年4月1日時点で55~85歳で、パーキンソン病診断歴の無い2,194,519人。追跡期間中のパーキンソン病発症患者38,475人	病に関連し1回の医師の請求前後6カ月以内に薬剤費用の請求、または1年以内に2回以上の医師の請求)に基づくアルゴリズムを適用			感度分析での追加因子: 暦年, 農業従事者率, 地域困窮レベル, 神経科医密度, 医師密度, 可視マイノリティ比率, 都市規模, 喫煙, 運動	が, PM _{2.5} , NO ₂ を含めたモデルでは関連性はみられなくなった。発症10年前までの5年間平均O ₃ 濃度とパーキンソン病発症には負の関連性がみられた。

320

321

表 21 全年齢を対象にパーキンソン病診断を解析した海外研究の結果

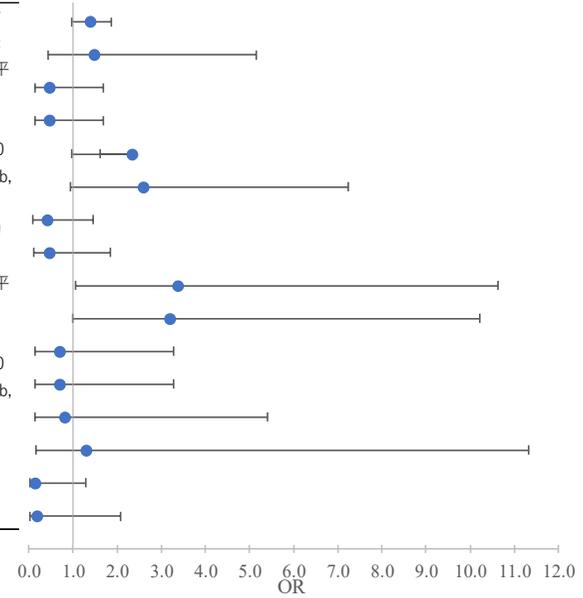
322

(表 20 に示す研究におけるパーキンソン病診断に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Kirrane <i>et al.</i> (2015)	登録時12~92歳(農薬使用者と配偶者)	パーキンソン病有無(医師診断有無の自己申告)	2.63	通年	4年間通年平均値(日最高8時間値ベース)	1.09	0.99	1.18	-	年齢, 性別, 喫煙状況	ノースカロライナ州
						1.11	0.80	1.54		年齢, 性別, 喫煙状況, 農薬使用累積日数	
						1.65	0.88	1.09		年齢, 性別, 喫煙状況	アイオワ州
						0.88	0.71	1.09		年齢, 性別, 喫煙状況, 農薬使用累積日数	
			3.45	曝露: 温暖期, パーキンソン病: 通年	4年間温暖期(4~10月)平均値(日最高8時間値ベース)	1.34	0.99	1.18		年齢, 性別, 喫煙状況	ノースカロライナ州
						1.39	0.98	1.98		年齢, 性別, 喫煙状況, 農薬使用累積日数	
						0.93	0.83	1.03		年齢, 性別, 喫煙状況	アイオワ州
						0.94	0.84	1.05		年齢, 性別, 喫煙状況, 農薬使用累積日数	

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
	登録時 12～92 歳(農薬使用者)		3.45			1.52	1.02	2.26		年齢, 性別, 喫煙状況	ノースカロライナ州	
						1.49	1.00	2.23		年齢, 性別, 喫煙状況, 農薬使用累積日数		
						0.8	0.97	0.85		1.10	年齢, 性別, 喫煙状況	アイオワ州
			3.45			0.97	0.85	1.10		年齢, 性別, 喫煙状況, 農薬使用累積日数		
						登録時 12～92 歳(配偶者)	0.93	0.49		1.79	年齢, 性別, 喫煙状況	ノースカロライナ州
							1.09	0.52		2.31	年齢, 性別, 喫煙状況, 農薬使用累積日数	
	0.8		0.85			0.71	1.02	年齢, 性別, 喫煙状況		アイオワ州		
			0.87			0.71	1.06	年齢, 性別, 喫煙状況, 農薬使用累積日数				

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	備考	濃度範囲
Kirrane et al. (2015)	登録時12～92歳(農業使用者と配偶者)	パーキンソン病有病(医師診断有無の自己申告)	通年	4年間通年平均値(日最高8時間値ベース)	年齢, 性別, 喫煙状況	ノースカロライナ州	ノースカロライナ州対象者平均(SD), 最大値: 2002～2005年通年平均値: 40.6(1.6)ppb, 46.5ppb
					年齢, 性別, 喫煙状況, 農業使用累積日	イナ州	
					年齢, 性別, 喫煙状況	アイオワ州	
					年齢, 性別, 喫煙状況, 農業使用累積日	アイオワ州	
	登録時12～92歳(農業使用者)	パーキンソン病有病(医師診断有無の自己申告)	通年	4年間温暖期(4～10月)平均値(日最高8時間値ベース)	年齢, 性別, 喫煙状況	ノースカロライナ州	2002～2005年4～10月平均値: 46.7(2.0)ppb, 53.6ppb
					年齢, 性別, 喫煙状況, 農業使用累積日	イナ州	
					年齢, 性別, 喫煙状況	アイオワ州	
					年齢, 性別, 喫煙状況, 農業使用累積日	アイオワ州	
	登録時12～92歳(配偶者)	パーキンソン病有病(医師診断有無の自己申告)	通年	4年間温暖期(4～10月)平均値(日最高8時間値ベース)	年齢, 性別, 喫煙状況	ノースカロライナ州	2002～2005年通年平均値: 39.0(1.1)ppb, 41.5ppb
					年齢, 性別, 喫煙状況, 農業使用累積日	イナ州	
					年齢, 性別, 喫煙状況	アイオワ州	
					年齢, 性別, 喫煙状況, 農業使用累積日	アイオワ州	



※単位変化量を10ppbに換算

図 15 全年齢を対象にパーキンソン病診断を解析した海外研究の結果
(表 20 に示す研究におけるパーキンソン病診断に関する解析結果のまとめ)

324
325
326
327
328
329
330
331
332

333

表 22 成人を対象に認知症発症を解析した海外研究の結果

334

(表 20 に示す研究における認知症発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Chen <i>et al.</i> (2017c)	55～85 歳 (2001 年 4 月時点)	認知症発症	6.3	曝露: 温暖期, 認知症: 通年	発症 2 年前までの 5～10 月の 5 年間平均値	0.97	0.94	0.98	-	年齢, 性別, 地域で層別化	-	
						0.98	0.96	0.99				* , 地域で層別化
						0.98	0.96	1.00				* , 都市部/非都市部, 北部/南部, 地域で層別化
						0.98	0.96	1.00				** , 地域で層別化
						0.98	0.96	1.00				** , 喫煙, 運動, 肥満, 学歴, 地域で層別化
						0.99	0.97	1.01				PM _{2.5} , NO ₂
	≥65 歳				55～85 歳 (2001 年 4 月時点)	発症 5 年前までの 5～10 月の 5 年間平均値	0.96	0.94	0.98	** , 地域で層別化		
	発症 10 年前までの 5～10 月の 5 年間平均値						0.99	0.96	1.02	-		
				0.99	0.95	1.03						

335

*年齢, 性別, 地域収入レベル, 地域学歴レベル, 地域失業率, 地域移民率

336

**年齢, 性別, 地域収入レベル, 地域学歴レベル, 地域失業率, 地域移民率, 都市部/非都市部, 北部/南部, 脳傷害, 脳卒中, 糖尿病, 高血圧, 冠動脈性心疾患, 心不全, 不整脈

337

338

339

表 22 成人を対象に認知症発症を解析した海外研究の結果（続き）

340

（表 20 に示す研究における認知症発症に関する解析結果のまとめ）

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Carey <i>et al.</i> (2018)	50～79 歳 (2005 年 1 月 1 日時点)	認知症発症(初診断)	2.79	通年	年平均値	0.84	0.75	0.93	-	年齢, 性別, 人種/民族, 喫煙, BMI	-
						0.84	0.75	0.94		*	
						0.85	0.76	0.94		*, 虚血性心疾患, 脳卒中, 糖尿病, 心不全	
						0.85	0.76	0.96		*, 夜間騒音	
						0.78	0.66	0.92		*	
		アルツハイマー疾患発症(初診断)				0.88	0.71	1.09			
		血管性認知症発症(初診断)				0.87	0.76	1.01			
		その他認知症発症									

341 *年齢, 性別, 人種/民族, 喫煙, BMI, 複合剥奪指数

342

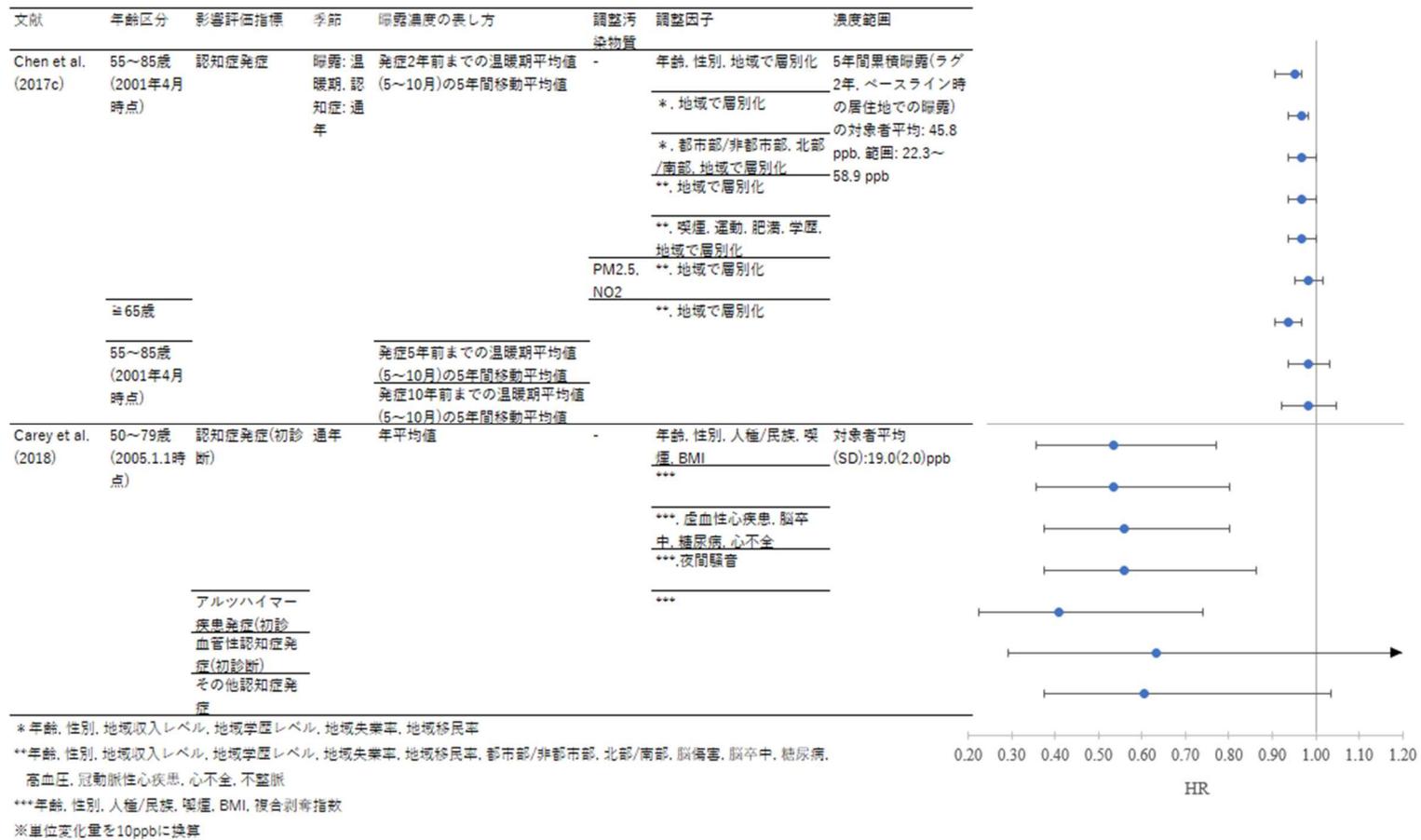


図 16 成人を対象に認知症発症を解析した海外研究の結果
 (表 20に示す研究における認知症発症に関する解析結果のまとめ)

343
 344
 345
 346

347

表 23 成人を対象にパーキンソン病発症を解析した海外研究の結果

348

(表 20 に示す研究におけるパーキンソン病発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Shin <i>et al.</i> (2018b)	55~85 歳	パーキンソン病発症	6.3	通年	発症 2 年前までの 5 年間 平均値(日最高 8 時間値ベース)	1.04	1.01	1.07	-	年齢, 性別
						1.04	1.01	1.07		年齢, 性別, 地域リスク因子(失業率, 移民率, 高卒未満率, 世帯収入五分位)
						1.04	1.01	1.07		*
						1.04	1.01	1.07		*, 既存疾患
						1.04	1.01	1.08		*, 既存疾患, 暦年
						1.04	1.01	1.07		*, 既存疾患, 農業従事者
						1.04	1.01	1.07		*, 既存疾患, 貧困
						1.05	1.02	1.08		*, 神経科医密度
						1.05	1.02	1.09		*, 既存疾患, 医師密度
						1.04	1.01	1.06		*, 既存疾患, 可視マイノリティ比率
					1.04	1.01	1.08	*, 既存疾患, 都市規模		
					1.04	1.01	1.07	*, 既存疾患, 喫煙, 運動		
					発症 5 年前までの 5 年間 平均値(日最高 8 時間値ベース)	1.04	0.99	1.08		
					発症 10 年前までの 5 年間 平均値(日最高 8 時間値ベース)	0.93	0.89	0.98		
					発症 2 年前までの 5 年間 平均値(日最高 8 時間値ベース)	1.03	0.99	1.06	PM _{2.5} , NO ₂	

349

*年齢, 性別, 地域リスク因子(失業率, 移民率, 高卒未満率, 世帯収入五分位), 居住地(都市部/非都市部), 居住地域(北部/南部)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Shin et al. (2018b)	55~85歳	パーキンソン病発症	通年	発症2年前までの5年間平均値 (日最高8時間値ベース)	2年	-	年齢,性別	2001年年平均値のオンタリオ州平均(SD): 49.8(4.6)ppb, 範囲: 24.3~64.1 ppb
							年齢,性別,地域リスク因子(失業率,移民率,高卒未満率,世帯収入五分位)	
							*	
							*, 既存疾患	
							*, 既存疾患, 暦年	
							*, 既存疾患, 農業従事者	
							*, 既存疾患, 貧困	
							*, 神経科医密度	
							*, 既存疾患, 医師密度	
							*, 既存疾患, 可視マイノリティ比率	
*, 既存疾患, 都市規模								
				発症5年前までの5年間平均値 (日最高8時間値ベース)	5年		*	
				発症10年前までの5年間平均値 (日最高8時間値ベース)	10年			
				発症2年前までの5年間平均値 (日最高8時間値ベース)	2年	PM2.5, NO2		

* 年齢,性別,地域リスク因子(失業率,移民率,高卒未満率,世帯収入五分位),居住地(都市部/非都市部),居住地域(北部/南部)

※単位変化量を10ppbに換算

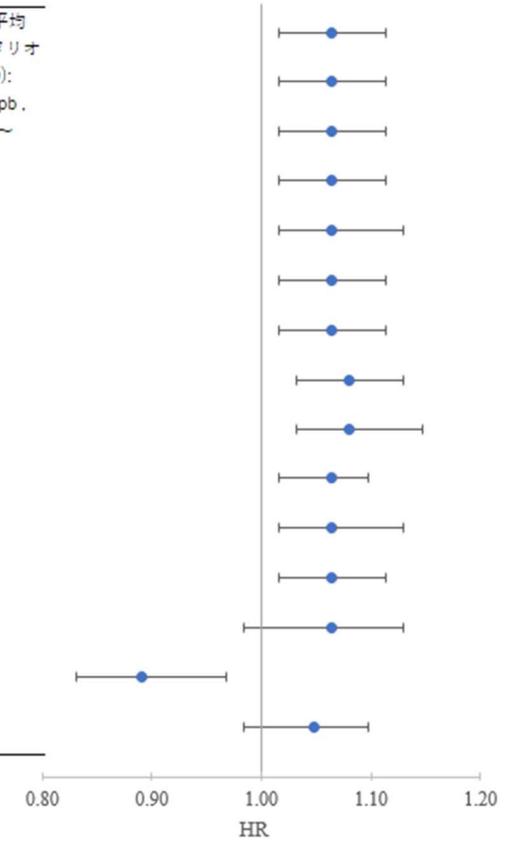


図 17 成人を対象にパーキンソン病発症を解析した海外研究の結果
(表 20 に示す研究におけるパーキンソン病発症に関する解析結果のまとめ)

354

355

表 24 未成年を対象として神経系への影響を評価した海外研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法(データソース)	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Jung <i>et al.</i> (2013)	台湾	2000～2010年	2000年台湾国家健康保険研究データベースから検索した、ベースライン時点で自閉スペクトラム症診断の無い3歳未満の子供49,073人。追跡中に342人が自閉スペクトラム症診断を受けた。	台湾国家健康保険研究データベースに登録されているASDの初回診断	O ₃ : 診断前1, 2, 3, 4年間平均値(日最高1時間値ベース)	診断前1年間平均値の対象者中央値 106.44 ppb 図からの読み取り値 期間中春季平均値 (SD): 約 110(20)ppb 期間中夏季平均値 (SD): 約 100(20) ppb 期間中秋季平均値 (SD): 約 120(25) ppb 期間中冬季平均値 (SD): 約 95(30) ppb	年齢, 性別, 不安, 精神遅滞, 早産, 社会経済状況 SO ₂ との2汚染物質モデルでのみ強迫性障害, 恐怖症,	単一汚染物質モデルで診断前1年間平均O ₃ 濃度は調整前、調整後の自閉スペクトラム症新規診断との正の関連性がみられ、診断前2, 3, 4年間平均O ₃ 濃度を使用した場合、CO, NO ₂ , SO ₂ との2汚染物質モデルでの解析についても同様であった。

356

357

358

359

表 25 未成年を対象に自閉スペクトラム症の診断を解析した海外研究の結果

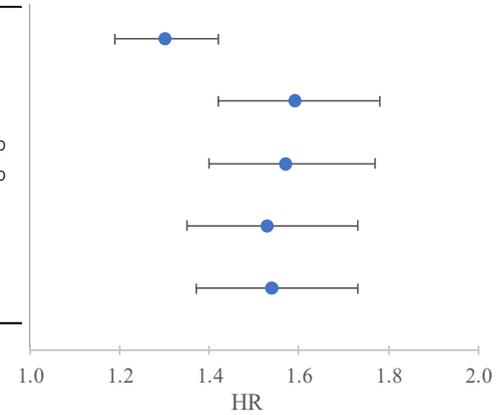
(表 24 に示す研究における自閉スペクトラム症の診断に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Jung <i>et al.</i> (2013)	<3歳(調査開始時点)	小児自閉スペクトラム症の診断	10	通年	診断前1年間平均値(日最高1時間値ベース)	1.30	1.19	1.42	-	-
						1.59	1.42	1.78		
						1.57	1.4	1.77	CO	年齢, 性別, 不安, 精神遅滞, 早産, 社会経済状況
						1.53	1.35	1.73	NO ₂	

360

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
						1.54	1.37	1.73	SO ₂	年齢, 性別, 不安, 精神遅滞, 強迫性障害, 恐怖症, 早産, 社会経済状況

文献	年齢区分	エンドポイント	季節	平均化時間	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Jung et al. (2013)	<3歳(調査開始時点)	小児自閉スペクトラム症の診断	通年	診断前1年間平均値(日最高1時間値ベース)	-	-	診断前1年間平均値の対象者中央値 106.44 ppb
					CO	年齢, 性別, 不安, 知的障害,	図からの読み取り値 期間中春季平均値(SD): 約110(20)ppb 期間中夏季平均値(SD): 約100(20) ppb 期間中秋季平均値(SD): 約120(25) ppb 期間中冬季平均値(SD): 約95(30) ppb
					NO ₂	社会経済状況	
					SO ₂	年齢, 性別, 不安, 知的障害,	



※単位変化量は10ppb

361

362

363

364

図 18 未成年を対象に自閉スペクトラム症の診断を解析した海外研究の結果 (表 24 に示す研究における自閉スペクトラム症の診断に関する解析結果のまとめ)

表 26 高齢者を対象として神経系への影響を評価した海外研究【2報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法(データソース)	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Jung <i>et al.</i> (2015)	台湾	2001～2010年	65歳以上の95,690人(2001年開始時点は97,627人),うちアルツハイマー病新規診断1,399人	National Health Insurance Research データベースから診断データを参照	O ₃ : 日最高8時間値の年間上位第4位値の2000年における値,2001～2010年の変化	2000年の年間第4位日最高8時間O ₃ 濃度のアルツハイマー病新規診断患者平均値: 88.97 ppb, 範囲: 52.79～106.74ppb, 非患者平均値: 88.50 ppb, 範囲: 52.79～106.81ppb 2001～2010年の濃度変化の新規診断患者平均値: 4.40 ppb, 範囲: -24.65～34.85ppb, 非患者平均値: -3.26 ppb, 範囲: -24.65～25.53 ppb	年齢, 性別, 収入, 糖尿病, 高血圧, 心筋梗塞, 脳卒中, 喘息, COPD	ベースライン時の日最高8時間値の年間第4位のO ₃ 濃度は調整後のアルツハイマー病新規診断との弱い正の関連性がみられた。日最高8時間値の年間第4位O ₃ 濃度の追跡期間中の変化とアルツハイマー病新規診断にはより強い正の関連性がみられた。
Cleary <i>et al.</i> (2018)	米国	2004～2008年。追跡平均(SD) 4.4(0.6)年(最大7.5年)	ワシントン大学 National Alzheimer's Coordinating Center による national Alzheimer's Disease Center(ADC) プログラム 60歳以上参加者。MMSE*ベースラインスコア>0かつ3回以上の訪問があり追跡中に認知低下の診断を1回以上受けている,2005～2008年の居住地情報	毎年の追跡調査においてMMSE*, CDR-SB**のスコアとして認知機能を評価	O ₃ : 年平均値(日最高8時間値ベース)	2004～2008年各年の Zip code 単位平均値の平均(SD): 38.7(3.3) ppb 範囲: 30.4～47.5 ppb 低濃度(第1三分位 30.4～36.7 ppb), 中濃度(第2三分位 36.7～40.0 ppb), 高濃度群(第3三分位 40.0～47.5 ppb)	年齢, 性別, 学歴, 人種, アポリポタンパク質遺伝子型, 喫煙状況, ビタミンB12欠乏, 人口密度	1年あたりのMMSE*スコア低下は調整前のモデルでは2004～2008年平均O ₃ 低濃度群(第1三分位 30.4～36.7 ppb)と比較し高濃度群(第3三分位 40.0～47.5 ppb)の方が大きかった。認知機能低下に関わる因子の調整モデルではベースライン時点のMMSE, CDR-SB**ともにO ₃ 高濃度群は低濃度群よりも認知機能が低かった。対象者全体及びベースライン時認知機能正常群(MMSE ≥24)では, 年あたりの認知機能低下は濃度依存的に大きくなった

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			の得られている 5,116人					が、非正常群ではO ₃ 濃度と認知機能低下はみられなかった。

366 *MMSE: Mini-Mental Status Examination, 認知機能の障害の評価尺度。30点満点の検査で、24点未満だと認知機能障害が疑われる。本文献では24点をカットオフ値として階層化。

367 **CDR-SB: Cognitive Dementia Rating Sum of Boxes, 認知機能の障害の評価尺度。

368

369

表 27 高齢者を対象にアルツハイマー病診断を解析した海外研究の結果

370

(表 26 に示す研究におけるアルツハイマー病診断に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子	
Jung <i>et al.</i> (2015)	65歳以上	アルツハイマー病新規診断	9.63	通年	日最高8時間値の年間第4位 (ベースライン時)	1.06	1.00	1.13	-	-	
							10.91	2.91			3.32
			9.63		日最高8時間値の年間第4位 (ベースライン時)	1.06	1.00	1.12			
							10.91	日最高8時間値の年間第4位 (追跡期間中)			3.12
			9.63		日最高8時間値の年間第4位 (ベースライン時)	1.10					
							10.91	日最高8時間値の年間第4位 (追跡期間中)			1.06
			9.63		日最高8時間値の年間第4位 (ベースライン時)	1.04					
							10.91	日最高8時間値の年間第4位 (追跡期間中)			3.40
			9.63		日最高8時間値の年間第4位 (追跡期間中)	3.42					
							10.91	日最高8時間値の年間第4位 (追跡期間中)			3.52
			9.63		日最高8時間値の年間第4位 (ベースライン時)	3.23					
							10.91	日最高8時間値の年間第4位 (追跡期間中)			3.23

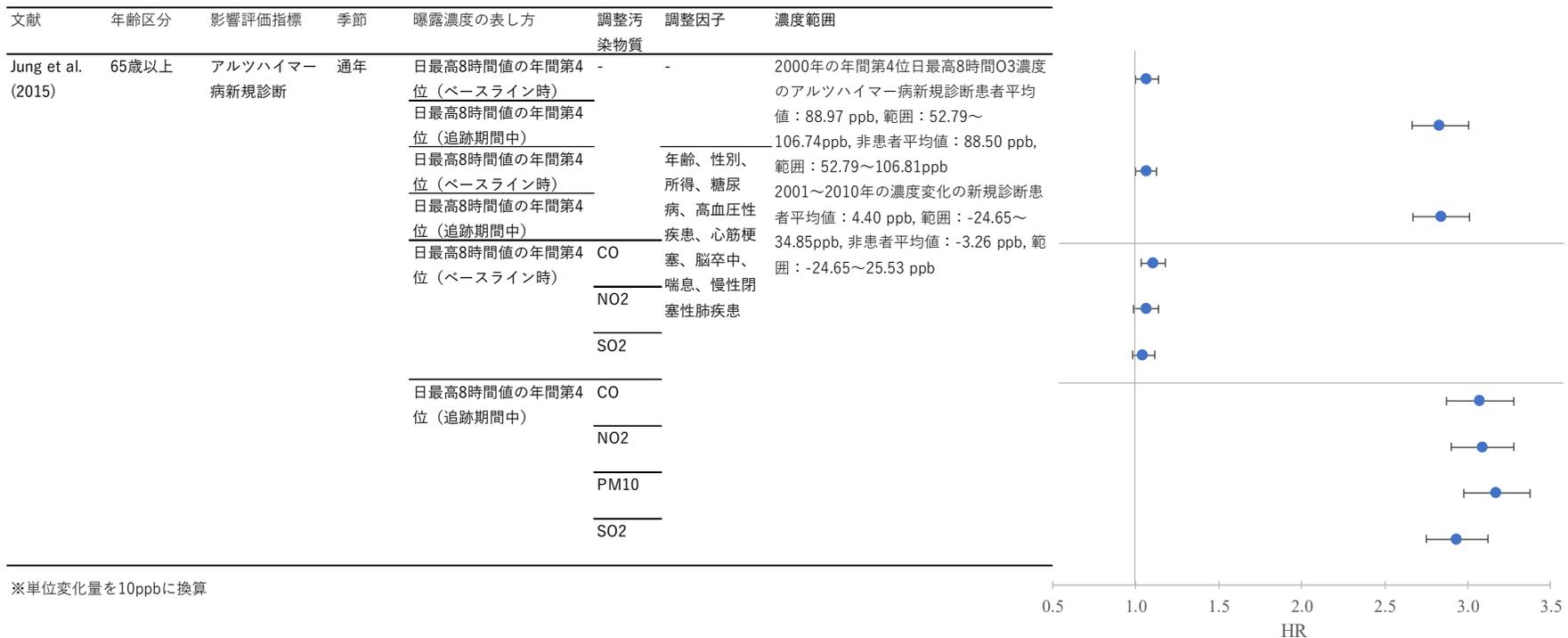


図 19 高齢者を対象にアルツハイマー病診断を解析した海外研究の結果
(表 26 に示す研究におけるアルツハイマー病診断に関する解析結果のまとめ)

372
373
374
375

376 ■ 数カ月単位で解析を神経系への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

377

表 28 全年齢及び成人を対象として神経系への影響を評価した研究【2報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Kioumourt zoglou <i>et al.</i> (2017)	米国	1996年6月～ 2008年5月	1996年時点でうつ病 ではない、Nurses' Health Study 参加者 の中高年女性 41,844 人(平均年齢 (SD)66.6(7.6)歳)。 1976年登録時 30-55 歳。追跡期間中のう つ病発症者 5,003 人。	2年毎の郵送質問票調 査における回答によ り、うつ病発症(医師に よるうつ病診断または 抗うつ剤使用)を把握	O ₃ : 温暖期(5 ～9月)平均値	温暖期 O ₃ 平均値の対 象者平均 (SD): 31.9(5.3)ppb	年齢, 調査回, 調査回答年, 月, 地域, 都市部/非都市部, 人種, 運動, BMI, 喫煙状況, 喫煙量(箱・年), 食習慣, 飲 酒, マルチビタミン摂取, 社会集団参加, ベースライ ン時の MHI(mental health inventory)スコア, 学歴, 両 親の学歴, 婚姻, 夫の学歴, 収入地域中央値, 持家価格, 人口密度 感度分析での追加調整: 高 血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家 族の心筋梗塞歴, 抗不安薬 使用	温暖期(5～9月)平均 O ₃ 濃度は交絡因子調整後 うつ病発症(最初の医 師による診断または抗 うつ剤使用)と正の関 連性がみられ, 1年間平 均 PM _{2.5} 濃度との2汚 染物質モデルでも関連 性に変化はなかった。 うつ病発症の定義を抗 うつ剤の使用に限定す ると正の関連性は強ま った。
Cerza <i>et al.</i> (2018)	イタリ ア: ロー マ	2008年1月～ 2013年12月	2001年10月21時点 でパーキンソン病で はない50歳以上の ローマ居住者(刑務 所, 病院, 老人ホー ム等の施設を除く) 1,008,253人(男性 44%。追跡開始時の 平均年齢(SD):63(12) 歳), うち 13,104人 が追跡期間中にパー キンソン病新規発症	Regional Health Information System の 退院登録における一次 または二次診断がパー キンソン病(ICD-9-CM に基づく)の入院, 医療 費負担免除登録におけ るパーキンソン病によ る無料医療サービス利 用(特定コードで登録), 地域薬品登録における 年2回以上の抗パーキ ンソン薬調剤のいずれ	O ₃ : 5～9月平 均(8時間平均 値(時間不明) ベース)(ベー スラインの居 住地における 推定値)	対象者ベー スライン居 住地におけ る平均値 (SD):97.4(6. 4)μg/m ³ , 範囲: 54.6 ～ 112.8μg/m ³	出生地, 学歴, 小地域(居住 者 500人規模)レベルの社会 経済指数, 婚姻状況。性別 で層別化	温暖期(5～9月)平均 O ₃ 濃度(8時間平均値ベー ス)とパーキンソン病 発症との正の関連性が みられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
				かへの初回該当をパー キンソン病発症とし た。				

378

379

380

表 29 成人を対象にうつ病発症を解析した海外研究の結果

(表 28 に示す研究におけるうつ病発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	リスク推 定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子	
Kioumourtz oglou <i>et al.</i> (2017)	中高年女 性(平均 66.6(SD 7.6)歳)	うつ病発症(抗 うつ剤使用ま たはうつ病診 断)	10	曝露: 夏 季, 認知 症: 通年	夏季(5~9月) 平均値	1.08	1.02	1.14	-	年齢, 調査回	
						1.06	1.00	1.12		*	
						1.06	1.00	1.12		*, 高血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家族の心筋梗塞歴	
						1.05	0.99	1.11		*, 抗不安薬使用	
						1.06	1.00	1.12		PM _{2.5}	*, 高血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家族の心筋梗塞歴
						1.02	0.95	1.10		-	年齢, 調査回
		1.00				0.92	1.08	*			
		1.00				0.92	1.08	*, 高血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家族の心筋梗塞歴			
		1.00				0.92	1.08	*, 抗不安薬使用			
		1.10				1.04	1.16	年齢, 調査回			
		1.08				1.02	1.14	*			
		1.08				1.02	1.14	*, 高血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家族の心筋梗塞歴			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	リスク推 定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
						1.07	1.01	1.13		*, 抗不安薬使用

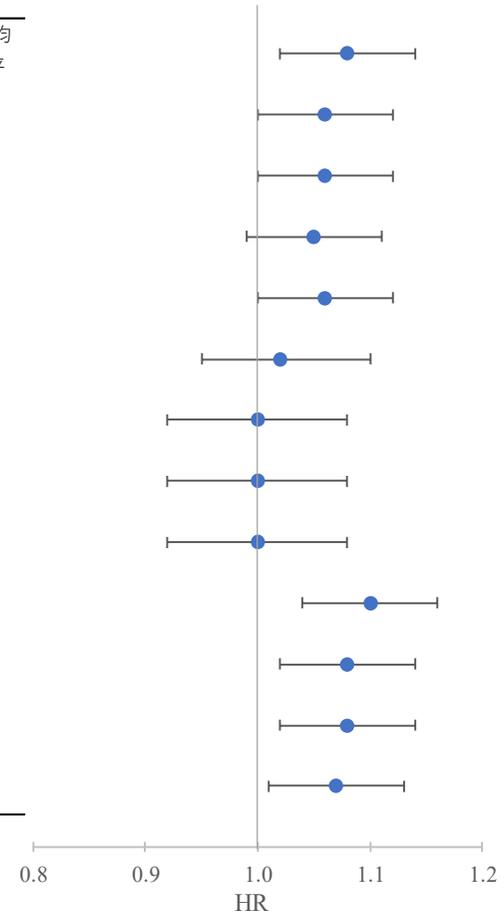
381 *年齢, 調査回, 調査回答年, 月, 地域, 都市部/非都市部, 人種, 運動, BMI, 喫煙状況, 喫煙量(箱・年), 食習慣, 飲酒, マルチビタミン摂取, 社会集団参加, ベースライン時のMHI(mental

382 health inventory)スコア, 学歴, 両親の学歴, 夫の学歴, 婚姻, 収入地域中央値, 持家価格, 人口密度

383

384

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Kioumourtzo glou et al. (2017)	中高年女性 (平均 (SD)66.6 (7.6)歳)	うつ病発症(抗うつ 剤使用または うつ病診断)	曝露: 夏 季, 認知 症: 通年	夏季(5~9月)平均 値	-	年齢, 調査回 * *, 高血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家族の心筋梗塞 *, 抗不安薬使用	温暖期O3平均 値の対象者平 均(SD): 31.9(5.3)ppb
		うつ病発症(うつ 病診断)			PM2.5	*, 高血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家族の心筋梗塞 年齢, 調査回 * *, 高血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家族の心筋梗塞 *, 抗不安薬使用	
		うつ病発症(抗うつ 剤使用)				年齢, 調査回 * *, 高血圧, 高脂質症, 糖尿病, 家族の心筋梗塞 *, 抗不安薬使用	



* 年齢, 調査回, 調査回答年, 月, 地域, 都市部/非都市部, 人種, 運動, BMI, 喫煙状況, 喫煙量(箱・年), 食習慣, 飲酒, マルチビタミン摂取, 社会集団参加, ベースライン時のMHI(mental health inventory) スコア, 学歴, 両親の学歴, 夫の学歴, 婚姻, 収入地域中央値, 持家価格, 人口密度
 ※単位変化量を10ppbに換算

385
386
387

図 20 成人を対象にうつ病発症を解析した海外研究の結果
 (表 28 に示す研究におけるうつ病発症に関する解析結果のまとめ)

388

389

表 30 成人を対象にパーキンソン病発症を解析した海外研究の結果

390

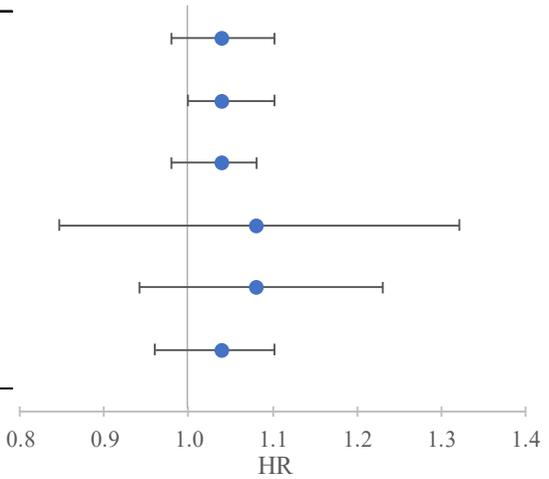
(表 28 に示す研究におけるパーキンソン病発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Cerza <i>et al.</i> (2018)	50 歳以上	パーキンソン病発症	5	曝露: 温暖期, パーキンソン病: 通年	夏季(5~9月)平均値(8時間平均値(時間不明)ベース)	1.02	0.99	1.05	-	性別で層別化
						1.02	1.00	1.05		
						1.02	0.99	1.04	NO ₂	出生地, 学歴, 小地域(居住者 500 人規模)レベルの社会経済指数, 婚姻状況, 性別で層別化
	1.04					0.92	1.15			
	1.04					0.97	1.11			
	<60 歳					1.02	0.98	1.05	-	
60~70 歳										
≧70 歳										

391

392

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Cerza et al. (2018)	50歳以上	パーキンソン病発症	曝露: 温暖 夏季(5~9月)平均 期, パーキンソン病: 通年	値(8時間平均値) (時間不明)ベース	NO2	性別で層別化	対象者ベース ライン居住地 における平均 値(SD): 48.8(3.2)ppb, 範囲: 27.4~ 56.5ppb
	<60歳					出生地, 学歴, 小地域(居住者500人規模)レベル	
	60~70歳					の社会経済指数, 婚姻状況。性別で層別化	
	≧70歳						



※単位変化量を10ppbに換算

393
394
395
396
397

図 21 成人を対象にパーキンソン病発症を解析した海外研究の結果
(表 28 に示す研究におけるパーキンソン病発症に関する解析結果のまとめ)

398

399 7. 長期曝露による発がん影響に関する知見の整理結果

400 長期 O₃ 曝露の発がん影響を調べた研究としては、肺がんを含む呼吸器系がん発症や乳が
401 ん発症と O₃ 濃度との関連性について、年単位での解析を行ったコホート研究及び長期追跡
402 研究が 4 報あり（表 31）、いずれも全年齢及び成人を対象とした海外研究である。

403 これらの研究では、O₃ 濃度と呼吸器系がん発症に関連性はみられなかったとする報告が
404 1 報、肺がん発症に正の関連性がみられたとする報告、負の関連性がみられたとする報告、
405 関連性はみられなかったとする報告が 1 報ずつ、乳がん発症に関連性がみられなかったと
406 する報告が 1 報ある。

407

408 具体的には、Abbey *et al.* (1991)では、O₃ 濃度の 100 ppb 超過時間の年平均値と呼吸器系が
409 ん発症の間に関連性はみられなかった。

410 Beeson *et al.* (1998)では、O₃ 濃度の 100 ppb 超過時間の年平均値と男性の肺がん発症の間
411 に正の関連性がみられたが、年平均 O₃ 濃度と肺がん発症の関連性はみられなかった(図 22)。

412 コホート研究 5 報を対象としてメタ解析により統合した Yang *et al.* (2016)では、O₃ 長期曝
413 露と肺がん発症及び肺がんによる死亡との関連性はみられなかった(図 23)。Bai *et al.* (2019)
414 では、発症 4 年前及び 10 年前までの 3 年間平均の 5~10 月平均 O₃ 濃度と肺がん発症に負
415 の関連性がみられた。35~85 歳を対象とした解析では Ox についても発症 4 年前までの 3 年
416 間平均の 5~10 月平均濃度と肺がん発症に負の関連性がみられたが、35~44 歳を対象とし
417 た解析では正の関連性がみられた(図 24)。乳がん発症との関連性はみられなかった(図 25)。

418

419

420

421 7.1. 発がん影響に関する海外研究

422 ■ 年単位で発がん影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

423

424

表 31 全年齢及び成人を対象とし発がん影響を評価した海外した海外研究の研究【4報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Abbey <i>et al.</i> (1991)	米国：カリフォルニア州	1977年4月～1982年12月	1976年時点でカリフォルニア州の住人で現住居から5マイル以内に少なくとも10年間居住している、アドベンチスト健康調査の参加者6,303人。非喫煙者(年齢記載なし)。	記載なし(Beeson <i>et al.</i> 1988によれば、ほぼ毎年の郵送調査票回答で自己申告されたがん診断を伴う入院について病院の退院記録を確認。また、州のがん登録を参照)。	O ₃ : 1966～1977年, 1973～1977年の平均O ₃ 濃度, 平均10pphm超過時間数/年	対象者別1973～1977年平均のO ₃ 濃度の分布範囲は概ね1.0～4.0pphm, 10pphm超過時間数の分布範囲は概ね0～900時間/年(図示のみ)	年齢, 性別, 過去の総喫煙年数, 学歴, 危険職業(男性のみ)	O ₃ 濃度10pphm超過時間数/年の1993～1997年平均値と呼吸器系がん発症の関連性はみられなかった。
Beeson <i>et al.</i> (1998)	米国：カリフォルニア州	1977～1992年	ベースライン時に27～95歳のセブンスデーアドベンチスト信者の非ヒスパニック系白人非喫煙者6,338人(O ₃ については586人除外), うち追跡中の肺がん発症者36人	州および地域のがん登録(Los Angeles County Cancer Surveillance Program registry, Northern California Cancer Center registry, California Cancer Registry)とのコンピュータでのリンクによる確認, 1982～1987年の毎年及び1992年の郵送調査票で自己申告されたが	O ₃ : 1973年～発症3年前平均濃度(8時間平均値(9～17時)ベース)60, 80, 100, 120, 150ppb超過時間数/年	対象者平均値(SD)年平均値: 26.2(7.7)ppb 100ppb超過時間数/年: 333(297.3)時間/年	過去喫煙量(箱・年), 学歴, 現在の飲酒, 登録時年齢	肺がん発症とO ₃ 濃度100ppb超過時間数/年の1973年～発症3年前平均値に男性においてのみ正の関連性がみられたが(単位濃度あたりの解析ではないため図表作成なし), 1973年～発症3年前年平均O ₃ 濃度との関連性はみられなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
				ん診断を伴う入院 についての診療記録の 確認				
Yang <i>et al.</i> (2016)	米国, 欧 州, 中国, 日本, ニュ ージーラ ンド	1974~2009 年 (対象文献全体と して)	ほとんどの研究が成 人男女を対象(一部, 男女一方のみ, また は対象年齢層不 明)。	1999~2013 年に出版 された肺がんリスク と屋外大気汚染物質 長期曝露との関連に ついての研究 21 報 (コホート研究 20, コホート内症例対照 研究 1 報。O ₃ につい ては 5 報)。主とし て国や自治体のがん 登録, 死亡登録, 病 院の退院記録, 死亡 記録等のデータが使 用されている。	O ₃ : 記載なし	記載なし	文献の質の判定 において喫煙調 整(または非喫煙 者を対象), その 他交絡因子(BMI, 総エネルギー摂 取量, 運動, 飲酒 等)の調整につ いて加算	O ₃ 濃度の得られた 5 報の メタ解析の結果, O ₃ 長期曝 露と肺がん発症または肺が んによる死亡との関連はみ られなかった。
Bai <i>et al.</i> (2019)	カナダ: オンタリ オ州	2001 年 4 月~ 2015 年 12 月	カナダ出生, オンタ リオ州在住 5 年以上 の州健康保険に加入 している成人から成 る Ontario Population Health and Environment Cohort (ONPHEC)のうち, ベースライン(2001 年 4 月)時点で 35~ 85 歳(平均 53.1 歳), がんの診断歴がない 長期居住者 4,952,022 人, うち 100,146 人 が追跡中に肺がんを	オンタリオ州がん登 録から,最初の該当が んの診断を伴う入院, がんに関する病理レ ポート, がんセンタ ー紹介, がんを死因 とする死亡証明をが ん発症として特定	O ₃ : 温暖期(5 ~10 月)3 年間 平均値(日最高 8 時間値ベー ス) Ox: (1.07×NO ₂ +2.0 75×O ₃)/3.145 により算出	発症 4 年前までの 3 年間平均の温暖 期平均 O ₃ 濃度の 対象者平均(SD): 43.4(5.5)ppb, 範 囲:24.3~57.7ppb 発症 4 年前までの 3 年間平均の温暖 期平均 Ox 濃度の 対象者平均(SD): 35.0(3.6)ppb, 範 囲:17.9~49.1ppb	ベースラインに おける年齢, 性 別(肺がんのみ), 地域失業率, 地 域高卒未満率, 地域移民率, 世 帯収入地域平均 値, 都市部/非都 市部, 北部/南 部。地域で層別 化 感度分析での追 加因子: 高血圧, 糖尿病, COPD, 喘息, 地域困窮	発症 4 年前までの 3 年間平 均の温暖期(5~10 月)平均 O ₃ 濃度と肺がん発症に負 の関連性がみられた。35~ 85 歳を対象とした解析で は Ox についても発症 4 年 前までの 3 年間平均の 5~ 10 月平均濃度と肺がん発 症に負の関連性がみられた が, 35~44 歳を対象とし た解析では正の関連性がみ られた。乳がん発症との関 連性はみられなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			発症。 乳がんについては女性 2,564,340 人(平均 53.7 歳)を対象者とし、91,146 人が追跡中に乳がんを発症。				レベル, 医療アクセス, 喫煙, 肥満, 運動, 飲酒, 乳がんのみ満期初産年齢, 満期産回数, ホルモン療法	

425

426

427

428

表 32 全年齢及び成人を対象に肺がん発症の相対リスクを解析した海外研究の結果

429

(表 31 に示す研究における肺がん発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	単位	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	リスク推 定値	95%CI		調整汚染物 質	調整因子
Beeson <i>et al.</i> (1998)	27～95 歳(ベースライン時。非ヒスパニック系白人, 非喫煙者), 男性	肺がん発症	2.12	ppb	通年	1973 年～発症 3 年前平均の年平均値(8 時間平均値(9～17 時)ベース)	2.23	0.79	6.34	-	過去喫煙量(箱・年), 学歴, 現在の飲酒
			8	時間			1.65	0.72	3.8		
			556	時間/年			3.56	1.35	9.42		
	27～95 歳(ベースライン時。非ヒスパニック系白人, 非喫煙者), 女性		1973 年～発症 3 年前平均の年間 O ₃ 濃度 100 ppb 超過時間数	0.94	0.41	2.16	登録時年齢				
				4.48	1.25	16.04		過去喫煙量(箱・年), 学歴, 現在の飲酒			
27～95 歳(ベースライン時。非ヒスパニック系白人, 生涯非喫煙者), 男性											
Yang <i>et al.</i> (2016)	文献による(大部分が成人男女対象)	肺がん発症または死亡	10	ppb	記載なし	記載なし	0.94	0.81	1.08	文献の質の判定において他汚染物質調整のあるものに加 点	文献の質の判定において喫煙の調整(または非喫煙者を対象), BMI, 総エネルギー摂取量, 運動, 飲酒等の調整のあるものに加 点

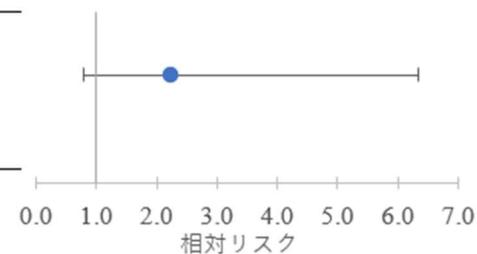
430

431

432

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	濃度範囲
Beeson et al. (1998)	27～95歳(ベースライン時。非ヒスパニック系白人, 非喫煙者), 男性	肺癌発症	通年	発症3年前までの年平均値(8時間平均値(9～17時)ベース)	対象者平均値 (SD) 年平均値: 26.2(7.7) ppb

※単位変化量は2.21ppb

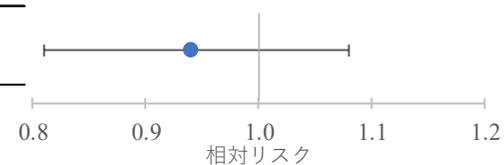


433
434
435
436

図 22 全年齢及び成人を対象に肺癌発症の相対リスクを解析した海外研究の結果
(表 31に示す研究における呼吸器がん発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	濃度範囲
Yang et al. (2016)	文献による(大部分が成人男女対象)	肺癌発症または死亡	記載なし	記載なし	記載なし

※単位変化量は10ppb



437
438
439
440

図 23 全年齢及び成人を対象に肺癌発症の相対リスクを解析した海外研究の結果
(表 31に示す研究における肺癌発症に関する解析結果のまとめ)

441

442

443

表 33 成人を対象に肺がん発症を解析した海外研究の結果

(表 31 に示す研究における肺がん発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Bai <i>et al.</i> (2019)	35~85 歳(ベースライン時。平均 53.1 歳)	肺がん発症	8.2	温暖期(5~10月)	O ₃ : 発症 4 年前までの 3 年間平均値	0.96	0.95	0.97	-	年齢, 性別, 地域で層別化
						0.99	0.98	1.00		* , 地域で層別化
						0.97	0.96	0.98		** , 地域で層別化
					O ₃ : 発症 10 年前までの 3 年間平均値	0.98	0.97	0.99		** , 基礎疾患(高血圧, 糖尿病, COPD, 喘息), 地域で層別化
					O ₃ : 発症 4 年前までの 3 年間平均値	0.98	0.97	1.00		** , 地域の困窮度, 地域で層別化
						0.97	0.96	0.98		** , 医療アクセス, 地域で層別化
						0.97	0.95	0.98		** , 地域で層別化
	35~44 歳		1.02		0.97	1.07	** , 地域で層別化			
	45~54 歳		0.96		0.94	0.99				
	55~64 歳		0.96		0.94	0.99				
	65~74 歳		0.96		0.94	0.98				
	75~85 歳		0.94		0.91	0.97				
	35~85 歳(ベースライン時。平均 53.1 歳)		3.3		Ox: 発症 4 年前までの 3 年間平均値	0.98	0.98	0.99		年齢, 性別, 地域で層別化
						1.00	0.99	1.01		* , 地域で層別化
0.99		0.98		1.00		** , 地域で層別化				
Ox: 発症 10 年前までの 3 年間平均値		1.00		0.99		1.01				

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子
					Ox: 発症 4 年前までの 3 年間平均値	1.00	0.99	1.01		**、基礎疾患(高血圧、糖尿病、COPD、喘息)、地域で層別化
						0.99	0.98	1.00		**、地域の困窮度、地域で層別化
						0.99	0.98	1.00		**、医療アクセス、地域で層別化
	35~44 歳					1.04	1.01	1.07		**、地域で層別化
	45~54 歳					1.01	0.99	1.03		
	55~64 歳					1.00	0.99	1.01		
	65~74 歳					0.99	0.98	1.00		
	75~85 歳					0.98	0.96	1.00		

444 *年齢, 性別, 地域変数(国勢調査前 5 年以内の移民, 失業率, 学歴, 世帯年収)

445 **年齢, 性別, 地域変数(国勢調査前 5 年以内の移民, 失業率, 学歴, 世帯年収), 都市部居住, 南部/北部

446

447

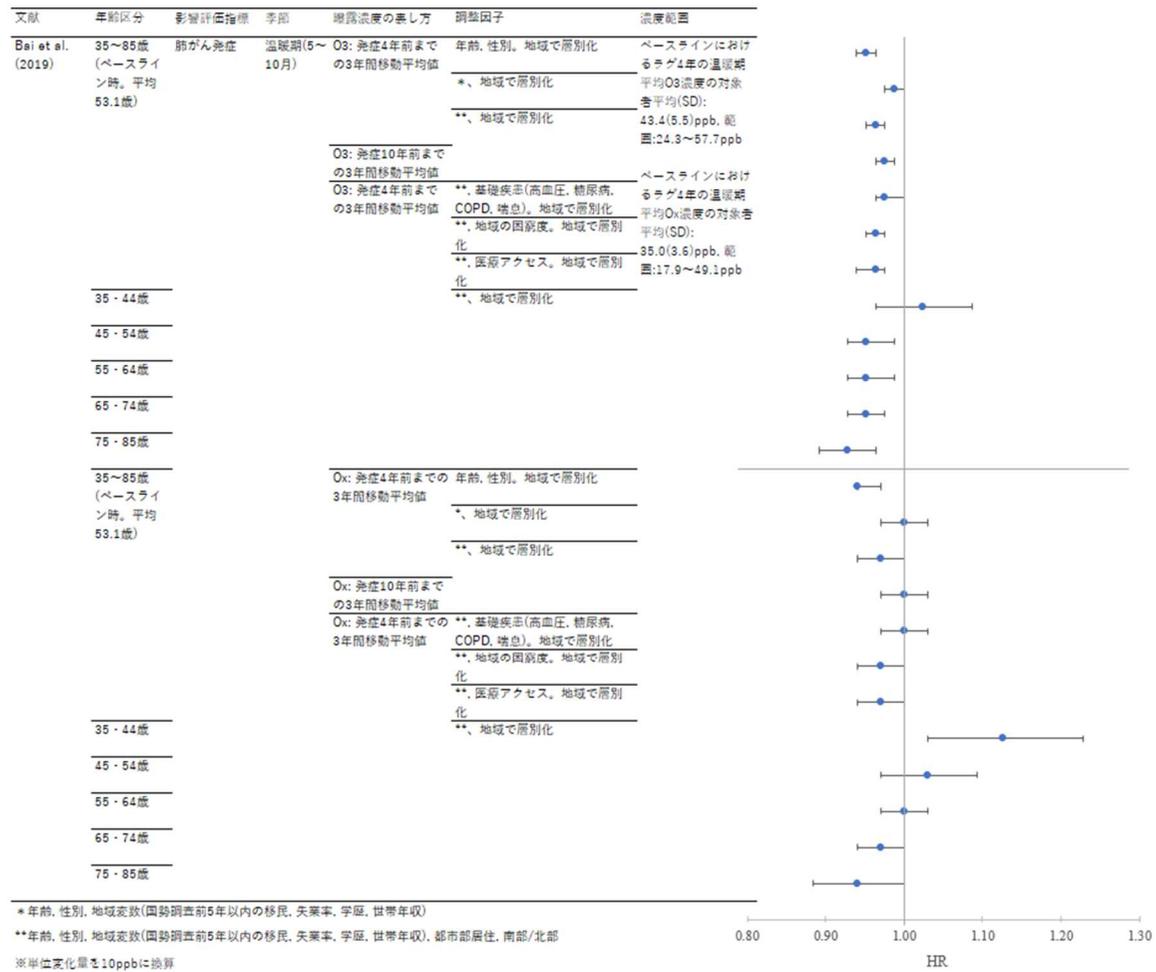


図 24 全年齢及び成人を対象に肺がん発症を解析した海外研究の結果
(表 31に示す研究における肺がん発症に関する解析結果のまとめ)

448
449
450

451

452

453

表 34 成人を対象に乳がん発症を解析した海外研究の結果

(表 31 に示す研究における乳がん発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	リスク推定値	95%CI		調整汚染物質	調整因子		
Bai <i>et al.</i> (2019)	35～85 歳女性(ベースライン時。平均 53.7 歳)	乳がん発症	8.2	温暖期(5～10月)	O ₃ : 発症 4 年前までの 3 年間移動平均値	1.01	1.00	1.02	-	年齢, 性別。地域で層別化		
						1.01	0.99	1.02		*、地域で層別化		
						0.99	0.98	1.01		**、地域で層別化		
					O ₃ : 発症 10 年前までの 3 年間移動平均値	1.00	0.99	1.02				
					O ₃ : 発症 4 年前までの 3 年間移動平均値	0.99	0.98	1.01		**、基礎疾患(高血圧, 糖尿病, COPD, 喘息)。地域で層別化		
						0.99	0.98	1.01		**、地域の困窮度。地域で層別化		
					0.99	0.98	1.01	**、医療アクセス。地域で層別化				
	<51 歳女性			0.97	0.95	1.00	**、地域で層別化					
	≥51 歳女性			1.01	0.99	1.03						
	35～85 歳女性(ベースライン時。平均 53.7 歳)		3.3				Ox: 発症 4 年前までの 3 年間移動平均値	1.00		1.00	1.01	年齢, 性別。地域で層別化
								1.01		1.00	1.01	*、地域で層別化
								1.00		0.99	1.01	**、地域で層別化
							Ox: 発症 10 年前までの 3 年間移動平均値	1.01		1.00	1.02	
							Ox: 発症 4 年前までの 3 年間移動平均値	1.00		0.99	1.01	**、基礎疾患(高血圧, 糖尿病, COPD, 喘息)。地域で層別化
1.00		0.99						1.01	**、地域の困窮度。地域で層別化			
1.00		0.99					1.01	**、医療アクセス。地域で層別化				

文献	年齢区分	影響評価 指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平 均化時間、等)	リスク推 定値	95%CI		調整汚染 物質	調整因子
	<51 歳女性					0.99	0.98	1.01		**、地域で層別化
	≥51 歳女性					1.01	1.00	1.02		

454 *年齢, 性別, 地域変数(国勢調査前5年以内の移民, 失業率, 学歴, 世帯年収)

455 **年齢, 性別, 地域変数(国勢調査前5年以内の移民, 失業率, 学歴, 世帯年収), 都市部居住, 南部/北部

456

457

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲	
Bai et al. (2019)	35~85歳女性(ベースライン時。平均53.7歳)	乳がん発症	温暖期(5~10月)	O3: 発症4年前までの3年間移動平均値	年齢, 性別, 地域で層別化 *, 地域で層別化 **, 地域で層別化	ベースラインにおけるラグ4年の温暖期平均O3濃度の対照者平均(SD): 43.4(5.5)ppb, 範囲:24.3~57.7ppb	
				O3: 発症10年前までの3年間移動平均値			
				O3: 発症4年前までの3年間移動平均値	**、基礎疾患(高血圧, 糖尿病, COPD, 喘息), 地域で層別化 **, 地域の因窮度, 地域で層別化 **, 医療アクセス, 地域で層別化 **, 地域で層別化	ベースラインにおけるラグ4年の温暖期平均Ox濃度の対照者平均(SD): 35.0(3.6)ppb, 範囲:17.9~49.1ppb	
				Ox: 発症4年前までの3年間移動平均値	年齢, 性別, 地域で層別化 *, 地域で層別化 **, 地域で層別化		
				Ox: 発症10年前までの3年間移動平均値			
				Ox: 発症4年前までの3年間移動平均値	**、基礎疾患(高血圧, 糖尿病, COPD, 喘息), 地域で層別化 **, 地域の因窮度, 地域で層別化 **, 医療アクセス, 地域で層別化 **, 地域で層別化		
	<51歳女性 ≧51歳女性	35~85歳女性(ベースライン時。平均53.7歳)	乳がん発症	温暖期(5~10月)	Ox: 発症4年前までの3年間移動平均値	年齢, 性別, 地域で層別化 *, 地域で層別化 **, 地域で層別化	
					Ox: 発症10年前までの3年間移動平均値		
					Ox: 発症4年前までの3年間移動平均値	**、基礎疾患(高血圧, 糖尿病, COPD, 喘息), 地域で層別化 **, 地域の因窮度, 地域で層別化 **, 医療アクセス, 地域で層別化 **, 地域で層別化	
					Ox: 発症4年前までの3年間移動平均値	年齢, 性別, 地域で層別化 *, 地域で層別化 **, 地域で層別化	
					Ox: 発症10年前までの3年間移動平均値		
					Ox: 発症4年前までの3年間移動平均値	**、基礎疾患(高血圧, 糖尿病, COPD, 喘息), 地域で層別化 **, 地域の因窮度, 地域で層別化 **, 医療アクセス, 地域で層別化 **, 地域で層別化	

* 年齢, 性別, 地域変数(国勢調査前5年以内の移民, 失業率, 学歴, 世帯年収)
 ** 年齢, 性別, 地域変数(国勢調査前5年以内の移民, 失業率, 学歴, 世帯年収, 都市部居住, 南部/北部)
 ※単位変化量を10ppbに換算

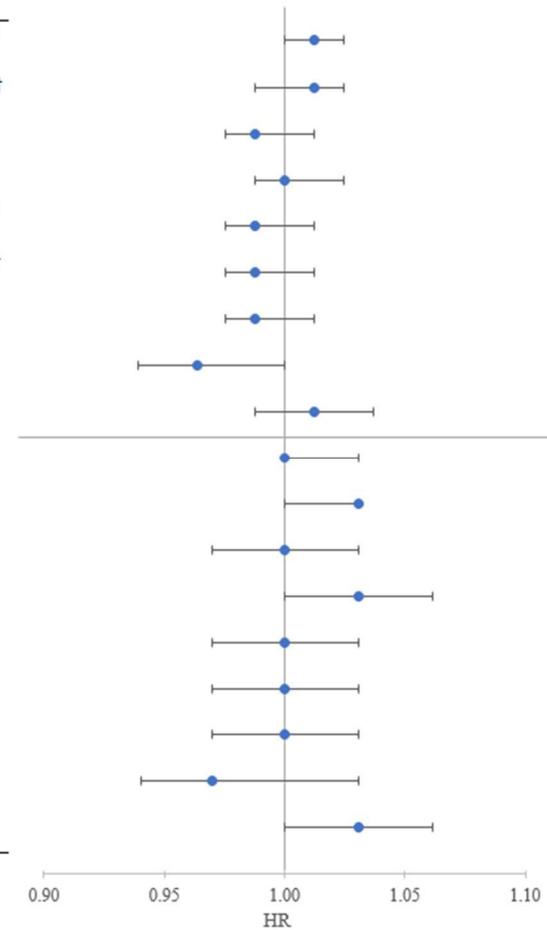


図 25 成人を対象に乳がん発症を解析した海外研究の結果
 (表 31に示す研究における乳がん発症に関する解析結果のまとめ)

458
 459
 460