

光化学オキシダントの短期及び長期曝露による循環器影響循環器系への影響に関する定量評価に資する信頼できる疫学研究知見の抄録集 (案)

1. 短期曝露影響

1.1. 循環器影響

1.1.1. 機能・症状

Gold *et al.* (2000)は、1997年6月から9月にかけて、ボストン在住の高齢者（53歳から87歳までの健常者）21名を対象に、環境汚染レベルと心血管機能（心拍変動（HRV））との関連を調べた。週に1回（月曜日から金曜日の午前9時から午後2時で各参加者の測定時を指定）、25分間ホルター心電図にて連続測定した。5分間の安静、5分間の立位、5分間の屋外での運動、5分間の回復、20サイクルのゆっくりとした呼吸が含まれる。O₃の測定は、調査地から4.8マイル離れたマサチューセッツ州環境保護局の地域モニタリングサイトで実施した。オゾン濃度の1時間平均値は25.7ppb（範囲1~77ppb）であった。固定効果モデル及びランダム効果モデルを用いた多変量解析を実施した。年齢、性別、人種/民族、肥満度、診断カテゴリーは時間不変（又はゆっくり変化する）の連続的又はカテゴリー予測変数として取り扱い、大気汚染物質、気温、相対湿度、薬の使用などは時間的に変化する予測変数とした。ランダム効果モデルを用いて、モデルの選択に対する大気汚染の結果の感度を評価し、固定効果モデルでは個別の効果が評価できなかった被験者の特性の主な効果と大気汚染との相互作用を定義した。また、測定日は週1、2回であることから、被験者の変動による交絡をコントロールするため、固定効果モデルを構築し、各被験者に個別の切片を当てはめながら、時間変化する共変量と個人の特性（最も重要なものは薬の使用）を調整した。心拍変動（HRV）は、正常なRR間隔の標準偏差（SDNN）と、隣接する正常なRR間隔の差の二乗平均の平方根（r-MSSD）という時間領域の変数で評価した。O₃の濃度が高くなるとr-MSSDの減少が予測され、その影響はPM_{2.5}の場合と同様に推定された。O₃の場合、PM_{2.5}と比較して平均化される時間がやや短く、ピーク効果があるように見えた。PM_{2.5}の4時間平均値とO₃の1時間平均値は、屋外運動後のゆっくりとした呼吸の時間帯におけるr-MSSDの低下を有意に予測した。この2つの汚染物質の複合影響によるr-MSSDの低下は、低速呼吸時の平均r-MSSDの33%にあたる11msだった。（PM_{2.5}との2汚染物質モデルにおいて、O₃の1時間平均値IQR上昇あたり、ゆっくりとした呼吸中のr-MSSDの5.5msの低下の関連があり、平均r-MSSDの33%減少の複合影響を示す結果となった。）粒子やオゾンへの曝露は迷走神経の緊張を低下させ、その結果、HRVが低下する可能性がある。

Pekkanen *et al.* (2000) は、大気汚染物質濃度と心血管疾患の危険因子である血中フィブリノーゲンの毎日の濃度と関連を調べた研究で、ロンドンに拠点を置く20の公務員局で働く39~63歳のオフィスワーカー（男性4982人、女性2223人）を対象に調査を行った。アウトカム測定は1991年9月~1993年5月に行った。被験者の左肘前静脈を採血し、自動分析装置を用いてClauss法によりフィブリノーゲン濃度を測定した。O₃濃度はロンドン中心部で測定された日8時間最高値を用いた。各被験者について、採血日（ラグ0日）とそれ以前の3日間（ラグ1日~ラグ3日）の汚

(案)

染データを割り当てた。O₃の平均濃度は31.4 µg/m³であった。解析では、線形回帰モデルとロジスティックモデルを用いた。線形回帰モデルによる解析では、フィブリノーゲン濃度を対数変換した上で大気汚染物質に対して回帰した。ロジスティックモデルによる解析では、フィブリノーゲン濃度が高い(3.19 g/Lを超える)被験者10%を高濃度、残りを低濃度と定義して二値データとした上で大気汚染物質に対して回帰した。5歳毎の年齢群、性別、雇用等級、民族性(ヨーロッパ、南アジア、アフリカ・カリブ海、その他)、喫煙、BMI、アルコール消費量、検査月について調整した。解析の結果、線形回帰分析では、フィブリノーゲン濃度はCOおよびNO₂のすべてのラグと正の関連を示したが、他の汚染物質とは関連しなかった。ロジスティック回帰分析の結果は、線形回帰分析の結果より有意性は低かった。探索的に第VIIc因子の濃度との関連を解析した結果、第VIIc因子の濃度と汚染物質濃度は負の関連がみられ、O₃ではラグ1での関連が最も高く-2.9%(p<0.01)であった。以上より、O₃濃度と血中フィブリノーゲン濃度との関連性は認められなかったと結論されている。

Peters *et al.* (2000a)は、マサチューセッツ州東部(米国)に住み、1997年9月以前に除細動器埋め込み手術を受けて、1997年12月まで生存していた患者100人(平均62.2歳)を対象としたケースコントロール研究を実施し、大気汚染と不整脈発生との関連性を調べた。3か月から6か月毎に患者が医療機関を受診した際に除細動器の記録(イベントの発生日時、タイプ)をダウンロードした。解析には心室性頻拍ないし心室細動のみを対象とした。追跡調査期間は30日以上、合計63,628人・日で、イベント発生は合計223回だった。粒子状物質、O₃、COの濃度はマサチューセッツ州サウスボストンにおける1995年1月~1997年12月の測定値、NO₂、SO₂については同州環境保護局によるチェルシーにおける測定値を用い、16時間以上の有効測定値のある日の24時間平均濃度を算出した。この期間の平均濃度は、PM₁₀: 19.3 µg/m³、PM_{2.5}: 12.7 µg/m³、ブラックカーボン: 1.38 µg/m³、O₃: 18.6 ppb、SO₂: 7 ppb、NO₂: 23 ppbだった。分析には、患者毎に異なる切片を持つロジスティック回帰分析を用いた。曜日、季節、傾向、最低気温、湿度について調整すると、イベント発生との有意な関連がみられたのはラグ1日あるいはラグ1~5日平均のNO₂のみで、前日のNO₂濃度26 ppb上昇当たりのORは1.77(95%CI: 1.06, 2.93)であった。10回以上のイベント発生を記録した患者6人では、NO₂、CO、ブラックカーボン、PM_{2.5}の濃度と正の関連がみられた(PM_{2.5}濃度(ラグ2)22 µg/m³上昇によるOR1.64(95%CI: 1.03, 2.62)等)。O₃とイベント発生との関連は認められなかった。

Peters *et al.* (2001)は、高濃度の粒子状物質と急性心筋梗塞発症との関連を検討するために、1995年1月~1996年5月にマサチューセッツ州グレーターボストン地区(米国)において、Determinants of Myocardial Infarction Onset Studyの一部として心筋梗塞患者772人(平均年齢61.6歳)に対し、心筋梗塞発症後(中央値で4日後)に面接を行った。PM₁₀、PM_{2.5}、ブラックカーボン、O₃等のガス状汚染物質の濃度の1時間平均値をハーバード公衆衛生大学院の運営するサウスボストンの測定局1ヶ所(NO₂、SO₂については同州環境保護局によるチェルシーの測定局)で測定し、16時間以上の有効な測定値のある日については24時間平均濃度を算出した。期間中の大気汚染物質の1時間濃度、24時間平均濃度の平均±SDは、PM_{2.5}: 12.1±8.9 µg/m³、12.1±6.8 µg/m³、PM₁₀: 19.4±12.8 µg/m³、19.4±9.4 µg/m³、PM_{10-2.5}: 7.3±6.6 µg/m³、7.4±4.4 µg/m³、ブラックカーボン: 1.34±1.21 µg/m³、1.35±0.72

(案)

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 O_3 : 19.8 ± 14.8 ppb、 19.9 ± 10.0 ppb となった。1 症例期間を 24 時間間隔の 3 対照期間とマッチさせるケースクロスオーバー法を用い、条件付ロジスティック回帰による分析を行った。季節、気象因子、曜日を調整した場合、心筋梗塞発病の OR は発病前 60~180 分の $\text{PM}_{2.5}$ 2 時間平均濃度の $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対し、 $1.48(95\% \text{CI}: 1.09, 2.02)$ 、発病前 24~48 時間の $\text{PM}_{2.5}$ 24 時間平均濃度の $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇に対しては、 $1.62(95\% \text{CI}: 1.13, 2.34)$ となり、心筋梗塞発症のリスクは発症前の 2 時間平均値、及び 1 日前の 24 時間平均値の $\text{PM}_{2.5}$ 濃度上昇と関連していた。 $\text{PM}_{10-2.5}$ 、ブラックカーボン、 O_3 及びその他のガス状汚染物質については正の関連はみられたが、有意ではなかった。以上の結果より、微小粒子の濃度上昇は曝露後数時間及び 1 日以内の心筋梗塞リスクを一時的に高める可能性があることが示唆されたと結論している。

Schwartz (2001) は、アメリカの人口から層別無作為抽出によりサンプリングされた 44 郡の約 20,000 人 (人種では黒人系 28%、ヒスパニック系 26%、年齢では 60 歳以上を約 20% と実際の人口より多く抽出) を対象として、心血管リスクの血液マーカーと大気汚染との関連性を検討した。アウトカムについては、被験者が移動式健康診断センターを訪れ、そこで血液検査を受けた。観察したアウトカムは、フィブリノゲン濃度、血小板数及び白血球数であった。曝露評価では、US EPA の Aerometric Information Retrieval System (AIRS) から取得したデータに基づき、居住郡及び隣接郡の全ての測定局測定値の距離の二乗の逆数に比例した加重平均値を割りあてた。調査期間中の O_3 日平均濃度 (SD) は $24.1 (12.4)$ ppb であった。解析は、混合モデルを用いた回帰分析を実施した。解析には、SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA) の PROC MIXED を用い、複合対称の共分散構造を仮定して、調査地ごとにランダム効果を与えた。また、最終的な検査の重みを用いた。フィブリノゲン値が高い (または、白血球数や血小板数が高い) 人口の割合の推定については、PROC GENMOD を用いて一般化推定方程式と交換可能な共分散構造を用いて、ロジスティック回帰を当てはめた。感度分析として、関連性を交絡させる他の変数の可能性を調べるために、2 つのアプローチを用いた。まず、ベースラインモデルにすべての潜在的交絡因子を 1 つずつ追加したモデルと追加しないモデルの大気汚染の影響推定値を調べた。次に、各アウトカムについて、ベースラインモデルに単独で追加したときにわずかに有意であった ($p < 0.10$) すべての共変量を特定した。次に、これらの共変量をすべて同時に加えて汚染モデルを再評価した。潜在的な交絡因子は、社会的リスク因子、食事のリスク因子、その他の屋内曝露、その他の心血管リスク因子の 4 つのカテゴリーに分類された。解析の結果、 O_3 はいずれのアウトカムとも関連していなかった。当日の O_3 濃度 1 ppb あたりの回帰係数は、フィブリノゲン濃度は 0.159 (標準誤差 0.152)、血小板数は 0.072 (標準誤差 0.091)、白血球数は -0.0037 (標準誤差 0.0027) であった。以上の結果より、著者らは、 PM_{10} と 3 つの心血管リスク因子の間には、有意で一貫した関連性があり、一方、 O_3 を含むガス状汚染物質には一貫した関連性は見られなかったとした。

Gold *et al.* (2003) は、GAM における不適切な収束基準の使用、分散推定値の問題に対処するため、ボストン在住の健常な高齢者 (53~87 歳) 21 人を対象に、大気汚染物質濃度と心血管機能 (心拍変動、心拍数) との関連を調べたオリジナル解析 (Gold *et al.* 2000) のデータを再解析した。1997 年 6~9 月の間に週に 1 回 (月曜日から金曜日の午前 9 時から午後 2 時で各参加者の測定時を指定)、25 分間ホルター心電図にて SDNN、r-MSSD および心拍数を連続測定した。25 分間の内訳

(案)

は5分間の安静、5分間の立位、5分間の屋外での運動、5分間の回復、20サイクルのゆっくりとした呼吸である。O₃濃度は、調査地から4.8マイル離れたマサチューセッツ州環境保護局の地域測定局における測定値を用いた。1時間O₃濃度の平均は25.7ppb(範囲1~77ppb)であった。オリジナル解析で報告された、対象者毎の特性、服薬状況を調整した固定効果モデルを用い、Dominici et al.の推奨する、より厳しい収束基準(10⁻¹⁵)と反復回数(1,000)を用いたGAMによって大気汚染物質、気象因子の影響について再解析した。気温を含むモデルでは、オリジナルで用いられたLOESS(Locally weighted running-line smoother)の代わりに自由度3の自然スプラインを用いて気温を調整した。気温を含めない、収束基準、反復回数を厳しくしたGAMによる再解析の結果、O₃による心拍変動への影響に関する結果に本質的な変化はなく、1時間平均O₃濃度上昇による屋外運動からの回復後のゆっくりとした呼吸中のr-MSSD減少が認められた。気温を含むモデルにおいて収束基準を厳しくし、自然スプラインによって気温を調整した再解析の結果、O₃による心拍変動への影響に関する結果にオリジナル解析からの本質的な変化はなく、いずれも1時間O₃濃度による屋外運動からの回復後のゆっくりとした呼吸中のr-MSSDの変化のみ有意であった(オリジナル解析ではO₃濃度IQRあたり-5.9ms(SE=2.3);p=0.01、再解析 -5.8ms(SE=2.4);p=0.02)。O₃と心拍変動との関連について再解析による結果の変化はなかった。

Liao et al. (2004)は、米国ARIC(atherosclerosis risk in communities study)の対象者(45~64歳)について大気汚染と心拍変動との関係を検討した。ARICはメリーランド州ワシントン郡、ノースカロライナ州フォーサイス郡、ミネソタ州ミネアポリス郊外については民族構成を反映した確率標本として抽出した45~64歳の男女、ミシシッピ州ジャクソンについては、45~64歳の黒人男女から成る合計15,792人を対象とし、1987~1989年のベースライン調査及び3年毎の3回の追跡調査から成る研究である。1996~98年に実施された第3回追跡調査において、心拍変動を測定した。大気汚染物質濃度は、1996~1998年の測定値をUS EPA AIRSから取得し、PM₁₀については24時間平均濃度、O₃については午前10時~午後6時の8時間平均濃度を都市内の測定局で平均した。大気汚染物質の測定が行われていないワシントン郡や人数の少ない、欧州系、アフリカ系以外の民族を除外し、さらに心拍変動のデータが得られなかった人等を除外した結果、PM₁₀、O₃との関連を分析した対象者はそれぞれ4,899人、5,431人で、心拍変動測定前日の濃度の平均±SDはPM₁₀: 24.3±11.5 µg/m³、O₃: 41±16 ppbだった。線形回帰により心拍変動に関連する循環器疾患危険因子、湿度、気温、季節、人種、社会経済因子を調整後、PM₁₀濃度の1SD(11.5 µg/m³)上昇に関する偏回帰係数は、高周波成分(HRV-HF、0.15-0.40Hz)では-0.06 ms²(SE: 0.018)、SDNN(standard deviation of n-n interval)では-1.03 ms(SE: 0.31)、そして心拍数に対しては0.32 拍数/分(SE: 0.158)であった。O₃濃度1SD(16 ppb)上昇に関する偏回帰係数は、白人において高周波成分に対し-0.069 ms²(SE: 0.019)となり、負の関連があった。

Rich et al. (2004)は、ブリティッシュコロンビア州バンクーバー(カナダ)における埋込み型除細動器(ICD)を使用中で2000年2月14日~12月31日に少なくとも1回のICD作動があった、2ヶ所のICD病院の患者34人(15~85歳、男性30人)を対象として、大気汚染と心室細動の発生(ICDによる除細動)との関係を各ケースの7日前及び7日後を対照とするケースクロスオーバー法により、条件付ロジスティック回帰モデルを用いて検討した。前のイベントから72時間以内のものは

(案)

あわせて1イベントとみなし、気温、相対湿度、気圧、降水、風速を調整して分析した。PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、COの濃度は、バンクーバー都市圏内の9~15ヶ所の測定局のデータから日平均濃度(O₃については1日最大1時間平均濃度)を算出し、全測定局の平均を取った。PM_{2.5}及びEC、OC、SO₄²⁻についてはカナダ環境省から市中心部の測定局1ヶ所の日平均濃度を取得した。期間中の平均±SDは、PM_{2.5}:8.2±10.7 µg/m³、PM₁₀:13.3±4.9 µg/m³、SO₄²⁻:1.3±1.6 µg/m³、EC:0.8±1.4 µg/m³、OC:4.5±9.8 µg/m³、O₃:27.5±9.7 ppb、NO₂:16.5±4.2 ppb、SO₂:2.6±1.3 ppb、CO:553.8±182.4 ppbであった。大気汚染物質濃度は低く、全般的には除細動器の作動と大気汚染物質濃度との間に統計的に有意な関連は認められなかったが、関連を示唆する傾向がみられた。イベント当日のECのIQR(0.4 µg/m³)上昇当たりのイベント発生ORは夏季:1.09(95%CI:0.86, 1.37)、冬季:0.61(95%CI:0.31, 1.18)となる等、夏季は冬季に比べてORがほぼ一貫して高かったが、O₃のみ冬季においてもORが高かった(ラグ1のO₃のIQR(13.4 ppb)上昇当たりOR=2.27(95%CI:0.67, 7.66))。粒子状物質については明確な関連は見られなかった。

Vedal *et al.* (2004)は、1997年から2000年にかけてブリティッシュコロンビア州バンクーバーの植込み型除細動器(ICD)患者を対象とした後ろ向き縦断的パネル研究を実施した。バンクーバーにある2つのクリニックにICD記録のある患者150人のうち、ブリティッシュコロンビア州のLower Mainlandに居住し、4年間の調査期間中に1日以上不整脈が発生した日がある50人(12-77歳、平均年齢(SD)53(18)歳、82%が男性(41人))を対象として、大気汚染への曝露が心不整脈を発症するリスクを増大させるか検討した。アウトカムについては、ブリティッシュコロンビア州の全ICD患者を対象とした、バンクーバーにある2つの診療所から得られる診療記録から、ICD埋込日、ICD作動日時を入手。ただし、ICD埋込3日以内の作動は含めなかった。1回以上ICD作動が発生した日を不整脈発生日と定義した。患者1人当たりの不整脈発生日の総数は観察期間に依存するため、不整脈率(単位時間当たりの不整脈発生日数)を算出した。曝露評価は、Greater Vancouver Regional District(GVRD)から得られた14の測定局の時間濃度データを用いた。欠落している1時間ごとのデータは、データの系統的なパターンを除去する前処理を行った後、EMアルゴリズムを用いて汚染物質毎に補填された。O₃については、1日(24時間)での1時間最大値の測定局全体の平均値を分析に用いた。O₃の期間中平均濃度は、日最高1時間値は28.2(10.2)ppbであった。解析は、汚染物質の影響に関する最初の分析では、各汚染物質を個別に分析し、汚染物質濃度を対数スケールで表した基本モデルを用いたロジスティック回帰(「ナイーブ」分析)を行った。解析は、ラグ(汚染物質を測定した日と結果を評価した日の間の日数)を0日、1日、2日、3日として行った。また、季節別(夏季=5月~9月、冬季=10月~4月)に分析した。毎日の大気汚染物質濃度と不整脈イベント日の関連性を推定するための最終的な分析では、これらのロジスティック回帰モデルを一般化推定方程式(GEE)アプローチで再構築し、ARIの作業相関構造を用いて、同一患者からの毎日の反復反応における自己相関を考慮した。解析の結果、同じ日の汚染物質濃度の四分位ごとの不整脈発生日率の分布では、ほとんどの汚染物質で明らかな関係は見られなかった。O₃の日最高1時間濃度と不整脈のリスクはいずれのラグでも有意な関連は認められなかったが、ラグ0日のO₃は不整脈発生日率と強い正の相関があった。観察期間中に年平均2回以上の不整脈が発生し、6ヵ月以上追跡調査した16人を対象とした解析でも、当日(ラグ0)から3日後までの対数スケールで汚染物質濃度が1SD増加するごとに得られる効果(不整

(案)

脈発生日数の変化率)の推定値について O₃ では相関は認められなかった。季節で層別化した場合、夏季では O₃ の日最高 1 時間濃度と不整脈のリスクの間には有意な負の相関が観察された。年間平均 2 日以上の不整脈発生日数を有する 16 人を対象とした解析でも、O₃ は夏季のラグ 3 日のみ有意な負の相関が観察された。以上の結果より著者らは、潜在的に影響を受けやすい集団において、大気汚染物質濃度の短期的な上昇と不整脈との間に一貫した関連性は認められなかったとした。

Zanobetti *et al.* (2004)は、マサチューセッツ州ボストン (米国)の心血管疾患患者 62 人を対象にして、オゾンや PM_{2.5} 濃度と受診時 (1999~2001 年の間に 631 回、リハビリテーションのため受診) の血圧との関係について検討した。曝露評価では、大気汚染物質の毎時測定値は、病院から 1km 離れた地元施設の屋上に設置された環境モニターから得られた。分析は BMI、年齢、性別、受診回数、受診時間、天候、気温、露点温度、受診回数を調整した混合線形モデルを用いて行った。解析の結果、単一汚染物質モデルで、受診前 5 日間の O₃ 濃度の平均値 (0.024ppm) が 10% タイルから 90% タイルへの増加 (0.021ppm) と、安静時の収縮期血圧の増加に正の関連性がみられた (2.7%, 95%CI: 0.02, 5.4)。

Chan *et al.* (2005)は、2001 年 12 月 12 日~2002 年 2 月 21 日に募集した国立台湾大学病院内科循環器科の患者 83 人 (年齢: 40~75 歳、男性 59 人、女性 24 人、冠状動脈性心疾患 (CHD) 患者 39 人、CHD 危険因子を 2 個以上保持する患者 44 人) を対象として、感受性集団における NO₂ 曝露と心拍変動 (HRV) との関連性を調べた。アウトカムについては、日中の 16 時間 (7:00-23:00)、ホルター心電図により HRV を測定した。曝露評価では、台湾環境保護庁が運営する台北市内の 12 測定局の測定データを使用した。解析では、線形混合影響モデルを用いて、大気汚染物質濃度と各 HRV パラメータ (SDNN: 5 分間の RR 間隔の標準偏差、r-MSSD: 連続した隣接する RR 間隔の差の 2 乗平均平方根、LF: 低周波領域、HF: 高周波領域)との関連性を解析した。HRV 測定の 1~8 時間前の大気汚染物質濃度を解析に用いた。解析の結果、心電図測定前 1~8 時間の移動平均 O₃ 濃度に対する HRV の各パラメータとの関連について、各パラメータ (SDNN, r-MSSD, LF, HF) のいずれも O₃ 濃度との有意な関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、感受性集団において、O₃ 曝露と HRV の有意な関連はみられなかったとした。

Dockery *et al.* (2005)は、マサチューセッツ州ボストン(米国)で 1995~2002 年に(平均追跡期間 3.1 年)、埋込み型除細動器をつけた 203 人(19~90 歳)の心疾患患者について心室性不整脈の発生を調べた。ロジスティック回帰モデルを用い、季節、気温、相対湿度、曜日、対象者、直近の不整脈について調整し、大気汚染物質濃度とイベント発生との関連を検討し、IQR 上昇に対する OR を算出した。汚染物質の濃度は、粒子状物質についてはハーバード公衆衛生大学院の測定局、その他は市内測定局のデータから算出した日平均値を用いた。2 日間平均値の中央値は、O₃: 22.9 ppb、PM_{2.5}: 10.3 µg/m³、ブラックカーボン: 0.98 µg/m³、硫酸塩: 2.55 µg/m³、粒子個数濃度(NC;number counts):29.3×10³ 個/cm³、NO₂: 22.7 ppb、CO: 0.80 ppm、SO₂: 4.9 ppb であった。すべての汚染物質で、2 日間平均濃度による心室性不整脈発生のリスク増加がみられたが、統計的に有意ではなかった(OR は、O₃ (IQR=15 ppb): 1.09(95%CI: 0.93, 1.29)、PM_{2.5} (IQR=6.9 µg/m³): 1.08(95%CI: 0.96, 1.22)、NC(IQR=19,120 個/cm³): 1.14(95%CI: 0.87, 1.50)、NO₂(IQR=7.7 ppb):1.07(95%CI: 0.97, 1.18)等)。ま

(案)

た、直近の不整脈発生から3日以内の不整脈発生のORは、PM_{2.5}:1.60(95%CI:1.30,1.96)、ブラックカーボン:1.74(95%CI:1.28,2.37)、NO₂:1.34(95%CI:1.05,1.71)、CO:1.65(95%CI:1.17,2.33)となり、これらの大気汚染物質による有意なリスクの増大がみられた。

Liao *et al.* (2005)は、ノースカロライナ州フォーサイス郡、ミネソタ州ミネアポリス、ミシシッピ州ジャクソンにおいて、PM₁₀、O₃と凝血/炎症マーカーであるフィブリノーゲン、VIII-C、vWF、アルブミン、白血球との関連について時系列解析法によって調べた。対象者はARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) コホートのうち、大気汚染物質濃度が測定されていないメリーランド州ワシントン郡を除外した対象者で、45~64歳15,792人であり、調査期間は1987~1989年であった。GLMM(一般化線形混合モデル)を用い、年齢、人種、性、教育レベル、飲酒、喫煙、BMI、気温、湿度、雲量(空全体に占める割合0-10で評価)を調整した。曝露評価期間は健康情報収集の期間と一致させ、EPA AIRSから取得した1時間平均値の測定値から測定局別の24時間平均値を求め(O₃については10時~18時の8時間平均値を算出。PM₁₀については24時間平均値測定値を使用)、郡内全測定局の平均値を算出、使用した。平均濃度±SD(第1~3四分位平均、第4四分位平均)は、PM₁₀:29.9±12.8 μg/m³(24.0μg/m³、47.3μg/m³)、O₃:0.04±0.02 ppm(0.03 ppm、0.06 ppm)であった。高血圧、糖尿病、冠動脈性心疾患、脳卒中、慢性呼吸器障害の有病割合は34%、9%、3%、2%、16%であった。PM₁₀については12.8μg/m³上昇あたり、糖尿病既往者におけるvWFは3.93%、循環器疾患既往者における血清アルブミンは-0.006g/dLの有意な変化がみられた。COについては、0.60 ppm上昇あたり、アルブミンに-0.018g/dLの有意な変化がみられた。さらに対濃度曲線からPM₁₀とVIII-C、O₃とフィブリノーゲン、vWF、SO₂とVIII-C、白血球、アルブミンとの弱い関連が示された。以上の結果から、冠動脈性心疾患のハイリスク要因に関連する凝血/炎症マーカーは大気汚染物質と関連が見られ、特に糖尿病、冠動脈性心疾患の既往者で強い関連がみられた。

Park *et al.* (2005b)は、米国、マサチューセッツ州ボストン及びその近郊で2000年11月~2003年10月にNormative aging studyに参加登録された男性退役軍人のうち心電図測定結果、大気汚染物質曝露濃度、潜在的交絡因子データの得られた497人の男性(平均年齢(SD)=72.7(6.6)歳)を対象に心拍変動(SDNN、頻脈及び徐脈のパワー(高周波成分(HF)、低周波成分(LF))、及び低周波/高周波(LF/HF))と大気汚染物質との関連を線形回帰モデルを用いて調べた。大気汚染物質濃度は、心拍変動測定地から1km以内にあるハーバード公衆衛生大学院の測定局のデータから、4、24及び48時間移動平均値を算出したところ、24時間平均値±SD(範囲)はPM_{2.5}:11.4±8.0(0.45~62.9) μg/m³、PN(粒子個数密度):28,942±13,527(8,538~74,675)個/cm³、ブラックカーボン:0.92±0.47(0.19~2.6) μg/m³、O₃:23.0±13.0(2.6~84.5) ppb等だった。年齢、BMI、平均動脈圧、空腹時血糖値、喫煙、β遮断薬、Ca拮抗薬、ACE阻害剤の使用、室温、季節、体感気温を調整後、単一汚染物質モデルでは、PM_{2.5}の48時間移動平均値のSD相当量(8 μg/m³)上昇あたり、HFは20.8%(95%CI:4.6,34.2)の低下、LF/HF比は18.6%(95%CI:4.1,35.2)の増加、O₃の4時間移動平均値のSD相当量(13 ppb)上昇あたり、LFの11.5%(95%CI:0.4,21.3)低下がみられた。この傾向は虚血性心疾患、高血圧を有する対象者で顕著で、例えば、高血圧の対象者においてPM_{2.5}の1SD上昇あたりHFの24.5%(95%CI:4.5,40.4)低下、LF/HF比の18.6%(95%CI:0.4,40.0)増加、O₃濃度上昇によるSDNN、

(案)

LF、HF の低下傾向がみられ、虚血性心疾患を有する対象者において O₃ の 1SD 上昇あたり LF の 25.8%(95%CI: 5.3, 41.9)低下、HF の 29.4%(95%CI: 4.9, 47.6)低下がみられた。SDNN 及び LF と PM_{2.5} の関連は糖尿病を有する対象者で強く、LF と O₃ 及び PM_{2.5} の関連は Ca 拮抗薬、β 遮断薬を使用する対象者で減弱したが、他の薬剤使用による修飾はみられなかった。以上の結果は、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病といった既存疾患が PM_{2.5} や O₃ による自律神経機能低下作用に対する感受性に影響する可能性を示唆していると報告している。

Rich *et al.* (2005)は、マサチューセッツ州(米国)で 1995 年 6 月～1999 年 12 月に、中央大気汚染局から 40 km 以内に居住し、ボストンの New England Medical Center で除細動器の埋め込みを受けた患者 203 人のうち、2002 年 7 月まで追跡調査が実施できた 84 人の患者を対象として、大気汚染物質濃度と観察された 798 回の心室性不整脈(心室性頻拍症、心室細動)との関係を検討した。直前の O₃ 濃度の 24 時間移動平均濃度の中央値は 22.6 ppb だった。PM_{2.5} 濃度及び O₃ 濃度の IQR 上昇(PM_{2.5} 7.8 µg/m³、O₃ 15.8 ppb)により、心室性不整脈の発症リスクが増加(PM_{2.5} 19%(95%CI: 2, 38)、O₃ 21%(95%CI: 0, 45))した。また、PM_{2.5} では曝露量の増加に対応してリスク値も増加することを報告した。この結果は既存の知見に一致するものであり、心室性不整脈は大気汚染の影響を評価する上で重要な知見であるとしている。PM_{2.5} 及び O₃ の組み合わせのみ、2 汚染物質モデルでも関連が認められた。量-反応関係を検討したところ、PM_{2.5} 及び O₃ とも濃度上昇により発症リスクの増加がみられたが、O₃ に関してはそのトレンドは有意ではなかった。影響修飾の検討では、O₃ 以外の汚染物質については、最近の心室性不整脈があった対象者の方が、なかった対象者より汚染物質の影響が大きかったが、O₃ ではその逆で、最近の心室性不整脈がない対象者の方が O₃ の影響が大きかった。

Ruidavets *et al.* (2005a)は、フランス・トゥールーズ地域において大気汚染物質 (O₃、NO₂、SO₂) と安静時心拍数との関連について横断研究を行った。調査期間は 1995-1997 年であり、トゥールーズ地域の在住者から町の規模、年齢、性別を考慮した上で無作為に選択した 35-65 歳の男女 1,182 名中、都市部大気汚染測定局がカバーする地域に居住する 863 名 (平均年齢 49.6 歳、男性 50.3%) を被験者としてデータを解析した。被験者のうち 21.7%が喫煙者で、病歴については 19 名が虚血性心疾患、8 名が伝導障害または不整脈、11 名が慢性閉塞性肺疾患の既往歴があった。安静時心拍数 (RHR) は午前 8 時 30 分-10 時 30 分の間に、5 分間休息後の座位、触診による 60 秒間の計測を 2 回繰り返し、その平均値を求めた。大気汚染物質濃度については自動化ミディ・ピレネー大気質ネットワークの都市部測定局での毎時測定データを取得し、O₃ 濃度については日最高 8 時間値を求めた結果、平均 76.5 (SD : 29.6) µg/m³、濃度範囲は 4.2-160.6 µg/m³ であった。O₃ に関しては、多項ロジスティック回帰分析により性別、季節 (月)、相対湿度、身体活動、収縮期血圧、心血管薬使用、C 反応性タンパク、気温で調整し、ラグ 1、2、3 日およびラグ 0-2 日、1-3 日の 3 日間平均の日最高 8 時間値 O₃ に加え、RHR 測定日 24 時間平均、測定日 12 時間 (午前 0-12 時、午後 0-12 時) 平均、測定前 8 時間 (午前 0-8 時) 平均の O₃ 濃度を用い RHR との関連を解析した。RHR 五分位別の RHR 測定前 8 時間平均 O₃ 濃度を求めたところ、RHR が高いほど O₃ 濃度は低下する傾向にあった。RHR 第 5 五分位の第 1 五分位に対する、RHR 測定前 8 時間平均 O₃ 5 µg/m³ 上昇あたりの OR は 0.96 (95%CI : 0.91, 1.01) であり、傾向としても有意でなかった (p = 0.11)。

(案)

ラグ 1-3 日の日最高 8 時間値 O_3 と RHR について有意な傾向はなかったが、ラグ 0-2 日の 3 日間平均の日最高 8 時間値 O_3 と RHR との間には有意な負の傾向があった ($p = 0.02$)。喫煙状況で層別化したところ、非喫煙者で O_3 曝露による RHR の有意な低下傾向が見られた。

Schwartz *et al.* (2005b)は、1999 年夏季、マサチューセッツ州ボストン(米国)で成人 28 人(61~89 歳)を対象としてパネル研究を行い、週 1 回最大 12 週間、心拍変動(低周波/高周波(LF/HF)、SDNN、rMSSD (root mean square successive difference)、PNN50(percentage of differences between adjacent normal r-r intervals >50 ms)を測定し、大気汚染との関連を検討した。PM_{2.5}、ブラックカーボン、CO 濃度はハーバード公衆衛生大学院(対象者住居から 1 km 以内)で測定し、SO₂、NO₂、 O_3 濃度は市内に設置されている州測定局のデータを取得した。PM_{2.5} の 24 時間平均濃度、1 時間平均濃度の中央値はそれぞれ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、ブラックカーボンの 24 時間平均濃度、1 時間平均濃度の中央値はそれぞれ 1.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 O_3 1 時間平均濃度の中央値は 34 ppb であった。対象者自身を対照とした回帰モデルで曜日、時間、気温及び対象者個人特有のリスク要因(ベースラインの医学的状态、喫煙歴等)について調整した。PM_{2.5} 24 時間平均濃度の IQR(10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)上昇により rMSSD:-10.1%(95%CI: -2.8, -16.9)、PNN50:-12.7%(95%CI: -1.6, -22.5)の変化があった。ブラックカーボンは PM_{2.5} よりも心拍変動との関連が強く、24 時間平均濃度の IQR(0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)上昇当たり、rMSSD: -10.1%(95%CI: -2.4, -17.2)、PNN50:-16.9%(95%CI: -6.0, -26.6)、SDNN: -5.1%(95%CI: -1.5, -8.6)、LF/HF: +7.2%(95%CI: 0.7, 14.1) の変化がみられた。 O_3 については、心拍変動測定前 1 時間の平均濃度の IQR(26 ppb) 上昇当たり rMSSD の変化は-8.5%(95%CI: -16.6, 0.3)で関連は弱く、SDNN、PNN50、LF/HF とは明確な関連はみられなかった。

Rich *et al.* (2006a) は、米国ミズーリ州のセントルイス大都市圏の植込み型除細動器 (ICD) 患者において、地域における大気汚染曝露と心室性不整脈との関連性を評価することを目的として、セントルイスのワシントン大学バーンズ・ユダヤ病院で臨床経過を追跡した ICD 患者 56 人としたケース・クロスオーバー研究を実施した。アウトカムについては、2001 年 5 月~2002 年 12 月の各被験者の来院時に ICD データを確認した。発症間隔、速度、QRS 形態、治療への反応に基づき、心室性不整脈(心室頻拍、多形性心室頻拍、または心室細動)、上室性不整脈(心房粗動、心房細動、心房頻拍など)、洞性頻拍、ノイズ/オーバーセンシング、不明に分類し、このうち心室性不整脈(139 件)を解析対象とした。曝露評価では、イリノイ環境保護庁 (IEPA) が運営するモニタリングサイトで、大気汚染物質濃度を 1 時間ごとに測定した。オゾンの 24 時間平均濃度の 50 パーセンタイル値は 21 ppb であった。解析では、大気汚染曝露と心室性不整脈との関連性を、ケース・クロスオーバーデザインを用いて解析した。確認された各心室性不整脈の時間により症例期間を定義し、対照期間は、症例期間と同じ暦月内の曜日の時刻を一致させた期間とした。心室性不整脈発症前 24 時間の温度、相対湿度、気圧の平均について調整し、条件付きロジスティック回帰モデルを用い、心室性不整脈発症前 24 時間平均の大気汚染曝露の影響について、各汚染物質 (PM_{2.5}、元素炭素、有機炭素、二酸化窒素、二酸化炭素、二酸化硫黄、オゾン) ごとに解析した。また、24 時間移動平均の代わりに 6 時間移動平均 (ラグ 0~5 時間の平均)、12 時間移動平均 (ラグ 0~11 時間の平均)、48 時間移動平均 (ラグ 0~47 時間の平均) を用いた解析も行った。解析の結果、オゾンに関連するリスクの増加は認められなかった。

(案)

Rich *et al.* (2006b)は、米国マサチューセッツ州ボストンに居住する 1995 年 6 月から 1999 年 12 月の間に ICD を植え込んだ患者のうち、ハーバード公衆衛生大学院から 40 km 以内に居住する患者 203 人を対象として、1995 年 6 月-2002 年 7 月 (平均追跡期間 3.1±1.8 年 (最大 7.0 年))にかけて追跡し、大気汚染物質曝露と発作性心房細動 (PAF) の関連について調査した。曝露評価では、ボストンの 4~6 ヲ所で測定したマサチューセッツ環境保護局の毎時測定データを取得し、1 時間平均値を算出した。調査期間中の 1 時間平均 O₃ 濃度の 50 パーセンタイル値は 22.2 ppb、1 日平均 O₃ 濃度の 50 パーセンタイル値は 22.6 ppb であった。解析では、各被験者について PAF 発生時間と同月の曜日、時間帯についてマッチングした期間を対照期間としたケース・クロスオーバーデザインを用いて解析した。ラグ 0 日及びラグ 24 時間の O₃ 濃度と不整脈の関連について、条件付きロジスティック回帰モデルを用いて解析し、各 O₃ 濃度四分位範囲の増加あたりのオッズ比 (OR) を算出した。解析の結果、ラグ 0 日における O₃ 濃度 IQR (22 ppb) 増加あたり、PAF の OR=2.08 (95%CI: 1.22, 3.54) と有意な関連がみられた (p=0.007) (Table 2)。ラグ 24 時間での O₃ 濃度 IQR (22 ppb) 増加あたり、PAF の OR は 1 以上 (OR=1.60、95%CI: 0.89, 2.89) であったが、統計学的に有意ではなかった (p=0.12)。ラグ 0 日における O₃ 濃度の上位 5%と下位 5%を除いて解析した場合についても、PAF のリスクにはほぼ変化がみられなかった (OR=2.15、95%CI: 1.04, 4.44、p=0.04)。また、寒冷な月における PAF とラグ 0 日の O₃ 濃度との関連性 (OR=2.21、95%CI: 0.98, 4.98、p=0.06)は温暖な月での関連性と同等であり (OR=1.98、95%CI: 1.05, 3.73、p=0.04) であった。以上の結果より著者らは、ラグ 0 日での O₃ 曝露と PAF には有意な関連がみられた。また、ラグ 24 時間の O₃ 曝露におけるリスク推定値がより低値であったことから、O₃ 曝露による PAF のリスクは即時的であることが示唆された。

Sarnat *et al.* (2006)は、2000 年夏期~秋期に、オハイオ州 Steubenville (米国) に居住する 32 人の非喫煙の高齢者 (平均年齢 71.2 歳 (53.5~90.3)、60 歳以上が 27 人、男性 4 人、女性 28 人) について不整脈 (上室性期外収縮、心室性期外収縮) と大気汚染濃度との関連性を検討した。分析には、個人の効果、季節、曜日、計測した時間、年齢、BMI を調整した非線形混合モデルを用いた。対象者のうち 29 人は何らかの心血管疾患 (糖尿病を含む) や呼吸器疾患の診断を受けていた。ただし心房細動の患者は除外された。曝露評価では、ハーバード複数汚染物質モニター (HMPPM) を用いて、参加者の住居から 1 マイル以内に位置する Franciscan University of Steubenville の中央大気観測所で、毎日 (土曜日を除く) 午前 9 時から 24 時間の累積大気汚染物質濃度を測定した。O₃ 濃度は日平均 21.8ppb (範囲 0.8~74.8ppb)、5 日間平均 22.2ppb (範囲 6.5~44.0ppb)、PM_{2.5} 濃度は日平均 19.6µg/m³ (範囲 3.6~48.4µg/m³)、EC 濃度は日平均 1.1µg/m³ (範囲 0.3~3.6µg/m³)、硫酸塩 (SO₄²⁻) 濃度は日平均 6.8µg/m³ (範囲 0.0~25.0µg/m³) であった。解析の結果、O₃ 濃度の 5 日平均濃度 IQR (14.9ppb) 増加に対する、上室性期外収縮の OR は 1.78 (95%CI: 0.95, 3.35)、心室性期外収縮の OR は 1.43 (95%CI: 0.63, 3.27) であった。また SO₄²⁻ との二汚染物質モデルでは、O₃ 濃度の 5 日平均濃度 IQR 増加に対する、上室性期外収縮の OR は 1.57 (95%CI: 0.74, 3.35) であった。以上より、O₃ 濃度と不整脈の数との間には関連性はみられなかった。

Wheeler *et al.* (2006)は、1999 年秋と 2000 年春に、米国ジョージア州アトランタに在住する発症

(案)

後3～6か月の心筋梗塞 (MI) 患者12名及び中等度から重度の慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 患者18名を対象として、COPD患者とMI患者における心拍変動 (HRV) と大気汚染物質曝露の関連について調査した。アウトカムについては、追跡期間 (1999年秋及び2000年春) のどちらかもしくは両方の期間において、技術者が被験者の自宅を7時～11時の間に訪問し、ホルター心電図を用いた測定を連続7日間実施した。曝露評価では、アトランタ内の定常環境モニタリング (SAM) 測定局から1時間毎の測定データを取得した。1時間あたりのO₃濃度は、3か所の測定局 (Yorkville、Fort McPherson 及び Tucker) で測定したデータを使用した。調査期間中のO₃平均濃度は18.5 ppbであった。解析では、大気汚染物質とHRV (全35分間) の関連について、線形混合効果モデルを用い、3つの曝露期間 (HRVの測定中を含む1時間平均、HRV測定前4及び24時間平均) に対して解析した。解析の結果、HRVのパラメータであるSDNN (5分間のRR間隔の標準偏差) と4時間平均O₃濃度には関連がみられなかった。また、ベースライン測定時の1秒量 (FEV1) で調整した場合にも、SDNNと4時間平均O₃濃度の間に関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、COPD患者及びMI患者において、O₃曝露とHRVには有意な関連はみられなかったとした。

Baccarelli *et al.* (2007)は1995年1月～2005年8月、血栓症患者のパートナーまたは友人であり、イタリアのロンバルディア州に居住する11～84歳の健常者1,213人 (男性488人、女性725人、平均年齢43.5歳 (うち18歳未満は8人)) を対象として、大気汚染物質曝露と血漿総ホモシステイン (tHcy) の関連について調査した。アウトカムについては、空腹時 (一晩絶食後)、及び経口メチオニン投与 (体表面積3.8 g/m²) 4時間後に採血し、HPLC法によりtHcyを測定した。曝露評価では、ロンバルディア州全域の9つの大気汚染研究地域において、地域環境保護庁 (ARPA Lombardia) が運営する53測定局から測定データを取得した。各研究地域について、複数の測定局の測定データを組み合わせたアルゴリズムにより大気汚染物質の1時間平均濃度を算出し、対象者の住所に基づいて9研究地域のいずれかのデータを割り当てた。解析では、一般化加法モデルを用い、各大気汚染物質とtHcy (空腹時tHcy及びメチオニン投与後tHcy) の関連について解析し、大気汚染物質濃度の四分位範囲 (IQR) 増加あたりのtHcyのパーセント差を算出した。解析の結果、測定前24時間の平均O₃濃度IQR (21.4 ppb) 増加あたり、空腹時tHcyは6.7% (95%CI: 0.9, 12.8) 増加し、O₃濃度との有意な関連がみられた ($p < 0.05$)。一方メチオニン投与後tHcyとは関連がみられず、7日間平均O₃濃度とtHcy (空腹時及びメチオニン投与後) も有意な関連がみられなかった。以上の結果より著者らは、測定前24時間のO₃濃度と空腹時tHcyに有意な関連がみられたとした。

Choi *et al.* (2007)は、2001-2003年に韓国仁川の仁荷大学病院 (Inha University Hospital) で健康診断を受診した10,459人 (男性6,715人、女性3,744人、平均年齢43.08±12.3歳)を対象とし、大気汚染物質曝露と血圧の関連について調査した。アウトカムについては、来院時に血圧測定 (実施時間帯は9:00-12:00)を5分以上安静後に両腕で行い、平均値を記録した。曝露評価では、国立環境研究所から9測定局の測定データを取得し、O₃濃度の8時間平均値 (9:00～17:00) を得られたデータから算出した。調査期間中の平均O₃濃度は、温暖期 (7月～9月) が26.6±11.8 ppb、寒冷期 (10月～12月) が17.5±7.3 ppbであった。解析では、重回帰モデルを用い、大気汚染物質の季節変動と血圧の関連を評価した。血圧測定当日から3日前までの曝露 (ラグ0-3日) における血圧

(案)

との関係性について検討した。解析の結果、温暖期 (7-9 月) 及び寒冷期 (10-12 月) における O₃ 曝露と血圧の関連について、温暖期の O₃ 濃度と血圧には有意な関連がみられなかった。一方、寒冷期ではラグ 0、2 日における O₃ 濃度と収縮期血圧に有意な関連がみられた(ラグ 0 日では回帰係数 0.1170 (p=0.001)、ラグ 2 日で 0.1413 (p=0.001))。ラグ 1 日における O₃ 濃度 10 ppb 増加あたりの血圧への影響を温暖期と寒冷期で比較したところ、O₃ 濃度は血圧に及ぼす影響に関して季節と有意な相互作用を示すことが明らかとなった。以上の結果より著者らは、寒冷期 (10-12 月) における O₃ 曝露と血圧には有意な関連がみられたとした。

Chuang *et al.* (2007a) は、都市の大気汚染物質に曝露された被験者において、大気汚染と心血管イベントを結びつける生物学的機序 (炎症、酸化ストレス、血液凝固および自律神経機能不全) が同時に起こるかかどうかを調べる目的で、台北の Fu-Jen カトリック大学の寮に住む 18~25 歳の健康な大学生 76 名を対象とした調査を行った。研究参加者の選択基準は、喫煙歴、心リズムに影響を及ぼす可能性のある薬の服用、冠動脈疾患、不整脈、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管疾患がない人とした。アウトカムの測定では、2004 年または 2005 年の 4 月~6 月の期間に 3 回 (1 回/月)、各被験者の血液サンプルを採取し、血清サンプル中の高感度 C 反応性タンパク質 (hs-CRP)、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG)、血漿組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)、PAI-1、フィブリノーゲンを測定した。血液サンプルを採取した後、15 分の安静後、座位で心電図 (ECG) モニタリングを実施し、心拍変動 (HRV)(NN 間隔の標準偏差 (SDNN)、低周波数 (LF) (0.04~0.15Hz)、および高周波数 (HF) (0.15~0.40Hz)の差の二乗和の平均の平方根 (r-MSSD)) を測定した。曝露評価では、キャンパス内の 1 か所の大気モニタリングステーションで O₃ 等の時間濃度を測定した。都市の大気汚染物質濃度は比較的高く、濃度範囲も比較的広がった。3 日間平均の O₃ 濃度は 22.5~48.3 ppb であった。解析では、各採血の 24 時間前 (1 日平均)、48 時間前 (2 日平均)、72 時間前 (3 日平均)の平均曝露データを用いて、血液マーカーおよび HRV 指数に対する大気汚染物質の影響を推定した。線形混合影響回帰モデルを用いて、個々の大気汚染物質と血液マーカーと対数変換 HRV との関連性を検討した。単一汚染物質混合影響モデルを用いて、各汚染物質の汚染効果を別々に決定した後、有意な (p<0.05) 関連がみられた硫酸塩と O₃ について、多重汚染物質混合影響モデルを用いて更に検討した。単一汚染物質混合影響モデルによる解析の結果、炎症マーカー hs-CRP は、O₃ の 2 日及び 3 日平均濃度の増加との関連がみられ、酸化ストレスマーカー 8-OHdG は、1 日平均の O₃ 濃度の増加と関連していた。血栓溶解因子 PAI-1 及び凝固因子フィブリノーゲンは、O₃ の 1~3 日平均濃度の増加と関連していた。大気汚染物質と HRV 指数の関連を解析した結果、時間領域 HRV 指数において、SDNN は O₃ の 1~3 日平均濃度と負の相関を示した。周波数領域の HRV 指数では、LF は O₃ の 1~3 日平均濃度と負の相関を示した。HF は、O₃ の 1 日平均及び 3 日平均濃度と負の相関を示した。硫酸塩と O₃ について、1~3 日平均について 2 汚染物質混合影響モデルで解析した結果、硫酸塩と O₃ はいずれも PAI-1 の増加、SDNN と LF の減少と関連していた。O₃ の 3 日平均濃度の IQR (16 ppb) 増加で PAI-1 は 9.2%増加し、SDNN および LF は 4.0~4.9%減少した。以上より、著者らは、都市の大気汚染は、健康な若者において、炎症、酸化ストレス、血液凝固および自律神経機能不全が同時に引き起こされ、硫酸塩および O₃ は、このような影響に寄与する 2 つの主要な交通関連汚染物質であると結論した。

(案)

Chuang *et al.* (2007b)は、2004年2月12日～2月20日に国立台湾大学病院の循環器科外来で募集した冠動脈心疾患 (CHD) の患者または高血圧、糖尿病、高コレステロール血症を含む心血管疾患のリスクのある患者 46名 (平均年齢: 70±11.7歳、93%は心血管疾患のリスクがあり、7%は CHD患者) を対象として、大気汚染物質曝露と HRV 低下の関連性について調査した。アウトカムについては、携帯型心電計によるホルター心電図検査 (午前8時～午後10時の14時間連続測定)により心拍変動 (HRV) を測定した。曝露評価では、台北市にある12測定局での測定値を取得し、各対象者の居住地から1km以内の測定局の測定値を割り当てた。また、各対象者の HRV 測定値と同じサンプリング時間の大気汚染データを抽出し、統計解析に用いた。調査期間中の平均 O₃ 濃度は 35.1 ±27.5 ppb であった。解析では、線形混合影響回帰モデルを用い、大気汚染物質濃度 (1～8時間移動平均) と HRV パラメータ (SDNN: 5分間の RR 間隔の標準偏差、r-MSSD: 連続した隣接する RR 間隔の差の2乗平均平方根、LF: 低周波領域、HF: 高周波領域) の関連性について評価した。解析の結果、単一汚染物質モデルにおいて、O₃ 曝露と各 HRV パラメータとの関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露と HRV 低下には有意な関連はみられなかったとした。

Metzger *et al.* (2007) は、Study of Particles and Health in Atlanta (SOPHIA) の一環として、植込み型除細動器を装着した患者における環境大気汚染と心室性頻脈性不整脈の関連を検討した。1993年1月1日～2002年12月31日の期間にアトランタの3つの心臓電気生理学クリニックに通う患者で、アトランタ首都圏の20郡に居住し、少なくとも1件の心室性頻脈性不整脈イベントがデバイスに記録された患者 518人を対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、アトランタの3つの心臓電気生理学クリニックの患者カルテから患者情報を入手し、少なくとも1件の心室性頻脈性不整脈イベントがデバイスに記録されている患者については、各イベントの日付と時刻、電気療法の種類をなどの追加情報を収集した。曝露評価では、大気質システム、ジョージア州天然資源局、およびメトロアトランタなどのいくつかのモニタリングネットワークから、PM₁₀の24時間平均、オゾン (O₃) の日最高8時間値、酸化窒素 (NO₂)、一酸化炭素 (CO)、および二酸化硫黄 (SO₂) の日最高1時間値に関する環境大気質データを入手した。主要な解析では、一般化推定式 (GEE) を用いた反復測定ロジスティック回帰を行った。時間傾向、季節性、曜日、温度、露点について調整し、汚染物質レベルの約1標準偏差 (SD) の増加に対するオッズ比 (OR) と95%信頼区間 (CI) を計算した。無制約分布ラグモデルによる解析、季節特異的解析、汚染物質レベルを五分位数に分類した解析などによる感度分析、ケースクロスオーバー法による解析結果との比較を行った。解析の結果、環境大気質測定と心室性頻脈性不整脈イベントとの関連性を示すエビデンスをほとんど得られなかった。無制約分布ラグモデル (ラグ0～6日)、温暖期と寒冷期に分けた解析、汚染物質レベルの五分位数を用いた解析などの追加感度分析の結果でも、大気汚染レベルと頻脈性不整脈イベントとの間にはほとんどまたは全く関連性がなかった。ケースクロスオーバー解析および被験者層別解析の結果も同様であった。以上より、著者らは、環境大気質レベルと頻脈性不整脈イベントとの関連を示す証拠はほとんど得られなかったと結論した。

Park *et al.* (2007) は、マサチューセッツ州ボストンの米国退役軍人局による加齢に関する横断研究 (NAS) の参加退役軍人男性において、異なる場所から発生する汚染物質が心拍変動 (HRV) と

(案)

異なる関連性を有するかどうかを調査した。1963年から1968年の間にNASに登録されたグレーターボストン地域の健康な男性志願者のうち、2000年11年以降、ボストンの退役軍人外来診療所で心拍変動(HRV)測定を行った603人から除外基準に合致した人を除いた450人(平均年齢72.7歳)を対象とした。アウトカムの測定では、20°C~30°Cの室温で、2チャンネル(5誘導)心電図(ECG)モニターを用いてHRV測定を行い、正常拍動間隔(NN)のみを用い、NN間隔(SDNN)、高周波電力(HF)(0.15~0.4Hz)および低周波電力(LF)(0.04~0.15Hz)のSDとLF/HF比を計算した。曝露評価では、ガス状汚染物質(O₃、二酸化硫黄(SO₂)、二酸化窒素(NO₂)、一酸化炭素(CO))の測定データは、マサチューセッツ州環境保護局の地元モニタリングサイトから入手した。大気汚染源から大気汚染物質が到達する軌道をクラスター化し、統計解析には6つのクラスターを用いた。O₃濃度はS(South)クラスターで最も高く、平均(SD)濃度は29.1(17.0)ppbであった。解析では、年齢、BMI、空腹時血糖、平均動脈圧、降圧薬の使用、喫煙、室温、季節、見かけの温度について調整し、クラスター間の相互作用項を含む単一汚染物質の線形回帰モデルにより、各汚染物質の影響と共に各汚染物質が6つのクラスターによって異なる影響を有するかどうかを調べた。各大気汚染物質の四分位範囲(IQR)増加に対する各HRVパラメータの変化率を推定した。解析の結果、W(West)クラスターからの大気団が来た日に検査された対象者においてHRVはO₃濃度と最も強い関連性を示し、LFおよびSDNNは、O₃濃度の4時間平均の1IQR(17ppb)増加につき、それぞれ33.4%(95%CI: 0.9, 55.3)、17.1%(95%CI: -0.3, 31.5)減少した。

Wellenius *et al.* (2007)は、マサチューセッツ州ボストン(米国)において、PM_{2.5}、O₃とB型ナトリウム利尿ペプチドとの関連についてパネル研究によって調べた。対象者は市内1ヶ所のPM_{2.5}測定地点から40km以内に居住し、2医療機関で治療中の28人の収縮機能障害心不全患者(選抜条件:左心室排出分画40%以下)で、半数は通常治療に加え、1時間の太極拳の講習を週2回、12週間受け、残り半数は通常治療のみを受けて、第0、6、12週に血液中のBNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド:brain natriuretic peptide)を測定した。調査期間は2002年2月~2003年3月であった。GLMMを用い、気温、露点温度、気圧を調整した。曝露評価期間は健康情報収集期間と一致させ、PM_{2.5}については測定地点1ヶ所における日平均値を用い、O₃については別の測定地点1ヶ所における1時間値から日平均値を求めた。期間中の平均(IQR)は、PM_{2.5}: 10.9 μg/m³(8.1 μg/m³)、O₃: 25.1 ppb(15.2 ppb)であった。大気汚染物質とBNPの間には、ラグ(ラグ0~ラグ3)を考慮しても、統計学的に有意な関連は見られなかった。この結果から、BNPは大気汚染による健康影響評価の指標としては有効ではないと考えられた。

Park *et al.* (2008)は、高齢男性において、鉛への累積曝露が大気汚染と心拍数変動との間の横断的関連性に影響を及ぼすかどうかを検討した。1963年から1968年の間に米国退役軍人局による加齢に関する横断研究(NAS)に登録されたグレーターボストン地域の健康な男性志願者のうち、2000年以降に実施された心電図測定データ、1991~2002年に実施された骨鉛測定データの両方の所有者から、交絡因子の可能性のあるデータ等の欠落がある者を除いた384例(脛骨鉛測定群)及び369例(膝蓋骨鉛測定群)を解析対象とした。アウトカムの測定では、心2チャンネル(5誘導)心電図(ECG)モニターを用いて午前6時から午後1時の間の心拍変動(HRV)を測定した。変動性計算のために最良の連続4分間隔を用い、高速フーリエ変換を用いて高周波成分(0.15

(案)

～0.4Hz) と低周波成分 (0.04～0.15Hz) を算出した。曝露評価では、オゾンについてはマサチューセッツ州環境保護局の地元モニタリングサイトの測定データを入手した。各被験者の心拍変動を測定した時刻にマッチさせた 4 時間平均をオゾン曝露指標として用いた。解析では、線形回帰分析を行い、心拍変動と大気汚染物質との関連性を評価した。累積骨鉛レベルが心拍数変動に対する大気汚染物質の影響を修飾するかどうかを評価するために、モデルにおいて脛骨または膝蓋骨中の鉛濃度の四分位と各大気汚染物質の間の相互作用項を導入した。各大気汚染物質の四分位範囲 (IQR) 増加あたりの調整済みパーセント変化を 95%信頼区間とともに算出した。なお、年齢、BMI、空腹時血糖、降圧薬 (β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬)、喫煙、アルコール摂取、季節、見かけの気温、平均動脈圧、心拍変動測定が行われた部屋の室温、学歴、累積交通曝露量について調整した。解析の結果、オゾンの IQR (16 ppb) 増加は、低周波心拍数の 21%の減少 (95%CI: -32.7, -7.8) と関連していた。オゾンと高周波心拍数の減少との関連性は脛骨鉛が高レベルであると有意に強くなり ($p < 0.01$)、脛骨鉛の第 4 四分位で 37.9% (95%CI: -54.6, -14.9%) 減少した。同様に、オゾンによる低周波心拍数の減少は脛骨鉛の四分位にわたってより強くなり ($p < 0.01$)、脛骨鉛の第 4 四分位で 38.1% (95%CI: -51.9, -20.4) 減少した (TABLE 3)。膝蓋骨鉛についても同様の影響がみられた。以上より、著者らは、長期間の低濃度での鉛曝露は、心臓自律機能とオゾンを含む大気汚染物質への短期曝露との関連性を変化させたと結論した。

Steinvil *et al.* (2008) は、健康な個人における炎症感受性バイオマーカーに対する大気汚染物質への短期曝露の影響を評価した。イスラエル、テルアビブのテルアビブ・スラスキー医療センターの定期健康診断を受診した患者で Tel-Aviv Medical Center Inflammation Survey (TAMCIS) に参加した 9,289 人 (男性 5,821 人、女性 3,468 人) のうち、社会人口統計学的変数または生物医学的変数による登録バイアス、既知の炎症性疾患、妊娠、ステロイドまたは非ステロイド治療、急性感染または侵襲的処置 (手術、カテーテル留置など) のある 1,707 人、最寄りの大気汚染モニタリングステーションから 11 km 以上離れた場所に住む 3,923 人を除いた 3,659 人 (男性 2,203 人、女性 1,456 人) を対象とした。アウトカムの測定では、Coulter STKS 電子細胞分析器を用いて白血球数 (WBC)、Clauss 法および Sysmex 6000 自動分析器を用いてフィブリノーゲン、Behring BN II Nephelometer を用いて高感度 C 反応性タンパク質 (hs-CRP) を測定した。曝露評価では、イスラエル環境保護省より大気モニタリングステーションで 30 分ごとに定期的に測定された PM₁₀(空気力学的直径 10 μ m 未満の粒子)、二酸化硫黄 (SO₂)、二酸化窒素 (NO₂)、一酸化炭素 (CO)、オゾン (O₃) などの主要な大気汚染物質データ及び気象データを入手した。解析では、種々の炎症感受性バイオマーカーの変動に対する各大気汚染物質の寄与を定量化するために、炎症変数を従属変数とみなし、大気汚染物質濃度 (採血日から最大 1 週間のラグ日までの様々なラグ日に加え、前週の平均) に加えて既知の交絡パラメータを独立変数とみなす Enter 法を用いて単一汚染物質線形回帰モデルにより解析した。すべての解析は、男女別に実施した。なお、炎症感受性バイオマーカーに対する影響を示すパラメータ、各大気汚染物質、年齢、胴囲、BMI、脂質プロファイル (低密度リポ蛋白質 (LDL)、高密度リポ蛋白質 (HDL)、トリグリセリド)、グルコース濃度、アルコール摂取量、スポーツ強度、アスピリン、 β 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、スタチン、フィブラート、経口血糖降下薬またはインスリン、ならびに女性の経口避妊薬またはホルモン補充療法、現在および過去の喫

(案)

煙状態などの心血管リスク因子、冠動脈性心疾患の家族歴または証明されたアテローム血栓性イベント（心筋梗塞、脳血管イベント、または末梢動脈疾患）の個人歴、気候パラメータ（気温、相対湿度、降水量の有無）、季節、測定年について調整した。解析の結果、大気汚染物質は短期的には hs-CRP に影響を及ぼさないと考えられ、WBC にわずかな影響しか及ぼさなかった。大気汚染物質とフィブリノーゲン濃度との間には主に負の相関が認められた。可能なすべての組み合わせについて、最も有意な影響がみられるラグ日で大気汚染物質がフィブリノーゲン濃度に及ぼす付加的影響を計算した結果、O₃ についてはわずかな負の相関を示した。以上より、著者らは、大気汚染物質と炎症感受性バイオマーカーの 1 つ（フィブリノーゲン）との間に負の相関があることを示唆されたが、現在のところ、イスラエルのテルアビブ首都圏の大気汚染への短期曝露による炎症感受性バイオマーカーの上昇は実証できなかつたと結論した。

Rudez *et al.* (2009) は、大気汚染物質濃度 (PM₁₀、一酸化炭素、一酸化窒素、二酸化窒素、オゾン (O₃)) の変動と健康な個人における血小板凝集、トロンビン生成、フィブリノーゲン、C 反応性タンパク質 (CRP) レベルとの関連を調べるため、2005 年 1 月から 2006 年 12 月にかけてオランダのロッテルダム市街地に居住または働いていた 40 人の健常者を対象とした調査を行った。被験者の平均年齢 41 歳であり、女性は 26 人であった。アウトカムの測定では、1 年間を通して、11 ~13 回 (平均 12.5 回) の異なる来院時に各被験者の血液を採取し、血栓形成促進の指標として血小板凝集、トロンビン生成、フィブリノーゲン、炎症の指標として CRP を測定した。曝露評価では、オランダ国立大気質モニタリングネットワークから、モニタリングステーション No. 418 (オランダ、ロッテルダム、Schiedamse Vest) で 1 時間ごとに測定したデータを入手した。データ解析のために、6 時間平均濃度を計算し、6 時間平均濃度を 12 時間平均濃度と 24 時間平均濃度に結合した。解析では、一般化加法モデルを用いて回帰分析を行い、止血および炎症変数と、採血前 24 時間以内 (0-6 時間、0-12 時間、0-24 時間) または採血前 24~96 時間以内 (24-48 時間、48-72 時間、72-96 時間) の大気汚染物質の局所環境濃度との関連性を検討した。さらに、O₃ については、ピーク曝露の影響を調べるために、各採血前の 24 時間以内に測定した最大濃度を加えて解析した。解析の結果、タイムラグ 48-72 時間の O₃ と、O₃ の最大 1 日濃度および血小板凝集遅延との間に有意な関連性が認められた (四分位範囲 (IQR) あたりそれぞれ -26%、-16%、いずれも $p < 0.05$)。トロンビン生成は、O₃ の日最高 1 時間値の IQR 当たり 6%増加した。O₃ 濃度と CRP またはフィブリノーゲン濃度との間に有意な関連性は認められなかった。以上より、著者らは、大気汚染への曝露と血小板凝集およびトロンビン生成の増加を介する血液の全身性プロトロンビン化傾向との間に有意な関連があると結論した。

Anderson *et al.* (2010) は、ロンドン(英国) とその周辺郡において、1995~2003 年に PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、CO、粒子数、SO₄、BS、NO_x と循環器症状としての不整脈との関連についてケースクロスオーバー法による解析を行った。対象者はロンドンにおける国民医療制度(National Health Service)適用の埋込み型除細動器取り扱い 9 病院の埋込み型除細動器を使用する不整脈患者で期間中に不整脈発生記録のある 705 人であった。条件付ロジスティック回帰によって解析を行い、ヒースロー空港における気温について調整した。曝露評価方法は、ロンドン及びイングランド南東

(案)

部に設置されているバックグラウンド濃度測定局の中で対象者の住所から最も近い測定局における不整脈発生日の大気汚染物質日平均濃度(O₃のみ1日最大8時間平均値)の割り当てによった。ただし、対象者住所と測定局の距離はPM₁₀、SO₂、CO、NO_xについては20 km以内、PM_{2.5}、O₃については40 km以内とした。期間中の汚染物質濃度の平均値(5パーセンタイル値～95パーセンタイル値)は、PM_{2.5}: 13.99(7～27) µg/m³、PM₁₀: 19.65(9～38) µg/m³、O₃: 16.16(9～124) µg/m³、NO₂: 22.66(7～41) µg/m³、SO₂: 2.71(0～7) µg/m³、CO: 0.43(0.1～1) mg/m³、粒子数: 19538(9290～32891)/cm³、BS: 8.77(2～21) µg/m³、NO_x: 45.26(1～86) µg/m³であった。自動車の排気ガス成分(粒子数、BS、NO_x、CO)による不整脈の増悪はみとめられなかった。PM₁₀、PM_{2.5}、SO₄、O₃、SO₂について正の関連が認められた(O₃については、ラグ 0-1 で 10 µg/m³ 上昇当たりの OR は 1.014(95%CI: 0.955, 1.076)、ラグ 0-5 で OR は 1.007(95%CI: 0.918, 1.104))が、SO₄のみラグ 0～1 日で、OR は 1.025(95%CI: 1.003, 1.047)と有意差を認めた。

Baja *et al.* (2010)は2000年11月～2008年12月、米国マサチューセッツ州ボストンにおいて、Veterans Affairs Normative Aging Study (NAS) 参加者の男性580人(平均年齢: 74.8±6.8歳)を対象とし、大気汚染物質曝露と補正QT間隔(QTc)との関連を調査した。アウトカムについては、定期的な来院時に心電図の測定(測定1回: 318人、測定2回: 178人、測定3回: 84人)を実施した。観測されたQT間隔を用いてBazettの公式によりQTcを算出し、各対象者の平均QTcについて求めた。曝露評価では、マサチューセッツ州環境保護局が運営する複数の地域測定局(ロクスベリー、ブレーメン、ケンモアスクエア、ボストンのノースエンド、リン、ウォルサム)から1時間あたりの測定値を入手し、O₃の平均濃度を算出した。調査期間中の平均O₃濃度は0.023±0.016 ppmであった。解析では、大気汚染物質濃度と平均QTcの変化との関連性について、線形混合影響モデルを用いた。各大気汚染物質濃度のIQR増加あたりのQTcの標準偏差(SD)変化のパーセンテージを算出して評価した。QTc測定前10時間の各汚染物質曝露の累積影響については、二次制約付き分布ラグモデル(QCDLモデル)を使用した。解析の結果、QTc測定前10時間のO₃曝露によるQTcに対する明らかな累積影響はみられなかった。また、QTc測定前0～10時間における(ラグ0時間～ラグ10時間)O₃濃度とQTcについても、有意な関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、O₃曝露とQTcに有意な関連はみられなかったとした。

Chuang *et al.* (2010)は、一般集団におけるアテローム性動脈硬化の危険因子である血圧、血中脂質、空腹時血糖およびHbA1cの変動と環境大気汚染への曝露との関連を調べる目的で、高血糖、高脂血症、および高血圧の罹患率に関する台湾調査(Tw-SHHH)でデータ解析の対象となった7,578人を対象とした調査を行った。被験者の年齢範囲は幅広く(16～90歳)、参加者の70%が現在の非喫煙者であった。アウトカムの測定では、TwSHHHから健康データを入手した。血圧は、家庭訪問時に看護師が座位血圧を測定した。血液生化学検査については、12時間以上の一晩絶食後の朝に静脈血試料を採取し、ApoA1、ApoB、空腹時血糖、HbA1c、血中脂質(トリグリセリド(TG)、HDL-C、低密度リポ蛋白質コレステロール(LDL-C))を測定した。曝露評価では、台湾環境保護局が運営する68カ所のモニタリングステーションで、空気力学的直径<10 µm(PM₁₀)、オゾン(O₃)、二酸化窒素(NO₂)、二酸化硫黄(SO₂)、一酸化炭素(CO)の濃度、温度を毎日測定し、被験者の居住地から1～10 km以内の最寄りのステーションの測定値を割り当てることにより、各

(案)

被験者の大気汚染曝露データとした。全ての環境データを各被験者の血圧と採血のサンプリング日とマッチングさせた。曝露評価期間中の O₃ 濃度の平均 (SD) は 26.83 (9.70) ppb であった。解析では、一般化加法混合モデルを適用し、大気汚染物質と血圧および血液生化学マーカーの関連性を調べた。曝露変数はアウトカム測定日の 1 日平均及び 2~6 日間平均とし、結果変数は収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、ApoA1、ApoB、TG、HDL-C、LDL-C、空腹時血糖、HbA1c とした。解析の結果、3 日平均 O₃ 濃度の四分位範囲 (IQR) 増加に対して、DBP が 0.37mmHg (95%CI: 0.04, 0.69) 増加した。ApoB と 3 日平均 O₃ 濃度との関連がみられ、3 日平均 O₃ 濃度での予測値は、0.78 mg/dL (95%CI: -0.06, -1.62) であった。5 日間平均 O₃ 濃度の IQR 分上昇は、TG の 2.15 mg/dL の増加とも関連していた (95%CI: -0.03, 4.32)。HbA1c および空腹時血糖についても同様の結果が観察された。1、3、および 5 日間平均 O₃ 濃度の IQR 分の上昇は、HbA1c の 0.05%~0.07% の増加と関連していた。さらに、5 日間平均 O₃ 濃度の IQR 分の上昇は、空腹時血糖値の 0.77 mg/dL の上昇と関連していた (95%CI: -0.05, 1.59)。以上より、著者らは、アテローム性動脈硬化の指標の変化は、O₃ 濃度の変化と関連すると結論した。

Henrotin, et al. (2010) は、フランス・ディジョンにおける短期 O₃ 曝露と虚血性の心臓血管疾患との関連についてケース・クロスオーバー研究を行った。調査期間は 2001 年 1 月-2007 年 1 月であり、致死、非致死を問わず期間中の初発、再発の虚血性脳血管イベント (ICVE) をディジョン脳卒中データベースにより調べたところ 1,574 件 (平均 0.61 件/日)、心筋梗塞 (MI) については Dijon and Cote d'Or MI データベース (Rico) からディジョン在住者のデータを調べたところ 913 件 (平均 0.36 件/日) であった。年齢中央値は ICVE : 78.9 歳、MI : 73 歳、男性比率はそれぞれ 46.1%、64.2% であった。大気汚染物質に関する情報は、ディジョン環境モニタリングセンターの市中心部バックグラウンド測定局 1 ヶ所から O₃、PM₁₀、SO₂、CO、NO₂ のデータを取得した。O₃ については日中 8 時間値、日最高 1 時間値を求めたところ、日中 8 時間値の平均は 38.2 (範囲 0-123) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。気象データはフランス気象庁から、インフルエンザの流行に関するデータはディジョン地域 Sentiweb モニタリングネットワークから入手した。各被験者について、イベント発生日の前後 7、14、21、28 日の計 8 日を対照日とし、条件付きロジスティック回帰を用い、気温、相対湿度、インフルエンザの流行、祝日、学校の休暇を調整し ICVE および MI の初発、再発と O₃ との関連について解析を行った。O₃ 濃度はラグ 1-4 日および 2-3 日間平均の日中 8 時間平均値を用いた。また、ピーク濃度の影響を調べるため、ラグ 1-4 日の日最高 1 時間値を用いた解析を行った。O₃ 日中 8 時間平均値を用いた解析の結果、ラグ 3 日の O₃ と ICVE 再発との間に有意な関連が認められた (10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの OR = 1.115、95%CI : 1.027, 1.209)。MI 再発では同様の傾向がみられたが統計学的に有意ではなかった。ICVE 初発については、ラグ 2 日の O₃ 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇当たりの OR = 1.041 (95%CI : 0.996, 1.08) であったが統計学的に有意ではなかった。日最高 1 時間値での OR は日中 8 時間平均値での OR よりも小さく、ピーク O₃ の直接的影響が無いことが示唆された。また 2-3 日間の累積的影響もみられなかった。心血管リスク因子 (高コレステロール血症、高血圧症、糖尿病、喫煙) の ICVE、MI と O₃ との関連への影響を調べたところ、再発、初発をあわせた総 ICVE については、心血管リスク因子保有者で O₃ との関連がみられ、特に糖尿病既往歴のある者はラグ 1 日の O₃ との関連が 1 リスク因子保有者の中では最も強く、かつ有意であった (OR = 1.38、95%CI : 1.027, 1.260)。総 MI については、高コレステロール血症歴

(案)

のある者のみ O₃ との有意な関連が認められた (OR = 1.111、95%CI : 1.020、1.211)。ICVE、MI 共に、保有するリスク因子が増えるほど O₃ との関連が強くなった。ラグ 1 日の O₃ 濃度を四分位に分け、虚血性イベントとの用量反応関係を調べた結果、心血管リスク因子非保有者では用量反応関係は認められなかったが、1 つ以上のリスク因子保有者では用量反応関係が認められ、リスク因子数が増えると関係は顕著になった。

Thompson *et al.* (2010)は、1999 年から 2006 年にかけてカナダのオンタリオ州トロントで行われた 2 つのヒト制御曝露試験 (試験 A,B)のうちどちらか 1 つに参加した 18~40 歳の非喫煙者 45 人 (男性 22 人、女性 23 人、平均年齢 26.6 歳) を対象とし、全身性炎症のバイオマーカーとして、心血管疾患の危険因子であるインターロイキン-6 (IL-6) 及びフィブリノゲンと大気汚染物質曝露の関連性を調査した。アウトカムについて、試験 A では ELISA 法、試験 B ではマルチプレックス Luminex アッセイ法を用いて血中 IL-6 を測定した。フィブリノゲン濃度は Clauss 法を用いて測定した。被験者は 1~6 回(平均 3.9 回)、それぞれ 2 週間以上の間隔を空けて来院し、10:00 に採血を行った。曝露評価では、トロント市街地にあるオンタリオ州環境省の測定局から測定データを取得し、使用した。調査期間中の年平均 O₃ 濃度は 21.94±15.78 ppb であった。解析では、線形混合効果モデルを用い、IL-6 及びフィブリノゲンと大気汚染物質濃度の関連について、採血時、および採血前 2、4、6、12 時間、1~7 日間の汚染物質濃度の移動平均に対し解析した。解析の結果、O₃ 曝露と IL-6 は正の相関を示し、O₃ 濃度採血前 4 日間及び 5 日間移動平均で統計的に有意な関連がみられた (Figure 1)。O₃ の 4 日間移動平均は最も強い関連を示し、O₃ 濃度 IQR 増加あたり、IL-6 の SD が 0.31 増加した (95%CI: 0.08, 0.54)。O₃ 濃度とフィブリノゲンは関連がみられなかった。また、季節による大気汚染物質の影響の変化について解析したところ、春と夏において IL-6 に対する O₃ 濃度の影響が大きかった。フィブリノゲンでは季節による影響の変化はみられなかった。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露と IL-6 には有意に関連がみられ、影響は季節によって異なり、O₃ 曝露とフィブリノゲン濃度には関連がみられなかったとした。

Wu *et al.* (2010) は、個人測定に基づく精密な曝露推定値を用いて、粒子状物質およびオゾンへの曝露が心拍変動 (HRV) および動脈硬化度に及ぼす影響を解析する目的で、2007 年 2 月~3 月、台湾台北郡の新光郵便局の 25~46 歳の男性郵便配達員 17 名 (いずれも非喫煙、非飲酒者) を対象としたパネル研究を実施した。アウトカムの測定では、各被験者について、オートバイで郵便物を配達する昼間の勤務時間中、5~6 日間追跡調査し、各被験者の心拍変動 (HRV)を持続型携帯型ホルター心電図記録装置を用いて連続的に収集した。動脈硬化指数については、心臓足首血管指数 (CAVI) を月、木、金曜日に被験者が郵送から戻った後、腕および足首に装着したモニタリングカフを用いて最低 2 回実施した。曝露評価では、個人用粒子状物質サンプラーおよびオゾンモニター装置を装着し、被験者が屋外で郵便物を配達した期間中の曝露データを収集した。オゾンについては、ガス感受性半導体センサーを備えた個人用オゾンモニターによりリアルタイム濃度を記録し、短期的な健康影響を調べるために、5 分、15 分、30 分、および 60 分の移動平均を計算した。作業期間中のオゾン曝露濃度の平均 (SD) は 24.9 (14.0) ppb であった。解析では、線形混合影響モデルを用いて、心血管系影響と個人粒子状物質およびオゾン曝露データとの関係を解析した。単一汚染物質モデルにより、CAVI および 15 分間 HRV 指数と作業期間中の平均粒子状物

(案)

質およびオゾン曝露量の関連性を解析した。また、HRV に対する短期的な影響を調べるために、5、15、30、60 分のオゾン移動平均を用いた単一汚染物質モデルも構築した。2 汚染物質モデルを用いて複合影響についても解析した。解析の結果、個人オゾン曝露の IQR(17.6 ppb)の増加は、右 CAVI の 4.8%(95%CI: 1.6, 8.2)の増加と関連していた (Figure 1)。個人別の平均オゾン曝露濃度と HRV の関連はみられなかった (Table 3) が、混合モデルにおける 5 分および 15 分移動平均 O₃ を用いた解析では SDNN の減少率はそれぞれ-2.4% (95%CI: -4.1, -0.7)、-3.9% (95%CI: -6.1, -1.6) で有意であった。単一汚染物質モデルで健康アウトカムとの関連がみられたオゾン、PM_{1-2.5}、PM_{<0.25} について、2 汚染物質混合影響モデルによりお互いを調整して解析した結果、個人別オゾン曝露量は依然として右 CAVI と関連していた。オゾン曝露量の四分位範囲あたりの CAVI の変化率は、4.8%(Figure 1) から PM_{1-2.5} の調整後 6.5%に、PM_{<0.25} の調整後 6.0%に変化した (Table 4)。単一汚染物質モデルと同様に、HRV についてはオゾン曝露量との関連はみられなかった。以上より、著者らは、オゾンおよび PM_{1-2.5} に短時間曝露された若年健常被験者において、HRV の変化はみられなかったが、CAVI の変化がみられたと結論した。

Cakmak *et al.* (2011b)は、カナダ 15 地域において、大気汚染物質、スパイロメトリー、血圧、運動能力の関連を検討するため、Canadian Health Measures Survey (CHMS)調査の登録者 5,604 人(平均年齢 49 歳(6-79 歳)、男性比率 49.8%。血圧検査：5,594 人、呼吸機能検査：5,011 人、運動能力調査：3,789 人)を対象とした調査を行った。アウトカムの測定は、2007 年 3 月から 2009 年 3 月までの期間中 1 回、調査用車両あるいは対象者の自宅にて、血圧測定、スパイロメトリー、有酸素運動能力試験(Canadian Aerobic Fitness Test)を実施した。曝露評価には、Canadian National Air Pollution Monitoring System (NAPS)の測定データを用いた。解析は、大気汚染物質への曝露と、%FEV1、%FVC との関連を調べるために一般化線形混合モデルにより実施した。検査地点の呼吸機能への影響を考慮するためランダム効果モデルを用いた。解析の結果、日最高 1 時間オゾン IQR(17ppb) 上昇は安静時心拍数 0.883%(0.613 /min, 95%CI: 0.120, 1.106)、収縮期血圧 0.718%(0.794 mmHg, 95%CI: 0.196, 1.391)、拡張期血圧 0.407% (0.439mmHg, 95%CI: 0.040, 0.837)の増加、FEV1/FVC 比 0.393%(95%CI: -0.735, -0.050)、有酸素運動能力スコア 1.52%(-5.95, 95%CI: -8.755, -3.145)の低下と関連していた。以上より著者らは、大気汚染物質への高濃度曝露は、安静時血圧の上昇、呼吸機能低下と関連があった。オゾンは運動能力の低下と関連していたとした。

Sergio *et al.* (2011) は、勤務中の交通管制官における大気汚染と全身血圧との関係性を評価する目的で、ブラジルサンパウロ州サントアンドレ市の交通管制官のうち、3 年間以上屋外勤務を行う 30 歳以上の男性 19 名 (動脈性高血圧、糖尿病、腎症、脂質異常症、心疾患の既往歴なし) を対象とした横断研究を実施した。アウトカムの測定では、2008 年秋 (2008 年 4 月) に、交通管制官が昼間の勤務の間、DYNA-MAPA24 時間モニター歩行動脈圧モニターを装着し、15 分毎に全身動脈圧 (収縮期血圧と拡張期血圧) を自動測定した (24 時間の間に計 96 の血圧を測定)。血圧が夜間に低下することが予想されたため、睡眠中の測定値は除外した。曝露評価では、各サンプリング日の大気汚染物質 (PM₁₀ および O₃) の時間レベルは、サントアンドレのダウンタウンに位置し、調査地点の中心にあるサンパウロ州環境公社 (CETESB)から入手した。短時間のラグ (ラグ 0~5 時

(案)

間) 及び累積ラグ (2 時間～5 時間の移動平均) を評価した。調査期間中の O₃ 濃度の平均 (SD) は 31.81 (33.18) µg/m³ であった。解析では、収縮期および拡張期血圧記録と大気汚染物質 (PM₁₀ および O₃) との関連性について線形混合影響モデルを用いて評価した。5 つのラグタイムの汚染物質への曝露を各血液測定値に割り当てた。汚染物質濃度の 2～5 時間の移動平均を用いて累積影響について評価した。最低温度、平均湿度、作業時間 (屋内および屋外)、時間帯 (朝、午後および夕方) について調整した。解析の結果、O₃ への曝露は血圧上昇と関連していた。O₃ の影響の大部分は 2～4 時間後に生じ、さらに累積効果は 5 時間移動平均で最も顕著であり、O₃ 濃度の 49.0 µg/m³ の増加が収縮期血圧の 1.16 mmHg (95%CI: 0.09, 2.22) の増加につながった。異なるラグタイム (ラグ 0～5 時間) にわたる O₃ 濃度の四分位範囲の増加と異なる移動平均 (2～5 時間の移動平均) に対する累積影響を解析した結果、オゾン曝露は拡張期血圧に対して遅延効果を示した。拡張期血圧の上昇は、曝露から 2 時間後に始まり、曝露から 5 時間後まで直線的に増加した。その結果、累積効果も同様の傾向を示した。O₃ 時間後の移動平均濃度が 54.0 µg/m³ 増加すると、拡張期血圧は 1.63mmHg (95% CI: 0.73, 2.52) 変化した。以上より、著者らは、サントアンドレ市の交通管制官は、屋外勤務中に環境汚染物質に曝露されることにより高い血圧値を示したが、PM₁₀ および O₃ による心血管系への影響は、時間経過およびエンドポイントの挙動に差があることが示され、異なる機序を介した作用の可能性が考えられると結論した。

Chen *et al.* (2012b) は、台湾における PM およびガス状汚染物質への短期曝露に対する非喫煙成人の血圧および脈圧の変化を評価する目的で、全国規模の多発性疾患のスクリーニングプログラム Taiwan Communitybased Integrated Screening program の参加者のうち、6 つの町 (Renai, Sinjhuang, Nantou, Puli, Jushan, Renwu) から参加した 30 歳を超えた非喫煙者 9,238 人を対象とした調査を行った。調査期間は Renai は 2002 年 4 月 1 日～11 月 30 日、Sinjhuang は 2002 年 10 月 1 日～11 月 30 日、Nantou、Puli、Jushan は 2003 年 6 月 1 日～2005 年 8 月 31 日、Renwu: 2002 年 4 月 1 日から 6 月 30 日であった。アウトカムの測定では、訓練を受けた医療従事者が標準的な手順に従って電子血圧計を用いた血圧測定を実施した。日内変動を避けるため、血圧測定は午前中 (9 時間～12 時間) に実施した。初回測定時に収縮期血圧値が 140 mmHg を超え、拡張期血圧値が 90 mmHg を超えていた場合、標準水銀血圧計による 2 回目の測定を実施した。脈圧は収縮期血圧と拡張期血圧の差として決定した。曝露評価では、各町に 1 つ設置された台湾環境保護庁環境大気質モニタリングステーションから得られた時間毎の大気汚染データを用いた。O₃ については血圧測定前 0-23 時間 (ラグ 1 日)、24-47 時間 (ラグ 2 日)、48-71 時間 (ラグ 3 日) における日 1 時間最高値を計算した。6 つの町における O₃ 濃度の平均は、Renai で 52.0 ppb、Sinjhuang で 56.9 ppb、Nantou で 73.3 ppb、Puli で 72.5ppb、Jushan で 77.6 ppb、Renwu で 59.1 ppb であった。解析では、一般化加算モデルを用い、収縮期および拡張期血圧と脈圧に対する大気汚染物質の影響を推定した。年齢 (60 歳対 60 歳未満)、性別、高血圧の有無、季節 (3 月～5 月対 6 月～8 月対 9 月～11 月対 12 月～2 月) による影響の不均一性を検討した。解析の結果、O₃ への曝露により収縮期血圧は低下し、ラグ 1 日、ラグ 2 日、ラグ 3 日における変化はそれぞれ -0.67 mmHg (95%CI: -1.30, -0.03)、-1.74 mmHg (95%CI: -2.33, -1.14)、-1.45 mmHg (95%CI: -2.03, -0.87) であった。拡張期血圧は上昇し、ラグ 1 日、ラグ 2 日、ラグ 3 日における変化はそれぞれ 0.72 mmHg (95%CI: -0.29, 1.15)、0.31 mmHg (95%CI: -0.10, 0.71)、0.39 mmHg (95%CI: -0.01, 0.78) であった。脈圧は O₃ への曝露によりラグ 1～3 日で一

(案)

貫して低下し、ラグ 1 日、ラグ 2 日、ラグ 3 日における変化はそれぞれ-1.44 mmHg (95%CI: -1.94, -0.94)、-1.35 mmHg (95%CI: -1.82, -0.88)、-1.37 mmHg (95%CI: -1.82, -0.91) であった。以上より、著者らは、大気汚染物質への短期曝露は脈圧を低下させると結論した。

Hampel *et al.* (2012)は、2006 年から 2008 年に実施された KORA (Cooperative Health Research in the Region of Augsburg)のフォローアップから、2 型糖尿病 (T2D) または耐糖能障害 (IGT) の患者 64 人と代謝経路に遺伝的素因を有する可能性のある健常者を 46 人の計 110 人に、2007 年 3 月～2008 年 12 月に計 363 回、2,000 時間以上の心電図の測定を行い、心拍数(HR)および再分極パラメータに対する O₃ の急性影響について調査した。アウトカムの測定では、研究センターで参加者に 12 誘導ホルターレコーダーを装着し、センター外で通常の活動を行い、4～6 時間後に戻るまでの間の心電図の記録から 1 時間ごとの心拍数および心電図パラメータ (QTc、T 波振幅(Tamp)、T 波の複雑性(Tcomp: T 波ループ短軸/長軸比)) を求めた。曝露評価について、O₃ 濃度の時間平均値をバイエルン環境庁のモニタリングサイトから入手した。観察期間中の O₃ 濃度の 1 時間平均値は 45.9 (SD3.3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、O₃ による影響をランダム効果と一次自己回帰共分散構造を持つ加法混合モデルを用いて推定した。Tcomp は、正規分布となるよう対数変換した。各 ECG パラメータについてそれぞれ交絡因子を選択し、赤池の情報量規準が最小となるモデルを選択した。オゾンと ECG パラメータの間の関連性が、潜在的な遺伝的素因を有する健常参加者と IGT または T2D を有する被験者との間で異なるかどうかについて層別解析を実施して確認した。調整因子として性別、年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、季節及び測定場所 (夏季(4～9 月)の屋外 vs 冬季(10～3 月)または室内) を含めた。解析の結果、ラグ 0 時間の O₃ 濃度が 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加すると HR は 0.54%(95%CI: -0.07%～1.16%)増加し、ラグ 1 時間～4 時間では全被験者で約 0.6～0.7%の増加、ラグ 2 時間において 0.78% (95%CI: 0.18%～1.37%)と最も強い関連を示した。O₃ の影響は、すべてのラグについて T2D または IGT の被験者でより顕著であり、HR の変化率は約 1%であった。HR は、遺伝的素因を有する可能性のある健常者ではオゾンの影響を受けなかった。O₃ 濃度の上昇に伴い、同時および 1 時間のラグでの T 波平坦化 (それぞれ-1.31%(-2.19%～-0.42%)、-1.32%(-2.19%～-0.45%)) がみられた。この関連性は、T2D または IGT の参加者で主に検出されたが(同時および 1 時間のラグでの影響:-1.99% (95%CI: -3.20, -0.78)および-2.14%(95%CI: -3.32, -0.96))、健常被験者では影響は少なかった。O₃ レベルの上昇に伴い、Tcomp は 1 時間のラグ、2 時間のラグでそれぞれ 2.12%(95%CI: 0.81, 3.52)、1.89%(95%CI: 0.55, 3.26)増加したが、健常者では有意な影響はみられなかった。O₃ 濃度の上昇は QTc には影響しなかった。夏季及び屋外で記録された ECG では、オゾンレベルの上昇と関連し HR は 0.9～1.1%増加し、最も強い影響は 2 時間のラグ(1.15%; 95%CI: 0.47, 1.84)で観察された。HR は冬季または屋内での O₃ 濃度の上昇では変化しなかった。HR に対する O₃ の影響はすべてのラグで類似しており、Tamp および Tcomp では 1 時間のラグで最も強かった。また、モデルを他の大気汚染物質について調整するとわずかに強まった。以上より、O₃ 濃度の増加とともに、非常に短期間での HR、T 波平坦化および T 波複雑化がみられた。これらの関連性は糖尿病または糖尿病前症の患者でより強かった。再分極の変化は、O₃ 濃度の上昇と有害な心血管アウトカムとの関連性の背景にある病態生理学的変化に寄与している可能性がある」と結論されている。

(案)

Hoffmann *et al.* (2012) は、2006年9月～2010年7月の間、米国のマサチューセッツ州ボストンで、中央大気測定局から25 km以内に住んでいる2型糖尿病 (T2DM) 患者70人 (平均年齢: 64.4歳) を対象とし、大気汚染物質曝露と動脈圧 (BP) 変動の関連について調査した。ほとんどの参加者は糖尿病の長期病歴を有し (平均9.9年、中央値8.0年)、肥満、高血圧、および降圧薬使用者が非常に多くみられた。アウトカムについては、2週間毎の平日朝 (最大5回) にオシロメトリック式自動血圧計及びパルス波分析により収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、中心動脈圧を測定した。曝露評価では、マサチューセッツ州環境保護局の測定データを取得し、1時間平均 O₃ 濃度を算出した。調査期間中の O₃ 平均濃度は25 ppbであった。解析では、大気汚染物質及び温度の短期上昇が動脈圧の変化に及ぼす影響を推定するため、線形混合モデルを用いて解析した。曝露指標は短期曝露期間 (血圧測定前1～5日間の平均値) とし、大気汚染物質濃度の四分位範囲 (IQR) 増加あたりの血圧の変化率と95%信頼区間 (CI)、または母集団の幾何平均により計算された血圧の絶対変化として評価した。解析の結果、5日平均 O₃ 濃度 IQR (13.3 ppb) 増加あたり、SBP、DBP 及び中心動脈圧はそれぞれ4.0%、2.0%、2.8%低下し、絶対的な低下は5.2 mmHg (95%CI: -8.6, -1.8 mmHg)、1.5 mmHg (95%CI: -3.1, 0.2 mmHg)、2.6 mmHg (95%CI: -4.9, 0.3 mmHg) であった。また、ベースライン時の SBP が低い (<132 mmHg) 対象者において、血圧は7.0% (95%CI: -9.6, -4.3) と大きく低下した。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露と血圧低下には有意な関連がみられたとした。

Huang *et al.* (2012) は、2007年夏および2008年夏 (2008年北京オリンピック開催前、開催中) に、中国の北京で北京大学保健科学センター (PKUHSC) の退職者でキャンパス内に居住する非喫煙者の心血管疾患 (CVD) 患者40人 (平均年齢: 65.6±5.8歳、60%が女性、40%が過体重、22.5%が糖尿病) を対象とし、CVD患者における大気汚染物質曝露と自律神経及び心血管障害との関連について調査した。アウトカムについては、携帯型心電計による各期間中2回の朝8時～翌朝10時の連続測定から5分毎の心拍変動 (HRV) データを得た。さらに対象者中の23人については2008年夏の心電図測定中30分毎の血圧測定をおこなった。HRVはSDNN (5分間のRR間隔の標準偏差)、r-MSSD (連続した隣接するRR間隔の差の2乗平均平方根)、Low frequency (低周波領域)、High frequency (高周波領域)、血圧は収縮期血圧、拡張期血圧について評価した。曝露評価では、PKUHSCキャンパスの西約3 kmに位置する北京大学本校の長期大気モニタリングステーションの測定データを使用した。調査期間中の平均 O₃ 濃度 (SD) はオリンピック開催前の2007年7、8月、2008年7月はそれぞれ51.8 (27.7)、57.8 (23.4)、60.5 (39.1) ppb、2008年8月の北京オリンピック開催期間中は53.4 (17.9) ppbであった。解析では、最初の記述統計解析は全てのHRV及び血圧変数と環境測定について行い、全HRV変数のデータは右に歪んだ分布のために対数変換した。汚染物質の共線性はSpearman相関分析を用いて調査し、線形混合モデルを用いて環境大気汚染物質と反復測定結果との関連性を推定した。また、血中C反応性タンパク質濃度に基づく全身性炎症、過体重、糖尿病及び性別による潜在的な相互作用を評価するため、SDNNの層別解析を実施して各大気汚染物質の影響の推定値を取得し、統計的有意性について層間の影響の差を比較した (P<0.05)。さらに、単一汚染物質モデルで観察された関連性が、同じまたは異なる発生源からの他の汚染物質に起因するかどうかを評価するために、2汚染物質混合物の影響を、同時曝露コントラストと共に検討した。また、混合モデルの線形相関仮定を検討するため、HRV減少対ラグ大気汚

(案)

染曝露の曝露-反応曲線を導出した。全ての推定値は、大気汚染物質濃度の四分位範囲 (IQR) の増加あたりの変化率 (95%信頼区間)として示した。解析の結果、測定前 1, 4, 12 時間平均の O₃ 曝露と各 HRV 指数との関連はみられなかった。収縮期及び拡張期血圧についても測定前 30 分、2、12、24 時間平均 O₃ との関連はみられなかった。さらに、大気汚染物質と SDNN の関連について全身性炎症(C反応性タンパク質 90 パーセントイル以下/超)、過体重及び性別による層別化解析を行ったが、O₃ との関連は認められなかった。

Rich *et al.* (2012)は、北京において循環器の機能の低下・障害に関わるバイオマーカと PM_{2.5}、O₃、NO₂、SO₂、CO、EC、OC と硫酸塩との関連についてパネル研究による解析を行った。調査は 2008 年北京オリンピック開催前(6月2日～7月20日)、期間中(7月21日～9月24日)、終了後(9月24日～10月31日)の各々2回計6回実施した。対象者は、慢性疾患のない非喫煙者(喫煙歴も無し)の北京中央病院勤務者 125 人であり、うち男性 63 人(平均年齢 24.1±1.5 歳、BMI22.5±2.9)、女性 62 人(24.1±1.5 歳、BMI20.6±2.4)であった。オリンピック開催前、期間中、終了後の各汚染物質の 24 時間平均濃度は、PM_{2.5} が 100.9、69.4、84.2 µg/m³、O₃ が 31.8、39.5、15.3 ppb、NO₂ が 26.0、13.9、41.4 ppb、SO₂ が 7.6、3.1、6.6 ppb、CO が 1,250、630、820 ppb、EC が 2.2、1.4、3.3 µg/m³、OC が 8.8、6.9、14.8 µg/m³、硫酸塩が 28.4、23.2、12.4 µg/m³であった。血漿中の sCD62P(Pセレクチン)、sCD40L、von Willebrand 因子、CRP(c 反応性タンパク)、フィブリノゲン、白血球数、心拍数、血圧と大気汚染物質との関連を混合線形モデルによって解析し、気温、相対湿度(測定前 24 時間、測定前 24 時間×7)、性別、曜日について調整を行った。オリンピック前と期間中で sCD62P、von Willebrand 因子は統計学的に有意に減少し、sCD40L、心拍数、拡張期、収縮期血圧は有意ではない減少がみられた(sCD62P:-34%(95%CI:-38.4, -29.2)、von Willebrand 因子:-13.1%(95%CI:-18.6, -7.5))。期間中から期間後では sCD62P、sCD40L、心拍数、フィブリノゲン、収縮期血圧、白血球数の増加がみられたが、有意であったのは sCD62P のみだった。sCD62P は O₃ 以外の大気汚染物質について、濃度 IQR 上昇あたり最大 0.055 ng/mL(95%CI: 0.030,0.081)～0.18 ng/mL(95%CI: 0.14,0.21)(ラグ 1～3)の統計学的に有意な増加がみられた。ラグ 0 の O₃ では IQR 上昇あたり sCD62P が 0.13 ng/mL(95%CI: 0.076,0.18)有意に低減した。sCD40L は PM_{2.5}、硫酸塩、EC、OC、SO₂ の濃度 IQR 上昇あたり 0.029 ng/mL(95%CI: 0.0037,0.054)～0.071ng/mL(95%CI: 0.035,0.11)(ラグ 3～5)の統計学的に有意な増加がみられた。von Willebrand 因子は大部分の大気汚染物質(ラグ 3～4 の PM_{2.5}、硫酸塩、NO₂、EC、ラグ 2～3 の SO₂、ラグ 0 の CO)について 4.80%(95%CI: 2.78, 6.83)～7.51%(95%CI: 5.20, 9.83)の統計学的有意な増加がみられたが、ラグ 0 の O₃ については 17.5%(95%CI: 13.2, 21.7)の有意な低減がみられた。フィブリノゲンは様々なラグの PM_{2.5}、EC、OC、SO₂、NO₂ について統計学的有意な増加、硫酸塩、CO について有意ではないが同程度の増加がみられた。心拍数はラグ 1 の PM_{2.5}、硫酸塩、SO₂、ラグ 3 の EC について統計学的有意な増加がみられた。白血球数は全体としてラグ 増加に伴い減少する傾向がみられた。CRP 検出限界(0.3 mg/L)以上の割合は期間前 55%から期間中 46%、期間後 36%に減少した。

Turin *et al.* (2012b)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発症率に対する大気汚染 (SPM, SO₂, NO₂, O_x)の影響についてケース・クロスオーバー研究を行った。高島循環器疾患発症登録研究の脳卒中登録及び心筋梗塞登録のデータを利用した。1988 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日に登録された、脳卒中を初発した 2,038 人 (男性 : 1,083 人、平均年齢 69.7 歳、

(案)

女性：955人、平均年齢75.0歳）、急性心筋梗塞を初発した429人（男性：281人、平均年齢68.3歳、女性：148人、平均年齢75.3歳）を対象とした。大気汚染濃度に関する情報は、高島郡から最も近い長浜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) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、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。条件付きロジスティック回帰分析を用いて、それぞれの汚染物質の日平均濃度の最低四分位階級に対する最高四分位階級のORを推定した。単一汚染物質モデルでは日平均温度、日平均相対湿度、二汚染物質モデルでは汚染物質、日平均濃度、日平均相対湿度を調整した。単一汚染物質モデルでは、SO₂と脳内出血との間に関連が見られ、発症日（ラグ0）のORは1.13(95%CI:1.00, 1.29)であった。Oxについては、関連はみられなかった。二汚染物質モデルでは、SO₂との組み合わせ（調整）において脳内出血リスクとの関連が見られた。脳内出血のリスクに対するSO₂とSPMとの組み合わせのORは1.18 (95%CI: 1.02, 1.37)、NO₂との組み合わせは1.18 (95%CI: 1.02, 1.36)、Oxとの組み合わせは1.15 (95%CI: 1.01, 1.30)であった。SPM, NO₂, Oxと脳梗塞、くも膜下出血、急性心筋梗塞の発症との関連は見られなかった。

Bartell *et al.* (2013)は、2005年～2007年の米国のカルフォルニア州ロサンゼルスにおいて、ロサンゼルス盆地の4つの退職者コミュニティから募集した冠動脈疾患 (CAD) を有する71歳以上の非喫煙者50人（平均年齢: 83.3±5.95歳）を対象とし、大気汚染物質と不整脈及び心拍変動 (HRV) との関連性を調査した。アウトカムについては、5日間（日曜日から金曜日まで）、携帯型ホルター心電計を装着し、不整脈の指標として心室頻拍 (VT) 及び上室性頻拍 (SVT)、HRVの時間領域の指標として24時間のN-N間隔の標準偏差 (SDNN)、隣り合ったN-N間隔の差の二乗の平均値の平方根 (r-MSSD)、隣り合ったN-N間隔の差が50msを超える比率 (p-NN50) を測定した。測定は、7月から10月中旬の5日間及び10月中旬から2月までの5日間の計2回実施した。曝露評価では、各退職者コミュニティに駐車された特別装備のトレーラーを用い、1時間毎の屋外大気汚染物質濃度を測定し、24時間平均濃度を算出した。調査期間中のO₃平均濃度は、27.1 (11.5) ppb、最小値は3.8 ppb、最大値は60.7 ppbであった。解析では、回帰モデルを用い、潜在的交絡変数で調整した個々の汚染物質の四分位範囲 (IQR) 増加とHRV及び不整脈との関連を解析した。アウトカム測定ラグ1時間、4時間、8時間、24時間（1日間）、3日間、5日間の平均汚染物質濃度における、1時間間隔で1つ以上の不整脈イベントの発生に対するオッズ比 (OR) を推定した。毎日のVTカウントをアウトカムとし、ポアソン回帰モデルを用いて毎日の相対リスク (RR) を推定した。解析の結果、ラグ1日間（24時間）とラグ3日間における平均O₃濃度とVTには有意な関連がみられ、ラグ1日間でのO₃濃度IQR (17.4 ppb) 増加あたりVTのRR=1.60 (95%CI: 1.12, 2.30)、ラグ3日間ではO₃濃度IQR (17.4 ppb) 増加あたりVTのRR=2.95 (95%CI: 1.29, 6.74) と強い関連がみられた (Table 4)。また、夜間におけるVTとO₃濃度には正の相関がみられたが（ラグ1日のOR=2.68 (95%CI: 1.32, 5.46))、昼間のVTとO₃濃度には逆相関がみられた（ラグ3日のOR=0.30 (95%CI: 0.08, 1.14)、ラグ5日のOR=0.05 (95%CI: 0.01, 0.53))。O₃濃度とSVTの関連については、ラグ4時間のO₃濃度IQR (17.4 ppb) 増加 (RR=1.19、95%CI: 1.02, 1.39) 及びラグ8時間のO₃濃度IQR (17.4 ppb) 増加 (RR=1.25、95%CI: 1.00, 1.56) で有意な関連がみられた。さらに、投薬の潜在的影響について調べたところ、ACE阻害薬を服用した対象者20人では、ラグ4時間及び8時間のO₃濃度とSDNNは有意な逆相関を示した。以上の結果より著者らは、O₃曝露はVTの

(案)

リスクを増大させ、不整脈との関連がみられたのに対して、O₃曝露と HRV の関連性については、ACE 阻害薬服用者を除いてみられなかったとした。

Link et al (2013) は、2006 年 9 月 1 日から 2010 年 6 月 30 日の期間において米国ボストンにおける PM_{2.5}、黒煙、硫酸塩、NO₂、SO₂、O₃ と心房細動の発生との関連を調査した。大気汚染物質濃度は、ボストン局における実測値を使用し、心房細動の発生は、Tufts Medical Center Cardiac Arrhythmia Center の受診患者で、植込み型除細動器(心房・心室両方)を植え込んでおり、ハーバードスーパーサイトの測定局から 50km 以内の郵便局コード内に居住する人を対象とした。なお、18 歳未満の慢性心房細動で同病院がフォローアップしていない人や、終末期でインフォームドコンセントが得られない人は除外しており、最終的な対象人数は 176 人であった。解析には、ケースクロスオーバーデザインを用い、条件付きロジスティック回帰モデルにより気温、露点温度を調整し、各大気汚染物質濃度 IQR 増加あたりのオッズ比の増加率を算出した。期間内の大気汚染物質の平均濃度は、PM_{2.5} が 8.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (IQR 5.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、硫酸塩が 2.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (IQR 1.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、BC が 0.59 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (IQR 0.39 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、PNC (1000/cm³) が 14.9(IQR 8.4・1000/cm³)、O₃ が 24.8ppb (IQR 14.0 ppb)であった。対象者 176 人について平均 1.9 年間の追跡の結果、49 人に合わせて 328 件の心房細動エピソードが発生した。PM_{2.5} 濃度と心房細動には正の相関関係が見られ、24 時間移動平均では IQR 増加あたり 14%(95%CI: -3,34)、2 時間の移動平均では、26%(95%CI: 8,47)のオッズの増加が見られた。硫酸塩、SO₂、O₃ については、ほとんど関連性が見られなかった。

Cakmak et al. (2014) は Ottawa と Gatineau (ともにカナダ) においてホルター心電図検査を受けた住民の心機能と大気汚染物質の関連についての横断的研究を実施した。対象者は 2004 年 3 月～2009 年 12 月に検査を受けた 8595 人で平均年齢は 59 歳 (12-99 歳)、女性は 54%であった。大気汚染物質は National Air Pollution Surveillance System (NAPS)から提供された O₃、NO₂、PM_{2.5} 及び AQHI(Air Quality Health Index)のデータについて 3 時間平均値の最大値とし、Gatineau では、1 か所の測定局の値を、Ottawa では 3 測定局の平均値を用いた。エンドポイントとした心機能は、ホルター心電図で計測された心臓リズム変数(心拍数、上室性期外収縮、心房細動又は粗動、心室性期外収縮、心ブロック)である。24 時間最大汚染レベルと選択した心臓リズム変数との関係について、時系列解析を行い、自己回帰構造を持つ一般化混合線形モデルを用いて検討した。交絡因子として、州(Quebec, Ontario)、曜日、平均気温、相対湿度、観測期間を調整した。また、年齢(50 歳以下, 51 歳以上)、性別、季節(寒冷期:10～3 月、温暖期:4～9 月)に層別化し、影響の修飾についても検討した。心房細動および粗動は 8%発生していたが、観測グループ内に一様に見られた訳ではなく、観測期間中に継続的に発生していたグループ(n=600)と、全く見られなかったグループ(n=7905)があった。房室の心ブロックは 10.5%に見られたが、その約 87%はタイプ 1 であった。AQHI の IQR 上昇により、最大心拍数は 0.9%(95%CI: 0.3,1.5)増加した。SVE (3 連続以上の上室性期外収縮) は、NO₂ 濃度の IQR 増加により最速心拍数は 1.88%(95%CI : 0.73,3.03)速くなった。24 時間測定での心ブロック頻度は、AQHI, O₃, NO₂, PM_{2.5} 濃度の IQR 増加により約 1%上昇し、いずれも有意であった。上記結果の安定性について感度分析を行い検討した。3 時間移動平均濃度を NO₂ と PM_{2.5} は 24 時間値に、O₃ を 8 時間値に置き換えたところ、平均心拍数の変化率は AQHI の影響は 0.45 から 0.53%となり、統計的に有意となった。一方、SVE の最速心拍数増加は有意では

(案)

なくなった。大気汚染濃度を平均値から対象者近隣サイトの値に変更したところ、SVE の最速心拍数増加は有意ではなくなった。他の二つの汚染物質で調整した結果は、単一汚染物質モデルの結果の 50%未満の値となった。層別解析では、50 歳以下では、O₃ は心房細動/粗動の時間、心室性期外収縮(VE)の最速心拍数と持続時間と有意な正の関連がみられた。50 歳以上では O₃ は心ブロックと正の関連がみられた。また、男性においても O₃ と心ブロックとの間に正の関連がみられた。季節別では、温暖期には O₃ と心ブロック、寒冷期には O₃ と SVE の数、VE の持続時間と正の関連がみられた。層別解析についてはグループ間の影響推定値の差が統計的に有意かどうかの検定はしていない。

Gandhi *et al.* (2014)は、2006 年 8 月 1 日～2009 年 5 月 31 日にかけて、米国のニュージャージー州で 2005 年～2009 年にニュージャージー州ピスカタウェイのラトガーズ大学 Busch キャンパスで募集した非喫煙者の男女 49 人 (平均年齢: 21.2±3.0 歳、男性 38 名、女性 11 名) を対象とし、生理学的血管内皮刺激後の NO 産生マーカーとして用いられる NO の主な酸化生成物である血漿中亜硝酸塩濃度と、過去 7 日間の環境大気汚染物質曝露との関連について調査した。アウトカムについては、週 1 日、3 週間連続で血漿中亜硝酸塩濃度などの血管内皮機能マーカーの測定を行った。血漿試料中の NO 含有量は化学発光 NO 測定装置により測定した。ヨウ化カリウムと濃酢酸の混合物を用い NO を還元することで亜硝酸塩を生成し、亜硝酸塩濃度をナノモル (nM) 単位で算出した。曝露評価では、米国環境保護庁が運営するニュージャージー州の測定局の中で大学キャンパスに最も近い測定局における 1 時間毎の測定データを取得した。調査期間中の O₃ 平均濃度は 25.3±12.0 ppb、最小値は 2 ppb、最大値は 67.7 ppb であった。解析では、線形混合モデルを用い、大気汚染物質濃度と血漿中亜硝酸塩濃度との関連について解析した。ラグ 24 時間及び 6 時間における大気汚染物質 24 時間平均濃度の四分位範囲 (IQR) 増加あたりの血漿中亜硝酸塩濃度の変化について算出した。解析の結果、ラグ 3 日における平均 O₃ 濃度 IQR (17.7 ppb) 増加あたり、血漿中亜硝酸塩が 14.4 nM (95%CI: 1.0, 27.7) 増加した。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露は血漿中亜硝酸塩濃度の急激な増加と有意に関連しており、大気汚染がヒトにおける誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) を介した全身性炎症と関連するという仮説を支持するとした。

Lanzinger *et al.* (2014) は 2 型糖尿病 (T2D) 患者の内皮機能を気温及び O₃ をリスク因子としてパネル研究によって調査を行った。22 人の T2D 患者に対し、上腕動脈超音波で内皮依存性血管拡張反応 (FMD) , 内皮非依存性血管拡張反応 (NTGMD) 、及び内皮機能の血液マーカーを測定した。実験は 5 日連続で実施した。被験者は 1 日目 (月曜日) にベースライン質問票に回答し、翌日より 4 日連続で研究所に通い、FMD, NTGMD の超音波測定、安静時血圧が測定された。またクエン酸チューブに採血を行い、血漿分離後マイナス 80 度で保管された後、sICAM-1, sVCAM-1, E-Selectin, vWF を測定した。さらに sICAM-1, sVCAM-1, E-Selectin を ELISA によって定量化した。アウトカム別に時間トレンド、曜日、相対湿度、気圧などの調整因子をモデルに投入し、Akaike Information Criterion を最小化する加法的混合モデルで評価した。O₃ 上昇 0.01ppm に対し、FMD は lag0 で-14.6% (-26.3%, -2.9%)、lag1 で-13.5% (-27.0%, 0.04%) となった。NTGMD、血液マーカーに有意な関連は認めなかった。O₃ と気温の交互作用評価は O₃ 影響が有意となった FMD についてのみ行った。O₃ 濃度の上昇に伴い気温との交互作用が強まる傾向が見られた。

Ljungman *et al.* (2014) は、the Framingham Heart Study Offspring and Third Generation Cohorts の 2003 年から 2008 年の参加者より抽出した 2,369 名を対象として、大気汚染物質と Peripheral arterial tonometry (PAT) によって測定された血管内皮機能の関連を時系列研究として実施した。PM_{2.5}、黒色炭素 (BC)、粒子数、硫酸塩 (SO₄²⁻) は Harvard Air Pollution Monitoring Supersite における実測値、NO_x、O₃ は州の測定局データを用いている。対象者の平均年齢は 56 歳 (標準偏差 16 歳)、女性は 51% である。解析は重回帰モデルとし、各汚染物質については PAT 測定前の 1~7 日の移動平均値を、エンドポイントについては、PAT 比(虚血のうっ血応答観測用)および各指の安静時指先脈波 (baseline pulse amplitudes) の平均値を対数化した。調整因子は年齢、年齢の二乗、性別、コホート、糖尿病の有無、BMI、TG 値、総コレステロール値、総コレステロール値・高密度リプロテイン比、平均収縮期血圧、2000 年の米国国勢調査における家族収入中央値、教育レベル、喫煙状況、曜日、季節(平均日照時間、平均気温)、時間的傾向、気温、湿度、気温×湿度、スタチン又は降圧剤の使用である。PAT 比と各大気汚染物質の平均化時間との間に明確な関係パターンは認められなかった。O₃ は、1~3 日平均で PAT 比 (のログ) が負となっていた。PM_{2.5}、SO₄²⁻、O₃ の平均化時間が長くなると、曝露量増大に伴い PAT 比の値が大きくなった。PM_{2.5} が 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇 (2 または 3 日間平均) した場合の安静時指先脈波はそれぞれ 5.9% (95%CI: 1.9,10.0)、6.4% (95%CI: 2.0,10.9) 増加した。粒子数が、15,000 個/cm³ 上昇した場合、脈波は増加した。5 日間平均では、18.2% (95%CI: 8.9,28.2)、7 日間平均では 18.4% (95%CI: 8.9,28.7) であった。

Dong *et al.* (2015) は、中国の小児における大気汚染曝露と高血圧との関連性に対する肥満による影響の変化を評価することを目的として、2012~2013 年に中国北東部琉球省の北東 7 都市 (SNEC) の児童を対象とした調査を行った。対象者は、24 の調査対象地区の大気モニタリングサイトから 1 km 以内の小学校 1 校と中学校 1 校から無作為に選ばれた 1~2 クラスの児童で調査及び検査を完了したもののうち、居住年数が 2 年以上の 5~17 歳の 9,354 人 (男児 51%、高血圧の有病率 14%) であった。アウトカムの測定では、標準化された水銀柱血圧計を用いて血圧を 2 分間隔で 3 回測定した。収縮期血圧 (SBP) および拡張期血圧 (DBP) が、性別、年齢、身長に応じた平均値の 95 パーセンタイル以上の場合に高血圧と定義した。曝露評価では、24 地区のモニタリングステーションで PM₁₀、二酸化硫黄、二酸化窒素、オゾン (O₃) の濃度を連続的に測定し、解析には 4 年間 (2009~2012 年) の平均濃度を用いた。O₃ 濃度は午前 10 時から午後 6 時までの 8 時間濃度の平均値とした。4 年間の O₃ 濃度の平均 (SD) は、106.9 (166) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、一般化加法モデルと 2 レベルロジスティック回帰モデルを用いて大気汚染物質への曝露と血圧との関連性を評価した。小児を第 1 レベル、地区を第 2 レベルとする 2 レベルの二値ロジスティック回帰モデルにより、BMI カテゴリーおよび他の共変量による高血圧の有病率のロジットをモデル化した。年齢、性別、親の教育、低出生体重、早産、母乳育児、所得、受動喫煙、家庭での石炭の使用、運動時間、1 人当たりの住居面積、家族歴、モニターから学校までの距離、小児の家庭から学校までの距離、気温、地域について調整した。解析の結果、O₃ 曝露と高血圧の有病率との関連性は、正常体重児よりも過体重または肥満の小児の方が高く、正常体重児の OR は 1.08 (95%CI: 1.06, 1.10)、過体重児の OR は 1.12 (95%CI: 1.08, 1.16)、肥満児の OR は 1.16 (95%CI: 1.12, 1.20) であった。性別で層別した場合も同様であった。BMI で調整後、O₃ 長期曝露と動脈血圧と

の関連性がみられ、収縮期血圧 (SBP) は正常体重児で 0.31 mmHg (95%CI: 0.23, 0.39)、過体重児で 0.40 mmHg (95%CI: 0.21, 0.59)、肥満児で 0.57 mmHg (95%CI: 0.36, 0.78) 上昇した。以上より、著者らは、肥満は中国の小児における血圧および高血圧との長期大気汚染曝露の関連性を増強すると結論した。

Dales et al. (2016)は、2007年から2009年の間にカナダ保健測定人口調査(Canadian Health Measures population survey)に参加した 15 調査地点の 6~17 歳の小児 1,883 名を対象として、精神衛生状態が大気汚染による心血管系及び呼吸機能への影響と関連しているかどうか調査を行った。アウトカムについては、血圧計を用いた心拍数及び血圧の測定、スパイロメーターによる呼吸機能の測定を行った。曝露評価では、国家大気汚染モニターで得られた大気質データについて、各対象者が検査した臨床検査施設に最も近い地域のモニターで得られた検査当日の測定値を割り当てた。調査期間の日最高 8 時間 O₃ 平均濃度は、29.50 ppb であった。解析では一般化線形混合モデルを用い、大気汚染と健康影響の関連について、幸福度、情緒的症状の有無、気分障害の有無の影響を層別化解析によって評価した。精神衛生の指標での層別化解析による結果、幸福と報告しているか否かで比較したとき、幸福と報告していない対象者では、日最高 8 時間 O₃ の四分位範囲 IQR(17.38)増加あたり、心拍数が 3.1%(95%CI: 0.42, 5.65)、収縮期血圧が 2.6%(95%CI: 0.72, 4.48)増加した。また、FEV1/FVC は 2.15%(95%CI: -3.62, -0.68)減少したが、幸福と報告した対象者においてこれらはいずれも有意な関連が見られなかった。Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ : 子どもの強さと困難さアンケート) で問われる情緒的症状の有無によって比較すると、情緒的症状を有する対象者において、O₃ の四分位範囲 IQR(17.38 ppb)増加あたり心拍数が 6.4%(95%CI: 1.72, 11.28)、収縮期血圧が 4.13%(95%CI: 1.16, 7.10)、拡張期血圧が 4.67%(95%CI: 1.19, 8.15)増加し、FEV1 が 5.97%(95%CI: -10.57, -1.37)、FEV1/FVC が 5.91%(95%CI: -9.91, -1.91)減少した。これらのアウトカムについて、症状がない対象者では有意な関連が見られなかった。気分障害の有無によって比較すると、気分障害を有する対象者では、O₃ の四分位範囲 IQR(17.00 ppb) 増加あたり収縮期血圧が 3.75%(95%CI: 1.62, 5.89)、拡張期血圧が 3.02%(95%CI: 0.86, 5.17)増加し、FEV1 が 6.18%(95%CI: -10.63, -1.73)、FVC が 7.62%(95%CI: -12.31, -2.92)減少した一方、気分障害がない対象者では O₃ 曝露との有意な関連が見られなかった。以上の結果より著者らは、精神衛生状態が良好でない場合、心拍数、血圧及び呼吸機能と O₃ 曝露には有意な関連が見られたとした。

Butland et al. (2017) は、2005年から2012年の間に英国で South London Stroke Register (SLSR) データベースに登録された脳卒中患者 1,799 人 (虚血性脳卒中 1,337 人、出血性脳卒中 261 人、分類不能または分類不明 204 人) のうち、大気汚染物質濃度または気象データが欠落する者を除いた脳卒中患者 1,758 人 (虚血性脳卒中 1,311 人、出血性脳卒中 256 人) を対象として、大気汚染物質曝露と虚血性及び出血性脳卒中との関連について調査した。アウトカムについては SLSR データベースを用い、データベース内の分類 (原発性脳内出血 (PIH)、くも膜下出血 (SAH)、ラクナ梗塞 (LACI)、部分的前方循環梗塞 (PACI)、後方循環梗塞 (POCI)、全前方循環梗塞(TACI)) を基にして、脳卒中のサブタイプを判断した。曝露評価では、King's College London urban model (KCLurban) により、各対象者の居住郵便番号における年平均濃度を 20 m×20 m グリッドで推計し、O₃ 濃度について日最高 8 時間値に変換した。データは各対象者の郵便番号により割り当てた。調査期間中の O₃ 平均濃度は 36.8µg/m³ であった。解析では、指標日 (脳卒中の発症日) と一連の対照日との間の

(案)

曝露変数 (例、汚染物質の測定値) を比較することにより、時間層別化症例クロスオーバー分析を行った。各対象者について、対照日は脳卒中発症日と同じ曜日となるよう選択した。データは条件付きロジスティクス回帰モデルを用いて解析した。曝露変数はラグ 0 日の大気汚染物質 1 日平均濃度とし、主要アウトカム変数は脳卒中、虚血性脳卒中及び出血性脳卒中とした。また、脳卒中のサブタイプ (TACI, PACI, POCI, LACI) を副次的アウトカムとした。感度分析では、最初に無制約分布ラグモデル (UDLM) アプローチを用い、同日 (ラグ 0 日) と前日 (ラグ 1 日) 大気汚染物質曝露の脳卒中に対する複合影響を推定した。次に自動都市農村ネットワーク (AURN) のロンドンブルームスベリー測定局の日平均測定データを郵便番号別のモデル汚染濃度に置き換えた場合の影響を調べた。解析の結果、単一汚染物質モデルにおいて、 O_3 曝露と虚血性及び出血性脳卒中と間に正の相関はみられなかった。また、 O_3 曝露と脳卒中発症の関連は季節によって異なり、秋期では日最高 8 時間 O_3 濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたりの脳卒中リスク推定値が全亜型で -11.8 (95%CI: $-19.1, -3.9, p=0.019$)、虚血性脳卒中で -10.6 (95%CI: $-19.1, -1.2, p=0.053$)、出血性脳卒中で -17.8 (95%CI: $-34.7, 3.4, p=0.135$) となり、秋期のみ負の相関を示した。また、年齢や性別による影響の変化はみられなかった。さらに、虚血性脳卒中の各分類と O_3 曝露の関連について、TACI、PACI、POCI 及び LACI のいずれも O_3 との関連はみられなかった。単一汚染物質モデルにラグ 0 及び 1 日の両方の曝露を組み入れた場合についても、 O_3 曝露と虚血性及び出血性脳卒中との関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、 O_3 曝露と脳卒中または脳卒中の亜型 (虚血性、出血性) との間に関連はみられなかったとした。

Day *et al.* (2017)は、中国、長沙において、 O_3 曝露と心肺の病態生理学的なメカニズムの関連を調べることを目的とした調査を行った。調査では、長沙郊外に居住、勤務する健康な(主要な慢性疾患無し、血中脂質レベルや腎臓、肝臓、その他代謝系障害のマーカーに異常無し)18 歳以上成人、ホワイトカラー労働者 89 人(平均年齢(SD)=31.5(7.6)歳。男性 64 人、女性 25 人)を対象とした。アウトカムについては、調査期間中、概ね 2 週間おきに 4 回(可能であれば同曜日の同時刻)、静脈血、尿、呼気のサンプルを採集し、血小板活性化(可溶性 P セレクチン等)、全身性炎症(C 反応性タンパク)、止血(フォン・ヴィレブランド因子(von Willebrand factor)) の指標を ELISA により、酸化ストレスの指標(尿中 8-OHdG)を LC-MS により、肺炎指標(FeNO 、呼気凝縮液中のマロンジアルデヒド(EBC MDA;malondialdehyde)、硝酸塩+亜硝酸塩(EBCNN))をそれぞれ化学発光法、高速液体クロマトグラフィ(HPLC)蛍光、HPLC-UV により測定し、さらに血圧、動脈硬化(上腕増大指数(AI:Brachial Augmentation Index)、頸動脈-大腿動脈脈波伝播速度(carotid-femoral pulse wave velocity))の測定、スパイロメーターによる呼吸機能(FVC、FEV1、FEV1/FVC)の測定を実施した。 O_3 の屋外濃度については調査地点から 4.5km の政府測定局の測定値を使用した。サ屋内濃度については紫外線吸収法により、勤務するオフィス 2 室内で日中連続測定、居住する寮の 2 室内で夜間測定を行ったが、測定値が得られなかった時間については屋内/屋外濃度比に基づき推定した。調査票から得られた屋外、オフィス、寮の平均滞在時間/日、週末等の変則的活動パターンに基づく滞在時間と屋内外の O_3 の 1 時間測定値の加重平均により 24 時間平均個人曝露濃度と 2 週間平均個人曝露濃度を算出した。解析では、線形混合モデルを使用して、各バイオマーカーと大気汚染物質曝露の関連を分析した。データの分布に応じて、いくつかのバイオマーカー値については自然対数に変換した。交絡要因として平均気温、喫煙者との同室滞在時間、バイオマーカーによ

(案)

り呼吸器感染症、月経状態、曜日、対象者が最後に食事してからの時間のうち0~2個の因子を調整した。解析の結果、24時間平均 O₃ 曝露濃度の 10ppb の上昇により、FeNO(24.1%; 95% CI: 11.0, 38.8)、EBCNN(53.8%; 95% CI: 23.6, 91.5)、8-OHdG(13.5%; 95% CI: 2.6, 25.6)、収縮期血圧(3.1%; 95% CI: 1.4, 4.8)、拡張期血圧(4.4%; 95% CI: 2.5, 6.3)、可溶性 P セレクチン(36.2%; 95% CI: 30.6, 42.0)が有意に上昇し、EBCMDA(-26.3%; 95% CI: -37.9, -12.4)、AI(-10.2%; 95% CI: -17.6, -2.8)が有意に低下した。2週間平均の O₃ 曝露濃度 10ppb の上昇は、FeNO(47.2%; 95% CI: 15.9, 86.9)、EBCNN(158.9%; 95% CI: 61.2, 315.8)、8-OHdG(37.0%; 95% CI: 11.1, 69.0)、収縮期血圧(8.7%; 95% CI: 5.0, 12.3)、拡張期血圧(10.1%; 95% CI: 6.2, 14.0)、可溶性 P セレクチン(100.9%; 95% CI: 84.3, 118.9)の上昇と関連し、EBCMDA(-52.0%; 95% CI: -67.0, -30.4)、AI(-26.5%; 95% CI: -42.1, -10.8)を有意に低下させた。一方、多重検定補正後、24時間平均 O₃ 濃度と AI との関連、2週間平均 O₃ 濃度と FeNO との関連、および両方の O₃ 濃度と 8-OHdG、FEV₁、FVC との関連は有意ではなくなった。共存汚染物質で調整すると、可溶性 P セレクチンのみ O₃ との関連は有意なままであった。24時間平均 O₃ と AI との負の関連(体には好ましい方向)は、共存汚染物質調整後も影響の大きさは変わらなかったが、多重検定補正によりその関連は有意でなくなった。呼吸機能については、2週間平均の O₃ 曝露濃度 10ppb の上昇は、FEV₁(2.6%; 95% CI: 0.02, 5.2)、FVC(2.2%; 95% CI: 0.04, 4.3)を上昇させたが、一秒率は関連が見られなかった。以上より、著者らは呼吸機能の変化を生じさせないレベルでの短期間の O₃ 曝露において血小板の活性化や血圧の上昇との関連が見られることから、O₃ が心血管影響を引き起こすメカニズムについて示唆されたとした。

Li *et al.* (2017b) は、大気汚染物質への短期曝露と全身性炎症の循環バイオマーカーとの関連性を調査する目的で、Framingham Offspring コホート研究及び第3世代コホート研究の参加者で、米国マサチューセッツ州ボストンの中央大気汚染モニタリングサイトから 50 km 以内に住む 3,996 名の非喫煙参加者 (平均年齢 53.6 歳、女性 54%) を対象とした研究を行った。アウトカムの測定では、一晚絶食した後、血液サンプルを採取し、血漿サンプル中の TNF α 、TNFR2、フィブリノーゲン、血清サンプル中の C 反応性タンパク質 (CRP)、IL-6 を分析した。曝露評価では、PM_{2.5}、ブラックカーボン (BC)、硫酸塩 (SO₄²⁻) 窒素酸化物 (NO_x)、オゾン (O₃) の測定データを用いた。オゾン (O₃) については、グレーターボストンエリア内の地域モニターの毎時測定値に基づき、検査日前 1、2、3、5、7 日間移動平均値を算出した。検査日 1 日前の O₃ 濃度の平均 (SD) は、23.7 (10.9) ppb であった。解析では、フィブリノーゲン、IL-6、TNF α については多変量線形回帰モデル、CRP および TNFR2 については参加者固有のランダム切片を使用した多変数線形混合効果モデルを用いて解析した。診察時の中心年齢、性別、学歴、国勢調査区レベルの世帯収入の中央値、ボディマス指数、アルコール摂取量、年間喫煙パック数、喫煙状況、検査識別子、季節、時間気温、相対湿度について調整した。解析の結果、O₃ 濃度は TNFR2 と正の相関を示した。以上より、著者らは、数日間の環境大気汚染物質への高濃度曝露は、全身性炎症のバイオマーカーの上昇と関連していたと結論した。

Mirowsky *et al.* (2017)は、米国のノースカロライナ州において、2001年~2010年にデューク大学病院で心臓カテーテル検査を受けた Duke University Medical Center CATHeterization GENetics (CATHGEN) 参加者であり、ノースカロライナ州チャペルヒルの米国環境保護庁 Human Studies

(案)

Facility への通院が可能な距離に居住する 53~68 歳の冠動脈疾患患者の男性 13 名 (平均年齢: 63 歳)を対象とし、2012 年 5 月~2014 年 4 月を追跡期間として O₃ 曝露と心血管疾患に関連する生物学的パスウェイの変化との関連性を調査した。アウトカムについては、米国環境保護庁 Human Studies Facility を 2 日連続で最長 10 週間訪問し、初日にホルター心電計を 24 時間装着し心拍変動 (HRV)を測定した。翌日、絶食条件下で採血、血圧測定、上腕動脈超音波検査及びパルス波解析による内皮機能について測定した。研究全体では、対象者 1 人当たり 4~10 回の反復測定を実施した。曝露評価では、ノースカロライナ州が運営する中央測定局 (Millbrook) から取得した測定データを使用し、午前 9 時から午後 8 時までの間の 1 時間値から、24 時間平均濃度を算出した。解析では、加法混合モデルを用い、測定アウトカムの平均値からの変化率について曝露量の四分位範囲 (IQR) あたりに換算して算出した。解析の結果、O₃ 濃度の IQR (0.014ppm) 増加は大動脈弾性指数の低下と関連しており、ラグ 5 日間では 19.5%の有意な低下 (95%CI: -34.0, -1.7; p=0.03)、ラグ 4 日では 11.7%の有意な低下 (95%CI: -22.1, 0.0; p=0.05)を示した (Fig.2)。ラグ 2, 3 日における O₃ 濃度 IQR 増加は小動脈弾性指数の上昇と関連していた。上腕動脈血管径 (BAD) のベースライン直径はラグ 2 日の O₃ 濃度 IQR 増加あたり 2.5%減少した (95% CI: -5.0, 0.1; p= 0.06) (Fig.3)。一方、ラグ 4 日で BAD は 3.5%増加した (95% CI: 1.2, 5.9; p< 0.01) (Fig.3)。また、拡張期血圧はラグ 2 日における O₃ 濃度とわずかに関連し、IQR 増加あたり 3.3%の低下がみられた (95% CI: -6.6, 0.2; p=0.07)。O₃ 濃度 IQR 増加あたり、ラグ 3 日では組織プラスミノゲン因子が 6.6%増加 (95% CI: 0.4, 13.2; p=0.04)、ラグ 4 日では 6.3%増加 (95% CI: -0.1, 13.1; p=0.05) であった (Fig 4)。ラグ 2 日でプラスミノゲン活性化抑制因子-1 の 20.0%上昇 (95% CI : 0.8, 42.8; p=0.04) 及びラグ 5 日間で 40.5%上昇 (95% CI: 8.7, 81.6; p=0.01)も認められた。好中球及び単球の数、ならびに IL-6、IL-8、TNF- α 、C 反応性蛋白 (CRP)、血清アミロイド A、可溶性細胞間接着分子 (sICAM) および可溶性血管接着分子 (sVCAM) の濃度について解析した。ラグ 1 日での O₃ 濃度 IQR 増加あたり、好中球数が 8.7%増加し (95% CI: 1.5, 16.4; p=0.02)、ラグ 2 日では 8.4%増加 (95% CI: 1.0, 16.3; p=0.03)、ラグ 5 日間では 11.2%の有意な増加がみられた (95%CI: -0.2, 23.9; p=0.05) (Fig.5)。また、ラグ 1 日での O₃ 増加は単球数の 10.2%増加と関連していた (95% CI: 1.0,20.1; p=0.03)。IL-6 については、ラグ 2 日で O₃ 濃度 IQR あたり 11.9%の増加 (95% CI: -1.3, 27.0; p=0.08) 及びラグ 3 日で 15.9% (95% CI: 3.6, 29.6; p=0.01) の増加がみられ、ラグ 2 日では TNF- α の 5.9%増加がみられた (95% CI: -0.9, 13.2; p=0.09)。ラグ 2 日での O₃ 濃度増加は sVCAM の 9.6%低下と関連していた (95% CI: -17.2, -1.2; p=0.03)。一方、QT 間隔 (QTc) の持続時間、P 波、T 波、または QRS の複雑性を含む再分極の測定と O₃ 曝露は関連しなかった。また、O₃ とコレステロール、トリグリセリド、高密度リポ蛋白質 (HDL)、低密度リポ蛋白質 (LDL) を含む脂質の変化との間に関連性はみられなかった。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露は心血管疾患と関連する一部のパスウェイの変化 (線維素溶解、全身性炎症、血管反応性) と関連し、有害な心血管作用を誘発するとした。

Wing *et al.* (2017a) は、環境大気汚染物質 (PM_{2.5} および O₃) レベルの日間変動と再発性脳卒中のリスクとの関連を調査する目的で、テキサス州ヌース郡で進行中の集団ベースの脳卒中サーベイランス研究である Brain Attack Surveillance in Corpus Christi (BASIS) プロジェクトの参加者を対象とした時間層別ケース・クロスオーバー研究を実施した。2000 年 1 月から 2012 年 6 月までの間に BASIS プロジェクトのデータから同定された初回虚血性脳卒中症例 3216 例中、再発性脳卒

中を引き起こした 388 例のうち、最初の再発性脳卒中に限定し、さらに大気汚染データが欠落した日に発生した 41 例の脳卒中を除いた再発性脳卒中症例 317 例を解析対象とした。対象者の平均年齢は 72 歳であった。アウトカムの測定では、能動的サーベイランスと受動的サーベイランスにより虚血性脳卒中症例を同定し、再発性脳卒中 (偶発性虚血性脳卒中後の最初の再発性虚血性脳卒中) の症例を同定した。曝露評価では、テキサス環境品質委員会のテキサス大気モニタリング情報システムの中央設置モニターの測定値データを入手した。O₃ 濃度は、日最高 8 時間値として要約した。調査期間中の O₃ 濃度の中央値は 35.2 ppb であった。解析では、反復性脳卒中イベント前の各対象者の大気汚染曝露を、反復性脳卒中がなかった対照期間中の各対象者自身の曝露と比較した。対照期間は、反復性脳卒中と同じ曜日、同月、および同年に選択した。各再発性脳卒中について層別化した条件付きロジスティック回帰モデルを用いて、O₃ の 10 ppb の変化に対するオッズ比 (OR)、および対応する 95%信頼区間 (CI) を算出した。各汚染物質の各ラグ日について未調整モデルを別々に実行し、次に、汚染物質曝露と同じ日に測定された気温および相対湿度について調整しながら解析を繰り返した。各汚染物質と反復性脳卒中との関連性を個別に解析した後、2 汚染物質モデルで解析した。解析の結果、前日の O₃ 濃度と再発性虚血性脳卒中のオッズ比には、未調整モデルまたは温度および相対湿度で調整したモデルのいずれにおいても関連性は認められなかった。大気汚染物質と反復性脳卒中の関連性は、他のラグ日 (ラグ 2 日およびラグ 3 日) でも一貫してみられなかった。以上より、著者らは、再発性虚血性脳卒中と発症前日の大気汚染レベルとの間に関連性は認められなかったとした。

Zeng *et al.* (2017) は、中国の高汚染地域の小児における短期大気汚染と血圧 (BP) との関連性を評価することを目的として、2012~2013 年の期間に中国北東部 7 都市研究 (SNEC) から 24 地区の小中学生 (5~17 歳) の小児 9,354 人 (男児 4771 人、女児 4583 人) を対象に横断研究を実施した。アウトカムの測定では、米國小児科学会の手順に基づいて訓練を受けた訓練生により、水銀柱血圧計を用いて小児の右上腕の上腕動脈血圧を 2 分間隔で 3 回測定した。平均収縮期血圧 (SBP) および/または拡張期血圧 (DBP) が性別、年齢、および身長に基づく 95 パーセンタイル値よりも高い場合、小児の血圧は上昇していると判断した。曝露評価では、中国国家環境保護総局が定めた基準に従った各地区の大気モニタリングステーションの測定結果を収集した。各地区の血圧測定の前 1~5 日間の 8 時間 (午前 10 時~午後 6 時) 平均 O₃ 濃度を用いて、各参加者の曝露量を算出した。O₃ 濃度の平均は 69.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、一般化加法モデルおよび 2 段階多重回帰モデルを用いて短期大気汚染曝露と BP との関係を評価した。体温の年齢、性別、BMI、母乳育児、出生時体重、運動時間、パーソナル・エリア、受動喫煙への曝露、親の教育、家族の所得、高血圧の家族歴、地区について調整した。解析の結果、5 日間の平均 O₃ (53.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) レベルの四分位範囲 (IQR) 増加で、BP 上昇との正の相関が観察され、オッズ比は 2.77 (95%CI: 1.94, 3.95) であった (Table 3)。短期の大気汚染物質曝露は、すべての参加者において、異なるラグタイムにおける血圧値の変化と正の相関を示した (Fig. 1)。単一汚染物質モデルでは、血圧測定前 5 日間の O₃ 平均濃度の IQR 増加は、収縮期血圧及び拡張期血圧の上昇と関連し、収縮期血圧は 3.29 mmHg (95%CI: 2.86, 3.72) 上昇した。以上より、著者らは大気汚染への短期曝露が血圧上昇と正の関連を示す初めてのエビデンスであるとした。

Li *et al.* (2018a)は、COPD 患者の呼吸機能、呼気 NO および血圧に及ぼす様々な O₃ 指標の短期的な影響を比較した。対象者は、2015 年 11 月～2016 年 5 月の間、中国・北京市の北京大学第三病院で医師から安定した COPD と診断された男性 40 人、女性 3 人、計 43 人(研究参加の 1 年前から北京市在住。他の慢性呼吸器疾患、重度心疾患、肺手術歴、ダスト職業曝露がある患者は除外、平均年齢 71.5 歳、58～81 歳)を対象とした。アウトカムについては、自宅で連続 5 日間にわたって 8～12 時の同じ時間帯に毎日の呼吸機能(FEV1 と PEF)、呼気 NO、血圧測定を行った。曝露評価では、北京市環境モニタリングセンターから入手した 6 固定測定局データについて、調査期間中に参加者の居住地に最も近い固定測定局で測定された 1 時間ごとの大気汚染物質の濃度データから、日最高 1 時間値、日最高 8 時間値、1 日平均値を算出した。調査期間中の各 COPD 患者に対する健康アウトカム訪問測定日の 1～7 日前の濃度を使用した。解析では、線形混合効果モデルを使用して、大気汚染物質曝露と健康影響との関連を評価した。解析の結果、測定日前 5 日間平均日最高 8 時間 O₃ 濃度の IQR(80.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)上昇あたり、FEV1 が 5.9%(95%CI : -11.0, -0.7)、PEF が 6.2%(95%CI : -10.9, -1.5)減少した。日最高 1 時間値および 1 日平均値と PEF との間に有意な関連は認められなかったが、1 日平均値と FEV1 との正の有意な関連が認められた(IQR=54.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたり 2.8%上昇, 95%CI: 0.6, 5.0)。測定日前 6 日間平均日最高 1 時間 O₃ の IQR(85.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)あたり収縮期血圧は 6.7mmHg(95%CI: 0.7, 12.7)上昇し、測定日前 1、2、3 日間平均の日最高 8 時間 O₃ は拡張期血圧の低下と有意な関連があった(3 日間平均日最高 8 時間 O₃ について IQR あたり -3.46mmHg, 95%CI: -6.33, -0.59)。O₃ 濃度と FeNO との間には有意な関連は認められなかった。以上より、著者らは高汚染環境大気中の O₃ による COPD 患者の心肺への短期悪影響の関連が認められ、O₃ の曝露指標では日最高 8 時間値が健康影響評価において最も感度が高い可能性があることを報告した。

Liu *et al.* (2018d) は、短期の大気汚染曝露と心房細動 (AF) の発症との関連性の可能性について検討することを目的として、2012 年から 2013 年にかけて、北京大学医科大学病院において、洞不全症候群 (SSS)、高グレード房室ブロック、洞性徐脈の主な診断により、ペースメーカー (PM)、植込み型除細動器 (ICD)、および心臓再同期療法除細動器 (CRT-D) を含む植込み型電子機器 (CIED) の植込みを受け、調査期間中に AF を発症した北京在住者で慢性 AF 疾患とフォローアップの欠如がある者を除いた患者 100 人を対象としたケース・クロスオーバー研究を行った。アウトカムの測定では、CIED による心房および心室イベントの日付、時間、持続時間、およびリアルタイム心電図を記録し、2013 年から 2014 年の研究登録から 2014 年 12 月 31 日まで、30 秒以上持続する AF エピソードを測定した。曝露評価では、アウトカムの測定期間と同じ期間の大気汚染データを北京環境モニタリングセンターから入手した。PM_{2.5}、PM₁₀、SO₂、CO、および O₃ の大気汚染物質 6 物質の 1 日平均濃度を、全 35 地点の 1 時間ごとのデータから算出した。O₃ 濃度の平均 (SD) は 53.73 (34.09) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、6 つの主要な環境大気汚染物質への短期曝露と AF 発症との間の関連性を、時間層別ケースクロスオーバーデザインで解析した。AF 発症日を症例とみなし、同月内の同じ平日 (対照) と比較した。各症例に 3～4 例の対照群を割り当てた。当日および前日 (ラグ 1 日) の濃度の 2 日間移動平均を解析に用いた。条件付きロジスティック回帰モデルを用い、AF と各汚染物質との関連について別々に解析し、温度、湿度、および気圧で調整した。また、潜在的感受性集団を検出するために、性別および年齢 (>64 歳および<65 歳) で層別化したサブグループ解析を行った。単一汚染物質モデルによるラグ影響の解析の結果、O₃ 濃

(案)

度は AF 発症リスクに影響を及ぼさず、オッズの増加率は 1.7% (95%CI: -4.5, 7.9) であった (Table 3)。感度分析において、ラグ 1 日および複数ラグ日の O₃ 濃度はいずれも、AF 発症リスクと統計学的に有意な関連を示さなかった (Figure 1)。夏季 (6 月～8 月) における AF 発症リスクと O₃ 濃度との変化率の間に統計学的に有意な関連はなかった (Figure 2)。以上より、著者らは、O₃ 濃度と AF 発症リスクとの間に統計学的に有意な関連は認められなかったと結論している。

Ljungman *et al.* (2018) は、Framingham Heart Study において、環境中の微粒子 (PM_{2.5}) への長期曝露、車道への近接性、および短期的な大気汚染曝露と動脈硬化の複数の測定値との関連を調査した。対象者は、2002 年-2005 年 (第 3 世代コホート調査 (round 1))、2005 年-2008 年 (子世代コホート調査 (round 8)) の参加者で、PM_{2.5} 長期曝露データが得られ、動脈硬化の検査を受けた米国北東部在住の 5,842 人で、O₃ への短期曝露との関連についてはハーバード Supersite 測定局から 50 km 以内に居住している 3,927 人とした。アウトカムについては、動脈硬化指標として、頸動脈-大腿動脈波伝播速度 (CFPWV)、前方圧力波振幅 (FWA)、平均大動脈圧、増幅係数を観察した。CFPWV は、トランスデューサー、心電図、体表測定を用いて、頸動脈及び大腿部から圧力 (tonometric) 測定値を得て算出した。FWA は、波動分離解析 (Wave separation analysis) により、増幅係数は頸動脈圧波形分析により評価した。平均動脈圧は、圧力計またはオシロメトリックカフ波形に基づく上腕圧力波形から算出した。曝露評価では、グレーターボストン内固定測定局からの O₃ 測定値を平均化 (午前 9～翌日午前 9 時までの 24 時間平均値) した。調査期間中の O₃ の濃度範囲は、24 時間平均値 (中央値 (IQR)) で 0.02(0.02) ppm であった。解析は、オゾンの短期解析では、共変量モデルを用いて、多変量線形回帰モデルを当てはめた。短期曝露による関連性は、5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の PM_{2.5}、0.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のブラックカーボン、15,000 粒子/cm³、2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ のサルフェート、0.01 ppm の窒素酸化物とオゾンにスケーリングした。検査時年齢、性別、コホート、BMI、トリグリセリド、総コレステロール/高密度リポタンパク質比、検査時心拍数、糖尿病の有無、喫煙状況、喫煙パック年数、個人レベルの教育、2000 年の国勢調査地区の世帯収入の中央値、2000 年の国勢調査地区の持ち家価格の中央値、週の日数、季節、時間傾向、結果測定前日の気温と相対湿度、および気温と相対湿度の乗算相互作用項について調整した。解析の結果、短期的な O₃ 濃度が高いほど、平均動脈圧の推定値が高くなり、CFPWV の推定値はそれほど高くはなかった (Figure 2)。しかし、ブラックカーボンと NO_x の結果は、汚染物質レベルが高いほど CFPWV と平均動脈圧が低くなることを示唆しており、O₃ とこれらの指標との間には、これらの汚染物質間の負の相関の程度をある程度反映している可能性があり、O₃ とこれらの測定値間の大部分の相互関係が観察されたと考察で言及されている。以上の結果より著者らは、大気汚染物質への短期曝露は、動脈硬化の増加とは関連していなかったとした。

Yang *et al.* (2018b) は、粒子 (PM_{2.5}、PM_{2.5-10}、PM₁₀) および気体 (SO₂、NO₂、NO_x、O₃、CO) の大気汚染物質と高血圧または血圧 (BP) との関連性を調べた研究について、3 つの英語データベース (PubMed、Embase、ISI Web of Science) 及び 4 つの中国語データベース (China National Knowledge Infrastructure, 重慶 VIP Chinese Science and Technology Periodical, China Biological Medicine, 及び wan-fang) について 2017 年 5 月 25 日以前に公表された文献のシステマティックレビューを行い、メタ解析を実施した。調査対象は、長期曝露 (≥ 30 日) および短期曝露 (30 日未

(案)

満) と高血圧または BP との関連性を調査したコホート、横断的、症例クロスオーバー、時系列、症例対照、またはパネル研究であり、定量的推定値およびその 95%信頼区間 (CIs) または標準誤差 (またはこれらの推定値を計算するのに十分なデータ) が報告された 100 報 の参加者約 70 万人であった。このうち収縮期血圧 (SBP) と O₃ 曝露の関連を調査した研究は 4 件、拡張期血圧 (DBP) と O₃ 曝露の関連を調査した研究は 4 件であった。高血圧と O₃ 曝露の関連を調査した研究 3 件以下であったため、メタアナリシスは行わなかった。アウトカムについては、高血圧の定義は SBP \geq 140mmHg または DBP \geq 90mmHg、自己申告による降圧薬の服用、医師が診断した高血圧の自己報告、または国際疾患分類 (高血圧、ICD10: I10 または ICD9: 401) による分類とした。解析では、汚染物質濃度 (10 mg/m³あたり) の影響測定値に換算し、各研究の推定値を標準化した上で、4 つ以上の研究からデータが得られた大気汚染物質について、逆分散法を用いて統合した。大気汚染物質と高血圧との関連性についてはオッズ比 (OR)、大気汚染物質と SBP および DBP との関連性については相関係数を用いて解析した。選択した研究のほとんどが一般化線形モデルを採用したため、大気汚染物質と高血圧または血圧との間に線形関係があると仮定し、各研究の標準化リスクを推定した。地理的地域 (ヨーロッパ、アジア、北米、南米)、性別 (男性比: \geq 50% 対 50%未満)、年齢 (\geq 50 歳 対 50 歳未満)、研究デザイン (長期研究のコホート対横断研究、短期研究のパネル研究対その他)、大気汚染物質レベル (\geq 中央値 対 中央値未満) および曝露評価方法により層別解析を実施した。単変量メタ回帰分析により不均一性の解析を行った。また、各試験および/または特定の試験 (例えば、特定の疾患を有する集団を対象に実施された試験) を除外した場合の影響を検討することにより感度分析を行った。解析の結果、高血圧と O₃ 長期曝露に有意な関連性は認められなかった。SBP と O₃ 長期曝露に有意な関連性は認められなかった。DBP と O₃ 長期曝露に有意な関連性は認められなかった。高血圧と O₃ 短期曝露に有意な関連性は認められなかった。メタ回帰分析の結果、年齢が O₃ 短期曝露と SBP の関連性に、研究期間が O₃ 短期曝露と DBP の関連性に有意な影響 (それぞれ $p=0.030$ 、 $p=0.017$) を及ぼすことが示された。感度分析の結果では、ほぼ半数の関連性、すなわち、O₃ 短期曝露と高血圧の関連性、PM₁₀、NO₂、CO、および O₃ 短期曝露と SBP の関連性、ならびに PM_{2.5} および O₃ 短期曝露と DBP の関連性は強固ではないことが示された。

Zhang *et al.* (2018) は、2001 年から 2010 年にかけて、CATHGEN Study に参加し、デューク大学医療センターで心臓カテーテル治療を受けた患者 9,334 名のうち、治療時に米国ノースカロライナ州に在住 (6,209 名) で、心電図パラメータ、大気汚染濃度、主な共変量のデータが得られた 5,332 名 (平均年齢 59.8 歳、男性 60.7%) を対象に、体表面心電図 (ECG) に記録された心臓の電気インパルスの伝播と再分極に対するオゾン (O₃) の短期曝露による影響を調査した。アウトカムは、心電図測定値 (PR 間隔、QRS 間隔、心拍数補正 QT 間隔 (QTc)、心拍数 (HR)) とし、12 誘導 ECG を実施し、Philips TraceMaster ECG システムを用いて自動分析した。また、カテーテル治療時及び追跡調査時の全 71,194 回測定のうち、28,578 回分の心電図結果を分析対象とした。曝露評価では、2000 年から 2012 年にかけて、化学物質輸送モデルの出力、衛星によるエアロゾル光学深度データ、吸収エアロゾル指数、土地利用条件、気象変数などの入力変数を組み込んだニューラルネットワークベースのハイブリッドモデルを用いて 1 km \times 1 km の空間格子解像度で O₃ 濃度を予測した。O₃ の日最高 8 時間値 (SD) は 40.5 (12.8) ppb であった。解析では、心電図パラメータに対す

(案)

る PM_{2.5} 及び O₃ の短期的影響について、一般化加法混合モデルを用いて検討した。調整因子は、気温、年齢、性別、人種 (ヨーロッパ系アメリカ人、アフリカ系アメリカ人、その他)、地域レベルの教育達成度 (低または高)、BMI、喫煙状況 (喫煙なし、または現在/以前の喫煙者)、居住地域 (農村、都市) とした。また、汚染物質とアウトカムの関係について、曝露から 4 日後に有意な遅延影響がみられる場合は、分布ラグモデルを用いて 14 日までの遅延影響を検討した。解析には、「`gamm4`」、「`mgcv`」、「`dlnm`」パッケージを用いたソフトウェア R (バージョン 3.5.1) を使用し、有意水準は 0.05 とした。解析の結果、O₃ の増加は、3~4 日遅れた PR 間隔の延長 (ラグ 4 日で 0.29% (95%CI: 0.05, 0.53) 及び QTc 間隔の同時または延長 (ラグ 0 日で 0.17% (95%CI: 0.04, 0.30)、ラグ 1 日で 0.18% (95%CI: 0.04, 0.31)) と有意に関連していた。ラグ 4 日で O₃ 濃度と QRS 間隔に正の相関がみられた (0.21%(95%CI: 0.04, 0.37))。ラグ 1 日で O₃ 濃度の増加に関連した HR のわずかに有意な増加がみられた (0.40% (95%CI: 0.00, 0.81))。分布ラグモデルの推定は、PR 間隔に対する PM_{2.5} と O₃ の影響と QRS 間隔に対する O₃ の影響が曝露後 7 日まで持続した。以上の結果より著者らは、心臓カテーテル治療を受けた患者において、大気汚染物質 (PM_{2.5} と O₃) への短期曝露は、房室伝導、心室脱分極及び再分極の増加及び遅延と関連するとした。

Kwon *et al.* (2019) は、2007 年から 2015 年にかけて、韓国のソウルで心房細動に対する大気汚染の短期及び長期曝露による影響を比較する目的で、コホート研究を行った。対象者は、国民健康保険プログラムの参加者とし、短期曝露については調査期間中にソウルにおいて心房細動で緊急入院した 1,137 人を対象とした。長期曝露については 2007 年以降ソウルに在住する 30 歳以上の 124,010 人を対象とした。このうち調査期間中に初めて心房細動の診断を受けの人は 1,903 人であった。アウトカムは、短期曝露では心房細動による緊急入院、長期曝露では心房細動の発症とし、ICD-10 に基づき診断した。National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC) に登録されている入院記録及び外来記録から入手した。曝露評価では、Korean Ministry of Environment の web サイトよりソウル市内 27 か所の測定所における 2002 年から 2015 年の測定データを入手した。O₃ の日平均値は 20.72 (1.16) ppb であった。解析は、短期曝露では、準ポアソン一般化加法モデルにペナライズド回帰スプラインを用いて時系列解析を行った。O₃ 濃度については、日平均値に基づくラグ 0~5 日について解析した。年齢及び性別については、サブグループ解析を実施した。なお、調整因子は平均温度、相対湿度、時間トレンド、曜日とした。また、長期曝露では、Cox 比例ハザードモデルを用いて、大気汚染曝露と新規発症心房細動の発生との関連性を評価した。O₃ 濃度については四分位範囲当たりの増加 (IQR=1.36 ppb) との関連性を解析した。大気汚染と心血管アウトカムの非線形関係を評価するために、制限付き三次スプラインモデルを構築した。なお、調整因子は、年齢、性別、所得水準、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、うっ血性心不全、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、腎疾患、肝疾患、慢性肺疾患、リウマチ性疾患、悪性疾患とした。本研究の結果、O₃ の短期曝露は心房細動による緊急入院と有意な関連性はみられず、O₃ の長期曝露も心房細動の新規発症との関連性はみられなかった。

Xu *et al.* (2019) は、高濃度で汚染された都市地域における心室再分極に対する大気汚染物質の影響を調べることを目的として、2014~2016 年、中国北京の 73 名の非喫煙健康成人 (平均年齢 23.3 歳、女性 48 名) (うち 93%は調理施設を使用しない北京大学ヘルスサイエンスセンター

(PUHSC) の寮に居住) を対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、参加者は来院前に 24 時間携帯型心電図 (ECG) モニターを装着し、24 時間の心電図モニタリング後、UHSC の病院に来院し、技術者によるデジタル ECG 記録の解析を実施し、QT 間隔を調査した。この他、質問票により、人口統計学的情報 (例えば、年齢、性別、喫煙状況、住所、および病歴) を入手した。この他、身長、体重および胴囲等の身体計測パラメータを測定してボディマス指数 (BMI)、ウエスト身長比 (WHtR) を計算した、また、各参加者から空腹時の血液および朝のスポット尿サンプルを採取し、細胞数と高感度 C 反応性蛋白 (CRP) の血中濃度を分析した。曝露評価では、PUHSC キャンパスの寮から 1 km 以内に設置されたモニタリングステーションで二酸化窒素 (NO₂)、一酸化炭素 (CO)、二酸化硫黄 (SO₂) およびオゾン (O₃) を含む環境ガス汚染物質を測定した。大気汚染物質の測定値を 5 分間の QTc 測定値に対応する 5 分間平均値とした。解析では、一般化線形混合モデル分析を用いて、環境大気汚染物質と QTc の間の関連を推定した。まず、大気汚染物質を含まない基本的な一般化線形混合モデルを構築し、QTc の変化に影響を及ぼす可能性がある共変量を検討した後、性別、BMI、時刻、曜日、来院、クレアチニン補正尿中コチニン、気象因子で調整し、汚染物質変数を含めた単一汚染物質モデルにより QTc と 1～5 日前の環境汚染物質曝露との関連を評価した。さらに、単一汚染物質の影響が同時曝露汚染物質によって交絡されるかどうかを評価するための 2 つの汚染物質モデルによる解析、参加者の特性 (過体重、腹部肥満および性別) および全身性炎症のレベルに基づく層別解析を実施した。解析の結果、ラグ 1～3 日の O₃ 濃度の四分位範囲 (IQR) 上昇と関連して QTc の延長が観察された (Fig. 1A、Table S3)。さらに、ラグ 1～5 日の O₃ 濃度の移動平均の増加は QTc の延長とも関連していた。O₃ 濃度と QTc の間の曝露-反応関係は、58μg/m³ 以上および 58μg/m³ 未満の O₃ レベルと U 字型の関係が認められた (Fig. 2B-D、Fig. S3A-F)。2 つの汚染物質モデルからの全体的な結果は頑健であり、単一汚染物質モデルでの評価結果と一貫していた。層別解析の結果、腹囲身長比 (WHtR) が高い参加者では、PNC5a-560、NO₂、SO₂、および O₃ への曝露量の IQR 増加と関連して、QTc が 2.03% (95% CI: 0.92、3.16) から 3.45% (95% CI: 1.99、4.93) へ有意に増加した (Fig. 3B)。以上より、著者らは、高濃度の交通汚染物質への高濃度曝露が、健常成人における心臓再分極異常と関連し、心臓代謝リスクは大気汚染に起因する有害な心臓影響をもたらす可能性があることを示唆すると結論している。

Xue *et al.* (2019) は、短期 O₃ 曝露に関連する脳卒中リスクの個人レベルでの修飾因子を調査する目的で、2013 年 9 月から 2015 年 9 月までの期間の中国国家脳卒中スクリーニング調査 (CNSSS) の全参加者を対象としたケース・クロスオーバー研究を実施した。アウトカムの測定では、CNSSS の参加者の記録 (有効な記録は 129 万 2,010 件で、445 の地域社会から 31,188 件の脳卒中症例の報告あり) のうち、1356 件の初発脳卒中イベントの中から、(1) 完全な病歴と日付特異的診断を有する記録、(2) 2013 年 2 月 1 日以降に初めて発生した脳卒中イベントを選択し、さらに O₃ モニターから 30km 以上離れた地域に住んでいる 252 人を除外した 1104 例を解析対象とした。曝露評価では、1,463 ヲ所の中国環境保護部の大気汚染モニタリングサイトから 1 時間ごとの大気 O₃ データを入手した。毎日の日最高 8 時間値を計算し、次に、空間時間的 Kriging 法を用いて、中国上の 0.1°×0.1°正則格子に値を補間した。O₃ への曝露は、居住地域および初回脳卒中の記録日に従って各対象者に割り当てた。解析では、ケース・クロスオーバーデザインを用いて、大気 O₃ と初発脳卒中リスクとの関連性を評価した。各症例について、初発脳卒中の記録日またはこの日の 1～4 日

前をハザード期間と定義し、ハザード期間の2、3、4日前の1症例あたり3日間の対照日をマッチさせた。ハザード期間の曝露と各対象者の他の対照期間の曝露とを比較した。大気PM_{2.5}、気象共変量のスプライン項(すなわち、温度と相対湿度)および週次効果を調整した条件付きロジスティック回帰分析を用いて、脳卒中リスクを毎日の大気O₃曝露と関連付けた。最初に、条件付き回帰モデルに基づいてラグ分布モデル(DLM)を用いてO₃のラグ構造を推定し、有効時間ウィンドウのO₃濃度の平均値を解析に用いた。次に、14の変数について、O₃と脳卒中の関連への修飾影響を個別に調べた。第三に、O₃と多重修飾因子の間の多重相互作用項を同時に回帰モデルに組み入れた。最後に、中国人成人におけるO₃に関連する脳卒中の感受性分布を、複数の修飾因子の同時分布と、すべての可能性のある修飾因子の組み合わせを条件とした推定感受性(すなわち、個々の特異的OR)を組み合わせることにより推定した。解析の結果、全体として、初発脳卒中のリスクと固定された0~5日のラグ内でのO₃曝露との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。PM_{2.5}、気温、湿度で調整したところ、ラグ2日でO₃と脳卒中との関連性が最も高く(OR=1.025、95%CI: 0.993, 1.059、O₃増加量 10 µg/m³あたり)、次いでラグ3日(OR=1.013、95%CI: 0.983, 1.043)であった。O₃と脳卒中との関連性への影響修飾の検討では、男性、農村に居住し、果物および野菜の摂取量が少ないことが、O₃関連脳卒中のリスクを有意に高めることが示された。ラグ2~3日の平均O₃濃度の10 µg/m³の増加は、農村居住者における脳卒中リスクの7.8%(95%CI: 1.5, 14.5)、男性における脳卒中リスクの6.5%(95%CI: 0.5, 12.9)、60歳以上の成人における脳卒中リスクの5.8%(95%CI: 0.4, 11.6)、野菜と果物の摂取消費が少ない成人における脳卒中リスクの7.6%(95%CI: 1.6, 14.0)の増加と関連していた。14の修飾因子のについて可能な組み合わせで条件付けた個々のレベルのO₃と脳卒中の関連(OR)は、0.716(95% CI: 0.567, 0.904)から1.488(95% CI: 1.180, 1.875)の範囲で変化した。全CNSSS参加者にケース・クロスオーバー研究で推定した複合影響を適用することにより、O₃関連脳卒中に対する個人特異的感受性に関する累積分布関数を導出した結果、O₃の10 µg/m³の増加は、CNSSS参加者の50%、10%または5%で、それぞれ2.6%、18.6%または22.8%を超える過剰脳卒中リスクと関連していた。O₃関連脳卒中のリスクは、CNSSS参加者の13.8%で統計学的に有意であったが、男性、農村居住者、高齢者、および野菜と果物の消費が少ない人々では20%を超えていた。全体として、O₃の影響は、農村部の住居など、より感受性の高い特徴を有する部分集団で高かった(平均OR= 1.078)(Table 3.)。以上より、著者らは、40歳以上の成人を対象とした大規模な中国全国調査から得られたデータは、環境中O₃濃度の短期的な上昇が、初発脳卒中リスク全体と関連するとする仮説を支持しなかったが、一般集団のごく一部を占める特定のサブグループでは、O₃曝露と関連する脳卒中のリスクが高い可能性があるとした。

1.1.2. 循環器疾患による入院・受診

Mann *et al.* (2002)は、1988~1995年の期間のいずれかの時点で南カリフォルニア健康維持機構のメンバーであった住人(年平均1,515,776名)を対象に、虚血性心疾患(IHD)による入院患者54,863人のうち二次診断で不整脈(ARR)、うっ血性心不全(CHF)有り及び無しの患者別に、大気汚染物質との関連を調べた研究で、O₃、CO、NO₂、PM₁₀の日変動とこれらの入院患者の増加を調査した。1988~1995年の8年間、入退院記録をもとに虚血性心疾患(ICD-9)による入院患者数を測定した。O₃レベルは、カリフォルニア州南海岸大気保管理区(SCAQMD)の毎時濃度を

(案)

利用した。評価対象地域を 10km メッシュに分割し、最大 3 つの測定局モニターの測定値（距離で補正）を割り当てた。O₃ の日最高 8 時間値は 50.3 (30.1) ppb、濃度範囲は 0.00-206 ppb であった。診断サブグループごとに個別の基本モデル（一般化加法モデル、赤池情報量規準に従い選択）を開発し、ポアソン回帰し、影響推定値を分散逆数で加重し統合した。曜日、研究年について調整し、研究日、温度、相対湿度の平滑化スプライン化を行った。同日濃度に基づく単一汚染物質モデルで IHD の入院患者数と大気汚染物質濃度（ラグ 0、1、2 日及び 2~4 日間移動平均）の関連を解析した結果、O₃ と入院患者数増加との間には、概して有意な関連はみられなかった。O₃ 濃度が上昇する 4 月から 10 月に限定して解析した場合も、O₃ と入院患者数増加との間に有意な関連はみられなかった。

Lee *et al.* (2008a) は、特定の二次診断（高血圧、糖尿病、心律動異常、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)）がうっ血性心不全 (CHF) による入院と環境大気汚染物質との関係に及ぼす影響を検討する目的で、1996~2005 年に台北において一次診断が CHF で入院した患者を症例としたケース・クロスオーバー研究を実施した。調査期間中、市内の CHF 入院は平均 7.68 例/日であった。アウトカムの測定では、医療保険ファイルから台北における全入院に関するデータを抽出し、一次診断が CHF の入院患者と症例として定義した。入院患者に併存する健康状態として、二次診断に基づき高血圧、糖尿病、調律異常、COPD、肺炎、上気道感染、喘息を定義した。曝露評価では、台湾環境保護局 (EPA) により設置された台北市内 6 カ所の大気測定局において、二酸化硫黄 (SO₂)、粒子状物質 (PM₁₀)、二酸化窒素 (NO₂)、一酸化炭素 (CO)、オゾン (O₃) レベルを毎日自動測定し、すべての測定局から測定データを平均化した。解析については、時間層別化アプローチを用いた症例クロスオーバー法による解析を行った。過去 2 日までの累積ラグ（すなわち、同じ日および過去 2 日間の平均大気汚染レベル）を解析に用い、温暖日（平均気温が 20.1°C を超える日）と寒冷日（平均気温が 20.1°C を下回る日）のそれぞれについて解析した。気温、湿度について調整を行い、入院と大気汚染物質のレベルとの関連を、当日の入院数で重み付け条件付きロジスティック回帰を用いてオッズ比 (OR) とその 95% 信頼区間 (CI) により推定した。既報において台北において寒冷日には大気汚染物質と CHF 入院との有意な関連は認められなかったことから、温暖日のみ検討した。解析の結果、一般的に、高血圧のない患者と比較して高血圧の患者は OR が大きかったが、有意な差はなかった。糖尿病の二次診断を受けた患者は、O₃ を除くすべての汚染物質について、糖尿病のない患者よりもリスク推定値が小さかった。CHF による入院に対する大気汚染の影響は、不整脈の二次診断を受けた患者ではやや小さかった。COPD を併発している患者では、COPD を併発していない患者と比較して、SO₂、NO₂、および CO の影響が大きかった。以上より、著者らは、本研究では、高血圧、糖尿病、COPD、心律動異常の存在が大気汚染と CHF 入院との関連性に影響を及ぼすエビデンスは観察されなかったと結論した。

Katsouyanni *et al.* (2009) は、米国 NMMAPS、欧州 APHEA2、カナダ 12 都市研究という 3 地域で実施された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 による死亡率、高齢者 (65 歳以上) 入院率への影響の地域間の相違の把握、相違に關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全国保健統計局か

(案)

ら取得した 1987～1996 年の 90 都市、入院に関しては Medicare 請求記録に基づく 1985～1994 年の 14 都市のデータ、APHEA2 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カナダ人口動態統計情報システム等から取得した 1987～1996 年の 11 都市、入院についてはカナダ保健情報機関退院概要データベースから取得した 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、循環器疾患、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 時間値中央値は米国 26～75 µg/m³、欧州 36～82 µg/m³、カナダ 13.1～16.5 µg/m³、入院研究対象都市では米国 68.4～117.6 µg/m³、欧州 21.5～74.7 µg/m³、カナダ 13.1～16.3 µg/m³ 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 O₃ による死亡への影響は地域やモデル、使用 O₃ データが通年か夏期のみかによる変動が大きかったが、オリジナルの APHEA2、NMMAPS、カナダ 12 都市研究と概ね同様の結果であった。カナダは欧州、米国よりも影響推定値が大きかった。カナダは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は正の有意な関連が概ね認められ、通年データを用いた解析、夏期データを用いた解析で影響推定値は同程度であったが(通年ラグ 1 の O₃ 10 µg/m³ あたり全年齢全死亡はモデルにより 0.5～0.7%、夏期のみでは 0.7%増加)、PM₁₀ 調整後の O₃ と死亡との関連は有意ではなくなった。欧州、米国では通年データによる解析(単一汚染物質モデル、ラグ 1 の O₃ 10 µg/m³ あたり全年齢全死亡はモデルにより 欧州 0.02～0.17%、米国-0.6～0.2%増加)より夏期データによる解析(欧州 0.26～0.29%、米国 0.49～0.54%)の方が影響は大きい傾向があった。米国では PM₁₀ 調整後の O₃ の影響は有意ではなかった。欧州、米国では心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡との関連に一貫性はみられなかった。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有意な影響推定値となったが、O₃ と呼吸器疾患死亡との間には有意な関連は認められなかった。O₃ の入院への影響については、欧州で PM₁₀ 調整後の心血管疾患による入院との正で有意な関連が認められたが、他の地域、入院原因では概ね正の影響推定値ではあるが一貫した傾向はみられなかった。

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 µg/m³ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.27%(CI:0.12%,0.42%)、呼吸器疾患死亡 0.86%(CI:0.34%,1.39%)、

(案)

循環器疾患死亡 0.36%(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 µg/m³ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.21%(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 µg/m³ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.98%(CI:0.54%, 1.42%)、呼吸器疾患死亡 1.74%(CI:0.85%, 2.63%)、循環器疾患死亡 1.08%(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 µg/m³ 上昇に対する呼吸器疾患入院数の上昇率は、0.92%(CI: 0.17%, 1.68%)であった。O₃ の 8 時間値 10 µg/m³ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.07%(CI:-0.16%, 0.30%)であった。SO₂ 濃度 10 µg/m³ 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 0.68%(CI:0.40%, 0.95%)、呼吸器疾患死亡 1.00%(CI:0.60%, 1.40%)、循環器疾患死亡 0.95%(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 µg/m³ 上昇に対する呼吸器疾患入院数の上昇率は、0.51%(CI: -0.17%, 1.19%)であった。CO 濃度 1 mg/m³(1000 µg/m³) 上昇に対する一日平均死亡者数の上昇率は、全死亡 1.9%(CI:-1.6%~5.5%)であり、heterogeneity が指摘された。

Turin *et al.* (2012b)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発症率に対する大気汚染 (SPM, SO₂, NO₂, O_x)の影響についてケース・クロスオーバー研究を行った。高島循環器疾患発症登録研究の脳卒中登録及び心筋梗塞登録のデータを利用した。1988年1月1日から2004年12月31日に登録された、脳卒中を初発した2,038人(男性:1,083人、平均年齢69.7歳、女性:955人、平均年齢75.0歳)、急性心筋梗塞を初発した429人(男性:281人、平均年齢68.3歳、女性:148人、平均年齢75.3歳)を対象とした。大気汚染濃度に関する情報は、高島郡から最も近い長浜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、O_xについては28.4(SD:12.1) ppbであった。条件付きロジスティック回帰分析を用いて、それぞれの汚染物質の日平均濃度の最低四分位階級に対する最高四分位階級のORを推定した。単一汚染物質モデルでは日平均温度、日平均相対湿度、二汚染物質モデルでは汚染物質、日平均濃度、日平均相対湿度を調整した。単一汚染物質モデルでは、SO₂と脳内出血との間に関連が見られ、発症日(ラグ0)のORは1.13(95%CI:1.00, 1.29)であった。O_xについては、関連はみられなかった。二汚染物質モデルでは、SO₂との組み合わせ(調整)において脳内出血リスクとの関連が見られた。脳内出血のリスクに対するSO₂とSPMとの組み合わせのORは1.18(95%CI: 1.02, 1.37)、NO₂との組み合わせは1.18(95%CI: 1.02, 1.36)、O_xとの組み合わせは1.15(95%CI: 1.01, 1.30)であった。SPM, NO₂, O_xと脳梗塞、くも膜下出血、急性心筋梗塞の発症との関連は見られなかった。

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

(案)

た。対象文献における年平均オゾン濃度範囲は 34-86 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 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 lag0 又は lag1 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、 I^2 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。 O_3 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、 O_3 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))でも統計学的に有意なリスク上昇があった。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、 O_3 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 (O_3 、CO、 NO_2 、 SO_2 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 PM_{10}) 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 (O_3 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 O_3 : 23.5 (12.3-75.0) ppb、CO : 1.1 (0.6-5.6) ppm、 NO_2 : 26.4 (16.0-77.0) ppb、 SO_2 : 6.3 (3.0-32.0) ppb、 $\text{PM}_{2.5}$: 15.0 (4.5-20.5) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 PM_{10} : 38.0 (19.0-75.3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。 I^2 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の程度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、 SO_2 、 NO_2 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 PM_{10} との間には関連が見られたが、 O_3 との間には関連がなかった (10 ppb あたり 0.46% (95%CI : -0.10, 1.02) の増加)。

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 ($\text{PM}_{2.5}$ 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

(案)

とした研究で報告された O₃ 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 (O₃ 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、O₃ 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、正の相関が認められた。O₃ と全脳卒中リスクとの間に関連性は認められなかったが、O₃ 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。

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、O₃、PM_{2.5}、PM₁₀ の短時間曝露と脳卒中による入院または死亡との関連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エフェクトモデルを使った。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、有意な正の関連を認めた。オゾンには弱い関連を認めた (RR=1.001(95%CI : 1.000,1.002))。ガス状物質との関連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。

Shao *et al.* (2016) は、PubMed、Ovid、Embase、Web of Science のオンラインデータベースに 2015 年 3 月までに公表されたコホート研究または症例対照研究のうち、ガス状 (一酸化炭素、二酸化硫黄、二酸化窒素、O₃) または粒子状 (PM_{2.5} または PM₁₀) 大気汚染物質のデータから心房細動 (AF) について解析された文献 4 件のシステマティックレビューを行った。対象者は文献 4 件で対

象となった 461,441 人であり、ガス状または粒子状汚染物質と AF) のリスク増加の関連性を検討した。アウトカムは AF の発生とし、除細動器等から判定した。曝露評価は、研究ごとに、Department of environmental protection、Harvard supersite monitor、UK National Air Quality Information Archive、National air pollution surveillance system からデータを入手した。O₃ の中央値は、35.72 ppb であった。解析は、各研究に、条件付きロジスティック回帰モデルを用いた。影響サイズをプールするための逆分散法を用いた固定効果メタ解析、逆分散不均一性法を用いたランダム効果メタ解析を実施した。また、感度分析も行い、Begg 回帰検定を用いて公表バイアスを評価した。本研究の結果、O₃ 濃度 10 ppb 上昇あたりの心房細動の発生リスクに 1.09% (95%CI: 0.20, 1.86) の増加がみられ、有意な関連性があった。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露と AF のリスク増加に関連性があることが示唆されたとした。

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 23.793 ppb 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 10 ppb 上昇あたりの不整脈による入院及び死亡に有意な関連性はみられなかった (RR は 1.012 (95%CI: 0.997, 1.027))。

Knezovic *et al.* (2017) は、湿潤な大陸気候地域における気温、気圧、および大気汚染物質濃度と不整脈の入院率との相関を検討する目的で、2008 年 7 月～2010 年 6 月、クロアチアの 2 施設 (Sestre milosrdnice 大学病院、Sveti Duh 大学病院) の救急部に不整脈により入院したザグレブ在住の 3,749 名を対象とした調査を実施した。アウトカムの測定では、不整脈を心電図 (ECG) を用いて診断し、上室性頻拍 (SVT)、心室頻拍 (VT)、心房細動/波動 (Afib/Aund)、動悸 (ECG 変化なし、あるいは洞性頻脈と期外収縮を伴う) の 4 つに分類した。曝露評価では、オゾン濃度についてザグレブにある環境保護庁の国家モニタリングステーションの測定データを収集した。研究期間中のオゾン濃度の平均は 47.1 µg/m³ であった。解析では、イエーツの補正を用いた χ^2 検定を実施した。Mann-Whitney U-test および Kruskal-Wallis ANOVA 検定により、2 群間および 3 群以上の群間の差を検定した。不整脈患者数、気象パラメータ値、大気汚染物質濃度の間の相関を、ノンパラメトリック Spearman 相関検定で評価した。統計学的有意水準は $\alpha=0.05$ とした。解析の結果、オゾン濃度と不整脈の関連はみられず、不整脈発症との当日、1 日前、2 日前、3 日前のオゾン濃度の相関係数は -0.03、-0.04、-0.04、-0.00 であった (Table 4.)。特定の不整脈と当日、1 日前、2 日前、3 日前のオゾン濃度の相関係数は上室性頻拍 (SVT) について、-0.00、-0.00、0.01、0.02、心室頻拍 (VT) について 0.02、-0.00、0.02、0.03、動悸について -0.05、-0.04、-0.05、-0.05、心房細動/

(案)

波動 (Afib/Aund) について-0.03、-0.06、-0.07、-0.01 であった (Table 5.)。

Tian *et al.* (2018a) は、中国における大気汚染と虚血性脳卒中による各日の入院数との関連性を調べることを目的とし、2014年～2016年に都市雇用者基本医療保険 (UEBMI) に登録された虚血性脳卒中による入院のうち、172都市からの合計 203万 2,667人の入院を対象とした時系列解析を実施した。対象者は男性患者が 65.0%、75歳以上の患者が 35.5%であった。アウトカムの測定では、都市雇用者基本医療保険 (UEBMI) の登録データを用い、虚血性脳卒中による各日の入院数を測定した。曝露評価では、国家大気汚染モニタリングシステムから、各都市の PM_{2.5}、二酸化硫黄 (SO₂)、二酸化窒素 (NO₂)、一酸化炭素 (CO)、および O₃ データを入手した。O₃ については日最高 8 時間値を求めた。O₃ の年平均値 (SD) は 86.1 (13.6) μg/m³ であった。解析では、第 1 段階として、一般化加法モデルにおけるポアソン回帰を用いた時系列分析を適用して、各都市における関連性を推定した。気温、湿度、祝日、曜日について調整した。第 2 段階では、ランダム効果メタアナリシスを実施し、地域レベルまたは全国レベルの推定値について都市別の結果を統合した。性別および年齢によるサブグループ解析を実施した。また、中国南部と北部の大気汚染レベル、気象条件、地形の大幅な変動を考慮し、地理的地域別の層別分析も行った。解析の結果、O₃ を除いた分析した大気汚染物質はすべて、ラグ 0 日で虚血性脳卒中による入院と一貫して有意な関連を示した。O₃ については、O₃ 濃度 10 μg/m³ の増加あたり虚血性脳卒中による入院増加は 0.01% (95% CI、-0.14%-0.16%) であった。地域、性別、年齢別に層別化した解析でも、O₃ 濃度と虚血性脳卒中による入院の関連はみられなかった。

Kwon *et al.* (2019) は、2007年から2015年にかけて、韓国のソウルで心房細動に対する大気汚染の短期及び長期曝露による影響を比較する目的で、コホート研究を行った。対象者は、国民健康保険プログラムの参加者とし、短期曝露については調査期間中にソウルにおいて心房細動で緊急入院した 1,137 人を対象とした。長期曝露については 2007 年以降ソウルに在住する 30 歳以上の 124,010 人を対象とした。このうち調査期間中に初めて心房細動の診断を受けの人は 1,903 人であった。アウトカムは、短期曝露では心房細動による緊急入院、長期曝露では心房細動の発症とし、ICD-10 に基づき診断した。National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC) に登録されている入院記録及び外来記録から入手した。曝露評価では、Korean Ministry of Environment の web サイトよりソウル市内 27 か所の測定所における 2002 年から 2015 年の測定データを入手した。O₃ の日平均値は 20.72 (1.16) ppb であった。解析は、短期曝露では、準ポアソン一般化加法モデルにペナライズド回帰スプラインを用いて時系列解析を行った。O₃ 濃度については、日平均値に基づくラグ 0～5 日について解析した。年齢及び性別については、サブグループ解析を実施した。なお、調整因子は平均温度、相対湿度、時間トレンド、曜日とした。また、長期曝露では、Cox 比例ハザードモデルを用いて、大気汚染曝露と新規発症心房細動の発生との関連性を評価した。O₃ 濃度については四分位範囲当たりの増加 (IQR=1.36 ppb) との関連性を解析した。大気汚染と心血管アウトカムの非線形関係を評価するために、制限付き三次スプラインモデルを構築した。なお、調整因子は、年齢、性別、所得水準、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、うっ血性心不全、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、腎疾患、肝疾患、慢性肺疾患、リウマチ性疾患、悪性疾患とした。本研究の結果、O₃ の短期曝露は心房細動による緊急入院と有意な関連性はみられず、O₃ の長

期曝露も心房細動の新規発症との関連性はみられなかった。

1.1.3. その他

Pekkanen *et al.* (2000) は、大気汚染物質濃度と心血管疾患の危険因子である血中フィブリノーゲンの毎日の濃度と関連を調べた研究で、ロンドンに拠点を置く 20 の公務員局で働く 39～63 歳のオフィスワーカー (男性 4982 人、女性 2223 人) を対象に調査を行った。アウトカムの測定は 1991 年 9 月～1993 年 5 月に行った。被験者の左肘前静脈を採血し、自動分析装置を用いて Clauss 法によりフィブリノーゲン濃度を測定した。O₃ 濃度はロンドン中心部で測定された日 8 時間最高値を用いた。各被験者について、採血日 (ラグ 0 日) とそれ以前の 3 日間 (ラグ 1 日～ラグ 3 日) の汚染データを割り当てた。O₃ の平均濃度は 31.4 μg/m³ であった。解析では、線形回帰モデルとロジスティックモデルを用いた。線形回帰モデルによる解析では、フィブリノーゲン濃度を対数変換した上で大気汚染物質に対して回帰した。ロジスティックモデルによる解析では、フィブリノーゲン濃度が高い (3.19 g/L を超える) 被験者 10% を高濃度、残りを低濃度と定義して二値データとした上で大気汚染物質に対して回帰した。5 歳毎の年齢群、性別、雇用等級、民族性(ヨーロッパ、南アジア、アフリカ・カリブ海、その他)、喫煙、BMI、アルコール消費量、検査月について調整した。解析の結果、線形回帰分析では、フィブリノーゲン濃度は CO および NO₂ のすべてのラグと正の関連を示したが、他の汚染物質とは関連しなかった。ロジスティック回帰分析の結果は、線形回帰分析の結果より有意性は低かった。探索的に第 VIIc 因子の濃度との関連を解析した結果、第 VIIc 因子の濃度と汚染物質濃度は負の関連がみられ、O₃ ではラグ 1 での関連が最も高く -2.9% (p<0.01) であった。以上より、O₃ 濃度と血中フィブリノーゲン濃度との関連性は認められなかったと結論されている。

Schwartz (2001) は、アメリカの人口から層別無作為抽出によりサンプリングされた 44 郡の約 20,000 人 (人種では黒人系 28%、ヒスパニック系 26%、年齢では 60 歳以上を約 20% と実際の人口より多く抽出) を対象として、心血管リスクの血液マーカーと大気汚染との関連性を検討した。アウトカムについては、被験者が移動式健康診断センターを訪れ、そこで血液検査を受けた。観察したアウトカムは、フィブリノーゲン濃度、血小板数及び白血球数であった。曝露評価では、US EPA の Aerometric Information Retrieval System (AIRS) から取得したデータに基づき、居住郡及び隣接郡の全ての測定局測定値の距離の二乗の逆数に比例した加重平均値を割りあてた。調査期間中の O₃ 日平均濃度 (SD) は 24.1 (12.4) ppb であった。解析は、混合モデルを用いた回帰分析を実施した。解析には、SAS (SAS Institute, Cary, NC, USA) の PROC MIXED を使い、複合対称の共分散構造を仮定して、調査地ごとにランダム効果を与えた。また、最終的な検査の重みを用いた。フィブリノーゲン値が高い (または、白血球数や血小板数が高い) 人口の割合の推定については、PROC GENMOD を用いて一般化推定方程式と交換可能な共分散構造を用いて、ロジスティック回帰を当てはめた。感度分析として、関連性を交絡させる他の変数の可能性を調べるために、2 つのアプローチを用いた。まず、ベースラインモデルにすべての潜在的交絡因子を 1 つずつ追加したモデルと追加しないモデルの大気汚染の影響推定値を調べた。次に、各アウトカムについて、ベースラインモデルに単独で追加したときにわずかに有意であった (p < 0.10) すべての共変量を特定した。次に、これらの共変量をすべて同時に加えて汚染モデルを再評価した。潜在的な交絡因

(案)

子は、社会的リスク因子、食事のリスク因子、その他の屋内曝露、その他の心血管リスク因子の4つのカテゴリーに分類された。解析の結果、O₃ はいずれのアウトカムとも関連していなかった。当日のO₃ 濃度1 ppbあたりの回帰係数は、フィブリノゲン濃度は0.159(標準誤差 0.152)、血小板数は0.072(標準誤差 0.091)、白血球数は-0.0037(標準誤差 0.0027)であった。以上の結果より、著者らは、PM₁₀と3つの心血管リスク因子の間には、有意で一貫した関連性があり、一方、O₃を含むガス状汚染物質には一貫した関連性は見られなかったとした。

Liao *et al.* (2005)は、ノースカロライナ州フォーサイス郡、ミネソタ州ミネアポリス、ミシシッピ州ジャクソンにおいて、PM₁₀、O₃と凝血/炎症マーカーであるフィブリノーゲン、VIII-C、vWF、アルブミン、白血球との関連について時系列解析法によって調べた。対象者はARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) コホートのうち、大気汚染物質濃度が測定されていないメリーランド州ワシントン郡を除外した対象者で、45~64歳 15,792人であり、調査期間は1987~1989年であった。GLMM(一般化線形混合モデル)を用い、年齢、人種、性、教育レベル、飲酒、喫煙、BMI、気温、湿度、雲量(空全体に占める割合 0-10で評価)を調整した。曝露評価期間は健康情報収集の期間と一致させ、EPA AIRS から取得した1時間平均値の測定値から測定局別の24時間平均値を求め(O₃については10時~18時の8時間平均値を算出。PM₁₀については24時間平均値測定値を使用)、郡内全測定局の平均値を算出、使用した。平均濃度±SD(第1~3四分位平均、第4四分位平均)は、PM₁₀: 29.9±12.8 µg/m³(24.0µg/m³、47.3µg/m³)、O₃: 0.04±0.02 ppm(0.03 ppm、0.06 ppm)であった。高血圧、糖尿病、冠動脈性心疾患、脳卒中、慢性呼吸器障害の有病割合は34%、9%、3%、2%、16%であった。PM₁₀については12.8µg/m³上昇当たり、糖尿病既往者におけるvWFは3.93%、循環器疾患既往者における血清アルブミンは-0.006g/dLの有意な変化がみられた。COについては、0.60 ppm上昇当たり、アルブミンに-0.018g/dLの有意な変化がみられた。さらに対濃度曲線からPM₁₀とVIII-C、O₃とフィブリノーゲン、vWF、SO₂とVIII-C、白血球、アルブミンとの弱い関連が示された。以上の結果から、冠動脈性心疾患のハイリスク要因に関連する凝血/炎症マーカーは大気汚染物質と関連が見られ、特に糖尿病、冠動脈性心疾患の既往者で強い関連がみられた。

Baccarelli *et al.* (2007)は1995年1月~2005年8月、血栓症患者のパートナーまたは友人であり、イタリアのロンバルディア州に居住する11~84歳の健常者1,213人(男性488人、女性725人、平均年齢43.5歳(うち18歳未満は8人))を対象として、大気汚染物質曝露と血漿総ホモシステイン(tHcy)の関連について調査した。アウトカムについては、空腹時(一晩絶食後)、及び経口メチオニン投与(体表面積3.8 g/m²)4時間後に採血し、HPLC法によりtHcyを測定した。曝露評価では、ロンバルディア州全域の9つの大気汚染研究地域において、地域環境保護庁(ARPA Lombardia)が運営する53測定局から測定データを取得した。各研究地域について、複数の測定局の測定データを組み合わせたアルゴリズムにより大気汚染物質の1時間平均濃度を算出し、対象者の住所に基づいて9研究地域のいずれかのデータを割り当てた。解析では、一般化加法モデルを用い、各大気汚染物質とtHcy(空腹時tHcy及びメチオニン投与後tHcy)の関連について解析し、大気汚染物質濃度の四分位範囲(IQR)増加あたりのtHcyのパーセント差を算出した。解析の結果、測定前24時間の平均O₃濃度IQR(21.4 ppb)増加あたり、空腹時tHcyは6.7%(95%CI: 0.9,

12.8) 増加し、O₃濃度との有意な関連がみられた ($p < 0.05$)。一方メチオニン投与後 tHcy とは関連がみられず、7日間平均 O₃濃度と tHcy (空腹時及びメチオニン投与後) も有意な関連がみられなかった。以上の結果より著者らは、測定前 24 時間の O₃濃度と空腹時 tHcy に有意な関連がみられたとした。

Chuang *et al.* (2007a) は、都市の大気汚染物質に曝露された被験者において、大気汚染と心血管イベントを結びつける生物学的機序 (炎症、酸化ストレス、血液凝固および自律神経機能不全) が同時に起こるかかどうかを調べる目的で、台北の Fu-Jen カトリック大学の寮に住む 18~25 歳の健康な大学生 76 名を対象とした調査を行った。研究参加者の選択基準は、喫煙歴、心リズムに影響を及ぼす可能性のある薬の服用、冠動脈疾患、不整脈、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管疾患がない人とした。アウトカムの測定では、2004 年または 2005 年の 4 月~6 月の期間に 3 回 (1 回/月)、各被験者の血液サンプルを採取し、血清サンプル中の高感度 C 反応性タンパク質 (hs-CRP)、8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG)、血漿組織プラスミノゲン活性化因子 (tPA)、PAI-1、フィブリノーゲンを測定した。血液サンプルを採取した後、15 分の安静後、座位で心電図 (ECG) モニタリングを実施し、心拍変動 (HRV)(NN 間隔の標準偏差 (SDNN)、低周波数 (LF) (0.04~0.15Hz)、および高周波数 (HF) (0.15~0.40Hz)の差の二乗和の平均の平方根 (r-MSSD)) を測定した。曝露評価では、キャンパス内の 1 か所の大気モニタリングステーションで O₃等の時間濃度を測定した。都市の大気汚染物質濃度は比較的高く、濃度範囲も比較的広がった。3 日間平均の O₃濃度は 22.5~48.3 ppb であった。解析では、各採血の 24 時間前 (1 日平均)、48 時間前 (2 日平均)、72 時間前 (3 日平均)の平均曝露データを用いて、血液マーカーおよび HRV 指数に対する大気汚染物質の影響を推定した。線形混合影響回帰モデルを用いて、個々の大気汚染物質と血液マーカーと対数変換 HRV との関連性を検討した。単一汚染物質混合影響モデルを用いて、各汚染物質の汚染効果を別々に決定した後、有意な ($p < 0.05$) 関連がみられた硫酸塩と O₃について、多重汚染物質混合影響モデルを用いて更に検討した。単一汚染物質混合影響モデルによる解析の結果、炎症マーカー hs-CRP は、O₃の 2 日及び 3 日平均濃度の増加との関連がみられ、酸化ストレスマーカー 8-OHdG は、1 日平均の O₃濃度の増加と関連していた。血栓溶解因子 PAI-1 及び凝固因子フィブリノーゲンは、O₃の 1~3 日平均濃度の増加と関連していた。大気汚染物質と HRV 指数の関連を解析した結果、時間領域 HRV 指数において、SDNN は O₃の 1~3 日平均濃度と負の相関を示した。周波数領域の HRV 指数では、LF は O₃の 1~3 日平均濃度と負の相関を示した。HF は、O₃の 1 日平均及び 3 日平均濃度と負の相関を示した。硫酸塩と O₃について、1~3 日平均について 2 汚染物質混合影響モデルで解析した結果、硫酸塩と O₃はいずれも PAI-1 の増加、SDNN と LF の減少と関連していた。O₃の 3 日平均濃度の IQR (16 ppb) 増加で PAI-1 は 9.2%増加し、SDNN および LF は 4.0~4.9%減少した。以上より、著者らは、都市の大気汚染は、健康な若者において、炎症、酸化ストレス、血液凝固および自律神経機能不全が同時に引き起こされ、硫酸塩および O₃は、このような影響に寄与する 2 つの主要な交通関連汚染物質であると結論した。

Steinvil *et al.* (2008) は、健康な個人における炎症感受性バイオマーカーに対する大気汚染物質への短期曝露の影響を評価した。イスラエル、テルアビブのテルアビブ・スラスキー医療センターの定期健康診断を受診した患者で Tel-Aviv Medical Center Inflammation Survey (TAMCIS) に参加

(案)

した 9,289 人 (男性 5,821 人、女性 3,468 人) のうち、社会人口統計学的変数または生物医学的変数による登録バイアス、既知の炎症性疾患、妊娠、ステロイドまたは非ステロイド治療、急性感染または侵襲的処置 (手術、カテーテル留置など) のある 1,707 人、最寄りの大気汚染モニタリングステーションから 11 km 以上離れた場所に住む 3,923 人を除いた 3,659 人 (男性 2,203 人、女性 1,456 人) を対象とした。アウトカムの測定では、Coulter STKS 電子細胞分析器を用いて白血球数 (WBC)、Clauss 法および Sysmex 6000 自動分析器を用いてフィブリノーゲン、Behring BN II Nephelometer を用いて高感度 C 反応性タンパク質 (hs-CRP) を測定した。曝露評価では、イスラエル環境保護省より大気モニタリングステーションで 30 分ごとに定期的に測定された PM₁₀(空気力学的直径 10 μm 未満の粒子)、二酸化硫黄 (SO₂)、二酸化窒素 (NO₂)、一酸化炭素 (CO)、オゾン (O₃) などの主要な大気汚染物質データ及び気象データを入手した。解析では、種々の炎症感受性バイオマーカーの変動に対する各大気汚染物質の寄与を定量化するために、炎症変数を従属変数とみなし、大気汚染物質濃度 (採血日から最大 1 週間のラグ日までの様々なラグ日に加え、前週の平均) に加えて既知の交絡パラメータを独立変数とみなす Enter 法を用いて単一汚染物質線形回帰モデルにより解析した。すべての解析は、男女別に実施した。なお、炎症感受性バイオマーカーに対する影響を示すパラメータ、各大気汚染物質、年齢、胴囲、BMI、脂質プロファイル (低密度リポ蛋白質 (LDL)、高密度リポ蛋白質 (HDL)、トリグリセリド)、グルコース濃度、アルコール摂取量、スポーツ強度、アスピリン、β 遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体遮断薬、スタチン、フィブラート、経口血糖降下薬またはインスリン、ならびに女性の経口避妊薬またはホルモン補充療法、現在および過去の喫煙状態などの心血管リスク因子、冠動脈性心疾患の家族歴または証明されたアテローム血栓性イベント (心筋梗塞、脳血管イベント、または末梢動脈疾患) の個人歴、気候パラメータ (気温、相対湿度、降水量の有無)、季節、測定年について調整した。解析の結果、大気汚染物質は短期的には hs-CRP に影響を及ぼさないと考えられ、WBC にわずかな影響しか及ぼさなかった。大気汚染物質とフィブリノーゲン濃度との間には主に負の相関が認められた。可能なすべての組み合わせについて、最も有意な影響がみられるラグ日で大気汚染物質がフィブリノーゲン濃度に及ぼす付加的影響を計算した結果、O₃ についてはわずかな負の相関を示した。以上より、著者らは、大気汚染物質と炎症感受性バイオマーカーの 1 つ (フィブリノーゲン) との間に負の相関があることを示唆されたが、現在のところ、イスラエルのテルアビブ首都圏の大気汚染への短期曝露による炎症感受性バイオマーカーの上昇は実証できなかったと結論した。

Rudez *et al.* (2009) は、大気汚染物質濃度 (PM₁₀、一酸化炭素、一酸化窒素、二酸化窒素、オゾン (O₃)) の変動と健康な個人における血小板凝集、トロンビン生成、フィブリノーゲン、C 反応性タンパク質 (CRP) レベルとの関連を調べるため、2005 年 1 月から 2006 年 12 月にかけてオランダのロッテルダム市街地に居住または働いていた 40 人の健常者を対象とした調査を行った。被験者の平均年齢 41 歳であり、女性は 26 人であった。アウトカムの測定では、1 年間を通して、11 ~13 回 (平均 12.5 回) の異なる来院時に各被験者の血液を採取し、血栓形成促進の指標として血小板凝集、トロンビン生成、フィブリノーゲン、炎症の指標として CRP を測定した。曝露評価では、オランダ国立大気質モニタリングネットワークから、モニタリングステーション No. 418 (オランダ、ロッテルダム、Schiedamse Vest) で 1 時間ごとに測定したデータを入手した。データ解析

(案)

のために、6時間平均濃度を計算し、6時間平均濃度を12時間平均濃度と24時間平均濃度に結合した。解析では、一般化加法モデルを用いて回帰分析を行い、止血および炎症変数と、採血前24時間以内(0-6時間、0-12時間、0-24時間)または採血前24~96時間以内(24-48時間、48-72時間、72-96時間)の大気汚染物質の局所環境濃度との関連性を検討した。さらに、O₃については、ピーク曝露の影響を調べるために、各採血前の24時間以内に測定した最大濃度を加えて解析した。解析の結果、タイムラグ48-72時間のO₃と、O₃の最大1日濃度および血小板凝集遅延との間に有意な関連性が認められた(四分位範囲(IQR)あたりそれぞれ-26%、-16%、いずれもp<0.05)。トロンビン生成は、O₃の日最高1時間値のIQRあたり6%増加した。O₃濃度とCRPまたはフィブリノーゲン濃度との間に有意な関連性は認められなかった。以上より、著者らは、大気汚染への曝露と血小板凝集およびトロンビン生成の増加を介する血液の全身性プロトロンビン化傾向との間に有意な関連があると結論した。

Ren *et al.* (2010b) は大気汚染物質曝露に対する酸化ストレス関連遺伝子の酸化反応防御のパスウェイの可能性について検討した。対象は、米国のマサチューセッツ州ボストンにおいて、Normative Aging Study (NAS) 参加者で慢性疾患を有していないボストン在住の男性2,280人のうち、2006年1月~2008年12月に尿中8-ヒドロキシ-2-デオキシグノシン(8-OHdG)及びその他共変量を測定した320人(平均年齢(SD):76.7(6.1)歳)とし、酸化ストレス関連遺伝子の配列(9遺伝子中、20の一塩基多型(SNP))による大気汚染物質と尿中8-OHdGとの変化を調べた。アウトカムについては、診療所来院時に採尿し、ELISA法により尿中8-OHdGを測定した(測定は1回のみで再現性確認なし)。曝露評価では、マサチューセッツ州環境保護局から取得した測定データを使用し、各対象者の診療所来院前最大4週間における大気汚染物質濃度の平均値を算出した。調査期間中のO₃平均濃度は0.039ppmであった。解析では、各大気汚染物質濃度が8-OHdGと強く関連する期間を決定するため、線形回帰モデルを用いて大気汚染物質平均濃度と尿中8-OHdGの関連性について分析した。また、線形回帰モデルと同じ交絡因子で調整したSNP及び大気汚染物質の主効果項に対し、SNPと大気汚染物質の相互作用項を同時に追加することにより、各SNPが及ぼす影響について解析した。解析の結果、最大4週間までのO₃移動平均濃度と8-OHdGの関連についてはO₃濃度の18日間移動平均と8-OHdGが最も強く関連しており、O₃日最高1時間濃度のIQR(16.4ppb)増加あたり尿中8-OHdGが54.3%(95%CI:7.6,100.9)上昇した。O₃とSNPの相互作用におけるp値は0.531-1.00であり、酸化ストレス関連遺伝子の多型はO₃と8-OHdGの関連性に対して影響を与えなかった。以上の結果より著者らは、O₃曝露と8-OHdG増加には関連がみられたが、酸化ストレス関連遺伝子の多型がO₃曝露と8-OHdGの関連性に及ぼす影響については確認できなかったとした。

Wu *et al.* (2010) は、個人測定に基づく精密な曝露推定値を用いて、粒子状物質およびオゾンへの曝露が心拍変動(HRV)および動脈硬化度に及ぼす影響を解析する目的で、2007年2月~3月、台湾台北郡の新光郵便局の25~46歳の男性郵便配達員17名(いずれも非喫煙、非飲酒者)を対象としたパネル研究を実施した。アウトカムの測定では、各被験者について、オートバイで郵便物を配達する昼間の勤務時間中、5~6日間追跡調査し、各被験者の心拍変動(HRV)を持続型携帯型ホルター心電図記録装置を用いて連続的に収集した。動脈硬化指数については、心臓足首血管

(案)

指数 (CAVI) を月、木、金曜日に被験者が郵送から戻った後、腕および足首に装着したモニタリングカフを用いて最低 2 回実施した。曝露評価では、個人用粒子状物質サンプラーおよびオゾンモニター装置を装着し、被験者が屋外で郵便物を配達した期間中の曝露データを収集した。オゾンについては、ガス感受性半導体センサーを備えた個人用オゾンモニターによりリアルタイム濃度を記録し、短期的な健康影響を調べるために、5 分、15 分、30 分、および 60 分の移動平均を計算した。作業期間中のオゾン曝露濃度の平均 (SD) は 24.9 (14.0) ppb であった。解析では、線形混合影響モデルを用いて、心血管系影響と個人粒子状物質およびオゾン曝露データとの関係を解析した。単一汚染物質モデルにより、CAVI および 15 分間 HRV 指数と作業期間中の平均粒子状物質およびオゾン曝露量の関連性を解析した。また、HRV に対する短期的な影響を調べるために、5、15、30、60 分のオゾン移動平均を用いた単一汚染物質モデルも構築した。2 汚染物質モデルを用いて複合影響についても解析した。解析の結果、個人オゾン曝露の IQR(17.6 ppb)の増加は、右 CAVI の 4.8%(95%CI: 1.6, 8.2)の増加と関連していた (Figure 1)。個人別の平均オゾン曝露濃度と HRV の関連はみられなかった (Table 3) が、混合モデルにおける 5 分および 15 分移動平均 O₃ を用いた解析では SDNN の減少率はそれぞれ -2.4% (95%CI: -4.1, -0.7)、-3.9% (95%CI: -6.1, -1.6) で有意であった。単一汚染物質モデルで健康アウトカムとの関連がみられたオゾン、PM_{1-2.5}、PM_{<0.25} について、2 汚染物質混合影響モデルによりお互いを調整して解析した結果、個人別オゾン曝露量は依然として右 CAVI と関連していた。オゾン曝露量の四分位範囲あたりの CAVI の変化率は、4.8% (Figure 1) から PM_{1-2.5} の調整後 6.5%に、PM_{<0.25} の調整後 6.0%に変化した (Table 4)。単一汚染物質モデルと同様に、HRV についてはオゾン曝露量との関連はみられなかった。以上より、著者らは、オゾンおよび PM_{1-2.5} に短時間曝露された若年健常被験者において、HRV の変化はみられなかったが、CAVI の変化がみられたと結論した。

Bruske *et al.* (2011) は、2003 年 5 月 14 日から 2004 年 2 月 24 日にかけて、ドイツのアウクスブルクにおいて、AIRGENE に参加し中央モニタリングステーションから半径 10 km 以内に居住しており、1997~2003 年に心筋梗塞を発症し、調査開始前に 3 ヶ月~6 年間心筋梗塞を患っていた 35~80 歳の心筋梗塞後の生存者 200 人 (男性: 164 人、平均年齢: 62 歳) を対象として、大気汚染物質曝露と心血管疾患リスクのマーカであるリポタンパク質関連ホスホリパーゼ A2 (Lp-PLA2) 濃度の関連について調査した。アウトカムについては、4~6 週間毎、同じ平日及び同じ時刻で最大 6 回の来院時臨床検査において EDTA 血漿試料を採取し、血漿中 Lp-PLA2 濃度を測定した。曝露評価では、固定モニタリングサイトの測定データを使用した。調査期間中の平均 O₃ 濃度は 54.4±36.0µg/m³、最小値は 3.0µg/m³、最大値は 137.9µg/m³ であった。解析では、各対象者及び来院について、来院直前 (ラグ 0 日) 及び来院 5 日前 (ラグ 1 日~ラグ 5 日) までの各 24 時間平均曝露量を算出した。また、反復測定データを説明するため、ランダム効果モデルを用いて解析を行った。大気汚染物質への曝露影響推定値は、第 1 四分位から第 3 四分位までの大気汚染物質濃度の増加 (四分位範囲: IQR) に基づく 95%信頼区間 (CI) と共に、Lp-PLA2 濃度の平均変化率として示した。解析の結果、検査前ラグ 0 日において、8 時間平均 O₃ 濃度 IQR (61.9 µg/m³) 増加あたりの平均 Lp-PLA2 濃度は 2.34% (95% CI: 0.15, 4.54) 上昇した。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露により、短いスパンでの Lp-PLA2 濃度上昇がみられ、O₃ 濃度と Lp-PLA2 濃度の間に正の相関がみられたとした。

Ren *et al.* (2011a) は、2006 年 1 月から 2008 年 12 月にかけて、アメリカのマサチューセッツ州ボストンにおいて、Normative Aging Study に登録し、2006 年 1 月から 2008 年 12 月の間に来院し、尿中 8-OHdG とその他の共変量を測定した男性 320 名 (平均年齢 (SD): 76.7 (6.1) 歳、範囲 63-96 歳) を対象に、高齢者における大気汚染への曝露と酸化的 DNA 損傷との関連について、尿中 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) 濃度により調査した。アウトカムは、尿中 8-OHdG とし、来院時に採尿し、ELISA を用いて測定した。曝露評価では、マサチューセッツ州環境保護局から、検査機関から 1 マイルの位置にある固定モニタリングサイトの 2006 年から 2008 年の測定データを入手した。O₃ の日最高 1 時間値は 39.2 (15.9) ppb であった。解析には、線形回帰モデルを用いて、単一汚染物質と尿中 8-OHdG との関連性を、曝露の異なる移動平均を用いて別々に検討した。調整因子を年齢、BMI、喫煙状態 (なし、以前、現在)、喫煙のパック数/年、アルコール消費量 (1 日 2 杯以上の有無)、スタチン薬の使用有無、季節、血漿葉酸塩、ビタミン B6、ビタミン B12 とした。また、汚染の日移動平均影響と比較するために、無制約分布ラグ法を用いて、4 週間までの各汚染物質の累積ラグ影響も調べた。統計解析には R V2.7.2 を用いた。本研究の結果、採尿前 21 日間における O₃ の日最高 1 時間値の四分位範囲 (IQR: 15.287 ppb) の増加あたり、8-OHdG の変化は 47.7% (95%CI: 3.6, 91.7) であり、O₃ の日最高 1 時間値で 8-OHdG と有意に関連していた。以上の結果より著者らは、二次汚染物質 (PM_{2.5}、NO₂、OC、SO₄²⁻及び最大 1 時間 O₃) への曝露は 8-OHdG と有意に関連していたとした。

Rich *et al.* (2012)は、北京において循環器の機能の低下・障害に関わるバイオマーカーと PM_{2.5}、O₃、NO₂、SO₂、CO、EC、OC と硫酸塩との関連についてパネル研究による解析を行った。調査は 2008 年北京オリンピック開催前(6 月 2 日～7 月 20 日)、期間中(7 月 21 日～9 月 24 日)、終了後(9 月 24 日～10 月 31 日)の各々 2 回計 6 回実施した。対象者は、慢性疾患のない非喫煙者(喫煙歴も無し)の北京中央病院勤務者 125 人であり、うち男性 63 人(平均年齢 24.1±1.5 歳、BMI22.5±2.9)、女性 62 人(24.1±1.5 歳、BMI20.6±2.4)であった。オリンピック開催前、期間中、終了後の各汚染物質の 24 時間平均濃度は、PM_{2.5} が 100.9、69.4、84.2 µg/m³、O₃ が 31.8、39.5、15.3 ppb、NO₂ が 26.0、13.9、41.4 ppb、SO₂ が 7.6、3.1、6.6 ppb、CO が 1,250、630、820 ppb、EC が 2.2、1.4、3.3 µg/m³、OC が 8.8、6.9、14.8 µg/m³、硫酸塩が 28.4、23.2、12.4 µg/m³ であった。血漿中の sCD62P(P セレクチン)、sCD40L、von Willebrand 因子、CRP(c 反応性タンパク)、フィブリノゲン、白血球数、心拍数、血圧と大気汚染物質との関連を混合線形モデルによって解析し、気温、相対湿度(測定前 24 時間、測定前 24 時間×7)、性別、曜日について調整を行った。オリンピック前と期間中で sCD62P、von Willebrand 因子は統計学的に有意に減少し、sCD40L、心拍数、拡張期、収縮期血圧は有意ではない減少がみられた(sCD62P:-34%(95%CI:-38.4, -29.2)、von Willebrand 因子:-13.1%(95%CI:-18.6, -7.5))。期間中から期間後では sCD62P、sCD40L、心拍数、フィブリノゲン、収縮期血圧、白血球数の増加がみられたが、有意であったのは sCD62P のみだった。sCD62P は O₃ 以外の大気汚染物質について、濃度 IQR 上昇あたり最大 0.055 ng/mL(95%CI: 0.030,0.081)～0.18 ng/mL(95%CI: 0.14,0.21)(ラグ 1～3)の統計学的に有意な増加がみられた。ラグ 0 の O₃ では IQR 上昇あたり sCD62P が 0.13 ng/mL(95%CI: 0.076,0.18)有意に低減した。sCD40L は PM_{2.5}、硫酸塩、EC、OC、SO₂ の濃度 IQR 上昇あたり 0.029 ng/mL(95%CI: 0.0037,0.054)～0.071ng/mL(95%CI: 0.035,0.11)(ラグ 3～5)の

(案)

統計学的に有意な増加がみられた。von Willebrand 因子は大部分の大気汚染物質(ラグ 3~4 の PM_{2.5}、硫酸塩、NO₂、EC、ラグ 2~3 の SO₂、ラグ 0 の CO)について 4.80%(95%CI: 2.78, 6.83)~7.51%(95%CI: 5.20, 9.83)の統計学的有意な増加がみられたが、ラグ 0 の O₃については 17.5%(95%CI: 13.2, 21.7)の有意な低減がみられた。フィブリノゲンは様々なラグの PM_{2.5}、EC、OC、SO₂、NO₂ について統計学的有意な増加、硫酸塩、CO について有意ではないが同程度の増加がみられた。心拍数はラグ 1 の PM_{2.5}、硫酸塩、SO₂、ラグ 3 の EC について統計学的有意な増加がみられた。白血球数は全体としてラグ 増加に伴い減少する傾向がみられた。CRP 検出限界(0.3 mg/L)以上の割合は期間前 55%から期間中 46%、期間後 36%に減少した。

Gandhi *et al.* (2014)は、2006年8月1日~2009年5月31日にかけて、米国のニュージャージー州で2005年~2009年にニュージャージー州ピスカタウェイのラトガーズ大学 Busch キャンパスで募集した非喫煙者の男女49人(平均年齢:21.2±3.0歳、男性38名、女性11名)を対象とし、生理学的血管内皮刺激後のNO産生マーカーとして用いられるNOの主な酸化生成物である血漿中亜硝酸塩濃度と、過去7日間の環境大気汚染物質曝露との関連について調査した。アウトカムについては、週1日、3週間連続で血漿中亜硝酸塩濃度などの血管内皮機能マーカーの測定を行った。血漿試料中のNO含有量は化学発光NO測定装置により測定した。ヨウ化カリウムと濃酢酸の混合物を用いNOを還元することで亜硝酸塩を生成し、亜硝酸塩濃度をナノモル(nM)単位で算出した。曝露評価では、米国環境保護庁が運営するニュージャージー州の測定局の中で大学キャンパスに最も近い測定局における1時間毎の測定データを取得した。調査期間中のO₃平均濃度は25.3±12.0 ppb、最小値は2 ppb、最大値は67.7 ppbであった。解析では、線形混合モデルを用い、大気汚染物質濃度と血漿中亜硝酸塩濃度との関連について解析した。ラグ24時間及び6時間における大気汚染物質24時間平均濃度の四分位範囲(IQR)増加あたりの血漿中亜硝酸塩濃度の変化について算出した。解析の結果、ラグ3日における平均O₃濃度IQR(17.7 ppb)増加あたり、血漿中亜硝酸塩が14.4 nM(95%CI: 1.0, 27.7)増加した。以上の結果より著者らは、O₃曝露は血漿中亜硝酸塩濃度の急激な増加と有意に関連しており、大気汚染がヒトにおける誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)を介した全身性炎症と関連するという仮説を支持するとした。

Zanobetti *et al.* (2014)は、糖尿病集団において、環境汚染及び気候(温度、気圧、湿度の)に対する血管上腕動脈反応の評価を行う目的で、ボストン市中心部の近くにある中央大気モニタリングサイトから25 km以内に住む49~85歳の2型糖尿病患者64人を対象とした横断研究を行った。被験者は糖尿病の長期病歴(平均10年)があり、平均BMIは31 kg/m²であった。アウトカムの測定では、被験者は2週間の間隔をおいて同じ曜日の朝に5回までの追跡臨床検査を受け、各来院時に、標準化されたプロトコルに従い、超音波によりベースライン時のBAD(上腕動脈閉塞前のBAD)、上腕動脈閉塞後のBAD(flow-mediated dilatation(FMD))およびニトログリセリン投与後のBAD(nitroglycerin-mediated dilatation(NMD))を測定した。曝露評価では、マサチューセッツ州環境保護局のグレーター・ボストン・モニタリング・サイトのデータからオゾン(O₃)の毎時濃度を平均して推定した。24時間(9:00~9:00)の間隔で平均化し、各来院時の治験クリニック到着時刻に対応させた。O₃濃度の平均値は、来院前24時間で0.027 ppb、来院前5日間で0.028 ppbであった。解析では、各来院時に実施した個々のBAD測定値(閉塞前BAD、閉塞後BAD、舌下ニトロ

(案)

グリセリン投与前 BAD、舌下ニトログリセリン投与後 BAD) と大気汚染および気象の関連性を推定した。各アウトカムについて、参加者の固定影響および各来院日、季節、および各来院日の気温、曜日の線形項を含む線形モデルを用いて解析した。来院日、季節、気温、気圧について調整した。解析の結果、ベースライン時の BAD は、O₃ の 5 日間平均濃度との関連性はなかった。

Green *et al.* (2016) は、米国の Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) の臨床施設の中から 6 カ所の施設 (イリノイ州シカゴ、ミシガン州デトロイト、カリフォルニア州ロサンゼルス、ニュージャージー州ニューアーク、カリフォルニア州オークランド、ペンシルベニア州ピッツバーグ) で質問票に回答した SWAN 参加女性 2,849 人のうち、2,086 人 (平均年齢: 46.3±2.7 歳) を解析の対象とし、1999~2004 年にかけて、大気汚染物質曝露と心血管疾患リスクの指標となる炎症/止血マーカーとの関連を調査した。アウトカムについては追跡期間中、年 1 回の来院時に採血を実施し、炎症/止血マーカーとして 高感度 CRP (hs-CRP)、組織プラスミノゲン活性化因子抗原 (tPA-ag)、プラスミノゲンアクチベーター阻害因子 1 (PAI-1)、第 VII 因子凝固活性 (Factor VIIc)、フィブリノゲンを測定した。曝露評価では、米国環境保護庁の AQS Data Mart から測定データを入手して日最高 8 時間 O₃ 濃度を算出し、各対象者の居住地から 20 km 以内にあるモニターのデータを割り当てた。追跡期間中の年平均 O₃ 濃度は 33.2 ppb、年平均値の最小値は 17.4 ppb、最大値は 54.8 ppb であった。解析では、大気汚染物質濃度と炎症/止血マーカーとの関連性を検討するため、一次自己回帰構造を用いた線形混合効果回帰分析を行い、各対象者の反復測定間の相関を解析した。炎症/止血マーカーは反応変数として回帰モデルに含めた PM_{2.5} が O₃ と交絡しているのか、あるいはその逆であるのかを調べるために、基本モデルにおいて両方の汚染物質を検討した。解析の結果、単一汚染物質モデルでは、第 VII 因子凝固活性は年平均 O₃ 曝露と正の相関を示した (O₃ 濃度 10 ppb 増加あたりの増加率 5.7% (95%CI: 2.9, 8.5))。また、高感度 CRP は 6 カ月 O₃ 平均濃度と正の相関を示した (10 ppb 増加あたり 3.2% (95%CI: 0.1, 6.5))。以上の結果より著者らは、年平均 O₃ は第 VII 因子凝固活性、6 カ月平均 O₃ は高感度 CRP と関連していたとした。

Mirowsky *et al.* (2017) は、米国のノースカロライナ州において、2001 年~2010 年にデューク大学病院で心臓カテーテル検査を受けた Duke University Medical Center CATHeterization GENetics (CATHGEN) 参加者であり、ノースカロライナ州チャペルヒルの米国環境保護庁 Human Studies Facility への通院が可能な距離に居住する 53~68 歳の冠動脈疾患患者の男性 13 名 (平均年齢: 63 歳) を対象とし、2012 年 5 月~2014 年 4 月を追跡期間として O₃ 曝露と心血管疾患に関連する生物学的パスウェイの変化との関連性を調査した。アウトカムについては、米国環境保護庁 Human Studies Facility を 2 日連続で最長 10 週間訪問し、初日にホルター心電計を 24 時間装着し心拍変動 (HRV) を測定した。翌日、絶食条件下で採血、血圧測定、上腕動脈超音波検査及びパルス波解析による内皮機能について測定した。研究全体では、対象者 1 人当たり 4~10 回の反復測定を実施した。曝露評価では、ノースカロライナ州が運営する中央測定局 (Millbrook) から取得した測定データを使用し、午前 9 時から午後 8 時までの間の 1 時間値から、24 時間平均濃度を算出した。解析では、加法混合モデルを用い、測定アウトカムの平均値からの変化率について曝露量の四分位範囲 (IQR) あたりに換算して算出した。解析の結果、O₃ 濃度の IQR (0.014ppm) 増加は大動脈弾性指数の低下と関連しており、ラグ 5 日間では 19.5% の有意な低下 (95%CI: -34.0, -1.7; p=0.03)、ラ

(案)

グ 4 日では 11.7%の有意な低下 (95%CI: -22.1, 0.0; $p=0.05$)を示した (Fig.2)。ラグ 2, 3 日における O_3 濃度 IQR 増加は小動脈弾性指数の上昇と関連していた。上腕動脈血管径 (BAD) のベースライン直径はラグ 2 日の O_3 濃度 IQR 増加あたり 2.5%減少した (95% CI: -5.0, 0.1; $p=0.06$) (Fig.3)。一方、ラグ 4 日で BAD は 3.5%増加した (95% CI: 1.2, 5.9; $p<0.01$) (Fig.3)。また、拡張期血圧はラグ 2 日における O_3 濃度とわずかに関連し、IQR 増加あたり 3.3%の低下がみられた (95% CI: -6.6, 0.2; $p=0.07$)。 O_3 濃度 IQR 増加あたり、ラグ 3 日では組織プラスミノゲン因子が 6.6%増加 (95% CI: 0.4, 13.2; $p=0.04$)、ラグ 4 日では 6.3%増加 (95% CI: -0.1, 13.1; $p=0.05$) であった (Fig 4)。ラグ 2 日でプラスミノゲン活性化抑制因子-1 の 20.0%上昇 (95% CI: 0.8, 42.8; $p=0.04$) 及びラグ 5 日間で 40.5%上昇 (95% CI: 8.7, 81.6; $p=0.01$)も認められた。好中球及び単球の数、ならびに IL-6、IL-8、TNF- α 、C 反応性蛋白 (CRP)、血清アミロイド A、可溶性細胞間接着分子 (sICAM) および可溶性血管接着分子 (sVCAM) の濃度について解析した。ラグ 1 日での O_3 濃度 IQR 増加あたり、好中球数が 8.7%増加し (95% CI: 1.5, 16.4; $p=0.02$)、ラグ 2 日では 8.4%増加 (95% CI: 1.0, 16.3; $p=0.03$)、ラグ 5 日間では 11.2%の有意な増加がみられた (95%CI: -0.2, 23.9; $p=0.05$) (Fig.5)。また、ラグ 1 日での O_3 増加は単球数の 10.2%増加と関連していた (95% CI: 1.0,20.1; $p=0.03$)。IL-6 については、ラグ 2 日で O_3 濃度 IQR あたり 11.9%の増加 (95% CI: -1.3, 27.0; $p=0.08$) 及びラグ 3 日で 15.9% (95% CI: 3.6, 29.6; $p=0.01$) の増加がみられ、ラグ 2 日では TNF- α の 5.9%増加がみられた (95% CI: -0.9, 13.2; $p=0.09$)。ラグ 2 日での O_3 濃度増加は sVCAM の 9.6%低下と関連していた (95% CI: -17.2, -1.2; $p=0.03$)。一方、QT 間隔 (QTc) の持続時間、P 波、T 波、または QRS の複雑性を含む再分極の測定と O_3 曝露は関連しなかった。また、 O_3 とコレステロール、トリグリセリド、高密度リポ蛋白質 (HDL)、低密度リポ蛋白質 (LDL) を含む脂質の変化との間に関連性はみられなかった。以上の結果より著者らは、 O_3 曝露は心血管疾患と関連する一部のパスウェイの変化 (線維素溶解、全身性炎症、血管反応性) と関連し、有害な心血管作用を誘発するとした。

Lee *et al.* (2018b) は、2010 年から 2016 年の期間に、韓国のソウルのサムスン医療センターで総合健診を受けた 84,914 人のうち、非喫煙者または元喫煙者、3 回以上の来院、韓国ソウルの 25 地区のうちのいずれかの地区に在住、地域レベルの住所データが利用可能な 6,589 人を対象に、非喫煙者を対象に、環境大気汚染への短期及び長期曝露が主要な炎症性マーカー及びぼす影響について評価を行った。アウトカムは、炎症性マーカー (血清フィブリノゲン、C-反応性タンパク質(CRP)、白血球数、血清フェリチン) とし、サムスン医療センターでの健康診断時の血液検査データから入手した。曝露評価は、ソウル保健環境研究所が運営するソウル市の 25 地区に設置された定期モニタリングサイトで 1 時間ごとの測定データを取得した。血液検査当日の O_3 の日最大 8 時間平均値は 30.0 (18.4) ppb であり、長期 (365 日の移動平均) の O_3 の年平均値は 32.5 (3.8) ppb であった。解析は、大気汚染への曝露と炎症性マーカーとの関連性を検討し、同じ対象者からの複数の測定値間の相関性を確認するために、線形混合効果回帰モデルを用いた。また、影響修飾因子を評価するために複数のサブグループ解析を実施した。さらに、短期 (3 日平均) 及び長期測定の両方を含むモデルを分析し、大気汚染の急性及び慢性影響を決定するために感度分析も行った。なお、調整因子は性別、年齢、BMI、喫煙状態、アルコール摂取の有無、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞、心筋梗塞、甲状腺障害、癌、スタチン使用、来院回数、来院年、季節、採血前日と同日の 2 日間の気温と相対湿度の 2 日間の移動平均、地域レベルの状況変数 (経済環境の満足度、人口に

(案)

における 15 歳以上の既婚者の割合、高学歴者) とした。本研究の結果、O₃ 長期曝露とフィブリノゲン増加に有意な関連がみられた (IQR 増加あたり 0.77% 増加 (95%CI: 0.39, 1.14))。O₃ 短期曝露とフィブリノゲン、フェリチン、白血球数に有意な負の相関性がみられた (ラグ 0-6 日の IQR 増加あたり -1.01% (95%CI: -1.59, -0.44)、-1.94% (95%CI: -3.67, -0.19)、-0.94% (95%CI: -1.62, -0.26))。基礎疾患として心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患、脳梗塞の患者では、O₃ 短期曝露とフェリチンの関連性が高かった。また、糖尿病のない対象者における O₃ 長期曝露とフェリチンは有意に高い相関性を示した。

Li *et al.* (2019b) は、環境大気汚染への短期曝露と、心血管イベントに関わる内皮細胞活性化のバイオマーカーとの関連を調査した。対象者は、Framingham Offspring コホート調査 7 (1998~2001 年)、調査 8 (2005~2008 年)、第 3 世代コホート調査 1 (2002~2005 年) の参加者のうち、マサチューセッツ州ボストンのハーバード・スーパーサイトの大気汚染モニターから 50 km 以内に住む 4,540 人の参加者 (6,192 件の観察結果) に限定し、インターロイキン 18 (IL-18) レベルが検出下限未満、喫煙者、BMI・アルコール摂取・喫煙パック年数データが欠落した観察結果を除外した 3,820 人 (5,216 件の観察結果) とした。平均年齢は 56 歳であり、2,794 件 (54%) は女性であった。アウトカムの測定では、P-セレクチン、単球走化性蛋白質 1 (MCP-1)、細胞間接着分子 1 (ICAM-1)、CD40 リガンド、IL-18、オステオプロテゲリン、リポ蛋白質関連ホスホリパーゼ A2 (LpPLA2) 活性、LpPLA2 質量を測定した。曝露評価では、グレーター・ボストン地域内 (O₃ については 2 カ所) の地域モニターでの測定結果に基づき、調査訪問日前の大気汚染物質の 1、2、3、5、および 7 日移動平均値を算出した。解析では、Offspring コホート調査 7 (1998-2001 年) および 8 (2005-2008 年) で測定された P-セレクチン、MCP-1、ICAM-1、LpPLA2 活性、LpPLA2 質量、およびオステオプロテゲリンについては対象者特異的ランダム切片を用いた多変量線形混合効果モデルを用いて解析した。Offspring コホート調査 7 で 1 回のみ測定した CD40 リガンドおよび IL-18 については、多変量線形回帰モデルを用いた。中央サイトから 40 km 以内に住む参加者 (4,456 の観察、85%) に限定した感度分析、年齢 (\leq / $>$ 65 歳)、性別、および糖尿病状態別の関連性の解析を行った。NO_x と O₃ の間の中程度の負の相関 ($r = -0.55$) がみられたため、同じモデルに両方の汚染物質を含めた事後感度分析を行った。最後に、O₃ の日最高 8 時間値とバイオマーカーレベルの関連性を解析した。解析の結果、検査来院前の 1~5 日間の O₃ 移動平均値が高い場合、MCP-1 は低くなり、5 日 O₃ 移動平均値が 10 ppb 上昇すると、MCP-1 は 1.7% (95%CI: -3.2, -0.1) に低下した。より長い移動平均では、O₃ への曝露が高いと IL-18 および LpPLA2 質量レベルが高かった。スーパーサイトから 40 km 以内に住む参加者に調査サンプルを限定する、あるいは O₃ 濃度を 24 時間平均値から日最高 8 時間値へ変更しても、結果に対して大きな影響はみられなかった。同一モデルに NO_x と O₃ の両方を含めた分析では、NO_x と O₃ の両方が複数の移動平均値にわたって IL-18 と正の相関の可能性がみられた。O₃ 曝露とバイオマーカーとの関連について、65 歳、性別、糖尿病状態による差はみられなかった。以上より、著者らは、大気汚染への短期曝露と内皮細胞活性化との間に正の関連を示すエビデンスは認められなかったとした。

2. 長期曝露影響

2.1. 循環器影響

2.1.1. 機能・症状

Kunzli *et al.* (2005)は、米国、カリフォルニア州ロサンゼルス盆地住民を対象に南カリフォルニア大学アテローム性動脈硬化ユニットで実施された VEAPS (The Vitamin E Atherosclerosis Progression Study)及び BVAIT(The B-Vitamin Atherosclerosis Intervention Trial)の2件の臨床試験のデータから平均年齢 59.2 歳(SD: 9.8 歳)の 798 人について 1998～2003 年に測定した頸動脈内膜中膜肥厚(CIMT)データを用いて、居住地における環境大気中の PM_{2.5}、O₃ への長期曝露と CIMT との関連を調べた。O₃ については日最高 1 時間値の 2000 年年間平均値を Zip コード地区重心に割り当てたところ、平均は 89.2ppb(SD:17.9)であった。線形回帰により、PM_{2.5}、O₃ と CIMT との関連を分析した結果、PM_{2.5} 上昇による CIMT の有意な増加が認められた一方、O₃ との関連については正の推定値が得られたが有意ではなく、PM_{2.5} よりもはるかに小さい値であった。

Forbes *et al.* (2009b) は、大気汚染への長期曝露と慢性的な全身性炎症との関連を検討することを目的として、英国健康調査 (Health Survey for England) において心血管疾患とその危険因子を集中的に調査した 1994 年、1998 年、2003 年に当該調査に参加した成人のうち、フィブリノーゲン測定及び C 反応性蛋白測定を行った成人 (フィブリノーゲン測定: 約 25,000 人、C 反応性蛋白測定: 約 17,000 人) を対象とした調査を実施した。アウトカムの測定では、看護師が訪問し、非絶食下で採血を行った。1994 年、1998 年、2003 年に各被験者のフィブリノーゲン、1998 年、2003 年に高感度 C 反応性蛋白質について血液検体を分析した。曝露評価では、気象条件の影響も含めた大気拡散モデルを用いて、排出インベントリから 1 km² 毎の PM₁₀、NO₂、SO₂、O₃ への年平均バックグラウンド曝露量を推定した。O₃ マップは、地方のモニタリングステーションからのデータを補間し、大気拡散モデルで計算した濃度を用いて都市部の高度と NO₂ 排出量の影響を調整することによって構築した。1994 年、1998 年、2003 年における O₃ 濃度の中央値はそれぞれ 53.4、50.8、56.0 ppb であった。解析では、データの階層構造を考慮し多重線形回帰分析を用いた。年齢、性別、BMI、世帯主の社会的階層、喫煙、地域について調整し、各汚染物質について、年ごとにすべての回帰分析を実施した。解析の結果、4 種類の汚染物質の各々と各年の C 反応性蛋白質濃度との関連性について、推定値はすべてゼロに非常に近く、汚染物質濃度 1 µg/m³ 上昇あたりの C 反応性蛋白質濃度の変化は 0.3%までであった。O₃ の推定値が増加すると C 反応性蛋白質濃度は減少した。フィブリノーゲンに関しては、モデルに含まれる個々の変数は推定値の大きさまたは方向に一貫した影響を及ぼさなかった。以上より、著者らは、フィブリノーゲンまたは C 反応性蛋白質の濃度と屋外大気汚染 (PM₁₀、NO₂、SO₂、O₃) の測定値との間に関連性は認められなかったと結論した。

Chuang *et al.* (2011)は、台湾において、血圧および血液の脂質マーカー、血糖マーカー、炎症マーカーと PM_{2.5}、PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂、CO との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は 2000 年であった。対象者は 1023 人で、年齢平均値±SD(範囲)は、69.1±8.7 歳(54-90 歳)、男性 57.7%であった。大気汚染物質の濃度は、台湾環境保護局運用 72 測定局について郡/都市別平均値を求め、該当郡/都市住民に割当てた。各汚染物質の年平均濃度は、PM_{2.5} が 35.31 µg/m³

(案)

(SD: 15.90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、PM₁₀ が 67.84 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (SD: 33.54 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、O₃ が 22.95 ppb (SD: 6.76 ppb)、NO₂ が 24.53 ppb (SD: 9.53 ppb)、SO₂ が 4.94 ppb (SD: 3.61 ppb)、CO 濃度が 850 ppb (SD: 470 ppb) であった。曝露評価期間は血圧測定・血液採集日前 365 日間とし、収縮期血圧、拡張期血圧、空腹時血糖値、HbA1c、総コレステロール、トリグリセリド、高密度リポタンパクコレステロール(HDL)、IL-6、好中球と大気汚染物質との関連を線形加法モデルによって解析した。性別、年齢、BMI、現在の喫煙、飲酒、訪問日、年平均気温について調整を行った。収縮期、拡張期血圧は PM₁₀、PM_{2.5}、O₃、NO₂ と正の有意な関連があった。2 汚染物質モデルでは PM_{2.5} との関連が最も強く、O₃ との 2 汚染物質モデルでは収縮期血圧、拡張期血圧は PM_{2.5} の IQR(20.42 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 上昇当たりそれぞれ 32.4 mmHg(95%CI: 22.4, 42.5)、29.3 mmHg(95%CI: 19.2, 39.3)の上昇、NO₂ との 2 汚染物質モデルではそれぞれ 31.1 mmHg(95%CI: 21.1, 41.2)、30.0 mmHg(95%CI: 18.0, 41.9)の上昇であった。血液中脂質マーカーである総コレステロール、血糖マーカーである空腹時血糖値、HbA1c、炎症マーカーである好中球は粒子状物質、O₃、NO₂ と有意に関連し、IL-6 は PM₁₀、NO₂ と有意に関連した。2 汚染物質モデルでは PM_{2.5} との関連が最も強かった。

Beckerman *et al.* (2012)は、1992 年から 1999 年の間に呼吸器の診断または呼吸器疾患の治療のためにトロントウエスタン病院の大学病院の呼吸器科医に紹介された 2,414 名中、身長又は体重データが欠落した者を除く 2,360 名(うち男性 1,128 名(48%)、平均年齢 60 歳)を対象に、交通関連の大気汚染物質(NO₂、PM_{2.5}、O₃、大気中二酸化炭素)と虚血性心疾患(IHD)の有病率の関連を調べた。オンタリオ州医師請求データベースの国際疾病分類(ICD-9-CM 2007)を用い、1992 年から 1999 年の間に 2 回以上 ICD-9 コードでの保険が請求された者を IHD 有病者とした。O₃ 濃度は、geographic information science (GIS) 技術を用い、政府による 16 地点における 1992、1997、2002 年のモニタリングデータから逆距離加重法により内挿した。STATA 10.1 を用い、回帰パラメータの分散としてサンドイッチ推定量を使用した多変量修正ポアソン回帰を行った。まず各汚染物質(NO₂、O₃、PM_{2.5})へのばく露と IHD の単変量関連を調べ、次に個々の要因(性別、年齢、喫煙、BMI)の影響を検討し、さらに、困窮指数及び糖尿病の病状との関連について解析した。PM_{2.5} と O₃ は NO₂ の影響に対する交絡因子であり、いずれも IHD との関連を示さなかった。

Breton *et al.* (2012) は、2007 年から 2009 年の期間に、アメリカ南カリフォルニア州において、南カリフォルニア大学の大学生 768 人を対象に、幼児期、生涯累積平均の大気汚染物質曝露量と頸動脈内膜中膜肥厚(CIMT)との関連性を TROY プロジェクトとして検討を実施した。アウトカムは CIMT とし、超音波検査を 1 回実施した。曝露評価は、米国 EPA の Air Quality System database からのデータ及び 1994 年から 2009 年の南カリフォルニア州の Children's Health Study からの追加データを取得した。逆距離二重加重法を用いて、対象者の居住地を最大半径 50 km の最大 4 カ所の測定局からのデータを内挿し、または 5 km 以内の測定局からのデータを使用した。O₃ の 1 時間平均値は幼児期(0~5 歳)は 23.2 (5.0) ppb、小学校期(5~12 歳)は 23.1 (4.7) ppb、生涯は 23.5 (3.9) ppb であった。解析は、CIMT と大気汚染物質との関連性について線形回帰分析を用いて実施した。なお、調整因子は、年齢、性別、人種/民族、BMI、収縮期血圧、小児期の受動喫煙、現在の受動喫煙、高感度 C 反応性蛋白、低比重リポ蛋白コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロールとした。本研究の結果、小学校期(6~12 歳)の O₃ 曝露は 2SD(9.3 ppb) 上昇は 10.1 μm (95%CI:

(案)

1.8, 18.5) の CIMT 増加と関連した。幼児期 (0~5 歳)、生涯 O₃ 曝露は、同様の傾向を示したものの有意ではなかった。幼児期の O₃ 曝露と CIMT との関連は、NO₂、PM₁₀、PM_{2.5} についてモデルを調整すると強まった。以上の結果より著者らは、健康な大学生を対象とした O₃ 曝露と CIMT との関連性において、幼児期の O₃ 曝露が新たなリスク因子である可能性があるとした。

Dong *et al.* (2013d) は、中国遼寧省 3 都市 33 地区において高血圧有病率・悪化と PM₁₀、O₃、NO₂、SO₂ との関連について横断研究による解析を行った。調査期間は 2009 年であった。対象者は 5 年以上居住、18~74 歳 (平均年齢±SD: 45.59±13.31 歳) の 24845 人であり、うち男性 12661 人であった。大気汚染物質の濃度は各地区測定局で測定し、各平均濃度は PM₁₀ (日平均) が 123.06 µg/m³ (濃度範囲: 93-145 µg/m³)、O₃ (8 時間(10 時~18 時)平均) が 19.4 µg/m³ (濃度範囲: 27-71 µg/m³)、NO₂ (日平均) が 35.28 µg/m³ (濃度範囲: 27-45 µg/m³)、SO₂ (日平均) が 54.42 µg/m³ (濃度範囲: 36-78 µg/m³) であった。曝露評価期間は 2006 年~2008 年とした。高血圧有病率、収縮期血圧、拡張期血圧と大気汚染物質との関連を 2 段階ロジスティック回帰モデルによって解析し、年齢、人種、教育、収入、喫煙、飲酒、運動、食事、糖分、家族の高血圧、地区について調整を行った。高血圧有病率は PM₁₀ {IQR: 19 µg/m³ 上昇当たりの OR=1.12(95%CI: 1.08, 1.16)}、SO₂ {IQR: 20 µg/m³ 上昇あたり OR=1.11(95%CI: 1.04, 1.18)}、O₃ {IQR: 22 µg/m³ 上昇当たりの OR=1.13(95%CI: 1.06, 1.20)} と有意な関連があったが、性別によって層別化すると男性でのみ有意な関連が認められた。収縮期血圧、拡張期血圧は PM₁₀、SO₂、O₃ と有意な関連があったが、性別によって層別化すると男性のみ有意な関連が認められた。高血圧有病率オッズ比は年齢によって変動しており、65 歳以上は 55~64 歳、54 歳未満よりもオッズ比が高かった。

Dong *et al.* (2013a) は、中国北東部の重工業地帯に住む人々の間で、大気汚染への曝露が脳卒中および CVD の発症率と関連しているかどうかを調べた。遼寧省の 3 都市 (瀋陽、鞍山、錦州) の 11 地区のうち、大気モニタリングサイトから 1 km 以内の地区の中から無作為に抽出した 33 のコミュニティに 5 年間以上居住する 18~74 歳の人を対象に横断研究を行い、調査を完了したのは 24,845 人 (男性 12,661 人、女性 12,184 人)、平均年齢 41.7 歳であった。アウトカムの測定では、被験者へのアンケート調査と心血管疾患 (CVD)、脳血管疾患の測定を行った。解析では、GLIMMIX 法を用いてロジスティック混合影響回帰モデルを適合させ、心臓・脳血管疾患の有病率に対する大気汚染の影響を評価した。O₃ 濃度については 10 時~16 時の 8 時間平均に基づく 3 年間 (2006~2008 年) の平均濃度を用いた。年齢、性別、教育レベル、職業、世帯収入、BMI、高血圧、脳卒中の家族歴、CVD の家族歴、喫煙状況、飲酒、食事、運動について調整した。交絡因子を調整後における O₃ 濃度と脳卒中及び CVD 発症の OR は、脳卒中発症率について 1.15 (95%CI: 0.99, 1.33)、CVD 発症率について 1.09 (95%CI: 0.8, 1.41) であった。別で層別化した場合、O₃ 濃度と脳卒中発症の OR は男性で 1.16 (95%CI: 0.95, 1.41)、女性で 1.14 (95%CI: 0.91, 1.44)、O₃ 濃度と CVD 発症の OR は男性で 1.11 (95%CI: 0.78, 1.59)、女性で 0.98 (95%CI: 0.61, 1.48) であった (Table 4 からの読み取り)。CVD に関しては、男性、女性のいずれにおいても大気汚染物質との有意な関連性は認められなかった。

Dong *et al.* (2014b) は 2012~2013 年の中国遼寧省の 7 市 (瀋陽、大連、鞍山、撫順、本溪、僚

(案)

陽、丹東)におけるPM₁₀、SO₂、NO₂、O₃と子供の高血圧の関連について横断調査を行った。大気汚染物質濃度は、地域内測定局における実測値を使用した。O₃の濃度は、平均106.92μg/m³(7市各市の平均値32.31~350.60μg/m³、中央値43.75μg/m³)であった。高血圧は、収縮期血圧と拡張期血圧が95パーセンタイル値を超えているものと定義された。調査の対象としたのは7市の24の地区から選出した9354人の子供で、居住年数が2年未満の子供は対象から除外した。対象とした子供の平均年齢は10.9歳、内男児が4771人、女児が4583人であった。2レベル回帰分析を行い、年齢、性別、BMI、両親の教育歴、低体重出生、未熟出生、母乳保育、収入、受動喫煙、自宅での炭の使用、運動時間、一人当たり住居面積、家族の高血圧歴、地域などを調整因子として用いた。O₃濃度と高血圧の間には有意な関連が認められ、O₃四分位範囲濃度上昇(46.3μg/m³)あたりの高血圧頻度オッズ比(調整済み)は、1.12(95%CI:1.10,1.13)であった。また、母乳保育児では、上記オッズ比が低減していることが見出された(交互作用項のp<0.0001)。

Qin *et al.* (2015) は、中国3都市(瀋陽市、鞍山市、錦州市)内にある33コミュニティから無作為に抽出された18~74歳の28,830人のうち、24,845人(平均年齢:45.6±13.3歳、12,661人が男性)を対象として、2009年に心血管疾患(CVD)と脳卒中に対する大気汚染物質曝露と肥満の相互作用について調査した。24,845人中、標準体重は14,646人、過体重は8,764人、肥満は1,435人であった。アウトカムについては、CVDの診断は、質問票の質問項目である、「医師が心不全、冠動脈心疾患、心筋梗塞と診断したことがある」という質問への回答から、脳卒中の診断は「医師が脳出血、脳塞栓症、脳血栓症、クモ膜下出血などの脳卒中と診断したことがある」への回答によって決定された。曝露評価では、各調査対象世帯の1km以内に位置する市営大気モニタリングステーションの測定データを使用した。O₃濃度8時間平均値(10時~18時)は、各観測所から得た1時間毎の測定値の外れ値を除いて、1時間値の少なくとも75%が得られた日の測定値に基づいて算出した。調査期間中の平均O₃濃度は49.4±14.07 mg/m³、最小値は27 mg/m³、最大値は71 mg/m³であった。解析では、2レベルロジスティック回帰モデルを用い、大気汚染物質がCVD及び脳卒中に及ぼす影響を解析した。解析に用いるO₃濃度は、午前10時~午後6時の8時間平均に基づく3年間(2006~2008年)の平均濃度とした。第1段階では、ロジスティック回帰モデルにより、全共変量を用いて各対象者のCVD及び脳卒中の確率を予測した。第2のレベルにおいて、地区固有の切片及び地区固有の体重係数を用いて地域固有の汚染物質レベルを推定した。これらから、体重と大気汚染物質の相互作用を解析した。健康への影響は、単一汚染モデルを用いて推定した。解析の結果、CVDへのO₃曝露の影響は肥満の対象者で最も大きく、O₃濃度IQR(22 μg/m³)増加あたりOR=1.56(95%CI: 1.02, 2.39)であった。また、脳卒中へのO₃曝露の影響は過体重と肥満の対象者で統計学的に有意(P=0.002)であり、ORはそれぞれ1.29(95%CI: 1.05, 1.59)、1.47(95%CI: 0.83, 2.59)であった。体重カテゴリー別の解析では、BMI≥25 kg/m²の患者でO₃曝露と脳卒中、CVDとに有意な相関がみられ、ORはそれぞれ1.32(95%CI: 1.09~1.61)、1.18(95%CI: 0.96~1.44)であった。さらに、男女別に解析した結果、これらの関連は女性のみにもみられた。以上の結果より著者らは、肥満はCVDの有病率に対するO₃曝露の影響を増加させ、過体重及び肥満は脳卒中に対するO₃曝露の影響を増加させる可能性があるとした。

Sade *et al.* (2015) は、イスラエルのネゲフ地方での入院を必要とする新規の心房細動(AF)発症

(案)

に対する大気汚染の影響を評価することを目的としたケース・クロスオーバー研究を行った。2006年～2010年に Soroka University Medical Center (SUMC) に入院した全患者のうち、心房細動の初発により入院した新規 AF 発症者で、モニタリングサイトから 20 km 以内に居住する被験者を本研究の適格者とみなした (N=1,458)。被験者の平均年齢は 69 歳、約半数は女性で、75.4%は少なくとも 1 つの慢性疾患を有していた。アウトカムの測定では、コンピュータ化された入院および外来患者の医療記録から入院診断を調査し、入院診断で AF を初発した患者を抽出した。曝露評価では、ネゲフ地方の最大の都市にあるイスラエル環境保護庁の監視ステーションから、直径 10 μ m 以下の粒子状物質 (PM₁₀)、二酸化窒素 (NO₂)、硫酸塩二酸化物 (SO₂)、オゾン (O₃)、一酸化炭素 (CO)、気温および相対湿度など、大気汚染物質および気象変数の毎日の記録 (20 分間隔) を入手した。O₃ 濃度の平均値 (SD) は夏で 82.0 (11) ppb、秋で 60.6 (12) ppb、冬で 60.8 (14.4) ppb、春で 85.2 (12) ppb であった。解析では、症例クロスオーバーデザインを用いて、大気汚染と AF 発症の関連性を解析した。入院日を症例日と定義し、各症例の環境曝露量を症例日 (ハザード期間) と他の基準日 (対照期間) の環境曝露量と比較した。同日の平均相対湿度、平均気温について調整し、各大気汚染物質の 24 時間平均濃度を用いた単一汚染物質条件付ロジスティック回帰モデルによる解析を実施した。相互作用の可能性について、民族性、慢性疾患 (糖尿病 (DM)、虚血性心疾患 (IHD)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)) による層別解析を行った。また、気象変数との相互作用の可能性を検討するための層別解析も行った。解析の結果、AF 発症と O₃ 濃度との関連性は認められなかった。層別の解析では、DM 患者 (RR 1.6, p=0.189) および COPD 患者 (RR 1.14, p=0.327) においてのみ、AF による入院は O₃ 濃度と正の関連性を示した。

Crichton *et al.* (2016) は、2005 年から 2012 年の間に、イギリスのロンドンにおいて、South London Stroke Register (SLSR) に登録された初回脳卒中患者 1,800 人を対象に、高解像度都市大気質モデルと集団ベースの脳卒中登録データを組み合わせて、大気汚染物質への長期曝露と脳卒中発症との関連性を検討した。アウトカムは全脳卒中、虚血性脳卒中、出血性脳卒中とし、SLSR に登録されている初回脳卒中発症データを入手した。なお、脳卒中は WHO の基準により定義した。曝露評価は、KCLurban モデルを用いて、London Atmospheric Emissions Inventory の郵便番号ごとの排出データを使用して 20 m x 20 m グリッドでの大気汚染物質の年平均濃度を算出した。算出した年平均濃度から、郵便番号あたりの人口による加重平均を行い、追跡期間平均値を算出した。追跡期間中の O₃ の平均値は 35.6 (1.3) μ g/m³、Ox の平均値は 81.3 (2.0) μ g/m³ であった。解析は、Poisson 回帰モデルを用いて脳卒中発症と大気汚染物質への長期曝露の関係を解析した。なお、調整因子は年齢、性別、社会経済的状態とした。本研究の結果、O₃ 及び Ox と、全脳卒中、虚血性脳卒中、出血性脳卒中の発症に関連性はみられなかった。

Li *et al.* (2016b) は、短期の環境大気汚染曝露が、Framingham heart study において血漿ミエロペルオキシダーゼおよび尿中クレアチニン指数 8-epi-PGF2 α によって測定した全身の酸化ストレスレベルと関連するかどうかを評価した。マサチューセッツ州ボストンのハーバード・スーパーサイトの大気汚染モニターから 50 km 以内に住む Framingham Heart Study Offspring コホートのうち、現在喫煙しておらず、血漿ミエロペルオキシダーゼまたは尿中クレアチニン指標 8-epi-PGF2 α の有効な測定値を少なくとも 1 回測定した Offspring コホート第 7 回検査 (1998-2001 年) およびま

(案)

たは第 8 回検査 (2005-2008 年) の参加者 2,035 名を対象とした。対象者の既往歴は肥満 31.8%、糖尿病 16.8%、心血管疾患 15.0%であり、降圧薬使用者は 46.8%、スタチン使用者は 31.5%であった。アウトカムの測定では、検査来院時に空腹時血漿検体および尿検体を採取し、第 7 回検査では血漿ミエロペルオキシダーゼ (ng/mL) を 2 回、第 7 回および第 8 回検査では 8-epi-PGF2 α (pg/mL)を 2 回測定した。曝露評価では、オゾン濃度については、グレーター・ボストン区域内の地方の州のモニターから得られた利用可能なデータを平均することによって推定した。O₃濃度の平均 (SD) は 0.02 (0.01) ppm であった。解析では、測定した汚染物質の 1 日、2 日、3 日、5 日、7 日移動平均を日平均に基づいて計算し、血漿ミエロペルオキシダーゼについては多変数線形回帰モデル、尿中 8-epi-PGF2 α については対象者特異的ランダム切片をもつ多変数線形混合影響モデルに適合させた。さらに、これらのモデルに相互作用項を追加することにより、年齢 (>65/≤65 歳)、性別、既往歴、季節 (温暖期 (4 月～9 月) 対寒冷期 (10 月～3 月)) によって関連性が変化するかどうかを検討した。解析結果について、O₃に関する結果の記載はない。年齢、性別、肥満、心血管疾患、降圧薬の使用、スタチンの使用、季節によって汚染物質とバイオマーカーの間に一貫した関連性を示すエビデンスはなかった。

Liu *et al.* (2016b) は、2005 年 11 月から 2012 年 11 月の間、台北医科大学病院睡眠センターの外来睡眠呼吸障害 (SDB) 外来患者 3,762 人 (平均年齢: 46.7±13.3 歳、平均 BMI: 26.7±5.2 kg/m²、男女比は約 1:3、39.2%は重度の睡眠時無呼吸を有する) を対象として、SDB 患者における大気汚染物質曝露と血圧の関連について調査した。アウトカムについては、水銀血圧計を用いて収縮期血圧 (SBP) 及び拡張期血圧 (DBP)を測定した。血圧測定は SDB 同定のための睡眠ポリグラフ検査の翌朝に実施し、2 つの座位血圧測定値の平均として算出した。曝露評価では、台北大都市圏 (台北市、新北市) の台湾環境保護庁 (TEPA) が運営する 18 測定局のデータを用い、各対象者の住所に最も近い測定局の測定値を割り当てた。調査期間中の平均 O₃濃度は 27.0±1.0 ppb であった。解析では、一般化加法モデルを用い、大気汚染物質曝露と血圧の関連について評価した。さらに無呼吸低呼吸指数 (AHI) を用いてサブグループ解析を行い、AHI が 0～4、5～29、≥30 の 3 群にデータを分割した。解析の結果、全対象者及び各 AHI 群における O₃曝露と SBP 及び DBP の関連について、年平均 O₃濃度増加は SBP の低下と有意に関連していた (全対象者: -1.54 (95%CI: -2.11, -0.98)、AHI 0～4: -1.92 (95%CI: -2.96, -0.87)、AHI 5～29: -1.20 (95%CI: -2.12, -0.27)、AHI ≥30: -1.54 (95%CI: -2.48, -0.61)、いずれも p<0.05)。また、AHI が 5～29 の対象者では、年平均 O₃濃度増加あたり 0.70 の DBP 上昇がみられた (95%CI: 0.10, 1.30, p<0.05)。以上の結果より著者らは、O₃曝露は SBP の低下及び DBP の上昇と関連していたとした。

Coogan *et al.* (2017) は、アフリカ系米国人女性の大規模コホート研究である Black Women's Health Study (BWHS) において、交通関連二酸化窒素 (NO₂) およびオゾンと高血圧の発生率との関連性を評価した。対象者は、BWHS の参加者のうち 1995 年のベースライン時に米国の 56 大都市圏のいずれかに居住し、高血圧の症状がない女性 33,771 人 (計 348,154 人年) であり、ベースライン時の参加者の平均年齢は 36.8 歳であった。1995 年から 2011 年の追跡調査期間に、9,570 人が高血圧症を発症した。アウトカムの測定では、2 年に 1 回、計 9 回の郵送およびウェブベースの健康調査票により、高血圧の自己報告に基づき高血圧の発症例 (追跡調査中の医師による高血圧の

診断と利尿薬の併用、または高血圧の診断の有無にかかわらず降圧薬の使用) を測定した。

曝露評価では、米国環境保護庁によって開発されたベイズの空間-時間融合モデルから国勢調査区の重心ごとのオゾンの日最高8時間値を推定した。ベースライン時のオゾンの平均濃度は 37.4 ppb であった。解析では、年齢、アンケートサイクル、大都市圏で層別化した Cox 比例ハザードモデルを用いて、オゾンの長期平均濃度 (2007 年~2008 年の日最高 8 時間値の平均) の四分位範囲 (6.7 ppb) 増加当たりのハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) を推定した。NO₂ とオゾンとを個別に、また PM_{2.5} を含む複数汚染物質モデルにおいてもモデル化した。年齢、アンケートサイクル、および大都市圏を含む基本モデル (モデル 1)、BMI、喫煙状態、教育年数、運動時間/週の激しい運動、アルコール摂取量、2 種類の食事パターン、近隣の社会経済状況などの汚染物質の係数を単独で少なくとも 10%変化させる共変量を追加した多変量モデル (モデル 2) を用い、選択した共変量の層における HR を算出し、尤度比検定による相乗作用を評価した。解析の結果、オゾンについては、基本モデル (モデル 1) の HR 1.00 (95%CI: 0.92, 1.08) が多変量モデル (モデル 2) で 1.09 (95%CI: 1.00, 1.18) に増加した。NO₂ の追加した解析により、オゾンのモデル 2 の HR は低下した。モデル 2 で共変量の階層別に解析した HR については、いずれの共変量との統計的相互作用も認められなかった。以上より、著者らは、オゾンレベルが高いと高血圧発生率が増加したと結論した。

Cox *et al.* (2017)は、米国 CDC Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS)からデータが得られた計 228,369 名(2008-2012 年、O₃については 177148 人、15 州、50 歳以上、男性 38%)について、O₃の喘息、心臓発作、脳卒中に対する長期影響を調べることを目的とした調査を行った。アウトカムについては、自己申告に基づく喘息、心臓発作、脳卒中診断経験(BRFSS の登録データ)を使用した。曝露評価では、Environmental Protection Agency のモニタリングデータを調査年・月における対象者居住郡に割り当てた。O₃は日平均値の年平均値を用いた。解析では、多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、年齢、性別、収入、教育、婚姻、喫煙を交絡因子として調整し、O₃濃度と喘息、心臓発作、脳卒中診断経験との関連を解析した。また、ベイジアン・ネットワークラーニング・アルゴリズムおよびノンパラメトリック・マシーンラーニングアルゴリズムをデータに適用し因果関係を解析した。解析の結果、呼吸器症状については、ロジスティック回帰分析において、調査時の居住郡における年平均 O₃ と喘息リスクとの有意な関連は認めなかった(OR = 1.66, 95%CI; 0.26, 10.6)。回帰ツリー、ベイジアンネットワークによる解析結果においても、O₃ と他変数調整後の喘息リスクとの有意な関連は認めなかった。循環器症状については、ロジスティック回帰分析において、O₃、PM_{2.5}濃度以外の因子を 2 値変数とした場合、調査時の居住郡における年平均 O₃ と心臓発作リスクとの関連を認めた(OR=11.3, 95%CI; 0.97, 131.8, p= 0.053)。すべての因子を連続変数または 2 値より多い区分とした場合には OR は低下し有意な関連は認めなかった(OR=0.28, 95%CI: 0.16, 4.9)。脳卒中リスクと O₃ との有意な関連は認めなかった(OR=2.0, 95%CI; 0.10, 42)。回帰ツリー、ベイジアンネットワークによる解析結果においても、O₃ と他変数調整後の喘息リスクとの有意な関連は認めなかった。以上より、著者らは年平均 O₃ と心臓発作リスクとの関連を認めた(OR=11.3)が、脳卒中、喘息との関連は認めなかったとした。

Yang *et al.* (2017) は、2009 年に中国北東部 (瀋陽市、鞍山市、錦州市) の 11 地区にある計 33 コ

(案)

コミュニティにおいて、同一世帯に5年以上居住する18-74歳の成人24,845人(平均年齢45.59±13.31歳、全体の51%が男性)を対象として、大気汚染物質曝露と高血圧前症との関連について調査した。アウトカムについては、水銀血圧計による血圧測定(2分間隔で3回測定し、平均値を記録)を実施し、高血圧前症は平均収縮期血圧(SBP)が120~139 mmHgおよび/または平均拡張期血圧(DBP)が80~89 mmHgで、降圧薬を処方されていない場合と定義した。曝露評価では、11地区(瀋陽市5地区、鞍山市3地区、錦州市3地区)にある市営大気モニタリングステーションでの測定データを使用した。調査期間中の平均O₃濃度は49.40 µg/m³、濃度範囲は27~71 µg/m³であった。解析では、対象者を第1レベルのユニットとし、地区を第2レベルのユニットとする2レベルの二値ロジスティック回帰モデルを用い、高血圧前症と大気汚染物質(O₃については午前10時~午後6時の8時間平均値に基づく2006年~2008年の3年間平均濃度)の関連について解析した。血圧と大気汚染物質との関連については、一般化線形回帰モデルを用いて解析した。さらに、年齢及び性別によるサブグループ解析と降圧薬を服用している対象者を除外した感度分析を実施した。また、線形回帰モデルに対しては相互作用項を追加し、影響修飾の有意性を評価した。解析の結果、高血圧前症とO₃曝露の関連については、O₃濃度の四分位範囲(IQR)増加あたりのOR=1.13(95%CI: 0.99, 1.28)と有意な関連がみられた。また、SBP及びDBPとの関連については、O₃濃度IQR増加あたりのSBPの推定絶対増加値=1.13 mmHg(95%CI: 0.87, 1.38)、DBPの推定絶対増加値=0.49 mmHg(95%CI: 0.32, 0.66)と、いずれも有意な関連がみられた。さらにBPの分類によるサブグループ解析において、高血圧前症の対象者では、O₃濃度IQR増加あたりのSBPの推定絶対増加値=0.96 mmHg(95%CI: 0.70, 1.21)と有意に関連していたが、高血圧の対象者では、SBPの推定絶対増加値=0.03 mmHg(95%CI: -0.54, 0.60)と有意な関連はみられなかった。同様に、高血圧前症の対象者ではO₃とDBPとの有意な関連が認められたが(DBPの推定絶対増加値=0.20 mmHg(95%CI: 0.03, 0.36))、高血圧の対象者では認められなかった(DBPの推定絶対増加値=-0.12 mmHg(95%CI: -0.46, 0.22))。以上の結果より著者らは、O₃曝露と高血圧前症には有意な関連がみられたとした。

Cole-Hunter et al. (2018)は、スペイン、バルセロナにおいて18歳~60歳の非喫煙者231名(女性107名、男性120名)を対象に、心肺への影響について、大気汚染物質曝露における短期/長期での時空間的活動加重効果を推定した。アウトカムについては、2011年、2013年又は2014年に血圧、心拍数の測定、スパイロメーターによる呼吸機能検査を火曜~木曜のいずれかに少なくとも5日間隔で午前7:00~8:00に計4回実施し、各測定の前3日間について時間活動日誌に記入を行った。曝露評価では、O₃以外の大気汚染物質の濃度は、ESCAPEの空間(年平均)モデルを、単一の地域大気汚染測定局からの2011年と2007年の年平均の比率で2009年に加重することにより推計した。O₃の濃度は上記のESCAPEモデルで計算されないため、Department of Territory and Sustainabilityからバルセロナ州のデータをオンラインで入手し、最も近い測定局における検査参加年の年平均値を割り当てた。解析では、p値<0.05の係数をもつ共変量のみが含まれる段階的な後方排除のアプローチを用いたモデルを作成し、大気汚染物質と健康アウトカム(心血管及び呼吸機能)との関連について分析した。解析の結果、O₃曝露による心血管系の影響について、居住地での年間O₃濃度の10 ppb増加あたり拡張期血圧(BP)が6.42 mmHg(p=0.003)上昇し、統計学的に有意な関連が見られた。一方、これを毎日の時空間的活動加重推定値で置き換えると統計学

(案)

的有意性は見られなかった。心拍数 (HR) は、短期/長期での時空間的活動加重 O₃ 曝露推定値の増加とは関連が見られなかった。また、複数汚染物質モデルでは、PM₁₀ の年間濃度で調整したモデルについて、居住地での年間 O₃ 濃度 10 ppb 増加で拡張期血圧が 7.60 mmHg 上昇し、有意に正の相関を示した。住宅近傍の緑度、総 PA 濃度についてそれぞれ調整したモデルでは O₃ 濃度と拡張期血圧との関連性に変化が見られなかったが、職場における 1 日の騒音について調整したモデルでは、関連性に変化が生じた。呼吸機能への影響に対するの結果は、居住地での年間 O₃ 濃度 (10 ppb 増加) と年間 PM₁₀ 濃度 (10 μ g/m³ 増加) の 2 汚染物質モデルでは PM₁₀ 増加により FVC が 0.24%減少(p=0.025)、FEV₁ と FVC の和の最大値 (SUM) が 0.41%減少 (p=0.039) と有意な負の相関が見られた。以上の結果より著者らは、居住地における年間 O₃ 濃度の増加は、拡張期血圧を有意に上昇させるとした。

Lee *et al.* (2018b) は、2010 年から 2016 年の期間に、韓国のソウルのサムスン医療センターで総合健診を受けた 84,914 人のうち、非喫煙者または元喫煙者、3 回以上の来院、韓国ソウルの 25 地区のうちいずれかの地区に在住、地域レベルの住所データが利用可能な 6,589 人を対象に、非喫煙者を対象に、環境大気汚染への短期及び長期曝露が主要な炎症性マーカー及びぼす影響について評価を行った。アウトカムは、炎症性マーカー (血清フィブリノゲン、C-反応性タンパク質(CRP)、白血球数、血清フェリチン) とし、サムスン医療センターでの健康診断時の血液検査データから入手した。曝露評価は、ソウル保健環境研究所が運営するソウル市の 25 地区に設置された定期モニタリングサイトで 1 時間ごとの測定データを取得した。血液検査当日の O₃ の日最大 8 時間平均値は 30.0 (18.4) ppb であり、長期 (365 日の移動平均) の O₃ の年平均値は 32.5 (3.8) ppb であった。解析は、大気汚染への曝露と炎症マーカーとの関連性を検討し、同じ対象者からの複数の測定値間の相関性を確認するために、線形混合効果回帰モデルを用いた。また、影響修飾因子を評価するために複数のサブグループ解析を実施した。さらに、短期 (3 日平均) 及び長期測定の間方を含むモデルを分析し、大気汚染の急性及び慢性影響を決定するために感度分析も行った。なお、調整因子は性別、年齢、BMI、喫煙状態、アルコール摂取の有無、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞、心筋梗塞、甲状腺障害、癌、スタチン使用、来院回数、来院年、季節、採血前日と同日の 2 日間の気温と相対湿度の 2 日間の移動平均、地域レベルの状況変数 (経済環境の満足度、人口における 15 歳以上の既婚者の割合、高学歴者) とした。本研究の結果、O₃ 長期曝露とフィブリノゲン増加に有意な関連がみられた (IQR 増加あたり 0.77%増加 (95%CI: 0.39, 1.14))。O₃ 短期曝露とフィブリノゲン、フェリチン、白血球数に有意な負の相関性がみられた (ラグ 0-6 日の IQR 増加あたり -1.01% (95%CI: -1.59, -0.44)、-1.94% (95%CI: -3.67, -0.19)、-0.94% (95%CI: -1.62, -0.26))。基礎疾患として心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患、脳梗塞の患者では、O₃ 短期曝露とフェリチンの関連性が高かった。また、糖尿病のない対象者における O₃ 長期曝露とフェリチンは有意に高い相関性を示した。

Pilz *et al.* (2018) は、超微粒子のマーカーである粒子数濃度 (PNC) と、その他の大気汚染物質、及び大気汚染と心血管疾患を結びつける可能性のある高感度 C 反応性タンパク質 (hs-CRP) との関連を調べる目的で横断研究を行った。対象者は、ドイツ南部で実施された集団ベースの前向きコホート研究である KORA (Cooperative Health Research in the Augsburg Region) 研究の参加者のう

(案)

ち、2013年から2014年に実施された2回目の追跡調査の参加者のうちデータの欠落等のない2,252人とした。対象者の平均年齢は60歳、平均BMIは27.8 kg/m²であった。また、全体で996名の参加者が心血管疾患(CVD)の既往歴を有し、その大多数(879名)が高血圧であった。アウトカムの測定では、血液サンプルを採取し、炎症のマーカーとして、血清中hs-CRP(mg/L)をBN II比濁計で分析した。曝露評価では、2014年3月～2015年4月の寒冷期、温暖期、中間期(春または秋)の3期間(各2週間)、アウグスブルグの都市と地域の20のモニタリングサイトで大気汚染物質濃度を測定し、土地利用回帰(LUR)モデルを用いて、長期曝露濃度を研究参加者の自宅住所に個別に割り当て、年平均濃度として推定した。O₃の平均(SD)濃度は39.1(2.4) µg/m³であった。解析では、各大気汚染物質について別々に多重線形回帰モデルを用いた。年齢、性別、BMI、喫煙状態、採血月、ウエスト・ヒップ比、HDLコレステロールで調整し、さらに別の回帰モデルで環境タバコ煙(ETS)曝露、交通騒音について追加調整した。また、モデルに相互作用項を含めることにより、可能性のある影響修飾因子を検討した。結果の頑健性を評価するために、多くの感度分析を実施した。解析の結果、O₃による影響については、用量-反応関数が非線形性を示唆しているため、線形モデルは適切ではないと考えられ、影響推定値は示されていない。感度分析では、ほとんどの大気汚染物質は直線的な用量-反応関数を示したが、O₃の影響については直線性がみられなかった。以上より、著者らは、O₃への長期曝露と炎症マーカーhs-CRP濃度の上昇との間には関連性はみられなかったと結論した。

Yang *et al.* (2018e) は、中国の遼寧省の3都市11地区(瀋陽市5地区、鞍山市3地区、錦州市3地区)において、同じ住所に5年以上居住している18～74歳で高血圧の症状がない16,188人を対象に、過体重が中国人成人における大気汚染への長期曝露と高血圧前症との関連性を変化させるかどうかを調査した。アウトカムは高血圧前症、血圧とし、研修を完了した研究者等が対象者の収縮期血圧及び拡張期血圧について、水銀柱血圧計を用いてそれぞれ3回測定し、平均値を算出した。なお、高血圧前症は収縮期血圧120～139 mmHg、または拡張期血圧80～89 mmHg、かつ降圧剤を使用していないことと定義された。曝露評価は、2006～2008年の各地区の大気モニタリング測定局1箇所からバックグラウンド測定データを入手した。O₃の8時間平均値は50 µg/m³であった。解析は、環境大気汚染物質と血圧との関連性を解析するために、一般化線形回帰モデルを用いた。高血圧前症と大気汚染との関連性の解析では、単一汚染モデルを用いて2レベル二値ロジスティック回帰モデルを適用し、層別解析も実施した。また、相互作用による相対的過剰リスクを計算し、加法的スケールでの相互作用の存在を解析するために、ロジスティック回帰モデルを用いた。さらに、多重汚染モデルを用いて、大気汚染物質と血圧と高血圧前症との間の関連性を解析した。なお、調整因子は、年齢、性別、国籍、家計所得、最終学歴、喫煙、アルコール摂取、運動頻度、カロリー/脂質制限食、砂糖甘味料飲料摂取量、高血圧の家族歴、1人当たり総国内生産物、人口密度とした。本研究の結果、過体重対象者において、高血圧前症の有病率とO₃曝露は有意に相関していた($r=0.673$, $p=0.023$)。O₃曝露と高血圧前症の有病率との関連性は、過体重対象者で有意に上昇した(IQR=22 µg/m³ 上昇あたり PRR は 1.17 (95%CI: 1.08, 1.27))。相互作用の解析結果では、BMIについて、4種の全ての汚染物質で有意な相互作用がみられた。層別解析では、O₃と血圧レベルの関連性は過体重対象者の方がより高かった(O₃濃度 IQR あたりの収縮期血圧上昇: 過体重 4.53 mmHg (95%CI: 4.02, 5.05)、通常体重 0.61 mmHg (95%CI: 0.21, 1.01)、拡張期

(案)

血圧：過体重 1.63 mmHg (95%CI: 1.31, 1.95)、通常体重 0.36 mmHg (95%CI: 0.09, 0.63))。一般に女性、60 歳以上の高齢者、低 GDP レベルおよび/または高人口密度の地域に住む対象者の方が大きかった。多重汚染モデルを用いて 2 つの BMI カテゴリーにおける大気汚染物質濃度と血圧及び高血圧前症との関連性を推定した結果、関連性の大きさはわずかに減少し、関連性の報告に変化はなかった。以上の結果より著者らは、中国人成人における高血圧前症及び血圧に対する O₃ の影響は、過体重で増強される可能性があるとした。

Yang *et al.* (2018b) は、粒子 (PM_{2.5}, PM_{2.5-10}, PM₁₀) および気体 (SO₂, NO₂, NO_x, O₃, CO) の大気汚染物質と高血圧または血圧 (BP) との関連性を調べた研究について、3 つの英語データベース (PubMed、Embase、ISI Web of Science) 及び 4 つの中国語データベース (China National Knowledge Infrastructure, 重慶 VIP Chinese Science and Technology Periodical, China Biological Medicine, 及び wan-fang) について 2017 年 5 月 25 日以前に公表された文献のシステマティックレビューを行い、メタ解析を実施した。調査対象は、長期曝露 (≧30 日) および短期曝露 (30 日未満) と高血圧または BP との関連性を調査したコホート、横断的、症例クロスオーバー、時系列、症例対照、またはパネル研究であり、定量的推定値およびその 95%信頼区間 (CIs) または標準誤差 (またはこれらの推定値を計算するのに十分なデータ) が報告された 100 報 の参加者約 70 万人であった。このうち収縮期血圧 (SBP) と O₃ 曝露の関連を調査した研究は 4 件、拡張期血圧 (DBP) と O₃ 曝露の関連を調査した研究は 4 件であった。高血圧と O₃ 曝露の関連を調査した研究 3 件以下であったため、メタアナリシスは行わなかった。アウトカムについては、高血圧の定義は SBP ≧140mmHg または DBP ≧90mmHg、自己申告による降圧薬の服用、医師が診断した高血圧の自己報告、または国際疾患分類 (高血圧、ICD10: I10 または ICD9: 401) による分類とした。解析では、汚染物質濃度 (10 mg/m³ あたり) の影響測定値に換算し、各研究の推定値を標準化した上で、4 つ以上の研究からデータが得られた大気汚染物質について、逆分散法を用いて統合した。大気汚染物質と高血圧との関連性についてはオッズ比 (OR)、大気汚染物質と SBP および DBP との関連性については相関係数を用いて解析した。選択した研究のほとんどが一般化線形モデルを採用したため、大気汚染物質と高血圧または血圧との間に線形関係があると仮定し、各研究の標準化リスクを推定した。地理的地域 (ヨーロッパ、アジア、北米、南米)、性別 (男性比: ≧50%対 50%未満)、年齢 (≧50 歳対 50 歳未満)、研究デザイン (長期研究のコホート対横断研究、短期研究のパネル研究対その他)、大気汚染物質レベル (≧中央値対中央値未満) および曝露評価方法により層別解析を実施した。単変量メタ回帰分析により不均一性の解析を行った。また、各試験および/または特定の試験 (例えば、特定の疾患を有する集団を対象に実施された試験) を除外した場合の影響を検討することにより感度分析を行った。解析の結果、高血圧と O₃ 長期曝露に有意な関連性は認められなかった。SBP と O₃ 長期曝露に有意な関連性は認められなかった。DBP と O₃ 長期曝露に有意な関連性は認められなかった。高血圧と O₃ 短期曝露に有意な関連性は認められなかった。メタ回帰分析の結果、年齢が O₃ 短期曝露と SBP の関連性に、研究期間が O₃ 短期曝露と DBP の関連性に有意な影響 (それぞれ p=0.030、p=0.017) を及ぼすことが示された。感度分析の結果では、ほぼ半数の関連性、すなわち、O₃ 短期曝露と高血圧の関連性、PM₁₀、NO₂、CO、および O₃ 短期曝露と SBP の関連性、ならびに PM_{2.5} および O₃ 短期曝露と DBP の関連性は強固ではないことが示された。

(案)

Duan *et al.* (2019b) は米国 (ピッツバーグ、シカゴ) において、the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)の参加者であり、頸動脈超音波測定と大気汚染物質曝露のデータが得られた閉経前後の女性 417 名 (白人: 257 名、黒人: 160 名、ベースライン時の平均年齢: 51±2.8 歳) のうち 328 名と、大気汚染曝露データが得られたベースライン不参加者 14 名の計 342 名を解析の対象とし、大気汚染物質曝露と閉経前後の女性における無症候性アテローム性動脈硬化症の進行について関連性を調査した。アウトカムについては、ベースライン調査 (2001 年～2004 年の SWAN 調査第 4～7 回訪問) 及び 2 年間の追跡調査 (2002 年～2006 年の SWAN 調査第 6～9 回訪問) で、頸動脈複合超音波診断法 (Carotid duplex ultrasonography) による測定を実施し、頸動脈内中膜複合体肥厚度 (CIMT)(左右の総頸動脈 (CCA) (2 カ所)、頸動脈球部 1 カ所、内頸動脈 (ICA)(1 カ所)、椎骨動脈 (VA) (1 カ所)の計 8 カ所の平均値及び最大値)、外膜間血管径 (AD) 及びプラークの結果を得た。曝露評価では、米国環境保護庁の Air Quality System Data Mart から、各対象者の居住地 20 km 以内に位置する測定局の日平均大気汚染物質濃度を得た。年間曝露濃度は SWAN の調査訪問前 360 日間について、SWAN 調査第 3～7 回におけるベースラインから追跡調査までの平均濃度を算出した。調査期間中の年平均 O₃ 濃度は、ベースライン時 31.9 ppb、フォローアップ時 34.4 ppb であった。解析では、時間変動における PM_{2.5} 及び O₃ の曝露が CIMT と AD の進行に及ぼす影響について、線形混合効果モデルを使用した。また、ロジスティック回帰により、大気物質への年間平均累積曝露量並びにプラークの存在及びプラーク指数の進行の影響を推定した。解析の結果、O₃ 曝露と CIMT の平均値及び最大値の間には関連がみられなかった (Table 2, 3)。また、O₃ 曝露とプラークの進行についても関連性がみられなかった (Table 4)。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露と無症候性アテローム性動脈硬化症の進行について関連はみられなかったとした。

Duan *et al.* (2019a) は、5 年間の粒子状物質 $\leq 2.5 \mu\text{m}$ (PM_{2.5})、オゾン(O₃)への曝露と、約 7 年後に後期中年女性で観察されたアテローム性動脈硬化症との関連性を検討した。閉経期へ移行する女性の健康に関する地域社会ベースの多施設多民族コホート研究である Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) の参加者のうち、大気汚染物質曝露と頸動脈超音波スキャンの両方のデータが得られた米国 5 つの地域 (ミシガン州デトロイト、カリフォルニア州オークランド、ペンシルベニア州ピッツバーグ、ニュージャージー州ニューアーク) の女性 1,188 人を対象とした。対象者の頸動脈超音波検査時の平均年齢は 59.6 歳であり、大部分 (88.4%) は閉経後の女性であった。アウトカムの測定では、SWAN 来院時 (12 回目または 13 回目)(2009 年～2013 年) に頸動脈超音波画像測定を行い、右の総頸動脈 (CCA)の 2 つの画像を取得した。半自動エッジ検出ソフトウェアを用いて、内腔-内膜界面および中膜-外膜界面を、頸動脈バルブ近位の 1 cm の CCA セグメントにわたってトレースすることにより、近壁および遠壁の頸動脈内中膜肥厚 (cIMT) を測定した。外膜間径 (IAD) は、近壁と遠壁の外膜-内膜界面間の距離として直接測定した。左右の頸動脈を合わせたすべてのセグメントのグレードを合計し、プラーク指数を作成し、0 (観察不可能)、1～2、および 2 以上に分類した。曝露評価では、米国環境保護庁 Air Quality System Data Mart から、各参加者の住所から 20km 以内のモニターで測定された毎日の PM_{2.5} および O₃ 値を取得し、1999～2005 年に実施された 5 回の SWAN 調査(調査 3-調査 7) 前の 360 日間の平均曝露量を算出した。解析では、線形回帰モデルを用いて、来院日 3～7 回目 (1999～2005 年) の年率換算平均

(案)

曝露量と、来院日 12 回目または 13 回目 (2009~2013 年) の平均および最大 cIMT、ならびに平均 IAD の間の関連性を推定した。ロジスティックおよび多項式ロジスティック回帰を適用して、大気汚染物質の年率換算平均曝露量とプラークの存在およびプラーク指数との関連性をそれぞれ評価した。(1) 地域のみを調整したモデル、(2a) 社会経済学的/人口統計学的因子、年齢、人種、教育、および財政的負担を追加調整したモデル、(2b) 完全調整したモデル (モデル 2a+BMI、喫煙、トリグリセリド、コレステロール、HDL-c、更年期状態、ホルモン補充療法、空腹時血糖、および抗糖・抗高血圧薬)、および (3) 拡張モデル (さらに可能性のある収縮期血圧 (SBP)、高感度 C 反応性タンパク (hsCRP)、組織型プラスミノゲンアクチベータ (tPA)、および血中プラスミノゲンアクチベータインヒビター-1 (PAI-1) を追加調整したモデル) を用い、交絡因子を調整した大気汚染物質曝露と無症状性アテローム性動脈硬化症との関連性を評価した。解析の結果、O₃ 濃度と頸動脈の測定値との間に明らかな関連性は認められなかった (table 2)。交絡因子を調整したいずれのモデルにおいても、2 種類の汚染物質はいずれもプラークの存在またはプラーク指数と有意に関連していなかった (table 3)。

Kwon *et al.* (2019) は、2007 年から 2015 年にかけて、韓国のソウルで心房細動に対する大気汚染の短期及び長期曝露による影響を比較する目的で、コホート研究を行った。対象者は、国民健康保険プログラムの参加者とし、短期曝露については調査期間中にソウルにおいて心房細動で緊急入院した 1,137 人を対象とした。長期曝露については 2007 年以降ソウルに在住する 30 歳以上の 124,010 人を対象とした。このうち調査期間中に初めて心房細動の診断を受けの人は 1,903 人であった。アウトカムは、短期曝露では心房細動による緊急入院、長期曝露では心房細動の発症とし、ICD-10 に基づき診断した。National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC) に登録されている入院記録及び外来記録から入手した。曝露評価では、Korean Ministry of Environment の web サイトよりソウル市内 27 か所の測定所における 2002 年から 2015 年の測定データを入手した。O₃ の日平均値は 20.72 (1.16) ppb であった。解析は、短期曝露では、準ポアソン一般化加法モデルにペナライズド回帰スプラインを用いて時系列解析を行った。O₃ 濃度については、日平均値に基づくラグ 0~5 日について解析した。年齢及び性別については、サブグループ解析を実施した。なお、調整因子は平均温度、相対湿度、時間トレンド、曜日とした。また、長期曝露では、Cox 比例ハザードモデルを用いて、大気汚染曝露と新規発症心房細動の発生との関連性を評価した。O₃ 濃度については四分位範囲当たりの増加 (IQR=1.36 ppb) との関連性を解析した。大気汚染と心血管アウトカムの非線形関係を評価するために、制限付き三次スプラインモデルを構築した。なお、調整因子は、年齢、性別、所得水準、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、うっ血性心不全、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、腎疾患、肝疾患、慢性肺疾患、リウマチ性疾患、悪性疾患とした。本研究の結果、O₃ の短期曝露は心房細動による緊急入院と有意な関連性はみられず、O₃ の長期曝露も心房細動の新規発症との関連性はみられなかった。

Rammah *et al.* (2019a) は、アメリカのテキサス州ハリス郡ヒューストンにおいて、2007 年から 2014 年に MDACC Mano a Mano Mexican-American コホート研究に登録した 20 歳以上のメキシコ系アメリカ人参加者 2,468 人を対象に、ヒスパニック系住民の心血管疾患の危険因子である高血圧に及ぼす大気汚染と心理社会的ストレスの単独および複合的な影響について検討を行った。ア

(案)

ウトカムは高血圧とし、コホート研究に登録する際の面談において、高血圧の診断歴の確認を行った。曝露評価は、Texas Commission on Environmental Quality から 49 測定局の 2006 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までの大気汚染データを入力し、O₃ 濃度については日最高 8 時間濃度を算出した。参加者の住所に最も近い 3 カ所のモニタリングステーションのベースライン登録前 12 カ月間の平均濃度に基づいて、逆距離加重を用いて参加者の曝露推定値を割り当てた。O₃ の 12 カ月間の平均濃度は高血圧群で 35.45 (1.95) ppb、対照群で 35.88 (2.04) ppb であった。解析は、心理社会的ストレス因子または大気汚染と高血圧との関連性を検討するために、ロジスティック回帰及び有病率オッズ比 (POR) と 95%信頼区間 (CI) を用いた。大気汚染曝露は連続変数またはカテゴリー変数 (四分位) として別々のモデルで検討した。また、大気汚染と高血圧と独立して関連する心理社会的ストレス因子との間の潜在的な相互作用を検討するために層別解析を用いた。さらに、混合効果ロジスティック回帰モデルを用いて、同じ世帯における対象者間の相関を解析するために、単一モニターで構築された大気汚染曝露推定値とランダム効果として指定された世帯との感度分析を実施した。なお、調整因子は、年齢、最終学歴、国籍、年間世帯所得、性別、喫煙、飲酒、BMI、喘息の有無とした。本研究の結果、O₃ 曝露と高血圧との関連に対する調整 POR は、第 1 四分位と比較して、第 2、第 3 及び第 4 四分位でそれぞれ POR は 0.89 (95%CI: 0.69, 1.15)、0.44 (95%CI: 0.33, 0.58) 及び 0.55 (95%CI: 0.42, 0.72) であった。高血圧の OR は、O₃ 濃度 1 ppb の増加あたり 0.90 倍低下した (補正 POR は 0.90 (95%CI: 0.86, 0.95))。以上の結果より著者らは、O₃ への長期曝露が高血圧の有病率と逆相関する可能性を示唆しているとした。

Shin *et al.* (2019a) は、韓国地域保健調査から収集したデータを用いて、PM₁₀、NO₂、CO、SO₂、および O₃ と心代謝疾患 (CMD) との間の関連性を調べた。2012 年の韓国地域保健調査 (KCHS) で調査した成人計 228,921 人のうち、10 年以上同じ住居し、欠測データがない人について参加者の居住者コードと大気汚染モニタリングステーションの場所をマッチさせ、最終的に 100,867 人を解析対象とした。アウトカムの測定では、韓国地域保健調査 (KCHS) から収集したデータを用い、医師による高血圧、糖尿病、脂質異常症、あらゆる種類の脳卒中、心筋梗塞、および虚血性心疾患の診断を調べた。その結果、診断があったのは、高血圧 20.0%、糖尿病 7.6%、脂質異常症 11.1%、肥満 23.4%、脳卒中 1.5%、心筋梗塞 1.2%、虚血性心疾患 1.5%であった。曝露評価では、韓国大気汚染物質排出サービスから、PM₁₀、NO、CO、SO₂、および O₃ を測定した 1 時間当たりの平均濃度のデータを得て 2003~2012 年の 10 年間平均の O₃ 濃度を求めた。その平均 (SD) は 23.4 (4.5) ppb であった。解析では、多重ロジスティック回帰分析を用いて、PM₁₀、NO₂、SO₂、CO、および O₃ の四分位数当たりの増加に従って CMD のオッズ比を評価した。年齢、性別、喫煙、飲酒、身体活動、教育、結婚状況、世帯収入、住居、肥満、既往的について調整した。修飾影響の可能性を検討するために年齢 (65 歳以上、65 歳未満) および性別による層別解析を行った。解析の結果、交絡因子について調整後、高血圧、糖尿病、および脂質異常症は O₃ の四分位数当たりの増加と正の相関を示した。同様に、肥満は O₃ と正の相関を示した。一方、脳卒中、心筋梗塞、および虚血性心疾患と O₃ への曝露との間に関連性は認められなかった。65 歳以上の対象者における脂質異常症および肥満のリスクは、65 歳未満の対象者におけるリスクと比較して、あらゆる種類の大気汚染物質への曝露によって有意に増加した (P < 0.05)。他の CMDs と大気汚染物質との関連性は年齢によって有意差はなかった。性別による層別解析では、有意差は認められなかった (いずれも

(案)

P>0.05)。以上より、著者らは、韓国における O₃ への長期曝露は、高血圧、糖尿病、脂質異常症、および肥満のリスクと関連していると結論した。

Wang *et al.* (2019c) は、2000 年から 2012 年にかけて、米国 6 都市の心血管疾患の臨床歴のない登録時 45～84 歳の Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 参加者のうち、頸動脈血管内膜中膜厚 (IMTCCA) 及び冠動脈石灰化 (CP) の測定を受け、O₃ 曝露推定値が得られた 3,392 人を対象に、成人における O₃ 曝露と主要な無症状動脈マーカー (頸動脈内膜中膜肥厚 (IMTCCA)、頸動脈プラーク (CP) 形成、冠動脈石灰化 (CAC)) の進行の縦断的関連性を検討した。ベースライン時に被験者の 41%が高血圧、10%が糖尿病、47%近くが CP を患っていた。アウトカムは IMTCCA、CP、CAC とした。IMTCCA と CP はフォローアップ期間中に平均 2 回 (最大 3 回)、超音波画像を用いて測定した。CAC は平均 3 回 (最大 4 回)、CT 又はマルチスライス (MDCT) を用いて測定した。曝露評価方法は、米国 EPA の Air Quality System で測定した 1999～2013 年の日平均値と、MESA Air Study の補足測定データに基づいた空間時間曝露モデルにより、居住地における O₃ 濃度を推定した。ベースライン時の O₃ の年平均値は、ウインストン・セーラムで 27.0 (2.3) ppb、ニューヨークで 15.4 (1.5) ppb、ボルチモアで 23.7 (1.8) ppb、セントポールで 23.0 (1.3) ppb、シカゴで 23.0 (1.4) ppb、ロサンゼルスで 19.2 (2.1) ppb であった。曝露は縦断的及び横断的に推定した。縦断的曝露 (長期平均) は、ベースライン時の曝露と各フォローアップ試験の間の変動予測値とし、横断曝露は、ベースライン試験の前の年の濃度を割り当てた。解析では、線形混合影響モデルを用い、各参加者と各国勢調査区における平均 IMTCCA 及び CAC の経時的進行と長期 O₃ 曝露 (四分位範囲 (IQR) 増加 (=3 ppb) 当たり) 及びその他のリスク因子との間の縦断的関連性を解析した。段階的に調整を行い、モデルを開発した。なお、調整因子は年齢、性別、人種/民族、研究地域、ベースモデル、BMI、喫煙、受動喫煙、アルコール摂取、身体活動、雇用状態、高密度リポ蛋白コレステロール、総コレステロール、スタチン使用、近隣の社会経済状態指数、所得、教育カテゴリー、血圧、高血圧、降圧薬、糖尿病カテゴリー、CVD リスクバイオマーカー、早発性 CVD の家族歴とした。本研究の結果、長期 O₃ 曝露の 3 ppb の増加は、10 年間の IMTCCA の急速な増加 (5.6 μm (95%CI: 1.4, 9.7)) と関連していた。また、O₃ の 3 ppb の増加は CP 形成とも関連していたが (OR は 1.2、95%CI: 1.1, 1.4)、CAC 進行との間に関連性は認められなかった。以上の結果より著者らは、約 10 年間の追跡期間中、屋外 O₃ 濃度は、IMTCCA の進行速度の増加と新たな CP 形成のリスク増加と関連し、動脈損傷が示唆されたとした。

Wang *et al.* (2019b) は、大気汚染への長期曝露と交通網への近接がアテローム性動脈硬化の重要なマーカーである冠動脈カルシウム (CAC) スコアと関連しているかどうかを調べる目的で、中国北京の Fuwai 病院で、CT 画像検査で冠動脈性心疾患 (CHD) の疑いのある 25～92 歳の治療継続患者を対象とした前向きコホート (CREATION コホート) 8867 名のうち、心筋梗塞、ステント留置術、冠動脈バイパス術の既往、リスク因子および曝露データが不完全な者を除いた 8168 名。参加者の平均年齢は 56.9 歳で、53.6%が男性であった。アウトカムの測定では、冠動脈カルシウム (CAC) スコアを測定し、130 Hounsfield units (HU) 以上の減弱及び面積 1 mm² 以上を冠動脈カルシウム病変と定義した。CAC スコアを測定は、section collimation 128 x 3mm、回転時間 75 ミリ秒、120 kV のチューブ電圧、標準化されたスキヤニングプロトコルを用いた第 2 世代のデュアル

(案)

ソースコンピュータ断層撮影システムによる画像診断を実施し、冠動脈における総カルシウム負荷を Agatston らにより提案されたスコアリングアルゴリズムにより定量化した。各石灰化プラークの面積およびピーク減衰の積 (1 (130-199 HU)、2 (200-299 HU)、3 (300-399 HU)、および 4 (>400 HU) と定義) を、左主冠動脈、左前下行枝冠動脈、左回旋冠動脈および右冠動脈について合計し、総 CAC スコアを決定した。曝露評価では、通常の間接測定法を用いて、全国の 1419 の規制モニターのうち最寄りの O₃ モニタリングサイトからの O₃ 観測値を内挿し、2014 年～2015 年の期間の年平均濃度を推定した。解析では、大気汚染物質 (PM_{2.5}、NO₂、O₃) への長期曝露及び交通網との近接と CAC スコアの関連について、多重線形回帰モデルをそれぞれの単一汚染物質モデルに適合させることにより解析した。調整因子は、年齢、性別、肥満度指数、喫煙状況、喫煙年、1 日あたりのタバコの本数、アルコール消費量、教育、運動、都市化、地域、最寄りの道路までの距離、病院、北京在住、他の汚染物質とした。また、同様の研究と比較するために、二値カテゴリー化した CAC スコアを CAC 検出可能 (CAC スコア > 0) または重度 (CAC スコア > 400) の二値カテゴリーとし、ロジスティック回帰モデルを用いて関連性を評価した。解析の結果、O₃ への長期曝露は、未調整、中等度に調整、および完全に調整した単一汚染物質モデルのいずれにおいても CAC スコアと関連がみられ、完全に調整した単一汚染物質モデルでは O₃ 濃度 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加での CAC の上昇は 10.8% (95%CI: 0.9, 21.8) であった (Figure 3、Supplement eTable2)。O₃ 濃度と CAC スコアとの関連性は O₃ 濃度 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対して 9.0% (95%CI: -1.4, 20.4) であった。推定曝露濃度が国家基準 (または曝露分布の中央値) を下回る参加者のサブセットに限定した解析では、O₃ 濃度と CAC スコアとの関連は有意ではなかった (O₃ 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ に対して 7.4% (95%CI: -0.5, 16.1))。ロジスティック回帰分析では、すべての大気汚染物質曝露と道路までの距離が増加するにつれて CAC スコアのオッズが高くなり、O₃ 濃度 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あたりの OR は 1.12 (95%CI: 1.01, 1.24) であった。以上より、著者らは結論として、O₃ への長期曝露は、CHD の潜在的リスクを有する居住者の CAC スコアと関連していたとした。

2.1.2. 循環器疾患による入院・受診

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)、心筋梗塞有病解析対象者は 100,340 人(PM_{2.5} 影響: 72,403 人)、脳卒中有病解析は 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。汚染物質の各平均濃度(月平均)は、PM_{2.5} が 15.64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (濃度範囲 3.11～28.35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、PM₁₀ が 29.21 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (濃度範囲 9.19～82.64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)、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)、有病(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

(案)

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上昇当たりの死亡ハザード比はほとんどが1を超えていたが、統計学的有意となっ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、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がみられた。O₃の解析を夏期に限定すると虚血性心疾患死亡ハザード比の統計学的有意な増加が認められた。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上昇当たり脳卒中有病ハザード比は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。

Atkinson *et al.*(2013)は、2003年に英国内205か所の一般診療科を受診した40～89歳(2003年時点)の循環器疾患患者836,557人を対象に、大気汚染物質への長期曝露と循環器疾患発症との関連を調べた。アウトカムは、2003～2007年間にClinical Practice Research Database(プライマリ・ケアデータベース)の受診記録、Hospital Episode Statistics databaseから提供された入院記録、国立統計局が処理する死亡記録から受診・入院及び死亡データについて入手した。曝露評価には、排出量ベースの大気拡散モデルから推計された1km四方の空間解像度における大気汚染物質の年間平均濃度を使用した。O₃濃度は、大気拡散モデルで算出された濃度に対して地方の測定局からのデータを補間し、都市部の高度とNO_x排出量の影響を調整した値を使用した。患者への割り当ては、患者の住所の郵便番号とリンクさせた1km四方の空間解像度における濃度とした。濃度推計期間(2002年)におけるO₃年間平均濃度は51.7 µg/m³(範囲44.0-66.2µg/m³)であった。解析はCox比例ハザードモデルを用い、各汚染物質の四分位範囲(IQR)変化についてハザード比(HR)を算出した。解析により、O₃のIQR変化(3.0 µg/m³)と疾患発生率の関連について、HRを用いて定量化を行った。O₃は疾患発生率と負の相関を示す傾向にあり、心不全発症との関連についてIMDで調整したところ、O₃の3.0 µg/m³増加あたりリスクが6.0%低下した(HR: 0.94, 95%CI: 0.90, 0.98)。PM₁₀及びNO₂について、IQR変化に対する心不全発症リスクは6%増加したが、SO₂がモデルに追加された場合は5%、O₃が追加された場合は3～4%に減少した。O₃と疾患発生率における負の関連性は、他の大気汚染物質のリスクを低下させることとなった。以上の結果より著者らは、O₃曝露と循環器疾患発生率において負の関連性は見られたが、証拠が欠如していることから、O₃曝露と循環器疾患発症の関連は見られないとした。

Spiezia *et al.*(2014)は、大気汚染物質(PM₁₀、CO、NO_x、O₃、SO₂、ベンゼン、ベンゾ(a)ピレン、ニッケル、鉛、ヒ素など)への1ヶ月間の曝露と急性孤立性肺塞栓症(PE)発症との関連を明らかにする。イタリア・パドア大学病院血栓症・止血ユニット入院患者で初めて急性孤立性肺塞栓の診断を受けた120人からPE診断時に抗凝血薬療法中、18歳未満、PE再発、パドア市外在住、測定局からの距離が8km以上の患者を除外し残った患者のうち非誘発性肺塞栓33人(男性7人、

(案)

女性 26 人。平均年齢(SD)=67(18)歳を症例、誘発性肺塞栓 72 人(男性 28 人、女性 44 人。平均年齢(SD)=68(17)歳)を対照とした。パドア大学病院 血栓症・止血ユニットでの換気血流スキャンまたは CT スキャンに基づく診断。症例、対照の区別は入院前月の静脈血栓塞栓(VTE)リスク因子(外傷、手術、ホルモン療法、妊娠・産褥、内科疾患、がん)有無、入院前 3 ヶ月以上持続の心疾患有無 (European Society of Cardiology Practice Guidelines に基づく判断) について対象者から情報収集。地域環境保護局から市内 2 測定局の測定データを入手。居住地に基づきいずれか 1 局のデータを割り当てた。対照における各大気汚染物質濃度第 2 分位をカットオフ濃度として非誘発性急性孤立性肺塞栓のオッズ比をロジスティック回帰モデルを使用し、算出した。年齢、性別、COPD、喫煙状況、教育レベル、測定局からの距離、季節、気温を調整した。診断前 1 ヶ月平均 O_3 濃度の第 3 三分位($\geq 73\mu\text{g}/\text{m}^3$)における症例数と対照数に統計的な差は認められなかった ($p=0.20$)。診断前 1 ヶ月平均 O_3 濃度 $\leq 72\mu\text{g}/\text{m}^3$ の患者と比較した $\geq 73\mu\text{g}/\text{m}^3$ の患者の非誘発性 PE の調整後 OR は 0.83(95%CI:0.26, 2.70)で有意ではなかった。

Han *et al.* (2016b) はソウルの城東地区における気象および大気汚染パラメータの月ごとの変動によって出血性脳卒中 (HS) (脳内出血 (ICH) くも膜下出血 (SAH) の発生パターンが変化するかどうかを検討した。2004 年 1 月 1 日から 2014 年 12 月 31 日までの間に韓国ソウルの城東地区にある漢陽大学医療センターで登録された HS 患者のうち、HS の既往歴がなく、外傷または脳腫瘍のエビデンスがない、 >19 歳の城東地区の居住者 (合計 1,477 例) を対象とした。アウトカムの測定では、漢陽大学医療センターの HS 登録データについて、すべての診断の CT または MRI を確認し、すべての診療記録について電子カルテシステムデータベースを用いて 3 名の専門研究者がレビューした。HS (退院時診断が国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) に従って I60 または I61)(サブタイプ: くも膜下出血 (SAH)、脳内出血 (ICH)) を判定した。曝露評価では、韓国気象・大気質管理部門より、ソウルの城東地区における空気力学径 $10\ \mu\text{m}$ 未満の粒子状物質 (PM₁₀)、二酸化窒素 (NO₂) およびオゾン (O₃) の月次測定値を入手した。調査期間中の O₃ 濃度の月別平均値の範囲は 9.6-31.1 ppb であった。解析では、ポアソン一般化線形回帰モデルを使用して、2004 年から 2014 年までの各月の人口の対数をオフセット項とした対数リンク関数を使用して、脳卒中患者のリスクをモデル化した。月平均気温、気圧、湿度、日射量、他の大気汚染物質を予測変数とした。グループ全体についての解析を実施し、次に脳卒中サブタイプ、性別、年齢グループについて別々に解析した。さらに、多変量ポアソン回帰モデルを用いて相対リスク (RR) とその 95%CI を推定し、ICH または SAH の発生に関連する独立した気象変数および汚染変数を同定した。解析の結果、O₃ は、若年群 (< 60 歳) で SAH と有意に相関した (RR=1.273 (95%CI: 1.125, 1.441), $p < 0.001$)。すべての気象要因と汚染物質について調整した後、多変量ポアソン回帰による O₃ 10 ppb あたりの SAH 発生の RR は 1.32 (95%CI: 1.10, 1.58, $p = 0.003$) であり、有意な関連がみられた。以上より、著者らは、O₃ は SAH の発生と有意に相関したと結論した。

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 ± 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、

(案)

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±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有意な関連がみられなかったとした。

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

(案)

は肺炎であり、オゾン濃度が 1 ppb 増加するごとに、肺炎で初めて病院に入院する危険性が 3.0% (95%CI: 1.029, 1.031) 増加した (Table 2)。現在の基準値以下のオゾンレベル(70 ppb)の年および地区のみを対象とした分析では、オゾンとすべてのアウトカムとの間に弱い相関が認められたが、肺癌との関連は統計的に有意ではなく、また、心筋梗塞とオゾンとの間に負の相関が認められた(オゾン濃度<70 ppb での HR=0.998, 95%CI: 0.996, 1.000)。結論として、微粒子状物質及びオゾンへの曝露は、すべての測定条件において、初回入院のハザード増加と関連していた。これは、PM_{2.5} が国の基準値である 12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下であっても同様であった。また、現在の基準値以下のオゾンレベルでも心血管を含むいくつかの重篤な臨床症状と関連しており、本研究結果は、他の研究と合わせて、現行の連邦基準を検討する必要があることを示唆した。

Kwon *et al.* (2019) は、2007 年から 2015 年にかけて、韓国のソウルで心房細動に対する大気汚染の短期及び長期曝露による影響を比較する目的で、コホート研究を行った。対象者は、国民健康保険プログラムの参加者とし、短期曝露については調査期間中にソウルにおいて心房細動で緊急入院した 1,137 人を対象とした。長期曝露については 2007 年以降ソウルに在住する 30 歳以上の 124,010 人を対象とした。このうち調査期間中に初めて心房細動の診断を受けのは 1,903 人であった。アウトカムは、短期曝露では心房細動による緊急入院、長期曝露では心房細動の発症とし、ICD-10 に基づき診断した。National Health Insurance Service-National Sample Cohort (NHIS-NSC) に登録されている入院記録及び外来記録から入手した。曝露評価では、Korean Ministry of Environment の web サイトよりソウル市内 27 か所の測定所における 2002 年から 2015 年の測定データを入手した。O₃ の日平均値は 20.72 (1.16) ppb であった。解析は、短期曝露では、準ポアソン一般化加法モデルにペナライズド回帰スプラインを用いて時系列解析を行った。O₃ 濃度については、日平均値に基づくラグ 0~5 日について解析した。年齢及び性別については、サブグループ解析を実施した。なお、調整因子は平均温度、相対湿度、時間トレンド、曜日とした。また、長期曝露では、Cox 比例ハザードモデルを用いて、大気汚染曝露と新規発症心房細動の発生との関連性を評価した。O₃ 濃度については四分位範囲当たりの増加 (IQR=1.36 ppb) との関連性を解析した。大気汚染と心血管アウトカムの非線形関係を評価するために、制限付き三次スプラインモデルを構築した。なお、調整因子は、年齢、性別、所得水準、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、うっ血性心不全、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、腎疾患、肝疾患、慢性肺疾患、リウマチ性疾患、悪性疾患とした。本研究の結果、O₃ の短期曝露は心房細動による緊急入院と有意な関連性はみられず、O₃ の長期曝露も心房細動の新規発症との関連性はみられなかった。

Li *et al.* (2019a) は、2008 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日にかけて、中国の寧波市で対象期間中に新たに 2 型糖尿病と診断された患者 25,130 人を対象に、中国人集団における環境大気汚染への曝露と 2 型糖尿病発症の間の潜在的関連性を調べるために時系列分析を行った。アウトカムは 2 型糖尿病の発症とし、American Diabetes 2010 に基づき診断した。慢性疾患サーベイランスシステム (CDSS) に記録されている診療記録からデータを入手した。曝露評価は、寧波環境モニタリングセンターから 8 箇所の観測所の測定データを入手した。O₃ の日最高 8 時間値の月平均値は 71.10 (34.36) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析では、準 Poisson 一般化加法モデル (GAM) を用いて 2 型糖尿

病の発症率と大気汚染物質との関連性を解析した。また、多重汚染モデルを用いた解析も行った。さらに、性特異的感度分析を行った。なお、調整因子は、季節、トレンド、月齢の指標、月齢の自然な三次スプライン、相対湿度の三次スプラインなどとした。本研究の結果、 O_3 濃度 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加あたり、全体対象者で RRs は 0.78 (95%CI: 0.68, 0.90)、男性で RRs は 0.78 (95% CI: 0.69, 0.90)、女性で RRs は 0.78 (95%CI: 0.67, 0.91) であり、 O_3 への曝露は 2 型糖尿病発症率の低下と関連していた。以上の結果より著者らは、 O_3 は 2 型糖尿病発症率と負の相関を示したとした。

2.1.3. その他

Green *et al.* (2016) は、米国の Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) の臨床施設の中から 6 カ所の施設 (イリノイ州シカゴ、ミシガン州デトロイト、カリフォルニア州ロサンゼルス、ニュージャージー州ニューアーク、カリフォルニア州オークランド、ペンシルベニア州ピッツバーグ) で質問票に回答した SWAN 参加女性 2,849 人のうち、2,086 人 (平均年齢: 46.3 ± 2.7 歳) を解析の対象とし、1999~2004 年にかけて、大気汚染物質曝露と心血管疾患リスクの指標となる炎症/止血マーカーとの関連を調査した。アウトカムについては追跡期間中、年 1 回の来院時に採血を実施し、炎症/止血マーカーとして 高感度 CRP (hs-CRP)、組織プラスミノゲン活性化因子抗原 (tPA-ag)、プラスミノゲンアクチベーター阻害因子 1 (PAI-1)、第 VII 因子凝固活性 (Factor VIIc)、フィブリノゲンを測定した。曝露評価では、米国環境保護庁の AQS Data Mart から測定データを入手して日最高 8 時間 O_3 濃度を算出し、各対象者の居住地から 20 km 以内にあるモニターのデータを割り当てた。追跡期間中の年平均 O_3 濃度は 33.2 ppb、年平均値の最小値は 17.4 ppb、最大値は 54.8 ppb であった。解析では、大気汚染物質濃度と炎症/止血マーカーとの関連性を検討するため、一次自己回帰構造を用いた線形混合効果回帰分析を行い、各対象者の反復測定間の相関を解析した。炎症/止血マーカーは反応変数として回帰モデルに含めた $PM_{2.5}$ が O_3 と交絡しているのか、あるいはその逆であるのかを調べるために、基本モデルにおいて両方の汚染物質を検討した。解析の結果、単一汚染物質モデルでは、第 VII 因子凝固活性は年平均 O_3 曝露と正の相関を示した (O_3 濃度 10 ppb 増加あたりの増加率 5.7% (95%CI: 2.9, 8.5))。また、高感度 CRP は 6 カ月 O_3 平均濃度と正の相関を示した (10 ppb 増加あたり 3.2% (95%CI: 0.1, 6.5))。以上の結果より著者らは、年平均 O_3 は第 VII 因子凝固活性、6 カ月平均 O_3 は高感度 CRP と関連していたとした。

Lee *et al.* (2018b) は、2010 年から 2016 年の期間に、韓国のソウルのサムスン医療センターで総合健診を受けた 84,914 人のうち、非喫煙者または元喫煙者、3 回以上の来院、韓国ソウルの 25 地区のうちのいずれかの地区に在住、地域レベルの住所データが利用可能な 6,589 人を対象に、非喫煙者を対象に、環境大気汚染への短期及び長期曝露が主要な炎症性マーカー及ぼす影響について評価を行った。アウトカムは、炎症性マーカー (血清フィブリノゲン、C-反応性タンパク質(CRP)、白血球数、血清フェリチン) とし、サムスン医療センターでの健康診断時の血液検査データから入手した。曝露評価は、ソウル保健環境研究所が運営するソウル市の 25 地区に設置された定期モニタリングサイトで 1 時間ごとの測定データを取得した。血液検査当日の O_3 の日最大 8 時間平均値は 30.0 (18.4) ppb であり、長期 (365 日の移動平均) の O_3 の年平均値は 32.5 (3.8) ppb であった。解析は、大気汚染への曝露と炎症マーカーとの関連性を検討し、同じ対象者からの複数の測定値間の相関性を確認するために、線形混合効果回帰モデルを用いた。また、影響修飾因子を評価す

(案)

るために複数のサブグループ解析を実施した。さらに、短期 (3 日平均) 及び長期測定の間方を含むモデルを分析し、大気汚染の急性及び慢性影響を決定するために感度分析も行った。なお、調整因子は性別、年齢、BMI、喫煙状態、アルコール摂取の有無、高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳梗塞、心筋梗塞、甲状腺障害、癌、スタチン使用、来院回数、来院年、季節、採血前日と同日の 2 日間の気温と相対湿度の 2 日間の移動平均、地域レベルの状況変数 (経済環境の満足度、人口における 15 歳以上の既婚者の割合、高学歴者) とした。本研究の結果、O₃ 長期曝露とフィブリノゲン増加に有意な関連がみられた (IQR 増加あたり 0.77% 増加 (95%CI: 0.39, 1.14))。O₃ 短期曝露とフィブリノゲン、フェリチン、白血球数に有意な負の相関性がみられた (ラグ 0-6 日の IQR 増加あたり -1.01% (95%CI: -1.59, -0.44)、-1.94% (95%CI: -3.67, -0.19)、-0.94% (95%CI: -1.62, -0.26))。基礎疾患として心筋梗塞、慢性閉塞性肺疾患、脳梗塞の患者では、O₃ 短期曝露とフェリチンの関連性が高かった。また、糖尿病のない対象者における O₃ 長期曝露とフェリチンは有意に高い相関性を示した。

Aarom *et al.* (2019) は、2010 年から 2012 年にかけて、2000~2002 年に実施された米国 6 都市の 45~84 歳で心血管疾患のない人を対象とした Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 参加者のうち、肺 CT スキャンを実施し、少なくとも 1 つの大気汚染物質の推定値が得られた 3,023 人を対象に、長期の大気汚染曝露と肺血管容積との関連性について研究を行った。アウトカムは全肺血管容積 (TPVV_{CT}: total pulmonary vascular volume) とし、非造影胸部 CT 画像による解析を行った。曝露評価は、2005 年から 2009 年に各都市内に設置した 2~5 台の補助固定式モニターと、一部の MESA 参加者の自宅に設置した屋外モニターによる測定データを使用し、時空間モデリングを用いた予測モデルを作成した。予測値は 2 週間平均値を利用した 1 年平均値とした。O₃ の年平均値は 23.2 (4.7) ppb であった。解析は、線形回帰モデルを用い、順次調整を行って大気汚染曝露と TPVV_{CT} との間の関連性を推定した。また、多重汚染モデルを用いた解析を実施した。主要アウトカムとして肺血管容量を用いて、単一の測定値との関連性を検討するとともに、TPVV_{CT} の割合 (肺血管容量と CT 肺容量の比) の結果も含めた。なお、調整因子は、年齢、性別、人種/民族、身長、教育、近隣 SES 指数、喫煙状況、累積喫煙量、間接喫煙への暴露、腎機能、体重、スキャナー製造業者、都市とした。本研究の結果、O₃ 曝露と末梢 TPVV_{CT} との間に有意な関連性は認められなかった。

Duan *et al.* (2019b) は米国 (ピッツバーグ、シカゴ) において、the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) の参加者であり、頸動脈超音波測定と大気汚染物質曝露のデータが得られた閉経前後の女性 417 名 (白人: 257 名、黒人: 160 名、ベースライン時の平均年齢: 51±2.8 歳) のうち 328 名と、大気汚染曝露データが得られたベースライン不参加者 14 名の計 342 名を解析の対象とし、大気汚染物質曝露と閉経前後の女性における無症候性アテローム性動脈硬化症の進行について関連性を調査した。アウトカムについては、ベースライン調査 (2001 年~2004 年の SWAN 調査第 4~7 回訪問) 及び 2 年間の追跡調査 (2002 年~2006 年の SWAN 調査第 6~9 回訪問) で、頸動脈複合超音波診断法 (Carotid duplex ultrasonography) による測定を実施し、頸動脈内中膜複合体肥厚度 (CIMT)(左右の総頸動脈 (CCA) (2 カ所)、頸動脈球部 1 カ所、内頸動脈 (ICA)(1 カ所)、椎骨動脈 (VA) (1 カ所) の計 8 カ所の平均値及び最大値)、外膜間血管径 (AD) 及びプラークの結

果を得た。曝露評価では、米国環境保護庁の Air Quality System Data Mart から、各対象者の居住地 20 km 以内に位置する測定局の日平均大気汚染物質濃度を得た。年間曝露濃度は SWAN の調査訪問前 360 日間について、SWAN 調査第 3~7 回におけるベースラインから追跡調査までの平均濃度を算出した。調査期間中の年平均 O₃ 濃度は、ベースライン時 31.9 ppb、フォローアップ時 34.4 ppb であった。解析では、時間変動における PM_{2.5} 及び O₃ の曝露が CIMT と AD の進行に及ぼす影響について、線形混合効果モデルを使用した。また、ロジスティック回帰により、大気物質への年間平均累積曝露量並びにプラークの存在及びプラーク指数の進行の影響を推定した。解析の結果、O₃ 曝露と CIMT の平均値及び最大値の間には関連がみられなかった (Table 2, 3)。また、O₃ 曝露とプラークの進行についても関連性がみられなかった (Table 4)。以上の結果より著者らは、O₃ 曝露と無症候性アテローム性動脈硬化症の進行について関連はみられなかったとした。

Wang *et al.* (2019c) は、2000 年から 2012 年にかけて、米国 6 都市の心血管疾患の臨床歴のない登録時 45~84 歳の Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) 参加者のうち、頸動脈血管内膜中膜厚 (IMTCCA) 及び冠動脈石灰化 (CP) の測定を受け、O₃ 曝露推定値が得られた 3,392 人を対象に、成人における O₃ 曝露と主要な無症状動脈マーカー (頸動脈内膜中膜肥厚 (IMTCCA)、頸動脈プラーク (CP) 形成、冠動脈石灰化 (CAC)) の進行の縦断的関連性を検討した。ベースライン時に被験者の 41% が高血圧、10% が糖尿病、47% 近くが CP を患っていた。アウトカムは IMTCCA、CP、CAC とした。IMTCCA と CP はフォローアップ期間中に平均 2 回 (最大 3 回)、超音波画像を用いて測定した。CAC は平均 3 回 (最大 4 回)、CT 又はマルチスライス (MDCT) を用いて測定した。曝露評価方法は、米国 EPA の Air Quality System で測定した 1999~2013 年の日平均値と、MESA Air Study の補足測定データに基づいた空間時間曝露モデルにより、居住地における O₃ 濃度を推定した。ベースライン時の O₃ の年平均値は、ウィンストン・セーラムで 27.0 (2.3) ppb、ニューヨークで 15.4 (1.5) ppb、ボルチモアで 23.7 (1.8) ppb、セントポールで 23.0 (1.3) ppb、シカゴで 23.0 (1.4) ppb、ロサンゼルスで 19.2 (2.1) ppb であった。曝露は縦断的及び横断的に推定した。縦断的曝露 (長期平均) は、ベースライン時の曝露と各フォローアップ試験の間の変動予測値とし、横断曝露は、ベースライン試験の前の年の濃度を割り当てた。解析では、線形混合影響モデルを用い、各参加者と各国勢調査区における平均 IMTCCA 及び CAC の経時的進行と長期 O₃ 曝露 (四分位範囲 (IQR) 増加 (=3 ppb) 当たり) 及びその他のリスク因子との間の縦断的関連性を解析した。段階的に調整を行い、モデルを開発した。なお、調整因子は年齢、性別、人種/民族、研究地域、ベースモデル、BMI、喫煙、受動喫煙、アルコール摂取、身体活動、雇用状態、高密度リポ蛋白コレステロール、総コレステロール、スタチン使用、近隣の社会経済状態指数、所得、教育カテゴリー、血圧、高血圧、降圧薬、糖尿病カテゴリー、CVD リスクバイオマーカー、早発性 CVD の家族歴とした。本研究の結果、長期 O₃ 曝露の 3 ppb の増加は、10 年間の IMTCCA の急速な増加 (5.6 μ m (95%CI: 1.4, 9.7)) と関連していた。また、O₃ の 3 ppb の増加は CP 形成とも関連していたが (OR は 1.2, 95%CI: 1.1, 1.4)、CAC 進行との間に関連性は認められなかった。以上の結果より著者らは、約 10 年間の追跡期間中、屋外 O₃ 濃度は、IMTCCA の進行速度の増加と新たな CP 形成のリスク増加と関連し、動脈損傷が示唆されたとした。