

光化学オキシダントの短期及び長期曝露による代謝系への影響、神経系への影響、
遺伝子障害性及び発がん影響に関する疫学研究知見の概要一覧（案）

1. 短期影響

1.1. 代謝影響

■ 海外研究（9報）

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Chuang <i>et al.</i> (2010)	台湾：359 行政区	2002 年	2001 年の National Health Interview Survey (NHIS) に登録された世帯の半分が層別化無作為抽出された Taiwanese Survey on Prevalence of Hyperglycemia, Hyperlipidemia, and Hypertension 対象者 7,578 人(平均年齢(SD) 43.1(17.2)歳)	O ₃ ：日平均値	日平均値の期間中平均値(SD)：26.83(9.70)ppb 範囲：1.60～62.1 ppb	一般化加法混合モデルにおいて、3 日間平均 O ₃ 濃度とアポリポタンパク質 B, 5 日間平均 O ₃ 濃度と血中トリグリセリド、空腹時血糖濃度、1, 3, 5 日間平均 O ₃ 濃度と血中ヘモグロビン A1c 濃度について正の関連性がみられた。
Dales <i>et al.</i> (2012)	チリ：サンティアゴ	2001～2008 年	糖尿病合併症での入院約 1.4 件/日。人数の記載なし。	O ₃ ：日平均値	平均値(SD)：64.41(38.13) ppb	O ₃ の IQR(63.50 ppb)上昇による糖尿病合併症入院の相対リスク =1.07(95%CI: 0.98, 1.16)であった。地区別でも有意な関連性はみられなかった。
Kim and Hong (2012)	韓国：ソウル	2008～2010 年	60 歳以上 560 人（平均 70.7 歳、範囲 60～87 歳）。うち 91 人が糖尿病患者、548 人について <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>GSTP1</i> の遺伝子多型を分析	O ₃ ：日平均値	ラグ 0-10 日平均値の調査回平均値 (SD)：19.38(7.96) ppb	ラグ 4 日、ラグ 5 日の日平均 O ₃ 濃度とインスリンとの正の関連性がみられた(ラグ 5 日の日平均 O ₃ 濃度 IQR(15.1ppb)あたりの濃度変化 0.71μU/mL, 95%CI: 0.02,1.39), 血糖値(ラグ 5 日 O ₃ 濃度 IQR あたりの濃度変化 0.19mmol/L, 95%CI: 0.09, 0.28), インスリン抵抗性指数指数(ラグ 4 日の日平均 O ₃ 濃度 IQR(15.09ppb)あたりの HOMA(homeostatic model assessment)指数変化 0.30, 95%CI: 0.06, 0.53)。一方、累積 O ₃ 曝露では関連性はみられなかった。糖尿病の既往歴のある患者、 <i>GSTM1</i> -null, <i>GSTT1</i> -null, <i>GSTPI</i> AG または GG の患者ではより強い正の関連性がみられた。
Breitner <i>et al.</i> (2016)	米国：ノースカロライナ州	2001～2007 年	2001～2010 年に心血管疾患の疑いで心臓カテーテル検査を受けたコホート研究の対象者 9,334 人のうち、ノースカロライナ州在住で代謝産物データおよび曝露情報が得られた 2,869 人(平均年齢 (SD) 59.4(12.1)歳)	O ₃ ：日最高 8 時間値	対象者平均値(SD): 43.3(15.9) ppb, 範囲: 3.8～99.7 ppb	日最高 8 時間 O ₃ 濃度とグリシン-オルニチン-アルギニン代謝系の代謝物濃度との関連性について、血中アスパラギン/アスパラギン酸とはラグ 0 日で正の関連性がみられ(22.7ppb あたり 2.15%, 95%CI: 0.25, 4.09), アルギニン濃度とはラグ 1 日で負の関連性 (22.7ppb あたり -2.83%; 95%CI: -5.51, -0.07), オルニチン濃度とはラグ 0-4 日で正の関連性(20.5 ppb あたり 6.84%; 95%CI: 3.11, 10.70)がみられ、グリシンはラグ 1 日の O ₃ 濃度との負の関連性の傾向がみられた。ミトコンドリア機能障害と関連している脂肪酸の不完全

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						な酸化との関連性についてはラグ 1 日の O ₃ 濃度と C10:1, 総ケトン, C16:1 とも正の関連性がみられた(22.7ppb あたりそれぞれ 5.04%(95%CI: 1.05, 9.18), 9.77%(95%CI: 1.32, 18.93), 4.43%(95%CI: 0.41, 8.63))。O ₃ 濃度と血中のアラニン, ロイシン, イソロイシン濃度との関連性はみられなかった。
Ward-Caviness <i>et al.</i> (2016)	ドイツ：Augsburg	1999～2008 年	複数のサブコホートからなるコホート研究 KORA(Cooperative Health Research in the Region of Augsburg)における KORA F4 の 3,044 人(平均年齢(SD)56.1 (13.2)歳), KORA S4 の 485 人(平均年齢(SD)65.8 (5.31)歳)。非空腹時についての解析対象として KORA F3 の 377 人(平均年齢(SD)65.9 (7.37)歳)	O ₃ : 日最高 8 時間値	KORA F4 コホート 平均値(SD): 62.2(31.2) µg/m ³ KORA S4 コホート 平均値(SD): 65.9(35.3) µg/m ³ KORA F3 コホート 平均値(SD): 67.9(34.2) µg/m ³	ラグ 0 日または 1 日の日最高 8 時間 O ₃ 濃度と血清中代謝物濃度との関連性はみられなかった。ラグ 0-4 日ではリゾホスファチジルコリンのうち LPC (24:0)に正の関連性がみられた(IQR(記載なし)あたりの LPC(24:0)対幾何平均値変化率 20.6%, 95%CI: 10.0, 31.1)。
Kim <i>et al.</i> (2018a)	韓国：ソウル	2005 年 1 月～2009 年 12 月	糖尿病昏睡による救急受診 3,527 件 (平均(SD) 57.66(17.44)歳)	O ₃ : 8 時間平均値 (時間帯記載なし)	期間中平均値(SD): 18.12(9.89)ppb IQR: 14.70ppb	8 時間平均 O ₃ 濃度と糖尿病昏睡による救急受診に有意な関連性はみられなかった。
Li <i>et al.</i> (2018b)	米国：北東部	1998～2011 年	2 型糖尿病に罹患していない(空腹時血糖値 <126mg/dL 又は治療を受けていない)Framingham Offspring 又は Third Generation コホート参加者 5,958 人(平均 51 歳)。	O ₃ : 検査前 1 日～7 日間移動平均値(24 時間平均値(前日 9 時～9 時ベース))	検査前 24 時間移動平均値の調査回平均値(SD): 23.7(10.9)ppb	7 日間移動平均 O ₃ 濃度と空腹時血糖値との間には負の関連性がみられた。他のバイオマーカーとは一貫した関連性はみられなかった(図示のみ)。
Li <i>et al.</i> (2018c)	中国：重慶市の 9 都市区(渝中, 大渡口, 江北, 沙坪, 九龍坡, 南岸, 北碚, 渝北, 板南)	2013 年 12 月 17 日～2016 年 5 月 31 日	重慶市の都市部に住み期間中に 2 型糖尿病と診断され, 入院した患者 2840 人(平均年齢 57.7(12.5)歳), 男性 55.7%)。1 型糖尿病, 妊娠糖尿病, β 細胞の遺伝子異常, 薬物・化学物質による糖尿病など, 特殊な糖尿病は除外。	O ₃ : 日平均値	期間中平均値(SD): 75.20(54.54)µg/m ³ 範囲: 5.00～266.00µg/m ³	日平均 O ₃ 濃度は, ラグ 0 日では入院期間および入院費との関連性は見られなかったが, 入院期間とはラグ 1 日, ラグ 2 日で正の関連性, ラグ 6 日, ラグ 7 日で負の関連性がみられ, 入院費とはラグ 14 日で正の関連性がみられた。
Song <i>et al.</i> (2018)	中国：石家荘	2014～2016 年	35 歳以上 (うち 65 歳以上 51.6%) , 2 型糖尿病による入院患者 69,451 人	O ₃ : 日平均値	期間中平均値(SD): 80(52) µg/m ³ , 範囲: 2～262 µg/m ³	O ₃ 濃度と 2 型糖尿病による入院に関連性はみられなかった。

1.2. 神経系影響

■ 海外研究 (6 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Lim <i>et al.</i> (2012)	韓国：ソウル	2008 年 8～12 月, 2009 年 4～10 月, 2010 年 3～8 月	コミュニティセンターに通う高齢者 537 人(60～87 歳, 平均年齢 71 歳)	O ₃ : 日最高 1 時間値(9～18 時)	日最高 1 時間値の期間中平均値(SD) : 48.1(27) ppb 範囲 : 2-140 ppb	SGDS-K(Korean version of the Geriatric Depression Scale-Short Form) による調査前 3 日間平均 O ₃ 濃度(9～18 時最高 1 時間値)と SGDS-K スコアに正の関連性がみられた(IQR(37 ppb)あたり 43.7%(95% CI: 11.5, 85.2)上昇)。調査項目別のスコアについては身体的症状(somatic symptoms), 希望喪失感, 空疎感などの情動性症状(affective symptoms)よりも幸福感, 満足感など感情性症状(emotional symptoms)の方が調査前 28 日間平均 O ₃ 濃度との正の関連性が強かった。
Szyszkowicz <i>et al.</i> (2016b)	カナダ：オンタリオ州 9 都市(Algoma, Halton, Hamilton, London, Ottawa, Peel, Toronto, Windsor, York)	2004 年 4 月～2011 年 12 月	うつ病による救急受診患者 118,602 人(男性 49,462 人,女性 69,132 人)。最多の年齢は男性 43 歳, 女性 17 歳。うち自殺未遂の患者は 4,131 人。	O ₃ : 日平均値	都市別平均値の範囲: 22.5～29.2 ppb	固定効果モデルによる全都市解析の結果, 通年, 女性ではラグ 1 日～ラグ 7 日, 男性ではラグ 2 日～ラグ 5 日及びラグ 8 日の日平均 O ₃ 濃度とうつ病による救急受診数に正の関連性がみられた。温暖期(4～9 月)でもほぼ同様の結果がみられたが, 寒冷期(10～3 月)は女性でラグ 2, 3, 5, 6, 7, 8 日の日平均 O ₃ 濃度とうつ病による救急受診数に正の関連性がみられた。ランダム効果モデルによる全都市解析結果は固定効果モデルによる解析結果と同様であった。うつ病を一次診断とする自殺未遂を図った対象者に限定した解析では O ₃ 濃度と自殺未遂との関連性はみられなかった。
Lee <i>et al.</i> (2017a)	韓国：ソウル	2002～2013 年	パーキンソン病を主因とする救急入院患者 77 人 (64 歳未満 10%、65～74 歳 37%、75 歳以上 53%)	O ₃ : 8 時間平均値(9～17 時)	症例期間平均値(SD): 23(10.1)ppb 対照期間平均値(SD): 23.2(9.9)ppb	8 時間平均 O ₃ 濃度(9～17 時)とパーキンソン病を主因とする救急入院数に関連性は認められなかった。
Chen <i>et al.</i> (2018a)	中国：上海	2013～2015 年	精神疾患による入院の期間中合計 39,143 人。日平均入院(SD)は全精神疾患 36(28)人 (65 歳以上 36.5%) , 躁病 1(1)人, 抑鬱障害 2(2)人。	O ₃ : 日最高 8 時間値	平均(SD): 100(46)μg/m ³	日最高 8 時間 O ₃ 濃度と精神疾患による入院数との関連性はみられなかった(ラグ 0-1 日の O ₃ 濃度 10 μg/m ³ 上昇あたりの入院数増加は 0.34%, 95%CI: -1.08, 1.75)。
Oudin <i>et al.</i> (2018)	スウェーデン：Gothenburg	2012 年 7 月 1 日～2016 年 11 月 24 日	Sahlgrenska 大学病院救急精神科受診者, 平均(SD)27(6)人/日	O ₃ : 日平均値	通年平均値(SD): 50.3(20.0)μg/m ³ 温暖期平均値(SD): 57.9(18.1)μg/m ³	日平均 O ₃ 濃度と精神科救急受診数に関連性はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					寒冷期平均値(SD): 41.3(18.2)µg/m ³	
Zhao <i>et al.</i> (2019)	ドイツ：ミュンヘン, Wesel	2010～2014年	出生コホート(1995～1998年にGINIplus, または1997年～1999年にLISA)に登録され, 調査時点で15歳, かつ1年以上在住のミュンヘン住民1,565人とWesel住民1,262人。抑うつ症状有病率はミュンヘン13.8%, Wesel 10.9%。	O ₃ : 日最高8時間値のラグ0, 0-1, 0-2, 0-3, 0-7日最高値	ラグ0-7日最高の日最高8時間値の対象者平均値(SD), 範囲 ミュンヘン: 72.1(25.3)µg/m ³ , 7.9～134.8µg/m ³ Wesel: 62.7(27.7)µg/m ³ , 4.2～135.2µg/m ³ 全体: 67.9(26.8)µg/m ³ , 4.2～135.2µg/m ³	Weselではラグ0日の日最高8時間O ₃ 濃度と抑うつ症状との負の関連性がみられた(IQR(38.5µg/m ³)あたりのOR=0.76, 95%CI: 0.59, 0.98)が, ミュンヘンでは関連性はみられなかった(IQR(35.6µg/m ³)あたりのOR=1.00, 95%CI: 0.83, 1.21)。

1.3. 遺伝子傷害影響

■ 海外研究 (7報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Calderón-Garcidueñas <i>et al.</i> (1997)	メキシコ：メキシコシティ南西部都市圏(高O ₃ 濃度), 太平洋港湾地域(低O ₃ 濃度)	1995年9月～11月	6～12歳の148人(メキシコシティ都市圏南西部129人, 対照地区19人)	O ₃ : NAAQS(当時0.12ppm)を超える時間数	記載なし(期間中の1時間値0.12ppm超過はメキシコシティ南西部で82時間/月、最高値0.286ppm。対照地域では汚染検出なし)	高O ₃ 濃度のメキシコシティ都市圏南西部と低O ₃ 濃度の対照地域の子供の間で, 10µm未満のDNA tailの数(損傷の無い細胞と解釈される)に差がみられた。DNA損傷を有する鼻腔細胞数は対照地域の子供では少なく(17(SD=6.07)%), メキシコシティ都市圏南西部の子供では多かった82.16(SD=6.4)%。
Rojas <i>et al.</i> (2000)	メキシコ：メキシコシティ	記載なし	同一地域に10年以上居住している若年成人(医学部1年生, 平均年齢20歳)38人(O ₃ 濃度の高い南部居住者11人, 炭化水素濃度の高い北部居住者27人)。	O ₃ : サンプル採取前3日間平均値(詳細の記載なし)	地域別平均値：114.78(北西部)～172.36ppb(南西部)	O ₃ 濃度の高い南部の被験者では北部に比べて涙管上皮細胞のDNA泳動の増大が見られ, O ₃ 濃度が最も高い南西部居住の被験者でDNA泳動が最も大きかった。
Pacini <i>et al.</i> (2003)	イタリア：トスカーナ州フィレンツェ, サルジニア島Sassari	フィレンツェ：2001年6月～2002年1月の8ヶ月間, サルジニア島2002年6月	フィレンツェ102人(26～60歳, 平均38.7歳), サルジニア島17人(20～58歳, 平均年齢27.2歳)のボランティア	O ₃ : 日平均値, 月平均値(詳細の記載なし)	サンプル採取前日平均値 フィレンツェ対象者平均値(SD) : 81.72(11.03) µg/m ³ Sassari対象者平均値(SD) : 43.06(0.19) µg/m ³ 月平均値 フィレンツェ 2001年6	8カ月にわたりサンプル採取を行ったフィレンツェにおいて, サンプル採取前月のO ₃ 平均濃度とDNA傷害(コメットアッセイのテール内DNA率)および上部気道炎症症状有病率との正の相関がみられた(DNA傷害:R=0.24, 回帰係数0.18%/(µg/m ³)。上部気道炎症症状有病率:R=0.88, 回帰係数0.61%/(µg/m ³)。採取前日のO ₃ 濃度についてもDNA傷害との正の相関がみられた(R=0.20, 回帰係数0.12%/(µg/m ³)。非喫煙者に限定してもO ₃ とDNA傷害の

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
					月の平均値(SD) : 75.17(18.37) µg/m ³ , 2001 年 6 月～2002 年 1 月の月平均濃度の範囲: 約 17～75µg/m ³ (図から読み取り) Sassari 2002 年 6 月の平均値(SD) : 44.88(8.81) µg/m ³	正の相関がみられたが、喫煙者ではみられなかった。フィレンツェと Sassari の 6 月検査実施者で鼻腔粘膜 DNA 傷害を比較すると、O ₃ レベルの低い Sassari に比べて、フィレンツェが高かったそれぞれ 26.4(6.7)%, 45.7(21.0)%。
Chen <i>et al.</i> (2006)	米国：カリフォルニア州 ロサンゼルス、サンフランシスコ	2000～2002 年	対象地域に生来居住してきたカリフォルニア大学バークレイ校の 1 年生で、喫煙経験がない、慢性呼吸器疾患の既往がない、身体的障害がない者で調査に参加した 126 人 実験研究は 15 人	O ₃ ：頬細胞採取日の 7～14 日前および 30 日前の日最高 8 時間値、頬細胞採取の 7～14 日前における 2～7 日の移動平均値	記載なし	夏季ロサンゼルス滞在群(高 O ₃ 濃度)とサンフランシスコ滞在群について春季と秋季に正常細胞と変性細胞それぞれの小核数(平均値を比較したところ、ロサンゼルス滞在群では正常細胞の小核数平均値は春季から秋季において増加がみられたが(1000 細胞あたり 0.70→1.17)、サンフランシスコ滞在群での変化は小さかった(0.76→0.87)。変性細胞についても同様であった(1000 細胞あたりの小核数平均値は、ロサンゼルス滞在群は 1.88→3.63、サンフランシスコ滞在群は 2.16→2.46)。
Giovanelli <i>et al.</i> (2006)	イタリア：フィレンツェ	2002 年 1 月～2003 年 10 月	健康者男女 79 人(平均年齢(SD) 46.9(1.84)歳)	O ₃ ：採血前 3, 7, 30 日間平均値(日平均値ベース)	採血前 3 日間平均値の対象者による範囲：約 10～約 80µg/m ³ (図から読み取り) 採血前 30 日間平均値の対象者による範囲：約 15～約 65µg/m ³ (図から読み取り)	単変量線形回帰分析において血液採取前 7, 30 日間平均 O ₃ 濃度と DNA 鎖切断発生率に正の相関がみられ(R ² はそれぞれ 0.054, 0.114, 回帰係数/(10 ⁹ Dalton DNA/(µg/m ³))はそれぞれ 0.014, 0.023)、多変量線形回帰分析でも同様であった。O ₃ 濃度と FPG 部位(酸化プリン塩基部位)発生率との相関はみられなかった。
Tovalin <i>et al.</i> (2006)	メキシコ：メキシコシティ、Puebla	2002 年 4～5 月	男性労働者 55 人(18～60 歳)。内訳はメキシコシティ 39 人(屋内労働者 20 人(平均 44.1 歳)、屋外労働者 19 人(平均 34.5 歳)), Puebla 16 人(屋内労働者 7 人(平均 30.43 歳)、屋外労働者 9 人(平均 37.83 歳))。	O ₃ ：採血前 1 週間平均個人曝露(屋外、屋内滞在時間と 1 時間測定値、屋外/屋内濃度比から算出)	メキシコシティ 屋外労働者中央値：28.5 ppb 屋内労働者中央値：5.1ppb Puebla 屋外労働者中央値：36.1 ppb 屋内労働者中央値：19.5ppb	DNA 傷害強度(コメットアッセイにおけるテール長)と採血前 1 週間平均 O ₃ 個人曝露濃度に正の相関がみられた(R=0.47)。O ₃ 個人曝露濃度と高 DNA 傷害労働者(テール長≥41 µm の DNA 傷害が存在する細胞が 60%以上)に正の関連性がみられた(OR は 1.05(95%CI: 1.02, 1.08)。O ₃ 単位量記載なし)。
Palli <i>et al.</i> (2009)	イタリア：フィレンツェ都市圏	1993 年 3 月～1999 年 9 月	健康な成人 71 人(交通曝露労働者 44 人、地元在住者 27 人)	O ₃ ：採血前 5～90 日間平均値(日平均値ベース)	記載なし	対象者全体では採血前 10 日間以上の平均 O ₃ 濃度と DNA 傷害に正の相関がみられ、男性、非喫煙者、交通排気曝露労働者において多くの曝露ウィンドウで正の相関がみられた。交通排気曝露労働者では採血前 60 日間～90 日間の平均 O ₃ 濃度と DNA 傷害に正の相関がみられた一方、地元在住者では、正の相関がみられたのはより短期間である採血前 5, 15 日間平均 O ₃ 濃度に限定されていた。年齢、性別、喫煙歴、交通汚染曝露、居住地域を含めた多変量

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						解析の結果、採血前 60 日間～90 日間の平均 O ₃ 濃度と DNA 傷害に正の関連性がみられた。

2. 長期影響

2.1. 代謝影響

■ 海外研究 (19 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Hathout <i>et al.</i> (2006)	米国：カリフォルニア州南部	2002 年 9 月～2003 年 5 月	カリフォルニア州南部 100 平方マイルの地域に居住し、Loma Linda 大学小児病院で治療を受けている 1 型糖尿病患者から無作為に選択した症例 102 人(診断時平均年齢(SD)7.4(4)歳)と、年齢をマッチさせた健康な対照 300 人(6.3(5)歳)	O ₃ ：出生～診断平均値(月別の居住 Zip code 地区における月平均 O ₃ 濃度を出生月から診断月(対照については調査月)まで求め、平均)	症例群：平均値(SD): 29.4(7)ppb, 範囲：記載なし 対照群：平均値(SD): 25.8(5)ppb, 範囲：記載なし	単一汚染物質モデルにおいて生涯平均 O ₃ 濃度と 1 型糖尿病診断に正の関連性がみられた(10 ppb あたりの OR=2.89(95%CI: 1.80, 4.62))。
Dong <i>et al.</i> (2014a)	中国：遼寧省 7 都市(瀋陽, 大連, 鞍山, 撫順, 本溪, 遼陽, 营口)の計 25 地区	2009 年 4 月	該当地区に 2 年以上居住する 2～14 歳 30,056 人, うち 3,704 人が過体重(平均(SD) 8.2(2.7)歳), 4,233 人が肥満(平均(SD) 7.4(2.6)歳)。	O ₃ ：2006～2008 年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	3 年間平均値の 25 地区平均値(SD)：27.4(8.1) ppb, 範囲：17～44.5 ppb	3 年間平均 O ₃ 濃度と肥満, 過体重に正の関連性がみられた(IQR(11.5ppb)上昇あたりの肥満 OR=1.14 (95%CI: 1.04, 1.24), 過体重 OR=1.09(95%CI: 1.03-1.15))。
Li <i>et al.</i> (2015a)	中国：遼寧省 3 都市(瀋陽, 鞍山, 錦州)の 33 地域(11 地区からそれぞれ 3 地域)	2009 年 4 月	同じ地域に 5 年以上居住する 18～74 歳の 24,845 人, うち 8,764 人が過体重(平均(SD) 47.7(12.4)歳), 1,435 人が肥満(平均(SD) 46.3(13.1)歳)。	O ₃ ：2006～2008 年平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	3 年間平均値の 11 地区平均値(SD)：49.4(14.07) μg/m ³ , 範囲 27～71 μg/m ³	全対象者において、3 年間平均 O ₃ 濃度と肥満に正の関連性がみられた (IQR(22 μg/m ³) あたりの OR=1.10, 95%CI: 1.01, 1.20)。男女別では女性のみ正の関連性がみられ (IQR あたりの OR=1.14;95% CI: 1.01, 1.30), 年齢別では 50 歳以上の女性で強い正の関連性がみられた(IQR あたりの OR=1.26, 1.05, 1.50)。
Chen <i>et al.</i> (2016d)	米国：カリフォルニア州南部	2002～2008 年	過去 5 年以内に妊娠性糖尿病と診断されたメキシコ系米国人女性及びその兄弟・姉妹または従兄弟・従姉妹 1,023 人, うち前回妊娠時に妊娠性糖尿病診断があったのは 211 人。空腹時血糖値 ≥ 7 mmol/L の者, 糖尿病薬使用者は除外した。平均年齢 34.5 歳 (17.9～65.6 歳)。	O ₃ ：日平均値(ラグ 0 日～90 日, 2～90 日間累積), 月平均値(1～12 カ月間累積)	検査前 30 日間平均 O ₃ 濃度対象者平均(SD): 43.4 (13.9)ppb 検査前 12 カ月間平均 O ₃ 濃度対象者平均(SD): 40.8 (6.8)ppb	ラグ 0 日～90 日及び 2～90 日間累積の日平均 O ₃ 濃度, 1～12 カ月間累積 O ₃ 濃度とインスリン感度や糖耐性, 血中脂質濃度等の代謝関連指標に関連性はみられなかった。(具体的結果の提示なし)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Di Ciaula (2016)	イタリア：プッリャ州 26 都市	2001～2013 年	1 型糖尿病で初回入院した対象地域 在住の 0～14 歳，計 1,501 人（115 人 /年）。100,000 人あたりの発生率は年 により 16.9～48.5 で推移。	O ₃ ：年平均値(日次 観測施設で集計さ れたデータを使用 しているが、詳細 の記載なし)	年平均値の都市,期間中平 均値(SD): 67.9(1.4)μg/m ³ , 範囲: 41.3～106.5μg/m ³	年平均 O ₃ 濃度と糖尿病の発症率との相関 はみられなかったが，1 型糖尿病発症時の 平均年齢との負の相関がみられた(r=-0.24; p=0.01)。
Tamayo <i>et al.</i> (2016)	ドイツ：全国	2009 年 9 月～2010 年 12 月	German Diabetes Center の 1 型糖尿病 の全国登録における 5 歳以下で発症 した 11～22 歳の患者で，HbA1c 値や 治療状況についてのアンケート調査 で回答が得られた 771 人（平均(SD) 16.3(2.3)歳）。	O ₃ ：AOT40(1 時間 値の 40 ppb 超過分 の 8～20 時，5～7 月 の総和)5 年間平均 値	対象者中央値: 13.9 μg/m ³ ・h，範囲: 5.6～22.4 μg/m ³ ・h, IQR: 4.0μg/m ³ ・h	O ₃ と HbA1c 値に負の関連性がみられた (IQR(4.0 μg/m ³ ・h)あたりの HbA1c 値の O ₃ -AOT40 回帰係数は，調整なしで- 1.86mmol/mol(95%CI: -3.27, -0.44)，ライフ スタイル，社会経済的要因，治療状況，季 節の調整後 -1.50 mmol/mol (95%CI: -2.82, - 0.17))。ランダム効果として居住地区を加 えると関連性はみられなくなった。O ₃ 濃 度と体重当たりのインスリン投与量の関連 性はみられなかった。
White <i>et al.</i> (2016)	米国：56 都市	1995 年登録, 1997～ 2011 年に追跡調査	1995 年時点で 21～69 歳のアフリカ 系米国人女性を対象とした the Black Womens Health Study (BWHS)参加者 中，1995 年時点で 55 歳以下，56 都市 在住，調査期間末までのがん罹患歴 の無い 38,374 人。期間中に 55 歳到 達または出産の際にはその時点で追 跡終了。完全にデータがそろった対 象者は 28,877 人（ベースライン時平 均(SD) 37.3(8.6)歳）。	O ₃ ：調査前 2 年間 居住地に基づき割 り当てられた 2007 ～2008 年平均値(日 最高 8 時間値ベー ス)	1995 年における対象者平 均値(SD)：37.5(4.5)ppb	2007～2008 年平均値から推定された調査 前 2 年間の居住地における O ₃ 長期曝露濃 度(日最高 8 時間値ベース)と体重増加に対 象者全体では関連性はみられなかったが (IQR(6.7ppb)あたり 0.16kg(95%CI: -0.11, 0.43))，1995 年時点の BMI が 25 未満の対象 者（11,744 人）では正の関連性がみられ た。
Jerrett <i>et al.</i> (2017)	米国：56 都市	1995 年登録, 1997～ 2011 年に追跡調査を 実施(30 歳到達以降全 8 回)	1995 年時点で 21～69 歳のアフリカ 系米国人女性を対象とした the Black Womens Health Study (BWHS)参加者 中，56 都市在住で登録時に糖尿病で はない 43,003 人	O ₃ ：診断前 2 年間 居住地に基づき割 り当てられた 2007 ～2008 年平均値(日 最高 8 時間値ベー ス)	1995 年における対象者範 囲：25.4～56.4 ppb, IQR: 6.7ppb	2007～2008 年平均値から推定された診断 前 2 年間居住地における O ₃ 長期曝露濃 度(日最高 8 時間値ベース)と交絡因子調整後 の 2 型糖尿病発症に正の関連性がみられた (IQR(6.7 ppb)上昇あたり HR=1.18(95%CI: 1.04, 1.34))。PM _{2.5} を調整しても関連性に大 きな変化はみられなかったが，NO ₂ を調整 すると関連性はみられなくなった。NO ₂ に よる O ₃ と 2 型糖尿病との関連性への修飾 効果がみられ，NO ₂ 濃度の低い地域で O ₃ と

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						2 型糖尿病発症との正の関連性が強かった (図示のみ)
Hernandez <i>et al.</i> (2018)	米国：全国の都市部 372 郡	2002～2008 年	米国 CDC が管理する、行動リスク 因子サーベイランスシステム (BRFSS)中の都市部データ(SMART BRFSS)から最適割当層別化抽出し た 18 歳以上 1,061,395 人のうち必要 な情報が得られた 862,519 人。この うち糖尿病有病者は 76,780 人	O ₃ ：年平均値(日最 高 8 時間値ベース)	SMART BRFSS 対象者中 中央値：39.7ppb、25～75 パ ーセンタイル値：36.9～ 42.4 ppb 範囲：記載なし	年平均 O ₃ 濃度(日最高 8 時間値ベース)と糖 尿病の有病率との間に正の関連性がみられ た(10 ppb あたりの調整後 Prevalence Ratio=1.06, 95%CI:1.03, 1.09)。
Lanzinger <i>et al.</i> (2018)	ドイツ：全国(344 施 設)	2009～2014 年	期間中 DPV(糖尿病追跡登録)センタ ーに記録のある 21 歳未満の 1 型糖 尿病患者 37,372 人 (平均(SD) 14.7(6.4)歳)	O ₃ ：AOT40(1 時間 値の 80 μg/m ³ 超過 分の 8～20 時, 5～7 月の総和)の 5 年間 平均値, 年平均値	AOT40： 対象者平均値(SD): 12971.1(3429.0) μg/m ³ ×h 範囲: 2928.7～25052.4 μg/m ³ ×h 年平均値： 対象者平均値(SD): 48.7(5.2) μg/m ³ ×h 範囲: 33.2～71.2 μg/m ³ ×h	治療前 5 年間平均 AOT40, 年平均 O ₃ 濃度 は HbA1c と負の関連性がみられた (IQR(4912.5μg/m ³ ・h, 6.9μg/m ³)あたりの HbA1c 変化率はそれぞれ-3.7%(95%CI: -4.4, -3.0), -0.8%(95%CI: -1.3, -0.4))。都市化の程 度や PM _{2.5} を調整しても負の関連性は維持 された。
Orioli <i>et al.</i> (2018)	イタリア：全国	1999～2013 年	45 歳超の調査回答者 376,157 人 (平 均(SD) 63.5(11.8)歳), うち糖尿病は 36,969 人。	O ₃ ：温暖期(4～9 月)中の平均値, 中 央値, 90 パーセンタ イル値(日最高 8 時 間値ベース)	温暖期平均値の対象者平 均値(SD): 103.2(5.1)μg/m ³	温暖期平均 O ₃ 濃度とリスク因子調整後の 糖尿病有病に正の関連性がみられ(10 μg/m ³ あたりの OR=1.06(95% CI: 1.01, 1.11)), 関 連性は 2 汚染物質モデルでも頑健であっ た。また, 曝露指標に温暖期 O ₃ 濃度中央 値, 90 パーセンタイル値を用いても同様の 結果であった。
Renzi <i>et al.</i> (2018)	イタリア：ローマ	2008～2013 年	2008 年 1 月 1 日時点で 35 歳以上の ローマ市民 1,425,580 人 (うち 35～ 50 歳 42%、51～70 歳 36%、71 歳以 上 22%)、うち非糖尿病患者 1,319,193 人, 糖尿病患者 106,387 人。追跡中の新規糖尿病罹患患者 65,955 人。	O ₃ ：温暖期(5～9 月)平均値(8 時間平 均値(時間帯記載な し)ベース)	対象者平均値(SD): 97.4(6.5)μg/m ³ 範囲: 54.6～112.8μg/m ³	温暖期(5～9 月)平均 O ₃ 濃度(8 時間平均値 ベース)とベースライン時の糖尿病有病と の関連性はみられなかったが, 期間中の糖 尿病罹患とは正の関連性がみられた (10μg/m ³ あたりの調整後 HR= 1.015(95%CI: 1.002, 1.027)。また, O ₃ と糖尿 病罹患の正の関連性は男性よりも女性の方 が強く (HR=1.031; 95%CI: 1.013, 1.048), 50 歳以上よりも 50 歳未満の女性で強かった (HR=1.051; 95%CI: 1.021, 1.083)。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Yang <i>et al.</i> (2018a)	中国：遼寧省 3 都市 (瀋陽, 鞍山, 錦州)11 地区について測定局から 1km 以内の 3 地域を選択, 計 33 地域	2009 年	同じ地域に 5 年以上居住の 18~74 歳で重大な既往症, 妊娠が無い男女計 15,477 人 (平均(SD) 44.97(13.45) 歳)。高コレステロール症 11.1%, 高 TG 症 22.6%, 低 HDL~C 症 18.3%, 高 LDL~C 症 8.6%	O ₃ : 2006~2008 年 平均値(8 時間平均 値(時間帯記載なし) ベース)	2006~2008 年 平均値の 11 地区平均値:49.4 μg/m ³ , 範囲 : 27~71μg/m ³	3 年間平均 O ₃ 濃度(8 時間平均値ベース)と 血中トリグリセリド, 高密度リポ蛋白質 コレステロール(HDL-C)には正の関連性がみられた(10μg/m ³ あたり血中トリグリセリド変化率 5.6%, 95%CI: 4.5, 6.7, HDL-C 変化率 0.6%, 95%CI: 0.2, 1.0)。3 年間平均 O ₃ 濃度と総コレステロール, (-1.2%, 95%CI: -1.6, -0.8), 低密度リポ蛋白質コレステロール(LDL-C)(-2.7%, 95%CI: -3.2, -2.2)には負の関連性がみられた (10μg/m ³ あたり総コレステロール変化率-1.2%, 95%CI: -1.6, -0.8, LDL-C 変化率-2.7%, 95%CI: -3.2, -2.2)。3 年間平均 O ₃ 濃度とトリグリセリド症有病率には正の関連性がみられた(10 μg/m ³ あたりの OR=1.17, 95%CI: 1.01, 1.36)。
Yang <i>et al.</i> (2018c)	中国：遼寧省 3 都市 (瀋陽, 鞍山, 錦州)11 地区について測定局から 1km 以内の 3 地域を選択, 計 33 地域	2009 年 4~12 月	同じ地域に 5 年以上居住の 18~74 歳で重大な既往症, 妊娠が無い男女計 15,477 人 (平均(SD) 43.9(13.4) 歳)。糖尿病有病者は 1,694 人 (平均 (SD) 53.7(10.8)歳)。	O ₃ : 2006~2008 年 平均値(8 時間平均 値(時間帯記載なし) ベース)	2006~2008 年 平均値の 11 地区平均値:49.4 μg/m ³ , 範囲 : 27~71μg/m ³	3 年間平均 O ₃ 濃度(8 時間平均値ベース)と 糖尿病に正の関連性がみられた(IQR(22 μg/m ³)あたりの調整後 OR=1.14, 95%CI: 1.05, 1.25)。また, 空腹時及び 2 時間後のグルコース濃度, 2 時間後のインスリン濃度とも正の関連性がみられた(IQR あたりの調整後変化量はそれぞれ, 0.04 mmol/L(95%CI: 0.01, 0.07), 0.13 mmol/L(95%CI: 0.05, 0.22), 1.43 μU/L(95%CI: 0.15, 2.71))。層別化解析では 50 歳未満, あるいは過体重又は肥満の対象者において影響が大きかった。
Yang <i>et al.</i> (2018d)	中国：遼寧省 3 都市 (瀋陽, 鞍山, 錦州)の 33 地域(11 地区からそれぞれ 3 地域)	2009 年	同じ地域に 5 年以上居住した 18~74 歳 15,477 人 (平均(SD) 44.97(13.45) 歳)。メタボリックシンドローム有病率は 30.37%。	O ₃ : 2006~2008 年 平均値(8 時間平均 値(時間帯記載なし) ベース)	2006~2008 年 平均値の 11 地区平均値, 範囲 : 49.40μg/m ³ , 27~71μg/m ³	2006~2008 年 平均 O ₃ 濃度(8 時間平均値ベース)と調整後のメタボリックシンドローム有病率に正の関連性がみられた(10μg/m ³ あたりの OR=1.10(95%CI: 1.01, 1.18))。
Chen <i>et al.</i> (2019d)	米国：カリフォルニア 州南部 8 地域	2014~2018 年	2011 年 10 月~2012 年 6 月の CHS 追跡調査で特定した過体重, 肥満の 1,154 人, 正常体重 1,957 人から NRAP(道路近傍大気汚染指標)曝露	O ₃ : 調査訪問前 1 カ月(短期), 1 年間 (長期)平均値(日平均値ベース)	短期曝露対象者平均値 (SD):48.3(14.3)ppb 長期曝露対象者平均値 (SD):48.2(6.4)ppb	調査訪問前 1 カ月及び 1 年間平均 O ₃ 濃度とメタボリックシンドローム主成分スコアとの関連性に線形からの逸脱はみられなかったことから, NO ₂ , PM _{2.5} , NRAP を含めた複数汚染物

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			に基づく確率加重サンプリングアプローチを用いてそれぞれ 137 人, 36 人を選択, 計 173 人(平均年齢(SD)19.8(1.1)歳, 男性 54.3%)。1 型, 2 型糖尿病患者, インスリン, グルコース代謝, 体内組成に影響する服薬, 診断のある者は除外した。			質モデルにより線形関係に基づき解析した結果, 月平均, 年平均いずれの O ₃ 濃度についても主成分スコアとの関連性はみられなかった(主成分 1~5 のスコアについて O ₃ 濃度への回帰係数は年平均濃度 2SD(12.8 ppb)あたり最小-0.30, 最大 0.15, 月平均濃度 2SD(28.6 ppb)あたり最小-0.34, 最大 0.28。95%CI の記載なし)。
Shin <i>et al.</i> (2019a)	韓国：全国 254 地区	2012 年	地区毎に抽出された 19 歳以上の調査参加者のうち, 同じ住所に 10 年以上居住し, 大気汚染物質測定局と居住地をマッチングできた 100,867 人(平均年齢(SD): 47.8(0.06)歳, 女性 50.1%)。うち糖尿病は 7.6%, 脂質代謝異常は 11.1%, 肥満は 23.4% の有病率であった。	O ₃ : 2003~2012 年平均値(1 時間値ベース)	測定局平均値(SD): 23.4(4.5) ppb 範囲: 15.4~37.0 ppb	2003~2012 年平均 O ₃ 濃度と糖尿病, 脂質代謝異常, 肥満に正の関連性がみられた。
Li <i>et al.</i> (2019a)	中国：浙江省 寧波	2008~2015 年	対象期間中に新規で 2 型糖尿病と診断された患者 25,130 人 (平均(SD) 65.17(12.82)歳)	O ₃ : 月平均値(日最高 8 時間値ベース)	月平均値の期間中平均値(SD): 71.10(34.36)µg/m ³ 範囲: 16.25~144.00µg/m ³	月平均 O ₃ 濃度と 2 型糖尿病の新規発症に負の関連性がみられた(10 µg/m ³ あたりの相対リスクは, 男女全体では 0.78(95%CI: 0.68, 0.90), 男性は 0.78(95%CI: 0.69, 0.90), 女性は 0.78(95%CI: 0.67, 0.91))。
Weaver <i>et al.</i> (2019)	米国：ミシシッピ州 Jackson Metropolitan Statistical Area(MSA)	2000~2004 年	Jackson Heart Study 参加のアフリカ系米国人で正確な住所の得られた 5,090 人(平均年齢(SD) 55.4(12.8)歳, 女性 63.8%)。6.5%で推定糸球体濾過量(eGFR)異常値(<60 mL/min/1.73m ²), 12.7%で尿中アルブミン/クレアチニン比 (UACR)異常値 (>30mg/g)	O ₃ : 検査前 1, 3 年間平均値(排出量データと 1 時間値データより計算した推定値)	対象者平均値(SD): 1 年平均濃度 40.2(2.7) ppb, 3 年平均濃度 40.7(2.6) ppb	1 年間平均 O ₃ 濃度, 3 年間平均 O ₃ 濃度は推定糸球体濾過量との負の関連性(社会人口学的因子, 医療歴について調整したモデルでの 1ppb あたりの回帰係数それぞれ-0.3 mL/min/1.73m ² (95% CI: -0.5, -0.01), -0.3mL/min/1.73m ² (95% CI: -0.6, -0.04)), 血清中クレアチニンとの正の関連性(回帰係数それぞれ 0.005 mg/dL(95% CI: 0.0006, 0.01), 0.005 mg/dL(95% CI: 0.0005, 0.01)) がみられ, O ₃ 濃度上昇による腎機能の低下が示された。

2.2. 神経系影響

■ 海外研究 (14 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Chen & Schwartz (2009)	米国：全国	1988～1991 年	the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) の 1989-1991 年参加者で 1 回以上中枢神経機能試験を受け、大気汚染物質データが得られた成人 1,764 人(平均年齢(SD) 37.5(10.9)歳)	O ₃ ：年平均値(居住している郡の集計値、詳細の記載なし)	対象者平均値(SD)：26.5(5.2) ppb	単変量解析では、年平均 O ₃ 濃度と symbol-digit substitution test 及び serial-digit learning test スコア変化に正の関連性がみられ(10 ppb あたり symbol-digit substitution test スコア変化 0.15(95%CI: 0.04, 0.26), serial-digit learning test スコア変化 0.59(95%CI: 0.14, 1.05)), 多変量解析においてもこれらの関連性はみられた。一方, simple reaction time test スコアとの関連性はみられなかった。
Jung <i>et al.</i> (2013)	台湾	2000～2010 年	the Longitudinal Health Insurance Database 2000 から検索した、ベースライン時点で自閉スペクトラム症診断の無い 3 歳未満の子供 49,073 人。追跡中に 342 人が自閉スペクトラム症診断を受けた。	O ₃ ：診断前 1, 2, 3, 4 年間平均値(日最高 1 時間値ベース)	診断前 1 年間平均値の対象者中央値 106.44 ppb 図からの読み取り値 期間中春季平均値(SD): 約 110(20)ppb 期間中夏季平均値(SD): 約 100(20) ppb 期間中秋季平均値(SD): 約 120(25) ppb 期間中冬季平均値(SD): 約 95(30) ppb	単一汚染物質モデルで診断前 1 年間平均 O ₃ 濃度と調整後の自閉スペクトラム症新規診断に正の関連性がみられ(10 ppb あたりの HR=1.59(95%CI: 1.42, 1.79)), 診断間 2, 3, 4 年間平均 O ₃ 濃度を使用した場合, CO, NO ₂ , SO ₂ との 2 汚染物質モデルでの解析についても同様であった。
Gatto <i>et al.</i> (2014)	米国：Los Angeles Basin	2000～2006 年	健康で認知機能に問題の無い男性、閉経後の女性、計 1496 人(平均年齢(SD) 60.5(8.1)歳、女性 79.4%)	O ₃ ：2 年間平均値(認知機能評価年とその前年の居住地における濃度、日最高 8 時間値ベース)	男性平均値(SD)：37.7(5.7)ppb、女性平均値(SD)：40.5(5.2)ppb 低濃度群(第 1 三分位)：≤ 34 ppb)、中濃度群(第 2 三分位)：34< ≤ 49 ppb、高濃度群(第 3 三分位)：49 ppb<	2 年間平均 O ₃ 低濃度群(第 1 三分位、≤ 34 ppb)と比較して高濃度群(第 3 三分位、49 ppb<)における実行機能の低下(回帰係数=-0.66; 95%CI: -1.35, 0.03)、中濃度群(34～49 ppb)における論理記憶スコアの上昇がみられた(回帰係数=0.31; 95%CI: 0.01, 0.60)。
Jung <i>et al.</i> (2015)	台湾	2001～2010 年	the Longitudinal Health Insurance Database 2000 からベースライン時点でアルツハイマー病ではない 65 歳以上の 95,690 人(2001 年開始時点は 97,627 人)を抽出、うち追	O ₃ ：日最高 8 時間値の年間上位第 4 位値	ベースラインにおける、追跡中アルツハイマー病罹患患者平均値：88.97 ppb、範囲：52.79～106.74ppb、非罹患患者平均値：88.50 ppb、範囲：52.79～106.81ppb	ベースライン時、日最高 8 時間値の年間第 4 位の O ₃ 濃度と調整後のアルツハイマー病新規診断に弱い正の関連性がみられ (IQR(9.63 ppb)あたりの HR=1.06(95%CI: 1.00, 1.12)), 追跡期間中の O ₃ 濃度変化と調整後のアルツハイマー病新規診断には正の

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			跡中アルツハイマー病診断 1,399 人		2001～2010 年の濃度変化 のアルツハイマー病罹患 者平均値：4.40 ppb, 範 囲：-24.65～34.85ppb, 非 罹患患者平均値：-3.26 ppb, 範囲：-24.65～25.53ppb	関連性がみられた(IQR(10.91 ppb)あたりの HR=3.12(95%CI: 2.92, 3.33))。
Kirrane <i>et al.</i> (2015)	米国：ノースカロライ ナ州, アイオワ州	登録:1993～1997 年, 追跡調査:1999～2003 年, 2005～2010 年	AHS(Agricultural Health Study) 対象者の農業従事者とその配 偶者 84,739 人のうち農薬使 用, ライフスタイル, 病歴な どに関する質問票に完全に回 答し, 登録時住所の得られた ノースカロライナ州 29,716 人, アイオワ州 53,219 人(登 録時年齢 12～92 歳)。この うちパーキンソン病症例はそれ ぞれ 104 人, 195 人。残り 29,612 人, 53,024 人を対照と する。	O ₃ : 2005 年平均値, 4～10 月平均値(日最高 8 時間値 ベース) (2002～2005 年平 均値との相関が高いため 以降省略), 2002～2005 年 平均値, 4～10 月平均値(日 最高 8 時間値ベース)	ノースカロライナ州対象 者平均値(SD), 最大値: 2002～2005 年平均値: 40.6(1.6)ppb, 46.5ppb 2002～2005 年 4～10 月 平均値:46.7(2.0)ppb, 53.6ppb アイオワ州対象者平均 (SD), 最大値: 2002～2005 年平均 値:39.0(1.1)ppb, 41.5ppb 2002～2005 年 4～10 月 平均値:45.6(1.0)ppb, 48.0ppb	2002～2005 年温暖期(4～10 月)平均 O ₃ 濃度 (日最高 8 時間値ベース)と、年齢、性別、 喫煙、農薬使用累積日数調整後のパーキン ソン病にノースカロライナ州の農薬使用者 において 正の関連性がみられたが (IQR(3.45 ppb)あたりの OR=1.49(95% CI: 1.00, 2.23)), アイオワ州では関連性はみら れなかった IQR(0.80 ppb)あたりの OR=0.97(95%CI: 0.85, 1.10))。2002～2005 年平均 O ₃ 濃度とパーキンソン病診断との 関連性は州によらずみられなかった。
Wu <i>et al.</i> (2015)	台湾：台北, 基隆 都 市圏	2007～2010 年	60 歳以上の対象地域居住者 のうち症例は教育研究病院 3 院のアルツハイマー型認知症 患者 249 人(平均年齢 (SD)79.1(6.9)歳, 女性 66%), 血管性認知症 125 人(平均年 齢 79.9(7.0)歳, 女性 56%)(抑 鬱, パーキンソン病, 出血性 脳卒中, 脳梗塞, 脳腫瘍の患 者は除外), 対照は健康チェ ックプログラム参加者, 病院 の志願者から募集した健康者 497 人(平均年齢 72.9(6.1)歳, 女性 52%)。	O ₃ : 1993～2006 年平均値 (環境保護局の測定データ より時空間分布を算出)	対照における曝露第 1 三 分位:20.20ppb, 第 2 三分 位:21.56ppb	1993～2006 年平均 O ₃ 濃度とアルツハイマ ー型認知症, 血管性認知症との正の関連性 がみられ(最低三分位と比較し最高三分位 における調整後のアルツハイマー型認知症 OR=2.00(95%CI: 1.14, 3.50), 調整後の血管 性認知症 OR=2.09(95%CI: 1.01, 4.33)), い ずれも濃度による線形トレンドが認められた (アルツハイマー: p=0.03, 血管性認知症: p =0.05)。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Lee <i>et al.</i> (2016)	台湾	2007～2009 年	35 歳以上のパーキンソン病による初回受診患者 11,117 人 (平均年齢(SD)72.22(10.0)歳) を症例とし、対照は 2000 年 Longitudinal health insurance database から症例 1 人に年齢、性別をマッチングして 4 人を選択した計 44,468 人。二次性パーキンソン症候群の診断、初回パーキンソン病診断前 180 日以内の精神安定剤処方、初回パーキンソン病診断前の期間中の認知症診断を受けた者は除外した。	O ₃ : 1998 年からパーキンソン病発症までの平均値 (日平均値ベース)	症例群平均値(SD): 26.07(3.3)ppb 対照群平均値(SD): 26.10(3.2)ppb 両群含めた範囲: 19.00～ 39.15 ppb	CO, NOx, SO ₂ , PM ₁₀ を含めた複数汚染物質モデルにおいて、日平均 O ₃ 濃度の 1998 年からパーキンソン病発症までの期間平均値とパーキンソン病に正の関連性がみられた (複数汚染物質モデルで IQR(4.37 ppb)あたりの OR=1.06, 95%CI: 1.02, 1.11)。
Chen <i>et al.</i> (2017c)	カナダ：オンタリオ州	2001 年 4 月～2013 年 3 月	カナダ出生、オンタリオ州在住 5 年以上カナダ出生、オンタリオ州在住 5 年以上の州健康保険に加入している成人から成る Ontario Population Health and Environment Cohort (ONPHEC)のうち、認知症非罹患の 55～85 歳、2,066,639 人。追跡期間中の認知症発症者 257,816 人 (平均(SD) 73.8(6.9)歳)。	O ₃ : 温暖期平均値(5～10 月)の発症 2 年前までの 5 年間平均値(日最高 8 時間値ベース)	5 年間累積曝露(発症 2 年前まで ベースライン時の居住地での曝露)の対象者平均値: 45.8 ppb, 範囲: 22.3～58.9 ppb	単一汚染物質モデルでは発症 2 年前までの 5 年間平均の温暖期(5～10 月)平均 O ₃ 濃度と認知症発症に負の関連性がみられたが、合併症の有無や社会経済的背景について調整すると関連性は失われた。PM _{2.5} , NO ₂ との 3 汚染物質モデルにおいても関連性はみられなかった。
Kioumourtzoglu <i>et al.</i> (2017)	米国：全国	1996 年 6 月～2008 年 5 月	1996 年時点でうつ病ではない、Nurses' Health Study 参加者の中高年女性 41,844 人(平均年齢(SD)66.6(7.6)歳)。追跡期間中のうつ病発症者 5,003 人	O ₃ : 夏季(5～9 月)平均値	対象者平均値(SD): 31.9(5.3)ppb	夏季(5～9 月)平均 O ₃ 濃度とうつ病発症(最初の医師による診断または抗うつ剤使用)に正の関連性がみられ(10 ppb あたりの交絡因子調整後 HR は 1.06, 95%CI: 1.00, 1.12), 1 年間平均 PM _{2.5} 濃度との 2 汚染物質モデルでも関連性に変化はなかった。うつ病発症の定義を抗うつ剤の使用に限定すると正の関連性は強まった(10 ppb あたりの HR=1.08(95%CI: 1.02, 1.14))。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Carey <i>et al.</i> (2018)	英国：グレーターロンドン(高速環状道路 M25 内側)	2005～2013 年	2005 年 1 月 1 日時点で認知症歴、ケアホーム入所歴が無く、75 の一般診療所に 1 年以上前に登録しており、大気汚染物質曝露推定値とリンクできた 50～79 歳, 130,978 人(男性 49.7%) (50～59 歳 45.5%、60～69 歳 31.3%、70～79 歳 23.2%)。2013 年 12 月までの追跡調査で 2,181 人が認知症診断を受け、そのうち 848 人がアルツハイマー疾患, 634 人が血管性認知症, 48 人が両方の診断を受けた。	O ₃ : 2004 年平均値	対象者平均値(SD): 38.0(3.9)µg/m ³	年平均 O ₃ 濃度と認知症初回診断の負の関連性がみられた (IQR(5.56 µg/m ³)あたりの認知症診断 HR=0.84; 95%CI: 0.75, 0.93)。
Cerza <i>et al.</i> (2018)	イタリア：ローマ	2008 年 1 月～2013 年 12 月	2001 年 10 月 21 時点でパーキンソン病ではない 50 歳以上のローマ居住者(刑務所, 病院, 老人ホーム等の施設を除く)で、共変数および住所に基づく曝露の情報が得られた 1,008,253 人(男性 44%。追跡開始時の平均年齢(SD)63(12)歳), うち 13,104 人が追跡期間中にパーキンソン病新規発症	O ₃ : 5～9 月平均値(8 時間平均値(時間不明)ベース)(ベースラインの居住地における推定値)	対象者平均値 (SD):97.4(6.4)µg/m ³ , 範囲 : 54.6～112.8µg/m ³	夏季(5～9 月)平均の 8 時間平均 O ₃ 濃度とパーキンソン病発症に正の関連性がみられた(10 µg/m ³ あたりの HR= 1.02, 95%CI: 1.00, 1.05)。
Cleary <i>et al.</i> (2018)	米国：全国	2004～2008 年。追跡平均(SD) 4.4(0.6)年(最大 7.5 年)	ワシントン大学 National Alzheimer's Coordinating Center による national Alzheimer's Disease Center(ADC) プログラムの 60 歳以上参加者のうち, Mini-Mental Status Examination(BLMMSE)ベースラインスコア>0 かつ 3 回以上の訪問があり追跡中に認知低下の診断を 1 回以上受けて	O ₃ : 年平均値(日最高 8 時間値ベース)	2004～2008 年各年の Zip code 単位平均値の平均値 (SD): 38.7(3.3) ppb 範囲: 30.4～47.5ppb 低濃度(第 1 三分位 30.4～36.7 ppb), 中濃度(第 2 三分位 36.7～40.0 ppb),高濃度群(第 3 三分位 40.0～47.5 ppb)	1 年あたりの MMSE(Mini-Mental Status Examination)スコア低下は認知機能低下に関わる因子の調整前のモデルでは 2004～2008 年平均 O ₃ 低濃度群(第 1 三分位 30.4～36.7 ppb)と比較し高濃度群(第 3 三分位 40.0～47.5 ppb)の方が大きかった。認知機能低下関連因子調整モデルではベースライン時点の MMSE, CDR-SB とともに O ₃ 高濃度群は低濃度群よりも認知機能が低かった。対象者全体及びベースライン時認知機能正常群(MMSE ≥24)では、年あたりの認知機

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			いる, 2005~2008 年の居住地情報の得られている 5,116 人 (平均(SD) 76.8(7.7)歳)			能低下は濃度依存的に大きくなった(対象者全体で MMSE スコアの年低下は O ₃ 高, 中, 低濃度群でそれぞれ 1.4, 1.3, 1.1)(p<0.05)が, 非正常群では O ₃ 濃度と認知機能低下に関連性はみられなかった。APOE4 アレル所持者は非所持者より認知機能低下速度が大きかった。
Shin <i>et al.</i> (2018b)	カナダ：オンタリオ州	2001 年 4 月~2013 年 3 月	カナダ出生, オンタリオ州在住 5 年以上の州健康保険に加入している成人から成る Ontario Population Health and Environment Cohort (ONPHEC) のうち, 2001 年 4 月 1 日時点で 55~85 歳で, パーキンソン病診断歴の無い 2,194,519 人。追跡期間中のパーキンソン病患者 38,475 人 (平均(SD) 69.7(7.5)歳)	O ₃ : 罹患 2 年前までの 5 年間移動平均値(日最高 8 時間値ベース)	2001 年平均値のオンタリオ州平均値(SD): 49.8(4.6)ppb, 範囲: 24.3~64.1 ppb	パーキンソン病罹患の 2 年前までの 5 年間平均 O ₃ 濃度とパーキンソン病罹患には正の関連性がみられた(IQR(6.3ppb)あたりの HR=1.04, 95%CI: 1.01, 1.07)。個人, 地域に関する調整因子を加えても大きな変化はみられなかったが, PM _{2.5} , NO ₂ を含めたモデルでは関連性はみられなくなった。また, 罹患 10 年前までの 5 年間平均 O ₃ 濃度とパーキンソン病罹患との負の関連性がみられた(IQR(11.3ppb)あたりの HR= 0.93; 95% CI: 0.89, 0.98)。
Zhao <i>et al.</i> (2019)	ドイツ：ミュンヘン, Wesel	2010~2014 年	出生コホート(1995~1998 年に GINIplus, または 1997 年~1999 年に LISA)に登録され, 調査時点で 15 歳, かつ 1 年以上在住のミュンヘン住民 1,565 人と Wesel 住民 1,262 人。抑うつ症状有病率はミュンヘン 13.8%, Wesel 10.9%。	O ₃ : 年平均値(抑うつ症状評価前年), 日最高 8 時間値 120 µg/m ³ 超過日数/年	評価前 1 年間平均値のドイツ環境庁推定値平均(SD), 範囲, 120 µg/m ³ 超過日数/年のドイツ環境庁推定値平均値(SD) ミュンヘン: 43.1(2.9)µg/m ³ , 31.0~48.4µg/m ³ , 14.7(4.7)日 Wesel: 41.1(3.3)µg/m ³ , 30.4~48.4µg/m ³ , 15.6(4.5)日 全体: 42.2(3.2)µg/m ³ , 30.4~48.4µg/m ³ , 15.1(4.6)日	O ₃ 長期曝露と抑うつ症状に関連性はみられなかった(全体で評価前年平均 O ₃ 濃度 IQR(3.2 µg/m ³)あたりの OR=1.08(95%CI: 0.94, 1.23), 日最高 8 時間濃度 120µg/m ³ 超過日数 IQR(7.0 日)あたりの OR=1.02(95%CI: 0.81, 1.28))。

2.3. 遺伝子傷害性・発がん影響

■ 海外研究 (16 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Abbey <i>et al.</i> (1991)	米国：カリフォルニア州	1977年4月～1982年12月	1976年時点でカリフォルニア州の住人で現住居から5マイル以内に少なくとも10年間居住している、セブンスデーアドベンチスト健康調査の参加者 6,303 人。非喫煙者。	O ₃ ：1966～1977年、1973～1977年平均値、平均 10 pphm 超過時間数/年	対象者別 1973～1977年平均 O ₃ 濃度分布範囲は概ね 1.0～4.0 pphm、10 pphm 超過時間数は概ね 0～900 時間/年(図示のみ)	100 ppb を超える O ₃ への曝露時間数とがん罹患に関連性はみられなかった。
Beeson <i>et al.</i> (1998)	米国：カリフォルニア州	1977～1992年	ベースライン時に 27～95 歳のセブンスデーアドベンチスト信者の非ヒスパニック系白人非喫煙者 6,338 人 (O ₃ については 586 人除外)、うち追跡中の肺がん発症者 36 人	O ₃ ：1973年～発症3年前平均濃度(8時間平均値(9～17時)ベース) 60, 80, 100, 120, 150 ppb 超過時間数/年	対象者平均値(SD)、範囲(範囲は図からの読み取り値) 年平均値：26.2(7.7) ppb、0～42 ppb 100ppb 超過時間数/年：333(297.3)時間/年、0～950 時間/年	肺がん発症は O ₃ 濃度 100 ppb 超過時間数/年の 1973年～発症3年前平均値との間に、男性においてのみ正の関連性がみられたが (IQR(556 時間/年)あたりの相対リスクは 3.56, 95%CI: 1.35, 9.42), 1973年～発症3年前年平均 O ₃ 濃度との関連性はみられなかった。
Peluso <i>et al.</i> (2005)	欧州：7ヶ国 (デンマーク、イタリア、オランダ、ノルウェー、スペイン、スウェーデン、英国)	1993～1998年登録、平均 89 カ月追跡	症例：肺がん 115 人、上部呼吸器がん(咽頭、喉頭)82 人、膀胱がん 124 人、白血病 166 人、マッチングによる対照群(被験者：対照者でそれぞれ、質問票 1:3、実験室解析 1:2)	O ₃ ：年平均値(ベース不明)	記載なし	全汚染物質モデルにおいて、1990～1994年平均 O ₃ 濃度と調整後の DNA 付加体との正の関連性がみられた。採血年平均 O ₃ 濃度と DNA 付加体検出に正の関連性がみられた(O ₃ 濃度最高三分位の下位 2 三分位に対する OR=1.97, 95%CI: 1.08, 3.58)
Pereira <i>et al.</i> (2005)	ブラジル：サンパウロ市 12 地区	1997年	対象地域居住者 964,630 人(1997年)、うち喉頭がん 70 人、肺がん 364 人。	O ₃ ：1981年大気質基準超過日数、1981～1990年平均大気質基準年間超過日数(大気質基準値の記載なし)	1981年大気質基準超過日数 地区別範囲：10.0～93.0 日 1981～1990年平均年間超過日数 地区別範囲：19.6～67.1 日	1981～1990年平均の O ₃ 大気質基準の年間超過日数と喉頭がんとの正の相関がみられた(r=0.9929)。
Huen <i>et al.</i> (2006)	米国：カリフォルニア州 Oakland	2001年4～11月 (明記されていないが、図と一部記載から読み取り)	アフリカ系米国人 子供 65 人 (平均 7.3 歳、範囲 4～12 歳) と母親 39 人 (年齢記載なし)	O ₃ ：月平均値(日最高 8 時間値ベース)	記載なし	子供及びその母親において月平均 O ₃ 濃度とリンパ球及び顆粒細胞における小核数の正の関連性がみられた(子供の O ₃ 濃度への回帰係数(SE)はそれぞれ 2.60(1.23), 0.95(0.42), 母親では 1.21(0.19), 1.10(0.53))。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
Palli <i>et al.</i> (2009)	イタリア：フィレンツェ都市圏	1993年3月～1999年9月	健康な成人71人(交通曝露労働者44人, 地元在住者27人)	O ₃ ：採血前5～90日間平均値(日平均値ベース)	記載なし	対象者全体では採血前10日間以上の平均O ₃ 濃度とDNA傷害に正の相関がみられ、男性、非喫煙者、交通排気曝露労働者において多くの曝露ウィンドウで正の相関がみられた。交通排気曝露労働者では採血前60日間～90日間の平均O ₃ 濃度とDNA傷害に正の相関がみられた一方、地元在住者では、正の相関がみられたのはより短期間である採血前5, 15日間平均O ₃ 濃度に限定されていた。年齢、性別、喫煙歴、交通汚染曝露、居住地域を含めた多変量解析の結果、採血前60日間～90日間の平均O ₃ 濃度とDNA傷害に正の関連性がみられた。
Badaloni <i>et al.</i> (2013)	イタリア：全国(20州のうちの14州)	1998～2001年	対象地域における1998～2001年に0～10歳で白血病と診断された患者620人(急性リンパ性544人、非リンパ性76人)を症例、症例1人に対し生年月日、性別、居住州の一致する非白血病患者2人をマッチングして得られた計957人を対照とした。	O ₃ ：出生地における6年間平均値(LURモデルによる推定値)	症例平均値(SD)48.4(9.7)μg/m ³ , 範囲23.4～98.7μg/m ³ , 対照平均値(SD)48.2(9.6)μg/m ³ , 範囲24～84.5μg/m ³	出生地における6年間平均O ₃ 濃度と小児白血病診断に関連性はみられなかった(O ₃ 濃度第1四分位と比較した第24四分位における小児白血病OR=1.10, 95%CI: 0.76, 1.59)。
Hystad <i>et al.</i> (2013)	カナダ：8州(州名記載なし)	1994～1997年	症例：州のがん登録から無作為抽出した、初めての診断から1～3カ月の組織学的に確認された肺がん罹患患者2,390人。平均年齢(SD)63.5(8.2)歳。 対照：各州から無作為抽出し性別、年齢層(5歳毎)について症例とマッチングした3,507人。平均年齢(SD)59.0(12.6)歳	O ₃ ：居住歴に基づく1975～1994年夏季(5～9月)平均値(時空間モデルにより夏季平均値を推定)	時空間モデルによる推定値対象者平均値(SD): 20.3(4.9)ppb, 範囲: 6.6～33.8ppb	居住歴に基づく1975～1994年夏季(5～9月)平均O ₃ 濃度と肺がん有病に関連性はみられなかった(10ppbあたりのOR=1.09, 95%CI: 0.85-1.39)。居住地に最も近い固定測定局測定値に基づくO ₃ 濃度を用いても関連性はみられなかった。
Guo <i>et al.</i> (2016)	中国：全国(75地域)	1990～2009年	対照期間中の中国全国の75地域のがん登録に登録されている肺がん患者、368,762人	O ₃ ：年平均値(リモートセンシング、大気輸送モデル、観測データより算出)	期間中平均値: 東北地区約40ppb以下, 南西地区約40～50ppb, 華北～西北地区約60～70ppb, チベット自治区約70ppb以上(いずれも図からの読み取り値)	全対象者における年平均O ₃ 濃度と肺がん罹患に正の関連性がみられた(10ppb増加あたりの相対リスク=1.087, 95%CI: 1.079, 1.095)。 郊外住民(1.004; 95%CI: 0.980, 1.028)と比較して、都会の住民(1.083; 95%CI: 1.075, 1.092)では正の関連性が強かった。また、

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
						若齢者(30～65 歳: 1.083; 95%CI: 1.071, 1.096)と比較して、高齢者(65～75 歳: 1.119; 95%CI: 1.105, 1.133)で正の関連性が強かった。
Yang <i>et al.</i> (2016)	米国, 欧州, 中国, 日本, ニューージーランド	1974～2009 年(対象文献全体として)	1999～2013 年に出版された肺がんリスクと屋外大気汚染物質長期曝露との関連についての研究 21 報(コホート研究 20, コホート内症例対照研究 1 報。O ₃ については 5 報)。ほとんどの研究が成人男女を対象(一部, 男女一方のみ, または対象年齢層不明)。	記載なし	記載なし	O ₃ 濃度の得られた 5 報のメタ解析の結果, O ₃ 長期曝露と肺がん罹患または死亡との関連はみられなかった(10 ppb 当たりの肺がん死亡または罹患の相対リスク=0.94; 95%CI: 0.81, 1.08, 異質性 I ² =60.5%)。
Yaghjian <i>et al.</i> (2017)	米国：全国	2001～2009 年	乳がん歴の無い, マンモグラフィスクリーニングを受けた 40 歳以上の女性 279,967 人。乳房密度により脂肪性乳房: 30,249 人, 散在性乳房: 116,666 人, 不均一高濃度乳房: 110,181 人, 高濃度乳房: 22,871 人,	O ₃ : マンモグラフィ前年平均値(日最高 8 時間値ベース)	対象者中央値: 36.05ppb 範囲: 22.30～57.39 ppb	高濃度乳房の女性におけるマンモグラフィ前年平均 O ₃ 濃度の平均値は脂肪性乳房の女性の平均値と比較して低かった(それぞれ 33.72 ppb, 35.95 ppb)。マンモグラフィ前年平均 O ₃ 濃度と高濃度乳房に負の関連性がみられた(1 ppb 当たりの散在性乳房と比較した OR は 0.97, 95%CI: 0.96, 0.98)一方, 脂肪性乳房とは正の関連性がみられた(1 ppb 当たりの散在性乳房と比較した OR は 1.02, 95% CI: 1.01, 1.03)。
Yue <i>et al.</i> (2017)	中国：天津 27 地区	2011～2015 年	生涯の大部分市内居住の Tianjin Medical University General Hospital 肺がん患者 1,500 人(男性 871 人, 女性 629 人)。年齢層：35 歳 未満 62 人, 35～45 歳 389 人, 45～55 歳 641 人, 56 歳以上 319 人。	O ₃ : 2013 年 11 月～2015 年 6 月の平均値 (日平均値ベース)	期間中平均値: 測定局により 19.43～35.59 μg/m ³	Rough set theory によって大気汚染物質曝露と肺がん罹患率との関連性を評価した結果, O ₃ は, 平均値程度の PM ₁₀ , 及び NO ₂ との組み合わせで女性の肺がん罹患率が著しく低下した。O ₃ 濃度と肺がん罹患率に線形関係はみられなかった。
Bai <i>et al.</i> (2019)	カナダ：オンタリオ州	2001 年 4 月～2015 年 12 月	カナダ出生, オンタリオ州在住 5 年以上の州健康保険に加入している成人から成る Ontario Population Health and Environment Cohort (ONPHEC)のうち, ベースライン(2001 年 4 月)時点で 35～85 歳(平均 53.1 歳), がんの診断歴がない長期居住者 4,952,022 人, うち 100,146 人が追跡中に肺がんを発症。	O ₃ : 発症 4 年前までの 3 年間温暖期(5～10 月)平均値 (日最高 8 時間値ベース) Ox : [(1.07×NO ₂)+(2.075×O ₃)]/3.145 により算出	ベースライン 4 年前までの 3 年間温暖期平均 O ₃ 濃度の対象者平均値(SD): 43.4(5.5)ppb, 範囲:24.3～57.7ppb 同 Ox 濃度の対象者平均値 (SD): 35.0(3.6)ppb, 範囲:17.9～49.1ppb	発症 4 年前までの 3 年間温暖期平均 O ₃ 濃度, Ox 濃度と肺がんに負の関連性がみられた(調整後の HR はそれぞれ 8.2 ppb あたり 0.97 (95% CI: 0.96-0.98), 3.3ppb あたり 0.99 (95% CI: 0.98-1.00))が, 乳がんとの関連性はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O ₃ に関する主な結果
			乳がんについては女性 2,564,340 人 (平均 53.7 歳) を対象者とし, 91,146 人が追跡中に乳がんを発症。			
Chu <i>et al.</i> (2019)	台湾：64 自治体(大気質測定局を有する自治体)	2012～2013 年	成人予防医療サービスに 2012～2013 年に加入した 64 自治体居住, 40 歳以上の男性 482,659 人。このうち 1,617 人が口蓋がんの診断あり。	O ₃ ：2009 年平均値 (日平均値ベース)	2009 年平均値の自治体平均: 30.88 ppb 範囲: 21.67～43.88 ppb	年平均 O ₃ 濃度と口蓋がんに関連性はみられなかった(O ₃ 濃度第 1 四分位群 と比較した第 2, 3, 4 四分位群の口蓋がん OR は 1.26(95%CI: 1.11, 1.42)、0.94 (95%CI: 0.80, 1.11), 1.00(95%CI: 0.84, 1.19))。
Kim <i>et al.</i> (2019a)	韓国：全国 254 地区	2012 年 8～10 月	地区毎に抽出された 19 歳以上の調査参加者のうち, 同じ住所に 10 年以上居住し, 大気汚染物質測定局と居住地をマッチングできた 100,867 人 (平均年齢(SD): 47.8(0.06)歳, 女性 50.1%)。このうち 3.0%にがんの診断あり。	O ₃ ：2003～2012 年平均値(1 時間値ベース)	測定局平均値(SD): 23.4(4.5) ppb 範囲: 15.4～37.0 ppb	2003～2012 年平均 O ₃ 濃度 とがん有病に正の関連性がみられた(IQR(6.2 ppb)あたりの交絡因子調整後の OR は 1.04, 95%CI: 1.01, 1.07)。 肥満の 50 歳以上, 特に 50～60 歳でがんとの正の関連性は強まり(50～60 歳で OR は 1.20(95%CI: 1.08, 1.33), 60 歳より上では 1.12(95%CI: 1.04, 1.20)), 性別, 健康に関わる行動によらなかった。非肥満の対象者, 50 歳未満の肥満対象者では関連性はみられなかった。
Lin <i>et al.</i> (2019a)	台湾：全域	2001～2010 年	National Health Institute Research Database(NHIRD)から無作為に抽出された 100 万人の受給者を含む Longitudinal Health Insurance Database 2000 においてベースライン(2001 年 1 月 1 日)以前に子宮筋腫の診断を受けておらず,必要なデータが得られた,25～45 歳の女性 224,675 人, うち調査期間中に子宮筋腫新規発症した女性 11,028 人を症例とし, 子宮筋腫診断の無い女性を症例と誕生日でマッチングし 1：4 で無作為に抽出した 44,112 人を対照とした。	O ₃ ：子宮筋腫診断前 2, 4 年間平均値 (日平均値ベース)	診断前 2 年間平均値 対象者平均値(SD): 42.05(6.97) ppb 範囲: 26.11～61.54ppb 診断前 4 年間平均値 対象者平均値(SD): 42.00(6.85) ppb 範囲: 26.66～58.66ppb	単一汚染物質モデルでは診断前 2 年間及び 4 年間平均の O ₃ 濃度と子宮筋腫有病に正の関連性がみられた(10 ppb あたりの調整後の子宮筋腫 OR はそれぞれ 1.064(95%CI: 1.029, 1.100), 1.071(95%CI: 1.030, 1.114))。 診断前 4 年間平均 O ₃ 濃度と子宮筋腫の濃度反応関係を調べた結果, 32～37 ppb で子宮筋腫との正の関連性がみられ, 42 ppb で最も強い関連性がみられた。複数汚染物質モデルでの結果は単一汚染物質モデルとほとんど変わらなかった。

3. 参考文献

- Abbey, D.E., Mills, P.K., Petersen, F.F. & Beeson, W.L. (1991) Long-term ambient concentrations of total suspended particulates and oxidants as related to incidence of chronic disease in California Seventh-Day Adventists. *Environmental Health Perspectives*, 94, 43-50.
- Badaloni, C., Ranucci, A., Cesaroni, G., Zanini, G., Vienneau, D., Al-Aidrous, F., De Hoogh, K., Magnani, C., Forastiere, F. & Group, S.S. (2013) Air pollution and childhood leukaemia: a nationwide case-control study in Italy. *Occupational and Environmental Medicine*, 70, 876-883.
- Bai, L., Shin, S., Burnett, R.T., Kwong, J.C., Hystad, P., van Donkelaar, A., Goldberg, M.S., Lavigne, E., Weichenthal, S., Martin, R.V., Copes, R., Kopp, A. & Chen, H. (2019) Exposure to ambient air pollution and the incidence of lung cancer and breast cancer in the Ontario Population Health and Environment Cohort. *International Journal of Cancer*, 146, 2450-2459
- Beeson, W.L., Abbey, D.E. & Knutsen, S.F. (1998) Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study. *Adventist Health Study on Smog. Environmental Health Perspectives*, 106, 813-822.
- Breitner, S., Schneider, A., Devlin, R.B., Ward-Caviness, C.K., Diaz-Sanchez, D., Neas, L.M., Cascio, W.E., Peters, A., Hauser, E.R., Shah, S.H. & Kraus, W.E. (2016) Associations among plasma metabolite levels and short-term exposure to PM_{2.5} and ozone in a cardiac catheterization cohort. *Environment International*, 97, 76-84.
- Calderón-Garcidueñas, L., Osnaya, N., Rodríguez-Alcaraz, A. & Villarreal-Calderón, A. (1997) DNA damage in nasal respiratory epithelium from children exposed to urban pollution. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 30, 11-20.
- Carey, I.M., Anderson, H.R., Atkinson, R.W., Beevers, S.D., Cook, D.G., Strachan, D.P., Dajnak, D., Gulliver, J. & Kelly, F.J. (2018) Are noise and air pollution related to the incidence of dementia? A cohort study in London, England. *BMJ Open*, 8, e022404.
- Cerza, F., Renzi, M., Agabiti, N., Marino, C., Gariazzo, C., Davoli, M., Michelozzi, P., Forastiere, F. & Cesaroni, G. (2018) Residential exposure to air pollution and incidence of Parkinson's disease in a large metropolitan cohort. *Environmental Epidemiology*, 2, e023.
- Chen, C., Arjomandi, M., Qin, H., Balmes, J., Tager, I. & Holland, N. (2006) Cytogenetic damage in buccal epithelia and peripheral lymphocytes of young healthy individuals exposed to ozone. *Mutagenesis*, 21, 131-137.
- Chen, C., Liu, C., Chen, R., Wang, W., Li, W., Kan, H. & Fu, C. (2018a) Ambient air pollution and daily hospital admissions for mental disorders in Shanghai, China. *Science of the Total Environment*, 613-614, 324-330.
- Chen, H., Kwong, J.C., Copes, R., Hystad, P., van Donkelaar, A., Tu, K., Brook, J.R., Goldberg, M.S., Martin, R.V., Murray, B.J., Wilton, A.S., Kopp, A. & Burnett, R.T. (2017c) Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study. *Environment International*, 108, 271-277.
- Chen, J.C. & Schwartz, J. (2009) Neurobehavioral effects of ambient air pollution on cognitive performance in US adults. *Neurotoxicology*, 30, 231-239.

- Chen, Z., Newgard, C.B., Kim, J.S., O, I.I., Alderete, T.L., Thomas, D.C., Berhane, K., Breton, C., Chatzi, L., Bastain, T.M., McConnell, R., Avol, E., Lurmann, F., Muehlbauer, M.J., Hauser, E.R. & Gilliland, F.D. (2019d) Near-roadway air pollution exposure and altered fatty acid oxidation among adolescents and young adults - The interplay with obesity. *Environment International*, 130, 104935.
- Chen, Z., Salam, M. T., Toledo-Corral, C., Watanabe, R. M., Xiang, A. H., Buchanan, T. A., Habre, R., Bastain, T. M., Lurmann, F., Wilson, J. P., Trigo, E. and Gilliland, F. D. (2016d) Ambient air pollutants have adverse effects on insulin and glucose homeostasis in Mexican Americans. *Diabetes Care*, 39, 547-554.
- Chu, Y.H., Kao, S.W., Tantoh, D.M., Ko, P.C., Lan, S.J. & Liaw, Y.P. (2019) Association between fine particulate matter and oral cancer among Taiwanese men. *Journal of Investigative Medicine*, 67, 34-38.
- Chuang, K.J., Yan, Y.H. & Cheng, T.J. (2010) Effect of air pollution on blood pressure, blood lipids, and blood sugar: A population-based approach. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 52, 258-262.
- Cleary, E.G., Cifuentes, M., Grinstein, G., Brugge, D. & Shea, T.B. (2018) Association of low-level ozone with cognitive decline in older adults. *Journal of Alzheimer's Disease*, 61, 67-78.
- Dales, R.E., Cakmak, S., Vidal, C.B. & Rubio, M.A. (2012) Air pollution and hospitalization for acute complications of diabetes in Chile. *Environment International*, 46, 1-5.
- Di Ciaula, A. (2016) Type I diabetes in paediatric age in Apulia (Italy): Incidence and associations with outdoor air pollutants. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 111, 36-43.
- Dong, G., Qian, Z., Liu, M.M., Wang, D., Ren, W., Flick, L.H., Fu, J., Wang, J., Chen, W., Simckes, M. & Trevathan, E. (2014a) Ambient air pollution and the prevalence of obesity in chinese children: The seven northeastern cities study. *Obesity*, 22, 795-800.
- Gatto, N.M., Henderson, V.W., Hodis, H.N., St John, J.A., Lurmann, F., Chen, J.C. & Mack, W.J. (2014) Components of air pollution and cognitive function in middle-aged and older adults in Los Angeles. *Neurotoxicology*, 40, 1-7.
- Giovannelli, L., Pitozzi, V., Moretti, S., Boddi, V. & Dolara, P. (2006) Seasonal variations of DNA damage in human lymphocytes: correlation with different environmental variables. *Mutation Research*, 593, 143-152.
- Guo, Y., Zeng, H., Zheng, R., Li, S., Barnett, A.G., Zhang, S., Zou, X., Huxley, R., Chen, W. & Williams, G. (2016) The association between lung cancer incidence and ambient air pollution in China: A spatiotemporal analysis. *Environmental Research*, 144, 60-65.
- Hathout, E.H., Beeson, W.L., Ischander, M., Rao, R. & Mace, J.W. (2006) Air pollution and type 1 diabetes in children. *Pediatric Diabetes*, 7, 81-87.
- Hernandez, A.M., Gimeno Ruiz de Porras, D., Marko, D. & Whitworth, K.W. (2018) The association between PM_{2.5} and ozone and the prevalence of diabetes mellitus in the United States, 2002 to 2008. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 60, 594-602.

- Huen, K., Gunn, L., Duramad, P., Jeng, M., Scalf, R. & Holland, N. (2006) Application of a geographic information system to explore associations between air pollution and micronucleus frequencies in African American children and adults. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 47, 236-246.
- Hystad, P., Demers, P. A., Johnson, K. C., Carpiano, R. M. and Brauer, M. (2013) Long-term residential exposure to air pollution and lung cancer risk. *Epidemiology*, 24, 762-772.
- Jerrett, M., Brook, R., White, L.F., Burnett, R.T., Yu, J., Su, J., Seto, E., Marshall, J., Palmer, J.R., Rosenberg, L. & Coogan, P.F. (2017) Ambient ozone and incident diabetes: A prospective analysis in a large cohort of African American women. *Environment International*, 102, 42-47.
- Jung, C.R., Lin, Y.T. & Hwang, B.F. (2013) Air pollution and newly diagnostic autism spectrum disorders: a population-based cohort study in Taiwan. *PloS One*, 8, e75510.
- Jung, C.R., Lin, Y.T. & Hwang, B.F. (2015) Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44, 573-584.
- Kim, H., Kim, W., Choi, J.E., Kim, C. & Sohn, J. (2018a) Short-term effect of ambient air pollution on emergency department visits for diabetic coma in Seoul, Korea. *Journal of Preventive Medicine and Public Health. Yebang Uihakhoe Chi*, 51, 265-274.
- Kim, J.H. & Hong, Y.C. (2012) GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and associations between air pollutants and markers of insulin resistance in elderly Koreans. *Environmental Health Perspectives*, 120, 1378-1384.
- Kim, K.J., Shin, J. & Choi, J. (2019a) Cancer risk from exposure to particulate matter and ozone according to obesity and health-related behaviors: A nationwide population-based cross-sectional study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 28, 357-362.
- Kioumourtoglou, M.A., Power, M.C., Hart, J.E., Okereke, O.I., Coull, B.A., Laden, F. & Weisskopf, M.G. (2017) The association between air pollution and onset of depression among middle-aged and older women. *American Journal of Epidemiology*, 185, 801-809.
- Kirrane, E.F., Bowman, C., Davis, J.A., Hoppin, J.A., Blair, A., Chen, H., Patel, M.M., Sandler, D.P., Tanner, C.M., Vinikoor-Imler, L., Ward, M.H., Luben, T.J. & Kamel, F. (2015) Associations of ozone and PM_{2.5} concentrations with Parkinson's disease among participants in the agricultural health study. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 57, 509-517.
- Lanzinger, S., Rosenbauer, J., Sugiri, D., Schikowski, T., Treiber, B., Klee, D., Rathmann, W. & Holl, R.W. (2018) Impact of long-term air pollution exposure on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: results from the DPV registry. *Diabetologia*, 61, 1354-1361.
- Lee, H., Myung, W., Kim, D.K., Kim, S.E., Kim, C.T. & Kim, H. (2017a) Short-term air pollution exposure aggravates Parkinson's disease in a population-based cohort. *Scientific Reports*, 7, 44741.
- Lee, P.C., Liu, L.L., Sun, Y., Chen, Y.A., Liu, C.C., Li, C.Y., Yu, H.L. & Ritz, B. (2016) Traffic-related air pollution increased the risk of Parkinson's disease in Taiwan: A

- nationwide study. *Environment International*, 96, 75-81.
- Li, H., Duan, D., Xu, J., Feng, X., Astell-Burt, T., He, T., Xu, G., Zhao, J., Zhang, L., You, D. & Han, L. (2019a) Ambient air pollution and risk of type 2 diabetes in the Chinese. *Environmental science and pollution research international*, 26, 16261-16273.
- Li, M., Qian, Z., Vaughn, M., Boutwell, B., Ward, P., Lu, T.a., Lin, S., Zhao, Y., Zeng, X.W., Liu, R.Q., Qin, X.D., Zhu, Y., Chen, W. & Dong, G.H. (2015a) Sex-specific difference of the association between ambient air pollution and the prevalence of obesity in Chinese adults from a high pollution range area: 33 Communities Chinese Health Study. *Atmospheric Environment*, 117, 227-233.
- Li, W., Dorans, K.S., Wilker, E.H., Rice, M.B., Kloog, I., Schwartz, J.D., Koutrakis, P., Coull, B.A., Gold, D.R., Meigs, J.B., Fox, C.S. & Mittleman, M.A. (2018b) Ambient air pollution, adipokines, and glucose homeostasis: the framingham heart study. *Environment International*, 111, 14-22.
- Li, X., Tang, K., Jin, X.R., Xiang, Y., Xu, J., Yang, L.L., Wang, N., Li, Y.F., Ji, A.L., Zhou, L.X. & Cai, T.J. (2018c) Short-term air pollution exposure is associated with hospital length of stay and hospitalization costs among inpatients with type 2 diabetes: a hospital-based study. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 81, 819-829.
- Lim, Y.H., Kim, H., Kim, J.H., Bae, S., Park, H.Y. & Hong, Y.C. (2012) Air pollution and symptoms of depression in elderly adults. *Environmental Health Perspectives*, 120, 1023-1028.
- Lin, C.Y., Wang, C.M., Chen, M.L. & Hwang, B.F. (2019a) The effects of exposure to air pollution on the development of uterine fibroids. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222, 549-555.
- Orioli, R., Cremona, G., Ciancarella, L. & Solimini, A.G. (2018) Association between PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂, O₃ and self-reported diabetes in Italy: A cross-sectional, ecological study. *PloS One*, 13, e0191112.
- Oudin, A., Astrom, D.O., Asplund, P., Steingrimsson, S., Szabo, Z. & Carlsen, H.K. (2018) The association between daily concentrations of air pollution and visits to a psychiatric emergency unit: a case-crossover study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 17, 4.
- Pacini, S., Giovannelli, L., Gulisano, M., Peruzzi, B., Polli, G., Boddi, V., Ruggiero, M., Bozzo, C., Stomeo, F., Fenu, G., Pezzatini, S., Pitozzi, V. & Dolara, P. (2003) Association between atmospheric ozone levels and damage to human nasal mucosa in Florence, Italy. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 42, 127-135.
- Palli, D., Sera, F., Giovannelli, L., Masala, G., Grechi, D., Bendinelli, B., Caini, S., Dolara, P. & Saieva, C. (2009) Environmental ozone exposure and oxidative DNA damage in adult residents of Florence, Italy. *Environmental Pollution*, 157, 1521-1525.
- Peluso, M., Munnia, A., Hoek, G., Krzyzanowski, M., Veglia, F., Airoidi, L., Autrup, H., Dunning, A., Garte, S., Hainaut, P., Malaveille, C., Gormally, E., Matullo, G., Overvad, K., Raaschou-Nielsen, O., Clavel-Chapelon, F., Linseisen, J., Boeing, H., Trichopoulou, A., Trichopoulos, D., Kaladidi, A., Palli, D., Krogh, V., Tumino,

- R., Panico, S., Bueno-De-Mesquita, H.B., Peeters, P.H., Kumle, M., Gonzalez, C.A., Martinez, C., Dorronsoro, M., Barricarte, A., Navarro, C., Quiros, J.R., Berglund, G., Janzon, L., Jarvholm, B., Day, N.E., Key, T.J., Saracci, R., Kaaks, R., Riboli, E. & Vineis, P. (2005) DNA adducts and lung cancer risk: A prospective study. *Cancer Research*, 65, 8042-8048.
- Pereira, F.A., de Assuncao, J.V., Saldiva, P.H., Pereira, L.A., Mirra, A.P. & Braga, A.L. (2005) Influence of air pollution on the incidence of respiratory tract neoplasm. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 55, 83-87.
- Renzi, M., Cerza, F., Gariazzo, C., Agabiti, N., Cascini, S., Di Domenicantonio, R., Davoli, M., Forastiere, F. & Cesaroni, G. (2018) Air pollution and occurrence of type 2 diabetes in a large cohort study. *Environment International*, 112, 68-76.
- Rojas, E., Valverde, M., Lopez, M.C., Naufal, I., Sanchez, I., Bizarro, P., Lopez, I., Fortoul, T.I. & Ostrosky-Wegman, P. (2000) Evaluation of DNA damage in exfoliated tear duct epithelial cells from individuals exposed to air pollution assessed by single cell gel electrophoresis assay. *Mutation Research*, 468, 11-17.
- Shin, J., Choi, J. & Kim, K. J. (2019) Association between long-term exposure of ambient air pollutants and cardiometabolic diseases: A 2012 Korean Community Health Survey. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases, NMCD* 29(2), 144-151.
- Shin, S., Burnett, R.T., Kwong, J.C., Hystad, P., van Donkelaar, A., Brook, J.R., Copes, R., Tu, K., Goldberg, M.S., Villeneuve, P.J., Martin, R.V., Murray, B.J., Wilton, A.S., Kopp, A. & Chen, H. (2018b) Effects of ambient air pollution on incident Parkinson's disease in Ontario, 2001 to 2013: a population-based cohort study. *International Journal of Epidemiology*, 47, 2038-2048.
- Song, J., Liu, Y., Zheng, L., Gui, L., Zhao, X., Xu, D. & Wu, W. (2018) Acute effects of air pollution on type II diabetes mellitus hospitalization in Shijiazhuang, China. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25, 30151-30159.
- Szyszkowicz, M., Kousha, T., Kingsbury, M. and Colman, I. (2016b). Air pollution and emergency department visits for depression: A multicity case-crossover study. *Environmental Health Insights*, 10, 155-161.
- Tamayo, T., Rathmann, W., Stahl-Pehe, A., Landwehr, S., Sugiri, D., Kramer, U., Hermann, J., Holl, R.W. & Rosenbauer, J. (2016) No adverse effect of outdoor air pollution on HbA1c in children and young adults with type 1 diabetes. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219, 349-355.
- Tovalin, H., Valverde, M., Morandi, M.T., Blanco, S., Whitehead, L. & Rojas, E. (2006) DNA damage in outdoor workers occupationally exposed to environmental air pollutants. *Occupational and Environmental Medicine*, 63, 230-236.
- Ward-Caviness, C.K., Breitner, S., Wolf, K., Cyrus, J., Kastenmuller, G., Wang-Sattler, R., Schneider, A. & Peters, A. (2016) Short-term NO₂ exposure is associated with long-chain fatty acids in prospective cohorts from Augsburg, Germany: results from an analysis of 138 metabolites and three exposures. *International Journal of Epidemiology*, 45, 1528-1538.

- Weaver, A.M., Wang, Y., Wellenius, G.A., Young, B., Boyle, L.D., Hickson, D.A. & Diamantidis, C.J. (2019) Long-term exposure to ambient air pollution and renal function in African Americans: the Jackson Heart Study. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 29, 548-556.
- White, L.F., Jerrett, M., Yu, J., Marshall, J.D., Rosenberg, L. & Coogan, P.F. (2016) Ambient air pollution and 16-year weight change in African-American women. *American Journal of Preventive Medicine*, 51, e99–e105.
- Wu, Y.C., Lin, Y.C., Yu, H.L., Chen, J.H., Chen, T.F., Sun, Y., Wen, L.L., Yip, P.K., Chu, Y.M. & Chen, Y.C. (2015) Association between air pollutants and dementia risk in the elderly. 1, 220-228.
- Yaghjian, L., Arao, R., Brokamp, C., O'Meara, E.S., Sprague, B.L., Ghita, G. & Ryan, P. (2017) Association between air pollution and mammographic breast density in the Breast Cancer Surveillance Consortium. *Breast Cancer Research*, 19, 36.
- Yang, B.Y., Bloom, M.S., Markevych, I., Qian, Z.M., Vaughn, M.G., Cummings-Vaughn, L.A., Li, S., Chen, G., Bowatte, G., Perret, J.L., Dharmage, S.C., Heinrich, J., Yim, S.H., Lin, S., Tian, L., Yang, M., Liu, K.K., Zeng, X.W., Hu, L.W., Guo, Y. & Dong, G.H. (2018a) Exposure to ambient air pollution and blood lipids in adults: The 33 Communities Chinese Health Study. *Environment International*, 119, 485-492.
- Yang, B.Y., Qian, Z.M., Li, S., Chen, G., Bloom, M.S., Elliott, M., Syberg, K.W., Heinrich, J., Markevych, I., Wang, S.Q., Chen, D., Ma, H., Chen, D.H., Liu, Y., Komppula, M., Leskinen, A., Liu, K.K., Zeng, X.W., Hu, L.W., Guo, Y. & Dong, G.H. (2018c) Ambient air pollution in relation to diabetes and glucose-homoeostasis markers in China: a cross-sectional study with findings from the 33 Communities Chinese Health Study. *European Respiratory Journal*, 2, e64-e73.
- Yang, B.Y., Qian, Z.M., Li, S., Fan, S., Chen, G., Syberg, K.M., Xian, H., Wang, S.Q., Ma, H., Chen, D.H., Yang, M., Liu, K.K., Zeng, X.W., Hu, L.W., Guo, Y. & Dong, G.H. (2018d) Long-term exposure to ambient air pollution (including PM₁) and metabolic syndrome: The 33 Communities Chinese Health Study (33CCHS). *Environmental Research*, 164, 204-211.
- Yang, W.S., Zhao, H., Wang, X., Deng, Q., Fan, W.Y. & Wang, L. (2016) An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 25, 163-172.
- Yue, S., Wang, Y., Wang, J. & Chen, J. (2017) Relationships between lung cancer incidences and air pollutants. *Technology and Health Care*, 25, 411-422.
- Zhao, T., Markevych, I., Standl, M., Schulte-Körne, G., Schikowski, T., Berdel, D., Koletzko, S., Bauer, C.P., von Berg, A., Nowak, D. & Heinrich, J. (2019) Ambient ozone exposure and depressive symptoms in adolescents: Results of the GINIplus and LISA birth cohorts. *Environmental Research*, 170, 73-81.