

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  
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. 代謝系への影響

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  $<10 \mu\text{m}$  (PM<sub>10</sub>)、オゾン (O<sub>3</sub>)、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>)、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 O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 濃度との関連がみられ、3 日平均 O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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、O<sub>3</sub> 濃度の変化と関連すると結論した。

Kim and Hong (2012) は、韓国の高齢者環境パネル (KEEP) 研究の高齢参加者において、大気汚染物質と、2 型糖尿病 (DM) の機序であるインスリン抵抗性 (IR) マーカーとの関連性及び、GSTM1、GSTT1、および GSTP1 遺伝子型による影響修飾との関連性を評価した。対象者は、60 歳以上の 560 例 (146 例 (26.1%) が男性、414 例 (73.9%) が女性) であり、DM、高血圧または高脂血症の既往歴は、それぞれ 91 例 (16.3%)、285 例 (50.9%) および 183 例 (32.7%) であった。アウトカムの測定では、韓国・ソウルの青雲郡にある地域老人福祉センターで、2008 年アから 2010 年の調査期間中に最大 5 回、健康診断で空腹時採血を行い、血清中の空腹時グルコースおよびイン

スリンレベルを測定し、ホメオスタシスモデル評価(HOMA)指数を算出した。曝露評価では、韓国の仁川にある韓国国立環境研究所からモニタリングデータを入手し、各対象者の住居に最も近いモニタリングセンターで測定した大気汚染物質濃度を用いて、環境汚染物質への個々の曝露量を推定した。大気汚染物質曝露測定値は、試験来院日(ラグ0日)および来院前10日間(ラグ1日~ラグ10日)の1日平均濃度として算出した。O<sub>3</sub>濃度のラグ10日までの平均値(SD)は19.38(7.96)ppbであった。解析では、年齢、性別、BMI、コチニンレベル、日中の屋外温度と露点で調整した後、線形混合影響モデルを用いて、グルコース、インスリン、およびHOMA指数に対する各汚染物質の影響を推定した。さらに、共汚染物質による潜在的な交絡を評価するために、2および3汚染モデルを適用した。各大気汚染物質がIR指数に及ぼす影響はDM歴に従って別々に推定した。また、GSTM1、GSTT1、およびGSTP1遺伝子型別の解析も実施した。解析の結果、O<sub>3</sub>の四分位範囲(IQR)の増加についてHOMAとの有意な関連性が観察され、ラグ5日で最も強い関連性が観察された(0.30(95%CI: 0.06, 0.53, p値=0.01)。グルコースとインシュリンについて同様の傾向がみられた。複数汚染物質モデルによる解析結果は、全般的に単一汚染モデルによる解析結果と一致していた。分布ラグモデルを用いて推定した汚染物質のIQR増加の累積影響は、O<sub>3</sub>ではラグ0~5日で最も強かったが(HOMAについて0.35(95%CI: -0.36, 1.07))統計的に有意ではなかった。DMの有無別に関連性を推定した結果、DMの病歴のある対象者では、関連性がより明らかであった(DM歴なし: グルコースについて0.09(95%CI: 0.02, 0.16)、インスリンについて0.32(95%CI: -0.39, 1.03)、HOMAについて0.12(95%CI: -0.11, 0.35)、DM歴あり: グルコースについて0.68(95%CI: 0.28, 1.08)、インスリンについて2.78(95%CI: 0.79, 4.78)、HOMAについて1.22(95%CI: 0.44, 2.00))。O<sub>3</sub>のIQR上昇に伴う空腹時血糖、インスリン、HOMAの変化を遺伝子型別に推定した結果、関連性は、GSTM1欠損、GSTT1欠損、GSTP1 AGまたはGG遺伝子型を有する対象者では、GSTM1が存在する対象者、GSTT1が存在する対象者、またはGSTP1 AA遺伝子型を有する対象者と比較して強かったが、相互作用のp値は必ずしも統計的に有意ではなかった。以上より、著者らは、O<sub>3</sub>が高齢者のIRを増加させる可能性があり、GSTM1欠損、GSTT1欠損、およびGSTP1 AGまたはGG遺伝子型がIRに対する環境大気汚染物質の潜在的影響に対する感受性を増加させる可能性がある」と結論した。

Breitner *et al.* (2016) は、直径 2.5  $\mu\text{m}$  未満の粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) およびオゾンへの短期曝露と血漿代謝物濃度との関連性を検討した。本研究は、デューク大学心臓カテーテル検査クリニックにおいて、2001年から2010年の間に心血管疾患の疑いで心臓カテーテル検査を受けた患者の大規模コホートである CATHeterization GENetics (CATHGEN) コホートのデータを用いた。解析対象は、ノースカロライナ州在住の患者および曝露、共変量およびメタボロミクスマーカーに関する完全な情報を有する参加者とし、最終解析対象集団は2,869例であった。参加者の平均年齢は59歳で、平均BMIは30 kg/m<sup>2</sup>であった。参加者の約58%は男性で、約半数は現在喫煙者であった。冠動脈疾患(CAD)および高血圧の有病率は、それぞれ50.4%および67.9%であった。アウトカムの測定では、カテーテル挿入のための動脈アクセス時に大腿動脈から採血した血漿サンプルを用い、45種類のアシルカルニチンおよび15種類のアミノ酸の血漿中濃度をタンデム質量分析装置により定量した。曝露評価では、米国環境保護庁より、EPA大気質システム(AQS)データベースからの大気質モニタリングデータと12 kmの空間分解能で実行されるモデル-3/コミュニティ・マルチス

ケール大気質 (CMAQ) の情報を用いたベイズ時空「ダウンスカラー」融合モデリング法により推定されたオゾン (日最高 8 時間値) を入手した。研究参加者の住居地をジオコード化し、空間的位置と日付に基づいて最も近い国勢調査地点の重心で推定した曝露量を割り当てた。オゾンの平均濃度は 43.3 ppb であった。解析では、検出限界未満の値が 10% 未満であり、測定精度が高い代謝物 23 種を対象として、ユークリッド距離と Ward 法を用いて階層的クラスター解析を実施した。得られた各クラスターのうち、測定精度が最も高く、検出限界未満の値の数が最も少ない代謝物を各クラスターの主な代謝物として選択した。代謝物レベルと大気汚染濃度との関連性を評価するために、時間的傾向、気温、相対湿度、年齢、性別、BMI、人種、喫煙状況で調整した加法回帰モデルを用いた。年齢、性別、人種、高血圧歴および糖尿病歴、喫煙状況に関する相互作用項を用いて、大気汚染と代謝物レベルとの関連性への影響修飾を検討した。解析の結果、アラニンおよびロイシン/イソロイシン (クラスター1) については、大気汚染との関連性は認められなかったが、アルギニン (クラスター2) はオゾンと負の関連性を示した。最も強い影響が認められたのはラグ 1 日の曝露であり、オゾンでは四分位範囲 (IQR)(22.7ppb) 上昇につき-2.8% (95%CI: -5.5, -0.1) の低下であった。グリシンレベルについてもラグ 1 日のオゾン曝露は低下する方向であったが、有意な関連性は認められなかった。複数のラグ日のオゾン曝露はオルニチン濃度の上昇と一貫して関連していた。オルニチン (クラスター2) 濃度はオゾンの IQR 増加につき、6.8% (95%CI: 3.1, 10.7) 増加した。さらに、ラグ 1 日のオゾン濃度と C10:1 (クラスター3)、総ケトン体 (クラスター4) および C16:1 (クラスター5) との関連性が示唆された。オゾンのアルギニン濃度への影響は、糖尿病の状態による修飾が認められ、糖尿病ではない患者との間に強い関連が認められた。以上より、著者らは、オゾンへの短期曝露は、心臓カテーテル処置患者のコホートにおける血漿中代謝産物濃度の変化と関連していると結論した。

Ward-Caviness *et al.* (2016) は、ドイツのアウクスブルクの集団ベースのコホートを対象に、大気汚染曝露における短期 (0~4 日) 変動の役割と、その代謝産物の広域スペクトルとの関連性について検討した。対象者はアウクスバークで実施された KORA S4 (1999 年~2001 年)、KORA F3 (KORA S4 のフォローアップ調査、2004 年~2005 年)、KORA F4 (KORA S4 のフォローアップ調査、2006 年~2008 年) の参加者の中から、QC 手順に適合したメタボロミクスデータを有する KORA F4 参加者 (N=3,044) を発見コホート (Discovery cohort) とし、QC 手順に適合したメタボロミクスデータを有し、KORA F4 に参加しなかった KORA S4 参加者 (N=485) を複製コホート (replication cohort) とした。同様に、KORA F3 は QC 手順に適合し、KORA F4 または KORA S4 に参加しなかった参加者 (N=377) とした。平均年齢は KORA F4 では 56.1 歳、KORA S4 では 51.5 歳、KORA F3 では 65.9 歳であった。アウトカムの測定では、Biocrates Absolute IDQ™ P180 キットを用いて、検査日に各参加者から採取した血清中の合計 188 の血清代謝産物を分析した。KORA S4 および KORA F4 では、合計 138 種類の代謝物が QC を通過し、解析に供された。これらの 138 種の代謝物は、アミノ酸、ホスファチジルコリン、リゾホスファチジルコリン (LPC)、スフィンゴミエリンおよび脂肪酸の 5 つのクラスに属していた。曝露評価では、ドイツ・アウクスブルクの固定モニタリングサイトの測定値を用いた。オゾンは日最高 8 時間値として評価した。KORA F4、KORA S4、KORA F3 の O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) はそれぞれ、62.2 (31.2) µg/m<sup>3</sup>、65.9 (35.3) µg/m<sup>3</sup>、67.9 (34.2) µg/m<sup>3</sup> であった。解析では、汚染物質ごとに、ラグ 0、1、2、3、4 日と 5 日間平均 (ラ

グ 0~4 日間の算術平均) の合計 6 つの曝露期間を考慮した。一般化加法モデルを用いて四分位範囲内の変換された大気汚染曝露と自然対数変換された代謝物濃度との線形関係を評価した。解析の結果、ラグ 3 日のオゾン濃度とホスファチジルコリン(O-38:1) [PC (O-38:1)] (代謝物濃度幾何平均値 ( $\Delta GM$ ) = -9.88% (95%CI; -14.8, -4.91)) および 5 日間平均オゾン濃度とリゾホスファチジルコリン (LPC (24:0)) ( $\Delta GM$  = 21.2% (95%CI: 10.4, 31.9)) との関連がみられた。

Li *et al.* (2018b) は、Framingham Offspring コホート調査 7 (1998~2001)、調査 8 (2005~2008)、第 3 世代コホート調査 1 (2002~2005)、調査 2 (2008~2011) の 4 コホート調査に参加した 6,574 人のうち、米国北東部に居住する 2 型糖尿病でない 5,958 人 (平均年齢: 51 歳、55%が女性) を対象として、各コホート調査中に米国北東部での大気汚染物質曝露とアディポカイン及びグルコースホメオスタシスの測定結果との関連性を調べた。アウトカムについては、血液サンプルの測定 (採血は一晩絶食後に実施) を実施し、バイオマーカー (空腹時血糖、HbA1c、アディポネクチン、レジスチン、インスリン、HOMA-IR、レプチン) について評価した。曝露評価では、マサチューセッツ州ボストンの測定局のデータを使用した。調査期間中の平均 O<sub>3</sub> 濃度は 23.7±10.9 ppb であった。解析では、空腹時血糖、インスリン及び HOMA-IR については参加者特異的ランダム切片を用いた線形混合効果モデルを用い、アディポネクチン、レジスチン、レプチン及び HbA1c については線形回帰モデルを用いて評価した。全てのアウトカムについて log<sub>0</sub> 変換し、連続変数としてモデル化した。O<sub>3</sub> 濃度の 1~7 日移動平均との関連性については、1 日移動平均は検査来院前日の午前 9 時から検査来院日の午前 9 時までの平均値 (ラグ 0) として算出した。2 日移動平均は、ラグ 0 日とラグ 1 日の平均として算出した。欠測日数が移動平均の日数の 25%を超えている場合は欠測とした。HbA1c は最長 3 か月間の平均血糖値を反映する指標であるため、本分析には HbA1c は含めなかった。解析の結果、O<sub>3</sub> 曝露と各バイオマーカーとの関連について、O<sub>3</sub> 濃度と空腹時血糖は 1~7 日移動平均のいずれでも負の関連がみられ、O<sub>3</sub> 濃度 15 ppb 増加あたりの空腹時血糖減少率は、1 日移動平均: 約-0.2%、2 日移動平均: 約-0.3%、3 日移動平均: 約-0.5%、5 日移動平均: 約-0.8%、7 日移動平均: 約-0.9%であった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> の短期曝露と空腹時血糖には負の関連がみられたとした。

## 1.2. 神経系への影響

Lim *et al.* (2012) は、韓国のソウルにある高齢者のためのコミュニティセンターを定期的に利用した 560 名のうち、認知症またはアルツハイマー病と診断された患者 (n=23) を除く 537 名を対象に、高齢者集団におけるうつ病症状に対する大気汚染の影響を検討した。対象者の平均年齢は 71 歳、最も一般的な既存疾患は高血圧 (51%) であり、次いで糖尿病 (18%) であった。アウトカムの測定では、2008 年~2010 年の 3 年間に 3 回 (2008 年 8 月~12 月、2009 年 4 月~10 月、2010 年 3 月~8 月) の追跡調査を実施し、対象者の来院時に、訓練されたスタッフが高齢者用うつ病尺度-短縮版-韓国版 (SGDS-K)を用いて対面インタビューを行い、過去 1 週間の抑うつ症状を評価した。曝露評価では、公衆衛生環境研究所から大気汚染データを得た。城北区の住民 (研究対象集団の 90%) については、城北区の中央に位置する 1 台のモニターの測定データを用い、その他の居住者については、居住地に最も近いモニタリングサイトの測定データ大気汚染濃度の尺度として用いた。研究期間中の O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) は 48.1 (27) ppb であった。解析では、一般化推定式

(GEE) を用いて多変量解析により抑うつに対する大気汚染の影響を推定した。年齢、性別、学年、BMI、アルコール摂取、定期的な運動、クレアチン補正尿中コチニンレベル、平均収縮期血圧 (SBP)、トリグリセリド、平均気温、追跡期間、曜日について調整した。各大気汚染物質の濃度の四分位範囲の増加の影響を、総 SGDS-K スコアの変化率として、各症状項目の陰性反応についてはオッズ比 (OR) として推定した。0 日、0~2 日、0~5 日、0~7 日、0~14 日、0~21 日、0~28 日の移動平均ラグ構造を用いて抑うつ症状に対する大気汚染の遅延影響を推定した。高血圧、心筋梗塞 (MI)、高脂血症、または脳卒中を含む心血管疾患 (CVD) 関連の既往歴に基づいて対象者を 2 つのカテゴリーに層別化し、研究対象集団のわずか 2% である脳卒中以外の CVD による影響修飾を検討した。さらに、SGDS-K の 15 項目について、バリマックス回転を用いた因子分析を行い、どの項目が共通因子に寄与しているかを決定した。反復測定回数が対象者によって異なることから生じる選択バイアスを考慮し、追跡調査参加の逆確率で加重した後に解析した。解析の結果、異なるラグ日における大気汚染物質の IQR 増加当たりの SGDS-K スコアの推定変化率は、O<sub>3</sub> についてはラグ 0~2 日がうつ病スコアと最もよく適合した。O<sub>3</sub> の IQR 増加は SGDS-K スコアと有意に関連し、推定増加率は 43.7% (95%CI: 11.5, 85.2) であった。初回来院時のデータのみを用いて横断的分析を実施した結果、O<sub>3</sub> の推定効果の大きさはいずれのラグ日についても統計学的に有意ではなく、かなり低かった。うつ病と大気汚染との関連性が CVD 既往歴によって修正されるかどうかを検討した結果、高血圧の病歴のない対象者は、CVD の病歴のある対象者よりも大気汚染曝露の影響を受けやすい可能性があることが示唆されたが、O<sub>3</sub> については、高脂血症の既往歴のない対象者と比較した既往歴のある対象者における関係性がより強かった。SGDS-K の項目別に解析した結果、第 1 因子 (情動症状) は、O<sub>3</sub> と有意な関連を示した。一方、第 2 要因 (身体症状) と第 3 要因 (感情症状) については、第 3 要因 (感情症状) の「人生は空虚である」についてのみ関連が示された。同様に、各因子構造内の項目反応の負荷値加重合計として計算された因子特異的複合スコア (感情的、身体的、情緒的)のうち、感情的症状複合スコアは、O<sub>3</sub> の濃度の上昇とともに増加し (132.5% (95%CI: 32.0, 309.3%)、身体的および情緒的)症状は O<sub>3</sub> の増加とは有意ではないが正の関連があった。以上より、著者らは、O<sub>3</sub> の濃度の増加は、韓国の高齢者集団における抑うつ症状と有意に関連しており、抑うつ症状のうち、感情的症状が汚染物質との関連の可能性がより高かったと結論した。

Zhao *et al.* (2019) は、ドイツのミュンヘン及びヴェーゼルにおいて、出生コホート研究である GINIplus (1995 年~1998 年) もしくは LISA (1997 年~1999 年) に登録され、研究調査募集時から 15 年間の追跡調査期間にミュンヘン及びヴェーゼルもしくはその近郊に居住していた 15 歳の男女 2,827 名 (ミュンヘン 1,565 名、ヴェーゼル 1,262 名) を対象とし、O<sub>3</sub> 曝露と青少年の抑うつ症状について関連性を調査した。アウトカムについては、Depression Screener for Teenagers (DesTeen) の 14 項目について、対象者自身が過去 2 週間の抑うつ症状を質問票に記入した。曝露評価では、長期曝露影響について、ドイツの REM-CALGRID で実施された最適内挿技術と 150 ヶ所の観測所の測定データを用い、2005 年以降の各年について 2 km<sup>2</sup> の分解能でモデル化されたドイツ環境庁 (UBA) のデータにより 15 年間の O<sub>3</sub> 濃度を推定した。曝露評価では、O<sub>3</sub> 濃度の年平均値と「最高 8 時間平均濃度が 120 µg/m<sup>3</sup> を超える年間日数」を用いた。O<sub>3</sub> 濃度推定値は抑うつ症状評価 1 年前のデータを対象者の住所に割り当てた。短期曝露影響についても、長期曝露影響と同様に UBA の

データを用い、ミュンヘン及びヴェーゼルの測定局のデータを取得した。O<sub>3</sub>濃度は評価7時間前における8時間移動平均を算出し、各日の最高8時間平均値を求めた。O<sub>3</sub>の日最高8時間平均値は、抑うつ症状評価の0(同日), 1, 2, 3, 7日前について算出した。解析では、O<sub>3</sub>曝露と抑うつ症状の関連について、ロジスティック回帰モデルを用い分析した。解析結果はオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)で表し、O<sub>3</sub>濃度の四分位範囲(IQR)増加でスケーリングした。また、DesTeenスコアをオリジナルカウントデータとし、負の二項回帰により解析したモデルも用いた。得られた計数比及び95%CIについても、O<sub>3</sub>のIQRによってスケーリングした。解析の結果、O<sub>3</sub>の長期曝露影響と抑うつ症状には有意な関連性が認められなかった。これは2つの研究地域(ミュンヘン及びヴェーゼル)及び2つ曝露判定基準(年平均、O<sub>3</sub>濃度が120 µg/m<sup>3</sup>を超える年間日数)のいずれにも当てはまり、例として、研究地域全体におけるO<sub>3</sub>年平均濃度IQR(2.9 µg/m<sup>3</sup>)増加あたりの抑うつ症状ORは1.08(95%CI: 0.94, 1.23)、ヴェーゼルにおけるO<sub>3</sub>濃度が120 µg/m<sup>3</sup>を超える年間日数のIQR(7日/年)増加あたりのORは0.95(95%CI: 0.69, 1.32)であった。短期曝露影響では、O<sub>3</sub>への曝露影響と抑うつ症状の関連性が有意ではなかった。また、全体を通してO<sub>3</sub>曝露データが不足していたため、対象人数は解析間で異なった。ヴェーゼルでは、ラグ0日のO<sub>3</sub>濃度IQR(38.5 µg/m<sup>3</sup>)増加あたり、抑うつ症状のORが低下した(OR=0.76, 95%CI: 0.59, 0.98)。一方、ミュンヘンではラグ0日のO<sub>3</sub>濃度IQR増加あたりのORは1.00(95%CI: 0.83, 1.21)であり、関連性がみられなかった。さらに、DesTeenのスコアをカウントデータとした場合についても、O<sub>3</sub>曝露と抑うつ症状との間に有意な関連性は認められなかった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub>曝露と青少年期の抑うつ症状には関連性がみられなかったとした。

### 1.3. 遺伝子障害性

Pacini *et al.*(2003)は、2001年~2002年にイタリアのフィレンツェに居住する26~60歳の男女106人(うち最終的な対象者102人)及びサルデーニャ島に居住する20~58歳の男女17人を対象として、O<sub>3</sub>曝露と鼻腔粘膜の損傷との関連性について調査した。アウトカムについては、上気道の炎症性病変検出のため臨床的鼻咽頭検査を行った。また、対象者の鼻腔粘膜上皮細胞を採取し、顕微鏡を用いた形態学的解析及びコメットアッセイによるDNA損傷の検出を行った。曝露評価では、Azienda Regionale per la Protezione dell'Ambiente della Toscana (ARPAT)の自動大気モニタリングユニットで記録した3地点での測定値からフィレンツェの大気汚染物質濃度データを取得し、サルデーニャ島の大気汚染物質濃度については、サルデーニャ島サッサリのSettore Ambiente e Risorse del Territorioから2地点の測定データを取得した。解析では、鼻腔粘膜の損傷と大気汚染物質の関連について、線形回帰モデルを用いて解析した。解析の結果、フィレンツェのO<sub>3</sub>濃度と調査期間中の上気道の炎症性病変有病率には、正の相関がみられた(P<0.01)。また、フィレンツェに居住する対象者におけるO<sub>3</sub>曝露と鼻腔粘膜上皮細胞でのDNA損傷には相関が認められ、細胞採取前ラグ1か月における月平均O<sub>3</sub>濃度及びラグ1日における日平均O<sub>3</sub>濃度のいずれも、DNA損傷との間に有意な関連がみられた。また、フィレンツェ居住者とサルデーニャ島居住者でのDNA損傷を比較したところ、フィレンツェに居住する対象者の平均DNA損傷は、サルデーニャ島に居住する対象者と比較して数値が73%高かった。形態学的変化については、6月に採取した細胞においてフィレンツェ居住者の73%(26人中19人)、サルデーニャ島居住者の88%(17人中15人)で扁平上皮化生がみられたが、O<sub>3</sub>濃度との関連は明らかでなかった。以上の結果より著者

らは、O<sub>3</sub> 曝露と上気道の炎症性病変の有病率及び鼻腔粘膜上皮細胞の DNA 損傷に有意な関連がみられたとした。

Giovannelli *et al.*(2006)は、2002年1月-2003年10月に募集したイタリアのフィレンツェに居住する24~80歳の健常ボランティア79人(女性51名、男性28名、平均年齢は46.9±1.84歳)を対象として、大気汚染物質曝露とヒトリンパ球のDNA損傷との関連について調査した。アウトカムについては、調査期間中に採血を1回実施し、単離したヒトリンパ球について2種類のDNA損傷(DNA鎖切断及びホルムアミドピリミジンDNAグリコシラーゼを用いて切断された酸化プリン塩基(FPG部位))をコメットアッセイにより測定した。曝露評価では、Azienda Regionale per la Protezione dell'Ambiente della Toscana (ARPAT)の自動大気モニタリングユニットによって記録された測定データを取得し、日平均O<sub>3</sub>濃度を算出した。解析では、DNA損傷に対する大気汚染物質の影響について、単変量及び多変量線形回帰モデルの両方を用いて解析した。解析の結果、多変量線形回帰でO<sub>3</sub>濃度とDNA鎖切断は弱い正の相関を示した(採血前ラグ7日:p<0.05、ラグ30日:p<0.01)。酸化的DNA塩基損傷(FPG部位)とO<sub>3</sub>濃度の間に相関はみられなかった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub>曝露とDNA鎖切断はわずかな関連がみられたとした。

Tovalin *et al.* (2006) は、メキシコの大都市メキシコシティおよび中規模都市プエブラの18~60歳の男性労働者55人(屋外労働者28人(メキシコシティのタクシー運転手15人と露天商4人、プエブラのバス運転手9人)、室内のオフィスワーカー27人(メキシコシティ20人、プエブラ7人))を対象とし、大気汚染物質群への個人曝露とDNA損傷の重症度との関連性を調査した。アウトカムの測定では、曝露モニタリング期間終了時に指先穿刺により末梢血試料(20~40 µL)を採取し、二重染色細胞毒性アッセイ(cFDA-EtBr)による細胞生存率を確認した後、pH>13およびpH = 12.1の2つのpH条件でコメットアッセイを行った。テール長(TL)が0~20 µmの細胞は「DNA損傷が低い」、TLが21~40 µmの細胞は「中程度のDNA損傷」、TLが41 µmを超える細胞は「DNA損傷が高い」と分類し、60%以上の細胞が「DNA損傷が高い」と評価された労働者は「高度に損傷した労働者」(HDW)と分類した。曝露評価では、屋外のO<sub>3</sub>への職業的および非職業的個人曝露については、各労働者が個人の活動ログに報告した日中の活動場所に最も近いモニタリングサイトから報告された1時間当たりの平均O<sub>3</sub>濃度を用いた。屋内または車両中のO<sub>3</sub>への個人曝露については、最寄りのモニタリングサイトでの1時間当たりの平均O<sub>3</sub>濃度に、メキシコシティおよびその他の都市でこれまでに報告された屋内/屋外比の平均値を乗じることによって推定した。メキシコシティにおける屋外および屋内労働者のモニタリング期間中の推定O<sub>3</sub>曝露の中央値は、それぞれ28.5 ppb、5.1 ppb、プエブラにおける屋外および屋内労働者のO<sub>3</sub>曝露の中央値は、それぞれ36.1 ppb、19.5 ppbであった。解析では、スピアマンの相関分析を用いて、大気汚染物質への個人曝露とTLの関係を解析した。単純および多重ロジスティック回帰分析を用いて、遺伝子障害に関連する仕事、生活様式、環境リスク因子を同定した。解析の結果、pH>13でのTLは、O<sub>3</sub>曝露と正の相関を示した。都市とサブグループによる相関分析の結果、メキシコシティの屋外労働者においてO<sub>3</sub>曝露とTLはわずかに正の相関を示したが、メキシコシティの屋内労働者、プエブラの屋外および屋内労働者では、O<sub>3</sub>曝露とTLの有意な相関はなかった。HDWになるリスク因子について単純ロジスティックス回帰分析を用いて検討した結果、O<sub>3</sub>曝露は、わず

かではあるが有意な関連を示した。以上より、著者らは、 $O_3$  への曝露レベルと DNA 損傷の程度には正の相関が認められたと結論した。

## 2. 長期曝露影響

### 2.1. 代謝系への影響

Hathout *et al.* (2006) は、2002 年 9 月から 2003 年 5 月にかけて米国で症例対照研究を実施し、南カリフォルニアの 100 平方マイルの地域に居住し、ロマリンダ大学小児病院でケアを受ける 1 型糖尿病の小児 102 人 (診断時の平均年齢: 7.4±4 歳、男児: 51.0%、女児: 49.0%) を症例群、症例群と年齢をマッチさせ、同地域に居住し同病院でケアを受ける健康な小児 300 人 (研究時の平均年齢: 6.3±5 歳、男児: 56.7%、女児: 43.4%) を対照群として、大気汚染物質曝露と 1 型糖尿病発症との関連について調査した。アウトカムについては、ロマリンダ大学小児病院を拠点とする小児糖尿病センターで、臨床的、生化学的、自己免疫的パラメータにより 1 型糖尿病を判断した。曝露評価では、ロマリンダ大学環境保護局 (EPA) が資金提供した AHSMOG 研究及びカリフォルニア大気資源局から測定データを入手し、固定のモニタリングステーションから郵便番号重心までの各大気汚染物質の月/年統計を補間した。また、対象者 1 人当たりの大気汚染濃度については、郵便番号別の大気汚染物質濃度データを合計し、出生から診断までの曝露月数 (対照群を対象とした試験期間) で割ることにより、平均曝露量を算出した。調査期間中の平均  $O_3$  濃度は、症例群で 29.4±7 ppb、対照群は 25.8±5 ppb であった。解析では、 $\chi^2$  を用いてカテゴリーデータを評価した。また、両側  $t$  検定及び無条件多変量ロジスティック回帰を用いて、症例群と対照群の大気汚染物質濃度データを比較し、大気汚染物質と年齢を連続変数としてモデル化した。さらに、潜在的な交絡因子をロジスティック回帰モデルで二値変数としてモデル化した。解析の結果、 $O_3$  曝露は 1 型糖尿病の間には有意な関連がみられ、オッズ比 (OR) は 2.89 (95%CI: 1.80, 4.62) であった。以上の結果より著者らは、 $O_3$  曝露が小児の 1 型糖尿病発症の要因となる可能性があるとした。

Dong *et al.* (2014a) は、遼寧省の 7 都市 (瀋陽市、大連市、鞍山市、撫順市、本溪市、遼陽市、營口市) の 25 地区において、各地区に 2 年間以上居住した 2~14 歳の小児 30,056 人 (平均年齢 8.4±2.7 歳、男児 50.4% (15,137 人)、過体重 12.3% (3,704 人)、肥満 14.1% (4,233 人)) を対象に、2006 年から 2008 年の大気汚染物質濃度を用いて大気汚染物質曝露と過体重及び肥満との関連性を調査した。アウトカムについては、1995 年に WHO が設定した標準プロトコルに基づき身長及び体重を測定し、体重 (kg) を身長<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>) で割った値 (kg/m<sup>2</sup>) として BMI を算出した。過体重及び肥満は、疾病管理予防センター (CDC) の BMI 成長チャートに基づいて年齢及び性別に特異的な以下のパーセンタイルとして定義した (正常体重: 年齢及び性別に特異的な 85 パーセンタイル未満の BMI、過体重: 年齢及び性別に特異的な 85 パーセンタイル以上 95 パーセンタイル未満の BMI、肥満: 年齢及び性別に特異的な 95 パーセンタイル以上の BMI)。曝露評価では、自治体の測定局から各大気汚染物質の 1 時間値の測定データを取得し、日平均濃度 ( $O_3$  は午前 10 時から午後 6 時までの 8 時間平均値) を算出した。さらに、日平均濃度から年平均濃度を算出した。調査期間中の  $O_3$  平均濃度は 27.4±8.1 ppb、最小値は 17 ppb であった。解析では、小児を第 1 レベルの単位、地区を第 2 レベルの単位とする 2 レベルのバイナリロジスティック回帰モデルを用い、大気汚染物質曝露と過体重及び肥満との関連性を解析した。解析の結果、 $O_3$  濃度の四分位範囲 IQR (11.5 ppb) 増加あ



たりの肥満 OR=1.14 (95%CI: 1.04, 1.24) であり、有意な関連がみられた。また、O<sub>3</sub> 濃度 IQR (11.5 ppb) 増加あたりの過体重 OR=1.09 (95%CI: 1.03, 1.15) と、O<sub>3</sub> 曝露と過体重についても有意な関連が認められた。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> 曝露と小児の過体重及び肥満には有意な関連がみられたとした。

Li *et al.* (2015a) は、中国遼寧省の瀋陽市、鞍山市及び錦州市の各研究地区 (瀋陽市: 5 地区、鞍山市: 3 地区、錦州市: 3 地区) に置かれている 11 測定局の 1 km 以内から 3 地域ずつ選択された計 33 地域において、各地域内の 700~1,000 世帯から 1 人ずつ選出し、その地区に 5 年以上居住する 18~74 歳の The study setting for the 33 Communities Chinese Health Study (3CHS) 参加者 24,845 人を対象とし、大気汚染物質曝露と肥満の関連性について調査した。アウトカムについては、身長及び体重を測定し、体重データ (kg) を身長 (m) の 2 乗で除して BMI を算出した。BMI <25 kg/m<sup>2</sup> を正常体重、BMI ≥25 kg/m<sup>2</sup> 及び <30 kg/m<sup>2</sup> を過体重、BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> を一般肥満とした。曝露評価では、各測定局から取得した測定データを使用し、O<sub>3</sub> の 1 日平均濃度 (8 時間平均) については、各測定局から収集した 1 時間値の異常値を除き、少なくとも 75% の 1 時間値が得られた日の測定データに基づいて算出した。また、期間中の O<sub>3</sub> 平均濃度は、49.4 mg/m<sup>3</sup>、最小値は 27 mg/m<sup>3</sup>、最大値は 71 mg/m<sup>3</sup> であった。解析では、成人が第 1 レベルのユニットを構成し、居住する地区が第 2 レベルのユニットを構成する 2 レベルのバイナリロジスティック回帰モデルを用いて解析を行い、一般化線形混合効果 (GLIMMIX) モデルによって大気汚染物質と肥満の関連性を評価した。解析の結果、年平均 O<sub>3</sub> 濃度の四分位範囲 IQR (22 µg/m<sup>3</sup>) 増加あたりの肥満 OR は 1.10 (95%CI: 1.01, 1.20) となり、有意な関連を示した。また性別で層別化した場合、女性では年平均 O<sub>3</sub> 濃度 IQR (22 µg/m<sup>3</sup>) 増加あたりの肥満 OR が 1.14 (95%CI: 1.01, 1.30) と正の相関がみられた。さらに、年齢による層別化解析の結果、高齢 (≥50 歳) の参加者では大気汚染物質と肥満についてより強い関連がみられた。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> 曝露と肥満には正の相関がみられ、男性よりも女性においてより強い関連がみられたとした。

Di Ciaula *et al.* (2016) は、イタリアのプーリア州全居住者のうち 0~14 歳の小児 (調査期間中の 0~14 歳の平均年間人口: 631,275 人) を対象とし、2001 年から 2013 年にかけて大気汚染物質曝露と小児の 1 型糖尿病 (T1D) 発症率との関連を調査した。調査期間中に 1,501 人が T1D で入院し、T1D 発症率は 2001 年が 48.5%、2013 年は 16.9% であった。アウトカムについては、全イタリアの病院からの入退院を記録する集団データベース Hospital Discharge Registry の入退院記録を入手し、ICD-9 に基づき T1D による入院を判別した。曝露評価では、2009~2013 年は地域環境保護庁 (ARPA Puglia) が管理する 26 都市 (大都市地域、全地域の住民の 40.6%) のモニタリングステーションにおける測定データ、2006~2008 年は 15 都市 (全地域の住民の約 25%) のサブグループにおけるモニタリングステーションにおける測定データを使用した。2006 年以前は調査地域における大気汚染物質濃度に関する公式な情報が入手できなかった。解析では、T1D 発症率は各都市及び同じ期間の年平均大気汚染物質濃度と関連付け、相関は Spearman の順位相関係数で評価した。全調査期間における各大気汚染物質濃度を三分位 (低、中、高) に分類し、ロジスティック回帰分析を行った。特定の大気汚染物質濃度増加あたりの T1D 発症オッズ比 OR と信頼区間 (CI) を算出するため、個別のロジスティック回帰分析を行った。モデルを当てはめ、T1D 発症率を従属変

数、各大気汚染物質の三分位値を独立変数とした。また、ランクによる Kruskal-Wallis 分散分析とその後の多重比較 Z 値検定を用いて、適切に群間差を比較した。データは、必要に応じて平均値±標準誤差 (SE) または 95%CI で表し、全解析において、P 値<0.05 を統計学的に有意とみなした。解析の結果、2006～2013 年の年平均 O<sub>3</sub> 濃度と T1D 発症率との間には有意な関連はみられなかった。一方、年平均 O<sub>3</sub> 濃度は T1D 発症時の平均年齢と負の相関を示した (r=-0.24, P=0.01)。以上の結果より著者らは、年平均 O<sub>3</sub> 濃度は T1D 発症時の平均年齢と負の相関を示したが、T1D 発症率との間には有意な関連はみられなかった。

Tamayo *et al.* (2016) は、1 型糖尿病の小児および若年成人を対象とした横断研究において、種々の大気汚染物質への曝露と、HbA1c およびインスリン用量のレベルで示される代謝コントロールとの関連性を検討した。ドイツ糖尿病センター (DDZ 登録) に登録された糖尿病登録の 1 型糖尿病患者の中で、小児、青年および若年成人における 1 型糖尿病の臨床経過に関するコホート研究が実施された 2009 年 9 月から 2010 年 12 月までの間に 11～21 歳の若年発症 1 型糖尿病 (発症時年齢が 5 歳未満) の登録患者のうち、アンケート調査結果が得られた 771 名を対象とした。平均年齢は 16.3 歳、男子が 51.1%であった。一部で高血圧 (7.0%)、脂質異常症 (8.8%)、腎症 (2.8%)、網膜症 (1.8%)などの併存症または合併症があった。アウトカムの測定では、若年成人は本人、小児 (11～17 歳) は両親による質問票調査を行い、糖尿病関連情報 (高血圧、脂質異常、最新の HbA1c 測定値 (mmol/mol (%))、抗高血圧治療の種類 (従来のインスリン療法 (CT)、皮下強化インスリン療法 (IT)、インスリンポンプ)、インスリン用量等の情報を入手した。曝露評価では、空気力学的直径が 10 $\mu$ m 以下の粒子状物質 (PM<sub>10</sub>)、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、およびオゾン (O<sub>3</sub>) の測定データを、150 のドイツのモニタリングステーションの測定結果に基づくドイツ環境庁の Umweltbundesamt II から入手し、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub> の平均濃度、O<sub>3</sub> の 5 年間平均濃度を郵便番号地域に割り当てた。40 ppb の閾値を超える過剰 O<sub>3</sub> (O<sub>3</sub>-AOT40) として、5 月 1 日から 7 月 31 日までの期間について、80 $\mu$ g/m<sup>3</sup> (=40ppb) を超える日最高 1 時間値と午前 8 時～午後 8 時の測定値 (MEZ) の差の合計を算出し、5 年間平均を求めた。平均 O<sub>3</sub>-AOT40 は、北部で 10.5  $\mu$ g/m<sup>3</sup>・h、南西部で 16.7  $\mu$ g/m<sup>3</sup>・h、南部、北東部、ベルリンで 15  $\mu$ g/m<sup>3</sup>・h を超える濃度であった。解析では、単変量および多変量直線回帰モデルを用い、喫煙、治療とケアに対する満足度、年齢、社会的状態、インスリン治療の種類、評価時期 (質問票)、性別、糖尿病期間、および BMI-SDS (BMI 標準偏差スコア) について調整し、大気汚染物質と HbA1c との関連性を解析した。選択した最良モデル (M1) および全ての変数を含めたフルモデル (M2) における影響を推定した。感度分析のために、さらに可能性のある交絡因子 (都市化の程度、身体活動、毎日の炭水化物摂取量、毎日の炭水化物摂取量当たりのインスリン用量の比) をモデル (M3) に追加した。解析の結果、インスリン用量は汚染物質と有意な相関を示さなかった。単変量線形回帰分析では、O<sub>3</sub>-AOT40 のみが HbA1c と負の相関を示した (O<sub>3</sub>-AOT40 の四分位範囲 (IQR) あたりの HbA1c 濃度変化: -1.86% (95%CI: -3.27, -0.44))。交絡因子について調整したところ、逆相関が減弱した (O<sub>3</sub>-AOT40 の IQR あたりの HbA1c 濃度変化: -1.39% (95%CI: -2.73, -0.06))。ニールセン地域をランダム切片変数として組み入れた後、関連性は粗 (M0) および調整モデル (M1, M2) ではもはや有意ではなかった (p $\geq$ 0.1)。全体として、O<sub>3</sub>-AOT40 は HbA1c 値の分散の説明にほとんど寄与しなかった。質問票の評価日の前後 90 日以内に 395 名の参加者について得られた、治療医の臨床記録から測定した HbA1c 値を用いて感度分析を行った結果、累積

オゾンと医師が測定した HbA1c との関連性の結果は、全体的な結果を大きく変化させなかった。以上より、著者らは、1 型糖尿病における HbA1c レベルに対する O<sub>3</sub>-AOT の有害作用は観察されなかったと結論した。累積オゾンと代謝コントロールとの弱い逆相関は、おそらく地理的位置（ニールセン地域）によって交絡されており、これは医療および生活条件の側面を含む一連の地域的要因による可能性があり、さらなる分析が必要であるとした。

White *et al.*(2016)は、1995 年-2011 年の米国で、黒人女性をターゲットにした一般雑誌の購読者を中心としたアフリカ系米国人女性 59,000 人 (21~69 歳) を対象とした Black Women's Health Study (BWHS) の参加者のうち、下記の除外基準に適合しなかった 38,374 人 (16 年間で 144,580 回の観察) を対象とし、大気汚染物質曝露と体重増加の関連性について調査した。

#### 【除外基準】

- ・ 55 歳以上 (n=5,715)、米国の 56 大都市圏のいずれにも居住していない (n=5,302)
- ・ ベースラインまたは追跡調査時に癌の既往歴がある (n=5,249)
- ・ ベースライン時の体重が 80 ポンド未満 (36.32 kg) または 4300 ポンド (227 kg) (n= 539)
- ・ 胃バイパス手術の既往歴がある (1999 年、n= 181)
- ・ 追跡調査が行われていない (n= 456)、汚染データがない (n=5,458)。

アウトカムについては、ベースライン時の質問票への記入事項 (1995 年) と 2 年に 1 回実施された追跡調査 (1997-2011 年) における健康調査票への記入事項 (計 8 回実施) から体重のデータを得た。曝露評価では、米国環境保護庁の Models-3/Community Multiscale Air Quality model を用いて推定された 2008-2009 年の O<sub>3</sub> 濃度を用い、各国税調査区の中心における日最高 8 時間値の年平均値を算出した。O<sub>3</sub> 濃度は各調査時に居住していた住所に基づいて割り当てた。解析では、線形混合モデルを用い、大気汚染物質の四分位範囲 (IQR) 増加あたりの追跡期間 16 年間における総体重変化を算出し、大気汚染物質と体重増加の関連について解析した。解析の結果、O<sub>3</sub> 濃度 IQR (6.7 ppb) 増加あたり、追跡期間中 (1997-2001 年) の平均体重は 0.16 kg (95%CI: -0.11, 0.43) 増加した。また、ベースライン時 (1995 年) における対象者の BMI 及び近隣の社会経済的地位 (SES) をカテゴリーに分けて解析したところ、O<sub>3</sub> では BMI<25 と最低 SES エリア (At Q1) で最大の平均体重変化を示したが、各大気汚染物質濃度と体重変化の間に一貫したパターンは認められなかった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> 曝露と体重増加との間に関連性はみられなかったとした。

Jerrett *et al.* (2017) は、1995 年をベースライン、1997~2011 年を追跡期間として、全米 56 大都市圏のいずれかに居住し、ベースライン時に完全な BMI 情報を有する Black Women's Health Study (BWHS) 参加のアフリカ系米国人女性 45,231 人のうち、ベースライン時に糖尿病である女性 2,228 人を除いた 43,003 人を解析の対象として、O<sub>3</sub> 曝露と 2 型糖尿病発症との関連について調査した。1 型糖尿病の潜在的症例を除外するため、追跡調査は 30 歳から開始した。アウトカムについては、追跡期間中 2 年に 1 回の質問票への回答により、30 歳以上で発症した糖尿病の診断に対する自己報告を基に判断した。曝露評価では、米国環境保護庁により開発された Bayesian 時空融合モデルを用い、12×12 km グリッドで測定局のデータと大気質コミュニティモデル (CMAQ) の出力を融合させ、日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度を推定した。対象者が調査期間中に報告した全居住地の長期平均値を概算するため、2007~2008 年の毎日の推定値を抽出して平均値を算出した。調査期間中の O<sub>3</sub>

濃度の五分位数は 25.4~56.4 ppb であった。解析では、年齢により層別化した Cox 比例ハザードモデルを用い、O<sub>3</sub> 濃度四分位範囲 (IQR) あたりの糖尿病との関係を評価するためにハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI) を推定した。1995 年のフォローアップ開始から糖尿病の最初の発症、追跡不能もしくは死亡、追跡終了のうちいずれか早い方の人数を算出した。Schoenfeld の残差を分析することにより、比例ハザードの仮定を評価した。また、全てのモデル化された大気汚染物質の曝露について、診断前または最終追跡調査時に対象者が居住していた住所における 2 年間の大気汚染物質濃度の平均として割り当てた。割り当て後、推定値が様々な曝露量の予想される範囲及び分布であることを確認するために一連の記述的分析を行った。さらに、3 自由度のスプライン関数を用いて O<sub>3</sub> 濃度に対するハザード比をプロットすることにより濃度-応答関数を評価した。解析の結果、年齢、アンケート期間、都市を含む基本モデル及び交絡のある選択基準に合致する変数を含む完全に調整されたモデルにおける O<sub>3</sub> と糖尿病発症との関連性について、基本モデルでは O<sub>3</sub> 曝露と糖尿病発症との間に関連性はみられなかった。一方、完全に調整したモデルでは、O<sub>3</sub> と糖尿病発症との間に関連性が認められた (O<sub>3</sub> 濃度 IQR 6.7 ppb 増加あたりの HR=1.18, 95%CI: 1.04, 1.34)。また、糖尿病の予測因子または危険因子のいずれかが、糖尿病発症に対する O<sub>3</sub> の影響を変化させるかどうかを評価したところ、帰無仮説の棄却基準を満たす相互作用はなかった。さらに、O<sub>3</sub> 濃度に対するハザード比の関係についてプロットしたところ、プロットは O<sub>3</sub> 曝露範囲にわたり、O<sub>3</sub> と糖尿病発症との一貫性のある関係を示唆した。以上の結果より著者らは、アフリカ系米国人女性における O<sub>3</sub> 曝露と糖尿病発症には正の関連がみられたとした。

Hernandez *et al.* (2018) は、米国における大気汚染と糖尿病有病率との関連性を検討する目的で、2002 年から 2008 年にかけて、米国疾病管理予防センター (CDC) が管理する行動危険因子サーベイランスシステム (BRFSS) の都市部/郡リスクトレンドデータ (SMART BRFSS data) に含まれる米国 372 群の 18 歳以上の成人 1,061,395 人のうち、データの欠落がなかった 862,519 人を対象とした横断研究を行った。このうち、76,780 人が糖尿病患者であった。アウトカムの測定では、糖尿病の有病率 (PR) を CDC の BRFSS より入手した。曝露評価では、粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) およびオゾン濃度について、米国環境保護庁の大気質システム(AQS)モニタリングステーションのデータを米国環境保護庁の Community Multiscale Air Quality Modeling System (CMAQ) による 12 km のグリッドセルデータに割り当てた、CDC の Downscaler モデルにより算出した。12 カ月間にわたって毎日の推定値を平均し、各郡の PM<sub>2.5</sub> およびオゾンの年間平均濃度を算出した。オゾン濃度の中央値は、米国全体で 40.9 ppb (四分位範囲 (IQR): 38.6, 43.1)、都市部/郡で 39.7 ppb (IQR: 36.9, 42.4) であった。解析では、ポアソン回帰を用いて、年間平均 PM<sub>2.5</sub> およびオゾン濃度 (10 ppb 増加あたり) と糖尿病有病率との関連性を個別に解析した。各汚染物質の年間平均濃度の中央値は年によって変化したため、初期モデルを年ごとに調整し、その後、すべての共変量を完全に調整した。大気汚染曝露と糖尿病との関連性の地域差を検討するために、地域 (北東部、中西部、南部、西部) により層別化した解析を行った。また、影響の修飾を検討するために、調整モデルを性別、人種、年齢で層別化した解析も行った。さらに、循環器疾患 (CVD) と糖尿病は併存疾患であることが多いことから、調整モデルに CVD を含めた解析も行った。この他、糖尿病症例群に糖尿病前症/境界型糖尿病を加えることによる影響、一方の汚染物質の存在が他方の汚染物質と糖尿病の関連性に影響について、非加重モデルおよび加重モデルを用いて評価した。解析の結果、初期モデルで、

群レベルの年間オゾン濃度と糖尿病の有病率との間に弱い正の相関が認められ (PR = 1.05 (95%CI: 0.98, 1.12)、共変量を加え完全に調整したモデルでも同様の推定値が得られた (PR = 1.06 (95%CI: 1.03, 1.09)。層別モデルによる解析の結果、性別、人種、年齢がオゾンと糖尿病との関連性に影響を及ぼすエビデンスはほとんど認められなかった。糖尿病に糖尿病前症群を加えた解析、CVD についての調整、および非加重モデルおよび加重モデルによる各大気汚染物質と糖尿病との関連性の解析を含む感度分析では、Table 2 に示された主な結果から有意な差はみられなかった。以上より、著者らは結論として各汚染物質と糖尿病の間に正の相関が認められたとした。

Lanzinger *et al.* (2018) は、ドイツの 344 の糖尿病フォローアップ登録 (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV)) に記録された 21 歳未満の 1 型糖尿病患者 37,372 人の 1 型糖尿病の小児および青年を対象に、大気汚染物質濃度 (PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub> および累積オゾン曝露量 (O<sub>3</sub>-AOT)) と代謝指数 (HbA1c および 1 日インシュリン用量 (U/kg 体重)) との関係を検討した。アウトカムの測定では、2009 年から 2014 年の期間にドイツの DPV センターで記録された 1 型糖尿病患者の登録データから、性別、年齢、糖尿病罹病期間、移動背景(ドイツで生まれていない親の有無)、治療年、BMI (kg/m<sup>2</sup>)、インスリン治療の種類 (従来のインスリン療法、1 日 3 回以下の注射 (強化インスリン療法)、1 日 4~8 回の注射、またはインスリンポンプ)、HbA1c (%または mmol/mol) および 1 日のインスリン用量 (U/kg 体重) を収集した。曝露評価では、各大気汚染物質について、ArcGIS (version 10; Environmental Systems Research Institute (ESRI)) を用いて、7×8 km<sup>2</sup> のラスタとドイツの郵便番号地図との交点から、5 桁の郵便番号区域に基づき面積加重平均値を算出した。O<sub>3</sub>-AOT は、5 月から 7 月までの 1 時間平均値  $\geq 80\mu\text{g}/\text{m}^3$  と 5 年間の平均値の差の合計として定義し、O<sub>3</sub>-AOT については 5 年平均値を解析に用いた。O<sub>3</sub>-AOT の 5 年間平均は 12971.1  $\mu\text{g}/\text{m}^3 \times \text{h}$ 、O<sub>3</sub> の年間平均値は 48.7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。解析では、多変量線形回帰モデルを用いて、独立変数としての大気汚染物質と従属アウトカムとしての HbA1c またはインスリン用量との関連性を検討した。O<sub>3</sub>-AOT については、直近の治療年の前の 5 年間の平均を調査した (例えば、直近の治療年が 2012 年の場合、2012 年の臨床データを集計し、2008-2012 年の O<sub>3</sub>-AOT 曝露データと関連付けた)。感度分析では、(1)Nielsen 地域を調整せずにモデルを適合、(2)Nielsen 地域について共分散構造を用いたモデルにランダム切片として包含、(3)Nielsen 地域の代わりに中心をランダム切片として包含、(4) 都市化の程度を追加的に調整、(5) O<sub>3</sub>-AOT と HbA1c との間の関連性を分析する際に PM<sub>10</sub> を追加的に調整、(6) 対数変換した HbA1c を用いた解析、(7) O<sub>3</sub> 濃度の年平均と HbA1c とインスリン用量との関連性の検討、(8) 自然立方回帰スプラインを用いた用量反応関数の直線性の確認を実施した。ノット数は、赤池の情報規準を最小化することによって選択した。解析の結果、O<sub>3</sub>-AOT と HbA1c の間に有意な逆相関が認められ、O<sub>3</sub>-AOT の 1 四分位範囲 (IQR) 増加で HbA1c は 3.7% (95%CI: -4.4, -3.0) 減少した。O<sub>3</sub> 濃度の年間平均値での結果も類似しており、O<sub>3</sub> 濃度の増加は HbA1c の減少と関連していた。大気汚染物質とインスリン用量との間に関連性は認められなかった (データなし)。以上より、著者らは O<sub>3</sub>-AOT と HbA1c の間に逆相関がみられたとした。

Orioli *et al.* (2018) は、イタリアにおいて、1999 年から 2013 年に 45 歳以上の 376,157 人を対象に、地域レベルの大気汚染と糖尿病との関連性を評価した。アウトカムは糖尿病とし、ISTAT (Italian National Institute of Statistics)による、1999~2000 年、2004~2005 年、2012~2013 年実施の

「健康状態及び医療サービス利用」に関する Multipurpose National Surveys と、2003 年～2012 年に毎年実施された「日常生活の側面」に関する National Surveys の計 12 回の全国調査から、医師の診断による糖尿病のデータを収集した。曝露評価は、AMS (Italian integrated Assessment Modelling System)-MINNI モデルにより推定された  $4 \times 4 \text{ km}^2$  の空間分解能の時間平均値から、2003 年、2005 年、2007 年、2010 年の日最高 8 時間値の年平均値データを算出した。 $\text{O}_3$  の日平均 8 時間値は対象者全体で  $103.2 (5.1) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、対照群で  $103.2 (5.1) \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、糖尿病患者群で  $103.0 (4.8) \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。解析は、糖尿病の二値アウトカム (糖尿病有り/無し) について、各汚染物質の平均値に対して混合ロジスティックモデルで回帰した。感度分析には、異なる曝露指標を用いた同じモデルを使用した。最後に、2つの汚染物質ペアについて2つの汚染物質モデルを実行した。なお、調整因子は性別、年齢、BMI、身体活動、喫煙状況、併存する心血管疾患の有無、学歴、職業状態、世帯収入の認知度、配偶者の有無とした。本研究の結果、 $\text{O}_3$  の平均濃度と糖尿病の影響を受ける確率との間には正の有意な関連性が認められ、 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりのオッズ比は  $1.06 (95\% \text{ CI: } 1.01, 1.11)$  であった。感度分析では、 $\text{O}_3$  への曝露の指標として平均値の代わりに中央値と 90 パーセントイルを用いた結果、 $\text{IQR} 10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりでも、リスクの大きさと強度は平均値と同程度の関連性が認められた (中央値の場合: OR は  $1.07 (95\% \text{ CI: } 1.02, 1.11)$ 、90 パーセントイルの場合: OR は  $1.06 (95\% \text{ CI: } 1.03, 1.09)$ )。以上の結果より著者らは、 $\text{O}_3$  曝露と糖尿病有病率との間に有意な正の相関を認め、 $\text{O}_3$  が糖尿病発症に関連する独立因子である可能性を示唆したとした。

Renzi *et al.* (2018) は、イタリア、ローマの大規模コホートにおいて、粒子状物質 (PM)、窒素酸化物 ( $\text{NO}_x$ ) およびオゾン ( $\text{O}_3$ ) への長期曝露と、2 型糖尿病の有病率および発生率との関連性を評価した。2001 年の国勢調査に参加したローマの住民で、2008 年 1 月 1 日時点で 35 歳以上の 1459,671 例のうち、曝露情報及び共変量データの欠損がなくベースライン時に糖尿病と診断されていない対象者計 1425,580 例を対象とした解析を行った。対象者の既往歴は、心筋梗塞が 39,188 例 (3%)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) が 192,063 例 (13%)、高血圧が 688,495 例 (47%) であった。アウトカムの測定では、薬物処方登録、Copays Registry からの免除、および退院登録を含む地域保健情報システム (HIS) のデータを利用し、Copays Registry からの免除 (糖尿病の無料ヘルスケア対象者)、2002～2013 年に糖尿病の診断で入院した人、または 2006～2013 年に 1 年に 2 回以上血糖降下薬を処方された人糖尿病患者と定義した。なお、ベースライン時 (2008 年 1 月 1 日) に糖尿病と判定された対象者は有病者とみなし、発現率に関する試験から除外した。曝露評価では、2005 年夏のモニタリング・キャンペーンで得られたデータを使用した  $1 \text{ km}$  グリッド分散モデル (Flexible Air quality Regional Model (FARM)) (大気中の汚染物質の輸送と多相化学の 3 次元オイラーモデル) を用いて、居住地における夏 (5 月～9 月) の日 (8 時間) と季節的な  $\text{O}_3$  曝露を推定した。2005 年の  $\text{O}_3$  濃度の平均 (SD) は  $97.4 (6.5) \mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。解析では、ロジスティック回帰を用いて糖尿病有病率との関連性を評価し、Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて、年齢を時間尺度として環境変数と糖尿病発症率との関連性を推定した。先験的に 3 つのモデルを定義した。モデル 1 では、出身地、雇用状況、教育レベルといった個々の交絡因子について調整し、リスクの比例性の仮定を満たさない変数 (性別、婚姻状況、地域の社会経済的地位) について層別化して解析した。モデル 2 では、緑化の一般的な指標である正規化植生指標 (NDVI) や騒音などの環境変数についても調整した。モデル 3 ではさらに、既存の併存疾患 (心筋梗塞、COPD、高血圧、高コ

レステロール血症) についても調整した。解析の結果、 $O_3$  濃度の  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加当たりの糖尿病有病率のハザード比 (HR) は 1.001 (95%CI: 0.991, 1.012) であり、相関は認められなかった。 $O_3$  濃度の  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加当たりの糖尿病発生率の HR は 1.012 (95%CI: 1.000, 1.024) であり、わずかな正の相関が認められた。環境変数 (緑化と騒音) と既存の併存疾患で調整した推定値は類似しており、HR はそれぞれ 1.015 (95%CI: 1.002, 1.027)、1.021 (95%CI: 1.009, 1.034) であった。複数汚染物質モデルでも同様の結果が得られ、 $O_3$  の影響推定値は増加した。 $O_3$  濃度の四分位範囲 (IQR) 上昇当たりの HR は 1.008 (95%CI: 1.001, 1.015) であった。女性では、 $O_3$  の影響の推定値が高かった。50 歳未満の対象者では、他の年齢群よりも  $O_3$  曝露と糖尿病リスクとの間に強い関連性が認められたが、既存疾患に対する影響の修正は認められなかった。以上より、著者らは、本研究の大規模な集団ベースのコホートにおける糖尿病のリスクは、オゾンへの長期曝露と関連していたと結論した。

Yang *et al.* (2018a) は、中国における環境大気汚染物質への長期曝露と脂質レベルおよび脂質異常症との関連性を調査することを目的とした横断研究を行った。対象者は、中国北東部の 3 都市で実施された 33 Chinese Community Health Study (33CCHS) の参加者 (18~74 歳の成人) の中から、少なくとも 5 年間は研究時点の住所に住み、重篤な既存疾患がなく妊娠していない人 (合計 15477 人) とした。対象者の平均年齢は 45.0 歳であり、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低  $\alpha$  リポ蛋白血症および高  $\beta$  リポ蛋白血症の有病率は、それぞれ 11.1%、22.6%、18.3% および 8.6% であった。アウトカムの測定では、一晩絶食後、被験者から末梢静脈血サンプルを採取し、自動分析装置で総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG)、高比重リポ蛋白コレステロール (HDL-C) および低比重リポ蛋白コレステロール (LDL-C) 値を分析した。高コレステロール血症は  $TC \geq 240 \text{ mg/dL}$ 、高トリグリセリド血症は  $TG \geq 200 \text{ mg/dL}$ 、低  $\alpha$  リポ蛋白血症は  $HDL-C \leq 40 \text{ mg/dL}$ 、高  $\beta$  リポ蛋白血症は  $LDL-C \geq 160 \text{ mg/dL}$  と定義した。曝露評価では、中国国家環境保護総局 (SEPA) の標準手順に従って、各被験者の自宅住所のコミュニティの中心から 1 km の距離に位置する 11 の大気モニタリングステーションからデータを収集した。 $O_3$  については 8 時間平均の 1 日平均濃度に基づき 3 年間 (2006-2008 年) の大気汚染物質の平均濃度計算し、長期の大気汚染曝露の代替として、コミュニティまたは地区の住所への距離に基づいて各被験者に割り当てた。解析では、線形回帰モデルを適用して、個々の大気汚染物質 ( $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたり) と血中脂質レベル (TC、TG、HDL-C、LDL-C) との関連性を評価した。また、被験者を第 1 レベルのユニット、地区または地域を第 2 レベルのユニットとした 2 レベルの二値ロジスティック回帰モデルを用いて、環境大気汚染物質 ( $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたり) と高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、低  $\alpha$  リポ蛋白血症および高  $\beta$  リポ蛋白血症との関連性を調査した。これらの結果はオッズ比 (OR) と対応する 95% CL により示した。性別、年齢群 ( $\geq 50$  歳、 $< 50$  歳)、BMI カテゴリー ( $\geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 、 $< 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) によるサブグループ解析を実施した。さらに、脂質低下薬を服用した参加者、心血管疾患または糖尿病を有する参加者を除外し、大気汚染および脂質レベルの回帰分析を繰り返した。解析の結果、大気汚染物質と脂質レベルの関連性について、 $O_3$  濃度の増加は、TG と HDL-C の上昇と有意に関連したが、TC と LDL-C については減少と関連した。脂質低下薬を服用している 263 例または循環器疾患 (CVD) または糖尿病の 2222 例を除外し、複数年の平均大気汚染物質濃度を用いて追加調整した結果、 $O_3$  濃度と HDL-C との関連性は統計的に有意ではなかつ

た。大気汚染物質と脂質異常症との関連性について、 $O_3$ 濃度が増加するとトリグリセリド血症のオッズが上昇した。性別および年齢による層別解析では、大気汚染物質濃度といくつかの脂質異常症について性別および年齢との統計学的に有意な相互作用が検出されたが、そのパターンには一貫していなかった。BMIによる層別解析では、大気汚染物質と脂質異常症(特に低 $\alpha$ リポ蛋白血症)との関連性が、過体重または肥満の参加者で一貫して高かった。以上より、著者らは環境大気汚染への長期曝露が、特に過体重および肥満の人々において、脂質レベルおよび脂質異常症の有病率の変化と関連することを示唆するとした。

Yang *et al.* (2018c) は、2009年4月1日から12月31日に、中国遼寧省の瀋陽市、鞍山市、錦州市内の11地区において、対象地区に5年以上在住する18~74歳の合計15,477人を対象に、中国における環境粒子状物質(PM)及びガス状汚染物質への長期曝露と、糖尿病有病率及びグルコースホメオスタシスマーカーとの関連性を調査した。アウトカムは糖尿病有病率、グルコースホメオスタシスマーカー(空腹時、食後2時間インスリン濃度、グルコース濃度、インスリン抵抗性指数、 $\beta$ 細胞機能)とした。一晩絶食後の翌朝に経口ブドウ糖負荷試験を行い、血漿グルコース濃度とグルコース摂取後0時間と2時間でのインスリン濃度を2回測定した。血漿グルコース濃度は、ヘキソキナーゼ光度法を用いて酵素比色法により分析し、インスリン濃度は、イムノアッセイにより測定した。インスリン抵抗性指数(HOMA-IR)のホメオスタシスモデル評価によりインスリン抵抗性を推定した。また、ホメオスタシスモデル評価(HOMA-B)により $\beta$ 細胞機能を推定した。なお、糖尿病の主な定義は、米国糖尿病協会の勧告、空腹時血糖値、食後2時間血糖値、抗糖尿病薬の摂取とした。曝露評価は、2006年から2008年の各地区の大気モニタリングステーションから、測定局1カ所の測定データを入手し、対象者に割り当てた。11地区の $O_3$ 年平均値は49.4 (14.1)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。解析は、糖尿病と環境大気汚染物質との関連性について、第1レベルのユニットを対象者とし、第2レベルのユニットを地区とした2レベルロジスティック回帰モデルを用いて解析した。また、環境大気汚染物質と空腹時血糖、食後2時間グルコース濃度、空腹時インスリン濃度、食後2時間インスリン濃度、HOMA-IR、HOMA-Bの濃度との関連性について、線形回帰モデルを用いて評価した。大気汚染物質間の高いまたは中程度の相関関係の検討のために、単一汚染物質モデルを用いた。さらに、性別、年齢、教育、喫煙及びBMIによるサブグループ解析を行い、交差積項を線形回帰モデルに加え、相互作用の有意性を評価した。なお、調整因子は、年齢、性別、BMI、教育、家族収入、喫煙、飲酒、運動、カロリー/脂肪制限食、砂糖甘味料飲料摂取、糖尿病の家族歴、地域とした。本研究の結果、 $O_3$ 濃度 IQR=22  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  上昇あたりのORは1.14 (95%CI: 1.05, 1.25) であり、 $O_3$ 曝露と糖尿病は正の相関が認められた。年齢とBMIによる層別化解析では、 $O_3$ 曝露と若年群(50歳未満)との間に有意な関連性が認められた (ORは1.32 (95%CI: 1.16, 1.51))。また、過体重または肥満の対象者についても、 $O_3$ 曝露との有意な関連性がみられた (ORは1.25 (95%CI: 1.14, 1.37))。空腹時グルコース濃度、2時間後グルコース濃度、空腹時インスリン濃度、2時間後インスリン濃度、HOMA-IR濃度と有意に関連し、 $O_3$ 濃度 IQR=22  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  上昇あたりの推定値はそれぞれ、0.04 mmol/L (95%CI: 0.01, 0.07)、0.13 mmol/L (95%CI: 0.05, 0.22)、0.24  $\mu\text{U}/\text{L}$  (95%CI: -0.20, 0.67)、1.43  $\mu\text{U}/\text{L}$  (95%CI: 0.15, 2.71)、0.09 (95%CI: -0.10, 0.28) であった。層別解析では、 $O_3$ 濃度上昇あたりのアウトカムの推定値は、男性、若年、低い教育水準、喫煙者、過体重または肥満の対象者の方が大きかった。以上の結果より著者らは、中国人を対象



とした大気汚染への長期曝露の調査において、若年、過体重または肥満が糖尿病のリスク増加と関連したとした。

Yang *et al.* (2018d) は、中国の遼寧省 3 都市 (瀋陽市、鞍山市、錦州市) 11 地区にある 33 地域に 5 年以上居住し、2009 年に行われた 33 Communities Chinese Health Study (33CCHS) の参加者 28,830 人 (18~74 歳) のうち、アンケート回答結果及び血液サンプルが得られた 15,477 人 (平均年齢: 44.97±13.45 歳、男性: 52.70%) を対象とし、大気汚染物質の長期曝露とメタボリックシンドローム (MetS) の関連性について調査した。対象者のうち、MetS と診断された者は 4,701 人 (30.37%) であった。アウトカムについては、水銀血圧計を用いた血圧測定 (2 分間隔で 3 回)、WHO の標準プロトコルに従った身長、体重及びウエスト周囲径 (WC) の計測、12 時間以上絶食後の血液サンプルを用いたオートアナライザーによる総コレステロール (TC)、トリグリセリド (TG)、高密度リポタンパク質コレステロール (HDL-C)、低密度リポタンパク質コレステロール (LDL-C) 及び空腹時血糖 (FBG) の血清中濃度測定を実施し、MetS について診断した。中国向け WC の分類を用い、MetS について Joint Interim Societies の定義を採用した。(1)~(5) のうち 3 つ以上にあてはまる場合、MetS とみなした:(1) 男性では WC が 85cm を超え、女性では 80cm を超える (2) 空腹時血糖値が 100 mg/dL (5.6 mmol/L) を超える (3) TG が 150 mg/dL (1.7 mmol/L) を超える (4) 男性では HDL-C が 40 mg/dL (1.0 mmol/L) 未満、女性では 50 mg/dL (1.3 mmol/L) 未満 (5) 収縮期血圧 (SBP) が 130 mmHg を超える、または拡張期血圧 (DBP) が 85 mmHg を超える。曝露評価では、各世帯から 1 km 以内にある市営測定局の測定データを取得して O<sub>3</sub> の 8 時間平均濃度を算出し、対象者の住所とリンクさせることで O<sub>3</sub> 濃度を割り当てた。調査期間中の O<sub>3</sub> 平均濃度は 49.40 µg/m<sup>3</sup>、最小値は 27 µg/m<sup>3</sup>、最大値は 71 µg/m<sup>3</sup> であった。解析では、対象者を第 1 レベル、地区を第 2 レベルの単位として分類した 2 レベルのバイナリロジスティック回帰モデル (一般化線形混合モデル (GLMM)) を用い、MetS と汚染物質 (10 µg/m<sup>3</sup> 増加あたり) との関連性を評価した。また、調整因子 (性別、年齢、喫煙状態、飲酒、定期的運動、教育レベル、所得、砂糖を含む清涼飲料水の摂取、低カロリー及び低脂肪の管理された食事) による層別解析を実施した。修飾効果の可能性を検証するために、性別、年齢(≥50 歳/<50 歳)、喫煙状態、飲酒、定期的運動、教育レベル(≥12 歳/12 歳)、所得(≥10,000 元/<10,000 元)、甘味ドリンクの摂取(≥週 5 日/<週 5 日)、低カロリーおよび低脂肪の食事管理についての層別解析を実施した。さらに、相互作用項の有意性を検定した。解析の結果、O<sub>3</sub> 濃度 10 µg/m<sup>3</sup> 増加あたりの MetS のオッズ比 (OR) は 1.10 (95%CI: 1.01, 1.18) であり、オゾンの長期曝露と MetS は正に相関していた (Table 3)。修飾効果を検討した層別解析の結果では、O<sub>3</sub> 濃度と運動、低カロリー及び低脂肪の管理された食事との間に逆相関がみられた。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> の長期曝露と MetS には有意な関連がみられたとした。

Chen *et al.* (2019d) は、米国:カリフォルニア州南部 8 コミュニティにおいて、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 1154 人から NRAP (道路近傍大気汚染) 曝露に基づく確率加重サンプリングアプローチを用いて 137 人を選択した。同様にして正常体重 1957 人から 36 人を選択し、合計 173 人 (平均年齢 (SD): 19.8 (1.1) 歳) を対象に、大気汚染曝露と脂肪酸およびアミノ酸代謝の指標との関連性を検討した。アウトカムについては、期間中に南カリフォルニア大学の糖尿病・肥満研究所 (DORI) または Clinical Trials Unit (CTU) を 1 回訪問し、訪問時に

血液サンプル採取した。空腹時血清サンプル中の内因性代謝物 64 種類 (アミノ酸 15 種、アシルカルニチン 45 種、非エステル化遊離脂肪酸 (NEFA)、乳酸、 $\beta$ -ヒドロキシ酪酸、グリセロール) の濃度をもとにメタボローム PC スコアを算出。曝露評価では、各参加者の大気汚染曝露レベルは、三つの大気汚染物質 ( $\text{NO}_2$ 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 $\text{O}_3$ ) について居住履歴に基づき推定した。米国 EPA の Air Quality System から取得した測定データ (2011 年~2018 年) から算出した。月平均値は、日別データから 75% の完全性基準を用いて算出、月別の曝露量は、距離逆数二乗加重 (IDW2) を用いて、対象者の住所から 50 km 以内にある測定局の位置から空間的に補間した。最大 4 測定局からのデータを用いて各地点の曝露量を推定した。さらに、月別の大気汚染曝露データに基づき、高速道路、非高速道路、合計 (高速道路と非高速道路の合計) NRAP、および大気汚染物質 ( $\text{NO}_2$ 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、 $\text{O}_3$ ) の年間平均曝露量を、DORI/CTU 訪問前 1 年間の月別曝露濃度の累積平均値として算出した。被験者の中には大学への進学により自宅から離れた人もいるため、各異なる住所で過ごした時間で重み付けした。短期の大気汚染曝露は、訪問前の 1 ヶ月間の曝露レベルで表した。調査期間中の  $\text{O}_3$  の濃度範囲は、短期 (調査訪問前 1 ヶ月) 曝露日平均値で 48.3 (14.3) ppb、長期 (調査訪問前 1 年間) 曝露日平均値で 48.2 (6.4) ppb であった。解析は、大気汚染物質への曝露とメタボローム因子スコアとの間の非線形関係、およびメタボローム因子スコアの曝露変数と BMI との関係を評価するために、曝露変数に 3 次スプラインを用いた一般化加算モデルを使用した。混合効果モデルを用いて、長期および短期の NRAP 曝露および大気汚染曝露と各メタボローム PC スコアおよび個々の代謝物濃度の結果との関連性を検討した。解析の結果、大気汚染物質短期、長期曝露濃度とメタボローム PC スコアとの関連に線形関係からの有意な逸脱はみられなかった。 $\text{NO}_2$ 、 $\text{PM}_{2.5}$ 、NRAP を含めた混合効果モデルによる解析の結果、 $\text{O}_3$  とメタボローム PC スコアとの有意な関連は認められなかった。以上の結果より著者らは、 $\text{O}_3$  とメタボローム PC スコアとの有意な関連は認められなかったとした。

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 型糖尿病発生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。 $\text{O}_3$  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、 $\text{O}_3$  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、 $\text{O}_3$  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、 $\text{O}_3$  は 2 型糖尿病発症率と負の相関を示したとした。

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、 $\text{PM}_{10}$ 、 $\text{NO}_2$ 、CO、 $\text{SO}_2$ 、および  $\text{O}_3$  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、PM<sub>10</sub>、NO、CO、SO<sub>2</sub>、および O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、CO、および O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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 O<sub>3</sub> 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 P > 0.05)。以上より、著者らは、韓国における O<sub>3</sub> 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。

Weaver *et al.* (2019) は、2000 年~2004 年の JHS 参加者であり、正確な居住地情報が得られた 21 歳以上のアフリカ系米国人男女 5,090 名 (ベースライン時の平均年齢 55.4 歳、女性 63.8%) を対象とし、大気汚染物質曝露と腎機能の関連について調査した。アウトカムについては、腎機能の指標のうち、推算糸球体濾過量 (eGFR)、尿中アルブミン/クレアチニン比、血清クレアチニン、シスタチン C を求めた。尿中アルブミンは 24 時間尿サンプル (2000 年~2002 年) もしくは検査時にスポット尿サンプル (2002 年以降) を採取し、ヒトアルブミン測定キットにより分析した。血清クレアチニン及びシスタチン C は、空腹時血液サンプルを採取し multipoint enzymatic spectrophotometric assay により分析した。eGFR は CKD-EPI 式により算出した。曝露評価では、米国環境保護庁の Community Multiscale Air Quality Model (CMAQ) モデルを用い、1 時間毎の大気汚染物質濃度測定データ及び来院時の各対象者の住所 (郵便番号) によって 1 年平均及び 3 年平均推定濃度を算出した。解析では、混合効果線形回帰モデルを用いて、1 年及び 3 年の大気汚染物質平均濃度と eGFR、UACR、血清クレアチニン、シスタチン C との間の横断的関連性について解析した。解析の結果、eGFR と O<sub>3</sub> の 1 年平均濃度 (Beta = -0.3, 95%CI: -0.5, -0.01) 及び 3 年平均濃度 (Beta = -0.3, 95%CI: -0.6, -0.04) の間には負の相関がみられた。また、血清クレアチニンと O<sub>3</sub> の 1 年平均濃度 (Beta = 0.005, 95%CI: 0.0006, 0.01) 及び 3 年平均濃度 (Beta = 0.005, 95%CI: 0.0005, 0.01) の間には正の相関がみられた。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> 曝露と腎機能低下との間には関連性が認められたとした。

## 2.2. 神経系への影響

Chen & Schwartz (2009)は、全米において、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>と中枢神経系との関連性を検討するために横断研究を行った。対象者は、国民健康栄養調査(NHANES : national health and nutrition examination survey)-III の1988年～1991年の登録者であり、全米から多段階ランダム抽出(少数者や60歳以上を多目に抽出)した成人1,764人であり、平均年齢(±SD)は37.6±10.9歳であった。対象者に対して3種類の神経行動学的なテストであるSRTT(simple reaction time test)、SDST(symbol-digit substitution test)、SDLT(serial-digit learning test)を実施した。線形回帰分析を用いて解析を行い、年齢、性別、人種、教育歴、職業、喫煙、飲酒、運動、家族数、年収、貧困指数、居住地区(都市農村)、BMI、高血圧、糖尿病、低HDLコレステロールを調整した。対象者の居住行政区域(county)に複数測定局がある場合は測定局と居住地の距離により重みづけ(距離は緯度経度により求める)を行って評価した。曝露評価期間は1987年～1990年であり、PM<sub>10</sub>の平均濃度は、37.2±12.8 μg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>の平均濃度は、26.5±5.2 ppbであった。解析においては、単変量解析と多変量解析(調整要因が異なる4つのモデル)を検討した。SDST及びSDLTについては安定的で有意な結果が得られた。すなわち、単変量解析では、年平均値O<sub>3</sub>が10 ppb上昇する毎に、SDSTは0.15(95%CI: 0.04, 0.26)、SDLTは0.59(95%CI: 0.14, 1.05)増加することが示され、多変量解析においてもこれらの有意な関連性は認められた。一方、SRTTでは、PM<sub>10</sub>やO<sub>3</sub>濃度との関連性は認められなかった。

Jung *et al.* (2013) は、台湾の longitudinal health insurance database 2000 (LHID2000) 参加者であり、2000年のベースライン時3歳未満であった小児49,833人中49,073人を対象とし、2000年1月1日～2010年12月31日にかけて大気汚染物質曝露と自閉症スペクトラム障害(ASD)の関連について調査した。対象者のうち342人(男児:83.2%)が調査期間中にASDを発症し、既往歴として不安がある者は795人、双極性障害は18人、うつ病は49人、知的障害は763人、強迫性障害は51人、恐怖症は32人、早産での出生は1,160人であった。アウトカムについては、台湾国民保険研究データベース(NHIRD)を用い、ICD-9に基づき判別した。曝露評価では、台湾環境保護庁の70測定局における月平均測定値を年間の地点データに統合し、逆距離加重(IDW)法を用いて内挿した。IDW法では、25 km以内の最寄りの測定局3台の適切な空間分解能(100 m)と逆二乗距離加重平均を用いて年間平均濃度を算出し、各対象者の郵便番号に基づき毎年の大気汚染物質濃度を割り当てた。調査期間中の春季平均O<sub>3</sub>濃度は約113 ppb、夏季約100 ppb、秋季約117 ppb、冬季約93 ppbであった。解析では、拡張Cox比例ハザード(PH)モデルを用いて大気汚染物質濃度とASDの関連性を解析した。単一汚染物質モデルと2汚染物質モデルを適用し、第2の汚染物質を制御しながら、ASDの診断に対する大気汚染物質の平均曝露量を推定した。ASDのリスクに対する各大気汚染物質の影響は、各大気汚染物質増加あたりのハザード比(HR)及び95%信頼区間(CI)として表された。また、4つの曝露カテゴリー(>75パーセンタイル、50-75パーセンタイル、25-<50パーセンタイル、<25パーセンタイル)におけるASDのリスクを、各大気汚染物質の分布に基づいて比較した。解析の結果、ASD診断前のO<sub>3</sub>曝露とASDの関連について、診断前1～4年間のO<sub>3</sub>濃度10 ppb増加に伴い、ASDの調整後HRは1.27～1.60となった。また、単一汚染物質モデルではO<sub>3</sub>濃度10 ppb増加につきASDのリスクが上昇した(調整後HR=1.59, 95%CI: 1.20, 1.47)。調整後HRは、O<sub>3</sub>濃度96.92～106.43 ppbで1.72(95%CI: 1.20, 2.47)、106.44～112.21 ppbで2.55(95%CI: 1.72, 3.78)、≥112.22 ppbで5.88(95%CI: 4.05, 8.52)であり、曝露反応パターンを示し

た。2 汚染物質モデルでは、O<sub>3</sub> 曝露の調整後 HR は3つの異なる組み合わせ (CO+ O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>+ O<sub>3</sub>、O<sub>3</sub>+SO<sub>2</sub>) において 1.53~1.57 となった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> に曝露された小児は、ASD のリスクが増加する可能性があるとした。

Gatto *et al.* (2014) は、ロサンゼルス盆地に居住し、2000~2006 年に南カリフォルニア大学 (USC) 動脈硬化研究ユニットで実施された3つの無作為二重盲検プラセボ対照試験に参加した健常で認知的傷害がない人 (n=1496、平均年齢 60.5 歳) を対象に、大気汚染物質 (O<sub>3</sub>、PM<sub>2.5</sub> および二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)) と認知機能との横断的関連性を検討した。アウトカム測定は、訓練を受けた精神測定士1名が、14の認知検査バッテリーを標準化された順序で実施した。曝露評価では、大気質データを主に米国環境保護庁の大気質システム (AQS) から抽出した。2000~2006年のモニタリングステーションからの年平均濃度を、GISの逆距離加重を用いて被験者の住所に割り当てた。曝露推定値は、認知評価実施年とその前年に住んでいた住所について平均した。解析では、曝露濃度の連続変数を、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>については10 ppb、PM<sub>2.5</sub>については10 µg/m<sup>3</sup>にスケールし、三分位にカテゴライズした。14の認知検査結果について直交回転による主成分分析を行い、認知因子を構築した。総合的認知の尺度は、バッテリー内の各検査のスコアの合計として計算し、他の検査とのスコアの逆相関の合計によって重み付けした。大気汚染測定値の連続データとカテゴカルデータ (三分位) を用い、線形回帰モデルにより認知測定との関連性を推定した。それぞれの汚染物質を別々のモデルで分析し、βおよび95%信頼区間 (CI) を推定した。また、多重線形回帰モデルにより CIMT をモデルに含めた場合の大気汚染影響推定値の大きさの変化を評価し、CIMT が大気汚染物質と認知との関係を媒介するかどうかを検討した。なお、年齢、性別、人種、教育、所得、研究、CES-D スコアで調整した。解析の結果、いずれの大気汚染物質も全般的認知との有意な関連はみられなかった。大気中 O<sub>3</sub> ≤34 ppb と比較して、49 ppb を超える曝露カテゴリーでは実行機能の低下との関連がみられた (β=-0.66 (95%CI: -1.35, 0.03)、p = 0.059)。一方、中間範囲の O<sub>3</sub> 曝露 (34~49 ppb) では、論理記憶因子スコアの上昇との関連がみられ、これは女性 (β=0.46 (95% CI: 0.09, 0.83) および60歳以上の成人の寄与によるものと考えられる。結論として、著者らは本研究により、居住地の大気環境の O<sub>3</sub> レベルの上昇と、領域特異的認知能力の測定との間の横断的関連性が支持されたとした。

Jung *et al.* (2015)は、O<sub>3</sub> と PM の長期曝露とアルツハイマー型認知症(AD)の新規診断の関連を2001年から2010年の10年間のコホート研究より調査した。研究母集団はLHID2000 (longitudinal health insurance database 2000)の登録者である。LHID2000は2000年のNational Insurance Research Database (NHIRD)の受益者登録簿から系統的かつランダムに選ばれた約100万人分の巡回介護や患者支出登録データを含む。NHIRDは2,400万人以上の入会者から詳細なヘルスケア情報を把握しており、台湾人口の99%以上を代表している。LHID2000より2001年以前にADを発症した182人を除外した上で、ベースライン時に65才以上の97,627人を対象として、2001年1月1日から2010年12月31日の期間でコホート研究を実施した。追跡期間はベースラインからAD診断時、保健期間終了時、研究終了時のいずれかとした。773人(0.79%)は追跡期間中に不明、回答率は99.21%であった。解析において大気汚染情報がない1,937人を除外し、最終的な研究母集団は95,690人となった。LHID2000に含まれるICD-9-CM診断コードにより、コード331.0でADを同

定した。コードは病歴、身体テスト、画像診断等を基礎に医師が与えたものであり、National Health Insurance Administration, Ministry of Health and Welfare は毎年病院からのランダムサンプリングと独立した医師による厳密なレビューにより診断の有効性と質を確認している。PM 及び O<sub>3</sub> 濃度は Taiwan Environmental Protection Agency より台湾本島にある 70 局から時間値を取得し、O<sub>3</sub> は年間 4 番目に高い日最高濃度、PM は年間平均値を米国 EPA のガイダンスに準拠して計算した。なお PM<sub>2.5</sub> の測定は 2006 年以後であるため、2006 年より前の PM<sub>2.5</sub> は 2006-2010 年の PM<sub>2.5</sub>/PM<sub>10</sub> 比の平均値 0.57 を使って PM<sub>10</sub> から推定した。100m 分解能のグリッドに対し、25km 以内にある近接 3 局の値を距離の逆数で重みづけしてグリッド位置の濃度とした。共変数としてベースラインにおける年齢(層別化)、性別、収入、依存症(AD と関連する可能性がある心血管症、脳血管症、糖尿病、高血圧症及び病状を悪化させる恐れがある喘息、COPD)を考慮した。これらのカテゴリー変数に関して  $\chi$  テストを行った上で、最終的に年齢、性別、収入、併存症(年齢、性別、収入、糖尿病、高血圧、心筋梗塞、卒中、喘息、COPD、p-value<0.05)で調整したコックス比例ハザードモデルにより 10,000 人年あたりの新規 AD 数のハザード比を 2001 年の濃度を 2000 年の濃度とした場合、及び追跡期間中と 2001 年の濃度差によって評価した。追跡期間中 95,690 人中 1,399 人で AD と診断された。O<sub>3</sub> との関連は、ベースライン時では IQR (9.63ppb)に対して弱いながらも正に関連した(HR=1.06、95%CI : 1.00,1.12)。追跡期間では IQR (10.91ppb)に対して 211%のリスク増(HR=3.12、95%CI : 2.92,3.33)、CO、NO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub> では調整後に HR=3.23(SO<sub>2</sub>)~HR=3.52(PM<sub>10</sub>)とわずかに上昇した。

Kirrane *et al.* (2015) は、米国ノースカロライナ州およびアイオワ州の農家におけるオゾンおよび微粒子物質とパーキンソン病 (PD) との関連性について調査した。使用制限農薬の使用証明申請者を対象とした 1993 年から 1997 年の Agricultural Health Study (ASH) 参加者のうち、住所、症状に関する情報が欠ける者を除く合計 82,935 名 (ノースカロライナ州 29,716 人 (PD 症例 104 人、対照 29,612 人)、アイオワ州 53,219 人 (PD 症例 195 人、対照 53,024 人)) を対象とした。アウトカム測定については、PD 症例の状態を、症例の状態は、登録時のアンケート調査、および 1999~2003 年と 2005~2010 年の 2 回の追跡面接時のアンケート調査 (医師または他の医療専門家による PD 診断の有無を質問) により PD 症状の有無を調べた。曝露評価では、ノースカロライナ州とアイオワ州をカバーする 12×12 キロメートルのグリッドに対する毎日の予測汚染物質濃度の年平均を、ジオコード化した住所を用いて参加者に割り当てた。予測濃度は米国環境保護庁 (EPA) の大気質システム (AQS) からのモニタリングデータと EPA の共同体マルチスケール大気質モデル (CMAQ) からの数値出力を組み合わせた階層ベイズモデルを用いて決定した。毎日の予測汚染物質濃度を用い、オゾンと PM<sub>2.5</sub> の空間的曝露勾配をとらえるために年平均濃度 (2005 年) と 4 年平均濃度 (2002-2005 年) などのいくつかの曝露量を算出した。オゾンの平均濃度は日最高 8 時間値に基づき算出した。また、オゾンについては、平均オゾン濃度が温暖な月の方が通年平均よりも高いため、年平均および 4 年季節平均濃度 (4 月~10 月) も算出した。2002~2005 年の 4 年間の平均予測オゾン濃度の平均値 (SD) はアイオワ州で 39.0 (1.1) ppb、ノースカロライナ州で 40.6 (1.6) ppb、最大値はアイオワ州で 48 ppb、ノースカロライナ州では 54 ppb であった。解析では、ロジスティクス回帰モデルを用い、大気汚染物質濃度と PD との関連についてのオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を推定した。オゾンと PM<sub>2.5</sub> の濃度を線形項としてモデル化し、汚染物質濃

度の四分位範囲 (IQR) 増加あたりの OR を示した。また、年齢、性別、喫煙状況、農薬の累積使用日数、パラコートの使用歴、ロテノンの使用歴について調整した。また、申請者と配偶者、移住者等で層別化した感度分析を行った。解析の結果、年齢、性別、喫煙、農薬の使用状況について調整した後、ノースカロライナ州の参加者でオゾンと PD の間に正の相関が認められた(4年間の温暖期の平均オゾン濃度の四分位範囲 (IQR) の増加 (3.45 ppb) に対して OR=1.39 (95%CI: 0.98, 1.98)。PD とオゾンとの関連性は、集団を非移動者に限定した方が強かった。ノースカロライナ州の参加者を研究の申込者と配偶者で層別化した解析では、オゾンと PD との関連性は申込者の方が強く (OR=1.49 (95%CI: 1.02, 2.26)、配偶者の方が実質的に弱かった (OR=1.09 (95%CI: 0.52, 2.31)。アイオワ州では、オゾン濃度と PD との関連性はゼロまたはノースカロライナ州と比較して弱い逆相関が観察された。人口を非移動者に限定した後、PD とオゾンの逆相関が強化された。以上より、著者らは、ノースカロライナ州ではオゾンと PD との正の相関を認めたが、アイオワ州では認めなかったとした。

Wu *et al.* (2015) は、60 歳以上の台湾の台北基隆都市の居住者で、教育研究病院 3 院のアルツハイマー病 (AD) 患者 249 名 (平均年齢 79.1 歳、女性 66%)、血管性認知症 (VaD) 患者 125 名 (平均年齢 79.9 歳、女性 56%)、健康チェックプログラム参加者の中の健常対照者 497 名 (平均年齢 72.9 歳、女性 52%) を対象に、大気汚染物質と認知症との関連性の調査を行った。アウトカムは、AD の診断及び VaD の診断とした。MiniMental State Examination を用いて認知機能を評価し、認知症の診断は Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (第 4 版) の基準により評価した。AD の診断は、米国国立神経疾患・伝達性疾患・脳卒中研究所及びアルツハイマー病・関連疾患協会のアルツハイマー病基準に基づき、VaD の診断は、米国国立神経疾患研究所及び国際脳卒中学会が定めた神経科学分野の基準に準拠して診断した。曝露評価では、台湾環境保護局の台湾大気質モニタリングネットワークの対象地域内の 24 測定所から、1993~2006 年のデータ (PM<sub>10</sub> は 12 年間、O<sub>3</sub> は 14 年間) を入手した。また、Bayesian maximum entropy 法を用い、各対象者の居住地における PM<sub>10</sub> と O<sub>3</sub> の年間累積レベルを算出し、時空間分布の推定を実施した。O<sub>3</sub> の年平均値は最低三分位数で 20.20 ppb、中三分位数で 20.20~21.56 ppb、最高三分位数で 21.56 ppb であった。解析では、段階的モデルを選択後、生物学的に重要な変数 (AD の調整因子: 年齢、性別、APOE 4 状態、PM<sub>10</sub> レベル、O<sub>3</sub> レベル、教育年数、BMI、VaD の調整因子: 年齢、性別、APOE 4 状態、PM<sub>10</sub> レベル、O<sub>3</sub> レベル、教育年数、アルコール摂取量) について調整を行った。年齢による交絡因子を制御するために、対象者を 5 年の年齢間隔で層別化し、多変量解析で各層内の症例と対照を比較した。各年齢層内での年齢分布による残余交絡を制御するため、すべての多変量回帰モデルで年齢を調整した。条件付ロジスティック回帰モデルを用いて、PM<sub>10</sub> 及び O<sub>3</sub> への曝露と、AD 及び VaD のリスクとの関連性について、調整済みオッズ比 (AOR) 及び 95%信頼区間 (CI) を推定した。また、PM<sub>10</sub> 及び O<sub>3</sub> と認知症リスクとの間に用量反応関係があるかどうかを評価するために、Cochran-Armitage トレンド検定を行った。統計解析には SAS バージョン 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) を使用した。なお、すべての統計的検定は両側検定とした。本研究の結果、O<sub>3</sub> 曝露群では AD リスクの増加がみられ (最高三分位数対最低三分位数: AOR は 2.00、95%CI: 1.14, 3.50)、VaD リスクについても同様の結果が認められた (最高三分位数対最低三分位数: AOR は 2.09、95%CI: 1.01, 4.33) (Table 2)。AD 及び VaD について、PM<sub>10</sub> と O<sub>3</sub> の両方で線形傾向 (P<sub>trend</sub><0.05) が

認められた。中三分位数の PM<sub>10</sub> や O<sub>3</sub> への曝露は、AD や VaD のリスクとは関連しなかった。結論として、PM<sub>10</sub> または O<sub>3</sub> の最高三分位数への長期曝露は AD 及び VaD のリスク増加に有意な関連がみられたとした。

Lee *et al.* (2016) は、台湾で 2007 年から 2009 年の期間に、パーキンソン病 (PD) で初めて病院または外来診療所で受診した 35 歳以上の 11,117 人 (平均 72.22 (10.0) 歳) を対象に、全国的な集団ベースのケース・コントロール研究において、PD に対する環境大気汚染の影響を調査した。アウトカムは PD とし、Taiwanese National Health Insurance Research Database (NHIRD) より情報を入手し、PD の診断は ICD-9 に基づいた。特発性 PD の特定の基準は (1) PD 診断後に抗 PD 薬を 3 回以上処方された患者、(2) 本試験期間内の最初と最後の外来または入院受診の間隔が 90 日以上患者とした。曝露評価では、2007 年から 2009 年の期間で、台湾全域の 76 の観測点から空間分布と二次情報を入手し、分位数に基づくベイズ最大エントロピーモデルを用いて、大気モニタリングネットワークの密度が低い郡/都市では 5 km×5 km のグリッドサイズ、より密度の高い郡/都市では 1 km×1 km のサイズを使用して、各郡区内グリッドについて日平均値を算出した。O<sub>3</sub> の日平均値は症例群で 26.07 (3.3) ppb、対照群で 26.10 (3.2) ppb、両群で 26.10 (3.2) ppb であった。解析は、大気汚染物質は連続的 (四分位範囲の増加、IQR) 及びカテゴリー変数 (四分位) としてモデル化した。無条件ロジスティック回帰分析を用いてオッズ比 (OR) と 95% 信頼区間 (CI) を求めた。また、多重汚染物質回帰モデルを用い、他の汚染物質からの潜在的交絡因子について調整した。測定値修正影響を評価するために、性別、都市化及び診断時の平均年齢 (72 歳未満 vs 72 歳以上) について層別解析を行い、積項をロジスティック回帰モデルに入力した。感度分析では、研究期間全体を通して同一の町で急性上気道感染の治療を受けた参加者 (集団の 71.5%) のみを分析対象とした解析を行った。また、各カテゴリーの中点濃度を患者に割り当てて傾向検定を行った。統計解析はすべて SAS version 9.4 を用いて行った。なお、調整因子はインデックス日の年齢、性別、診断年とした。本研究の結果、O<sub>3</sub> の IQR 増加に対して、PD の多重汚染物質調整 OR は 1.06 (95% CI: 1.02, 1.11) であった。

Chen *et al.* (2017c) は、カナダのオンタリオ州に 5 年以上居住し、2001 年 4 月 1 日時点 55-85 歳であるカナダ出生の認知症非罹患患者 2066,639 人 (ベースライン時の平均年齢: 66.8 歳) を対象とし、2001~2013 年の間、大気汚染物質曝露と認知症の発症との関連について調査した。アウトカムについては、健康管理データのデータベースを用い、認知症の診断を確認した。認知症発症の定義は、認知症の診断による 1 回以上の入院、2 年間で 3 人の医師による認知症の診断、認知症に関連する薬の処方とした。曝露評価では、O<sub>3</sub> 濃度の実測値と大気物質予測モデルを組み合わせた最適内挿法により 21 km×21 km グリッドで推計し、1994 年から 2013 年までの各年について O<sub>3</sub> の年次曝露推計データを作成し、各対象者の郵便番号に割り当てた。調査期間中の O<sub>3</sub> 平均濃度は 45.8 ppb であった。解析では、複数ランダム効果 Cox 比例ハザードモデルを用いて、認知症の発生率と大気汚染物質濃度との関係性を評価した。ランダム効果は 2 つのレベルの空間的クラスターで表され、最初のクラスターレベルは国勢調査区分 (郡に相当) で定義され、2 番目のレベルは国勢調査区分内の国勢調査区域で定義された。また、大気汚染物質への曝露は時間変動変数として



含め、調査期間の各年について、対象者の過去 5 年間の移動曝露量を 2 年のラグで推定し、四分位範囲 (IQR) 増加あたりの ハザード比 (HR) と 95%信頼区間 (CI)を算出した。さらに、副次解析として、認知症リスクの時間的変化を説明するために様々な感度分析を行い、最長 10 年のラグによる曝露の影響や、大気汚染物質との関連がない (または弱い) と予想される陰性対照アウトカムを考慮した検討を実施した。解析の結果、ラグ 2 年における 5 年累積 O<sub>3</sub> 濃度 IQR (6.3 ppb) 増加あたりの認知症発症リスクについて、O<sub>3</sub> 曝露との関連性はみられず、年齢・性別及び地域で調整したモデルの HR=0.97 (95%CI: 0.94, 0.98)、近隣の社会経済的状況で調整したモデルの HR=0.98 (95%CI: 0.96, 0.99)、都市居住と南北指標で調整したモデルの HR=0.98 (95%CI: 0.96, 1.00)、既存の併存疾患で調整したモデルの HR=0.98 (95%CI: 0.96, 1.00)、喫煙、身体活動、肥満及び教育で調整したモデルの HR=0.98 (95%CI: 0.96, 1.00) であった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> 曝露と認知症の発症には有意な関連はみられなかったとした。

Kioumourtzoglou *et al.* (2017) は、1976 年時点で米国の 11 州に住む Nurses' Health Study (NHS) に登録されている 30~55 歳の既婚看護師 121,701 人のうち、1996 年時点でうつ病を発症しておらず、大気汚染物質曝露とうつ病に関する全ての情報を有する 41,844 人 (平均年齢: 66.6±7.6 歳) を対象として、1996 年から 2008 年の期間に大気汚染物質曝露とうつ病発症との関連について調査した。アウトカムについては、2 年に 1 回実施される質問票への記入し、うつ病の発症について医師の診断もしくは抗うつ薬使用の初回報告に基づいて判別した。曝露評価では、米国環境保護庁の大気質システムデータベースのモニタリングデータを用い、各対象者の住所における月平均 O<sub>3</sub> 濃度を最大 5 台のモニターのデータにより推定した。O<sub>3</sub> 濃度は夏季 (5 月~9 月) の平均とした。調査期間中の平均 O<sub>3</sub> 濃度は米北西部で 32.1±4.2 ppb、中西部 32.6±3.8 ppb、西部 31.6±8.4 ppb 及び南部 30.6±5.8 ppb であった。解析では、Cox 比例ハザードモデルを用い、大気汚染物質曝露とうつ病発症との関連について評価した。1996 年 6 月からうつ病の発症、死亡、追跡不能、または追跡終了 (2008 年 5 月) のうちいずれか早い方までの期間について解析し、年齢により層別化したハザード比及び 95%信頼区間を推定した。全てのハザード比は O<sub>3</sub> 濃度 10 ppb 増加あたりの値として算出した。解析の結果、夏季 O<sub>3</sub> 濃度 10 ppb 増加あたりのうつ病発症 (医師の診断もしくは抗うつ薬使用の初回報告と定義)ハザード比は 1.06 (95%CI: 1.00, 1.12) であった。地域別の分析では、O<sub>3</sub> 曝露に対する最も高いハザード比は中西部で観察され、O<sub>3</sub> 濃度 10 ppb 増加あたり 1.15 (95%CI: 0.97, 1.36) であった。うつ病の定義を医師の診断のみとした場合、O<sub>3</sub> 濃度との関連はみられなかった。抗うつ薬の使用をうつ病と定義した場合は最も高いハザード比となり、O<sub>3</sub> 濃度 10 ppb 増加あたりのハザード比は 1.08 (95%CI: 1.02, 1.14) であったが、地域による影響の差はみられなかった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> への曝露はうつ病発症のリスクをわずかに増加させるとした。

Carey *et al.* (2018)は、2005 年 1 月 1 日時点で、75 の一般診療所に登録された 555,385 人のうち、1 年以上の登録があり認知症歴、ケアホーム入所歴が無く、大気汚染物質曝露と関連していた 50-79 歳の 130,978 人(男性 49.7%)を対象として、認知症の発症率が、ロンドンの住宅地の大気・騒音汚染レベルと関連しているかどうかを調査した。2013 年 12 月 31 日までの追跡調査で 2,181 人が認知症の診断を受け、そのうち 848 人がアルツハイマー病、634 人が血管性認知症、48 人が両方の診断を受けた。アウトカムについては、一般診療所から患者データを収集した臨床診療研究デ

ータリンク(CPRD)の認知症診断、死亡記録中の ICD10(国際疾病分類第 10 改訂コード) に基づく主要死因としての認知症の記載から、認知症、アルツハイマー病及び血管性認知症の診断を確認した。曝露評価では、大気汚染物質の年間濃度を、KCL urban 分散モデリングシステムを用いて、20×20 m の解像度で推定し、対象者の居住地の郵便番号に基づき割り当てた。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は、2004 年年間平均値で 38.0 (3.9) µg/m<sup>3</sup> であった。解析は、Cox 比例ハザードモデルを用いて、ベースラインの前年である 2004 年に推定されたすべての曝露指標とその後の認知症発症率との関連を調べた。(1)年齢、性別、民族性、喫煙および BMI、(2)IMD(英国の国別ランキング)、および(3)認知症の独立した予測因子である合併症(虚血性心疾患(IHD)、脳卒中、心不全、糖尿病)について調整した。感度分析では、異なるモデル(診療所で層別化した非脆弱性モデル、診療所を固定効果として当てはめたモデル、個人レベルに加えて診療所の平均曝露レベルを当てはめたモデル)を当てはめて、診療所内および診療所間の影響を検討した。また、すべての汚染物質について、推定値間の比較を可能にするために IQR に基づく連続的な尺度を、関連性の形状を表すために五分位値を当てはめた。すべての解析は Stata V.13 で行った。解析の結果、年平均 O<sub>3</sub> 濃度上昇による認知症診断の低減が認められた(年平均 O<sub>3</sub> IQR=5.56µg/m<sup>3</sup> 上昇当たりの認知症診断 HR=0.84 (95%CI: 0.75, 0.93))。以上の結果より著者らは、ロンドン全域の住宅地域の大气汚染レベルと認知症との間に、既知の交絡因子では説明できない、正の関連があるとする証拠があったとした。

Cerza *et al.* (2018) は、イタリアのローマにおいて、2008 年 1 月 1 日～2013 年 12 月 31 日にかけて、施設(刑務所、病院、老人ホーム)に入所していないローマ市在住の 50 歳以上のパーキンソン病(PD)非罹患患者 1,008,253 名(男性 44%、平均年齢 63(±12)歳)を対象に、大気汚染物質曝露と PD 発症率の関連性について調査した。アウトカムについては、地域医療情報システム(HIS)のデータに含まれる Hospital Discharge Registry(HDR)の入院記録、Exempt from Copays Registry(ECR)の無料医療サービス利用記録、Regional Drug Registry(RDR)の処方記録から、PD 発症に関するデータを入手した。曝露評価では夏(5月～9月)の O<sub>3</sub> 曝露濃度について、大気中の汚染物質の移動と多相化学に基づく 3 次元 Euler モデルである Flexible Air quality Regional Model を用い、2005 年の測定値に基づき、1×1 km のグリッド解像度により日 8 時間平均値を推定した。各汚染物質の曝露濃度は、2008 年 1 月 1 日時点における対象者の住所によって割り当てた。解析では、大気汚染曝露と PD 発症率との関連について、年齢を時間尺度とした Cox 比例ハザード回帰モデルを用いた。Schoenfeld 検定を用いて比例ハザード仮説を検証し、比例ハザードの仮定を満たさない唯一の変数である性別によってベースラインハザード関数を層別化した。各汚染物質と PD 発症率との関連性については、全ての変数について調整したハザード比(HR)を算出した。解析の結果、夏季の O<sub>3</sub> 濃度 10 µg/m<sup>3</sup> 増加あたり、PD 発症率リスクが 2%増加した(HR=1.02, 95%CI: 1.00, 1.05)。また、同じモデルで NO<sub>2</sub> による交絡を考慮した場合でも、O<sub>3</sub> 濃度 10 µg/m<sup>3</sup> 増加あたりの HR は 1.02 (95%CI: 0.99, 1.04) となった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> への長期曝露は PD 発症率と正の相関を示したとした。

Cleary *et al.* (2018) は、地表オゾンまたは直径 2.5 µm の微粒子状物質(PM<sub>2.5</sub>)と認知機能低下の加速との関連性について検討した。調査対象は、2004～2008 年にワシントン大学の国立アルツハ

イマーコーディネーティングセンター (NACC) により収集された全米 34 件の ADC 研究データベースに含まれる者のうち、60 歳以上で、ベースライン Mini-Mental Status Examination (BLMMSE) スコアが 0 を超え、少なくとも 1 回の来院で認知障害と診断され、大気汚染推定値が得られた 5,116 名とした。アウトカムの測定では、国立アルツハイマーコーディネーティングセンター (NACC) が収集した臨床データを用い、障害が 0~30 の尺度で定義される Mini-Mental Status Examination (MMSE) 及び 0~18 の尺度で定義される Cognitive Dementia Rating Sum of Boxes (CDR-SB) をアウトカム変数として用いた。曝露評価では、大気質モニターからのデータと、EPA のコミュニティマルチスケール大気質 (CMAQ) モデルからの予測値を統計的に組み合わせたベイズモデル (HBM) によりオゾンの日最高 8 時間値を推定し、各対象者の曝露量を郵便番号に基づく逆距離重み付け (IDW) により割り当てた。研究期間中のオゾン濃度 (平均 (SD) = 38.7 (3.3) ppb) は比較的一定のレベルであった。解析では、反復測定によるマルチレベル混合影響モデルを用いて、MMSE および CDR-SB を経時的に評価した。年齢、性別、教育、人種、アポリポ蛋白 E (APOE) 遺伝子型、喫煙状態、B12 欠乏症、人口密度について調整した。オゾンの低および中三分位における MMSE/CDR-SB スコアの  $\beta$  係数および 95%信頼区間 (CI) を、混合線形モデルを用いて最高三分位と比較した。全参加者を対象に解析を実施し、その後、ベースライン時の認知障害群と無障害群について再度解析を行った。解析の結果、未調整のモデルでは、オゾン曝露量が最も高い地域に住む人々は、曝露量が最も低い地域の人々よりも、年間 0.34 ポイント早く MMSE が低下することが示された。認知機能低下に影響を及ぼすことが知られている因子を調整した後、コホート全体のベースラインの認知能力は、MMSE および CDR-SB の評価のいずれにおいてもオゾンの最高値と最低値の比較で有意に低下することが示された。オゾン濃度の上昇は、全患者においても認知機能が正常なコホートにおいても、用量依存的な認知的低下の加速と直接関連していた ( $p < 0.05$ )。すなわち、オゾン曝露量の最高値と中値は、オゾン曝露量が最低値と比較して、認知的低下が有意に大きかった。認知機能が損なわれていないサブグループ (BLMMSE  $\geq$  24) では、オゾンレベルと認知機能との経時的な関連性は、MMSE および CDR-SB 評価のいずれにおいても有意であった。認知障害のあるサブグループ (BLMMSE  $<$  24) において、オゾン曝露と CDR-SB または MMSE スコアの変化との間に有意な関連性は認められなかった。最高オゾン地域の居住者は、MMSE と CDRSB で最も急激な低下を示し、次いで中オゾン三分位、低オゾン三分位の順であった。オゾン濃度の上昇に伴い、MMSE と CDR-SB で定量化された認知機能低下率の上昇が認められた。最高オゾン、中オゾン、低オゾンでそれぞれ 1.4、1.3、1.1 の年間 MMSE 低下、1.1、1.0、0.8 の年間 CDRSB 低下が認められた。以上より、著者らは、オゾンレベルの上昇は、主要な個人および地域レベルの危険因子を調整した結果、認知機能低下率の上昇と相関がみられたと結論した。

Shin *et al.* (2018) は、2001 年 4 月 1 日から 2013 年 3 月 31 日の期間に、カナダのオンタリオ州において、2001 年にオンタリオ州在住の 55~85 歳の成人で、パーキンソン病の診断歴のない 2,194,519 人を対象に、大気汚染とパーキンソン病発症との関連性について調査した。アウトカムはパーキンソン病発症とし、single payer health insurance plan を通して収集したデータを使用した。曝露評価は、Canadian Hemispheric and Regional Ozone and NOx System によるモデル推定値と、北米の固定測定局における 2002~2009 年温暖期測定データより求めた年平均値を 1994~2013 年の

居住地が登録された postal code に基づき割り当てた。O<sub>3</sub> の年平均値は 49.8 (4.6) ppb であった。解析は、マルチレベル、ランダム効果、Cox 比例ハザードモデルを用いて、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> への曝露とパーキンソン病発症との関連性を解析した。また、感度解析として、個人レベルの特性が大気汚染とパーキンソン病の関係を変化させるかどうかを調査するために、性別及び特定の併存疾患 (認知症、糖尿病、高血圧、脳卒中及び外傷性脳損傷) によるサブグループ解析を行った。なお、調整因子は、年齢、性別、社会経済的地位、地域、既存の併存疾患 (不整脈、高血圧、脳卒中、うっ血性心不全、冠動脈疾患、糖尿病、認知症、外傷性脳損傷) とした。本研究の結果、O<sub>3</sub> 濃度の IQR 増加 (6.3 ppb) ごとの HR は 1.04 (95%CI: 1.01, 1.07) であり、パーキンソン病発症と正の相関がみられた。また、O<sub>3</sub> 曝露の 10 年ラグを用いたモデルでは、パーキンソン病発症と負の相関がみられた (HR は 0.93, 95%CI: 0.89, 0.98)。

### 2.3. 遺伝子障害性・発がん

Abbey *et al.* (1991)は、セブンスデーアドベンチスト健康調査に登録された非喫煙者において、TSP(総浮遊粒子状物質)と O<sub>3</sub> の長期曝露とがん罹患、心筋梗塞罹患、呼吸器関連のがん罹患、呼吸器関連疾患の罹患、及び全死亡との関連を分析した。セブンスデーアドベンチスト健康調査に登録され、1976 年時にカルフォルニア州に住み、その居住地から 5 マイル以内に 10 年間以上住む者のうち、1976 年に生活習慣調査票、及び 1977 年に国立心肺血液研究所(National Heart, Lung and Blood Institute [NHLBI])の呼吸器症状調査票に回答した 6303 人、呼吸器関連疾患については更に 1987 年に同調査票に回答した生存者 3914 人を対象とした。アウトカムの測定は、がん、心筋梗塞の罹患については、病院の記録に基づき 1977 年 4 月から 1982 年 12 月に新規診断された者、がん、もしくは心筋梗塞を原因とする死亡については、カルフォルニア州発行の死亡証明書に基づき 1977 年 4 月から 1982 年 12 月に記録された死亡、がん患者の全死亡については、1977 年 4 月から 1986 年 12 月に記録された死亡、呼吸器関連疾患(閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息)については、1977 年と 1986 年に回答された NHLBI の呼吸器症状調査票のデータを使用した。対象者の曝露推計値は、カルフォルニア州大気資源局が提供する 1966 年から 1987 年に州内の測定局で記録された TSP と O<sub>3</sub> 値の月平均値(各数値の記載は無い)を用いて、空間内挿法により、登録された住居の郵便番号により対象者に割り当てた値を用いた。なお、1973 年から 1977 年の間に、TSP を 1000 時間以上 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超えて曝露された者は 23%、O<sub>3</sub> を 500 時間以上 10 pphm (parts per hundred million)を超えて曝露された者は 43%であった。解析は、一定時間以上かつ一定値以上の TSP、もしくは O<sub>3</sub> の曝露とがん罹患、心筋梗塞罹患、及び全死亡との関連は、COX 比例ハザードモデルを使用し、罹患もしくは死亡のハザード比(HR, 95% CI)で評価した。各種呼吸器疾患(閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息)の罹患については、発症日が記録されていなかったため、多重ロジスティック回帰モデルを使用し、オッズ比を算出した。調整因子は、年齢、性別、学歴、喫煙歴、病歴、喫煙者との同居状況などである。がん罹患および心筋梗塞罹患の関連については、200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える TSP 濃度での 1000 時間の超過曝露において、女性のがん罹患 HR の有意な上昇が観察された(1.37 (95%CI: 1.05, 1.80))一方、男性では観察されなかった。10 pphm を超える O<sub>3</sub> 濃度での 500 時間の超過曝露においては、がん罹患 HR の有意な上昇は観察されなかった。また、心筋梗塞罹患においても同様に、TSP と O<sub>3</sub> いずれも有意な HR の上昇は観察されなかった。全死亡については、200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える TSP 濃度での 1000 時間の超過曝露、もしくは 10 pphm を超える O<sub>3</sub> 濃度

の 500 時間の超過曝露のいずれも、全死亡の有意な HR の上昇は認められなかった。呼吸器関連のがん罹患については、 $200\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える TSP 濃度での 1000 時間の超過曝露において HR の有意な上昇は観察されなかったが、10 pphm を超える  $\text{O}_3$  濃度での 500 時間の超過曝露において HR の上昇傾向が観察された(2.25 (95%CI: 0.96, 5.31))。呼吸器関連疾患(閉塞性気道疾患、慢性気管支炎、喘息)罹患については、 $200\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超える TSP 濃度の 1000 時間の超過曝露において、閉塞性肺疾患罹患、慢性気管支炎罹患、及び喘息罹患リスクの有意な上昇が観察された(オッズ比 ; 1.36 (95%CI: 1.11, 1.85)、1.33 (95%CI: 1.07, 1.81)、及び 1.74 (95%CI: 1.11, 2.92))。10 pphm を超える  $\text{O}_3$  濃度の 500 時間の超過曝露においては、喘息罹患リスクの上昇傾向が観察された(オッズ比 ; 1.40 (95%CI: 0.99, 2.34))のみであり、他に有意なリスクの上昇は観察されなかった。以上の結果から著者らは、大気汚染物質の濃度だけでなく曝露累計時間を考慮することで TSP の曝露が閉塞性肺疾患、慢性気管支炎、喘息の罹患リスクを増加させ、また、 $\text{O}_3$  の曝露が喘息罹患に関連する傾向があることが示された結論した。

Beeson et al. (1998)は、米国、カリフォルニア州におけるサンフランシスコ、サウスコースト、サンディエゴの 3Air Basin を対象に長期的な大気汚染物質濃度と肺がん発症との関連についてコホート調査を行った。1977 年 4 月に 27-95 歳の Seventh-day Adventist の非ヒスパニック系白人非喫煙者 6,338 人(うち女性 64%)を登録し、ロサンゼルス郡、北部カリフォルニアがんセンター、州のがん登録データと被験者への質問状で報告された入院先病院の診療記録により肺がん発症を確認した結果、1977 年 4 月 1 日-1992 年 4 月 1 日の対象期間中の肺がん発症者は 36 人であった。大気汚染物質濃度に関してはカリフォルニア州大気資源局 (CARB)の測定局の  $\text{O}_3$ 、 $\text{PM}_{10}$ 、 $\text{SO}_2$ 、 $\text{NO}_2$  の測定データを取得し、濃度月間平均値、更に  $\text{O}_3$  については規定の閾値(60、80、100、120、150ppb、)を超過した月間時間数、9-17 時の 8 時間平均濃度に基づく月間平均値、 $\text{PM}_{10}$  については日平均値が 40、50、60、80、 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$  を超過した月間日数を求めた。大気汚染物質濃度の月間平均値あるいは月間閾値超過時間数を Zip コード地区重心に内挿し、居住地、勤務地の履歴に基づき 1973 年 1 月から診断 3 年前まで累積、年平均値を求めたところ、 $\text{O}_3$  26.2 (SD:7.7)ppb、 $\text{O}_3$  の 100ppb 超過時間数( $\text{O}_3$  (100)) 333(SD:297.3)時間/年、 $\text{PM}_{10}$  51(SD:16.52)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $\text{SO}_2$  5.7(2.9)ppb であった。1966-1972 年は  $\text{O}_3$  ではなく総オキシダントを測定していたが、1973 年以降、徐々に  $\text{O}_3$  測定に移行しており、 $\text{O}_3$ 、オキシダントの両方を測定した測定局のデータから 100ppb 超過時間/月の相関を調べたところ、 $r=0.98$  と高かった。男女別 COX 比例ハザードモデルを用い、年齢を時間変数とし、過去の喫煙量、教育、アルコール摂取量を調整し、大気汚染物質と肺がん発症との関連を解析した。また、Mantel-Haenszel 解析も行い、Cox 比例ハザードモデルによる結果と比較した。 $\text{O}_3$  (100)は男性の肺がん発症と強く関連しており、Cox 比例ハザードモデルによる  $\text{O}_3$  (100) IQR(556 時間/年)上昇あたりの男性の肺がん発症の相対リスクは 3.56 (95%CI: 1.35, 9.42)で、他の  $\text{O}_3$  指標でも概ねリスク上昇が認められ、 $\text{O}_3$  超過の閾値を高くするほど回帰係数は大きくなった。大気汚染物質曝露のある職場勤務歴のある者を除外した解析、生涯非喫煙者に限定した解析では、男性の肺がん発症リスクはわずかに高くなった。Mantel-Haenszel 解析による、 $\text{O}_3$  (100)<90 時間/年に対する  $\text{O}_3$  (100)>700 時間/年の調整後の肺がん発症相対リスクは男性 3.56(95%CI: 1.08, 11.62)、女性 1.09(95%CI: 0.26, 4.56)で概ね Cox 比例ハザードモデルと同様の結果であった。 $\text{O}_3$  による肺がんのリスク増加は男性でのみ関連が認められる結果となったが、この男女の影響の違いは部分的には曝露の相違によるものと考えられる。

Pereira *et al.* (2005)は、ブラジルサンパウロ市の12地区の住民964,630人を対象とした。大気汚染物質と呼吸器系腫瘍の発生の関連を評価することを目的とした。アウトカムは呼吸器系腫瘍の発生率を算出した。呼吸器系腫瘍の情報は1997年のSao Paulo Cancer Registryの記録データを用いた。大気汚染物質濃度(PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、CO、O<sub>3</sub>)は、CETESB(Sao Paulo State Environmental Agency)の各区域1局の測定局データ(O<sub>3</sub>は4局で測定)を用いた。1981年の平均値、1981-1990年の平均値を使用した。解析では、大気汚染物質濃度と呼吸器系腫瘍の発生率の相関について、Pearson's correlation coefficientを用い評価した。オゾンの濃度は、大気質基準超過日平均で、1981年10.0-93.0。1981年から1990年19.6-67.1だった。対象者数は964,630人、このうちO<sub>3</sub>濃度測定4地区の対象者数は7,346~20,844人で合計217,961人(1997年)だった。1997年の喉頭がんの患者数は1~11人、肺がんの患者数は1~46人だった。O<sub>3</sub>濃度測定4地区の喉頭がん患者数は1~10人、合計19人、肺がん患者数は1~40人、合計93人だった。O<sub>3</sub>濃度は、10.0~93.0(1981年)、19.6~67.1(1981年~1990年)だった。解析の結果、大気汚染物質の中でO<sub>3</sub>は喉頭がん、肺がんの発生率(1997年)との相関が最も良く、1981-1990年平均濃度との相関係数は、肺がん0.7234(p=0.277)、喉頭がん0.9929(p=0.007)だった。以上より著者らは、大気汚染物質の中でオゾン濃度と呼吸器系腫瘍の発生率の間に相関がみられたとし、ほかの大気汚染物質濃度と比べて最も強い相関がみられたと結論した。

Badaloni *et al.*(2013)は、1998年~2001年にイタリアで小児白血病の患者620人(年齢:0~10歳、急性リンパ性白血病544人、急性非リンパ性白血病76人)を症例群、生年月日、性別、居住地域について症例群とマッチングした健常な小児957人を対照群として大気汚染物質曝露と小児白血病の関連について調査した。アウトカムについては、小児がん国際分類(ICCC)に基づき小児白血病の発症を判別した。曝露評価では、交通指標(Traffic indicators)、分散モデル及び土地利用回帰モデルを用いた推計を行った。交通指標では、居住地に対する主要道路からの距離と住所周辺の道路強度を交通曝露の代理指標として用いた。分散モデルでは、National Integrated Model(MINNI)を用いて大気汚染物質濃度を推定した。土地利用回帰モデルは、6年平均O<sub>3</sub>濃度について100m×100mLURモデルを用い推定し、対象者の居住地に基づいて割り当てた。解析では、条件なしロジスティック回帰モデルを用い、出生時の大気汚染物質曝露と小児白血病の関連について解析した。さらに、追加の感度分析として、条件付きロジスティック回帰モデルを用いた受胎時及び白血病診断時の曝露に対する解析を行った。解析の結果、出生時の居住地におけるO<sub>3</sub>曝露と小児白血病の関連について、3つの対象(全ての対象者、0~4歳の対象者、出生時から引越をしていない対象者)について分析を行ったが、いずれも有意な関連はみられなかった。また、感度分析にお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、O<sub>3</sub>曝露と小児白血病には有意な関連がみられなかったとした。

Yang *et al.* (2016)は、肺がん死亡及び罹患と大気汚染物質PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、SO<sub>2</sub>、CO、及びO<sub>3</sub>の長期曝露との関連を報告したコホート研究(2014年3月31日までに発表分)について系統的レビューを実施し、21コホート研究22報(1999年-2013年発表)を対象としてメタ解析を行った。対象文献は、文献検索サイトPubMed、及びWeb of Scienceにおいて、「pulmonary neoplasm」、

「lung cancer」、「air pollution」、「PM」、「sulfur dioxide」、「carbon monoxide」、「nitrogen dioxide」、「ozone」、「cohort study」、「follow-up」、「prospective study」、及び「longitudinal study」の語句で検索された文献 1023 報のうち、肺がん大気中の PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、SO<sub>2</sub>、CO、及び O<sub>3</sub> の長期曝露との関連を検討したコホート研究で、解析結果に死亡 RR もしくは HR、及び 95%信頼区間もしくは標準偏差が示された査読文献 22 報(肺がん死亡に関して 18 報、肺がん罹患に関して 3 報)。対象者は、日本の静岡県高齢者コホート研究(追跡期間 1999-2009 年)及び三府県(宮城県、愛知県、大阪府)コホート研究(追跡期間平均 8.7 年)、ドイツの The German Women's Health Study(追跡期間 1981-2008 年)、イタリアの The Rome Longitudinal Study(追跡期間平均 8.3 年)、イギリスの一次医療コホート研究(追跡期間 2003-2007 年)、デンマークの The Danish Diet Cancer and Health cohort(追跡期間平均 9.6 年)、オランダの NLCS-AIR (Netherlands Cohort Study-air) (追跡期間 1987-1996 年)、ノルウェー・オスロ居住者のコホート研究(追跡期間 1992-1998 年)、フランスの The PAARC study (the Pollution Atmospherique et Affections Respiratoires Chroniques cohort) (追跡期間 1974-1998 年)、欧州の EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (追跡期間中央値 7 年)、米国の ACS-CPS II (American Cancer Society-Cancer Prevention Study II) (追跡期間 1982-2000 年)、AHSMOG (Adventist Health Study of Smog) (追跡期間 1977-1992 年)、CTS (California Teachers Study)及び 6 都市コホート研究(追跡期間中央値 8.3 年)、ニュージーランドの The New Zealand Census-Mortality Study(追跡期間 1996-1999 年)、及び中国の The China National Hypertension Follow-up Survey(追跡期間 1991-2000 年)で追跡した成人。曝露評価には、それぞれの大気汚染物質濃度はコホート参加者の居住地最寄りの測定局での実測値、もしくは測定局データを基に land-use regression モデル、逆距離加重補間モデル、もしくは大気拡散モデルを用いて参加者の居住地区に割り当てた推計値を用いた(各数値の記載は無い)。死亡、及び罹患データに関しては、国や自治体の死亡登録、がん登録、病院の退院記録と死亡記録を用いた。それぞれの文献結果の異質性は Cochran の Q 検定で確かめられた。PM<sub>2.5</sub> と PM<sub>10</sub> に関しては 10µg/m<sup>3</sup> 増加あたりの、NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、SO<sub>2</sub>、及び O<sub>3</sub> に関しては 10 ppb 増加あたりの、そして CO に関しては 10 ppm 増加あたりの死亡もしくは罹患の相対リスク(95% CI)を第 1 段階で標準化したのち、2 段階変量効果モデルを用いて結合リスク値を算定した。調整した交絡因子は、喫煙歴、BMI、総カロリー摂取量、身体活動、飲酒の有無、他の大気汚染物質である。公表(出版)バイアスは Begg 検定と Egger 検定を用いて評価した。サブグループ解析は非喫煙者対象のコホート、及びニューキャッスル オタワ・スケールのスコアが 7 点以上(9 点満点)を示す質の高いコホート研究を対象に行った。また、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、及び NO<sub>x</sub> に関して、濃度-反応関係と閾値の有無を評価した。肺がん死亡と罹患については、大気中の PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、及び SO<sub>2</sub> の長期曝露において、肺がん死亡もしくは罹患リスクの有意な上昇が観察された(PM<sub>2.5</sub>, 7.23% (95%CI: 1.48, 13.31); NO<sub>2</sub>, 13.17% (95%CI: 5.57, 21.30); NO<sub>x</sub>, 0.81% (95%CI: 0.14, 1.49); SO<sub>2</sub>, 14.76% (95%CI: 1.04, 30.34))。サブグループ解析においても同様な結果が得られ。CO と O<sub>3</sub> においては肺がん死亡もしくは罹患の RR の有意な増加は観察されなかった。濃度-反応関係については、大気中の PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、及び NO<sub>x</sub> の長期曝露において、濃度とアウトカムの間に関係が認められ、ノルウェー・オスロのコホート研究においてのみ閾値が示された。以上より著者らは、大気汚染物質 PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、及び SO<sub>2</sub> の長期曝露は肺がん死亡及び罹患リスクの上昇に関連がある可能性が示されたが、CO と O<sub>3</sub> においては有意なリスク上昇は観察されなかったとした。

Yaghjian *et al.* (2017) は、2001～2009 年の追跡期間中にスクリーニングマンモグラフィを受け、乳房密度に関する利用可能データを有する乳がんの既往歴がない 40 歳以上の BCSC 参加女性 279,967 人 (平均年齢: 57 歳、70.9%が閉経後) を解析対象とし、大気汚染物質曝露と乳房密度の関連について調査した。アウトカムについては、米国放射線学会の乳房画像報告データシステム (BI-RADS) 乳房密度分類に基づきマンモグラムから乳房密度を判別した。曝露評価では、モニタリングデータと Community Multi-scale Air Quality モデルを組み合わせた米国環境保護庁の階層的バイズモデル (HBM) により、各年に利用可能な最小グリッド (2001～2006 年: 36 km、2007～2008 年: 12 km) を用い、各グリッドの年間濃度を算出した。郵便番号重心及び HBM グリッド重心に基づく逆距離加重法により、大気汚染物質濃度を各対象者に割り当てた。調査期間中の O<sub>3</sub> 平均濃度は、脂肪乳房を有する女性 (BI-RADS I) において 35.95 ppb であった。解析では、多変量多項式回帰を用い、乳房密度に関するカテゴリーデータと大気汚染物質曝露との関連性を検討した。各大気汚染物質の変数は、連続変数及び四分位数としてモデル化した。さらに各大気汚染物質を順序変数としてモデル化し、各カテゴリーの大気汚染物質濃度の中央値を用いて両側検定を実施した。解析の結果、乳房密度と O<sub>3</sub> 濃度の関連について、O<sub>3</sub> 濃度第 4 四分位 (39.05 ppb) に対し、乳房密度が極めて密集している女性 (BI-RADS IV) の OR は 0.80 (95%CI: 0.73, 0.87) であり、線維腺性乳房が散在している女性 (BI-RADS III) と比較して関連が低かった。脂肪乳房を有する女性 (BI-RADS I) では、O<sub>3</sub> 濃度第 4 四分位 (39.05 ppb) に対する OR が 1.12 (95%CI: 1.04, 1.20) であり、他の分類の女性と比較して OR が高かった。O<sub>3</sub> 濃度増加に対し、BI-RADS III (OR=1.00, 95%CI: 1.00, 1.01) と比較して BI-RADS I は 2% 高く (OR=1.02, 95%CI: 1.01, 1.03)、BI-RADS IV は 3% 低かった (OR=0.97, 95%CI: 0.96, 0.98)。以上の結果より著者らは、乳房密度と O<sub>3</sub> 曝露には逆の相関がみられたとした。

Bai *et al.* (2019) は、コホート研究にて、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、Ox への長期曝露と肺がん、乳がんの関連を調べた。対象者は、癌と診断されたことがない、35-85 歳のカナダ オンタリオの長期にわたる住人 4,952,022 人であり、がんの発症記録は Ontario Cancer Registry から入手した。曝露評価では、Canadian and Hemispheric Regional Ozone and Nox System model により 21×21 km での大気質モデルを作成し 2002-2009 年の濃度分布を推計した。さらに固定測定局測定値とモデル推定値との比率を適用することで 1994-2001 年、2010-2015 年の濃度分布を推計した。解析は、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、Ox についてのラグ 4 年の 3 年間移動平均濃度と肺がん、乳がんの罹患率との関連をベースライン時の地域(グレートトロント内/外)で層別化した Cox 比例ハザードモデルで解析し、汚染物質濃度 IQR あたりの HR を推定した。調整因子として年齢(ベースライン時)、性別(肺がんのみ)、近隣レベル因子(収入五分位、15 歳以上の低学歴の率、失業率、移民(国勢調査前 5 年以内の入国率)、北/南、都市/地方(Rurality Index for Ontario score で分類)が考慮されている。乳がんに関しては 35-39 歳女性について最初の満期妊娠年齢、満期妊娠回数を追加調整、65 歳以上女性についてベースライン以前のホルモン代替療法歴を追加調整している。年齢層、性別(肺がんのみ)、収入レベル、併存疾患によるサブグループ解析、カナダの平均閉経年齢である 51 歳以上/未満での層別化解析も実施した。大気汚染物質濃度の線形または対数線形関数とロジスティック加重関数との積を用いて濃度反応関数形状を検討した(O<sub>3</sub> については結果の言及無し)。解析の結果、O<sub>3</sub> 曝露と肺



がんの関連については、年齢、性別で調整し、地域(トロント内/外)で層別化したのみのモデルでは、O<sub>3</sub>、Ox との関連は見られなかった。因子を全て調整(近隣レベルの共変数、都市/地方、北/南を追加)したものでは、IQR(O<sub>3</sub> で 8.2ppb, Ox で 3.3ppb)上昇あたりの肺がん発症 HR は O<sub>3</sub> が 0.97 (95% CI:0.96,0.98)、Ox は 0.99 (95% CI:0.98-1.00)であった。喫煙、肥満、飲酒、運動についての間接的調整を加えるなど、様々な感度分析をしても結果はほとんど変わらなかった。乳がんとの関連については、因子を全て調整したものでは、乳がん発症 HR は O<sub>3</sub> IQR(8.2 ppb)上昇あたり 0.99(95% CI:0.98,1.01)、Ox IQR(3.3 ppb)上昇あたり 1.00(95% CI:0.99, 1.01)であった。満期妊娠の初回年齢、回数の調整などを含め様々な感度分析をしても結果は変わらなかった。以上より著者らは、肺がん発症と大気汚染(PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>)の関連が確認された(PM<sub>2.5</sub> IQR5.3 µg/m<sup>3</sup>あたり HR 1.02 (1.01-1.05) per) 、NO<sub>2</sub> IQR14 ppb あたり HR 1.05 (1.03-1.07)が、乳がんと大気汚染(PM<sub>2.5</sub>, NO<sub>2</sub>, Ox)の関連を示すエビデンスは得られなかったとした。

Chu *et al.* (2019) は、2012 年から 2013 年にかけて、台湾の成人予防医療サービスを受けた 64 の異なる自治体に居住する 40 歳以上の男性のうち、データ不備があった対象者を除外した 482,659 名 (このうち 1,617 名が口腔癌の診断) を対象に、台湾人男性における微粒子状物質 2.5 (PM<sub>2.5</sub>) 曝露と口腔癌との関連性を調査した。アウトカムは、口腔癌の診断とし、国際疾病分類腫瘍学第 3 版に基づく 2012 年から 2013 年の口腔癌診断データを台湾癌登録 (TCR) から取得した。曝露評価では、台湾環境保護局の大気質モニタリングデータベース (AQMD) から 2009 年の 64 の地方自治体にある 66 測定局の測定データを取得した。O<sub>3</sub> の 2009 年の日平均値 30.88 ppb であった。解析では、PM<sub>2.5</sub> と口腔癌との関係性を評価するために、調整因子を PM<sub>10-2.5</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、年齢、betel Quid を噛む習慣、喫煙とし、ロジスティック回帰分析を用いた。また、大気汚染物質の濃度を四分位に層別化した。解析には SAS V.9.4 を用いた。本研究の結果、年平均値が 28.69 ≤ O<sub>3</sub> < 30.97 ppb の O<sub>3</sub> では、< 28.69 ppb の O<sub>3</sub> と比較して、有意に口腔癌リスクが増加していた (モデル 1 の OR は 1.26 (95%CI: 1.12, 1.42)、モデル 2 の OR は 1.26 (95%CI: 1.11, 1.42))。以上の結果より著者らは、結論として、O<sub>3</sub> は口腔癌のリスク増加と有意に関連していたとした。

Kim *et al.* (2019a) は、2012 年 8 月から 10 月にかけて、KCHS 調査から情報を取得した韓国の 254 地区の 19 歳以上の 228,921 人中、10 年以上同居所居住の 100,867 人 (平均年齢: 47.8 歳、女性 50.1%、全体のうち 3.0%が癌患者) を対象に、全国的な集団ベースの横断的研究において、肥満状態、年齢、性別、健康関連行動に基づいて、PM < 10 µm (PM<sub>10</sub>) 及び O<sub>3</sub> への長期曝露と癌リスクとの関連性を調査した。アウトカムは、癌の診断とし、医療機関によって診断した。曝露評価では、2003 年から 2012 年の国立環境研究所 (Icheon) の韓国大気汚染物質排出局から全国 268 箇所の測定所の 1 時間ごとのデータを取得した。O<sub>3</sub> は紫外線測光法を用いて測定し、大気汚染物質の測定は韓国大気汚染物質排出局の標準プロトコルに従った。O<sub>3</sub> の日平均値 (SD) は 23.4 (4.5) ppb であった。解析では、調整因子 (年齢、性別、BMI、喫煙状況、アルコール摂取、身体活動、教育、結婚状況、収入、居住地、病歴) で調整後、多重ロジスティック回帰分析を用いて、四分位数当たりの PM<sub>10</sub> 及び O<sub>3</sub> 曝露量の増加による癌診断の OR を評価した。肥満、年齢、性別、喫煙、アルコール摂取、身体活動を用いて層別分析を行った。解析には SAS ソフトウェア 9.4 を用いた。本研究の結果、PM<sub>10</sub> 及び O<sub>3</sub> は癌と正の相関を示した (PM<sub>10</sub> の OR は 1.18, 95%CI: 1.06, 1.31、O<sub>3</sub>

の OR は 1.04, 95%CI: 1.01, 1.07)。多重ロジスティック回帰分析 (O<sub>3</sub>: 50~60 歳: OR は 1.20、CI: 1.08, 1.33)、60 歳以上: OR は 1.12、CI: 1.04~1.20)で、PM<sub>10</sub> 及び O<sub>3</sub> への曝露について 50 歳以上の肥満被験者で癌リスクの増加が確認された。O<sub>3</sub> 曝露に関して、50 歳以上の肥満被験者は喫煙状態に関係なく癌リスクが高く、60 歳以上の非肥満経験者も癌リスクが高かった。また、アルコール摂取と関連する傾向は認められなかったが、アルコール摂取を報告しなかった 50 歳以上の肥満被験者は、PM<sub>10</sub> 及び O<sub>3</sub> 曝露による癌診断のリスクが高かった。定期的にアルコール摂取した 60 歳以上の肥満患者、PM<sub>10</sub> 曝露を受けた 50~60 歳の肥満患者及び定期的にアルコール摂取し、O<sub>3</sub> 曝露を受けた 50~60 歳の肥満患者では、いずれも癌診断のリスクが増大した。PM<sub>10</sub> または O<sub>3</sub> への曝露による癌診断リスクは、50 歳以上の非活動性肥満者で有意に高かった。以上の結果より著者らは、結論として、50 歳以上への PM<sub>10</sub> 及び O<sub>3</sub> の長期的な曝露は、肥満、年齢、性別、運動不足による癌リスクの上昇と関連しているとした。

Lin *et al.* (2019a) は、台湾人女性における大気汚染と子宮筋腫 (UF) 発症との関連性を評価することを目的としたケース・コントロール研究を行った。National Health Institute Research Database (NHIRD) から無作為に抽出した 100 万人の中から、研究期間中 (2001 年から 2010 年) の新たな UF 症例 (n = 11,028) を同定し、UF と診断されていない人から無作為に対照群 (n = 44,112) を選択し、1:4 (症例:対照) の比率で割り当てた。新たに UF と診断された女性の平均年齢は 36 歳であった。アウトカムの測定では、超音波医専門医の診断に基づき、診断記録に ICD-9-CM コード 218.0、218.1、218.2、218.9 が 2 回以上記録された場合に UF 症例と定義した。曝露評価では、台湾環境保護局 (TEPA) から大気汚染物質の時間濃度を入手した。逆距離加重法 (IDW) を用い、郵便番号に対応する大気汚染物質の毎日の濃度を統合し、2000~2010 年の UF の診断前 2 年間および 4 年間の平均曝露濃度を計算した。O<sub>3</sub> の平均 (SD) 曝露濃度は UF の診断前 2 年間で 42.05 (6.97) ppb、UF の診断前 4 年間で 42.00 (6.85) ppb であった。解析では、条件付きロジスティック回帰を用いて、大気汚染曝露と UF との関連性を検討した。影響推定値は、O<sub>3</sub> については 10 ppb 変化当たりのオッズ比 (OR) として 95%信頼区間 (CI) とともに示した。潜在的交絡因子 (社会経済状態 (SES)、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、高血圧 (HTN) およびホルモン摂取) について調整した。曝露時間ウィンドウが UF に影響するか否かを決定するために、異なる曝露期間 (UF の診断前 2 年間および 4 年間) と UF の発生との関連性を評価した。さらに、大気汚染物質と UFs の間の曝露-反応関係を調べるために、分布ラグ非線形モデルを用いた解析を行った。単一汚染物質モデルにおける大気汚染物質と UF の関係を解析した結果、O<sub>3</sub> の 2 年間および 4 年間平均濃度と UF は有意な関連がみられ、UF の調整オッズ比 (aOR) は、2 年間平均濃度では 1.064 (95%CI: 1.029, 1.100)、4 年間平均濃度では 1.071 (95%CI: 1.030, 1.114) であった。曝露-反応関係を、4 年間の平均濃度に焦点を当てて検討した結果、O<sub>3</sub> の曝露-反応関係は非線形となった。O<sub>3</sub> 濃度 32~37 ppb の間で UF リスクと有意な関連があり、UF の最大 OR は 42 ppb で生じた。多重汚染モデルによる解析の結果、O<sub>3</sub> 濃度の 10 ppb 変化に対する調整オッズ比は 1.133 (95%CI: 1.087, 1.1824) であり、2 番目または 3 番目の汚染物質を加えても推定値はほとんど変化しなかった。以上の結果より、著者らは、より濃度の高い O<sub>3</sub> に長期曝露された 25~45 歳の女性は、UF を発症する可能性が高いことを示唆していると結論している。