

局地的な大気汚染の健康影響に関する疫学調査
成人調査 解析計画書

平成22年3月

環境省総合環境政策局
環境保健部

作成・改訂、承認の経緯

Ver.	実施日	実施者	理由・承認組織
0.1	2009 年 11 月 16 日	大森崇 山崎新	第 1 部、第 2 部の新規作成
0.2	2009 年 11 月 30 日	大森崇 山崎新	不整合を修正
0.3	2009 年 12 月 4 日	大森崇 山崎新	12 月 2 日の打ち合わせにもとづき記載の整備
0.4	2009 年 12 月 10 日	大森崇	元氣プラザからの指摘を受けて用語の統一
0.5	2010 年 1 月 25 日	大森崇 山崎新	2009 年 12 月 18 日の成人疫学検討会 (WG) の議論及び Ver. 0.4 に対する意見を反映した。略語、別紙の整理をした。見出し (調査名称) の整理、用語の統一 (特に曝露関係)、曝露期間の定義、曝露変数の整理、副次的な解析と探索的な解析の整理をした。
0.6	2010 年 2 月 11 日	大森崇 山崎新	各委員から得た Ver. 0.5 に対する意見を反映した。
0.7	2010 年 2 月 22 日	大森崇 山崎新	各委員から得た Ver. 0.6 に対する意見を反映した。曝露年、副次解析、%FEV _{1.0} の追記など。
1.0	2010 年 3 月 9 日	大森崇 山崎新	3 月 3 日の全体会議での議論を反映した。曝露期間の定義、主解析における目的の追記など。
1.1	2010 年 3 月 15 日	大森崇 山崎新	略語の修正。別紙 2 及び 4 の修正、症例対照研究の「症例」の定義の誤りを訂正など。
1.2	2010 年 3 月 17 日 (3/27 外部評価委員会時の資料)	山崎新	各委員からの意見を反映し、%PEF に関わる項目を削除
1.3	2010 年 5 月 17 日 (全体会資料)	事務局	喫煙 III-1-2.2.5 喫煙本数修正
2.0	2010 年 5 月 18 日	大森崇 山崎新	3 月 27 日外部評価委員会指摘事項への対応として、5 月 17 日全体会議での議論を反映した。
2.1	2010 年 5 月 24 日	大森崇	委員からの指摘につき反映した (他の健康

		山崎新	影響指標の解析等)
2.2	2010 年 6 月 15 日	大森崇 山崎新	アレルギー疾患等の定義を明示した。
2.3	2010 年 7 月 14 日	事務局	第 1 部 2.3.2 主要な解析で考慮する共変量を修正した。
2.4	2010 年 9 月 28 日	事務局	別紙 3 関連因子の定義(断面調査)を訂正した(ペット)。
2.5	2010 年 11 月 1 日	山崎新 大森崇	(1)断面調査の副次解析(I-1.2.3)に健康影響の有無別の要因の分布を追加した。(2)断面調査(I-1.3.3)とCOPD 断面研究(II-1.3.3, 2.3.3, 3.3.3)で住居環境に関わる共変量の表現を同じにした。(3)断面調査(I-1.3.3)とCOPD 断面研究(II-1.3.3, 2.3.3, 3.3.3)において、カテゴリの統合や変数統合をする場合があることを追記或いは付記した。(4)断面調査(I-1.3.3)で肺気腫・慢性気管支炎の既往を共変量から除いた。(5)断面調査の副次解析(I-1.4.1.7)である喘鳴の有無別の解析は持続性せき・たん症状についてのみ行うことを付記した。(6)COPD 断面研究(II-1.2.3, 2.2.3)で要因の分布別の肺機能検査値の平均値の記述を追加した。

目 次

略語一覧	1
I. 緒言	2
II. 成人調査の概要	3
1. 調査の目的	3
2. 調査のデザイン	3
III. 解析計画の構成	4
IV. 第 1 部 呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究	5
1. 呼吸器症状に関する断面調査(平成 19 年度)	5
1.1 解析対象集団	5
1.2 断面調査(平成 19 年度)の集計	5
1.3 主要な解析	6
1.4 副次的な解析	8
2. 気管支喘息に関する症例対照研究	11
2.1 登録までの経過及び解析対象集団	11
2.2 症例対照調査の集計	15
2.3 主要な解析	17
2.4 副次的な解析	19
V. 第 2 部 慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する研究	21
1. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する断面研究(平成 20 年度)	21
1.1 登録までの経過及び解析対象集団	21
1.2 解析対象者の集計	21
1.3 主要な解析	22
1.4 副次的な解析	23
2. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する断面研究(平成 21 年度)(追跡調査)	26
2.1 登録までの経過及び解析対象集団	26
2.2 解析対象者の集計	26
2.3 主要な解析	27
2.4 副次的な解析	28
3. 肺機能値の変化量に関する研究	31
3.1 登録までの経過及び解析対象集団	31
3.2 解析対象者の集計	31
3.3 主要な解析	31
3.4 副次的な解析	33

略語一覧

BMI	Body mass index	肥満指数
CO	Carbon monoxide	一酸化炭素
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
EC	Elemental carbon	元素状炭素
FEV _{1.0}	Forced expiratory volume in one second	1 秒量(1 秒間の努力呼気量)
FEV _{1.0} %	Forced expiratory volume % in one second	1 秒率
FVC	Forced vital capacity	努力肺活量
IgE	Immunoglobulin E	免疫グロブリン E
IU	International unit	国際単位
PEF	Peak expiratory flow	最大呼気流量(ピークフロー)
%FEV _{1.0}		FEV _{1.0} の正常予測値に対する百分率(%)
%FVC		FVC の正常予測値に対する百分率(%)
NO	Nitric oxide	一酸化窒素
NO ₂	Nitrogen dioxides	二酸化窒素
NOx	Nitrogen oxides	窒素酸化物(一酸化窒素と二酸化窒素をあわせたもの)
SPM	Suspended particulate matter	浮遊粒子状物質
V50		努力肺活量の 50%における気流速度
V25		努力肺活量の 25%における気流速度

I. 緒言

この解析計画書では、「局地大気汚染の健康影響に関する疫学調査成人調査」における解析対象集団を定義し、局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査成人調査研究計画書(以下「研究計画書」という。)の「第 1 部 9 解析手法」及び「第 2 部 7 解析手法」に記載した解析手法に関する詳細を定めることを目的とする。

本解析計画書で用いる用語の定義は別紙 1 に示す通りである。

II. 成人調査の概要

1. 調査の目的

本調査研究は、成人を対象として、自動車排出ガスへの曝露と気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)等の呼吸器疾患・症状との関連性を疫学的に評価するものである。具体的には、成人を対象として、質問票調査による呼吸器症状と幹線道路沿道における自動車排出ガスへの曝露との関連性について検討することと気管支喘息の発症と幹線道路沿道における自動車排出ガスへの曝露との関連性について検討すること、ならびに、肺機能検査によるCOPDと自動車排出ガスへの曝露との関連性について検討することである。

2. 調査のデザイン

本調査研究の研究計画書に記載される「呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究」は、「局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査学童コホート調査」の実施地域及びその周辺地域に住居する成人を対象とした呼吸器症状に関する断面調査と気管支喘息に関する2段階症例対照研究からなる。呼吸器症状に関する断面調査では、健康影響評価に係る質問票調査を実施し、気管支喘息や持続性せき・たんなどの呼吸器症状の有症率を把握するとともに、これらの呼吸器症状と自動車排出ガスへの曝露との関連について解析を行う。気管支喘息に関する2段階症例対照研究では、第1段階で呼吸器症状の断面調査として実施される健康影響評価に係る質問票調査において、気管支喘息症状があり、最初の発作を起こしたのが4年以内と判断される症例と、上記の質問票調査において気管支喘息症状のなかった対照を選び、第2段階で一部の症例と対照についてインタビュー調査、血液検査、肺機能検査を実施する。これにより、自動車排出ガスへの曝露と気管支喘息の発症との関連性について解析を行う。

本調査研究の研究計画書に記載される「慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する研究」は、自動車交通量の多い幹線道路が通過する近傍地区及び幹線道路が通過しない遠隔地区に住居する成人を対象とした断面研究及び1年後の追跡調査である。COPDは、「呼吸器症状に関する断面調査」の実施地域から選定された地域に居住する者を対象にスパイロメトリによる肺機能検査等を行うことにより把握する。これにより、自動車排出ガスへの曝露とCOPDとの関連性について解析を行う。

自動車排出ガスによる大気汚染物質の個人曝露量については元素炭素(以下「EC」という)と窒素酸化物(以下「NO_x」という)を曝露指標として、調査対象者毎に居住家屋の屋外濃度推計値及び各生活空間での生活時間値をもとに時間加重モデルにより推計する。

III. 解析計画の構成

解析計画は 2 部より構成される。

第 1 部は「呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究」の解析に関するものである。「呼吸器症状に関する断面調査」の解析については、質問票調査による気管支喘息や持続性せき・たんなどの呼吸器症状と自動車排出ガスへの曝露との関連を検討するために必要な解析に関する方法を記述する。「気管支喘息に関する症例対照研究」の解析については、幹線道路沿道における自動車排出ガスへの曝露と気管支喘息の発症との関連性を疫学的に評価するため必要な解析に関する方法を記述する。

第 2 部は、「慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に関する研究」の解析に関するものである。ここでは自動車排出ガスへの曝露と COPD との関連性を検討するための解析に関する概要を示す。具体的には、「呼吸器症状に関する断面調査」の対象者のうち肺機能検査を実施した者から COPD の有症と自動車排出ガスへの曝露との関連性を検討するために必要な解析に関する方法を記述するとともに、追跡調査における肺機能の変化量と再現性に関する必要な解析に関する方法を記述する。

IV. 第 1 部 呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究

1. 呼吸器症状に関する断面調査（平成 19 年度）

1.1 解析対象集団

1.1.1 対象者確定までの流れ

健康影響評価に係わる質問票調査の対象候補者数、調査同意者数を集計する。

1.1.2 解析対象集団

健康影響評価に係わる質問票調査の同意者を断面調査（平成 19 年度）の解析対象集団とする。

1.2 断面調査（平成 19 年度）の集計

1.2.1 曝露量に関する集計

断面調査（平成 19 年度）の解析対象集団の対象者について、断面調査実施年度（平成 19 年度）の居住地における EC 及び NO_x の屋外濃度推計値の年平均値（以下、「屋外濃度推計値」という）（平成 19 年度）を曝露量とし、この分布を記述する。また、EC 及び NO_x の屋外濃度推計値の原則上位 5 パーセンタイルを最上位の濃度帯とし、それ以下の濃度帯はその分布により適切に設定し、それらについて記述する。

1.2.2 質問票に関する集計

断面調査（平成 19 年度）の解析対象集団の対象者について以下の項目を記述する（別紙 2 及び別紙 3 参照）。

対象者の属性：性別、年齢、居住年数

呼吸器症状：持続性せき、持続性たん、持続性せきとたん、持続性せきとたん（2 年未満、2 年以上、不明）、気管支喘息症状（現在、寛解、現在・寛解）、喘鳴症状、喘鳴症状（Grade-1、2、3、不明）、息切れ、息切れ（Grade-1、2、3、不明）

鼻炎、花粉症、ゼーゼー・ヒューヒューなどの症状：鼻水、鼻づまり、くしゃみ、眼の充血、ゼーゼー・ヒューヒュー

本人の既往：アレルギー性鼻炎、花粉症、肺炎、ちくのう（副鼻腔炎）、肺結核・肺しんじゅん・肺門リンパ腺（節）炎・ろく膜炎、肺気腫・慢性気管支炎、気管支拡張症、不整脈、虚血性心疾患（狭心症・心筋梗塞）、高血圧、骨粗しょう症、胃かいよう・十二指腸かいよう

喫煙：喫煙歴、喫煙指数、受動喫煙

職歴：現在の仕事の有無、職業経験、従事した最長の仕事の種類、粉じん職場の職歴、

自動車排出ガス関係の職歴

住居環境: 家屋構造、生活部屋の場所、居間の床、1 日の滞在時間、居間の暖房器具、
台所の熱源、ペット、ペットの種類

1.2.3 健康影響評価項目とのクロス集計

1.3.1 で示した健康影響評価項目の有症の有無別(気管支喘息症状及び慢性気管支炎に対応する呼吸器症状(持続性せき・たん症状))に、1.2.1 で示した EC 曝露量、NOx 曝露量及び 1.2.2 で示した共変量の分布を示す。このとき、EC 曝露量、NOx 曝露量、NO₂ 濃度、SPM 濃度、Ox 濃度については濃度帯として集計する。

1.3 主要な解析

呼吸器症状に関する断面調査の主要な解析では、EC 及び NOx の屋外濃度推計値と呼吸器症状の有症との関連性を検討する。

1.3.1 健康影響評価指標の定義

主要な解析における健康影響の指標を気管支喘息症状及び慢性気管支炎に対応する呼吸器症状(持続性せき・たん症状)とする。研究計画書に従い、これらの健康影響の指標に関する有症を以下のように定義する。

気管支喘息に対応する呼吸器症状(気管支喘息症状)

・質問 21	これまでに胸がゼーゼーとかヒューヒューして、息が急に苦しくなる発作を起こしたことがありますか。	いずれにも 「はい」と 回答
・質問 22	そのような発作は、いままでに2回以上ありましたか。	
・質問 43	医師にぜん息といわれたことがありますか。	
・質問 44	そのとき、息をするとゼーゼーとかヒューヒューという音がしましたか。	
・質問 45	そのとき、ゼーゼーとかヒューヒューといって息が苦しくなりましたか。	

慢性気管支炎に対応する呼吸器症状(持続性せき・たん症状)

・持続性せき症状	いずれも 有症
・持続性たん症状	

これら2つの症状の有症を以下のように定義する。

持続性せき症状

・質問 1	冬にふだんせきがでますか。	いずれかに 「はい」と 回答
・質問 2	冬以外にもふだんせきがでますか。	

かつ、

・質問 3	そのせきは1日に4回以上でますか。	いずれにも 「はい」と 回答
・質問 4	そのせきは1週間に4日以上でますか。	
・質問 5	ふだんでると答えられたそのせきは、年に3か月以上も毎日のように(週4日以上) つづいてでますか。	

持続性たん症状

・質問 7	冬にふだんたんがでますか。	いずれかに 「はい」と 回答
・質問 8	冬以外にもふだんたんがでますか。	

かつ、

・質問 9	そのたんは1日に2回以上でますか。	いずれにも 「はい」と 回答
・質問 10	そのたんは1週間に4日以上でますか。	
・質問 11	ふだんでると答えられたそのたんは、年に3か月以上も毎日のように(週に4日以上) つづいてでますか。	

1.3.2 曝露指標の定義

1.2.1 に従い、断面調査(平成 19 年度)の実施年度(平成 19 年度)の屋外濃度推計値の年平均値を曝露指標(曝露量)とし、これを用いる。

1.3.3 考慮する共変量

共変量として以下の変数を用いる。

性別、年齢、居住年数、本人の既往(アレルギー性鼻炎、花粉症、肺炎、ちくのう(副鼻腔炎)、肺結核・肺しんじゅん・肺門リンパ腺(節)炎・ろく膜炎、気管支拡張症、不整脈、虚血性心疾患(狭心症・心筋梗塞)、高血圧、骨粗しょう症、胃かいよう・十二指腸かいよう)、喫煙指数、受動喫煙、粉じん職場の職歴、自動車排出ガス職場の職歴、家屋構造、居間の床、居間の暖房器具、台所の熱源、ペット(現在・過去)、ペットの種類、共存大気汚染物質として二酸化窒素(NO_2)濃度(EC 屋外濃度評価のみ)、浮遊粒子状物質(SPM)濃度(NO_x 屋外濃度評価のみ)及び光化学オキシダント濃度の年平均値(平成 19 年度平均)による。

これらの共変量については、欠測状況及び各項目のカテゴリ回答頻度を把握し、調整に用いる共変量(近い概念の共変量の統合や欠測の多い共変量をモデルから除くこと等)及びカテゴリの併合等を再度検討する。

1.3.4 解析方法

解析対象集団について、1.3.1 で示した健康影響評価項目の有症の有無を結果変数、1.3.2 で示した EC 曝露量、NOx 曝露量、及び、1.3.3 に示す共変量を説明変数としたロジスティック回帰モデル、

$$\log \frac{p_i}{1-p_i} = \beta_{01} + \beta_1 EC_i + \gamma_1 Z_i \quad (1)$$

$$\log \frac{p_i}{1-p_i} = \beta_{02} + \beta_2 NOx_i + \gamma_2 Z_i \quad (2)$$

により、EC 及び NOx 曝露量 1 単位増加にともなう有症オッズ比と 95%信頼区間を推定する。ただし、添え字 i は i 番目の対象者を示し、 p_i は各健康影響指標の有症確率、 EC_i は EC 曝露量を示す変数、 NOx_i は NOx 曝露量を示す変数、 Z_i は 1.3.3 で示した共変量の組とする。

EC 及び NOx 曝露量 1 単位増加にともなうオッズ比はそれぞれ $\exp(\beta_1)$ 、 $\exp(\beta_2)$ として推定される。EC 及び NOx 曝露量それぞれについて気管支喘息の発症との関連はないという帰無仮説「オッズ比が 1」の検定の有意水準は両側 5%とし、多重性の調整は行わない。

1.4 副次的な解析

1.4.1 主要な解析の補助的な解析

1.4.1.1 EC 及び NOx 単一汚染物質としての解析

主要な解析において、調整する共変量から共存大気汚染物質を除いた、EC 曝露量のみ、あるいは、NOx 曝露量のみを大気汚染物質として回帰モデルに含めた場合の曝露効果を推定する。

1.4.1.2 共変量の欠測が主要な解析に与える影響

共変量の欠測が結果に与える影響の最小限にするため、少数のリスク要因、性、共存汚染物質のみを共変量とした主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.3 近傍地区に限定した場合の解析

近傍地区における当該健康影響評価項目の EC または NOx による有症オッズ比と 95%信頼区間を求める。考慮する共変量は 1.3.3 から NO₂ 濃度、SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度を除いたものとする。

1.4.1.4 性別の解析

性別により主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.5 非喫煙者に限定した解析

非喫煙者に限定し主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.6 地域別の解析

地域(千葉市、世田谷区、川崎市、名古屋市、阪神)別に主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.7 症状、既往の有無別の解析

喘鳴の有無別[※](別紙 2)、アレルギー疾患の既往の有無別(別紙 3)、肺炎の既往の有無別(別紙 3)に主要な解析と同様の解析を実施する。([※]喘鳴については喘息を除いて集計されるため、喘息に関わる解析については喘鳴の有無別の解析は行わない)

1.4.1.8 居住歴 3 年以上の対象者に限定した解析

居住歴が 3 年以上の対象者に限定し主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.9 曝露指標を濃度帯とした場合の解析

1.3.4 主要解析の(1)(2)式において、EC 及び NO_x 個人曝露量(EC_i 及び NO_x_i)を濃度帯(原則上位 5 パーセンタイルを最上位の曝露濃度帯とし、それ以下の濃度帯は、分布を調べ、適切な濃度帯を設定(1.2.1 参照))として、1.3.4 主要解析と同様の解析を行う。このとき、EC 及び NO_x 濃度帯の最も低いレベルを参照カテゴリとしたオッズ比と 95%信頼区間を推定する。

1.4.2 幹線道路からの距離帯別の解析

近傍地区に関して幹線道路からの距離帯別にいくつかのカテゴリを設定し、遠隔地区に対する近傍地区距離帯の各健康影響評価項目の有症オッズ比と 95%信頼区間を求める。考慮する共変量は 1.3.3 から NO₂ 濃度、SPM 濃度、光化学オキシダント濃度を除く。また、この解析を性別、非喫煙者、地域別、喘鳴の有無別、アレルギー疾患の既往の有無別、肺炎の既往の有無別でも解析を行う。

1.4.3 他の健康影響評価指標についての解析

喘鳴の有無及び息切れについて主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.4 最終解析実施後の追加解析

最終解析実施後に検討委員会等から追加解析の提案があった場合には、本解析計画書は修正せずに、当該解析計画を本解析計画書の付録として追加し、解析を実施する。

2. 気管支喘息に関する症例対照研究

2.1 登録までの経過及び解析対象集団

断面調査(平成 19 年度)の解析対象集団を「症例対照調査候補者」とし、症例対照調査候補者から「成人調査における喘息及び COPD に係わる検査に関する手順書」にしたがって、ステージ 1 対象者、ステージ 2 対象者を選定する。

2.1.1 ステージ 1 対象者

「呼吸器症状に関する断面調査」(平成 19 年度)の解析対象者のうち、気管支喘息症状の有症となる、以下の基準、

・質問 21	これまでに胸がゼーゼーとかヒューヒューして、息が急に苦しくなる発作を起こしたことがありますか。	いずれにも 「はい」と 回答
・質問 22	そのような発作は、いままでに2回以上ありましたか。	
・質問 43	医師にぜん息といわれたことがありますか。	
・質問 44	そのとき、息をするとゼーゼーとかヒューヒューという音がしましたか。	
・質問 45	そのとき、ゼーゼーとかヒューヒューといって息が苦しくなりましたか。	
・質問 24	最初に発作を起こしたのは、何歳のときですか。	「生年月日による調査時年齢」-「最初の発作年齢」≤4 年

または、以下の基準、

・質問 21	これまでに胸がゼーゼーとかヒューヒューして、息が急に苦しくなる発作を起こしたことがありますか。	いずれにも 「はい」と 回答
・質問 22	そのような発作は、いままでに2回以上ありましたか。	
・質問 43	医師にぜん息といわれたことがありますか。	
・質問 44	そのとき、息をするとゼーゼーとかヒューヒューという音がしましたか。	
・質問 45	そのとき、ゼーゼーとかヒューヒューといって息が苦しくなりましたか。	

・質問 24	最初に発作を起こしたのは、何歳のときですか。	20 未満の値を回答
・質問 25	子どもの頃に発作があり、一度よくなった方は、大人になってまた発作を起こしたことはありますか。	「はい」と回答
・質問 26	それは、何歳のときですか。	「生年月日による調査時年齢」－「大人になって発作を起こした年齢」≤4 年

を満たした者を「**症例**」として抽出し、以下の基準、

・質問 21	これまでに胸がゼーゼーとかヒューヒューして、息が急に苦しくなる発作を起こしたことがありますか。	いずれかに「いいえ」と回答
・質問 22	そのような発作は、いままでに2回以上ありましたか。	
・質問 43	医師にぜん息といわれたことがありますか。	
・質問 44	そのとき、息をするとゼーゼーとかヒューヒューという音がしましたか。	
・質問 45	そのとき、ゼーゼーとかヒューヒューといって息が苦しくなりましたか。	

を満たした者から、症例 1 名に対し性・年齢・地域(千葉市、世田谷区、川崎市、名古屋市、阪神)・喫煙歴(喫煙者、非喫煙者、過去喫煙経験者(既喫煙者))をマッチさせた者を対照候補とする。ただし、喫煙歴に関しては、過去喫煙経験者(既喫煙者)がマッチできない場合には、喫煙者から選定する。

対照候補から3名をランダムに抽出し「**対照**」とする。

2.1.2 ステージ 2 対象者

断面調査(平成 19 年度)の調査時点の居住地における EC 屋外濃度推計値にもとづき、およそ上位 20 パーセンタイルをカットオフ値として、カットオフ値より高い群を「曝露 A 群」、低い群を「曝露 B 群」とする。

曝露 A 症例群、曝露 A 対照群は全員をステージ 2 対象候補者とする。曝露 B 症例群、曝露 B 対照群はそれぞれ、ステージ 1 対象者の 50%、20%を無作為に抽出した者を対象候補者とする。これらのステージ 2 対象候補者について、詳細調査について同意を取得する。なお、ステージ 2 対象候補者が調査対象地域外へ転居している場合はその数を記述し、候補から除外する。

研究計画書では、曝露 A 対照群、曝露 B 症例群、曝露 B 対照群は曝露 A 症例群と同意者数がそれぞれほぼ同数になるように抽出することになっていたが、調査の実施可能性から同意状況をみながら抽出することは不可能であった。このため上記のようにステージ 2 対象候補者を決定することになった。

表 1. ステージ 1、ステージ 2 の症例及び対照

	ステージ 1		ステージ 2	
	曝露 A	曝露 B	曝露 A	曝露 B
症例	A1	B1	a1	b1
対照	A2	B2	a2	b2

- ・ ステージ 2 の曝露 A 群 症例 a1、及び、対照 a2 は、それぞれステージ 1 の A1、及び、A2 名 からの実施者数
- ・ ステージ 2 の曝露 B 群 症例 b1、及び、対照 b2 は、それぞれステージ 1 の B1 から 50%、及び、B2 から 20%をランダムに抽出した中からのインタビュー調査の実施者数

ステージ 1 対象者は症例にマッチさせた対照を選択しているため、ステージ 2 対象者もマッチングを考慮して選択するのが望ましいが、マッチされた症例と対照がともに同意しなければ対象とはならないため現実的ではなく、マッチング因子は解析の際に共変量として考慮する。

ステージ 2 対象者のうち、インタビュー調査、肺機能検査、血液検査の同意者、血液検査を実施した者、肺機能検査を実施した者の数、呼気 CO 濃度検査を実施した者、呼気 NO 検査を実施した者の数を集計する。

これらのフローチャートは図 1 に示すとおりである。

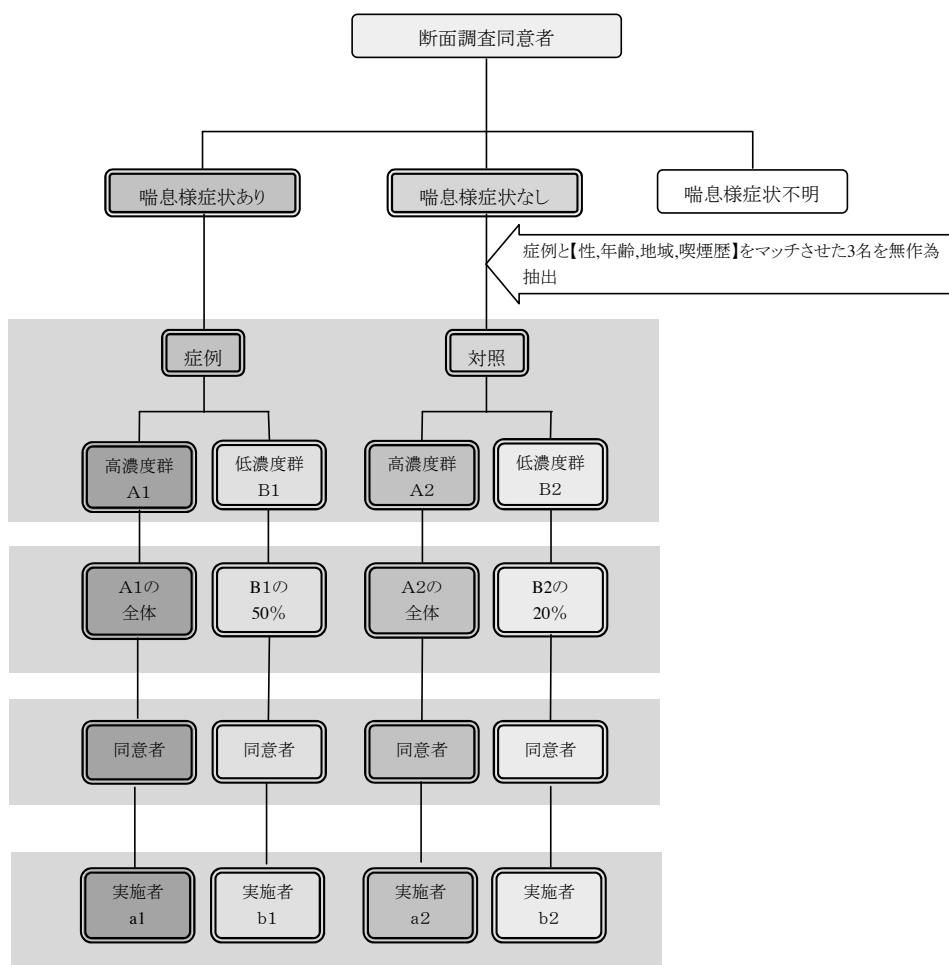


図 1. 「気管支喘息に関する症例対照研究」の対象者選定フローチャート

2.2 症例対照調査の集計

断面調査(平成 19 年度)にもとづき、症例対照調査の研究ベースとなる集団、選択された症例・対照の背景を記述する。

質問票の集計項目については、別紙 2「呼吸器症状の定義」、及び、別紙 3「関連因子の定義」に従う。

2.2.1 症例対照調査候補者の集計:断面調査(平成 19 年度)

- ・ 対象者の属性: 性別、年齢、居住年数、居住地域
- ・ 質問票: 喫煙歴

2.2.2 ステージ 1 症例・対照の集計

以下の項目について、症例・対照別に集計する。

- ・ 対象者の属性: 性別、年齢、居住年数、居住地域(千葉市、世田谷区、川崎市、名古屋市、阪神)
- ・ 質問票: 喫煙歴

2.2.3 ステージ 2 症例・対照の集計及び推計

本調査は 2 段階症例対照研究であるため症例と対照の集計を単純に実施することができない。このため、曝露 A 群症例、曝露 A 群対照、曝露 B 群症例、曝露 B 群対照の調査実施割合にもとづいて推計を行う。表 1 に示すステージ 2 曝露 A 群症例の調査実施割合を $s_{A1}=a1/A1$ 、曝露 A 群対照の調査実施割合を $s_{A2}=a2/A2$ 、曝露 B 群症例の調査実施割合を $s_{B1}=b1/B1$ 、曝露 B 群対照の調査実施割合を $s_{B2}=b2/B2$ とし、ステージ 2 での調査実施割合を表にまとめる。2.2.4 以下の詳細調査の集計は、曝露 A 群症例、曝露 A 群対照、曝露 B 群症例、曝露 B 群対照群に実数を記述する。

症例群・対照群の推計には、症例については曝露 A 群症例の集計数を s_{A1} で割った数と曝露 B 群症例の集計数を s_{B1} で割った数の合計とし、対照については曝露 A 群対照の集計数を s_{A2} で割った数と曝露 B 群対照の集計数を s_{B2} で割った数の合計とする。

2.2.4 ステージ 2 個人曝露量の集計

2.2.8 に基づき、EC 及び NO_x の個人曝露量の分布を記述する。

調査実施割合から推計した症例・対照の個人曝露量の分布を用いて、症例・対照群における原則上位 5 パーセンタイルを最上位の曝露濃度帯とし、それ以下の濃度帯は、分布を調べ、適切な濃度帯を設定する。

2.2.5 インタビュー調査に関する集計

①家族:両親の同居の有無、両親の既往(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性

鼻炎・花粉症の有無)、兄弟姉妹の有無、既往のある兄弟の有無

②居住歴: 過去 5 年間の転居の有無

③建物構造: 4 年前に居住していた建物の、建物構造、築年数、調理器具の熱源、階数、及び、症例は過去 4 年以内にはじめて発作を起こした1年前の、対照は現在の同じ項目

④職業歴: 4 年以上前の粉じん職場での従事の有無、4 年以上前の自動車排出ガスに係る職場での従事の有無、及び、症例は過去 4 年以内にはじめて発作を起こした1年前の職種、対照は現在の職種

⑤ぜん息発作の時期: (症例のみ) 最初の発作の年齢、そのときの居住地域

⑥喘息の治療歴: (症例のみ) 過去 5 年間の喘息治療の有無、現在の喘息治療の有無

⑦住居環境: 症例は 4 年以内にはじめて発作を起こした時まで、対照は現在までの改築・リフォームの有無、(以下の項目については現在と、4 年以内にはじめて発作を起こす前(症例)/4 年前(対照))について集計) 居間の暖房器具の種類、暖房器具の煙突または排気口の有無、加湿器の使用、加湿器の種類、部屋の中のカビ、部屋の中のカビの場所、居間の床、寝室の床、家庭内で使用する器具、ペット、ペットの種類

⑧喫煙: 4 年以内にはじめて発作を起こす前(症例)/4年前(対照)の、喫煙歴、受動喫煙、喫煙本数(喫煙本数の分類は 0 本、1~10 本、11~20 本、21 本以上とする)

なお、③と④に関しては、どの程度回答がなされているかによるため、回答状況をみて最終的に集計の可否を決めることとする。

2.2.6 血液検査に関する集計

この調査での血液検査対象者について、総 IgE(免疫グロブリン E)、スギ特異 IgE、ダニ特異 IgE、ネコ特異 IgE、イヌ特異 IgE、ゴキブリ特異 IgE、高感度 CRP、好酸球数、白血球数、白血球の総数に対する好酸球の割合(%)の分布、要約統計量を記述する。

総 IgE、高感度 CRP、好酸球数は対照の分布等から集計区分を決定する。各特異 IgE については原則クラス分類(クラス 0~6)で集計するが、対照の分布状況から集計区分を適宜変更する。

2.2.7 肺機能検査に関する集計

この調査での血液検査対象者について、努力肺活量(FVC)の検査値とその正常予測値に対する百分率(%FVC)、1秒量(FEV_{1.0})とその正常予測値に対する百分率(%FEV_{1.0})、1秒率(FEV_{1.0}%)、ピークフロー(PEF)の検査値、V₅₀、V₂₅、V₅₀/V₂₅、肺年齢、呼気 CO 濃度、呼気 NO 濃度の分布、要約統計量を記述する。

%FVC、FEV_{1.0}、V₅₀/V₂₅、呼気 CO 濃度、呼気 NO 濃度は分布等から集計区分を決定する。%FVC が 80%以上の割合、FEV_{1.0}が 70%以上の割合、V₅₀/V₂₅が 3.0 未満の割合、呼気 CO 濃度が 7ppm 以下の割合、呼気 NO 濃度が 30ppb 未満の割合も記述する。

2.2.8 曝露指標の定義

対象者毎に拡散モデルによる屋外濃度推計値、屋内濃度推計値、行動時間推計値を用いた時間加重モデルにより得られた個人曝露量推計値(年平均値)について、過去 4 年間の平均値(16 年度～19 年度)を用い、これを曝露指標(個人曝露量)とする。EC 及び NOx 個人曝露量は 2.2.4 に従い適切な濃度帯を設定する。

なお、過去 4 年以内に転居があった者については可能な範囲で転居前住所における当該年度の個人曝露量推計値を推計し、4 年間の平均値を求めるが、転居前住所における推計が困難な場合には現住所において個人曝露量の推計が可能な年度の平均値により代替する。

2.3 主要な解析

気管支喘息に関する症例対照研究の主要な解析では、EC 及び NOx の個人曝露量推計値と喘息の発症との関連性を検討する。

2.3.1 濃度帯別曝露効果の推定

ステージ 2 症例対照について、症例・対照を示す変数を結果変数、EC 濃度帯、NOx 濃度帯、及び、2.3.2 に示す共変量を説明変数とした重みつきロジスティック回帰モデル、

$$\log \frac{p_i^*}{1-p_i^*} = w_i(\beta_{03} + \beta_{3j} EC_{ij} + \gamma_3 Z_i) \quad (3)$$

$$\log \frac{p_i^*}{1-p_i^*} = w_i(\beta_{04} + \beta_{4k} NOx_{ik} + \gamma_4 Z_i) \quad (4)$$

により、EC 及び NOx 濃度帯の最も低いレベルを参照カテゴリとしたオッズ比と 95%信頼区間を推定する。ただし、添え字 i は i 番目の対象者を示し、 p_i^* は症例の選択確率、 EC_{ij} は j 番目の EC 濃度帯を示すダミー変数(EC_{i1} は 0)、 NOx_{ik} は k 番目の NOx 濃度帯を示すダミー変数(NOx_{i1} は 0)、 Z_i は 2.3.2 に示す共変量の組、 w_i は重みであり、 w_i は

対象者	重み w_i
曝露 A 症例	$1/S_{A1}$
曝露 B 症例	$1/S_{B1}$
曝露 A 対照	$1/S_{A2}$
曝露 B 対照	$1/S_{B2}$

とする。信頼区間の計算にはロバスト分散を用いる。

EC 及び NOx 濃度帯別のオッズ比はそれぞれ $\exp(\beta_{3j})$ 、 $\exp(\beta_{4k})$ として推定される。EC 及び NOx 濃度帯それぞれについて、気管支喘息の発症との関連はないという帰無仮説「オッズ比が 1」の検定の有意水準は両側 5%とし、多重性の調整は行わない。

また、アレルギー素因に関しては血液検査からえられた総 IgE、スギ特異 IgE、ダニ特異 IgE が重要な情報を持つため、主要な解析として血液検査対象者についても解析を行う(2.3.3)。

2.3.2 主要な解析で考慮する共変量

主要な解析で用いるロジスティック回帰モデルではインタビュー調査から得られた以下の変数及び共存大気汚染物質に関して調整を行う。変数選択は行わない。なお、それらの共変量が欠測である対象者については、解析から除外する。

- ・マッチング変数

性別、年齢、住居地域(千葉市、世田谷区、川崎市、名古屋市、阪神)、喫煙歴

- ・断面調査(平成 19 年度)質問票調査から

呼吸器症状: せき、たん、喘鳴

- ・肺機能検査から

BMI

- ・インタビュー調査から

家族・同居者について: 両親の既往(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎・花粉症)

住居環境について: 症例は 4 年以内にはじめて発作をおこしたときまで、対照は現在までのリフォームの有無、暖房器具、加湿器の使用、部屋の中のカビ、居間の床、寝室の床、家庭内で使用していた器具、ペット、ペットの種類

職業歴: 症例は過去 4 年以内にはじめて発作を起こしたときの 1 年前、対照は現在の職種、及び 4 年以上前の粉じんまたは自動車排出ガスに関係する職場での従事の有無

喫煙: 4 年以内にはじめて発作を起こす前(症例)/4 年前(対照)の本人の喫煙、受動喫煙

共存大気汚染物質: EC 濃度帯に関する式(3)では NO₂ 濃度及び光化学オキシダント濃度、NO_x 濃度帯に関する式(4)では SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度を調整。対象者の住居近隣の測定局における NO₂、SPM 及び光化学オキシダント濃度の 4 年間(16 年度～19 年度)平均値

これらの共変量については、ステージ 2 の症例対照調査の集計により欠測状況及び各項目のカテゴリ回答頻度を把握し、調整に用いる共変量、カテゴリの併合を再度検討する。

2.3.3 その他(血液検査対象者に限定した解析)

血液検査対象者に限定した解析を実施する。この解析では 2.3.2 の項目に加え、アレルギー素因の有無(総 IgE、またはいずれかの特異 IgE が陽性であればアレルギー素因ありとする)を回帰モデルに含める。

2.4 副次的な解析

2.4.1 幹線道路からの距離帯別の解析

近傍地区に関して幹線道路からの距離帯別にいくつかのカテゴリを設定し、遠隔地区に対する近傍地区距離帯別に気管支喘息新規発症のオッズ比と 95%信頼区間を求める。考慮する共変量は、2.3.2 から NO₂ 濃度、SPM 濃度、光化学オキシダント濃度を除く。また、この解析を性別、アレルギー素因の有無(血液検査結果による)別の解析、アレルギー疾患の既往の有無別(別紙 3)、肺炎の既往の有無別(別紙 3)にも実施する。また、非喫煙者に限定した解析も実施する。

2.4.2 主要な解析の補助的解析

2.4.2.1 対象集団を限定した解析

主要な解析において、性別、アレルギー素因の有無(血液検査結果による)別の解析、アレルギー疾患の既往の有無別、肺炎の既往の有無別の解析、非喫煙者に限定した解析、居住歴が 3 年以上の対象者に限定した解析を実施する。

2.4.2.2 EC 及び NO_x 単一汚染物質としての解析

主要な解析において、調整する共変量から共存大気汚染物質を除いた、EC 濃度帯のみ、NO_x 濃度帯のみの曝露効果を推定する。

2.4.2.3 共変量の欠測が主要な解析に与える影響

共変量の欠測が結果に与える影響を最小限にするため、少数のリスク要因、性、共存大気汚染物質のみを共変量とした主要な解析とおなじ解析を実施する。

調整する共変量については、断面調査(平成 19 年度)質問票調査の集計結果から再検討する。

2.4.2.4 肺機能検査対象者に限定した解析

肺機能検査対象者について、2.3.2 の項目に加え、FEV_{1.0}%をモデルに含めた解析を行う。また、2.3.2 の項目に加え、%FEV_{1.0}をモデルに含めた解析を行う。

2.4.2.5 対照の抽出定義を変更した場合の解析

2.1.1 に示した定義により抽出された対照の中で、「呼吸器症状に関する断面調査」(平成 19 年度)の問 43 に「はい」(2.1.1 参照)と回答した者を除いた対象者により、2.3 に示す主要な解析を行う。

2.4.3 非参加者が主要な解析に与える影響

症例・対照それぞれで、ステージ 1 対象者とステージ 2 実施者で、断面調査(平成 19 年

度) 質問票調査から情報として得られる項目を比較し、ステージ 2 実施者の対象集団としての特質を記述する。

2.4.4 最終解析実施後の追加解析

最終解析実施後に検討委員会等から追加解析の提案があった場合には、本解析計画書は修正せずに、当該解析計画を本解析計画書の付録として追加し、解析を実施する。

V. 第 2 部 慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関する研究

1. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関する断面研究（平成 20 年度）

1.1 登録までの経過及び解析対象集団

1.1.1 対象者確定までの流れ

「IV. 第 1 部 呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究」の、「1.呼吸器症状に関する断面調査(平成 19 年度)」における対象候補者集団において、断面調査(平成 19 年度)質問票調査に同意し、調査が完了した集団を登録する。

この集団の中から、幹線道路の近傍地区の地区 A(幹線道路端から 0～50m の範囲の地区)については全員、地区 B(幹線道路端から 50m 以上の地区)、及び、遠隔地区の地区 C については地区 A と同程度の人数を無作為に抽出した者を調査対象候補者とする。

この集団の中から、同意を得られた者を調査対象者とする。

1.1.2 解析対象集団

調査対象者のうち、肺機能検査が完了できた集団を解析対象集団とする。

1.2 解析対象者の集計

1.2.1 曝露量に関する集計

1.3.2 に基づき EC 及び NO_x の個人曝露量推計値の分布を記述する。

また、個人曝露量推計値の集計は、最上位の曝露濃度帯を原則上位 5 パーセンタイルとし、それ以下の濃度帯は、高濃度帯からの適切なパーセンタイルごと人数の分布を調べ、適切な濃度帯を設定する。

1.2.2 質問票に関する集計

断面調査(平成 19 年度)質問票調査の「健康に関する質問票」(局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査成人調査研究計画書の別添 2)のうち性、年齢、居住年数(以上、3 項目は健康に関する質問票の表紙から)及び、呼吸器症状に関わる定義(別紙 2)と関連因子の定義(別紙 3)により示された全ての項目について、1.2.1 により設定された EC 及び NO_x の個人曝露量推計値の濃度帯別に記述する。

(IV 第 1 部 呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究 1.2.2 質問票に関する集計に掲げる項目と同じ)

1.2.3 肺機能検査(平成 20 年度)に関する集計

1.2.1 により設定された EC 及び NO_x の個人曝露量推計値の濃度帯別に次の①～③に掲げる項目について記述する(別紙 4)。

- ① 身長、体重、及び、BMI の各測定値について人数の分布を記述する。
- ② FVC、%FVC、FEV_{1.0}、%FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%、PEF、V₅₀、V₂₅、V₅₀/V₂₅、肺年齢(肺年齢－実年齢)、及び、呼気 CO 濃度の各測定値について人数の分布を記述する。
- ③ FEV_{1.0}%が 70%未満の割合を、地域別、性別、年齢階層別等に示す。
- ④ FVC、FEV_{1.0}、及び、FEV_{1.0}%の平均値を、地域別、性別、年齢階層別等に示す。

1.3 主要な解析

COPD に関する断面研究(平成 20 年度)の主要な解析では、EC 及び NO_x の個人曝露量推計値と COPD 有症との関連性を検討する。

1.3.1 健康影響評価指標の定義

FEV_{1.0}%が 70%未満を COPD 有病とし、これを示す 2 値変数を健康影響評価指標とする。

1.3.2 曝露指標の定義

EC 及び NO_x それぞれにつき、対象者毎に拡散モデルによる屋外濃度推計値、屋内濃度推計値、行動時間推計値を用いた時間加重モデルにより得られた個人曝露量推計値(平成 19 年度平均値)を算定し、これを曝露指標(曝露量)とする。

1.3.3 考慮する共変量

主要な解析で用いるロジスティック回帰モデルでは、「IV. 第 1 部 呼吸器症状に関する断面調査」で得られた以下の変数、肺機能検査(平成 20 年度)により得られた BMI 及び共存大気汚染物質(屋外濃度)に関して調整を行う。変数選択は行わない。

なお、これらの共変量が欠測である対象者については解析から除外する。

また、これらの共変量については、集計により欠測状況及び各項目のカテゴリ回答頻度を把握し、調整に用いる共変量の再検討及びカテゴリの併合の検討を行う。

・断面調査(平成 19 年度)質問票調査から:性、年齢、居住年数、本人の既往(アレルギー性鼻炎、花粉症、肺炎、ちくのう[副鼻腔炎]、肺結核・肺しんじゅん・肺門リンパ腺[節]炎・ろく膜炎、気管支拡張症、不整脈、虚血性心疾患[狭心症・心筋梗塞]、高血圧、骨粗しょう症、胃かいよう・十二指腸かいよう)、喫煙指数、受動喫煙、粉じん職場の職歴、自動車排出ガス職場の職歴、家屋構造、居間の床、居間の暖房器具、台所の熱源、ペット(現在・過去)、ペットの種類

・肺機能検査(平成 20 年度)から: BMI

・共存汚染物質: 1.3.4 に示す EC 曝露量に関する式(5)では、NO₂ 濃度及び光化学オキシダント濃度を調整する。また、NO_x 曝露量に関する式(6)では、SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度を調整する。これらの共存汚染物質については、対象者の居住近隣の一般環境大

気測定局における NO₂ 濃度、SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度の年平均値(平成 19 年度平均)による

これらの共変量については、欠測状況及び各項目のカテゴリ回答頻度を把握し、調整に用いる共変量(近い概念の共変量の統合や欠測の多い共変量をモデルから除くこと等)及びカテゴリの併合等を再度検討する。

1.3.4 解析方法

解析対象集団について、1.3.1 で示した健康影響評価項目(COPD 有病)の有無を結果変数、1.3.2 で示した EC あるいは NO_x 曝露量を曝露指標、1.3.3 で示した考慮すべき共変量を調整変数としたロジスティック回帰モデル

$$\log \frac{p_i^{**}}{1-p_i^{**}} = \beta_{05} + \beta_5 EC_i + \gamma_5 Z_i \quad (5)$$

$$\log \frac{p_i^{**}}{1-p_i^{**}} = \beta_{06} + \beta_6 NOx_i + \gamma_6 Z_i \quad (6)$$

により、EC 及び NO_x 曝露量の 1 単位増加に伴う COPD 有病オッズ比及びその 95%信頼区間を計算する。ただし、添え字 i は i 番目の対象者を示し、 p_i^{**} は COPD 有病割合の期待値、 EC_i は EC 曝露量、 NOx_i は NO_x 曝露量、 Z_i は 1.3.3 に示す共変量の組とする。EC あるいは NO_x 曝露量それぞれについて COPD の有病との関連はないという帰無仮説「オッズ比が 1」の検定の有意水準は両側 5%とし、多重性の調整は行わない。

1.4 副次的な解析

1.4.1 主要な解析の補助的な解析

1.4.1.1 EC 及び NO_x 単一汚染物質としての解析

主要な解析において、調整する共変量から共存大気汚染物質を除いた、EC 曝露量のみ、あるいは、NO_x 曝露量のみを大気汚染物質として回帰モデルに含めた場合の曝露効果を推定する。

1.4.1.2 共変量の欠測が主要な解析に与える影響

共変量の欠測が結果に与える影響の最小限にするため、少数のリスク要因、性、共存汚染物質のみを共変量とした主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.3 近傍地区に限定した場合の解析

近傍地区における当該健康影響評価項目の EC または NO_x による有病オッズ比と 95%信

頼区間を求める。考慮する共変量は 1.3.3 から NO₂ 濃度、SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度を除いたものとする。

1.4.1.4 性別の解析

性別により主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.5 非喫煙者に限定した解析

非喫煙者に限定し主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.6 地域別の解析

地域(千葉市、世田谷区、川崎市、名古屋市、阪神)別に主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.7 症状、既往の有無別の解析

喘鳴の有無別(別紙 2)、アレルギー疾患の既往の有無別(別紙 3)、肺炎の既往の有無別(別紙 3)に主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.8 居住歴 3 年以上の対象者に限定した解析

居住歴が 3 年以上の対象者に限定し主要な解析と同様の解析を実施する。

1.4.1.9 曝露指標を濃度帯とした場合の解析

1.3.4 主要解析の(5)(6)式において、EC 及び NO_x 個人曝露量(EC_i 及び NO_x_i)を濃度帯(原則上位 5 パーセンタイルを最上位の曝露濃度帯とし、それ以下の濃度帯は、分布を調べ、適切な濃度帯を設定(1.2.1 参照))として、1.3.4 主要解析と同様の解析を行う。このとき、EC 及び NO_x 濃度帯の最も低いレベルを参照カテゴリとしたオッズ比と 95%信頼区間を推定する。

1.4.2 幹線道路からの距離帯別の解析

近傍地区に関して幹線道路からの距離帯別にいくつかのカテゴリを設定し、遠隔地区に対する近傍地区距離帯の COPD 有病オッズ比と 95%信頼区間を求める。考慮する共変量は 1.3.3 から NO₂ 濃度、SPM 濃度、光化学オキシダント濃度を除く。

この解析を性別、アレルギー疾患の既往の有無別、肺炎の既往の有無別にも実施する。また、非喫煙者に限定した解析も実施する。

1.4.3 参加者の特性についての解析

肺機能検査参加者と非参加者で断面調査(平成 19 年度)の質問票調査結果(第 1 部

1.2.1、1.2.2 及び 1.3.1 に掲げる項目)を比較する。

1.4.4 他の健康影響指標についての解析

%FVC、%FEV_{1.0}、V50、V25 を健康影響指標とした場合の解析を行う。この解析では、%FVC、%FEV_{1.0}、V50、V25 それぞれに対して、1.3.2 で示した EC あるいは NO_x 曝露量を曝露指標、1.3.3 で示した考慮すべき共変量を調整変数とした線形回帰モデルを用いて、EC 及び NO_x 曝露量の 1 単位増加にともなう健康影響指標 (%FVC、%FEV_{1.0}、V50、V25 それぞれ)の平均値の差及びその 95%信頼区間を計算する。

1.4.5 最終解析実施後の追加解析

最終解析実施後に検討委員会等から追加解析の提案があった場合には、本解析計画書は修正せずに、当該解析計画を本解析計画書の付録として追加し、解析を実施する。

2. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関する断面研究（平成 21 年度）（追跡調査）

（1.断面研究（平成 20 年度）の肺機能検査に関わる調査結果について断面研究（平成 21 年度）のデータに置き換えて、解析結果の安定性を検討する）

2.1 登録までの経過及び解析対象集団

2.1.1 対象者確定までの流れ

「V. 第 2 部 慢性閉塞性肺疾患（COPD）に関する研究」の、「1.断面研究（平成 20 年度）」における対象候補者集団において肺機能検査等の調査に同意し、調査が完了した集団を登録する。

この集団の全員を調査対象候補者とする。

この集団の中から、断面研究（平成 21 年度）（追跡調査）の同意を得られた者を調査対象者とする。

2.1.2 解析対象集団

調査対象者のうち、断面研究（平成 21 年度）（追跡調査）における肺機能検査が完了できた集団を解析対象集団とする。

2.2 解析対象者の集計

2.2.1 曝露量に関する集計

EC 及び NO_x の個人曝露量推計値の分布を記述する。

また、1.2.1 と同じカットオフポイントによる濃度帯を用いて記述する。

2.2.2 質問票に関する集計

断面調査（平成 19 年度）質問票調査の「健康に関する質問票」（局地的大気汚染の健康影響に関する疫学調査成人調査研究計画書別添 2）のうち性、年齢、居住年数（以上、3 項目は健康に関する質問票の表紙から）及び、呼吸器症状に関わる定義（別紙 2）と関連因子の定義（別紙 3）により示された全ての項目について、2.2.1 により設定された EC 及び NO_x の個人曝露量推計値の濃度帯別に記述する。

（IV 第 1 部 呼吸器症状に関する断面調査及び気管支喘息に関する症例対照研究 1.2.1 質問票に関する集計に掲げる項目と同じ）

2.2.3 肺機能検査（平成 21 年度）に関する集計

2.2.1 により設定された EC 及び NO_x の個人曝露量推計値の濃度帯別に次の①～③に掲げる項目について記述する（別紙 4）。

① 身長、体重、及び、BMI の各測定値について人数の分布を記述する。

② FVC、%FVC、FEV_{1.0}、%FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%、PEF、V₅₀、V₂₅、V₅₀/V₂₅、肺年齢（肺年

- 齢－実年齢)、及び、呼気 CO 濃度の各測定値について人数の分布を記述する。
- ③ FEV_{1.0}%が 70%未満の割合を、地域別、性別、年齢階層別に示す。
- ④ FVC、FEV_{1.0}、及び、FEV_{1.0}%の平均値を、地域別、性別、年齢階層別等に示す。

2.3 主要な解析

COPD に関する断面研究(平成 21 年度)の主要な解析では、EC 及び NO_x の個人曝露量推計値と COPD 有症との関連性を検討する。

2.3.1 健康影響評価指標の定義

FEV_{1.0}%が 70%未満を COPD 有病とし、これを示す 2 値変数を健康影響評価指標とする。

2.3.2 曝露指標の定義

EC 及び NO_x それぞれにつき、対象者毎に拡散モデルによる屋外濃度推計値、屋内濃度推計値、行動時間推計値を用いた時間加重モデルにより得られた個人曝露量推計値(平成 19 年度平均値)を算定し、これを曝露指標(曝露量)とする。

2.3.3 考慮する共変量

主要な解析で用いるロジスティック回帰モデルでは、「IV. 第 1 部 呼吸器症状に関する断面調査」で得られた以下の変数、肺機能検査により得られた BMI、及び共存大気汚染物質(屋外濃度)に関して調整を行う。変数選択は行わない。

なお、これらの共変量が欠測である対象者については解析から除外する。

また、これらの共変量については、集計により欠測状況及び各項目のカテゴリ回答頻度を把握し、調整に用いる共変量の再検討及びカテゴリの併合の検討を行う。

・断面調査(平成 19 年度)質問票調査から:性、年齢、居住年数、本人の既往(アレルギー性鼻炎、花粉症、肺炎、ちくのう[副鼻腔炎]、肺結核・肺しんじゅん・肺門リンパ腺[節]炎・ろく膜炎、気管支拡張症、不整脈、虚血性心疾患[狭心症・心筋梗塞]、高血圧、骨粗しょう症、胃かいよう・十二指腸かいよう)、喫煙指数、受動喫煙、粉じん職場の職歴、自動車排出ガス職場の職歴、家屋構造、居間の床、居間の暖房器具、台所の熱源、ペット(現在・過去)、ペットの種類

・肺機能検査(平成 21 年度)から: BMI

・共存汚染物質: 2.3.4 に示す EC 曝露量に関する式(7)では、NO₂ 濃度及び光化学オキシダント濃度を調整する。また、NO_x 曝露量に関する式(8)では、SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度を調整する。これらの共存汚染物質については、対象者の居住近隣の一般環境大気測定局における NO₂ 濃度、SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度の年平均値(平成 19 年度平均)による

これらの共変量については、欠測状況及び各項目のカテゴリ回答頻度を把握し、調整に用いる共変量(近い概念の共変量の統合や欠測の多い共変量をモデルから除くこと等)及びカテゴリの併合等を再度検討する。

2.3.4 解析方法

解析対象集団について、2.3.1 で示した健康影響評価項目 (COPD 有病)の有無を結果変数、2.3.2 で示した EC あるいは NOx 曝露量を曝露指標、2.3.3 で示した考慮すべき共変量を調整変数としたロジスティック回帰モデル

$$\log \frac{p_i^{***}}{1-p_i^{***}} = \beta_{07} + \beta_7 EC_i + \gamma_7 Z_i \quad (7)$$

$$\log \frac{p_i^{***}}{1-p_i^{***}} = \beta_{08} + \beta_8 NOx_i + \gamma_8 Z_i \quad (8)$$

により、EC 及び NOx 曝露量の 1 単位増加にともなう COPD 有病のオッズ比及びその 95% 信頼区間を計算する。ただし、添え字 i は i 番目の対象者を示し、 p_i^{***} は COPD 有病割合の期待値、 EC_i は EC 曝露量、 NOx_i は NOx 曝露量、 Z_i は 2.3.3 に示す共変量の組とする。EC あるいは NOx 曝露量それぞれについて COPD の有病との関連はないという帰無仮説「オッズ比が 1」の検定の有意水準は両側 5%とし、多重性の調整は行わない。

2.4 副次的な解析

2.4.1 主要な解析の補助的な解析

2.4.1.1 EC 及び NOx 単一汚染物質としての解析

主要な解析において、調整する共変量から共存大気汚染物質を除いた、EC 曝露量のみ、あるいは、NOx 曝露量のみを大気汚染物質として回帰モデルに含めた場合の曝露効果を推定する。

2.4.1.2 共変量の欠測が主要な解析に与える影響

共変量の欠測が結果に与える影響の最小限にするため、少数のリスク要因、性、共存汚染物質のみを共変量とした主要な解析と同様の解析を実施する。

2.4.1.3 近傍地区に限定した場合の解析

近傍地区別における当該健康影響評価項目の EC または NOx による有病オッズ比と 95% 信頼区間を求める。考慮する共変量は 2.3.3 から NO₂ 濃度、SPM 濃度及び光化学オキシダ

ント濃度を除いたものとする。

2.4.1.4 性別の解析

性別により主要な解析と同様の解析を実施する。

2.4.1.5 非喫煙者に限定した解析

非喫煙者に限定し主要な解析と同様の解析を実施する。

2.4.1.6 地域別の解析

地域(千葉市、世田谷区、川崎市、名古屋市、阪神)別に主要な解析と同様の解析を実施する。

2.4.1.7 症状、既往の有無別の解析

喘鳴の有無別(別紙 2)、アレルギー疾患の既往の有無別(別紙 3)、肺炎の既往の有無別(別紙 3)に主要な解析と同様の解析を実施する。

2.4.1.8 居住歴 3 年以上の対象者に限定した解析

居住歴が 3 年以上の対象者に限定し主要な解析と同様の解析を実施する。

2.4.1.9 曝露指標を濃度帯とした場合の解析

2.3.4 主要解析の(7)(8)式において、EC 及び NO_x 個人曝露量(EC_i 及び NO_x_i)を濃度帯(原則上位 5 パーセンタイルを最上位の曝露濃度帯とし、それ以下の濃度帯は、分布を調べ、適切な濃度帯を設定(1.2.1 参照))として、2.3.4 主要解析と同様の解析を行う。このとき、EC 及び NO_x 濃度帯の最も低いレベルを参照カテゴリとしたオッズ比と 95%信頼区間を推定する。

2.4.2 幹線道路からの距離帯別の解析

近傍地区に関して幹線道路からの距離帯別にいくつかのカテゴリを設定し、遠隔地区に対する近傍地区距離帯の COPD 有病オッズ比と 95%信頼区間を求める。考慮する共変量は 2.3.3 から NO₂ 濃度、SPM 濃度、光化学オキシダント濃度を除く。

この解析を性別、アレルギー疾患の既往の有無別、肺炎の既往の有無別にも実施する。また、非喫煙者に限定した解析も実施する。

2.4.3 参加者の特性についての解析

平成 20 年度の肺機能検査参加者のうち、平成 21 年度検査の参加者と非参加者で断面調査(平成 19 年度)の質問票調査結果(第 1 部 1.2.1、1.2.2、及び、1.3.1 に掲げる項目)、

及び、平成 20 年度の肺機能検査結果を比較する。

2.4.4 他の健康影響指標についての解析

%FVC、%FEV_{1.0}、V50、V25 を健康影響指標とした場合の解析を行う。この解析では、%FVC、%FEV_{1.0}、V50、V25 それぞれに対して、2.3.2 で示した EC あるいは NO_x 曝露量を曝露指標、2.3.3 で示した考慮すべき共変量を調整変数とした線形回帰モデルを用いて、EC 及び NO_x 曝露量の 1 単位増加にともなう健康影響指標 (%FVC、%FEV_{1.0}、V50、V25 それぞれ)の平均値の差及びその 95%信頼区間を計算する。

2.4.5 最終解析実施後の追加解析

最終解析実施後に検討委員会等から追加解析の提案があった場合には、本解析計画書は修正せずに、当該解析計画を本解析計画書の付録として追加し、解析を実施する。

3.肺機能値の変化量に関する研究

3.1 登録までの経過及び解析対象集団

3.1.1 対象者確定までの流れ

「V. 第2部 慢性閉塞性肺疾患(COPD)に関する研究」の、「1.断面研究(平成20年度)」における対象候補者集団において肺機能検査等の調査に同意し調査が完了した集団を登録する。

この集団の全員を調査対象候補者とする。

この集団の中から、断面研究(平成21年度)(追跡調査)の同意を得られた者を調査対象者とする。

3.1.2 解析対象集団

調査対象者のうち、断面研究(平成21年度)(追跡調査)における肺機能検査が完了できた集団を解析対象集団とする。

すなわち、断面研究(平成20年度)と断面研究(平成21年度)(追跡調査)の両方の調査を完了した集団を解析対象集団とする。

3.2 解析対象者の集計

3.2.1 曝露量に関する集計

2.2.1に同じである。

3.2.2 質問票に関する集計

2.2.2と同じである。

3.2.3 肺機能検査に関する集計

FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%の各指標について、断面研究(平成20年度)から断面研究(平成21年度)(追跡調査)までの変化量を記述する(別紙4)。

断面研究(平成20年度)でFEV_{1.0}%<70%の者のうち、断面研究(平成21年度)(追跡調査)でもFEV_{1.0}%<70%であった者の割合及び断面研究(平成20年度)でFEV_{1.0}%≥70%の者のうち、断面研究(平成21年度)(追跡調査)でFEV_{1.0}%<70%であった者の割合を求める。

3.3 主要な解析

肺機能値の変化量に関する研究の主要な解析では、EC及びNO_xの個人曝露量推計値とFEV_{1.0}の平成20年度~平成21年度の1年間の変化量との関連性を検討する。

3.3.1 健康影響評価指標の定義

断面研究(平成 20 年度)と断面研究(平成 21 年度)(追跡調査)における $FEV_{1.0}$ の変化を健康影響指標とする(=断面研究(平成 21 年度)(追跡調査)における $FEV_{1.0}$ - 断面研究(平成 20 年度)における $FEV_{1.0}$)。

3.3.2 曝露指標の定義

1.3.2 と同様とする。すなわち、EC 及び NO_x それぞれにつき、対象者毎に拡散モデルによる屋外濃度推計値、屋内濃度推計値、行動時間推計値を用いた時間加重モデルにより得られた個人曝露量推計値(平成 19 年度平均値)を算定し、これを曝露指標(曝露量)とする。

3.3.3 考慮する共変量

主要な解析で用いる線形回帰モデルでは、断面研究(平成 20 年度)で得られた以下の変数及び共存大気汚染物質(屋外濃度)に関して調整を行う。変数選択は行わない。

なお、これらの共変量が欠測である対象者については解析から除外する。

また、これらの共変量については、集計により欠測状況及び各項目のカテゴリ回答頻度を把握し、調整に用いる共変量の再検討及びカテゴリの併合の検討を行う。

・断面調査(平成 19 年度)質問票調査から:性、年齢、居住年数、本人の既往(アレルギー性鼻炎、花粉症、肺炎、ちくのう[副鼻腔炎]、肺結核・肺しんじゅん・肺門リンパ腺[節]炎・ろく膜炎、気管支拡張症、不整脈、虚血性心疾患[狭心症・心筋梗塞]、高血圧、骨粗しょう症、胃かいよう・十二指腸かいよう)、喫煙指数、受動喫煙、粉じん職場の職歴、自動車排出ガス職場の職歴、家屋構造、居間の床、居間の暖房器具、台所の熱源、ペット(現在・過去)、ペットの種類

・肺機能検査(平成 20 年度)から: $FEV_{1.0}$ 、BMI

・共存汚染物質:3.3.4 に示す EC 曝露量に関する式(9)では、 NO_2 濃度及び光化学オキシダント濃度を調整する。また、 NO_x 曝露量に関する式(10)では、SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度を調整する。これらの共存汚染物質については、対象者の居住近隣の一般環境大気測定局における NO_2 、SPM 及び光化学オキシダント濃度の年平均値(平成 19 年度平均)による

これらの共変量については、欠測状況及び各項目のカテゴリ回答頻度を把握し、調整に用いる共変量(近い概念の共変量の統合や欠測の多い共変量をモデルから除くこと等)及びカテゴリの併合等を再度検討する。

3.3.4 解析方法

解析対象集団について、3.3.1 で示した健康影響評価項目を結果変数、3.3.2 で示した EC あるいは NOx 曝露量を曝露指標、3.3.3 で示した考慮すべき共変量を調整変数とした線形回帰モデル

$$\Delta(F_{2i} - F_{1i}) = \beta_{09} + \beta_9 EC_i + \gamma_1 Z_i \quad (9)$$

$$\Delta(F_{2i} - F_{1i}) = \beta_{010} + \beta_{10} NOx_i + \gamma_2 Z_i \quad (10)$$

により、EC 及び NOx 曝露量の 1 単位増加にともなう FEV_{1.0} の変化量の平均値の差及びその 95%信頼区間を計算する。ただし、添え字 i は i 番目の対象者を示し、 F_{1i} は断面研究 (平成 20 年度) での FEV_{1.0}、 F_{2i} は断面研究 (平成 21 年度) 追跡調査での FEV_{1.0}、 EC_i は EC 曝露量、 NOx_i は NOx 曝露量、 Z_i は 3.3.3 に示す共変量の組とする。EC あるいは NOx 曝露量それぞれについて、FEV_{1.0} の変化量の平均値の差に違いはないという帰無仮説「変化量の差は 0」の検定の有意水準は両側 5%とし、多重性の調整は行わない。

3.4 副次的な解析

3.4.1 主要な解析の補助的な解析

3.4.1.1 EC 及び NOx 単一汚染物質としての解析

主要な解析において、調整する共変量から共存大気汚染物質を除いた、EC 曝露量のみ、あるいは、NOx 曝露量のみを大気汚染物質として回帰モデルに含めた場合の曝露効果を推定する。

3.4.1.2 共変量の欠測が主要な解析に与える影響

共変量の欠測が結果に与える影響の最小限にするため、少数のリスク要因、性、共存汚染物質のみを共変量とした主要な解析と同様の解析を実施する。

3.4.1.3 近傍地区に限定した場合の解析

近傍地区における当該健康影響評価項目の EC または NOx による変化量と 95%信頼区間を求める。考慮する共変量は 3.3.3 から NO₂ 濃度、SPM 濃度及び光化学オキシダント濃度を除いたものとする。

3.4.1.4 性別の解析

性別により主要な解析と同様の解析を実施する。

3.4.1.5 非喫煙者に限定した解析

非喫煙者に限定し主要な解析と同様の解析を実施する。

3.4.1.6 地域別の解析

地域(千葉市、世田谷区、川崎市、名古屋市、阪神)別に主要な解析と同様の解析を実施する。

3.4.1.7 症状、既往の有無別の解析

喘鳴の有無別(別紙 2)、アレルギー疾患の既往の有無別(別紙 3)、肺炎の既往の有無別(別紙 3)に主要な解析と同様の解析を実施する。

3.4.1.8 居住歴 3 年以上の対象者に限定した解析

居住歴が 3 年以上の対象者に限定し主要な解析と同様の解析を実施する。

3.4.1.9 曝露指標を濃度帯とした場合の解析

3.3.4 主要解析の(9)(10)式において、EC 及び NO_x 個人曝露量(EC_i 及び NO_{x,i})を濃度帯(原則上位 5 パーセンタイルを最上位の曝露濃度帯とし、それ以下の濃度帯は、分布を調べ、適切な濃度帯を設定(1.2.1 参照))として、3.3.4 主要解析と同様の解析を行う。このとき、EC 及び NO_x 濃度帯の最も低いレベルを参照カテゴリとした平均値の差と 95%信頼区間を推定する。

3.4.2 幹線道路からの距離帯別の解析

近傍地区に関して幹線道路からの距離帯別にいくつかのカテゴリを設定し、遠隔地区に対する近傍地区距離帯の FEV_{1.0} の変化量の差とその 95%信頼区間を求める。考慮する共変量は 3.3.3 から NO₂ 濃度、SPM 濃度、光化学オキシダント濃度を除く。

この解析を性別、アレルギー疾患の既往の有無別、肺炎の既往の有無別にも実施する。また、非喫煙者に限定した解析も実施する。

3.4.3 最終解析実施後の追加解析

最終解析実施後に検討委員会等から追加解析の提案があった場合には、本解析計画書は修正せずに、当該解析計画を本解析計画書の付録として追加し、解析を実施する。