

光化学オキシダントの生殖系への影響及び成長発達への影響に関する  
定量評価に資する信頼できる疫学研究知見のとりまとめ結果（案）

## 目次

1.	生殖系への影響及び成長発達への影響に関する疫学研究知見の概要	2
2.	妊娠中の曝露による胎児、新生児、乳幼児への影響	7
2.1.	死産及び流産への影響に関する知見の整理結果	7
2.2.	早産への影響に関する知見の整理結果	28
2.3.	出生体重への影響に関する知見の整理結果	66
2.4.	胎児の成長に関する知見の整理結果	118
2.5.	先天異常への影響に関する知見の整理結果	148
2.6.	発達への影響に関する知見の整理結果	173
2.7.	呼吸器症状への影響に関する知見の整理結果	193
2.8.	その他の影響に関する知見の整理結果	198
3.	出生後の曝露による新生児、乳幼児、未成年への影響	215
3.1.	乳幼児死亡に関する知見の整理結果	215
3.2.	発達への影響に関する知見の整理結果	219
3.3.	呼吸器症状に関する知見の整理結果	235
3.4.	入院及び受診に関する知見の整理結果	244
3.5.	その他の影響に関する知見の整理結果	251
4.	妊娠中の曝露による母体への影響	257
4.1.	母体への影響に関する知見の整理結果	257
5.	生殖系への影響	292
5.1.	生殖系への影響に関する知見の整理結果	292

29 1. 生殖系への影響及び成長発達への影響に関する疫学研究知見の概要

30 第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会（令和4年5月17日開催）において示し  
31 た方法（参考資料6）に基づいて収集・整理した科学的知見（参考資料7）のうち、本資料  
32 では、疫学研究分野における光化学オキシダント（Ox）またはオゾン（O<sub>3</sub>）曝露による生殖  
33 系への影響及び成長発達<sup>1</sup>への影響に関する知見をとりまとめた。

34 表1～表4では、得られた知見において評価している影響ごとに、曝露量の指標（曝露  
35 指標）、影響の評価指標（影響評価指標）、知見数を示す。

36 収集した知見数としては、妊娠中の曝露による胎児、新生児、乳幼児への影響を評価した  
37 知見として、死産及び流産に関する知見が13報、早産、出生体重、胎児発育不全に関する  
38 知見が65報、先天異常に関する知見が22報、発達への影響に関する知見が8報、呼吸機能  
39 及び呼吸器症状への影響に関する知見が2報、入院及び受診に関する知見が1報、上記に  
40 含まれないその他の影響に関する知見が12報得られた。出生後の曝露による新生児、乳幼  
41 児、未成年への影響を評価した知見としては、乳幼児死亡に関する知見が12報、発達への  
42 影響に関する知見が6報、呼吸機能及び呼吸器症状への影響に関する知見が7報、入院及  
43 び受診に関する知見が11報、上記に含まれないその他の影響に関する知見が7報得られた。  
44 また、妊娠中の曝露による母体への影響を評価した知見が28報、主に成人を対象とした生  
45 殖系への影響を評価した知見が8報得られた。収集したこれらの知見についてはその概要  
46 を「光化学オキシダントの生殖系への影響及び成長発達への影響に関する疫学研究知見の  
47 概要一覧（案）」（参考資料2-1）としてとりまとめた。

48 収集した知見における主な影響評価指標としては、胎児、新生児、乳幼児への妊娠中の曝  
49 露では、死産及び流産、出生時の体重及び身長、胎児成長率、胎児発育不全、早産、先天異  
50 常（全体および先天性心疾患、口唇裂または口蓋裂などの個別異常）、自閉スペクトラム症、  
51 運動能力や社会的機能の発達遅延、一過性多呼吸、呼吸窮迫症候群、喘息による入院または  
52 受診、出生後の障害発症、血圧、DNAメチル化、血中総チロキシン濃度などがある。

53 新生児、乳幼児、未成年への出生後の曝露では、乳幼児突然死症候群（SIDS）、自閉スペ  
54 クトラム症、運動能力や社会的機能の発達遅延、気管支炎、アレルギー性鼻炎、喘息の診断、  
55 喘息や中耳炎による入院、呼吸器疾患以外の障害、アトピー性皮膚炎などがある。母体への  
56 妊娠中の曝露では妊娠高血圧症候群（妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧）、妊娠糖尿病、前期破  
57 水、成人への曝露では精子数、精子濃度、精子の運動性、体外受精の成功などがある。

58 研究デザインとしては、曝露指標として影響発生前又は影響測定前の日単位濃度指標値  
59 （当日から1カ月未満の間における日平均値等）を用いて解析を行った研究としては、特定  
60 地域における大気汚染物質濃度と地域集団における健康影響指標との関連性を解析する時  
61 系列研究や、特定の対象者を経時的に追跡し対象者における健康影響指標の変化と大気汚  
62 染物質への曝露との関連性を解析するコホート研究、特定の集団を対象として比較的短期

---

<sup>1</sup> 「成長」は身長や体重などの身体の量的な増加、「発達」は精神、運動、整理などの機能面の成熟に対して用いた。

63 間に対象者それぞれの健康影響指標を複数回観察し大気汚染物質曝露との関連性を解析す  
64 るパネル研究などが報告されている。曝露指標として日最高値や日最高 8 時間値等に基づ  
65 く妊娠三半期平均値や全妊娠期間平均値、年平均値等を用いて解析を行った研究としては、  
66 特定の対象者を経時的に追跡し対象者における健康影響指標の長期的変化と長期間にわた  
67 る曝露との関連性を解析するコホート研究及び長期繰り返し測定研究、曝露と健康影響の  
68 時間的関連性を担保しつつ対象者の追跡を伴わない症例対照研究、ある一時点で観察され  
69 た健康影響と長期曝露との関連性を解析する横断研究などがある。

70 解析手法としては、一般化線形モデル、一般化推定方程式、Cox 比例ハザードモデルなど  
71 の統計モデルを用いて、短期影響の研究では主に気象因子などの時間変動因子、長期影響の  
72 研究では主に個人の背景因子を考慮した解析が行われている。

73 表 1 妊娠中の曝露による胎児、新生児、乳幼児への影響に係る疫学知見における主な影響と曝露指標及び影響評価指標

影響	死産及び流産	出生体重、早産、胎児発育不全	先天異常	発達	呼吸機能及び呼吸器症状	入院及び受診	その他
曝露指標	影響発生前又は影響測定前の日単位濃度指標値（当日から1カ月未満の間における日平均値等） 日最高値、日最高8時間値等に基づく妊娠三半期平均値、全妊娠期間平均値、年平均値等						
影響評価指標*	死産、流産、体外受精による生児出生	出生時の体重及び身長、胎児成長率、胎児発育不全、胎児成長指標、早産、妊娠期間	先天異常全体や先天性心疾患、口唇裂または口蓋裂などの個別異常	自閉スペクトラム症、運動能力や社会的機能の発達遅延	一過性多呼吸、呼吸窮迫症候群	喘息による入院または受診	出生後の障害発症、血圧、CIMT、DNAメチル化、血中総チロキシン濃度
収集した知見数**	13報（8報）	65報（46報）	21報（8報）	8報（4報）	2報（1報）	1報（0報）	12報（6報）

74 \*本資料でとりまとめた知見における影響評価指標

75 \*\*（）外は収集したすべての知見数、（）内は信頼できる科学的知見として抽出された知見数

76

77 表 2 出生後の曝露による新生児、乳幼児、未成年への影響に係る疫学知見における主な影響と曝露指標及び影響評価指標

影響	乳幼児死亡	発達	呼吸機能及び呼吸器症状	入院及び受診	その他
曝露指標	影響発生前又は影響測定前の日単位濃度指標値（当日から1カ月未満の間における日平均値等） 日最高値、日最高8時間値等に基づく年平均値、生涯平均値等				
影響評価指標*	乳幼児突然死症候群（SIDS）	自閉スペクトラム症、運動能力や社会的機能の発達遅延	気管支炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー感作	喘息の診断、喘息による入院、中耳炎による受診	呼吸器疾患以外の障害、アトピー性皮膚炎
収集した知見数**	12報（1報）	6報（4報）	8報（3報）	11報（4報）	7報（2報）

78 \*本資料でとりまとめた知見における影響評価指標

79 \*\*（）外は収集したすべての知見数、（）内は信頼できる科学的知見として抽出された知見数

80 表 3 妊娠中の曝露による母体への影響に係る  
81 疫学知見における主な影響と曝露指標及び影響評価指標

影響	母体への影響
曝露指標	影響発生前又は影響測定前の日単位濃度指標値（当日から1カ月未満の間における日平均値等） 日最高値、日最高8時間値等に基づく妊娠三半期平均値、全妊娠期間平均値等
影響評価指標*	妊娠高血圧症候群（妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧）、妊娠糖尿病、前期破水
収集した知見数**	28報（15報）

82 \*本資料でとりまとめた知見における影響評価指標

83 \*\*（）外は収集したすべての知見数、（）内は信頼できる科学的知見  
84 として抽出された知見数

85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93

94 表 4 生殖系への影響に係る疫学知見における  
95 主な影響と曝露指標及び影響評価指標

影響	生殖系への影響
曝露指標	日最高値、日最高8時間値等に基づく検査前数日から数カ月平均値、妊娠三半期平均値、月経周期平均値、排卵誘発から出生までの各期間平均値等
影響評価指標*	精子数、精子濃度、精子の運動性、体外受精の成功
収集した知見数**	8報（4報）

96 \*本資料でとりまとめた知見における影響評価指標

97 \*\*（）外は収集したすべての知見数、（）内は信頼できる科学的知見  
98 として抽出された知見数

99  
100

101 上記の科学的知見から、第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会において「光化  
102 学オキシダントの健康リスクに関する定量評価について（案）」（参考資料8）に示した  
103 考え方にに基づき、信頼できる科学的知見を抽出し、その詳細を国内及び海外研究それぞれ  
104 について影響ごとに以下にとりまとめた。

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

110 年齢による区分については、主に、生後28日以内を「新生児」、1歳未満を「乳児」、  
111 6歳未満の未就学児を「幼児」、18歳以下を「未成年」、19歳以上64歳以下を「成  
112 人」、65歳以上を「高齢者」として分類した。

113 評価対象物質（ $O_3$ とOxの区別）については、基本的に、文献中の表記をそのまま記載  
114 した。

115

116 2. 妊娠中の曝露による胎児、新生児、乳幼児への影響

117 2.1. 死産及び流産への影響に関する知見の整理結果

118 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と死産及び流産の関連性について検討した知見としては、海外における  
119 数カ月単位での解析を行った研究をメタ解析により統合した研究が 1 報 (表 5)、日単位及  
120 び数カ月単位での解析を行った海外におけるコホート研究及び長期追跡研究が 6 報 (表 7)  
121 ある。また、体外受精による生児出生について評価した研究として、海外におけるコホート  
122 研究及び長期追跡研究が 1 報ある (表 7)。

123

124 海外における研究をシステマチックレビューにより収集しメタ解析により統合した研究  
125 としては Siddika *et al.* (2016)があり (表 5)、2 報の文献を対象として解析結果をメタ解析  
126 により統合したところ、週平均 O<sub>3</sub> 濃度ベースでの全妊娠期間平均、妊娠三半期別平均い  
127 らの O<sub>3</sub> 濃度についても死産リスクに関連性はみられなかったが、妊娠第 3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃  
128 度での死産リスクが最も高かった (図 1)。なお、本研究で対象とした文献には後述の Green  
129 *et al.* (2015)が含まれている。

130

131 海外における死産及び流産について評価したコホート研究及び長期追跡研究は 6 報あり  
132 (表 7)、O<sub>3</sub> 曝露と死産及び流産に正の関連性がみられたとする研究が 5 報、関連性は無  
133 い、あるいは負の関連性とする研究が 1 報であった。Green *et al.* (2015)では、妊娠第 3 三半  
134 期(妊娠 28~40 週)の平均 O<sub>3</sub> 濃度と死産に正の関連性がみられ、NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質  
135 モデルでも関連性が維持された (図 2)。Mendola *et al.* (2017) では日平均値ベースの全妊  
136 娠期間、妊娠第 1 三半期の平均 O<sub>3</sub> 濃度について、単一汚染物質モデルでは死産と正の関連  
137 性がみられ、CO、NO<sub>x</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、SO<sub>2</sub> を含めた複数汚染物質モデルでも全妊娠期間平  
138 均 O<sub>3</sub> 濃度との正の関連性は維持された (図 3)。Ha *et al.* (2018) では、全妊娠期間及び妊  
139 娠初期 18 週間の平均 O<sub>3</sub> 濃度 (日平均値ベース) と妊娠喪失に正の関連性がみられたが、排  
140 卵前 2 週間、妊娠後期(妊娠喪失前)2 週間の O<sub>3</sub> 濃度と妊娠喪失には関連性はみられなかつ  
141 た (図 4)。Yang *et al.* (2018f) では、日平均値ベースの全妊娠期間、妊娠第 1、2 三半期、  
142 妊娠第 1、2、3 カ月の平均 O<sub>3</sub> 濃度と死産の間に関連性はみられず、妊娠第 3 三半期平均 O<sub>3</sub>  
143 濃度と死産には負の関連性がみられた (図 5)。Rammah *et al.* (2019b) では、日最高 8 時間  
144 値ベースの全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度と死産に正の関連性がみられ、NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub> について考慮  
145 しても関連性は維持された。妊娠期間で層別化すると 37 週未満の妊婦女性は 37 週以上の  
146 女性よりも O<sub>3</sub> による死産リスクが高く、人種/民族で層別化するとヒスパニック系の女性に  
147 おいて死産リスクが高かった (図 6)。Zang *et al.* (2019) では、8 時間 (10~18 時) 平均値  
148 ベースの妊娠第 1 三半期及び第 3 三半期の平均 O<sub>3</sub> 濃度と死産に正の関連性がみられた (図  
149 7)。

150

151 体外受精による生児出生について評価した研究は1報あり（表7）、Legro *et al.* (2010)で  
152 は居住地における8時間移動平均O<sub>3</sub>濃度の体外受精サイクル開始～排卵誘発の期間中平均  
153 値は生児出生との正の関連性がみられたが、胚移植～出産の期間中平均値は生児出生との  
154 負の関連性がみられた。体外受精クリニックにおけるO<sub>3</sub>濃度の排卵誘発～胚移植の期間中  
155 平均値については、NO<sub>2</sub>との2汚染物質モデルで生児出生との関連性はみられなかった(図  
156 8)。  
157

158 2.1.1. 死産及び流産に関する海外研究

159 ■ 数カ月単位の死産及び流産を評価したメタ解析研究

160 表 5 死産について評価したメタ解析研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象文献	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Siddika <i>et al.</i> (2016)	-	2015年4月までの出版文献	大気汚染物質と死産に関する研究13文献、うちO <sub>3</sub> の影響を評価したのは2文献 (Green <i>et al.</i> 2015: カリフォルニア、1999~2009年、対照 正常出産3,012,270例、症例 死産13,999例; Hwang <i>et al.</i> 2011: 台湾、2001~2007年、対照 単胎出生児93,250例、症例 死産9,325例)	-	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3 三半期平均値, 全妊娠期間平均値	記載なし	メタ解析対象文献における調整因子: 母親の年齢, 出産児の性別, 受胎季節等	全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度と死産の関連性を評価した文献は2報で、ランダム効果モデルによる統合の結果、関連性はみられなかった。妊娠三半期別平均O <sub>3</sub> 濃度と死産の関連性もみられなかったが、妊娠第3 三半期平均O <sub>3</sub> 濃度での死産リスクが最も高かった。

161

162

163

164

165

表 6 死産を解析したメタ解析研究の結果  
 (表 5 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

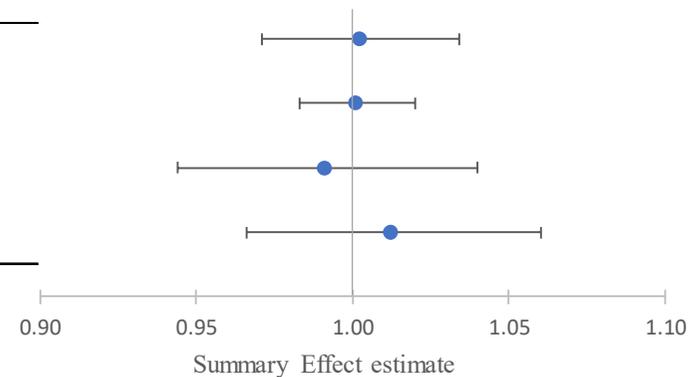
文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	Summary Effect estimate	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Siddika et al. (2016)	-	死産	10	-	全妊娠期間平均	1.002	0.971	1.034	-	メタ解析対象文献における調整因子: 母親の年齢, 出産児の性別, 受胎季節等
					妊娠第1三半期	1.001	0.983	1.020		
					妊娠第2三半期	0.991	0.944	1.040		
					妊娠第3三半期	1.012	0.966	1.060		

166

167

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲
Siddika et al. (2016)	-	死産	-	全妊娠期間平均	メタ解析対象文献における調整因子: 母親の年齢, 出産児の性別, 受胎季節等	記載なし
				妊娠第1三半期		
				妊娠第2三半期		
				妊娠第3三半期		

※単位変化量を10ppbあたりに換算



168

169

170

171

図 1 死産を解析したメタ解析研究の結果  
 (表 5 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

表 7 死産及び流産について評価した海外研究【7報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Legro <i>et al.</i> (2010)	米国：北東部	2000～2007年	初体外受精サイクル中の女性7,403人(平均(SD)35.0(4.5)歳), うち生児出生2,672人	体外受精を行う3施設の診療記録(胚移植14日後の血清検査による妊娠確認, 超音波検査による妊娠確認, 出生)	O <sub>3</sub> : 体外受精サイクル開始～排卵誘発(居住地), 排卵誘発～胚移植, 胚移植～妊娠検査, 胚移植～出産の期間平均値(8時間移動平均値ベース)	期間平均値の対象者平均値(SD) -体外受精サイクル開始～排卵誘発(居住地): 0.038(0.014) ppm -排卵誘発～胚移植(居住地): 0.038(0.015) ppm -排卵誘発～胚移植(クリニック): 0.038(0.015) ppm -胚移植～妊娠検査(居住地): 0.038(0.014) ppm -胚移植～出産: 0.037(0.009) ppm	母親の年齢, 体外受精施設, 卵子採取の年及び季節	居住地における8時間移動平均O <sub>3</sub> 濃度の体外受精サイクル開始～排卵誘発の期間中平均値は生児出生との正の関連性がみられたが, 胚移植～出産の期間中平均値は生児出生との負の関連性がみられた。体外受精クリニックにおけるO <sub>3</sub> 濃度の排卵誘発～胚移植の期間中平均値については, NO <sub>2</sub> との2汚染物質モデルで生児出生との関連性はみられなかった。
Green <i>et al.</i> (2015)	米国：カリフォルニア州	1999年1月～2009年12月	カリフォルニア州内の正常出産3,012,270児, 死産13,999児(妊娠20週～44週中)	Birth and Fetal Death Statistical Master Files (California Office of Vital Statistics)	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 第2, 第3三半期平均値, 全妊娠期間平均値(全1時間値から算出した週平均値ベース)	全妊娠期間平均値の死産妊婦平均値(SD): 48.48(12.48) ppb, 生児出産妊婦平均値(SD)48.55(10.2) ppb	母親の学歴, 人種/民族, 年齢, 最終月経の季節, 乳児または胎児の性別, 2日の平均見かけの体温, 受胎年, 母親の居住地の air basin	単一汚染物質モデルにおいて妊娠第3三半期(妊娠28～40週)平均O <sub>3</sub> 濃度と死産に正の関連性がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Mendola <i>et al.</i> (2017)	米国：12 医療センター(19 病院), 15 病院委託地域	2002～2008 年	妊娠期間 23 週以上の単胎出産 223,375 件(産婦 204,165 人), うち早産 992 件。母が喘息 16,948 件, うち早産 88 件。	23 週以上での出産についての電子医療記録	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1 三半期, 全妊娠期間の平均値(日平均値ベース)	対象者平均値(SD), 範囲, IQR 出産当日平均値: 29.9(11.8), 0.1～79.8, 17.9 ppb 妊娠第 1 三半期平均値: 29.0(8.6), 8.1～48.7, 12.3 ppb 全妊娠期間平均値: 29.3(6.2), 13.4～46.4, 7.8 ppb	母親の年齢, 人種, 分娩数, 妊娠中の喫煙とアルコール摂取, 保険の有無, 配偶者の有無, 高血圧の既往, 糖尿病の既往, 妊娠した季節, 出生年, 出生地, 平均気温	妊娠第 1 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産に単一汚染物質モデルでは正の関連性がみられ, 複数汚染物質モデルでも全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性は維持された。母親の喘息は O <sub>3</sub> と死産との関連性に対し修飾効果を示さなかった。
Ha <i>et al.</i> (2018)	米国：ミシガン州及びピテキサス州の 16 郡	2005～2009 年	男性 18 歳以上, 女性 18～40 歳の 501 組のコホート中, 単胎妊娠した 343 組, うち妊娠喪失 98 組	妊娠検査薬の判定結果や月経を記録した女性の日記に基づき, 陽性判定後の尿検査での陰性, 臨床的妊娠喪失確認または月経再開(妊娠週数による)を妊娠喪失とした	O <sub>3</sub> : 排卵前 2 週間, 妊娠最終 2 週間, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	全妊娠期間平均値 対象者中央値: 25.0 ppb 範囲: 11.0～42.6 ppb	季節, 調査地, 母親の年齢, 母親の人種, 妊娠期間, 母親の学歴, 所得, 妊娠初期のカフェイン摂取, 母親の BMI, 妊娠初期のマルチビタミン摂取の遵守, 母親の血中コチニン濃度, 父親の血中コチニン濃度	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース), 妊娠初期 18 週間平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠喪失に正の関連性がみられたが, 妊娠後期(喪失前)2 週間, 排卵前 2 週間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠喪失に関連性はみられなかった。
Yang <i>et al.</i> (2018f)	中国：武漢	2011 年 6 月 10 日～2013 年 6 月 9 日	期間中の武漢市中心地区居住妊婦の妊娠 20～42 週での主要先天異常の無い単胎出産で, 妊娠中の曝露データが週 1 回以上, 月 10 日以上得	武漢市婦人小児医療保健センターの母子健康情報システム (Wuhan Maternal and Child Health Management)	O <sub>3</sub> : 月平均値, 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	全妊娠期間平均濃度 対象者平均値(SD): 74.9(14.4) μg/m <sup>3</sup> 範囲: 24.9～149.0 μg/m <sup>3</sup>	母親の年齢, 職業, 高リスク妊娠, 受胎季節, 妊婦健診受診, 出産児の性別, 妊娠高血圧, 流産歴	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と死産に関連性はみられなかった。妊娠第 1, 2 三半期, 妊娠第 1, 2, 3 カ月の平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産にも関連性はみられず, 妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産に

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			られた 95,354 件。 うち死産は 859 件。	Information System)の登録データ。				は負の関連性がみられた。 PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> との2汚染物質モデルでも全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産の関連性はみられなかった。
Rammah <i>et al.</i> (2019b)	米国：テキサス州 Harris 郡	2008～2013 年	対象地域居住妊婦による期間内の全単胎出産 394,393 件から妊娠期間および体重が不明、妊娠期間が <20 週または >44 週、体重が妊娠期間に対し非合理的、推定受胎日が対象期間開始日前 20 週間超または終了日前 44 週未満のデータを除外した生児出産 356,767 件、死産 1,599 件。	Texas Department of State Health Services から出産、胎児死亡のデータ取得。州の定義に基づき死産を特定。	O <sub>3</sub> : 全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	全妊娠期間平均値-死産中央値:37.71 ppb, 範囲:26.33～52.50ppb -生児産中央値:37.88 ppb, 範囲:11.00～55.47ppb	体感気温, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 喫煙, 妊娠前の BMI, 妊婦健診回数	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と死産に正の関連性がみられ, NO <sub>2</sub> , PM <sub>2.5</sub> を含めた複数汚染物質モデルでも結果に変化はなかった。妊娠期間で層別化すると 37 週未満の妊婦は 37 週以上の妊婦よりも O <sub>3</sub> による死産リスクが高く, 人種/民族で層別化するとヒスパニック系の妊婦においてリスクが高かった。
Zang <i>et al.</i> (2019)	中国：江蘇省, 塩城	2015～2017 年	対象期間に塩城の大気質測定局から 10km 以内で妊娠 28～42 週に単胎出産した 59,868 件, うち死産は 587 件。	Yancheng Maternal and Child Healthcare(YMCH) System に登録された死産記録	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値 (8 時間平均値 (10～18 時)ベース)	全妊娠期間平均値の対象者平均値 (SD): 78.2(5.9) μ/m <sup>3</sup> 範囲: 47.9～107.9 μ/m <sup>3</sup>	母親の年齢, 妊娠前 BMI, 分娩数, 職業, 学歴, 慢性疾患, 出産児の性別, 高リスク妊娠, 妊娠した季節	妊娠第 1, 第 3 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産率に正の関連性がみられた。

175

176

177

178

表 8 死産を解析した Green *et al.* (2015)の結果  
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Green <i>et al.</i> (2015)	-	死産	10	通年	全妊娠期の平均値 (週平均値ベース)	1.01	0.99	1.04	-	母親の学歴, 人種/民族, 年齢, 最終月経の季節, 乳児または胎児の性別, 1日の平均見かけの体温, 受胎年, 母親の居住地の air basin	-	
						1.02	0.99	1.04	PM <sub>2.5</sub>			
						1.04	0.99	1.08	NO <sub>2</sub>			
					妊娠第1 三半期の平均値 (週平均値ベース)	1.00	0.98	1.02	-			
						1.00	0.98	1.02	PM <sub>2.5</sub>			
						0.99	0.96	1.02	NO <sub>2</sub>			
					妊娠第2 三半期の平均値 (週平均値ベース)	1.01	0.99	1.03	-			
						1.01	0.99	1.03	PM <sub>2.5</sub>			
						1.00	0.97	1.03	NO <sub>2</sub>			
					妊娠第3 三半期の平均値 (週平均値ベース)	1.03	1.01	1.05	-			
						1.03	1.01	1.05	PM <sub>2.5</sub>			
						1.04	1.00	1.08	NO <sub>2</sub>			
	母親が 25 歳未満 母親が 25~34 歳 母親が 35 歳以上	-	死産	10	通年	全妊娠期の平均値 (週平均値ベース)	1.03	1.01	1.06	-	母親の学歴, 年齢, 最終月経の季節, 乳児または胎児の性別, 1日の平均見かけの体温, 受胎年, 母親の居住地の air basin	ヒスパニック
							1.02	0.98	1.06	非ヒスパニックの白人		
							0.98	0.94	1.03	非ヒスパニックの黒人		
							0.97	0.91	1.03	非ヒスパニックのアジア人		
							0.82	0.70	0.96	その他の非ヒスパニック		
							1.03	1.00	1.05	母親の最終学歴が高等学校はそれ以下		
							0.98	0.94	1.02	母親の最終学歴が some college		
							0.99	0.94	1.04	母親の最終学歴が college 以上		
							1.04	1.00	1.07	-		
							0.98	0.95	1.01	-		
							1.05	1.01	1.10	-		

179

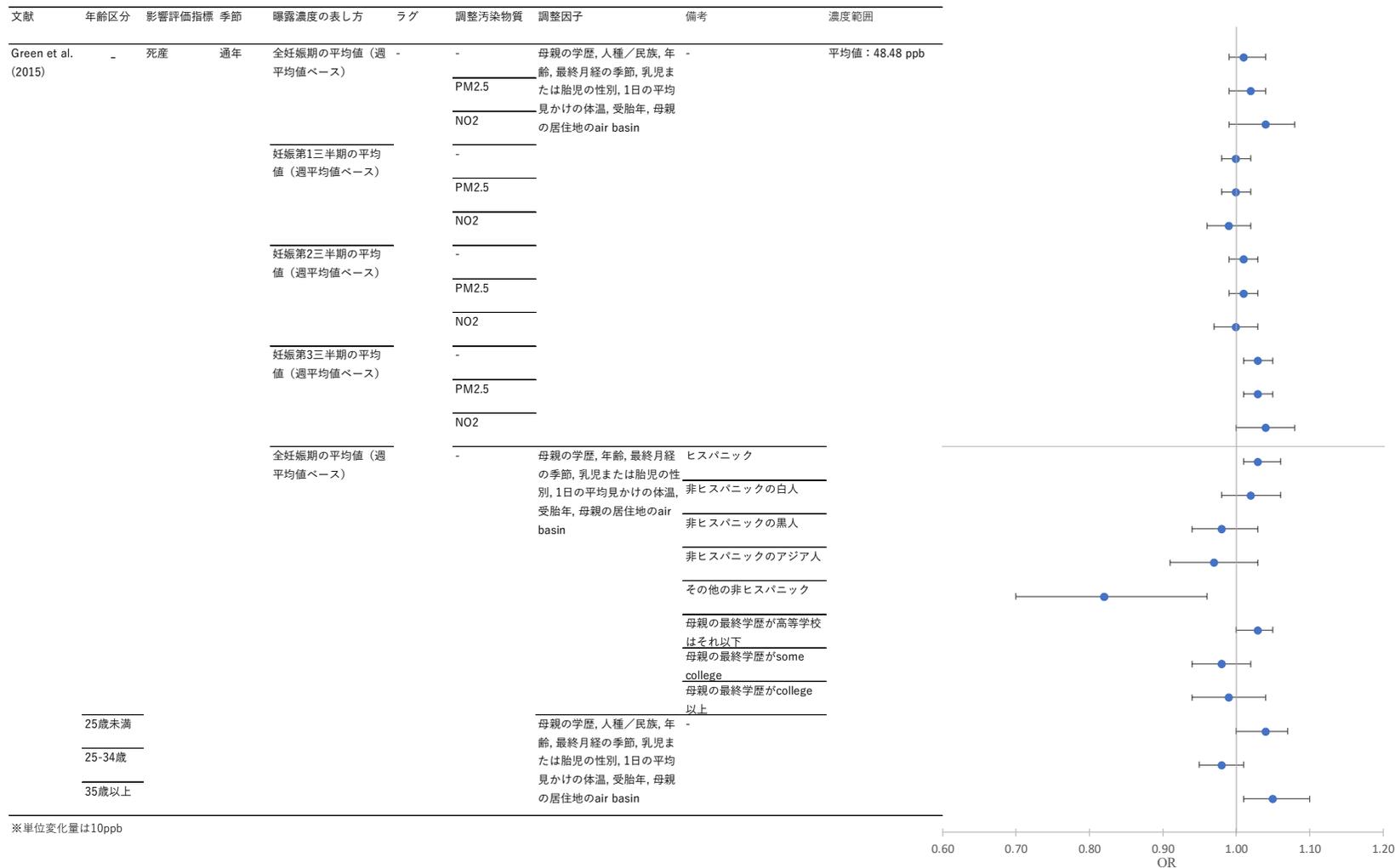


図 2 死産を解析した Green et al. (2015)の結果  
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

180  
181  
182

183

184

185

表 9 死産を解析した Mendola *et al.* (2017)の結果  
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (日平均値ベース、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Mendola <i>et al.</i> (2017)	妊娠期間 23 週以上	死産	12.3	通年	妊娠第 1 三半期平均値 (日平均値ベース)	1.18	1.00	1.39	-	母親の年齢, 人種, 分娩数, 妊娠中の喫煙とアルコール摂取, 保険の有無, 配偶者の有無, 高血圧の既往, 糖尿病の既往, 妊娠した季節, 出生年, 出生地, 平均気温	-
			7.8		全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)	1.39	1.05	1.84			
			12.3		妊娠第 1 三半期平均値 (日平均値ベース)	1.00	0.73	1.38			
					1.09	0.90	1.32				
			7.8		全妊娠期の平均値 (日平均値ベース)	1.22	0.81	1.85			
						1.25	0.91	1.70			
			1.91		0.94	3.87					
			0.92		0.41	2.10					
	1.16	0.74	1.83								
	1.42	0.95	2.13								
	12.3	妊娠第 1 三半期平均値 (日平均値ベース)	1.12	0.92	1.37	CO, NOx, PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub>					
	7.8	全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)	1.32	1.00	1.76						

186

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲		
Mendola et al. (2017)	妊娠期間23週以上	死産	通年	妊娠第1三半期平均値 (日平均値ベース)	CO, NOx, PM10, PM2.5, SO2	母親の年齢, 人種, 分娩数, 妊娠中の喫煙とアルコール摂取, 保険の有無, 配偶者の有無, 高血圧の既往, 糖尿病の既往, 妊娠した季節, 出生年, 出生地, 平均気温	喘息の既往あり 喘息の既往なし	-		
				全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)					第1三半期: 29.0(8.6), 第1三半期: 29.0(8.6), 12.3 ppb	
				妊娠第1三半期平均値 (日平均値ベース)					平均値(SD), IQR 全妊娠期間: 29.3(6.2), 7.8 ppb	
				全妊娠期の平均値 (日平均値ベース)					喘息の既往あり 喘息の既往なし	
				妊娠期間23-26週					-	
				妊娠期間27-30週					-	
				妊娠期間31-36週					-	
				妊娠期間37-42週					-	
				妊娠期間23週以上					妊娠第1三半期平均値 (日平均値ベース)	CO, NOx, PM10, PM2.5, SO2
				全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)					PM10, PM2.5, SO2	

※単位変化量を10ppbあたりに換算

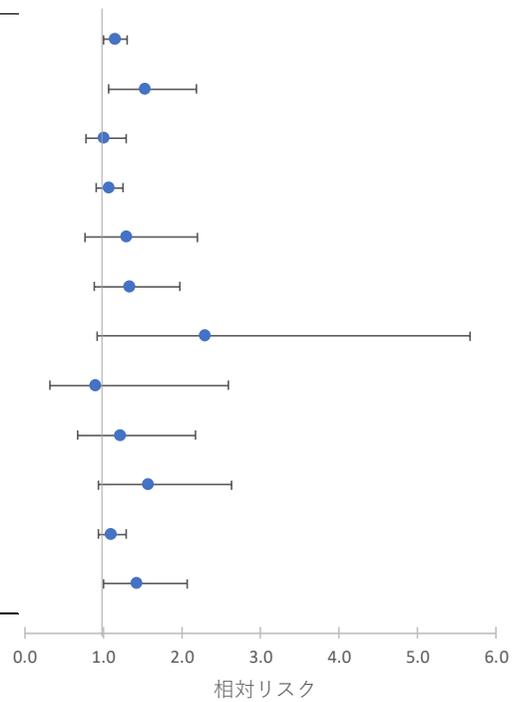


図 3 死産を解析した Mendola et al. (2017)の結果  
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

187  
188  
189  
190

191

192

193

表 10 妊娠喪失を解析した Ha *et al.* (2018)の結果  
 (表 7 に示す研究における妊娠喪失に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	HR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Ha <i>et al.</i> (2018)	母親妊娠中 (18~40 歳, 父親 18 歳以上)	妊娠喪失	8.3	通年	全妊娠期間平均(排卵日から喪失または出産までの推定期間)(日平均値ベース)	1.09	1.06	1.12	-	-
					妊娠初期 18 週間平均値(日平均値ベース)(本研究では, 妊娠喪失は全て 18 週以前に起こったため, 被験者間の曝露期間を同等にするために 18 週間で調整)	1.13	1.07	1.17		
					妊娠初期 18 週間平均値(日平均値ベース)(本研究では, 妊娠喪失は全て 18 週以前に起こったため, 被験者間の曝露期間を同等にするために 18 週間で調整)	1.13	1.08	1.18		
					妊娠後期 2 週間平均値(日平均値ベース)	1.03	0.97	1.04		
					妊娠後期 2 週間平均値(日平均値ベース)	1.00	0.99	1.06		

194

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Ha et al. (2018)	母親妊娠中 (18~40歳, 父親18歳以上)	妊娠損失	通年	全妊娠期間平均(排卵日から喪失または出産までの推定期間)(日平均値ベース)	-	-	全妊娠期間平均 中央値: 25.0 ppb 範囲: 11.0~42.6 ppb
				妊娠初期18週間平均値(日平均値ベース)		季節, 調査地, 母親の年齢, 母親の人種, 妊娠期間, 母親の学歴, 所得, 妊娠初期のカフェイン摂取, 母親のBMI, 妊娠初期のマルチビタミン摂取の遵守, 母親の血中コチニン濃度, 父親の血中コチニン濃度	
				妊娠周期の排卵前2週間平均値(日平均値ベース)			
				妊娠後期2週間平均値(日平均値ベース)			

\*本研究では、妊娠損失は全て18週以前に起こったため、被験者間の曝露期間を同等にするために18週間で調整

※単位変化量を10ppbあたりに換算

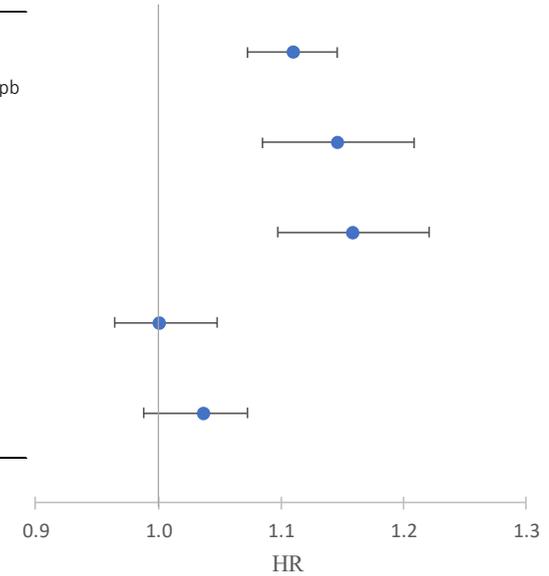


図 4 妊娠喪失を解析した Ha et al. (2018)の結果  
(表 7 に示す研究における妊娠喪失に関する解析結果のまとめ)

195  
196  
197  
198  
199

200

表 11 死産を解析した Yang *et al.* (2018f)の結果

201

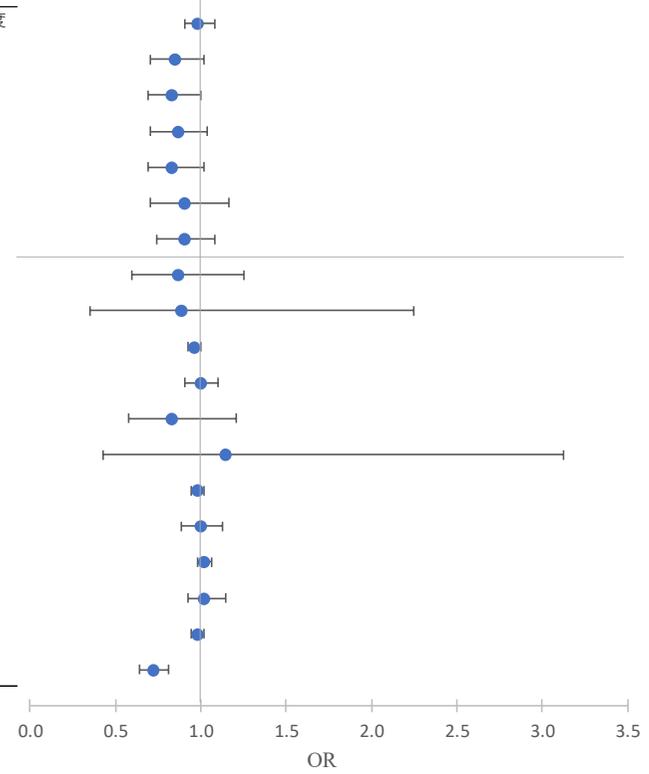
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Yang <i>et al.</i> (2018f)	死産 (20~42 週)	出産	5	通年	全妊娠期間平均(日平均値ベース)	0.99	0.95	1.04	-	-
						0.92	0.84	1.01	-	*
						0.91	0.83	1.00	PM <sub>2.5</sub>	-
						0.93	0.84	1.02	PM <sub>10</sub>	-
						0.91	0.83	1.01	SO <sub>2</sub>	-
						0.95	0.84	1.08	NO <sub>2</sub>	-
						0.95	0.86	1.04	CO	-
					第 1 カ月(日平均値ベース)	0.93	0.77	1.12	-	-
						0.94	0.59	1.50	-	*
					第 2 カ月(日平均値ベース)	0.98	0.96	1.00	-	-
						1.00	0.95	1.05	-	*
					第 3 カ月(日平均値ベース)	0.91	0.76	1.10	-	-
						1.07	0.65	1.77	-	*
					妊娠第 1 三半期(日平均値ベース)	0.99	0.97	1.01	-	-
						1.00	0.94	1.06	-	*
					妊娠第 2 三半期(日平均値ベース)	1.01	0.99	1.03	-	-
						1.01	0.96	1.07	-	*
					妊娠第 3 三半期(日平均値ベース)	0.99	0.97	1.01	-	-
						0.85	0.80	0.90	-	*

202

\*母親の年齢, 職業, 高リスク妊娠, 受胎季節, 妊婦健診受診, 出産児の性別, 妊娠高血圧, 流産歴

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物	調整因子	濃度範囲	
Yang et al. (2018f)	死産(20~42週)	出産	通年	全妊娠期間平均(日平均値ベース)	-	-	全妊娠期間平均濃度 平均値(SD): 37.5(7.2) ppb 範囲: 12.5~74.7 ppb	
					PM2.5	*		
					PM10	*		
					SO2	*		
					NO2	*		
					CO	*		
					妊娠第1カ月(日平均値ベース)	-		-
					妊娠第2カ月(日平均値ベース)	-		*
					妊娠第3カ月(日平均値ベース)	-		*
					第1三半期(日平均値ベース)	-		*
					第2三半期(日平均値ベース)	-		*
					第3三半期(日平均値ベース)	-		*



\*母親の年齢, 職業, 高リスク妊娠, 受胎季節, 妊婦健診受診, 出産児の性別, 妊娠高血圧, 流産歴

※単位変化量を10ppbあたりに換算

203  
204  
205  
206

図 5 死産を解析した Yang et al. (2018f)の結果  
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

207

表 12 死産を解析した Rammah *et al.* (2019b)の結果

208

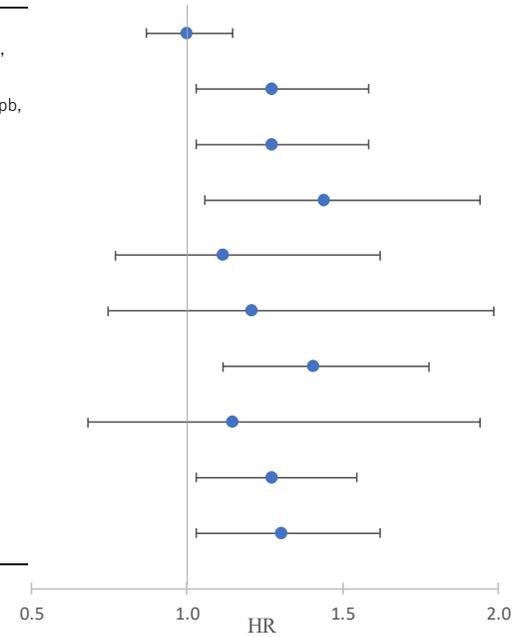
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	HR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Rammah <i>et al.</i> (2019b)	-	死産	3.6	通年	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	1.00	0.95	1.05	-	体感気温, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 喫煙, 妊娠前のBMI, 妊婦健診回数	-
						1.09	1.01	1.18			
						1.09	1.01	1.18	PM <sub>2.5</sub> , NO <sub>2</sub>		
						1.14	1.02	1.27	-		
						1.04	0.91	1.19			
						1.07	0.90	1.28			
						1.13	1.04	1.23			
						1.05	0.87	1.27			
	1.09	1.01	1.17								
	1.10	1.01	1.19								
	早産(37週未満)										
	満期産(37週以上)										
	-										大気質測定局から10km以内居住者
											推定最終月経周期記録保有者

209

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲
Rammah et al. (2019b)	-	死産	通年	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	-	-	-	全妊娠期間平均値 ～死産中央値:37.71 ppb, 範囲:26.33～52.50ppb ～生児産中央値:37.88 ppb, 範囲:11.00～55.47ppb 日最高8時間値(ラグ1日) ～症例期間平均値 (SD):35.7(15.9)ppb ～対照期間平均値(SD) :35.6(15.4)ppb
						体感気温, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, PM2.5, NO2 喫煙, 妊娠前のBMI, 妊婦健診回数	ヒスパニック 非ヒスパニック黒人 非ヒスパニック白人	
		早産(37週未満) 満期産(37週以上)					大気質測定局から10km以内居住者 推定最終月経周期記録保有者	

※単位変化量を10ppbあたりに換算



210

211

212

213

214

図 6 死産を解析した Rammah *et al.* (2019b)の結果  
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

215

表 13 死産を解析した Zang *et al.* (2019)の結果

216

(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価 指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	
Zang <i>et al.</i> (2019)	出産(妊娠28~42週)	死産	5	通年	全妊娠期間平均値 (8時間平均値ベース(10~18時))	1.03	0.98	1.08	-	-	
						1.03	0.97	1.09	-	*	
						1.04	0.97	1.11	PM <sub>2.5</sub>	-	
						1.05	0.94	1.15	PM <sub>10</sub>	-	
						1.01	0.96	1.06	CO	-	
						1.04	0.98	1.10	SO <sub>2</sub>	-	
						1.00	0.93	1.07	NO <sub>2</sub>	-	
					妊娠第1 三半期平均値 (8時間平均値ベース(10~18時))	1.02	0.99	1.04	-	-	
						1.05	1.01	1.09	-	*	
						妊娠第2 三半期平均値 (8時間平均値ベース(10~18時))	1.01	0.92	1.10	-	-
							1.01	0.96	1.06	-	*
						妊娠第3 三半期平均値 (8時間平均値ベース(10~18時))	1.05	0.98	1.12	-	-
							1.04	1.00	1.08	-	*

217

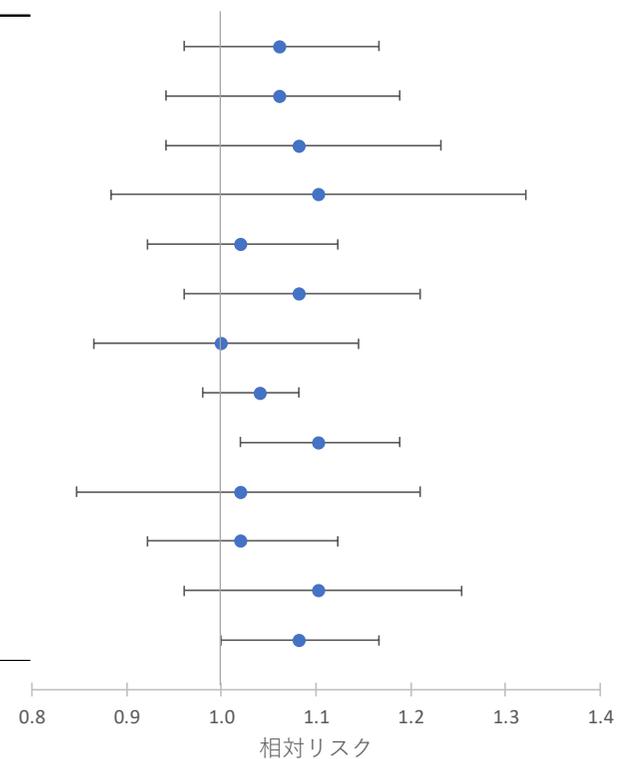
\*母親の年齢, 妊娠前 BMI, 分娩数, 職業, 学歴, 慢性疾患, 出産児の性別, 高リスク妊娠, 妊娠した季節

218

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Zang et al. (2019)	出産(妊娠 28~42週)	死産	通年	全妊娠期間平均値 (8時間平均値ベース(10~18時) )	-	-	平均(SD): 39.2(3.0) ppb 範囲: 24.0~54.1 ppb
					PM2.5	*	
					PM10		
					CO		
					SO2		
					NO2		
				妊娠第1三半期平均値 (8時間平均値ベース(10~18時) )	-	-	
						*	
				妊娠第2三半期平均値 (8時間平均値ベース(10~18時) )	-	-	
						*	
				妊娠第3三半期平均値 (8時間平均値ベース(10~18時) )	-	-	
						*	

\*母親の年齢, 妊娠前BMI, 分娩数, 職業, 学歴, 慢性疾患, 出産児の性別, 高リスク妊娠, 妊娠した季節

※単位変化量を10ppbあたりに換算



220

221

222

223

図 7 死産を解析した Zang et al. (2019)の結果  
(表 7 に示す研究における死産に関する解析結果のまとめ)

224

表 14 体外受精実施女性を対象に生児出生を解析した海外研究の結果

225

(表 7 に示す研究における体外受精による生児出生に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Legro <i>et al.</i> (2010)	平均(SD) 35.0 (4.5)歳	生児出生	20	-	投薬開始から採卵までの(8時間移動平均濃度ベース)	1.26	1.10	1.44	-	母親の年齢, 体外受精施設, 卵子採取の年及び季節	両親の居住地における O <sub>3</sub> 濃度
					採卵から胚移植まで(8時間移動平均濃度ベース)	1.06	0.96	1.18			
					胚移植から妊娠検査までの14日間(8時間移動平均濃度ベース)	1.23	1.07	1.41			
					胚移植から生児出生日まで(8時間移動平均濃度ベース)	0.62	0.48	0.81			
					採卵から胚移植まで(8時間移動平均濃度ベース)	1.05	0.95	1.17	NO <sub>2</sub>		

226

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲	濃度範囲
Legro et al. (2010)	平均(SD) 35.0 (4.5)歳	生児出生	通年	投薬開始から採卵までの(8時間移動平均濃度ベース) 採卵から胚移植まで(8時間移動平均濃度ベース) 胚移植から妊娠検査までの14日間(8時間移動平均濃度ベース) 胚移植から生児出生日まで(8時間移動平均濃度ベース) 採卵から胚移植まで(8時間移動平均濃度ベース)	- NO2	母親の年齢、体外受精施設、卵子採取の年及び季節	両親の居住地におけるO3濃度	体外受精サイクル開始～排卵誘発 平均値(SD) : 38(14) ppb 排卵誘発日 平均値(SD) : 38(18) ppb 排卵誘発～胚移植 平均値(SD) : 38(15) ppb 胚移植～妊娠検査 平均値(SD) : 38(14) ppb 胚移植～出産 平均値(SD) : 37(9) ppb

※単位変化量は10ppb

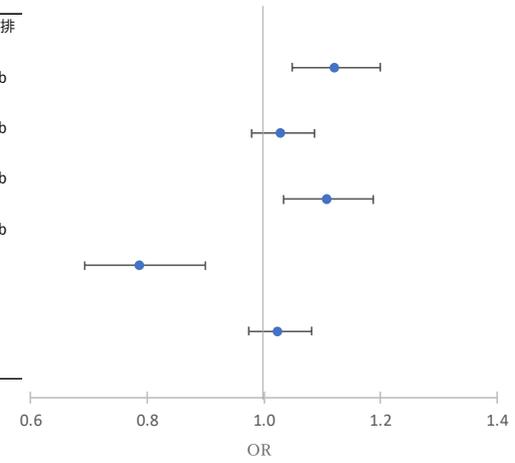


図 8 体外受精実施女性を対象に生児出生を解析した海外研究の結果  
(表 7 に示す研究における体外受精による生児出生に関する解析結果のまとめ)

228  
229  
230  
231  
232  
233

234 2.2. 早産への影響に関する知見の整理結果

235 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と早産との関連性について検討した知見としては、海外におけるコホー  
236 ト研究及び長期追跡研究が 20 報(表 15)あり、そのうち、O<sub>3</sub> 曝露による早産への影響を評価  
237 した研究は 18 報、O<sub>3</sub> 曝露による妊娠期間への影響を評価した研究は 4 報ある。

238

239 週単位及び数カ月単位の O<sub>3</sub> 曝露による早産への影響を評価した研究は 18 報(表 15)あり、  
240 正の関連性がみられたとする研究が 10 報、曝露期間により正と負の関連性がみられたとす  
241 る研究が 2 報、曝露期間によらず交絡因子調整後に早産との関連性がみられないとする研  
242 究が 6 報であった。

243 正の関連性がみられたとする研究としては、Hansen *et al.* (2006)では妊娠第 1 三半期平均  
244 値及び妊娠第 1、2、3 カ月の月平均値(図 9)、Jalaludin *et al.* (2007)では春季、夏季妊娠児に  
245 おいて日最高 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期平均値(図 9)、Olsson *et al.* (2012)では日最高  
246 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期平均値 (図 9)、Lee *et al.* (2013)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第  
247 1 三半期平均値(図 9)、Ha *et al.* (2014)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2 三半期、全妊娠  
248 期間の平均値(図 9)、Lavigne *et al.* (2016)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間、妊娠第 2  
249 三半期の平均値 (図 9)、Hao *et al.* (2016)ではアフリカ系以外の人種の米国人において妊娠  
250 第 1、2 三半期、全妊娠期間の平均値(図 9)、Qian *et al.* (2016)では 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度(10~  
251 18 時)の妊娠第 3 三半期、全妊娠期間の平均値(図 9)、Wilhelm and Ritz (2005)では 1 時間 O<sub>3</sub>  
252 濃度の妊娠第 1 カ月、妊娠第 2 三半期の平均値(図 10)、Chen *et al.* (2017b)では日平均 O<sub>3</sub> 濃  
253 度の全妊娠期間及び妊娠第 1, 2, 3 三半期の平均値 (図 11) について、早産との間に正の関  
254 連性がみられた。Siddika *et al.* (2019)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間平均値の第 1~3 四分  
255 位と比較し第 4 四分位において早産との正の関連性がみられたが、O<sub>3</sub> 濃度を連続変数とし  
256 た解析では関連性がみられなかった(図 10)。

257 このうち、Hansen *et al.* (2006)では PM<sub>10</sub> との 2 汚染物質モデルでは関連性はみられなくな  
258 った。Olsson *et al.* (2012)では NO<sub>2</sub> との 2 汚染物質モデル、第 2 三半期、妊娠最終週におけ  
259 る O<sub>3</sub> 濃度も同時に含めたモデルでも関連性は維持された。Ha *et al.* (2014)では PM<sub>2.5</sub>、Qian  
260 *et al.* (2016)では PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CO との 2 汚染物質モデル、Chen *et al.* (2017b)で  
261 は PM<sub>2.5</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub> との 2 汚染物質モデル及びすべて含めた 4 汚染物質モデルにおいて全  
262 妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度との関連性が維持された。Chen *et al.* (2017b)では妊娠中の期間により  
263 関連性の強さに差がみられ、第 3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度との関連性が最も強かった。Lavigne *et*  
264 *al.* (2016)では母親の疾患による修飾効果を評価したところ、喘息患者の母親において全妊娠  
265 期間、妊娠第 2、3 三半期の平均 O<sub>3</sub> 濃度と早産との正の関連性がみられ、非喘息患者より  
266 も強い関連性がみられた。

267 正と負の関連性がみられた研究としては、Mendola *et al.* (2016a)では喘息群では妊娠第 33  
268 週における週平均 O<sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)、非喘息群では妊娠第 23、26、27、28 週におけ  
269 る週平均 O<sub>3</sub> 濃度、妊娠第 8~14 週、15~21 週における 7 週間平均 O<sub>3</sub> 濃度、全妊娠期間平

270 均 O<sub>3</sub> 濃度と早産の正の関連性がみられた一方、受胎前 3 カ月間平均 O<sub>3</sub> 濃度については、喘  
271 息群、非喘息群ともに早産との負の関連性がみられた。受胎前 3 ヶ月間、7 週間、全妊娠期  
272 間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と 34 週未満の早期早産との関連性は全早産と同様であった (図 9)。母親  
273 の喘息との早産への交互作用が妊娠第 34 週における週平均 O<sub>3</sub> 濃度、早期早産への交互作  
274 用が妊娠第 8~14 週、15~21 週における 7 週間平均 O<sub>3</sub> 濃度についてみられ、非喘息群にお  
275 いて喘息群よりも強い正の関連性がみられた。Liang *et al.* (2019b)では地元住民、移住者とも  
276 に日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 3 三半期、全妊娠期間の平均値について早産との正の関連性がみ  
277 られ、移住者における関連性は地元住民よりも強かった。全妊娠期間については PM<sub>2.5</sub>、SO<sub>2</sub>、  
278 NO<sub>2</sub> について調整を行っても関連性は維持された。一方、妊娠第 2 三半期平均値については  
279 地元住民で負の関連性がみられた(図 11)。

280 関連性がみられないとする研究としては、Ritz *et al.* (2000)では出産前 6 週間、妊娠第 1 カ  
281 月の平均 O<sub>3</sub> 濃度、Liu *et al.* (2003)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 カ月及び最終月の平均値(図  
282 9)、Gray *et al.* (2014)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間平均値 (図 9)、Darrow *et al.* (2009)  
283 では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の出産前 1、6 週間、妊娠第 1 カ月平均値(図 10)と早産に関連性  
284 はみられなかった。Han *et al.* (2018)では O<sub>3</sub> 濃度第 1 四分位と第 2、3、4 四分位を比較する  
285 と、妊娠第 1、2、3 三半期、全妊娠期間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と早産との関連性はみられなかった。

286

287 O<sub>3</sub> 曝露による妊娠期間への影響を評価した研究としては 4 報あり(表 15)、正の関連性が  
288 みられたとする研究が 1 報、負の関連性がみられたとする研究が 3 報あった(表 15)。

289 Capobussi *et al.* (2016)では、日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期平均値と妊娠日数に負の関連  
290 性がみられた(図 12)。Currie *et al.* (2009)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期平均値  
291 と妊娠期間に正の関連性がみられたが CO との 2 汚染物質モデルでは関連性は失われた(図  
292 13)。Olsson *et al.* (2012)では妊娠第 1、2 三半期、妊娠最終週の平均 O<sub>3</sub> 濃度のいずれについ  
293 ても妊娠期間の長さとの負の関連性がみられた(図 13)。Han *et al.* (2018)では O<sub>3</sub> 濃度第 1 四分  
294 位と第 2、3、4 四分位を比較すると、妊娠第 1 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と妊娠日数に負の関連性  
295 がみられた。

296

297

298

299 2.2.1. 早産への影響を評価した海外研究

300

301 ■ 週単位及び数カ月単位の早産への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

302

303

表 15 週単位及び数カ月単位の早産への影響を評価した海外研究【20報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Ritz <i>et al.</i> (2000)	米国：カリフォルニア州南部	1989～1993年	単胎妊娠 26～44 週で出生した新生児 97,158 人, うち早産 8,745 人	出生証明	O <sub>3</sub> : 出産 1, 2, 4, 6, 8, 12, 26 週前の週平均値, 妊娠第 1, 2 カ月平均値, 全妊娠期間平均値(8 時間平均値(9～17 時)ベース)	対象者平均値(SD), 範囲 : 出産前 6 週間平均値 : 3.69(1.94) pphm, 0.33～11.7 pphm 妊娠第 1 カ月平均値 : 3.69(2.07) pphm, 0.26～12.4 pphm	母の年齢, 人種, 教育, 出産回数, 前回出産からの経過月数, prenatal ケアへのアクセス時期, 児の性別, LBW/SGA の既往, 妊娠中の喫煙	出産前 6 週間, 妊娠第 1 カ月の平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産に関連性はみられなかった。(O <sub>3</sub> については四分位別の罹患率のみのため図表作成なし)
Liu <i>et al.</i> (2003)	カナダ：ブリティッシュコロンビア州 Vancouver	1986 年 1 月～1998 年 12 月	妊娠期間 37～42 週の単胎出生児 229,085 人, うち早産 5.3%	カナダ統計局管理の生児出生データベースのデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 カ月, 最終月, 最終月翌月平均値(日平均値ベース)	日平均値 : 1985～1998 年平均: 13.4ppb, 5～95 パーセンタイル: 3.2～25.1ppb	母親の年齢, 経産回数, 出産児性別, 出生体重, 出生季節	交絡因子調整後, 妊娠第 1 カ月平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と早産に関連性はみられず, 妊娠最終月平均 O <sub>3</sub> 濃度についても同様であった。
Wilhelm and Ritz (2005)	米国：カリフォルニア州 Los Angeles 郡	1994～2000年	出生児 141,475 人(測定局から 2 マイル圏内)および 498,235 人(4 マイル圏内)。2 マイル圏での早産 9,268 人。	California Department of Health Services の出生証明書データ	O <sub>3</sub> : 妊娠各月平均値, 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 出産前 6 週間平均値(1 時間値ベース)	対象者平均値, 範囲 -妊娠第 1 三半期平均値 : 2.15 pphm, 0.43～4.12 pphm -妊娠第 3 三半期平均値 : 2.22 pphm, 0.38～	母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 出産児性別, 前回生児出産との間隔, 過去の低出生	CO, NO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> を含むモデルで妊娠第 1 カ月平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産に正の関連性がみられた。妊娠第 1, 第 2 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度とも正の関連性がみられたが, 出産前

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
						4.18 pphm -出産前6週間平均値 : 2.11 pphm, 0.15-5.85 pphm	体重児出産, 早産, 経産回数, 妊婦健診, 出産季節	6週間平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。
Hansen <i>et al.</i> (2006)	オーストラリア : Brisbane	2000年7月~2003年6月	単胎出生 28,200 人中 1,583 人が早産	クイーンズランド州 Health Perinatal Data Collection Unit から入手	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 カ月, 出産 1, 2, 3 カ月前, 妊娠第 1 三半期, 出産前 3 カ月間平均値 (日最高 8 時間値ベース)	日最高 8 時間値の期間中平均値(SD): 26.7(7.8) ppb 範囲 6.7~61.1ppb	出生季節, 出生児性別, 母親年齢, 経産, 原住民, 妊婦健診受診回数, 婚姻, 中絶/流産回数, 出産方法, 社会経済指数	妊娠第 1 三半期平均, 妊娠第 1, 2, 3 カ月の月平均の O <sub>3</sub> 濃度と早産との正の関連性がみられた。第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度を四分位に分割し濃度反応関係を調べたところ, 明確な濃度依存性はみられなかった。PM <sub>10</sub> との 2 汚染物質モデルでは関連性はみられなくなった。出産前 90 日間平均, 出産 1, 2, 3 カ月前の月平均の O <sub>3</sub> 濃度と早産との関連性はみられなかった。(妊娠第 1, 2, 3 カ月の月平均については IQR の記載がないため作図なし)
Jalaludin <i>et al.</i> (2007)	オーストラリア : シドニー	1998~2000年	20~42 週での単胎出産児 12,840 人。うち早産 6,011 人	New South Wales Department of Health から Midwives Data Collection(MDC) のデータを取得	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1 カ月, 出産前 1, 3 カ月間, 妊娠第 1 三半期平均値(日最高 1 時間値ベース)	1997 年 4 月~2000 年 12 月の日最高 1 時間値通年平均値(SD) : 30.9(14.19) ppb 春季平均値(SD) : 34.3(11.87)ppb 夏季平均値(SD) : 37.7(18.89) ppb 秋季平均値(SD) : 28.3(12.54) ppb 冬季平均値(SD) : 43.3(5.78) ppb	母親の年齢, 妊娠中の喫煙, 原住民, 社会経済状況, 初回妊婦健診時の妊娠週数, 受胎季節, 経産回数	妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度 (日最高 1 時間値ベース) と早産に正の関連性がみられ, 秋季受胎児については 2 汚染物質モデルでも正の関連性は維持された。測定局から 5 km 以内に居住する母親に限定した解析では妊娠第 1 カ月平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産に正の関連性がみられたが, 妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産には負の関連性がみられ

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								た。受胎季節別には春季、夏季の妊娠においてのみ妊娠第1三半期平均O <sub>3</sub> 濃度と早産の正の関連性がみられた。
Currie <i>et al.</i> (2009)	米国：ニュージャージー州	1989～2003年	母親が測定局から半径10km以内に居住する新生児628,874人のうち、1人以上の兄弟がいる283,393人	ニュージャージー州健康局のデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第1,2,3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	妊娠第3三半期平均値の対象者平均値(SD)：36(15.03) ppb	母親の年齢、学歴、多胎児、誕生順、婚姻、出生児性別、母親の人種、喫煙・喫煙本数/日、1989年国勢調査地区世帯収入中央値、妊娠各三半期平均降水量・日最高/最低気温、月・年、大気質測定局×季節及び母親について固定効果	妊娠第3三半期平均O <sub>3</sub> 濃度(日最高8時間値ベース)と妊娠期間に関連性はみられなかった。
Darrow <i>et al.</i> (2009)	米国：ジョージア州アトランタ都市圏5郡(Cobb郡, Clayton郡, DeKalb郡, Fulton郡, Gwinnett郡)	1994～2004年	5郡住民を母とする単胎出生児476,489人(うち早産児(20週以上37週未満)は48,843人)。測定局から4マイル以内の居住者に限定した解析も実施(136,858人中15,946人)	Office of Health Research and Policy, Georgia Division of Public Healthの住民出生データ	O <sub>3</sub> ：妊娠第1カ月、出産前1,6週間平均値(日最高8時間値ベース)	4週間平均値 期間中平均値(SD)：44.1(15.0) ppb 範囲：18.7～90.1ppb 1週間平均値 期間中平均値(SD)：44.0(16.7) ppb 範囲：10.3～96.9 ppb 6週間平均値	長期トレンド、季節性トレンド、人種/民族、婚姻、学歴、妊娠週数、妊娠週数と母親の人種/民族、婚姻、学歴の相互作用	妊娠第1カ月、出産前1週間、6週間の平均O <sub>3</sub> 濃度(日最高8時間値ベース)と早産数に関連性はみられなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
						期間中平均値(SD) : 44.3(14.4) ppb 範囲 : 20.0~85.0 ppb		
Olsson <i>et al.</i> (2012)	スウェーデン : グレーターストックホルム	1988~1995年(妊娠)	経膈で37週未満で単胎児出産した妊婦115,588人。全出産の5.3%が早産。	Swedish Medical Birth Registryの登録データ	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2三半期, 妊娠最終週平均値(日最高8時間値ベース)	第1三半期平均値 対象者平均値(SD) : 57.1(13.3) µg/m <sup>3</sup> IQR : 20.4 µg/m <sup>3</sup> 第2三半期平均値 対象者平均値(SD) : 56.7(13.7) µg/m <sup>3</sup> IQR : 20.9 µg/m <sup>3</sup> 妊娠最終週平均値 対象者平均値(SD) : 59.0(17.5) µg/m <sup>3</sup> IQR : 25.3 µg/m <sup>3</sup> 早産妊娠最終週平均値 対象者平均値(SD) : 58.2(17.2) µg/m <sup>3</sup> IQR : 25.1 µg/m <sup>3</sup>	母親の喫煙, 経産回数, 出産児性別, 気温, 相対湿度, 季節変化, 長期トレンド	妊娠第1三半期平均O <sub>3</sub> 濃度(日最高8時間値ベース)と早産に, 単一汚染物質モデル, NO <sub>2</sub> との2汚染物質モデルのいずれにおいても正の関連性がみられ, 第2三半期, 妊娠最終週も同時に含めた複数曝露ウィンドウモデルでも正の関連性がみられた。しかし, 秋季に妊娠した妊婦では関連性はみられなかった。妊娠第2三半期, 妊娠最終週の平均O <sub>3</sub> 濃度と早産数の関連性はみられなかった。妊娠期間の長さについては妊娠第1, 2三半期, 妊娠最終週の平均O <sub>3</sub> 濃度のいずれとも負の関連性がみられた。
Lee <i>et al.</i> (2013)	米国 : ペンシルベニア州 Allegheny 郡 Pittsburgh	1997~2002年	Pittsburgh Magee-Women's Hospitalで単胎生児出産の妊婦34,705人(早産3,109人)	Pittsburgh Magee-Women's Hospitalでの出産に関するデータベース Magee Obstetric Medical and Infant(MOMI)のデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	対象者中央値 : 21.7 ppb 範囲 : 6.1~46.8 ppb	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 妊娠中の喫煙本数, 出生季節, 受胎年	妊娠第1三半期平均O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と早産に正の関連性がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Gray <i>et al.</i> (2014)	米国：ノースカロライナ州	2002～2006年	保健統計センターに登録されている出産時の母親の年齢が15～44歳の非ヒスパニック系白人、非ヒスパニック系黒人、ヒスパニック系白人で出産4回目未満、多胎児と先天異常児を除いた在胎週数25週以上41週未満で出生体重400g以上等の条件に当てはまる457,642人。うち早産40,746人	North Carolina Detailed Birth Records	O <sub>3</sub> ：全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	対象者平均値：43.2 ppb	母親の人種/民族、学歴、年齢、国勢調査地区世帯収入中央値、出生児性別、妊娠週数、妊婦健診開始時期、妊娠中の喫煙、婚姻、出生年、経産	全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度と早産に関連性はみられなかった。
Ha <i>et al.</i> (2014)	米国：フロリダ州	2004年1月～2005年12月	フロリダ州における期間中の全生児出産445,028人のうちフロリダ在住、出生データが揃っており複数児出産ではなく、体重範囲(500～5000g)と妊娠期間範囲(140～320日)におさまる423,719人。そのうち早産39,082人(9.43%)、早期早産5,680人(1.49%)。	Florida Vital Statistics から得られたデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3 三半期、全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース) ※ US EPA の階層サイズ予測モデルにより推定された12km × 12km グリッドの日最高8時間値を母親の出産時住所に基づき割り当て、	対象者平均値(SD), 範囲-妊娠第1 三半期平均値: 37.2(6.0) ppb, 20.4～56.2 ppb -妊娠第2 三半期平均値: 37.6(6.1) ppb, 20.9～57.3 ppb -妊娠第3 三半期平均値: 37.4(6.1) ppb, 18.5～69.2 ppb -全妊娠期間平均値: 37.4(4.1)ppb, 22.8～51.3ppb	母親の学歴、民族、婚姻、年齢、出産児の性別、妊婦健診、飲酒、喫煙、国勢調査地区収入、都会度、母親のリスク因子、低出産体重または合併症の有無	妊娠第1, 2, 3 三半期、全妊娠期間の平均O <sub>3</sub> 濃度(日最高8時間値ベース)と早産及び早期早産との正の関連性がみられ、全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度との関連性が最も強かった。PM <sub>2.5</sub> との2汚染物質モデルでも同様の結果であった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
					各期間平均値を算出。			
Lavigne <i>et al.</i> (2016)	カナダ：オンタリオ州	2005年1月～2012年3月	単胎生産児 818,400人(O <sub>3</sub> については受胎日が2月1日～4月30日の出産の362,800人)。うち早産 51,144人	Better Outcomes Registry & Network(BORN) Ontario から出生データを入手	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値 (日最高8時間値ベース)	対象者平均値(SD) -妊娠第1 三半期平均値：28.31(3.20) ppb -妊娠第2 三半期平均値：27.90(3.18) ppb -妊娠第3 三半期平均値：27.85 (3.17) ppb -全妊娠期間平均値：27.80(3.16) ppb	出産時の母親の年齢, 妊娠中の母親の喫煙, 出産児の性別, 経産回数, 前回の帝王切開, 居住地都市部/非都市部, 出生年, 月, 地域における世帯収入中央値, 可視マイノリティ比率, 中等教育修了以上の成人女性比率	全妊娠期間, 妊娠第2, 3 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高8時間値ベース)と早産に正の関連性がみられた。母親の疾患による修飾効果を評価したところ, 非喘息の母親と比較して, 喘息の母親では全妊娠期間、妊娠第2, 3 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産とのより強い正の関連性がみられた。
Qian <i>et al.</i> (2016)	中国：武漢	2011～2013年	2011年6月10日～2013年6月9日における武漢の7つの中核的地区での出産 95,911 件	武漢医療保健センター(the Wuhan Medical and Health Center for Women and Children)が電子的にアーカイブしているすべての出産情報	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3 カ月, 妊娠第1, 2, 3 三半期, 出産60日前～31日前, 出産前30日間, 全妊娠期間平均値(8時間平均値(10～18時)ベース)	全妊娠期間平均値の対象者平均値(SD): 75.0(154)μg/m <sup>3</sup> , 範囲: 36.3～145.0μg/m <sup>3</sup> , IQR: 21.8μg/m <sup>3</sup>	母親の年齢, 学歴, 職業, 妊娠回数, 出産回数, 出産児性別, 受胎季節, 気温	全妊娠期間及び妊娠第3 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産に正の関連性がみられた。PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , CO との2汚染物質モデルでも全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産の正の関連性は維持された。
Hao <i>et al.</i> (2016)	米国：ジョージア州	2002年1月～2006年2月(受胎推定日)	母の年齢15～44歳, 妊娠27～42週での単胎出産, 出生体重 ≥400g, 先天異常無	Office of Health Indicators for Planning, Georgia Department of	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均	日最高8時間値の期間中央値: 40.88ppb 5～100パーセンタイ	母親の学歴, 人種, 喫煙, 長期トレンド(受胎日について	州全体としては妊娠第1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高8時間値ベース)と早産に関連性はみられ

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			しの 511,658 人。うち早産 47321 人。	Public Health から出生証明書データを入手	値(日最高 8 時間値ベース)	ル値 : 23.58~75.08 ppb 全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR: 6.43ppb	スプライン曲線使用)	なかったがアフリカ系米国人以外の人種については妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産に正の関連性がみられた。
Capobussi <i>et al.</i> (2016)	イタリア : ロンバルディア州 Como 県	2005~2012 年	2005 年~2012 年の対象地域の死産及び流産以外の出生 27,128 件	全国出生証明書 (the National Birth Certificate(CEDA P))データベース	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(1 時間値ベース)	対象者分布第 1 四分位平均値(SD), 第 4 四分位平均値(SD) -妊娠第 1 三半期平均値 : 14.4(3.4)µg/m <sup>3</sup> , 75.0(8.7) µg/m <sup>3</sup> -妊娠第 2 三半期平均値 : 14.8(3.5)µg/m <sup>3</sup> , 76.6(9.4) µg/m <sup>3</sup> -妊娠第 3 三半期平均値 : 15.3(3.7)µg/m <sup>3</sup> , 77.0(9.8) µg/m <sup>3</sup> -全妊娠期間平均値: 31.8(3.2)µg/m <sup>3</sup> , 58.2(6.3) µg/m <sup>3</sup>	出産季節, 母親の年齢, 学歴	妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産に負の関連性がみられた。 また, 妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠期間に小さい負の関連性がみられた。
Mendola <i>et al.</i> (2016a)	米国 : 12 医療センター(19 病院), 15 病院委託地域	2002~2008 年	妊娠期間 23 週以上の単胎出産 223,502 件(産婦 204,175 人), うち早産 26,144 件。喘息の母による出産 17,043 件, うち早産 2,526 件。	23 週以上での出産について, 19 病院から電子医療記録を入手	O <sub>3</sub> : 受胎前 3 カ月間, 妊娠第 1~28 週(7 週間毎), 妊娠 23~36 週(1 週間毎), 出産前 6 週間, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	対象者平均値 受胎前 3 カ月間平均値: 29.67ppb 7 週間平均値: 1~7 週 29.08/8~14 週 28.93/15~21 週 29.09/22~28 週 29.42 ppb 妊娠 23~36 週平均値: 29.65 ppb 出産前 6 週間平均値: 29.96ppb 全妊娠期間平均値:	調査地点, 母親の年齢, 人種, 婚姻, 保険, BMI, 喫煙, 飲酒, 既存疾患, 経産	妊娠第 34 週における週平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と母の喘息との交互作用がみられ, 非喘息の母は喘息の母と比較し O <sub>3</sub> 濃度と早産の正の関連性が強かった。喘息群では妊娠第 33 週, 非喘息群では妊娠第 23, 26, 27, 28 週における週平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産の正の関連性がみられた。妊娠第 8~14 週, 妊娠第 15~21 週において, 早期

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
						29.33ppb(濃度範囲; 13.39~46.38 ppb)		(<34 週)早産への7 週間平均 O <sub>3</sub> 濃度と喘息との交互作用がみられた。非喘息群において全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と早期早産, 全早産の正の関連性がみられた。受胎前3 カ月間平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産, 早期早産との負の関連性が喘息群, 非喘息群ともにみられた。
Chen <i>et al.</i> (2017b)	オーストラリア: Brisbane 都市圏	2003 年 7 月 ~2013 年 12 月	全出産 173,720 人中, 早産 13,994 人(全新生児の 7.7%)	Queensland Health Perinatal Data Collection Unit から得られたデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)	妊娠第 1 三半期平均値 対象者平均値: 16.82 ppb 範囲: 12.11~23.55 ppb 妊娠第 2 三半期平均値 対象者平均値: 16.76ppb 範囲: 11.84~24.35 ppb 妊娠第 3 三半期平均値 対象者平均値: 16.91 ppb 範囲: 9.29~28.21 ppb 全妊娠期間平均値 対象者平均値: 16.82 ppb 範囲: 13.08~22.34 ppb	平均気温, 相対湿度, 母親の年齢, 出産児の性別, 単胎/双胎以上, 経産, 妊娠中の医療, 喫煙	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と早産に正の関連性がみられ, PM <sub>2.5</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> との 2 汚染物質モデル, すべてを含めた 4 汚染物質モデルでも関連性は維持された。妊娠三半期別では第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性が強かった。また, 気温が高いときよりも低, 中程度の気温の方が正の関連性は強かった。
Han <i>et al.</i> (2018)	中国: 江蘇省, 無錫	2014~2016 年	Wuxi Maternal and Child Care Hospital を受診した任意で研究に参加した妊婦 7,142 人のうち転出・死産・多子出	Wuxi Maternal and Child Care Hospital における出生記録	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値, 全妊娠期間平均値(8 時間平均値ベース)	妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値 対象者平均値 (SD): 81.34(35.24) µg/m <sup>3</sup> , 89.84(40.21) µg/m <sup>3</sup> , 95.97(38.53) µg/m <sup>3</sup>	出産時の母親の年齢, 出産歴, 出産方法, 受精方法, 早産, 乳児の性別, 出	O <sub>3</sub> 濃度第 1 四分位と第 2, 3, 4 四分位を比較すると, 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産との関連性はみられなかったが, 妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			産・未熟児を除いた6,693人			全妊娠期間平均値 対象者平均値(SD): 89.70(32.19) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	生年、妊娠合併症、周囲温度、相対湿度	と妊娠日数に負の関連性がみられた。(単位変化量当たりの解析でないため図表作成なし)
Liang <i>et al.</i> (2019b)	中国：珠江デルタ地域の広州、深圳、珠海、東莞、佛山、江門、中山	2015年1月～2017年12月	母体の戸籍情報(Hukou情報)が入手可能な636,119件の出生数のうち、非単胎児、非嫡出児、不足情報のある母子を除外した、妊娠週数20～44週の単胎経産生児と母親628,439ペアを対象。地域住民の母親は308,201人、移民の母親は320,238人。早産は29,849人(4.8%)。	出生登録データベースを使用	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3 三半期(出産前2週間、全妊娠期間平均値(日平均値ベース))	妊娠第1 三半期平均値:対象者平均値：25.3ppb 範囲：10.0～46.8ppb 妊娠第2 三半期平均値：対象者平均値：25.0ppb 範囲：11.0～48.8ppb 妊娠第3 三半期平均値：対象者平均値：25.3ppb 範囲：3.7～56.7ppb 出産前2週間平均値:対象者平均値：25.5ppb 範囲：3.6～69.7ppb 全妊娠期間平均値:対象者平均値：25.2ppb 範囲：12.0～41.3ppb	母親の年齢、出産時体重、妊娠週数、出産児性別、過去妊娠有無、過去出産有無、気温、相対湿度(O <sub>3</sub> 平均期間と同じ平均期間)	全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と早産に正の関連性がみられ、移住者において地域住民よりも強い関連性がみられた。PM <sub>2.5</sub> 、NO <sub>2</sub> 、SO <sub>2</sub> との2汚染物質モデルで正の関連性は維持された。
Siddika <i>et al.</i> (2019)	フィンランド：Espoo	1984年1月～1990年3月	期間中に出生しフィンランドのEspooに住む、親からの質問票回答が得られた2,568人。大気汚染物質濃度が得られた2,453人について解析。早産は195人。	ベースラインデータから妊娠週数を取得。情報がない場合は、フィンランドのMedical Birth Registryから取得	O <sub>3</sub> ：全妊娠期間平均値	対象者平均値(SD): 23.79(2.80)ppb, 範囲: 11.20～36.93ppb	性別、母親の年齢、家族の社会経済状況、妊娠中の母親の喫煙、受動喫煙、片親	PM <sub>2.5</sub> 、SO <sub>2</sub> との3汚染物質モデルで全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度を連続変数とした解析において早産との関連性はみられなかったが、O <sub>3</sub> 濃度を第1～3 三分位と第4 四分位に分けて比較した解析(単位変化量当たりの解析でないため図表作成なし)にお

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								いて早産との正の関連性がみられた。O <sub>3</sub> とPM <sub>2.5</sub> の複合効果は、それぞれの独立した効果からの予想値よりも大幅に高かった。

304

305

306

307

表 16 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果

(表 15 に示す研究における早産の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Liu <i>et al.</i> (2003)	出生時	早産	10	通年	妊娠第 1 カ月(日平均値ベース)	1.08	1.04	1.12	-	-	-
					妊娠最終月(日平均値ベース)	1.00	0.97	1.04			
					妊娠第 1 カ月(日平均値ベース)	0.98	0.89	1.03			
					妊娠最終月(日平均値ベース)	0.93	0.86	1.00			
Hansen <i>et al.</i> (2006)	-	早産	7.1	通年	妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	1.17	1.07	1.28	-	-	-
						1.26	1.10	1.45			
						1.16	0.98	1.39			
			7.0		出生前 90 日間平均値(日最高 8 時間値ベース)	0.85	0.77	0.93	-	-	
						1.06	0.89	1.26			
										出生季節, 出生児性別, 母親年齢, 経産, 原住民, 妊婦健診受診回数, 婚姻, 中絶/流産回数, 出産方法, 社会経済指数	

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Jalaludin <i>et al.</i> (2007)	-	早産	1	通年	出産前1カ月間平均値(日最高1時間値ベース)	0.998	0.987	1.006	-	母親の年齢, 妊娠中の喫煙, 原住民, 社会経済状況, 初回妊婦健診時の妊娠週数, 受胎季節, 経産回数	-
					出産前3カ月間平均値(日最高1時間値ベース)	0.998	0.989	1.007			
					妊娠第1カ月平均値(日最高1時間値ベース)	1.004	0.995	1.012			
					妊娠第1三半期平均値(日最高1時間値ベース)	1.014	1.005	1.022			
				受胎: 秋季	1.012	0.987	1.037				
				受胎: 冬季	0.989	0.972	1.007				
				受胎: 春季	1.093	1.019	1.071				
受胎: 夏季	1.031	1.023	1.040								
Olsson <i>et al.</i> (2012)	-	早産	5	通年	妊娠第1三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.08	1.03	1.13	NO <sub>2</sub>	母親の喫煙, 経産回数, 出産児性別, 気温, 相対湿度, 季節変化, 長期トレンド	-
						1.06	1.00	1.13	NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第2三半期, 妊娠最終週)		
					春季受胎	1.13	1.05	1.21	NO <sub>2</sub>		
					夏季受胎	1.13	1.02	1.26			
				秋季受胎	1.07	0.98	1.16				
				冬季受胎	1.12	1.04	1.20				
				通年	妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.02	0.97	1.07			
						1.05	0.98	1.12	NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第1三半期,		

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
									妊娠最終週)		
					妊娠最終週平均値(日最高8時間値ベース)	1.01	0.98	1.04	NO <sub>2</sub>		
					妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.02	0.98	1.05	NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第1,2三半期)		
Lee <i>et al.</i> (2013)	母親妊娠中	早産	10	通年	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	1.01	0.97	1.05	-	-	-
						1.13	1.00	1.27			
						1.25	1.00	1.57			
			1.09			0.95	1.25				
			1.18			0.92	1.52				
			1.23			0.92	1.65				
			16.9								
Gray <i>et al.</i> (2014)	出生時	早産	5.9	通年	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	1.02	0.99	1.04	-	母親の人種/民族, 学歴, 年齢, 国勢調査地区世帯収入中央値, 出生児性別, 妊娠週数, 妊婦健診開始時期, 妊娠中の喫煙, 婚姻, 出生年, 経産	-

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Ha et al. (2014)	-	早産	7.8	通年	妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	1.026	1.012	1.039	-	-	-	
					妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	1.026	1.012	1.04				
					妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	1.003	0.989	1.017				
					全妊娠期間(日最高8時間値ベース)	1.039	1.020	1.058				
					妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	1.012	0.998	1.027				
					妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	1.023	1.008	1.039				
					妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	0.993	0.978	1.008				
					全妊娠期間(日最高8時間値ベース)	1.028	1.007	1.05				
					妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	1.012	0.997	1.028				
					妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	0.990	0.975	1.005				
					妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	1.001	0.986	1.016				
					全妊娠期間(日最高8時間値ベース)	1.034	1.014	1.055				
		早期早産(32週未満)	7.8	7.8	7.8	妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	1.022	0.988	1.057	PM <sub>2.5</sub>	-	-
						妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	1.014	0.980	1.050			
						妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	0.963	0.924	1.004			
						全妊娠期間(日最高8時間値ベース)	1.018	0.973	1.066			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
			7.8		妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	1.054	1.016	1.093	PM <sub>2.5</sub>	母親の学歴, 民族, 婚姻, 年齢, 出産児の性別, 妊婦健診, 飲酒, 喫煙, 国勢調査地区収入, 都会度, 母親のリスク因子, 低出産体重または合併症の有無	
			8.1		妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	1.072	1.033	1.113			
			8.0		妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	0.984	0.940	1.030			
			7.1		全妊娠期間(日最高8時間値ベース)	1.125	1.067	1.186			
			7.8		妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	1.021	0.983	1.061			
			8.1		妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	0.985	0.949	1.024			
			8.0		妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	0.987	0.943	1.033			
			7.1		全妊娠期間(日最高8時間値ベース)	1.075	1.022	1.131			
Lavigne et al. (2016)	-	早産	5.00	妊娠: 2~4月	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	1.020	1.005	1.041	-	出産時の母親の年齢, 妊娠中の母親の喫煙, 出産児の性別, 経産回数, 前回の帝王切開, 居住地都市部/非都市部, 出生年, 月, 地域における世帯収入中央値, 可視マイノリティ比率, 中等教育修了以上の成人女性比率	全体
						1.120	1.035	1.211			喘息の母
						1.020	1.001	1.035			非喘息の母
						1.035	0.909	1.176			高血圧の母
						1.035	1.015	1.056			非高血圧の母
						0.846	0.685	1.041			心疾患の母
						1.035	1.020	1.056			非心疾患の母
						0.941	0.854	1.041			糖尿病の母
						1.035	1.000	1.056			非糖尿病の母
						1.025	0.956	1.104			妊娠糖尿病の母
						1.030	1.015	1.051			非妊娠糖尿病の母
						1.000	0.927	1.077			妊娠高血圧腎症の母
1.025	1.005	1.046	非妊娠高血圧腎症の母								

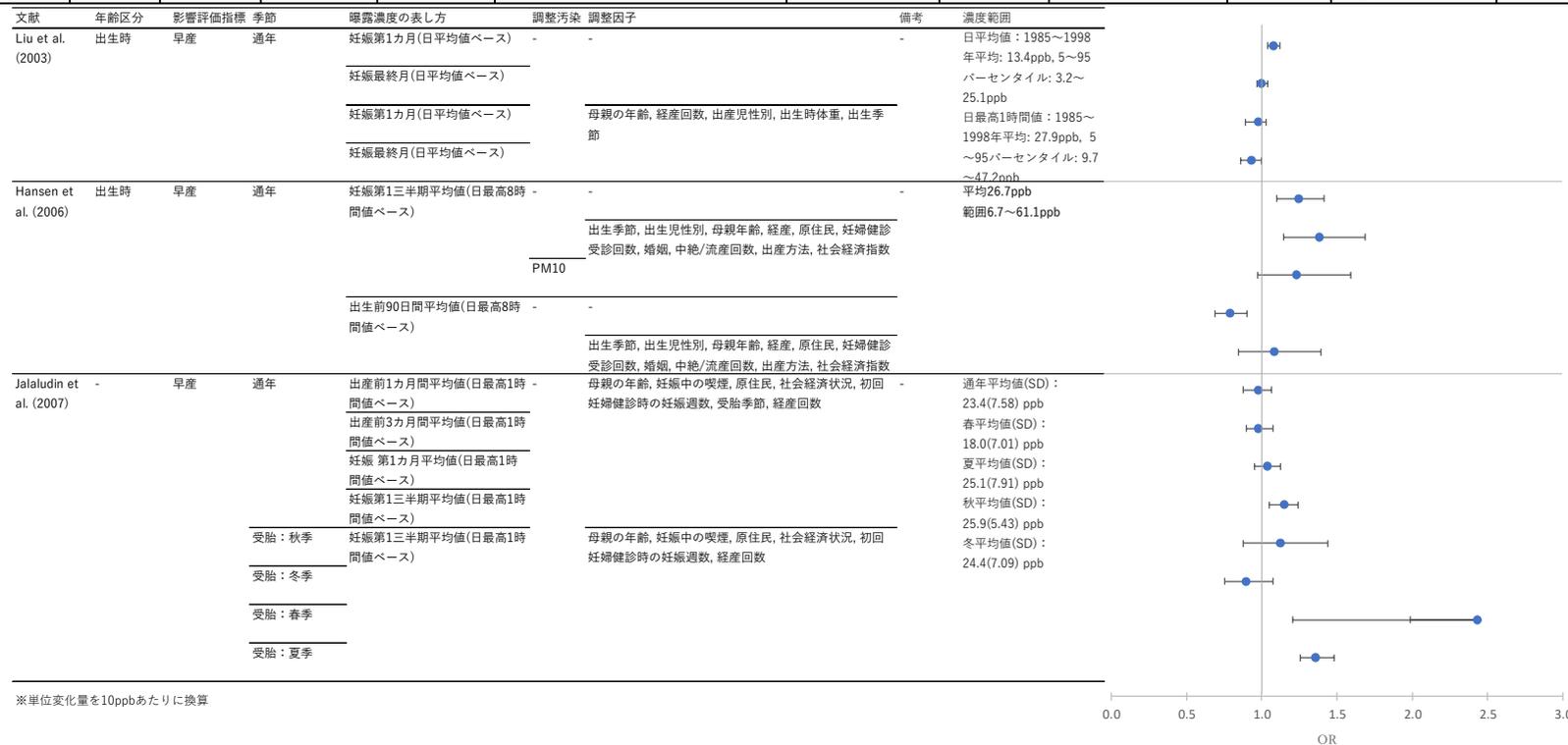
文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
			5.10		妊娠第2 三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.015	1.001	1.032			全体
						1.087	1.001	1.017			喘息の母
						1.018	0.990	1.033			非喘息の母
						1.025	0.899	1.167			高血圧の母
						1.035	1.013	1.055			非高血圧の母
						0.840	0.675	1.031			心疾患の母
						1.035	1.020	1.056			非心疾患の母
						0.951	0.863	1.051			糖尿病の母
						1.031	0.998	1.054			非糖尿病の母
						1.035	0.967	1.110			妊娠糖尿病の母
						1.030	1.015	1.051			非妊娠糖尿病の母
						0.990	0.910	1.062			妊娠高血圧腎症の母
						1.025	1.005	1.046			非妊娠高血圧腎症の母
						5.00	妊娠第3 三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.019			1.004
			1.109		1.020	1.188		喘息の母			
			1.020		1.002	1.030		非喘息の母			
			1.029		0.910	1.165		高血圧の母			
			1.021		1.010	1.051		非高血圧の母			
			0.844		0.665	1.051		心疾患の母			
			1.030		1.018	1.050		非心疾患の母			
			0.952		0.850	1.030		糖尿病の母			
			1.030		1.001	1.051		非糖尿病の母			
			1.023		0.965	1.094		妊娠糖尿病の母			
			1.020		1.014	1.049		非妊娠糖尿病の母			
			1.000		0.924	1.073		妊娠高血圧腎症の母			
			1.022		1.002	1.042		非妊娠高血圧腎症の母			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Mendola <i>et al.</i> (2016a)	出生時	早産	15.58	通年	妊娠第 23 週平均値 (日平均値ベース)	1.10	0.60	2.01	-	調査地点, 母親の年齢, 人種, 婚姻, 保険, BMI, 喫煙, 飲酒, 既存疾患	母が喘息
						1.24	1.03	1.49			母が非喘息
					妊娠第 24 週平均値 (日平均値ベース)	0.71	0.40	1.24			母が喘息
						1.13	0.94	1.35			母が非喘息
					妊娠第 25 週平均値 (日平均値ベース)	1.36	0.84	2.21			母が喘息
						1.06	0.89	1.25			母が非喘息
					妊娠第 26 週平均値 (日平均値ベース)	1.34	0.76	2.52			母が喘息
						1.23	1.04	1.47			母が非喘息
					妊娠第 27 週平均値 (日平均値ベース)	1.07	0.62	1.86			母が喘息
						1.32	1.12	1.55			母が非喘息
					妊娠第 28 週平均値 (日平均値ベース)	1.16	0.77	1.78			母が喘息
						1.18	1.02	1.36			母が非喘息
					妊娠第 29 週平均値 (日平均値ベース)	0.85	0.56	1.29			母が喘息
						1.05	0.91	1.21			母が非喘息
					妊娠第 30 週平均値 (日平均値ベース)	1.08	0.76	1.52			母が喘息
						1.12	1.00	1.28			母が非喘息
					妊娠第 31 週平均値 (日平均値ベース)	1.25	0.93	1.70			母が喘息
						1.02	0.91	1.15			母が非喘息
			妊娠第 32 週平均値 (日平均値ベース)	1.04	0.78	1.38	母が喘息				
				0.99	0.90	1.1	母が非喘息				
			妊娠第 33 週平均値 (日平均値ベース)	1.27	1.03	1.56	母が喘息				
1.04	0.95	1.13		母が非喘息							
妊娠第 34 週平均値 (日平均値ベース)	0.86	0.72	1.03	母が喘息							
	1.07	1.00	1.14	母が非喘息							
妊娠第 35 週平均値 (日平均値ベース)	0.91	0.78	1.07	母が喘息							
	1.03	0.97	1.08	母が非喘息							
妊娠第 36 週平均値 (日平均値ベース)	1.03	0.92	1.14	母が喘息							
	0.99	0.95	1.03	母が非喘息							
13.89	妊娠第 1~7 週 7 週間平均値 (日平均値ベース)	0.97	0.91	1.04	調査地点, 母親の年齢, 人種, 婚姻, 保	母が喘息					
13.58		0.98	0.96	1.00		母が非喘息					
			1.03	0.95	1.10	母が喘息					

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考		
					妊娠第 8~14 週 7 週間平均値(日平均値ベース)	1.04	1.01	1.06		陰, BMI, 喫煙, 飲酒, 既存疾患, 経産	母が非喘息		
					13.4	妊娠第 15~21 週 7 週間平均値(日平均値ベース)	1.05	0.98			1.13	母が喘息	
					13.66	妊娠第 22~28 週 7 週間平均値(日平均値ベース)	1.06	1.04			1.09	母が非喘息	
							0.99	0.92			1.07	母が喘息	
					13.86	出生前 6 週間平均値(日平均値ベース)	1.03	1.00			1.06	母が非喘息	
							0.97	0.91			1.03	母が喘息	
					12.3	受胎前 3 カ月間平均値(日平均値ベース)	1.01	0.99			1.04	母が非喘息	
							0.92	0.85			1.00	母が喘息	
					7.83	全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.95	0.91			0.98	母が非喘息	
							1.02	0.91			1.15	母が喘息	
					13.89	早期早産	妊娠第 1~7 週 7 週間平均値(日平均値ベース)	1.08			1.03	1.13	母が非喘息
								0.90			0.8	1.00	母が喘息
					13.58	妊娠第 8~14 週 7 週間平均値(日平均値ベース)	1.00	0.96			1.04	母が非喘息	
							0.95	0.85			1.07	母が喘息	
					13.4	妊娠第 15~21 週 7 週間平均値(日平均値ベース)	1.10	1.05			1.14	母が非喘息	
							1.00	0.89			1.13	母が喘息	
					13.66	妊娠第 22~28 週 7 週間平均値(日平均値ベース)	1.16	1.11			1.21	母が非喘息	
							0.99	0.88			1.12	母が喘息	
					13.86	出生前 6 週間平均値(日平均値ベース)	1.05	1.00			1.09	母が非喘息	
							1.00	0.89			1.11	母が喘息	
					12.3	受胎前 3 カ月間平均値(日平均値ベース)	1.01	0.98			1.05	母が非喘息	
							0.81	0.71			0.93	母が喘息	
					7.83	全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.90	0.85			0.95	母が非喘息	
							1.00	0.83			1.20	母が喘息	
					1.16	1.08	1.25		母が非喘息				
Hao <i>et al.</i> (2016)	-	早産	6.43	通年	妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	1.004	0.997	1.011	-	母親の学歴, 人種, 喫煙, 長期トレンド(受胎日についてスプライン曲線使用)	-		
					妊娠第 2 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	1.005	0.998	1.012					
					妊娠第 3 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	0.995	0.989	1.001					

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考		
					全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	1.008	0.994	1.023					
					妊娠第1三半期平均値(日最高8時間値ベース)	0.995	0.984	1.005				アフリカ系米国人	
						1.012	1.002	1.021				その他人種	
					妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	0.998	0.987	1.008				アフリカ系米国人	
						1.012	1.003	1.021				その他人種	
					妊娠第3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	0.998	0.989	1.008				アフリカ系米国人	
						0.993	0.985	1.001				その他人種	
					全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	0.993	0.972	1.015				アフリカ系米国人	
1.027	1.007	1.047	その他人種										
Qian <i>et al.</i> (2016)	-	早産	5	-	全妊娠期間平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.03	1.01	1.05	-	-	-		
						1.05	1.02	1.07				母親の年齢, 学歴, 職業, 妊娠回数, 出産回数, 出産児性別, 受胎季節, 気温	
						1.00	0.97	1.02				-	妊娠第1三半期中に超音波検査により妊娠週数を確認した妊婦に限定
						1.00	0.96	1.03				母親の年齢, 学歴, 職業, 妊娠回数, 出産回数, 出産児性別, 受胎季節, 気温	
						1.04	1.02	1.07				PM <sub>2.5</sub>	
						1.05	1.03	1.08				PM <sub>10</sub>	
						1.04	1.01	1.07				SO <sub>2</sub>	
						1.05	1.01	1.08				NO <sub>2</sub>	
						1.07	1.05	1.10				CO	
						1.01	1.00	1.02				-	-

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI	調整汚染物質	調整因子	備考
					妊娠第3三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.04	1.02 1.06		母親の年齢, 学歴, 職業, 妊娠回数, 出産回数, 出産児性別, 受胎季節, 気温	



308  
309  
310

図 9 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果  
(表 15 に示す研究における早産の OR に関する解析結果のまとめ)

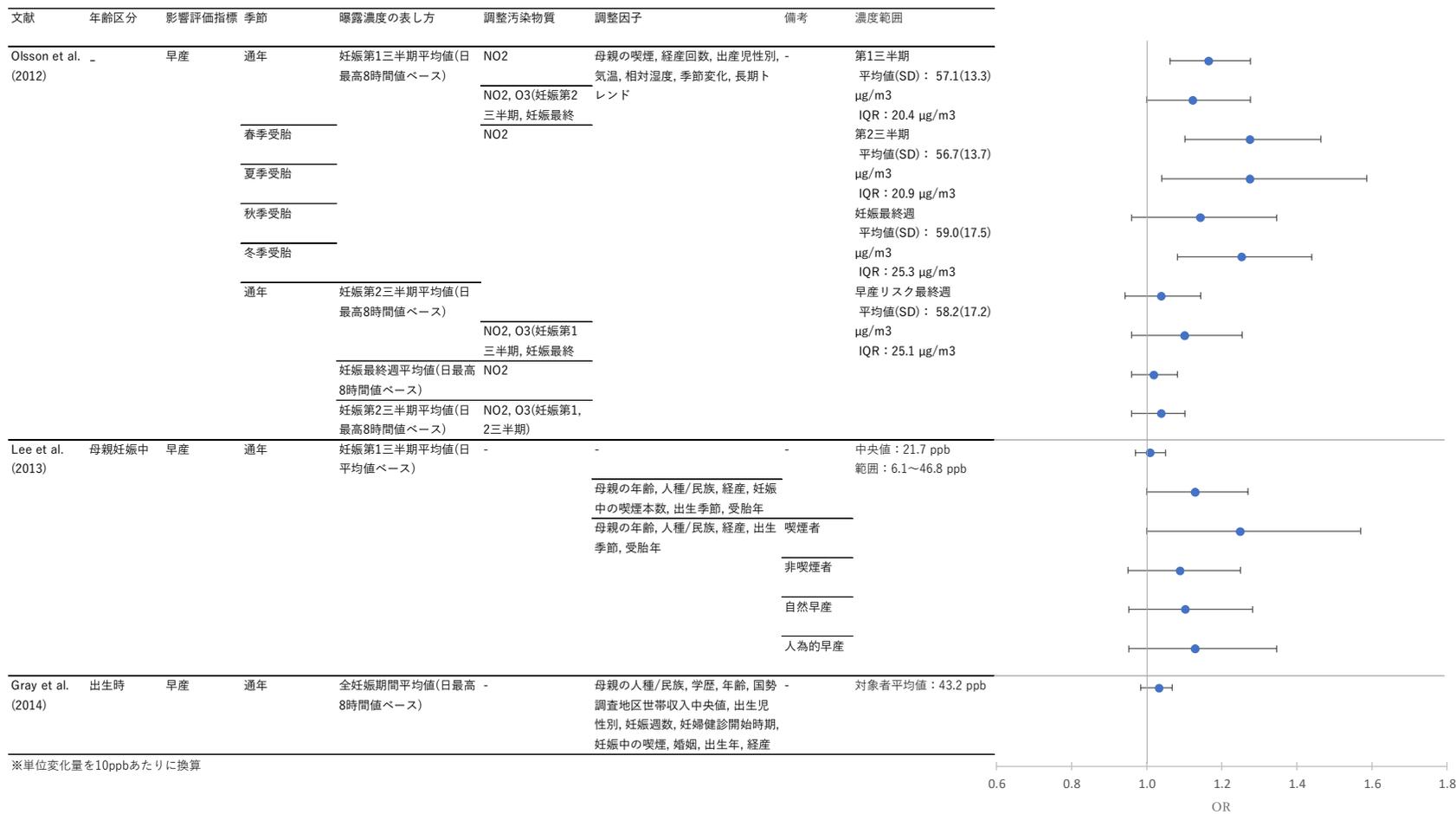
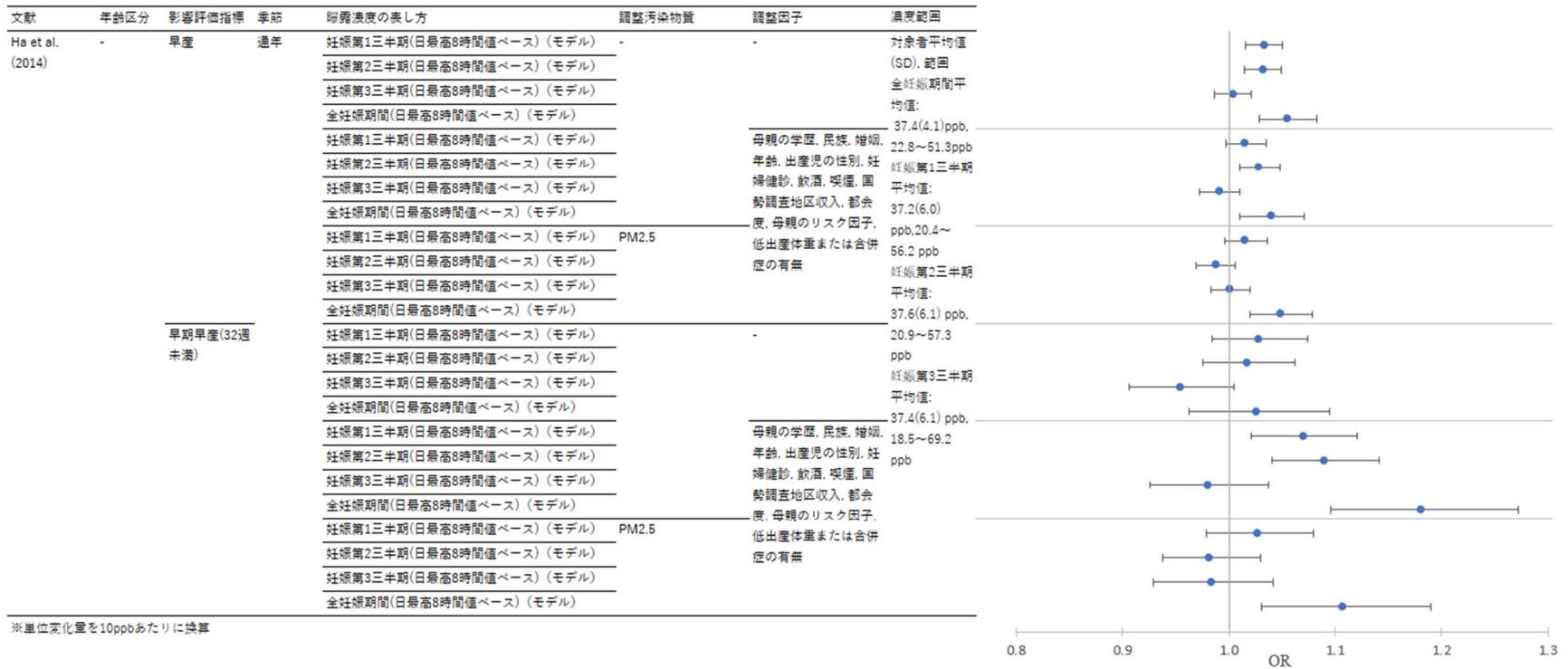


図 9 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果(続き)  
(表 15 に示す研究における早産の OR に関する解析結果のまとめ)



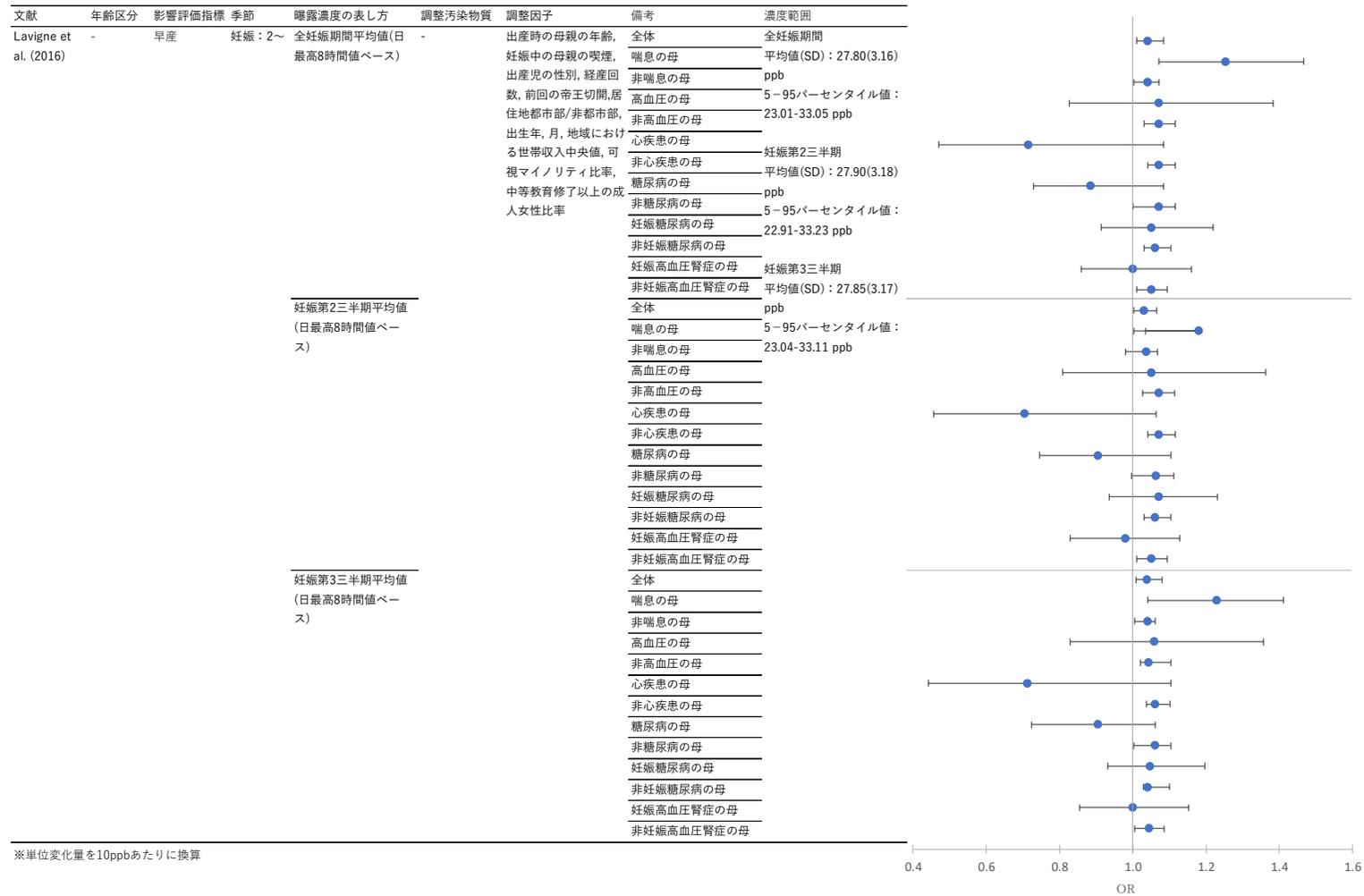
315

316

317

図 9 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果(続き)

(表 15 に示す研究における早産の OR に関する解析結果のまとめ)

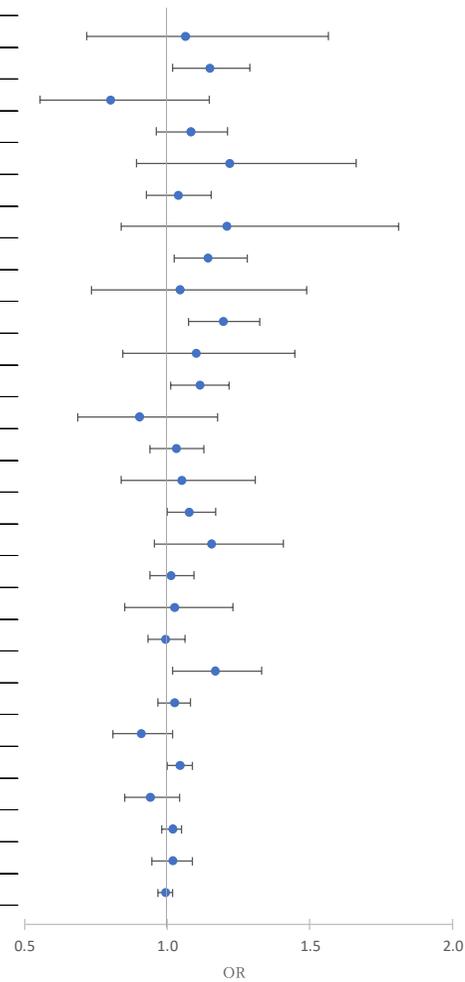


318  
319  
320

図 9 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果(続き)  
(表 15 に示す研究における早産の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考
Mendola et al. (2016a)	出生時	早産	通年	妊娠第23週平均値 (日平均値ベース)	-	調査地点, 母親の年齢, 人種, 婚姻, 保険, BMI, 喫煙, 飲酒, 既存疾患	母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第24週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第25週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第26週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第27週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第28週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第29週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第30週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第31週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第32週平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
妊娠第33週平均値 (日平均値ベース)	母が喘息						
母が非喘息							
妊娠第34週平均値 (日平均値ベース)	母が喘息						
母が非喘息							
妊娠第35週平均値 (日平均値ベース)	母が喘息						
母が非喘息							
妊娠第36週平均値 (日平均値ベース)	母が喘息						
母が非喘息							

※単位変化量を10ppbあたりに換算

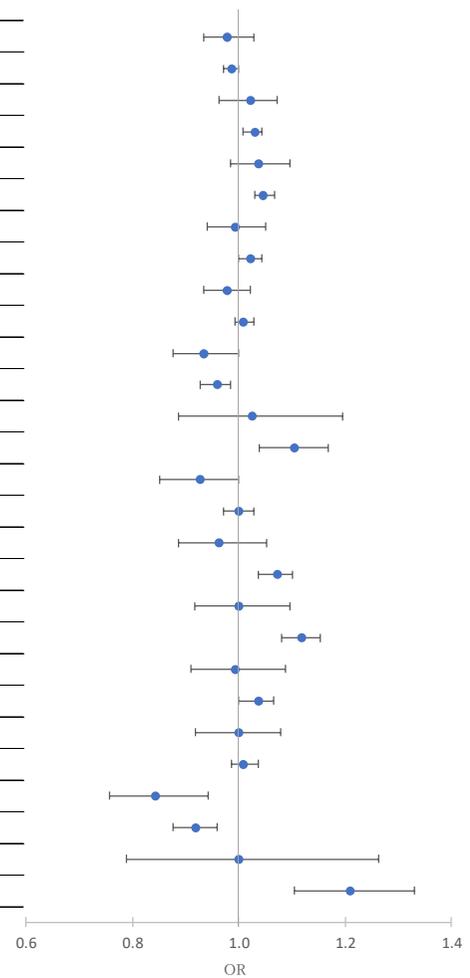


321  
322  
323

図 9 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果(続き)  
(表 15 に示す研究における早産の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考
Mendola et al. (2016a)	出生時	早産	適年	妊娠第1~7週間平均値 (日平均値ベース)	-	調査地点, 母親の年齢, 人種, 婚姻, 保険, BMI, 喫煙, 飲酒, 既存疾患, 経産	母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第8~14週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第15~21週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第22~28週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				出生前6週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				受胎前3ヶ月間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第1~7週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第8~14週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第15~21週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				妊娠第22~28週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
				出生前6週間平均値 (日平均値ベース)			母が喘息
				母が非喘息			
受胎前3ヶ月間平均値 (日平均値ベース)	母が喘息						
母が非喘息							
全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)	母が喘息						
母が非喘息							

※単位変化量を10ppbあたりに換算



324  
325  
326

図 9 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果(続き)  
(表 15 に示す研究における早産の OR に関する解析結果のまとめ)

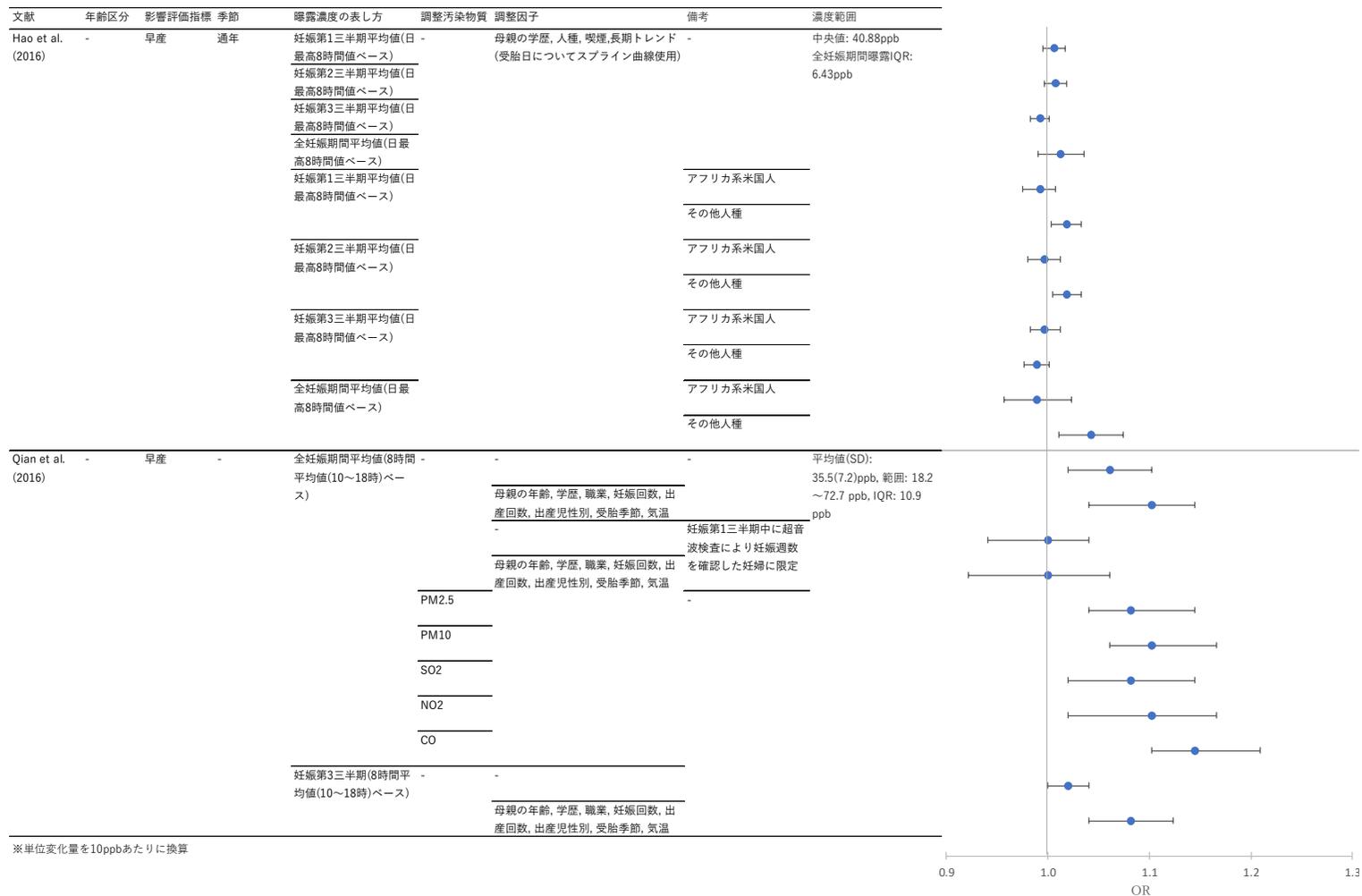


図 9 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果(続き)  
(表 15 に示す研究における早産の OR に関する解析結果のまとめ)

327  
328  
329

330

331

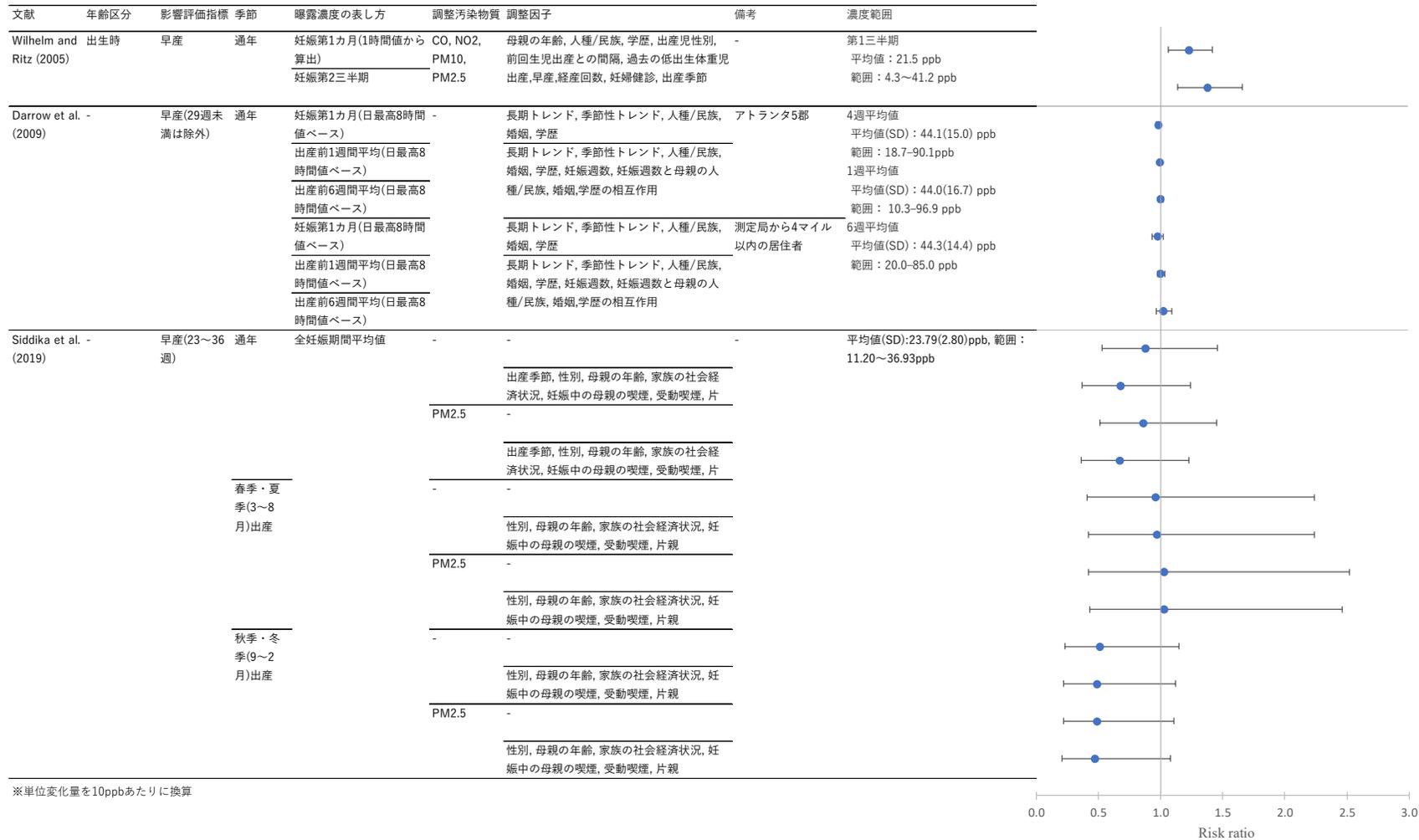
332

表 17 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果

(表 15 に示す研究における早産の Risk Ratio に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	Risk Ratio	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Wilhelm and Ritz (2005)	-	早産	10	通年	妊娠第1カ月(1時間値から算出)	1.23	1.06	1.42	CO, NO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub>	母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 出産児性別, 前回生児出産との間隔, 過去の低出生体重児出産, 早産, 経産回数, 妊婦健診, 出産季節	-	
					妊娠第2三半期	1.38	1.14	1.66				
Darrow <i>et al.</i> (2009)	-	早産(29週未満は除外)	25	通年	妊娠第1カ月(日最高8時間値ベース)	0.96	0.92	1.00	-	長期トレンド, 季節性トレンド, 人種/民族, 婚姻, 学歴	アトランタ5郡	
					出産前1週間平均(日最高8時間値ベース)	0.99	0.96	1.01		長期トレンド, 季節性トレンド, 人種/民族, 婚姻, 学歴, 妊娠週数, 妊娠週数と母親の人種/民族, 婚姻, 学歴の相互作用		
					出産前6週間平均(日最高8時間値ベース)	1.00	0.95	1.06				
					妊娠第1カ月(日最高8時間値ベース)	0.94	0.83	1.05		長期トレンド, 季節性トレンド, 人種/民族, 婚姻, 学歴		測定局から4マイル以内の居住者
					出産前1週間平均(日最高8時間値ベース)	1.00	0.94	1.08		長期トレンド, 季節性トレンド, 人種/民族, 婚姻, 学歴, 妊娠週数, 妊娠週数と母親の人種/民族, 婚姻, 学歴の相互作用		
					出産前6週間平均(日最高8時間値ベース)	1.06	0.91	1.24				
Siddika <i>et al.</i> (2019)	-	早産(23~36週)	10	通年	全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.88	0.53	1.46	-	-	-	
						0.68	0.37	1.24		出産季節, 性別, 母親の年齢, 家族の社会経済状況, 妊娠中の母親の喫煙, 受動喫煙, 片親		
						0.86	0.51	1.45		PM <sub>2.5</sub>		-

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	Risk Ratio	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考		
				春季・夏季(3~8月)出産		0.67	0.36	1.23		出産季節, 性別, 母親の年齢, 家族の社会経済状況, 妊娠中の母親の喫煙, 受動喫煙, 片親			
						0.96	0.41	2.24	-	-			
						0.97	0.42	2.24		性別, 母親の年齢, 家族の社会経済状況, 妊娠中の母親の喫煙, 受動喫煙, 片親			
						1.03	0.42	2.52	PM <sub>2.5</sub>	-			
						1.03	0.43	2.46		性別, 母親の年齢, 家族の社会経済状況, 妊娠中の母親の喫煙, 受動喫煙, 片親			
						秋季・冬季(9~2月)出産		0.51	0.23	1.15		-	-
								0.49	0.22	1.12			性別, 母親の年齢, 家族の社会経済状況, 妊娠中の母親の喫煙, 受動喫煙, 片親
								0.49	0.22	1.11		PM <sub>2.5</sub>	-
				0.47	0.21			1.08	性別, 母親の年齢, 家族の社会経済状況, 妊娠中の母親の喫煙, 受動喫煙, 片親				



※単位変化量を10ppbあたりに換算

334  
335  
336

図 10 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果  
(表 15 に示す研究における早産の Risk Ratio に関する解析結果のまとめ)

337

338

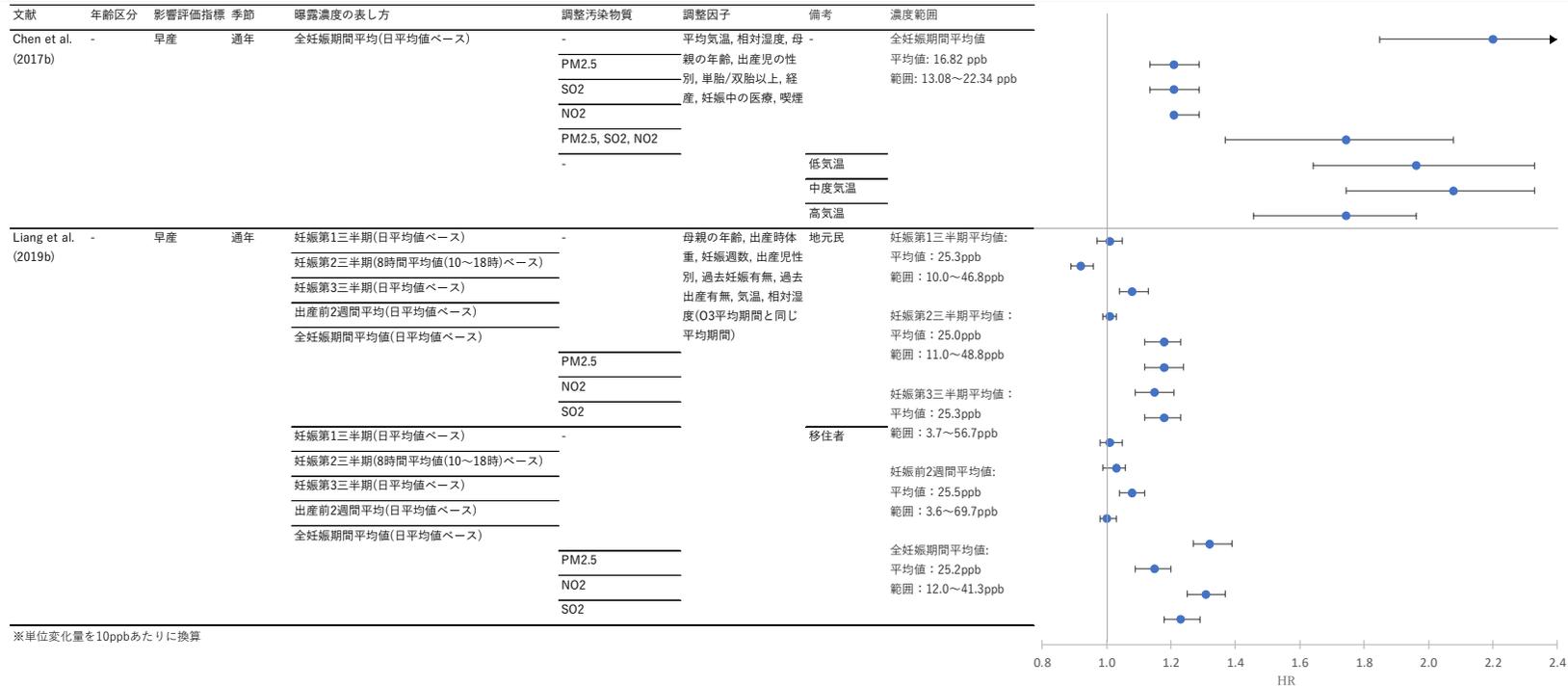
339

表 18 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果

(表 15 に示す研究における早産の HR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	HR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Chen <i>et al.</i> (2017b)	-	早産	1.55	通年	全妊娠期間平均(日平均値ベース)	1.13	1.10	1.16	-	平均気温, 相対湿度, 母親の年齢, 出産児の性別, 単胎/双胎以上, 経産, 妊娠中の医療, 喫煙	-
						1.03	1.02	1.04	PM <sub>2.5</sub>		
						1.03	1.02	1.04	SO <sub>2</sub>		
						1.03	1.03	1.04	NO <sub>2</sub>		
						1.09	1.05	1.12	PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub>		
						1.11	1.08	1.14	-		
						1.12	1.09	1.14	-		
1.09	1.06	1.11	-								
Liang <i>et al.</i> (2019b)	-	早産	10	通年	妊娠第 1 三半期(日平均値ベース)	1.01	0.97	1.05	-	母親の年齢, 出産時体重, 妊娠週数, 出産児性別, 過去妊娠有無, 過去出産有無, 気温, 相対湿度(O <sub>3</sub> 平均期間と同じ平均期間)	地元民
					妊娠第 2 三半期(日平均値ベース)	0.92	0.89	0.96	-		
					妊娠第 3 三半期(日平均値ベース)	1.08	1.04	1.13	-		
					出産前 2 週間平均(日平均値ベース)	1.01	0.99	1.03	-		
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	1.18	1.12	1.23	-		
						1.18	1.12	1.24	PM <sub>2.5</sub>		
						1.15	1.09	1.21	NO <sub>2</sub>		
						1.18	1.12	1.23	SO <sub>2</sub>		
					妊娠第 1 三半期(日平均値ベース)	1.01	0.98	1.05	-		移住者
					妊娠第 2 三半期(日平均値ベース)	1.03	0.99	1.06	-		
妊娠第 3 三半期(日平均値ベース)	1.08	1.04	1.12	-							

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	HR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
					出産前2週間平均(日平均値ベース)	1.00	0.98	1.03	PM <sub>2.5</sub> NO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>		
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	1.32	1.27	1.39			
						1.15	1.09	1.20			
						1.31	1.25	1.37			
						1.23	1.18	1.29			



※単位変化量を10ppbあたりに換算

340  
341  
342

図 11 週単位及び数カ月単位の早産への影響を解析した海外研究の結果  
(表 15 に示す研究における早産の HR に関する解析結果のまとめ)

343

344

345

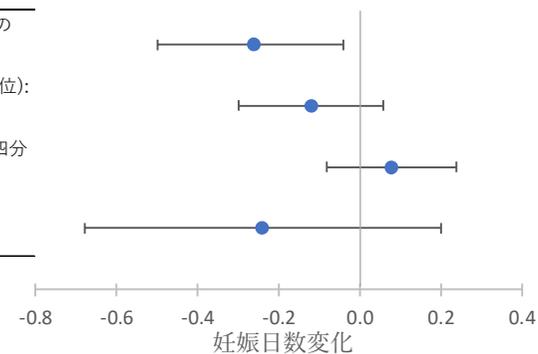
表 19 妊娠日数変化を解析した海外研究の結果

(表 15 に示す研究における妊娠日数変化に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	妊娠日数の変化	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Capobussi <i>et al.</i> (2016)	出生時	妊娠日数	5	通年	妊娠第1 三半期平均 (日平均値ベース)	-0.13	-0.25	-0.02	-	母親の年齢, 学歴
					妊娠第2 三半期平均 (日平均値ベース)	-0.06	-0.15	0.03		出産季節, 母親の年齢, 学歴
					妊娠第3 三半期平均 (日平均値ベース)	0.04	-0.04	0.12		母親の年齢, 学歴
					全妊娠期間平均 (日平均値ベース)	-0.12	-0.34	0.10		

346

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Capobussi et al. (2016)		妊娠日数	通年	妊娠第1三半期平均 (日 平均値ベース) 妊娠第2三半期平均 (日 平均値ベース) 妊娠第3三半期平均 (日 平均値ベース) 全妊娠期間平均 (日平均 値ベース)	-	母親の年齢, 学歴 出産季節, 母親の年齢, 学歴 母親の年齢, 学歴	全妊娠期間平均値の 平均値(SD) 低濃度群(第1四分位): 15.9(1.6) ppb 高濃度群(第3~4四分 位): 29.2(3.2) ppb



347

348

349

350

図 12 妊娠日数変化を解析した海外研究の結果  
(表 15 に示す研究における妊娠日数変化に関する解析結果のまとめ)

表 20 妊娠週数変化を解析した海外研究の結果

(表 15 に示す研究における妊娠週数変化に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	妊娠週数の変化	95%CI		調整汚染物質	調整因子	
Currie <i>et al.</i> (2009)	出生時	妊娠期間変化週数	10	通年	妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	0.0466	SE=0.01319		-	*	
						0.0207	SE=0.01782				*; 大気質測定局×季節について固定効果
						-0.0117	SE=0.02191				*; 大気質測定局×季節及び母親について固定効果
						-0.00849	SE=0.02032				CO
					妊娠第 2 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	0.0022	SE=0.0148		-	*	
						-0.0323	SE=0.01793				*; 大気質測定局×季節について固定効果
						-0.0328	SE=0.02124				*; 大気質測定局×季節及び母親について固定効果
						-0.01591	SE=0.02157				CO
					妊娠第 3 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	0.0319	SE=0.01249		-	*	
						-0.0096	SE=0.01769				*; 大気質測定局×季節について固定効果
						-0.0033	SE=0.02255				*; 大気質測定局×季節及び母親について固定効果
						-0.03115	SE=0.02104				CO
Olsson <i>et al.</i> (2012)	-	妊娠週数	5	通年	妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	-0.06	-0.08	-0.04	NO <sub>2</sub>	母親の喫煙, 経産回数, 出産児性別, 気温, 相対湿度, 季節変化, 長期トレンド	
						-0.05	-0.08	-0.02	NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第 2 三半期, 妊娠最終週)		
						-0.07	-0.10	-0.04	NO <sub>2</sub>		
						-0.04	-0.07	-0.02			
				春季受胎							
				夏季受胎							

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	妊娠週数の変化	95%CI		調整汚染物質	調整因子
				秋季受胎		-0.06	-0.09	-0.03		
				冬季受胎		-0.06	-0.09	-0.03		
				通年	妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	-0.03	-0.05	-0.01		
					妊娠最終週平均値(日最高8時間値ベース)	-0.07	-0.10	-0.04	NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第1三半期, 妊娠最終週)	
					妊娠最終週平均値(日最高8時間値ベース)	-0.02	-0.03	-0.01	NO <sub>2</sub>	
					妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	-0.02	-0.03	-0.01	NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第1, 2三半期)	

353 \*母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年

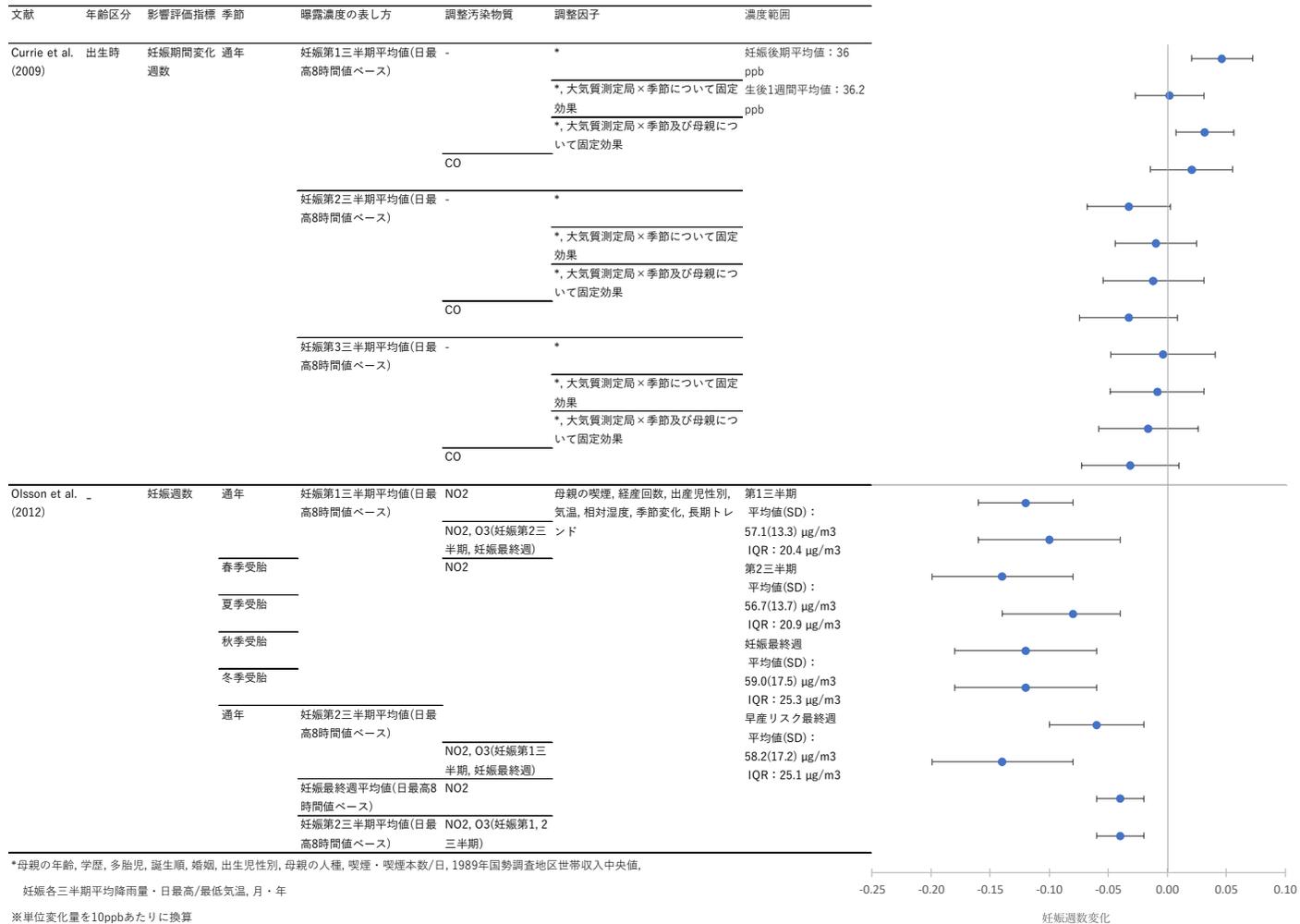


図 13 妊娠週数変化を解析した海外研究の結果

(表 15 に示す研究における妊娠週数変化に関する解析結果のまとめ)

354

355

356

357 2.3. 出生体重への影響に関する知見の整理結果

358 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と出生体重との関連性について検討した知見としては、数カ月単位での  
359 解析を行った国内におけるコホート研究及び長期追跡研究が 1 報(表 21)、海外におけるコ  
360 ホート研究及び長期追跡研究が 30 報(表 23)ある。海外研究のうち、妊娠中の数カ月単位の  
361 O<sub>3</sub> 曝露による出生体重の変化量を評価した研究が 17 報、低出生体重のリスクを評価した研  
362 究が 19 報あった。

363

364 国内研究としては Michikawa *et al.* (2017a)があり、妊娠第 1 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と出生体重  
365 が 2,500g 未満と胎児発育不全を合わせた出生体重異常リスクに正の関連性がみられた(図  
366 14)。

367

368 海外研究のうち、出生体重の変化量を評価した研究は 17 報あり(表 23)、O<sub>3</sub> 濃度と出生体  
369 重に正の関連性がみられたとする研究が 2 報、負の関連性がみられたとする研究が 9 報、  
370 関連性がみられないとする研究が 6 報であった。

371 正の関連性がみられた研究としては、Mannes *et al.* (2005)では測定局から 5km 以内に限定  
372 した対象者における日最高 1 時間値ベースの妊娠第 2 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 15)、Smith *et*  
373 *al.*(2017) では全妊娠期間平均値と出生体重変化量との正の関連性がみられた (図 15)。この  
374 うち、Mannes *et al.* (2005)では PM<sub>10</sub> および第 1、第 3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度で調整したモデル  
375 では正の関連性が維持されたが、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、CO を含めた 4 汚染物質モデルでは関連性が  
376 みられなかった(図 15)。

377 負の関連性がみられた研究としては、Salam *et al.*(2005)では 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度(10~18 時)  
378 または日平均 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間の平均値、妊娠第 2、3 三半期(図 15)、Morello-Frosch *et*  
379 *al.* (2010)では測定局から 10km、5km、3km 以内居住の母親の日平均値ベースの全妊娠期間、  
380 妊娠第 1、2、3 三半期の平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 15)、Darrow *et al.* (2011b)では日最高 8 時間値ベー  
381 スの全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 15)、Geer *et al.* (2012)では日平均値ベースの妊娠第 1 三半  
382 期、妊娠第 2 三半期、全妊娠期間の平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 15)、Laurent *et al.*(2013)では 8 時間平均  
383 O<sub>3</sub> 濃度(10~18 時)の全妊娠期間及び第 1、2、3 三半期平均値(図 15)、Gray *et al.* (2014)では  
384 日最高 8 時間値ベースの全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 15)、Vinikoor-Imler *et al.* (2014)では 1 時  
385 間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2、3 三半期平均値(図 15)、Brown *et al.* (2015)では日最高 8 時間値ベー  
386 スの全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度、Yitshak-Sade *et al.* (2016)では日平均値ベースの妊娠最終月及  
387 び第 3 三半期の平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 15)について、出生体重との負の関連性がみられた。このう  
388 ち、Salam *et al.*(2005)では PM<sub>10</sub> について調整を行っても、妊娠第 3 三半期における関連性が  
389 維持された(図 15)。Morello-Frosch *et al.* (2010)では共汚染物質 (CO、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、  
390 PM<sub>10-2.5</sub>)を調整しても、全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度との関連性に大きな変化はみられなかった。  
391 Darrow *et al.* (2011b)では妊娠第 3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と人種の交互作用がみられ、ヒスパニ

392 ックでは O<sub>3</sub> 濃度と出生体重の負の関連性がみられたが非ヒスパニック系白人では関連性は  
393 みられなかった(図 15)。

394 関連性がみられなかった研究としては、Chen *et al.*(2002)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の全妊  
395 娠期間及び妊娠第 1、2、3 三半期平均値(図 15)、Gouveia *et al.*(2004) では日最高 1 時間 O<sub>3</sub>  
396 濃度の妊娠第 1、2、3 三半期平均値(図 15)、Hansen *et al.* (2007)では日最高 8 時間値ベース  
397 の妊娠第 1、2、3 三半期(図 15)および期間中各月の平均 O<sub>3</sub> 濃度、Currie *et al.* (2009)では日  
398 最高 8 時間値ベースの妊娠第 1、2、3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 15)、Capobussi *et al.* (2016)では  
399 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間及び妊娠第 1、2、3 三半期の平均値(図 15)、Concus and Spiess  
400 (2012)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度の出生前 1 カ月間及び全妊娠期間の平均値(図 16)について、出生  
401 体重との関連性はみられなかった。

402 海外研究のうち、O<sub>3</sub> 濃度と低出生体重リスクの関連性を評価した海外研究は 19 報あり  
403 (表 23)、妊娠中のいずれかの期間の O<sub>3</sub> 曝露との間に正の関連性がみられたとする研究が 7  
404 報、負の関連性がみられたとする研究が 3 報、曝露期間により正及び負の関連性がみられた  
405 とする研究が 3 報、曝露期間によらず O<sub>3</sub> 曝露と低出生体重リスクに関連性がみられないと  
406 する研究が 6 報であった。

407 正の関連性がみられた研究としては、Salam *et al.* (2005)では 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度(10~18 時)  
408 または日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 3 三半期平均値(図 17)、Laurent *et al.* (2013)では 8 時間平均  
409 O<sub>3</sub> 濃度(10~18 時)の全妊娠期間の平均値、妊娠第 2 三半期(図 17)、Gray *et al.* (2014)では日  
410 最高 8 時間値ベースの全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 17)、Laurent *et al.* (2014)では母親の人種/  
411 民族が非ヒスパニック系白人の場合及び母親が糖尿病患者の場合において 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃  
412 度 (10~18 時)の全妊娠期間平均値(図 17)、Laurent *et al.* (2016a)では 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度(10  
413 ~18 時)の全妊娠期間の平均値、妊娠第 1、2 三半期(図 17)、Lavigne *et al.* (2016)では日最高  
414 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2、3 三半期および全妊娠期間平均値 (図 17)、Chen *et al.* (2017b)で  
415 は日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1、2、3 三半期及び全妊娠期間平均値 (図 18)、Nascimento *et al.*  
416 (2017)では対象者全体及び性別による層別解析では女兒のみ出生前 30 日間、90 日間の平均  
417 O<sub>3</sub> 濃度について、単一汚染物質モデルにおいて低出生体重リスクとの正の関連性がみられ  
418 た。このうち、Chen *et al.* (2017b)では妊娠第 3 三半期で最も正の関連性が強く第 1 三半期で  
419 最も弱かった。また、PM<sub>2.5</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub> について調整を行っても全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度と  
420 の正の関連性は維持された(図 18)。

421 負の関連性がみられた研究としては、Morello-Frosch *et al.* (2010)では測定局から 10km 以  
422 内居住の母親の日平均値ベースの全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度(図 17)、Ha *et al.* (2014)ではモデ  
423 ル推定による O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 3 三半期、全妊娠期間の平均値(図 17)、Smith *et al.* (2017)で  
424 は O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間平均値及び妊娠第 2 三半期平均値(図 17)について、単一汚染物質モ  
425 デルで低出生体重リスクとの負の関連性がみられた。このうち、Ha *et al.* (2014)では PM<sub>2.5</sub> に  
426 ついて調整を行っても関連性は維持されたが、Smith *et al.* (2017)では NO<sub>2</sub>、NO<sub>x</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>2.5</sub>  
427 の調整により全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度との関連性は失われた(図 17)。

428 曝露期間により正、負の関連性がみられたとする研究としては、Ha *et al.* (2001)では日中  
429 8時間平均値ベースの妊娠第1三半期平均 O<sub>3</sub>濃度と低出生体重に負の関連性、妊娠第3三  
430 半期平均 O<sub>3</sub>濃度とは正の関連性がみられた(図 19)。Vinikoor-Imler *et al.* (2014)では妊娠第  
431 1、2三半期平均値については交絡因子及び PM<sub>2.5</sub>調整後に低出生体重との負の関連性、第3  
432 三半期平均値については調整前後ともに低出生体重リスクとの正の関連性がみられた(図  
433 20)。

434 関連性がみられなかった研究としては、Chen *et al.* (2002)で日最高8時間値ベースの妊娠  
435 第3三半期平均 O<sub>3</sub>濃度(図 15)、Liu *et al.* (2003)では日平均値ベースの妊娠第1カ月及び最  
436 終月の平均 O<sub>3</sub>濃度(図 17)、Gouveia *et al.* (2004)では日最高1時間値ベースの妊娠第1、2、  
437 3三半期平均値、Lin *et al.* (2004b)では日平均値ベースの妊娠第1、2、3三半期、全妊娠期間  
438 の平均 O<sub>3</sub>濃度、Dugandzic *et al.* (2006)では日平均 O<sub>3</sub>濃度の妊娠第1、2、3三半期平均値(図  
439 19)、Currie *et al.* (2009)では日最高8時間値ベースの妊娠第1、2、3三半期平均 O<sub>3</sub>濃度(図  
440 21)について、低出生体重リスクとの関連性はみられなかった。

441

442 2.3.1. 出生体重への影響を評価した国内研究

443 ■ 数カ月単位の出生体重への影響を評価した国内研究

444 表 21 出生体重への影響を評価した国内研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法(データソース)	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Michikawa <i>et al.</i> (2017a)	日本：九州, 沖縄	2005～2010年	28病院の単胎出産47,835件中, 居住県外病院での出産・非満期産(<37週間, >41週間)・超低/過体重(<1,000g, >5,000g)・死産・欠損データ(大気汚染, 母年齢, 出産歴, 子性別)のある対象者, 妊娠高血圧症候群, 慢性高血圧, 妊娠高血圧腎症の対象者を除いた29,177件。うち出生体重異常は8.0%	日本周産期登録データベースから得られたデータ。出生体重異常は, 胎児発育不全(妊娠週数, 性別, 出産歴が同じ出産中, 10パーセントイル値未満の出生体重) + 低出生体重(<2,500g)と定義。	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3三半期, 全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	妊娠第1三半期平均値: 対象者平均値(SD): 41.2(9.6)ppb, 25～75パーセントイル値: 34.5～47.8ppb 全妊娠期間平均値: 対象者平均値(SD): 41.3(5.4)ppb, 25～75パーセントイル値: 37.6～45.1ppb	出産時の母親の年齢, 出生年, 受胎季節, 妊娠中の喫煙, 飲酒, 妊娠前のBMI	日最高8時間O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第1三半期(0～13週目)平均値は, 出生体重異常(胎児発育不全+低出生体重)との間に正の関連性がみられ, 妊娠第2, 第3三半期平均O <sub>3</sub> 濃度の調整, SPM, NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> との2汚染物質モデルの使用でもほとんど変化は無かった。全妊娠期間, 妊娠第2(14～27週), 第3(28～36週)三半期平均O <sub>3</sub> 濃度と出生体重異常に関連性はみられなかった。

445

446

447

表 22 低出生体重及び胎児発育不全リスクを解析した国内研究の結果

448

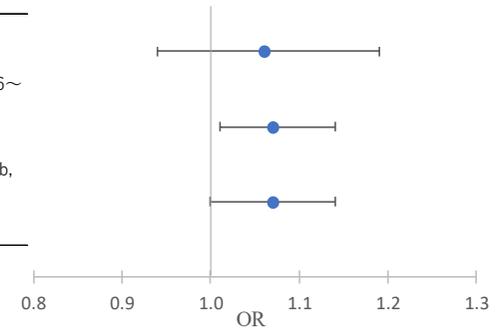
(表 21 に示す研究における低出生体重及び胎児発育不全リスクに関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、 等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Michikawa <i>et al.</i> (2017a)	-	低出生 体重+ 胎児発 育不全	10	通年	全妊娠期間平均値 (日最高8時間値 ベース)	1.06	0.94	1.19	-	-
					妊娠第1三半期平 均値(日最高8時 間値ベース)	1.07	1.01	1.14		
					妊娠第2三半期平 均値(日最高8時 間値ベース)	1.07	1.00	1.14	O <sub>3</sub> (妊娠第2三半期平均, 第3三半期平均)	出産時の母親の年齢, 出生 年, 受胎季節, 妊娠中の喫 煙, 飲酒, 妊娠前のBMI

449

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Michikawa <i>et al.</i> (2017a)	-	低出生体重+胎内 発育遅延	通年	全妊娠期間平均値(日最高8 時間値ベース)	O <sub>3</sub> (妊娠第2三半期平 均, 第3三半期平均)	出産時の母親の年齢, 出生年, 受胎季節, 妊 娠中の喫煙, 飲酒, 妊 娠前のBMI	妊娠期間全体: 平均値(SD): 41.3(5.4)ppb, IQR: 37.6~ 45.1ppb
				妊娠第1三半期平均値(日最 高8時間値ベース)			第1三半期平均: 平均(SD): 41.2(9.6)ppb, IQR: 34.5~47.8ppb
				妊娠第2三半期平均値(日最 高8時間値ベース)			

※単位変化量は10ppb



450

図 14 低出生体重及び胎児発育不全リスクを解析した Michikawa *et al.* (2017a)の結果

451

(表 21 に示す研究における低出生体重及び胎児発育不全リスクに関する解析結果のまとめ)

452

453

454 2.3.2. 出生体重への影響を評価した海外研究

455 ■ 数カ月単位の出生体重の影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

456

457

表 23 出生体重の影響を評価した海外研究【28報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Ha <i>et al.</i> (2001)	韓国：ソウル	1996～1997年	妊娠 38 週以上の満期・単胎産の新生児 276,763 人、そのうち低出生体重児は 2.8%	Korean National Birth Register1 のデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 3 三半期平均値(日中 8 時間平均値ベース)	対象者中央値, 25～75 パーセンタイル値 妊娠第 1 三半期：22.4 ppb, 15.6～29.2 ppb 妊娠第 3 三半期：23.3 ppb, 14.9～31.0 ppb	妊娠週数, 母親の年齢, 両親の学歴, 出生児の出生順, 性別	妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日中 8 時間平均値ベース)と低出生体重に正の関連性, 第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度とは負の関連性がみられた。
Chen <i>et al.</i> (2002)	米国：ネバダ州 Washoe 郡	1991～1999年	33～44 週で生まれた単胎出生児 39,338 人	Bureau of Health Planning and Vital Statistics, Nevada State Division のデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値, 全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	日最高 8 時間値の期間中平均値(SD): 27.23(10.62) ppb, 範囲: 2.76～62.44 ppb 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値の対象者平均 (SD): 27.51(7.58) ppb, 27.67(7.77) ppb, 28.07(7.66) ppb 全妊娠期間平均値の対象者平均値 (SD):27.75(3.14) ppb	妊娠週数, 出産児性別, 母親の年齢, 人種/民族, 母親の体重増加, 居住市, 学歴, 医学的リスク因子, 喫煙, 薬物使用, 飲酒, 妊婦健診開始時期, 総妊婦健診回数	妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と低出生体重との関連性, 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と出生体重との関連性はみられなかった。(低出生体重については図示のみ)
Liu <i>et al.</i> (2003)	カナダ：ブリティッシュコロンビア州 Vancouver	1986 年 1 月～1998 年 12 月	妊娠期間 37～42 週の単胎出生児 229,085 人, うち低出生体重 4.0%	カナダ統計局管理の生児出生データベースのデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 カ月, 最終月, 最終月翌月, 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(日平均値ベース)	日平均値：1985～1998 年平均値: 13.4ppb, 5～95 パーセンタイル値: 3.2～25.1ppb	-	交絡因子調整後, 妊娠第 1 カ月平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と低出生体重に関連性はみられず, 妊娠最終月平均 O <sub>3</sub> 濃度についても同様であった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Lin <i>et al.</i> (2004b)	台湾：台北、高雄	1995～1997年	満期産単胎出生児 92,288人	台湾出生登録のデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	日平均値の期間中平均値の測定局による範囲：15.86～47.78 ppb	妊娠週数, 性別, 出生順, 母親の年齢, 学歴, 出生季節 concentrations of other air pollutants.	妊娠第1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重に関連性はみられなかった。(低濃度と中, 高濃度を比較した解析のため, 図表作成なし)
Gouveia <i>et al.</i> (2004)	ブラジル：サンパウロ	1997年	満期産単胎児 179,460人	ブラジル健康省の Birth Information System(SINASC)のデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3 三半期平均値(日最高1時間値ベース)	日最高1時間値の1997年平均値(SD) :63.0(33.5) μg/m <sup>3</sup> 範囲：11.7～187.6μg/m <sup>3</sup> 1～3月 平均値(SD) : 78.0(37.1)μg/m <sup>3</sup> 4～6月 平均値(SD) : 54.0(32.0)μg/m <sup>3</sup> 7～9月 平均値(SD) : 57.6(26.4)μg/m <sup>3</sup> 10～12月 平均値(SD) : 61.6(33.3)μg/m <sup>3</sup>	出産児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 学歴, 妊婦健診, 分娩法, 出生月	妊娠第1, 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高1時間値ベース)と出生体重, 低出生体重との関連性はみられなかった。(低出生体重については, 単位変化量当たりの解析ではないため図表作成なし)
Mannes <i>et al.</i> (2005)	オーストラリア：シドニー	1998～2000年	単胎生児出産妊婦 138,056人	ニューサウスウェールズ保健局の Midwives Data Collection(MDC)のデータ	O <sub>3</sub> ：出生前30日間, 妊娠第1, 2, 3 三半期平均値(日最高1時間値ベース)	日最高1時間値の1997年4月～2000年12月平均値(SD) : 31.6(14.6) ppb 濃度範囲：3.2～126.7 ppb	母親の年齢, 母親の喫煙, 原住民族, 社会経済状況, 妊娠中第1回もしくは第2回受診時妊娠週数, 出生季節, 経産	対象者全体では妊娠第2 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と出生体重に負の関連性がみられた。測定局から5km以内居住者に限定すると正の関連性がみられ, PM <sub>10</sub> および第1, 第3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度で調整したモデル

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								では正の関連性が維持されたが、PM <sub>10</sub> 、NO <sub>2</sub> 、CO を含めた 4 汚染物質モデルでは関連性がみられなかった。
Salam <i>et al.</i> (2005)	米国：カリフォルニア州南部	1975～1987年	Children's Health Study (CHS) に参加し、妊娠 37～44 週で出生し、出生証明とのリンクが可能な新生児 3,901 人	出生証明, CHS のデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値, 8 時間平均値(10～18 時)ベース)	対象者平均値(SD) : -妊娠第 1 三半期平均値: 8 時間値ベース : 51.0(28.2)ppb, 日平均値ベース : 27.5(14.1) ppb -妊娠第 2 三半期平均値: 8 時間値ベース: 49.9(25.5)ppb, 日平均値ベース : 27.0(12.8) ppb -妊娠第 3 三半期平均値: 8 時間値ベース: 51.1(27.1)ppb, 日平均値ベース : 27.5(13.3) ppb -全妊娠期間平均値 8 時間値ベース : 50.6(17.5) ppb 日平均値ベース : 27.3 (8.7) ppb	妊娠週数, 母親の年齢, 妊娠中の喫煙, 出産児の婚姻状況, 前回生児出産からの月数, 出産回数, 社会経済状況, 妊娠糖尿病, 出産児の性別, 人種/民族, 出産日, 固定効果として CHS コホートにおける学年, ランダム効果として CHS 対象地域	妊娠第 2, 3 三半期及び全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と出生体重に負の関連性がみられ, PM <sub>10</sub> との 2 汚染物質モデルでは妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と出生体重との負の関連性が維持された。妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重に正の関連性がみられた。8 時間平均値(10～18 時)をベースとした妊娠中 O <sub>3</sub> 濃度を用いてもこれらの関連性はみられた。
Dugandzic <i>et al.</i> (2006)	カナダ：ノバスコシア州	1988 年 1 月～2000 年 12 月	妊娠 37 週以上で単胎児で出生し、母親の大気汚染物質曝露データが存在する新生児	NovaScotia Atlee Perinatal データベース	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(日平均値ベース)	対象者, 全妊娠三半期平均値 : 21 ppb 最高値: 43 ppb	出生年, 出産児の性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 経産数, 妊娠中の喫煙, 体重変化, 過去の新生	単変量解析では, 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と低出生体重に関連性はみられなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			74,284 人(低出生体重 1,193 人)				児死亡, 過去の死産, 過去の低出生体重, 近隣の世帯収入	交絡因子調整後も関連性はみられなかった。
Hansen <i>et al.</i> (2007)	オーストラリア : Brisbane	2000 年 7 月 ~ 2003 年 6 月	単胎満期産の新生児 26,617 人	Queensland Health Perinatal Data Collection Unit からデータ収集	O <sub>3</sub> : 月平均値, 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値 (日最高 8 時間値ベース)	日最高 8 時間値の期間中平均値(SD) : 26.7(7.8) ppb 範囲 : 6.7~61.1 ppb	妊娠週数, 出生児性別, 母親の年齢, 経産有無, 原住民族, 妊娠中受診回数, 婚姻, 以前の中絶/流産, 分娩法種類, 社会経済状況指数	妊娠第 1, 2, 3 三半期および期間中各月の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と出生体重に関連性はみられなかった。
Currie <i>et al.</i> (2009)	米国 : ニュージャージー州	1989~2003 年	母親が測定局から半径 10km 以内に居住する新生児 628,874 人のうち, 1 人以上の兄弟がいる 283,393 人	ニュージャージー州健康局のデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値 (日最高 8 時間値ベース)	妊娠第 3 三半期平均値の対象者平均値 (SD) : 36(15.03) ppb	母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の職種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989 年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年, 大気質測定局×季節及び母親について固定効果	妊娠第 1, 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と出生体重, 低出生体重に関連性はみられなかった。
Morello-Frosch <i>et al.</i> (2010)	米国 : カリフォルニア州	1996~2006 年	満期産単胎出生児 3,545,177 人	California Department of Health Services Natality のデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均	居住地から 10 km 以内の測定局データに基づく全妊娠期間平均値 対象者平均値(SD) :	出生児性別, 妊娠週数, 出生年・季節, 経産有無, 母親の民	測定局から 10km 以内居住の母親の全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と出生体重, 低出生体重に負

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
					値(日平均値ベース)	2.35(0.65) pphm 25~75 パーセント イル値 : 1.89~2.74 pphm	族/人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中ケア受診, 出生地, 年齢, 近隣の社会経済指標(貧困率, 持家, 学歴, 失業率)	の関連性がみられた。測定局との距離を 5km 以内, 3km 以内とすると出生体重との関連性は強くなり, 共汚染物質 (CO, NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10-2.5</sub> ) を調整しても, 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性でも大きな変化はみられなかった (複数汚染物質モデルの結果は図示のみ)。
Darrow <i>et al.</i> (2011b)	米国: ジョージア州アトランタ都市圏 5 郡 (Clayton 郡, Cobb 郡, DeKalb 郡, Fulton 郡, Gwinnett 郡)	1994~2004 年	5 郡住民を母とする満期産単胎児 406,627 人。測定局から 4 マイル以内の居住者に限定した解析も実施 (110,357 人)。	Office of Health Research and Policy, Georgia Division of Public Health の住民出産データ	O <sub>3</sub> : 月平均値 (妊娠第 1~9 カ月), 妊娠第 3 三半期, 全妊娠期間平均値 (日最高 8 時間値ベース)	妊娠第 1 カ月平均値 対象者平均値(SD): 44.8(15.3) ppb IQR: 25 ppb 妊娠第 3 三半期平均値 対象者平均値(SD): 44.2(12.5) ppb IQR: 23ppb	長期トレンド, 季節トレンド, 妊娠週数, 性別, 母親の婚姻, 学歴, 年齢, 人種/民族, 喫煙, 経産	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 (日最高 8 時間値ベース) と出生体重に負の関連性がみられた。O <sub>3</sub> 濃度と人種の交互作用がみられ, 体重減少はヒスパニック, 黒人でも大きく, ヒスパニックでは O <sub>3</sub> と出生体重の負の関連性がみられたが非ヒスパニック白人では関連性はみられなかった。
Coneus and Spiess (2012)	ドイツ	2002~2007 年	新生児 (エンドポイントにより 1,154~1,268 人)	German Socio-Economic Panel (SOEP) のデータの新生児の標準体重, 身長と対比	O <sub>3</sub> : 出生前 1 カ月間平均値, 全妊娠期間平均値 (0.5 時間値から算出)	0 歳児平均値(SD) 出生前 1 カ月の日平均値: 45.97(20.17) µg/m <sup>3</sup> , 出生前 1 年の月平均値: 46.17(12.62) µg/m <sup>3</sup>	家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産児の性別, 出産回数, 月・年	出生前 1 カ月平均 O <sub>3</sub> 濃度, 全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度のいずれも出生体重, 身長, 胎児成長率との負の関連性の傾向がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Geer <i>et al.</i> (2012)	米国：テキサス州 40 郡	1998 年 1 月～2004 年 12 月	満期産単胎生児 1,548,904 人、うち低出生体重児 43,369 人	Texas Department of State Health Services, Vital Statistics Unit の出生証明書データ	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	全妊娠期間平均値 対象者平均値(SD) : 25.4(4.9) ppb IQR: 5.9 ppb	出生年, 気象因子, 出生児性別, 母親の修学年数, 喫煙, 飲酒, 婚姻, 人種/民族, 妊娠中ケア開始時点, 年齢, 経産有無, 妊娠週数, 公衆衛生サービス地域	出生体重と妊娠第 1 三半期, 妊娠第 2 三半期(影響推定値がないため図表作成なし), 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度との負の関連性がみられた。
Laurent <i>et al.</i> (2013)	米国：カリフォルニア州南部	1997～2006 年	満期産新生児 74,416 人(低出生体重児 2.1%, 男児 1.4%)	病院の産科のデータベースネットワーク Memorial Care System のデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	全妊娠期間平均値 対象者平均値(SD) : 35.66(7.41) ppb	母親の年齢, 人種/民族, 保険, 経産, 妊娠週数, 貧困, 出産児性別	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(8 時間平均値(10～18 時)ベース)は低出生体重との正の関連性, 出生体重との負の関連性がみられた。妊娠三半期別では, 第 1, 2, 3 三半期と出生体重の負の関連性, 第 2 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重との正の関連性がみられた。
Gray <i>et al.</i> (2014)	米国：ノースカロライナ州	2002～2006 年	保健統計センターに登録されている出産時の母親の年齢が 15～44 歳の非ヒスパニック系白人, 非ヒスパニック系黒人, ヒスパニック系白人で出産 4 回目未満, 多胎児と先天異常児を除いた在胎週数 25 週以上 41 週	North Carolina Detailed Birth Records	O <sub>3</sub> ：全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	対象者平均値 : 43.2 ppb	母親の人種/民族, 学歴, 年齢, 国勢調査地区世帯収入中央値, 出生児性別, 妊娠週数, 妊婦健診開始時期, 妊娠中の喫煙, 婚姻, 出生年, 経産	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と出生体重との間に負の関連性, 低出生体重との間に正の関連性がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			未満, 出生体重 400g 以上等の条件に当てはまる 457,642 人。うち低出生体重 30,458 人					
Ha <i>et al.</i> (2014)	米国：フロリダ州	2004 年 1 月～2005 年 12 月	フロリダ州における期間中の全生児出産 445,028 人のうちフロリダ在住, 出生データが揃っており複数児出産ではなく, 体重範囲(500～5000g)と妊娠期間範囲(140～320 日)におさまる 423,719 人。そのうち低出生体重 9,320 人(2.42%),	Florida Vital Statistics から得られたデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース) ※ US EPA の階層ベイズ予測モデルにより推定された 12km ×12km グリッドの日最高 8 時間値を母親の出産時住所に基づき割り当て、各期間平均値を算出。	対象者平均値(SD), 範囲 -妊娠第 1 三半期平均値: 37.2(6.0) ppb, 20.4～56.2 ppb -妊娠第 2 三半期平均値: 37.6(6.1) ppb, 20.9～57.3 ppb -妊娠第 3 三半期平均値: 37.4(6.1) ppb, 18.5～69.2 ppb -全妊娠期間平均値: 37.4(4.1)ppb, 22.8～51.3ppb	母親の学歴, 民族, 婚姻, 年齢, 出産児の性別, 妊婦健診, 飲酒, 喫煙, 受胎季節, 国勢調査地区収入, 都会度, 母親のリスク因子, 感染症, 早産または合併症の有無	妊娠第 3 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と低出生体重に負の関連性がみられ, PM <sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルでも同様の結果であった。
Laurent <i>et al.</i> (2014)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス郡	2001～2008 年	出生証明記録がある 1,203,782 人から, 多胎児, 先天異常児, 妊娠期間が 260 日以下または 308 日以上を除いた 960,945 人, うち低出生体重児は 22,420 人。	Health Information and Research Section at the California Department of Public Health のデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	全妊娠期間平均値の対象者平均値(SD) : 38.95(6.50)ppb IQR : 8.62ppb	母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産回数, 健診開始時期, 出産児性別, 妊娠週数, 収入国勢調査地区中央値, 受胎時期	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(8 時間平均値(10～18 時)ベース)と低出生体重に関連性はみられなかった。人種による層別解析では非ヒスパニック系白人の新生児において O <sub>3</sub> による低出生体重リスク上昇が見られた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								糖尿病患者では O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重により強い関連性がみられた。
Vinikoor-Imler <i>et al.</i> (2014)	米国：ノースカロライナ州	2003～2005年	新生児 297,043 人, そのうち、満期産低体重児 6,398 人	North Carolina State Center for Health Statistics の出生証明書データ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(1 時間値ベース)	満期産低出生体重児平均値(SD), 範囲 : -妊娠第 1 三半期平均値 : 40.55(10.48)ppb, 21.94～68.58 ppb -妊娠第 2 三半期平均値 : 40.51(9.41)ppb, , 21.94～61.50 ppb -妊娠第 3 三半期平均値 : 40.98(9.35) ppb 21.49～60.17 ppb	母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第 1 三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月	交絡因子を調整した単一汚染物質モデルにおいて, 妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と満期産低出生体重に正の関連性がみられ, PM <sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルにおいても同様の傾向がみられた。第 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と出生体重には負の関連性がみられた。
Brown <i>et al.</i> (2015)	米国：ニューヨーク州	2001～2006年	研究期間中にニューヨーク州での出生した 829,545 件の出生のうち, 除外条件(州外やニューヨーク市の居住者からの出生, 多胎, 母親の住所が不明, 妊娠週数が 17 週未満または 47 週以上の出生, 出生児体重が不明, 妊娠年齢が不明, 出生児体重が 100g 未満)に該当しない 480,430 件の出生, そのうち低出生体	ニューヨーク州の健康部門のバイタル・レコード部門から入手した出生記録	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	妊娠第 1 三半期平均値 対象者中央値:39.28 ppb 範囲: 10.60～66.33ppb 妊娠第 2 三半期平均値 対象者中央値:40.12 ppb 範囲: 11.31～65.73ppb 妊娠第 3 三半期平均値 対象者中央値:39.57 ppb 範囲: 5.08～99.69 ppb 全妊娠期間平均値 対象者中央値:38.77 ppb 範囲: 15.52～60.35ppb	母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 妊娠中喫煙, 出生児性別, 妊娠中ケア Kessner 指数, 経産, 妊娠合併症合計	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)の第 1 四分位と比較して第 2, 3 四分位においては満期低出生体重と負の関連性がみられた。(単位変化量当たりのリスク評価でないたため図表作成なし)

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			重は 9,782 件 (2.04%)					
Capobussi et al. (2016)	イタリア：ロンバルディア州 Como 県	2005～2012 年	2005 年～2012 年の対象地域の死産及び流産以外の出生 27,128 件	全国出生証明書 (the National Birth Certificate(CEDAP))データベース	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(1 時間値ベース)	対象者分布第 1 四分位平均値(SD), 第 4 四分位平均値(SD) -妊娠第 1 三半期平均値 : 14.4(3.4)µg/m <sup>3</sup> , 75.0(8.7) µg/m <sup>3</sup> -妊娠第 2 三半期平均値 : 14.8(3.5)µg/m <sup>3</sup> , 76.6(9.4) µg/m <sup>3</sup> -妊娠第 3 三半期平均値 : 15.3(3.7)µg/m <sup>3</sup> , 77.0(9.8) µg/m <sup>3</sup> -全妊娠期間平均値: 31.8(3.2)µg/m <sup>3</sup> , 58.2(6.3) µg/m <sup>3</sup>	妊娠週数, 出産児性別, 経産回数, 母親の年齢, 学歴	妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度(1 時間値ベース)と低出生体重, 出生体重の間に関連性はみられなかった。
Laurent et al. (2016a)	米国：カリフォルニア州	2001～2008 年	California Department of Public Health に登録されている出産記録のうち, 低体重出生児 72,632 人を症例とし, 症例 1 人に対して 5 人の 2,500g 以上の出生児を対照としてランダムに設定した。	California Department of Public Health に登録されている出生記録	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	全妊娠期間平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)の対象者平均値 (SD) 39.55(8.081)ppb	母親の人種/民族, 学歴, 年齢, 国勢調査プロックの収入中央値。	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(8 時間平均値(10～18 時)ベース)と満期低出生体重の間に正の関連性がみられた。妊娠三半期別では第 1, 2 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度について正の関連性がみられた。
Lavigne et al. (2016)	カナダ：オンタリオ州	2005 年 1 月～2012 年 3 月	単胎生産児 818,400 人(O <sub>3</sub> については受胎日が 2	Better Outcomes Registry & Network(BORN)	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均	対象者平均値(SD) -妊娠第 1 三半期平均値 : 28.31(3.20) ppb	出産時の母親の年齢, 妊娠中の母親の喫煙, 出	妊娠第 2, 3 三半期および全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			月1日～4月30日の出産362,800人。低出生体重39,740人,	Ontario から出生データを入手	値 (日最高8時間値ベース)	-妊娠第2 三半期平均値: 27.90(3.18) ppb -妊娠第3 三半期平均値: 27.85 (3.17) ppb -全妊娠期間平均値: 27.80(3.16) ppb	産児の性別, 経産回数, 前回の帝王切開, 居住地都市部/非都市部, 出生年, 月, 地域における世帯収入中央値, 可視マイノリティ比率, 中等教育修了以上の成人女性比率	低出生体重に正の関連性がみられた。
Yitshak-Sade <i>et al.</i> (2016)	イスラエル: Bedouin-Arab 地域	2011年12月～2013年4月	Obstetric Emergency Department(OED) of the Soroka University Medical Center(SUMC)で出産した母親959人(単胎児出産, 18歳以上。妊娠期間 < 37週間, 新生児体重 < 500g, 院外出産は除外)	SUMC のデータベースに登録されている出生体重	O <sub>3</sub> : 妊娠第3 三半期, 妊娠最終月, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	日平均値の期間中央値(IQR): 21.56(22.14) µg/m <sup>3</sup>	気温, O <sub>3</sub> ×気温, 定住/仮住まい, 住居周辺廃棄物, 出生時妊娠週数, 母親の年齢, 母親の糖レベル異常, 性別	妊娠最終月及び第3 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と出生体重に負の関連性がみられ, 第3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度とより強い関連性がみられた。
Chen <i>et al.</i> (2017b)	オーストラリア: Brisbane 都市圏	2003年7月～2013年12月	全出産173,720人中,低出生体重10,708人(5.9%)	Queensland Health Perinatal Data Collection Unit から得られたデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	妊娠第1 三半期平均値対象者平均値: 16.82 ppb 範囲: 12.11～23.55 ppb 妊娠第2 三半期平均値対象者平均値: 16.76ppb 範囲: 11.84～24.35 ppb 妊娠第3 三半期平均値	平均気温, 相対湿度, 母親の年齢, 出産児の性別, 単胎/双胎以上, 経産, 妊娠中の医療, 喫煙	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と低出生体重に正の関連性がみられ, PM <sub>2.5</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> との2汚染物質モデル, すべてを含めた4汚染物質モデルでも関連性は維持された。妊娠三半期別では第3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
						対象者平均値: 16.91 ppb 範囲: 9.29~28.21 ppb 全妊娠期間平均値 対象者平均値: 16.82 ppb 範囲: 13.08~22.34 ppb		が強かった(妊娠第 1, 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性については、図示のため図表作成なし)。また、気温が高いときよりも低、中程度の気温の方が関連性は強かった。
Nascimento <i>et al.</i> (2017)	ブラジル: São José do Rio Preto	2012~2013 年	37 週以上で出生した新生児で、多胎児、先天異常児を除いた 8,948 人(男児 4,491 人、女児 4,457 人)。平均体重 3213.9g(範囲 870~5420g)、男女別では男児 3281.0g、女児 3146.4g。このうち低出生体重児は 301 人(男児 127 人、女児 174 人)。	ブラジル出生情報システム(Sistema de Informacoes sobre Nascidos Vivos, SINASC)からデータ取得	O <sub>3</sub> : 出生前 30, 60, 90 日間平均値(何の平均値か記載なし)	出生前 30 日間平均値の対象者平均値(SD): 54.81(6.13)µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 37.87~70.97µg/m <sup>3</sup> 出生前 60 日間平均値の対象者平均値(SD): 56.05(5.72)µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 42.84~79.79 µg/m <sup>3</sup> 出生前 90 日間平均値の対象者平均値(SD): 57.86(7.25)µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 46.53~81.98 µg/m <sup>3</sup>	母親の婚姻、修学年数、妊婦健診回数	O <sub>3</sub> 濃度最低四分位と第 2~4 四分位を比較した結果、出生前 30 日間、90 日間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と新生児全体での低出生体重に正の関連性がみられた。女児においては出生前 30 日間、90 日間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重に正の関連性がみられた。(単位変化量当たりのリスク評価でないため図表作成なし)
Smith <i>et al.</i> (2017)	英国: グレーターロンドン (高速環状道路 M25 内側)	2006~2010 年	対象期間、地域における単胎産児 671,509 人中、妊娠期間 24 週未満、44 週超、または不明、出生体重不明または異常値、死産を除外した 540,365 人、このうち低出生体重は 2.1%。	国家統計局から提供された、英国 Small Area Health Statistics Unit の出生・死産登録データ。NHS Numbers for Babies(NN4B) dataset とリンクすることで妊娠期間の情報を取得。低出生体重は妊娠期	O <sub>3</sub> : 全妊娠期間平均値(拡散モデルによる推定月平均値ベース)	全妊娠期間平均値の対象者平均(SD): 31.9(6.1)µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 4.9~51.4µg/m <sup>3</sup>	昼間騒音、性別、母親の年齢、民族、出生登録種類(婚姻内子、同住所登録、別住所登録、単独登録)、出生季節、出生年、国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額、妊	拡散モデルによる月平均 O <sub>3</sub> 濃度推定値の全妊娠期間平均値と低出生体重に負の関連性、出生体重との正の関連性がみられた。夜間または日中の騒音レベルを調整しても関連性に変化はなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
				間 37 週以上で出生体重 2500g 未満、と定義。			妊週数, ランダム効果モデル切片	
Reis <i>et al.</i> (2017)	ブラジル: リオデジャネイロ州 Volta Redonda	2003~2006 年	母が対象地域居住, 対象期間内に出生した新生児 13,660 人から早産, 双胎児以上, 出生体重データが無い子供を除外した 12,541 人。低出生体重児は 1,245 人。	ブラジル保健省から Information System on Live Births(SINASC) の出生届に基づくデータを取得	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(日最高 1 時間値ベース)	第 1 三半期平均値対象者平均値(SD): 58.22(11.52)µg/m <sup>3</sup> 第 2 三半期平均値対象者平均値(SD): 56.30(10.46) µg/m <sup>3</sup> 第 3 三半期平均値対象者平均値(SD): 54.13(10.35) µg/m <sup>3</sup>	出産児性別, 先天性障害, 妊娠週数, 妊娠種類, 妊婦健診, 出生地, 母親の年齢, 婚姻, 学歴, 経産数, 気温, 相対湿度	日最高 1 時間 O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2, 3 三半期平均値と低出生体重に正の関連性がみられ, 妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重の関連性には曝露反応関係がみられた。第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と出生体重に負の関連性がみられた。(単位変化量不明のため図表作成なし)

459

460

461

表 24 出生体重の変化量を解析した海外研究の結果

(表 23 に示す研究における出生体重の変化量に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI	調整汚染物質	調整因子	備考	
Chen <i>et al.</i> (2002)	-	出生体重	1	通年	妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	0.329	SE=0.31	-	妊娠週数 妊娠週数, 出産児性別, 母親の年齢, 人種/民族, 母親の体重増加, 居住市, 学歴, 医学的リスク因子, 喫煙, 薬物使用, 飲酒, 妊婦健診開始時期, 総妊婦健診回数		
						0.234	SE=0.301				
						妊娠第 2 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	-0.366				SE=0.302
							-0.194				SE=0.294
						妊娠第 3 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	0.224				SE=0.308
							0.077				SE=0.299
					-0.938		SE=0.497	PM <sub>10</sub>			
					-0.503		SE=0.737	CO			
					全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	-0.622	SE=0.738	PM <sub>10</sub> , CO			
						0.319	SE=0.749	-	妊娠週数		
					0.209	SE=0.744	-	妊娠週数, 出産児性別, 母親の年齢, 人種/民族, 母親の体重増加, 居住市, 学歴, 医学的リスク因子, 喫煙, 薬物使用, 飲酒, 妊婦健診開始時期, 総妊婦健診回数			
					-1.337	SE=1.478	PM <sub>10</sub> , CO	妊娠週数, 出産児性別, 母親の年齢, 人種/民族, 母親の体重増加, 居住市, 学歴, 医学的リスク因子, 喫煙, 薬物使用, 飲酒, 妊婦健診開始時期, 総妊婦健診回数			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Gouveia <i>et al.</i> (2004)	-	出生体重	5	通年	妊娠第1 三半期平均値(日最高1 時間値ベース)	-1.6	-12.8	9.5	-	出産児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 学歴, 妊婦健診, 分娩法, 出生月	-	
					妊娠第2 三半期平均値(日最高1 時間値ベース)	-0.1	-11.9	11.7				
					妊娠第3 三半期平均値(日最高1 時間値ベース)	-3.0	-15.4	9.4				
Mannes <i>et al.</i> (2005)	出生時	出生体重	1	通年	妊娠第1 三半期(日最高1 時間値ベース)	-0.09	-0.66	0.48	-	母親の年齢, 母親の喫煙, 原住民族, 社会経済状況, 妊娠中第1 回受診時妊娠週数, 出生季節, 経産	-	
					妊娠第2 三半期(日最高1 時間値ベース)	-0.75	-1.38	-0.12				
					妊娠第3 三半期(日最高1 時間値ベース)	-0.45	-1.08	0.18				
					出生前1 カ月間(日最高1 時間値ベース)	-0.11	-0.56	0.34				
					妊娠第1 三半期(日最高1 時間値ベース)	8.99	-0.59	18.57				
					妊娠第2 三半期(日最高1 時間値ベース)	8.77	1.05	16.49				
					妊娠第3 三半期(日最高1 時間値ベース)	-2.00	-9.64	5.64		母親の年齢, 母親の喫煙, 原住民族, 社会経済状況, 妊娠中第2 回受診時妊娠週数, 出生季節, 経産		
					出生前1 カ月間(日最高1 時間値ベース)	-0.65	-6.51	5.21				
					妊娠第2 三半期(日最高1 時間値ベース)	18.28	10.03	26.53				PM <sub>10</sub>
					妊娠第2 三半期(日最高1 時間値ベース)	-14.81	-33.65	4.03				PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> , CO
					妊娠第2 三半期(日最高1 時間値ベース)	8.84	1.10	16.58				O <sub>3</sub> (第1, 第3 三半期平均値)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Salam <i>et al.</i> (2005)	-	出生体重	26	通年	全妊娠期間平均(8時間 間平均値(10~18時) ベース)	-49.9	-72.0	-27.8	-	妊娠週数, 母親の年齢, 妊娠中の喫煙, 出産児の婚姻状況, 前回生児出産からの月数, 出産回数, 社会経済状況, 妊娠糖尿病, 出産児の性別, 人種/民族, 出産日, 固定効果として CHS コホートにおける学年, ランダム効果として CHS 対象地域	-
			12				-67.0	-27.4			
			33		妊娠第1三半期(8時間 間平均値(10~18時) ベース)	-5.7	-23.2	11.8	-		
			17								
			29		-17.8	-37.3	1.6	CO			
					16	-18.6	-39.0	1.7	第2三半期平均 O <sub>3</sub> , 第3三半期平均 O <sub>3</sub> (日間平均値ベース)		
			29		妊娠第2三半期(8時間 間平均値(10~18時) ベース)	-25.7	-42.7	-8.7	-		
			16								
			33		妊娠第3三半期(8時間 間平均値(10~18時) ベース)	-36.7	-54.9	-18.5	-		
			17								
			17		-31.6	-52.2	-11.0	PM <sub>10</sub>			
					17	-36.9	-58.9	-15.0	第2三半期平均 O <sub>3</sub> , 第1三半期平均 O <sub>3</sub> (日間平均値ベース)		

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Hansen <i>et al.</i> (2007)	出生時	出生体重	10.5	通年	妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	2.9	-11.0	16.8	-	妊娠週数, 出生児性別, 母親の年齢, 経産有無, 原住民族, 妊娠中受診回数, 婚姻, 以前の中絶/流産, 分娩法種類, 社会経済状況指数	-
					妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	4.6	-12.0	21.1			
					妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	11.9	-4.6	28.5			
Currie <i>et al.</i> (2009)	出生時	出生体重	10	通年	妊娠第1三半期平均値(日最高8時間値ベース)	5.32	SE=2.914		-	母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年	-
						3.14	SE=4.050				
						-3.34	SE=4.574				
						-4.384	SE=4.172		CO	母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年, 大気質測定局×季節及び母親について固定効果	

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI	調整汚染物質	調整因子	備考	
					妊娠第2 三半期平均値(日最高8時間値ベース)	0.7	SE=3.166	-	母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年		
						-1.45	SE=3.846				
						-7.98	SE=4.518				
						0.271	SE=4.624				CO
					妊娠第3 三半期平均値(日最高8時間値ベース)	6.31	SE=2.753	-	母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年		
						-3.57	SE=3.824				母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別,

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
										母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年, 大気質測定局×季節について固定効果	
						-3.98	SE=4.812				
						-5.365	SE=4.269		CO	母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年, 大気質測定局×季節及び母親について固定効果	
Morello-Frosch <i>et al.</i> (2010)	出生時	出生体重	10	通年	全妊娠期間(日平均値ベース)(測定局から3km以内)	-8.9	-10.6	-7.1	-	出生児性別, 妊娠週数, 出生年・季節, 経産有無, 母親の民族/人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中ケア受診, 出生地, 年齢, 近隣の社会経済指標(貧困率, 持家, 学歴, 失業率)	-
					全妊娠期間(日平均値ベース)(測定局から5km以内)	-7.0	-8.2	-5.8			
					全妊娠期間(日平均値ベース)(測定局から10km以内)	-5.7	-6.6	-4.9			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
					妊娠第1 三半期(日平均値ベース)(測定局から3km 以内)	-2.9	-4.4	-1.5			
					妊娠第2 三半期(日平均値ベース)(測定局から3km 以内)	-3.1	-4.6	-1.6			
					妊娠第3 三半期(日平均値ベース)(測定局から3km 以内)	-3.0	-4.4	-1.5			
					妊娠第1 三半期(日平均値ベース)(測定局から5km 以内)	-2.7	-3.7	-1.7			
					妊娠第2 三半期(日平均値ベース)(測定局から5km 以内)	-2.2	-3.2	-1.1			
					妊娠第3 三半期(日平均値ベース)(測定局から5km 以内)	-2.4	-3.4	-1.4			
					妊娠第1 三半期(日平均値ベース)(測定局から10km 以内)	-2.1	-2.9	-1.4			
					妊娠第2 三半期(日平均値ベース)(測定局から10km 以内)	-2.3	-3.1	-1.5			
					妊娠第3 三半期(日平均値ベース)(測定局から10km 以内)	-1.3	-2.1	-0.6			
Darrow <i>et al.</i> (2011b)	出生時	出生体重	25	通年	妊娠第1 カ月平均値(日最高8 時間値ベース)	-1.2	-7.5	5.2	-	長期トレンド, 季節トレンド, 妊娠週数, 性別, 母親の婚姻, 学歴, 年齢, 人種/民族, 喫煙, 経産	-
			23			-2.2	-11.2	6.9			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
					妊娠第 3 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	4.3	-5.1	13.6			非ヒスパニック系白人
						-7.6	-17.1	1.8			非ヒスパニック系黒人
						-11.1	-22.1	0			ヒスパニック
			23	全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	-30.8	-44.8	-16.9	-			
Geer <i>et al.</i> (2012)	出生時	出生体重	5.9	通年	全妊娠期間(日平均値ベース)	-2.72	-4.33	-1.11	-	出生年, 気象因子, 出生児性別, 母親の修学年数, 喫煙, 飲酒, 婚姻, 人種/民族, 妊娠中ケア開始時点, 年齢, 経産有無, 妊娠週数, 公衆衛生サービス地域	-
						-3.89	-6.60	-1.17			非ヒスパニック黒人
						-1.87	-3.95	0.21			ヒスパニック
						-2.97	-5.15	-0.78			非ヒスパニック白人
Laurent <i>et al.</i> (2013)	-	出生体重	11.5	通年	全妊娠期間平均値(8 時間平均値(10~18 時)ベース)	-31.36	-36.82	-25.89	-	母親の年齢, 人種/民族, 保険, 経産, 妊娠週数, 貧困, 出産児性別	-
			17.78		妊娠第 1 三半期平均値(8 時間平均値(10~18 時)ベース)	-13.52	-18.69	-8.34			
			17.46		妊娠第 2 三半期平均値(8 時間平均値(10~18 時)ベース)	-23.53	-28.73	-18.43			
			17.43		妊娠第 3 三半期平均値(8 時間平均値(10~18 時)ベース)	-17.82	-22.98	-12.66			
Gray <i>et al.</i> (2014)	出生時	出生体重	5.9	通年	全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	-7.4	-9.5	-5.2	-	母親の人種/民族, 学歴, 年齢, 国勢調査地区世帯収入中央値, 出生児性別, 妊娠週数, 妊婦健診開始時期, 妊娠中の喫煙, 婚姻, 出生年, 経産	-

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Vinikoor-Imler <i>et al.</i> (2014)	-	出生体重	16.5	通年	妊娠第1三半期平均値(1時間値ベース)	-2.66	-5.45	0.12	-	-	-
						2.58	-4.15	9.31			
					妊娠第2三半期平均値(1時間値ベース)	-12.83	-15.89	-9.77		-	
						-11.95	-20.38	-3.52		母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第1三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月	
					妊娠第3三半期平均値(1時間値ベース)	2.26	-0.85	5.37		-	
						-37.95	-46.29	-29.61		母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第1三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月	
Capobussi <i>et al.</i> (2016)	-	出生体重	5	通年	妊娠第1三半期平均(日平均値ベース)	-0.94	-3.51	1.63	-	妊娠週数, 出産児性別, 経産回数, 母親の年齢, 学歴	-
					妊娠第2三半期平均(日平均値ベース)	2.02	-0.51	4.54			
					妊娠第3三半期平均(日平均値ベース)	-0.42	-2.93	2.09			
					全妊娠期間平均(日平均値ベース)	2.35	-3.73	8.44			
Yitshak-Sade <i>et al.</i> (2016)	出生時	出生体重	0.5	通年	妊娠最終月平均値(日平均値ベース)	-0.0033	-0.0058	-0.0009	SO <sub>2</sub>	気温, O <sub>3</sub> ×気温, 定住/仮住まい, 住居周辺廃棄物, 出生時妊娠週数, 母親の年齢, 母親の糖レベル異常, 性別	全体
					妊娠第3三半期平均値(日平均値ベース)	-0.0106	-0.0182	-0.0029			
						-0.0197	-0.0357	-0.0037		気温, O <sub>3</sub> ×気温, 出生時妊娠週数, 母親の年齢, 母親の糖レベル異常, 性別	定住

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
			11.09	冬季 (12月7日～3月30日) 妊娠第3三半期		-0.0014	-0.0022	-0.0005		気温, O <sub>3</sub> ×気温, 住居周辺廃棄物, 出生時妊娠週数, 母親の年齢, 性別, 妊婦健診未受診	仮住まい
						-0.354	-0.717	-0.003			
						-0.013	-0.568	0.264			
						0.5	通年	全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)			
Smith <i>et al.</i> (2017)	-	出生体重	4.2	通年	全妊娠期間平均	14.53	12.81	16.25	-	-	-
						5.12	3.11	7.12		性別, 母親の年齢, 民族, 出生登録種類(婚姻内子, 同居所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, 妊娠週数, ランダム効果モデル切片	
						4.41	2.38	6.44		夜間騒音, 性別, 母親の年齢, 民族, 出生登録種類(婚姻内子, 同居所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, 妊	

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	体重変化量(g)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
										妊娠週数, ランダム効果モデル 切片	
						4.74	2.72	6.76		妊娠週数, ランダム効果モデル 切片 昼間騒音, 性別, 母親の年齢, 民族, 出生登録種類(婚姻内 子, 同住所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生 年, 国勢調査地区レベルの困 窮指数及びタバコ消費額, 妊 娠週数, ランダム効果モデル 切片	
					5.31	2.58	8.05		白人		
					5.20	0.40	10.01		アジア人		
					5.60	0.66	10.55		黒人		

462

463

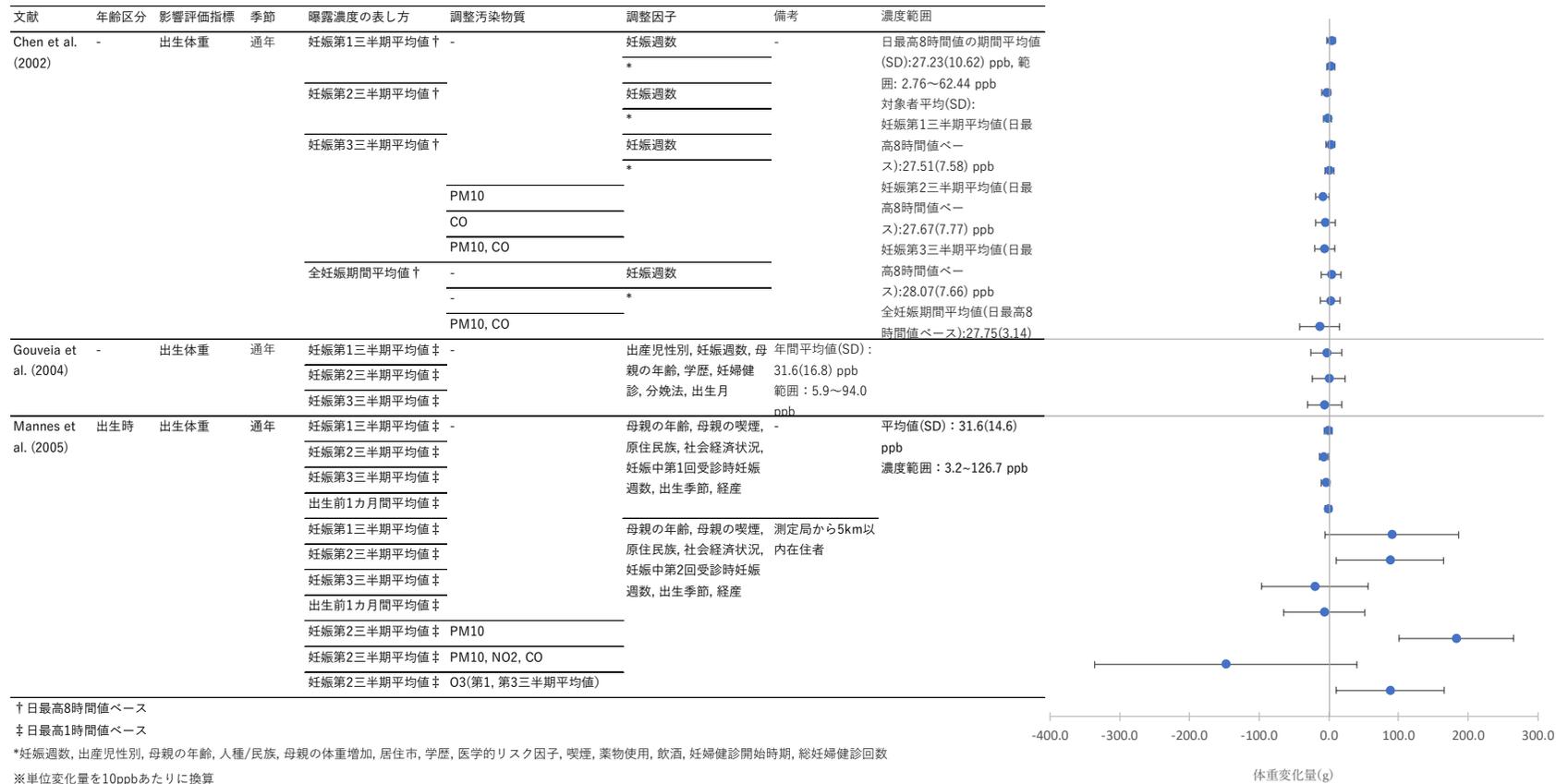
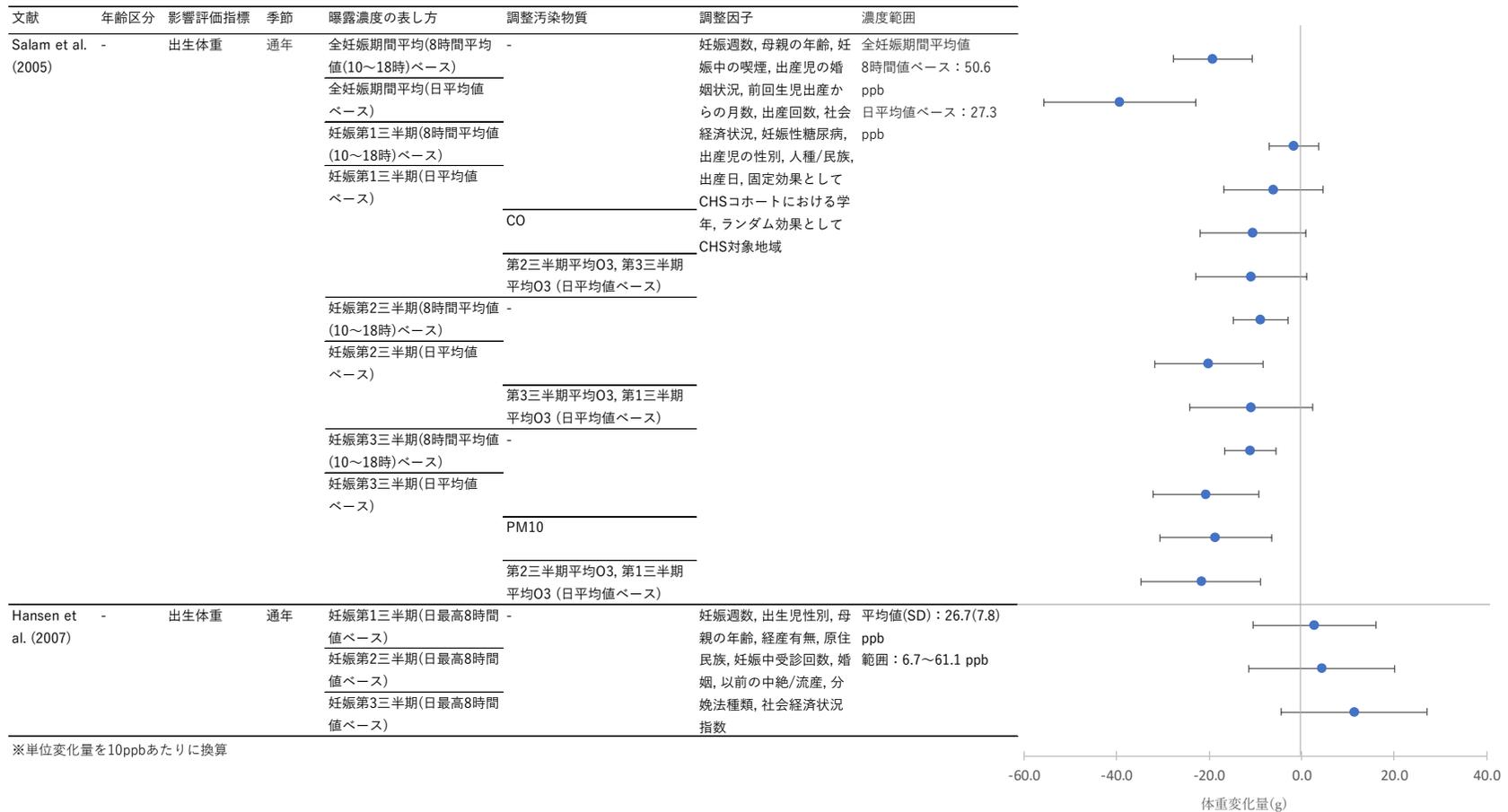


図 15 出生体重の変化量を解析した海外研究の結果  
(表 23 に示す研究における出生体重に関する解析結果のまとめ)

464  
465  
466  
467  
468

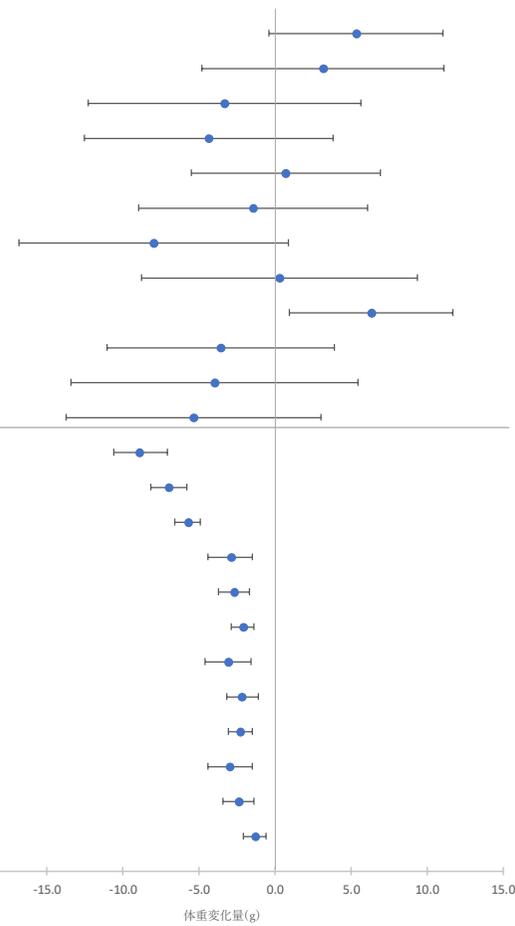


469  
470  
471

図 15 出生体重の変化量を解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 23 に示す研究における出生体重に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲	
Currie et al. (2009)	-	出生体重	通年	妊娠第1三半期平均値(日最高8時間値ベース)	-	*	記載なし	
						**		
						***		
						CO		***
						***		
						***		
	-	出生体重	通年	妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	-	*	記載なし	
						**		
						***		
						CO		***
						***		
						***		
-	出生体重	通年	妊娠第3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	-	*	対象者平均値(SD): 36(15.03)ppb		
					**			
					***			
					CO		***	
					***			
					***			

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Morello-Frosch et al. (2010)	出生時	出生体重	通年	全妊娠期間 (日平均値ベース) (≤3km)	-	出生児性別, 妊娠週数, 出生年・季節, 経産有無, 母親の民族/人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中ケア受診, 出生地, 年齢, 近隣の社会経済指標(貧困率, 持家, 学歴, 失業率)	10km以内の測定局データ 平均値(SD): 23.5(6.5) ppb 25~75パーセンタイル値: 18.9~27.4 ppb
				全妊娠期間 (日平均値ベース) (≤5km)			
				全妊娠期間 (日平均値ベース) (≤10km)			
				妊娠第1三半期 (日平均値ベース) (≤3km)			
				妊娠第1三半期 (日平均値ベース) (≤5km)			
				妊娠第1三半期 (日平均値ベース) (≤10km)			
				妊娠第2三半期 (日平均値ベース) (≤3km)			
				妊娠第2三半期 (日平均値ベース) (≤5km)			
				妊娠第2三半期 (日平均値ベース) (≤10km)			
				妊娠第3三半期 (日平均値ベース) (≤3km)			
				妊娠第3三半期 (日平均値ベース) (≤5km)			
				妊娠第3三半期 (日平均値ベース) (≤10km)			



\*: 母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年  
 \*\*: \* + 大気質測定局×季節について固定効果  
 \*\*\*: \*\* + 母親について固定効果  
 ※単位変化量を10ppbあたりに換算

図 15 出生体重

472

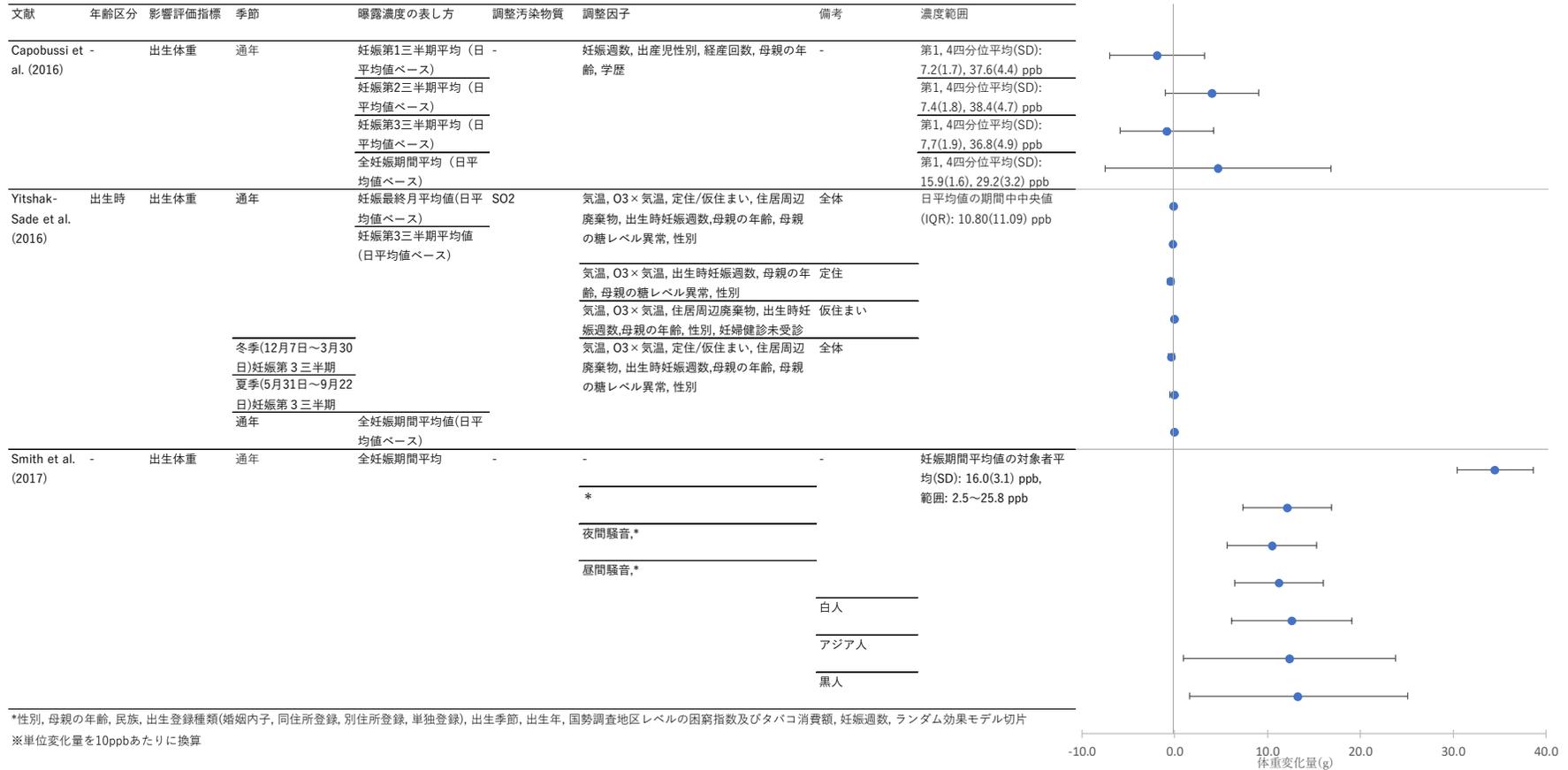
473

474

の変化量を解析した海外研究の結果 (続き)  
 (表 23 に示す研究における出生体重に関する解析結果のまとめ)



図 15 出生体重の変化量を解析した海外研究の結果(続き)  
(表 23 に示す研究における出生体重に関する解析結果のまとめ)



480

481

482

483

図 15 出生体重の変化量を解析した海外研究の結果 (続き)  
 (表 23 に示す研究における出生体重に関する解析結果のまとめ)

484

485

486

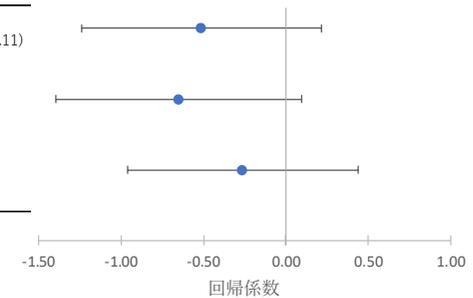
表 25 出生体重、身長、成長率への影響を解析した Coneus and Spiess (2012)の結果  
(表 23 に示す研究における出生体重、身長、成長率に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb・時)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	回帰係数	SE	調整汚染物質	調整因子	備考
Coneus and Spiess (2012)	0歳	出生体重	0.5	通年	出生前1カ月間0.5時間 値平均値×24時間/日×30日 (or 31日)  妊娠中0.5時間値平均値 ×24時間/日×30.5日/月 ×9カ月	-	-0.0257	0.0186	-	母親の学歴、年齢、収入、自治体規模、移民、出産時の性別、出産回数、月・年	地域、家族について固定効果モデル
		出生時身長					0.0000	0.0001			
		胎児成長率					-0.0006	0.0004			
		出生体重					-0.0326	0.0191			
		出生時身長					-0.0002	0.0001			
		胎児成長率					-0.0008	0.0005			
		出生体重					-0.0131	0.0179			
		出生時身長					0.00009	0.00009			
胎児成長率	-0.00028	0.00040	家庭内喫煙、母親の学歴、年齢、収入、自治体規模、移民、出産児の性別、出産回数、月・年								

487

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲
Coneus and Spiess (2012)	0歳	出生体重	通年	出生前1カ月間0.5時間 値平均値×24時間/日× 30日(or 31日) 妊娠中0.5時間値平均値 ×24時間/日×30.5日/ 月×9カ月	-	母親の学歴、年齢、収入、自治体規模、移民、出産時の性別、出産回数、月・年	地域、家族について固定効果モデル	対象者平均(SD) 出生前1カ月間平均値:23.00(10.11) ppb 妊娠中平均値:23.14(6.32) ppb
							家庭内喫煙、母親の学歴、年齢、収入、自治体規模、移民、出産児の性別、出産回数、月・年	

※単位変化量を10ppb・時あたりに換算



488

489

490

491

図 16 出生体重、身長、成長率を解析した Coneus and Spiess (2012)の結果  
(表 23 に示す研究における出生体重、身長、成長率に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲
Coneus and Spiess (2012)	0歳	出生時身長	通年	出生前1カ月間0.5時間値平均値 × 24時間/日 × 30日 (or 31日)		母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 月・年	地域, 家族について固定効果モデル	対象者平均(SD)
		胎児成長率						出生前1カ月間平均値:23.00(10.11) ppb
		出生時身長						妊娠中0.5時間値平均値 × 24時間/日 × 30.5日/月 × 9カ月
		胎児成長率						妊娠中平均値:23.14(6.32) ppb
		出生時身長						
		胎児成長率						家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産児の性別, 出産回数, 月・年

※単位変化量を10ppb・時あたりに換算

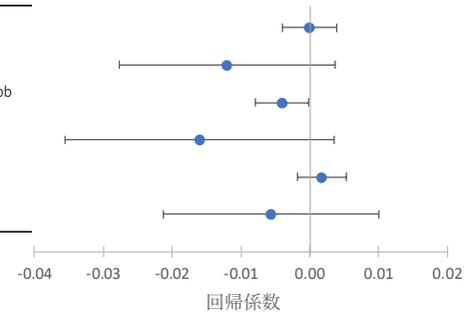


図 16 出生体重、身長、成長率を解析した Coneus and Spiess (2012)の結果 (続き)  
(表 23 に示す研究における出生体重、身長、成長率に関する解析結果のまとめ)

492  
493  
494  
495

496

表 26 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果

497

(表 23 に示す研究における低出生体重の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Liu <i>et al.</i> (2003)	出生時	低出生体重	10	通年	妊娠第1カ月(日平均値ベース)	1.04	0.95	1.13	-	母親の年齢, 経産回数, 出産児性別, 妊娠週数, 出生季節	-
					妊娠最終月(日平均値ベース)	1.01	0.92	1.11			
Salam <i>et al.</i> (2005)	-	低出生体重	26	通年	全妊娠期間平均(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.5	0.9	2.3	-	妊娠週数, 母親の年齢, 妊娠中の喫煙, 出産児の婚姻状況, 前回生児出産からの月数, 出産回数, 社会経済状況, 妊娠糖尿病, 出産児の性別, 人種/民族, 出産日, 固定効果として CHS コホートにおける学年, ランダム効果として CHS 対象地域	-
			12		全妊娠期間平均(日平均値ベース)	1.3	0.9	1.8			
			33		妊娠第1三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.0	0.7	1.3			
			17		妊娠第1三半期(日平均値ベース)	1.0	0.7	1.3			
			29		妊娠第2三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.1	0.8	1.5			
			16		妊娠第2三半期(日平均値ベース)	1.1	0.8	1.5			
			33		妊娠第3三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.4	1.1	1.9			
			17		妊娠第3三半期(日平均値ベース)	1.4	1.0	1.9			
Morello-Frosch <i>et</i>	出生時	低出生体重	10	通年	全妊娠期間(日平均値ベース)(測定局から3km以内)	1.01	0.98	1.03	-	出生児性別, 妊娠週数, 出生年・季節, 経産有無, 母親の民族/人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中ケア受診, 出生	

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
al. (2010)					全妊娠期間(日平均値ベース)(測定局から5km以内)	0.98	0.97	1.00		地、年齢、近隣の社会経済指標(貧困率、持家、学歴、失業率)	
					全妊娠期間(日平均値ベース)(測定局から10km以内)	0.98	0.97	0.99			
Laurent <i>et al.</i> (2013)	-	低出生体重	11.5	通年	全妊娠期間平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.13	1.02	1.25	-	母親の年齢、人種/民族、保険、経産、妊娠週数、貧困、出産児性別	-
			17.78		妊娠第1三半期平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.03	0.94	1.13			
			17.46		妊娠第2三半期平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.12	1.02	1.23			
			17.43		妊娠第3三半期平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.07	0.98	1.17			
Gray <i>et al.</i> (2014)	出生時	低出生体重	5.9	通年	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	1.06	1.03	1.09	-	母親の人種/民族、学歴、年齢、国勢調査地区世帯収入中央値、出生児性別、妊娠週数、妊婦健診開始時期、妊娠中の喫煙、婚姻、出生年、経産	-
Ha <i>et al.</i> (2014)	-	低出生体重	7.8	通年	妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	1.002	0.976	1.029	-	-	-
			8.1		妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.980	0.954	1.007			
			8.0		妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.954	0.928	0.980			

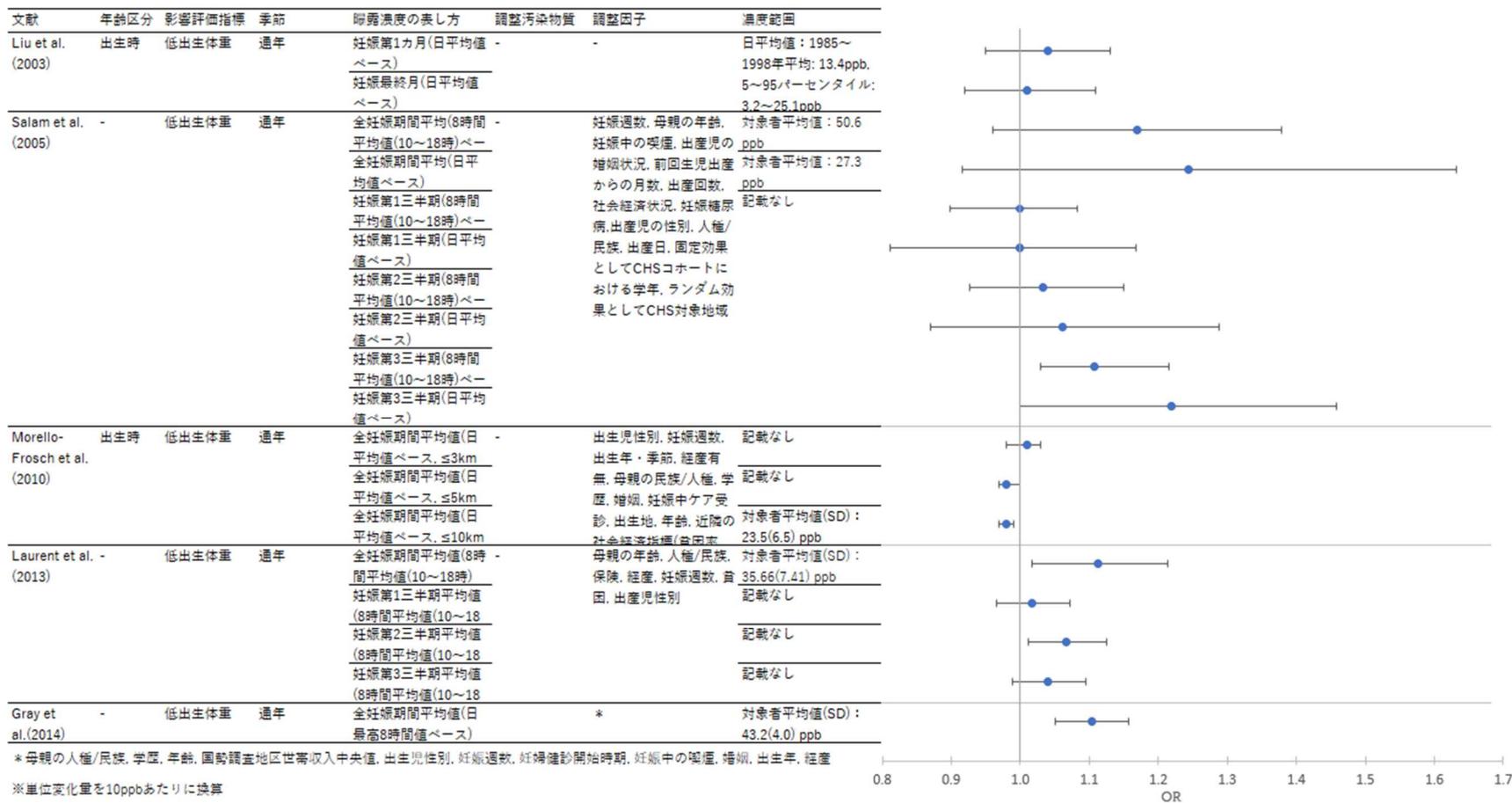
文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
			7.1		全妊娠期間(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.959	0.926	0.994		母親の学歴, 民族, 婚姻, 年齢, 出産児の性別, 妊婦健診, 飲酒, 喫煙, 受胎季節, 国勢調査地区収入, 都会度, 母親のリスク因子, 感染症, 早産または合併症の有無	
			7.8		妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.994	0.967	1.023			
			8.1		妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.978	0.950	1.007			
			8.0		妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.940	0.912	0.969			
			7.1		全妊娠期間(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.938	0.900	0.977			
			7.8		妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.990	0.960	1.021	PM <sub>2.5</sub>		
			8.1		妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.960	0.931	0.990			
			8.0		妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.936	0.907	0.965			
			7.1		全妊娠期間(日最高8時間値ベース)(モデル)	0.930	0.892	0.970			
			8.9		妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)(実測)	0.966	0.911	1.025	-		

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
			9.1		妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)(実測)	1.017	0.961	1.075				
			8.5		妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)(実測)	0.960	0.907	1.016				
			5.9		全妊娠期間(日最高8時間値ベース)(実測)	0.974	0.920	1.031				
Laurent <i>et al.</i> (2014)	-	低出生体重	8.62	通年	全妊娠期間平均(8時間平均値(10~18時)ベース)	0.992	0.984	1.001	-	母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産回数, 健診開始時期, 出産児性別, 妊娠週数, 収入国勢調査地区中央値	-	
			19.09		全妊第1三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.008	0.998	1.018				
			18.31		全妊第2三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.003	0.993	1.012				
			18.53		全妊第3三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	0.979	0.970	0.988				
			8.62		全妊娠期間平均(8時間平均値(10~18時)ベース)	0.968	0.957	0.979				
						0.970	0.944	0.966		母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産回数, 健診開始時期, 出産児性別, 妊娠週数, 収入国勢調査地区中央値, 受胎時期		
						0.971	0.941	1.003				アジア系
						0.991	0.980	1.002				アフリカ系
						1.034	1.014	1.054				ヒスパニック
						1.018	0.952	1.089				非ヒスパニック系白人
		1.090	0.935	1.270	その他, 混血							
						母親の高血圧						

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
						0.991	0.983	1.000			母親の非高血圧	
						1.080	1.026	1.138			母親の糖尿病	
						0.990	0.981	0.998			母親の非糖尿病	
						0.969	0.912	1.030			母親の妊娠高血圧腎症	
						0.989	0.980	0.998			母親の非妊娠高血圧腎症	
Laurent <i>et al.</i> (2016a)	-	満期産 低出生 体重	10.8	通年	全妊娠期間(8時間平均値ベース(10~18時)) (モデル)	1.035	1.017	1.054	-	母親の人種/民族, 学歴, 年齢, 国勢調査ブロックの収入中央値。	-	
					第1 三半期(8時間平均値ベース(10~18時)) (モデル)	1.009	1.001	1.018				
					第2 三半期(8時間平均値ベース(10~18時)) (モデル)	1.013	1.005	1.021				
					第3 三半期(8時間平均値ベース(10~18時)) (モデル)	0.999	0.991	1.007				
			12.63	全妊娠期間(8時間平均値ベース(10~18時)) (実測)	1.031	1.013	1.049					
Lavigne <i>et al.</i> (2016)	-	満期低 出生体 重	5.00	妊娠: 2~4 月	全妊娠期間平均値 (日最高8時間値ベース)	1.083	1.046	1.115	-	出産時の母親の年齢, 妊娠中の母親の喫煙, 出産児の性別, 経産回数, 前回の帝王切開, 居住地都市部/非都市部, 出生年, 月, 地域における世帯収入中央値, 可視マイノリティ比率, 中等教育修了以上の成人女性比率	全体	
						1.131	0.970	1.319				喘息の母
						1.077	1.041	1.115				非喘息の母
						1.165	0.895	1.525				高血圧の母
						1.088	1.051	1.126				非高血圧の母
						0.932	0.614	1.416				心疾患の母
						1.088	1.056	1.126				非心疾患の母
						0.990	0.770	1.276				糖尿病の母
						1.093	1.056	1.131				非糖尿病の母
						1.000	0.859	1.159				妊娠糖尿病の母

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
			5.10			1.099	1.061	1.137			非妊娠糖尿病の母
						0.961	0.820	1.120			妊娠高血圧腎症の母
						1.093	1.056	1.131			非妊娠高血圧腎症の母
					1.078	1.041	1.113	妊娠第2 三半期平均値(日最高8時間値ベース)			全体
					1.120	0.960	1.305				喘息の母
					1.065	1.031	1.100				非喘息の母
					1.150	0.885	1.505				高血圧の母
					1.078	1.040	1.116				非高血圧の母
					0.911	0.580	1.310				心疾患の母
					1.071	1.050	1.110				非心疾患の母
					0.998	0.780	1.287				糖尿病の母
					1.091	1.054	1.130				非糖尿病の母
			1.000	0.841	1.168	妊娠糖尿病の母					
			1.095	1.067	1.145	非妊娠糖尿病の母					
			0.952	0.814	1.118	妊娠高血圧腎症の母					
			1.095	1.065	1.141	非妊娠高血圧腎症の母					
			1.080	1.051	1.109	妊娠第3 三半期平均値(日最高8時間値ベース)	全体				
			1.121	0.960	1.334		喘息の母				
			1.065	1.054	1.123		非喘息の母				
			1.156	0.905	1.545		高血圧の母				
			1.087	1.051	1.119		非高血圧の母				
			0.946	0.645	1.496		心疾患の母				
			1.085	1.054	1.118		非心疾患の母				
			0.995	0.780	1.286		糖尿病の母				
			1.093	1.056	1.129		非糖尿病の母				
			1.000	0.869	1.169		妊娠糖尿病の母				
			1.045	1.071	1.154		非妊娠糖尿病の母				

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考			
						0.987	0.856	1.134			妊娠高血圧腎症の母			
						1.065	1.053	1.123			非妊娠高血圧腎症の母			
Smith <i>et al.</i> (2017)	-	満期産 低出生 体重	4.2	通年	全妊娠期間平均(ベース不明)	0.92	0.9	0.95	-	-	性別, 母親の年齢, 民族, 出生登録種類(婚姻内子, 同住所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, 妊娠週数, ランダム効果モデル切片	-		
						0.96	0.93	0.99						
						0.96	0.93	0.99						
						0.96	0.93	0.99						
						0.97	0.93	1.01					NO <sub>2</sub>	
						0.97	0.93	1.02					NO <sub>x</sub>	
						0.98	0.94	1.01					PM <sub>2.5</sub> (交通排気)	
						0.97	0.93	1.00					PM <sub>2.5</sub> (交通非排気)	
						0.97	0.94	1.01					PM <sub>2.5</sub>	
						0.96	0.92	1.00					PM <sub>10</sub>	
						0.99	0.96	1.01					-	性別, 母親の年齢, 民族, 出生登録種類(婚姻内子, 同住所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, 妊娠週数, ランダム効果モデル切片
						0.97	0.95	0.99					-	
0.98	0.96	1.01	-											

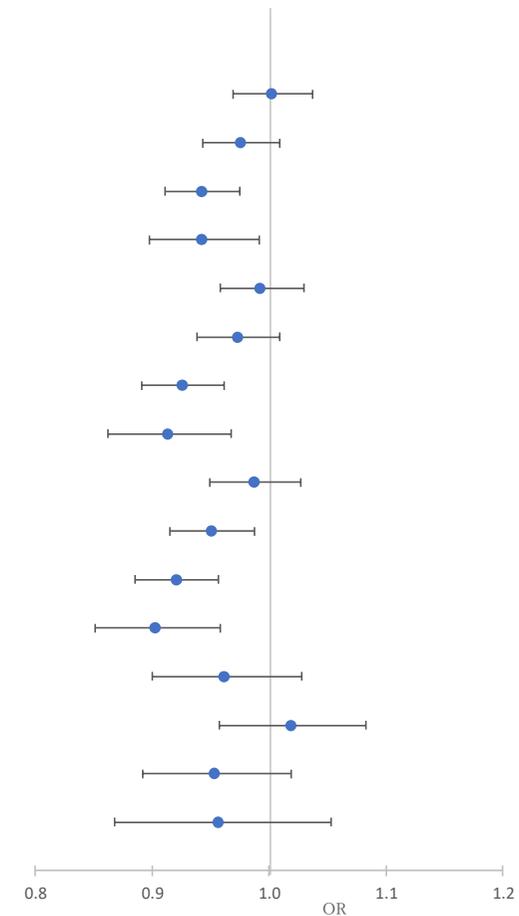


498  
499  
500  
501

図 17 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果  
(表 23 に示す研究における低出生体重の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染 調整因子	濃度範囲
Ha et al. (2014)	-	低出生体重	通年	妊娠第1三半期(日最高8時間 - 値ベース) (モデル)	-	20.4~56.2 ppb
				妊娠第2三半期(日最高8時間 値ベース) (モデル)		20.9~57.3 ppb
				妊娠第3三半期(日最高8時間 値ベース) (モデル)		18.5~69.2 ppb
				全妊娠期間(日最高8時間値 ベース) (モデル)		22.8~51.3ppb
				妊娠第1三半期(日最高8時間 値ベース) (モデル)	母親の学歴, 民族, 婚姻, 年齢, 出産児の性別, 妊婦健診, 飲酒, 喫煙, 受胎季節, 国勢調査地区	20.4~56.2 ppb
				妊娠第2三半期(日最高8時間 値ベース) (モデル)	収入, 都会度, 母親のリスク因子, 感染症, 早産 または合併症の有無	20.9~57.3 ppb
				妊娠第3三半期(日最高8時間 値ベース) (モデル)		18.5~69.2 ppb
				全妊娠期間(日最高8時間値 ベース) (モデル)		22.8~51.3ppb
				妊娠第1三半期(日最高8時間 PM2.5 値ベース) (モデル)		20.4~56.2 ppb
				妊娠第2三半期(日最高8時間 値ベース) (モデル)		20.9~57.3 ppb
				妊娠第3三半期(日最高8時間 値ベース) (モデル)		18.5~69.2 ppb
				全妊娠期間(日最高8時間値 ベース) (モデル)		22.8~51.3ppb
				妊娠第1三半期(日最高8時間 - 値ベース) (実測)		20.4~56.2 ppb
				妊娠第2三半期(日最高8時間 値ベース) (実測)		20.9~57.3 ppb
				妊娠第3三半期(日最高8時間 値ベース) (実測)		18.5~69.2 ppb
				全妊娠期間(日最高8時間値 ベース) (実測)		22.8~51.3ppb

※単位変化量を10ppbあたりに換算



502

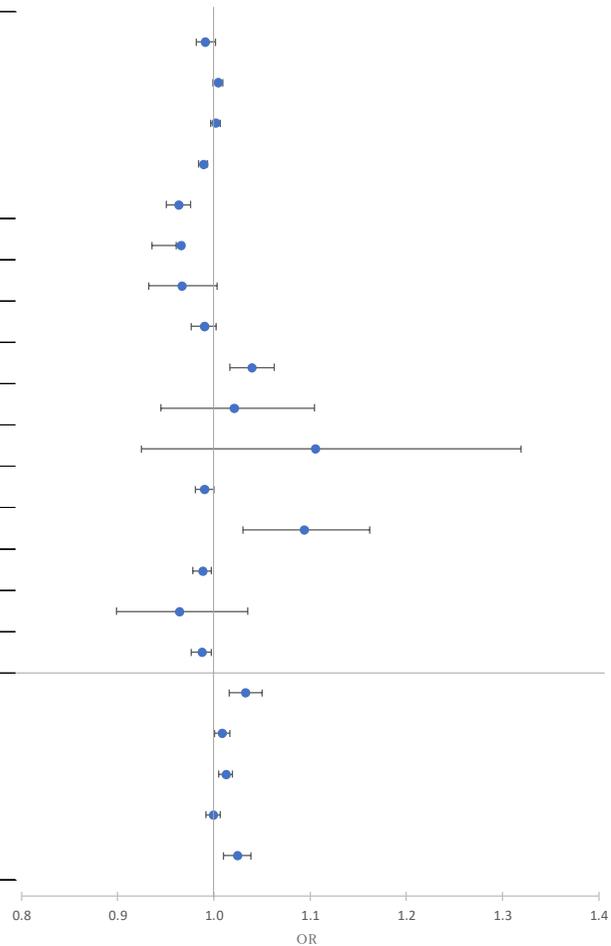
503

504

図 17 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 23 に示す研究における低出生体重の OR に関する解析結果のまとめ)

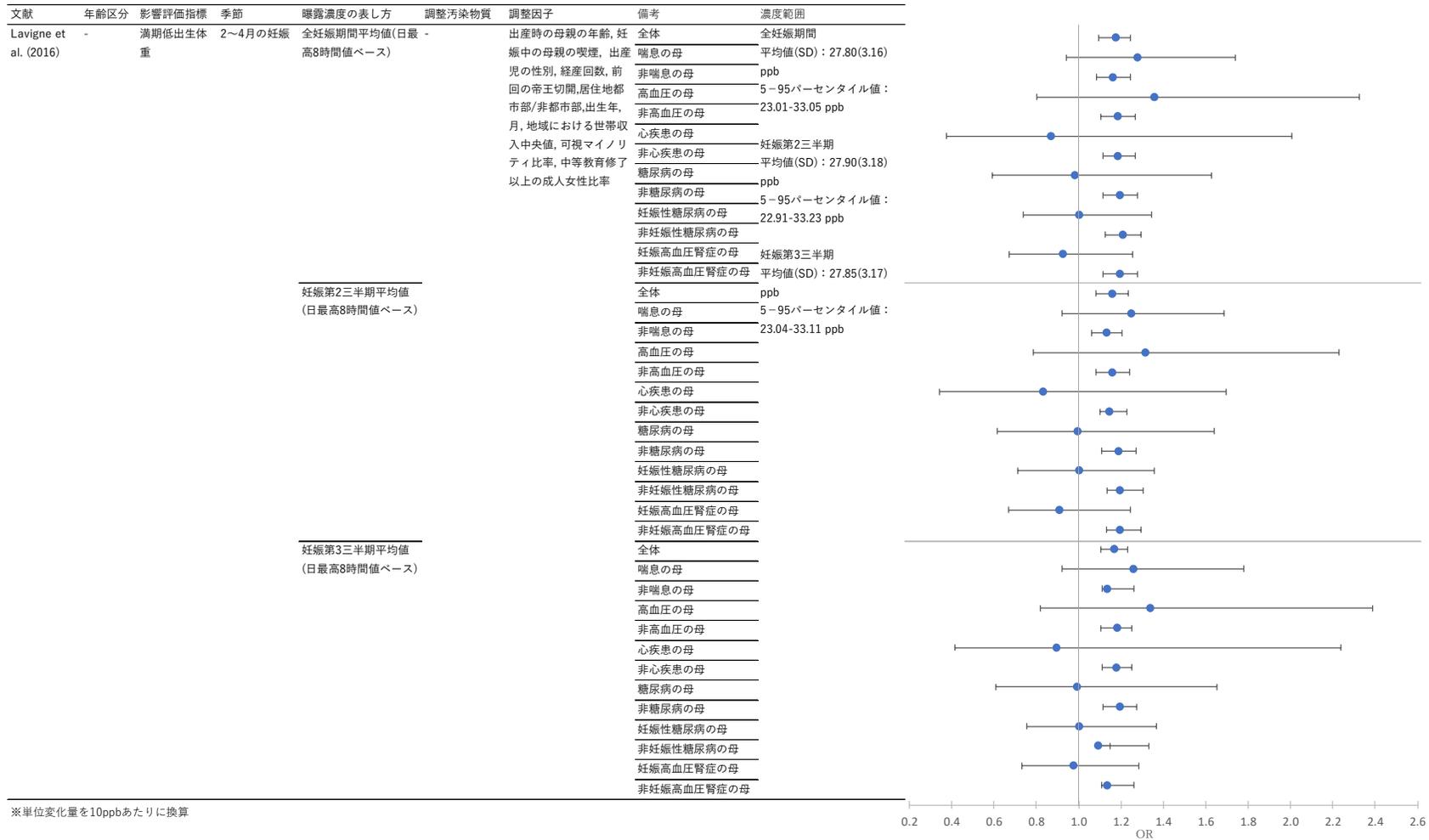
文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲	備考
Laurent et al. (2014)	-	満期産低出生体重	通年	全妊娠期間平均(8時間平均値(10~18時)ベース)	-	母親の年齢、人種/民族、学歴、経産回数、健診開始時期、出産児性別、妊娠週数、収入国勢調査地区中央値(*)	38.95(6.50)ppb	-
				全妊娠第1三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)		全妊娠第2三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	全妊娠第3三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)	
						*+受胎時期	38.95(6.50)ppb	
						母親の年齢、人種/民族、学歴、経産回数、健診開始時期、出産児性別、妊娠週数、収入国勢調査地区中央値		アジア系
								アフリカ系
								ヒスパニック
								非ヒスパニック系白人
								その他、混血
								母親の高血圧
								母親の非高血圧
								母親の糖尿病
								母親の非糖尿病
								母親の妊娠高血圧腎症
								母親の非妊娠高血圧腎症
Laurent et al. (2016a)	-	満期産低出生体重	通年	全妊娠期間(8時間平均値ベース(10~18時))(モデル)	-	母親の人種/民族、学歴、年齢、国勢調査ブロックの収入中央値。	記載なし	
				第1三半期(8時間平均値ベース(10~18時))(モデル)				
				第2三半期(8時間平均値ベース(10~18時))(モデル)				
				第3三半期(8時間平均値ベース(10~18時))(モデル)				
				全妊娠期間(8時間平均値ベース(10~18時)) (実測)				

※単位変化量を10ppbあたりに換算



505  
506  
507

図 17 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 23 に示す研究における低出生体重の OR に関する解析結果のまとめ)



508

509

510

図 17 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果 (続き)  
 (表 23 に示す研究における低出生体重の OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲		
Smith et al. (2017)	-	満期産低出生体重	通年	全妊娠期間平均値(ベース不明)	-	-	対象者平均(SD): 31.9(6.1) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 範囲: 4.9~51.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$		
						性別, 民族, *			
						夜間騒音, 性別, 民族, *			
						昼間騒音, 性別, 民族, *			
						NO2			
						NOx			
						PM2.5(交通排)			
						PM2.5(交通非排)			
						PM2.5			
						PM10			
						妊娠第1三半期(ベース不明)		性別, 民族, *	記載なし
						妊娠第2三半期(ベース不明)			
						妊娠第3三半期(ベース不明)			

\*母親の年齢, 出生登録種類(婚姻内子, 同住所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, ランダム効果モデル切片  
 ※単位変化量を10ppbあたりに換算

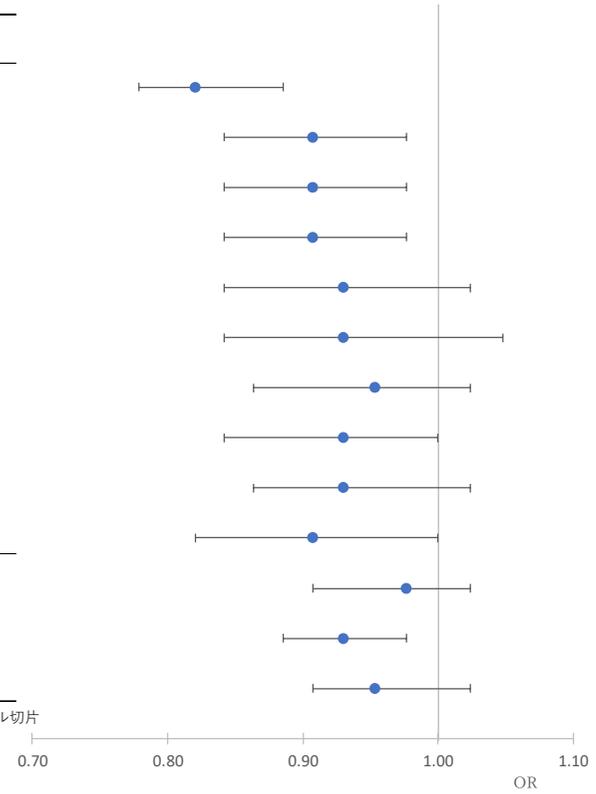


図 17 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果 (続き)  
 (表 23 に示す研究における低出生体重の OR に関する解析結果のまとめ)

516

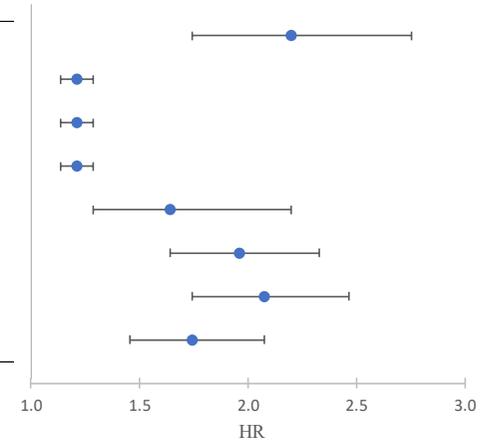
表 27 低出生体重のリスクを解析した Chen et al. (2017b)の結果

517

(表 23 に示す研究における低出生体重の HR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	HR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Chen et al. (2017b)	-	低出生体重	1.55	通年	全妊娠期間平均(日平均値ベース)	1.13	1.09	1.17	-	平均気温, 相対湿度, 母親の年齢, 出産児の性別, 単胎/双胎以上, 経産, 妊娠中の医療, 喫煙	-
						1.03	1.02	1.04	PM <sub>2.5</sub>		
						1.03	1.02	1.04	SO <sub>2</sub>		
						1.03	1.02	1.04	NO <sub>2</sub>		
						1.08	1.04	1.13	PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub>		
						1.11	1.08	1.14	-		
						1.12	1.09	1.15	-		
1.09	1.06	1.12	-	低気温							
										中度気温	
										高気温	

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲
Chen et al. (2017b)	-	低出生体重	通年	全妊娠期間平均(日平均値ベース)	-	平均気温, 相対湿度, 母親の年齢, 出産児の性別, 単胎/双胎以上, 経産, 妊娠中の医療, 喫煙	-	全妊娠期間平均値 平均値: 16.82 ppb 範囲: 13.08~22.34 ppb
					PM <sub>2.5</sub>	第1三半期平均値 平均値: 16.82 ppb 範囲: 12.11~23.55 ppb		
					SO <sub>2</sub>	第2三半期平均値 平均値: 16.76ppb 範囲: 11.84~24.35 ppb		
					NO <sub>2</sub>	第3三半期平均値 平均値: 16.91 ppb 範囲: 9.29~28.21 ppb		
					PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>2</sub>			
					-	低気温		
					-	中度気温		
-	高気温							



※単位変化量を10ppbあたりに換算

518

図 18 低出生体重のリスクを解析した Chen et al. (2017b)の結果

519

(表 23 に示す研究における低出生体重の HR に関する解析結果のまとめ)

520

521

522

表 28 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果

523

(表 23 に示す研究における低出生体重の相対リスクに関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Ha <i>et al.</i> (2001)	-	満期産低出生体重	13.6	通年	妊娠第 1 三半期平均値(日中 8 時間平均値(時間記載なし)ベース)	0.92	0.88	0.96	-	妊娠週数, 母親の年齢, 両親の学歴, 出生児の出生順, 性別
			13.6			0.96	0.87	1.07	妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub>	
			16.1		妊娠第 3 三半期平均値(日中 8 時間平均値(時間記載なし)ベース)	1.09	1.04	1.14	-	
			16.1			1.06	0.94	1.18	妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub>	
Dugandzic <i>et al.</i> (2006)	-	満期産低出生体重	7	通年	妊娠第 1 三半期(日平均値ベース)	1.01	0.90	1.14	-	-
						0.98	0.86	1.11		*
						0.98	0.86	1.12		出生年, *
					妊娠第 2 三半期(日平均値ベース)	1.03	0.92	1.17		-
						1.03	0.91	1.18		*
						1.04	0.91	1.18		出生年, *
					妊娠第 3 三半期(日平均値ベース)	0.94	0.83	1.07		-
						1.00	0.87	1.15		*
						1.01	0.88	1.16		出生年, *

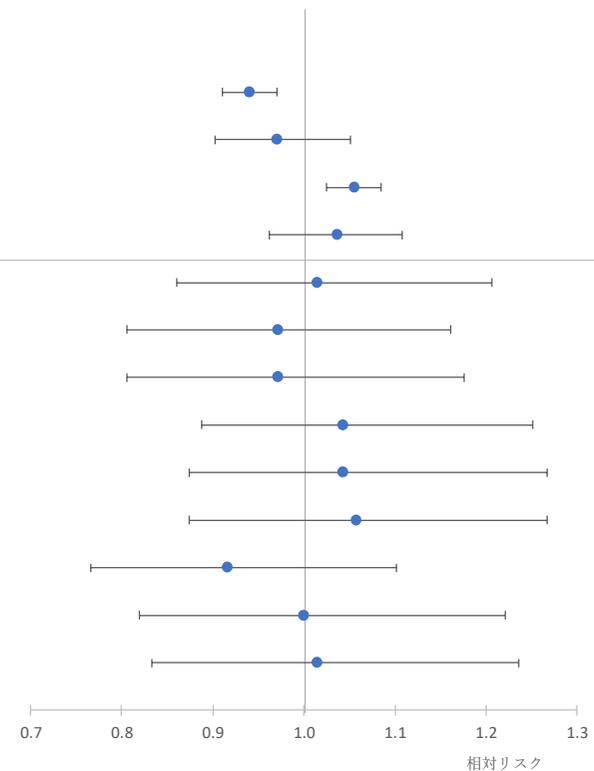
524

\*出産児の性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 経産数, 妊娠中の喫煙, 体重変化, 過去の新生児死亡, 過去の死産, 過去の低出生体重, 近隣の世帯収入

525

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Ha et al.(2001)	-	満期産低出生体重	通年	妊娠第1三半期平均値(日中8時間平均値(時間記載なし)ベース)	-	妊娠週数, 母親の年齢, 両親の学歴, 出生児の出生順, 性別	対象者中央値: 22.4 ppb, 25~75パーセンタイル値: 15.6~29.2 ppb
				妊娠第3三半期平均値(日中8時間平均値(時間記載なし)ベース)	第1三半期O3		対象者中央値: 23.3 ppb, 25~75パーセンタイル値: 14.9~31.0 ppb
Dugandzic et al. (2006)	-	満期産低出生体重	通年	妊娠第1三半期(日平均値ベース)	-	-	対象者, 全妊娠三半期平均値: 21 ppb 最高値: 43 ppb
					*	出生年, *	
				妊娠第2三半期(日平均値ベース)	-	*	出生年, *
					*	出生年, *	
		妊娠第3三半期(日平均値ベース)	-	*	出生年, *		

\*出産児の性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 経産数, 妊娠中の喫煙, 体重変化, 過去の新生児死亡, 過去の死産, 過去の低出生体重, 近隣の世帯収入  
 ※単位変化量を10ppbあたりに換算



526  
 527  
 528  
 529

図 19 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果  
 (表 23 に示す研究における低出生体重の相対リスクに関する解析結果のまとめ)

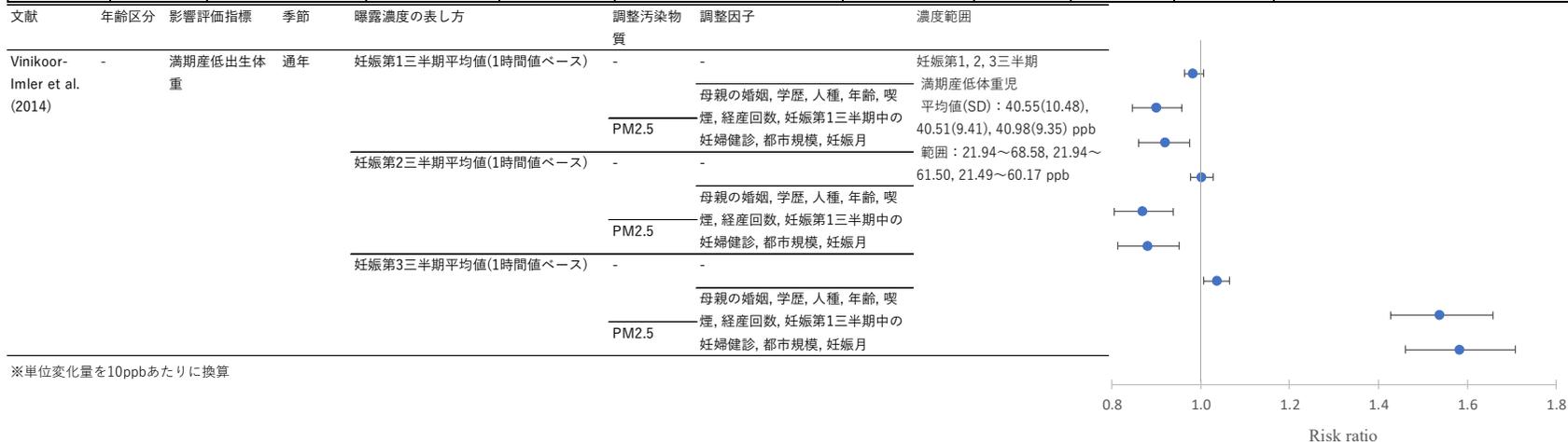
530

表 29 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果

531

(表 23 に示す研究における低出生体重の Risk Ratio に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	Risk Ratio	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Vinikoor-Imler <i>et al.</i> (2014)	-	満期産低出生体重	16.5	通年	妊娠第 1 三半期平均値 (1 時間値ベース)	0.97	0.94	1.01	-	- 母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第 1 三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月
						0.84	0.76	0.93	PM <sub>2.5</sub>	
						0.87	0.78	0.96		
			17.5		妊娠第 2 三半期平均値 (1 時間値ベース)	1.00	0.96	1.05	-	- 母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第 1 三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月
						0.79	0.70	0.90	PM <sub>2.5</sub>	
						0.81	0.71	0.92		
			16.5		妊娠第 3 三半期平均値 (1 時間値ベース)	1.06	1.01	1.11	-	- 母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第 1 三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月
						2.03	1.80	2.30	PM <sub>2.5</sub>	
						2.13	1.87	2.42		



532

図 20 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果

533

(表 23 に示す研究における低出生体重の Risk Ratio に関する解析結果のまとめ)

534

535

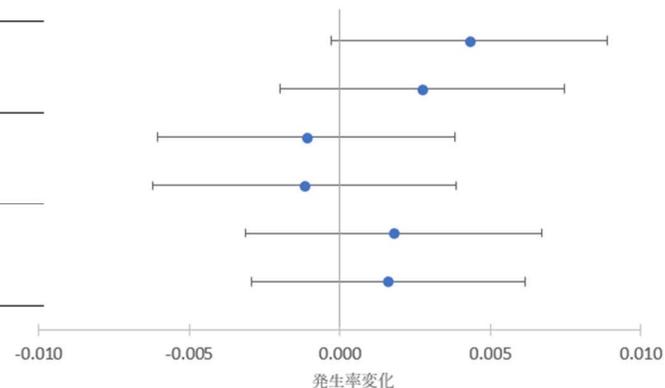
表 30 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果

536

(表 23 に示す研究における低出生体重発生率変化に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	発生率変化	SE	調整汚染物質	調整因子
Currie <i>et al.</i> (2009)	出生時	低出生体重発生率	10	通年	妊娠第1 三半期平均値 (日最高8時間値ベース)	0.0043	0.00234	-	母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年, 大気質測定局×季節及び母親について固定効果
						0.00275	0.00241	CO	
					妊娠第2 三半期平均値 (日最高8時間値ベース)	-0.0011	0.00252	-	
						-0.00117	0.00257	CO	
					妊娠第3 三半期平均値 (日最高8時間値ベース)	0.0018	0.00251	-	
						0.0016	0.00232	CO	

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Currie <i>et al.</i> (2009)	-	低出生体重発生率	通年	妊娠第1三半期平均値(日最高8時間値ベース)	CO	*	記載なし
				妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	CO	*	記載なし
				妊娠第3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	CO	*	対象者平均値(SD): 36(15.03) ppb



\*母親の年齢, 学歴, 多胎児, 誕生順, 婚姻, 出生児性別, 母親の人種, 喫煙・喫煙本数/日, 1989年国勢調査地区世帯収入中央値, 妊娠各三半期平均降雨量・日最高/最低気温, 月・年, 大気質測定局×季節及び母親についての固定効果

※単位変化量を10ppbあたりに換算

537

図 21 低出生体重のリスクを解析した海外研究の結果

538

(表 23 に示す研究における低出生体重発生率変化に関する解析結果のまとめ)

539

540

#### 541 2.4. 胎児の成長に関する知見の整理結果

542 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と胎児の成長との関連性について検討した知見としては、国内における  
543 コホート研究及び長期追跡研究が 1 報(表 31)、海外研究におけるコホート研究及び長期追  
544 跡研究が 13 報(表 33)あった。

545

546 国内研究としては数カ月単位の O<sub>3</sub> 曝露による影響を評価した Michikawa *et al.* (2017a)が  
547 あり、日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期の平均値と胎児の推定体重や腹囲から診断さ  
548 れる胎児発育不全に正の関連性がみられた(表 31、図 22)。

549

550 海外研究としては数カ月単位の O<sub>3</sub> 曝露による胎児発育不全への影響を評価した研究が 11  
551 報あり(表 33)、妊娠中のいずれかの期間の O<sub>3</sub> 曝露と正の関連性がみられたとする研究が 6  
552 報、負の関連性がみられたとする研究が 2 報、曝露期間によらず O<sub>3</sub> 曝露と胎児発育不全に  
553 関連性がみられないとする研究が 3 報あった。

554 正の関連性がみられた研究としては、Liu *et al.* (2003)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2 三半  
555 期平均値(図 23)、Mannes *et al.* (2005)では日最高 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2 三半期平均値 (図  
556 23)、Gray *et al.* (2014)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間平均値 (図 23)、Lavigne *et al.*  
557 (2016)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間、妊娠第 2、3 三半期の平均値 (図 23)、Vinikoor-  
558 Imler *et al.* (2014)では PM<sub>2.5</sub> との複数汚染物質モデルにおける 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1、3 三  
559 半期平均値(図 24)、Salam *et al.* (2005)では 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度(10~18 時)または日平均 O<sub>3</sub> 濃  
560 度の妊娠第 2、3 三半期、全妊娠期間の平均値(図 25)、について正の関連性がみられた。

561 負の関連性がみられた研究としては、Hansen *et al.* (2007)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠  
562 第 3 三半期平均値 (図 23)、Brauer *et al.* (2008)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間の平均値と  
563 胎児発育不全に負の関連性がみられた(図 23)。

564 関連性がみられなかった研究としては、Liu *et al.* (2007)では日平均値ベースの妊娠中の各  
565 月、各三半期の平均 O<sub>3</sub> 濃度、Lee *et al.* (2013)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期平均値(図  
566 23)、Smith *et al.* (2017)では拡散モデルによる月平均 O<sub>3</sub> 濃度推定値の妊娠第 1、2、3 三半  
567 期、全妊娠期間の平均値(図 23)について、胎児発育不全との関連性はみられなかった。

568

569 また、妊娠中の数カ月単位の O<sub>3</sub> 曝露による胎児の成長への影響を頭囲、腹囲などの指標  
570 を用いて評価した海外研究が 3 報(表 33)あり、いずれも関連性がみられないか共存汚染物  
571 質について調整すると関連性が失われた。Hansen *et al.* (2007)では日最高 8 時間値ベースの  
572 妊娠第 1、2、3 三半期および期間中各月の平均 O<sub>3</sub> 濃度と頭囲長、頂踵長に関連性はみられ  
573 なかった(図 26)。Hansen *et al.* (2008)では、8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2 カ月の月平均値と  
574 胎児の腹囲に負の関連性がみられたが、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub> について調整すると関連性は失われた(図

575 27)。Ritz *et al.* (2014)では8時間平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠期間中の超音波検査間の平均値と、胎児  
576 の大横径、頭囲、大腿骨長、腹囲との間に関連性はみられなかった(図 28)。

577 2.4.1. 胎児発育不全への影響を評価した国内研究

578 ■ 数カ月単位の胎児発育不全への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

579 表 31 胎児発育不全への影響を評価した国内研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法(データソース)	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Michikawa <i>et al.</i> (2017a)	日本：九州, 沖縄	2005～2010年	28 病院の単胎出産 47,835 件中, 居住県外病院での出産・非満期産(<37 週間, >41 週間)・超低/過体重(<1,000g, >5,000g)・死産・欠損データ(大気汚染, 母年齢, 出産歴, 子性別)のある対象者, 妊娠高血圧症候群, 慢性高血圧, 妊娠高血圧腎症の対象者を除いた 29,177 件。うち胎児発育不全は 11.6%	日本周産期登録データベースから得られたデータ。胎児発育不全は出生体重が同じ妊娠週数, 性別, 出産歴において 10 パーセントイル値未満と定義。	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	妊娠第 1 三半期平均値: 対象者平均値(SD): 41.2(9.6)ppb, 25～75 パーセントイル値: 34.5～47.8ppb 全妊娠期間平均値: 対象者平均値(SD): 41.3(5.4)ppb, 25～75 パーセントイル値: 37.6～45.1ppb	出産時の母親の年齢, 出生年, 受胎季節, 妊娠中の喫煙, 飲酒, 妊娠前の BMI	日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期(0～13 週目)平均値と胎児発育不全に正の関連性がみられ, 妊娠第 2, 第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度の調整, SPM, NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルの使用でもほとんど変化は無かった。妊娠第 2(14～27 週), 第 3(28～36 週)三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と胎児発育不全に関連性はみられなかった。

580

581

582

表 32 胎児発育不全への影響を解析した Michikawa *et al.* (2017a)の結果

583

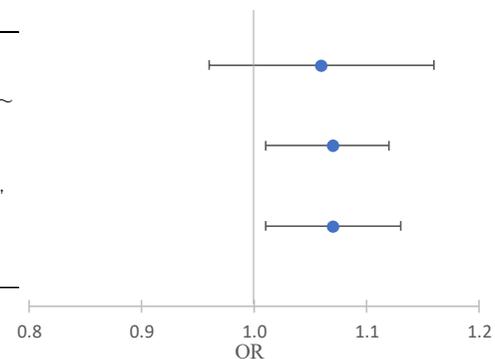
(表 31 に示す研究における胎児発育不全に関する解析結果のまとめ)

文献	妊娠週数	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Michikawa <i>et al.</i> (2017a)	-	胎児発育不全 (SGA)	10	通年	全妊娠期間平均値 (日最高 8 時間値ベース)	-	1.06	0.96	1.16	-	-
					妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)		1.07	1.01	1.12		
					O <sub>3</sub> (妊娠第 2 三半期平均, 第 3 三半期平均)		1.07	1.01	1.13		

584

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Michikawa <i>et al.</i> (2017a)	-	胎内発育遅延	通年	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	-	-	妊娠期間全体 : 41.3(5.4)ppb, IQR: 37.6~
				妊娠第1三半期平均値 (日最高 8 時間値ベース)		出産時の母親の年齢, 出生年, 受胎季節, 妊娠中の喫煙, 飲酒, 妊娠前のBMI	45.1ppb 第 1 三半期平均 : 41.2(9.6)ppb, IQR: 34.5~47.8ppb
				O <sub>3</sub> (妊娠第2三半期平均, 第3三半期平均)			

※単位変化量は10ppb



585

586

図 22 胎児発育不全への影響を解析した Michikawa *et al.* (2017a)の結果

587

(表 31 に示す研究における胎児発育不全に関する解析結果のまとめ)

588

589 2.4.2. 胎児発育不全への影響を評価した海外研究

590 ■ 数カ月単位の胎児発育不全への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

591 表 33 胎児発育不全への影響を評価した海外研究【13報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Liu <i>et al.</i> (2003)	カナダ：ブリティッシュコロンビア州 Vancouver	1986年1月～1998年12月	妊娠期間37～42週の単胎出生児229,085人、うち胎児発育不全9.4%	カナダ統計局管理の生児出生データベースのデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3カ月, 最終月, 最終月翌月, 妊娠第1, 2, 3三半期平均値(日平均値ベース)	日平均値：1985～1998年平均: 13.4ppb, 5～95パーセンタイル: 3.2～25.1ppb	母親の年齢, 経産回数, 出産児性別, 出生季節	交絡因子調整後, 妊娠第1カ月平均O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と胎児発育不全に関連性はみられず, 妊娠最終月平均O <sub>3</sub> 濃度についても同様であった。妊娠第2三半期平均O <sub>3</sub> 濃度と胎児発育不全には正の関連性がみられた。
Mannes <i>et al.</i> (2005)	オーストラリア：シドニー	1998～2000年	単胎出生児138,056人、このうち胎児発育不全は13,402人	ニューサウスウェールズ保健局のMidwives Data Collection(MDC)のデータ	O <sub>3</sub> ：出生前30日間, 妊娠第1, 2, 3三半期平均値(日最高1時間値ベース)	日最高1時間値の1997年4月～2000年12月平均値(SD)：31.6(14.6)ppb 濃度範囲：3.2～126.7ppb	母親の年齢, 母親の喫煙, 原住民族, 社会経済状況, 妊娠中第1回もしくは第2回受診時妊娠週数, 出生季節, 経産	妊娠第2三半期平均O <sub>3</sub> 濃度(日最高1時間値ベース)と胎児発育不全に正の関連性がみられた。
Salam <i>et al.</i> (2005)	米国：カリフォルニア州南部	1975～1987年	Children's Health Study (CHS)に参加し, 妊娠37～44週で出生し, 出生証明とのリンクが可能な新生児3,901人	出生証明, CHSのデータ	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値, 8時間平均値(10～18時)ベース)	対象者平均値(SD)： -妊娠第1三半期平均値: 8時間値ベース：51.0(28.2)ppb, 日平均値ベース：27.5(14.1)ppb -妊娠第2三半期平均値: 8時間値ベース: 49.9(25.5)ppb, 日	妊娠週数, 母親の年齢, 妊娠中の喫煙, 出産児の婚姻状況, 前回生児出産からの月数, 出産回数, 社会経済状況, 妊娠糖尿病, 出産児の性別, 人種/民族, 出産	日平均値ベースの妊娠第3三半期及び全妊娠期間の平均O <sub>3</sub> 濃度と胎児発育不全に正の関連性がみられ, 8時間平均値(10～18時)をベースとした妊娠中O <sub>3</sub> 濃度を用いても同様であった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
						平均値ベース： 27.0(12.8) ppb -妊娠第3 三半期平均値：8 時間値ベース：51.1(27.1)ppb, 日平均値ベース： 27.5(13.3) ppb -全妊娠期間平均値 8 時間値ベース： 50.6(17.5) ppb 日平均値ベース： 27.3(8.7) ppb	日, 固定効果として CHS コホートにおける学年, ランダム効果として CHS 対象地域	
Hansen <i>et al.</i> (2007)	オーストラリア：Brisbane	2000 年 7 月～2003 年 6 月	単胎満期産の新生児 26,617 人(データが得られた胎児発育不全は 1,890 人)	Queensland Health Perinatal Data Collection Unit からデータ収集	O <sub>3</sub> ：月平均値, 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値 (日最高 8 時間値ベース)	日最高 8 時間値の期間中平均値(SD)：26.7(7.8) ppb 範囲：6.7～61.1 ppb	妊娠週数, 出生児性別, 母親の年齢, 経産有無, 原住民族, 妊娠中受診回数, 婚姻, 以前の中絶/流産, 分娩法種類, 社会経済状況指数	妊娠第 1, 2, 3 三半期および期間中各月の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と胎児発育不全, 頭囲, 頂踵長に関連性はみられなかった。
Liu <i>et al.</i> (2007)	カナダ：Calgary, Edmonton, Montreal	1985～2000 年	37～42 週での単胎児で出生, 大気汚染の曝露データがある新生児 386,202 人 胎児発育不全は 10.9%	Canada Live Birth Database	O <sub>3</sub> ：妊娠中各月平均値, 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(日平均値ベース)	3 都市, 期間中の平均値, 25～75 パーセントイル値 -日平均値：16.5 ppb, 9.7～22.3 ppb -日最高 1 時間値：31.2 ppb, 21.9～39.5 ppb	母親の年齢, 分娩数, 出生児の性別, 出生の季節, 居住都市	妊娠中の各月, 各三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と胎児発育不全の関連性はみられなかった。(O <sub>3</sub> に関する解析結果は図示のみ)
Brauer <i>et al.</i> (2008)	カナダ：ブリティッシュコロンビア	1999～2002 年	単生児 70,249 人(胎児発育不全 6,939 人)	ブリティッシュコロンビア保健局, 人口動態統計	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1 カ月, 妊娠 1～3 カ月, 出産前	全妊娠期間平均値の対象者平均値, 範囲	出産児の性別, 母親の年齢, 民族(イヌイット,	曝露評価法(居住地から最短距離の測定局測定値から算出, 距離逆数加重平均により

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
	ロンビア州 Vancouver			計局および周産期データ登録のデータ	3 カ月間, 出産前 30 日間, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	-最短距離測定局測定値から算出: 28.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 2.3 ~ 69.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 距離逆数加重平均により算出: 28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , 10.4~48.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	メティ以外の先住民族), 学歴, 出産回数, 妊娠中の喫煙, 出産年・月, 国勢調査地区の収入レベル	算出)によらず, 妊娠中の $\text{O}_3$ 曝露(全妊娠期間平均濃度, 妊娠第 1 三半期平均濃度, 出産前 30 日間平均濃度等)と胎児発育不全に負の関連性がみられた。
Hansen <i>et al.</i> (2008)	オーストラリア: クイーンズランド州	1993 年 1 月 ~ 2003 年 4 月	単胎妊娠 14,734 件	民間の超音波クリニックにて保管している妊娠第 2 三半期(13~26 週)胎児超音波検査画像	$\text{O}_3$ : 妊娠第 1, 2, 3, 4 カ月平均値(8 時間平均値ベース(時間帯記載なし))	8 時間平均値 1992~2003 年平均値, IQR: 24.8ppb, 9.8 ppb	胎児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 社会経済的状況, 気温, 季節, 長期トレンド	妊娠第 31~60 日平均 $\text{O}_3$ 濃度(8 時間平均値ベース(時間帯記載なし))と胎児腹囲に負の関連性がみられた
Lee <i>et al.</i> (2013)	米国: ペンシルベニア州 Allegheny 郡 Pittsburgh	1997~2002 年	Pittsburgh Magee-Women's Hospital で単胎生児出産の妊婦 34,705 人(胎児発育不全 2,958 人)	Pittsburgh Magee-Women's Hospital での出産に関するデータベース Magee Obstetric Medical and Infant(MOMI)のデータ	$\text{O}_3$ : 妊娠第 1 三半期平均値(日平均値ベース)	対象者中央値: 21.7 ppb 範囲: 6.1~46.8 ppb	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 妊娠中の喫煙本数, 出生季節, 受胎年	妊娠第 1 三半期平均 $\text{O}_3$ 濃度(日平均値ベース)と胎児発育不全に関連性はみられなかった
Gray <i>et al.</i> (2014)	米国: ノースカロライナ州	2002~2006 年	保健統計センターに登録されている出産時の母親の年齢が 15~44 歳の非ヒスパニック系白人, 非ヒスパニック系黒人, ヒスパニック系白人で出産 4 回目未満, 多胎児と先天異常児を除いた在胎週	North Carolina Detailed Birth Records	$\text{O}_3$ : 全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	対象者平均値: 43.2 ppb	母親の人種/民族, 学歴, 年齢, 国勢調査地区世帯収入中央値, 出生児性別, 妊娠週数, 妊婦健診開始時期, 妊娠中の喫煙, 婚姻, 出生年, 経産	全妊娠期間平均 $\text{O}_3$ 濃度(日最高 8 時間値ベース)と胎児発育不全に正の関連性がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			数 25 週以上 41 週未満で出生体重 400g 以上等の条件に当てはまる 457,642 人。うち胎児発育不全 42,663 人					
Ritz <i>et al.</i> (2014)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス	1993～1996 年	ベースラインスクリーニングインタビューに参加した 18 歳以上、英語かスペイン語の話者で妊娠 20 週未満の単胎妊婦 688 人中、1 回以上の追跡調査に参加し妊娠 307 日以下で体重 500g 以上の生児を出産した妊婦 566 人の胎児	超音波検査者による測定	O <sub>3</sub> : 受胎日～第 1 回超音波検査日、第 1～第 2 回超音波検査日、第 2～第 3 回超音波検査日の平均値(8 時間平均値(10～18 時ベース))	受胎日～第 1 回超音波検査の期間平均値 : 対象者平均値 (SD): 35.4(12.8)ppb, 範囲: 9.5～85.7ppb 第 1 回～第 2 回の超音波検査の期間平均値 : 対象者平均値 (SD): 40.2(15.9)ppb, 範囲: 5.8～96.1ppb 第 2 回～第 3 回の超音波検査の期間平均値 : 対象者平均値 (SD): 40.3(17.1)ppb, 範囲: 5.9～89.6ppb	期間、平均訪問日×期間、母親の年齢、人種/民族、学歴、経産、妊婦健診費用負担者、婚姻、超音波検査前の母親の喫煙、超音波検査前の母親の感染症、母親の身長、妊娠前体重、期間中の体重増加、胎位(逆子、横位・頭頂位)、検査者	8 時間平均 O <sub>3</sub> 濃度の超音波検査間の平均値と、胎児成長指標 (大横径、頭囲、大腿骨長、腹囲) との間に関連性はみられなかった。
Vinikoor-Imler <i>et al.</i> (2014)	米国：ノースカロライナ州	2003～2005 年	単胎新生児 312,638 人、そのうち胎児発育不全児 33,118 人	North Carolina State Center for Health Statistics の出生証明書データ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(1 時間値ベース)	胎児発育不全児平均値(SD)、範囲 : -妊娠第 1 三半期平均値 : 40.85(10.13)ppb, 20.47～70.35 ppb -妊娠第 2 三半期平均値: 40.76(9.12)ppb,21.94～67.18ppb	母親の婚姻、学歴、人種、年齢、喫煙、経産回数、妊娠第 1 三半期中の妊婦健診、都市規模、妊娠月	交絡因子を調整した単一汚染物質モデルにおいて、妊娠第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と胎児発育不全に正の関連性がみられ、PM <sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルにおいても同様の傾向がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
						-妊娠第3 三半期平均値: 40.69(9.12) ppb 21.05~60.17 ppb		
Lavigne <i>et al.</i> (2016)	カナダ: オンタリオ州	2005年1月~2012年3月	単胎生産児 818,400人(O <sub>3</sub> については受胎日が2月1日~4月30日の出産 362,800人)。うち胎児発育不全は 75,916人	Better Outcomes Registry & Network(BORN) Ontario から出生データを入手	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間平均値 (日最高8時間値ベース)	対象者平均値(SD) -妊娠第1 三半期平均値: 28.31(3.20) ppb -妊娠第2 三半期平均値: 27.90(3.18) ppb -妊娠第3 三半期平均値: 27.85 (3.17) ppb -全妊娠期間平均値: 27.80(3.16) ppb	出産時の母親の年齢, 妊娠中の母親の喫煙, 出産児の性別, 経産回数, 前回の帝王切開, 居住地都市部/非都市部, 出生年, 月, 地域における世帯収入中央値, 可視マイノリティ比率, 中等教育修了以上の成人女性比率	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と胎児発育不全に正の関連性がみられた。
Smith <i>et al.</i> (2017)	英国: グレーターロンドン (高速環状道路 M25 内側)	2006~2010年	対象期間, 地域における単胎産児 671,509人中, 妊娠期間 24 週未満, 44 週超, または不明, 出生体重不明または異常値, 死産を除外した。胎児発育不全は 471,489 人のうち, 9.5%。	国家統計局から提供された, 英国 Small Area Health Statistics Unit の出産・死産登録データ。NHS Numbers for Babies(NN4B) dataset とリンクすることで妊娠期間の情報を取得。胎児発育不全は妊娠期間における性別, 民族別体重分布の	O <sub>3</sub> : 全妊娠期間平均値(拡散モデルによる推定月平均値ベース)	全妊娠期間平均値の 対象者平均値(SD): 31.9(6.1)µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 4.9~51.4µg/m <sup>3</sup>	昼間・夜間騒音, 母親の年齢, 出生登録種類(婚姻内子, 同住所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, 妊娠週数, ランダム効果モデル切片	拡散モデルによる月平均 O <sub>3</sub> 濃度推定値の全妊娠期間平均値と胎児発育不全に関連性はみられなかった。夜間または日中の騒音レベルを調整しても関連性に変化はなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
				10パーセントイル値未満と定義				

592

593

594

595

表 34 胎児発育不全への影響を解析した海外研究の結果

(表 33 に示す研究における胎児発育不全 OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Liu <i>et al.</i> (2003)	出生時	胎児発育不全	10	通年	妊娠第1カ月(日平均値ベース)	0.98	0.95	1.01	-	-	-
					妊娠最終月(日平均値ベース)	0.99	0.96	1.02			
					妊娠第1カ月(日平均値ベース)	0.99	0.93	1.04			
					妊娠最終月(日平均値ベース)	0.99	0.94	1.04			
					妊娠第1三半期	0.99	0.96	1.03			
						1.02	0.95	1.08			
					妊娠第2三半期	1.04	1.00	1.08			
妊娠第3三半期	1.08	1.01	1.15								
	1.01	0.97	1.05								
Mannes <i>et al.</i> (2005)	出生時	胎児発育不全	1	通年	妊娠第1三半期(日最高1時間値ベース)	1.00	1.00	1.01	-	母親の年齢, 経産回数, 出産児性別, 出生季節	-
					妊娠第2三半期(日最高1時間値ベース)	1.01	1.00	1.01			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
					妊娠第3 三半期(日最高1時間値ベース)	1.00	1.00	1.01		母親の年齢, 母親の喫煙, 原住民族, 社会経済状況, 妊娠中第2回受診時妊娠週数, 出生季節, 経産	測定局から5km以内在住者	
					出生前1カ月間(日最高1時間値ベース)	1.00	0.99	1.01				
					妊娠第1 三半期(日最高1時間値ベース)	0.99	0.93	1.03				
					妊娠第2 三半期(日最高1時間値ベース)	1.00	0.95	1.06				
					妊娠第3 三半期(日最高1時間値ベース)	1.01	0.96	1.07				
					出生前1カ月間(日最高1時間値ベース)	1.01	0.97	1.06				
Hansen <i>et al.</i> (2007)	出生時	胎児発育不全	10.5	通年	妊娠第1 三半期(日最高8時間値ベース)	1.01	0.89	1.15	-	母親の年齢, 経産有無, 原住民族, 妊娠中受診回数, 婚姻, 以前の中絶/流産, 分娩法種類, 社会経済状況指数	-	
					妊娠第2 三半期(日最高8時間値ベース)	1.00	0.86	1.17				
					妊娠第3 三半期(日最高8時間値ベース)	0.83	0.71	0.97				
Brauer <i>et al.</i> (2008)	出産	胎児発育不全 (SGA)	5	通年	全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.89	0.84	0.94	-	出産児の性別, 母親の年齢, 民族(イヌイット, メティ以外の先住民族), 学歴, 出産回数, 妊娠中の喫煙, 出産年・月, 国勢調査地区の収入レベル	-	
Lee <i>et al.</i> (2013)	母親妊娠中	胎児発育不全 (SGA)	10	通年	妊娠第1 三半期平均値(日平均値ベース)	0.98	0.94	1.03	-	-	-	
						0.99	0.91	1.07		母親の年齢, 人種/民族, 経産, 妊娠中の喫煙本数, 出生季節, 受胎年		
						0.96	0.84	1.10		母親の年齢, 人種/民族, 経産, 出生季節, 受胎年		喫煙者
						0.99	0.9	1.09		母親の年齢, 人種/民族, 経産, 出生季節, 受胎年		非喫煙者

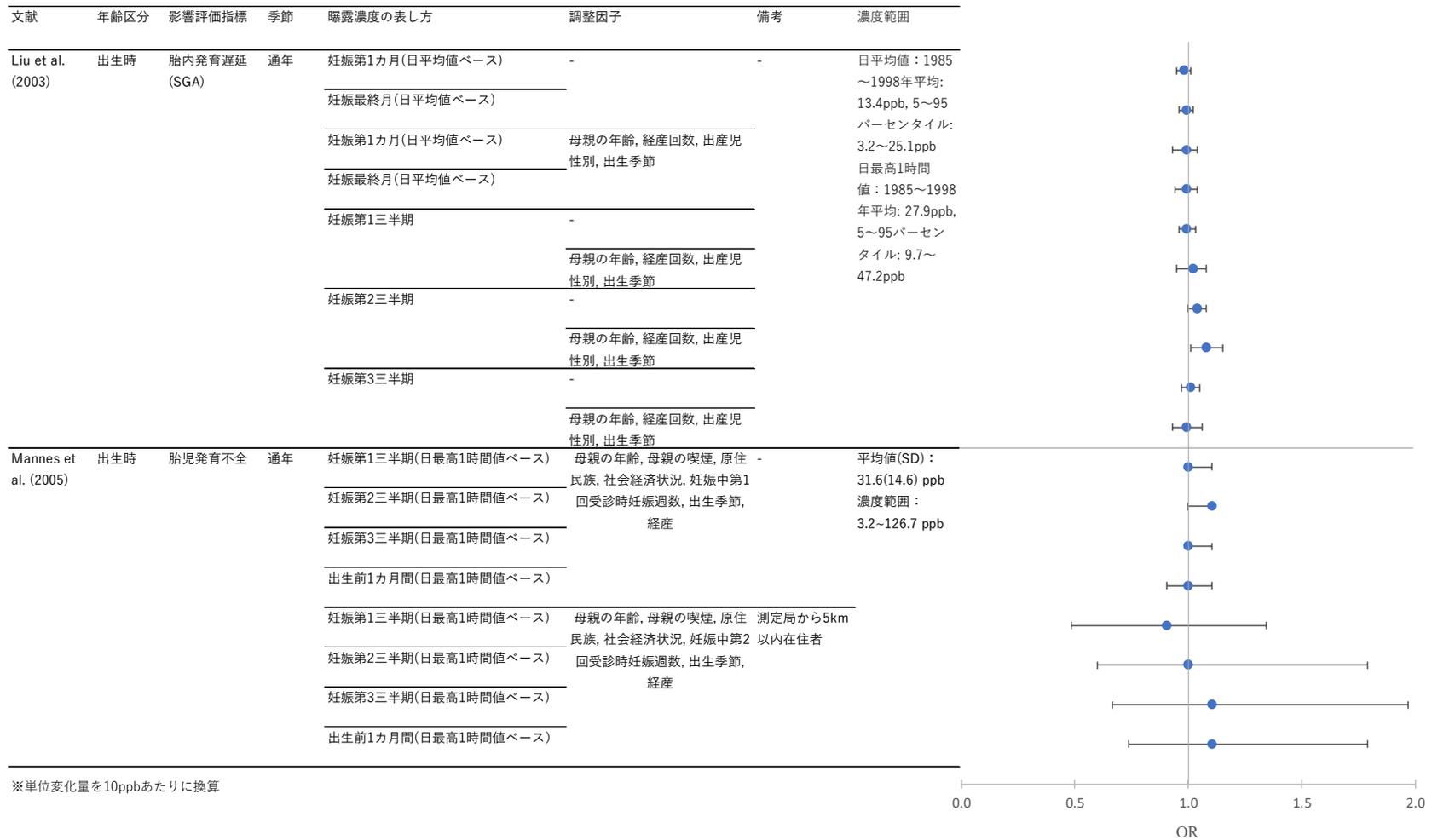
文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Gray <i>et al.</i> (2014)	出生時	胎児発育不全	5.9	通年	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	1.04	1.03	1.06	-	母親の人種/民族, 学歴, 年齢, 国勢調査地区世帯収入中央値, 出生児性別, 妊娠週数, 妊婦健診開始時期, 妊娠中の喫煙, 婚姻, 出生年, 経産	-
Lavigne <i>et al.</i> (2016)	-	胎児発育不全 (SGA)	5.00	受胎日: 2~4月	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	1.115	1.099	1.131	-	出産時の母親の年齢, 妊娠中の母親の喫煙, 出産児の性別, 経産回数, 前回の帝王切開, 居住地都市部/非都市部, 出生年, 月, 地域における世帯収入中央値, 可視マイノリティ比率, 中等教育修了以上の成人女性比率	全体
						1.115	1.035	1.199			喘息の母
						1.110	1.093	1.126			非喘息の母
						1.115	0.961	1.295			高血圧の母
						1.115	1.099	1.131			非高血圧の母
						0.937	0.770	1.142			心疾患の母
						1.115	1.099	1.131			非心疾患の母
						0.975	0.850	1.120			糖尿病の母
						1.115	1.099	1.137			非糖尿病の母
						0.990	0.918	1.072			妊娠糖尿病の母
						1.120	0.937	1.110			非妊娠糖尿病の母
						1.020	0.937	1.110			妊娠高血圧腎症の母
						1.115	1.099	1.131			非妊娠高血圧腎症の母
			5.10			1.105	1.087	1.120	全体		
			1.099	1.021	1.172	喘息の母					

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考		
					妊娠第2 三半期平均値 (日最高8時間値ベース)	1.090	1.083	1.115			非喘息の母		
						1.110	0.959	1.291			高血圧の母		
						1.111	1.095	1.127			非高血圧の母		
						0.947	0.770	1.142			心疾患の母		
						1.105	1.088	1.120			非心疾患の母		
						0.981	0.860	1.130			糖尿病の母		
						1.123	1.010	1.140			非糖尿病の母		
						1.001	0.928	1.081			妊娠糖尿病の母		
						1.110	0.941	1.100			非妊娠糖尿病の母		
						1.018	0.921	1.109			妊娠高血圧腎症の母		
						1.115	1.101	1.121			非妊娠高血圧腎症の母		
						5.00	妊娠第3 三半期平均値 (日最高8時間値ベース)	1.113			1.095	1.135	全体
						1.116		1.035			1.199	喘息の母	
			1.110	1.093	1.126	非喘息の母							
			1.115	0.961	1.295	高血圧の母							
			1.114	1.099	1.131	非高血圧の母							

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
						0.943	0.732	1.123			心疾患の母	
						1.113	1.094	1.134			非心疾患の母	
						0.985	0.860	1.130			糖尿病の母	
						1.117	1.094	1.127			非糖尿病の母	
						0.950	0.908	1.052			妊娠糖尿病の母	
						1.110	0.947	1.110			非妊娠糖尿病の母	
						1.023	0.947	1.118			妊娠高血圧腎症の母	
						1.125	1.013	1.142			非妊娠高血圧腎症の母	
Smith <i>et al.</i> (2017)	出生時	満期産 胎児発育不全 (SGA)	4.2	通年	全妊娠期間平均	0.96	0.94	0.97	-	-	-	
						0.99	0.97	1.01				母親の年齢, 出生登録種類(婚姻内子, 同住所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, ランダム効果モデル切片
						0.99	0.98	1.01				夜間騒音, 母親の年齢, 出生登録種類(婚姻内子, 同住所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, 妊娠週数, ランダム効果モデル切片
						0.99	0.98	1.01				昼間騒音, 母親の年齢, 出生登録種類(婚姻内子, 同住所登録, 別住所登

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
										録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, ランダム効果モデル切片	
					妊娠第1 三半期(月平均推定値ベース)	0.99	0.97	1.00		母親の年齢, 出生登録種類(婚姻内子, 同居所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年, 国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, ランダム効果モデル切片	
					妊娠第2 三半期(月平均推定値ベース)	1.00	0.98	1.01			
					妊娠第3 三半期(月平均推定値ベース)	1.00	0.99	1.02			

596



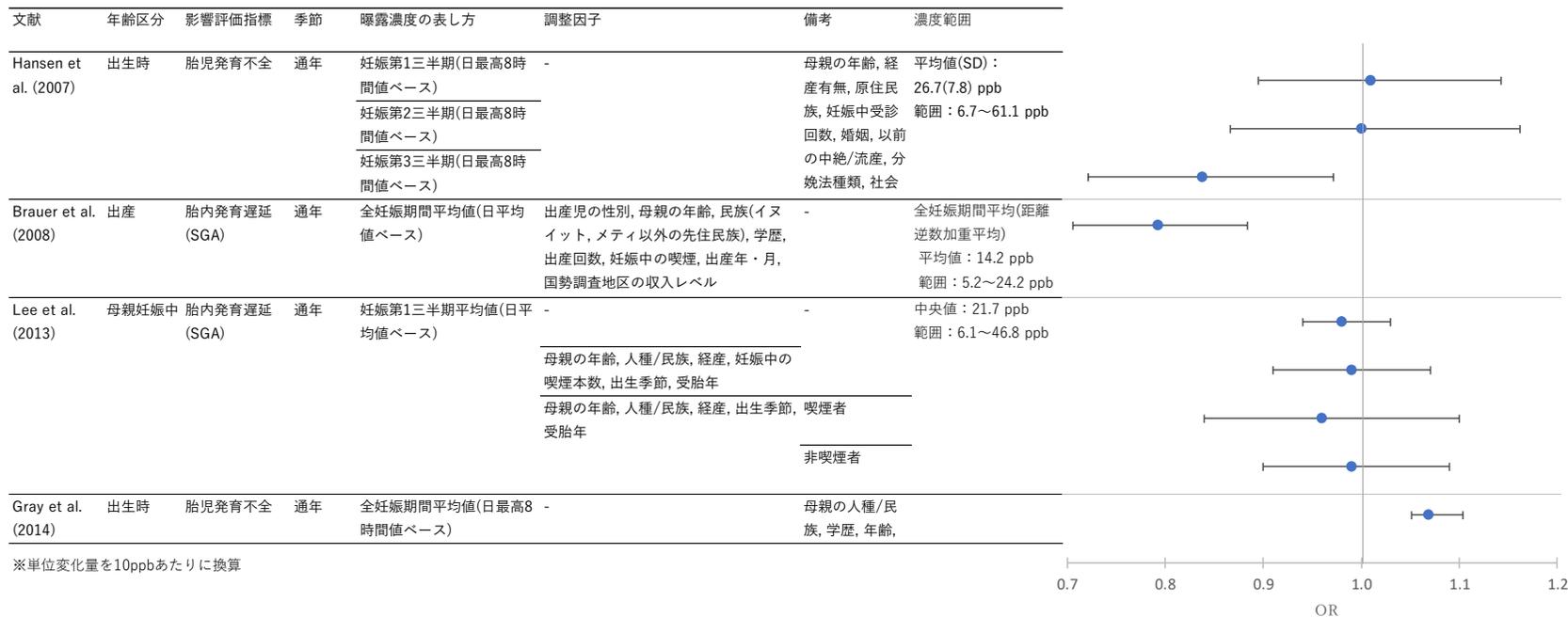
※単位変化量を10ppbあたりに換算

597

598

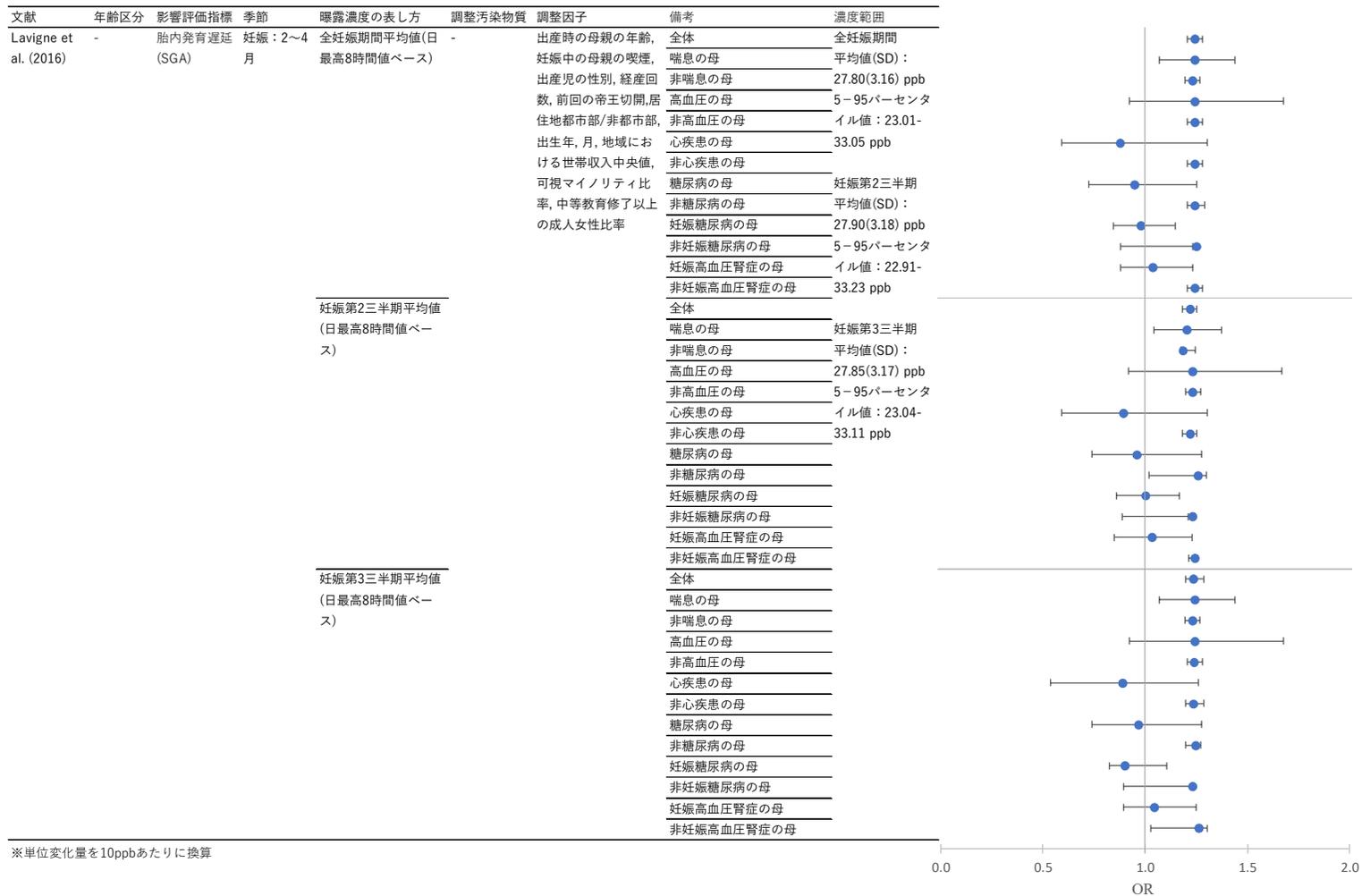
599

図 23 胎児発育不全への影響を解析した海外研究の結果  
(表 33 に示す研究における胎児発育不全に関する解析結果のまとめ)



601  
602  
603  
604  
605

図 23 胎児発育不全への影響を解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 33 に示す研究における胎児発育不全に関する解析結果のまとめ)



606

607

608

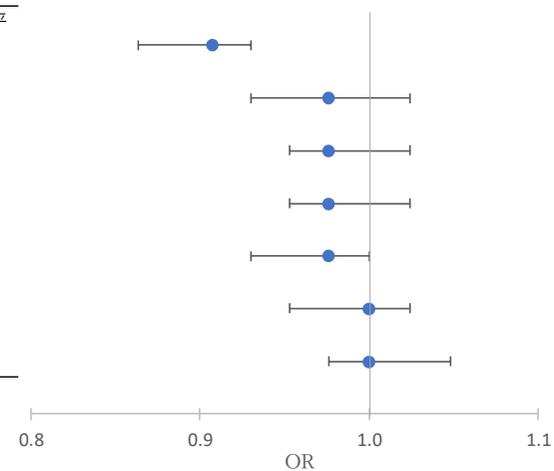
図 23 胎児発育不全への影響を解析した海外研究の結果(続き)  
(表 33 に示す研究における胎児発育不全に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲
Smith et al. (2017)	出生時	満期産胎児成長遅延(SGA)	通年	全妊娠期間平均	- * 夜間騒音, * 昼間騒音, * 妊娠第1三半期(月平均推定値ベース) * 妊娠第2三半期(月平均推定値ベース) 妊娠第3三半期(月平均推定値ベース)	妊娠期間平均値の対象者平均(SD): 16.0(3.1) ppb, 範囲: 2.5~25.8 ppb

\*母親の年齢, 出生登録種類(婚姻内子, 同住所登録, 別住所登録, 単独登録), 出生季節, 出生年,

国勢調査地区レベルの困窮指数及びタバコ消費額, ランダム効果モデル切片

※単位変化量を10ppbあたりに換算



610

611

612

613

図 23 胎児発育不全への影響を解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 33 に示す研究における胎児発育不全に関する解析結果のまとめ)

614

表 35 胎児発育不全を解析した Vinikoor-Imler *et al.* (2014)の結果

615

(表 33 に示す研究における胎児発育不全に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	Risk ratio	95%CI		調整汚染物質	調整因子	
Vinikoor-Imler <i>et al.</i> (2014)	-	胎児発育不全(SGA)	16.5	通年	妊娠第1 三半期平均値(1時間値ベース)	1.03	1.01	1.04	-	-	
						1.03	0.98	1.07	PM <sub>2.5</sub>	母親の婚姻、学歴、人種、年齢、喫煙、経産回数、妊娠第1 三半期中の妊婦健診、都市規模、妊娠月	
						1.05	1.01	1.10			
						妊娠第2 三半期平均値(1時間値ベース)	1.06	1.04	1.07	-	-
							0.99	0.94	1.04	PM <sub>2.5</sub>	母親の婚姻、学歴、人種、年齢、喫煙、経産回数、妊娠第1 三半期中の妊婦健診、都市規模、妊娠月
							1.01	0.96	1.07		
					妊娠第3 三半期平均値(1時間値ベース)	1.00	0.98	1.02	-	-	
						1.16	1.11	1.22	PM <sub>2.5</sub>	母親の婚姻、学歴、人種、年齢、喫煙、経産回数、妊娠第1 三半期中の妊婦健診、都市規模、妊娠月	
						1.21	1.15	1.28			

616

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Vinikoor-Imler et al. (2014)	-	胎内発育遅延(SGA)	通年	妊娠第1三半期平均値(1時間値ベース)	-	-	妊娠第1, 2, 3三半期SGA児
				PM2.5	-	母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第1三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月	平均値(SD) : 40.85(10.13), 40.76(9.12), 40.69(9.12) ppb 範囲 : 20.47~70.35, 21.94~67.18, 21.05~60.17 ppb
				妊娠第2三半期平均値(1時間値ベース)	-	-	妊娠第2三半期中のSGA児
				PM2.5	-	母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第1三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月	
				妊娠第3三半期平均値(1時間値ベース)	-	-	妊娠第3三半期中のSGA児
				PM2.5	-	母親の婚姻, 学歴, 人種, 年齢, 喫煙, 経産回数, 妊娠第1三半期中の妊婦健診, 都市規模, 妊娠月	

※単位変化量を10ppbあたりに換算

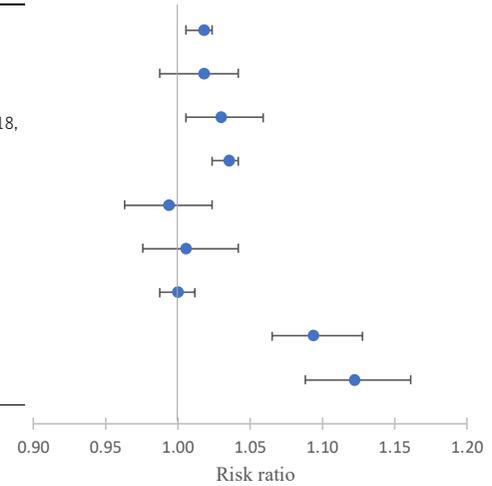


図 24 胎児発育不全を解析した Vinikoor-Imler *et al.* (2014)の結果  
(表 33 に示す研究における胎児発育不全に関する解析結果のまとめ)

617  
618  
619  
620  
621

622

表 36 子宮内成長遅延(IUGR)を解析した Salam *et al.* (2005)の結果

623

(表 33 に示す研究における子宮内成長遅延に関する解析結果のまとめ)

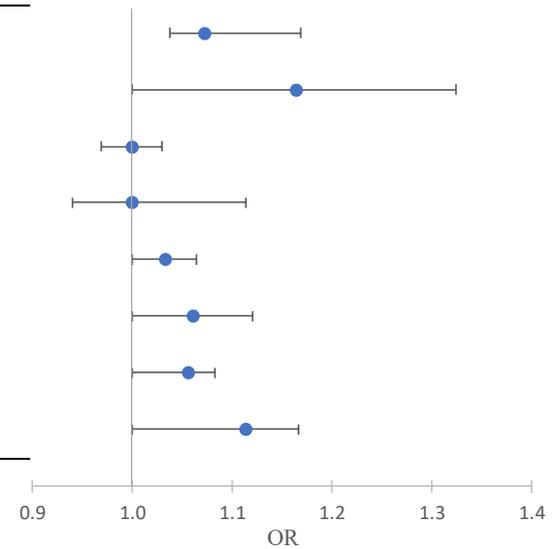
文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、 等)	ラグ	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Salam <i>et al.</i> (2005)	-	子宮内成長遅延(IUGR)	26	通年	全妊娠期間平均(8時間平均値(10~18時)ベース)	-	1.2	1.1	1.5	-	妊娠週数, 母親の年齢, 妊娠中の喫煙, 出産児の婚姻状況, 前回生児出産からの月数, 出産回数, 社会経済状況, 妊娠糖尿病, 出産児の性別, 人種/民族, 出産日, 固定効果として CHS コホートにおける学年, ランダム効果として CHS 対象地域
			12		全妊娠期間平均(日平均値ベース)		1.2	1.0	1.4		
			33		妊娠第1三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)		1.0	0.9	1.1		
			17		妊娠第1三半期(日平均値ベース)		1.0	0.9	1.2		
			29		妊娠第2三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)		1.1	1.0	1.2		
			16		妊娠第2三半期(日平均値ベース)		1.1	1.0	1.2		
			33		妊娠第3三半期(8時間平均値(10~18時)ベース)		1.2	1.0	1.3		
			17		妊娠第3三半期(日平均値ベース)		1.2	1.0	1.3		

624

625

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲
Salam et al. (2005)	-	子宮内成長遅延 (IUGR)	通年	全妊娠期間平均(8時間平均値(10~18時)ベース) 全妊娠期間平均(日平均値ベース) 妊娠第1三半期(8時間平均値(10~18時)ベース) 妊娠第1三半期(日平均値ベース) 妊娠第2三半期(8時間平均値(10~18時)ベース) 妊娠第2三半期(日平均値ベース) 妊娠第3三半期(8時間平均値(10~18時)ベース) 妊娠第3三半期(日平均値ベース)	妊娠週数, 母親の年齢, 妊娠中の喫煙, 出産児の婚姻状況, 前回生児出産からの月数, 出産回数, 社会経済状況, 妊娠性糖尿病, 出産児の性別, 人種/民族, 出産日, 固定効果として CHSコホートにおける学年, ランダム効果として CHS対象地域 cohort as fixed effects, and CHS study community as a random effect.	全妊娠期間平均値 8時間値ベース: 50.6 ppb 日平均値ベース: 27.3 ppb

※単位変化量を10ppbあたりに換算



626  
627  
628  
629

図 25 子宮内成長遅延(IUGR)を解析した Salam et al. (2005)の結果  
(表 33 に示す研究における子宮内成長遅延に関する解析結果のまとめ)

630

表 37 出生時の頭囲、頂踵長への影響を解析した Hansen *et al.* (2007)の結果

631

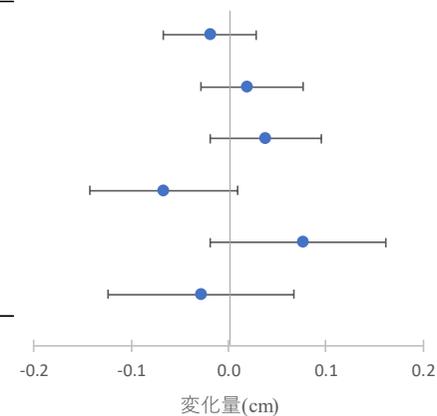
(表 33 に示す研究における出生時の頭囲、頂踵長に関する解析結果のまとめ)

文献	妊娠週数	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	変化量(cm)		95%CI	調整汚染物質	調整因子
Hansen <i>et al.</i> (2007)	出生時	頭囲	10.5	通年	妊娠第1 三半期(日最高8時間値ベース)	-0.02	-0.07	0.03	-	妊娠週数, 出生児性別, 母親の年齢, 経産有無, 原住民族, 妊娠中受診回数, 婚姻, 以前の中絶/流産, 分娩法種類, 社会経済状況指数, 出生季節
					妊娠第2 三半期(日最高8時間値ベース)	0.02	-0.03	0.08		
					妊娠第3 三半期(日最高8時間値ベース)	0.04	-0.02	0.10		
		頂踵長			妊娠第1 三半期(日最高8時間値ベース)	-0.07	-0.15	0.01		
					妊娠第2 三半期(日最高8時間値ベース)	0.08	-0.02	0.17		
					妊娠第3 三半期(日最高8時間値ベース)	-0.03	-0.13	0.07		

文献 年齢区分 影響評価指標 季節 曝露濃度の表し方 調整汚染物質 調整因子 濃度範囲

Hansen <i>et al.</i> (2007)	出生時	頭囲	通年	妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	妊娠週数, 出生児性別, 母親の年齢, 経産有無, 原住民族, 妊娠中受診回数, 婚姻, 以前の中絶/流産, 分娩法種類, 社会経済状況指数
				妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	
				妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	
		頂踵長		妊娠第1三半期(日最高8時間値ベース)	
				妊娠第2三半期(日最高8時間値ベース)	
				妊娠第3三半期(日最高8時間値ベース)	

※単位変化量を10ppbあたりに換算



632

図 26 出生時の頭囲、頂踵長への影響を解析した Hansen *et al.* (2007)の結果

633

(表 33 に示す研究における出生時の頭囲、頂踵長に関する解析結果のまとめ)

634

635

636

637

表 38 頭囲、大横径、腹囲、大腿骨長への影響を解析した Hansen *et al.* (2008)の結果

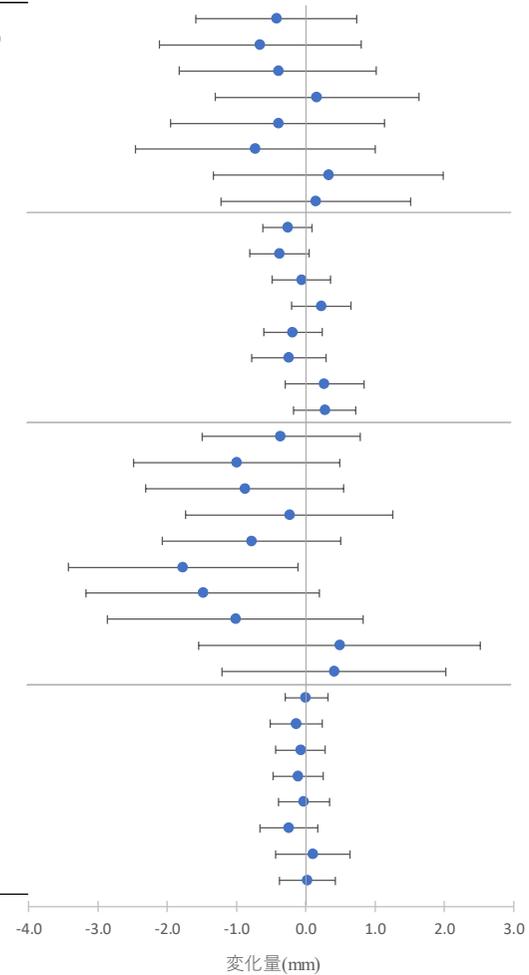
(表 33 に示す研究における胎児の頭囲、大横径、腹囲、大腿骨長に関する解析結果のまとめ)

文献	妊娠週数	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	変化量 (mm)	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Hansen <i>et al.</i> (2008)	妊娠 13 ~26 週	胎児の頭囲(HC)	8	通年	妊娠 0-30 日平均	-0.34	-1.27	0.59	-	-
					妊娠 31-60 日平均	-0.53	-1.69	0.64		
					妊娠 61-90 日平均	-0.32	-1.46	0.81		
					妊娠 91-120 日平均	0.13	-1.05	1.31		
					妊娠 0-30 日平均	-0.32	-1.56	0.91		
					妊娠 31-60 日平均	-0.58	-1.97	0.80		
					妊娠 61-90 日平均	0.26	-1.07	1.59		
					妊娠 91-120 日平均	0.11	-0.98	1.21		
	胎児の大横径 (BPD)	妊娠 0-30 日平均	-0.21	-0.50	0.07	-				
		妊娠 31-60 日平均	-0.30	-0.65	0.04					
		妊娠 61-90 日平均	-0.05	-0.39	0.29					
		妊娠 91-120 日平均	0.18	-0.17	0.52					
		妊娠 0-30 日平均	-0.15	-0.49	0.19					
		妊娠 31-60 日平均	-0.20	-0.63	0.23					
		妊娠 61-90 日平均	0.21	-0.24	0.67					
		妊娠 91-120 日平均	0.22	-0.14	0.58					
		妊娠 0-30 日平均	-0.29	-1.20	0.63		-			

文献	妊娠週数	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	変化量 (mm)	95%CI		調整汚染物質	調整因子							
	胎児の腹囲(AC)				妊娠 31-60 日平均	-0.80	-1.99	0.39		胎児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 社会経済的状況, 気温, 季節, 長期トレンド							
					妊娠 61-90 日平均	-0.70	-1.85	0.44									
					妊娠 91-120 日平均	-0.19	-1.39	1.00									
					妊娠 0-30 日平均	-0.63	-1.66	0.40									
					妊娠 31-60 日平均	-1.42	-2.74	-0.09									
						-1.19	-2.54	0.16			PM <sub>10</sub>						
						-0.81	-2.29	0.66			SO <sub>2</sub>						
					妊娠 61-90 日平均	0.39	-1.24	2.01			-						
					妊娠 91-120 日平均	0.33	-0.97	1.62			-						
					胎児の大腿骨長 (FL)							妊娠 0-30 日平均	0.00	-0.24	0.25		-
												妊娠 31-60 日平均	-0.11	-0.41	0.19		
												妊娠 61-90 日平均	-0.06	-0.35	0.22		
												妊娠 91-120 日平均	-0.09	-0.38	0.20		
												妊娠 0-30 日平均	-0.03	-0.32	0.27		
	妊娠 31-60 日平均	-0.20	-0.53	0.14													
	妊娠 61-90 日平均	0.08	-0.35	0.51		胎児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 社会経済的状況, 気温, 季節, 長期トレンド											
	妊娠 91-120 日平均	0.02	-0.30	0.34													

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Hansen et al. (2008)	妊娠13~26週	胎児の頭囲 (HC)	通年	妊娠0-30日平均	-	胎児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 社会経済的状況, 気温, 季節, 長期トレンド	8時間平均値 平均値(IQR) : 24.8(9.8) ppb
				妊娠31-60日平均			
				妊娠61-90日平均			
				妊娠91-120日平均			
				妊娠0-30日平均			
				妊娠31-60日平均			
				妊娠61-90日平均			
				妊娠91-120日平均			
				妊娠0-30日平均			
				妊娠31-60日平均			
				妊娠61-90日平均			
				妊娠91-120日平均			
	胎児の大横径 (BPD)	通年	胎児の大横径 (BPD)	妊娠0-30日平均	-	胎児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 社会経済的状況, 気温, 季節, 長期トレンド	8時間平均値 平均値(IQR) : 24.8(9.8) ppb
				妊娠31-60日平均			
				妊娠61-90日平均			
				妊娠91-120日平均			
				妊娠0-30日平均			
				妊娠31-60日平均			
				妊娠61-90日平均			
				妊娠91-120日平均			
				妊娠0-30日平均			
				妊娠31-60日平均			
				妊娠61-90日平均			
				妊娠91-120日平均			
胎児の腹囲 (AC)	通年	胎児の腹囲 (AC)	妊娠0-30日平均	-	胎児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 社会経済的状況, 気温, 季節, 長期トレンド	8時間平均値 平均値(IQR) : 24.8(9.8) ppb	
			妊娠31-60日平均				
			妊娠61-90日平均				
			妊娠91-120日平均				
			妊娠0-30日平均				
			妊娠31-60日平均				
			妊娠61-90日平均				
			妊娠91-120日平均				
			妊娠0-30日平均				
			妊娠31-60日平均				
			妊娠61-90日平均				
			妊娠91-120日平均				
胎児の大腿骨長 (FL)	通年	胎児の大腿骨長 (FL)	妊娠0-30日平均	-	胎児性別, 妊娠週数, 母親の年齢, 社会経済的状況, 気温, 季節, 長期トレンド	8時間平均値 平均値(IQR) : 24.8(9.8) ppb	
			妊娠31-60日平均				
			妊娠61-90日平均				
			妊娠91-120日平均				
			妊娠0-30日平均				
			妊娠31-60日平均				
			妊娠61-90日平均				
			妊娠91-120日平均				
			妊娠0-30日平均				
			妊娠31-60日平均				
			妊娠61-90日平均				
			妊娠91-120日平均				

※単位変化量を10ppbあたりに換算



639  
640  
641

図 27 胎児の頭囲、大横径、腹囲、大腿骨長への影響を解析したHansen *et al.* (2008)の結果  
(表 33 に示す研究における胎児の頭囲、大横径、腹囲、大腿骨長に関する解析結果のまとめ)

642

643

644

表 39 胎児の頭囲、大横径、腹囲、大腿骨長への影響を解析した Ritz *et al.* (2014)の結果

(表 33 に示す研究における胎児の頭囲、大横径、腹囲、大腿骨長に関する解析結果のまとめ)

文献	妊娠週数	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	変化量 (mm)	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Ritz <i>et al.</i> (2014)	胎児	胎児大横径	19.6	通年	受胎日～第1回超音波検査日の平均値(妊娠0～約19週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	0.11	-0.24	0.45	-	期間, 平均訪問日×期間
						0.05	-0.30	0.40		期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産
						0.05	-0.30	0.39		*
			22.1		第1～第2回超音波検査日の平均値(妊娠約19～29週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	0.16	-0.15	0.47		期間, 平均訪問日×期間
						0.15	-0.16	0.46		期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産
						0.09	-0.23	0.41		*
		24.8	第2～第3回超音波検査日の平均値(妊娠約29～37週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	0.16	-0.22	0.53	期間, 平均訪問日×期間			
				0.14	-0.23	0.53	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産			
				0.03	-0.37	0.42	*			
		胎児頭囲	19.6	受胎日～第1回超音波検査日の平均値(妊娠0～約19週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	0.52	-0.65	1.69	期間, 平均訪問日×期間		
					0.38	-0.82	1.58	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産		
					0.10	-0.98	1.18	期間, 平均訪問日×期間		
22.1	第1～第2回超音波検査日の平均値(妊娠約19～29週)(8時間平均値(10～18時)ベース)		0.08	-1.00	1.16	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産				
			-0.65	-2.19	0.90	期間, 平均訪問日×期間				
			-0.67	-2.21	0.87	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産				

文献	妊娠週数	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	変化量(mm)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	
	胎児大腿骨長	19.6			受胎日～第1回超音波検査日の平均値(妊娠0～約19週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	0.01	-0.28	0.30		期間, 平均訪問日×期間	
						0.06	-0.24	0.35		期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産	
						0.08	-0.23	0.39		*	
					22.1	第1～第2回超音波検査日の平均値(妊娠約19～29週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	-0.15	-0.39		0.09	期間, 平均訪問日×期間
							-0.14	-0.39		0.11	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産
							-0.13	-0.39		0.13	*
		24.8	第2～第3回超音波検査日の平均値(妊娠約29～37週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	-0.01	-0.34	0.32	期間, 平均訪問日×期間				
				0.00	-0.33	0.33	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産				
				-0.15	-0.51	0.21	*				
		胎児腹囲	19.6			受胎日～第1回超音波検査日の平均値(妊娠0～約19週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	-0.36	-1.64		0.93	期間, 平均訪問日×期間
							-0.79	-2.09		0.52	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産
							-0.37	-1.76		1.01	期間, 平均訪問日×期間
	22.1		第1～第2回超音波検査日の平均値(妊娠約19～29週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	-0.42	-1.80	0.95	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産				
				-1.06	-2.97	0.85	期間, 平均訪問日×期間				
				-1.09	-3.01	0.82	期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産				

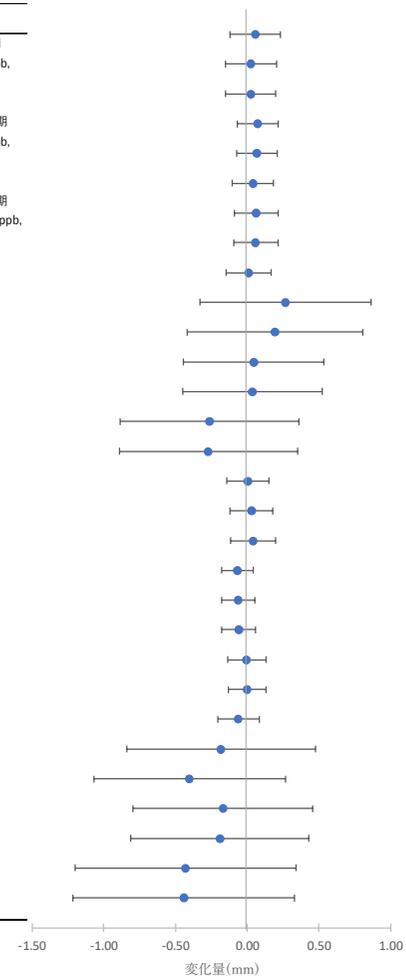
645 \*期間, 平均訪問日×期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産, 妊婦健診費用負担者, 婚姻, 超音波検査前の母親の喫煙, 超音波検査前の母親の感染症, 母親の身長, 妊娠前体重, 期間中

646 の体重増加, 胎位(逆子, 横位・頭頂位), 検査者

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲
Ritz et al. (2014)	胎児	胎児大横径	通年	受胎日～第1回超音波検査日の平均値(妊娠0～約19週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	受胎日～第1回超音波検査の期間: 平均値(SD): 35.4(12.8)ppb 範囲: 9.5～85.7ppb
				第1～第2回超音波検査日の平均値(妊娠約19～29週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	第1回～第2回の超音波検査の期間: 平均値(SD): 40.2(15.9)ppb 範囲: 5.8～96.1ppb
				第2～第3回超音波検査日の平均値(妊娠約29～37週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	第2回～第3回の超音波検査の期間: 平均値(SD): 40.3(17.1)ppb 範囲: 5.9～89.6ppb
		胎児頭囲		受胎日～第1回超音波検査日の平均値(妊娠0～約19週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	
				第1～第2回超音波検査日の平均値(妊娠約19～29週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	
				第2～第3回超音波検査日の平均値(妊娠約29～37週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	
		胎児大腿骨長		受胎日～第1回超音波検査日の平均値(妊娠0～約19週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	
				第1～第2回超音波検査日の平均値(妊娠約19～29週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	
				第2～第3回超音波検査日の平均値(妊娠約29～37週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*	
	胎児腹囲	受胎日～第1回超音波検査日の平均値(妊娠0～約19週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*			
		第1～第2回超音波検査日の平均値(妊娠約19～29週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*			
		第2～第3回超音波検査日の平均値(妊娠約29～37週)(8時間平均値(10～18時)ベース)	期間, 平均訪問日 × 期間 期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産*			

\*期間, 平均訪問日 × 期間, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 経産、妊婦健診費用負担者, 婚姻, 超音波検査前の母親の喫煙, 超音波検査前の母親の感染症, 母親の身長, 妊娠前体重, 期間中の体重増加, 胎位(逆子, 横位・頭頂位), 検査者

※単位変化量は10ppb



647

648

649

図 28 胎児の頭囲、大横径、腹囲、大腿骨長への影響を解析した Ritz et al. (2014)の結果  
(表 33に示す研究における胎児の頭囲、大横径、腹囲、大腿骨長に関する解析結果のまとめ)

650 2.5. 先天異常への影響に関する知見の整理結果

651 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と先天異常との関連性について検討した知見としては、海外における数  
652 カ月単位での解析を行った研究をメタ解析によって統合した研究が 1 報(表 40)、数カ月単  
653 位での解析を行った海外におけるコホート研究及び長期追跡研究が 7 報(表 42)あった。

654

655 システマチックレビューによるメタ解析研究としては Chen *et al.* (2014a)があり(表 40)、  
656 妊娠中の数カ月単位の O<sub>3</sub> 曝露と心房中隔欠損、心室中隔欠損、口唇裂との関連性について、  
657 それぞれ 5 報の解析結果を統合した結果、いずれも関連性はみられなかった(図 29)。

658

659 海外におけるコホート研究及び長期追跡研究については、数カ月単位での解析を行った  
660 研究が 7 報あり(表 42)、そのうち、O<sub>3</sub> 曝露と先天異常に正の関連性がみられた研究が 2 報、  
661 正と負の関連性がみられた研究が 3 報、関連性がみられなかった研究が 2 報あった。

662 正の関連性がみられた研究としては、Zhang *et al.* (2016)では単一汚染物質モデルでは、妊  
663 娠第 1、2、3 カ月の月平均 O<sub>3</sub> 濃度(8 時間平均値ベース)と全先天性心疾患に正の関連性がみ  
664 られた。心室中隔欠損症については妊娠第 3 カ月の月平均 O<sub>3</sub> 濃度との正の関連性、ファロ  
665 ー四徴症については、妊娠第 2、3 カ月の月平均 O<sub>3</sub> 濃度との正の関連性がみられた。NO<sub>2</sub>、  
666 SO<sub>2</sub>、CO を加えた 2 汚染物質モデルでも概ね同様の傾向がみられた。妊娠第 1~12 週の間  
667 の週平均 O<sub>3</sub> 濃度のうち第 8 週~第 12 週において週平均 O<sub>3</sub> 濃度と全先天性心疾患、ファロ  
668 ー四徴症、心室中隔欠損症との正の関連性が概ねみられた(図 31)。Lavigne *et al.* (2019) で  
669 は日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2~8 週平均値と心房中隔欠損に正の関連性がみられた(図  
670 31)。

671 正と負の関連性がみられた研究としては、Vinikoor-Imler *et al.* (2013)では PM<sub>2.5</sub> との 2 汚  
672 染物質モデルで 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 3~8 週平均値と心房中隔欠損、幽門狭窄に正の関  
673 連性、水頭症に負の関連性がみられ(図 30)、Farhi *et al.* (2014)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2  
674 三半期、全妊娠期間の平均値と染色体異常との正の関連性、循環器系の先天異常、心室中隔  
675 欠損との負の関連性がみられた(図 31)。Vinikoor-Imler *et al.* (2015)では PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物  
676 質モデルで日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期平均値と頭蓋骨縫合早期癒合症に正の関  
677 連性、心臓中隔欠損症に負の関連性がみられた(図 31)。

678 関連性がみられなかった研究としては、Strickland *et al.* (2009)では日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の  
679 妊娠第 3~7 週加重平均値と心血管系先天異常(図 30)、Zhou *et al.* (2017)では日平均 O<sub>3</sub> 濃度  
680 の妊娠第 5~10 週平均値と口唇裂・口蓋裂(図 31)に関連性はみられなかった。

681

682 2.5.1. 先天異常への影響を評価した海外研究

683 ■ 数カ月単位の先天異常への影響を評価したメタ解析研究

684 表 40 先天異常への影響を評価したメタ解析研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Chen <i>et al.</i> (2014a)	イタリア、スペイン、米国、イスラエル、英国、オーストラリア、韓国	2011年1月～2014年1月の期間にPubMedのデータベースで公表された英語の文献	妊婦(13文献(O <sub>3</sub> 以外も含む)のメタ解析で、年齢等の記載なし)	-	O <sub>3</sub> (平均化時間は文献により妊娠第3～8週、第1～2カ月、第1三半期平均値等)	メタ解析対象文献全体での範囲 0.45～128 ppb	交絡因子調整後の値をメタ解析(文献により出産児性別、母親年齢、人種、婚姻、受胎季節等)	O <sub>3</sub> 濃度と心房中隔欠損、心室中隔欠損、口唇裂との関連性について、それぞれ5報のメタ解析の結果、妊娠中のO <sub>3</sub> 濃度はいずれの先天異常とも関連性はみられなかった。

685

686

表 41 先天異常を解析したメタ解析研究の結果

687

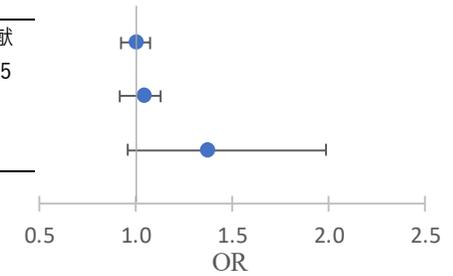
(表 40 に示す研究における先天異常に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Chen <i>et al.</i> (2014a)	-	心室中隔欠損	5	通年	妊娠3～8週(またはそれに近い期間)平均値	-	0.999	0.963	1.036	-	交絡因子調整後の値をメタ解析(文献により出産児性別、母親年齢、人種、婚姻、受胎季節等)
		心室中隔欠損					1.020	0.960	1.064		
		口唇裂					1.17	0.98	1.41		

688

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Chen et al. (2014a)	-	心室中隔欠損 心房中隔欠損 口唇裂	通年	妊娠3~8週(またはそれに近い期間)平均値	-	交絡因子調整後の値をメタ解析(文献により出産性別, 母親年齢, 人種, 婚姻, 受胎季節等)	メタ解析対象文献全体での範囲0.45~128 ppb

※単位変化量を10ppbあたりに換算



689  
690  
691  
692

図 29 先天異常を解析した海外研究の結果  
(表 40 に示す研究における先天異常に関する解析結果のまとめ)

表 42 先天異常について評価した海外研究【7報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Strickland <i>et al.</i> (2009)	米国：ジョ ージア州ア トランタ	1986～2003 年	1986年1月1日～ 2003年3月12日に妊 娠し、妊娠期間20～44 週の妊婦から生まれ、 対象となる心血管系形 成異常の新生児3,338 人	Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program の調査データ	O <sub>3</sub> ：妊娠第3 ～7週の加重 平均値(第3,7 週0.7, 第4,6 週0.9, 第5週 1)(日最高8時 間値ベース)	妊娠第3～7週 加重平均値の 受胎季節別対 象者平均値 3～5月：54.6 ppb 6～8月：56.5 ppb 9～11月： 25.4 ppb 12～2月： 29.2 ppb 受胎年別対象 者平均値 1986～1991 年:43.3 ppb 1992～1997 年:39.8 ppb 1998～2003 年:41.2 ppb	季節(年内経過週 数), 長期トレンド (追跡中経過日数)	妊娠第3～7週加重平均O <sub>3</sub> 濃度(日最高8時間値ベー ス)と心血管系形成異常に 関連性はみられなかつ た。
Vinikoor- Imler <i>et al.</i> (2013)	米国：ノー スカロライ ナ州	2003～2005 年	出生証明があり,妊娠 期間は20～45週, 出 生体重が妥当, 母親の 妊娠年齢は15～50歳 で妊娠中ノースカロラ イナ州内に居住, 染色 体異常なし, 曝露モデ ルグリッドへの割り当	North Carolina birth certificates health service data	O <sub>3</sub> ：妊娠第3 ～8週平均値(1 時間値ベース)	対象者平均値 (SD)： 40.74(11.14) ppb 範囲：16.54～ 74.99 ppb	妊娠年齢、母親の 人種、都市カテゴ リー(都市度によ り1から9カテゴ リー)	単一汚染物質モデルでは 妊娠第3～8週平均O <sub>3</sub> 濃度 (1時間値ベース)と先天異 常に関連性はみられなかつ たが, PM <sub>2.5</sub> との2汚染物 質モデルでは心房中隔欠 損, 幽門狭窄との正の関連 性がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			て可能であった単胎生 児					
Farhi <i>et al.</i> (2014)	イスラエル	1997～2004 年(O <sub>3</sub> との関 連の解析に ついては 2000～2004 年)	イスラエル最大規模の 健康維持機構である Clalit Health Services の 妊娠検査で陽性となっ た 2000～2004 年に自 然妊娠の女性および 1997～2004 年に生殖 補助医療技術(ART)で 妊娠の女性、それぞ れの出産児 207,825 人、 8,905 人。 先天異常が認められた のは 4,058 人(1.9%)、 このうち自然妊娠児 3,845 人, ART 妊娠児 213 人。 O <sub>3</sub> についての情報が 得られたのは全体の 84%。	母親の個人識別番号を 用いて保健省の National Live Birth Registry のデータ取得 (ICD-10 に基づき判断)	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2 三半期, 全妊 娠期間平均値 (日平均値ベ ース)	妊娠第 1 三半 期平均値 対象者平均値 (SD): 32.4(6.2)ppb 範囲: 16.9～ 54.4ppb 全妊娠期間平 均値 対象者平均値 (SD): 32.1(4.5)ppb 範囲: 6.9～ 50.0ppb	母親の年齢, 民族, 出生国, 学歴, 単 胎/双胎, 出生季節, 出産児性別	妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠 期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と全先 天異常に関連性はみられ なかった。生殖補助医療 技術による妊娠に限定し ても関連性はみられなか った。妊娠第 2 三半期, 全 妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度は 先天異常のうち循環器系 の先天異常, 心室中隔欠損 と負の関連性, 染色体異 常と正の関連性がみられ た。
Vinikoor- Imler <i>et al.</i> (2015)	米国 : テキ サス州	2002～2006 年	Texas Birth Defects Registry(TBDR): 出産 時にテキサス州在住の 2002～2006 年単胎生 児出産中, 出生異常の あったのは 21,050 人。出生異常無しは約 140 万人。 National Birth Defects Prevention Study(NBDPS): テキサ	Texas Birth Defects Registry(TBDR)の登録 データ(スタッフが病 院等を訪問し, 出生前 または生後 1 年の間に 出生異常の診断を受け た子供もしくは胎児を 特定), National Birth Defects Prevention Study(NBDPS)のテキサ ス州登録データ(一般	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1 三半期平均値 (日最高 8 時間 値ベース)	TBDR から抽 出の対象者平 均値(SD): 40.3(8.5)ppb, 範囲: 18.2～ 65.1ppb NBDPS から抽 出の対象者平 均値(SD): 37.2(9.2)ppb,	NBDPS : 第 1 三半 期に出産前のケア, 過去の出産回数, 母親の年齢, 母親 の人種/民族, 母親 の学歴。調整単一 モデルには, 妊娠 前 1 カ月から妊娠 第 1 三半期までの 葉酸/マルチビタミン	PM <sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデ ルで Texas Birth Defects Registry (TBDR)から抽出 した対象者において日最 高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期平均値と頭蓋骨癒 合症との正の関連性, TBDR, National Birth Defects Prevention Study(NBDPS)から抽出し た対象者において心中隔

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			ス州における出生異常調査登録から症例の母親 291 人, 対照 521 人。出生異常の子供は心中隔欠損 349 人, 心室流出路閉塞性障害 84 人, 口蓋裂 95 人。	人口ベースのケースコントロール研究。症例は出生異常調査登録から選択した母親, 対照は州出生証明書データまたは出生異常症例と同地域, 同時期の病院から選択)		範囲: 22.1~62.3ppb	ンの使用, 喫煙, 飲酒も加えた。	欠損との負の関連性がみられた。
Zhang <i>et al.</i> (2016)	中国: 武漢	2011 年 6 月 10 日~2013 年 6 月 9 日	妊娠中, 武漢中心部に居住した母親が出産した子供(妊娠 20 週以降の死産 531, 胎児死亡 7 を含む)105,988 人。全先天性心欠陥は 188 人, 心室中隔欠損症(VSD)63 人, ファロー四徴症(TF)29 人。	Wuhan Medical & Healthcare Center for Women and Children(WMHCWC)の周産期ヘルスケアシステムから入手。診断は臨床的, 外科的, あるいは検死のレポートによる。	O <sub>3</sub> : 週平均値(妊娠第 1~12 週), 月平均値(妊娠第 1~3 カ月)(8 時間平均値ベース)	妊娠第 1 三半期平均値 対象者平均値: 72.4µg/m <sup>3</sup> 範囲: 1~334.3µg/m <sup>3</sup>	母親の年齢, 学歴, 経産, 出生児性別, 受胎季節	単一汚染物質モデルでは, 妊娠第 1, 2, 3 カ月の月平均 O <sub>3</sub> 濃度(8 時間平均値ベース)と全先天性心疾患に正の関連性がみられ, 妊娠月数に伴い関連性は強まっていた。ファロー四徴症については, 妊娠第 2, 第 3 カ月の月平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性, 心室中隔欠損症については妊娠第 3 カ月の月平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性がみられた。NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , CO を加えた 2 汚染物質モデルでも概ね同様の傾向がみられ, 妊娠第 3 カ月において最も強い関連性がみられた。妊娠第 1~第 12 週の間週平均 O <sub>3</sub> 濃度のうち第 8 週~第 12 週において週平均 O <sub>3</sub> 濃度と全先天性心疾患, ファロー四徴症, 心室中隔

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								欠損症との正の関連性が概ねみられた。
Zhou <i>et al.</i> (2017)	米国：アリゾナ州, フロリダ州, ニューヨーク州(ニューヨーク市を除く), テキサス州	2001～2007年	妊娠 20 週以上単胎生児出産 470 万件(母親が 15～45 歳, 出生体重 750g 以上, 妊娠第 5 週初日が 2001 年 1 月 1 日～2007 年 4 月 15 日の間)。口唇裂・口蓋裂有病率は生児出産 10,000 人当たり 15 人, 口唇裂のみ 9 人, 口唇裂+口蓋裂 6 人。	National Birth Defects Prevention Network から入手	O <sub>3</sub> : 6 週間平均値(妊娠第 5～10 週)の人口加重平均値	生出生児平均値(SD): 40.5(9.3)ppb 範囲: 15.0～69.3ppb	出産児性別, 人種/民族, 母親の年齢, 学歴, 妊娠中の喫煙, 経産有無	州別, 全 4 州統合, いずれの解析においても, 妊娠第 5～10 週人口加重平均 O <sub>3</sub> 濃度と口唇裂(口蓋裂有無によらず), 口蓋裂(単独)に関連性はみられなかった。
Lavigne <i>et al.</i> (2019)	カナダ：オンタリオ州 Toronto	2006 年 4 月～2012 年 3 月	出生登録から特定した単胎出生中, 母親が Toronto 在住で郵便コード, ヘルスカードナンバー, 出生日, 出生児性別のデータが得られた合計 158,743 人(男子 51.5%)。このうち, 先天性心疾患(CHD)患児 1,468 人(染色体異常は除く)。	Canadian Institute of Health Information の Hospital Discharge Abstract Database(DAD) から CHD アウトカムの情報結果を取得(ICD-10 に基づく)。	O <sub>3</sub> : 妊娠第 2～8 週平均値(日最高 8 時間値ベース)	対象者平均値(SD): 23.8(6.1)ppb, 範囲: 記載なし	出産時の母親の年齢, 乳児の性別, 分娩数, 妊娠中の喫煙状況, 妊娠年齢, 出生体重, 母親の糖尿病, 母親の妊娠高血圧腎症, 3 つの近隣地区の社会経済的状況 (SES) 変数, Toronto 市内の近隣のランダム効果 (random-effects for neighbourhood in the city of Toronto), 同一母親による長期間の出産を考慮した家族内のクラスターリングのラン	日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2～8 週平均値と全先天性心疾患に関連性はみられなかったが, 心房中隔欠損症との正の関連性がみられた。超微小粒子, PM <sub>2.5</sub> , NO <sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルで正の関連性は維持されたが, 4 汚染物質モデルでは関連性は失われた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方 (平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
							ダム効果(random effects for clustering within families)	

695

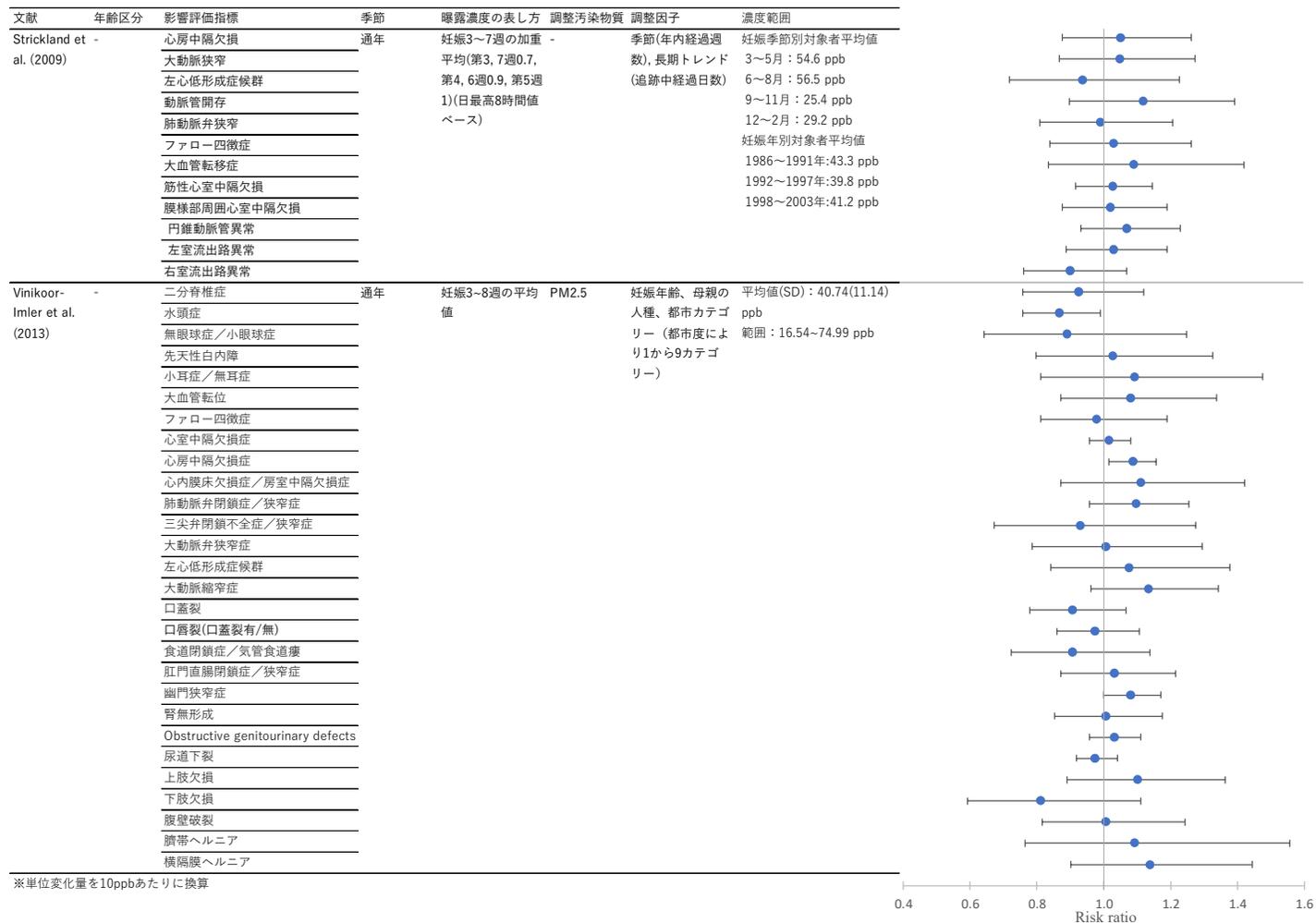
696

表 43 先天異常を解析した海外研究の結果

(表 42 に示す研究における先天異常 Riks Ratio に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	Risk ratio	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Strickland <i>et al.</i> (2009)	-	心房中隔欠損	29.9	通年	妊娠 3~7 週の加重平均(第 3, 7 週 0.7, 第 4, 6 週 0.9, 第 5 週 1)(日最高 8 時間値ベース)	1.16	0.67	2.00	-	季節(年内経過週数), 長期トレンド(追跡中経過日数)
		大動脈狭窄				1.15	0.65	2.06		
		左心低形成症候群				0.82	0.37	1.84		
		動脈管開存				1.39	0.72	2.68		
		肺動脈弁狭窄				0.97	0.53	1.75		
		ファロー四徴症				1.09	0.59	2.00		
		大血管転移症				1.29	0.58	2.85		
		筋性心室中隔欠損				1.08	0.77	1.50		
		膜様部周囲心室中隔欠損				1.06	0.67	1.68		
		円錐動脈管異常				1.22	0.81	1.85		
		左室流出路異常				1.09	0.70	1.68		
		右室流出路異常				0.73	0.44	1.22		
		Vinikoor-Imler <i>et al.</i> (2013)				-	二分脊椎症	19		
水頭症	0.76		0.59	0.98						
無眼球症/小眼球症	0.80		0.43	1.52						
先天性白内障	1.05		0.65	1.71						
小耳症/無耳症	1.18		0.67	2.09						
大血管転位	1.16		0.77	1.74						
ファロー四徴症	0.96		0.67	1.39						
心室中隔欠損症	1.03		0.92	1.16						
心房中隔欠損症	1.17		1.03	1.32						
心内膜床欠損症/房室中隔欠損症	1.22		0.77	1.95						
肺動脈弁閉鎖症/狭窄症	1.19		0.92	1.54						
三尖弁閉鎖不全症/狭窄症	0.87		0.47	1.59						
大動脈弁狭窄症	1.01		0.63	1.63						
左心低形成症候群	1.15		0.72	1.84						
大動脈縮窄症	1.27		0.93	1.75						

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	Risk ratio	95%CI		調整汚染物質	調整因子
		口蓋裂				0.83	0.62	1.13		
		口唇裂(口蓋裂有/無)				0.95	0.75	1.21		
		食道閉鎖症/気管食道瘻				0.83	0.54	1.28		
		肛門直腸閉鎖症/狭窄症				1.06	0.77	1.45		
		幽門狭窄症				1.16	1.00	1.35		
		腎無形成				1.01	0.74	1.36		
		Obstructive genitourinary defects				1.06	0.92	1.22		
		尿道下裂				0.95	0.85	1.08		
		上肢欠損				1.20	0.80	1.80		
		下肢欠損				0.67	0.37	1.22		
		腹壁破裂				1.01	0.68	1.51		
		臍帯ヘルニア				1.18	0.60	2.32		
		横隔膜ヘルニア				1.28	0.82	2.01		



700

701

702

図 30 先天異常を解析した海外研究の結果

(表 42 に示す研究における先天異常 Risk Ratio に関する解析結果のまとめ)

703

表 44 先天異常を解析した海外研究の結果

704

(表 42 に示す研究における先天異常 OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Farhi <i>et al.</i> (2014)	-	先天異常全体	10	通年	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	1.05	0.98	1.12	-	母親の年齢, 民族, 出生国, 学歴, 単胎/双胎, 出生季節, 出産児性別	全乳児	
						1.05	0.98	1.12			自然妊娠乳児	
						1.05	0.7	1.58			生殖補助医療妊娠乳児	
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)	0.94	0.88	1.01			全乳児	
						0.94	0.87	1.01			自然妊娠乳児	
						1.14	0.76	1.78			生殖補助医療妊娠乳児	
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.97	0.89	1.05			全乳児	
						0.96	0.89	1.05			自然妊娠乳児	
						1.15	0.69	1.91			生殖補助医療妊娠乳児	
		先天異常: 循環器			妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	0.98	0.89	1.09			-	
						妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)	0.83	0.75			0.93	
							全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.84			0.74	0.95
					先天異常: 心室中隔欠損	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	0.95	0.84			1.08	
							妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)	0.84			0.74	0.95
						全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.83	0.71			0.96	

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
		先天異常：生殖器			妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	0.99	0.83	1.18			
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)	0.95	0.80	1.13			
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.96	0.79	1.18			
		先天異常：口唇裂・口蓋裂			妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	0.90	0.63	1.29			
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)	0.94	0.68	1.29			
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.87	0.60	1.27			
		先天異常：染色体異常			妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	1.26	0.93	1.70			
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)	1.40	1.04	1.89			
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	1.42	1.02	1.98			
Vinikoor-Imler <i>et al.</i> (2015)	-	無脳症/頭蓋脊椎破裂	13.3	通年	妊娠第1三半期平均値(日最高8時間値ベース)	0.98	0.55	1.75	PM <sub>2.5</sub>	TBDR：第1三半期の出産前ケア、過去の出産回数、母親の年齢、母親の	-
		二分脊椎症				1.01	0.79	1.30			
		水頭症				1.06	0.87	1.30			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
		無耳症または小耳症	13.4			1.29	0.99	1.68		人種/民族, 母親の学歴, 都市化の程度	
		Conotruncal heart defects		0.99	0.85	1.14					
		心臓中隔欠損症		0.96	0.92	1.00					
		房室中隔欠損症		0.97	0.73	1.28					
		Obstructive heart defects		0.99	0.89	1.11					
		肺静脈還流異常症		1.01	0.73	1.40					
		口腔裂		1.08	0.96	1.22					
		食道閉鎖症		0.93	0.64	1.35					
		腸閉鎖/狭窄症		1.06	0.90	1.26					
		胆道閉鎖症		1.33	0.81	2.20					
		尿道下裂		1.17	0.89	1.55					
		Longitudinal limb deficiency defects		1.05	0.75	1.45					
		Transverse limb deficiency defects		1.09	0.83	1.42					
		頭蓋骨縫合早期癒合症		1.38	1.11	1.72					
		横隔膜ヘルニア		1.10	0.82	1.46					
		臍帯ヘルニア		0.88	0.59	1.32					
		胃壁破裂		1.11	0.90	1.37					
		心臓中隔欠損症		0.74	0.57	0.96					
		心室流出路閉塞		0.83	0.57	1.22					
		口腔裂孔		0.96	0.67	1.39					
									NBDPS : 第1三半期に出産前のケア, 過去の出産回数, 母親の年齢, 母親の人種/民族, 母親の学歴。調整単一モデルには, 妊娠前1カ月から妊娠第1三半期までの葉酸/マル		

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
										チビタミンの使用, 喫煙, 飲酒も加えた。		
Zhang <i>et al.</i> (2016)	出生時	全先天性心疾患	5	通年	妊娠第1カ月 平均値*	1.06	1.00	1.13	-	母親の年齢, 学歴, 経産, 出生児性別, 受胎季節	-	
						1.05	0.98	1.12	NO <sub>2</sub>			
						1.05	0.99	1.12	SO <sub>2</sub>			
						1.06	1.00	1.13	CO			
					妊娠第2カ月 平均値*	1.10	1.03	1.17	-			
						1.10	1.03	1.17	NO <sub>2</sub>			
						1.08	1.01	1.16	SO <sub>2</sub>			
					妊娠第3カ月 平均値*	1.09	1.02	1.16	CO			
						1.12	1.05	1.19	-			
						1.11	1.04	1.19	NO <sub>2</sub>			
						1.11	1.04	1.18	SO <sub>2</sub>			
					妊娠第1週平 均値*	1.13	1.06	1.20	CO			
						1.04	0.99	1.09	-			
						妊娠第2週平 均値*	1.01	0.97	1.06			
						妊娠第3週平 均値*	1.03	0.98	1.07			
						妊娠第4週平 均値*	1.02	0.98	1.07			
						妊娠第5週平 均値*	1.05	1.00	1.10			
妊娠第6週平 均値*	1.05	0.99	1.10									
妊娠第7週平 均値*	1.03	0.98	1.09									
妊娠第8週平 均値*	1.08	1.02	1.13									

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考		
		心室中隔欠損症			妊娠第9週平均値*	1.07	1.02	1.13					
					妊娠第10週平均値*	1.07	1.02	1.12					
					妊娠第11週平均値*	1.07	1.02	1.12					
					妊娠第12週平均値*	1.05	1.00	1.10					
					妊娠第1カ月平均値*	1.07	0.96	1.18				NO <sub>2</sub>	
						1.03	0.92	1.16					
						1.05	0.94	1.18					SO <sub>2</sub>
						1.07	0.96	1.19					CO
					妊娠第2カ月平均値*	1.09	0.97	1.21				-	
						1.07	0.96	1.20				NO <sub>2</sub>	
						1.06	0.94	1.19				SO <sub>2</sub>	
						1.07	0.96	1.20				CO	
					妊娠第3カ月平均値*	1.17	1.05	1.31				-	
						1.16	1.03	1.30				NO <sub>2</sub>	
						1.15	1.03	1.29				SO <sub>2</sub>	
						1.20	1.07	1.33				CO	
					妊娠第1週平均値*	1.04	0.97	1.12				-	
					妊娠第2週平均値*	1.07	0.99	1.14					
					妊娠第3週平均値*	1.04	0.97	1.12					
					妊娠第4週平均値*	1.00	0.93	1.08					
					妊娠第5週平均値*	1.05	0.97	1.13					

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考		
					妊娠第6週平均値*	1.05	0.96	1.14					
					妊娠第7週平均値*	1.04	0.96	1.14					
					妊娠第8週平均値*	1.03	0.94	1.13					
					妊娠第9週平均値*	1.10	1.01	1.19					
					妊娠第10週平均値*	1.10	1.01	1.20					
					妊娠第11週平均値*	1.10	1.01	1.16					
					妊娠第12週平均値*	1.12	1.04	1.21					
					妊娠第1カ月平均値*	1.15	0.99	1.33					
						1.09	0.92	1.29					NO <sub>2</sub>
						1.15	0.98	1.34					SO <sub>2</sub>
		1.16	1.00	1.35		CO							
		妊娠第2カ月平均値*	1.24	1.07	1.44	-							
			1.23	1.05	1.43	NO <sub>2</sub>							
			1.27	1.09	1.49	SO <sub>2</sub>							
			1.25	1.07	1.45	CO							
		妊娠第3カ月平均値*	1.31	1.13	1.51	-							
			1.29	1.11	1.50	NO <sub>2</sub>							
			1.31	1.14	1.52	SO <sub>2</sub>							
			1.32	1.15	1.52	CO							
		妊娠第1週平均値*	1.04	0.94	1.16	-							
		妊娠第2週平均値*	1.03	0.92	1.15								
ファロー四徴症													

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
					妊娠第3週平均値*	1.04	0.94	1.16			
					妊娠第4週平均値*	1.08	0.97	1.19			
					妊娠第5週平均値*	1.18	1.06	1.31			
					妊娠第6週平均値*	1.06	0.94	1.19			
					妊娠第7週平均値*	1.11	0.99	1.24			
					妊娠第8週平均値*	1.18	1.05	1.32			
					妊娠第9週平均値*	1.18	1.05	1.31			
					妊娠第10週平均値*	1.12	1.01	1.26			
					妊娠第11週平均値*	1.13	1.01	1.27			
					妊娠第12週平均値*	1.12	1.01	1.25			
Zhou <i>et al.</i> (2017)	-	口唇裂(口蓋裂有/無) 口蓋裂(単独)	10	通年	妊娠5~10週平均値(日平均値ベース)	0.99 0.98	0.96 0.94	1.03 1.03	-	出産児性別, 人種/民族, 母親の年齢, 学歴, 妊娠中の喫煙, 経産有無	-
Lavigne <i>et al.</i> (2019)	-	先天性心疾患全般 心室中隔欠損症 心房中隔欠損症	10.8	温暖期(5~10月)	妊娠2~8週目の平均値(日最高8時間値ベース)	0.97 1.17 1.22	0.87 0.92 1.02	1.08 1.49 1.45	-	出産時の母親の年齢, 乳児の性別, 分娩数, 妊娠中の喫煙状況, 妊娠年齢, 出生体重, 母親の糖尿病, 母親の妊娠高血圧腎症, 3つの近隣地区の社会経済的状況 (SES) 変数, トロント市内の近隣のラン	-

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量(ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
										ダム効果(random-effects for neighbourhood in the city of Toronto), 同一母親による長期間の出産を考慮した家族内のクラスタリングのランダム効果 (random effects for clustering within families)	

705 \*いずれも 8 時間平均値ベース(時間の記載なし)

706

献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	備考	濃度範囲
Farhi et al. (2014)	-	先天性異常	通年	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	母親の年齢, 民族, 出生国, 学歴, 単胎/双胎, 出生季節, 出産児性別	全乳児	妊娠全期間平均値
						自然妊娠乳児	平均値(SD): 32.1(4.5)ppb
						生殖補助医療妊娠乳児	範囲: 6.9~50.0ppb
						全乳児	妊娠第1三半期平均値
						自然妊娠乳児	平均値(SD): 32.4(6.2)ppb
						生殖補助医療妊娠乳児	範囲: 16.9~54.4ppb
				全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	全乳児		
					自然妊娠乳児		
					生殖補助医療妊娠乳児		
				先天性異常: 循環器	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	-	
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)		
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)		
				先天性異常: 心室中隔欠損	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)		
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)		
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)		
				先天性異常: 生殖器	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)		
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)		
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)		
				先天性異常: 口唇口蓋裂	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)		
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)		
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)		
				先天性異常: 染色体異常	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)		
					妊娠第2三半期平均値(日平均値ベース)		
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)		

※単位変化量は10ppb

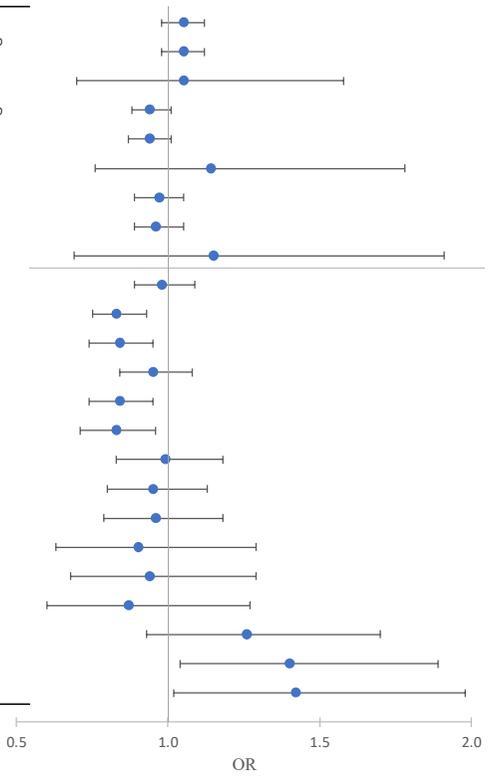


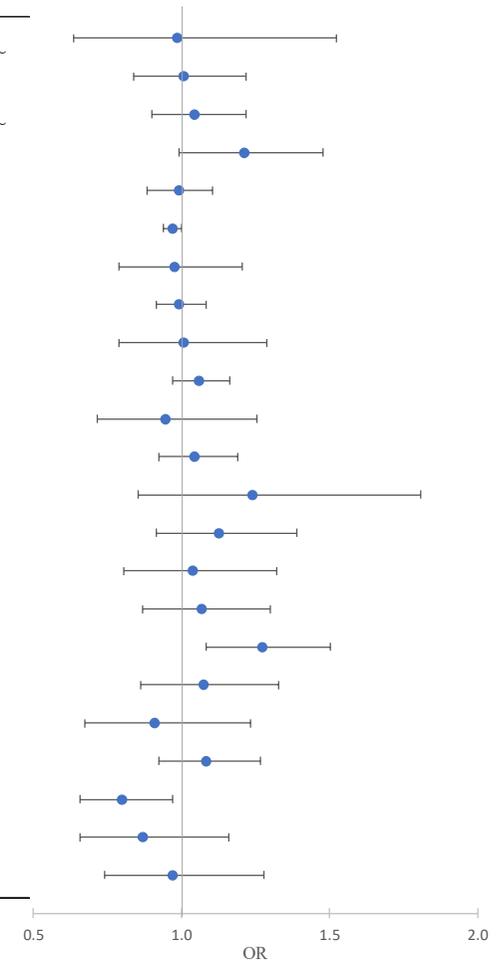
図 31 先天異常を解析した海外研究の結果  
(表 42 に示す研究における先天異常 OR に関する解析結果のまとめ)

707  
708  
709  
710  
711

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Vinikoor-Imler et al. (2015)	-	無脳症/頭蓋脊椎破裂	通年	第1三半期	PM2.5	TBDR: 第1三半期の出産前ケア、過去の出産回数、母親の年齢、母親の人種/民族、母親の学歴、都市化の程度	TBDR: 平均(SD): 40.3(8.5)ppb, 範囲: 18.2~65.1ppb NBDPS: 平均(SD): 37.2(9.2)ppb, 範囲: 22.1~62.3ppb
		二分脊椎症					
		水頭症					
		無耳症または小耳症					
		Conotruncal heart defects					
		心臓中隔欠損症					
		房室中隔欠損症					
		Obstructive heart defects					
		肺静脈還流異常症					
		口腔裂					
		食道閉鎖症					
		腸閉鎖/狭窄症					
		胆道閉鎖症					
		尿道下裂					
		Longitudinal limb deficiency defects					
		Transverse limb deficiency defects					
		頭蓋骨縫合早期癒合症					
		横隔膜ヘルニア					
		臍帯ヘルニア					
		胃壁破裂					
心臓中隔欠損症							
心室流出路閉塞							
口腔裂孔							

※単位変化量を10ppbあたりに換算

NBDPS: 第1三半期に出産前のケア、過去の出産回数、母親の年齢、母親の人種/民族、母親の学歴。調整単一モデルには、妊娠前1月から妊娠第1三半期までの葉酸/マルチビタミンの使用、喫煙、飲酒も加えた。



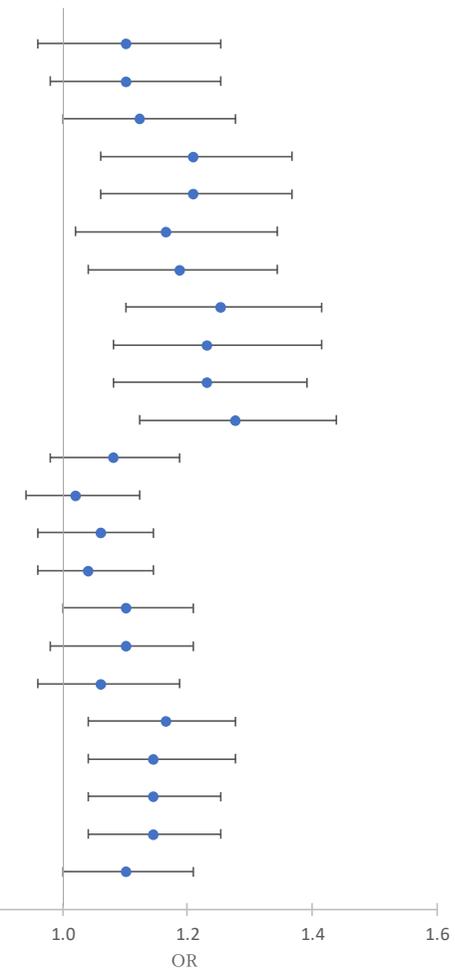
712

713

714

図 31 先天異常を解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 42 に示す研究における先天異常 OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	調整因子	濃度範囲
Zhang et al. (2016)	出生時	全先天性心疾患	通年	妊娠第1ヶ月平均値(8時間値ベース)	-	母親の年齢, 学歴,	平均値: 36.3 ppb 範囲: 0.5~167.5 ppb
					NO2	経産, 出生児性別,	
					SO2	受胎季節	
					CO		
				妊娠第2ヶ月平均値(8時間値ベース)	-		
					NO2		
					SO2		
					CO		
				妊娠第3ヶ月平均値(8時間値ベース)	-		
					NO2		
					SO2		
					CO		
				妊娠第1週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第2週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第3週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第4週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第5週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第6週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第7週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第8週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第9週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第10週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第11週平均値(8時間値ベース)			
				妊娠第12週平均値(8時間値ベース)			



※単位変化量を10ppbあたりに換算

715

716

717

図 31 先天異常を解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 42 に示す研究における先天異常 OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	備考	濃度範囲
Zhang et al. (2016)	出生時	心室中隔欠損症	通年	妊娠第1ヶ月平均値(8時間値ベース)	-	母親の年齢, 学歴, 経産, 出生児性別, 受胎季節	平均値: 36.3 ppb 範囲: 0.5~167.5 ppb
					NO2		
					SO2		
					CO		
				妊娠第2ヶ月平均値(8時間値ベース)	-		
					NO2		
					SO2		
					CO		
				妊娠第3ヶ月平均値(8時間値ベース)	-		
					NO2		
					SO2		
					CO		
				妊娠第1週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第2週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第3週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第4週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第5週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第6週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第7週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第8週平均値(8時間値ベース)	-		
妊娠第9週平均値(8時間値ベース)	-						
妊娠第10週平均値(8時間値ベース)	-						
妊娠第11週平均値(8時間値ベース)	-						
妊娠第12週平均値(8時間値ベース)	-						

※単位変化量を10ppbあたりに換算

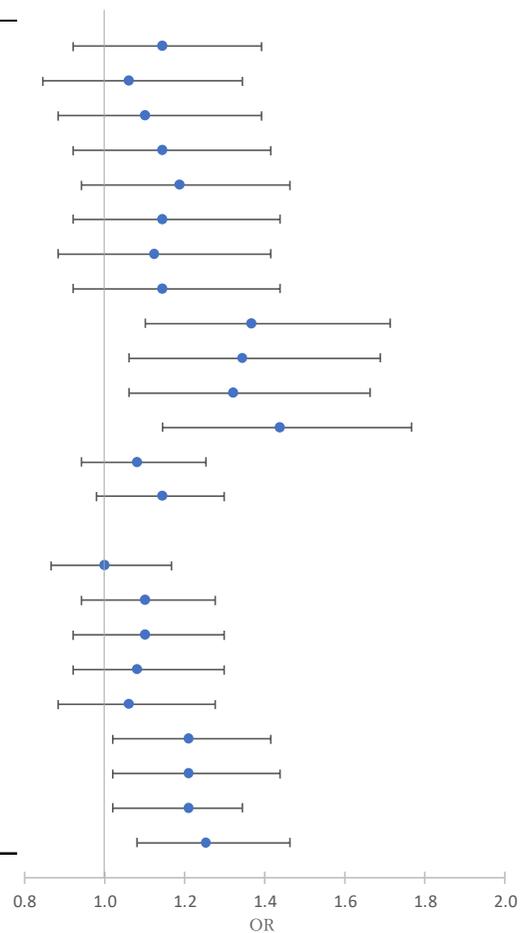
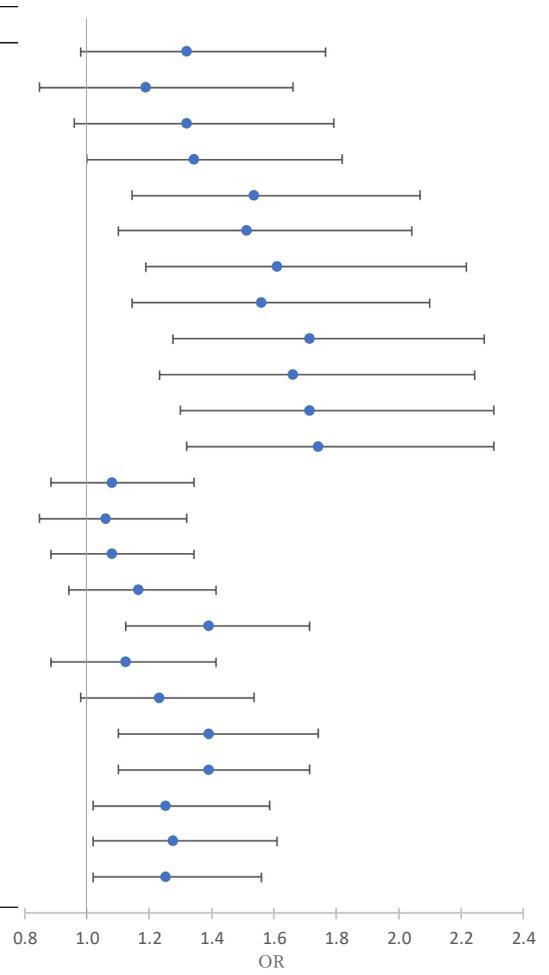


図 31 先天異常を解析した海外研究の結果 (続き)

(表 42 に示す研究における先天異常 OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	備考	濃度範囲
Zhang et al. (2016)	出生時	ファロー四徴症	通年	妊娠第1ヶ月平均値(8時間値ベース)	-	母親の年齢, 学歴, 経産, 出生児性別, 受胎季節	平均値: 36.3 ppb 範囲: 0.5~167.5 ppb
				NO2			
				SO2			
				CO			
				妊娠第2ヶ月平均値(8時間値ベース)	-		
				NO2			
				SO2			
				CO			
				妊娠第3ヶ月平均値(8時間値ベース)	-		
				NO2			
				SO2			
				CO			
				妊娠第1週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第2週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第3週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第4週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第5週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第6週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第7週平均値(8時間値ベース)	-		
				妊娠第8週平均値(8時間値ベース)	-		
妊娠第9週平均値(8時間値ベース)	-						
妊娠第10週平均値(8時間値ベース)	-						
妊娠第11週平均値(8時間値ベース)	-						
妊娠第12週平均値(8時間値ベース)	-						



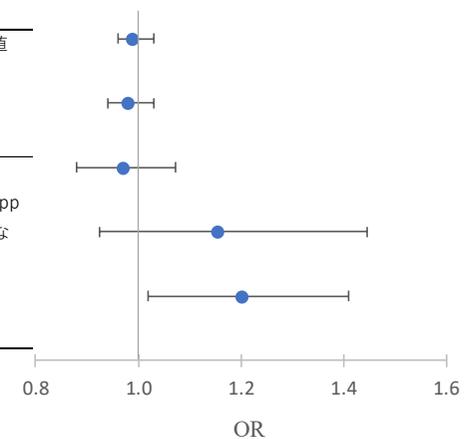
※単位変化量を10ppbあたりに換算

722  
723  
724

図 31 先天異常を解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 42 に示す研究における先天異常 OR に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲
Zhou et al. (2017)	-	口唇裂(口蓋裂有/無) 口蓋裂(単独)	通年	妊娠5~10週平均値(日平均値ベース)	出産児性別, 人種/民族, 母親の年齢, 学歴, 妊娠中の喫煙, 経産有無	生出生児平均値 (SD): 40.5(9.3)ppb 範囲: 15.0~
Lavigne et al. (2019)	-	先天性心疾患全般 心室中隔欠損症 心房中隔欠損症	温暖期(5~10月)	妊娠2~8週目の平均値(日最高8時間値ベース)	出産時の母親の年齢, 乳児の性別, 分娩数, 妊娠中の喫煙状況, 妊娠年齢, 出生時体重, 母親の糖尿病, 母親の妊娠高血圧腎症, 3つの近隣地区の社会経済的状況 (SES) 変数, トロント市内の近隣のランダム効果, 同一母親による長期間の出産を考慮した家族内のクラスターリングのランダム効果	平均値 (SD): 23.8(6.1)ppb 範囲: 記載なし

※単位変化量を10ppbあたりに換算



726

727

728

729

730

731

図 31 先天異常を解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 42 に示す研究における先天異常 OR に関する解析結果のまとめ)

732 2.6. 発達への影響に関する知見の整理結果

733 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と胎児または乳幼児の発達との関連性について検討した知見としては、  
734 海外における数カ月単位、年単位での解析を行った研究をメタ解析によって統合した研究  
735 が 1 報(表 45)、数カ月単位、年単位での解析を行った海外におけるコホート研究及び長期  
736 追跡研究が 3 報(表 47)あった。

737

738 海外における研究をシステマチックレビューにより収集し統合したメタ解析研究は 1 報  
739 あり(表 45)、Flores-Pajot *et al.* (2016)において、妊娠中の数カ月単位の O<sub>3</sub> 曝露と 2~4 歳児  
740 の自閉スペクトラム症との関連性について、2 報の解析結果を統合した結果、妊娠第 3 三半  
741 期および全妊娠期間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と自閉スペクトラム症に正の関連性がみられた(図 32)。

742

743 海外におけるコホート研究及び長期追跡研究は 3 報あり(表 47)、妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と発達  
744 に関連性がみられなかったとした研究が 1 報、一部の対象者や曝露の期間において発達と  
745 の正の関連性がみられたとした研究が 1 報、発達遅延との正の関連性がみられたとした研  
746 究が 1 報であった。

747 Lin *et al.* (2014a)では、12 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度(7~19 時)の妊娠第 1、2、3 三半期での神経行  
748 動的試験スコアに関連性はみられなかった(図 33)。Kerin *et al.* (2018)では、自閉症スペク  
749 トラム症患者において日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の全妊娠期間平均値、妊娠第 1、2、3 三半期平  
750 均値と認知機能、適応機能の発達に関連性はみられなかった(図 34)。Ha *et al.* (2019)では、  
751 日平均 O<sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2 三半期及び全妊娠期間の平均値と発達遅延全般に正の関連性がみ  
752 られ、PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルにおいても関連性は維持された(図 35)。

753

754

755

756 2.6.1. 発達への影響に関する海外研究

757 ■ 数カ月単位及び年単位の発達への影響を評価したメタ解析研究

758 表 45 発達への影響を評価したメタ解析研究【1報】

759

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Flores-Pajot <i>et al.</i> (2016)	米国, 台湾	1997~2010年 (O <sub>3</sub> を含む研究 のみ)	2016年3月30日ま でに執筆された子供 を対象とするコホー ト研究2件(7コホー ト), 症例対照研究6 件。O <sub>3</sub> についてはコ ホート研究1件, 症 例対照研究2件	DSM-IV-R (Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition- Revise), ICD-9-CM code 299.0, ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), ADOS(Autism Diagnostic Observation Schedule) に基づく診断	O <sub>3</sub> : 研究ごと に妊娠第1, 2, 3三半期, 全妊 娠期間, 生後 最高3年間平 均値	全妊娠期平均 値 O <sub>3</sub> 濃度が 評価されてい る2報につい て平均 (SD):36(8.1) ppb(Volk <i>et al.</i> ), 中央値: 106.43 ppb(Jung <i>et al.</i> )	文献により子供の 性別, 年齢, 母親 の年齢, 出生地, 人種/民族, 分娩法, 経産回数, 妊娠週 数, 両親の学歴, 社会経済状況また は収入, 妊娠中の 喫煙等	妊娠中のO <sub>3</sub> 曝露と自閉スペ クトラム症の関連性を評価 した2報のメタ解析の結果, 妊娠第3三半期および全妊 娠期間の平均O <sub>3</sub> 濃度と自閉 スペクトラム症に弱い正の 関連性がみられた。妊娠第 1, 2三半期平均O <sub>3</sub> 濃度との 関連性はみられなかった。

760

表 46 自閉症スペクトラム症への影響を解析した海外メタ解析研究の結果

761

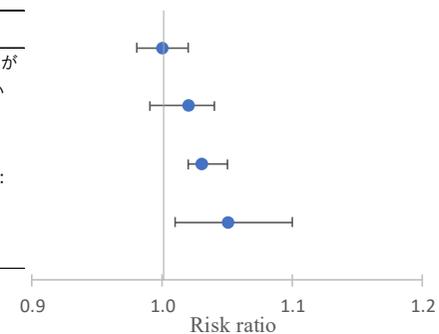
(表 45 に示す研究における自閉症スペクトラム症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	Risk Ratio	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Flores-Pajot <i>et al.</i> (2016)	2歳～5歳未満 (Volk <i>et al.</i> ), 診断時平均年齢(SD) 6.26(2.9)歳 (Jung <i>et al.</i> )	自閉症スペクトラム障害	10	通年	第1三半期(日平均値ベース)	1.00	0.98	1.02	-	文献により子供の性別, 年齢, 母親の年齢, 出生地, 人種/民族, 分娩法, 経産回数, 妊娠週数, 両親の学歴, 社会経済状況または収入, 妊娠中の喫煙等
					第2三半期(日平均値ベース)	1.02	0.99	1.04		
					第3三半期(日平均値ベース)	1.03	1.02	1.05		
					全妊娠期間平均(日平均値ベース)	1.05	1.01	1.10		

762

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Flores-Pajot <i>et al.</i> (2016)	2歳～5歳未満 (Volk <i>et al.</i> ), 診断時平均年齢 (SD) 6.26(2.9)歳 (Jung <i>et al.</i> )	自閉症スペクトラム障害	通年	第1三半期(日平均値ベース) 第2三半期(日平均値ベース) 第3三半期(日平均値ベース) 全妊娠期間平均(日平均値ベース)	O3濃度	文献により子供の性別, 年齢, 母親の年齢, 出生地, 人種/民族, 分娩法, 経産回数, 妊娠週数, 両親の学歴, 社会経済状況または収入, 妊娠中の喫煙等	全妊娠期間平均値 O3濃度が評価されている3報についてそれぞれ平均(SD): 36.8(8.9)ppb, 平均(SD):36(8.1) ppb, 中央値: 106.43 ppb

※単位変化量は10ppb



763

764

図 32 自閉症スペクトラム症への影響を解析した海外メタ解析研究の結果

765

(表 45 に示す研究における自閉症スペクトラム症に関する解析結果のまとめ)

766

767

768

表 47 発達への影響を評価した海外研究【3報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Lin <i>et al.</i> (2014a)	台湾：11市(大気測定局のある市)	2003年10月～2004年1月	2003年10月～2004年1月の間に出生した新生児とその母親：629組中533組 母親に妊娠期間中の喫煙歴、新生児に先天性異常、早産、低体重がある組を除外	インタビュー調査	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 第2, 第3三半期(12時間平均値(7～19時)ベース)	対象者平均(SD), 範囲 -妊娠第1三半期平均値: 38.87(5.30) ppb, 29.86～52.52 ppb -妊娠第2三半期平均値: 34.32(6.35) ppb, 19.07～49.18 ppb -妊娠第3三半期平均値: 37.45(10.18) ppb, 22.65～62.84 ppb	母親の学歴, 国籍, 妊娠週数, 出産児の性別, 母乳育児, 受動喫煙, 保育者	生後6カ月間平均O <sub>3</sub> 濃度(いずれも12時間平均値ベース(7～19時))と6カ月齢時の全身運動, 微細運動, 言語, 社会的・個人的機能の発達及び神経行動学的発達全体に関する神経行動学的スケールによるスコアとの関連性はみられなかった。また, 18カ月齢時のスコアは妊娠第1, 2, 3三半期平均O <sub>3</sub> 濃度と関連性はみられなかった。
Kerin <i>et al.</i> (2018)	米国：カリフォルニア州	1999～2007年	CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment) 調査登録時月齢24～60カ月の自閉スペクトラム症児325人, 通常発達児227人(1999～2007年カリフォルニア州出生)	認知能力を Mullen Scales of Early Learning(MSEL), 適応機能を the Vineland Adaptive Behavior Scales(VABS), Autism Diagnostic Observation Schedule calibrated severity score を用いて評価	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3三半期, 全妊娠期間(日最高8時間値ベース)	妊娠第1, 2, 3三半期平均値の対象者平均値(SD): 37.0(12.9)ppb, 37.5(13.6)ppb, 37.4(13.4)ppb 全妊娠期間平均値 対象者平均値(SD):37.3(8.1)ppb	性別, 家庭内最高学歴, センター, 人種, 母親の年齢, 妊娠中喫煙, 受胎季節, 持家	自閉スペクトラム症児の認知機能(MSEL)や適応機能(VABS)の総合スコアは全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。VABS, MSELのサブスケールについてもO <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。通常発達児においても全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度とMSELスコアやVABSスコアに関連性はみられなかった。
Ha <i>et al.</i> (2019)	米国：ニューヨーク市を除く	2008～2010年 出生の子供が	2008～2010年に出生し地理的に特定可能な住所を持ち,	Ages and Stages Questionnaire を用いて保護者が各分野6	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3三半期, 全妊	生後1年間平均値 対象者平均値(SD):	母親の年齢, 学歴, 人種/民族, 喫煙, 妊娠	妊娠第2三半期, 全妊娠期間の平均O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と総合的スクリーニング

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
	くニュー ヨーク州	生後 8~36 カ 月の期間	調査期間中に少なくとも 1 回の早期発達の測定を行った 4809 人の単胎児と 1016 人の双胎児。全体またはいずれかの分野で発達遅延とされたのは 22.8%(1329 人)。	項目の発達の状況を 1~10 のスコアで評価。月齢平均より 2SD 以上低いスコアを発達遅延とする。	娠期間 (日平均値ベース)	37.6(2.1)ppb, 範囲 : 30.3~43.1ppb	中の飲酒, 保険, 単胎/双胎, 妊娠高血圧, 妊娠糖尿病, 妊娠週数, 出生体重, 受胎季節, 不妊治療, 生後曝露	に基づく発達遅延に正の関連性がみられた。領域別では微細運動, 個人的・社会的機能における発達遅延と妊娠第 2 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性がみられた。PM <sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルでも概ね同様の結果がみられた。

771

772

773

表 48 発達影響を解析した Lin *et al.* (2014a)の結果

(表 47 発達影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	スコア変化	SE	調整汚染物質	調整因子
Lin <i>et al.</i> (2014a)	生後 6 カ月	全身運動 発達	1	通年	妊娠第 1 三半期平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)	-0.056	0.044	-	母親の学歴, 国籍, 妊娠週数, 出産児の性別, 母乳育児, 受動喫煙, 保育者
					妊娠第 2~3 三半期平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)	0.001	0.028		
		微細運動 発達			妊娠第 1 三半期平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)	-0.037	0.024		
					妊娠第 2~3 三半期平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)	0.003	0.016		
		言語発達			妊娠第 1 三半期平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)	-0.019	0.030		
					妊娠第 2~3 三半期平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)	0.012	0.020		
					妊娠第 1 三半期平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)	0.016	0.025		

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	スコア変化	SE	調整汚染物質	調整因子
		社会的・個人的機能発達			妊娠第2～3 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	0.009	0.022		
		神経行動学的発達総合			妊娠第1 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	-0.116	0.091		
	生後18カ月	全身運動発達			妊娠第2～3 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	0.030	0.058		
		微細運動発達			妊娠第1 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	-0.012	0.017		
					妊娠第2～3 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	-0.001	0.011		
		言語発達			妊娠第1 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	-0.022	0.019		
					妊娠第2～3 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	-0.015	0.013		
		社会的・個人的機能発達			妊娠第1 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	-0.018	0.024		
					妊娠第2～3 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	0.018	0.017		
		神経行動学的発達総合			妊娠第1 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	0.030	0.017		
					妊娠第2～3 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	0.022	0.015		
		妊娠第1 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)			-0.026	0.052			
	妊娠第2～3 三半期平均値(12時間平均値(7～19時)ベース)	0.029			0.036				

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲	
Lin et al. (2014a)	生後6カ月	全身運動発達	通年	妊娠第1三半期平均値(12時間	母親の学歴, 国籍, 妊娠週数, 出産児の性別, 母乳育児, 受動喫煙, 保育者	対象者平均(SD), 範囲 妊娠第1三半期: 38.87(5.30) ppb, 29.86 ~52.52 ppb	
				時間平均値(7~19時)ベース)			
		妊娠第2~3三半期平均値(12時間		妊娠第2三半期: 34.32(6.35) ppb, 19.07 ~49.18 ppb			
		時間平均値(7~19時)ベース)					
		妊娠第1三半期平均値(12時間					妊娠第3三半期: 37.45(10.18) ppb, 22.65 ~62.84 ppb
		時間平均値(7~19時)ベース)					
		妊娠第2~3三半期平均値(12時間					
		時間平均値(7~19時)ベース)					
		妊娠第1三半期平均値(12時間					
		時間平均値(7~19時)ベース)					
	妊娠第2~3三半期平均値(12時間						
	時間平均値(7~19時)ベース)						
	妊娠第1三半期平均値(12時間						
	時間平均値(7~19時)ベース)						
	生後18カ月	全身運動発達	通年	妊娠第1三半期平均値(12時間	母親の学歴, 国籍, 妊娠週数, 出産児の性別, 母乳育児, 受動喫煙, 保育者	対象者平均(SD), 範囲 妊娠第1三半期: 38.87(5.30) ppb, 29.86 ~52.52 ppb	
				時間平均値(7~19時)ベース)			
		妊娠第2~3三半期平均値(12時間		妊娠第2三半期: 34.32(6.35) ppb, 19.07 ~49.18 ppb			
		時間平均値(7~19時)ベース)					
		妊娠第1三半期平均値(12時間					妊娠第3三半期: 37.45(10.18) ppb, 22.65 ~62.84 ppb
		時間平均値(7~19時)ベース)					
妊娠第2~3三半期平均値(12時間							
時間平均値(7~19時)ベース)							
妊娠第1三半期平均値(12時間							
時間平均値(7~19時)ベース)							
妊娠第2~3三半期平均値(12時間							
時間平均値(7~19時)ベース)							
妊娠第1三半期平均値(12時間							
時間平均値(7~19時)ベース)							

※単位変化量を10ppbあたりに換算

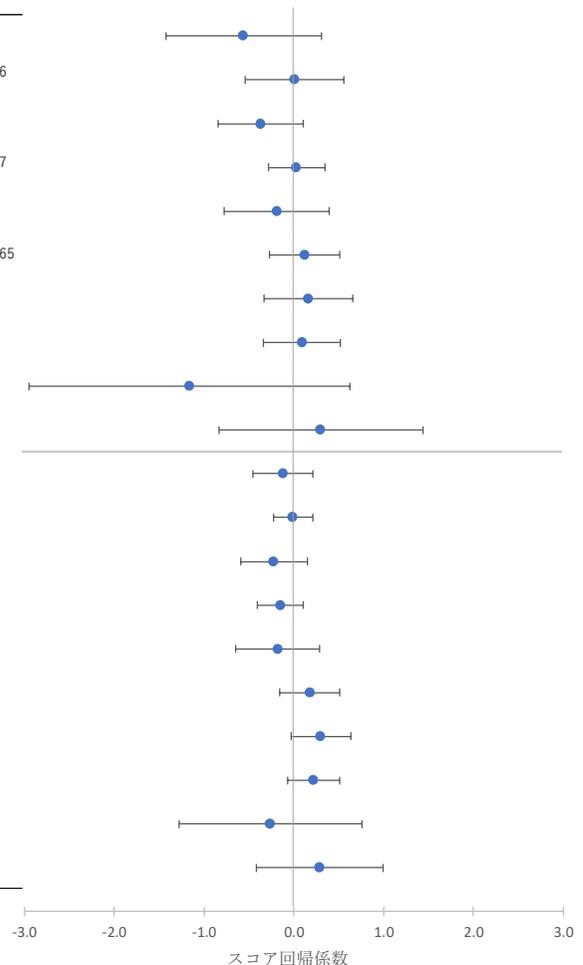


図 33 発達影響を解析した Lin et al. (2014a)の結果  
(表 47 発達影響に関する解析結果のまとめ)

774  
775  
776

777

778

779

表 49 発達影響を解析した Kerin *et al.* (2018)の結果

(表 47 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	スコア変化/変化率	単位	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Kerin <i>et al.</i> (2018)	生後 24~60 カ月	VABS 運動スキル	11.1	通年	全妊娠期間平均値 (日最高 8 時間値ベース)	-0.91	(スコア変化)	-4.38	2.56	-	性別, 家庭内最高学歴, センター, 人種, 母親の年齢, 妊娠中喫煙, 受胎季節, 持家	自閉症スペクトラム症患者児
		MSEL 総合発達指数				-0.06		-2.78	2.66			
		MSEL 言語発達指数				0.18		-4.90	5.27			
		MSEL 非言語発達指数				-0.39		-4.66	3.88			
		ADOS 自閉症重度スコア(CSS)				-0.39		-4.66	3.88			
		VABS 運動スキル				-1.06		-3.13	1.00			
		MSEL 総合発達指数			妊娠第 1 三半期(日最高 8 時間値ベース)	-0.32	-1.94	1.29				
		MSEL 言語発達指数				0.08	-2.94	3.10				
		MSEL 非言語発達指数				-1.13	-3.67	1.41				
		ADOS 自閉症重度スコア(CSS)				0.04	-0.14	0.23				
		VABS 運動スキル				妊娠第 2 三半期(日最高 8 時間値ベース)	-0.84	-2.71	1.03			
		MSEL 総合発達指数					-0.20	-1.67	1.26			
		MSEL 言語発達指数			-0.34		-3.08	2.39				
		MSEL 非言語発達指数			-0.32		-2.62	1.98				
		ADOS 自閉症重度スコア(CSS)			0.11		-0.06	0.28				
		VABS 運動スキル			1.37		-0.77	3.50				

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	スコア変化/変化率	単位	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考																										
		MSEL 総合発達指数			妊娠第3 三半期(日最高8 時間値ベース)	0.53		-1.14	2.21																													
		MSEL 言語発達指数				0.35		-2.77	3.47																													
		MSEL 非言語発達指数				1.40		-1.23	4.02																													
		ADOS 自閉症重度スコア(CSS)				-0.06		-0.25	0.13																													
		VABS 運動スキル			全妊娠期間平均値(日最高8 時間値ベース)	0.48			-3.68				4.64																									
		MSEL 総合発達指数				0.76			-3.28				4.80																									
		MSEL 言語発達指数				0.37			-4.48				5.22																									
		MSEL 非言語発達指数				1.15			-2.91				5.20																									
		VABS 総合スコア			全妊娠期間平均値(日最高8 時間値ベース)	-0.91							% (スコア変化率)						-8.74	6.98																		
		VABS コミュニケーション				0.23							-8.75						9.28																			
		VABS 日常生活				-1.91							-8.87						5.08																			
		VABS 社会性				1.60							-6.13						9.38																			
		VABS 総合スコア			妊娠第1 三半期(日最高8 時間値ベース)	-2.19														-6.85						2.49												
		VABS コミュニケーション				-1.78														-7.12						3.58												
		VABS 日常生活				-2.03														-6.17						2.12												
		VABS 社会性				-0.36														-4.96						4.26												
		VABS 総合スコア			妊娠第2 三半期(日最高8 時間値ベース)	-1.31																										-5.54	2.94					
		VABS コミュニケーション				-0.55																										-5.40	4.31					

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、 等)	スコア変 化/変化 率	単位	95%CI		調整汚 染物質	調整因子	備考								
		VABS 日常生活			妊娠第3 三半期(日 最高8 時間値ベー ス)	-1.22		-4.98	2.55											
		VABS 社会性				-0.17		-4.34	4.02											
		VABS 総合スコア				3.60		-1.24	8.46											
		VABS コミュニケーシ ョン				3.41		-2.13	8.98											
		VABS 日常生活				2.15		-2.15	6.47											
		VABS 社会性				2.84		-1.92	7.62											
		VABS 総合スコア			1.42	-2.68		5.69												
		VABS コミュニケーシ ョン			0.80	-2.82		4.55												
		VABS 日常生活			2.43	-1.62		6.63												
		VABS 社会性			1.07	-2.35		4.61												
																				通常発達児

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲	備考
Kerin et al. (2018)	生後24~60カ月	VABS 運動スキル	通年	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	性別, 家庭内最 高学歴, セン ター, 人種, 母 親の年齢, 妊娠 中喫煙, 受胎季 節, 持家	全妊娠期間平均値 平均 値(SD):37.3(8.1)ppb, 範 囲: 記載なし  妊娠第1, 2, 3半期平均 値 平均値(SD) : 37.0(12.9)ppb, 37.5(13.6)ppb, 37.4(13.4)ppb	自閉症スペクトラ ム症患者
		MSEL総合発達指数					
		MSEL 言語発達指数					
		MSEL 非言語発達指数					
		ADOS自閉症重度スコア(CSS)					
		VABS 運動スキル					
		MSEL総合発達指数					
		MSEL 言語発達指数					
		MSEL 非言語発達指数					
		ADOS自閉症重度スコア(CSS)					
		VABS 運動スキル					
		MSEL総合発達指数					
		MSEL 言語発達指数					
		MSEL 非言語発達指数					
		ADOS自閉症重度スコア(CSS)					
		VABS 運動スキル					
		MSEL総合発達指数					
		MSEL 言語発達指数					
		MSEL 非言語発達指数					
		ADOS自閉症重度スコア(CSS)					
VABS 運動スキル							
MSEL総合発達指数							
MSEL 言語発達指数							
MSEL 非言語発達指数							
ADOS自閉症重度スコア(CSS)							
VABS 運動スキル							
MSEL総合発達指数							
MSEL 言語発達指数							
MSEL 非言語発達指数							

※単位変化量を10ppbあたりに換算

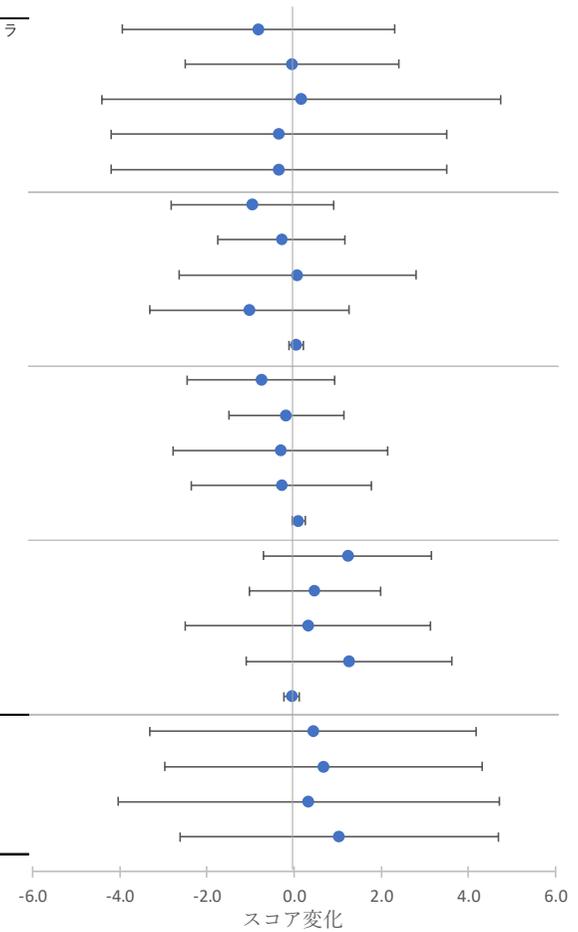


図 34 発達影響を解析した Kerin et al. (2018)の結果  
(表 47 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)

781  
782  
783  
784

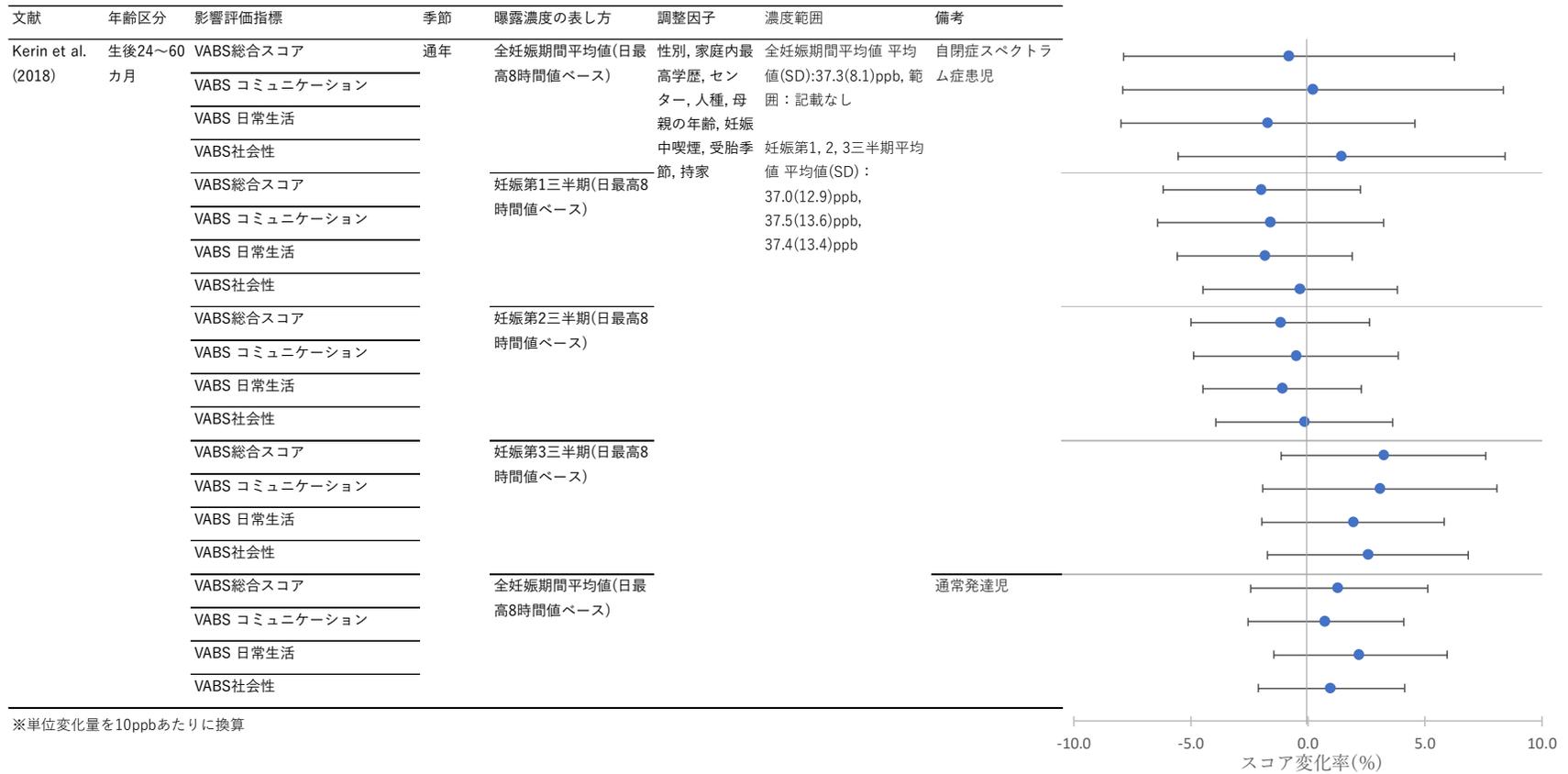


図 34 発達影響を解析した Kerin et al. (2018)の結果 (続き)  
 (表 47 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)

785  
 786  
 787  
 788

表 50 発達影響を解析した Ha et al. (2019)の結果

(表 47 発達影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考		
Ha et al. (2019)	36 カ月齢	発達遅延全般	10	通年	全妊娠期間平均(日平均値ベース)	1.017	1.006	1.029	-	母親の年齢, 学歴, 人種/民族, 喫煙, 妊娠中の飲酒, 保険, 単胎/双胎, 妊娠高血圧, 妊娠糖尿病, 妊娠週数, 出生体重, 受胎季節, 不妊治療, 生後曝露	-		
		コミュニケーション発達遅延				0.997	0.989	1.006					
		微細運動発達遅延				1.010	1.004	1.015					
		粗大運動発達遅延				1.006	1.000	1.012					
		個人的・社会的機能発達遅延				1.010	1.004	1.016					
		問題解決能力発達遅延				1.002	0.997	1.008					
		発達遅延全般				1.017	1.006	1.029				PM <sub>2.5</sub>	
		コミュニケーション発達遅延				0.998	0.990	1.007					
		微細運動発達遅延				1.010	1.004	1.015					
		粗大運動発達遅延				1.006	1.000	1.012					
		個人的・社会的機能発達遅延				1.010	1.004	1.016					
		問題解決能力発達遅延				1.002	0.997	1.008					
		発達遅延全般				1.020	1.008	1.032				-	単胎児
		コミュニケーション発達遅延				1.006	0.999	1.013					
		微細運動発達遅延				0.999	0.990	1.008					
		粗大運動発達遅延				1.011	1.005	1.017					
		個人的・社会的機能発達遅延				1.012	1.005	1.018					
		問題解決能力発達遅延				1.004	0.999	1.010					
		発達遅延全般				0.995	0.983	1.007					
		コミュニケーション発達遅延				1.025	1.013	1.037					
	微細運動発達遅延	0.961	0.948	0.975	双胎児								
	粗大運動発達遅延	0.985	0.965	1.005									
	個人的・社会的機能発達遅延	0.992	0.985	0.998									
	問題解決能力発達遅延	1.006	0.998	1.014									
	36 カ月齢	発達遅延全般	コミュニケーション発達遅延	10	通年	妊娠第1三半期平均(日平均値ベース)	1.000	0.994	1.006	-	-		
							0.996	0.991	1.000				
							1.002	0.999	1.005				
							1.001	0.998	1.004				

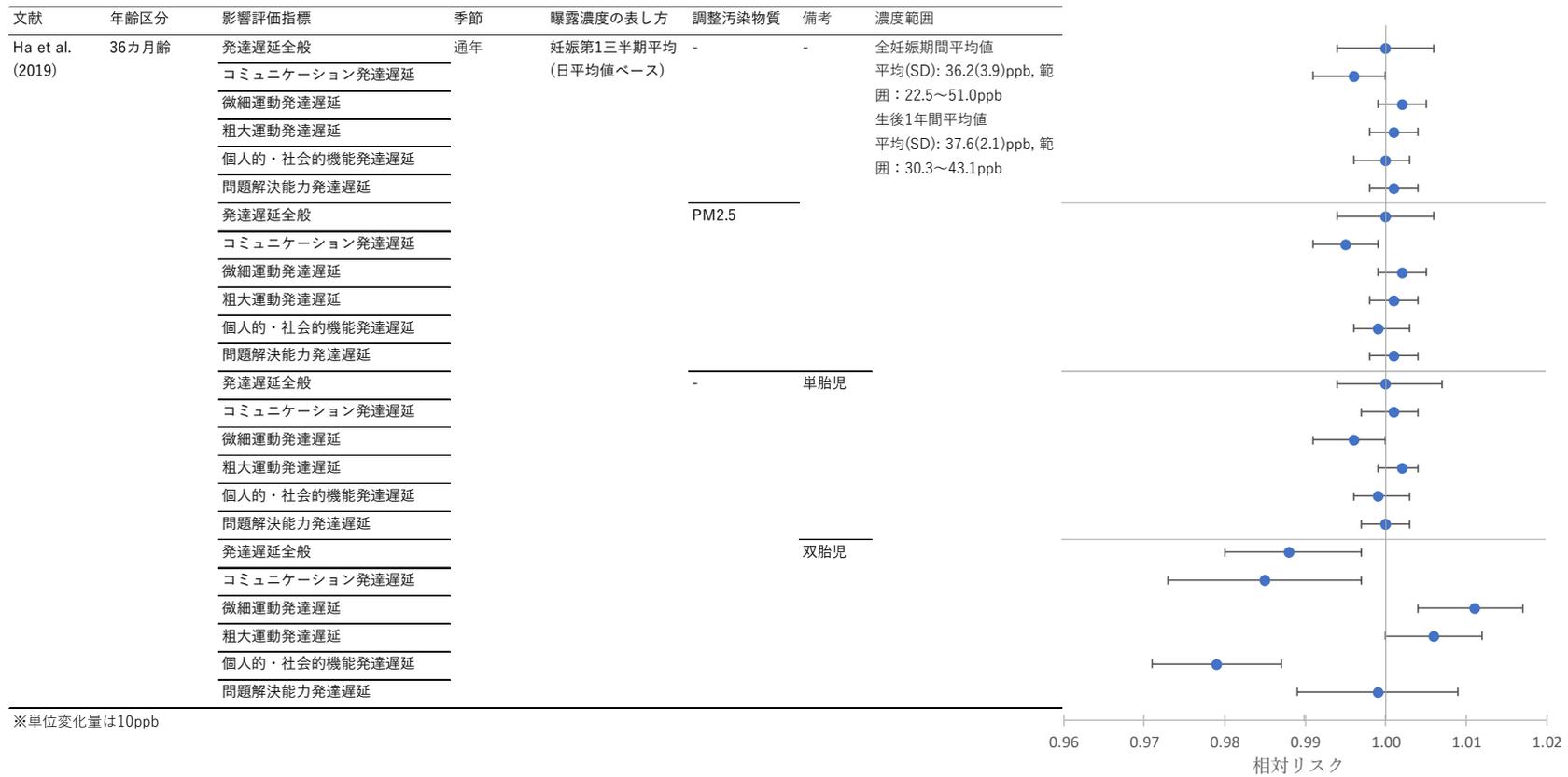
文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
		個人的・社会的機能発達遅延				1.000	0.996	1.003	PM <sub>2.5</sub>			
		問題解決能力発達遅延				1.001	0.998	1.004				
		発達遅延全般				1.000	0.994	1.006				
		コミュニケーション発達遅延				0.995	0.991	0.999				
		微細運動発達遅延				1.002	0.999	1.005				
		粗大運動発達遅延				1.001	0.998	1.004				
		個人的・社会的機能発達遅延				0.999	0.996	1.003				
		問題解決能力発達遅延				1.001	0.998	1.004				
		発達遅延全般				1.000	0.994	1.007				-
		コミュニケーション発達遅延				1.001	0.997	1.004				
		微細運動発達遅延				0.996	0.991	1.000				
		粗大運動発達遅延				1.002	0.999	1.004				
		個人的・社会的機能発達遅延				0.999	0.996	1.003				
		問題解決能力発達遅延				1.000	0.997	1.003				
		発達遅延全般				0.988	0.980	0.997				
		コミュニケーション発達遅延				0.985	0.973	0.997				
		微細運動発達遅延				1.011	1.004	1.017				
		粗大運動発達遅延				1.006	1.000	1.012				
		個人的・社会的機能発達遅延				0.979	0.971	0.987				
		問題解決能力発達遅延				0.999	0.989	1.009				
	36カ月齢	発達遅延全般			妊娠第2三半期平均(日平均値ベース)	1.007	1.001	1.014	PM <sub>2.5</sub>			
	コミュニケーション発達遅延	1.002			0.998	1.007						
	微細運動発達遅延	1.003			1.000	1.006						
	粗大運動発達遅延	1.000			0.997	1.003						
	個人的・社会的機能発達遅延	1.009			1.005	1.012						
	問題解決能力発達遅延	1.000			0.997	1.003						
	発達遅延全般	1.010			1.003	1.016						
	コミュニケーション発達遅延	1.003			0.998	1.008						
	微細運動発達遅延	1.005			1.002	1.008						
	粗大運動発達遅延	1.001			0.997	1.004						
	個人的・社会的機能発達遅延	1.010			1.006	1.014						

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
		問題解決能力発達遅延				1.001	0.998	1.004			
		発達遅延全般				1.007	1.001	1.014			
		コミュニケーション発達遅延				0.999	0.996	1.003			
		微細運動発達遅延				1.003	0.998	1.007			
		粗大運動発達遅延				1.003	1.000	1.006			
		個人的・社会的機能発達遅延				1.009	1.006	1.013			
		問題解決能力発達遅延				1.001	0.997	1.004			
		発達遅延全般				1.006	0.998	1.013			
		コミュニケーション発達遅延				1.016	1.009	1.023			
		微細運動発達遅延				0.983	0.975	0.991			
		粗大運動発達遅延				1.012	0.999	1.025			
		個人的・社会的機能発達遅延				1.007	1.002	1.013			
		問題解決能力発達遅延				1.003	0.996	1.009			
		発達遅延全般				1.007	1.000	1.013			
		コミュニケーション発達遅延				1.002	0.997	1.006			
		微細運動発達遅延				1.002	0.999	1.006			
	粗大運動発達遅延	1.001				0.997	1.005				
	個人的・社会的機能発達遅延	1.000				0.996	1.003				
	問題解決能力発達遅延	1.003				1.000	1.006				
	発達遅延全般	1.005				0.998	1.012	PM <sub>2.5</sub>			
	コミュニケーション発達遅延	0.999				0.994	1.004				
	微細運動発達遅延	1.002				0.998	1.005				
	粗大運動発達遅延	1.001				0.997	1.005				
	個人的・社会的機能発達遅延	0.998				0.994	1.002				
	問題解決能力発達遅延	1.002				0.998	1.005				
	発達遅延全般	1.010				1.003	1.017				
	コミュニケーション発達遅延	1.002				0.998	1.006				
	微細運動発達遅延	1.003				0.998	1.008	-			
	粗大運動発達遅延	1.004				1.000	1.007				
	個人的・社会的機能発達遅延	1.001				0.997	1.005				
問題解決能力発達遅延	1.005	1.002	1.009								
発達遅延全般	1.007	1.000	1.013								
コミュニケーション発達遅延	1.002	0.997	1.006								
微細運動発達遅延	1.002	0.999	1.006								
粗大運動発達遅延	1.001	0.997	1.005								
個人的・社会的機能発達遅延	1.000	0.996	1.003								
問題解決能力発達遅延	1.003	1.000	1.006								
発達遅延全般	1.005	0.998	1.012	-							
コミュニケーション発達遅延	0.999	0.994	1.004								
微細運動発達遅延	1.002	0.998	1.005								
粗大運動発達遅延	1.001	0.997	1.005								
個人的・社会的機能発達遅延	0.998	0.994	1.002								
問題解決能力発達遅延	1.002	0.998	1.005								
発達遅延全般	1.010	1.003	1.017								
コミュニケーション発達遅延	1.002	0.998	1.006								
微細運動発達遅延	1.003	0.998	1.008								
粗大運動発達遅延	1.004	1.000	1.007								
個人的・社会的機能発達遅延	1.001	0.997	1.005								
問題解決能力発達遅延	1.005	1.002	1.009								

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	相対リス ク	95%CI		調整汚 染物質	調整因子	備考
		発達遅延全般				0.978	0.970	0.986			双胎児
		コミュニケーション発達遅延				0.994	0.983	1.006			
		微細運動発達遅延				1.010	1.004	1.017			
		粗大運動発達遅延				0.990	0.984	0.996			
		個人的・社会的機能発達遅延				0.974	0.966	0.982			
		問題解決能力発達遅延				0.984	0.973	0.996			

791





795

796

797

図 35 発達影響を解析したHa et al. (2019)の結果 (妊娠第1三半期平均)  
(表 47 発達影響に関する解析結果のまとめ)



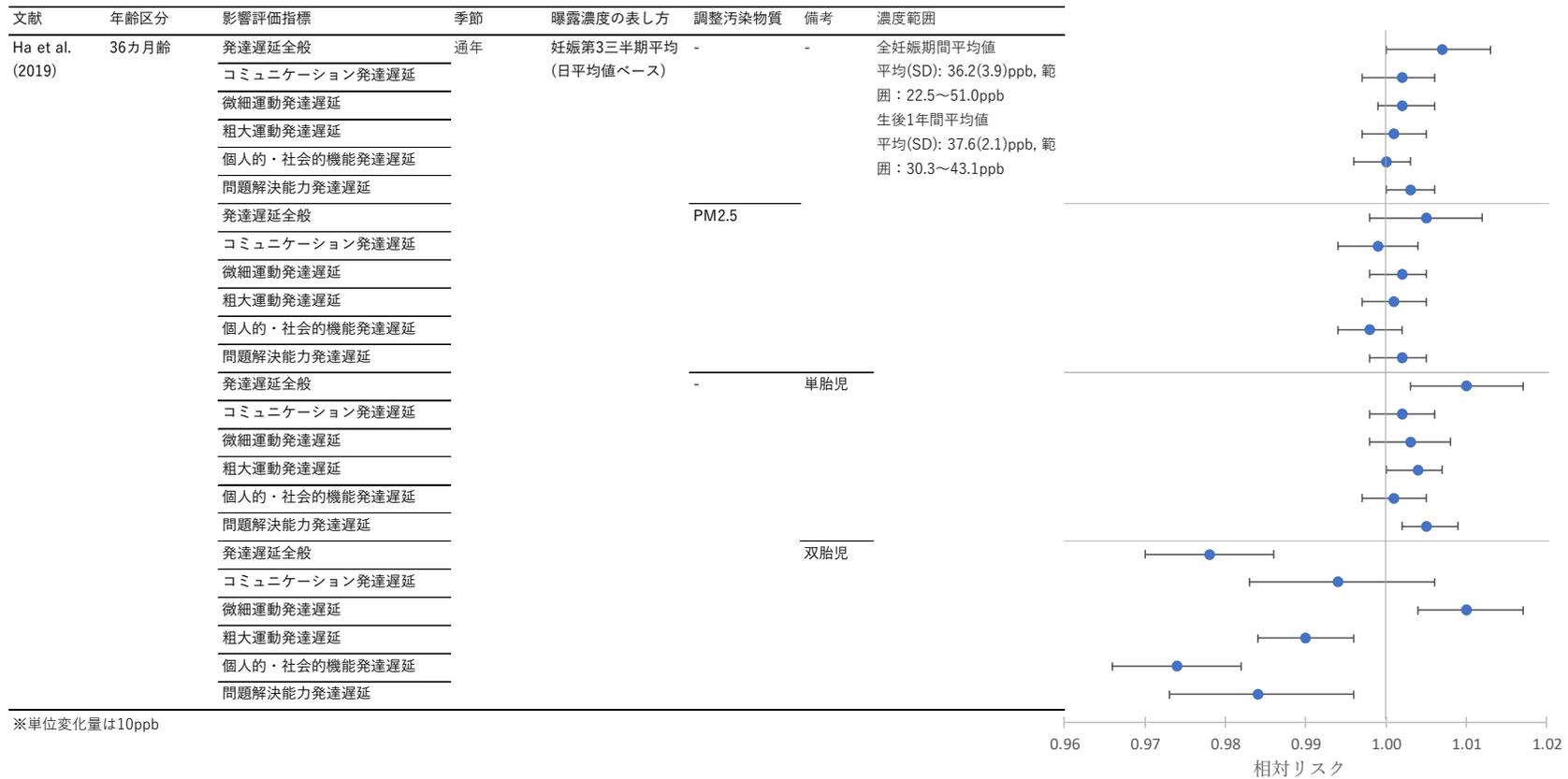


図 35 発達影響を解析したHa et al. (2019)の結果 (妊娠第3三半期平均)  
(表 47 発達影響に関する解析結果のまとめ)

802  
803  
804  
805  
806

807 2.7. 呼吸器症状への影響に関する知見の整理結果

808 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と新生児の呼吸器症状との関連性について検討した知見としては、海外  
809 における数カ月単位での解析を行ったコホート研究及び長期追跡研究が1報(表 51)あった。

810 Seeni *et al.* (2018)では、複数汚染物質モデルで妊娠前 90 日間, 妊娠第 1、2 三半期、全妊  
811 娠期間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と、新生児の一過性多呼吸に関連性はみられなかったが、出生時仮死、  
812 新生児呼吸窮迫症候群との間には正の関連性がみられた(図 36)。

813

814

815 2.7.1. 呼吸器症状への影響に関する海外研究

816 ■ 数カ月単位の呼吸器症状への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

817

818

表 51 新生児を対象として呼吸器症状への影響を評価した海外研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Seeni <i>et al.</i> (2018)	米国：12 医療センター, 15 病院委託地域	2002～2008 年	19 病院における 23 週以上で単胎出産の新生児 223,375 人。うち一過性多呼吸(胎児の肺液吸収遅延による一過性の呼吸窮迫)8,007 人, 仮死(呼吸不全(低酸素)に陥った状態)590 人, 呼吸窮迫症候群(サーファクタント欠乏による呼吸困難)7,325 人。	Consortium on Safe Labor の electronic medical records(EMRs)データ, 退院時記録の一方または両方から入手	O <sub>3</sub> : 妊娠前 90 日間, 妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	対象者間範囲 妊娠前 90 日間 平均値: 7.55～49.37ppb 妊娠第 1 三半期平均値: 8.11～48.73ppb 妊娠第 2 三半期平均値: 9.13～49.53ppb 全妊娠期間平均値: 13.39～46.38ppb	地域, 婚姻, 経産, 母親の年齢, 人種, BMI, 喫煙/飲酒, 帝王切開, 保険種類, 既存疾患(HIV, 高血圧, 糖尿病, 甲状腺疾患), 妊娠季節, 喘息, 妊娠糖尿病, 妊娠高血圧, 妊娠高血圧腎症, 子癇	交絡因子を調整した CO, NO <sub>x</sub> , SO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> との複数汚染物質モデルによる解析で, 妊娠前 90 日間, 妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と新生児の一過性多呼吸に関連性はみられなかったが, 出生時仮死, 新生児呼吸窮迫症候群との間には正の関連性がみられた。

819

820

821

表 52 新生児を対象に呼吸器症状を解析した海外研究の結果

822

(表 51 に示す呼吸器症状に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Seeni <i>et al.</i> (2018)	新生児	新生児一過性多呼吸	12.3	通年	妊娠前3カ月間平均値	0.97	0.91	1.04	CO, NOx, PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , SO <sub>2</sub>	*
						0.97	0.9	1.04		**
			12.32		妊娠第1三半期平均値	0.98	0.91	1.06		*
						0.98	0.91	1.05		**
			11.96		妊娠第2三半期平均値	0.94	0.87	1.01		*
						0.94	0.87	1.01		**
			7.83		全妊娠期間平均値	0.97	0.89	1.05		*
						0.97	0.89	1.05		**
			新生児(妊娠23~34週)		0.99	0.91	1.07	*		
			新生児(妊娠35~38週)		1.03	0.94	1.12			
	新生児(妊娠39~42週)	1.02	0.89	1.18						
	新生児	出生時仮死	12.3	妊娠前3カ月間平均値	1.76	1.25	2.48	*		
					1.48	1.14	1.91	**		
			12.32	妊娠第1三半期平均値	1.72	1.32	2.24	*		
					1.83	1.40	2.39	**		
			11.96	妊娠第2三半期平均値	1.34	1.03	1.75	*		
1.33					1.01	1.74	**			

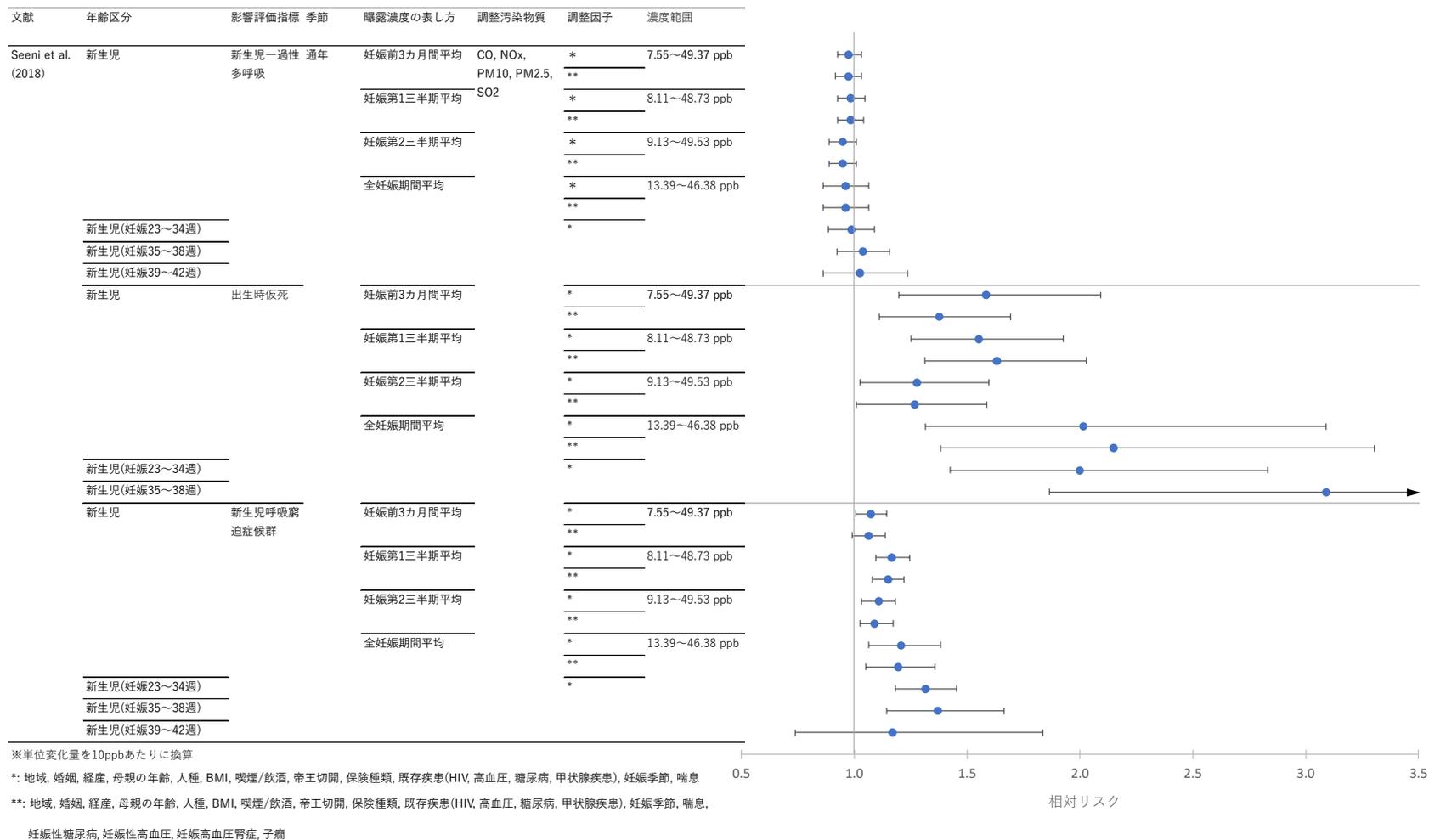
文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	
			7.83		全妊娠期間平均値	1.73	1.24	2.42		*	
						1.82	1.29	2.55		**	
	新生児(妊娠 23 ~34 週)		7.83		全妊娠期間平均値	1.72	1.32	2.26		*	
						2.42	1.63	3.61			
	新生児(妊娠 35 ~38 週)		12.3		妊娠前 3 カ月間平均値	1.09	1.01	1.18		*	
						1.08	0.99	1.17		**	
	新生児	新生児呼吸窮迫症候群	12.32		妊娠第 1 三半期平均	1.21	1.12	1.31		*	
						1.19	1.10	1.28		**	
						妊娠第 2 三半期平均値	1.13	1.04		1.22	*
							1.11	1.03		1.21	**
	新生児(妊娠 23 ~34 週)		11.96		全妊娠期間平均値	1.16	1.05	1.29		*	
						1.15	1.04	1.27		**	
						1.24	1.14	1.34		*	
						1.28	1.11	1.49			
	新生児(妊娠 35 ~38 週)		7.83			1.13	0.79	1.61			
						1.13	0.79	1.61			
新生児(妊娠 39 ~42 週)											

823 \*:地域, 婚姻, 経産, 母親の年齢, 人種, BMI, 喫煙/飲酒, 帝王切開, 保険種類, 既存疾患(HIV, 高血圧, 糖尿病, 甲状腺疾患), 妊娠季節, 喘息

824 \*\*: 地域, 婚姻, 経産, 母親の年齢, 人種, BMI, 喫煙/飲酒, 帝王切開, 保険種類, 既存疾患(HIV, 高血圧, 糖尿病, 甲状腺疾患), 妊娠季節, 喘息, 妊娠糖尿病, 妊娠高血圧, 妊娠高血圧腎

825 症, 子癇

826



827

828

829

図 36 新生児を対象に呼吸器症状を解析した海外研究の結果  
(表 51 に示す研究における呼吸器症状に関する解析結果のまとめ)

830 2.8. その他の影響に関する知見の整理結果

831 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と、上記 2.1~2.7 に分類されないその他の影響との関連性について検討  
832 した知見としては、国内における数カ月単位での解析を行ったコホート研究及び長期追跡  
833 研究が 1 報(表 53)、海外における数カ月単位での解析を行ったコホート研究及び長期追跡  
834 研究が 5 報(表 55)あった。

835

836 国内における未成年を対象とした研究としては、Morokuma *et al.* (2017)では妊娠第 1、2、  
837 3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と胎児心拍異常の偽陽性に関連性はみられなかった(表 53、図 37)。

838

839 海外における新生児又は未成年を対象としたコホート研究及び長期追跡研究については、  
840 数カ月単位での解析を行った研究が 5 報(表 55)あり、呼吸器系以外の疾患や障害について  
841 評価した研究が 1 報、新生児における甲状腺ホルモンのチロキシン血中濃度について評価  
842 した研究が 1 報、CIMT (頸動脈内膜中膜複合体厚) や血圧について評価した研究が 2 報、  
843 DNA メチル化について評価した研究が 2 報あった。

844 呼吸器系以外疾患や障害について評価した研究として、Coneus and Spiess (2012)では、出  
845 生前 1 カ月、全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度と生後 1 年間の障害発症 (慢性疾患、神経学的、身体  
846 的障害等) に関連性はみられなかった(図 38)。チロキシン血中濃度について評価した研究  
847 として、Howe *et al.* (2018)では全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と新生児の血中の総  
848 チロキシン濃度に関連性はみられなかった(図 39)。

849 血圧や CIMT について評価した研究として、van Rossem *et al.* (2015)では 24 時間平均 O<sub>3</sub>  
850 濃度の出生前 30、60、90 日間平均値、妊娠第 3 三半期平均値と新生児の収縮期血圧に負の  
851 関連性、妊娠第 2 三半期平均値と収縮期血圧に正の関連性がみられた (図 40)。Breton *et al.*  
852 (2016) では、妊娠第 1、2、3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と 11 歳時点で測定した CIMT(図 41)、収縮  
853 期、拡張期血圧(図 40)には関連性がみられなかったが、DNA メチルトランスフェラーゼ  
854 (*DNMT1*) の遺伝子型で層別解析すると rs16999714 の GG 遺伝子型において妊娠第 1 三半  
855 期平均 O<sub>3</sub> 濃度と右 CIMT に負の関連性がみられた(図 41)。

856

857 DNA メチル化について評価した研究として、Breton *et al.* (2016) では、妊娠第 1 三半期平  
858 均 O<sub>3</sub> 濃度と、新生児血液中 DNA のレトロトランスポゾン (LINE1) 配列のメチル化レベル  
859 に負の関連性がみられ、DNA メチルトランスフェラーゼ遺伝子 (*DNMT1*, *DNMT3B*) の SNP  
860 との交互作用がみられた。一方、第 3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度については正の関連性がみられた  
861 (図 42)。

862

863 Ladd-Acosta *et al.* (2019)では、全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度と臍帯血組織のゲノム open sea 領  
864 域、臍帯血、胎盤両組織のゲノム shelf 領域 DNA メチル化変化率に負の関連性がみられ、

865 臍帯血、胎盤両組織のゲノム shore 領域、胎盤組織のゲノム island 領域の DNA メチル化変  
866 化率に正の関連性がみられた(図 42)。  
867

868 2.8.1. その他の影響に関する国内研究

869 ■ 数カ月単位のその他の影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

870

871

表 53 未成年を対象としてその他の影響を評価した国内研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Morokuma <i>et al.</i> (2017)	日本：福岡県, 佐賀県, 長崎県, 熊本県, 大分県, 宮崎県, 鹿児島県, 沖縄県	2005～2010年	対象地域内 28 病院における、対象期間中の単胎出産登録 47,835 人から母の居住地が対象地域外、32 週未満の出産、臍帯血 pH ≤ 7.2(酸血症)、出産 1 または 5 分後の Apgar スコア < 7、子宮内感染症、羊水過少、胎盤早期剥離、受胎日が対象期間開始日前 22 週以上、対象期間終了日前 42 週未満、母年齢や大気汚染物質濃度のデータ欠損の出産を除外した 23,782 人。このうち 9.8%に胎児心拍異常が認められた。	日本産婦人科学会が維持管理する周産期登録データベースから胎児心拍モニタリングパラメータを取得(早発一過性徐脈(ED), 遅発一過性徐脈(LD), 軽度変動一過性徐脈(MVD), 重度変動一過性徐脈(SVD), 変動消失(LV), 徐脈, 頻脈, その他)	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(Oxとして測定される日最高 8 時間値ベース)	妊娠第 1 三半期平均値 対象者平均値 (SD) : 41.3(9.7)ppb, 25～75 パーセンタイル: 34.5～47.9ppb 妊娠第 2 三半期平均値 対象者平均値 (SD) : 42.0(9.4)ppb, 25～75 パーセンタイル: 35.1～48.3ppb 妊娠第 3 三半期平均値 対象者平均値(SD) : 41.6(12.7)ppb, 25～75 パーセンタイル: 32.4～50.4ppb	母親の出産時年齢, 出産年, 受胎季節, 経産数, 妊娠中の飲酒, 喫煙, 妊娠週数, 前期破水, 分娩方法, 先天性異常, 胎児発育不全	妊娠第 1, 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と胎児心拍異常の偽陽性に関連性はみられなかった。

872

873

874

875

表 54 未成年を対象にその他の影響を解析した国内研究の結果

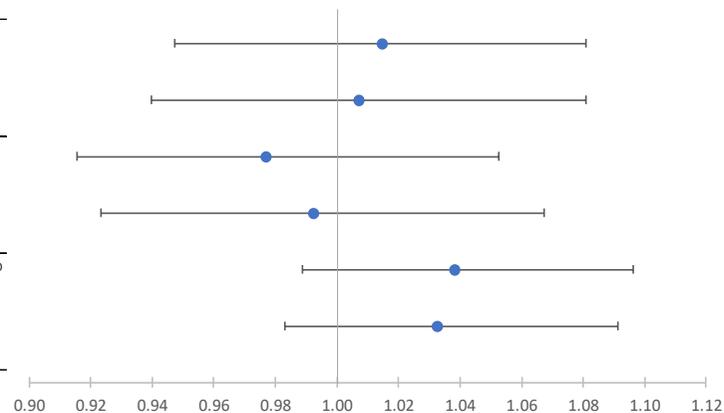
876

(表 53 に示す胎児心拍以上偽陽性に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI 下	95%CI 上	調整汚染物質	調整因子
Morokuma et al. (2017)	出産時	胎児心拍異常偽陽性	13.4	通年	妊娠第1三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.02	0.93	1.11	-	母親の出産時年齢, 出産年, 受胎季節, 経産数, 妊娠中の飲酒, 喫煙, 妊娠週数, 前期破水, 分娩方法, 先天性異常, 胎児発育不全
					妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.01	0.92	1.11	O <sub>3</sub> (第2,3三半期平均)	
			13.2		妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	0.97	0.89	1.07	-	
					妊娠第3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	0.99	0.9	1.09	O <sub>3</sub> (第1,3三半期平均)	
			18		妊娠第3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.07	0.98	1.18	-	
					妊娠第3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	1.06	0.97	1.17	O <sub>3</sub> (第1,2三半期平均)	

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Morokuma et al. (2017)	出産時	胎児心拍異常偽陽性	通年	妊娠第1三半期平均値(日最高8時間値ベース)	O <sub>3</sub> (第2,3三半期平均)	母親の出産時年齢, 出産年, 受胎季節, 経産数, 妊娠中の飲酒, 喫煙, 妊娠週数, 前期破水, 分娩方法, 先天性異常, 胎児発育不全	平均(SD) : 41.3(9.7)ppb 25~75パーセンタイル: 34.5~47.9ppb
				妊娠第2三半期平均値(日最高8時間値ベース)	O <sub>3</sub> (第1,3三半期平均)	平均(SD) : 42.0(9.4)ppb 25~75パーセンタイル: 35.1~48.3ppb	
				妊娠第3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	O <sub>3</sub> (第1,2三半期平均)	平均(SD) : 41.6(12.7)ppb 25~75パーセンタイル: 32.4~50.4ppb	
				妊娠第3三半期平均値(日最高8時間値ベース)	O <sub>3</sub> (第1,2三半期平均)	平均(SD) : 41.6(12.7)ppb 25~75パーセンタイル: 32.4~50.4ppb	

※単位変化量を10ppbあたりに換算



OR

877

図 37 未成年を対象にその他の影響を解析した国内研究の結果

878

(表 53 に示す胎児心拍以上偽陽性に関する解析結果のまとめ)

879

880 2.8.2. その他の影響に関する海外研究

881 ■ 数カ月単位のその他の影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

882

883 表 55 新生児又は未成年を対象としてその他の影響を評価した海外研究【5報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Coneus and Spiess (2012)	ドイツ	2002～2007年	新生児 (エンドポイントにより 1,154～1,268人)	German Socio-Economic Panel (SOEP)のデータで0歳児の時点で実施された母親への面談調査における生後発症した慢性疾患, 神経学的障害, 身体的障害, その他障害の報告	O <sub>3</sub> : 出生前1カ月間平均値, 全妊娠期間平均値(0.5時間値から算出)	0歳児平均値 (SD) 出生前1カ月の日平均値:45.97(20.17) μg/m <sup>3</sup> 出生前1年の月平均値: 46.17 (12.62)μg/m <sup>3</sup>	家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産児の性別, 出産回数, 月・年	出生前1カ月平均O <sub>3</sub> 濃度, 全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度と生後1年間の障害発症(慢性疾患, 神経学的, 身体的障害等)に関連性はみられなかった。
van Rossem et al. (2015)	米国: マサチューセッツ州ボストン	1999年4月～2002年7月	1999年4月～2002年7月にコホート研究Project Vivaに参加した母親の子供2,128人, うち血圧測定をした1,131人	新生児についてオシロメトリック法による血圧測定を1分間隔で最大5回実施し, のべ5,565回分の測定値を得た	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3三半期平均値, 出生前2～7, 14, 30, 60, 90日間平均値 (24時間平均値 (9:00～9:00)ベース)	妊娠第1, 2, 3三半期平均O <sub>3</sub> 濃度分布のIQRはそれぞれ13.0ppb, 12.8ppb, 13.6ppb 出生前2, 30, 90日間平均値の対象母子中央値はそれぞれ22.6ppb, 24.1ppb, 23.4ppb	近隣の収入, 母親の年齢, 妊娠第3期血圧, 教育レベル, 人種/民族, 出生体重, 乳児の血圧測定時年齢, 血圧測定条件, 時間傾向	24時間平均O <sub>3</sub> 濃度の出生前30, 60, 90日間平均値と新生児の収縮期血圧に負の関連性がみられた(図示のみのため作図なし)。妊娠第3三半期平均O <sub>3</sub> 濃度と収縮期血圧には負の関連性, 第2三半期平均O <sub>3</sub> 濃度と収縮期血圧には正の関連性がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Breton <i>et al.</i> (2016)	米国：カリフォルニア州南部 13 地域	2002～2003 年に幼稚園児または 1 年生で参加した子供が 11 歳の時点	Children's Health Study 中のアテローム性動脈硬化研究に参加した非喫煙家庭の 2002～2003 年の参加時点で幼稚園児または 1 年生の子供 459 人、うち出産前の O <sub>3</sub> 曝露割り当てができ、LINE1 メチル化、共変数について完全なデータが得られた 392 人(平均年齢 (SD):11.2(0.6)歳)	血圧測定、頸動脈超音波検査を実施。カリフォルニア州保健局遺伝疾患スクリーニングプログラムから取得した新生児血斑中の DNA メチル化レベルを測定	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(何の平均値か記載なし)	妊娠第 1 三半期平均値：対象者中央値：約 45ppb 妊娠第 2 三半期平均値：対象者中央値：約 40ppb 妊娠第 3 三半期平均値：対象者中央値：約 40ppb	母親の出産時年齢、出産年、受胎季節、経産数、妊娠中の飲酒、喫煙、妊娠週数、前期破水、分娩方法、先天性異常、胎児発育不全	妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と、新生児血液中の LINE1 (long interspersed nuclear elements)における DNA メチル化レベルに負の関連性がみられた。一方、第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度については正の関連性がみられた。 <i>DNMT1</i> (DNA methyltransferase 1), <i>DNMT3B</i> (DNA methyltransferase 3 Beta)遺伝子における SNP と妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度とのメチル化レベルに相互作用がみられた。PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> を含めたモデルでは第 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性がみられた。 <i>DNMT1</i> 遺伝子型によって層別化すると rs16999714 GG 型で妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と 11 歳時点での右 CIMT(頸動脈内膜中膜厚)に負の関連性がみられた。
Howe <i>et al.</i> (2018)	米国：カリフォルニア州南部 13 地域	1994～1997 年	2002～2003 年に Children's Health Study (CHS) に参加した当時 5～7 歳で、1994～1997 年の州出生記録、妊娠中の 1 物質以上の大気汚染物質曝露デー	州公衆衛生部による新生児時点で採取した血液中の総チロキシン濃度測定値	O <sub>3</sub> ：妊娠中月平均値、全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)	全妊娠期間平均値の対象者平均値(SD)：44.9(12.0) ppb 25～75 パーセントイル値：34.0～54.2 ppb	性別、人種/民族、出生時妊娠週数、出生季節、サンプル採取時の出生後経過時間数、母の経産有無、母の年齢、学歴、妊娠中	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と新生児の血中の総チロキシン(TT4)濃度に関連性はみられなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			タが得られた 2,410 人中、新生児時点の血中総チロキシン濃度 (TT4) 測定値、共変数データが得られ、妊娠 147~322 日で単胎出生の 2,050 人(男子 50.5%)。採血時、生後平均(SD): 27(35)時間。				喫煙、登録時の地域	
Ladd-Acosta <i>et al.</i> (2019)	米国：サンフランシスコ湾岸, Philadelphia, Baltimore, Sacramento	記載無し	EARLI (Early Autism Risk Longitudinal Investigation) 参加の自閉スペクトラム症の子供のいる母から生まれた新生児 192 人からサンプル採取。うち対応する NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> のデータが得られたのは胎盤 124 サンプル、臍帯血 163 サンプル。両サンプルを得られたのは 93 人。	Infinium HumanMethylation450kプラットフォームを利用し、485,512座位の DNAメチル化測定	O <sub>3</sub> : 全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)	臍帯血サンプル採取児平均値(SD): 37.72(5.77)ppb 胎盤サンプル採取児平均値(SD): 37.42(5.72)ppb	技術的、生物学的要因(検査使用プレート、位置、遺伝的祖先、細胞組成等)(surrogate variable analysis (SVA)によるによる調整)	臍帯血組織のゲノム open sea 領域と shelf 領域、胎盤組織のゲノム shelf 領域における DNA メチル化は全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度との負の関連性がみられた。臍帯血、胎盤組織のゲノム shore 領域と胎盤組織のゲノム island 領域の DNA メチル化変化率に正の関連性がみられた。各組織および性別での O <sub>3</sub> 曝露によるメチル化可変領域 (DMR) の変化を調べた結果、性別特異性及び組織特異性がみられた。(図示の無身のため作図なし)。

885 表 56 新生児を対象に慢性疾患、神経障害、身体障害、その他の障害について解析した海外研究の結果  
 886 (表 55 に示す研究における慢性疾患、神経障害、身体障害、その他の障害に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	回帰係数	SE	調整汚染物質	調整因子	備考
Coneus and Spiess (2012)	0歳	慢性疾患、神経障害、身体障害、その他の障害	0.5011 ppb・時間	通年	出生前1ヵ月間0.5時間値平均値×24時間/日×30日(or 31日)	0.0010	0.0007	-	母親の学歴、年齢、収入、自治体規模、移民、出産時の性別、出産回数、月・年	地域、家族について固定効果モデル
					妊娠中0.5時間値平均値×24時間/日×30.5日/月×9ヵ月	-0.0010	0.0007			
					妊娠中0.5時間値平均値×24時間/日×30.5日/月×9ヵ月	0.0010	0.0009			

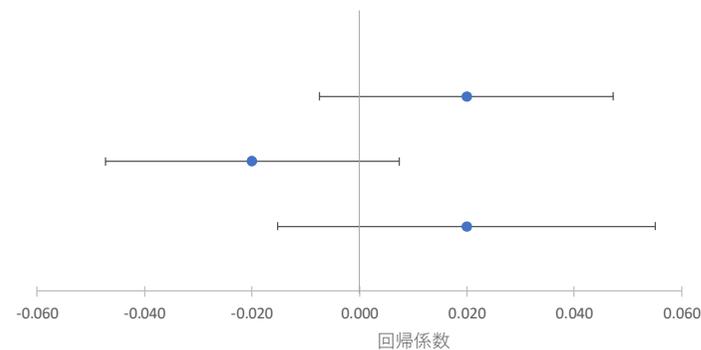
887

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Coneus and Spiess (2012)	0歳	慢性疾患、神経障害、身体障害、その他の障害	通年	出生前1ヶ月間0.5時間値平均値×1ヶ月時間数	-	*	出生前1ヶ月間平均濃度: 45.97(20.17)µg/m3
				妊娠中0.5時間値平均値×9ヶ月時間数	-	**	妊娠中平均濃度: 46.17(12.62)µg/m3

※単位変化量を10ppb・時あたりに換算

\*: 母親の学歴、年齢、収入、自治体規模、移民、出産時の性別、出産回数、月・年

\*\* : 家庭内喫煙、母親の学歴、年齢、収入、自治体規模、移民、出産児の性別、出産回数、月・年



888 図 38 新生児を対象に慢性疾患、神経障害、身体障害、その他の障害について解析した海外研究の結果  
 889 (表 55 に示す研究における慢性疾患、神経障害、身体障害、その他の障害に関する解析結果のまとめ)  
 890  
 891  
 892

893

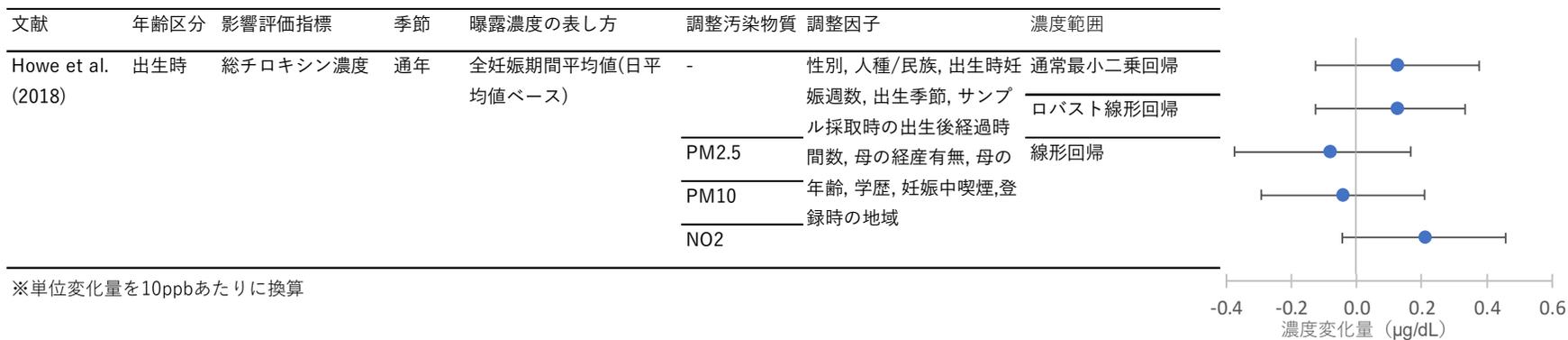
表 57 新生児を対象に血中総チロキシン濃度について解析した海外研究の結果

894

(表 55 に示す研究における血中総チロキシン濃度に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度変化量 (µg/dL)		95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
						濃度変化量 (µg/dL)	95%CI						
Howe et al. (2018)	出生時	総チロキシン濃度	24	通年	全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	0.3	-0.3	0.9	-	性別, 人種/民族, 出生時妊娠週数, 出生季節, サンプル採取時の出生後経過時間数, 母の経産有無, 母の年齢, 学歴, 妊娠中喫煙, 登録時の地域	通常最小二乗回帰		
						0.3	-0.3	0.8	-			ロバスト線形回帰	
						-0.2	-0.9	0.4	PM <sub>2.5</sub>				線形回帰
						-0.1	-0.7	0.5	PM <sub>10</sub>				
						0.5	-0.1	1.1	NO <sub>2</sub>				

895



※単位変化量を10ppbあたりに換算

896

図 39 新生児を対象に血中総チロキシン濃度について解析した海外研究の結果

897

(表 55 に示す研究における血中総チロキシン濃度に関する解析結果のまとめ)

898

899

900

表 58 未成年を対象に血圧変化量を解析した海外研究の結果

901

(表 55 に示す研究における血圧変化量に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	血圧変化量(mmHg)	95%CI		調整汚染物質	調整因子					
van Rossem <i>et al.</i> (2015)	新生児	拡張期血圧	13.0	通年	妊娠第1 三半期(24 時間平均値ベース)	0.13	-1.40	1.66	-	近隣の収入, 母親の年齢, 妊娠第3 期血圧, 教育レベル, 人種/民族, 出生体重, 乳児の血圧測定時年齢, 血圧測定条件, 時間傾向					
			12.8		妊娠第2 三半期(24 時間平均値ベース)	0.48	-0.40	1.36							
			13.6		妊娠第3 三半期(24 時間平均値ベース)	-0.94	-2.39	0.51							
		収縮期血圧	13.0		妊娠第1 三半期(24 時間平均値ベース)	1.2	-1.0	3.5							
			12.8		妊娠第2 三半期(24 時間平均値ベース)	1.7	0.3	3.0							
			13.6		妊娠第3 三半期(24 時間平均値ベース)	-2.5	-4.5	-0.4							
		Breton <i>et al.</i> (2016)	11 歳		拡張期血圧	44	通年	妊娠第1 三半期(ベース不明)			-0.66	-1.91	0.58	-	性別, CIMT 測定時年齢, 妊娠中の母親の喫煙, 母親の学歴, 遺伝的混合(admixture)
						43		妊娠第2 三半期(ベース不明)			-0.17	-1.39	1.04		
						39		妊娠第3 三半期(ベース不明)			0.26	-0.99	1.52		
収縮期血圧	44			妊娠第1 三半期(ベース不明)	-0.61	-2.31		1.09							
	43			妊娠第2 三半期(ベース不明)	0.22	-1.43		1.87							
	39			妊娠第3 三半期(ベース不明)	0.18	-1.53		1.89							

902

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲				
van Rossem et al. (2015)	新生児	拡張期血圧	通年	妊娠第1三半期(24時間平均値ベース)	近隣の収入、母親の年齢、妊娠第3期血圧、教育レベル、人種/民族、出生時体重、乳児の血圧測定時年齢、血圧測定条件、時間傾向	第1三半期：IQR:	13.0ppb				
				妊娠第2三半期(24時間平均値ベース)		第2三半期：IQR:	12.8ppb				
				妊娠第3三半期(24時間平均値ベース)		第3三半期：IQR:	13.6ppb				
		収縮期血圧		妊娠第1三半期(24時間平均値ベース)		第1三半期：IQR:	13.0ppb				
				妊娠第2三半期(24時間平均値ベース)		第2三半期：IQR:	12.8ppb				
				妊娠第3三半期(24時間平均値ベース)		第3三半期：IQR:	13.6ppb				
		Breton et al. (2016)		11歳		拡張期血圧	通年	妊娠第1三半期(ベース不明)	性別、CIMT測定時年齢、妊娠中の母親の喫煙、母親の学歴、遺伝的混合(admixture)	対象者中央値：約	45ppb
								妊娠第2三半期(ベース不明)		対象者中央値：約	40ppb
								妊娠第3三半期(ベース不明)		対象者中央値：約	40ppb
収縮期血圧	妊娠第1三半期(ベース不明)		対象者中央値：約		45ppb						
	妊娠第2三半期(ベース不明)		対象者中央値：約		40ppb						
	妊娠第3三半期(ベース不明)		対象者中央値：約		40ppb						

※単位変化量を10ppbあたりに換算

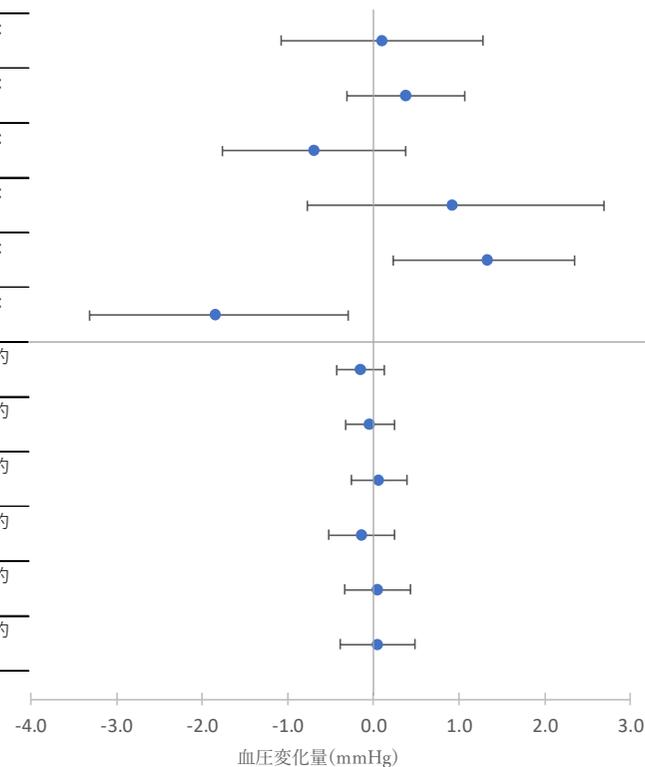


図 40 未成年を対象に血圧変化量について解析した海外研究の結果  
(表 55 に示す研究における血圧変化量に関する解析結果のまとめ)

903  
904  
905  
906  
907

908

表 59 未成年を対象に CIMT を解析した海外研究の結果

909

(表 55 に示す Breton *et al.* (2016)における CIMT に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	変化量 (mm)	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Breton <i>et al.</i> (2016)	11 歳	CIMT(右) 変化量 (mm)	44 ppb	通年	妊娠第 1 三半期(ベース不明)	-0.001	-0.01	0.01	-	性別, CIMT 測定時年齢, 妊娠中の母親の喫煙, 母親の学歴, 遺伝的混合 (admixture)		
			43 ppb		妊娠第 2 三半期(ベース不明)	0.004	-0.01	0.01				
			39 ppb		妊娠第 3 三半期(ベース不明)	-0.01	-0.01	0.004				
			CIMT(左) 変化量 (mm)		44 ppb	妊娠第 1 三半期(ベース不明)	-0.003	-0.01				0.01
					43 ppb	妊娠第 2 三半期(ベース不明)	0.004	-0.01				0.01
					39 ppb	妊娠第 3 三半期(ベース不明)	-0.004	-0.01				0.01
		CIMT(右) 変化量 (mm)	44 ppb		妊娠第 1 三半期(ベース不明)	0.005	-0.006	0.02			rs1699714 の AA 遺伝子型	
						-0.02	-0.03	0.002			rs1699714 の GA 遺伝子型	
						-0.06	-0.08	-0.04			rs1699714 の GG 遺伝子型	

910

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲	
Breton et al. (2016)	11歳	CIMT(右) 変化量(mm)	通年	妊娠第1三半期(ベース不明)	-	性別, CIMT測定時 年齢, 妊娠中の母 親の喫煙, 母親の 学歴, 遺伝的混合 (admixture)	-	対象者中央値: 約45ppb	
				妊娠第2三半期(ベース不明)				対象者中央値: 約40ppb	
				妊娠第3三半期(ベース不明)				対象者中央値: 約40ppb	
				CIMT(左) 変化量(mm)				妊娠第1三半期(ベース不明)	対象者中央値: 約45ppb
				妊娠第2三半期(ベース不明)				対象者中央値: 約40ppb	
				妊娠第3三半期(ベース不明)				対象者中央値: 約40ppb	
		CIMT(右) 変化量(mm)	妊娠第1三半期(ベース不明)	rs1699714のAA 遺伝子型	対象者中央値: 約45ppb				
				rs1699714のGA 遺伝子型					
				rs1699714のGG 遺伝子型					

※単位変化量を10ppbあたりに換算

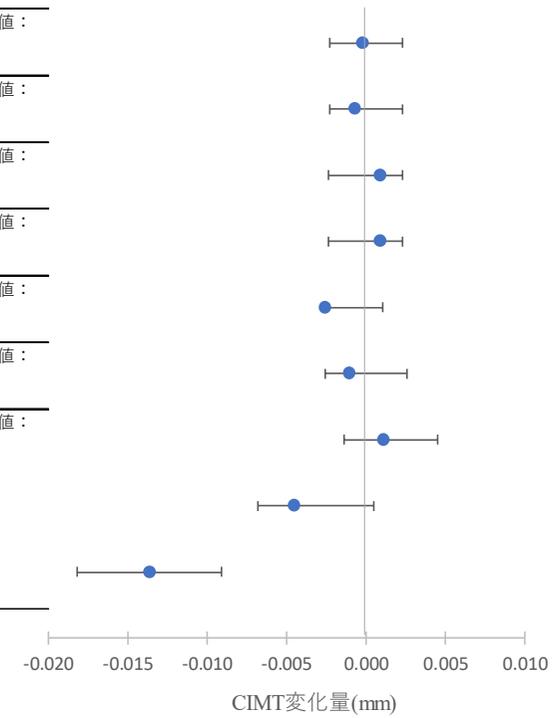


図 41 未成年を対象にCIMTを解析した海外研究の結果  
(表 55 に示す Breton et al. (2016)における CIMT に関する解析結果のまとめ)

911  
912  
913  
914  
915  
916

917

表 60 未成年を対象に DNA メチル化を解析した海外研究の結果

918

(表 55 に示す研究における DNA メチル化に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	変化率 (%)	95%Ci		調整汚染物質	調整因子	備考		
Breton <i>et al.</i> (2016)	出生時	LINE1(long interspersed nuclear elements) DNA メチル化率変化 (%)	44 ppb	通年	妊娠第 1 三半期(ベース不明)	-0.86	-1.42	-0.30	-	性別, 検査用プレート, 妊娠中の母親の喫煙, 母親の学歴, 遺伝的混合(admixture)	-		
			44 ppb			-0.52	-1.35	0.31	PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub>				
			43 ppb		妊娠第 2 三半期(ベース不明)	0.22	-0.35	0.79	-				
			43 ppb			0.94	0.08	1.80	PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub>				
			39 ppb		妊娠第 3 三半期(ベース不明)	0.60	0.01	1.19	-				
			39 ppb			1.06	0.16	1.95	PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub>				
			44 ppb		妊娠第 1 三半期(ベース不明)	-4.00	-5.71	-2.28	-			DNMT1 の SNP における O <sub>3</sub> の影響	
						1.85	0.87	2.83	DNMT1 の SNP と O <sub>3</sub> の交互作用				
						-7.48	-11.44	-2.08					
						3.42	1.39	5.45					DNMT3B の SNP における O <sub>3</sub> の影響
				DNMT3B の SNP と O <sub>3</sub> の交互作用									
Ladd-Acosta <i>et al.</i> (2019)	出生時	臍帯血組織 全体 DNA メチル化変化率(%)	1 ppb		通年	全妊娠期間平均(日最高 8 時間値ベース)	-0.00057	-0.00171	0.00058	-	技術的, 生物学的要因(検査使用プレート, 位置, 遺伝的祖先, 細胞組成等)(surrogate)	-	
		臍帯血組織のゲノム open sea 領域 DNA メチル化変化率(%)					-0.00284	-0.0046	-0.00109				
		臍帯血組織のゲノム Shelf 領域 DNA メチル化変化率(%)					-0.00215	-0.00357	-0.00073				

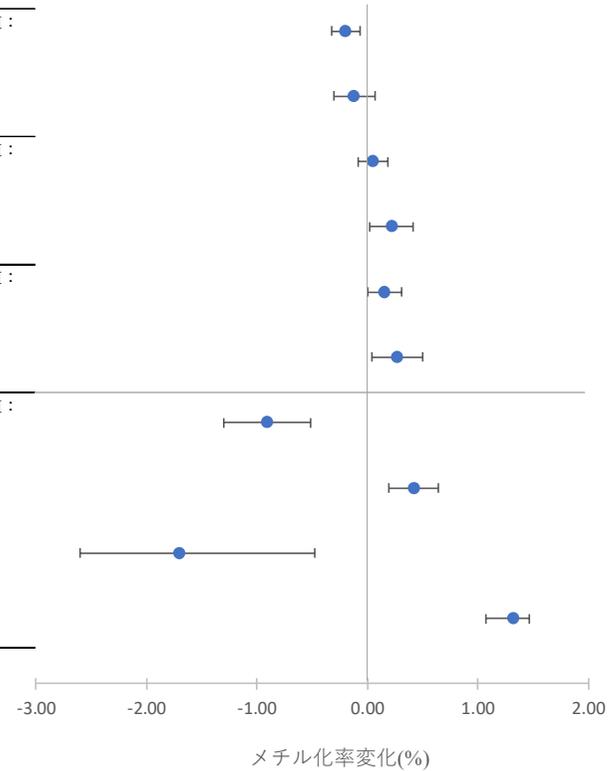
文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	変化率 (%)	95%Ci		調整汚染物質	調整因子	備考
		臍帯血組織のゲノム Shore 領域 DNA メチル化変化率(%)				0.0029	0.00094	0.00486		variable analysis (SVA)による調整	
		臍帯血組織のゲノム Island 領域 DNA メチル化変化率(%)				-0.00012	-0.00276	0.00252			
		胎盤組織 全体 DNA メチル化変化率(%)				0.00197	-0.00011	0.00405			
		胎盤組織のゲノム open sea 領域 DNA メチル化変化率(%)				-0.00207	-0.00523	0.00108			
		胎盤組織のゲノム Shelf 領域 DNA メチル化変化率(%)				-0.00702	-0.01074	-0.00331			
		胎盤組織のゲノム Shore 領域 DNA メチル化変化率(%)				0.00502	0.00178	0.00825			
		胎盤組織のゲノム Island 領域 DNA メチル化変化率(%)				0.00685	0.00238	0.01132			

919

920

921

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲
Breton et al. (2016)	出生時	LINE1(long interspersed nuclear elements) DNAメチル化率変化(%)	通年	妊娠第1三半期(ベ-ス不明)	-	性別, 検査用ブレート, 妊娠中の母親の喫煙, 母親の学歴, 遺伝的混合(admixture)	-	対象者中央値: 約45ppb
				妊娠第2三半期(ベ-ス不明)	PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub>			対象者中央値: 約40ppb
				妊娠第3三半期(ベ-ス不明)	PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub>			対象者中央値: 約40ppb
				妊娠第1三半期(ベ-ス不明)	PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub>			対象者中央値: 約45ppb
				DNMT1のSNPにおけるO3の影響	対象者中央値: 約45ppb			
DNMT1のSNPとO3の交互作用								
DNMT3BのSNPにおけるO3の影響								
DNMT3BのSNPとO3の交互作用								



※単位変化量を10ppbあたりに換算

922

923

924

925

図 42 未成年を対象にDNAメチル化の影響を解析したBreton *et al.* (2016)の結果  
(表 55 に示す研究における DNA メチル化に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲	
Ladd-Acosta et al. (2019)	出生時	臍帯血組織 全体DNAメチル化変化率(%)	通年	全妊娠期間平均(日最高8時間値ベース)		技術的, 生物学的要因(検査使用プレート, 位置, 遺伝的祖先, 細胞組成等)(surrogate variable analysis (SVA)による調整)	平均值(SD) : 37.72(5.77)ppb	
		臍帯血組織のゲノムopen sea領域DNAメチル化変化率(%)						
		臍帯血組織のゲノムShelf領域DNAメチル化変化率(%)						
		臍帯血組織のゲノムShore領域DNAメチル化変化率(%)						
		臍帯血組織のゲノムIsland領域DNAメチル化変化率(%)						
		胎盤組織 全体DNAメチル化変化率(%)						平均值(SD) : 37.42(5.72)ppb
		胎盤組織のゲノムopen sea領域DNAメチル化変化率(%)						
		胎盤組織のゲノムShelf領域DNAメチル化変化率(%)						
		胎盤組織のゲノムShore領域DNAメチル化変化率(%)						
		胎盤組織のゲノムIsland領域DNAメチル化変化率(%)						
胎盤組織のゲノムIsland領域DNAメチル化変化率(%)								

※単位変化量を10ppbあたりに換算

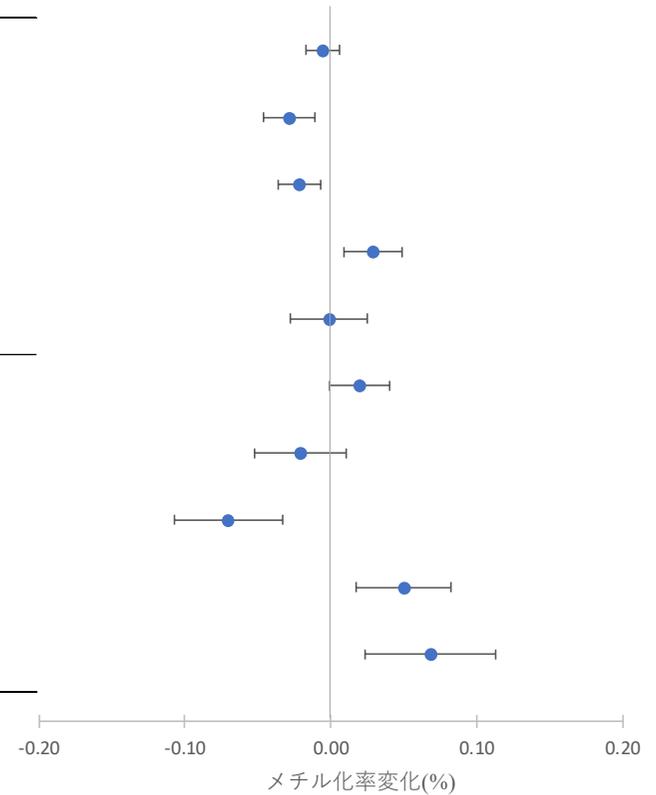


図 43 未成年を対象に DNA メチル化の影響を解析した Ladd-Acosta *et al.* (2019)の結果  
(表 55 に示す研究における DNA メチル化に関する解析結果のまとめ)

926  
927  
928  
929

930 3. 出生後の曝露による新生児、乳幼児、未成年への影響

931 3.1. 乳幼児死亡に関する知見の整理結果

932 出生後の O<sub>3</sub> 曝露と乳幼児死亡との関連性について検討した知見としては、数カ月単位で  
933 の解析を行った海外における解析したコホート研究及び長期追跡研究が1報(表 61)あった。  
934 Woodruff *et al.* (2008)では、日平均 O<sub>3</sub> 濃度の生後 2 カ月間平均値と SIDS に正の関連性がみ  
935 られ、粒子状物質(PM<sub>2.5</sub>または PM<sub>10</sub>)、CO、SO<sub>2</sub>について調整を行っても関連性は維持され  
936 た(図 44)。

937

938 3.1.1. 乳幼児死亡に関する海外研究

939 ■ 乳幼児死亡を評価したコホート研究及び長期追跡研究

940 表 61 乳幼児死亡を評価した海外研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Woodruff <i>et al.</i> (2008)	米国：人口 250,000 人以上の 96 郡	1999～2002 年出生。出生 1 年以内の死亡	生後 2 カ月間の大気汚染物質曝露濃度が得られ、母親がアジア系、アメリカインディアンではない、妊娠 44 週以下で出生の単胎児 3,583,495 人中、出生時と死亡時の居住郡が一致する乳児死亡者(生後 28 日以降 1 年以内)6,639 人	国立健康統計センターのデータ	O <sub>3</sub> ：生後 2 カ月間平均値(日平均値ベース)	全死亡者中央値：26.4 ppb, 25～75 パーセントイル値：19.8～32.0 ppb 生存者中央値：26.6ppb, 25～75 パーセントイル値：19.6～32.2 ppb	母親の人種/民族、婚姻、修学年数、年齢、初産、貧困率、地域、出生月・年	生後 2 カ月間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と生後 28 日～1 年の乳幼児突然死症候群 (SIDS) に交絡因子調整後、正の関連性がみられ、CO, SO <sub>2</sub> 及び PM <sub>2.5</sub> または PM <sub>10</sub> との 4 汚染物質モデルにおいても関連性は維持された。全死亡、呼吸器疾患死亡、その他死因死亡との関連性はみられなかった。

941

942

943

表 62 乳幼児死亡を解析した Woodruff *et al.* (2008)の結果

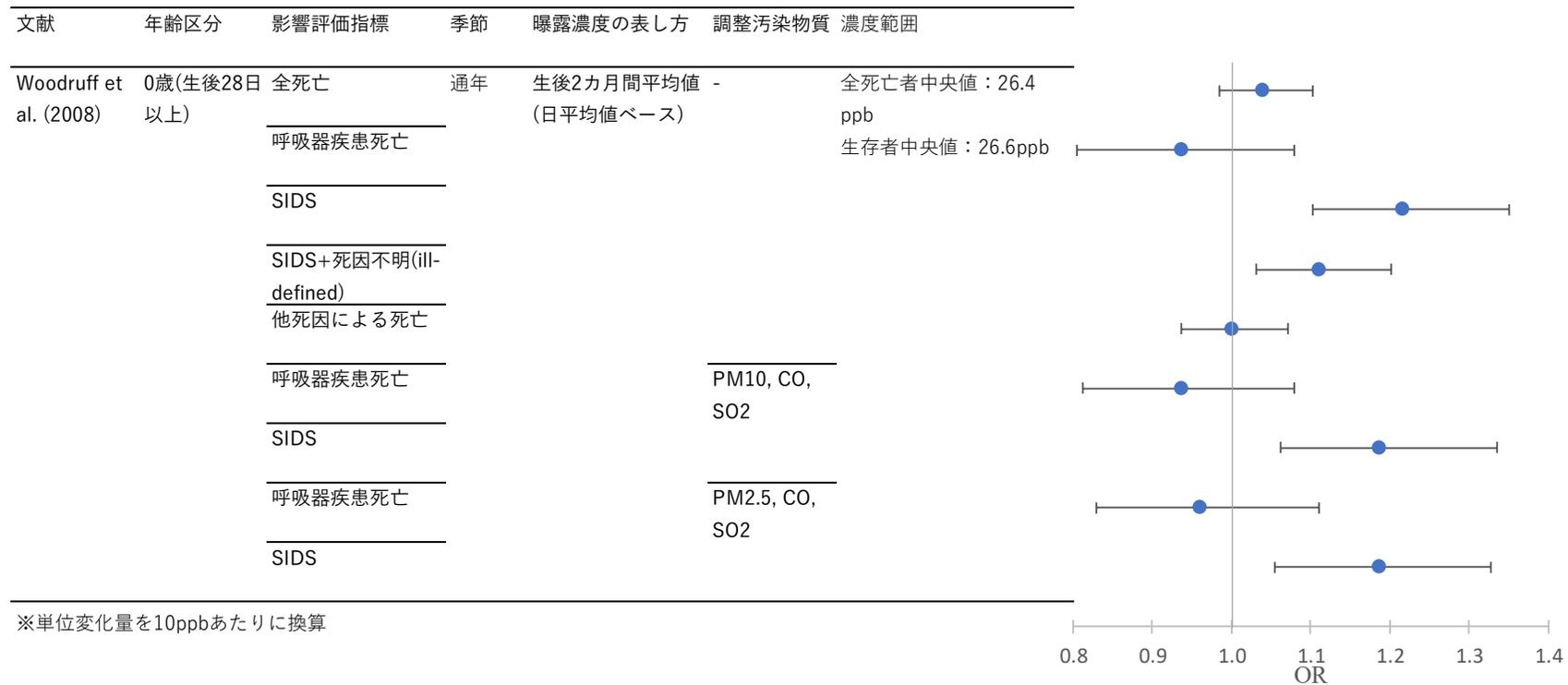
944

(表 61 に示す乳幼児死亡に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均 化時間、等)	ラグ	OR	95%CI		調整汚染物質
Woodruff <i>et al.</i> (2008)	0歳(生後28 日以上)	全死亡	12.6	通年	生後2カ月間平均値(日平 均値ベース)	-	1.05	0.98	1.13	-
		呼吸器疾患死亡					0.92	0.76	1.10	
		SIDS					1.28	1.13	1.46	
		SIDS+死因不明(ill- defined)					1.14	1.04	1.26	
		他死因による死亡					1.00	0.92	1.09	
		呼吸器疾患死亡					0.92	0.77	1.10	PM <sub>10</sub> , CO, SO <sub>2</sub>
		SIDS					1.24	1.08	1.44	PM <sub>2.5</sub> , CO, SO <sub>2</sub>
		呼吸器疾患死亡					0.95	0.79	1.14	
		SIDS					1.24	1.07	1.43	

945

946



947  
948  
949  
950  
951

図 44 乳幼児死亡を解析したWoodruff *et al.* (2008)の結果  
(表 61 に示す乳幼児死亡に関する解析結果のまとめ)

952 3.2. 発達への影響に関する知見の整理結果

953 出生後の O<sub>3</sub> 曝露と胎児または乳幼児の発達との関連性について検討した知見としては、  
954 海外における数カ月単位、年単位での解析を行った研究をメタ解析によって統合した研究  
955 が 1 報(表 63)、数カ月単位、年単位での解析を行った海外におけるコホート研究及び長期  
956 追跡研究が 3 報(表 65)あった。

957

958 海外における研究をシステマチックレビューにより収集し統合したメタ解析研究は 1 報  
959 あり(表 63)、Flores-Pajot *et al.* (2016)において、出生後の 1 年間の O<sub>3</sub> 曝露と 2~4 歳児の自  
960 閉スペクトラム症との関連性について、2 報の解析結果を統合した結果、年平均 O<sub>3</sub> 濃度と  
961 自閉スペクトラム症に関連性はみられなかった(図 45)。

962

963 海外におけるコホート研究及び長期追跡研究は 3 報あり(表 65)、妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と発達  
964 に関連性がみられなかったとした研究が 1 報、一部の対象者や曝露の期間において発達と  
965 の正の関連性がみられたとした研究が 1 報、発達遅延との正の関連性がみられたとした研  
966 究が 1 報であった。

967 Lin *et al.* (2014a)では、12 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度(7~19 時)の生後 1~6 カ月、1~12 カ月、13~  
968 18 カ月平均値と、生後 6 カ月時点及び生後 18 カ月時点での神経行動学的試験スコアに関連  
969 性はみられなかった(図 46)。Kerin *et al.* (2018)では、自閉症スペクトラム症患者において日  
970 最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度の生後 1 年間の平均値と認知機能、適応機能の発達に関連性はみられな  
971 かったが、通常発達児においては生後 1 年間平均 O<sub>3</sub> 濃度と適応機能発達に正の関連性がみ  
972 られた(図 47)。Ha *et al.* (2019)では、日平均 O<sub>3</sub> 濃度の生後から調査までの生涯平均値と発達  
973 遅延に正の関連性がみられ、PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルにおいても関連性は維持された(図  
974 48)。

975

976

977 3.2.1. 発達への影響に関する海外研究

978 ■ 数カ月単位及び年単位の発達への影響を評価したメタ解析研究

979 表 63 発達への影響を評価したメタ解析研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表 し方(平均化 時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Flores-Pajot <i>et al.</i> (2016)	米国, 台湾	1997~2010年 (O <sub>3</sub> を含む研究のみ)	2016年3月30日までに執筆された子供を対象とするコホート研究2件(7コホート), 症例対照研究6件。O <sub>3</sub> についてはコホート研究1件, 症例対照研究2件	DSM-IV-R (Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition-Revise), ICD-9-CM code 299.0, ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised), ADOS(Autism Diagnostic Observation Schedule)に基づく診断	O <sub>3</sub> : 研究ごとに妊娠第1, 2, 3三半期, 全妊娠期間, 生後最高3年間平均値	全妊娠期平均値 O <sub>3</sub> 濃度が評価されている2報について平均 (SD):36(8.1) ppb(Volk <i>et al.</i> ), 中央値: 106.43 ppb(Jung <i>et al.</i> )	文献により子供の性別, 年齢, 母親の年齢, 出生地, 人種/民族, 分娩法, 経産回数, 妊娠週数, 両親の学歴, 社会経済状況または収入, 妊娠中の喫煙等	O <sub>3</sub> 曝露と自閉スペクトラム症の関連性を評価した2報のメタ解析の結果, 出生後のO <sub>3</sub> 曝露濃度との関連性はみられなかった。

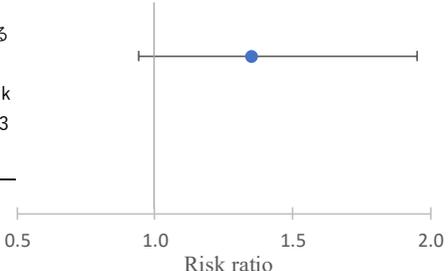
980

981 表 64 自閉症スペクトラム症への影響を解析した海外メタ解析研究の結果

982 (表 63 に示す研究における自閉症スペクトラム症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価 指標	単位変化 量 (ppb)	季節	曝露濃度の表 し方(平均化時 間、等)	Risk Ratio	95%CI		調整汚染 物質	調整因子
Flores-Pajot <i>et al.</i> (2016)	2歳~5歳未 満(Volk <i>et al.</i> ), 診断時 平均年齢 (SD) 6.26(2.9) 歳(Jung <i>et al.</i> )	自閉症ス ペクトラ ム障害	10	通年	生後1年間平均値(Volk <i>et al.</i> )ま たは診断前1年間平均値(Jung <i>et al.</i> )	1.35	0.94	1.95	-	文献により子供の性別, 年齢, 母親の年齢, 出生地, 人種/民族, 分娩法, 経産回数, 妊娠週数, 両親の学歴, 社会経済状況または収入, 妊娠中の喫煙等

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Flores-Pajot et al. (2016)	2歳～5歳未満 (Volk et al.), 診断時平均年齢(SD) 6.26(2.9)歳 (Jung et al.)	自閉症スペクトラム障害	通年	生後1年間平均値 (Volk et al.) または 診断前1年間平均値 (Jung et al.)	-	文献により子供の性別, 年齢, 母親の年齢, 出生地, 人種/民族, 分娩法, 経産回数, 妊娠週数, 両親の学歴, 社会経済状況または収入, 妊娠中の喫煙等	全妊娠期平均値 O <sub>3</sub> 濃度が評価されている2報について平均 (SD): 36(8.1) ppb (Volk et al.), 中央値: 106.43 ppb (Jung et al.)



983  
984  
985  
986  
987  
988  
989

図 45 自閉症スペクトラム症への影響を解析した海外メタ解析研究の結果  
(表 63 に示す研究における自閉症スペクトラム症に関する解析結果のまとめ)

■ 数カ月単位、年単位の発達への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

表 65 発達への影響を評価した海外研究【3報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Lin et al. (2014a)	台湾：11市(大気測定局のある市)	2003年10月～2004年1月	2003年10月～2004年1月の間に出生した新生児とその母親：629組中533組 母親に妊娠期間中の喫煙歴、新生児に先天性異常、早	インタビュー調査	O <sub>3</sub> 生後1～6カ月, 7～12カ月, 13～18カ月平均値 (12時間平均値(7～19時)ベース)	対象者平均(SD), 範囲 生後1～6カ月平均値: 36.64(5.46) ppb, 27.95～48.91 ppb 生後7～12カ月平均値: 35.85(6.90) ppb, 22.38～49.06 ppb 生後13～18カ月平	母親の学歴, 国籍, 妊娠週数, 出産児の性別, 母乳育児, 受動喫煙, 保育者	生後6カ月間平均O <sub>3</sub> 濃度(いずれも12時間平均値ベース(7～19時))と6カ月齢時の全身運動, 微細運動, 言語, 社会的・個人的機能の発達及び神経行動学的発達全体に関する神経行動学的スケールによるスコアとの関連性はみられなかった。また, 18

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			産, 低体重がある組を除外			均値: 31.51(3.74) ppb, 26.34~41.25 ppb		カ月齢時のスコアは生後 1~6 カ月, 7~12 カ月, 13~18 カ月平均 O <sub>3</sub> 濃度のいずれとも関連性はみられなかった。
Kerin <i>et al.</i> (2018)	米国: カリフォルニア州	1999~2007 年	CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and the Environment) 調査登録時月齢 24~60 カ月の自閉スペクトラム症児 325 人, 通常発達児 227 人 (1999~2007 年カリフォルニア州出生)	認知能力を Mullen Scales of Early Learning(MSEL), 適応機能を the Vineland Adaptive Behavior Scales(VABS), Autism Diagnostic Observation Schedule calibrated severity score を用いて評価	O <sub>3</sub> : 生後 1 年間平均値(日最高 8 時間値ベース)	生後 1 年間平均値 対象者平均値 (SD):37.2(6.15)ppb 濃度範囲の記載なし	性別, 家庭内最高学歴, センター, 人種, 母親の年齢, 妊娠中喫煙, 受胎季節, 持家	自閉スペクトラム症児の認知機能(MSEL)や適応機能(VABS)の総合スコアは生後 1 年間平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。VABS, MSEL のサブスケールについても O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。通常発達児では生後 1 年間平均 O <sub>3</sub> 濃度と VABS 日常生活サブスケールに正の関連性がみられた。
Ha <i>et al.</i> (2019)	米国: ニューヨーク市を除くニューヨーク州	2008~2010 年 出生の子供が生後 8~36 カ月の期間	2008~2010 年に出生し地理的に特定可能な住所を持ち, 調査期間中に少なくとも 1 回の早期発達の測定を行った 4809 人の単胎児と 1016 人の双胎児。全体またはいずれかの分野で発達遅延とされたのは 22.8%(1329 人)。	Ages and Stages Questionnaire を用いて保護者が各分野 6 項目の発達の状況を 1~10 のスコアで評価。月齢平均より 2SD 以上低いスコアを発達遅延とする。	O <sub>3</sub> : 生涯 (出生日から追跡調査日)平均値(日平均値ベース)	生後 1 年間平均値 対象者平均値(SD): 37.6(2.1)ppb, 範囲: 30.3~43.1ppb	母親の年齢, 学歴, 人種/民族, 喫煙, 妊娠中の飲酒, 保険, 単胎/双胎, 妊娠高血圧, 妊娠糖尿病, 妊娠週数, 出生体重, 受胎季節, 不妊治療, 生後曝露	出生から追跡調査までの平均 O <sub>3</sub> 濃度は生後 8 カ月, 24 カ月, 30 カ月の調査において総合的スクリーニングに基づく発達遅延との正の関連性がみられた。領域別では, 出生から調査までの平均 O <sub>3</sub> 濃度については生後 8, 24, 30 カ月におけるコミュニケーション, 微細運動, 生後 18, 24 カ月における全身運動, 問題解決, 生後 8 カ月, 36 カ月における個人的・社会的機能の発達遅延との正の関連性がみられた。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
								PM <sub>2.5</sub> との2汚染物質モデルでも概ね同様の結果がみられた。

990

991

992

表 66 発達影響を解析した Lin *et al.* (2014a)の結果

(表 65 発達影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	スコア変化量	SE	調整汚染物質	調整因子
Lin <i>et al.</i> (2014a)	生後 6 カ月	全身運動発達	1	通年	生後 6 カ月間平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)	0.078	0.052	-	母親の学歴, 国籍, 妊娠週数, 出産児の性別, 母乳育児, 受動喫煙, 保育者
		微細運動発達				-0.042	0.026		
		言語発達				-0.011	0.032		
		社会的・個人的機能発達				0.007	0.036		
		神経行動学的発達総合				0.058	0.082		
	生後 18 カ月	全身運動発達	生後 12 カ月間平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)			-0.013	0.023		
			生後 13~18 カ月平均値(12 時間平均値(7~20 時)ベース)			-0.014	0.024		
		微細運動発達	生後 12 カ月間平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)			0.014	0.025		
			生後 13~18 カ月平均値(12 時間平均値(7~20 時)ベース)			0.011	0.028		
		言語発達	生後 12 カ月間平均値(12 時間平均値(7~19 時)ベース)			0.044	0.031		

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	スコア変化量	SE	調整汚染物質	調整因子
					生後 13～18 カ月平均値(12 時間平均値(7～20 時)ベース)	0.017	0.035		
		社会的・個人的機能発達			生後 12 カ月間平均値(12 時間平均値(7～19 時)ベース)	0.046	0.032		
					生後 13～18 カ月平均値(12 時間平均値(7～20 時)ベース)	0.033	0.033		
		神経行動学的発達総合			生後 12 カ月間平均値(12 時間平均値(7～19 時)ベース)	0.112	0.084		
					生後 13～18 カ月平均値(12 時間平均値(7～20 時)ベース)	0.053	0.075		

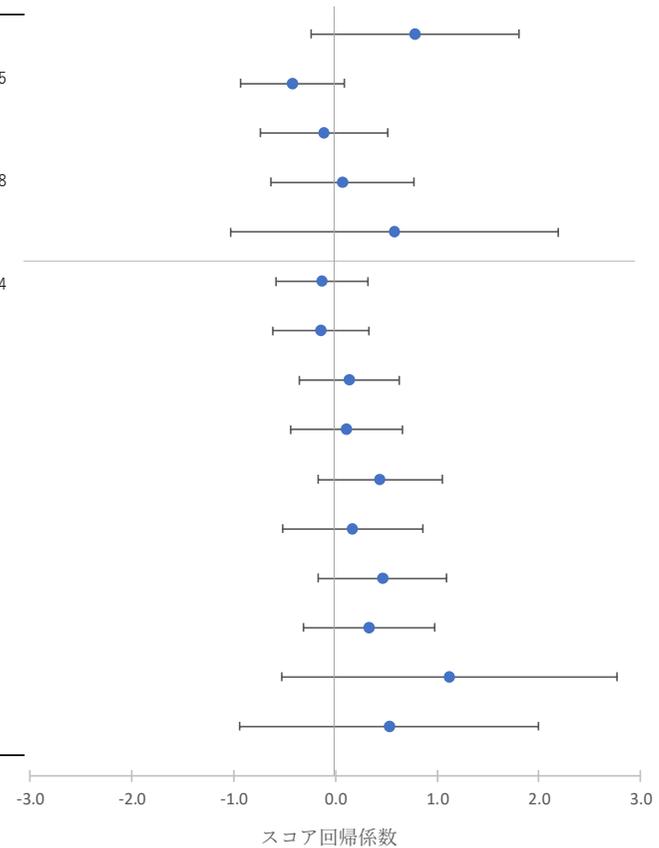
993

994

995

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲
Lin et al. (2014a)	生後6カ月	全身運動発達	通年	生後6カ月間平均値(12時間平均値(7~19時)ベース)	母親の学歴, 国籍, 妊娠週数, 出産児の性別, 母乳育児, 受動喫煙, 保育者	対象者平均(SD), 範囲 生後1~6カ月: 36.64(5.46) ppb, 22.95~48.91 ppb
		微細運動発達				
		言語発達				
		社会的・個人的機能発達				
		神経行動学的発達総合				
	生後18カ月	全身運動発達	通年	生後12カ月間平均値(12時間平均値(7~19時)ベース)	生後7~12カ月: 35.85(6.90) ppb, 22.38~49.06 ppb	生後13~18カ月: 31.51(3.74) ppb, 26.34~41.25 ppb
		微細運動発達		生後13~18カ月平均値(12時間平均値(7~20時)ベース)		
		言語発達		生後12カ月間平均値(12時間平均値(7~19時)ベース)		
		社会的・個人的機能発達		生後13~18カ月平均値(12時間平均値(7~20時)ベース)		
				生後12カ月間平均値(12時間平均値(7~19時)ベース)		
				生後13~18カ月平均値(12時間平均値(7~20時)ベース)		
		神経行動学的発達総合		生後12カ月間平均値(12時間平均値(7~19時)ベース)		
				生後13~18カ月平均値(12時間平均値(7~20時)ベース)		

※単位変化量を10ppbあたりに換算



996  
997  
998  
999

図 46 発達影響を解析した Lin et al. (2014a)の結果  
(表 65 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)

1000

1001

表 67 発達影響を解析した Kerin *et al.* (2018)の結果

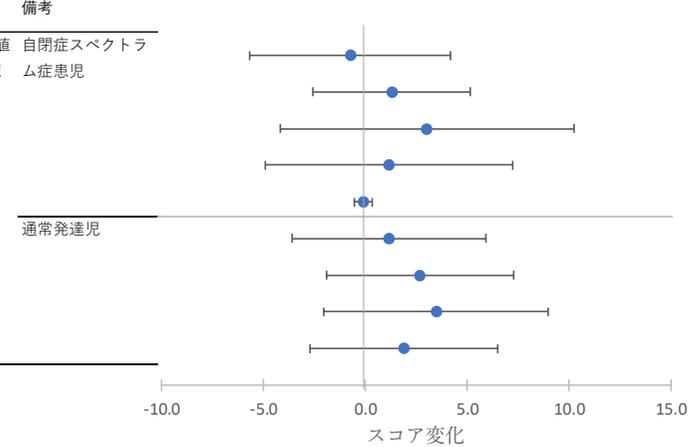
(表 65 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	スコア変化/変化率	単位	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Kerin <i>et al.</i> (2018)	生後 24~60 カ月	VABS 運動スキル	11.1	通年	生後 1 年間平均値 (日最高 8 時間値ベース)	-0.82	(スコア変化)	-6.29	4.65	-	性別, 家庭内最高学歴, センター, 人種, 母親の年齢, 妊娠中喫煙, 受胎季節, 持家	自閉症スペクトラム症患者児
		MSEL 総合発達指数				1.43		-2.85	5.71			
		MSEL 言語発達指数				3.36		-4.62	11.40			
		MSEL 非言語発達指数				1.30		-5.42	8.03			
		ADOS 自閉症重度スコア(CSS)				-0.13		-0.61	0.36			
		VABS 運動スキル				1.30		-3.97	6.57			
		MSEL 総合発達指数				2.99		-2.12	8.10			
		MSEL 言語発達指数				3.87		-2.25	10.00			
		MSEL 非言語発達指数				2.11		-3.02	7.25			
		VABS 総合スコア				0.91	% (スコア変化率)	-11.4	13.4			通常発達児
		VABS コミュニケーション				5.14		-9.02	19.5			
		VABS 日常生活				-1.54		-12.5	9.51			
		VABS 社会性				3.86		-8.32	16.2			
		VABS 総合スコア				4.40		-0.89	9.97			
		VABS コミュニケーション				3.43		-1.24	8.32			
		VABS 日常生活				6.06		0.83	11.56			
		VABS 社会性				3.00		-1.38	7.58			
												通常発達児

1002

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲	備考
Kerin et al. (2018)	生後24~60 カ月	VABS 運動スキル	通年	生後1年間平均値(日最高8時間値ベース)	性別, 家庭内最高学歴, センター, 人種, 母親の年齢, 妊娠中喫煙, 受胎季節, 持家	生後1年間平均値 平均値 (SD):37.2(6.15)ppb, 範囲: 記載なし	自閉症スペクトラム症患者児
		MSEL 総合発達指数					
		MSEL 言語発達指数					
		MSEL 非言語発達指数					
		ADOS自閉症重度スコア(CSS)					
		VABS 運動スキル					
		MSEL 総合発達指数					
		MSEL 言語発達指数					
		MSEL 非言語発達指数					

※単位変化量を10ppbあたりに換算



1003

1004

1005

1006

1007

図 47 発達影響を解析した Kerin et al. (2018)の結果  
(表 65 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲	備考
Kerin et al. (2018)	生後24~60カ月	VABS総合スコア	通年	生後1年間平均値(日最高8時間値ベース)	性別, 家庭内最高学歴, センター, 人種, 母親の年齢, 妊娠中喫煙, 受胎季節, 持家	生後1年間平均値 平均値 (SD):37.2(6.15)ppb, 範囲:記載なし	自閉症スペクトラム症患者
		VABS コミュニケーション					
		VABS 日常生活					
		VABS社会性					
		VABS総合スコア					通常発達児
		VABS コミュニケーション					
		VABS 日常生活					
		VABS社会性					

※単位変化量を10ppbあたりに換算

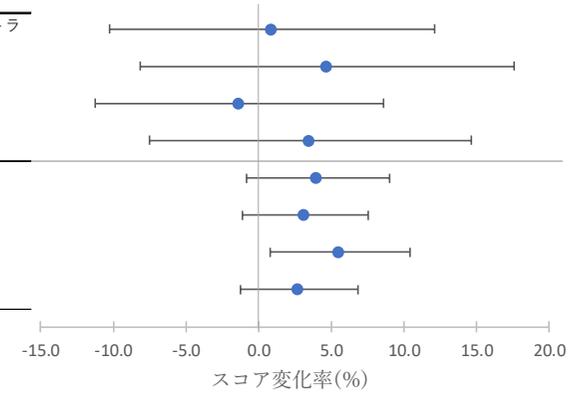


図 47 発達影響を解析した Kerin et al. (2018)の結果 (続き)  
(表 65 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)

1008  
1009  
1010  
1011  
1012  
1013

1014

表 68 発達影響を解析した Ha et al. (2019)の結果

1015

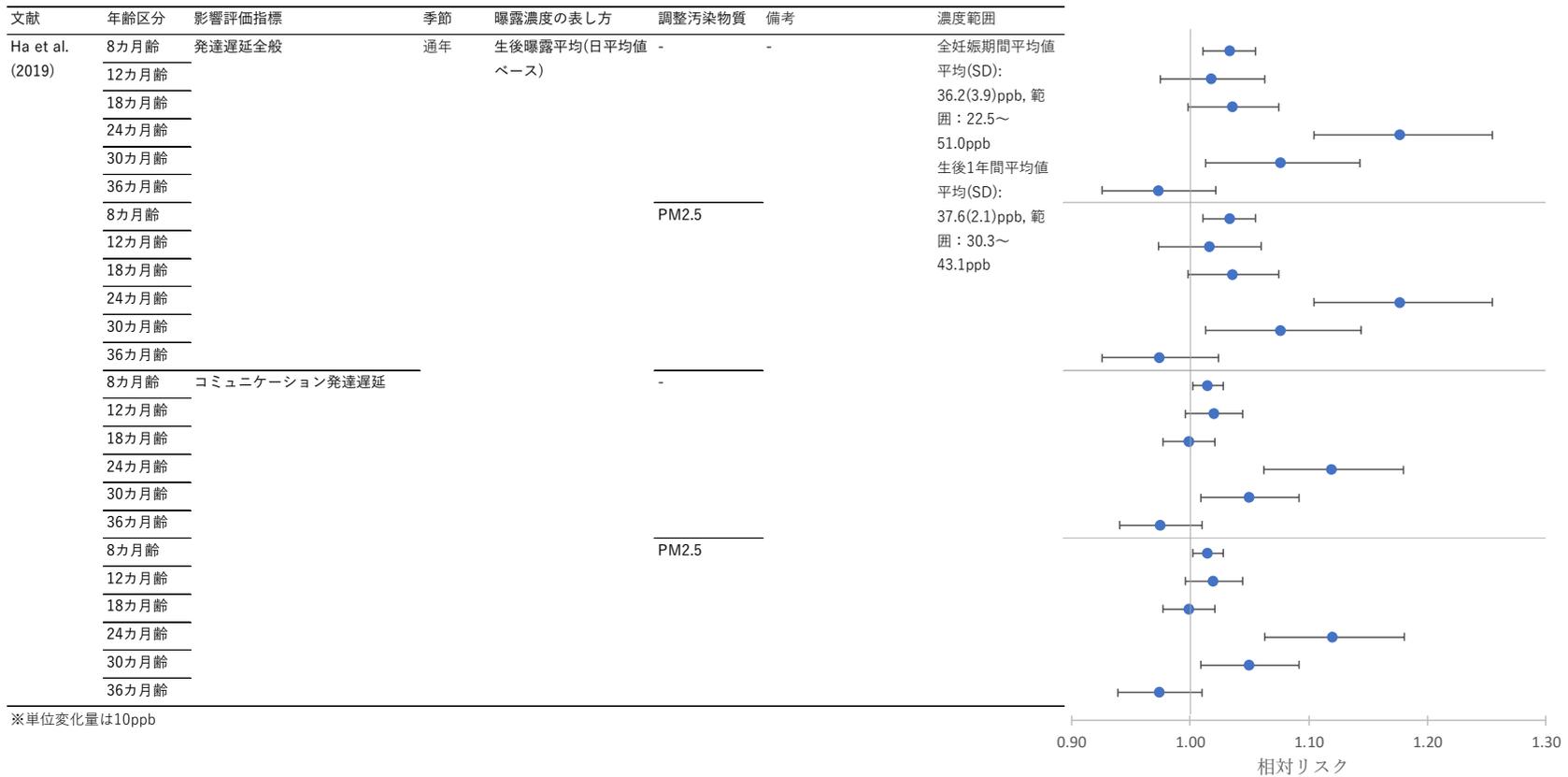
(表 65 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	
Ha et al. (2019)	8 カ月齢	発達遅延全般	10	通年	生後曝露平均 (日平均値ベース)	1.033	1.011	1.055	-	母親の年齢, 学歴, 人種/民族, 喫煙, 妊娠中の飲酒, 保険, 単胎/双胎, 妊娠高血圧, 妊娠糖尿病, 妊娠週数, 出生体重, 受胎季節, 不妊治療, 生後曝露	
	12 カ月齢					1.018	0.975	1.063			
	18 カ月齢					1.036	0.998	1.075			
	24 カ月齢					1.177	1.104	1.255			
	30 カ月齢					1.076	1.013	1.143			
	36 カ月齢					0.973	0.926	1.022			
	8 カ月齢					1.033	1.011	1.055			PM <sub>2.5</sub>
	12 カ月齢					1.016	0.973	1.060			
	18 カ月齢					1.036	0.998	1.075			
	24 カ月齢					1.177	1.104	1.255			
	30 カ月齢					1.076	1.013	1.144			
	36 カ月齢					0.974	0.926	1.024			
	8 カ月齢	コミュニケーション発達遅延				1.015	1.002	1.028	-		
	12 カ月齢					1.020	0.996	1.044			
	18 カ月齢					0.999	0.977	1.021			
	24 カ月齢					1.119	1.062	1.180			
	30 カ月齢					1.050	1.009	1.092			
	36 カ月齢					0.975	0.941	1.010			
	8 カ月齢					1.015	1.002	1.028	PM <sub>2.5</sub>		
	12 カ月齢					1.019	0.996	1.044			
	18 カ月齢					0.999	0.977	1.021			
	24 カ月齢					1.120	1.063	1.181			
	30 カ月齢					1.050	1.009	1.092			
	36 カ月齢					0.974	0.939	1.010			
	8 カ月齢	微細運動発達遅延				1.013	1.002	1.025	-		
	12 カ月齢					1.006	0.995	1.017			
	18 カ月齢					1.004	0.977	1.031			
	24 カ月齢					1.097	1.059	1.136			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子		
	30 カ月齢					1.041	1.004	1.080	PM <sub>2.5</sub>			
	36 カ月齢					0.996	0.964	1.029				
	8 カ月齢					1.013	1.002	1.024				
	12 カ月齢					1.006	0.995	1.017				
	18 カ月齢					1.004	0.977	1.031				
	24 カ月齢					1.097	1.059	1.136				
	30 カ月齢					1.041	1.004	1.080				
	36 カ月齢					0.998	0.966	1.031				
	8 カ月齢	粗大運動発達遅延				1.005	0.996	1.014				
	12 カ月齢					0.989	0.960	1.018				
	18 カ月齢					1.026	1.005	1.047				
	24 カ月齢					1.061	1.025	1.098				
	30 カ月齢					1.018	0.980	1.057				
	36 カ月齢					1.010	0.988	1.032				
	8 カ月齢					1.005	0.997	1.014	PM <sub>2.5</sub>			
	12 カ月齢					0.987	0.959	1.017				
	18 カ月齢					1.026	1.005	1.047				
	24 カ月齢					1.061	1.025	1.097				
	30 カ月齢					1.018	0.980	1.056				
	36 カ月齢					1.012	0.991	1.034				
	8 カ月齢	個人的・社会的機能発達遅延				1.015	1.002	1.028	-			
	12 カ月齢					1.019	0.993	1.045				
	18 カ月齢					1.015	0.992	1.038				
	24 カ月齢					1.032	0.993	1.073				
	30 カ月齢					1.030	1.000	1.061				
	36 カ月齢					1.049	1.022	1.077				
	8 カ月齢						1.016	1.003			1.028	PM <sub>2.5</sub>
	12 カ月齢						1.020	0.994			1.046	
	18 カ月齢	1.015					0.993	1.038				
	24 カ月齢	1.032					0.993	1.073				
30 カ月齢	1.030	1.000	1.061									

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子
	36 カ月齢	問題解決能力発達遅延				1.052	1.025	1.080	-	
	8 カ月齢					0.998	0.986	1.009		
	12 カ月齢					1.011	0.996	1.026		
	18 カ月齢					1.045	1.022	1.068		
	24 カ月齢					1.027	1.006	1.047		
	30 カ月齢					1.006	0.977	1.036		
	36 カ月齢					0.987	0.964	1.010		
	8 カ月齢					0.997	0.985	1.008	PM <sub>2.5</sub>	
	12 カ月齢					1.010	0.994	1.025		
	18 カ月齢					1.045	1.023	1.068		
	24 カ月齢					1.027	1.006	1.047		
	30 カ月齢					1.006	0.976	1.036		
	36 カ月齢					0.989	0.967	1.013		

1016



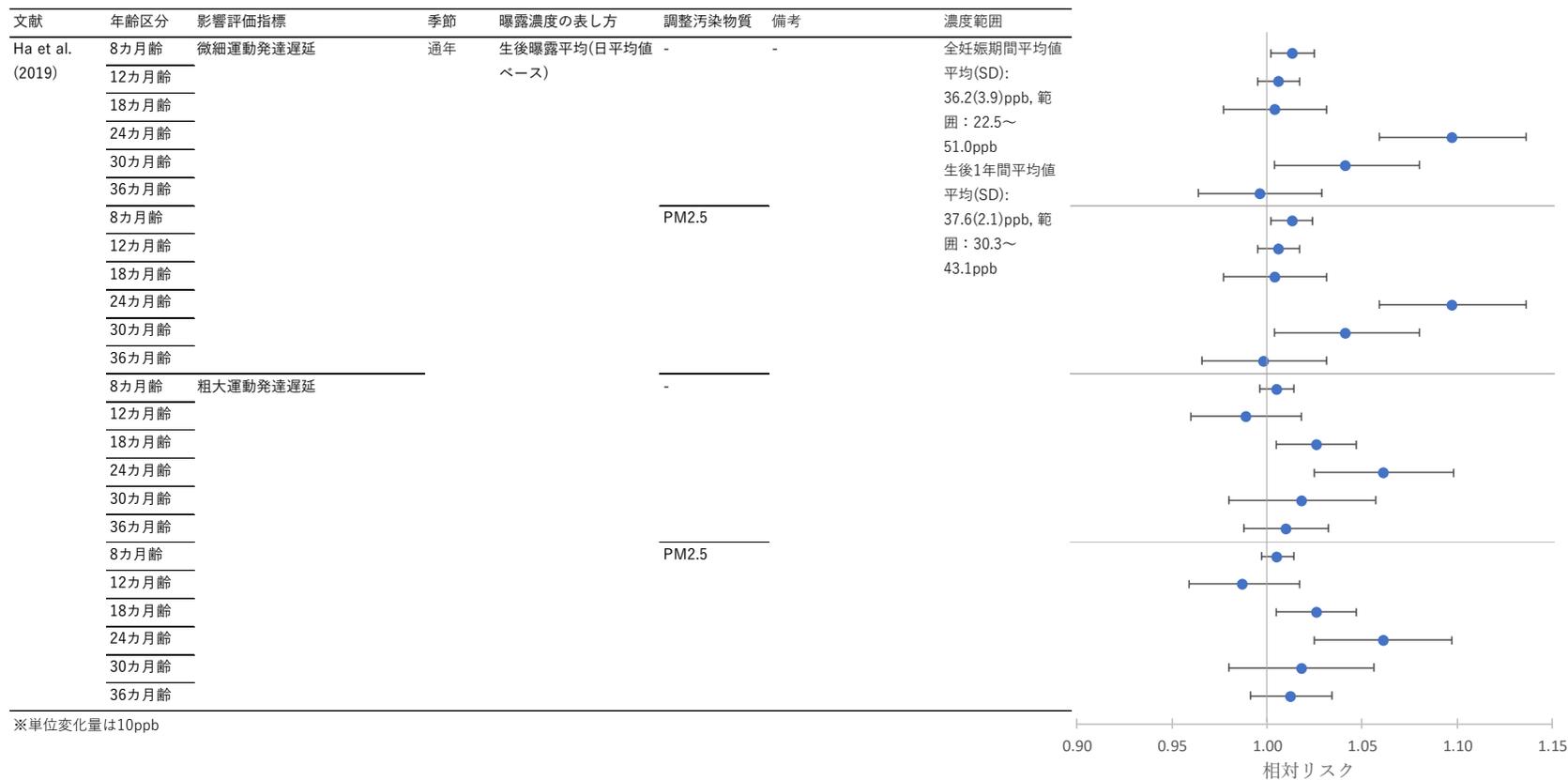
1017

1018

1019

1020

図 48 発達影響を解析した Ha et al. (2019)の結果 (発達遅延全般、コミュニケーション発達遅延)  
(表 65 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)



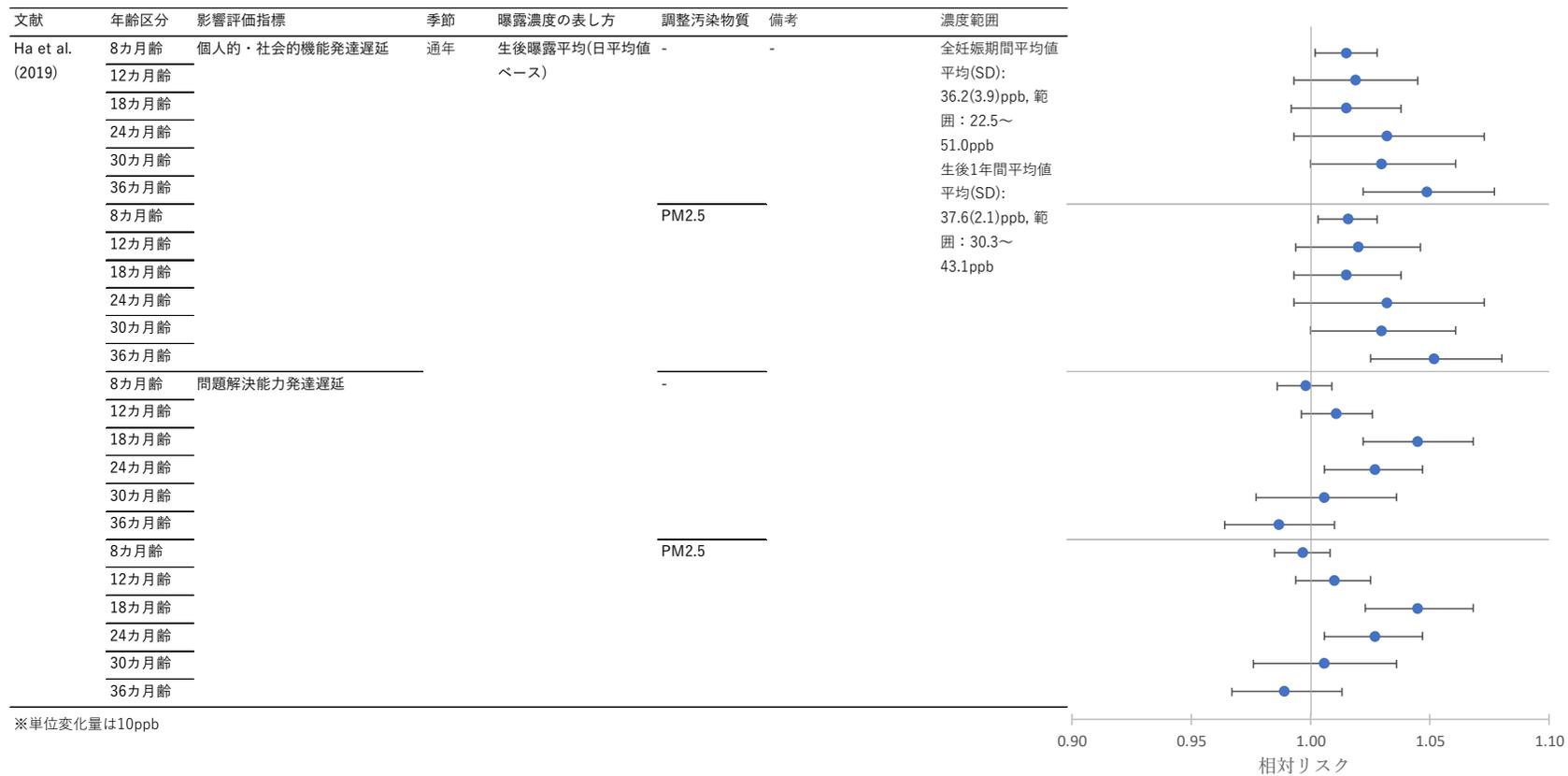
1021

1022

1023

1024

図 48 発達影響を解析したHa et al. (2019)の結果 (微細運動発達遅延、粗大運動発達遅延)  
(表 65 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ)



1025

1026

図 48 発達影響を解析したHa et al. (2019)の結果（個人的・社会的機能発達遅延、問題解決能力発達遅延）

1027

（表 65 に示す研究における発達影響に関する解析結果のまとめ）

1028

1029

1030 3.3. 呼吸器症状に関する知見の整理結果

1031 出生後の O<sub>3</sub> 曝露と呼吸器症状との関連性について検討した知見としては、未成年を対象  
1032 として、数カ月や年単位での解析を行った海外におけるコホート研究及び長期追跡研究が 3  
1033 報(表 69、表 72)あった。

1034 年単位での解析を行った *Fuertes et al. (2013a)*では(表 69)、4 バースコホート研究を統合  
1035 した解析の結果、出生年平均 O<sub>3</sub> 濃度と 7~8 歳におけるアレルギー性鼻炎、大気中アレル  
1036 ゲン感作のいずれとも関連性はみられなかった(図 49)。*Fuertes et al. (2013b)*では(表 69)、  
1037 旧東ドイツ地域において、出生時住所における年平均 O<sub>3</sub> 濃度の出生から 10 年間の平均  
1038 値と、アレルギー性鼻炎、目・鼻の症状の正の関連性がみられたが、喘息、空中アレルゲ  
1039 ン感作とは関連性はみられなかった。またドイツのその他の地域ではいずれの評価指標  
1040 も関連性はみられなかった(図 50)。

1041 数カ月及び年単位での解析を行った *Coneus and Spiess (2012)*では(表 72)、調査前 1 年間、  
1042 3 年間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と 2~3 歳児の気管支炎、調査前 1 カ月間、1 年間、3 年間の平均 O<sub>3</sub> 濃  
1043 度と呼吸器疾患との間に正の関連性がみられた(エラー! 参照元が見つかりません。 )。

1044

1045 3.3.1. 呼吸機能及び呼吸器症状への影響に関する海外研究

1046 ■ 年単位の呼吸機能及び呼吸器症状への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

1047 表 69 未成年を対象として免疫系への影響を評価した海外研究【2報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Fuertes <i>et al.</i> (2013a)	スウェーデン (1研究)、カナダ(2研究)、ドイツ(2研究)、オランダ(1研究)	6研究全体で1994～1999年	6バースコホート研究対象者合計15,299人。うちO <sub>3</sub> データが利用可能なのは4研究、合計11,757人。統合解析では7～8歳の合計8,666人を対象とした。	6つの出生コホート研究から提供されたデータ。	O <sub>3</sub> ：出生年平均値(O <sub>3</sub> については直接記載無し。NO <sub>2</sub> について出生年居住地での濃度と記載)	4研究における中央値：約40 µg/m <sup>3</sup> 、範囲：約18～60 µg/m <sup>3</sup> (図から読み取り)	都市/センター、コホート、性別、出生体重、両親のアトピー疾患歴、母親の妊娠中喫煙、追跡時の受動喫煙、母親の出産時年齢、措置群	4バースコホート研究の統合解析の結果、O <sub>3</sub> 濃度はアレルギー性鼻炎、空中アレルギー感作のいずれとも関連性はみられなかった。
Fuertes <i>et al.</i> (2013b)	ドイツ：都市部(South)と郊外(North)と旧東ドイツの一部(East)	1995年～1998年出生児、1997年～1999年出生児の3～10歳の期間	2つの出生コホート(1995年～1998年、1997年～1999年出生児)から抽出された6,604人。空中アレルギー感作は血液サンプルが提供された3,655人。	1, 2, 3, 4, 6, 10歳時点または6, 12, 18カ月、2, 4, 6, 10歳時点で親の回答による質問票調査を実施、うち3歳以降の質問票回答を解析	O <sub>3</sub> ：年平均値(出生時及び6歳、10歳時点住所) ※クリギング法により濃度分布を推定	出生時住所年平均値 平均値：42.5 µg/m <sup>3</sup> 濃度範囲：32.3～59.4 µg/m <sup>3</sup>	性別、年齢、親のアトピー歴、親の教育、年上の兄弟姉妹、妊娠中の母親の喫煙、家庭内のたばこ煙曝露、毛で覆われたペットとの接触、調理用ガスコンロの使用、家庭の湿気または室内のカビ、介入試験への参加、コホート、地域	旧東ドイツ地域では出生時住所における年平均O <sub>3</sub> 濃度上昇とアレルギー性鼻炎、目・鼻の症状の正の関連性がみられたが、喘息、空中アレルギー感作とは関連性はみられなかった。また他の地域ではいずれの評価指標も関連性はみられなかった。

1048

1049

1050

表 70 未成年を対象に免疫系への影響を解析した海外研究の結果

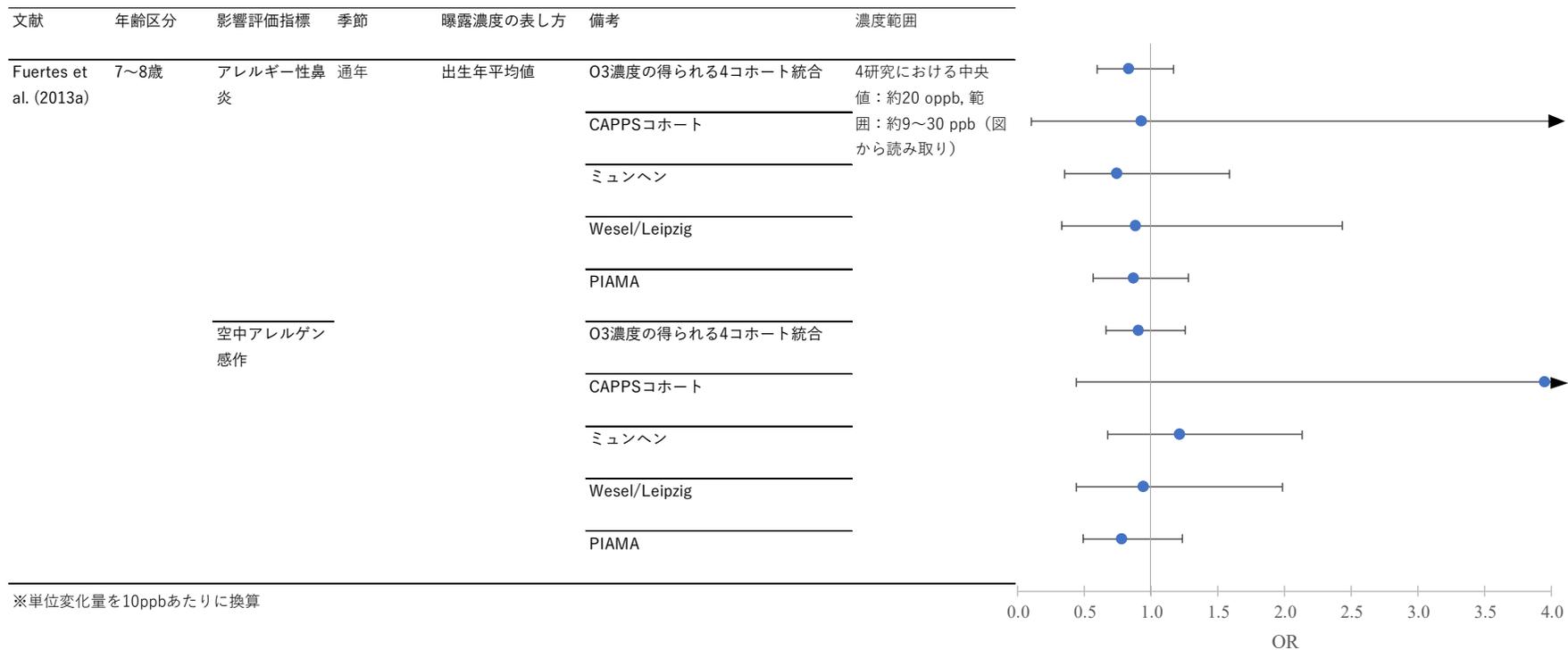
1051

(表 69 に示す研究における自己免疫疾患に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考						
Fuertes <i>et al.</i> (2013a)	7~8歳	アレルギー性鼻炎	5	通年	出生年平均値	0.91	0.77	1.08	-	O <sub>3</sub> 濃度の得られる4コホート統合	都市/センター、コホート、性別、出生体重、両親のアトピー疾患歴、母親の妊娠中喫煙、追跡時の受動喫煙、母親の出産時年齢、措置群						
						0.96	0.32	2.88		CAPPS コホート							
						0.86	0.59	1.26		ミュンヘン							
						0.94	0.57	1.56		Wesel/Leipzig							
						0.93	0.75	1.13		PIAMA							
						0.95	0.81	1.12		O <sub>3</sub> 濃度の得られる4コホート統合							
		1.99				0.66	6.06	CAPPS コホート									
		1.10				0.82	1.46	ミュンヘン									
		0.97				0.66	1.41	Wesel/Leipzig									
		0.88				0.70	1.11	PIAMA									
						空中アレルギー感作											

1052

1053



1055

1056

1057

1058

1059

図 49 未成年を対象に免疫系への影響を解析した海外研究の結果  
(表 69 に示す研究における免疫系に関する解析結果のまとめ)

1060

表 71 未成年を対象に免疫系への影響を解析した海外研究の結果

1061

(表 69 に示す研究における自己免疫疾患に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Fuertes et al. (2013b)	10 歳	喘息	2.6	通年	出生から 10 年間の年平均値 (ベース時間不明)	1.20	0.98	1.48	-	*, コホート, 地域	全体	
			0.7			1.05	0.98	1.13			*	都市部 (South)
			3.5			1.23	0.78	1.94				郊外 (North)
			0.8			1.10	0.86	1.42				旧東独の一部 (East)
		アレルギー性鼻炎	2.6			1.02	0.90	1.16		*, コホート, 地域	全体	
			0.7			1.00	0.96	1.05			*	都市部 (South)
			3.5			0.92	0.68	1.27				郊外 (North)
			0.8			1.30	1.02	1.64				旧東独の一部 (East)
		目・鼻の症状	2.6			0.97	0.87	1.08		*, コホート, 地域	全体	
			0.7			1.00	0.96	1.03			*	都市部 (South)
			3.5			0.77	0.57	1.04				郊外 (North)
			0.8			1.35	1.16	1.59				旧東独の一部 (East)
		空中アレルギー感作	2.6			0.99	0.89	1.09		*, コホート, 地域	全体	
			0.7			1.01	0.98	1.04			*	都市部 (South)
			3.5			0.79	0.61	1.02				郊外 (North)
			0.8			1.17	0.96	1.43				旧東独の一部 (East)

1062 \*性別, 年齢, 親のアトピー歴, 親の教育, 年上の兄弟姉妹, 妊娠中の母親の喫煙, 家庭内でのたばこ煙曝露, 毛で覆われたペットとの接触, 調理用ガスコンロの使用, 家庭の湿気または

1063 室内のカビ, 介入試験への参加

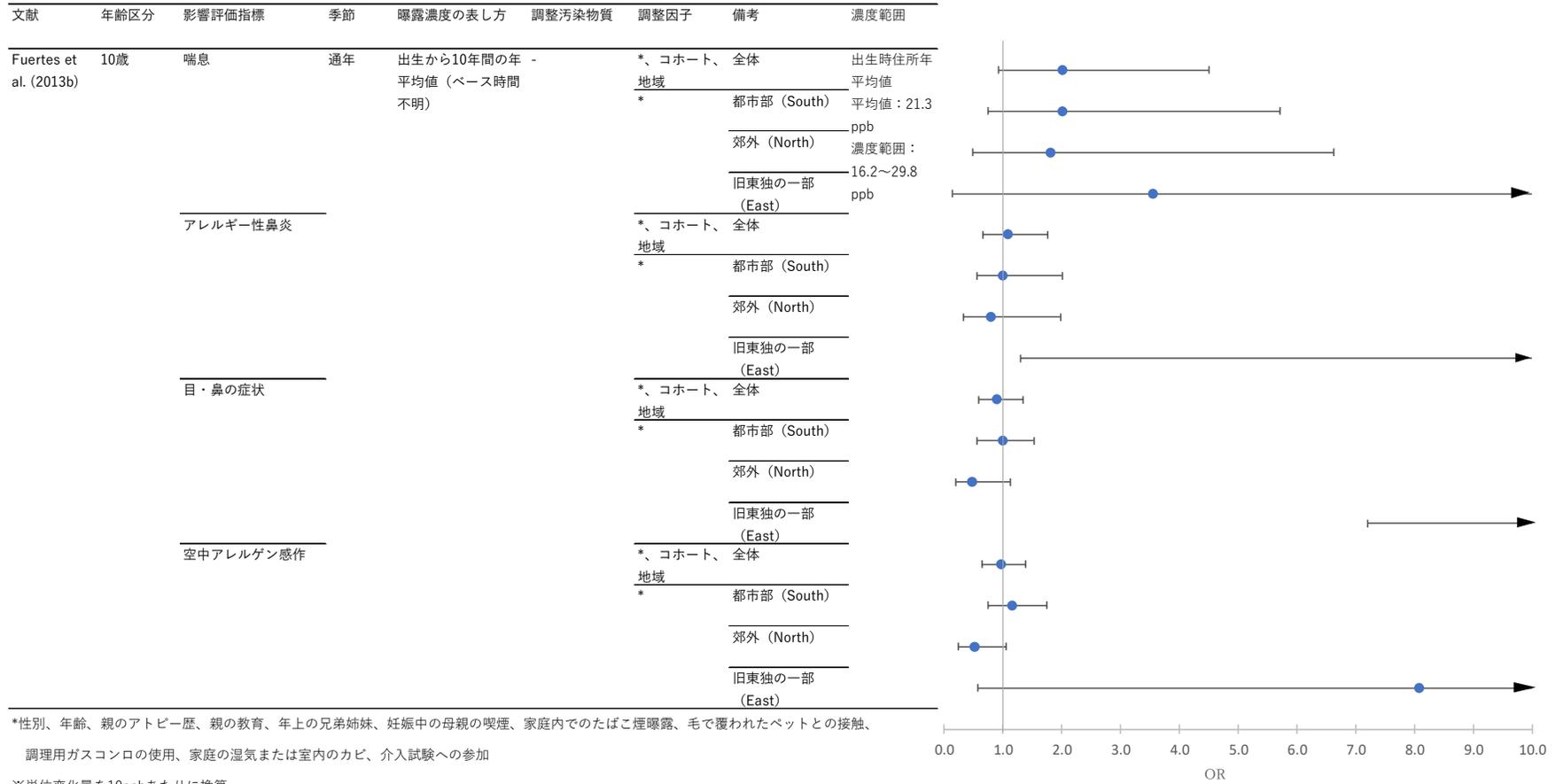


図 50 未成年を対象に免疫系への影響を解析した海外研究の結果  
(表 69 に示す研究における免疫系に関する解析結果のまとめ)

1069 ■ 数カ月単位、年単位の呼吸機能及び呼吸器症状への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

1070 表 72 未成年を対象として数カ月単位及び年単位の呼吸器症状への影響を評価した海外研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Coneus and Spiess (2012)	ドイツ	2002～2007年	2～3歳児 (エンドポイントにより 629～775人)	German Socio-Economic Panel (SOEP)のデータで2～3歳の時点で実施された母親への面談調査における報告	O <sub>3</sub> : 面談調査前月平均値, 面談調査前年平均値, 3年間平均値	2～3歳児平均値(SD) -面談調査前月平均値: 52.81(16.24)µg/m <sup>3</sup> -面談調査前年平均値: 48.47(13.08)µg/m <sup>3</sup> , -3年間平均値:52.54(13.90)µg/m <sup>3</sup>	母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 出生体重, 月齢, 月・年	2～3歳児の気管支炎, 呼吸器疾患と, 調査前の1カ月間, 1年間, 3年間の平均O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性がみられた。

1071

1072

1073

表 73 未成年を対象に呼吸器症状を解析した海外研究の結果

1074

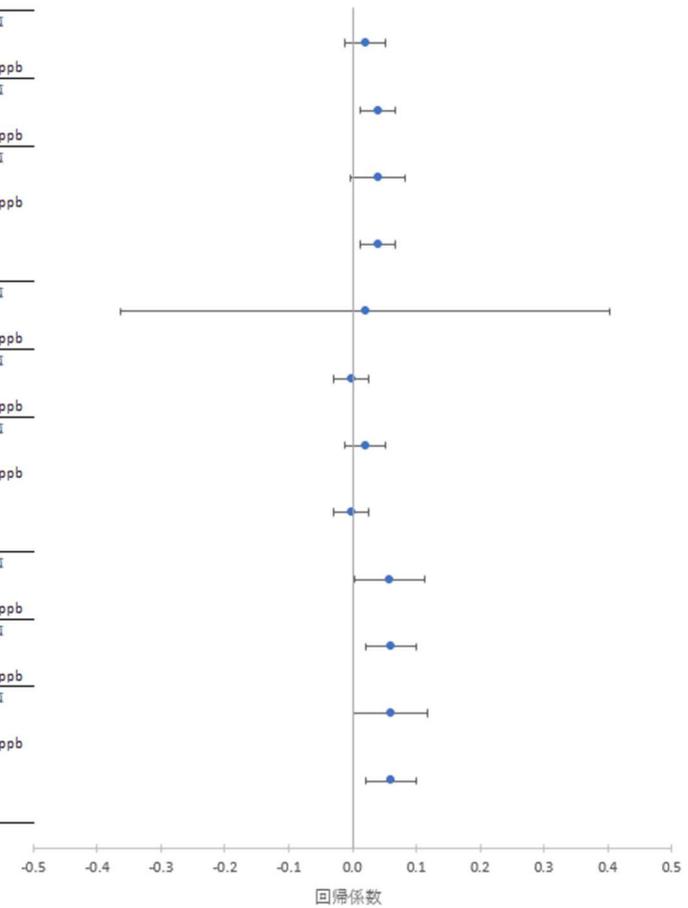
(表 72 に示す研究における呼吸器症状に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	回帰係数	SE	調整汚染物質	調整因子		
Coneus and Spiess (2012)	2~3 歳	気管支炎			面談調査前月曝露	0.001	0.0008		母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 出生体重, 月齢, 月・年		
						面談調査前年曝露	0.002			0.0007	
						3 年間曝露	0.002			0.0011	
							0.0020			0.0007	
						面談調査前月曝露	0.001			0.0098	家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 出生体重, 月齢, 月・年
						面談調査前年曝露	-0.0001			0.0007	
		3 年間曝露			0.001	0.0008					
					-0.0001	0.0007					
		クループ症候群			面談調査前月曝露	0.0029	0.0014		母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 出生体重, 月齢, 月・年		
						面談調査前年曝露	0.003			0.001	
						3 年間曝露	0.003			0.0015	
							0.003			0.001	
呼吸器疾患	面談調査前月曝露		0.0029	0.0014		家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 出生体重, 月齢, 月・年					
			面談調査前年曝露	0.003			0.001				
		3 年間曝露	0.003	0.0015							
			0.003	0.001							

1075

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲	
Coneus and Spiess (2012)	2~3歳	気管支炎	通年	面談調査前月曝露	-	母親の学歴, 対象者平均値 年齢, 収入, 自 (SD):		
				面談調査前年曝露		治体規模, 移 13.24(4.08)ppb 民, 出産時の 対象者平均値 性別, 出産回 (SD):		
				3年間曝露		数, 出生体重, 12.07(3.26)ppb 月齡, 月・年 対象者平均値 (SD):		
						13.19(3.49)ppb		
						家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自		
						母親の学歴, 対象者平均値 年齢, 収入, 自 (SD):		
	グループ症候群				面談調査前月曝露		母親の学歴, 対象者平均値 年齢, 収入, 自 (SD):	
					面談調査前年曝露		治体規模, 移 13.24(4.08)ppb 民, 出産時の 対象者平均値 性別, 出産回 (SD):	
					3年間曝露		数, 出生体重, 12.07(3.26)ppb 月齡, 月・年 対象者平均値 (SD):	
							13.19(3.49)ppb	
							家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自	
							母親の学歴, 対象者平均値 年齢, 収入, 自 (SD):	
呼吸器疾患				面談調査前月曝露		母親の学歴, 対象者平均値 年齢, 収入, 自 (SD):		
				面談調査前年曝露		治体規模, 移 13.24(4.08)ppb 民, 出産時の 対象者平均値 性別, 出産回 (SD):		
				3年間曝露		数, 出生体重, 12.07(3.26)ppb 月齡, 月・年 対象者平均値 (SD):		
						13.19(3.49)ppb		
						家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自		
						母親の学歴, 対象者平均値 年齢, 収入, 自 (SD):		

※単位変化量を10ppb・時あたりに換算



1076

1077

1078

図 51 未成年を対象に呼吸器症状を解析した海外研究の結果  
(表 72 に示す研究における呼吸器症状に関する解析結果のまとめ)

1079 3.4. 入院及び受診に関する知見の整理結果

1080 出生後の O<sub>3</sub> 曝露と子供の入院及び受診との関連性について検討した知見としては、数カ  
1081 月単位、年単位での解析を行った海外におけるコホート研究及び長期追跡研究が4報(表 74)  
1082 あった。

1083 Lin *et al.* (2008b)では、日最高8時間 O<sub>3</sub> 濃度の出生から入院までの追跡中平均値及び追跡  
1084 中の4~10月平均値と喘息による入院に正の関連性がみられた(図 52)。MacIntyre *et al.*  
1085 (2011)では、受診前2カ月間平均 O<sub>3</sub> 濃度と中耳炎受診に負の関連性がみられた(図 53)。  
1086 Tetreault *et al.* (2016a)では、出生地における夏季(6~8月)平均 O<sub>3</sub> 濃度と13歳の誕生日まで  
1087 の喘息発症に正の関連性がみられた(図 54)。Tetreault *et al.* (2016b)では、出生地における夏  
1088 季(6~8月)平均 O<sub>3</sub> 濃度と喘息患児における13歳の誕生日までの喘息悪化(喘息による入  
1089 院または受診)に関連性はみられなかったが、経時変化を考慮した夏季(6~8月)平均 O<sub>3</sub> 濃  
1090 度では喘息悪化との正の関連性がみられた(図 54)。

1091

1092

1093 3.4.1. 入院及び受診に関する海外研究

1094 ■ 年単位の入院及び受診を評価したコホート研究及び長期追跡研究

1095 表 74 乳幼児を対象として入院及び受診を評価した海外研究【4報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Lin <i>et al.</i> (2008b)	米国：ニューヨーク州	1996年1月～2000年12月	喘息による1～6歳の入院患者10,429人 (出生コホート：1,204,396人)	New York State Integrated Child Health Information System のデータ	O <sub>3</sub> ：追跡期間中夏季(4～10月)平均値、全追跡期間平均値、追跡期間中70 ppbを超過した日の割合(日最高8時間値ベース)	追跡期間中4～10月平均値の対象者平均値：50.62 ppb 全追跡期間平均値の対象者平均値：41.06 ppb 追跡期間中の日最高8時間値>70 ppbの日の割合の対象者平均値：9.72%	地域、子供の性別、年齢、出生体重、妊娠週数、母親の年齢、人種、民族、学歴、保険、妊娠中の喫煙、貧困レベル、気温	出生から最初の喘息による入院までの全追跡期間平均O <sub>3</sub> 濃度と喘息入院に正の関連性がみられ、量-反応関係があった。追跡期間中4～10月平均O <sub>3</sub> 濃度、追跡期間中の70 ppb超過日数割合についても同様に喘息入院との正の関連性がみられた。
MacIntyre <i>et al.</i> (2011)	カナダ：ブリティッシュコロンビア州 Georgea Basin Airshed (Vancouver, Victoria を含むエリア)	1999～2000年の出生から2歳まで追跡	1999～2000年出生の新生児のうち居住歴・アウトカム・交絡因子情報の揃った45,513人、うち19,115人が中耳炎による受診	British Columbia Ministries of Health から得られた外来受診データ (ICD-9 381, 382)、British Columbia College of Pharmacist からの抗生剤処方記録	O <sub>3</sub> ：受診前2カ月平均値(ベースの記載なし)	月平均値の期間中平均値(SD): 28.2 (11.2) µg/m <sup>3</sup> 範囲: 3.7～71.8 µg/m <sup>3</sup>	中耳炎受診季節、性別、原住民、兄・姉、妊娠中の母親の喫煙、母親の年齢、地域の収入レベル、地域の女子教育レベル	受診前2カ月間平均O <sub>3</sub> 濃度と中耳炎受診に負の関連性がみられた。(急性中耳炎(抗生剤処方を伴う)についてO <sub>3</sub> の結果の提示なしのため図表作成なし)
Tetreault <i>et al.</i> (2016a)	カナダ：ケベック州	1996年4月～2011年3月の出生児を喘息発症、死亡、州外転居、13歳誕生日のい	ケベック州出生の子供1,183,865人(男子51.2%。O <sub>3</sub> 解析は829,277人)を追跡(7,752,083人・年)、うち	Québec Integrated Chronic Disease Surveillance System (QICDSS)に含まれる病院退院記録、医療サービス利用記録	O <sub>3</sub> ：1999～2011年の夏季(6～8月)平均値(出生地、経時変化考慮)	出生地における1999～2011年の夏季(6～8月)平均値 対象者平均値: 32.07 ppb 範囲: 12.19～43.12 ppb	出生年、性別、社会的物質的困窮指数	出生地における夏季(6～8月)平均O <sub>3</sub> 濃度と13歳誕生日までの喘息発症には正の関連性がみられ、出生年、物質的剥奪、社会的剥奪、性別を調整後、正の関連性は維持されたが、弱くなった。経時変化を考慮した

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
		ずれかまで追跡	162,752 人が喘息発症(喘息の診断のある退院または2年以内に2回の喘息による受診, 救急受診)			経時変化を考慮した1999~2011年の夏季(6~8月)平均値 対象者平均値: 31.97 ppb 範囲: 12.19~43.39 ppb		夏季(6~8月)平均 O <sub>3</sub> 濃度についても喘息発症との正の関連性がみられた。
Tetreault <i>et al.</i> (2016b)	カナダ: ケベック州	喘息発症後2011年3月まで追跡(平均追跡期間6.25年)	13歳未満, 1996年4月~2011年3月出生児 1,183,865人, うち喘息発症は162,752人(O <sub>3</sub> 解析対象は108,107人), 男子51.2%。追跡期間中, 1回以上の喘息悪化35,229人, 悪化回数計77,450回。	QICDSSに含まれる病院退院記録, 医療サービス利用記録	O <sub>3</sub> : 1999~2010年夏季(6~8月)平均値(日平均値ベース)の出生地での値, 居住歴に基づく値	出生地における1999~2010年の夏季(6~8月)平均値 対象者平均値: 29.78ppb 範囲: 18.55~38.92 ppb 経時変化を考慮した1999~2010年の夏季(6~8月)平均値 対象者平均値: 30.57 ppb 範囲: 16.19~38.92 ppb	出生年, 性別, 喘息悪化回数, 社会的, 物質的困窮指数。年齢層で層別化	出生地における夏季(6~8月)平均 O <sub>3</sub> 濃度と喘息患児における13歳誕生日までの喘息悪化(喘息による入院または受診)に関連性はみられなかった。経時変化を考慮した夏季(6~8月)平均 O <sub>3</sub> 濃度を指標とした解析では喘息悪化との正の関連性がみられた。

1097

表 75 入院及び受診を解析した Lin et al. (2008b)の結果

1098

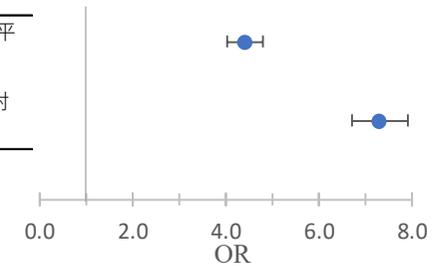
(表 74 に示す研究における入院及び受診に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Lin et al. (2008b)	1~6歳	喘息入院	1	通年	追跡期間平均値 (出生日~入院日) (8時間平均値 (10~18時) ベース)	1.16	1.15	1.17	-	地域, 子供の性別, 年齢, 出生体重, 妊娠週数, 母親の年齢, 人種, 民族, 学歴, 保険, 妊娠中の喫煙, 貧困レベル, 気温
				温暖期曝露	追跡中 (出生日~入院日) の4~10月平均値(8時間平均値 (10~18時) ベース)	1.22	1.21	1.23		

1099

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	濃度範囲
Lin et al. (2008b)	1~6歳	喘息入院	通年	追跡期間平均値 (出生日~入院日) (8時間平均値 (10~18時) ベース)	追跡期間平均値の対象者平均値 : 41.06 ppb
			温暖期曝露	追跡中 (出生日~入院日) の4~10月平均値(8時間平均値 (10~18時) ベース)	追跡中4~10月平均値の対象者平均値 : 50.62 ppb

※単位変化量を10ppbあたりに換算



1100

1101

図 52 入院及び受診を解析した Lin et al. (2008b)の結果

1102

(表 74 に示す研究における入院及び受診に関する解析結果のまとめ)

1103

1104

1105

表 76 入院及び受診を解析した MacIntyre *et al.* (2011)の結果

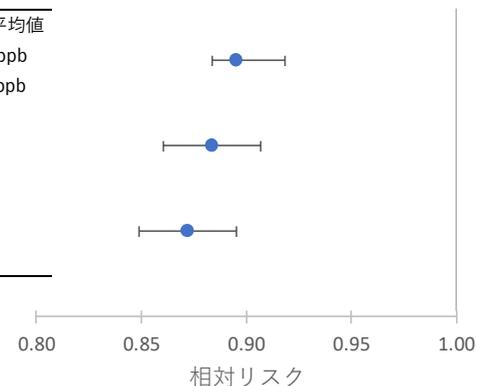
1106

(表 74 に示す研究における入院及び受診に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子
MacIntyre <i>et al.</i> (2011)	0~1歳	中耳炎受診	8.5	通年	受診前2カ月間平均	0.91	0.9	0.93	-	-
						0.9	0.88	0.92	性別, 原住民, 兄・姉, 妊娠中の母親の喫煙, 母親の年齢, 地域の収入レベル, 地域的女子教育レベル	
						0.89	0.87	0.91	中耳炎受診季節, 性別, 原住民, 兄・姉, 妊娠中の母親の喫煙, 母親の年齢, 地域の収入レベル, 地域的女子教育レベル	

文献 年齢区分 影響評価指標 季節 曝露濃度の表し方 調整因子 濃度範囲

MacIntyre <i>et al.</i> (2011)	0~1歳	中耳炎受診	通年	受診前2カ月間平均	-	月平均値の期間中平均値 (SD): 11.2 (5.6) ppb 範囲: 1.9~36.0 ppb
性別, 原住民, 兄・姉, 妊娠中の母親の喫煙, 母親の年齢, 地域の収入レベル, 地域的女子教育レベル 中耳炎受診季節, 性別, 原住民, 兄・姉, 妊娠中の母親の喫煙, 母親の年齢, 地域の収入レベル, 地域的女子教育レベル						



※単位変化量を10ppbあたりに換算

1107

図 53 入院及び受診を解析した MacIntyre *et al.* (2011)の結果

1108

(表 74 に示す研究における入院及び受診に関する解析結果のまとめ)

1109

1110

1111

1112

表 77 未成年を対象に入院及び受診を解析した海外研究の結果

1113

(表 72 に示す Tetreault *et al.* (2016a, b)における入院及び受診に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	HR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Tetreault <i>et al.</i> (2016a)	0～12歳	喘息発症	3.22	夏季 (6～8月)	出生時住所における1999～2010年6～8月平均値	1.10	1.09	1.11	-	-	
						1.11	1.10	1.12	-	性別, 社会的物質的困窮指数	
						1.06	1.05	1.07	-	出生年, 性別, 社会的物質的困窮指数	
						1.11	1.10	1.13	-	性別, 社会的物質的困窮指数	
						1.11	1.09	1.13	-	性別, 社会的物質的困窮指数。受動喫煙の間接的調整	
			3.26		経時変化を考慮した1999～2010年6～8月平均値	1.10	1.09	1.11	-	-	
						1.13	1.11	1.14	-	性別, 社会的物質的困窮指数	
						1.07	1.06	1.08	-	出生年, 性別, 社会的物質的困窮指数	
Tetreault <i>et al.</i> (2016b)	0～12歳	喘息悪化	3.85	夏季 (6～8月)	出生時住所における6～8月平均値	0.996	0.984	1.009	-	-	
						0.992	0.981	1.001	-	出生年, 性別, 社会的, 物質的困窮指数。年齢層で層別化	
						0.995	0.984	1.04	-	出生年, 性別, 喘息悪化回数, 社会的, 物質的困窮指数。年齢層で層別化	
						0.98	0.935	1.026	-	出生年, 性別, 喘息悪化回数, 社会的, 物質的困窮指数。受動喫煙の間接的調整。年齢層で層別化	
						0.98	0.934	1.028	-	出生年, 性別, 喘息悪化回数, 社会的, 物質的困窮指数。受動喫煙の間接的調整。年齢層で層別化	
			3.23		経時変化を考慮した1999～2010年6～8月平均値	1.069	1.059	1.08	-	-	
						1.043	1.025	1.061	-	出生年, 性別, 社会的, 物質的困窮指数。年齢層で層別化	
						1.052	1.037	1.066	-	出生年, 性別, 喘息悪化回数, 社会的, 物質的困窮指数。年齢層で層別化	

1114

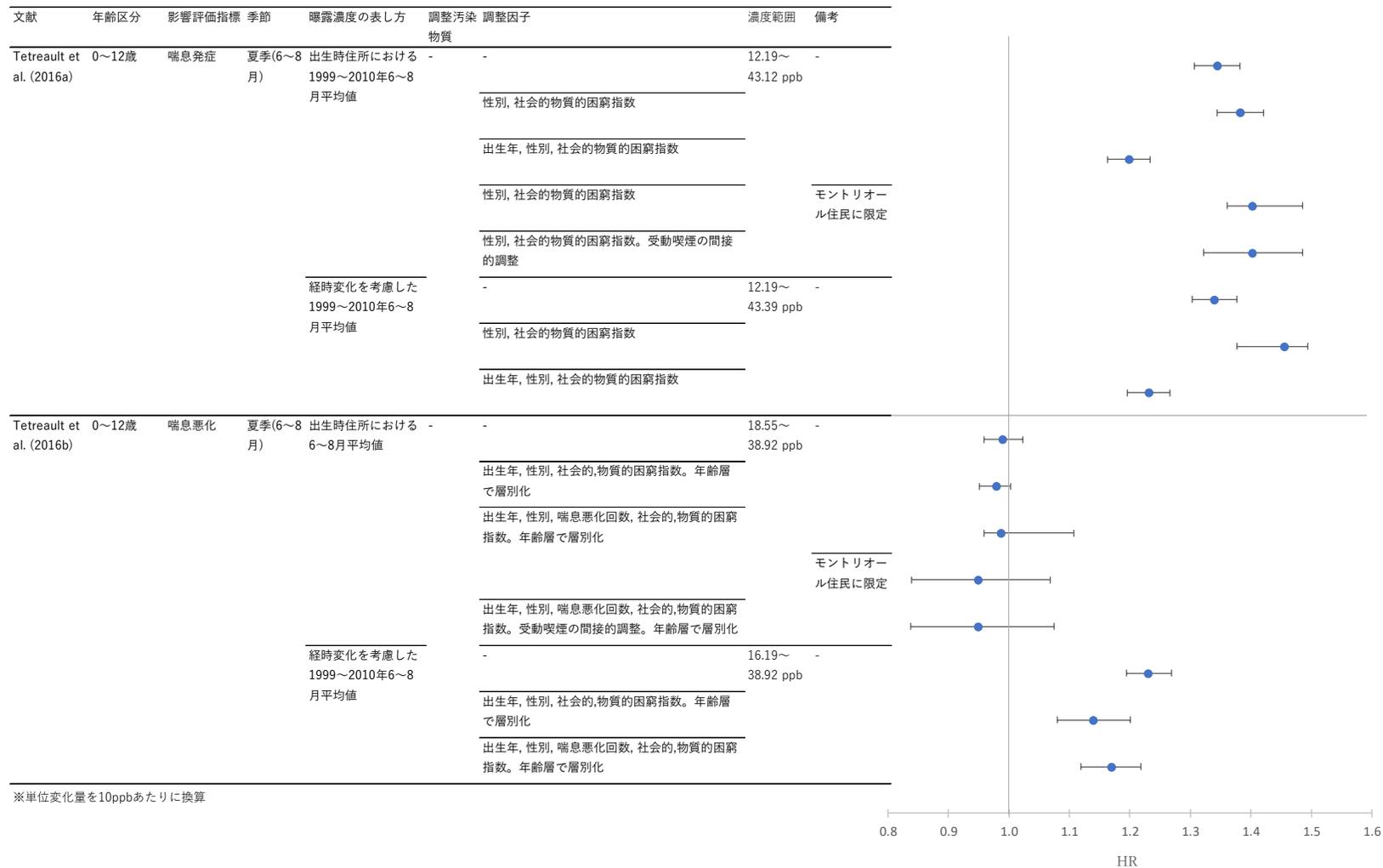


図 54 未成年を対象に入院及び受診を解析した海外研究の結果  
(表 72 に示すTetreault *et al.* (2016a, b)における入院及び受診に関する解析結果のまとめ)

1115  
1116  
1117

1118 3.5. その他の影響に関する知見の整理結果

1119 出生後の O<sub>3</sub> 曝露と、上記 3.1～3.3 に分類されないその他の影響との関連性について検討  
1120 した知見としては、新生児又は乳幼児を対象とした海外における数カ月及び年単位での解  
1121 析を行ったコホート研究及び長期追跡研究が 2 報(表 78)あった。

1122 Coneus and Spiess (2012)では、調査前の 1 カ月、1 年間、3 年間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と 2～3 歳児  
1123 の呼吸器疾患以外の障害に正の関連性がみられた(図 55)。Belugina *et al.* (2018)では、年平均  
1124 O<sub>3</sub> 濃度と 0～1 歳のアトピー性皮膚炎発症に正の関連性がみられた。1 歳未満および 1 歳の  
1125 男児、女児いずれにおいても年平均 O<sub>3</sub> 濃度と乳児湿疹の発症率に正の関連性がみられた(図  
1126 56)。

1127

1128

1129 3.5.1. その他の影響に関する海外研究

1130 ■ 数カ月及び年単位のその他の影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

1131 表 78 未成年を対象としてその他の影響を評価した海外研究【2報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Coneus and Spiess (2012)	ドイツ	2002～2007年	2～3歳児 (エンドポイントにより 629～775人)	German Socio-Economic Panel (SOEP)のデータで2～3歳の時点で実施された母親への面談調査における報告	O <sub>3</sub> : 面談調査前月平均値, 面談調査前年平均値, 3年間平均値	2～3歳児平均値(SD) -面談調査前月平均値:52.81(16.24)µg/m <sup>3</sup> -面談調査前年平均値:48.47(13.08)µg/m <sup>3</sup> -3年間平均値:52.54(13.90)µg/m <sup>3</sup>	母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 出生体重, 月齢, 月・年	2～3歳児の呼吸器疾患以外の障害と, 調査前の1カ月間, 1年間, 3年間の平均O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性が, 最小二乗法によるモデルでみられ, 地域, 家族の固定効果を考慮したモデルでもその傾向がみられた。
Belugina et al. (2018)	ベラルーシ: ミンスク	2005～2015年	ベラルーシ共和国国家統計委員会(NSCRB)の統計報告書およびミンスク市皮膚・性病診療所(MCCDSVD)のデータベースに掲載されている2歳未満の小児。乳児湿疹を含むアトピー性皮膚炎は1,965症例	ベラルーシ共和国国家統計委員会(NSCRB)の統計報告書およびミンスク市皮膚・性病診療所(MCCDSVD)のデータベース	O <sub>3</sub> : 年平均値(正午濃度の月平均値から算出)	アトピー性皮膚炎新規診断がなかった患者における平均値: 30.021 ppb(95%CI: 30.015, 30.027) アトピー性皮膚炎新規診断があった患者における平均値: 30.36 ppb(95%CI: 30.259, 30.467)	性別, 年齢	年平均O <sub>3</sub> 濃度と0～1歳のアトピー性皮膚炎発症に正の関連性がみられた。1歳未満の男児, 女児いずれにおいても年平均O <sub>3</sub> 濃度と乳児湿疹の発症率に正の関連性がみられた。1歳の男児, 女児についても同様であった。

1132

1133

1134

表 79 未成年を対象に呼吸器疾患以外の障害について解析した海外研究の結果

1135

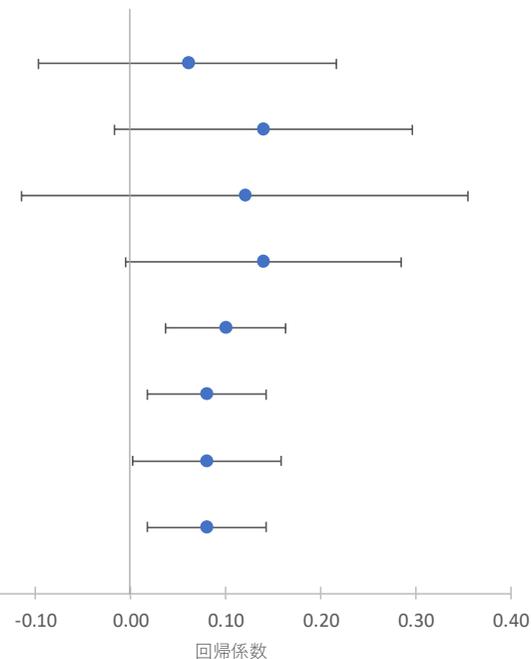
(表 78 に示す研究における呼吸器疾患以外の障害に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	回帰係数	SE	調整汚染物質	調整因子	備考
Coneus and Spiess (2012)	2～3 歳	呼吸器疾患以外の障害	0.5 ppb・時	通年	面談調査前月曝露	0.003	0.004	-	母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 月・年	地域, 家族について固定効果モデル
					面談調査前年曝露	0.007	0.004			
					3 年間曝露	0.006	0.006			
						0.007	0.0037			
					面談調査前月曝露	0.005	0.00162		家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産児の性別, 出産回数, 月・年	地域, 家庭による固定効果を考慮しないモデル
					面談調査前年曝露	0.004	0.0016			
					3 年間曝露	0.004	0.002			
						0.004	0.0016			

1136

1137

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Coneus and Spiess (2012)	2~3歳	その他障害(呼吸器疾患以外)	通年	面談調査前月曝露	-	*	対象者平均値(SD): 13.24(4.08)ppb
				面談調査前年曝露			対象者平均値(SD): 12.07(3.26)ppb
				3年間曝露			対象者平均値(SD): 13.19(3.49)ppb
						**	
				面談調査前月曝露		*	対象者平均値(SD): 13.24(4.08)ppb
				面談調査前年曝露			対象者平均値(SD): 12.07(3.26)ppb
			3年間曝露			対象者平均値(SD): 13.19(3.49)ppb	
					**		



※単位変化量を10ppb・時あたりに換算

\*: 母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 出生体重, 月齢, 月・年

\*\* : 家庭内喫煙, 母親の学歴, 年齢, 収入, 自治体規模, 移民, 出産時の性別, 出産回数, 出生体重, 月齢, 月・年

1139

1140

図 55 未成年を対象に呼吸器疾患以外の障害について解析した海外研究の結果

1141

(表 78 に示す Coneus and Spiess (2012)における呼吸器疾患以外の障害に関する解析結果のまとめ)

1142

1143

1144

表 80 未成年を対象にアトピー性皮膚炎、乳児湿疹発症について解析した海外研究の結果

1145

(表 78 に示す Belugina *et al.* (2018)におけるアトピー性皮膚炎、乳児湿疹発症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Belugina <i>et al.</i> (2018)	0~1 歳	アトピー性皮膚炎発症	1 ppb	通年	年平均値 (日中のオゾン濃度の月平均値ベース)	1.075	1.053	1.097	-	-
						1.074	1.052	1.097		性別, 年齢
	内因性アトピー性皮膚炎発症	1.086				0.998	1.181	-		
	0 歳男児	1.291				1.179	1.413			
	0 歳女児	1.22				1.096	1.358			
	1 歳男児	1.266				1.191	1.345			
	1 歳女児	1.319				1.224	1.422			

1146

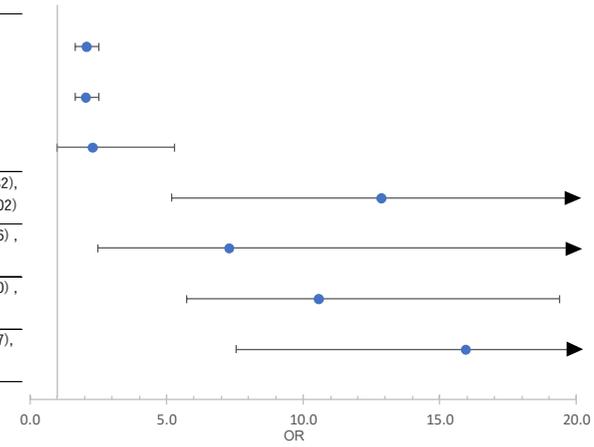
1147

1148

1149

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Belugina <i>et al.</i> (2018)	0~1歳	アトピー性皮膚炎	通年	年平均値 (日中のオゾン濃度の月平均値ベース)	-	性別, 年齢	アトピー性皮膚炎患者平均値: 30.36 ppb(95%CI: 30.259, 30.467), 非患者平均値: 30.021 ppb(95%CI: 30.015, 30.027)
		内因性アトピー性皮膚炎					
	0歳男児	乳児湿疹発症					乳児湿疹患者平均値: 31.28 ppb(95%CI: 30.73, 31.82), 非患者平均値: 30.01 ppb(95%CI: 30.00, 30.02)
	0歳女児						乳児湿疹患者平均値: 30.99 ppb(95%CI: 30.31, 31.66), 非患者平均値: 30.01 ppb(95%CI: 30.00, 30.02)
	1歳男児						乳児湿疹患者平均値: 30.19 ppb(95%CI: 30.78, 31.60), 非患者平均値: 30.03 ppb(95%CI: 30.01, 30.04)
1歳女児						乳児湿疹患者平均値: 31.40 ppb(95%CI: 30.93, 31.87), 非患者平均値: 30.02 ppb(95%CI: 30.01, 30.03)	

※単位変化量を10ppbあたりに換算



1150

1151

1152

1153

1154

図 56 未成年を対象にその他の影響を解析した海外研究の結果  
(表 78 に示す研究におけるアトピー性皮膚炎、乳児湿疹発症に関する解析結果のまとめ)

1155 4. 妊娠中の曝露による母体への影響

1156 4.1. 母体への影響に関する知見の整理結果

1157 妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露による母体への影響との関連性について検討した知見としては、国内に  
1158 おけるコホート研究及び長期追跡研究が 2 報(表 81、表 83)、数カ月単位での解析を行った  
1159 海外メタ解析研究が 1 報(表 84)、数カ月単位での解析を行った海外におけるコホート研究  
1160 及び長期追跡研究が 12 報(表 86)あった。

1161

1162 国内における研究は日単位の研究が 1 報(表 81)、月単位の研究が 1 報(表 83)ある。日単  
1163 位の研究としては、Michikawa *et al.* (2017b)ではラグ 2 日(出産 2 日前。剥離は出産 1 日前と  
1164 想定)の日最高 8 時間 O<sub>3</sub> 濃度と常位胎盤早期剥離に関連性はみられなかった(図 57)。月単  
1165 位の研究としては、Michikawa *et al.* (2015)では、妊娠第 1 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間  
1166 値ベース)と妊娠高血圧症候群に正の関連性がみられ、かつ濃度反応関係に正のトレンドが  
1167 みられた。2 汚染物質モデル (SPM、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>) での解析、妊娠第 8~12 週平均 O<sub>3</sub> 濃度を  
1168 用いた解析においても同様の関連性がみられた。

1169

1170 海外における研究をシステマチックレビューにより収集しメタ解析により統合した研究  
1171 としては Pedersen *et al.* (2014)があり(表 84)、O<sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症  
1172 に正の関連性がみられた(図 58)。

1173

1174 海外におけるコホート研究及び長期追跡研究は 12 報(表 86)あり、妊娠高血圧症候群、妊  
1175 娠高血圧、血圧変化量、妊娠高血圧腎症、妊娠糖尿病、前期破水について評価している。

1176 妊娠高血圧症候群について評価した研究は 2 報あり、Xu *et al.* (2014) では、日平均 O<sub>3</sub> 濃  
1177 度の妊娠第 1、2 三半期、全妊娠期間平均値と妊娠高血圧症候群に関連性はみられなかった  
1178 (図 59)。Hu *et al.* (2017) では、妊娠第 1、2、1~2 三半期の平均 O<sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧症候群  
1179 に正の関連性がみられた(図 60)。

1180 妊娠高血圧について評価した研究は 2 報あり、Lee *et al.* (2013) では、妊娠第 1 三半期平  
1181 均 O<sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧に関連性がみられた(図 61)。Nobles *et al.* (2019) では、妊娠前 3 カ  
1182 月間、妊娠第 1、2 三半期、妊娠最初の 20 週間、全妊娠期間の O<sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧に関連  
1183 性はみられなかったが、未産婦に限定すると全妊娠期間の O<sub>3</sub> 濃度において負の関連性がみ  
1184 られた(図 62)。

1185 血圧変化量を評価した研究は 1 報あり、Lee *et al.* (2012)では非喫煙者において妊娠第 1 三  
1186 半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と妊娠初期(妊娠第 20 週以前)から妊娠終期(妊娠第 21 週以降)の間の収縮  
1187 期血圧上昇に正の関連性がみられ、拡張期血圧についても正の関連性がみられた(図 63)。  
1188 第 2、第 3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。

1189

1190 妊娠高血圧腎症について評価した研究は 5 報あり、正の関連性がみられた研究が 3 報、  
1191 負の関連性がみられた研究が 2 報であった。

1192 正の関連性がみられた研究としては、Wu *et al.* (2011)では Los Angeles 郡では妊娠第 1、2  
1193 三半期、全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度(8 時間平均値(10~18 時)ベース)と妊娠高血圧腎症に関連性  
1194 はみられなかったが、Orange 郡では妊娠第 2 三半期 O<sub>3</sub> 濃度と正の関連性がみられた(図 64)。  
1195 Lee *et al.* (2013) では、妊娠第 1 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧腎症に正の関連性がみられ  
1196 た(図 64)。Choe *et al.* (2018)では出産前 1、3、6、12 カ月間平均 O<sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベ  
1197 ース)と硫酸 Mg 点滴を必要とする妊娠高血圧腎症に正の関連性がみられ、曝露期間が短い  
1198 ほど関連性が強かった。

1199 負の関連性がみられた研究としては、Mendola *et al.* (2016b)では、受胎前 90 日間、妊娠第  
1200 1、2 三半期、全妊娠期間のいずれの曝露期間においても、O<sub>3</sub> と妊娠高血圧腎症との関連性  
1201 はみられず、妊娠高血圧腎症に対する O<sub>3</sub> と母(妊婦)の喘息との交互作用もみられなかった  
1202 (図 65)。Nobles *et al.* (2019) では、妊娠前 3 カ月間、妊娠第 1、2 三半期、妊娠最初の 20 週  
1203 間、全妊娠期間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧腎症に負の関連性がみられ、全妊娠全期間、妊  
1204 娠最初の 20 週間平均 O<sub>3</sub> 濃度との関連性が最も強かった(図 65)。

1205

1206 妊娠糖尿病について評価した研究は 3 報あり、

1207 Hu *et al.* (2015) では、妊娠第 1、2 三半期、全妊娠期間の平均 O<sub>3</sub> 濃度と妊娠糖尿病に正の  
1208 関連性がみられ、PM<sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルでもほぼ同一の結果がみられた(図 66)。

1209 Jo *et al.* (2019) では、単一汚染物質モデルでは妊娠前 12 週間、妊娠第 1 三半期の平均 O<sub>3</sub>  
1210 濃度と妊娠第 13 週以降の妊娠糖尿病診断に負の関連性がみられ、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub> との 2  
1211 汚染物質モデルでも同様の結果がみられた(図 66)。

1212 Robledo *et al.* (2015)では妊娠前(91 日前~最終月経)平均 O<sub>3</sub> 濃度と妊娠糖尿病に負の関連  
1213 性がみられた(図 67)。妊娠週毎の解析では妊娠第 1 三半期早期には妊娠糖尿病リスクが低  
1214 下し、その後、妊娠第 2 三半期にかけてリスクは上昇した。

1215

1216 前期破水について評価した研究は 1 報あり、Wallace *et al.* (2016)では 1 時間平均値ベース  
1217 の全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度と前期破水に関連性がみられなかった(図 68)。

1218

1219

1220 4.1.1. 母体への影響に関する国内知見

1221 ■ 日単位の母体への影響を評価した国内研究

1222 表 81 母体への影響への影響を評価した国内研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Michikawa <i>et al.</i> (2017b)	日本：九州、沖縄	2005～2010年	期間中に対象地域28病院で単胎児を出産した妊婦47,835人中、常位胎盤早期剥離があり、妊婦年齢、大気汚染物質曝露のデータが得られた821人	日本産科婦人科学会運営の日本周産期登録データベース	O <sub>3</sub> ：日最高8時間値	症例日平均値 (SD):41.1(16.5)ppb, 10～90パーセンタイル値: 19.5～62.6ppb 対照日平均値 (SD):41.4(17.4)ppb, 10～90パーセンタイル値: 18.3～63.9ppb	気温	ラグ2日(出産2日前。剥離は出産1日前と想定)の日最高8時間O <sub>3</sub> 濃度と常位胎盤早期剥離に関連性はみられなかった。

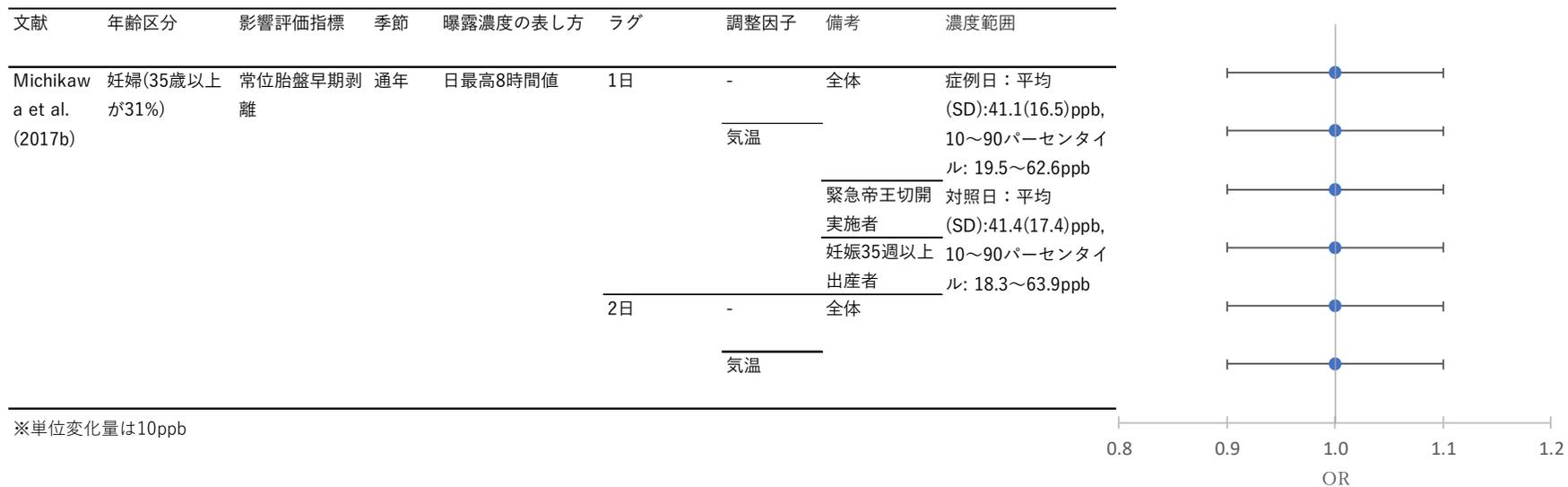
1223

1224 表 82 母体への影響への影響を評価した Michikawa *et al.* (2017b)の結果

1225 (表 81 に示す研究における母体への影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Michikawa <i>et al.</i> (2017b)	妊婦(35歳以上が31%)	常位胎盤早期剥離	10	通年	日最高8時間値	1日	1.0	0.9	1.1	-	-	全体	
							1.0	0.9	1.1				
							1.0	0.9	1.1				
							1.0	0.9	1.1				
						2日	1.0	0.9	1.1			-	全体
							1.0	0.9	1.1				

1226



1227

1228

1229

1230

図 57 母体への影響への影響を評価したMichikawa et al. (2017b)の結果  
(表 81 に示す研究における母体への影響に関する解析結果のまとめ)

1231 ■ 月単位の母体への影響を評価した国内研究

1232

表 83 母体への影響への影響を評価した国内研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Michikawa <i>et al.</i> (2015)	日本：福岡県, 佐賀県, 長崎県, 熊本県, 大分県, 宮崎県, 鹿児島県, 沖縄県	2005～2010年	内科的合併症がない単胎妊婦 36,620 人。出産時の母親の平均年齢(SD) 30.8(5.5)歳, 未産婦の割合 46.8%。	日本産婦人科学会周産期登録データベース	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1 三半期 (日最高 8 時間値ベース、O <sub>3</sub> は Ox を含む)	妊娠第 1 三半期平均値の対象者平均値 (SD): 41.3(9.8)ppb	出産時の母親の年齢, 出産年, 妊娠した季節, 出産経歴, 妊娠中の喫煙, 妊娠中のアルコール摂取, 妊娠前の BMI	妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と妊娠高血圧症候群に正の関連性がみられ、かつ濃度反応関係に正のトレンドがみられた。2 汚染物質モデル (SPM、NO <sub>2</sub> 、SO <sub>2</sub> ) で解析、妊娠第 8～12 週平均 O <sub>3</sub> 濃度を用いた解析においても同様の関連性がみられた。(単位変化量当たりの解析でないため図表作成なし)

1233

1234

1235 4.1.2. 母体への影響に関する海外知見

1236 ■ 数カ月単位の母体への影響を評価したメタ解析研究

1237 表 84 母体への影響への影響を評価した海外メタ解析研究【1報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Pedersen <i>et al.</i> (2014)	米国, 欧州, イラン, 日本, オーストラリア	2009年12月～2013年12月に出版された妊娠高血圧症候群と大気汚染に係わる英語文献	妊婦: 対象17文献の対象人数範囲: 298～468,517人 (1996～2008年)	対象文献17報に掲載されたリスク値	O <sub>3</sub> : 文献により異なる (全妊娠期間、妊娠第1, 2 三半期平均値など)	文献毎の中央値/平均値: 21.5～40.0 ppb	文献により母親の年齢, 妊娠前 BMI, 糖尿病, 社会経済状況(母親の学歴等), 民族, 喫煙, 経産回数等	妊娠中の O <sub>3</sub> 曝露と妊娠高血圧症候群との関連性を解析した5報についてメタ解析した結果, 関連性はみられなかった。妊娠高血圧腎症との関連性を解析した3報のメタ解析でも関連性はみられなかった。

1238

1239 表 85 母体への影響への影響を評価した Pedersen *et al.* (2014) の結果

1240 (表 84 に示す研究における母体への影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Pedersen <i>et al.</i> (2014)	-	妊娠高血圧疾患	10	通年	全妊娠期間平均値(日最高8時間値ベース)	1.06	0.99	1.14	-	文献により母親の年齢, 妊娠前 BMI, 糖尿病, 社会経済状況(母親の学歴等), 民族, 喫煙, 経産回数等
		妊娠高血圧腎症				1.09	0.98	1.21		

1241

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	濃度範囲
Pedersen et al. (2014)		妊娠高血圧疾患 妊娠高血圧腎症	通年	全妊娠期間平均値 (日最高8時間値 ベース)	文献により母親の年齢, 妊娠前BMI, 糖尿病, 社会 経済状況(母親の学歴等), 民族, 喫煙, 経産回数等	文献毎の中央値/平 均値: 21.5~40.0 ppb

※単位変化量は10ppb

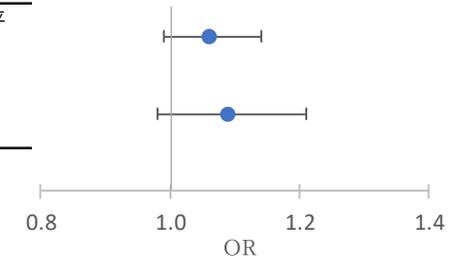


図 58 母体への影響への影響を評価したPedersen *et al.* (2014)の結果  
(表 84 に示す研究における母体への影響に関する解析結果のまとめ)

1242

1243

1244

1245

1246 ■ 日単位及び数カ月単位の母体への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

1247 表 86 妊娠中の女性を対象として母体への影響への影響を評価した海外研究【12報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Wu <i>et al.</i> (2011)	米国：カリフォルニア州 Los Angeles 郡と Orange 郡	1997～2006 年	単胎生児出産妊婦 81,186 人。妊娠高血圧腎症 2,442 人。	病院の出生記録データベース	O <sub>3</sub> ：出産前 1 カ月，妊娠第 1, 2 三半期，全妊娠期間平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	全妊娠期間平均値 対象者平均値 (SD)：35.6(7.5) ppb	母親の年齢，人種/民族，経産，糖尿病，妊婦健診保険種類，貧困，受胎季節	Los Angeles 郡では妊娠第 1, 2 三半期，全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(8 時間平均値(10～18 時)ベース)と妊娠高血圧腎症に関連性はみられなかったが，Orange 郡では妊娠第 2 三半期，全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と正の関連性がみられた。
Lee <i>et al.</i> (2012)	米国：ペンシルベニア州 Allegheny 郡	1997～2001 年	14～44 歳の健康な妊婦 2,211 人，うち妊娠 20 週以前，20 週以降の 2 回以上，血圧が測定され，慢性高血圧・糖尿病患者ではない，既に調査された経産婦ではない	病院の医療スタッフによる血圧測定値を病院の記録から取得	O <sub>3</sub> ：日平均値，妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値	妊娠第 1 三半期平均値 対象者平均値(SD): 22.7(8.6)ppb 範囲: 6.3～42.7ppb	母親の年齢，人種，分娩数，妊娠中に喫煙したタバコの本数，ビタミン剤の使用，妊娠前の母親の肥満，気温，登録した季節及び年	非喫煙者において妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠初期(妊娠第 20 週以前)から妊娠終期(妊娠第 21 週以降)の間の収縮期血圧上昇に正の関連性がみられた。第 2, 第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。 (第 2, 第 3 三半期について

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			1,684 人(登録時平均年齢(SD):24.9(5.9)歳)					は、単位変化量 IQR の具体的値が不明のため図示なし)
Lee <i>et al.</i> (2013)	米国：ペンシルベニア州 Allegheny 郡 Pittsburgh	1997～2002 年	Pittsburgh Magee-Women's Hospital で単胎生児出産の妊婦 34,705 人(妊娠高血圧腎症 1,141 人, 妊娠高血圧 2,078 人)(年齢(SD): 29.1(6.1)歳)	Pittsburgh Magee-Women's Hospital での出産に関するデータベース Magee Obstetric Medical and Infant(MOMI)のデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1 三半期平均値(日平均値ベース)	対象者中央値 : 21.7 ppb 範囲 : 6.1～46.8 ppb	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 妊娠中の喫煙本数, 出生季節, 受胎年	妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と妊娠高血圧腎症, 妊娠高血圧に関連性はみられなかった。
Xu <i>et al.</i> (2014)	米国：フロリダ州 Jacksonville	2004 年 1 月～2005 年 12 月	データ登録されていた生児出産妊婦 24,483 人, うち居住地の情報がない, または測定局からの距離 20km 超に居住の女性, 先天異常・低体重・早産/晩産・双子以上の出産の女性, 早産歴・慢性高血圧のある女性を除いた 22,041 人, うち妊娠高血圧症候群(HDP)は 1,037 人	Florida Department of Health の Bureau of Vital Statistics & Office of Health Statistics and Assessment が提供する出生記録データ中, 妊娠高血圧, 妊娠高血圧腎症の記録	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	測定局 2 ヶ所の日平均値期間中平均値はそれぞれ 0.038ppm, 0.042ppm 対象者平均値(SD)は -妊娠第 1 三半期平均値 : 0.040(0.006) ppm -妊娠第 2 三半期平均値 : 0.041(0.005) ppm -全妊娠期間平均値 : 0.040(0.003) ppm	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 世帯収入地域中央値	日平均 O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠期間平均値と妊娠高血圧症候群に関連性はみられなかった。
Hu <i>et al.</i> (2015)	米国：フロリダ州	2004～2005 年	対象期間中に単胎, 出生体重 400g 以上の先天異常の無い子供を 24～42 週で出産した, 過去に早産のないフロリダ在住	oral glucose tolerance test による判定	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	妊娠第 1 三半期平均値: 症例平均値 37.71 ppb, 対照平均値 37.20 ppb 第 2 三半期平均値: 症例平均値 38.17	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期,	単一汚染物質モデルにおいて, 母親の年齢, 教育等の調整後, 妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と妊娠糖尿病に正の関連性がみられ, PM <sub>2.5</sub>

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			の妊婦 410,267 人。 うち妊娠糖尿病 14,032 人。			ppb, 対照平均値 37.52 ppb 全妊娠期間平均値: 症例平均値 37.85 ppb, 対照平均値 37.38 ppb	都市/非都市, 世 帯収入中央値	との 2 汚染物質モデルでも ほぼ同一の結果であった。
Robledo <i>et al.</i> (2015)	米国: 12 医療セン ター(19 病 院), 15 病院 委託地域	2002~ 2008 年	単胎出産 219,952 人 うち妊娠糖尿病発症 者が 11,334 人, 非発 症者が 208,618 人	The Consortium Safe Labor(CSL)によ るコホート研究の電 子カルテデータ	O <sub>3</sub> : 妊娠前 91 日間, 妊娠第 1 三半期平均値, 妊娠第 1~24 週 の週平均値(1 時 間値ベース)	対象者中央値 -妊娠前 91 日間平均 値: 29.71 ppb -妊娠第 1 三半期平 均値: 29.21 ppb	年齢, 人種, 地 域, 季節	妊娠前(91 日前~最終月経)平 均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠糖尿病に負 の関連性がみられた。妊娠 週毎の解析では妊娠第 1 三 半期早期には妊娠糖尿病リ スクが低下し, その後, 妊娠 第 2 三半期にかけてリスク は上昇した。(第 2 三半期 以降の解析結果は図示の み)
Mendola <i>et al.</i> (2016b)	米国: 12 医療セン ター(19 病 院), 15 病 院委託地 域	2002~ 2008 年	混合型妊娠高血圧腎 症, 慢性高血圧, 子 癇, 妊娠高血圧の産 婦を除いた妊娠期間 23 週以上の単胎出 産, 210,508 件 (192,687 人)(年齢 (SD): 正常血圧・喘 息あり 26.1(6.1)歳、 正常血圧・喘息なし 27.6(6.1)歳、妊娠高 血圧腎症・喘息あり 26.2(6.8)歳、妊娠高 血圧腎症・喘息なし 27.2(6.6)歳)	12 医療センター19 病院からの 23 週以 上での出産について の電子医療記録	O <sub>3</sub> : 受胎前 90 日間平均, 妊娠 第 1, 2 三半期, 全妊娠期間平均 値(日平均値ベー ス)	対象者中央値 受胎前 90 日間平均 値: 29.7 ppb 妊娠第 1 三半期平均 値: 29.2 ppb 妊娠第 2 三半期平均 値: 29.4 ppb 全妊娠期間平均値: 28.5 ppb	人種/民族, 年 齢, 経産有無, 妊 娠前 BMI, 喫 煙・飲酒, 保険, 婚姻, 地域	受胎前 90 日間, 妊娠第 1, 2 三半期, 全妊娠期間のいずれ の曝露期間においても, 平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と 妊娠高血圧腎症との関連性 はみられず, 妊娠高血圧腎症 に対する O <sub>3</sub> 濃度と母(妊婦) の喘息との交互作用もみら れなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し 方(平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Wallace <i>et al.</i> (2016)	米国：16郡(12医療センター, 15病院委託地域)	2002～2008年	単胎出産 223,375 件(年齢(SD): 27.6(6.2)歳)のうち, 前期破水 15,588 件(年齢(SD): 28.1(6.5)歳), 妊娠 37 週未満の前期破水 5,111 件(年齢(SD): 27.9(6.7)歳)	12 医療センターの電子医療記録から入手	O <sub>3</sub> : 全妊娠期間 平均値(1 時間値ベース)	対象者中央値 -出産入院当日平均値: 29.7ppb -出産入院前日平均値: 29.8ppb -出産入院 0～4 時間前 1 時間平均値: 28.8～29.3ppb -全妊娠期間平均値: 28.5ppb	母親の年齢、人種、分娩数、妊娠前の BMI、喫煙、飲酒、保険の種類、妊娠した季節、出生年、調査地点	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 (1 時間値ベース) と前期破水に関連性はみられなかった。
Hu <i>et al.</i> (2017)	米国：フロリダ州	2005～2007年	期間中の生児出産 917,788 人中, フロリダ州在住, 出産時住所をジオコード化できた, 受胎日が 2005 年 1 月～2007 年 12 月, 妊娠 26 週以上の単胎, 出生体重 500～5000g の出産, 妊娠前に高血圧のなかった女性 655,529 人。うち妊娠高血圧症候群 31,362 人 (4.8%)	Florida Department of Health, Office of Health Statistics and Assessment の Bureau of Vital Statistics から取得した出生データ中の妊娠高血圧, 妊娠高血圧腎症, 子癇の診断記録	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1～2 三半期中各 1 週間平均値, 第 1, 2 三半期平均値, 第 1～2 三半期平均値(日平均値ベース)	妊娠第 1 三半期平均値: 対象者平均値 (SD): 38.65(6.76)ppb, 範囲: 21.2～57.4 ppb 妊娠第 2 三半期平均値: 対象者平均値 (SD): 38.59(6.69)ppb, 範囲: 21.2～57.4 ppb 妊娠第 1～2 三半期平均値: 対象者平均値(SD): 38.63(5.33)ppb, 範囲: 23.2～53.1 ppb	母親の年齢、人種、学歴、婚姻、妊娠中の喫煙、妊娠前 BMI、受胎季節、年、妊娠前の糖尿病、経産	妊娠第 1, 2, 1～2 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧症候群に正の関連性がみられた。
Choe <i>et al.</i> (2018)	韓国：ソウル	2002-2013年	ソウル在住の妊婦 18,835 人。妊娠高血圧 105 人, 妊娠高血圧腎症 88 人, 硫酸 Mg 点滴を必要とする妊娠高血圧腎症 77 人	National Health Insurance Data Sharing Service ウェブサイトからデータを収集	O <sub>3</sub> : 出産前 1, 3, 6, 12 カ月間平均値(日最高 8 時間値(移動 8 時間平均値 17 個中の最大値)ベース)	妊娠前 12 カ月間平均値の通常血圧者平均値(SD): 29.54 (8.90) ppb, 妊娠高血圧患者平均値(SD): 29.87 (8.39) ppb, 妊娠高血圧腎症患者平	母親の年齢、世帯収入、有給雇用職、未産、多胎妊娠、糖尿病、長期トレンド	出産前 1, 3, 6, 12 カ月間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と硫酸 Mg 点滴を必要とする妊娠高血圧腎症に正の関連性がみられ、曝露期間が短いほど関連性が強かった。(単位変化量である IQR

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
					ス)(出産時と同居と仮定)	均値(SD): 29.56 (9.67) ppb, 硫酸 Mg 点滴を必要とする妊娠高血圧腎症患者平均値(SD): 28.55 (9.12) ppb		値の記載がないため図表作成なし)
Jo <i>et al.</i> (2019)	米国：カリフォルニア州南部 10 郡	1999～2009 年	Kaiser Permanente Southern California(KPSC) 病院 14 医療センターにおける期間中の単胎児出産中、出産時の住所が対象地域外、住所ジオコード化不可、糖尿病既往、妊娠 13 週以前の妊娠糖尿病診断のケースを除外した出産 239,574 件(妊婦 188,782 人)。このうち妊娠 13 週以降の妊娠糖尿病診断は 18,244 件(平均年齢(SD):32.4(5.4)歳)。	American College of Obstetricians and Gynecologists のガイドラインに基づく診断記録を KPSC 電子医療記録から取得	O <sub>3</sub> : 妊娠前 12 週間、妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	妊娠前 12 週間平均値の対象者平均値 (SD): 41.3(14.2) ppb, 範囲: 7.6～109.4 ppb 妊娠第 1 三半期平均値の対象者平均値 (SD): 41.3(14.2) ppb, 範囲: 7.6～109.4 ppb	出生年、医療センターサービス地域、母親の年齢、人種/民族、学歴、世帯収入、経産回数	単一汚染物質モデルでは妊娠前 12 週間、妊娠第 1 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠第 13 週以降の妊娠糖尿病診断に負の関連性がみられ、PM <sub>2.5</sub> 、PM <sub>10</sub> 、NO <sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルでもほとんど変化しなかった。
Nobles <i>et al.</i> (2019)	米国：ユタ州北部、中央部、南西部、アイダホ州南西部	2002～2010 年	20 病院において妊娠 20 週以上で 2 回以上単胎出産している女性 50,005 人中、少なくとも 1 回の妊娠は慢性高血圧、子癇の無かった 49,607 人	産前、出産電子医療記録と妊婦・新生児退院記録をリンクし ICD-9 に基づき特定	O <sub>3</sub> : 妊娠前 3 カ月間、妊娠第 1, 2 三半期、妊娠最初の 20 週間、全妊娠期間平均値 (1 時間値ベース)	全妊娠期間平均値の対象者平均値 (SD):41.0(3.5)ppb 範囲:22.5～48.6 ppb	母親の年齢、人種/民族、妊娠前 BMI、喫煙、飲酒、経産回数、保険種類、婚姻、喘息歴、気温	妊娠前 3 カ月間、妊娠第 1, 2 三半期、妊娠最初の 20 週間、全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧腎症に負の関連性がみられ、全妊娠期間、妊娠最初の 20 週間平均 O <sub>3</sub> 濃度

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			(平均年齢(SD):25.6(4.5)歳)。このうち妊娠高血圧1,987人、妊娠高血圧腎症1,712人。					との関連性が最も強かった。 検討したどの曝露期間においても、O <sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧に関連性はみられなかったが、未産婦に限定すると全妊娠期間のO <sub>3</sub> 濃度において負の関連性がみられた

1248

1249

表 87 妊婦を対象に妊娠高血圧症候群を解析した海外研究の結果

1250

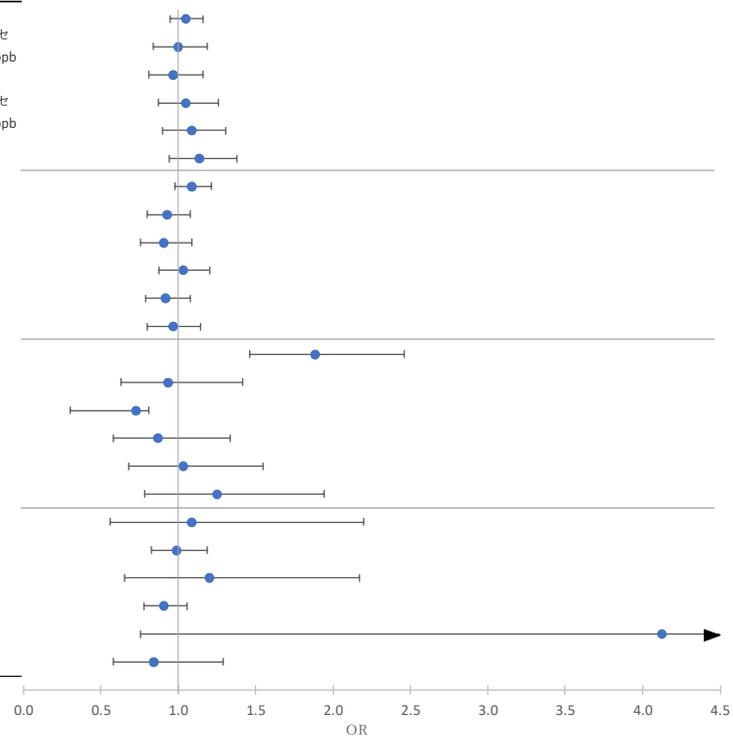
(表 86 に示す研究における妊娠高血圧症候群に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Xu <i>et al.</i> (2014)	-	妊娠高血圧症候群(妊娠高血圧, 妊娠高血圧腎症, 子癇)	10	通年	妊娠第1 三半期 平均値(日平均値ベース)	1.05	0.95	1.16	-	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 世帯収入地域中央値	-
						1.00	0.84	1.19			
						0.97	0.81	1.16	NO <sub>2</sub>		
						1.05	0.87	1.26	PM <sub>2.5</sub>		
						1.09	0.90	1.31	SO <sub>2</sub>		
						1.14	0.94	1.38	CO		
			9		妊娠第2 三半期 平均値(日平均値ベース)	1.08	0.98	1.19	-	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 世帯収入地域中央値	
						0.94	0.82	1.07			
						0.92	0.78	1.08	NO <sub>2</sub>		
						1.03	0.89	1.18	PM <sub>2.5</sub>		
						0.93	0.81	1.07	SO <sub>2</sub>		
						0.97	0.82	1.13	CO		
			3		全妊娠期間平均 値(日平均値ベース)	1.21	1.12	1.31	-	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 世帯収入地域中央値	
						0.98	0.87	1.11			
						0.91	0.70	0.94	NO <sub>2</sub>		
						0.96	0.85	1.09	PM <sub>2.5</sub>		
						1.01	0.89	1.14	SO <sub>2</sub>		
						1.07	0.93	1.22	CO		

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考				
			10		妊娠第1 三半期 平均値(日平均値ベース)	1.09	0.56	2.20	-		妊娠糖尿病				
						0.99	0.83	1.19			非妊娠糖尿病				
			9		妊娠第2 三半期 平均値(日平均値ベース)	1.18	0.68	2.01			妊娠糖尿病				
						0.92	0.80	1.05			非妊娠糖尿病				
			3		全妊娠期間平均 値(日平均値ベース)	1.53	0.92	2.61			妊娠糖尿病				
						0.95	0.85	1.08			非妊娠糖尿病				
Hu <i>et al.</i> (2017)	-	妊娠高血圧症候群(妊娠高血圧, 妊娠高血圧腎症, 子癇)	5	通年	妊娠第1 三半期	1.05	1.04	1.06	-	-	固定効果モデル				
						1.04	1.03	1.06							
						1.04	1.03	1.05							
						1.06	1.05	1.08				PM <sub>2.5</sub>			
					妊娠第2 三半期	1.05	1.04	1.06	-	-	混合効果モデル				
						1.03	1.02	1.04							
						1.03	1.02	1.04							
						1.04	1.03	1.05				PM <sub>2.5</sub>			
					妊娠第1~2 三半期	1.08	1.07	1.09	-	-	混合効果モデル				
						1.07	1.05	1.08							
						1.06	1.05	1.08							
						1.08	1.07	1.10				PM <sub>2.5</sub>			
					母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 妊娠前 BMI, 受胎季節, 年										

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲	
Xu et al. (2014)	-	妊娠高血圧症候群(妊娠高血圧, 妊娠高血圧腎症, 子癩)	通年	妊娠第1三半期平均値 (日平均値ベース)	-	-	-	測定局1: 平均値 38ppb, 5~95パーセントایل: 19~62ppb	
					NO2	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 世帯収入地域中央値	測定局2: 平均値 42ppb, 5~95パーセントایل: 21~67ppb		
					PM2.5				
					SO2				
					CO				
					妊娠第2三半期平均値 (日平均値ベース)	-	-	-	
					NO2	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 世帯収入地域中央値			
					PM2.5				
					SO2				
					CO				
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	-	-	-	
					NO2	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 世帯収入地域中央値			
					PM2.5				
					SO2				
					CO				
	妊娠第1三半期平均値 (日平均値ベース)	-	-	-	妊娠性糖尿病				
	妊娠第2三半期平均値 (日平均値ベース)	-	-	-	非妊娠性糖尿病				
	全妊娠期間平均値(日平均値ベース)	-	-	-	妊娠性糖尿病				
		-	-	-	非妊娠性糖尿病				

※単位変化量を10ppbあたりに換算



1252

1253

1254

1255

図 59 妊婦を対象に妊娠高血圧症候群を解析した海外研究の結果  
(表 86 に示す研究における妊娠高血圧症候群に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	備考	濃度範囲		
Hu et al. (2017)		妊娠高血圧症候群(妊娠高血圧, 妊娠高血圧腎症, 子癇)	通年	妊娠第1三半期	-	-	固定効果モデル	妊娠第1三半期平均値: 平均値(SD):		
							混合効果モデル	38.65(6.76)ppb, IQR: 9.41ppb, 範囲: 21.2		
							固定効果モデル	~57.4 ppb		
							PM2.5	季節, 年		
						妊娠第2三半期	-	-	固定効果モデル	妊娠第2三半期平均値: 平均値(SD):
									混合効果モデル	38.59(6.69)ppb, IQR: 9.37ppb, 範囲: 21.2
									固定効果モデル	~57.4 ppb
						妊娠第1~2三半期	-	-	固定効果モデル	妊娠第1~2三半期平均値: 平均値(SD):
									混合効果モデル	38.63(5.33)ppb, IQR: 7.80ppb, 範囲: 23.2
						固定効果モデル	~53.1 ppb			

※単位変化量を10ppbあたりに換算

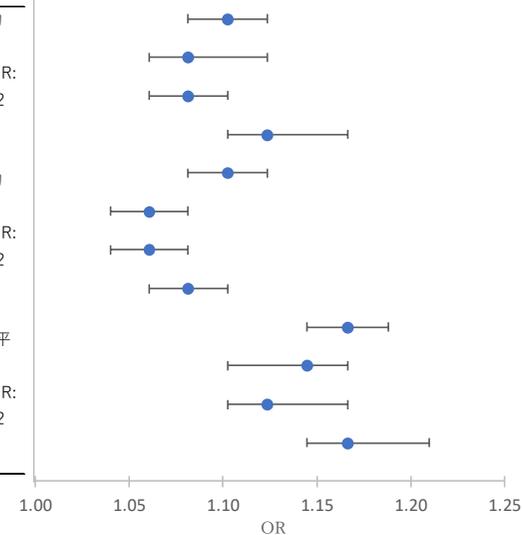


図 60 妊婦を対象に妊娠高血圧症候群を解析した海外研究の結果 (続き)  
(表 86 に示す研究における妊娠高血圧症候群に関する解析結果のまとめ)

1256  
1257  
1258  
1259  
1260

1261

表 88 妊婦を対象に妊娠高血圧を解析した Lee et al. (2013)の結果

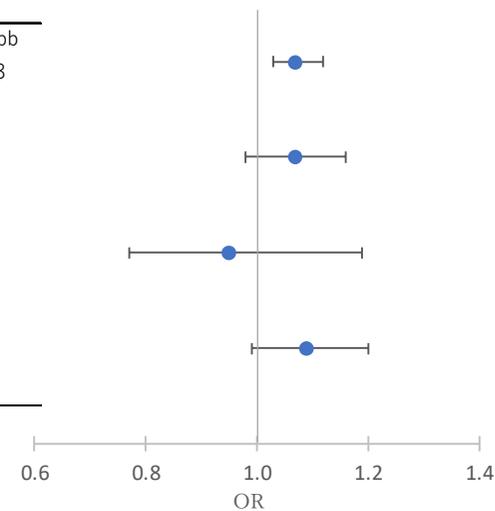
1262

(表 86 に示す研究における に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Lee et al. (2013)	母親妊娠中	妊娠高血圧	10	通年	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	1.07	1.03	1.12	-	-	-
						1.07	0.98	1.16			
						0.95	0.77	1.19			
						1.09	0.99	1.20			
									母親の年齢, 人種/民族, 経産, 妊娠中の喫煙本数, 出生季節, 受胎年		
									母親の年齢, 人種/民族, 経産, 出生季節, 受胎年	喫煙者	
										非喫煙者	

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	備考	濃度範囲
Lee et al. (2013)	母親妊娠中	妊娠高血圧	通年	妊娠第1三半期平均値(日平均値ベース)	-	-	中央値: 21.7 ppb 範囲: 6.1~46.8 ppb
					母親の年齢, 人種/民族, 経産, 妊娠中の喫煙者		
					母親の年齢, 人種/民族, 経産, 出生季節, 受胎年	非喫煙者	

※単位変化量は10ppb



1263

図 61 妊婦を対象に妊娠高血圧を解析した Lee et al. (2013)の結果

1264

(表 86 に示す研究における妊娠高血圧に関する解析結果のまとめ)

1265

1266

1267

1268

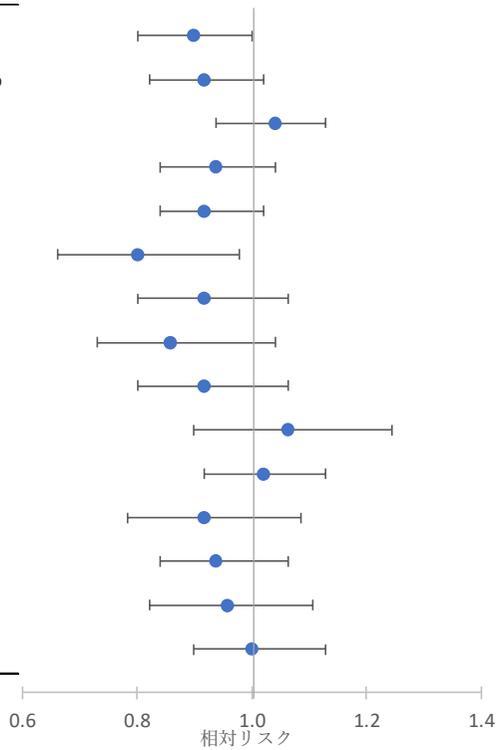
表 89 妊婦を対象に妊娠高血圧を解析した Nobles *et al.* (2019)の結果

(表 86 に示す研究における妊娠高血圧に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Nobles <i>et al.</i> (2019)	母親妊娠中	妊娠高血圧	4.79	通年	全妊娠期間平均	0.95	0.90	1.00	-	母親の年齢, 人種/民族, 妊娠前 BMI, 喫煙, 飲酒, 経産回数, 保険種類, 婚姻, 喘息歴, 気温	-	
						妊娠初期 20 週間平均	0.96	0.91				1.01
					妊娠前 3 カ月間平均	1.02	0.97	1.06				
					妊娠第 1 三半期	0.97	0.92	1.02				
					妊娠第 2 三半期	0.96	0.92	1.01				
					全妊娠期間平均	0.90	0.82	0.99				未産婦
						0.96	0.90	1.03				経産婦
					妊娠初期 20 週間平均	0.93	0.86	1.02				未産婦
						0.96	0.90	1.03				経産婦
					妊娠前 3 カ月間平均	1.03	0.95	1.11				未産婦
						1.01	0.96	1.06				経産婦
					妊娠第 1 三半期	0.96	0.89	1.04				未産婦
						0.97	0.92	1.03				経産婦
					妊娠第 2 三半期	0.98	0.91	1.05				未産婦
						1.00	0.95	1.06				経産婦

1269

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整因子	備考	濃度範囲
Nobles et al. 母親妊娠中 (2019)		妊娠高血圧	通年	全妊娠期間平均	母親の年齢,	-	妊娠期間平均濃度 平均値 (SD):41.0(3.5)ppb 範囲:22.5~48.6 ppb
				妊娠初期20週間平均	人種/民族, 妊		
				妊娠前3カ月間平均	娠前BMI, 喫		
				妊娠第1三半期	煙, 飲酒, 経産		
				妊娠第2三半期	回数, 保険種		
				全妊娠期間平均	類, 婚姻, 喘息		
					歴, 気温		
					未産婦		
					経産婦		
				妊娠初期20週間平均	未産婦		
					経産婦		
				妊娠前3カ月間平均	未産婦		
					経産婦		
				妊娠第1三半期	未産婦		
	経産婦						
妊娠第2三半期	未産婦						
	経産婦						



※単位変化量を10ppbあたりに換算

1270  
1271  
1272  
1273

図 62 妊婦を対象に妊娠高血圧を解析したNobles *et al.* (2019)の結果 (表 86 に示す研究における妊娠高血圧に関する解析結果のまとめ)

1274

表 90 妊婦を対象に血圧変化量を解析した海外研究の結果

1275

(表 86 に示す研究における血圧変化量に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	血圧変化量(mmHg)	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Lee <i>et al.</i> (2012)	対象者全体	収縮期血圧	15.3	通年	妊娠第 1 三半期	1.32	0.57	2.08	-	-
		拡張期血圧				0.75	-0.05	1.54		
	非喫煙者のみ	収縮期血圧				1.40	0.50	2.30		
		拡張期血圧				0.65	-0.29	1.59		
	対象者全体	収縮期血圧				1.47	-0.10	3.04		
		拡張期血圧				0.74	-0.48	1.95		
	非喫煙者のみ	収縮期血圧				1.84	1.05	4.63		
		拡張期血圧				1.13	-0.46	2.71		

1276

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物 質	調整因子	濃度範囲	
Lee et al. (2012)	対象者全 体	収縮期血圧	通年	妊娠第1三半期	-	-	妊娠第1三半期 平均 22.7(8.6)ppb 範囲: 6.3~ 42.7ppb	
		拡張期血圧						
	非喫煙者 のみ	収縮期血圧						
		拡張期血圧						
	対象者全 体	収縮期血圧						母親の年齢、人種、 分娩数、妊娠中に喫 煙したタバコの本 数、ビタミン剤の使 用、妊娠前の母親の 肥満、気温、登録し た季節及び年
		拡張期血圧						
	非喫煙者 のみ	収縮期血圧						
		拡張期血圧						

※単位変化量は10ppb

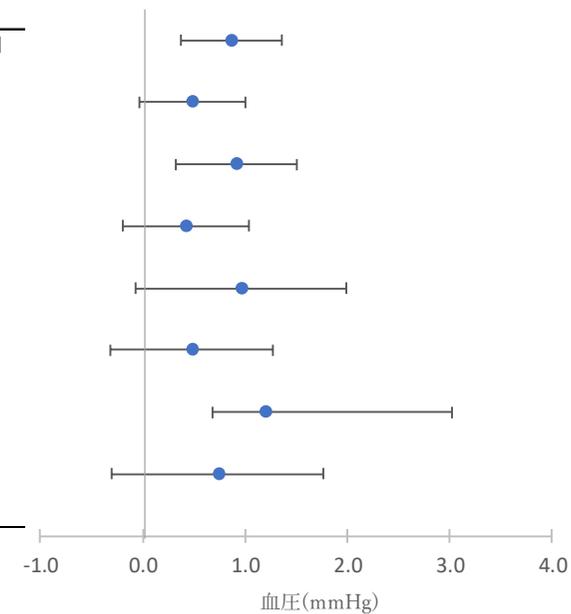


図 63 妊婦を対象に血圧変化量を解析した海外研究の結果  
(表 86 に示す研究における血圧変化量に関する解析結果のまとめ)

1277  
1278  
1279  
1280  
1281  
1282

1283

表 91 妊婦を対象に妊娠高血圧腎症を解析した海外研究の結果

1284

(表 86 に示す研究における妊娠高血圧腎症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
Wu <i>et al.</i> (2011)	妊婦 (平均年齢等の記載なし)	妊娠高血圧腎症	11.5	通年	全妊娠期間平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	0.99	0.86	1.13	-	-	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 糖尿病, 妊婦健診保険種類, 貧困, 受胎季節	Los Angeles 郡
						1.00	0.86	1.16				
						1.07	0.95	1.20				
						1.21	1.06	1.38				
					妊娠第1 三半期平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	1.07	0.96	1.19		-	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 糖尿病, 妊婦健診保険種類, 貧困, 受胎季節	Los Angeles 郡
						1.09	0.99	1.20				
					妊娠第2 三半期平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	0.97	0.87	1.09		-	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 糖尿病, 妊婦健診保険種類, 貧困, 受胎季節	Los Angeles 郡
						1.12	1.02	1.24				
					出産前1 カ月間平均値(8時間平均値(10~18時)ベース)	0.99	0.90	1.09		-	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 糖尿病, 妊婦健診保険種類, 貧困, 受胎季節	Los Angeles 郡
						1.08	0.99	1.18				
Lee <i>et al.</i> (2013)	母親妊娠中	妊娠高血圧腎症	10		妊娠第1 三半期平均値(日平均値ベース)	1.01	0.95	1.07	-	-	-	-
						1.07	0.93	1.23				
						1.13	0.80	1.61				
						1.06	0.91	1.23				
						1.13	0.82	1.55				
						1.17	0.84	1.63				
			16.9					1.01		0.95	1.07	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 妊娠中の喫煙本数, 出生季節, 受胎年
			1.07	0.93	1.23	母親の年齢, 人種/民族, 経産, 出生季節, 受胎年	非喫煙者					
			1.13	0.80	1.61		通常産					
			1.06	0.91	1.23		早産					

1285

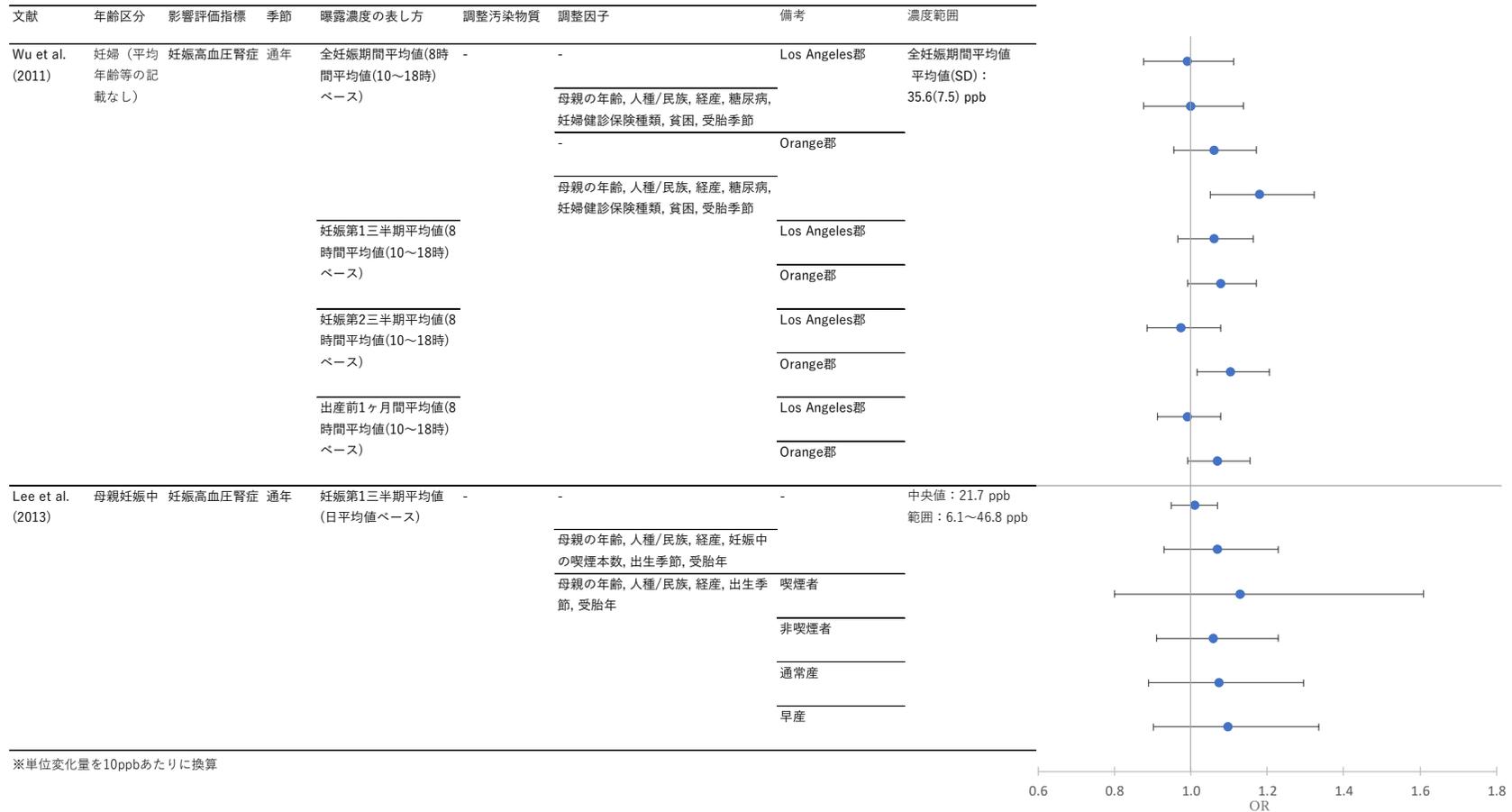


図 64 妊婦を対象に妊娠高血圧腎症を解析した海外研究の結果  
(表 86 に示す研究における妊娠高血圧腎症に関する解析結果のまとめ)

1286  
1287  
1288  
1289

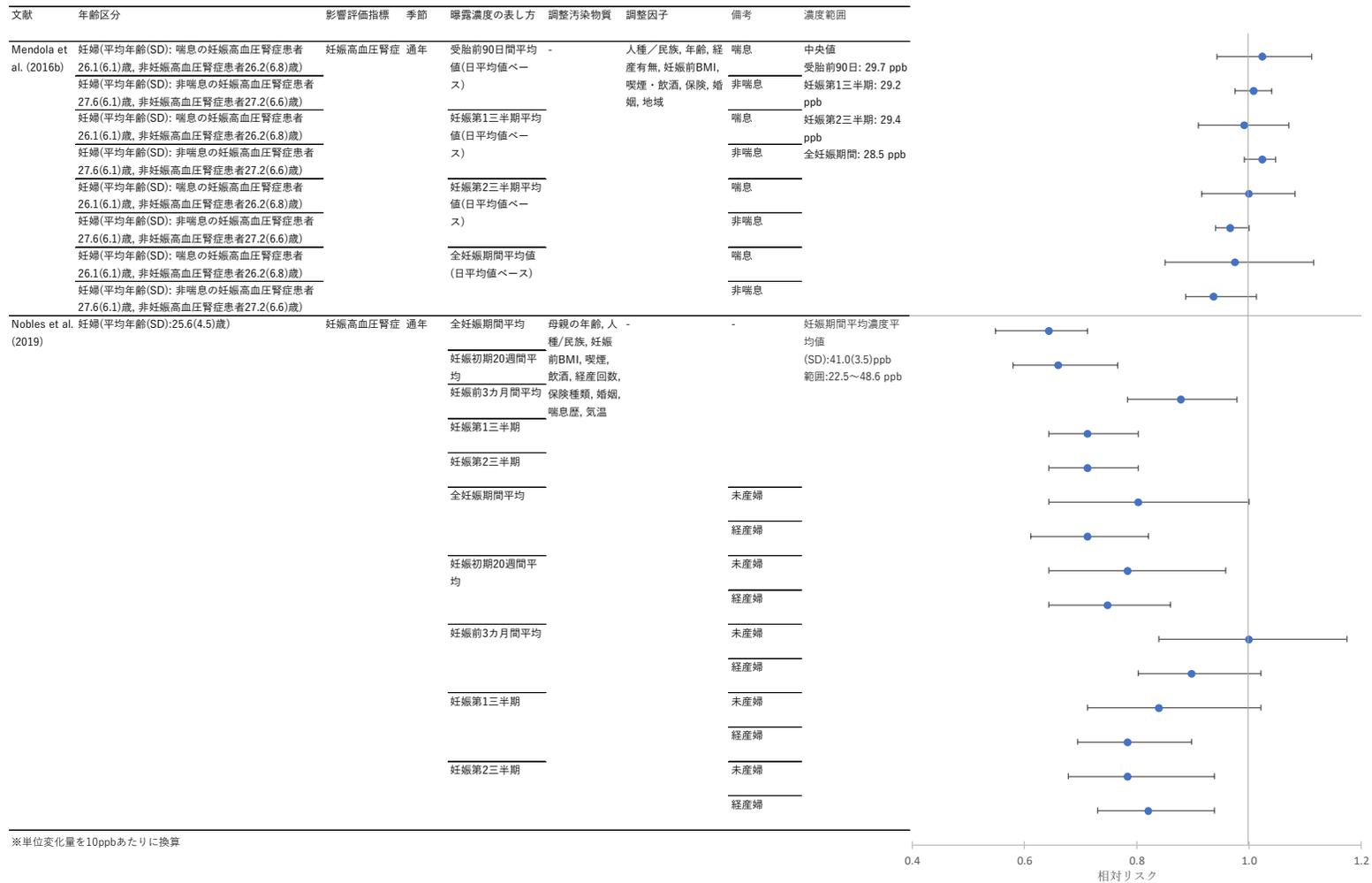
表 92 妊婦を対象に妊娠高血圧腎症を解析した海外研究の結果

(表 86 に示す研究における妊娠高血圧腎症に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Mendola <i>et al.</i> (2016b)	妊婦(平均年齢(SD): 喘息の妊娠高血圧腎症患者 26.1(6.1)歳, 妊娠高血圧腎症非患者 26.2(6.8)歳)	妊娠高血圧腎症	12.4	通年	受胎前 90 日間平均値(日平均値ベース)	1.03	0.93	1.14	-	人種/民族, 年齢, 経産有無, 妊娠前 BMI, 喫煙・飲酒, 保険, 婚姻, 地域	喘息
	1.01					0.97	1.05	非喘息			
	妊婦(平均年齢(SD): 喘息の妊娠高血圧腎症患者 26.1(6.1)歳, 妊娠高血圧腎症非患者 26.2(6.8)歳)		12.4		妊娠第 1 三半期平均値(日平均値ベース)	0.99	0.89	1.09			喘息
						1.03	0.99	1.06			非喘息
	妊婦(平均年齢(SD): 非喘息の妊娠高血圧腎症患者 27.6(6.1)歳, 妊娠高血圧腎症非患者 27.2(6.6)歳)		12.0		妊娠第 2 三半期平均値(日平均値ベース)	1.00	0.90	1.10			喘息
	妊婦(平均年齢(SD): 非喘息の妊娠高血圧腎症患者 27.6(6.1)歳, 妊娠高血圧腎症非患者 26.2(6.8)歳)					0.96	0.93	1.00			非喘息

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考					
	血圧腎症非患者息 27.2(6.6)歳		7.9													
	妊婦(平均年齢(SD): 喘息の妊娠高血圧腎症患者 26.1(6.1)歳, 妊娠高血圧腎症非患者 26.2(6.8)歳)											全妊娠期間平均値 (日平均値ベース)	0.98	0.88	1.09	喘息
	妊婦(平均年齢(SD): 非喘息の妊娠高血圧腎症患者 27.6(6.1)歳, 妊娠高血圧腎症非患者息 27.2(6.6)歳)												0.95	0.91	1.01	非喘息
Nobles <i>et al.</i> (2019)	妊婦(平均年齢(SD):25.6(4.5)歳)	妊娠高血圧腎症	4.79	通年	全妊娠期間平均	0.81	0.75	0.85	-	母親の年齢, 人種/民族, 妊娠前 BMI, 喫煙, 飲酒, 経産回数, 保険種類, 婚姻, 喘息歴, 気温	-					
					妊娠初期 20 週間平均	0.82	0.77	0.88								
					妊娠前 3 カ月間平均	0.94	0.89	0.99								
					妊娠第 1 三半期	0.85	0.81	0.90								
					妊娠第 2 三半期	0.85	0.81	0.90								
					全妊娠期間平均	0.90	0.81	1.00								
						0.85	0.79	0.91								
					妊娠初期 20 週間平均	0.89	0.81	0.98								
						0.87	0.81	0.93								
					妊娠前 3 カ月間平均	1.00	0.92	1.08								
0.95	0.90	1.01														
										未産婦						
										経産婦						
										未産婦						
										経産婦						
										未産婦						
										経産婦						

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
					妊娠第1 三半期	0.92	0.85	1.01			未産婦
						0.89	0.84	0.95			経産婦
					妊娠第2 三半期	0.89	0.83	0.97			未産婦
						0.91	0.86	0.97			経産婦



1292

1293

1294

図 65 妊婦を対象に妊娠高血圧腎症を解析した海外研究の結果  
(表 86 に示す研究における妊娠高血圧腎症に関する解析結果のまとめ)

1295

表 93 妊婦を対象に妊娠糖尿病を解析した海外研究の結果

1296

(表 86 に示す研究における妊娠糖尿病に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Hu <i>et al.</i> (2015)	母親妊娠中	妊娠糖尿病	5	通年	妊娠第1三半期平均値 (日平均値ベース) (モデル)	1.07	1.06	1.09	-	-	-
						1.09	1.07	1.11		母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値	
						1.08	1.05	1.10	PM <sub>2.5</sub>		
						1.03	1.01	1.05	-	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値	
						1.09	1.07	1.11		母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値	
						1.09	1.08	1.10		-	
					妊娠第2三半期平均値 (日平均値ベース) (モデル)	1.12	1.10	1.14		母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値	
						1.12	1.10	1.13	PM <sub>2.5</sub>		
						1.12	1.10	1.13	-	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値	
						1.12	1.11	1.14		母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値	
						1.16	1.13	1.18		-	
						1.16	1.13	1.18		-	

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考	
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース) (モデル)	1.18	1.15	1.21		母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値		
						1.17	1.14	1.20	PM <sub>2.5</sub>			
						1.18	1.15	1.20	-			母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値
						1.18	1.15	1.21	-			母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 妊娠中の喫煙, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値
					妊娠第1 三半期平均値 (日平均値ベース) (実測)	1.02	0.99	1.05	母親の年齢, 人種, 学歴, 婚姻, 受胎季節, 年, 妊婦健診開始時期, 都市/非都市, 世帯収入中央値			
					妊娠第2 三半期平均値 (日平均値ベース) (実測)	1.07	1.04	1.09				
					全妊娠期間平均値(日平均値ベース) (実測)	1.04	1.00	1.08				
Jo et al. (2019)	母親妊娠中	妊娠糖尿病 (妊娠13週以降)	15.7	通年	妊娠前12週間平均値(日最高8時間値ベース)	0.94	0.92	0.95	-	出生年, 医療センターサービス地域, 母親の年齢, 人種/民族, 学歴, 世帯収入, 経産回数	-	
						0.94	0.92	0.96	PM <sub>2.5</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第1 三半期)			
						0.93	0.91	0.95	PM <sub>10</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第1 三半期)			
						0.95	0.93	0.97	NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠第1 三半期)			
					妊娠第1 三半期平均値 (日最高8時間値ベース)	0.95	0.94	0.97	-			
						0.96	0.94	0.97	PM <sub>2.5</sub> , O <sub>3</sub> (妊娠前12週間)			

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
						0.96	0.94	0.98	PM <sub>10</sub> (妊娠前12週間)		
						0.97	0.95	0.99	NO <sub>2</sub> (妊娠前12週間)		

1297

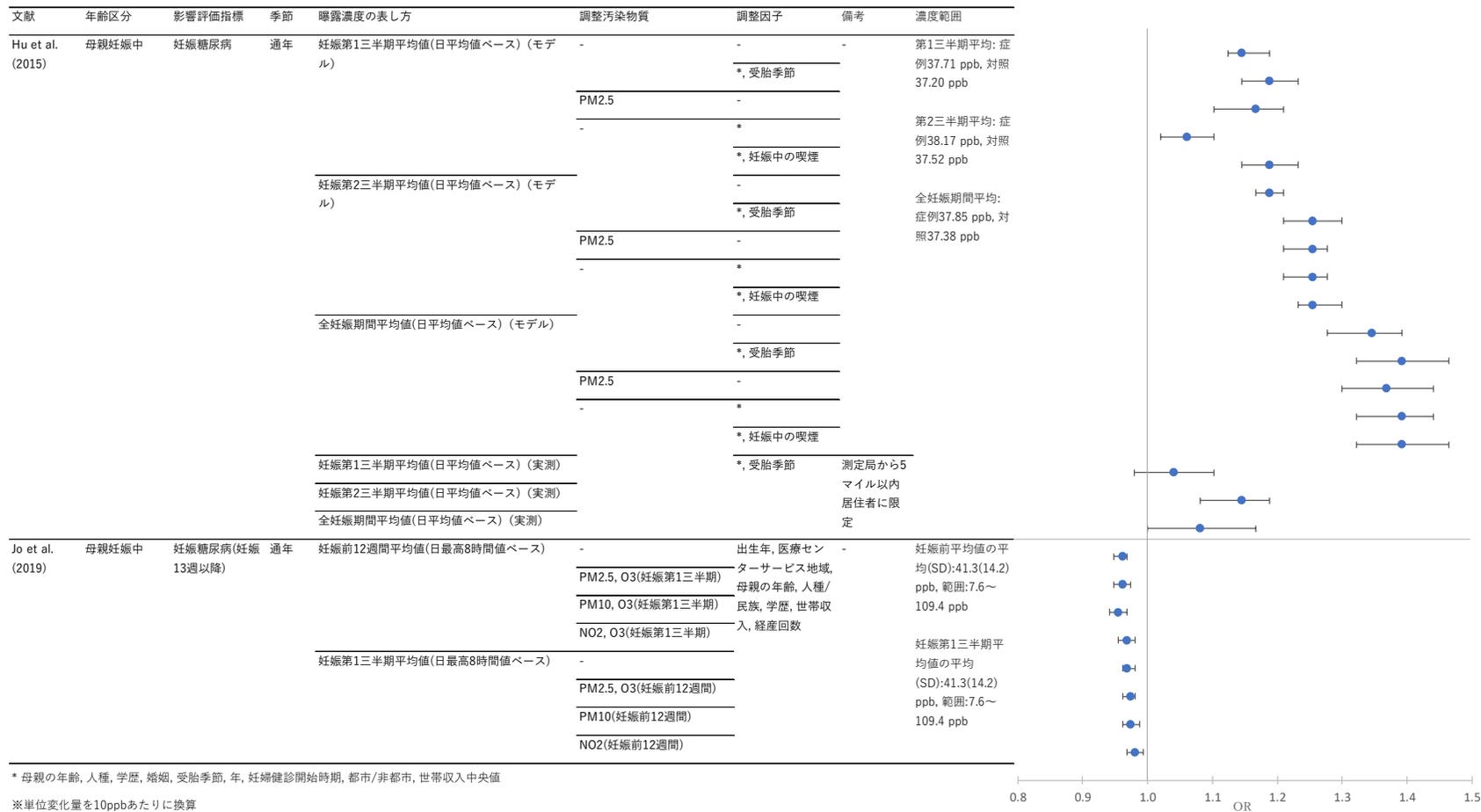


図 66 妊婦を対象に妊娠糖尿病を解析した海外研究の結果  
 (表 86 に示す研究における妊娠糖尿病に関する解析結果のまとめ)

1298

1299

1300

1301

1302

表 94 妊婦を対象に妊娠糖尿病を解析した海外研究の結果

1303

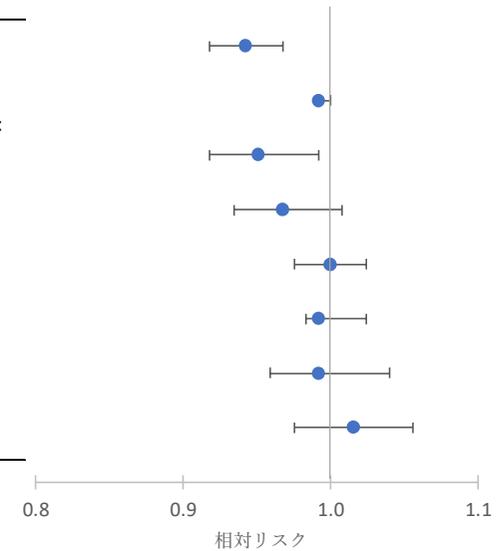
(表 86 に示す研究における妊娠糖尿病に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	相対リスク	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Robledo <i>et al.</i> (2015)	妊婦 (平均年齢等記載なし)	妊娠糖尿病	12.33	通年	妊娠前 91 日間平均値(1時間値ベース)	0.93	0.90	0.96	-	年齢, 人種, 地域	全体
						0.99	0.99	1.00			通常体重
						0.94	0.90	0.99			過体重/肥満
						0.96	0.92	1.01		年齢, 人種, 地域, 季節	全体
					妊娠第 1 三半期平均値(1時間値ベース)	1.00	0.97	1.03		年齢, 人種, 地域	全体
						0.99	0.98	1.03			通常体重
						0.99	0.95	1.05			過体重/肥満
						1.02	0.97	1.07			年齢, 人種, 地域, 季節

1304

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物 質	調整因子	備考	濃度範囲
Robledo et al. (2015)	妊婦（平均年齢等記載なし）	妊娠糖尿病	通年	妊娠前91日間平均値 (1時間値ベース)	-	年齢, 人種, 地域	全体 通常体重 過体重/肥満	中央値 妊娠前: 29.71 ppb 妊娠第1三半期: 29.21 ppb
				妊娠第1三半期平均値 (1時間値ベース)		年齢, 人種, 地域, 季節	全体	
						年齢, 人種, 地域	通常体重 過体重/肥満	
						年齢, 人種, 地域, 季節	全体	

※単位変化量を10ppbあたりに換算



1305

1306

1307

1308

1309

図 67 妊婦を対象に妊娠糖尿病を解析した海外研究の結果  
(表 86 に示す研究における妊娠糖尿病に関する解析結果のまとめ)

1310

表 95 妊婦を対象に前期破水を解析した海外研究の結果

1311

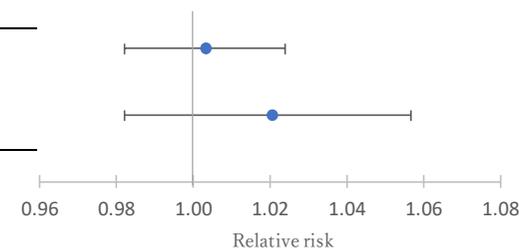
(表 86 に示す研究における前期破水に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	Relative risk	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Wallace et al. (2016)	平均(SD) 27.6 (6.2)歳	前期破水	28.5	通年	全妊娠期間	1.01	0.95	1.07	-	母親の年齢、人種、分娩数、妊娠前のBMI、喫煙、飲酒、保険の種類、妊娠した季節、出生年、調査地点
		早産期の前期破水	28.5			1.06	0.95	1.17		

1312

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	ラグ	調整因子	濃度範囲
Wallace et al. (2016)	平均(SD) 27.6 (6.2)歳	前期破水 早産期の前期破水	通年	全妊娠期間	-	母親の年齢、人種、分娩数、妊娠前のBMI、喫煙、飲酒、保険の種類、妊娠し	中央値 出産入院当日: 29.7ppb 出産入院前日:

※単位変化量は10ppb



1313

図 68 妊婦を対象に前期破水を解析した海外研究の結果

1314

(表 86 に示す研究における前期破水に関する解析結果のまとめ)

1315

1316

1317

1318 5. 生殖系への影響

1319 5.1. 生殖系への影響に関する知見の整理結果

1320 O<sub>3</sub> 曝露による生殖系への影響について検討した知見としては、海外において全年齢及び  
1321 成人を対象として日単位及び数カ月単位での解析を行ったコホート研究及び長期追跡研究  
1322 が4報(表 96) がある。

1323 Sokol *et al.* (2006)では、精子提供前 0~9 日、10~14 日、70~90 日の平均 O<sub>3</sub> 濃度と平均精子  
1324 数との間に負の関連性がみられたが、全運動精子数とは関連性がみられなかった。Farhat *et*  
1325 *al.* (2016)では、全身性エリテマトーデス男性患者において、日最高 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度と精子濃  
1326 度(ラグ 80-88 日及び 0-90 日)、射精 1 回当たりの精子数(ラグ 80-88 日)、前進運動性精  
1327 子率(ラグ 31-38 日)に負の関連性がみられた。シクロホスファミド静脈注射使用歴の無い  
1328 17 人に対する解析でも同様に負の関連性がみられた(図 69、図 70、図 71)。Legro *et al.* (2010)  
1329 では、体外受精クリニックにおける O<sub>3</sub> 濃度の排卵誘発~胚移植の期間中平均値については、  
1330 NO<sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルで妊娠との関連性はみられなかった(図 72 エラー! 参照元が見  
1331 找不到。)。Gaskins *et al.* (2019)では体外受精のサイクル全体及びサイクル中の各期間  
1332 における期間中平均 O<sub>3</sub> 濃度と hCG トリガー実施日の血清エストラジオール濃度、子宮内膜  
1333 厚、卵母細胞収量、体外受精失敗との関連性はみられなかった(図 73、図 74、図 75、図 76)。

1334

1335 5.1.1. 生殖系への影響に関する海外知見

1336 ■ 日単位及び数カ月単位の生殖系への影響を評価したコホート研究及び長期追跡研究

1337 表 96 成人を対象として生殖系への影響を評価した海外研究【4報】

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
Sokol <i>et al.</i> (2006)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス	1996年1月～1998年12月	19～35歳非喫煙男性48人(初回採取時の年齢平均値(SD): 25.3(4.7)歳)。サンプルは1年以上にわたり反復して採取し、計5,134サンプルを得た。	ドナーから1年以上にわたり提供されたサンプル精液性状(精子数、運動精子数、精子濃度)データを精子ドナーバンクから取得	O <sub>3</sub> : サンプル採取前0～9日、10～14日、70～90日平均O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)	日平均値の期間中平均値(SD): 21.68(9.43) ppb 範囲 1.69～47.51 ppb	気温、季節、誕生日、年齢	気温、季節、年齢を調整後、精子サンプル採取前0～9日、10～14日平均O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と平均精子数に負の関連性がみられ、複数汚染物質モデルでサンプル採取前0～9日、10～14日、70～90日平均O <sub>3</sub> 濃度と精子濃度に負の関連性がみられた。全運動精子数はO <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。(図示のみ)
Legro <i>et al.</i> (2010)	米国：北東部	2000～2007年	初体外受精サイクル中の女性7,403人(平均(SD) 35.0(4.5)歳)、うち生児出生2,672人	体外受精を行う3施設の診療記録(胚移植14日後の血清検査による妊娠確認、超音波検査による妊娠確認)	O <sub>3</sub> : 排卵誘発～胚移植の期間平均値(8時間移動平均値ベース)	期間平均値の対象者平均値(SD)-排卵誘発～胚移植(居住地): 0.038(0.015) ppm -排卵誘発～胚移植(クリニック): 0.038(0.015) ppm	母親の年齢、体外受精施設、卵子採取の年及び季節	体外受精クリニックにおける8時間移動平均O <sub>3</sub> 濃度の排卵誘発～胚移植の期間中平均値については、NO <sub>2</sub> との2汚染物質モデルで妊娠との関連性はみられなかった。
Farhat <i>et al.</i> (2016)	ブラジル：サンパウロ	2000年1月～2006年1月	サンパウロ在住、非喫煙の思春期以降の全身性エリテマトーデス男性患者26人(平均年齢(SD)29.8(8.9)歳)	期間中に0.7～8カ月の間隔(中央値1カ月)を空けて2回、精液サンプルを提供。医療技術専門家2人が52	O <sub>3</sub> : 日最高1時間値(ラグ0日～90日)	期間中平均値: 83.3µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 59.67～106.94 µg/m <sup>3</sup>	年齢、修学年数、喫煙、飲酒、禁欲期間、精巣体積低下、精索静脈瘤、性腺ホルモン異常、抗精子抗体、全身性エリテマトー	全身性エリテマトーデス男性患者における精子の質と日最高1時間O <sub>3</sub> 濃度に負の関連性がみられ、精子濃度、1回の射精での精子数については精液サンプル採取前90

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
				サンプルの精子の質 (容積, 濃度, 1回の射精での精子数, 運動性) を分析評価。			デス活動性指数, 臓器障害指数, プレドニゾン使用, 免疫抑制剤使用(シクロホスファミド静脈注射, アザチオプリン, ミコフェノール酸モフェチル, メトトレキサート), その他精子質を変化させる薬剤使用 (ACE 阻害剤, スピロラクトン, シメチジン, ハロペリドール, カルバマゼピン, サリドマイド), 気温, 相対湿度	日間のうちラグ 80-88 日の 9 日間平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性が最も強かった。前進運動性についてはラグ 14 日までの O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかったが, ラグ 31-38 日平均 O <sub>3</sub> 濃度とは負の関連性がみられた。シクロホスファミド静脈注射歴の無い 17 人に限定した解析ではより強い負の関連性がみられた。
Gaskins <i>et al.</i> (2019)	米国: マサチューセッツ州ボストン	2004 年 11 月~2015 年 11 月	Massachusetts General Hospital(MGH) Fertility Center を不妊治療受診, 体外受精実施の 18~46 歳女性 345 人(平均年齢(SD)35.0(3.9)歳)。2015 年 12 月以降に完了したサイクルを除く体外受精 522 サイクルのうち, 492 サイクルで卵母細胞回収, 467 サイクルで胚移植, 279 サイクルで	電子医療記録(排卵誘発時の低反応による体外受精中止, 卵母細胞回収後の胚発達停止, 肺移植後の着床失敗, 流産などをもって体外受精失敗とする)。血清エストロジオール濃度はヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) トリガー実施日に病院実験室で電気化学発光免疫測定,	O <sub>3</sub> : 管理排卵誘発前 3 カ月間, 排卵誘発~卵母細胞回収, 卵母細胞回収~胚移植, 胚移植~ヒト絨毛性ゴナドトロピン妊娠検査(着床), 着床~出生の各期間平均値(日平均値ベース)	排卵誘発前 3 カ月平均値の体外受精サイクル平均値 (SD):41.2(36.4)ppb サイクル中各期間平均値のサイクル中央値, 範囲: -排卵誘発~卵母細胞回収: 33.8 ppb, 0.0~200 ppb	年齢, BMI, 喫煙歴, 不妊症の診断, プロトコル (黄体期, 拮抗期/フレア期), 平均気温	体外受精のサイクル全体及びサイクル中の各期間における期間中平均 O <sub>3</sub> 濃度と体外受精失敗との関連性はみられなかった。

文献	対象国・対象地域	対象期間	対象者	健康影響の測定方法 (データソース)	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	濃度範囲	調整因子	結果
			着床, 199 サイクルで生児出産	子宮内膜厚は超音波測定, 胎生学者による胚分類に基づき計数。		-卵母細胞回収～胚移植 : 34.2 ppb, 0.0～200 ppb -胚移植～着床 : 35.3 ppb, 0.0～200 ppb 着床～出生: : 35.2 ppb, 0.0～200 ppb		

1338

1339

1340

1341

表 97 成人を対象に生殖系への影響を解析した海外研究の結果

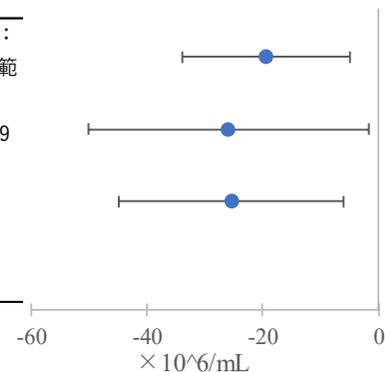
(表 96 に示す研究における生殖系への影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	ラグ	変化量/変化率	単位	95%CI		備考				
Farhat <i>et al.</i> (2016)	思春期以降(平均年齢(SD)29.8(8.9)歳), 全身性エリテマトーデス男性患者	精子濃度	11.81	通年	日最高1時間値	80-88 日	-22.9	×10 <sup>6</sup> /mL	-40.0	-5.8	-				
						0-90 日	-30.6	×10 <sup>6</sup> /mL	-59.3	-2.0					
						80-88 日	-30.0	×10 <sup>6</sup> /mL	-53.0	-7.0		シクロホスファミド静脈注射歴の無い患者(17人)に限定			
		1回の射精での精子数													
前進運動性精子率															

1342

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表 し方	ラグ	備考	濃度範囲
Farhat et al. (2016)	思春期以降(平均 年齢(SD)29.8 (8.9)歳), 全身性 エリテマトーデ ス男性患者	精子濃度	通年	日最高1時間 値	80-88日  0-90日  80-88日	-  シクロホスファ ミド静脈注射歴 の無い患者(17 人)に限定	期間中平均: 41.74 ppb, 範 囲: 29.90~53.59 ppb

※単位変化量を10ppbあたりに換算

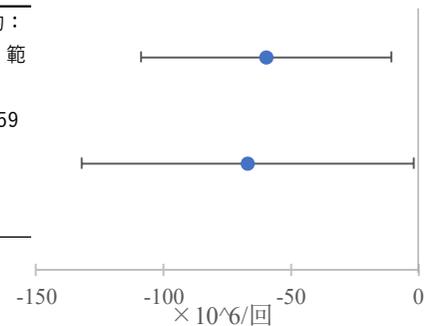


1343  
1344  
1345  
1346

図 69 成人を対象に精子濃度を解析した海外研究の結果  
(表 96 に示す研究における精子濃度に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表 し方	ラグ	備考	濃度範囲
Farhat et al. (2016)	思春期以降(平均 年齢(SD)29.8 (8.9)歳), 全身性 エリテマトーデ ス男性患者	1回の射精での 精子数	通年	日最高1時間 値	80-88日	-  シクロホスファ ミド静脈注射歴 の無い患者(17 人)に限定	期間中平均: 41.74 ppb, 範 囲: 29.90~53.59 ppb

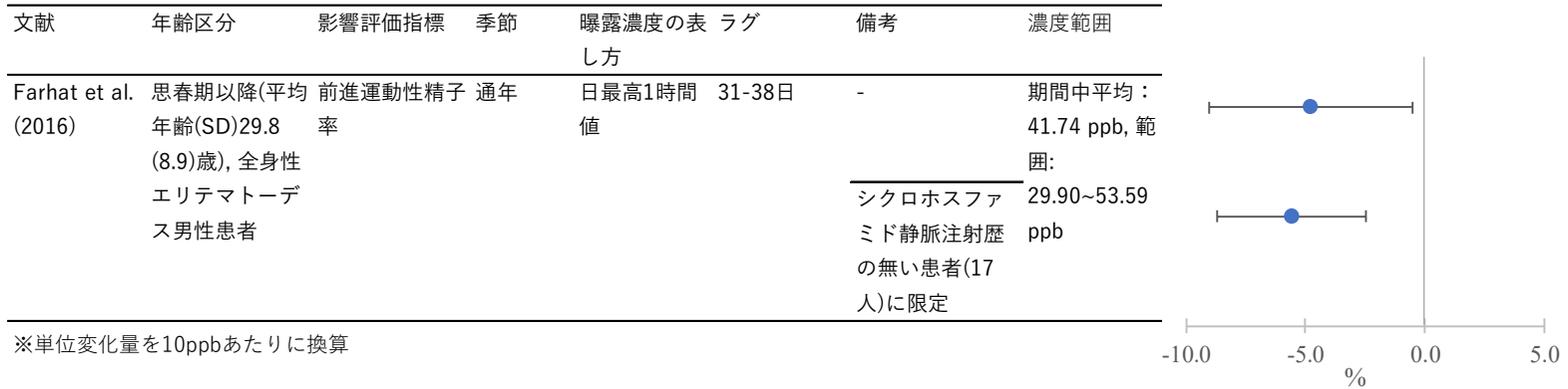
※単位変化量を10ppbあたりに換算



1347  
1348  
1349

図 70 成人を対象に精子数を解析した海外研究の結果  
(表 96 に示す研究における精子数に関する解析結果のまとめ)

1350



1351

1352

1353

1354

図 71 成人を対象に前進運動性精子率を解析した海外研究の結果  
(表 96 に示す研究における前進運動性精子率に関する解析結果のまとめ)

1355

表 98 体外受精実施女性を対象に妊娠を解析した海外研究の結果

1356

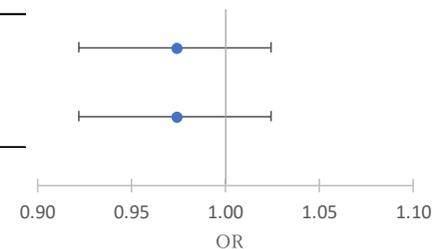
(表 96 に示す研究における体外受精による妊娠に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子	備考
Legro et al.(2010)	平均(SD) 35.0 (4.5)歳	妊娠	20	通年	採卵から胚移植 まで(8時間移動 平均濃度ベース)	0.95	0.85	1.05	NO <sub>2</sub>	母親の年齢, 体外受精 施設, 卵子採取の年及 び季節	-
		子宮内妊娠				0.95	0.85	1.05			

1357

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Legro et al. (2010)	平均(SD) 35.0 (4.5)歳	妊娠 子宮内妊娠	通年	採卵から胚移植まで(8時間移動 平均濃度ベース) 採卵から胚移植まで(8時間移動 平均濃度ベース)	-	母親の年齢、体 外受精施設、卵 子採取の年及び 季節	排卵誘発～胚移植 平均値(SD) : 38(15) ppb

※単位変化量は10ppb



1358

1359

図 72 成人を対象に妊娠を解析した海外研究の結果

1360

(表 96 に示す研究における体外受精による妊娠に関する解析結果のまとめ)

1361

1362

表 99 成人を対象に生殖系への影響を解析した海外研究の結果

1363

(表 96 に示す研究における生殖系への影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方(平均化時間、等)	変化率/変化量	単位	95%CI		調整因子	
Gaskins <i>et al.</i> (2019)	平均年齢 (SD) 35.0(3.9)歳 (コホート全体)	hCG トリガー実施日の血清エストラジオール濃度	1.3	通年	体外受精前3カ月間平均濃度	-11.9	pmol/L	-61.2	37.4	年齢, BMI, 喫煙歴, 不妊症の診断, プロトコル(黄体期, 拮抗期/フレア期), 平均気温	
		子宮内膜厚				-0.07	mm	-0.19	0.05		
		hCG トリガー実施日の血清エストラジオール濃度				-18.9	pmol/L	-62.6	24.8		
		子宮内膜厚				0.00	mm	-0.11	0.10		
		全卵母細胞収量				体外受精前3カ月間平均濃度	-0.8	%	-3.1		1.7
		成熟卵母細胞収量					-0.2		-2.6		2.4
		正常受精卵数					0.2		-2.7		3.2
		全卵母細胞収量				卵巣刺激から採卵まで	-0.2		-2.3		2.0
		成熟卵母細胞収量					0.3		-1.9		2.5
		正常受精卵数					0.7		-1.1		2.6

1364

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Gaskins et al. (2019)	平均年齢 (SD) 35.0(3.9)歳 (コホート全体)	hCGトリガー実施日の血清エストラジオール濃度測定	通年	体外受精前3カ月間平均濃度 卵巣刺激から採卵まで	-	年齢、BMI、喫煙歴、不妊症の診断、プロトコル(黄体期、拮抗期/フレア期)、平均気温	排卵誘発前3ヶ月平均値の平均 (SD):41.2(36.4)ppb

※単位変化量を10ppbあたりに換算

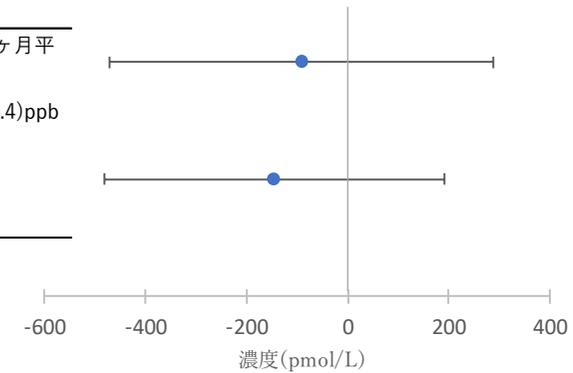


図 73 成人を対象にエストラジオール濃度を解析した海外研究の結果  
(表 96 に示す研究におけるエストラジオール濃度に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Gaskins et al. (2019)	平均年齢 (SD) 35.0(3.9)歳 (コホート全体)	子宮内膜厚	通年	体外受精前3カ月間平均濃度 卵巣刺激から採卵まで	-	年齢、BMI、喫煙歴、不妊症の診断、プロトコル(黄体期、拮抗期/フレア期)、平均気温	排卵誘発前3ヶ月平均値の平均 (SD):41.2(36.4)ppb

※単位変化量を10ppbあたりに換算

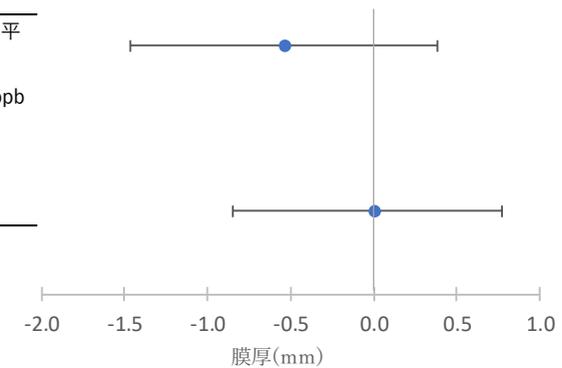
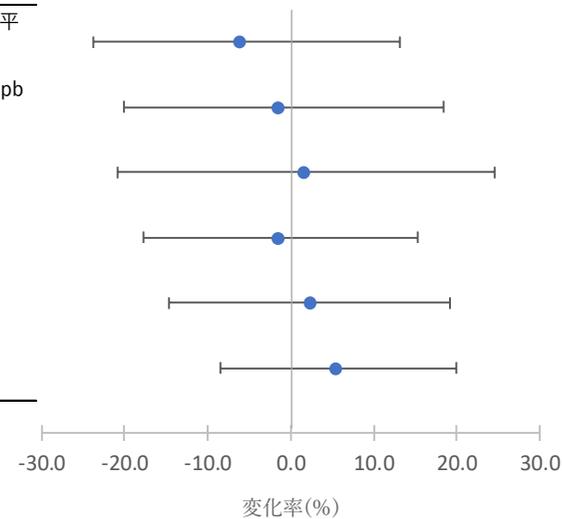


図 74 成人を対象に子宮内膜厚を解析した海外研究の結果  
(表 96 に示す研究における子宮内膜厚に関する解析結果のまとめ)

1372

文献	年齢区分	影響評価指標	季節	曝露濃度の表し方	調整汚染物質	調整因子	濃度範囲
Gaskins et al. (2019)	平均年齢 (SD)	全卵母細胞収量	通年	体外受精前3か月間平均濃度	-	年齢、BMI、喫煙歴、不妊症の診断、プロトコル（黄体期、拮抗期/フレア期）、平均気温	排卵誘発前3ヶ月平均値の平均 (SD):41.2(36.4)ppb
	35.0(3.9)歳	成熟卵母細胞収量					
	(コホート全体)	正常受精卵数					
		全卵母細胞収量					
		成熟卵母細胞収量					
		正常受精卵数	卵巣刺激から採卵まで				

※単位変化量を10ppbあたりに換算



1373

1374

1375

1376

図 75 成人を対象に卵細胞収量を解析した海外研究の結果  
(表 99 に示す研究における卵細胞収量に関する解析結果のまとめ)

1377

1378

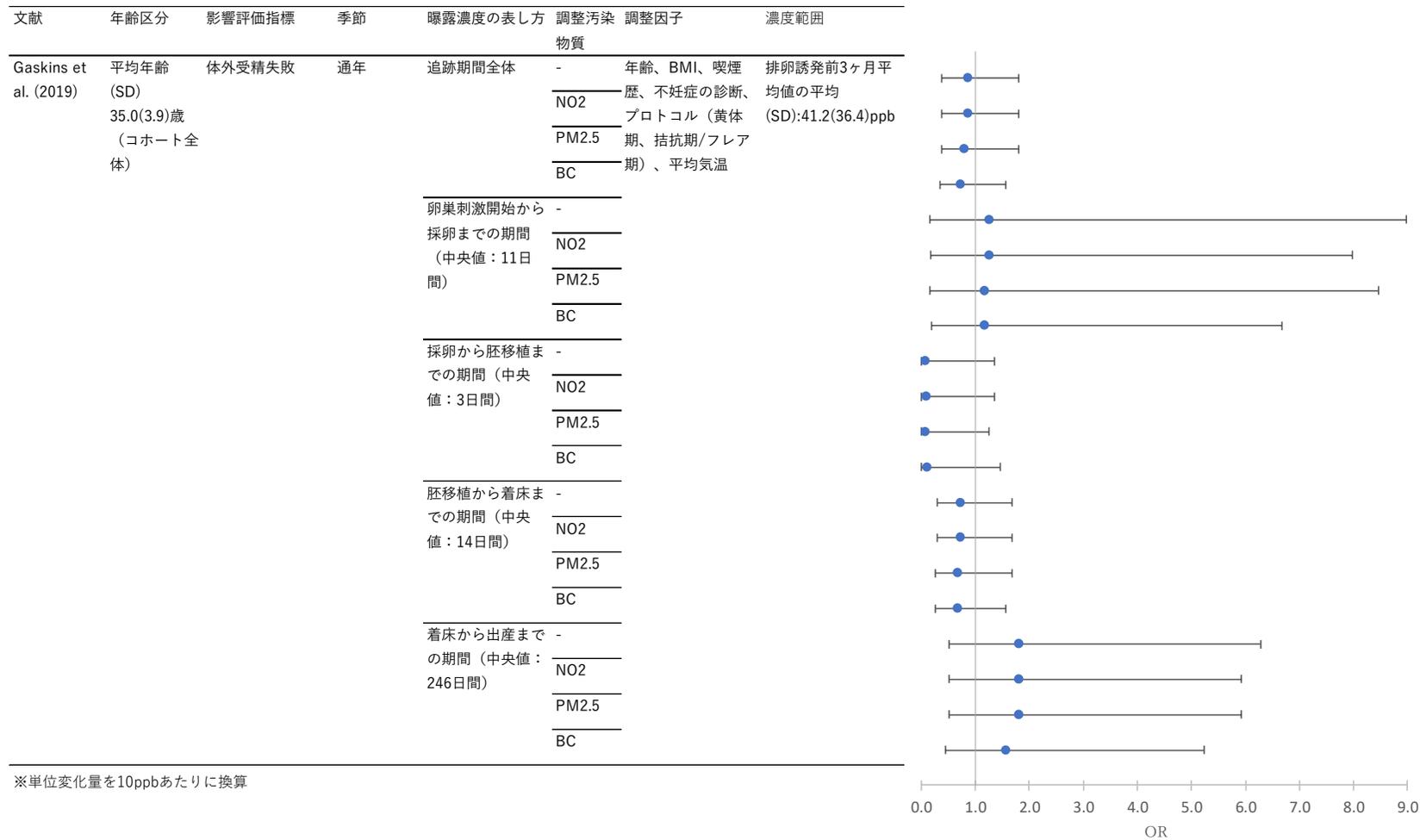
表 100 成人を対象に生殖系への影響を解析した海外研究の結果

(表 96 に示す研究における生殖系への影響に関する解析結果のまとめ)

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
Gaskin <i>et al.</i> (2019)	平均年齢 (SD) 35.0(3.9)歳 (コホート 全体)	体外受精失敗	1.3	通年	追跡期間全体	0.98	0.88	1.08	-	年齢, BMI, 喫煙歴、 不妊症の診断, プロト コル (黄体期, 拮抗期/ フレア期), 平均気温
						0.98	0.88	1.08	NO <sub>2</sub>	
						0.97	0.88	1.08	PM <sub>2.5</sub>	
						0.96	0.87	1.06	BC	
					卵巣刺激開始から採 卵までの期間 (中央 値: 11 日間)	1.03	0.79	1.33	-	
						1.03	0.80	1.31	NO <sub>2</sub>	
						1.02	0.79	1.32	PM <sub>2.5</sub>	
						1.02	0.81	1.28	BC	
					採卵から胚移植まで の期間 (中央値: 3 日間)	0.72	0.50	1.04	-	
						0.73	0.51	1.04	NO <sub>2</sub>	
						0.72	0.50	1.03	PM <sub>2.5</sub>	
						0.74	0.52	1.05	BC	
					胚移植から着床まで の期間 (中央値: 14 日間)	0.96	0.85	1.07	-	
						0.96	0.85	1.07	NO <sub>2</sub>	
						0.95	0.84	1.07	PM <sub>2.5</sub>	
						0.95	0.84	1.06	BC	
					着床から出産までの 期間 (中央値: 246 日間)	1.08	0.92	1.27	-	
						1.08	0.92	1.26	NO <sub>2</sub>	

文献	年齢区分	影響評価指標	単位変化量 (ppb)	季節	曝露濃度の表し方 (平均化時間、等)	OR	95%CI		調整汚染物質	調整因子
						1.08	0.92	1.26	PM <sub>2.5</sub>	
						1.06	0.90	1.24	BC	

1379



1380  
1381  
1382

図 76 成人を対象に精子濃度を解析した海外研究の結果  
(表 100 に示す研究における精子濃度に関する解析結果のまとめ)