

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概要一覧（案）

1. 妊娠中の曝露による胎児、新生児、乳幼児への影響

1.1. 死産及び流産

■ 海外研究（13報）

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Pereira <i>et al.</i> (1998)	ブラジル：サンパウロ	1991年1月～1992年12月	妊娠28週以降の胎児死亡。1日当たり平均8.36(3.08)件	O <sub>3</sub> ：Major hour 平均(前日16:00測定開始)	期間中平均値(SD)：67.50(45.04) mg/m <sup>3</sup> 範囲：2.70～272.00 mg/m <sup>3</sup>	胎児死亡前3日間平均O <sub>3</sub> 濃度と子宮内死亡数に関連性はみられなかった。
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)，うち生児出産2,672人	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)	体外受精サイクル開始～排卵誘発(居住地) 対象者平均値(SD)：0.038(0.014) ppm 排卵誘発日(クリニック) 対象者平均値(SD)：0.038(0.018) ppm 排卵誘発～胚移植(居住地) 対象者平均値(SD)：0.038(0.015) ppm 排卵誘発～胚移植(クリニック) 対象者平均値(SD)：0.038(0.015) ppm 胚移植～妊娠検査(居住地) 対象者平均値(SD)：0.038(0.014) ppm 胚移植～出産 対象者平均値(SD)：0.037(0.009) ppm	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(0.02 ppmあたりのOR=1.26; 95%CI: 1.10, 1.44)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(OR=0.62; 95%CI: 0.48, 0.81)。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。
Hwang <i>et al.</i> (2011)	台湾	2001～2007年	症例群はデータ欠損などの51例を除いた9,325件の死産、対照群は2001年から2007年の台湾出生登録	O <sub>3</sub> ：8時間平均値、妊娠9ヶ月平均値	月平均値(8時間平均値ベース)の期間中平均値(SD)：	全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃度(8時間平均値ベース)と死産に関連性はみられなかった(10 ppbあたりのORは0.97, 95%CI: 0.91,

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			簿に登録された単身新生児 1,510,064 件から無作為に抽出された 93,250 件 (うち 705 件を除外)		35.93(9.61)ppb 範囲: 14.00~61.27ppb	1.04)。また、妊娠第 1, 2, 3 三半期のいずれの期間平均の O <sub>3</sub> 濃度も死産との関連性はみられなかった。
Moridi <i>et al.</i> (2014)	イラン：テヘラン	2010 年 6 月～2011 年 2 月	症例群はテヘランの 10 病院より、18～35 歳、生殖技術によらない単胎妊娠で、妊娠中の喫煙、慢性疾患の病歴、本人、夫、近親者の核型異常、先天異常、過去出産での早産や低出産体重、今回の胎児の奇形、環境有害物質職業曝露歴の無い、無作為に抽出された妊娠 14 週以前に自然流産を経験した妊婦 148 人 対照群は人口動態的特性、産科的特性を症例とマッチングした妊娠 14 週以降の健康な妊婦 148 人	O <sub>3</sub> ：症例群は最終月経日から自然流産まで、対照群は妊娠 14 週までの平均値	症例群平均値(SD): 28.88(14.41) ppb 範囲: 記載なし 対象群平均値(SD): 22.29(7.18) ppb 範囲: 記載なし	症例群における平均 O <sub>3</sub> 曝露濃度は対照群よりも高かった。妊娠期間中の O <sub>3</sub> 曝露と自然流産に正の関連性がみられた (1 ppb 増加あたりの自然流産 OR=1.09; 95%CI: 1.05, 1.13)。
Di and Bilancia (2015)	イタリア：プッリャ州 5 都市(Taranto, Brindisi, Grottaglie, Barletta, Andria)	2013 年 1 月～2013 年 12 月	医療サービスを受けた住民 514,996 人。うち自然流産 984 人	O <sub>3</sub> ：月平均値	期間中の測定局別月平均値中央値: 97.2 µg/m <sup>3</sup> 範囲: 57.3~141.7 µg/m <sup>3</sup> 都市別期間中平均値: 81.5~103.9µg/m <sup>3</sup>	月平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース?)と毎月の自然流産率(15~49 歳女性 1,000 人あたりの自然流産数)に正の関連性がみられた(10 µg/m <sup>3</sup> あたり調整後 Rate Ratio= 1.34; 95%CI: 1.26, 1.42)。O <sub>3</sub> 濃度は自然流産率、自然流産比(自然流産数/生児出産数)との正の線形相関、出産率(住民 1,000 人あたりの生児出産)との負の線形相関がみられた。
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)	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 第 2, 第 3 三半期、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	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(10 ppb あたりの OR=1.03, 95%CI: 1.01, 1.05)。PM <sub>2.5</sub> , NO <sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルにおいても同様の正の関連性がみられた。
Arroyo <i>et al.</i> (2016)	スペイン：マドリード	2001 年 1 月～2009 年 12 月	マドリード市内在住妊婦の全単胎生児出産 298,705 人、うち低出生体重 13.3%(39,583 人)、早産 8.2%(24,586 人)、後期死産 0.41%(1,214 人)。	O <sub>3</sub> ：週平均値(日平均値ベース)	週平均値 平均値(SD): 35.7(16.1)µg/m <sup>3</sup> 範囲: 5.4~75µg/m <sup>3</sup>	ラグ 13 週(妊娠第 24 週)の週平均 O <sub>3</sub> 濃度と後期死産(出産後 24 時間以内の死亡)に正の関連性がみられた(相対リスク 1.155(95%CI: 1.147, 1.163), PAR=13.40%)。
Siddika <i>et al.</i> (2016)	-	2015 年 4 月までの出版文献	O <sub>3</sub> による死産への影響に関する研究 2 文献。各文献の対象者は Green <i>et al.</i> 2015：対照 カリフォルニア州、	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期、全妊娠期間平均値	記載なし	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

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			1999～2009 年の正常出産 3,012,270 例、症例 死産 13,999 例。Hwang <i>et al.</i> 2011：、対照台湾、2001～2007 年単胎出生児 93,250 例、症例 死産 9,325 例)			った(10 ppb あたりの死産リスク影響推定値は 1.002, 95%CI: 0.971, 1.034)。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 (第 1 三半期: 1.001; 95%CI: 0.983, 1.020, 第 2 三半期: 0.991; 95%CI: 0.944, 1.040, 第 3 三半期: 1.012; 95%CI: 0.966, 1.060)。
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。	O <sub>3</sub> ：出産前ラグ 0～7 日, 妊娠第 1 三半期, 全妊娠期間平均値(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	単一汚染物質モデルでは,ラグ 2, 3, 5, 6, 7 日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産との正の関連性がみられ,関連性はラグ 5 日で最も強かった(ラグ 5 日で IQR(17.7ppb)あたりの調整後相対リスクが 1.22(95%CI: 1.07, 1.38)で最大)。CO, NOx, 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はラグ 5, 6 日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産との正の関連性がみられた(相対リスクはそれぞれ 1.25(95%CI: 1.09, 1.43), 1.19(95%CI: 1.04, 1.36))。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(IQR(それぞれ 7.8, 12.3 ppb)あたりの相対リスクはそれぞれ 1.39(95%CI: 1.05, 1.84), 1.18(95%CI:1.00, 1.39)), 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。
Dastoorpoor <i>et al.</i> (2018b)	イラン：フゼスタン州 Ahvaz	2008 年 3 月～2015 年 3 月	18～35 歳の女性の出産 49,173 件, うち自然流産 1,334 件(2.71%),死産 907 件(1.84%)。日発生件数範囲はそれぞれ 0～6 件, 0～4 件。	O <sub>3</sub> ：日平均値	期間中平均値(SD): 62.0(206.0)μg/m <sup>3</sup> 範囲: 5.7～6,509.2μg/m <sup>3</sup>	日平均 O <sub>3</sub> 濃度と自然流産に関連性はみられなかった(ラグ 0 日で 10 μg/m <sup>3</sup> 増加あたりの Rate Ratio は 1.00067; 95%CI: 0.99848, 1.00287)。ラグ 1, 2 日, 積算ラグ 0-14 日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産には負の関連性がみられた(10 μg/m <sup>3</sup> あたりの Rate Ratio はラグ 1 日: 0.99550(95%CI: 0.99144, 0.99957), ラグ 2 日: 0.99566(95%CI: 0.99180, 0.99953),

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						ラグ 0-14 日: 0.96309(95%CI: 0.94063, 0.98609))。
Ha <i>et al.</i> (2018)	米国：ミシガン州及びテキサス州の 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, うち妊喪失 98 組	O <sub>3</sub> : 排卵前 2 週間, 妊娠最終 2 週間, 妊娠初期 18 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	全妊娠期間平均 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, 妊娠初期 18 週間平均 O <sub>3</sub> 濃度についても同様であったが(IQR(8.3ppb)あたり HR は 1.12, 95%CI: 1.07, 1.17), 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 日以上得られた 95,354 件。うち死産は 859 件。	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>	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(10 µg/m <sup>3</sup> あたりの調整後死産 OR=0.92; 95%CI: 0.84, 1.01)。妊娠第 1, 2, 3 三半期, 妊娠各月の平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産にも関連性はみられず, 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。	O <sub>3</sub> : 日最高 8 時間値, 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(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 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	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 (IQR(3.6 ppb)あたり調整後 HR=1.09; 95%CI: 1.01, 1.18, 1 ppb あたり HR=1.03; 95%CI: 1.00, 1.05), 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(O <sub>3</sub> IQR あたりの HR は<37 週 : 1.13( 95%CI: 1.04, 1.23), ≥37 週: 1.05(95%CI: 0.87, 1.27)), 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(IQR あたりの HR=1.14; 95% CI: 1.02, 1.27)。O <sub>3</sub> 短期曝露と死産との関連性についてケースクロスオーバー解析では,O <sub>3</sub> 短期曝露と死産との関連性はみられなかった(ラグ 1 日の日最高 8 時間値 IQR あたりの調整後 OR=1.01; 95%CI: 0.94, 1.10 など)。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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。	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) μg /m <sup>3</sup> 範囲: 47.9～107.9 μg/m <sup>3</sup>	妊娠第 1, 第 3 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度と死産率(stillbirth rate)に正の関連性がみられた (10 μg/m <sup>3</sup> あたりの死産の RR は，それぞれ 1.05(95%CI: 1.01, 1.09), 1.04(95%CI: 1.05, 1.08))。

## 1.2. 出生体重、早産、胎児の成長

### ■ 海外研究 (65 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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	O <sub>3</sub> ：出産 1, 2, 4, 6, 8, 12, 26 週前の各週平均値, 妊娠第 1, 2 ヶ月平均値, 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(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 ヶ月 平均値：3.69(2.07) pphm, 0.26～12.4 pphm	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。
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%。	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	妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日中 8 時間平均値ベース)と低出生体重に負の関連性, 第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と正の関連性がみられた(IQR あたりの相対リスクはそれぞれ 0.92(95%CI: 0.88, 0.96), 1.09(95%CI: 1.04, 1.14))。
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	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) (日最高 8 時間値ベース): 27.51(7.58) ppb, 27.67(7.77) ppb, 28.07(7.66) ppb 全妊娠期間平均値(日最高 8 時間値ベース)の対象者平均値(SD): 27.75(3.14) ppb	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。
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%, 早産 5.3%, 胎児発育不全 9.4%	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 ヶ月, 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, 早産, 胎児発育不全に関連性はみられず (10 ppb あたりの調整後 OR は,それぞれ 1.04(95%CI: 0.95, 1.13), 0.98(95%CI: 0.89, 1.03), 0.99(95%CI: 0.93, 1.04)), 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

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						に正の関連性がみられた(10 ppb あたりの調整後 OR=1.08, 95%CI: 1.01, 1.15)。
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	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) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 範囲：11.7~187.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 1~3 月 平均値(SD) : 78.0(37.1) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 4~6 月 平均値(SD) : 54.0(32.0) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 7~9 月 平均値(SD) : 57.6(26.4) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 10~12 月 平均値(SD) : 61.6(33.3) $\mu\text{g}/\text{m}^3$	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。
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	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。
Mannes <i>et al.</i> (2005)	オーストラリア：シドニー	1998~2000 年	単生児出産妊婦 138,056 人, このうち胎児発育不全 (SGA) は 13,402 人	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, 範囲: 3.2~126.7 ppb	出生体重について, 対象者全体では妊娠第 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。 胎児発育不全(SGA)については妊娠第 2 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と正の関連性がみられた (1 ppb あたりの OR=1.01; 95% CI: 1.00, 1.01)。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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	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	妊娠第 2, 第 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(全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR(26 ppb)あたりの体重変化-47.2g (95%CI: -67.0, -27.4)), 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(IQR(17 ppb)あたりの OR=1.4; 95%CI: 1.0, 1.9)。胎児発育不全については、日平均値ベースの妊娠第 3 三半期および全妊娠期間平均の O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性がみられた(それぞれ OR=1.2(95%CI: 1.0, 1.3), 1.2(95%CI: 1.0, 1.4))。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。
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 マイル圏での満期産低出生体重 2,778 人, 早産 9,268 人。	O <sub>3</sub> ：妊娠各月, 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 第 1 三半期平均値：2.15 pphm, 0.43～4.12 pphm 第 3 三半期平均値：2.22 pphm, 0.38～4.18 pphm 出産前 6 週間平均値：2.11 pphm, 0.15～5.85 pphm	CO, PM <sub>10</sub> との 2 汚染物質モデル, 両方を含む 3 汚染物質モデルで妊娠第 1, 2, 3 三半期, 出産前 6 週間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重との関連性はみられなかった。早産については 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> 濃度との正の関連性がみられ(1 pphm あたりのリスク比 (Risk Ratio) = 1.23; 95% CI: 1.06, 1.42), 妊娠第 1, 第 2 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度とも正の関連性がみられたが, 出産前 6 週間平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。
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 74,284 人(低出生体重 1,193 人)	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	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(IQR(7 ppb)あたりの相対リスクは妊娠第 1 三半期 1.01(95%CI: 0.90, 1.44), 第 2 三半期で 1.03(95%CI: 0.92, 1.17), 第 3 三半期で 0.94(95%CI: 0.83, 1.07))。



文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						交絡因子調整後も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	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 ヶ月、出産 1, 2, 3 ヶ月前、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	妊娠第 1 三半期(90 日間)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(妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR(7.1 ppb)当たりの調整後 OR は 1.26, 95%CI: 1.10, 1.45)。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。
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(頭囲、頂踵長データが得られたのは 21,432 人、胎児発育不全は 1,890 人)	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	妊娠各三半期および期間中各月の平均 O <sub>3</sub> 濃度と胎児成長(出生体重、胎児発育不全、頭囲、頂踵長)に関連性はみられなかった。
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。	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1 ヶ月、出産前 1, 3 ヶ月間、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)：23.3(5.78) ppb	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 (1 ppb あたりの OR = 1.01; 95%CI: 1.01, 1.02), 秋季受胎児については 2 汚染物質モデルでも早産との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(1 ppb あたりの OR= 1.60; 95%CI: 1.27, 2.03)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た(OR= 0.81; 95%CI: 0.67, 0.98)。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。
Jiang <i>et al.</i> (2007)	中国：上海	2004年	早産 3,346 件	O <sub>3</sub> ：8 時間平均値 (10～18 時)	8 時間平均値の期間中平均値(SD)：65.3(2.1) μg/m <sup>3</sup> 範囲：5.3～251.3μg/m <sup>3</sup>	8 時間平均 O <sub>3</sub> 濃度の出産前 8 週間平均値と早産に正の関連性がみられた(10 μg/m <sup>3</sup> あたりの早産数変化率 4.63%, 95%CI: 0.35, 8.91)の。ラグ 0 日～ラグ 6 日の 8 時間平均

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						O <sub>3</sub> 濃度と早産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%	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パーセンタイル値 -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	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。
Ritz <i>et al.</i> (2007)	米国：カリフォルニア州 Los Angeles 郡	2003年1月～2003年12月	単胎出産 2,543件(異常なし。半分以上がヒスパニック系)	O <sub>3</sub> ：妊娠第1三半期，出産前6週間平均値，全妊娠期間(日平均値ベース)	全妊娠期間平均値 平均値：22.5 ppb 範囲：8.1～40.4 ppb 妊娠第1三半期平均値 平均値：22.3 ppb 範囲：4.6～47.0 ppb 出産前6週間平均値 平均値：22.7 ppb 範囲：4.4～51.0 ppb	全妊娠期間，妊娠第1三半期，出産前6週間の平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と早産に関連性はみられなかった。
Brauer <i>et al.</i> (2008)	カナダ：ブリティッシュコロンビア州 Vancouver	1999～2002年	単生児 70,249人(胎児発育不全 6,939人，低出生体重 894人，早産 3,748人)	O <sub>3</sub> ：妊娠第1ヶ月，妊娠1～3ヶ月，出産前3ヶ月間，出産前30日間，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，範囲 最短距離測定局測定値から算出：28.0 µg/m <sup>3</sup> ，2.3～69.2 µg/m <sup>3</sup> 距離逆数加重平均により算出：28.3 µg/m <sup>3</sup> ，10.4～48.2 µg/m <sup>3</sup>	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算出)によらず，妊娠中の O <sub>3</sub> 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)と低出生体重，胎児発育不全に負の関連性がみられた(距離逆数加重平均による全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 10 µg/m <sup>3</sup> あたりの胎児発育不全 OR=0.89, 95%CI: 0.84, 0.94)。
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	O <sub>3</sub> ：妊娠第1, 2, 3, 4ヶ月平均値(8時間平均値ベース(時間帯記載なし))	8時間平均値(時間帯記載なし)の1992～2003年平均値，IQR：24.8 ppb, 9.8 ppb	妊娠第31～60日平均 O <sub>3</sub> 濃度(8時間平均値ベース(時間帯記載なし))と胎児腹圍に負の関連性がみられた(8 ppbあたりの腹圍減少は1.42 mm; 95%CI: 0.09, 2.74)。
Lee <i>et al.</i> (2008b)	英国：ロンドン	1988～2000年	単胎出生児中，24週未満児，先天異常児を除外した 482,765人(内早産児 29,716人)	O <sub>3</sub> ：日平均値	期間中範囲：およそ2～45 ppb(グラフからの読み取り値)	出産当日，あるいは出産前1週間累積の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産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	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)：	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。妊娠第3三半期平

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
					36(15.03) ppb	均 O <sub>3</sub> 濃度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)	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1 ヶ月、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 期間中平均値(SD)： 44.3(14.4) ppb 範囲：20.0～85.0 ppb	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。
Nascimento and Moreira (2009)	ブラジル：サンパウロ州 São José dos Campos	2001 年	新生児 2,529 人、うち 99 人が低出生体重(LBW) 母親については、年齢が 20～34 歳、高卒以上の教育歴、妊娠中 7 回以上の定期健診の受診、単胎児、初産、37～41 週に出産	O <sub>3</sub> ：出生前 90 日間累積濃度	期間中平均値(SD)： 6,095.2(500.9) µg/m <sup>3</sup> 範囲：4,789.0～6,869.1 µg/m <sup>3</sup>	出生前 90 日間 O <sub>3</sub> 累積曝露濃度(日平均値ベース)を四分位にカテゴリ化し解析した結果、単一汚染物質モデルでは O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重に関連性はみられなかったが(第 1 四分位と比較して、第 2 四分位で低出生体重 OR =0.95(95%CI: 0.45, 2.01), 第 3 四分位で 1.94(95%CI: 0.97, 3.87), 第 4 四分位で 1.18(95%CI: 0.57, 2.42)), 連続値としての O <sub>3</sub> 濃度とは正の関連性がみられた(1 µg/m <sup>2</sup> あたりの OR=1.26, 95%CI: 1.00, 1.58)。
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	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)	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)： 2.35(0.65) pphm 25～75 パーセンタイル 値：1.89～2.74 pphm	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、低出生体重に負の関連性がみられた(1 pphm 当たりの体重変化 -5.7 g(95%CI: -6.6, -4.9), 低出生体重 OR0.98(95%CI: 0.97, 0.99))。対象とする居住地範囲を測定局 5km 以内、3km 以内とすると出生体重との関連性は強くなり、CO, NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10-2.5</sub> との 2 汚染物質モデルによる解析、妊娠各三半期 O <sub>3</sub> 濃度を用いた解析において出生体重との負の関連性に大きな変化はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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)。	O <sub>3</sub> ：月平均値(妊娠第 1～9 ヶ月), 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	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 (IQR(23 ppb)あたりの変化 -30.8 g, 95%CI :-44.8, -16.9)。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, 黒人で非ヒスパニック白人よりも大きく, 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。
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。早産 6,712 人。	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2 三半期, 出産前 1 ヶ月, 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	Los Angeles 郡, Orange 郡のいずれにおいても全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と 37 週未満および 30 週未満の早産との関連性はみられなかった(IQR(11.5ppb)あたりの 37 週未満早産 OR は各郡 1.00(95%CI: 0.90, 1.10)および 1.04(95%CI: 0.93, 1.16), 30 週未満の早産は各郡 0.97(95%CI: 0.77, 1.24)および 1.20(95%CI: 0.85, 1.69))。
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)	O <sub>3</sub> ：出生前 1 ヶ月間平均値, 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>	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。
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	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	全妊娠期間, 妊娠第 1 三半期, 妊娠第 2 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度と出生体重に負の関連性がみられた(全妊娠期間平均濃度 IQR(5.9 ppb)あたりの体重減少は 2.72g, 95%CI: 1.11, 4.33)。
Olsson <i>et al.</i> (2012)	スウェーデン：グレートストックホルム	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。	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)	対象者平均(SD), IQR 妊娠第 1 三半期平均値： 57.1(13.3) μg/m <sup>3</sup> , 20.4 μg/m <sup>3</sup> 第 2 三半期平均値： 56.7(13.7) μg/m <sup>3</sup> , 20.9 μg/m <sup>3</sup> 妊娠最終週平均値： 59.0(17.5) μg/m <sup>3</sup> , 25.3	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)と早産数に O <sub>3</sub> 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(2 汚染物質, 複数曝露ウィンドウモデルで 10 μg/m <sup>3</sup> あたりの OR は 1.06, 95%CI: 1.00,

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
					μg/m <sup>3</sup> 早産妊娠最終週 平均値： 58.2(17.2) μg/m <sup>3</sup> , 25.1 μg/m <sup>3</sup>	1.13)。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。
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%)	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	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 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、妊娠第 1, 2, 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 の Magee-Women's Hospital で単胎生児出産の妊婦 34,705 人(早産 3,109 人、胎児発育不全 2,958 人)	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	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が(16.8 ppb あたり調整後 OR=1.23, 95%CI: 1.01, 1.50)、胎児発育不全との関連性はみられなかった(OR=0.98, 95%CI: 0.86, 1.11)。
Olsson <i>et al.</i> (2013)	スウェーデン：グレートストックホルム	1998～2006 年(出産)	1997 年 8 月初旬から 2006 年 2 月下旬に妊娠した単胎生児出産妊婦 120,755 人。早産 4.4%、妊娠高血圧腎症 2.7%。	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	記載なし	妊娠第 1 三半期において O <sub>3</sub> は早産、妊娠高血圧腎症と関連し、10 μg/m <sup>3</sup> 上昇あたりの OR はそれぞれ 1.04(95%CI: 1.01, 1.08)および 1.04(95%CI: 1.01, 1.08)であった。胎児発育不全との関連性はみられなかった。喘息の母親は喘息ではない母親よりも早産のリスクが高く OR はそれぞれ 1.05(95% CI: 0.99, 1.11), 1.08(95% CI: 1.00, 1.17)。
Schifano <i>et al.</i> (2013)	イタリア：ローマ	2001～2010 年	出産事例：132,691 件(早産 6%)	O <sub>3</sub> ：日最高 8 時間値	期間中温暖期(4～10 月)中央値：94.4 μg/m <sup>3</sup> 濃度範囲：7.7～199.2 μg/m <sup>3</sup>	日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度と早産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	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(SD)： 43.2(4.0) ppb	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(IQR (5.9 ppb)あたりの OR=1.04; 95%CI: 1.03, 1.06)、低出生体重(OR=1.06; 95%CI: 1.03, 1.09)に正の関連性、出生体重との負の関連性がみられたが(IQR

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			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。うち低出生体重 30,458 人, 胎児発育不全 42,663 人, 早産 40,746 人			あたり 7.4g(95%CI: 5.2, 9.5)の減少, 早産との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。そのうち低出生体重 9,320 人(2.42%), 早産 39,082 人(9.43%), 早期早産 5,680 人(1.49%)。	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), 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	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> 濃度との正の関連性が最も強かった(全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR(7.1ppb)あたりの早産の調整後 OR=1.028(95%CI: 1.007, 1.050), 早期早産の調整後 OR=1.125(95%CI: 1.067, 1.186))。妊娠第 3 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と低出生体重とは負の関連性がみられた(全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたりの調整後 OR=0.938; 95%CI: 0.900, 0.977)。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(低出生体重 OR=0.930(95%CI: 0.892, 0.970), 早産 OR=1.034(95%CI: 1.014, 1.055), 早期早産 OR=1.075(95%CI: 1.022, 1.131))。
Laurent <i>et al.</i> (2014)	米国：カリフォルニア州ロサンゼルス郡	2001 年 1 月～2008 年 12 月	出生証明記録がある 1,203,782 人から, 多胎, 出生不全, または出生不全に関する情報がない者, 妊娠期間不明または妊娠期間と出生体重に矛盾がある者, 妊娠期間が 260 日以下または 308 日以上のを除いた母親 960,945 人, 低出生体重児は 22,420 人。	O <sub>3</sub> ：全妊娠期間平均, 妊娠第 1, 2, 3 三半期平均(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	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が, 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 O <sub>3</sub> と低出生体重の正の関連性(IQR あたりの調整後 OR=1.034 (95% CI: 1.014, 1.054))がみられた。また, 糖尿病患者では O <sub>3</sub> と低出生体重により正の関連性(IQR あたりの調整後 OR=1.080 (95% CI: 1.026, 1.138))がみられた。
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, 英語かスペイン語話者, 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	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	対象者平均値(SD), 範囲 -受胎日～第 1 回超音波検査(妊娠第 18～20 週)の期間平均値 : 35.4(12.8)ppb, 9.5～85.7ppb	妊娠中 3 回実施された超音波検査(第 1 回: 妊娠第 18～20 週, 第 2 回: 妊娠第 28～30 週, 第 3 回: 妊娠第 35～37 週)で測定された胎児成長指標(頭囲, 腹囲, 大腿骨長, 大横径)の検査間の成長に 8 時間平均 O <sub>3</sub> 濃度

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			以上の生児出産した妊婦 566 人の胎児	均値(8 時間平均値(10~18 時)ベース)	第 1 回~第 2 回(妊娠第 28~30 週)の超音波検査間の期間平均値：40.2(15.9)ppb, 5.8~96.1ppb 第 2 回~第 3 回(妊娠第 35~37 週)の超音波検査間の期間平均値：40.3(17.1)ppb, 5.9~89.6ppb	(10~18 時)の超音波検査間の期間平均値との関連性はみられなかった(受胎日~第 1 回検査日の期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 19.6 ppb あたりの調整後大横径成長量は 0.05 mm(95%CI: -0.30, 0.39), 第 1~第 2 回検査間平均 O <sub>3</sub> 濃度 22.1 ppb あたり 0.09 mm(95%CI: -0.23, 0.41), 第 2~第 3 回検査間平均 O <sub>3</sub> 濃度 24.8 ppb あたり 0.03 mm(95%CI: -0.37, 0.42))。頭囲, 腹囲, 大腿骨長についても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	胎児発育不全児の解析：単胎新生児 312,638 人, そのうち胎児発育不全児 33,118 人 満期産低体重児の解析：新生児 297,043 人, そのうち, 満期産低体重児 6,398 人	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, 21.94~67.18 ppb -妊娠第 3 三半期平均値：, 40.69(9.12) ppb, 21.05~60.17 ppb 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	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並びに満期産低出生体重に正の関連性がみられた(IQR(16.5ppb)あたりの Risk Ratio はそれぞれ 1.16(95%CI: 1.11, 1.22), 2.03(95%CI: 1.80, 2.30))。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見られた。出生体重については妊娠第 2, 第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度との負の関連性がみられた(IQR あたりの体重変化はそれぞれ-11.95 g(95%CI: -20.38, -3.52), -37.95 g(95%CI: -46.29, -29.61))。
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	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間	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	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)四分位における第 2, 第 3 三分位において第 1 四分位と比較して満期低出生体重

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			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、そのうち低出生体重は9,782件(2.04%)	平均値(日最高8時間値ベース)	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	との負の関連性がみられた(15.52~35.61ppbと比較し35.62~38.77 ppbではOR=0.88(95%CI: 0.83, 0.94), 38.78~42.03ppbではOR=0.86(95%CI: 0.81, 0.92))。
Lin <i>et al.</i> (2015)	台湾	2001~2007年	出生異常や慢性疾患、喫煙経験がある母親、出生体重が500g未満または5,000g以上、胎児周期20週未満または42週超の出産、大気測定データが欠測している地域での出産を除く出産 ケース群：86,224人 コントロール群：344,896人	O <sub>3</sub> ：10~18時の間の最高1時間値	妊娠第1三半期平均値 対象者平均値(SD): 42.74(9.33) ppb 範囲：17.40~77.68 ppb 妊娠第2三半期平均値 対象者平均値(SD): 42.94(9.27) ppb 範囲：17.40~77.68 ppb 妊娠第3三半期平均値 対象者平均値(SD): 43.30(9.08) ppb 範囲：14.11~86.55 ppb	妊娠各三半期平均O <sub>3</sub> 濃度(10~18時の間の最高1時間値ベース)と早産に正の関連性がみられた(妊娠第1, 2, 3三半期平均O <sub>3</sub> 濃度10 ppbあたりの早産の調整後ORはそれぞれ1.03(95%CI: 1.02, 1.04), 1.02(95%CI: 1.01, 1.02), 1.02(95%CI: 1.01, 1.03))。PM <sub>10</sub> , NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> との2汚染物質モデルでは、妊娠各三半期平均O <sub>3</sub> 濃度と早産の正の関連性は維持された。妊娠糖尿病発症者は、非発症者と比較しO <sub>3</sub> 曝露と早産との正の関連性が強かった(第2三半期平均O <sub>3</sub> 濃度10 ppbあたりの調整後ORは発症者: 1.15(95%CI: 1.05, 1.27), 非発症者: 1.02(95%CI: 1.01, 1.02), 第3三半期平均O <sub>3</sub> 濃度についてはそれぞれ1.12;(95%CI: 1.01, 1.23), 1.02(95%CI: 1.01, 1.03))。
Oyana <i>et al.</i> (2015)	米国：本土48州, 3109郡	2010~2014年	County Health National Dataの低出生体重児(<2,500g)(人数記載なし)	O <sub>3</sub> ：O <sub>3</sub> による不健全大気質日数(days with unhealthy ozone; 定義記載なし)	記載なし	低出生体重児割合が予測値よりも高い郡はO <sub>3</sub> による不健全大気質日数と関連性がみられた。
Arroyo <i>et al.</i> (2016)	スペイン：マドリード	2001年1月~2009年12月	マドリード市内在住妊婦の全単胎生児出産298,705人、うち低出生体重13.3%(39,583人)、早産8.2%(24,586人)、後期死産0.41%(1,214人)。	O <sub>3</sub> ：週平均値(日平均値ベース)	週平均値 平均値(SD): 35.7(16.1)µg/m <sup>3</sup> 範囲: 5.4~75µg/m <sup>3</sup>	ラグ25週(妊娠第12週に相当)の週平均O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と低出生体重(10µg/m <sup>3</sup> あたりの相対リスク1.005(95%CI: 1.001, 1.008)、人口寄与リスク(PAR)=0.46%)、早産(相対リスク



文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						=1.011(95%CI: 1.007, 1.014), PAR=1.05%)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・流産以外の出生 27,128 件	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間の平均値(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(妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度の第 1 四分位と比較した第 4 四分位の調整後の早産 OR は 0.55,95%CI: 0.34; 0.91)。また, 妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠期間の間に小さい負の関連性がみられた(10 μg/m <sup>3</sup> あたりの妊娠期間変化は-0.13 日; 95%CI: -0.25, -0.02)。その他の妊娠中の O <sub>3</sub> 濃度指標, アウトカム(低出生体重, 胎児発育不全, 出生体重)について関連性はみられなかった。
Carvalho <i>et al.</i> (2016)	ブラジル：サンパウロ	2011 年 4 月～2013 年 12 月	自然妊娠の単胎出生, 妊娠前の糖尿病の病歴, 胎児異常がなく, 最初の超音波検査時に妊娠 16 週未満の妊婦を含め, 流産, 胎児死亡, 妊娠合併症, 胎児性別不明, 追跡不能を除外した 366 人についてドップラー血流計測。うち出生時データがあるのは 317 人。	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期平均値(各三半期に 1 日(1 回)測定した個人サンプル値と測定局の値より算出)	日平均値の対象者平均値(SD), 範囲 -妊娠第 1 三半期測定値：8.2(1.0) μg/m <sup>3</sup> , 5.3～13.8 μg/m <sup>3</sup> -妊娠第 2 三半期測定値：8.3(1.5) μg/m <sup>3</sup> , 4.7～22.0 μg/m <sup>3</sup> -妊娠第 3 三半期測定値：8.1(1.3) μg/m <sup>3</sup> , 5.0～16.2 μg/m <sup>3</sup>	妊娠第 3 三半期胎児体重, 出生体重は妊娠第 1, 2, 3 三半期に測定した日平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。
Diaz <i>et al.</i> (2016)	スペイン：マドリード	2001～2009 年	母がマドリード在住の単胎生産児 298,705 人。うち正期産低体重児(<2,500g)1,492 人, 1,500～2,500g: 1,176 人, <1,500g: 236 人	O <sub>3</sub> ：日平均値	週平均値(日平均値ベース)の期間中平均値(SD): 35.7(16.1)μg/m <sup>3</sup> 範囲: 5.4～75.0μg/m <sup>3</sup>	妊娠中の週平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と満期低出生体重には, ラグによらず関連性はみられなかった。
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 週での単胎出生, 出生体重≥400g, 先天異常無しの 511,658 人。うち早産 47321 人。	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)	日最高 8 時間値の期間中中央値: 40.88ppb 5～100 パーセンタイル値：23.58～75.08 ppb	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

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
					全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR: 6.43ppb	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(全妊娠期間平均値 6.43ppb あたりの早産 OR=1.027; 95%CI: 1.007, 1.047)。
Laurent <i>et al.</i> (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。	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	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(IQR(10.80ppb)あたりの OR=1.035; 95%CI: 1.017, 1.054)。妊娠三半期別では第 1、第 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。
Laurent <i>et al.</i> (2016b)	米国：カリフォルニア州	2001～2008 年	症例: 早産(121 日 ≤ <37 週)出生児 442,314 人。対照: 症例 1 人に対し妊娠年をマッチし無作為抽出した正期産児 2 人, 計 884,628 人	O <sub>3</sub> ：全妊娠期間平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	対象者平均値(SD): 39.71(8.66)ppb	母親の年齢, 人種, 教育, 地域の収入レベル調整後, 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)と早産に正の関連性がみられ (IQR(11.53ppb)あたりの OR=1.096(95% CI: 1.085, 1.108)), PM <sub>2.5</sub> , NO <sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルでも関連性は維持された。
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)。早産 51,144 人, 低出生体重 39,740 人, 胎児発育不全 75,916 人	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	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)は早産, 胎児発育不全, 低出生体重との正の関連性がみられた(IQR(5 ppb)あたりの OR 上昇率は, それぞれ 2%(95%CI: 0.5, 4.1), 11.5%(95%CI: 9.9, 13.1), 8.3%(95%CI: 4.6, 11.5))。全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産の関連性は非喘息の妊婦よりも喘息妊婦で大きかった(早産のオッズ増加率は非喘息の母親で 2.0%(95%CI: 0.1, 3.5), 喘息妊婦では 12.0%(95%CI: 3.5, 21.1)の増加であった。
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。	O <sub>3</sub> ：受胎前 3 ヶ月間, 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 ヶ月間平均値: 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:	妊娠第 34 週における週平均 O <sub>3</sub> 濃度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 (週平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたりの OR は, 喘息群:OR=0.86(95%CI:0.72, 1.03), 非喘息群:OR= 1.07(95%CI: 1.00, 1.14))。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

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
					29.65ppb 出産前 6 週間平均値: 29.96ppb 全妊娠期間平均値: 29.33ppb(濃度範囲; 13.39~46.38 ppb)	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(<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(妊娠第 8~14 週平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたりの OR は非喘息群 1.10(95%CI:1.05, 1.14), 喘息群 0.95(95%CI: 0.85, 1.07), 妊娠第 15~21 週平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたりの OR は非喘息群 1.16(95%CI:1.11, 1.21), 喘息群 1.00(95%CI: 0.89, 1.13))。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(IQR あたりの早期早産 OR= 1.16(95%CI: 1.08, 1.25), 全早産 OR=1.08(95%CI: 1.03, 1.13))。受胎前 3 ヶ月間平均 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。
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	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 ヶ月, 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 出産 60 日前~31 日前, 出産前 30 日, 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(15.4)µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 36.3~145.0µg/m <sup>3</sup> , IQR: 21.8µg/m <sup>3</sup>	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(10 µg/m <sup>3</sup> あたりの調整後の早産 OR はそれぞれ 1.05(95%CI: 1.02, 1.07), 1.04(95%CI: 1.02, 1.06))。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。
Schifano <i>et al.</i> (2016)	イタリア：ローマ スペイン：バルセロナ	ローマ：2001 年 4 月~2010 年 10 月 バルセロナ：2007 年 4 月~2012 年 10 月	母が 11~55 歳, 対象地域居住, 22(ローマ)/24(バルセロナ)週以上の自然分娩単胎生児出産から先天異常のある出産を除外 ローマ：出産 139,656 件中対象となったのは 78,633 件, うち早期早産(22~32 週)484 人, 後期早産(33~36 週)3,830 人。 バルセロナ：全出産 42,085 件中, 対象となったのは 27,255 件, うち早期早産 173 人, 後期早産 1071 人。	O <sub>3</sub> ：日最高 8 時間値	バルセロナ：期間中中央値: 約 55µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 約 10~100µg/m <sup>3</sup> ローマ：期間中中央値: 約 95µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 約 10~200µg/m <sup>3</sup> (図からの読み取り値)	出産全体での Cox 比例ハザードモデルによる解析では,ラグ 0-2 日の日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度と出産の間に弱い正の関連性がみられた(日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度 1 µg/m <sup>3</sup> あたりの HR はバルセロナ: 1.001(95%CI: 1.000, 1.002), ローマ: 1.001(95%CI: 1.000, 1.001))。妊娠週数で層別化すると,妊娠 22~26 週の出産で日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度と出産の正の関連性が最も強く(ラグ 0-2 日の日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度 1 µg/m <sup>3</sup> あたりの HR は, バルセロナで 1.033, ローマ 1.017), 妊

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						娠期間が長くなるほど関連性は弱くなる傾向がみられた。O <sub>3</sub> 濃度と出産の正の関連性はローマの方がバルセロナよりも弱かった。
Symanski <i>et al.</i> (2016)	米国：テキサス州 Harris 郡	2005～2007 年	対象期間中に出産した新生児 152,214 人(bias-corrected cohort で使用した対象者は 132,075 人)	O <sub>3</sub> ：妊娠中 4 週間 (1～4, 5～8, 9～12, 13～16, 17～20, 21～24, 25～28, 29～32, 33～36 週)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): 37.6(16.34) ppb 10～90 パーセンタイル値: 1 9.8 ～62.4 ppb	bias-corrected コホートの解析では, 妊娠中の 4 週間平均 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, 後期早産との関連性が最も強かったのは妊娠第 17～20 週平均 O <sub>3</sub> 濃度で(10 ppb あたりの OR は 1.08, 95%CI: 1.04, 1.12), 第 21～24 週, 25～28 週の平均 O <sub>3</sub> 濃度とも正の関連性がみられた(OR はそれぞれ 1.05(95%CI: 1.01, 1.09), 1.07(95%CI: 1.03, 1.10))。中期早産は妊娠第 17～20 週及び 25～28 週の平均 O <sub>3</sub> 濃度(OR はそれぞれ 1.13(95%CI: 1.02, 1.25), 1.15(95%CI: 1.04, 1.27)), 早期早産は妊娠第 17～20 週平均 O <sub>3</sub> 濃度(OR=1.21, 95%CI: 1.08, 1.36))と正の関連性がみられた。 一方,妊娠第 1～4 週平均 O <sub>3</sub> 濃度と早期早産には負の関連性がみられた(OR=0.83, 95%CI: 0.74, 0.94)。全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度とは後期早産のみ正の関連性がみられた(OR= 1.21 , 95%CI: 1.10, 1.32)。
Wu <i>et al.</i> (2016)	米国：カリフォルニア州	2001～2008 年(妊娠糖尿病のみ 2006～2008 年)	症例: 満期低出生体重(妊娠 37～ 43 週の出産, <2500 g)68,952 人, 早産 (<37 週)379,274 人対照(満期低出生体重): 症例 1 件に対し対照 5 件を無作為抽出 対照(早産): 症例 1 件に対し対照 2 件を受胎年をマッチングし無作為抽出	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)	全妊娠期間平均値の対象者平均値: 39.54 ppb 範囲: 15.71 ～ 77.55 ppb	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と満期低出生体重, 早産に正の関連性がみられた(IQR(10.80 ppb)あたりの低出生体重 OR=1.035(95%CI: 1.017, 1.054), IQR(11.69ppb)あたりの早産 OR=1.087(95%CI: 1.075, 1.098))。妊娠三半期別の解析では第 1, 第 2 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,第 2 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度との関連の方が強かった(IQR あたりの OR は第 1 三半期 1.009 (95%CI; 1.001, 1.018), 第 2 三半期 1.013(95%CI: 1.005, 1.021))。妊娠中の O <sub>3</sub> 濃

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						度と早産との正の関連性は母親がアジア系、非ヒスパニック系白人の方がアフリカ系、ヒスパニック系よりも強く、また妊娠初め頃の BMI が低いほど強かった。
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 < 500 g, 院外出産は除外)	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>	妊娠最終月及び第 3 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度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(IQR(22.14 µg/m <sup>3</sup> )あたりの出生体重変化は -0.234 g(95%CI: -0.420, -0.064))。
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%), 低出生体重 10,708 人(5.9%)	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: 16.76 ppb 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	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と早産(IQR(1.55 ppb)あたりの HR=1.13; 95%CI: 1.10, 1.16), 低出生体重(HR=1.13; 95%CI: 1.09, 1.17)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が維持された(4 汚染物質モデルで早産 HR=1.09(95%CI: 1.05, 1.12), 低出生体重 HR=1.08(95%CI: 1.04, 1.13))。妊娠三半期別では第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産, 低出生体重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 O <sub>3</sub> 濃度と早産, 低出生体重の正の関連性は強かった(全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたりの早産 HR は気温高, 中, 低でそれぞれ 1.09, 1.12, 1.11, 低出生体重 HR はそれぞれ 1.09, 1.12, 1.11)。
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	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～	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, 胎児発育不全(10 ppb あたりの調整後 OR= 1.07; 95%CI: 1.01, 1.12), 出生体重異常(胎児発育不全+ 低出生体重)(10 ppb あたりの正常体重を対照とした OR= 1.07; 95%CI: 1.01, 1.14)との間に正の関連性がみられ, 妊娠第 2, 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

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			(SGA) は 11.6%, 出生体重異常は 8.0%		45.1ppb	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, 出生体重異常の間に関連性はみられなかった。
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)。	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 対象者平均(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 対象者平均(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 対象者平均(SD): 57.86(7.25)µg/m <sup>3</sup> , 範囲: 46.53~81.98 µg/m <sup>3</sup>	新生児全体では, 出生前 30 日間, 90 日間の平均 O <sub>3</sub> 濃度との低出生体重に正の関連性がみられた(O <sub>3</sub> 濃度最低四分位(<52.97, 52.36µg/m <sup>3</sup> )と比較した第 2~4 四分位(≥52.97, 52.36µg/m <sup>3</sup> )における調整後の低出生体重 OR はそれぞれ 1.38(95%CI: 1.03, 1.84), 1.48(95%CI: 1.10, 2.00))。女児では出生前 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(調整後 OR はそれぞれ 1.58(95%CI: 1.06, 2.34), 1.59(95%CI: 1.06, 2.40)。
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。	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>	日最高 1 時間 O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第 2, 第 3 三半期平均値と低出生体重に正の関連性がみられ (IQR(数値無し)あたりの OR はそれぞれ 1.03(95%CI: 1.01, 1.04), 1.03(95%CI: 1.02, 1.04)), 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(O <sub>3</sub> 濃度第 1 四分位と比較した第 2, 4 四分位における OR がそれぞれ 1.34(95%CI: 1.09, 1.65), 2.43(95%CI: 1.65, 3.58))。第 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(IQR あたり出生体重は 31.11g(95%CI: 5.58, 56.64)減少)。
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。低出生体重は 540,365 人のうち 2.1%。胎児発育不全は 471,489 人のうち 9.5%。	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>	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との負の関連性がみられたが(IQR(8.4 µg/m <sup>3</sup> )あたりの OR=0.96, 95%CI: 0.93, 0.99), 胎児発育不全との関連性はみられず(OR=0.99, 95%CI: 0.98, 1.01), 出生体重とは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	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Dastoorpoor <i>et al.</i> (2018b)	イラン：フゼスタン州 Ahvaz	2008年3月～2015年3月	18～35歳の女性の出産49,173件、うち早産1,847件(3.75%)。日発生件数範囲は0～10件。	O <sub>3</sub> ：日平均値	期間中平均値(SD): 62.0(206.0)μg/m <sup>3</sup> 範囲：5.7～6,509.2μg/m <sup>3</sup>	日平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産に関連性はみられなかった(ラグ0日で10 μg/m <sup>3</sup> あたりの Rate Ratio は、0.99904; 95%CI: 0.99523, 1.00286)。
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・多子出産・未熟児を除いた6,693人	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> 全妊娠期間平均値 対象者平均値(SD): 89.70(32.19)μg/m <sup>3</sup>	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交絡因子調整後みられなかった。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がみられた(O <sub>3</sub> 濃度第1四分位と比較して第4四分位での妊娠日数は-1.674日 (95%CI: -2.566, -0.782) の変化)。妊娠第2, 第3三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度, 全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠日数に関連性はみられなかった。
Liu <i>et al.</i> (2018c)	中国：寧波	2014～2016年	期間中の死産, 非単胎児, 20週未満出生を除く出生37,159人。うち5,428人が早産(14.61%)	O <sub>3</sub> ：日平均値	期間中平均値(SD): 64.33(29.71) μg/m <sup>3</sup> 範囲：8.17～244.30 μg/m <sup>3</sup>	日平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産に関連性はみられなかった(ラグ3日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR(40.03 μg/m <sup>3</sup> )あたりの早産過剰リスクは-0.90%; 95%CI: -4.76, 3.11)。
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%)。	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	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(10 ppb あたりの早産 HR は移住者 1.32(95%CI: 1.27, 1.39), 地域住民 1.18(95%CI: 1.12, 1.23))。PM2.5, 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(調整する汚染物質により, 移住者で HR は1.15(O <sub>3</sub> +PM <sub>2.5</sub> , 95%CI: 1.09, 1.20)から1.31(O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> , 95%CI: 1.25, 1.37), 地域住民では1.15(O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> , 95%CI: 1.09, 1.21)から1.18(O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> , 95%CI: 1.12, 1.23))。
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	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	PM2.5, 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> 濃度と早産に正の関連性がみられた(O <sub>3</sub> 濃度第1～第3四分位(低濃度群: <26ppb)と比較した最高四分位(高濃度

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			濃度が得られた 2,453 人について解析。早産は 195 人。			群: $\geq 26$ ppb)の早産の調整後 Risk Ratio=1.64, 95%CI: 1.15, 2.35)。O <sub>3</sub> と PM2.5 の複合効果は、それぞれの独立した効果 (PM2.5 低濃度+O <sub>3</sub> 低濃度と比較した PM2.5 高濃度+O <sub>3</sub> 低濃度における Risk Ratio=0.99, PM2.5 低濃度+O <sub>3</sub> 高濃度における Risk Ratio=1.34)からの予想値よりも大幅に高かった(Risk Ratio=3.63, (95%CI: 2.16, 6.10), RERI(交互作用による過剰相対リスク)=ERR(PM2.5 高濃度+O <sub>3</sub> 高濃度)-ERR(PM2.5 低濃度+O <sub>3</sub> 高濃度)-ERR(PM2.5 高濃度+O <sub>3</sub> 低濃度))=2.30(95%CI: 0.95, 4.57))。
Stieb <i>et al.</i> (2019)	カナダ：24 都市(St John's, Saint John, Fredericton, Quebec, Trois Rivieres, Montreal, Ottawa, Oshawa, Toronto, Mississauga, Brampton, Hamilton, St. Catharines, Kitchener, Windsor, Winnipeg, Calgary, Edmonton, Richmond, Vancouver, Victoria, Nanaimo, Kamloops, Kelowna)	1999～2008 年	単胎生産児 1,001,700 人, うち早産 63,400 人	O <sub>3</sub> ：日平均値	都市別期間中平均値の範囲: 10.0～26.4 ppb オンタリオ州南西部で高濃度	日平均 O <sub>3</sub> 濃度と早産との関連性について 24 都市を統合した解析の結果、単一ラグではラグ 0, 1, 6 日で正の、ラグ 3, 4 日で負の関連性がみられ、累積ラグではラグ 0-1, 0-2, 0-3 日で正の関連性がみられた(ラグ 0-3 日の O <sub>3</sub> 濃度 IQR(13.3 ppb)あたりの調整後の早産 HR は 1.036, 95%CI: 1.005, 1.067)。妊娠週数による妊娠中の O <sub>3</sub> 濃度と早産の関連性への修飾効果がみられ、妊娠週数 34～36 週での早産はラグ 0 日の O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性がみられたが、20～27 週, 28～31 週, 32～33 週での早産については O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。さらに、季節による修飾効果がみられ、春季、夏季、秋季には複数のラグで O <sub>3</sub> 濃度と早産との正の関連性がみられたが、冬季にはラグ 0 日の O <sub>3</sub> 濃度のみ早産との正の関連性がみられた。



### 1.3. 先天異常

#### ■ 海外研究 (21 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Ritz <i>et al.</i> (2002)	米国：カリフォルニア州南部	1987～1993 年	先天異常(心疾患、口蓋裂)のある新生児、20 週以降の死産児 対照群：CBDMP 実施期間中に症例のいた地域に生まれ、1 歳まで先天異常の診断を受けていない新生児	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 ヶ月、妊娠第 2, 3 三半期、妊娠前 3 ヶ月間(日平均値ベース)	記載なし	妊娠 2 ヶ月目の O <sub>3</sub> 曝露と大動脈および弁の異常、肺動脈および弁の先天異常、円錐動脈幹の異常の間にリスクの増加が認められた。O <sub>3</sub> 曝露と大動脈および弁の異常、肺動脈および弁の先天異常は正の関連性がみられ OR はそれぞれ(単一汚染物質モデルで 2.68 (95% CI: 1.19, 6.05), 複数汚染物質モデルで 2.94 (95% CI: 1.00, 8.67))。多項ロジスティック回帰モデルでは大動脈異常に正の関連性(OR=1.56 (95% CI: 1.16, 2.09))がみられた。
Gilboa <i>et al.</i> (2005)	米国：テキサス州 7 郡 (Bexar 郡, Dallas 郡, El Paso 郡, Harris 郡, Hidalgo 郡, Tarrant 郡, Travis 郡)	1997 年 1 月～2000 年 12 月	妊娠 20 週以上での生児出生および死産 4,570 件 対照群：出産年、生死、出産時居住郡をマッチングした先天異常の無い 3,667 人	O <sub>3</sub> ：妊娠第 3～8 週平均値(日平均値ベース)	単位：ppmh <1.8, 1.8～<2.5, 2.5～<3.1, 3.1ppmh< の濃度範囲	妊娠第 3-8 週の O <sub>3</sub> 曝露と単独心室中隔欠損の負の関連性がみられた(1.8 ppmh 未満と比較した 3.1 ppmh 超の OR=0.64; 95%CI: 0.48, 0.90)。
Hwang and Jaakkola (2008)	台湾	2001～2003 年	新生児から症例 653 人、対照 6,530 人抽出	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 ヶ月平均値(1 時間値ベース)	期間中平均値の 72 測定局平均値: 27.31(4.88) ppb, 測定局による範囲: 16.70～45.08 ppb	妊娠第 1, 2 ヶ月における月平均 O <sub>3</sub> 濃度と口唇裂(口蓋裂有無総計)に単一汚染物質モデルで正の関連性がみられ、CO, SO <sub>2</sub> , NO <sub>x</sub> , PM <sub>10</sub> との 2 汚染物質モデル, 3 汚染物質モデル (+CO+SO <sub>2</sub> , +NO <sub>x</sub> +SO <sub>2</sub> , +CO+PM <sub>10</sub> , +NO <sub>x</sub> +PM <sub>10</sub> )でも関連性は維持された(NO <sub>x</sub> , SO <sub>2</sub> との 3 汚染物質モデルで 10 ppb あたり調整後 OR はそれぞれ 1.20(95%CI: 1.02, 1.39), 1.28(95% CI: 1.06, 1.56))。
Hansen <i>et al.</i> (2009)	オーストラリア：Brisbane	1998～2004 年	新生児 150,308 人(心室中隔欠損 222 人、心房中隔欠損 127 人等)	O <sub>3</sub> ：妊娠 3～8 週平均値(8 時間平均値ベース)	8 時間平均値の期間中平均値：25.8 ppb 濃度範囲：4.3～54.4 ppb	妊娠第 3～8 週平均 O <sub>3</sub> 濃度(8 時間平均値ベース(時間帯記載なし))と先天性心疾患、口唇口蓋裂に関連性はみられなかったが、測定局から 6km 以内居住者に限定した解析では肺動脈および弁の異常(肺動脈閉鎖、肺動脈弁狭窄、肺動脈形成不全、全肺静脈還流異常など)との正の関連性がみられた (5 ppb あたりの OR=2.96, 95%CI: 1.34, 7.52)。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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	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	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った。
Marshall <i>et al.</i> (2010)	米国：ニュージャージー州	1998年2月～2003年12月	口蓋裂の有無に関わりない全ての口唇裂(CLP)および、口蓋裂のみ(CPO)の新生児 717人 対照群：新生児 12,925人	O <sub>3</sub> ：妊娠3～8週平均値(1時間値ベース)	対照群平均値(SD)： 0.025(0.011) ppm 全口唇裂群平均値(SD)： 0.025(0.011) ppm 口蓋裂群(口唇裂無し)平均値(SD)：0.026(0.010) ppm	妊娠第3～8週平均 O <sub>3</sub> 濃度(1時間値ベース)と口唇裂との関連性はみられなかった。 口唇裂の無い口蓋裂については、大気質測定局から10km以内居住者に限定した解析で正の関連性がみられた(O <sub>3</sub> 濃度第1四分位と比較した第3四分位での口蓋裂 OR=2.1(95%CI: 1.0, 4.3), 第4四分位 OR=2.2(95%CI: 1.0, 4.9))。
Dadvand <i>et al.</i> (2011)	英国：イングランド北東部(15自治体)	1993年1月～2003年12月	症例：先天性心疾患(他臓器異常無し) 2,140件(O <sub>3</sub> については測定データ欠損により516件除外)。 対照群：Office for National Statisticsによる annual birth tapes から出生年でマッチングし、アウトカム毎に症例1件あたり4件無作為抽出。計14,256件。	O <sub>3</sub> ：妊娠第3～8週平均値(1時間値ベース)	症例群中央値：37.28 μg/m <sup>3</sup> 対照群中央値：37.45 μg/m <sup>3</sup> 全対象者範囲：7.29～75.49 μg/m <sup>3</sup>	妊娠第3～8週平均 O <sub>3</sub> 濃度(1時間値ベース)と先天性心疾患に関連性はみられなかったが、測定局から16km以内居住者に限定した解析では、肺動脈弁及び三尖弁の先天異常との正の関連性がみられた(O <sub>3</sub> 1 μg/m <sup>3</sup> あたりの OR=1.025; 95%CI: 1.002, 1.049)。
Agay-Shay <i>et al.</i> (2013)	イスラエル：Tel-Aviv	2000～2006年	死産を含む出産：135,527件	O <sub>3</sub> ：妊娠第3～8週平均値(0.5時間値と観測局の距離から算出)	平均値：25.1 ppb 濃度範囲：0.45～128 ppb	妊娠第3-8週の O <sub>3</sub> 曝露と先天性心臓欠陥の関連性はみられなかった。
Chung <i>et al.</i> (2013)	中国：香港	2002年1月～2009年12月	新生児 48,804人、うち口～顔面裂 59人(症候群的症例、染色体異常を伴う症例は除外。生児出生 41人、治療的流産 18人)。内訳は口唇裂 25人、口	O <sub>3</sub> ：月平均値(受胎月、受胎から4, 8週間後)	暦月別月平均値の期間中平均値の範囲：22.22～56.09 μg/m <sup>3</sup>	受胎月の月平均 O <sub>3</sub> 濃度と口唇裂(口蓋裂無し)、口蓋裂(口唇裂無し)、口唇口蓋裂の受胎月別月罹患率には相関はみられなかった(r=-0.354; p=0.259)。(受胎後4, 8週間後の

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			蓋裂 12 人, 唇口蓋裂 22 人(新生児 1000 人あたりそれぞれ 0.51, 0.25, 0.45 人)。			月平均 O <sub>3</sub> 濃度との相関, 線形回帰解析については言及無し)
Padula <i>et al.</i> (2013)	米国：カリフォルニア州 San Joaquin Valley	1997 年 10 月～2006 年 12 月	先天異常症例 806 件と対照群 849 件	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1～2 ヶ月平均値(日最高 8 時間値ベース)	対照群中央値 46.95 ppb, 範囲：10.49～91.92 ppb	妊娠第 1～2 ヶ月平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と神経管欠損に負の関連性がみられた(対照群における O <sub>3</sub> 濃度第 1 四分位と比較した第 4 四分位の調整後 OR = 0.58; 95%CI: 0.37, 0.90)。他の先天異常は O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。
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て可能であった単胎生児	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	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ったが, 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。
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> ：妊娠第 3～8 週, 第 1～2 ヶ月, 第 1 三半期平均値等	メタ解析対象文献全体の範囲 0.45～128 ppb	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。
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%。	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	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(妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度 10 ppb あたりの OR=1.05(95%CI: 0.98, 1.12), 全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 10 ppb あたりの OR=0.97(95%CI: 0.89, 1.05))。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 (全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 10 ppb あたりの OR=1.15; 95%CI: 0.69, 1.91)。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。
Lin <i>et al.</i> (2014b)	台湾	2001 年 1 月～2007 年 12 月	期間中の単胎生児出産 1,510,064 人, うち 20 週以上の出産で四肢障害と診断され妊娠中喫煙, 大気質データ	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1～4, 5～8, 9～12 週平均値, 妊娠第 1 三半期	妊娠第 1 三半期平均値の症例平均値(SD):	早産児において日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1～4 週, 5～8 週, 第 1 三半期の平均値と四肢障害に正の関連性がみられ妊娠第 1

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			欠損を除いた症例 1,687 人(うち早産 394 人), 妊娠の年, 月に基づき症例と 1:10 でマッチングした先天異常の無い対照 16,870 人。四肢障害内訳は多指症 1,175 人, 合指症 472 人, 四肢減形成 170 人。	平均値(日最高 8 時間値ベース)	41.16(9.24)ppb, 対照平均値(SD): 41.02(9.24)ppb	～4 週平均 O <sub>3</sub> 濃度と四肢減形成に正の関連性がみられた(10 ppb あたりの調整後 OR=1.391; 95%CI: 1.064, 1.818)が, 全体解析では妊娠第 1～4 週, 5～8 週, 9～12 週, 妊娠第 1 三半期の平均 O <sub>3</sub> 濃度のいずれも四肢障害との関連性はみられなかった。
Stingone <i>et al.</i> (2014)	米国：アーカンソン州, アイオワ州, マサチューセッツ州, カリフォルニア州, ジョージア州, ニューヨーク州, ノースカロライナ州, テキサス州, ユタ州	1997～2006 年	先天異常調査登録に記載された先天性心疾患児の母親で概要に記載する条件を満たす人 症例 3,328 人, 対照 4,632 人	O <sub>3</sub> ：妊娠第 2～8 週の 7 週間平均値, 各週平均値(日最高 8 時間値ベース)	妊娠第 2～8 週平均値の対照群中央値：42.9 ppb, 25～75 パーセンタイル値：32.2～51.8 ppb	妊娠第 2～8 週の 7 週間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と先天性心疾患の関連性はみられなかった。 週平均 O <sub>3</sub> 濃度については妊娠第 3 週の週平均 O <sub>3</sub> 濃度と 肺動脈弁狭窄の正の関連性がみられた(O <sub>3</sub> 濃度第 1 四分位と比較し第 4 四分位の OR= 2.15; 95%CI: 1.22, 3.78)。 主成分解析による 3 因子中, PM <sub>10</sub> , PM <sub>2.5</sub> , O <sub>3</sub> を主とする Factor 2 による肺動脈弁狭窄リスクの単調増加傾向がみられた。
Chung <i>et al.</i> (2015)	中国：香港	2002 年 1 月～2009 年 12 月	全 48,804 の出産のうち, 出生前診断で 21 トリソミー症候群と診断された 113 例(2.32 例/1000 人), うち 61.1%の母親が 35 歳以上, 染色体転座またはモザイクを伴う症例については除外した。	O <sub>3</sub> ：月平均値	平均値: 約 40 μg/m <sup>3</sup> (図からの読み取り値)/暦月別期間中平均値の範囲: 約 22～56 μg/m <sup>3</sup> (図からの読み取り値)	21 トリソミー症候群の妊娠月別月罹患率と妊娠月の月平均 O <sub>3</sub> 濃度との間に負の相関(p=0.014)がみられた。
Hwang <i>et al.</i> (2015b)	台湾	2001 年 1 月～2007 年 12 月	全出生児 1,533,748 人のうち, 先天性心欠陥(染色体異常を除く)症例 1087 人, 心欠陥の無い期間中出生児から 1:10 で無作為に選ばれた対照 10,870 人。症例 17 人は大気汚染物質データが得られず除外。	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1 三半期平均値(8 時間平均値(時間の記載無し)ベース)	測定局毎の月平均値の 2001～2007 年の平均値 (SD): 42.71(0.08)ppb	8 時間平均 O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第 1 三半期平均値と, 心室中隔欠損(VSD), 動脈管開存(PDA)に正の関連性がみられた(10ppb あたりの調整後 OR は VSD: 1.31(95%CI: 1.10, 1.57), PDA: 1.19(95%CI: 1.01, 1.40))。
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): テキサス州における出生異常調査登録から症例の母親 291 人,	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, 範囲: 22.1～62.3ppb	PM <sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルにおいて 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(IQR(13.3 ppb)あたりの調整後 OR=1.38; 95%CI: 1.11, 1.72), TBDR, National Birth Defects Prevention Study (NBDPS) から抽出した対象者において心中隔欠損との負

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			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。			の関連性(IQR あたりの調整後 OR は TBDR(IQR=13.3 ppb): 0.96(95%CI: 0.92, 1.00), NBDPS(IQR=13.4 ppb): 0.74(95%CI: 0.57, 0.96))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。	O <sub>3</sub> ：週平均値(妊娠第 1～12 週)，月平均値(妊娠第 1～3 ヶ月)(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>	単一汚染物質モデルでは，妊娠第 1, 2, 3 ヶ月の月平均 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った(10 μg/m <sup>3</sup> あたりの調整後 OR はそれぞれ 1.06(95% CI: 1.00, 1.13), 1.10(95% CI: 1.03, 1.17), 1.12(95% CI: 1.05, 1.19))。ファロー四徴症については，妊娠第 2，第 3 ヶ月の月平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性(調整後の OR はそれぞれ 1.24(95% CI: 1.07, 1.44), 1.31(95% CI: 1.13, 1.51))，心室中隔欠損症については妊娠第 3 ヶ月の月平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性 (OR=1.17, 95% CI: 1.05, 1.31) 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 ヶ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，心室中隔欠損症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。	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	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 に在住で郵便コード，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	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	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(IQR(10.8 ppb)あたりの OR=0.97, 95%CI: 0.87, 1.08)心房中隔欠損症との正の

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			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)。			関連性がみられた(OR=1.22, 95%CI: 1.02, 1.45)。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。

#### 1.4. 発達影響

##### ■ 海外研究 (8 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Becerra <i>et al.</i> (2013)	米国：カリフォルニア州 Los Angeles 郡	1998～2009 年	California Department of Developmental Services の自閉症児の記録と出生記録とのリンクによって得られた 1995～2006 年生まれの月齢 36～71 ヶ月、妊娠期間 21～46 週、出生体重 500～6,800g の症例(自閉症の一次診断)7,594 人。出生記録から性別、生年で症例とマッチングし、妊娠期間は症例よりも非自閉症児を 1：10 で無作為選択した対照 75,635 人	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): 36.8(8.9)ppb IQR: 11.54 ppb	PM <sub>2.5</sub> との 2 汚染物質モデルで, 8 時間平均 O <sub>3</sub> 濃度(10～18 時)の全妊娠期間平均値と自閉症に正の関連性がみられた(IQR(11.54 ppb)あたりの自閉症 OR=1.12; 95%CI: 1.06, 1.19)。
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、新生児に先天異常、早産、低体重がある組を除外	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	妊娠第 1,2,3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度 (12 時間平均値ベース(7～19 時))と 6 ヶ月齢時の全身運動、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 ヶ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。
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	O <sub>3</sub> ：研究ごとに妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間	対象となった研究それぞれについて全妊娠期間平均値の対象者平均値(SD): 36.8(8.9), 36(8.1) ppb, 診断前 1 年間平均値の対象者	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正の弱い関連性がみられた(10 ppb あたりの相対リスクはそれぞれ 1.03(95%CI: 1.02, 1.05),

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						1.05(95%CI: 1.01, 1.10))。妊娠第 1, 第 2 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度及び出生後の O <sub>3</sub> 曝露濃度との関連性はみられなかった。
Kim <i>et al.</i> (2017a)	米国：カリフォルニア州	1999～2008 年出生。月齢 24～60 ヶ月時から 2 歳まで	CHARGE 調査登録時月齢 24～60 ヶ月の自閉スペクトラム症児 158 人、通常発達児 147 人(1999～2008 年カリフォルニア州出生)	O <sub>3</sub> ：全妊娠期間、受胎～2 歳誕生日までの平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	記載なし(1SD=6.2ppb のみ記載)	受胎から 2 歳までの平均 O <sub>3</sub> 曝露とコピー数多型との間に関連性は見られなかった。受胎から 2 歳までの O <sub>3</sub> 曝露とコピー数多型における 1SD(それぞれ 6.2ppb、遺伝子重複では 1,356,513 塩基対)上昇あたりの自閉症 OR は 3.43(P<0.005)となり、O <sub>3</sub> 単独(OR=1.20; 95%CI: 0.93, 1.54)、遺伝子重複単独(OR=1.85; 95% CI: 1.25, 2.73)よりもリスクは大きかった。コピー数多型、O <sub>3</sub> 濃度の四分位最上位とそれ以下とを比較した解析でも同様の結果が得られた。妊娠期間における O <sub>3</sub> 曝露との関連性についても同様の結果であった。
Goodrich <i>et al.</i> (2018)	米国：カリフォルニア州	2011 年	1997～2008 年出生 2～5 歳自閉スペクトラム症症例 346 人、対照 260 人。	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 対象者中央値: 33.41 μg/m <sup>3</sup> 対象者平均値(SD): 33.96(8.54) μg/m <sup>3</sup>	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 2～5 歳児の自閉スペクトラム症の正の関連性がみられた(全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度 2SD あたりの OR=1.40; 95%CI: 1.01, 1.93)。妊娠第 1 ヶ月の葉酸摂取量 800 μg/m <sup>3</sup> 以上、妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度 33.41 μg/m <sup>3</sup> (全妊娠期間平均値の対象者中央値)未満の母親と比較し、葉酸摂取量 800 μg/m <sup>3</sup> 未満、O <sub>3</sub> 曝露中央値以上の母親の子供において妊娠前の経済状況、子供の出生年、亜鉛摂取量などの調整前の自閉スペクトラム症リスクは上昇したが(OR=1.81; 95%CI:1.15, 2.87)調整後にはリスク上昇はみられなくなり、妊娠第 2, 第 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度、全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度でも同様の結果であった。
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 ヶ月の自閉スペクトラム症児 325 人、通常発達	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 対象者平均値(SD) : 37.0(12.9)ppb, 37.5(13.6)ppb,	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(全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度 11.1ppb あ

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			児 227 人(1999～2007 年カリフォルニア州出生)		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	たりの VABS 総合スコア変化率は 0.91%(95%CI:-11.4, 13.4), MSEL 総合発達指数の変化は-0.06(95%CI: -2.78, 2.66), 1.43(95%CI: -2.85, 5.71))。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。
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 ヶ月の期間	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)。	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間(日平均値ベース)。	全妊娠期間平均値 対象者平均値(SD): 36.2(3.9)ppb, 範囲：22.5～51.0ppb 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	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に基づく発達遅延に正の関連性がみられた(妊娠第 2 三半期平均値, 全妊娠期間平均値 10 ppb あたりの発達遅延相対リスクはそれぞれ 1.007(95%CI: 1.001, 1.014), 1.017(95%CI: 1.006, 1.029))。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。
Kaufman <i>et al.</i> (2019)	米国：オハイオ州 Cincinnati 都市圏 4 郡 (Butler 郡, Clermont 郡, Hamilton 郡, Warren 郡)	2005～2012 年	症例: 2006～2010 年に単胎出生し, シンシナティ小児病院医療センター発達行動部による自閉スペクトラム症 (ASD) 診断および受診記録自由記述欄から判定した 428 人。対照:州出生記録から出生年, 性別, 居住地の対象地域分布で 1:15 でマッチングして選択した通常発達者 6420 人。症例の 82%, 対照の 50%が男子	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間, 妊娠中～1 歳時の平均値(日最高 8 時間値ベース)	対象者平均値(SD), 範囲 -第 1 三半期平均値: 39.3(9.6) ppb, 18.5～65.3 ppb -第 2 三半期平均値: 38.8(9.6) ppb, 18.5～65.4 ppb -第 3 三半期平均値: 39.9(10.1) ppb, 17.5～65.2 ppb -0 歳時平均値: 39.1(2.5) ppb, 32.8～48.5 ppb -1 歳時平均値: 39.1(2.3) ppb, 32.8～45.4 ppb -妊娠～1 歳時平均値: 39.2(2.0)ppb, 33.1～45.6 ppb	O <sub>3</sub> 濃度を六分位に分けた解析では, 妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度上昇に伴うリスク低下がみられた(妊娠第 1 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度 18.5～27.8 ppb と比較した 48.6～65.3 ppb の調整後 OR=0.56(95%CI: 0.33, 0.96))。O <sub>3</sub> 濃度連続値としての解析では妊娠第 3 三半期, 妊娠中-1 歳時の平均 O <sub>3</sub> 濃度と自閉スペクトラム症に正の関連性の傾向がみられた (OR は曝露期間により 1.19～1.27。妊娠中-1 歳時平均 O <sub>3</sub> については IQR(2.79 ppb)あたりの調整後 OR=1.19; 95%CI: 0.95, 1.49)。



1.5. 呼吸機能及び呼吸器症状  
海外研究 (2 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Latzin <i>et al.</i> (2009)	スイス：バルン	1999 年 1 月～2007 年 7 月	満期で生まれた健康な新生児 241 人。検査日の日齢中央値 34 日(範囲：25～55 日)	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間, 出生～検査日平均値(日最高 1 時間値ベース)	全妊娠期間平均値 対象者中央値：86.7 μg/m <sup>3</sup> 範囲：74.1-111.7 μg/m <sup>3</sup> 出生後平均値 対象者中央値：87.5 μg/m <sup>3</sup> 範囲：25.0～156.2 μg/m <sup>3</sup>	新生児において, 全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度は tidal breathing のパラメータ, 多呼吸洗い出しによる機能的残気量, 肺クリアランス指数, eNO との関連性はみられなかった。
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(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。	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	交絡因子を調整した CO, NOx, 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(妊娠前 90 日間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR(12.30 ppb)あたりの相対リスクは仮死 1.76(95%CI:1.25, 2.48), 呼吸窮迫症候群 1.09(95%CI: 1.01, 1.18)等)。

1.6. 入院及び受診  
■ 海外研究 (1 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Clark <i>et al.</i> (2010)	カナダ：ブリティッシュ コロンビア州 Vancouver, Victoria 及び 周辺地域	1999～2000 年出生, 2003 年末まで追跡	妊娠中, 生後 1 年間対象地域に居住していた 1999～2000 年単胎満期産児 37,401 人中, 症例: 3～4 歳時点での喘息発症者 3,482 人, 対照: 性別・年齢で症例 1 人に対し 5 人をマッチングした 17,410 人。	O <sub>3</sub> ：全妊娠期(日平均値ベース)	全妊娠期間平均値 対照群平均値(SD): 30.48(6.32)μg/m <sup>3</sup> , IQR: 26.03～34.89μg/m <sup>3</sup> 症例群平均値(SD): 30.05(6.39)μg/m <sup>3</sup> , IQR: 25.41～34.42μg/m <sup>3</sup> 生後 1 年間平均値	全妊娠期間平均の O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と 3～4 歳時点までの 1 次医療受診請求記録または退院記録に基づく喘息有病との負の関連性がみられた。

					対照群平均値(SD): 28.06(4.86) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , IQR: 25.09~31.57 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 症例群平均値(SD): 27.64(4.94) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , IQR: 24.32~31.28 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	
--	--	--	--	--	--	--

## 1.7. その他

### ■ 国内研究 (1 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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 $\leq$ 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。	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 パーセントایل: 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 パーセントایل: 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 パーセントایل: 32.4~50.4ppb	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)と胎児心拍異常偽陽性に関連性はみられなかった(第 1, 2, 3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度を含めたモデルで交絡因子調整後, IQR(13.4, 13.2, 18.0 ppb)あたりの OR はそれぞれ 1.01(95%CI: 0.92, 1.11), 0.99(95%CI: 0.90, 1.09), 1.06(95%CI: 0.97, 1.17))。

### ■ 海外研究 (11 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Mortimer <i>et al.</i> (2008b)	米国：カリフォルニア州 Central Valley	2000 年 11 月~2005 年 4 月	小児喘息患者 170 人(年齢中央値 8 歳, 6~11 歳)	O <sub>3</sub> : 妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間(8 時間平均値(10~18 時)ベース)	妊娠第 1 三半期平均値の 対象者中央値：約 50 ppb, 妊娠第 2, 3 三半期平均値 の対象者中央値：約 40ppb 全妊娠期間平均値, 0 歳時 平均値, 0~1 歳時平均値 : 約 45 ppb	妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と 6~11 歳児の屋内, 屋外, 屋内外のアレルゲン 1 つ以上への感作との関連性は交絡因子調整後はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲 (グラフから読み取り)	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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), 2～3歳児(エンドポイントにより629～775人)	O <sub>3</sub> : 新生児について出生前1ヶ月間平均値, 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>	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, 神経系及び身体的障害等)に関連性はみられなかった。
Orione <i>et al.</i> (2014)	ブラジル: サンパウロ	2011年8月～2012年8月	症例: サンパウロ大学医学部小児科小児リウマチ学ユニットの若年性皮膚筋炎患者53人中, 発症前の本人, 妊娠時の母が大気汚染物質の測定されているサンパウロ都市部に居住していた20人(平均年齢(SD):12.62(3.54)歳, 女子60%), 対照: 一次医療診療所で募集し, 症例と同様の居住地条件を満たし年齢, 性別でマッチングした慢性炎症疾患罹患の無い健康者56人(平均年齢(SD):12.05(3.49)歳, 女子56%)	O <sub>3</sub> : 全妊娠期間, 妊娠第1, 2, 3三半期平均値(日最高1時間値ベース)	記載なし	日最高1時間O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第1三半期平均値69.5μg/m <sup>3</sup> 以下(最低三分位)と比較した69.6-85.0μg/m <sup>3</sup> (第2三分位)での若年性皮膚筋炎診断のOR=0.10(95%CI: 0.01, 0.96), 第2三半期平均値84.4-122.0μg/m <sup>3</sup> (最高三分位)でのOR=0.16(95%CI: 0.03, 0.72)で負の関連性がみられた。家から職場までの通勤時間を入れたモデルにおいても第2三半期でのO <sub>3</sub> の負の関連性が(OR=0.17; 95%CI: 0.37, 0.77)みられた。
Huang <i>et al.</i> (2015)	台湾: 89市区	2005年1月～2005年12月	全365 townships 中の89において無作為に選択された乳児とその母親24,200組, うち住所が不正確, 面談拒否, 乳児死亡, 多胎児, 現住所居住2年未満, 産業測定局近傍居住者, 妊娠中転居者を除外した分析対象は16,686組。このうち出生半年以内でアトピー性皮膚炎と診断された乳児は1,206人。	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3三半期, 全妊娠期間(日平均値ベース)	地区別月平均値の地区・期間平均値(SD): 27.9(5.6)ppb 25～75パーセンタイル値: 23.7～32.5ppb	全妊娠期間, 妊娠第1, 2, 3三半期, 全妊娠期間+生後3ヶ月間のいずれの平均O <sub>3</sub> 濃度とも, 生後6ヶ月までの乳児のアトピー性皮膚炎の発症との関連性はみられなかった(妊娠第2三半期平均O <sub>3</sub> 濃度によるORが最も高くIQRあたりのOR=1.14(95%CI: 0.98, 1.32))。
Malmqvist <i>et al.</i> (2015)	スウェーデン: Scania (Skåne)郡(国内最南端の郡)	1999～2005年出生児の2013年4月末までの診断	1999～2005年出生児84,039人中, 1型糖尿病症例は324人, それぞれ誕生日とHLA遺伝子型をマッチングし無作為抽出した3人を対照とする。そのうちO <sub>3</sub> データが得られているのは症例203人, 対照654人	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3三半期平均値(日平均値ベース)	妊娠第1三半期平均値の対象者中央値52μg/m <sup>3</sup> , 25～75パーセンタイル値: 43～60μg/m <sup>3</sup>	妊娠第2三半期平均O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と1型糖尿病に正の関連性がみられた(最低濃度群(<43μg/m <sup>3</sup> )と比較した最高濃度群(>60μg/m <sup>3</sup> )の1型糖尿病の未調整OR=1.62(95%CI: 0.99, 2.65), 調整後OR=1.56(95%CI: 1.04, 2.35))。
van Rossem <i>et al.</i> (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	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3三半期平均値, 出生	第1, 2, 3三半期平均O <sub>3</sub> 濃度の分布IQRはそれぞれ	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

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			の子供 2,128 人, うち血圧測定をした 1,131 人	前 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 30, 60, 90 日間平均値(24 時間平均値(9:00~9:00)ベース)	13.0ppb, 12.8ppb, 13.6ppb 出産前 2, 30, 90 日間平均値の対象母子中央値はそれぞれ 22.6 ppb, 24.1 ppb, 23.4 ppb	連性がみられた(90 日間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR(13.5 ppb)あたりの血圧変化-2.3 mmHg; 95%CI: -4.4, -0.2)。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。
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)	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	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 methyl-transferase 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。
Conde <i>et al.</i> (2018)	ブラジル：サンパウロ	2014 年 6 月~2015 年 7 月	症例群：期間中に追跡調査された 102 人の小児期全身性エリテマトーデス(cSLE)患者のうち, SLE と診断されるまでサンパウロ都市圏に住んでおり, 母親も妊娠の 1 年前と妊娠中にこの地域に住んでいた 30 人。対照群：健康で, 居住地について症例と同じ条件を満たす 86 人。	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)	記載なし	妊娠第 1,2,3 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と cSLE の発症との関連性に関する結果の記載はなかった。
França <i>et al.</i> (2018)	ブラジル：サンパウロ	2013~2014 年	症例はサンパウロ大学医学部小児科小児リウマチ学ユニットの若年性特発性関節炎患者 66 人(平均年齢(SD):10.8(3.9)歳, 女子 59.1%)。対照は一次医療診療所で募集し年齢, 性	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)	1 歳時平均値の症例平均値 (SD): 86.03(7.3)µg/m <sup>3</sup> , 対照平均値(SD): 82.8(6.4)µg/m <sup>3</sup> (その他の期間の O <sub>3</sub> 曝露については診	妊娠中の O <sub>3</sub> 濃度と若年性特発性関節炎の関連性はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			別でマッチングした健康者 124 人 (平均年齢(SD):11.2(4.3)歳, 女子 57.3%)。症例, 対照とも妊娠 1 年前から妊娠中の母, および発症前の患者がサンパウロ都市圏に居住していた。		断との関連がなかったため記載無し)	
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。	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	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。
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。	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	臍帯血組織のゲノム open sea 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 (1 ppb あたりの DNA メチル化変化率はそれぞれ-0.00284(95%CI: -0.00109, -0.00460; p=0.00162), -0.00702(95%CI: -0.00331, -0.01074; p=0.00028)), 胎盤組織のゲノム 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。

## 2. 出生後の曝露による新生児、乳幼児、未成年への影響

### 2.1. 乳幼児死亡

#### ■ 海外研究 (12報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Saldiva <i>et al.</i> (1994)	ブラジル：サンパウロ	1990年5月～1991年4月	生後1ヶ月～5歳未満の子供の呼吸器疾患死亡3.04人/日(全死亡8.45人/日)	O <sub>3</sub> ：3日間移動平均値(日平均値ベース)	3日間移動平均値の期間中平均値(SD)：12.14(9.94) ppb	日平均O <sub>3</sub> 濃度の3日間移動平均値と生後1ヶ月以上5歳未満の呼吸器疾患死亡に関連性はみられなかった。
Loomis <i>et al.</i> (1999)	メキシコ：メキシコシティ南西部	1993年1月～1995年7月	1歳未満の死亡3人/日	O <sub>3</sub> ：日平均値	日平均値の期間中平均値(SD)：44.1(15.7) ppb 濃度範囲：4.1～127.1 ppb 日最高1時間値の期間中平均値(SD)：163.5(57) ppb 濃度範囲：12～342 ppb	ラグ3日の日平均O <sub>3</sub> 濃度と1歳未満の死亡に正の関連性がみられたが(10 ppbあたりの死亡増加率2.78%; 95%CI: 0.29, 5.26), ラグ0, 1, 2, 4, 5日では関連性はみられなかった。
Dales <i>et al.</i> (2004)	カナダ：12都市 (Halifax, Saint John, Quebec, Montreal, オタワ, Toronto, Hamilton, Windsor, Winnipeg, Edmonton, Calgary, Vancouver)	1984年1月～1999年12月	人口合計10310309人, SIDS 1556人。	O <sub>3</sub> ：日平均値	都市別平均値範囲：26.99～36.87 ppb 全体平均：31.77 ppb	O <sub>3</sub> と乳幼児突然死症候群との関連は認められなかった。
Lin <i>et al.</i> (2004a)	ブラジル：サンパウロ	1998年1月～2000年12月	新生児(出生第28日まで)死亡6.11(0.08)人/日	O <sub>3</sub> ：日平均値	期間中平均値(SEM)：76.11(40.69) μg/m <sup>3</sup> 範囲：11.88～280.48 μg/m <sup>3</sup>	単一汚染物質モデルにおいて、ラグ0日の日平均O <sub>3</sub> 濃度と新生児日死亡数に関連性はみられなかった(1μg/m <sup>3</sup> あたりの回帰係数(SE)は0.0004(0.0003))。
Romieu <i>et al.</i> (2004a)	メキシコ：Chihuahua州 Ciudad Juarez	1997～2001年	生後1ヶ月～1年までの乳児死亡628件, そのうち呼吸器疾患死亡216件	O <sub>3</sub> ：日最高1時間値, 日最高8時間値	年別平均値範囲：43.43～55.12 ppb(日最高1時間値, 日最高8時間値のどちらなのか不明)	居住地域の社会経済状況によらず日最高8時間O <sub>3</sub> 濃度と乳児の全死亡, 呼吸器疾患死亡との関連性はみられなかった。
Ritz <i>et al.</i> (2006)	米国：カリフォルニア州 South Coast Air Basin(SoCAB)	1989～2000年	1989～1999年出生の乳児死亡者17,126人を症例とし, 対照は症例死亡時点で生存の同じZipコード内の同年出生児を1:10でマッチングした171,260人。このうち解析対象は非単胎児, 外因性死亡, データ不十分な者を除いた, 症例13,146人, 対照151,015人。	O <sub>3</sub> ：死亡前2週間, 1, 2, 6ヶ月間平均値(1時間値ベース)	2週間平均値 対象者平均値：2.19pphm, 範囲:0.46～4.12pphm 1ヶ月間平均値 対象者平均値：2.19pphm, 範囲:0.50～4.06pphm	死亡前2ヶ月間平均O <sub>3</sub> 濃度と生後28日～1歳誕生日の全死亡, SIDSとの間に負の関連性がみられたが, CO, NO <sub>2</sub> , PM <sub>10</sub> の調整後には関連性はみられなくなった。死亡前2週間, 1, 2, 6ヶ月間の平均O <sub>3</sub> 濃度と生後28日～1歳誕生日までの呼吸器疾患死亡, 生後27日以内の全死亡に関連性はみられなかった。また, 死亡前6ヶ月間平均O <sub>3</sub> 濃

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
					2ヶ月間平均値 対象者平均値： 2.20pphm, 範囲:0.56～ 4.00pphm 6ヶ月間平均値 対象者平均値： 2.21pphm, 範囲:1.02～ 3.63pphm	度と生後7～12ヶ月の死亡についても関連性はみられなかった。
Tsai <i>et al.</i> (2006a)	台湾：高雄	1994年1月～2000年12月	生後27日から1歳未満までの乳児死亡207件	O <sub>3</sub> ：日平均値	平均値：23.60ppb 範囲：1.20～83.00ppb	O <sub>3</sub> 濃度 IQR(19.20 ppb)上昇当たりの死亡は温度及び湿度調整後、4.6%の増加で、正の関連性がみられた(調整後 OR=1.046; 95%CI: 0.333, 3.284)。
Yang <i>et al.</i> (2006)	台湾：台北	1994～2000年	出生後28日～1年での死亡者0.18人/日	O <sub>3</sub> ：日平均値	期間中平均値：18.14 ppb 範囲: 2.30～53.93 ppb	ラグ0-2日の日平均O <sub>3</sub> 濃度と乳児死亡(生後28日～1年)に関連性はみられなかった。
Hajat <i>et al.</i> (2007)	英国：10都市 (Birmingham, Bristol, Leeds, Liverpool, London, Manchester, Middlesbrough, Newcastle, Nottingham, Sheffield)	1990～2000年	生後1年未満で死亡した乳児22,288人 (新生児(生後28日以下) 都市別割合62.1%～71.4%)	O <sub>3</sub> ：日平均値	都市別平均値範囲：20.5～42.6 µg/m <sup>3</sup>	O <sub>3</sub> と死亡との関連性はみられず、解析を夏季(4月-9月)に限定しても影響推定値に大きな変化は見られなかった。
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ヶ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	O <sub>3</sub> ：生後2ヶ月間平均値(日平均値ベース)	全死亡者中央値：26.4 ppb, 25～75パーセンタイル値: 19.8～32.0 ppb 生存者中央値:26.6ppb, 25～75パーセンタイル値: 19.6～32.2 ppb	生後2ヶ月間平均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(10 ppbあたりのOR=1.20, 95% CI: 1.09, 1.32), 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。
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以内に居住する生児628,874人のうち、1人以上の兄弟がいる283,393人	O <sub>3</sub> ：生後0～2, 2～4, 4～6週, 6週以降週平均値(日最高8時間値ベース)	生後1週間平均値の対象者平均値( SD)： 36.2(18.05) ppb	生後の週平均O <sub>3</sub> 濃度(日最高8時間値ベース)と乳児(0歳)死亡に関連性はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Carbajal-Arroyo <i>et al.</i> (2011)	メキシコ：メキシコシティ都市圏 14 自治体	1997 年 1 月～2005 年 12 月	月齢 1～11 ヶ月での全死亡者 12,079 人(呼吸器疾患死亡 3,903 人)。全死亡の 18.5%が低 SES (社会経済的状況), 46.6%が中 SES, 34.9%が高 SES, 呼吸器疾患死亡についてはそれぞれ 23.3, 47.5, 29.2%。	O <sub>3</sub> ：日最高 1 時間値	期間中平均値(SD)： 103.0((34.21) ppb 範囲：2.0～ 219.7 ppb	ラグ 0, 1, 2 日の日最高 1 時間 O <sub>3</sub> 濃度, ラグ 0-2 日の累積 O <sub>3</sub> 曝露濃度のいずれについても乳児(生後 1～11 ヶ月)の全死亡, 呼吸器疾患死亡との関連性はみられなかった。社会経済状況のレベル別では, 低レベルの自治体においてラグ 0 日の O <sub>3</sub> 濃度と乳児の呼吸器疾患死亡についてのみ正の関連性がみられたが (IQR(69ppb)あたりの死亡増加率 26.4%; 95%CI:8.0, 48.0), PM <sub>10</sub> との 2 汚染物質モデルでは関連性は大幅に弱まった。

## 2.2. 発達影響

### ■ 海外研究 (6 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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, 新生児に先天異常, 早産, 低体重がある組を除外	O <sub>3</sub> ：生後 1～6 ヶ月, 7～12 ヶ月, 13～18 ヶ月平均値 (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 カ月平均値: 31.51(3.74) ppb, 26.34～41.25 ppb	生後 6 ヶ月間平均 O <sub>3</sub> 濃度(いずれも 12 時間平均値ベース(7～19 時))と 6 ヶ月齢時の全身運動, 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 ヶ月齢時のスコアは生後 1～6 ヶ月, 7～12 ヶ月, 13～18 ヶ月平均 O <sub>3</sub> 濃度のいずれとも関連性はみられなかった。
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	O <sub>3</sub> ：対象となった研究について, 生後最高 3 年間平均値	対象となった研究について診断前 1 年間平均値の対象者中央値: 106.43 ppb	出生後の O <sub>3</sub> 曝露濃度と自閉スペクトラム症に関連性はみられなかった。
Kim <i>et al.</i> (2017a)	米国：カリフォルニア州	1999～2008 年出生。月齢 24～60 ヶ月時から 2 歳まで	CHARGE 調査登録時月齢 24～60 ヶ月の自閉スペクトラム症児 158 人, 通常発達児 147 人(1999～2008 年カリフォルニア州出生)	O <sub>3</sub> ：0 歳時, 1 歳時, 受胎～2 歳誕生日までの平均値(8 時間平均値(10～18 時)ベース)	記載なし(1SD=6.2ppb のみ記載)	受胎から 2 歳までの平均 O <sub>3</sub> 曝露とコピー数多型との間に関連性は見られなかった。受胎から 2 歳までの O <sub>3</sub> 曝露とコピー数多型における 1SD(それぞれ 6.2ppb, 遺伝子重複では 1,356,513 塩基対)上昇あたりの自閉



文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						症 OR は 3.43(P<0.005)となり、O <sub>3</sub> 単独 (OR=1.20; 95%CI: 0.93, 1.54)、遺伝子重複単独 (OR=1.85; 95% CI: 1.25, 2.73)よりもリスクは大きかった。コピー数多型、O <sub>3</sub> 濃度の四分位最上位とそれ以下とを比較した解析でも同様の結果が得られた。1歳時、2歳時、それぞれの期間における O <sub>3</sub> 曝露との関連性についても同様の結果であった。
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 ヶ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)	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	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(全妊娠期間、生後 1 年間の平均 O <sub>3</sub> 濃度 11.1ppb あたりの VABS 総合スコア変化率はそれぞれ-0.91%(95%CI:-8.74, 6.98), 0.91%(95%CI:-11.4, 13.4), MSEL 総合発達指数の変化は-0.06(95%CI: -2.78, 2.66), 1.43(95%CI: -2.85, 5.71))。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(11.1 ppb あたりの変化率 6.06%; 95%CI: 0.83, 11.56)。
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 ヶ月の期間	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)。	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	出生から追跡調査までの平均 O <sub>3</sub> 濃度は生後 8 ヶ月、24 ヶ月、30 ヶ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(10 ppb あたりの発達遅延相対リスクはそれぞれ 1.033(95%CI:1.011, 1.055) 1.177(95%CI: 1.104, 1.255) 1.076(95%CI: 1.013, 1.143))。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 ヶ月におけるコミュニケーション、微細運動、生後 18, 24 ヶ月における全身運動、問題解決、生後 8 ヶ月、36 ヶ月における個人的・社会的機能の発達遅延との正の関連性がみられた。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						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。
Kaufman <i>et al.</i> (2019)	米国：オハイオ州 Cincinnati 都市圏 4 郡 (Butler 郡, Clermont 郡, Hamilton 郡, Warren 郡)	2005～2012 年	症例: 2006～2010 年に単胎出生し、シンシナティ小児病院医療センター発達行動部による自閉スペクトラム症 (ASD) 診断および受診記録自由記述欄から判定した 428 人。対照: 州出生記録から出生年, 性別, 居住地の対象地域分布で 1 : 15 でマッチングして選択した通常発達者 6420 人。症例の 82%, 対照の 50%が男子	O <sub>3</sub> : 0 歳時, 1 歳時, 妊娠中～1 歳時の平均値(日最高 8 時間値ベース)	対象者平均値(SD), 範囲 -0 歳時平均値: 39.1(2.5) ppb, 32.8～48.5 ppb -1 歳時平均値: 39.1(2.3) ppb, 32.8～45.4 ppb -妊娠～1 歳時平均値: 39.2(2.0)ppb, 33.1～45.6 ppb	O <sub>3</sub> 濃度を六分位に分けた解析では, 1 歳間の年平均 O <sub>3</sub> 濃度上昇に伴う自閉スペクトラム症リスクの上昇がみられた(対照の 1 歳時平均 O <sub>3</sub> 濃度 32.8～ 36.6 ppb と比較した 41.5～45.4 ppb における交絡因子, PM <sub>2.5</sub> , 別期間の平均 O <sub>3</sub> 濃度の調整後自閉スペクトラム症 OR=1.29(95%CI: 0.81, 2.05))。O <sub>3</sub> 濃度連続値としての解析では 0 歳時, 1 歳時, 妊娠中-1 歳時の平均 O <sub>3</sub> 濃度と自閉スペクトラム症に正の関連性の傾向がみられた (OR は曝露期間により 1.19～1.27。妊娠中-1 歳時平均 O <sub>3</sub> については IQR(2.79 ppb)あたりの調整後 OR=1.19; 95%CI: 0.95, 1.49)。

### 2.3. 呼吸器症状 海外研究 (8 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Triche <i>et al.</i> (2006)	米国：バージニア州南西部	1995 年, 1996 年の夏(6 月 10 日～8 月 31 日 各 83 日間)	1994～1996 年に病院で生まれた子供 691 人(母親の 75%が白人, 23%がアフリカ系米国人)	O <sub>3</sub> : 日平均値, 日最高 1 時間値, 日最高 8 時間値	対照期間平均値(SD), 範囲 -日平均値 : 35.2(8.4) ppb, 13.5～56.6 ppb -日最高 1 時間値 : 60.8(13.4) ppb, 26.0～95.0 ppb -日最高 8 時間値) : 54.5(13.0) ppb, 23.5～87.6 ppb	ラグ 0 日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と喘鳴に, PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10-2.5</sub> を調整すると正の関連性がみられた(IQR あたりの OR は 1.37, 95%CI: 1.02, 1.84)。喘息の母親を持つ子供の解析では, ラグ 0 日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と喘鳴, 呼吸困難との正の関連性がみられた(IQR あたりの PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10-2.5</sub> 調整後 OR はそれぞれ 1.59(95%CI: 1.00, 2.54), 1.83(95%CI: 1.42, 2.36))。日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度, 日最高 1 時間 O <sub>3</sub> 濃度は呼吸困難との正の関連性がみられたが, 喘鳴との関連性はみられなかった。咳についてはいずれの解析でも O <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Latzin <i>et al.</i> (2009)	スイス：バルン	1999年1月～2007年7月	満期で生まれた健康な新生児 241人。検査日の日齢中央値 34 日(範囲：25～55 日)	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 三半期, 全妊娠期間, 出生～検査日平均値(日最高 1 時間値ベース)	全妊娠期間平均値 対象者中央値：86.7 μg/m <sup>3</sup> 範囲：74.1-111.7 μg/m <sup>3</sup> 出生後平均値 対象者中央値：87.5 μg/m <sup>3</sup> 範囲：25.0～156.2 μg/m <sup>3</sup>	新生児において、出生から検査日までの平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 1 時間値ベース)と tidal breathing のパラメータの一部(分時換気量, 呼吸速度, 呼気流量)に交絡因子調整後, 正の関連性がみられたが, 全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度は tidal breathing のパラメータ, 多呼吸洗い出しによる機能的残気量, 肺クリアランス指数, eNO との関連性はみられなかった。
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)	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> -面談調査前 3 年間の年平均値:52.54(13.90)μg/m <sup>3</sup>	2～3 歳時点の気管支炎, 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。
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 パ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。	O <sub>3</sub> ：出生年平均値	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)	4 パ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, 大気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 (10 μg/m <sup>3</sup> あたりの 4 研究統合 OR はそれぞれ 0.91(95%CI: 0.77, 1.08) , 0.95(95%CI: 0.81, 1.12) )。
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	O <sub>3</sub> ：年平均値 (出生時及び 6 歳、10 歳時点住所)	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>	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> 濃度の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 (O <sub>3</sub> 濃度 IQR(1.5 μg/m <sup>3</sup> )あたりの OR はそれぞれ 1.30(95%CI: 1.02, 1.64), 1.35(95%CI: 1.16, 1.59)) 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。他の地域では関連性はみられなかった。
Nishimura <i>et al.</i> (2013)	米国：Chicago, Houston, ニューヨーク, サンフランシスコ湾岸, プエルトリコ	2006～2011 年	プロジェクトに参加した 8-21 歳のラテンアメリカ系米国人(SAGE II)4,157 人, アフリカ系米国人(GALA II)1,281 人中, 居住歴や重要な共変数のデータに欠損のある者,	O <sub>3</sub> ：生後 1 年間, 3 年間平均値(日最高 1 時間値, 日最高 8 時間値ベース)	日最高 1 時間値の 1996 年平均値 5 地域平均値(SD): 34.3(7.7) ppb 25～75 パーセンタイル	地域別では, SAGE II のサンフランシスコにおいて生後 3 年間平均 O <sub>3</sub> 濃度と喘息に年齢, 人種/民族, SES, 収入の調整後, 負の関連性がみられた(日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度ベースの生後 3 年間平均値 5 ppb あたりの

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			妊娠第3 三半期の妊婦, 10 箱・年以上の喫煙者を除外した 4,320 人 (GALA II: ケース 1,688 人, コントロール 1,655 人, SAGE II: ケース 603 人, コントロール 374 人)。症例は医師の喘息診断があり, 登録前 2 年以内に咳, 喘鳴, 息切れのうち 2 つ以上の症状のある者。3 歳未満での喘息発症者は解析から除外。対照は喘息, 肺疾患, 慢性疾患の病歴が無く, 登録前 2 年以内の咳, 喘鳴, 息切れの報告も無い者で 1 : 1 で症例と地域, 年齢をマッチした。		値: 29.1~37.5 ppb 日最高 8 時間値の 1996 年 平均値 平均値(SD):27.6(6.6) ppb 25~75 パーセントイル 値:23.0~30.9 ppb	OR=0.83(95%CI: 0.72, 0.95), 日最高 1 時間値ベースでは OR=0.86(95%CI: 0.76, 0.97)) が, その他の地域では生後 1 年間, 3 年間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と喘息に関連性はみられなかった。全地域を統合すると生後 1 年間, 3 年間の平均 O <sub>3</sub> 濃度と喘息に関連性はみられなかった (日最高 8 時間 O <sub>3</sub> 濃度の生後 1, 3 年間平均値 5 ppb あたりの調整後 OR はそれぞれ 0.95(95%CI: 0.87, 1.05)および 0.95(95%CI: 0.81, 1.11), 日最高 1 時間 O <sub>3</sub> 濃度の生後 1, 3 年間平均 O <sub>3</sub> 濃度 5 ppb あたりの調整後 OR は 0.97(95%CI: 0.90, 1.08)および 0.98(95%CI: 0.84, 1.13))。性別, IgE 高/低, および喘息家族歴で層別化した解析でも関連性はみられなかった。
Stern <i>et al.</i> (2013)	スイス	1999 年 4 月~2011 年 2 月	Bern-Basel 乳児肺発育前向きコホート研究において任意に抽出された母親から生まれた健康な乳児 378 人, うち 12 人が途中で脱落し, 解析対象は 366 人	O <sub>3</sub> : 電話調査前 7 日間平均値(日最高値ベース)	7 日間平均値の都市部居住者調査平均値(SD): 62.5(29)μg/m <sup>3</sup> , 農村部居住者調査平均値(SD): 85.5(31)μg/m <sup>3</sup>	0 歳児の間の毎週の調査による呼吸器症状は, 調査前 7 日間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 1 時間値ベース)との関連性はみられず (ラグ 0 日の 7 日間平均 O <sub>3</sub> 濃度 10 μg/m <sup>3</sup> あたりの Risk Ratio=1.03; 95%CI: 1.00, 1.06), 上気道感染症発症期間中の呼吸器症状についても関連性はみられなかった。O <sub>3</sub> 濃度が 75 パーセントイル値を上回る週とそれ以外の週で比較を行っても, 上気道感染症発症期間中の呼吸器症状との関連性はみられなかった。
MacIntyre <i>et al.</i> (2014)	カナダ, スウェーデン, ドイツ, オランダ	1994~2007 年(6 コホート全体の期間)	6 コホート(カナダ: CAAPS, SAGE, スウェーデン: BAMSE, ドイツ: GINI, LISA, オランダ: PIAMA)参加の児中, 喘息・喘鳴, 交絡因子, 一塩基多型, O <sub>3</sub> のデータが得られた 4 コホート研究(CAPPS, LISA, GINI, PIAMA)における O <sub>3</sub> との関連についての感度分析対象者 2,743 人。	O <sub>3</sub> : 生後 1 年間平均値(何の平均値か記載なし)	全対象者平均値(SD): 36.8(6.5) μg/m <sup>3</sup> 範囲: 13.3~55.9 μg/m <sup>3</sup>	生後 1 年間の年平均 O <sub>3</sub> 濃度と 8 歳時(一部 6 または 7 歳時)に調べた現在の喘鳴, 喘鳴歴, 現在の喘息, 喘息歴, 喘息歴+現在の喘鳴との関連性はみられなかった(10 μg/m <sup>3</sup> あたりの OR は症状により 0.81~1.01)。遺伝子型によって層別化された分析では, <i>GSTP1</i> rs1138272 マイナーアレル保持者 (405 人)で生後 1 年間の年平均 O <sub>3</sub> 濃度と現在の喘鳴に正の関連性がみられた(10μg/m <sup>3</sup> あたりの OR=3.67; 95%CI: 1.05, 12.7)。

## 2.4. 入院及び受診

### ■ 海外研究 (11 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Burnett <i>et al.</i> (2001)	カナダ：オンタリオ州 Toronto	1980～1994 年	呼吸器疾患により入院した 2 歳未満の子供	O <sub>3</sub> ：日最高 1 時間値	期間中 5～8 月の日最高 1 時間値の平均値：45.2 ppb 5 パーセントイル～最高値：21～111 ppb	日最高 1 時間値の 5 日間移動平均 O <sub>3</sub> 濃度と呼吸器疾患入院に正の関連性がみられた (45.2 ppb あたりの入院増加率 35%, 95%CI: 19, 52)。
Dales <i>et al.</i> (2006)	カナダ：沿岸の大規模 11 都市(Calgary, Edmonton, Halifax, London, Hamilton, Ottawa, Saint John, Toronto, Vancouver, Windsor, Winnipeg)	1986 年 1 月～2000 年 12 月	呼吸器疾患で緊急入院後退院した新生児(生後 27 日以下)9,542 人	O <sub>3</sub> ：日平均値	都市別の期間中平均値範囲：13.3～23.1 ppb 都市間人口加重平均値：17.0 ppb	NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , CO との複数汚染物質モデルで日平均 O <sub>3</sub> 濃度と新生児の呼吸器疾患入院の関連性について 11 都市を統合すると、ラグ 2 日で最大の正の関連性がみられた (IQR(12.0ppb)あたりの入院増加率は 3.35%, 95%CI: 1.73, 4.77)。
Karr <i>et al.</i> (2007)	米国：カリフォルニア州 South Coast Air Basin(SoCAB)	1995～2000 年	1995～2000 年に出生し、急性細気管支炎のために入院した生後 3 週間から 1 歳の乳児 18,595 人と、症例と 1:10 で誕生日・在胎期間をマッチさせた対照乳児 169,472 人。	O <sub>3</sub> ：生涯平均値(出生から入院まで), 入院 30～10 日前平均 (日最高 8 時間値ベース)	生涯平均値 対象者平均値: 23 ppb 範囲:2～96 ppb 入院 30～10 日前平均値 対象者平均値: 23 ppb 範囲:2～96 ppb	乳児(生後 3 週～1 年)において入院 30～10 日前平均 O <sub>3</sub> 濃度及び誕生から入院までの生涯平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)は急性細気管支炎による入院との負の関連性がみられ、CO 及び NO <sub>2</sub> の調整では関連性が維持されたが、PM <sub>2.5</sub> 調整後は関連性はみられなくなった。
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)	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 70 ppb 超過日比率の対象者平均値：9.72%	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> 濃度と喘息入院には正の関連性がみられ、量-反応関係があった(ニューヨーク市において全追跡期間平均 O <sub>3</sub> 濃度最低三分位と比較し、第 2 三分位での OR=1.43 (95%CI:1.29, 1.58), 最高三分位で OR=1.69 (95%CI: 1.52, 1.80)、ニューヨーク市以外の地域では、O <sub>3</sub> 濃度第 2 三分位での OR=1.64 (95%CI: 1.48, 1.82), 最高三分位で OR=2.06 (95%CI: 1.87, 2.27))。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。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Orazzo <i>et al.</i> (2009)	イタリア：Ancona, Bologna, Padua, Varese/Gallarate, フィレンツェ, ナポリ	1996～2002年	0～2歳の救急外来受診者：喘鳴0.7～18.3人/日, 下痢嘔吐0.4～8.0人/日	O <sub>3</sub> ：8～16時の間での最高8時間平均値	都市別夏季平均値の範囲：41.3～86.8 μg/m <sup>3</sup> 冬季平均値範囲：22.5～54.7 μg/m <sup>3</sup>	6都市を統合した解析の結果, 8～16時の間の最高8時間平均O <sub>3</sub> 濃度の救急受診前2～7日間平均値と喘鳴による救急受診に関連性はみられなかった。夏季, 冬季それぞれの解析でも関連性はみられなかった。
Clark <i>et al.</i> (2010)	カナダ：ブリティッシュ・コロンビア州 Vancouver, Victoria 及び周辺地域	1999～2000年出生, 2003年末まで追跡	妊娠中, 生後1年間対象地域に居住していた1999～2000年単胎満期産児37,401人中, 症例: 3～4歳時点での喘息発症者3,482人, 対照: 性別・年齢で症例1人に対し5人をマッチングした17,410人。	O <sub>3</sub> ：生後1年間平均値(日平均値ベース)	全妊娠期間平均値 対照群平均値(SD): 30.48(6.32)μg/m <sup>3</sup> , IQR: 26.03～34.89μg/m <sup>3</sup> 症例群平均値(SD): 30.05(6.39)μg/m <sup>3</sup> , IQR: 25.41～34.42μg/m <sup>3</sup> 生後1年間平均値 対照群平均値(SD): 28.06(4.86)μg/m <sup>3</sup> , IQR: 25.09～31.57μg/m <sup>3</sup> 症例群平均値(SD): 27.64(4.94)μg/m <sup>3</sup> , IQR: 24.32～31.28μg/m <sup>3</sup>	生後1年間平均のO <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と3～4歳時点までの1次医療受診請求記録または退院記録に基づく喘息有病との負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	O <sub>3</sub> ：受診前2カ月平均値(何の平均値か記載なし)	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>	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(IQR(17.0μg/m <sup>3</sup> )あたり調整後の中耳炎受診の相対リスクは0.89(95%CI: 0.87, 0.91))。(急性中耳炎(抗生剤処方を含む))についてO <sub>3</sub> の結果の提示無し)
Nascimento <i>et al.</i> (2014)	ブラジル：サンパウロ州 São José dos Campos	2009年1月～12月	肺炎で入院した1歳未満の小児	記載なし	平均値：82.3μg/m <sup>3</sup> 濃度範囲：16～196μg/m <sup>3</sup>	O <sub>3</sub> と小児の肺炎による入院の関連性はみられなかった。
Kim <i>et al.</i> (2016)	韓国：全国	2010年10～11月	45小学校の1年生(6～7歳)で出生地が最も近い大気汚染測定局から2km以内の1,828人(男子50.3%)。このうち生涯でのアトピー性皮膚炎の診断669人, アレルギー性鼻炎673人, 喘息170人。 測定局から2km以内に居住の1,894人(男子51.3%)を対象とすると, 生涯のアトピー性皮膚炎診断530人(う	O <sub>3</sub> ：出生後1年間または2009年9月～2010年8月の平均値(日最高8時間値ベース)	出生後1年間平均値: 対象者平均値(SD): 30.7(5.7) ppb 2009年9月～2010年8月平均値: 対象者平均値(SD): 53.4(11.7) ppb	日最高8時間O <sub>3</sub> 濃度の生後1年間平均値と6～7歳児のアレルギー関連疾患(アトピー性皮膚炎, アレルギー性鼻炎および喘息)有病率関連性はみられなかった。日最高8時間O <sub>3</sub> の2009年9月～2010年8月平均値と現在のアトピー性皮膚炎には負の関連性がみられたが(1ppbあたりの調整後OR=0.72; 95%CI: 0.57, 0.91), 1年以内のア

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			ち 217 人は過去 12 カ月に症状), アレルギー性鼻炎 547 人(417 人), 喘息 150 人(51 人), 現在のアトピー性皮膚炎 97 人。			レルギー関連疾患の治療との関連性はみられなかった。
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 歳誕生日のいずれかまで追跡	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 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)	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 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	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 (IQR(3.22 ppb)あたりの喘息発症の HR は調整前 1.10(95%CI: 1.09, 1.11), 調整後 1.06(95% CI 1.05, 1.07))。経時変化を考慮した夏季(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 (IQR(3.26 ppb)あたりの調整後 HR は 1.07(95% CI 1.06, 1.08))。
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。	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(IQR(3.85ppb)あたりの HR=0.996, 95% CI: 0.984, 1.009)。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(IQR(3.23ppb)あたりの調整前 HR=1.069(05%CI: 1.059, 1.080), 年齢層別化, 生年, 性別, 社会的, 物質的剥奪の調整後 HR=1.043(95% CI: 1.025, 1.061), さらに悪化の回数を調整した HR=1.052(95%CI: 1.037, 1.066))。

2.5. その他

■ 海外研究 (7報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Mortimer <i>et al.</i> (2008b)	米国：カリフォルニア州 Central Valley	2000年11月～2005年4月	小児喘息患者170人(年齢中央値8歳, 6～11歳)	O <sub>3</sub> ：0歳時1年間, 0～1歳の2年間の平均値(8時間平均値(10～18時)ベース)	0歳時平均値, 0～1歳時平均値：約45 ppb (グラフから読み取り)	生後1,2年間の平均O <sub>3</sub> 濃度と6～11歳児の屋内, 屋外, 屋内外のアレルゲン1つ以上への感作との関連性は交絡因子調整後はみられなかった。
Peel <i>et al.</i> (2011)	米国：ジョージア州アトランタ	1998年8月～2002年12月	乳児4,277人	O <sub>3</sub> ：日最高8時間値	期間中平均値(SD)：43.9 (24.0) ppb 範囲：1.25～130.8 ppb	ラグ0-1日の日最高8時間O <sub>3</sub> 濃度と乳児(生後1～134日)の徐脈に正の関連性がみられ(25 ppbあたりのOR=1.049, 95%CI: 1.021, 1.078), 正の関連性はNO <sub>2</sub> との2汚染物質モデルでも, 経時トレンドや特定の相関構造の調整後においても維持された。日最高8時間O <sub>3</sub> 濃度と無呼吸に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), 2～3歳児(エンドポイントにより629～775人)	O <sub>3</sub> ：2～3歳児について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1カ月平均値: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> -面談調査前3年間の年平均値:52.54(13.90)μg/m <sup>3</sup>	2～3歳時点の呼吸器疾患以外の何らかの障害と調査前の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。
Huang <i>et al.</i> (2015)	台湾：89市区	2005年1月～2005年12月	全365 townships 中の89において無作為に選択された乳児とその母親24,200組, うち住所が不正確, 面談拒否, 乳児死亡, 多胎児, 現住所居住2年未満, 産業測定局近傍居住者, 妊娠中転居者を除外した分析対象は16,686組。このうち出生半年以内でアトピー性皮膚炎と診断された乳児は1,206人。	O <sub>3</sub> ：生後3ヶ月間平均値(日平均値ベース)	地区別月平均値の地区・期間平均値(SD): 27.9(5.6) ppb 25～75パーセンタイル値: 23.7～32.5 ppb	生後3ヶ月間, 全妊娠期間+生後3ヶ月間のいずれの平均O <sub>3</sub> 濃度とも, 生後6ヶ月までの乳児のアトピー性皮膚炎の発症との関連性はみられなかった(生後3ヶ月間のO <sub>3</sub> 濃度IQRあたりのOR=1.08(95%CI: 0.93, 1.24))。
Belugina <i>et al.</i> (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	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	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(男児 OR=1.291(95%CI: 1.179, 1.413), 女児 OR=1.220(95%CI: 1.096,



文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
					平均値: 30.36 ppb(95%CI: 30.259, 30.467)	1.358)。1歳の男児、女児についても同様であった。
Conde <i>et al.</i> (2018)	ブラジル：サンパウロ	2014年6月～2015年7月	症例群：期間中に追跡調査された102人のcSLE患者のうち、SLEと診断されるまでサンパウロ都市圏に住んでおり、母親も妊娠の1年前と妊娠中にこの地域に住んでいた30人。 対照群：健康で、居住地について症例と同じ条件を満たす86人。	O <sub>3</sub> ：出生からcSLEの診断を受けるまで(約9年間)の各年年平均値(日最高1時間値ベース)	記載なし	単変量解析では生後3年目のO <sub>3</sub> への曝露はcSLEの発症と関連性はみられず(O <sub>3</sub> 曝露第1三分位と比較した第2三分位におけるcSLEのOR=2.5; 95%CI: 0.8, 7.6)、多変量解析でも関連性はみられなかった(OR=2.2; 95%CI: 0.6, 8.6)。
França <i>et al.</i> (2018)	ブラジル：サンパウロ	2013～2014年	症例はサンパウロ大学医学部小児科小児リウマチ学ユニットの若年性特発性関節炎患者66人(平均年齢(SD):10.8(3.9)歳、女子59.1%)。対照は一次医療診療所で募集し年齢、性別でマッチングした健康者124人(平均年齢(SD):11.2(4.3)歳、女子57.3%)。症例、対照とも妊娠1年前から妊娠中の母、および発症前の患者がサンパウロ都市圏に居住していた。	O <sub>3</sub> ：出生から診断(対照は診断時平均年齢である6歳)までの各年年平均値(日最高1時間値ベース)	1歳時平均値の症例平均値(SD): 86.03(7.3)μg/m <sup>3</sup> 、対照平均値(SD): 82.8(6.4)μg/m <sup>3</sup> (その他の期間のO <sub>3</sub> 曝露については診断との関連がなかったため記載無し)	生後1年毎の平均O <sub>3</sub> 濃度のうち1歳時平均O <sub>3</sub> 濃度(日最高1時間値ベース)と若年性特発性関節炎に正の関連性がみられ、社会経済状況、受動喫煙などを含めたモデルでも関連性は維持された(O <sub>3</sub> 濃度80.7 μg/m <sup>3</sup> 以下と比較した80.8～87.1 μg/m <sup>3</sup> でのOR=2.76; 95% CI:1.20, 6.37)。妊娠中のO <sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなかった。

### 3. 妊娠中の曝露による母体への影響

#### ■ 海外研究 (28報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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)、うち生児出産2,672人	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)	排卵誘発～胚移植(クリニック) 対象者平均値(SD)：0.038(0.015) ppm	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汚染物質モデルで妊娠との関連性はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
Lee <i>et al.</i> (2011)	米国：ペンシルベニア州 Allegheny 郡	1997～2001 年	診療所・開業医を受診した 14～44 歳の妊婦 2211 人，うち基礎疾患のある人・妊娠 22 週以前の血液サンプルのない人，非単胎妊娠を除いた 1696 人 (C 反応性タンパク質 8 ng/mL 未満 平均(SD) 24.6(5.8)歳、8 ng/mL 以上 平均(SD) 26.4(6.1)歳)。このうち非喫煙者 1129 人。O <sub>3</sub> についてデータが得られたのは全体で 909 人，交絡因子についてのデータも得られたのは 833 人。非喫煙者についてはそれぞれ 579 人、539 人。	O <sub>3</sub> ：日平均値(ラグ 0 日～7 日、0-7 日、0-21 日、0-28 日)	採血前 8 日間平均値(4～9 月) 対象者平均値(SD): 29.9(7.1)ppb 範囲: 4.4～51.4ppb	全対象者，非喫煙者のいずれにおいても夏季の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と妊娠中の血液中 C 反応性タンパク質濃度との関連性はラグによらず(0 日～7 日、0-7 日、0-21 日、0-28 日)みられなかった。
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。	O <sub>3</sub> ：出産前 1 ヶ月，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	Los Angeles 郡では全妊娠期間平均 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(IQR(11.5ppb)あたりの調整後 OR は 1.00, 95%CI: 0.86, 1.16), Orange 郡では正の関連性がみられた(1.21, 95%CI: 1.06, 1.38)。
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 回以上の血圧測定がされ，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 1,684 人(登録時平均年齢(SD):24.9(5.9)歳)	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	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(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(IQR(15.3 ppb)あたり調整後の収縮期血圧上昇値の変化は平均 1.84 mmHg(95%CI: 1.05, 4.63), 拡張期血圧上昇値の変化は平均 1.13 mmHg(95%CI: -0.46, 2.71))。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。 妊娠中のラグ 0 日～ラグ 7 日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と血圧に関連性はみられなかったが，ラグ 0-7 日平均 O <sub>3</sub> 濃度と収縮期血圧にわずかな正の関連性がみられた(IQR あたり調整後の収縮期血圧変化 0.41mmHg, 95%CI: 0.01, 0.80)。
Lee <i>et al.</i> (2013)	米国：ペンシルベニア州 Allegheny 郡	1997～2002 年	Pittsburgh の 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)	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	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(16.8 ppb あたりの調整後の妊

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						娠高血圧腎症 OR= 1.12(95%CI: 0.89, 1.42)と,, 妊娠高血圧 OR=1.12, 95%CI: 0.97, 1.29))。
Mobasher <i>et al.</i> (2013)	米国：カリフォルニア州 Los Angeles 郡及び南部他地域	1996～2008 年	妊婦(主にヒスパニック)298 人(妊娠高血圧腎症患者 136 人(年齢(SD): 27.7(7.4)歳)と出産年と年齢でマッチングした対照 162 人(年齢(SD): 27.0(7.0)歳))	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2, 3 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)： 21.5(7.4) ppb 妊娠第 2 三半期平均値 対象者平均値(SD)： 18.2(6.8) ppb 妊娠第 3 三半期平均値 対象者平均値(SD)： 18.2(8.1) ppb	妊娠第 2 三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と妊娠高血圧に正の関連性がみられた(15ppb あたりの OR=2.05; 95% CI: 1.22, 3.46)が、肥満の妊婦では、関連性はみられなかった。
Olsson <i>et al.</i> (2013)	スウェーデン：グレートストックホルム	1997～2006 年(出産)	1997 年 8 月初旬から 2006 年 2 月下旬に妊娠した単胎生児出産妊婦 120,755 人。早産 4.4%、妊娠高血圧腎症 2.7%。	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1 三半期平均値(日最高 8 時間値ベース)	記載なし	妊娠第 1 三半期において O <sub>3</sub> は早産、妊娠高血圧腎症と関連し、10 µg/m <sup>3</sup> 上昇あたりの OR はそれぞれ 1.04(95%CI: 1.01, 1.08)および 1.04(95%CI: 1.01, 1.08)であった。胎児発育不全との関連性はみられなかった。喘息の母親は喘息ではない母親よりも早産のリスクが高く OR はそれぞれ 1.05(95% CI: 0.99, 1.11), 1.08(95% CI: 1.00, 1.17)。
Nahidi <i>et al.</i> (2014)	イラン：テヘラン	2010 年 9 月～2011 年 3 月	テヘランの病院(4 施設)に入院した 18 歳～35 歳、妊娠初期 BMI≥30 で、妊娠中の喫煙、奇胎妊娠、妊娠合併症、母親または姉妹に高血圧や妊娠高血圧腎症の既往が無い妊娠 20 週以上のイラン人単胎生児出産妊婦 195 人(妊娠高血圧腎症 65 人、対照 130 人)。	O <sub>3</sub> ：記載なし	記載なし 高曝露群(中央値以上)/低曝露群(中央値未満)	大気汚染と妊娠高血圧腎症の間に関係はみられず、O <sub>3</sub> 低曝露群と比較した O <sub>3</sub> 高曝露群の妊娠高血圧腎症 OR= 1.00(95%CI: 0.49; 2.03)であった。
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：17 文献の対象人数範囲：298～468,517 人 (1996～2008 年)	O <sub>3</sub> ：妊娠第 1, 2 三半期、全妊娠期間平均値等	研究毎の中央値、平均値の範囲 21.5～40.0 ppb	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(10 ppb あたりの統合 OR は 1.06, 95%CI: 0.99, 1.14)。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(統合 OR= 1.09, 95%CI: 0.98, 1.21)。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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無い、 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	O <sub>3</sub> ：妊娠第1三半 期(妊娠第1～13 週)、妊娠第2三半 期(妊娠14～26週)、 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 の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	日平均O <sub>3</sub> 濃度の妊娠第1,2三半期、全妊娠期 間の平均値と妊娠高血圧症候群の有病率に関 連性はみられなかった(全妊娠期間平均O <sub>3</sub> 濃 度IQR(0.003 ppm)あたりの調整後OR=0.98; 95%CI: 0.87, 1.11)。
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 ロリダ在住の妊婦410,267人。うち 妊娠糖尿病14,032人。	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 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	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、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)と妊娠 糖尿病に正の関連性がみられ(5 ppbあたりの ORは、それぞれ1.09(95%CI: 1.07, 1.11), 1.12(95%CI: 1.10, 1.14), 1.18(95%CI: 1.15, 1.21)), PM <sub>2.5</sub> との2汚染物質モデルでもほぼ同 一の結果であった。
Mannisto <i>et al.</i> (2015a)	米国：12医療センタ ー, 15病院委託地域	2002～2008年	23週以上での単胎児出産223,502件 中、出産時に心血管イベントのあっ た687件(産婦681人)(年齢(SD): 29.1(6.8)歳)	O <sub>3</sub> ：出産前24時間 平均値	ラグ0日の出産前24時間 平均値の対象者中央値： 29.7ppb, 範囲：0.2～ 79.8ppb	単一汚染物質モデルではラグ5日及びラグ6 日、PM <sub>10</sub> , SO <sub>2</sub> , NO <sub>x</sub> , COとの複数汚染物質モデ ルではラグ6日の24時間平均O <sub>3</sub> 濃度と出産 時心血管イベントに負の関連性がみられた(具 体的な数値無し)。
Männistö <i>et al.</i> (2015b)	米国：12医療センタ ー, 15病院委託地域	2006年	コホート研究参加者(228,562件の分 娩)からランダムに選ばれた2006年 単胎出産の女性500人、うち正常血 圧(高血圧歴、妊娠期間中の高血圧の 兆候がない)249人(年齢(SD): 27.3(6.0)歳)、妊娠高血圧症候群191 人(年齢(SD): 25.9(6.1)歳)、慢性高血 圧60人(年齢(SD): 29.8(6.4)歳)	O <sub>3</sub> ：入院時、入院1 ～24時間前1時間 値、入院前25時間 平均値	入院前日の日平均値 対象者平均値(SD): 41.4(8.4)ppb 範囲：13.0～68.3ppb	正常血圧女性において出産入院時の拡張期血 圧は、入院時、入院1, 23, 24時間前の1時間O <sub>3</sub> 濃度と正の関連性がみられた(ラグ0, 1時間の 1時間O <sub>3</sub> 濃度10%上昇あたりの拡張期血圧上 昇はそれぞれ0.41 mmHg(95%CI: 0.07, 0.74), 0.34 mmHg(95%CI: 0.01, 0.66))。入院前25時 間平均O <sub>3</sub> 濃度と拡張期血圧に関連性はみられ なかった(O <sub>3</sub> 濃度10%上昇あたり0.19 mmHg(95%CI: -0.06, 0.44)の上昇で)。妊娠高

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
						血圧症候群または慢性高血圧の女性において O <sub>3</sub> 濃度と血圧とに関連性はみられなかった。
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%。	O <sub>3</sub> : 妊娠第1三半期平均値(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 対象者平均値(SD): 41.3(9.8) ppb	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(最多の交絡因子調整後, O <sub>3</sub> 濃度の最低五分位と比較した最高五分位群の OR=1.20, 95%CI: 1.01, 1.42), かつ濃度反応関係に正のトレンドがみられた。妊娠高血圧症候群の内訳中, 妊娠高血圧腎症とは濃度反応関係を伴う正の関連性がみられ, 妊娠高血圧とは中程度の O <sub>3</sub> 濃度で正の関連性がみられたがトレンドはみられなかった。SPM との2汚染物質モデルでの解析, 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妊娠高血圧症候群との濃度反応関係を伴う正の関連性がみられた。
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(GDM)発症者が 11,334人, 非発症者が 208,618人	O <sub>3</sub> : 妊娠前(91日前～最終月経)平均値, 妊娠第1～24週の週平均値, 妊娠第1三半期平均値(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	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は負の関連性がみられた(O <sub>3</sub> 濃度 IQR(12.33 ppb)あたりの調整後の相対リスク =0.93; 95%CI: 0.90, 0.96)。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。
Carvalho <i>et al.</i> (2016)	ブラジル: サンパウロ	2011年4月～2013年12月	単胎出生で自然妊娠の妊婦 453人に参加要請。妊娠前の糖尿病の病歴, 胎児異常がなく, 最初の超音波検査時に妊娠16週未満の妊婦を含め, 流産, 胎児死亡, 妊娠合併症, 胎児性別不明, 追跡不能を除外した 366人(年齢(SD): 25.1(6.4)歳)についてドップラー血流計測。うち出生時データがあるのは 317人。	O <sub>3</sub> : 妊娠第1, 2, 3三半期測定日平均値(各三半期に1日(1回)測定した個人サンプラー値と測定局の値より算出)	日平均値の対象者平均値(SD), 範囲 妊娠第1三半期測定値: 8.2(1.0) µg/m <sup>3</sup> , 5.3～13.8 µg/m <sup>3</sup> 妊娠第2三半期測定値: 8.3(1.5) µg/m <sup>3</sup> , 4.7～22.0 µg/m <sup>3</sup> 妊娠第3三半期測定値: 8.1(1.3) µg/m <sup>3</sup> , 5.0～16.2 µg/m <sup>3</sup>	妊娠第3三半期における臍動脈の pulsatility index(PI)値については, 妊娠第2三半期平均 O <sub>3</sub> 濃度と正の関連性(1 µg/m <sup>3</sup> あたりの対数変換 PI 回帰係数(SE)= 0.156(0.007)), 妊娠第3三半期測定の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と負の関連性(対数変換 PI 回帰係数(SE)= -0.162(0.008)) がみられた。妊娠第1, 2, 3三半期測定の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と中大脳動脈 PI, 子宮動脈 PI との関連性はみられなかった。
Hettfleisch <i>et al.</i> (2016)	ブラジル: サンパウロ	2011年10月～2014年1月	Health District of Butantan School の低リスク単胎妊婦 288人, うち妊娠第1三半期超音波検査不参加・自然流	O <sub>3</sub> : 検査前7～18日間平均値(個人モ	対象者平均値(SD): 8.22(1.15) µg/m <sup>3</sup>	妊娠第1三半期における3次元パワードップラー法超音波検査による胎盤体積, vascularization index(VI), flow index(FI),

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			産・個人曝露測定用フィルター不適切使用の患者を除いた 229 人(年齢(SD): 25.5(6.2)歳)	ニター携帯日数中央値 12 日間)		vascularization and flow index(VFI)について、検査前 O <sub>3</sub> 短期個人曝露との関連性はみられなかった(対数変換した胎盤パラメータの標準化勾配(Standardized beta: SB)は、胎盤体積: 0.018(p=0.759), VI: 0.013(p=0.842), FI: -0.079(p=0.197), VFI: -0.002(p=0.981))。
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)	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	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。
Michikawa <i>et al.</i> (2016a)	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 年 1 月～2010 年 12 月	28 の病院に登録された単胎出産 40,573 件。前置胎盤の頻度は 2.8%(1,151 人)。癒着胎盤(0.6%, 258 人)の中で、約 3 分の 2 は前置胎盤ではない癒着胎盤であった(0.4%, 171 人)。	O <sub>3</sub> ：妊娠第 0～4 週平均値(日最高 8 時間値ベース)(Ox 測定値を O <sub>3</sub> 濃度とみなす)	妊娠第 0～4 週平均値の対象者平均値(SD) 41.3(11.9) ppb	妊娠第 0～4 週平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と前置胎盤との関連性がみられ(10ppb あたりの OR=1.08; 95% CI: 1.00, 1.16), SPM, NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> との 2 汚染物質モデルでも同様であった妊娠中に非喫煙の妊婦に限定すると関連性はみられなくなった(10 ppb あたりの OR は 1.04, 95%CI: 0.95, 1.14)。
Novack <i>et al.</i> (2016)	イスラエル：Beer-Sheva	2012 年 7 月～2013 年 3 月	期間中の週 5 日、8 時間の勤務時間内に Soroka University Medical Center で出産のため救急入院したベドウィン族女性で居住地と最も近い大気測定局の距離が 20km 以内の 292 人。母の平均年齢(SD) 27.4(5.9)歳(範囲 18.9～47.0 歳)、妊娠平均週数(SD) 39.3(1.5)週。	O <sub>3</sub> ：日平均値	出産日の日平均値の対象者平均値(SD): 15.97(8.30)ppb、範囲：0.02～41.52ppb	ラグ 1 日、2 日、3 日、4 日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と細胞増殖(CP)に負の関連性がみられた(IQR(9.21ppb)あたりの細胞増殖率比(PR)はそれぞれ 0.92, 0.92, 0.93, 0.93 (95%CI 値記載なし))。
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)	O <sub>3</sub> ：1 時間値、日平均値、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	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。出産入院当日、前日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度(O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたりの相対リスクはそれぞれ 1.06(95%CI: 1.02, 1.09), 1.04(95%CI: 1.01, 1.07)), 出産入院時間または 1～4 時間前 1 時間 O <sub>3</sub> 濃度(入院時

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
					時間平均値: 28.8~29.3ppb -全妊娠期間平均値: 28.5ppb	間1時間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたりの OR=1.05(95%CI: 1.02, 1.08). 1時間前~4時間 前の1時間値でも同様) と前期破水に正の関 連性がみられた。
Wu <i>et al.</i> (2016)	米国：カリフォルニア 州	2001~2008年(妊娠糖 尿病のみ 2006~2008 年)	症例:妊娠高血圧腎症 73,914人, 妊娠 糖尿病 44,949人 対照(妊娠高血圧腎 症): 症例1件に対し対照5件を無作 為抽出 対照(妊娠糖尿病): 症例1件に対し 対照5件を無作為抽出	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)	全妊娠期間平均値期間平 均値の対象者平均値: 39.54 ppb 範囲: 15.71 ~ 77.55 ppb	全妊娠期間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)は妊 娠高血圧腎症と負の関連性がみられ, 妊娠糖 尿病とは関連性はみられなかった。
Ha <i>et al.</i> (2017)	米国：12医療センタ ー, 15病院委託地域	2002~2008年	妊娠期間23週以上で出産の228,438 人中, 陣痛・分娩時に心血管イベン トのあった単胎妊婦686人, うち2 度目の妊娠でも心血管イベントを繰 り返した患者を除いた680人(虚血 性心疾患64人, 脳卒中70人, 心不 全88人, 心臓停止・まひ319人, そ の他の非特異的なイベント143人) (年齢(SD): 29.0(6.8)歳)	O <sub>3</sub> : 日平均値	陣痛・分娩前1週間平均 値 対象者平均値:30.32 ppb, 範囲:6.34~54.47 ppb	ラグ5日, 6日の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と陣痛・分娩 時の全心血管イベントに負の関連性がみられ た(IQR(15.53 ppb)あたりの OR はラグ5日: 0.67(95%CI: 0.53, 0.85), ラグ6日: 0.56(95%CI: 0.44, 0.72))。脳卒中とはラグ2日, ラグ3日の O <sub>3</sub> 濃度(それぞれ OR=2.13(95%CI: 1.01, 4.49), 2.14(95%CI: 1.09, 4.19)), 虚血性心疾患とはラ グ3日, ラグ4日の O <sub>3</sub> 濃度(OR=5.14(95%CI: 1.93, 13.7), 3.51(95%CI: 1.31, 9.41))との間に正 の関連性がみられた。
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%)	O <sub>3</sub> : 妊娠第1~2三 半期中の各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	妊娠第1, 第2, 1~2三半期平均 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(5ppb あたりの調整後の OR はそれぞれ 1.04(95% CI: 1.03, 1.06), 1.03(95% CI: 1.02, 1.04), 1.07(95% CI: 1.05, 1.08))。第1~2三半期中の 週平均 O <sub>3</sub> 濃度についての分布ラグモデルで は, 妊娠第1週から24週において週平均 O <sub>3</sub> 濃 度と妊娠高血圧症候群の正の関連性がみられ, 妊娠早期の方が強い関連性がみられた。
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	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~	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 離の関連性がみられた。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			汚染物質曝露のデータが得られた 821 人		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	離に関連性はみられなかった(10 ppb あたりの OR=1.0, 95%CI: 0.9, 1.1)。
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	O <sub>3</sub> ：出産前 1, 3, 6, 12 ヶ月間平均値(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)(出産時と同住所と仮定)	妊娠前 12 ヶ月間平均値 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), 妊娠高血圧腎 症患者平均値(SD)： 29.56(9.67), 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	出産前 1, 3, 6, 12 ヶ月間平均 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(出産前 1 ヶ月間平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたりの OR =1.53, 95%CI: 1.03, 2.27)。
Jo <i>et al.</i> (2019)	米国：カリフォルニア州南部 10 郡(Imperial 郡, Kern 郡, Los Angeles 郡, Orange 郡, Riverside 郡, San Bernardino 郡, San Diego 郡, San Luis Obispo 郡, Santa Barbara 郡, Ventura 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)。	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	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(15.7 ppb あたりの OR はそれぞれ 0.94(95%CI: 0.92, 0.95), 0.94(95%CI: 0.94, 0.97)), 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(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。	O <sub>3</sub> ：妊娠前 3 ヶ月間, 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	妊娠前 3 ヶ月間, 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> 濃度との関連性が最も強かった(それぞれ IQR(4.79 ppb) あたりの OR=0.81(95%CI: 0.75, 0.85), 0.82(95%CI: 0.77, 0.88))。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。



#### 4. 生殖系への影響

##### ■ 海外研究 (8 報)

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
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(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。	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、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(IQR(14.3 ppb)あたり、それぞれ 2.8%, 2.36%の低下)、複数汚染物質モデルで精子サンプル採取前 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(IQR あたりそれぞれ 4.22%, 2.92%, 3.90%の低下)が、全運動精子数との関連性はみられなかった。※95%CI は記載なし
Hansen <i>et al.</i> (2010)	米国：ノースカロライナ州 Wake 郡, テネシー州 Shelby 郡, テキサス州 Galveston 郡	3 郡における大気データ取得期間(精液サンプル取得期間は記載なし) Wake 郡：2002 年 4 月 25 日～2003 年 1 月 16 日 Shelby 郡, Galveston 郡：2003 年 1 月 9 日～2004 年 5 月 5 日	妊婦の 18～40 歳の男性パートナー 228 人	O <sub>3</sub> ：精子採取前 0～9, 10～14, 70～90, 0～90 日間平均(日最高 8 時間値ベース)	大気質データ取得期間平均値(SD), 範囲 Wake 郡：30.8(16.3) ppb, 4.8～70.0 ppb Shelby 郡：32.2(9.5) ppb, 2.0～57.7 ppb Galveston 郡：30.5(13.3) ppb, 8.5～70.7ppb	精液採取前 90 日間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と精子濃度及び精子数に負の関連性の傾向がみられた(O <sub>3</sub> 濃度 SD(15 ppb)あたりの調整後の log(精子濃度)の変化は-0.52(95%CI: -1.07, 0.04), log(精子数)の変化は-0.26(95%CI: -0.81, 0.28))。O <sub>3</sub> 濃度と異常精子数との間には一貫した関連性はみられなかった。
Jurewicz <i>et al.</i> (2014)	ポーランド	記載無し	診断目的で不妊クリニックを受診し精液サンプルを得られた男性 212 人(平均年齢(SD)32.25(5.72)歳)	O <sub>3</sub> ：精液サンプル採取前 90 日間平均値(日最高 8 時間値ベース)	90 日間平均 O <sub>3</sub> 濃度の対象者平均値：45.09µg/m <sup>3</sup> , 範囲：12.33～79.75µg/m <sup>3</sup>	90 日間平均 O <sub>3</sub> 濃度(日最高 8 時間値ベース)と精子の染色体異常数に関連性はみられなかった。
Carré <i>et al.</i> (2016)	フランス：Toulouse	2012 年 4 月～2015 年 12 月	大学病院(Médecine de la Reproduction, CHU Toulouse)で体外受精を試みた患者のうち住居、職場の大気質データがあり、通常生活圏外滞在が月 4 日以内である夫婦 292 組(女性の平均年齢(SD) 34.4(4.4)歳)	O <sub>3</sub> ：短期曝露：日平均値 長期曝露：卵母細胞採取の 60～90 日前(第 1 期間), 30～60 日前(第 2 期間), 1～30 日前(第 3 期間)	平均値、範囲の記載は無し 急性曝露：期間中に日平均値≥105µg/m <sup>3</sup> の日が無かった群と日平均値≥105µg/m <sup>3</sup> の日が 1 日以上あった群に分割(2 群間でアウトカムを比較)	女性の O <sub>3</sub> 曝露と卵巣刺激反応の関連性について、卵母細胞採取 90～60 日前平均 O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性がみられたが、濃度依存性はみられなかった。日平均 O <sub>3</sub> 濃度とは、卵母細胞採取 90～60 日前、60～30 日前の期間中において正の関連性がみられた。それ以外の短期、長期の O <sub>3</sub> 曝露と卵巣刺激反応との関連性はみられなかった。

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
				3 期間), 0~30 日後 (第 4 期間)の平均値	慢性曝露：期間中平均 O <sub>3</sub> 濃度四分位で分割 (<65µg/m <sup>3</sup> , 65~82µg/m <sup>3</sup> , 82~104µg/m <sup>3</sup> , ≥ 105µg/m <sup>3</sup> )。 (群間でアウトカムを比較、濃度依存性の検討)	上位胚数との関連性については、卵母細胞採取 90~60 日前平均 O <sub>3</sub> 濃度と濃度依存性を伴う正の関連性がみられた。日平均 O <sub>3</sub> 濃度とは、卵母細胞採取 90~60 日前、60~30 日前の期間中に正の関連性がみられた。卵母細胞採取 30~1 日前の長期曝露、短期曝露とも上位胚数との関連性はみられなかった。卵巣刺激反応及び上位胚数と O <sub>3</sub> 濃度との正の関連性は、NO <sub>2</sub> 及び PM <sub>10</sub> が高濃度の場合も残存しており、O <sub>3</sub> 自体の影響が示唆された。男性の O <sub>3</sub> 曝露と受精率、着床率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)	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>	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 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 (IQR(23.57µg/m <sup>3</sup> )あたり精子濃度 22.9×100 万/mL(95%CI: 5.8, 40.0), および射精 1 回あたりの精子数 70.5×100 万(95%CI: 12.3, 128.7)の減少)。精子の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 (ラグ 80-88 日の O <sub>3</sub> 濃度 IQR あたり精子濃度 30.0×100 万/mL(95% CI: 7.0, 53.0), 射精 1 回あたりの精子数 79.0×100 万(95% CI: 2.1,155.9)の減少)。
Liu <i>et al.</i> (2017c)	中国：武漢	2013 年 3 月 27 日~2015 年 12 月 31 日	生殖補助医療 (ART) のため武漢の同済病院生殖医療センターを受診した 2,065 組のカップルのうち武漢中	O <sub>3</sub> ：検査前 0~90 日, 0~9 日, 10~14 日, 70~90 日平	検査前 0-90 日平均 O <sub>3</sub> 濃度の季節別平均値(Figure 2.より目測) 春季 約 62.5µg/m <sup>3</sup> , 夏季	気温、季節の調整有無に関わらず、精子検査前 0-90 日平均 O <sub>3</sub> 濃度(日平均値ベース)と精子の質(精子濃度, 精子数, 総運動量, 前進運動量,運動精子総数)との間に関連性は

文献	国名：地域	対象期間	対象者	曝露濃度の表し方	濃度範囲	Ox や O <sub>3</sub> に関する主な結果
			心部に6カ月以上在住の男性 1,759人	均濃度(日平均値ベース)	約 118.0 µg/m <sup>3</sup> , 秋季 約 120.0 µg/m <sup>3</sup> , 冬季 約 55.0 µg/m <sup>3</sup>	みられなかった。また、精子の質が正常範囲であった男性に限定した解析でも関連性はみられなかった。ラグ 0-9 日, 10-14 日, 70-90 日の O <sub>3</sub> 濃度についても関連性はみられなかった。
Nobles <i>et al.</i> (2018)	米国：ミシガン州, テキサス州	2005～2009年	女性は18～40歳, 21～42日の月経周期で過去12ヶ月, 避妊ホルモン注射をしておらず, 男性は18歳以上, 医師の不妊の診断の無い, 登録前2月経周期以上避妊を止めていない500カップル(年齢(SD): 30.0(4.1)歳)。妊娠しなかった153組中, 100組は12ヶ月より前に追跡脱落, 347組が妊娠(1組は住所のジオコード化ができず除外)。急性曝露の影響については排卵日を推定できなかった60組を除外(年齢(SD): 30.1(4.2)歳)。	O <sub>3</sub> ：日平均値(排卵5日前～10日後), 月経周期平均値, 排卵期平均値	最初の月経周期平均値の対象カップル中央値: 27.85ppb, 範囲 9.97～40.54ppb 最初の月経周期中の排卵5日前における日平均値の対象カップル中央値 26.78ppb, 範囲 3.34～66.09ppb	月経周期平均 O <sub>3</sub> 濃度と受胎能力に関連性はみられなかったが, 排卵期平均 O <sub>3</sub> 濃度による負の関連性の傾向がみられた(NO <sub>2</sub> , SO <sub>2</sub> , CO, PM <sub>2.5</sub> , PM <sub>10</sub> を含めたモデルで IQR(9.14 ppb)あたりの OR= 0.91; 95% CI: 0.75, 1.10)。短期曝露との関連性については, 排卵前日, 5日前の日平均 O <sub>3</sub> 濃度と受胎能力に負の関連性がみられた(日平均 O <sub>3</sub> 濃度 IQR(14.40 ppb)あたりの OR は, それぞれ 0.83(95%CI: 0.72, 0.96), 0.87; 95%CI: 0.76, 0.99)。
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サイクルで着床, 199サイクルで生児出産	O <sub>3</sub> ：管理排卵誘発前3ヶ月間, 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ヶ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 -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	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。胚の質については, 排卵誘発～卵母細胞回収の期間平均 O <sub>3</sub> 濃度と卵母細胞回収3日後における分裂速度の速い胚割合に負の関連性がみられた(O <sub>3</sub> 濃度 <sup>1/2</sup> IQR(2 ppb <sup>1/2</sup> )あたりの OR=0.90; 95%CI: 0.81, 0.99)。

## 5. 参考文献

Agay-Shay, K., Friger, M., Linn, S., Peled, A., Amitai, Y. & Peretz, C. (2013) Air pollution and congenital heart defects. *Environmental Research*, 124, 28-34.

Arroyo, V., Díaz, J., Carmona, R., Ortiz, C. & Linares, C. (2016) Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001-2009. *Environmental*

Pollution, 218, 1154-1161.

- Becerra, T.A., Wilhelm, M., Olsen, J., Cockburn, M. & Ritz, B. (2013) Ambient air pollution and autism in Los Angeles County, California. *Environmental Health Perspectives*, 121, 380-386.
- Belugina, I.N., Yagovdik, N.Z., Belugina, O.S. & Belugin, S.N. (2018) Outdoor environment, ozone, radionuclide-associated aerosols and incidences of infantile eczema in Minsk, Belarus. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32, 1977-1985.
- Brauer, M., Lencar, C., Tamburic, L., Koehoorn, M., Demers, P. & Karr, C. (2008) A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environmental Health Perspectives*, 116, 680-686.
- Breton, C.V., Yao, J., Millstein, J., Gao, L., Siegmund, K.D., Mack, W., Whitfield-Maxwell, L., Lurmann, F., Hodis, H., Avol, E. & Gilliland, F.D. (2016) Prenatal Air Pollution Exposures, DNA Methyl Transferase Genotypes, and Associations with Newborn LINE1 and Alu Methylation and Childhood Blood Pressure and Carotid Intima-Media Thickness in the Children's Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 124, 1905-1912.
- Brown, J.M., Harris, G., Pantea, C., Hwang, S.A. & Talbot, T.O. (2015) Linking air pollution data and adverse birth outcomes: environmental public health tracking in New York State. *Journal of Public Health Management and Practice*, 21 Suppl 2, S68-74.
- Burnett, R.T., Smith-Doiron, M., Stieb, D., Raizenne, M.E., Brook, J.R., Dales, R.E., Leech, J.A., Cakmak, S. & Krewski, D. (2001) Association between ozone and hospitalization for acute respiratory diseases in children less than 2 years of age. *American Journal of Epidemiology*, 153, 444-452.
- Capobussi, M., Tettamanti, R., Marcolin, L., Piovesan, L., Bronzin, S., Gattoni, M.E., Polloni, I., Sabatino, G., Tersalvi, C.A., Auxilia, F. & Castaldi, S. (2016) Air pollution impact on pregnancy outcomes in Como, Italy. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 58, 47-52.
- Carbajal-Arroyo, L., Miranda-Soberanis, V., Medina-Ramón, M., Rojas-Bracho, L., Tzintzun, G., Solís-Gutiérrez, P., Méndez-Ramírez, I., Hurtado-Díaz, M., Schwartz, J. & Romieu, I. (2011) Effect of PM<sub>10</sub> and O<sub>3</sub> on infant mortality among residents in the Mexico City Metropolitan Area: A case-crossover analysis, 1997–2005. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 65, 715-721.
- Carré, J., Gatimel, N., Moreau, J., Parinaud, J. & Leandri, R. (2016) Influence of air quality on the results of *in vitro* fertilization attempts: A retrospective study. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, 210, 116-122.
- Carvalho, M.A., Bernardes, L.S., Hettfleisch, K., Pastro, L.D., Vieira, S.E., Saldiva, S.R., Saldiva, P.H. & Francisco, R.P. (2016) Associations of maternal personal exposure to air pollution on fetal weight and fetoplacental Doppler: A prospective cohort study. *Reproductive Toxicology*, 62, 9-17.
- Chen, E.K., Zmirou-Navier, D., Padilla, C. & Deguen, S. (2014a) Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11, 7642-7668.

- Chen, G., Guo, Y., Abramson, M.J., Williams, G. & Li, S. (2017b) Exposure to low concentrations of air pollutants and adverse birth outcomes in Brisbane, Australia, 2003-2013. *Science of the Total Environment*, 622-623, 721-726.
- Chen, L., Yang, W., Jennison, B.L., Goodrich, A. & Omaye, S.T. (2002) Air pollution and birth weight in northern Nevada, 1991-1999. *Inhalation Toxicology*, 14, 141-157.
- Choe, S.A., Jun, Y.B. & Kim, S.Y. (2018) Exposure to air pollution during preconceptional and prenatal periods and risk of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study in Seoul, Korea. *BMC Pregnancy Childbirth*, 18, 340.
- Chung, M.K., Lao, T.T., Ting, Y.H., Leung, T.Y., Lau, T.K. & Wong, T.W. (2013) Environmental factors in the first trimester and risk of oral-facial clefts in the offspring. *Reproductive Sciences*, 20, 797-803.
- Chung, M.K., Lao, T.T., Ting, Y.H., Wong, T.W. & Leung, T.Y. (2015) Seasonality of fetal trisomy 21--have ambient air pollutants played a role? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 28, 552-557.
- Clark, N.A., Demers, P.A., Karr, C.J., Koehoorn, M., Lencar, C., Tamburic, L. & Brauer, M. (2010) Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environmental Health Perspectives*, 118, 284-290.
- Conde, P.G., Farhat, L.C., Braga, A.L.F., Sallum, A.E.M., Farhat, S.C.L. & Silva, C.A. (2018) Are prematurity and environmental factors determinants for developing childhood-onset systemic lupus erythematosus? *Modern Rheumatology*, 28, 156-160.
- Coneus, K. & Spiess, C.K. (2012) Pollution exposure and child health: evidence for infants and toddlers in Germany. *Journal of Health Economics*, 31, 180-196.
- Currie, J., Neidell, M. & Schmieder, J.F. (2009) Air pollution and infant health: Lessons from New Jersey. *Journal of Health Economics*, 28, 688-703.
- Dadvand, P., Rankin, J., Rushton, S. & Pless-Mulloli, T. (2011) Ambient air pollution and congenital heart disease: A register-based study. *Environmental Research*, 111, 435-441.
- Dales, R., Burnett, R.T., Smith-Doiron, M., Stieb, D.M. & Brook, J.R. (2004) Air pollution and sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 113, e628-631.
- Dales, R.E., Cakmak, S. & Doiron, M.S. (2006) Gaseous air pollutants and hospitalization for respiratory disease in the neonatal period. *Environmental Health Perspectives*, 114, 1751-1754.
- Darrow, L.A., Klein, M., Flanders, W.D., Waller, L.A., Correa, A., Marcus, M., Mulholland, J.A., Russell, A.G. & Tolbert, P.E. (2009) Ambient air pollution and preterm birth: A time-series analysis. *Epidemiology*, 20, 689-698.
- Darrow, L.A., Klein, M., Strickland, M.J., Mulholland, J.A. & Tolbert, P.E. (2011b) Ambient air pollution and birth weight in full-term infants in Atlanta, 1994-2004. *Environmental Health Perspectives*, 119, 731-737.
- Dastoorpoor, M., Idani, E., Goudarzi, G. & Khanjani, N. (2018b) Acute effects of air pollution on spontaneous abortion, premature delivery, and stillbirth in Ahvaz, Iran: a

- time-series study. *Environmental Science and Pollution Research International*, 25, 5447-5458.
- Di Ciaula, A. & Bilancia, M. (2015) Relationships between mild PM<sub>10</sub> and ozone urban air levels and spontaneous abortion: clues for primary prevention. *International Journal of Environmental Health Research*, 25, 640-655.
- Diaz, J., Arroyo, V., Ortiz, C., Carmona, R. & Linares, C. (2016) Effect of environmental factors on low weight in non-premature births: A time series analysis. *PloS One*, 11, e0164741.
- Dugandzic, R., Dodds, L., Stieb, D. & Smith-Doiron, M. (2006) The association between low level exposures to ambient air pollution and term low birth weight: a retrospective cohort study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 5, 3.
- Farhat, J., Farhat, S.C., Braga, A.L., Cocuzza, M., Borba, E.F., Bonfá, E. & Silva, C.A. (2016) Ozone decreases sperm quality in systemic lupus erythematosus patients. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 56, 212-219.
- Farhi, A., Boyko, V., Almagor, J., Benenson, I., Segre, E., Rudich, Y., Stern, E. & Lerner-Geva, L. (2014) The possible association between exposure to air pollution and the risk for congenital malformations. *Environmental Research*, 135, 173-180.
- Fernando Costa Nascimento, L., Blanco Machin, A. & Antonio Almeida Dos Santos, D. (2017) Are there differences in birth weight according to sex and associations with maternal exposure to air pollutants? A cohort study. *Sao Paulo Medical Journal*, 135, 347-354.
- Flores-Pajot, M.C., Ofner, M., Do, M.T., Lavigne, E. & Villeneuve, P.J. (2016) Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. *Environmental Research*, 151, 763-776.
- França, C.M.P., Sallum, A.M.E., Braga, A.L.F., Strufaldi, F.L., Silva, C.A.A. & Farhat, S.C.L. (2018) Risk factors associated with juvenile idiopathic arthritis: Exposure to cigarette smoke and air pollution from pregnancy to disease diagnosis. *Journal of Rheumatology*, 45, 248-256.
- Fuertes, E., Brauer, M., MacIntyre, E., Bauer, M., Bellander, T., von Berg, A., Berdel, D., Brunekreef, B., Chan-Yeung, M., Gehring, U., Herbarth, O., Hoffmann, B., Kerkhof, M., Klümper, C., Koletzko, S., Kozyrskyj, A., Kull, I., Heinrich, J., Melén, E., Pershagen, G., Postma, D., Tiesler, C.M. & Carlsten, C. (2013a) Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the *GSTP1*, *TNF*, *TLR2*, and *TLR4* genes: Results from the TAG Study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 132, 342-352.e342.
- Fuertes, E., Standl, M., Cyrus, J., Berdel, D., von Berg, A., Bauer, C.P., Kramer, U., Sugiri, D., Lehmann, I., Koletzko, S., Carlsten, C., Brauer, M. & Heinrich, J. (2013b) A longitudinal analysis of associations between traffic-related air pollution with asthma, allergies and sensitization in the GINIplus and LISApplus birth cohorts. *PeerJ*, 1, e193.
- Gaskins, A.J., Fong, K.C., Abu Awad, Y., Di, Q., Mínguez-Alarcón, L., Chavarro, J.E., Ford, J.B., Coull, B.A., Schwartz, J., Kloog, I., Souter, I., Hauser, R. & Laden, F.

- (2019) Time-varying exposure to air pollution and outcomes of *in vitro* fertilization among couples from a fertility clinic. *Environmental Health Perspectives*, 127, 77002.
- Geer, L.A., Weedon, J. & Bell, M.L. (2012) Ambient air pollution and term birth weight in Texas from 1998 to 2004. *Journal of the Air and Waste Management Association*, 62, 1285-1295.
- Gilboa, S.M., Mendola, P., Olshan, A.F., Langlois, P.H., Savitz, D.A., Loomis, D., Herring, A.H. & Fixler, D.E. (2005) Relation between ambient air quality and selected birth defects, seven county study, Texas, 1997-2000. *American Journal of Epidemiology*, 162, 238-252.
- Goodrich, A.J. & Volk, H.E. (2018) Joint effects of prenatal air pollutant exposure and maternal folic acid supplementation on risk of autism spectrum disorder. *Autism Research*, 11, 69-80.
- Gouveia, N., Bremner, S.A. & Novaes, H.M.D. (2004) Association between ambient air pollution and birth weight in São Paulo, Brazil. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 58, 11-17.
- Gray, S.C., Edwards, S.E., Schultz, B.D. & Miranda, M.L. (2014) Assessing the impact of race, social factors and air pollution on birth outcomes: a population-based study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 13, 4.
- Green, R., Sarovar, V., Malig, B. & Basu, R. (2015) Association of stillbirth with ambient air pollution in a California cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 181, 874-882.
- Ha, E.H., Hong, Y.C., Lee, B.E., Woo, B.H., Schwartz, J. & Christiani, D.C. (2001) Is air pollution a risk factor for low birth weight in Seoul? *Epidemiology*, 12, 643-648.
- Ha, S., Hu, H., Roussos-Ross, D., Haidong, K., Roth, J. & Xu, X. (2014) The effects of air pollution on adverse birth outcomes. *Environmental Research*, 134, 198-204.
- Ha, S., Männistö, T., Liu, D., Sherman, S., Ying, Q. & Mendola, P. (2017) Air pollution and cardiovascular events at labor and delivery: a case-crossover analysis. *Annals of Epidemiology*, 27, 377-383.
- Ha, S., Sundaram, R., Buck Louis, G.M., Nobles, C., Seeni, I., Sherman, S. & Mendola, P. (2018) Ambient air pollution and the risk of pregnancy loss: a prospective cohort study. *Fertility and Sterility*, 109, 148-153.
- Ha, S., Yeung, E., Bell, E., Insaf, T., Ghassabian, A., Bell, G., Muscatello, N. & Mendola, P. (2019) Prenatal and early life exposures to ambient air pollution and development. *Environmental Research*, 174, 170-175.
- Hajat, S., Armstrong, B., Wilkinson, P., Busby, A. & Dolk, H. (2007) Outdoor air pollution and infant mortality: Analysis of daily time-series data in 10 English cities. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 61, 719-722.
- Han, Y., Jiang, P., Dong, T., Ding, X., Chen, T., Villanger, G.D., Aase, H., Huang, L. & Xia, Y. (2018) Maternal air pollution exposure and preterm birth in Wuxi, China:

- Effect modification by maternal age. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 157, 457-462.
- Hansen, C., Luben, T.J., Sacks, J.D., Olshan, A., Jeffay, S., Strader, L. & Perreault, S.D. (2010) The effect of ambient air pollution on sperm quality. *Environmental Health Perspectives*, 118, 203-209.
- Hansen, C., Neller, A., Williams, G. & Simpson, R. (2006) Maternal exposure to low levels of ambient air pollution and preterm birth in Brisbane, Australia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 113, 935-941.
- Hansen, C., Neller, A., Williams, G. & Simpson, R. (2007) Low levels of ambient air pollution during pregnancy and fetal growth among term neonates in Brisbane, Australia. *Environmental Research*, 103, 383-389.
- Hansen, C.A., Barnett, A.G., Jalaludin, B.B. & Morgan, G.G. (2009) Ambient air pollution and birth defects in Brisbane, Australia. *PloS One*, 4, e5408.
- Hansen, C.A., Barnett, A.G. & Pritchard, G. (2008) The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, 116, 362-369.
- Hao, H., Chang, H.H., Holmes, H.A., Mulholland, J.A., Klein, M., Darrow, L.A. & Strickland, M.J. (2016) Air pollution and preterm birth in the U.S. State of Georgia (2002-2006): Associations with concentrations of 11 ambient air pollutants estimated by combining Community Multiscale Air Quality model (CMAQ) simulations with stationary monitor measurements. *Environmental Health Perspectives*, 124, 875-880.
- Hettfleisch, K., Bernardes, L.S., Carvalho, M.A., Pastro, L.D., Vieira, S.E., Saldiva, S.R., Saldiva, P. & Francisco, R.P. (2016) Short-term exposure to urban air pollution and influences on placental vascularization indexes. *Environmental Health Perspectives*, 125, 753-759.
- Howe, C.G., Eckel, S.P., Habre, R., Girguis, M.S., Gao, L., Lurmann, F.W., Gilliland, F.D. & Breton, C.V. (2018) Association of prenatal exposure to ambient and traffic-related air pollution with newborn thyroid function: Findings from the children's health study. *JAMA Network Open*, 1, e182172.
- Hu, H., Ha, S., Henderson, B.H., Warner, T.D., Roth, J., Kan, H. & Xu, X. (2015) Association of atmospheric particulate matter and ozone with gestational diabetes mellitus. *Environmental Health Perspectives*, 123, 853-859.
- Hu, H., Ha, S. & Xu, X. (2017) Ozone and hypertensive disorders of pregnancy in Florida: Identifying critical windows of exposure. *Environmental Research*, 153, 120-125.
- Huang, C.C., Wen, H.J., Chen, P.C., Chiang, T.L., Lin, S.J. & Guo, Y.L. (2015) Prenatal air pollutant exposure and occurrence of atopic dermatitis. *British Journal of Dermatology*, 173, 981-988.
- Hwang, B.F. & Jaakkola, J.J. (2008) Ozone and other air pollutants and the risk of oral clefts. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1411-1415.
- Hwang, B.F., Lee, Y.L. & Jaakkola, J.J. (2011) Air pollution and stillbirth: a population-based case-control study in Taiwan. *Environmental Health Perspectives*, 119, 1345-1349.



- Hwang, B.F., Lee, Y.L. & Jaakkola, J.J. (2015b) Air pollution and the risk of cardiac defects: A population-based case-control study. *Medicine*, 94, e1883.
- Jalaludin, B., Mannes, T., Morgan, G., Lincoln, D., Sheppard, V. & Corbett, S. (2007) Impact of ambient air pollution on gestational age is modified by season in Sydney, Australia. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 6, 16.
- Jiang, L.L., Zhang, Y.H., Song, G.X., Chen, G.H., Chen, B.H., Zhao, N.Q. & Kan, H.D. (2007) A time series analysis of outdoor air pollution and preterm birth in Shanghai, China. *Biomedical and Environmental Sciences*, 20, 426-431.
- Jo, H., Eckel, S.P., Chen, J.C., Cockburn, M., Martinez, M.P., Chow, T., Lurmann, F., Funk, W.E., McConnell, R. & Xiang, A.H. (2019) Associations of gestational diabetes mellitus with residential air pollution exposure in a large Southern California pregnancy cohort. *Environment International*, 130, 104933.
- Jurewicz, J., Radwan, M., Sobala, W., Polańska, K., Radwan, P., Jakubowski, L., Ułańska, A. & Hanke, W. (2014) The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56, 50-59.
- Karr, C., Lumley, T., Schreuder, A., Davis, R., Larson, T., Ritz, B. & Kaufman, J. (2007) Effects of subchronic and chronic exposure to ambient air pollutants on infant bronchiolitis. *American Journal of Epidemiology*, 165, 553-560.
- Kaufman, J.A., Wright, J.M., Rice, G., Connolly, N., Bowers, K. & Anixt, J. (2019) Ambient ozone and fine particulate matter exposures and autism spectrum disorder in metropolitan Cincinnati, Ohio. *Environmental Research*, 171, 218-227.
- Kerin, T., Volk, H., Li, W., Lurmann, F., Eckel, S., McConnell, R. & Hertz-Picciotto, I. (2018) Association between air pollution exposure, cognitive and adaptive function, and ASD severity among children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48, 137-150.
- Kim, D., Volk, H., Girirajan, S., Pendergrass, S., Hall, M.A., Verma, S.S., Schmidt, R.J., Hansen, R.L., Ghosh, D., Ludena-Rodriguez, Y., Kim, K., Ritchie, M.D., Hertz-Picciotto, I. & Selleck, S.B. (2017a) The joint effect of air pollution exposure and copy number variation on risk for autism. *Autism Research*, 10, 1470-1480.
- Kim, J., Han, Y., Seo, S.C., Lee, J.Y., Choi, J., Kim, K.H., Woo, S.Y., Kim, E.H., Kwon, H.J., Cheong, H.K., Oh, I. & Ahn, K. (2016) Association of carbon monoxide levels with allergic diseases in children. *Allergy and Asthma Proceedings*, 37, e1-7.
- Ladd-Acosta, C., Feinberg, J.I., Brown, S.C., Lurmann, F.W., Croen, L.A., Hertz-Picciotto, I., Newschaffer, C.J., Feinberg, A.P., Fallin, M.D. & Volk, H.E. (2019) Epigenetic marks of prenatal air pollution exposure found in multiple tissues relevant for child health. *Environment International*, 126, 363-376.
- Latzin, P., Rössli, M., Huss, A., Kuehni, C.E. & Frey, U. (2009) Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: A birth cohort study. *European Respiratory Journal*, 33, 594-603.
- Laurent, O., Hu, J., Li, L., Cockburn, M., Escobedo, L., Kleeman, M.J. & Wu, J. (2014) Sources and contents of air pollution affecting term low birth weight in Los Angeles County, California, 2001-2008. *Environmental Research*, 134, 488-495.

- Laurent, O., Hu, J., Li, L., Kleeman, M.J., Bartell, S.M., Cockburn, M., Escobedo, L. & Wu, J. (2016a) Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk? *Environment International*, 92-93, 471-477.
- Laurent, O., Hu, J., Li, L., Kleeman, M.J., Bartell, S.M., Cockburn, M., Escobedo, L. & Wu, J. (2016b) A statewide nested case-control study of preterm birth and air pollution by source and composition: California, 2001-2008. *Environmental Health Perspectives*, 124, 1479-1486.
- Laurent, O., Wu, J., Li, L., Chung, J. & Bartell, S. (2013) Investigating the association between birth weight and complementary air pollution metrics: a cohort study. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 12, 18.
- Lavigne, E., Lima, I., Hatzopoulou, M., Van Ryswyk, K., Decou, M.L., Luo, W., van Donkelaar, A., Martin, R.V., Chen, H., Stieb, D.M., Crighton, E., Gasparrini, A., Elten, M., Yasseen, A.S., 3rd, Burnett, R.T., Walker, M. & Weichenthal, S. (2019) Spatial variations in ambient ultrafine particle concentrations and risk of congenital heart defects. *Environment International*, 130, 104953.
- Lavigne, E., Yasseen, A.S., 3rd, Stieb, D.M., Hystad, P., van Donkelaar, A., Martin, R.V., Brook, J.R., Crouse, D.L., Burnett, R.T., Chen, H., Weichenthal, S., Johnson, M., Villeneuve, P.J. & Walker, M. (2016) Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Differences by maternal comorbidities. *Environmental Research*, 148, 457-466.
- Lee, P.C., Roberts, J.M., Catov, J.M., Talbott, E.O. & Ritz, B. (2013) First trimester exposure to ambient air pollution, pregnancy complications and adverse birth outcomes in Allegheny County, PA. *Maternal and Child Health Journal*, 17, 545-555.
- Lee, P.C., Talbott, E.O., Roberts, J.M., Catov, J.M., Bilonick, R.A., Stone, R.A., Sharma, R.K. & Ritz, B. (2012) Ambient air pollution exposure and blood pressure changes during pregnancy. *Environmental Research*, 117, 46-53.
- Lee, P.C., Talbott, E.O., Roberts, J.M., Catov, J.M., Sharma, R.K. & Ritz, B. (2011) Particulate air pollution exposure and C-reactive protein during early pregnancy. *Epidemiology*, 22, 524-531.
- Lee, S.J., Hajat, S., Steer, P.J. & Filippi, V. (2008b) A time-series analysis of any short-term effects of meteorological and air pollution factors on preterm births in London, UK. *Environmental Research*, 106, 185-194.
- Legro, R.S., Sauer, M.V., Mottla, G.L., Richter, K.S., Li, X., Dodson, W.C. & Liao, D. (2010) Effect of air quality on assisted human reproduction. *Human Reproduction*, 25, 1317-1324.
- Liang, Z., Yang, Y., Li, J., Zhu, X., Ruan, Z., Chen, S., Huang, G., Lin, H., Zhou, J.Y. & Zhao, Q. (2019b) Migrant population is more vulnerable to the effect of air pollution on preterm birth: Results from a birth cohort study in seven Chinese cities. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222, 1047-1053.
- Lin, C.A., Pereira, L.A., Nishioka, D.C., Conceição, G.M., Braga, A.L. & Saldiva, P.H. (2004a) Air pollution and neonatal deaths in São Paulo, Brazil. *Brazilian Journal of*

Medical and Biological Research, 37, 765-770.

- Lin, C.C., Yang, S.K., Lin, K.C., Ho, W.C., Hsieh, W.S., Shu, B.C. & Chen, P.C. (2014a) Multilevel analysis of air pollution and early childhood neurobehavioral development. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 11, 6827-6841.
- Lin, C.M., Li, C.Y., Yang, G.Y. & Mao, I.F. (2004b) Association between maternal exposure to elevated ambient sulfur dioxide during pregnancy and term low birth weight. *Environmental Research*, 96, 41-50.
- Lin, S., Liu, X., Le, L.H. & Hwang, S.A. (2008b) Chronic exposure to ambient ozone and asthma hospital admissions among children. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1725-1730.
- Lin, Y.T., Jung, C.R., Lee, Y.L. & Hwang, B.F. (2015) Associations between ozone and preterm birth in women who develop gestational diabetes. *American Journal of Epidemiology*, 181, 280-287.
- Lin, Y.T., Lee, Y.L., Jung, C.R., Jaakkola, J.J. & Hwang, B.F. (2014b) Air pollution and limb defects: A matched-pairs case-control study in Taiwan. *Environmental Research*, 132, 273-280.
- Liu, S., Krewski, D., Shi, Y., Chen, Y. & Burnett, R.T. (2003) Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environmental Health Perspectives*, 111, 1773-1778.
- Liu, S., Krewski, D., Shi, Y., Chen, Y. & Burnett, R.T. (2007) Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 17, 426-432.
- Liu, W.Y., Yu, Z.B., Qiu, H.Y., Wang, J.B., Chen, X.Y. & Chen, K. (2018c) Association between ambient air pollutants and preterm birth in Ningbo, China: a time-series study. *BMC Pediatrics*, 18, 305.
- Liu, Y., Zhou, Y., Ma, J., Bao, W., Li, J., Zhou, T., Cui, X., Peng, Z., Zhang, H., Feng, M., Yuan, Y., Chen, Y., Huang, X., Li, Y., Duan, Y., Shi, T., Jin, L. & Wu, L. (2017c) Inverse association between ambient sulfur dioxide exposure and semen quality in Wuhan, China. *Environmental Science and Technology*, 51, 12806-12814.
- Loomis, D., Castillejos, M., Gold, D.R., McDonnell, W. & Borja-Aburto, V.H. (1999) Air pollution and infant mortality in Mexico City. *Epidemiology*, 10, 118-123.
- MacIntyre, E.A., Brauer, M., Melén, E., Bauer, C.P., Bauer, M., Berdel, D., Bergström, A., Brunekreef, B., Chan-Yeung, M., Klümper, C., Fuertes, E., Gehring, U., Gref, A., Heinrich, J., Herbarth, O., Kerkhof, M., Koppelman, G.H., Kozyrskyj, A.L., Pershagen, G., Postma, D.S., Thiering, E., Tiesler, C.M. & Carlsten, C. (2014) GSTP1 and TNF gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: The traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environmental Health Perspectives*, 122, 418-424.
- MacIntyre, E.A., Karr, C.J., Koehoorn, M., Demers, P.A., Tamburic, L., Lencar, C. & Brauer, M. (2011) Residential air pollution and otitis media during the first two years of

life. *Epidemiology*, 22, 81-89.

- Malmqvist, E., Larsson, H.E., Jonsson, I., Rignell-Hydbom, A., Ivarsson, S.A., Tinnerberg, H., Stroh, E., Rittner, R., Jakobsson, K., Swietlicki, E. & Rylander, L. (2015) Maternal exposure to air pollution and type 1 diabetes--Accounting for genetic factors. *Environmental Research*, 140, 268-274.
- Mannes, T., Jalaludin, B., Morgan, G., Lincoln, D., Sheppard, V. & Corbett, S. (2005) Impact of ambient air pollution on birth weight in Sydney, Australia. *Occupational and Environmental Medicine*, 62, 524-530.
- Mannisto, T., Mendola, P., Laughon Grantz, K., Leishear, K., Sundaram, R., Sherman, S., Ying, Q. & Liu, D. (2015a) Acute and recent air pollution exposure and cardiovascular events at labour and delivery. *Heart*, 101, 1491-1498.
- Männistö, T., Mendola, P., Liu, D., Leishear, K., Ying, Q.i. & Sundaram, R. (2015b) Temporal variation in the acute effects of air pollution on blood pressure measured at admission to labor/delivery. *Air Quality, Atmosphere and Health*, 8, 13-28.
- Marshall, E.G., Harris, G. & Wartenberg, D. (2010) Oral cleft defects and maternal exposure to ambient air pollutants in New Jersey. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 88, 205-215.
- Mendola, P., Ha, S., Pollack, A.Z., Zhu, Y., Seeni, I., Kim, S.S., Sherman, S. & Liu, D. (2017) Chronic and acute ozone exposure in the week prior to delivery is associated with the risk of stillbirth. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14.
- Mendola, P., Wallace, M., Hwang, B.S., Liu, D., Robledo, C., Mannisto, T., Sundaram, R., Sherman, S., Ying, Q. & Grantz, K.L. (2016a) Preterm birth and air pollution: Critical windows of exposure for women with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138, 432-440.e435.
- Mendola, P., Wallace, M., Liu, D., Robledo, C., Mnnist, T. & Grantz, K.L. (2016b) Air pollution exposure and preeclampsia among US women with and without asthma. *Environmental Research*, 148, 248-255.
- Michikawa, T., Morokuma, S., Fukushima, K., Kato, K., Nitta, H. & Yamazaki, S. (2017a) Maternal exposure to air pollutants during the first trimester and foetal growth in Japanese term infants. *Environmental Pollution*, 230, 387-393.
- Michikawa, T., Morokuma, S., Fukushima, K., Ueda, K., Takeuchi, A., Kato, K. & Nitta, H. (2015) A register-based study of the association between air pollutants and hypertensive disorders in pregnancy among the Japanese population. *Environmental Research*, 142, 644-650.
- Michikawa, T., Morokuma, S., Yamazaki, S., Fukushima, K., Kato, K. & Nitta, H. (2016a) Exposure to air pollutants during the early weeks of pregnancy, and placenta praevia and placenta accreta in the western part of Japan. *Environment International*, 92-93, 464-470.
- Michikawa, T., Morokuma, S., Yamazaki, S., Fukushima, K., Kato, K. & Nitta, H. (2017b) Air pollutant exposure within a few days of delivery and placental abruption in Japan. *Epidemiology*, 28, 190-196.

- Mobasher, Z., Salam, M.T., Goodwin, T.M., Lurmann, F., Ingles, S.A. & Wilson, M.L. (2013) Associations between ambient air pollution and Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Environmental Research*, 123, 9-16.
- Morello-Frosch, R., Jesdale, B.M., Sadd, J.L. & Pastor, M. (2010) Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 9, 44.
- Moridi, M., Ziaei, S. & Kazemnejad, A. (2014) Exposure to ambient air pollutants and spontaneous abortion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40, 743-748.
- Morokuma, S., Michikawa, T., Yamazaki, S., Nitta, H. & Kato, K. (2017) Association between exposure to air pollution during pregnancy and false positives in fetal heart rate monitoring. *Scientific Reports*, 7, 12421.
- Mortimer, K., Neugebauer, R., Lurmann, F., Alcorn, S., Balmes, J. & Tager, I. (2008b) Early-lifetime exposure to air pollution and allergic sensitization in children with asthma. *Journal of Asthma*, 45, 874-881.
- Nahidi, F., Gholami, R., Rashidi, Y. & Majd, H.A. (2014) Relationship between air pollution and pre-eclampsia in pregnant women: a case-control study. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 19, S60-S66.
- Nascimento, L.F. & Moreira, D.A. (2009) Are environmental pollutants risk factors for low birth weight? *Cadernos de Saúde Publica*, 25, 1791-1796.
- Nascimento, L.F., Rizol, P.M. & Peneluppi, A.P. (2014) Estimating the average length of hospitalization due to pneumonia: a fuzzy approach. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47, 977-981.
- Neophytou, A.M., White, M.J., Oh, S.S., Thakur, N., Galanter, J.M., Nishimura, K.K., Pino-Yanes, M., Torgerson, D.G., Gignoux, C.R., Eng, C., Nguyen, E.A., Hu, D., Mak, A.C., Kumar, R., Seibold, M.A., Davis, A., Farber, H.J., Meade, K., Avila, P.C., Serebrisky, D., Lenoir, M.A., Brigino-Buenaventura, E., Rodriguez-Cintron, W., Bibbins-Domingo, K., Thyne, S.M., Williams, L.K., Sen, S., Gilliland, F.D., Gauderman, W.J., Rodriguez-Santana, J.R., Lurmann, F., Balmes, J.R., Eisen, E.A. & Burchard, E.G. (2016) Air pollution and lung function in minority youth with asthma in the GALA II (Genes-Environments and Admixture in Latino Americans) and SAGE II (Study of African Americans, Asthma, Genes, and Environments) studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193, 1271-1280.
- Nishimura, K.K., Galanter, J.M., Roth, L.A., Oh, S.S., Thakur, N., Nguyen, E.A., Thyne, S., Farber, H.J., Serebrisky, D., Kumar, R., Brigino-Buenaventura, E., Davis, A., LeNoir, M.A., Meade, K., Rodriguez-Cintron, W., Avila, P.C., Borrell, L.N., Bibbins-Domingo, K., Rodriguez-Santana, J.R., Sen, S., Lurmann, F., Balmes, J.R. & Burchard, E.G. (2013) Early-life air pollution and asthma risk in minority children. The GALA II and SAGE II studies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 188, 309-318.
- Nobles, C.J., Schisterman, E.F., Ha, S., Buck Louis, G.M., Sherman, S. & Mendola, P. (2018) Time-varying cycle average and daily variation in ambient air pollution and fecundability. *Human Reproduction*, 33, 166-176.

- Nobles, C.J., Williams, A., Ouidir, M., Sherman, S. & Mendola, P. (2019) Differential effect of ambient air pollution exposure on risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension*, 74, 384-390.
- Novack, L., Yitshak-Sade, M., Landau, D., Kloog, I., Sarov, B. & Karakis, I. (2016) Association between ambient air pollution and proliferation of umbilical cord blood cells. *Environmental Research*, 151, 783-788.
- Olsson, D., Ekstrom, M. & Forsberg, B. (2012) Temporal variation in air pollution concentrations and preterm birth-a population based epidemiological study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 9, 272-285.
- Olsson, D., Mogren, I. & Forsberg, B. (2013) Air pollution exposure in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes: a register-based cohort study. *BMJ Open*, 3.
- Orazzo, F., Nespoli, L., Ito, K., Tassinari, D., Giardina, D., Funis, M., Cecchi, A., Trapani, C., Forgeschi, G., Vignini, M., Nosetti, L., Pigna, S. & Zanobetti, A. (2009) Air pollution, aeroallergens, and emergency room visits for acute respiratory diseases and gastroenteric disorders among young children in six Italian cities. *Environmental Health Perspectives*, 117, 1780-1785.
- Orione, M.A., Silva, C.A., Sallum, A.M., Campos, L.M., Omori, C.H., Braga, A.L. & Farhat, S.C. (2014) Risk factors for juvenile dermatomyositis: Exposure to tobacco and air pollutants during pregnancy. *Arthritis Care and Research*, 66, 1571-1575.
- Oyana, T.J., Matthews-Juarez, P., Cormier, S.A., Xu, X. & Juarez, P.D. (2015) Using an external exposome framework to examine pregnancy-related morbidities and mortalities: Implications for health disparities research. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13, ijerph13010013.
- Padula, A.M., Tager, I.B., Carmichael, S.L., Hammond, S.K., Lurmann, F. & Shaw, G.M. (2013) The association of ambient air pollution and traffic exposures with selected congenital anomalies in the San Joaquin Valley of California. *American Journal of Epidemiology*, 177, 1074-1085.
- Pedersen, M., Stayner, L., Slama, R., Sorensen, M., Figueras, F., Nieuwenhuijsen, M.J., Raaschou-Nielsen, O. & Davdand, P. (2014) Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*, 64, 494-500.
- Peel, J.L., Klein, M., Flanders, W.D., Mulholland, J.A., Freed, G. & Tolbert, P.E. (2011) Ambient air pollution and apnea and bradycardia in high-risk infants on home monitors. *Environmental Health Perspectives*, 119, 1321-1327.
- Pereira, L.A., Loomis, D., Conceicao, G.M., Braga, A.L., Arcas, R.M., Kishi, H.S., Singer, J.M., Bohm, G.M. & Saldiva, P.H. (1998) Association between air pollution and intrauterine mortality in Sao Paulo, Brazil. *Environmental Health Perspectives*, 106, 325-329.
- Qian, Z., Liang, S., Yang, S., Trevathan, E., Huang, Z., Yang, R., Wang, J., Hu, K., Zhang, Y., Vaughn, M., Shen, L., Liu, W., Li, P., Ward, P., Yang, L., Zhang, W., Chen, W., Dong, G., Zheng, T., Xu, S. & Zhang, B. (2016) Ambient air pollution and preterm birth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 219, 195-203.

- Rammah, A., Whitworth, K.W., Han, I., Chan, W. & Symanski, E. (2019b) Time-varying exposure to ozone and risk of stillbirth in a nonattainment urban region. *American Journal of Epidemiology*, 188, 1288-1295.
- Reis, M.M.D., Guimarães, M.T., Braga, A.L.F., Martins, L.C. & Pereira, L.A.A. (2017) Air pollution and low birth weight in an industrialized city in southeastern Brazil, 2003-2006. *Brazilian Journal of Epidemiology*, 20, 189-199.
- Ritz, B., Qiu, J., Lee, P.C., Lurmann, F., Penfold, B., Erin Weiss, R., McConnell, R., Arora, C., Hobel, C. & Wilhelm, M. (2014) Prenatal air pollution exposure and ultrasound measures of fetal growth in Los Angeles, California. *Environmental Research*, 130, 7-13.
- Ritz, B., Wilhelm, M., Hoggatt, K.J. & Ghosh, J.K. (2007) Ambient air pollution and preterm birth in the environment and pregnancy outcomes study at the University of California, Los Angeles. *American Journal of Epidemiology*, 166, 1045-1052.
- Ritz, B., Wilhelm, M. & Zhao, Y. (2006) Air pollution and infant death in southern California, 1989-2000. *Pediatrics*, 118, 493-502.
- Ritz, B., Yu, F., Chapa, G. & Fruin, S. (2000) Effect of air pollution on preterm birth among children born in Southern California between 1989 and 1993. *Epidemiology*, 11, 502-511.
- Ritz, B., Yu, F., Fruin, S., Chapa, G., Shaw, G.M. & Harris, J.A. (2002) Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *American Journal of Epidemiology*, 155, 17-25.
- Robledo, C.A., Mendola, P., Yeung, E., Mannisto, T., Sundaram, R., Liu, D., Ying, Q., Sherman, S. & Grantz, K.L. (2015) Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus. *Environmental Research*, 137, 316-322.
- Romieu, I., Ramirez-Aguilar, M., Moreno-Macias, H., Barraza-Villarreal, A., Miller, P., Hernandez-Cadena, L., Carbajal-Arroyo, L.A. & Hernandez-Avila, M. (2004a) Infant mortality and air pollution: Modifying effect by social class. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 46, 1210-1216.
- Salam, M.T., Millstein, J., Li, Y.F., Lurmann, F.W., Margolis, H.G. & Gilliland, F.D. (2005) Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1638-1644.
- Saldiva, P.H., Lichtenfels, A.J., Paiva, P.S., Barone, I.A., Martins, M.A., Massad, E., Pereira, J.C., Xavier, V.P., Singer, J.M. & Bohm, G.M. (1994) Association between air pollution and mortality due to respiratory diseases in children in Sao Paulo, Brazil: a preliminary report. *Environmental Research*, 65, 218-225.
- Schifano, P., Asta, F., Dadvand, P., Davoli, M., Basagana, X. & Michelozzi, P. (2016) Heat and air pollution exposure as triggers of delivery: A survival analysis of population-based pregnancy cohorts in Rome and Barcelona. *Environment International*, 88, 153-159.
- Schifano, P., Lallo, A., Asta, F., De Sario, M., Davoli, M. & Michelozzi, P. (2013) Effect of ambient temperature and air pollutants on the risk of preterm birth, Rome 2001-2010. *Environment International*, 61, 77-87.

- Seeni, I., Ha, S., Nobles, C., Liu, D., Sherman, S. & Mendola, P. (2018) Air pollution exposure during pregnancy: maternal asthma and neonatal respiratory outcomes. *Annals of Epidemiology*, 28, 612-618.e614.
- Siddika, N., Balogun, H.A., Amegah, A.K. & Jaakkola, J.J. (2016) Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *Occupational and Environmental Medicine*, 73, 573-581.
- Siddika, N., Rantala, A.K., Antikainen, H., Balogun, H., Amegah, A.K., Ryti, N.R.I., Kukkonen, J., Sofiev, M., Jaakkola, M.S. & Jaakkola, J.J.K. (2019) Synergistic effects of prenatal exposure to fine particulate matter (PM<sub>2.5</sub>) and ozone (O<sub>3</sub>) on the risk of preterm birth: A population-based cohort study. *Environmental Research*, 176, 108549.
- Slama, R., Bottagisi, S., Solansky, I., Lepeule, J., Giorgis-Allemand, L. & Sram, R. (2013) Short-term impact of atmospheric pollution on fecundability. *Epidemiology*, 24, 871-879.
- Smith, R.B., Fecht, D., Gulliver, J., Beevers, S.D., Dajnak, D., Blangiardo, M., Ghosh, R.E., Hansell, A.L., Kelly, F.J., Anderson, H.R. & Toledano, M.B. (2017) Impact of London's road traffic air and noise pollution on birth weight: retrospective population based cohort study. *BMJ*, 359, j5299.
- Sokol, R.Z., Kraft, P., Fowler, I.M., Mamet, R., Kim, E. & Berhane, K.T. (2006) Exposure to environmental ozone alters semen quality. *Environmental Health Perspectives*, 114, 360-365.
- Stern, G., Latzin, P., Roosli, M., Fuchs, O., Proietti, E., Kuehni, C. & Frey, U. (2013) A prospective study of the impact of air pollution on respiratory symptoms and infections in infants. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187, 1341-1348.
- Stieb, D.M., Lavigne, E., Chen, L., Pinault, L., Gasparini, A. & Tjepkema, M. (2019) Air pollution in the week prior to delivery and preterm birth in 24 Canadian cities: a time to event analysis. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 18, 1.
- Stingone, J.A., Luben, T.J., Daniels, J.L., Fuentes, M., Richardson, D.B., Aylsworth, A.S., Herring, A.H., Anderka, M., Botto, L., Correa, A., Gilboa, S.M., Langlois, P.H., Mosley, B., Shaw, G.M., Siffel, C., Olshan, A.F. & National Birth Defects Prevention, S. (2014) Maternal exposure to criteria air pollutants and congenital heart defects in offspring: results from the national birth defects prevention study. *Environmental Health Perspectives*, 122, 863-872.
- Strickland, M.J., Klein, M., Correa, A., Reller, M.D., Mahle, W.T., Riehle-Colarusso, T.J., Botto, L.D., Flanders, W.D., Mulholland, J.A., Siffel, C., Marcus, M. & Tolbert, P.E. (2009) Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986-2003. *American Journal of Epidemiology*, 169, 1004-1014.
- Strickland, M.J., Klein, M., Flanders, W.D., Chang, H.H., Mulholland, J.A., Tolbert, P.E. & Darrow, L.A. (2014) Modification of the effect of ambient air pollution on pediatric asthma emergency visits: susceptible subpopulations. *Epidemiology*, 25, 843-850.
- Symanski, E., McHugh, M.K., Zhang, X., Craft, E.S. & Lai, D. (2016) Evaluating narrow windows of maternal exposure to ozone and preterm birth in a large urban area in



Southeast Texas. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 26, 167-172.

- Tetreault, L.F., Doucet, M., Gamache, P., Fournier, M., Brand, A., Kosatsky, T. & Smargiassi, A. (2016a) Childhood exposure to ambient air pollutants and the onset of asthma: An administrative cohort study in Quebec. *Environmental Health Perspectives*, 124, 1276-1282.
- Tetreault, L.F., Doucet, M., Gamache, P., Fournier, M., Brand, A., Kosatsky, T. & Smargiassi, A. (2016b) Severe and moderate asthma exacerbations in asthmatic children and exposure to ambient air pollutants. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13.
- Triche, E.W., Gent, J.F., Holford, T.R., Belanger, K., Bracken, M.B., Beckett, W.S., Naeher, L., McSharry, J.E. & Leaderer, B.P. (2006) Low-level ozone exposure and respiratory symptoms in infants. *Environmental Health Perspectives*, 114, 911-916.
- Tsai, S.S., Chen, C.C., Hsieh, H.J., Chang, C.C. & Yang, C.Y. (2006a) Air pollution and postneonatal mortality in a tropical city: Kaohsiung, Taiwan. *Inhalation Toxicology*, 18, 185-189.
- van Rossem, L., Rifas-Shiman, S.L., Melly, S.J., Kloog, I., Luttmann-Gibson, H., Zanobetti, A., Coull, B.A., Schwartz, J.D., Mittleman, M.A., Oken, E., Gillman, M.W., Koutrakis, P. & Gold, D.R. (2015) Prenatal air pollution exposure and newborn blood pressure. *Environmental Health Perspectives*, 123, 353-359.
- Vinikoor-Imler, L.C., Davis, J.A., Meyer, R.E. & Luben, T.J. (2013) Early prenatal exposure to air pollution and its associations with birth defects in a state-wide birth cohort from North Carolina. *Birth Defects Research. Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 97, 696-701.
- Vinikoor-Imler, L.C., Davis, J.A., Meyer, R.E., Messer, L.C. & Luben, T.J. (2014) Associations between prenatal exposure to air pollution, small for gestational age, and term low birthweight in a state-wide birth cohort. *Environmental Research*, 132, 132-139.
- Vinikoor-Imler, L.C., Stewart, T.G., Luben, T.J., Davis, J.A. & Langlois, P.H. (2015) An exploratory analysis of the relationship between ambient ozone and particulate matter concentrations during early pregnancy and selected birth defects in Texas. *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, 202, 1-6.
- Wallace, M.E., Grantz, K.L., Liu, D., Zhu, Y., Kim, S.S. & Mendola, P. (2016) Exposure to ambient air pollution and premature rupture of membranes. *American Journal of Epidemiology*, 183, 1114-1121.
- Wilhelm, M. & Ritz, B. (2005) Local variations in CO and particulate air pollution and adverse birth outcomes in Los Angeles County, California, USA. *Environmental Health Perspectives*, 113, 1212-1221.
- Woodruff, T.J., Darrow, L.A. & Parker, J.D. (2008) Air pollution and postneonatal infant mortality in the United States, 1999-2002. *Environmental Health Perspectives*, 116, 110-115.
- Wu, J., Laurent, O., Li, L., Hu, J. & Kleeman, M. (2016) Adverse reproductive health outcomes and exposure to gaseous and particulate-matter air pollution in pregnant women. *Health Effects Institute (Research Report, 188, pp. 1-58)*.

- Wu, J., Wilhelm, M., Chung, J. & Ritz, B. (2011) Comparing exposure assessment methods for traffic-related air pollution in an adverse pregnancy outcome study. *Environmental Research*, 111, 685-692.
- Xu, X., Hu, H., Ha, S. & Roth, J. (2014) Ambient air pollution and hypertensive disorder of pregnancy. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 68, 13-20.
- Yang, C.Y., Hsieh, H.J., Tsai, S.S., Wu, T.N. & Chiu, H.F. (2006) Correlation between air pollution and postneonatal mortality in a subtropical city: Taipei, Taiwan. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A*, 69, 2033-2040.
- Yang, S., Tan, Y., Mei, H., Wang, F., Li, N., Zhao, J., Zhang, Y., Qian, Z., Chang, J.J., Syberg, K.M., Peng, A., Mei, H., Zhang, D., Zhang, Y., Xu, S., Li, Y., Zheng, T. & Zhang, B. (2018f) Ambient air pollution the risk of stillbirth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 221, 502-509.
- Yitshak-Sade, M., Novack, L., Landau, D., Kloog, I., Sarov, B., Hershkovitz, R. & Karakis, I. (2016) Relationship of ambient air pollutants and hazardous household factors with birth weight among Bedouin-Arabs. *Chemosphere*, 160, 314-322.
- Zang, H., Cheng, H., Song, W., Yang, M., Han, P., Chen, C. & Ding, R. (2019) Ambient air pollution and the risk of stillbirth: a population-based prospective birth cohort study in the coastal area of China. *Environmental Science and Pollution Research International*, 26, 6717-6724.
- Zhang, B., Zhao, J., Yang, R., Qian, Z., Liang, S., Bassig, B.A., Zhang, Y., Hu, K., Xu, S., Dong, G., Zheng, T. & Yang, S. (2016) Ozone and other air pollutants and the risk of congenital heart defects. *Scientific Reports*, 6, 34852.
- Zhou, Y., Gilboa, S.M., Herdt, M.L., Lupo, P.J., Flanders, W.D., Liu, Y., Shin, M., Canfield, M.A. & Kirby, R.S. (2017) Maternal exposure to ozone and PM<sub>2.5</sub> and the prevalence of orofacial clefts in four U.S. states. *Environmental Research*, 153, 35-40.