

## 光化学オキシダントの生殖系への影響及び成長発達への影響に関する 定量評価に資する信頼できる疫学研究知見の抄録集（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

Legro *et al.* (2010) は、体外受精 (IVF) 中の大気質の悪化が出生率に悪影響を及ぼすかどうかを調べる目的で、米国ペンシルベニア州ハーシーのペンシルベニア州立医科大学、メリーランド州ロックビルの Shady Grove Fertility、ニューヨーク州ニューヨークのコロンビア大学医学部の3つのセンターで、2000年から2007年までの7年間にIVFを受けた女性患者7,403人を対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、胚移植後14日目の血清妊娠状態、超音波による子宮内妊娠 (IUP) の検出、出生の二値データを収集した。曝露評価では、大気汚染物質濃度の測定データを米国環境保護庁の Air Quality System から入手した。対数正規クリギング法を用い、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> 濃度について、患者の自宅及びクリニックにおけるジオコードに基づく位置特異的な日平均濃度を割り当てた。これらの基準汚染物質濃度データに基づき、IVF サイクルおよび妊娠の全期間中の各患者の曝露濃度を計算した。治療開始から卵母細胞摘出まで、卵母細胞摘出日、卵母細胞摘出から胚移植まで、胚移植から妊娠検査まで、胚移植から出産日までの各期間のO<sub>3</sub> 濃度の平均値は0.037~0.039 ppbであった。解析では、ロジスティック回帰モデルを用いて、基準汚染物質への曝露とIVF妊娠結果との関連性を評価した。単一汚染物質モデルと多重汚染物質モデルの2種類のモデルを用いた。すべての統計モデルを、患者の年齢、IVF センター、卵母細胞回収の年と季節について調整した。解析の結果、O<sub>3</sub> の影響は双方向性であり、卵母細胞の成熟期間中のO<sub>3</sub> 濃度の増加は、生児出生の機会の増加と関連していたが (P=0.02)、胚移植後のO<sub>3</sub> 濃度の増加は、生児出生のオッズの有意な減少と関連していた (P = 0.002)。卵母細胞摘出から胚移植までの期間のNO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> 濃度をコントロールするため、2汚染物質モデルによる一連の解析を行った結果、NO<sub>2</sub>を調整した後では、O<sub>3</sub> とIVF障害との間には有意に関連はみられなかった。

Green *et al.* (2015) は、カリフォルニア州内における1999年1月1日から2009年12月31日の期間の正常出産3,012,270児および死産13,999児 (妊娠20週~44週中) を対象に後ろ向きコホート調査を行い、妊娠第一~第三期および全妊娠期間を通じた大気汚染物質曝露と死産との関連をロジスティック回帰モデルを用いて検討した。大気汚染物質はPM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、CO、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> について、妊婦の住居に最も近いカリフォルニア州大気環境測定局での実測値を割り当てて曝露濃度とし、気象データは住所から10km以内の近傍測定局のものを利用した。ロジスティック回帰モデルで考慮された調整因子は、児の性別、出生時体重、妊娠期間、母親年齢、教育、人種・民族、最終月経の季節、居住地の気温、および妊娠年であり、解析の結果、妊娠第三半期 (妊娠28~40週) の大気中NO<sub>2</sub> 濃度10ppbの上昇に対し、死産リスクのオッズ比は1.08(95%CI : 1.03-,1.13)となり、またO<sub>3</sub> 濃度10ppb上昇では1.03 (95%CI : 1.01,1.05) とわずかなリスク増加が見られた。大気中PM<sub>2.5</sub>、CO、SO<sub>2</sub> 濃度の上昇に対しては、単一汚染物質モデル、2汚染物質モデルともに有意な死産リスクの増加は認められなかった。以上から、NO<sub>2</sub> およびO<sub>3</sub> 曝露濃度の上昇が、妊婦と

胎児の健康に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

Siddika *et al.* (2016) は、2015 年 4 月中旬までの期間に、大気汚染物質と死産に関する研究について、Medical Subject Heading 用語を用いて、PubMed、Scopus、Web of Science の 3 つのデータベースの系統的検索を行い選択した研究 13 件を対象に、出生前の大気汚染曝露と死産のリスクとの関連性について評価するために、系統的レビュー及びメタアナリシスを実施した。アウトカムは死産とし、胎児死亡証明書、人口動態統計、病院記録からデータを入手した。解析は、要約効果推定値を得るために、ランダム効果モデルを適用した。妊娠期間に特有の影響のみを推定する研究においては、妊娠期間全体の推定値を得るために固定効果モデルを用いた。公表バイアスは、漏斗プロットの目視検査および Begg および Egger 試験の適用によって評価した。本研究の結果、全妊娠期間の O<sub>3</sub> 曝露と死産のリスクを調査した文献 2 報において、ランダム効果モデルによる 10 ppb 上昇あたりの死産リスク推定値は 1.002 (95%CI: 0.971, 1.034) であり、関連性はみられなかった。O<sub>3</sub> の影響推定値は、第 3 三半期のリスクが第 1 三半期及び第 2 三半期よりも高かった (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 *et al.* (2017) は、2002~2008 年に米国の 12 臨床施設で実施された大規模産科コホート Consortium on Safe Labor (CSL) 228,438 件のうち、女性 204,165 人の単胎妊娠 223,375 件 (このうち 992 件 (0.44%) が死産) を対象として、大気汚染物質曝露と死産リスクとの関連性について調査し、さらに大気汚染曝露に起因する可能性のある死産の超過数を推定した。アウトカムについては、ICD-9 コードを補足した電子カルテを用いて ICD-9 に基づき死産を判断し、妊娠 23 週以上の胎児死亡と定義付けた。曝露評価では、修正コミュニティマルチスケール大気質 (CMAQ) モデルを用い、各病院の紹介地域に基づいて曝露量を推定し、病院紹介地域内の人口密度によって加重した。モデル化されたデータは、米国環境保護庁の大気質システムの測定データと融合させ、モデル化された値と測定値の間の測定誤差を補正し、妊娠期間中の日平均値を算出した。妊娠期間全体での平均 O<sub>3</sub> 濃度は 29.3±6.2 ppb、最小値は 13.4 ppb、最大値は 46.4 ppb であった。解析では、ポアソン回帰モデルを用い、全妊娠期間、第 1 三半期、分娩日、および分娩前 7 日間のそれぞれの期間における平均大気汚染物質曝露量に対する死産の相対リスク及び 95%信頼区間を推定した。一部の女性 (8.6%) は追跡期間中に 1 回以上妊娠したため、一般化推定式におけるロバスト分散推定を用いて対象者内相関を求めた。大気汚染物質曝露を連続スケールで分析し、各大気汚染物質の四分位範囲 (IQR) 増加あたりの相対リスク (RR) を算出した。また、各妊娠期間での死産について層別化解析を行った。さらに、母親の喘息と死産リスクに関連する大気汚染との相互作用についても検討した。O<sub>3</sub> 曝露の IQR 増加に伴う出生 10 万人あたりの過剰死産症例数を推定するために、寄与リスク (AR) についても算出した (AR=Ie-Iu、Ie: 暴露中の死産発生率、Iu: 背景での死産発生率)。解析の結果、O<sub>3</sub> への慢性及び急性の出生前曝露は死産のリスク増加と関連しており、妊娠第 1 三半期及び妊娠期間全体の日平均 O<sub>3</sub> 濃度 IQR (第 1 三半期 12.3 ppb 妊娠期間 7.8 ppb) 増加あたり、それぞれ 18% (95%CI: 0, 39)、39% (95%CI: 5, 84) リスクが増加した。これは、妊娠第 1 三半期及び妊娠期間中の O<sub>3</sub> 曝露に起因した死産が、それぞれ出生 100,000 例あたり約 111 例及び 241 例となることに相当する。また、分娩 1 週間前の急性 O<sub>3</sub> 曝露も死産のリスクと関

連しており、特に2,3,5~7日目の曝露で顕著であった。例として、分娩2日目のO<sub>3</sub>濃度IQR(17.7 ppb)増加あたり、15%(95%CI: 1, 31)のリスク増加と関連している。これは出生100,000例あたりの死産の過剰症例数約95例に相当し、分娩2日目のO<sub>3</sub>濃度10 ppb増加あたりではリスクが8%(95%CI: 1, 16)増加することを意味する。また、分娩前の他の数日間では、O<sub>3</sub>濃度10 ppb増加あたりのリスク増加は7~12%の範囲である。親の喘息と死産リスクに関連する大気汚染との相互作用については、O<sub>3</sub>曝露と有意な関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、慢性及び分娩前数日間の急性O<sub>3</sub>曝露は、死産リスクの増加と有意に関連し、米国における年間約8,000人の死産は、妊娠中のO<sub>3</sub>曝露に起因することが示唆されるとした。

Ha *et al.* (2018) は、一般的な大気汚染物質曝露と妊娠による死亡との関連性を評価するため、米国ミシガン州とテキサス州の16の郡で2005年から2009年の間に実施された多施設前向きコホート研究に参加した501組のカップルのうち、妊娠が認められなかったカップル、単胎妊娠が認められなかったカップル、またはジオコードを使用できなかったカップルを除いた単胎妊娠343例を対象としたコホート研究を実施した。アウトカムの測定では、黄体形成ホルモンにより測定される排卵日から妊娠喪失または出産までの期間を測定した。ここで、妊娠喪失とは、妊娠検査陽性後の尿中妊娠検査陰性判定、臨床的に確認された妊娠喪失、妊娠期間によっては月経開始と定義した。曝露評価では、局地的な排出データ、気象要因、汚染物質の大気中の光化学的性質などの入力から12×12 km<sup>2</sup>の分解能で大気汚染濃度を推定するmodified Community Multiscale Air Quality modelsを用いて推定した。測定誤差を減らすために、モデルによる推定値について逆距離重み付けを用いて米国環境保護庁の大気質システムにおける地方大気モニターの実測レベルと融合させた。曝露量を推定するために、カップルの住所をArcGIS (ESRI)を用いてジオコード化し、Community Multiscale Air Qualityモデルからのグリッド出力に空間的にリンクさせ、夫婦が居住するグリッドにおける1日の推定平均濃度を割り当てた。曝露量は排卵前2週間、妊娠最後の2週間、全妊娠期間について平均した。全妊娠期間のO<sub>3</sub>濃度の50パーセンタイル値は25.0 ppbであった。未調整および調整Cox比例ハザードモデルを用いて妊娠喪失までの時間をモデル化し、汚染物質濃度の四分位範囲(IQR)の増加に対する妊娠損失のハザード比(HR)および95%信頼区間(CI)を推定した。調整モデルでは、季節、研究場所、母親の年齢、母親の人種、出産経験、母親の教育、収入、妊娠初期のカフェイン摂取量、母親のBMI、妊娠初期のマルチビタミン摂取量、母親と父親の血中コチニンレベルについて調整した。解析の結果、オゾンへの全妊娠期間の慢性曝露の平均は、妊娠喪失のリスクと正の相関を示した。オゾン曝露量のIQRの増加(25パーセンタイル値から75パーセンタイル値への増加)は、妊娠喪失リスクの12%増加(HR=1.12, 95%CI: 1.07, 1.17)と関連していた。以上より、著者らは、低~中等度のバックグラウンド汚染レベルの地域で妊娠を試みたカップルの前向きコホートでは、妊娠期間全体を通してオゾンへの慢性曝露が妊娠喪失と関連していることがわかった。

Yang *et al.* (2018f)は、中国人集団における高レベルの大気汚染物質への曝露が、死産のリスク増加と関連し、胎児が最も影響を受けやすい妊娠期間を特定することを目的として、2011年6月10日から2013年6月9日の間に武漢における出生のうち、武漢の中心地区に住む母親の妊娠20~42週目の単胎児出生であり、目立った先天性異常がなく、曝露データが得られた95,354件の出生

を対象とした調査を実施した。アウトカムについては、女性と子供のための武漢医療健康センター (Wuhan Medical and Health Center for Women and Children) の母子健康管理情報システム (Wuhan Maternal and Child Health Management Information System) の登録データを使用し、死産を対象とした。曝露評価では、武漢環境モニタリングセンターの9つの国家大気質自動測定局からのデータ。O<sub>3</sub>の濃度を自動的かつ連続的に1日24時間収集。1日平均濃度を算出。大気汚染物質の濃度は、妊婦の居住地域に最も近い測定局が妊婦の曝露地域として割り当てられた。3種類の平均濃度((1)月平均曝露濃度：特定の月の間のすべての汚染物質濃度の平均、(2)妊娠第1、第2、第3三半期平均濃度：妊娠第1、第2、第3三半期におけるすべての利用可能な汚染物質の濃度の平均、(3)全妊娠期間平均濃度：妊娠前の最初の日から出産までのすべての日ごとのすべての利用可能な汚染物質の濃度の平均)が用いられた。観察期間中のO<sub>3</sub>の濃度範囲は、全妊娠期間平均濃度で74.9(14.4)μg/m<sup>3</sup>であった。解析は、記述統計学的手法を用いて、妊娠アウトカムの人口統計学的特性を記述し、異なる変数に応じた総出生数、生児出生数、死産の頻度と割合を示した。生児出産と死産の間の人口統計学および医学的特性の違いを比較するために、カイ二乗検定を行った。ロジスティック回帰を行い、死産との関連を示す各大気汚染物質について関連性を調べた。回帰モデルには、1種類の大気汚染物質のみを考慮した単一汚染物質モデルと、2種類の大気汚染物質のあらゆる組み合わせを同時に考慮した2汚染物質モデルの2種類を使用した。これらの回帰モデルでは、各曝露期間を別々に評価した。各汚染物質への曝露と死産との関連は、O<sub>3</sub>については10μg/m<sup>3</sup>変化あたりのオッズ比(OR)とその95%信頼区間を用いて報告した。大気汚染物質の各ペア間の関連性の測定にはピアソン相関係数を用いた。P<0.05を統計的に有意とした。本研究におけるすべての統計解析は、SASバージョン9.2を用いた。解析の結果、単一汚染物質モデルでは、妊娠のどの段階でも死産とO<sub>3</sub>曝露との間に有意な関連性は認められなかった(全妊娠期間平均O<sub>3</sub>曝露10μg/m<sup>3</sup>増加あたりの調整後死産OR=0.92(95%CI: 0.84, 1.01))。また、大気汚染物質と28週目カットオフでの死産との関連性を調べる追加分析を行ったが、死産とO<sub>3</sub>曝露との間に正の相関は認められなかった(全妊娠期間平均O<sub>3</sub>曝露10μg/m<sup>3</sup>増加あたりの調整後死産OR=0.99(95%CI: 0.95, 1.03))。2汚染物質モデルでは、O<sub>3</sub>については正の有意な関連性は認められなかった。以上の結果より著者らは、高レベルのPM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、COへの曝露が死産のリスクを増加させるとともに、環境大気汚染曝露の影響を最も受けやすい妊娠期間は妊娠後期(第3期)であることが明らかになったとし、O<sub>3</sub>については、死産との間に関連性は認められなかったとしている。

Rammah *et al.* (2019b) は、2008年1月1日から2013年12月31日の期間で、アメリカテキサス州ハリス郡において、対象地域に居住する母親による期間中の全単胎出産394,393人のうち、在胎週数及び体重のデータが欠損、妊娠期間が20~44週以外、出生時体重-在胎週数が不自然なデータ、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く358,366人(死産児は1,599人、出生児は356,767人)を対象に、妊娠中の出生前O<sub>3</sub>曝露の時間変化に関連する死産リスクを検討することを目的にケース・クロスオーバー研究を行った。アウトカムは、死産(妊娠20週以降の非意図的子宮内胎児死亡)とし、Texas Department of State Health Servicesから出産、胎児死亡のデータを取得した。なお、州の定義に基づき死産を判断した。曝露評価では、2007年1月から2013年12月の期間にかけて、グレーターヒューストン地区の8郡

(Brazoria, Chambers, Fort Bend, Galveston, Harris, Liberty, Montgomery, Waller) における Texas Commission on Environmental Quality のモニターの測定データを手に入れた。O<sub>3</sub>については49測定局のデータを取得し(期間中の25%以上の欠測値は除外した)、母親の居住地に最も近い3カ所の測定値を用い、逆距離加重法により妊娠から出産日または胎児死亡日までの毎日の母体への曝露量を割り当てた。O<sub>3</sub>の日最高8時間値は死産児で37.71 ppb、出生児で37.88 ppbであった。解析は、短期O<sub>3</sub>曝露と死産との関連性を検討するため、対称的雙方向サンプリングを用いて、死産日の前3週間と後3週間の間、各1週間の間隔をあけて、1症例あたり6つの対照期間を選択した。ラグ1~6日目の曝露を検討し、1~2日目、1~3日目、1~4日目、1~5日目、1~6日目の移動平均曝露も検討した。オッズ比と95%信頼区間を得るために条件付きロジスティック回帰を適用し、日平均見かけ温度で調整したモデルを用いた。統計解析はすべて、SASバージョン9.4及びArcGIS Desktopを用いて実施した。なお、調整因子は見かけの気温、母親の年齢、人種/民族性、教育、喫煙、妊娠前のBMI、出産前ケア来院回数とした。本研究の結果、全妊娠期間におけるO<sub>3</sub>への曝露増加により、死産のリスクが増加した(IQR 3.6 ppb 増加あたり HR は 1.09 (95%CI: 1.01, 1.18)、IQR 1 ppb あたり HR は 1.03, 95%CI: 1.00, 1.05)。人種/民族の層別化では、ヒスパニック系の女性においてリスクが高いことが認められた(O<sub>3</sub> IQR あたりの HR は 1.14, 95%CI: 1.02, 1.27)。また、妊娠期間の層別化では、妊娠37週未満の女性は妊娠37週以上の女性よりもO<sub>3</sub>による死産のリスクが高いことが認められた(O<sub>3</sub> IQR あたり妊娠37週未満の女性の HR は 1.13, 95%CI: 1.04, 1.23、妊娠37週以上の女性の HR は 1.05, 95%CI: 0.87, 1.27)。以上の結果より著者らは、妊娠中の母親のO<sub>3</sub>曝露が死産リスクと関連し、ヒスパニック系女性及び妊娠期間が短い女性は特にリスクが高い可能性があるとした。

Zang *et al.* (2019) は、中国の沿岸地域における出生前大気汚染曝露と死産率との関連性を調査することを目的として、2015年1月1日~2017年12月31日に中国江蘇省塩城市(Yancheng)の大気観測所から10 km 以内で妊娠28週以降に出産した59,868件のうちの死産587件を対象として前向きコホート研究を実施した。アウトカムについては、死産を対象とし、本研究では、死産は妊娠28週から42週の間に出産した胎児で、分娩後のいかなる時点においても心拍や呼吸のような生命反応を示さなかった胎児と定義した。死産の記録は、Yancheng の妊婦が全員登録する必要がある Yancheng Maternal and Child Healthcare (YMCH) システムに登録された記録を利用した。本研究の対象となる基準は次の通り。(1) 母親が永住権を持ち、Yancheng での出産を予定していること (2) 重大な先天性異常のない単胎出産であること (3) 妊娠28~42週目に出産したこと (4) 本研究への参加を志願したこと。曝露評価では、Yancheng Environmental Protection Bureau (YEPB) により設置された自動大気質観測所で自動的かつ連続的に測定されたデータを用いた。大気汚染物質のデータは、中国国家環境保護総局(SEPA) が推奨する標準化された方法で測定された。試験期間中、20日未満の数時間の欠測値が確認され、対応する日の平均値が記入された。本研究の妊婦については、YMXH システムに登録された居住地に従って、最も近いモニタリングステーションからの測定値を曝露評価に用いた。コミュニティから対応するモニタリングステーションまでの最長距離は10 km 未満であった。調査期間中のO<sub>3</sub>の濃度範囲は、8時間平均値で78.2±5.9 µg/m<sup>3</sup>であった。解析は、カテゴリカルデータは頻度とパーセントで記述し、連続データは平均値、標準偏差、パーセンタイルで要約した。出生児と死産児の医学的および人口統計学的

特徴をカイ二乗検定で比較した。次に、大気汚染物質と死産との関連性を調整因子について調整した上で、ロジスティック回帰法により評価した。大気汚染物質間の相関関係は、ピアソン相関検定で評価した。まず、1つの汚染物質のみをモデルに含める単一汚染物質モデルを採用し、その後、各2つの汚染物質の可能な組み合わせをモデルに含める2汚染物質モデルを使用した。すべての統計解析はSPSS 22.0ソフトウェアを用いて行い、 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。解析の結果、 $O_3$ 濃度  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりの死産のRRは、第1妊娠期(妊娠1-13週)で1.05(95%CI: 1.01-1.09)、第3妊娠期(27週以降)で1.04(95%CI: 1.05-1.08)であり、 $O_3$ 濃度と死産に正の関連がみられた。以上の結果より著者らは、妊娠期間または妊娠期間全体を通じて、 $PM_{2.5}$ 、 $PM_{10}$ 、および $O_3$ が  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加するごとに死産のリスクがあることが示されたとしている。

## 1.2. 出生体重、早産、胎児の成長

Ritz *et al.* (2000)は、1989~1993年にカリフォルニア州南部(米国)で出生した単胎の新生児97,158人(早産(妊娠37週未満の出生)8,745人)について、妊娠中の大気汚染曝露が早産の発生に及ぼす影響を検討した。大気汚染物質は17ヶ所の測定局( $PM_{10}$ については8ヶ所)におけるCO、 $NO_2$ 、 $O_3$ 、 $PM_{10}$ の測定値から得られた日平均値( $O_3$ については午前9時~午後5時の8時間平均値、COについては午前6時~9時の3時間平均値)を求め、母親の住所から最も近い測定局の値を割り当て、妊娠期間中(妊娠第1、2か月、出生前1、2、4、6、8、12、26週間及び全妊娠期間)の平均曝露濃度を推定した。出生前6週間、妊娠第1か月の曝露濃度の平均(範囲)は $PM_{10}$ :47.5(12.3-152.3)、49.3(9.5-178.8)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、CO:2.61(0.37-8.81)、2.70(0.36-9.12) ppm、 $O_3$ :36.9(3.3-117)、36.9(2.6-124) ppbだった。ロジスティック回帰により、期間中の大気汚染濃度四分位毎の早産に対するリスク比を推定したところ、出生前6週間の $PM_{10}$ 、妊娠第1か月のCOとの間には量-反応関係が認められた。また、線形回帰による分析では、出生前6週間、妊娠第1か月の大気中 $PM_{10}$ 濃度の平均値が  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  増加するとそれぞれ20%(95%CI: 9, 33)、16%(95%CI: 6, 26)早産のリスクが増加した。母親の年齢、人種、教育、兄弟、前回出産からの期間、出産前ケア、新生児性別、喫煙等について調整すると出生前6週間の $PM_{10}$ によるリスク増加は15%(95%CI: 3, 29)となった。 $PM_{10}$ の影響には地域的な傾向は認められなかった。一方、CO曝露については出生前6週間の曝露の影響は内陸部でのみ一貫して認められ(3 ppm 上昇あたりのリスク比1.13(95%CI: 1.08, 1.18))、妊娠第1か月の曝露の影響は全測定局については小さかった(調整前の3 ppm 上昇あたりのリスク比1.04(95%CI: 1.01, 1.09)、調整後のリスク比1.04(95%CI: 0.99, 1.09))。 $O_3$ については明確な影響は認められなかった。

Ha *et al.* (2001)は、1996年1月~1997年12月の2年間にわたりソウル(韓国)において、満期(妊娠37~44週)での出産276,763件のうち低出生体重(2,500g未満、全体で2.8%)と妊娠中の大気汚染曝露との関係を検討した。平滑化プロットを用いたGAMにより妊娠週、母親の年齢、父親の教育レベル、経産回数、乳児の性別を調整して、各大気汚染物質について量-反応関係を解析した。TSPの24時間平均濃度は、妊娠初期3か月では25パーセンタイル値76.7  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、50パーセンタイル値82.3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、75パーセンタイル値91.0  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、妊娠後期3か月ではそれぞれ72.6  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、82.3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、91.3  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。また、 $O_3$ の日中8時間平均濃度は、妊娠初期3か月では25パーセンタイル値15.6 ppb、50パーセンタイル値22.4 ppb、75パーセンタイル値29.2 ppb、妊娠後

期3か月ではそれぞれ 14.9 ppb、23.3 ppb、31.0 ppb であった。妊娠初期3か月間のCOの24時間平均濃度について IQR 上昇当たりの低出生体重の調整相対リスクは 1.08(95%CI: 1.04, 1.12)であり、NO<sub>2</sub>の24時間平均濃度については 1.07(95%CI: 1.03, 1.11)、SO<sub>2</sub>の24時間平均濃度については 1.06(95%CI: 1.02, 1.10)、TSPの24時間平均濃度については 1.04(95%CI: 1.00, 1.08)といずれも有意であった。一方、O<sub>3</sub>については 0.92(95%CI: 0.88, 0.96)と高濃度になるほど有意に相対リスクが減少した。妊娠後期における大気汚染物質への曝露については、CO及びNO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、TSPへの曝露は高濃度になるほど有意にリスクが減少、O<sub>3</sub>への曝露は高濃度になるほど有意にリスクが増大し、O<sub>3</sub>濃度のIQR上昇当たりの相対リスクは 1.09(95%CI: 1.04, 1.14)であり、妊娠初期とは逆の結果となった。

Chen *et al.* (2002)は、ネバダ州 Washoe 郡(米国)で 1991~1999 年の 39,338 件の出産(37~44 週の単胎出産)について出生時体重と妊娠期間3か月毎の大気汚染との関連性を調べた。PM<sub>10</sub>の24時間平均濃度の平均値は 31.53(範囲 0.97~157.32) µg/m<sup>3</sup>、COの8時間平均濃度の平均値は 0.98(範囲 0.25~4.87) ppm、O<sub>3</sub>の8時間平均濃度の平均値は 27.23(範囲 2.76~62.44) ppb であった。子供の性別、母親の居住地、教育歴、喫煙歴、薬使用、飲酒、年齢、人種、体重増加を調整した後で、妊娠後期3か月間のPM<sub>10</sub>濃度と出生時体重との間に有意な関連性が認められた。重回帰分析では、妊娠後期における24時間PM<sub>10</sub>濃度の10 µg/m<sup>3</sup>の増加で出生時体重は 11g(95%CI: 2.3, 19.8)の低下がみられた。しかし、CO及びO<sub>3</sub>に関しては、出生時体重との有意な関連はみられなかった。なお、多重ロジスティック回帰分析では、PM<sub>10</sub>やCO及びO<sub>3</sub>の濃度と2,500g以下の低出生体重のリスクとは関連がみられなかった。

Liu *et al.* (2003) は、1986~1998年にカナダ、バンクーバーで出生した単生児229,085人を対象に、大気汚染物質(二酸化硫黄(SO<sub>2</sub>)、二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)、一酸化炭素(CO)およびオゾン(O<sub>3</sub>)の環境中濃度と早産、低出生体重、子宮内発育遅延(IUGR)との関連性を調べた。アウトカムの測定では、Statistics Canada (Fair and Cyr, 1993)の出生データベースから出生データ(出生日、出生体重、在胎期間、出産歴、出生順序、母親と父親の年齢、および居住地)を入手し、早産、低出生体重、子宮内発育遅延(IUGR)を対象とした。曝露評価では、1985年4月1日~1998年12月31日までのバンクーバーの13地点での継続的なサンプリングデータを用いた。測定値はモニタリングステーションで1時間毎に平均化し、これらの時間測定値から毎日の平均(24時間)を算出した。線形内挿法を用いて汚染物質の欠測データ(毎日の観測の総数の1%未満)を推定し、13年間を通して毎日の汚染物質のデータが利用できるようにした。大気汚染記録上の日付を出生日及び妊娠期間と一致させ、周囲のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CO、およびO<sub>3</sub>について、妊娠の各月または妊娠三半期の母体曝露レベルを算出した。これらは、各母親の居住地の全モニターによる全日測定値の算術平均によって推定した。O<sub>3</sub>の1日平均濃度は 13.4 ppb であった (Table 1)。解析では、母親の年齢、出産歴、乳児の性別、在胎期間または出生時体重、出生月で調整した上で、多重ロジスティック回帰を用いて、大気汚染物質による影響のオッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を推定した。解析の結果、O<sub>3</sub>曝露と低出生体重の関連について、妊娠最初の月のO<sub>3</sub>濃度10.0 ppb増加あたり、調整後のORは 1.04 (95%CI: 0.95, 1.13)であった。また、O<sub>3</sub>曝露と早産の関連について、妊娠最初の月のO<sub>3</sub>濃度10.0 ppb増加あたり、調整後のORは 0.98 (95%CI: 0.89, 1.03)であった。O<sub>3</sub>

については妊娠最初の月の IUGR リスクの有意な増加は認められなかった。妊娠三半期の IUGR の解析では、妊娠第 2 三半期の O<sub>3</sub> 濃度 10.0 ppb 増加あたりの調整後の OR は 1.08 (95% CI: 1.01, 1.15) であった。以上より、比較的 low 濃度のガス状大気汚染物質は、多様な大気汚染プロファイルに曝露される集団における出生アウトカムに悪影響を及ぼすと結論されている (O<sub>3</sub> の影響に関する結論の記載なし)。

Gouveia *et al.* (2004) は、妊娠中の屋外大気汚染への曝露と出生時体重との関係を調査する目的で、1997 年のサンパウロの出生例のうち、単胎妊娠であり妊娠期間に関する完全な情報が得られたもののうち早産を除いた 179,460 例を対象とした横断研究を行った。アウトカムの測定では、ブラジル保健省の出生情報システム (SINASC) より、生児出生に関するデータ (母親の年齢、母親の教育、居住地、出産歴、出産前ケアの受診回数、妊娠回数、妊娠週数、生年月日、出産場所、分娩方法、アプガースコア、出生体重、性別などの情報) を入手した。曝露評価では、サンパウロの環境機関である CETESB から、4~12 ヶ所のモニタリングサイトで測定された大気汚染データを入手した。SO<sub>2</sub> とレスピラブル粒子 (PM<sub>10</sub>) の 1 日平均 (24 時間平均)、NO<sub>2</sub> と O<sub>3</sub> の日最高 1 時間値、CO の日最高 8 時間値に基づき、すべてのモニタリングステーションの利用可能なデータを平均し、毎日の市街地レベルを計算した。O<sub>3</sub> の平均 (SD) 濃度は 63.0 (33.5) µg/m<sup>3</sup> であった。解析では、正期産 (> 妊娠 37 週) の単胎出生児を対象に、出生時体重と大気汚染との関係を解析した。妊娠の各トリメスターにおける大気汚染への母親の曝露について、各大気汚染物質への約 3 カ月の平均曝露を割り当て、ロジスティック回帰を用いて低出生体重に関連する母体および妊娠因子を同定した。母親の年齢が出生時体重に非線形の影響を及ぼすことを考慮し、一般化加法モデル (GAM) モデルを用いて回帰分析を行い、乳児の性別、母親の年齢、母親の教育、出産前ケア、出産の種類、出生月、季節的パターンについて調整した上で妊娠各 3 ヶ月期の大気汚染への平均曝露に関連する出生時体重の変化を評価した。単一および複数の汚染モデルを検討した。解析の結果、妊娠第 1 三半期の O<sub>3</sub> 曝露と出生時体重について逆相関がみられ、O<sub>3</sub> 濃度 10 µg/m<sup>3</sup> 増加あたりの出生時体重の変化は -1.6 (95%CI: -12.8, 9.5) であった。妊娠第 2 三半期及び妊娠第 3 三半期の O<sub>3</sub> 曝露と出生時体重の関連については、O<sub>3</sub> 濃度 10 µg/m<sup>3</sup> 増加あたりの出生時体重の変化が妊娠第 2 三半期で -0.1 (95%CI: -11.9, 11.7)、第 3 三半期で -3.0 (95%CI: -15.4, 9.4) と逆相関がみられたが、ほとんど有意差はなかった。また、O<sub>3</sub> 濃度の四分位に応じた妊娠の各トリメスターにおける低出生体重の調整オッズ比 (OR) を解析した結果、O<sub>3</sub> 曝露と低出生体重の間に関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> に関する結論は記載していないが、妊娠の各トリメスターと出生時体重には逆相関がみられたとした。

Lin *et al.* (2004b) は、台湾の台北、高雄における 1995~1997 年の満期産単胎出生児を対象として、妊娠中の大気汚染物質曝露と出生体重 < 2,500 g の低出生体重との関連性を評価した。性別、妊娠週数、出生体重等の出生関連データを台湾出生登録から取得したところ、対象者中、母親が結婚していない、病院外での出産、出生体重 1,000~5,000 g の範囲外、大気質測定局から居住地までの距離が 3 km より大きい者を除外した解析対象は 92,288 人、このうち低出生体重であったのは 2,069 人であった。大気汚染物質曝露については、台湾環境保護局が運営する各市 5 ヶ所の大気質測定局の測定値の日平均値を得たところ、期間中の平均値は O<sub>3</sub> については測定局により 15.86~



47.78 ppb の範囲にあった。母親の出産時居住地区から最も近い測定局の日平均濃度を妊娠第 1、2、3 三半期及び全妊娠期間について平均した濃度を各対象者に割り当て、曝露濃度分布の第 1 四分位を低曝露群、第 2～3 四分位を中曝露群、第 4 四分位を高曝露群とした。妊娠週数、性別、出生順、母親の年齢、学歴、出生季節を調整したロジスティック回帰モデルを用いて、低曝露群と比較した中、高曝露群における満期産低出生体重の OR を求めた。解析の結果、全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 濃度について低曝露群(<19.6 ppm)と比較した、中曝露群(19.6～42.1 ppm)、高曝露群(42.1 ppm<)の低出生体重 OR はそれぞれ 1.10 (95%CI: 0.95, 1.28)、1.13 (95%CI:0.92, 1.38)で、O<sub>3</sub> 濃度と低出生体重に関連性はみられなかった。妊娠第 1、2、3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と低出生体重についても同様に関連性はみられなかった。

Mannes *et al.* (2005)はオーストラリアのニューサウスウェールズ州シドニーにおける 1998～2000 年の妊娠週数 20 週以上、出生体重 400g 以上の単胎出生児 138,056 人を対象として、妊娠中の大気汚染物質曝露と出生体重、胎児発育不全との関連性を評価した。アウトカムについては、州保健局の Midwives Data Collection(MDC)の出生体重、妊娠週数などのデータを入手した。胎児発育不全は、妊娠週数における出生体重平均値を標準偏差の 2 倍以上下回る体重での出生と定義され、13,402 人が該当した。大気汚染物質曝露は州環境保護局から 14 測定局の測定値を入手したところ、O<sub>3</sub>については 1997 年 4 月～2000 年 12 月の間の日最高 1 時間濃度の平均値(SD)は 31.6(14.6) ppb、濃度分布範囲は 3.2～126.7 ppb であった。日最高 1 時間 O<sub>3</sub> 濃度の出生前 30 日間、妊娠第 1、2、3 三半期の平均値を各対象者に割り当て、出生体重を連続的な従属変数とし、母親の年齢、母親の喫煙、原住民族、社会経済状況、妊娠中第 1 回もしくは第 2 回受診時妊娠週数、出生季節、経産を調整した線形回帰モデルを用いて各期間平均 O<sub>3</sub> 濃度 1 ppb あたりの出生体重変化量を求めた。解析の結果、O<sub>3</sub> 単一汚染物質モデルでは、妊娠第 2 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と出生体重に負の関連性がみられた (1ppb あたりの体重変化-0.75g, 95%CI: -1.38, -0.12)。対象者を測定局から 5km 以内の postcode 地区居住者に限定すると、O<sub>3</sub> の解析については 45,730 人が対象となり、妊娠第 2 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度と出生体重に正の関連性がみられ(1ppb あたりの体重変化 8.77g, 95%CI: 1.05, 16.49)、PM<sub>10</sub> との 2 汚染物質モデル、第 1、第 3 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度を調整したモデルでは正の関連性が維持された一方、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。胎児発育不全についてはカテゴリ変数として、交絡因子を調整したロジスティック回帰モデルを用いて各期間平均 O<sub>3</sub> 濃度 1ppb あたりの OR を求めた。解析の結果、妊娠第 2 三半期平均 O<sub>3</sub> 濃度との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)。しかし、対象者を測定局から 5km 以内の postcode 地区居住者に限定すると胎児発育不全は 5,460 人で妊娠中のいずれの期間においても O<sub>3</sub> 濃度との関連性はみられなくなった。

Salam *et al.* (2005)は、米国、カリフォルニアにおいて、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub>、CO への長期曝露と低出生体重及び胎内発達遅延との関連性を検討するためにコホート研究を行った。対象者は Children's Health Study に参加した対象者であり、1975～1987 年にカリフォルニアで出生した 6,259 児で、出生証明書とのリンケージが可能であり、かつ、妊娠期間 37～44 週で出生した 3,901 名の児童とした。対象者は男児 48.4%、母の妊娠期間中の喫煙 18.8%、ヒスパニック 28.3%、アフリカン 4.7%であり、低出生体重が 1.8 %、胎内発達遅延が 15.0 %含まれていた。一般線形混合モデル

を用いて解析を行った。このとき、母年齢、出産間隔、出産回数、妊娠中の喫煙、社会経済的状況、婚姻、糖尿病、子の性別、人種、季節効果により調整した。50 km 以内の測定局に対して居住地の郵便番号の区分の重心までの距離により重みづけした。O<sub>3</sub> については 100 km 以内の測定局の番号に基づき算出した値とした。曝露評価期間は対照とした小児の妊娠期間であり、平均濃度は PM<sub>10</sub> で 45.8 µg/m<sup>3</sup>(SD = 12.9 µg/m<sup>3</sup>, IQR=18 µg/m<sup>3</sup>)、O<sub>3</sub> の 24 時間の平均濃度は、27.3 ppb(SD = 8.7 ppb, IQR = 12 ppb)であった。出生体重を連続変数として扱った場合、単汚染物質モデルでは、O<sub>3</sub> 濃度の IQR 上昇当たり 47.2g(95%CI: -67.0, -27.4)の減少が認められ、この関連性は、妊娠中期の濃度や後期の濃度においても認められた。この関連性は、CO を共変量とした複数汚染物質モデルでは消失したが、PM<sub>10</sub> を共変量とした解析では認められた。さらに、前期、中期、後期の O<sub>3</sub> 濃度を同時にモデルに含めた解析では、後期の濃度との有意な関連性が認められた(-36.9 g(95%CI: -58.9, -15.0))。ただし、有意ではなかったモデルにおいても、O<sub>3</sub> 濃度の上昇と出生体重の減少という関連の方向性は同じであった。低出生体重を出生体重<2,500 と定義した場合のオッズ比については、単汚染物質モデルにおいて、妊娠後期に有意な関連性が認められた(OR=1.4(95%CI: 1.0, 1.9))。また、体内発達遅延の相対リスクについては、単汚染物質モデルにおいて、妊娠通期及び後期において有意な関連性が認められた(それぞれ OR=1.2(95%CI: 1.0, 1.4)、OR=1.2(95%CI: 1.0, 1.3))。また、O<sub>3</sub> 濃度により 10 パーセンタイル値ごとにグループ化して解析した結果、O<sub>3</sub> 濃度と低出生体重の相対リスクには、O<sub>3</sub> 濃度が概ね 30 ppb を超えると量-反応関係の傾向があることが認められた。

Wilhelm and Ritz (2005)は、米国カリフォルニア州ロサンゼルス郡で、大気測定局から半径 2 マイル以内が面積の 60%を占める郵便番号の場所に居住する 1994-2000 年に出生した 141,475 人 (Zip-Code レベルコホート) と、大気測定局から半径 5 マイル以内に位置する郵便番号の場所に居住する 1994-2000 年に出生した 994,832 人を対象に、一意の識別子 (ローカルファイル番号、生年月日及び郵便番号) に基づいて州レベルのデータにリンクし、ジオコード化できた 840,472 人中、4 マイル以内に居住し、在胎収集及び出生児体重が得られた 498,235 人から出生時体重が 500 g 未満または 5,000 g 以上、在胎期間に誤りがあるもの、多胎出産、妊娠期間中のモニタリングデータが不十分なサンプル等は除いた住所レベルコホートを対象とし、大気汚染物質曝露と出生時低体重 (LBW) 及び早産との関連について調査した。アウトカムについては、カリフォルニア州保健局が提供する出生証明書から、在胎期間及び出生時体重に関する情報を取得し、LBW 及び早産について判断した。曝露評価では、サウスコースト大気質管理地区 (SCAQMD) が収集したモニタリングデータを取得し、O<sub>3</sub> 測定値については Zip-Code レベルの解析では 16 測定局、住所レベルの解析では 12 測定局のデータを利用した。出生証明書で報告された出生日と在胎期間に基づいて、被験者の各妊娠期間の開始日と終了日 (妊娠全体、妊娠三半期、出生の 6 週間前) の平均大気汚染物質濃度を算出した。O<sub>3</sub> は 1 時間値を基にして平均値を求めた。調査期間の平均 O<sub>3</sub> 濃度は、第 1 三半期 2.15 pphm (範囲: 0.43–4.12 pphm)、第 3 三半期 2.22 pphm (範囲: 0.38–4.18 pphm) 及び出生 6 週間前 2.21 pphm (範囲: 0.15–5.85 pphm) であった。解析では、ロジスティック回帰モデルを用いて大気汚染物質濃度と LBW 及び早産との関連性を解析した。大気汚染物質濃度は<25 パーセンタイル、25~<75 パーセンタイル及び≥75 パーセンタイルに分け、基準カテゴリーとして 25 パーセンタイル未満の濃度への曝露を用いた。LBW 及び早産に対する既知の危険因子について調整

し、出生時体重については妊娠週数も調整に含め、妊娠最終週の体重増加の傾きの平準化を捉えるために線形及び2次項をモデルに入力した。解析の結果、LBWとO<sub>3</sub>濃度の関連については、CO及び/またはPM<sub>10</sub>で調整したどのモデルにおいても、関連はみられなかった。早産との関連については、曝露期間を妊娠1ヵ月目に限定したとき、全ての汚染物質で調整したモデルにおいてO<sub>3</sub>曝露による早産のリスクが著しく増加した(O<sub>3</sub>濃度1pphm増加あたりのRR=1.23, 95%CI: 1.06, 1.42、O<sub>3</sub>濃度1.42pphm以上2.97pphm未満のRR=1.45, 95%CI: 1.16, 1.80、O<sub>3</sub>濃度2.97pphm以上のRR=1.74, 95%CI: 1.31, 2.32、いずれも住所レベル別の解析)。また、第2三半期のO<sub>3</sub>濃度と早産の間に正の関連が認められたが、この関連は全ての汚染物質を含めた場合に限られた(1pphm増加あたりのRR=1.38, 95%CI: 1.14, 1.66)。以上の結果より著者らは、妊娠1ヵ月目のO<sub>3</sub>曝露は早産のリスクを増加させるとした。

Dugandzic *et al.* (2006)は、Nova Scotia(カナダにおいて、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>と、低出生体重などの胎児発育遅延との関連性を検討するために1988年1月～2000年12月にコホート研究を行った。対象者は妊娠期間が37週以上であり、単胎児で出生し、曝露評価に使用する大気汚染曝露データを対比することが可能な74,284人とした。母親平均年齢28.6歳(SD=5.2)、喫煙割合24.9%であった。対象者は、測定局(18か所)から半径25km以内に居住している母親に限定し、周囲に測定局が複数ある場合は距離で重みづけした平均値を曝露濃度とした。曝露評価期間は1988年1月～2000年12月で健康情報収集の期間と一致していた。各汚染物質の24時間平均濃度の研究期間中の平均値(最小値-最大値)は、PM<sub>10</sub>で17 µg/m<sup>3</sup>(14-53 µg/m<sup>3</sup>, IQR=5 µg/m<sup>3</sup>)、O<sub>3</sub>で21 ppb(17-43 ppb, IQR=7 ppb)、SO<sub>2</sub>で10 ppb(7-38 ppb, IQR=7 ppb)であった。妊娠期間中の大気汚染濃度と出生体重との関連性を、ロジスティック回帰分析を用いて解析した。このとき、出生児の性、妊娠期間、及び、母の年齢、出産経験、喫煙経験、妊娠前産後の体重変化、流産の経験、死産の経験、低出生体重の経験、世帯収入を調整した。O<sub>3</sub>濃度と低出生体重(< 2,500 g)の関連をみると、O<sub>3</sub>濃度のIQR(7 ppb)上昇あたりの低出産体重となる相対リスクは、単変量解析の結果で、妊娠前期の曝露で1.01(95%CI: 0.90, 1.44)、妊娠中期で1.03(95%CI: 0.92, 1.17)、妊娠後期で0.94(95%CI: 0.83, 1.07)であった。諸要因で調整した解析においてもO<sub>3</sub>と低出産体重との関連性は認められなかった。

Hansen *et al.* (2006)は、オーストラリア、クイーンズランド州Brisbaneにおける2000年7月～2003年6月の単胎出生児28,200人を対象として妊娠中のO<sub>3</sub>曝露と早産との関連性を解析した。州の保健周産期データ収集ユニットから出産データを取得したところ、対象出生児中1,583人が妊娠37週未満の早産であった。曝露については、クイーンズランド州環境保護庁Air services unitから市内測定局のデータを入手し、O<sub>3</sub>に関しては日最高8時間平均濃度の市内4測定局平均値から第1, 2, 3ヶ月、出産1, 2, 3ヶ月前の月平均値、妊娠第1三半期(90日間)平均値、出産前3ヵ月間(90日間)平均値を求めた。日最高8時間平均O<sub>3</sub>濃度の期間中の平均値(SD)は26.7(7.8)ppb、濃度分布範囲は6.7～61.1ppbであった。出生季節、出生児性別、母親年齢、経産、原住民、妊婦健診受診回数、婚姻、中絶/流産回数、出産方法、社会経済指数を調整したロジスティック回帰モデルによって、各期間平均O<sub>3</sub>濃度IQR上昇あたりの早産のOR及び95%信頼区間を求めた。解析の結果、妊娠第1三半期平均、妊娠第1, 2, 3ヵ月の月平均の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3カ月間平均、出産1、2、3カ月前の月平均の O<sub>3</sub> 濃度と早産に関連性はみられなかった。

Hansen *et al.* (2007) は、オーストラリアクイーンズランド州 Brisbane (2000年7月～2003年6月)における単胎児正期産を対象に、出生時体重と在胎不当過小 (SAG) と妊娠中の環境汚染との関連を調べた。26,617人の新生児のうち、1,890例 (7.1%) が在胎不当過少 (SGA) に分類された。アウトカムの測定では、クイーンズランド州保健周産期データ収集ユニットから、2000年7月1日～2003年6月30日の Brisbane におけるすべての単生児出生の出生データを収集し、妊娠中に Brisbane 地方自治体地域 (半径約 20 km) に居住した母親から生まれた新生児のみのデータを集計した。胎児の成長の指標として、出生時体重、頭囲 (HC)、歯冠長 (CHL)、および在胎不当過少 (SGA) を用いた。曝露評価では、クイーンズランド州政府のクイーンズランド環境保護庁 Air services unit から、大気汚染物質 (オゾン (O<sub>3</sub>)、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、空気力学的直径が 10mm の粒子状物質 (PM<sub>10</sub>)、比濁計で測定した視程低下粒子 (bsp) の毎時の測定値を入手した。O<sub>3</sub> の 8 時間平均 (日最高 8 時間値) を算出した。調査期間中の O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) は、26.7 (7.8) ppb であった。解析では、線形回帰モデルを用いて平均出生時体重、HC、CHL の変化を調べ、多重ロジスティック回帰モデルを用いて SGA のオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を算出した。新生児の性別、在胎週数、母親の年齢、出産歴、過去の流産/流産、婚姻、先住民、出産前の来院回数、分娩方法、SES 指標、出産の季節について調整した。解析の結果、妊娠三半期毎の O<sub>3</sub> 曝露は出生時体重及び SGA のリスク増加と関連しなかった。月毎の曝露について検討した結果、4 か月目の O<sub>3</sub> 曝露と SGA リスク増加との関連がみられたが、有意差についてはボーダーラインであった (四分位範囲 (IQR) 当たりの OR=1.12 (95%CI: 1.00, 1.25))。一方、O<sub>3</sub> 曝露と HC 及び CHL 減少との間に関連はみられなかった。以上より、著者らは、Brisbane では、妊娠中の大気汚染物質への曝露が胎児発育不全と関連していることを示唆する強力な根拠はなかったと結論した。

Jalaludin *et al.* (2007) は、シドニー大都市圏における 6 種の一般的な都市大気汚染物質への出生前曝露が早産に及ぼす影響を評価する目的で、1998～2000 年におけるシドニーの全出産例のうち、多胎妊娠、妊娠性高血圧または妊娠糖尿病の女性から生まれた新生児、妊娠 42 週以上の出産を除く 65,814 例を対象に調査を行った。妊娠期間の平均は 39 週であり、3,596 例 (5.5%) が早産であった。アウトカムの測定では、シドニー大都市圏 (2001 年の総人口は約 380 万人) の全出産に関する情報 (母親の人口統計学的要素、妊娠、出産に関する詳細および乳児の情報) を、ニューサウスウェールズ保健省の助産師データコレクション (MDC) から入手した。早産は妊娠期間 37 週未満と定義した。曝露評価では、大気汚染データ (粒子状物質 (24 時間平均)、O<sub>3</sub> (日最高 1 時間値)、NO<sub>2</sub> (1 時間平均)、CO (8 時間平均)、SO<sub>2</sub> (日最高 1 時間値)) および気象データをニューサウスウェールズ州環境保全局から入手した。シドニー大都市圏内の 14 の測定局のデータが利用可能であった。O<sub>3</sub> 濃度の年平均 (SD) は 30.9 (14.19) ppb であった。各測定局の大気汚染データを、測定局から 5 km 以内の郵便番号の居住地に住む母親にマッチングさせた。出生ごとに妊娠第 1 三半期、出生前 3 ヶ月、受胎推定日の 1 カ月後、出産前 1 ヶ月の各汚染物質の平均濃度を算出し、妊

娠中の各大気汚染物質への曝露量を推定した。解析では、ロジスティック回帰モデルを用い、妊娠期間をカテゴリー変数（早産：37 週未満、正期出産：37 週以上 42 週未満）として、大気汚染物質濃度の単位増加あたりのオッズ比（OR）と 95%信頼区間（95%CI）を示した。基本モデルを開発後、大気汚染変数を基本モデルに追加し、大気汚染物質と早産の関連性を決定した。次いで、単一の汚染物質モデルに第 2 の大気汚染物質を加えることによって 2 汚染物質モデルを構築した。母親の年齢、妊娠中の母親の喫煙、初回出産前来院時の在胎週数（ $\leq 20$  週または  $>20$  週）、先住民、社会経済的状態（SES）、受胎の季節で調整した。解析の結果、全対象者に対して解析を行った結果では、出生前の 1 ヶ月および 3 ヶ月についてはいずれの大気汚染物質濃度も早産に有意な影響を及ぼさなかった。また、妊娠 1 ヶ月目の  $O_3$  への曝露は早産に対する有意な影響を及ぼさなかったが、妊娠第 1 三半期の  $O_3$  への曝露は、早産に対し有意な影響を及ぼした（OR = 1.01, 95%CI: 1.01, 1.02）。一方、定局から 5 km 以内の対象者について解析を行った結果、出生前の 1 ヶ月および 3 ヶ月の大気汚染物質濃度は、早産に影響を及ぼさなかったが、妊娠 1 ヶ月目の  $O_3$  への曝露は、早産のリスクを増加させた（OR = 1.60, 95%CI: 1.23, 2.03）。妊娠第 1 三半期の  $O_3$  への曝露は、早産に対し有意な影響を及ぼした（OR = 0.81, 95%CI: 0.67, 0.98）。2 汚染物質モデルでの解析の結果、妊娠第 1 三半期の  $O_3$  濃度は依然として早産の有意な予測因子であったが（OR = 1.02 ~ 1.08）、妊娠の最初の 3 ヶ月の  $O_3$  濃度は、早産の有意な予測因子ではなかった。受胎時期と妊娠第 1 三半期での  $O_3$  曝露の関連について、シドニーの全対象者に対して解析した結果、春と夏に妊娠した場合、リスクを有意に減少させることが示された（春の OR = 1.093, 95%CI: 1.019, 1.071、夏の OR = 1.031, 95%CI: 1.023, 1.040）。2 汚染物質モデルでは、春に妊娠した乳児の早産に対する  $O_3$  の影響は、他の汚染物質をモデルに加えても有意であった（OR = 1.07 ~ 1.10）。以上の結果より著者らは、 $O_3$  と早産について一貫性のない関連性を考慮すると、我々の研究の中でも、また他の発表された研究と比較した場合でも、有害な影響を慎重に解釈することが重要であるとした。

Liu *et al.* (2007)は、カナダのカルガリー市、エドモント市、モントリオール市において、妊娠期における  $PM_{2.5}$ 、 $O_3$ 、 $NO_2$ 、 $SO_2$ 、CO 曝露と胎内発達遅延との関連性を検討するためにコホート研究を行った。対象者は 1986 ~ 2000 年に妊娠期間 37 週 ~ 42 週で単胎児出生し、大気汚染の曝露データが得られた 386,202 人（男児 196,503 人、初産 176,994 人）とした。1986 ~ 2000 年の全カナダにおける出生児の性別・妊娠期間別体重分布において、出生体重が 10 パーセント未満である場合に体内発達遅延とした。この対象集団全体における胎内発達遅延は 10.9% であった。曝露評価期間は 1985 年 4 月 ~ 1999 年 12 月であり、健康情報収集の期間と一致していた。この間の  $PM_{2.5}$  の平均濃度は、 $12.2 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $6.3 \sim 29.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , IQR 8.7)、 $O_3$  の平均濃度は 16.5 ppb ( $9.7 \sim 32.1$  ppb, IQR 12.6 ppb)、 $NO_2$  の平均濃度は、24.0 ppb ( $17.5 \sim 40.5$  ppb, IQR 11.6)、 $SO_2$  の平均濃度は、3.9 ppb ( $2.0 \sim 10.0$ , IQR : 3.0 ppb)、CO の平均濃度は、1.1 ppb ( $0.6 \sim 2.3$  ppb, IQR 0.7)であった。ロジスティック回帰分析による解析を行った。このとき、母親の年齢、出産経験、出生児の性別、出生の季節、都市区分、出生の年代を調整した。 $O_3$  による体内発達遅延のリスクの増加は、月別（1 ヶ月 ~ 9 ヶ月）の解析、妊娠期間別（前期、中期、後期）の解析いずれにおいても認められず、 $O_3$  濃度の上昇により体内発達遅延を予防するネガティブな方向性の影響がみられ、妊娠期間 8 か月と 9 か月の曝露では有意に体内発達遅延が減少した。なお、CO、 $NO_2$ 、 $PM_{2.5}$  については単一物質モデルでは体内発達遅延との関連性が認められ、これらの 3 物質を同時にモデルに含めた複数

物質モデルでは CO だけに関連性が認められた。

Brauer *et al.* (2008) は、在胎不当過小 (SGA) 出生時体重、低出生体重 (LBW)、早期産に対する大気汚染の影響を時空間曝露測定法を用いて評価する目的で、カナダのブリティッシュコロンビア州バンクーバーで 4 年間 (1999~2002 年) に出生した小児 92,158 例のうち、単胎児出生であり完全な共変量データが得られ、母親の母親の居住歴がわかる 70,249 例を対象としたコホート研究を実施した。アウトカムの測定では、ブリティッシュコロンビア州政府保健省からの医療サービスおよび入院データと British Columbia Reproductive Care Program が管理する州の周産期データベースの記録を入手し、バイタル統計記録を用いて在胎不当過小 (SGA)、低出生体重 (LBW)、早産を同定した。SGA は、性別で層別化した出生時体重がコホートの 10%未満と定義した。正期産児の LBW は妊娠 37 週以上で出生体重が 2,500g 未満とし、早産児は妊娠期間が 37 週未満とした。曝露評価では、オゾンについては、ブリティッシュコロンビア環境省とメトロバンクーバーによって運営される 24 のモニターで毎日測定した。モニタリングデータは、郵便番号で個人に割り当てられた。濃度の割り当ては、最も近いモニターの測定値の割り当て (Nearest) による方法と逆距離重み付け (IDW) アプローチにより行った。最も近いモニターの測定値の割り当てでは、関心のある郵便番号に最も近い 10 km 以内のモニターの濃度を毎日割り当て、妊娠期間中の各個人の月平均値を計算した。IDW アプローチでは、50 km 以内の最も近い 3 台のモニターの逆距離加重平均を用いて月平均濃度を計算した。月平均を用いて、妊娠期間全体、妊娠の最初と最後の 30 日、および妊娠の最初と最後の 3 ヶ月の各母親の平均曝露量を計算した。解析では、ロジスティック回帰を用いて、SGA、LBW、早産に関する平均大気汚染濃度のリスクを推定した。妊娠 30 週未満、30~34 週、35~37 週の出生児、および妊娠各週のコホートの 5 パーセント未満の出生時体重についてサブグループ解析を実施した。出生時の性別、第一国、出産暦、母親の年齢、妊娠中の母親の喫煙状況、出生年月、収入、母親の教育について調整を行った。解析の結果、オゾンはすべての主要な交通関連大気汚染物質と高い負の相関があり (IDW に基づく CO について  $r=-0.83$ ; IDW に基づく NO について  $r=-0.86$ )、主に保護的な関連性を示したことから、これ以上の結果は提示されていない。

Hansen *et al.* (2008) は、胎児超音波測定値と妊娠初期の大気汚染との関連性を検討する目的で、1993 年 1 月から 2003 年 4 月の間にオーストラリアのクイーンズランド州ブリスベンで超音波スキュンのためにクリニックに来院した女性のうち、大気汚染モニタリングサイトから 14 km 以内に居住する妊婦の妊娠 13~26 週の 15,623 回の超音波スキュンを対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、ブリスベンの私立の超音波クリニックから胎児超音波測定値 (両頭頂径 (BPD)、大腿骨長 (FL)、腹囲 (AC)、頭囲 (HC)) を入手した。曝露評価では、クイーンズランド州環境保護庁航空局 (QEPA) からブリスベンとその周辺地域の大気汚染と気象データを入手した。オゾン ( $O_3$ )、二酸化窒素、二酸化硫黄、空気力学的直径 10  $\mu m$  未満の粒子状物質 ( $PM_{10}$ ) について、1 時間ごとの測定値が得られた。 $O_3$  については 8 時間平均を算出した。 $O_3$  の年間平均濃度は 24.8 ppb であった。解析では、大気汚染物質と超音波測定値の関係を 4 段階で解析した。第 1 段階では、4 つの超音波測定値のそれぞれを、在胎期間、母親の年齢、および SES 指数の四分位数に対して回帰した。第 2 段階では、症例クロスオーバー分析に類似した層別回帰法により、季節

による交絡を除去した。次いで、気温による交絡を除去するために、第 2 段階で調整された大気汚染物質を調整された気温に対して回帰した。最終段階では、層別化した超音波測定残渣を、気温および汚染の調整推定値および胎児性別に対して回帰した。解析の結果について、モニタリングサイトからの距離ごとに妊娠 31~60 日の O<sub>3</sub> 濃度と超音波測定値の変化の関連を解析した結果、O<sub>3</sub> モニタリングサイトから 2 km 地点では大気汚染の増加と超音波測定値の減少に有意な関連がみられ、距離が増加するにつれて関連性はゼロに向かって減少した。妊娠 4 か月目までの大気汚染物質曝露に伴う超音波測定値の変化について、調整後の結果では、O<sub>3</sub> 濃度に関連した AC の低下がみられ、妊娠 31~60 日目の O<sub>3</sub> 曝露により、8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度 8 ppb 増加あたり AC が 1.42 mm (95%CI: -2.74, -0.09) 減少した。以上より、著者らは、環境大気汚染は超音波測定値に強い影響を及ぼしたと結論している。

Currie *et al.* (2009) は、ニュージャージー州(米国)において、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、CO と周産期の異常との関連性を検討した。対象者はニュージャージー州健康局(the New Jersey Department of Health)の 1989~2003 年の出生・新生児死亡データをもとに、出生数 1,754,861 人から居住地のコード化が可能で、測定局から半径 10 km 以内に居住する母親から出生した新生児 628,874 人、そのうち 1 人以上の兄弟がいる 283,393 人を解析対象とした。対象となる母親及び出産の特性としては、出生時平均体重 3236.4 g(SD=660.6)、低体重児割合 10.7%、乳児死亡 0.86%、平均妊娠期間 38.55 週、母親の出産時平均年齢は 27.75 歳、喫煙経験者の比率は 12%、婚姻割合は 59%、アフリカ系 35%、ヒスパニック系 20%であった。線形回帰分析による解析を行い、降水、気温、母親の年齢、母親の教育歴、出生順、多胎、母親の婚姻、子の性別、母親の人種、母親の喫煙、季節トレンド(月、年)を調整した。なお、乳児死亡をアウトカムとする場合には、出生時の健康状態を調整要因に追加した。各大気汚染物質の妊娠後期平均濃度(SD)/生後 1 週間平均濃度(SD)は、PM<sub>10</sub> で 29.7 μg/m<sup>3</sup>(7.39 μg/m<sup>3</sup>)/29.5 μg/m<sup>3</sup>(14.8 μg/m<sup>3</sup>)、O<sub>3</sub> で 36 ppb(15 ppb)/36.2 ppb(18.05 ppb)、CO で 1.60 ppm(0.758 ppm)/1.60 ppm (0.848 ppm)であった。妊娠前期、中期、後期別に単位 O<sub>3</sub> 濃度上昇当たりの出生時体重、妊娠期間、乳児死亡率を解析したが、関連性は認められなかった。

Darrow *et al.* (2009) は、妊娠中の大気汚染の環境レベルと早産との関連を調査する目的で、米国ジョージア州アトランタにおいて 1994 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日までに妊娠 20 週以上に達した、重大な構造的先天異常のない単胎児出生 476,489 件を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。アウトカムの測定では、ジョージア州公衆衛生局より、アトランタ 5 郡 (Cobb, Clayton, DeKalb, Fulton, Gwinnett) に居住する母親の出産に関するバイタル・レコード・データを入手し、早産 (妊娠 37 週以前の生存出生) データを集計した。曝露評価では、米国環境保護庁の Air Quality System、ジョージア工科大学の PM<sub>2.5</sub> Network、アトランタ近郊の Aerosol Research and Inhalation Epidemiology Study (ARIES) モニターで測定された CO、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> (日最高 1 時間値)、O<sub>3</sub> (日最高 8 時間値)、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>2.5-10</sub>、PM<sub>2.5</sub> 成分の 24 時間平均値を入手した。CO、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub> については、毎日の集団加重空間平均値を算出した (この方法では、20 郡の大都市圏内の所定の日に各汚染物質について利用可能なすべてのモニタリングデータを使用し、個々のモニタリングサイトでの欠測データに対してロバストな毎日の空間的複合測定尺度を得た)。時系列の各試験日の曝露量を計算するために、解析対象の曝露ウィンドウの 1 日の空間平均汚染物質濃

度を平均した。妊娠後期の曝露期間については、試験日までの6週間、または試験日までの1週間の平均汚染レベルを割り当てた。受胎日別に早産数を解析した1ヵ月ウィンドウでは、各試験日にその後28日間の平均曝露レベル(すなわち、妊娠最初の月の曝露レベル)を割り当てた。補完的アプローチとして、各モニターから4マイル以内に居住地コードを有する出生コホートについて、最寄りのモニターの測定値を割り当てた。解析では、毎日の早産数を集計し、ポアソン一般化線形モデルを用いて、解析対象の3つの曝露ウィンドウの平均汚染レベルとの関係を解析した。妊娠初期の曝露ウィンドウ(妊娠1ヵ月)の解析では長期トレンド、季節トレンド、人種/民族、婚姻、教育について、妊娠後期の曝露ウィンドウ(ラグ1週間、ラグ6週間)の解析では長期トレンド、季節トレンド、人種/民族、婚姻、教育、在胎週数、在胎週数と母親の特性の相互作用について調整した。解析の結果、O<sub>3</sub>による影響はみられなかった。

Morello-Frosch *et al.* (2010) は、出生前の環境汚染曝露が正期出生時の平均出生時体重および出生時低体重リスクに及ぼす影響を検討する目的で、カリフォルニア州における1996年から2006年の正期産単胎児出生のうち、出産時に大気モニターから10 km以内の国勢調査区またはZIP Code Tabulation Area (ZCTA) に居住していた3,545,177例を対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、California Department of Health Services Natality ファイルから、出生データを入手した。大気汚染物質の環境濃度に関する情報は、米国環境保護庁の大気質システム(AQS)とカリフォルニア州の大気測定情報報告システム(CalAIRS)の2つの情報源から入手した。出産ごとに、妊娠の各週に、ジオコードタイプ(2000年または1990年の国勢調査区、または2000年のZCTA)に特異的な汚染物質ごとの週平均濃度測定値を割り当てることにより、妊娠期間全体および妊娠三半期の曝露測定値を算出した。O<sub>3</sub>濃度の平均(SD)は2.35(0.65)pphmであった。解析では、線形多変量モデルを用いて出生時体重(連続データ)に対する大気汚染物質の影響を推定し、ロジスティック回帰モデルを用いて出生時体重(2,500グラム未満と2,500グラム以上の二値アウトカム)に対する大気汚染の影響を推定した。共汚染物質の潜在的交絡効果を評価するために、2つの汚染物質を同時に含むモデルでも検討した。モニターから3 km、5 km、10 kmの距離範囲内の集団に限定した解析を行い、母親の居住区またはZCTAからのモニターへの距離が影響推定に影響するかどうかを評価した。乳児の性別、在胎期間、母親の年齢、配偶者の有無、学業成績、人種/民族、出産歴、出産前ケアへのアクセス、妊娠危険因子の有無、出産年、出産時期、近隣の社会経済的要因、季節について調整した。解析の結果、モニターからの各距離範囲内(3, 5及び10 km)の集団におけるO<sub>3</sub>曝露と出生時体重の関連について、3つの異なる距離範囲のいずれにおいても一貫して低出生体重との関連がみられ、2,500 g以下の低出生体重のオッズ比(OR)は、3 km以内で1.01(95%CI: 0.98, 1.03)、5 km以内で0.98(95%CI: 0.97, 1.00)、10 km以内で0.98(95%CI: 0.97, 0.99)であった。また、モニターからの各距離範囲内(3, 5及び10 km)の集団における妊娠三半期毎のO<sub>3</sub>曝露と出生時体重との関連について解析した結果、いずれの期間においても低出生体重と関連しており、第1三半期における出生時体重は、モニター3 km以内の集団で-2.9 g(95%CI: -4.4, -1.5)、5 km以内で-2.7 g(95%CI: -3.7, -1.7)、10 km以内で-2.1 g(95%CI: -2.9, -1.4)、第2三半期では、モニター3 km以内の集団で-3.1 g(95%CI: -4.6, -1.6)、5 km以内で-2.2 g(95%CI: -3.2, -1.1)、10 km以内で-2.3 g(95%CI: -3.1, -1.5)、第3三半期では、モニター3 km以内の集団で-3.0 g(95%CI: -4.4, -1.5)、5 km以内で-2.4 g(95%CI: -3.4, -1.4)、10 km以内で-1.3 g(95%CI: -2.1, -0.6)であった。以上より、



著者らは、本研究の結果は母親の大気汚染への曝露が乳児の出生時体重をわずかに低下させる可能性を示していると結論している (O<sub>3</sub>に関する結論なし)。

Darrow *et al.* (2011b) は、正期産児の出生時体重と、一酸化炭素、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>)、オゾン、直径 10 μm 以下の粒子状物質 (PM<sub>10</sub>)、≦ 2.5 μm の粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>)、2.5~10 μm の粒子状物質 (PM<sub>2.5~10</sub>)、PM<sub>2.5</sub> 化学成分の環境レベルの経時的変動との関係を調べる目的で、米国ジョージア州アトランタで 1994 年 1 月 1 日から 2004 年 12 月 31 日の間に妊娠 37 週以上で単胎出生し、主要な先天性構造的異常が認められない非ヒスパニック系アフリカ系、非ヒスパニック系白人、ヒスパニック系乳児のうち、適合基準を満たす 406,627 人を対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、ジョージア州公衆衛生局からアトランタ大都市圏の 5 つの中央郡 (Clayton、Cobb、DeKalb、Fulton、および Gwinnett 郡) に居住する母親の出産に関するバイタル・レコード・データを入手した。曝露評価では、米国環境庁の Air Quality System、アトランタ市中心部にある Aerosol Research and Inhalation Epidemiology Study (ARIES) モニター、Atlanta network における Spatial Aerosol Composition 評価の 3 つの情報源から CO、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> の日最高 1 時間値、O<sub>3</sub> の日最高 8 時間値、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>2.5-10</sub>、PM<sub>2.5</sub> 硫酸塩、PM<sub>2.5</sub> 硝酸塩、PM<sub>2.5</sub> 有機炭素、PM<sub>2.5</sub> 元素炭素、PM<sub>2.5</sub> 水溶性金属指数 (クロム、銅、鉄、マンガン、ニッケル、バナジウムの合計) の 24 時間平均値を測定した。妊娠 1 ヶ月の曝露ウィンドウでは、推定受胎日から 28 日間 (妊娠 14~41 日) から 28 日間の平均値を用いた。妊娠第 3 三半期の曝露ウィンドウでは、妊娠 196 日 (妊娠 28 週) から出生日 (平均期間 83 日、範囲 64~119 日) までの期間の平均値を用いた。妊娠 1 ヶ月、妊娠第 3 三半期の O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) 濃度はそれぞれ、44.8 (15.3)、44.2 (12.5) ppb であった。解析では、線形回帰モデルを用いて、正期産児の出生体重と解析対象とする妊娠期間中の大気汚染物質濃度との関係を評価した。長期トレンド、季節トレンド、在胎週数、出生児の性別、婚姻、教育、年齢、人種/民族、喫煙、出産歴について調整し、単一汚染物質モデルにおいて汚染物質を線形項として解析した。解析の結果、妊娠 1 ヶ月目及び妊娠第 3 三半期の O<sub>3</sub> 濃度 IQR 増加に伴う出生時体重の変化は、妊娠 1 ヶ月目は IQR 増加あたりの出生児体重変化は -1.2 g (95%CI: -7.5, 5.2)、妊娠第 3 三半期では -2.2 g (95%CI: -11.2, 6.9) であり、O<sub>3</sub> 濃度と出生時体重の間にほとんど関連はみられなかった。また、妊娠期間中の O<sub>3</sub> 濃度 IQR 増加による累積効果について、月毎の推定値を用いて解析したところ、妊娠期間中の O<sub>3</sub> 濃度の四分位範囲 (IQR)(23 ppb) の上昇は、出生時体重の 30.8 g の減少と関連していた。さらに、妊娠第 3 三半期における O<sub>3</sub> 濃度と出生時体重の変化について人種及び民族別に解析した結果では、ヒスパニック系 (-11.1 g (95%CI: -22.1, 0.0)) 及び非ヒスパニック系黒人群 (-7.6 g (95%CI: -17.1, 1.8)) では、非ヒスパニック系白人群 (4.3 g (95%CI: -5.1, 13.6)) よりも有意な関連がみられた。

Coneus and Spiess (2012) は、ドイツでの出生から 3 歳までの子供の健康に対する屋外汚染と親の喫煙の影響を調べる目的で、ドイツ社会・経済パネル調査 (SOEP) のデータのうち、2002~2007 年の出生コホートに関するデータ (新生児 1154~1268 人、2~3 歳 629~775 人) を用いて解析を行った。アウトカムの測定は 2002~2007 年、母親へのアンケート調査により実施し、出生時の体重と体長、胎児の発育、小児が後に発症する疾患 (運動障害や視覚障害など) を調査した。曝露評価については、ドイツ連邦環境庁の 11 州の約 500 地点のモニターでの測定値を使用した。SOEP デ

ータを連邦環境庁のデータとリンクさせ、郵便番号に基づき割り出した最寄りの測定局の汚染物質測定値をマッチングさせた。半時間値に基づく月平均値を解析に用いた。O<sub>3</sub>濃度は1歳までの解析に用いた出生前年の月平均値 (SD) は 46.17(12.62) µg/m<sup>3</sup>、2~3歳の解析に用いたアンケート調査前年の月平均値 (SD) は 48.47(13.08) µg/m<sup>3</sup>であった。解析では、年齢群と各汚染物質について、I. 通常の最小二乗モデル、II. 郡-年についての固定効果を含むモデル、III. 郡-年および家族についての固定効果を含むモデルの3種類の異なるモデルセットを用いた。母親の教育、母親の年齢、移民、月収、ひとり親、自治体のサイズ、初産、性別で調整した。解析の結果、O<sub>3</sub>レベルは妊娠期間全体を通して負の影響を及ぼした (モデルIIIにおける妊娠期間中のO<sub>3</sub>レベルと出生時体長との係数: -0.02±0.01、胎児の成長との係数: -0.08±0.05)、出生時体重との係数: -3.26±1.91)。O<sub>3</sub>レベルが高いほど、子供が障害をもつ確率は高くなるが、一部の影響は有意差水準 10%レベルでのみ有意であった (Table 1)。小児への影響については、O<sub>3</sub>レベルは気管支炎 (モデルIIIにおける3年平均O<sub>3</sub>との係数: 0.70±0.3) やその他の障害 (モデルIIIにおける年平均O<sub>3</sub>との係数: 0.7±0.4) をもたらす可能性が高いことが示された (Table 3)。以上より、O<sub>3</sub>レベルは出生時の体長、胎児の成長、幼児の気管支炎等の発症率に影響を及ぼすと結論されている。

Geer *et al.* (2012) は、1998年1月1日から2004年12月31日の期間に、アメリカテキサス州40郡における正期産単胎生児1,548,904人を対象として、環境汚染物質濃度と正期産出生時体重との関連性を評価した。アウトカムは出生時体重とし、Texas Department of State Health Services, Vital Statistics Unit から出生証明書記録を入手した。曝露評価は、1997年から2004年の米国 EPA Air Quality System から取得した、出産時の母親の居住郡内測定局の1日平均値から週平均値を求め、各妊婦について週平均値を統合し、全妊娠期間及び妊娠三半期ごとの曝露量を推定した。全妊娠期間におけるO<sub>3</sub>の1日平均値は25.4(4.9) ppbであった。解析は、出生時体重を連続変数とした線形モデルにより汚染物質以外の変数と出生時体重との関連性を解析し、有意な関連がみられた変数を可能性のある交絡因子として組み込んだ多重汚染物質線形モデルを用い、出生時体重と曝露に関連性を調べた。なお、調整因子は、母親の年齢、出生前ケア、母親の喫煙及び教育状態、人種/民族的要因、社会経済的要因、母親の婚姻状態、妊娠中の喫煙、妊娠中の飲酒、教育とした。本研究の結果、妊娠中の単一汚染物質への曝露と出生時体重との関連性を検討した結果、O<sub>3</sub>の高濃度曝露は出生時体重の減少に関連していた (IQR増加あたり-2.72 g (95%CI: -4.33, -1.11))。妊娠第1三半期と妊娠第2三半期のO<sub>3</sub>曝露と低出生体重は関連していた。以上の結果より著者らは、(妊娠時の) O<sub>3</sub>曝露が出生時低体重のリスクを増加させている可能性があるとした。

Olsson *et al.* (2012) は、オゾン及び車両排気物質 (NO<sub>2</sub>) への曝露による在胎期間の及び早産リスクに対する影響を評価することを目的とし、1988年から1995年にかけて妊娠したグレーター・ストックホルム地域の母親から経膈分娩された単胎児の全例 (n = 115,588) を対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、スウェーデン出生登録から、出生日、出生体重、出生時の身長、母親の喫煙習慣、出産歴、在胎期間および子供の性別に関する情報を入手した。出生日および在胎期間に関する情報を用いて、妊娠日及び妊娠三半期の第1期 (妊娠1~13週) および第2期 (妊娠14~26週) を決定した。曝露評価では、ストックホルム市環境保健局から大気汚染データを入手した。市街地全体の毎日の平均値を用い、NO<sub>2</sub> (日最高1時間値) とO<sub>3</sub> (日最高8時間値) につ

いて、妊娠三半期の平均値と妊娠最終週の平均値を計算した。O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) は、妊娠第 1 三半期、妊娠第 2 三半期、妊娠最終週でそれぞれ 57.1 (13.3)、56.7 (13.7)、59.0 (17.5) µg/m<sup>3</sup> であった。解析では、ロジスティック回帰モデルを用いて、O<sub>3</sub> と NO<sub>2</sub> について 3 つの曝露ウィンドウ (妊娠第 1 三半期、第 2 三半期、早産のリスクのある最終週) と早産 (妊娠 37 週未満) との関連性を解析した。また、完全に調整した多重汚染物質モデルにより、大気汚染と受胎季節の相互作用を検討した。妊娠期間 (連続アウトカムとしての週数) への大気汚染物質曝露の影響を、多重線形回帰モデルを用いて評価した。喫煙習慣、出産歴、子供の性別、気温、相対湿度、季節、長期トレンドについて調整した。解析の結果、妊娠第 1 三半期の O<sub>3</sub> 濃度と早産との間には、未調整モデルと調整モデルの両方で明らかな関連性が認められ、未調整モデルよりも多重汚染モデルで関連性が強かった。オッズ比 (OR) は、個別の曝露ウィンドウモデルで O<sub>3</sub> 濃度 10 µg/m<sup>3</sup> 増加につき 1.08 (95%CI: 1.03, 1.13)、多重曝露ウィンドウモデルでは、O<sub>3</sub> 濃度 10 µg/m<sup>3</sup> 増加につき 1.06 (95%CI: 1.00, 1.13)、未調整 OR は 1.03 (95%CI: 1.01, 1.05) であった。妊娠第 2 三半期では、O<sub>3</sub> と早産の間に正の相関がみられたが、95%信頼区間にはすべてのモデルでゼロが含まれていた。妊娠最終週では、O<sub>3</sub> レベルの上昇と早産との間に明確な関連性はみられなかった。完全に調整したモデルでは、曝露期間に関係なく、高濃度の O<sub>3</sub> は妊娠期間の短縮と関連していた。多重汚染物質-多重曝露ウィンドウモデルにおいては、妊娠第 2 三半期の O<sub>3</sub> 濃度と妊娠期間で最も強い関連性がみられた。O<sub>3</sub> 濃度 10 µg/m<sup>3</sup> 増加で、妊娠期間は 0.07 週間短縮した (95%CI: -0.10, -0.04)。妊娠最終週の高濃度の O<sub>3</sub> への曝露は、妊娠期間の短縮と関連していた。妊娠第 1 三半期に観察された O<sub>3</sub> と早産の関連性は季節によって変動し、早産の OR は、秋は 1.07 (95%CI: 0.98, 1.16)、春は 1.13 (95%CI: 1.05, 1.21) であった。第 1 妊娠三半期での O<sub>3</sub> 曝露と早産との関連性は、秋に受胎した妊娠で最も低く、季節別の解析結果において唯一、信頼区間にゼロが含まれた。以上より、著者らは、O<sub>3</sub> による影響は初期の曝露ウィンドウにおいて、妊娠第 1 三半期にみられることが示されたと結論した。

Laurent *et al.* (2013) は、1997~2006 年の期間に米国南カリフォルニア州のロサンゼルスおよびオレンジ郡の 4 病院の周産期データベースに登録された合計 105,092 件の新生児記録のうち、正期単胎児出産 74,416 件を対象に、正期産児における大気汚染と低出生体重の関係を調査した。アウトカムの測定では、4 病院の周産期データベースの出生児記録から出生時体重を抽出した。曝露評価では、O<sub>3</sub> については、カリフォルニア州大気資源局から大気汚染測定データを入手し、母親の家に最も近いモニタリングステーションで測定された汚染物質濃度を割り当てた。O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) は 35.66 (7.41) ppb であった。解析では、一般化加法モデル (GAM) を用いて、大気汚染指標と出生時低体重 (LBW) との関係について、LBW を出生時体重が 2,500g より低いと定義した二値変数とした解析と出生時体重を連続変数とした解析により検討した。母親の年齢、妊娠期間、貧困、人種/民族、出産暦、出生児の性別について調整し、感度分析の一環として、主要モデルに導入されなかった一部の変数 (母体心疾患、糖尿病、高血圧、妊娠高血圧腎症、妊娠中の体重増加、集団密度) に対する調整の影響、受胎月と受胎年、および病院または郡の調整の影響も検討した。正期出生時体重を連続変数とし、O<sub>3</sub> 濃度と出生時体重の関連について解析した結果、8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度の四分位範囲 (11.50 ppb) 増加あたり 31.36 g の体重減少 (95%CI: -36.82, -25.89, p < 0.01) がみられ、LBW のオッズ比は 1.13 (95%CI: 1.02, 1.25, p = 0.01) であった。しかし、病院または郡について調整した後では、O<sub>3</sub> に関連する LBW のリスクの増加はもはや有意ではなかった。

妊娠期間別の平均測定値に焦点を当てた解析では、 $O_3$ とLBWのリスクの増加との関連がみられ、第2妊娠三半期ではLBWのリスクが最も高く、唯一有意な増加が認められた。以上より、著者らは、環境中のオゾン濃度と、平均出生時体重の減少及びLBWのリスクの増加に関連がみられたと結論した。

Lee *et al.* (2013) は、妊娠初期の大気汚染への曝露と妊娠合併症、出生アウトカムの関連を調査する目的で、1997年から2002年の間に米国ペンシルベニア州アレゲニー郡 (AC) の Magee-Womens 病院で出産した 45,228 件のうち、多胎妊娠、慢性高血圧の女性、慢性糖尿病、出産時の妊娠週数が 15 週未満または 45 週以上、アレゲニー郡以外の住居用郵便番号を除外した 34,705 件を対象としたコホート研究を実施した。アウトカムの測定では、病院の出生記録に基づき妊娠高血圧腎症 (妊娠 20 週後の蛋白尿を伴う妊娠高血圧)、妊娠高血圧 (妊娠後半の収縮期血圧 (SBP)  $\geq 140$  mmHg または拡張期血圧 (DBP)  $\geq 90$  mmHg と定義)、早産、在胎不当過少 (SGA) 児を調査した。妊娠高血圧は、妊娠後半の収縮期血圧 (SBP)  $\geq 140$  mmHg または拡張期血圧 (DBP)  $\geq 90$  mmHg と定義し、妊娠高血圧腎症は、妊娠 20 週後の蛋白尿を伴う妊娠高血圧と定義した。分娩時の妊娠期間は、最終月経期間 (LMP) および子宮の大きさ、胎児の心拍の検出、可能であれば妊娠第 1 または第 2 三半期の超音波検査などの他の測定値に基づいて推定した。曝露評価では、1996～2002年にアレゲニー郡保健局 (ACHD) と米国環境保護庁 (EPA) が収集した大気モニタリングデータに基づき妊娠中の母親の大気汚染への曝露を推定した。 $O_3$ については、試験期間中、AC 及びその隣接する郡の 15 地点で 1 時間ごとの測定値が得られた。大気モニタリングデータから計算した毎日の平均濃度を用いて、時空間クリギング (STOK) により AC のグリッド (0.46 平方マイル) の各重心における毎日の大気汚染濃度を推定した。各郵便番号内の各グリッド重心について各汚染物質の日平均濃度を算出し、妊娠初期の郵便番号に基づき大気汚染濃度を割り当てた。解析では、多重ロジスティック回帰により妊娠初期の大気汚染物質曝露と妊娠高血圧腎症、妊娠性高血圧、早産、SGA との関連性を評価した。各汚染物質の第 1 三半期の平均曝露濃度に基づいて各汚染物質の IQR を計算し、単一汚染物質モデルのみで評価した。妊娠中の母親の人種/民族 (白人、アフリカ系アメリカ人) および喫煙状態によって層別化し、感度分析を行った。また、妊娠高血圧腎症 (有無)、分娩の種類 (自然/適応) による層別解析の検討も行った。妊娠第 1 三半期の平均汚染物質濃度と妊娠高血圧腎症、妊娠性高血圧、早産、SGA との関連性を解析した結果、妊娠高血圧腎症では喫煙について調整した場合のみ  $O_3$  曝露と有意な関連がみられ、 $O_3$  濃度 IQR (16.8 ppb) 増加あたりの調整後 OR は 1.12 (95%CI: 0.89, 1.42) であった。妊娠高血圧については  $O_3$  濃度 IQR 増加あたりの調整後 OR は 1.12 (95%CI: 0.97, 1.29)、早産の調整後 OR は 1.23 (95%CI: 1.01, 1.50) であった (Table 3)。喫煙者の層別解析の結果、喫煙者では  $O_3$  濃度と妊娠高血圧腎症の間により強い関連性が認められたが、喫煙者と非喫煙者の推定値の 95%CI は大きく重なっていた ( $O_3$  濃度 16.8 ppb 増加あたりの喫煙者の調整後 OR=1.23 (95%CI: 0.68, 2.23); 非喫煙者の調整後 OR=1.10 (95%CI: 0.86, 1.41))。妊娠高血圧については喫煙者の調整後 OR は 0.92 (95%CI: 0.64, 1.34)、非喫煙者の調整後 OR は 1.16 (95%CI: 0.98, 1.37)、早産については喫煙者の調整後 OR は 1.46 (95%CI: 0.99, 2.13)、非喫煙者の調整後 OR は 1.15 (95%CI: 0.92, 1.45) であった (Table 4)。以上より、著者らは、妊娠初期の  $O_3$  への曝露が、妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、早産の発症リスクを増大させる可能性があるとして結論した。

Schifano *et al.* (2013) は、Rome (イタリア) の 2001 年 1 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日の期間の the Certificate of Delivery Care Registry にて収集された 132,691 件の出産事例を対象に、気温及び PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> の平均濃度と早期出産の出現についての関連を時系列研究として実施した。出産事例は Rome 在住で 1 人出産の自然分娩及び帝王切開 (22 週以降) を対象とし、早期出産は 22~36 週 (155~259 日) の間の出産とした。気温は市内近傍の空港で測定された気温データを用いて、暖候期 (4-10 月) の日最高実効気温 (the daily maximum apparent temperature : MAT) 及び寒候期 (11-3 月) の日最低気温 (Minimum daily temperature : TMIN) を解析の対象とした。大気汚染物質濃度は Lazio Environmental Protection Agency が都市域内で測定しているデータを利用して、PM<sub>10</sub> と NO<sub>2</sub> は 24 時間平均濃度、O<sub>3</sub> は日最高 8 時間値 (移動平均値) を解析した。解析方法は一般化加法モデルとし、出産日の 30 日前までのラグをとり、調整因子は、Registry にて合わせて収集されている季節、社会経済条件、臨床リスク要因とした。早期出産は対象事例の 6% を占めている。暖候期、2 日前の最高気温に関連がみられ、1°C の増加に対して 1.9% の増加 (95%CI : 0.86,2.87) であった。また、暖候期、12-22 日前の PM<sub>10</sub> 濃度に関連がみられ、1µg/m<sup>3</sup> の増加に対して 0.69% の増加 (95%CI : 0.23,1.15) であったが、O<sub>3</sub> については関連性がみられなかった。

Gray *et al.* (2014) は、2002~2006 年の米国ノースカロライナ州において、大気中 PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub> 濃度と出生時の状況 (低体重、早産等の発生) との関連を調査した。大気汚染物質濃度は、PM<sub>2.5</sub> については日平均値、O<sub>3</sub> については日最高 8 時間値を EPA 大気汚染物質データベースから入手した (対象期間中平均濃度 (標準偏差) ; PM<sub>2.5</sub>=13.6 (1.7) g/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>=43.2 (4.0) ppb)。解析の対象は、保健統計センターに登録されている出生児 604,757 名のうち、出産 4 回目未満で母親の年齢が 15~44 才、多胎と先天奇形児を除いた在胎週数 25 週以降および 41 週未満、出産時体重 400g 以上等の条件に該当する 457,642 児とし、線形ロジスティック回帰モデルを用いて、出産週数、母親の学歴、出産年齢、妊娠中の喫煙、出産年、出産回数、児の性別、世帯所得などを調整因子とした。解析の結果、妊娠期間中の大気 O<sub>3</sub> 濃度 IQR 増加あたり、出産時体重は 7.4g 減少 (95% CI: 5.2,9.5) すると算定された。妊娠期間中大気 O<sub>3</sub> 濃度の IQR 増加あたりの調整オッズ比は、SFD 児が 1.04 (95% CI: 1.03,1.06)、低体重児出産が 1.06 (95% CI: 1.03,1.09) となったが、早産リスクの有意な上昇は認められなかった。また、非ヒスパニック系黒人の出産時体重は、O<sub>3</sub> 曝露濃度の上昇に伴い、非ヒスパニック系白人に比べて有意に低下する傾向がみられ (-188.2g, 95% CI: -184.3,-192.1)、ヒスパニック系人種の出産時体重においても同様の結果となった (-47.3g, 95% CI: -42.4,-52.3)。非ヒスパニック系黒人では、低体重児、早産および SFD 児 (出生体重児が在胎週数に比べて小さい) の出生時の発生リスクが、O<sub>3</sub> 濃度上昇に伴い高くなる傾向がみられた (調整後オッズ比はそれぞれ 2.15 (95% CI: 2.06,2.23)、1.46 (95% CI: 1.43,1.51)、2.20 (95% CI: 2.14,2.26))。

Ha *et al.* (2014) は、2004 年 1 月 1 日から 2005 年 12 月 31 日にかけて、アメリカのフロリダ州における全単胎児出産の 445,028 人のうち、フロリダ州在住で出産データが揃っており、体重 (500~5000 g) と妊娠期間 (140~320 日) が範囲内にある 423,719 人を対象に、空気力学的直径が 2.5 µm 未満の粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) 及び O<sub>3</sub> などを含む大気汚染物質への出生前曝露が、正期低出生体重 (LBW)、早産 (PTD) 及び早期早産 (VPTD) などの有害影響がみられた出生アウトカム (ABO)

のリスクを評価することを目的としてコホート研究を行った。アウトカムは、LBW (妊娠 37 週以降の出産で 2500 g 以下)、PTD (妊娠 37 週以前の出産)、VPTD (妊娠 32 週以前の出産) とし、Florida Vital Statistics からデータを取得した。曝露評価では、2003 年から 2005 年における米国環境保護庁 (US EPA) の Air Quality System (AQS) からの測定データと Community Multi-scale Air Quality モデルからの出力を組み合わせた階層的ベイズ予測モデル (HBM) から取得した。HBM から得られた O<sub>3</sub> の日最高 8 時間値を母親の出産時の住所により割り当てられた。O<sub>3</sub> の日最高 8 時間値は、妊娠第 1 三半期で 37.2 (6.0) ppb、妊娠第 2 三半期で 37.6 (6.1) ppb、妊娠第 3 三半期で 37.4 (6.1) ppb、妊娠期間全体で 37.4 (4.1) ppb であった (Table 2)。解析は、単変量及び多変量ロジスティック回帰モデルを用いて、LBW、PTD 及び VPTD のリスクに対する PM<sub>2.5</sub> 及び O<sub>3</sub> の影響を検討した。その後、多重汚染モデルを適用して、相互に対する潜在的影響を調整した後の影響を推定した。データ解析は SAS 9.3 を用いて行った。なお、調整因子は、乳児の性別、母親の年齢、在胎週数、母親の教育、母親の人種、結婚歴、出産前ケアの有無、妊娠中のタバコ使用、妊娠中のアルコール摂取の有無、母体リスク因子の有無、母親の感染症、母親の合併症、妊娠時期、収入、都会性、生まれた年、他の出生アウトカムとした。解析の結果、妊娠第 3 三半期及び妊娠期間全体の O<sub>3</sub> 曝露は、LBW のリスクに負の影響を及ぼした (Table 3)。O<sub>3</sub> 曝露による各 IQR の増加は、他の共変量で調整した場合、妊娠第 3 三半期の LBW リスクが約 6%低下し、妊娠期間全体では 6%低下した。また、妊娠第 2 三半期及び妊娠期間全体の O<sub>3</sub> 曝露による各 IQR 増加において、PTD リスクはそれぞれ 2.3%及び 2.8%増加し、O<sub>3</sub> の影響は VPTD リスクでも同様であった。多重汚染モデルでは、O<sub>3</sub> は LBW と負の相関を示しているが、PTD 及び VPTD とは妊娠期間全体の場合のみ正の相関がみられた (Table 4)。測定局から 5 マイル以内の全出産について、最も近い測定局のデータを曝露量とし感度分析を行ったところ、O<sub>3</sub> 曝露と ABO の負の相関は有意でなくなり、妊娠第 1、第 2、第 3 三半期及び妊娠期間全体の O<sub>3</sub> 曝露 IQR 増加あたりの LBW の OR はそれぞれ 0.966 (95%CI: 0.911, 1.025)、1.017 (95%CI: 0.961, 1.075)、0.960 (95%CI: 0.907, 1.016)、0.974 (95%CI: 0.920, 1.031) であった。以上の結果より著者らは、妊婦への O<sub>3</sub> 曝露は PTD と VPTD のリスクを増加させるが、LBW のリスクは減少させることが明らかとなったとした。

Laurent *et al.* (2014) は Low birth weight (LBW) と大気汚染物質の関連を後ろ向きコホート研究にて調査した。2001 年から 2008 年のロサンゼルス郡の出生証明記録より、一定の条件で除外した 960,945 人の母親を対象とした。一次粒子、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、住居から一定半径 (50, 150, 250, 350m) 内にある幹線道路の交通密度、道路延長をリスク要因とし、人種、教育、出産数、プライマリーケアを開始した妊娠期、新生児の性別はカテゴリー変数とし、妊娠年齢、妊娠期間、世帯収入中央値は平滑スプライン曲線で調整した一般化加法モデルを用い、IQR を単位曝露として低体重の出生を評価した。O<sub>3</sub> と LBW の関連に有意性は見られなかった。人種による層別解析では非ヒスパニック系白人の新生児に O<sub>3</sub> による LBW リスク増が見られた。糖尿病患者では O<sub>3</sub> と LBW により強い関連が見られたとしている。

Ritz *et al.* (2014) は、カリフォルニア州ロサンゼルスで 1993~1996 年に追跡した 500 人以上の妊娠女性の前向き出生コホートにおいて、大気汚染の胎児の成長に対する影響を調べた。対象は、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 歳以上で、英語かスペイン語で会話ので

きる妊娠 20 週未満の単胎妊婦 688 人のうち、1 回以上追跡調査に参加し、妊娠 307 日以下、体重 500 g 以上で出産した妊婦 566 人の胎児とした。アウトカムについては、超音波検査者によって胎児の大腿骨長、腹囲、頭囲、両頭頂径が測定された。妊娠 18-20 (平均 19.1) 週、28-30 (平均 28.8) 週、35-37 (平均 36.7) 週の追跡調査時に測定し、478 人が 3 回、66 人が 2 回、22 人が 1 回測定された。曝露評価では、O<sub>3</sub> 濃度を U.S. EPA Air Quality System 及び南カリフォルニア大学 Children's Health Study から得られた観測データを用いて推定した。O<sub>3</sub> は 8 時間平均値 (10-18 時) とし、1 日の平均値を、次の 3 つの妊娠期間にわたって各女性について平均化した。受胎推定日から第 1 回目の超音波検査日までの妊娠約 0~19 週 (期間 1)、第 1 回目の超音波検査日から第 2 回目の超音波検査日までの妊娠約 19~29 週 (期間 2)、第 2 回目の超音波検査日から第 3 回目の超音波検査日までの妊娠約 29~37 週 (期間 3)。ベースラインで報告された参加者の住所に基づき、50 km 以内にある最も近い 4 つの測定局または 5 km 以内の測定局における測定値を距離二乗逆加重平均により平均妊娠期曝露量を推定した。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は期間 1 (妊娠約 0~19 週) では 35.4 (12.8) ppb、期間 2 (妊娠約 19~29 週) では 40.2 (15.9) ppb、期間 3 (妊娠約 29~37 週) では 40.3 (17.1) ppb であった。解析は、胎児発育データは、妊娠あたり最大 3 時点について縦断的に収集した。すべてのモデルは、SAS 9.2 (SAS Institute, Cary NC) の混合手順を用いて、制限付き最尤推定(REML) を用いて適合させた。観察期間は、19、28、37 週のそれぞれの妊娠週数の任意の来院期間を中心に、±1 週間の 2 週間に制限した。成長は在胎期間と非線形関係にあった。モデルを受胎から最後の訪問の平均時間までの全成長に関してパラメータ化した。データに線形調整を当てはめて、平均来院時間と比較して早期または後期の来院時間を調整した。各来院時および各アウトカムについて異なる線形調整を行った。単位あたりおよび四分位範囲 (IQR) の大気汚染曝露測定値の増加を評価した。妊娠中の喫煙歴、妊娠中の感染症、肥満 (妊娠前の BMI が 30 以上)、測定局から 5 km 以内の居住地について層別分析を行った。調整因子は、出産時の母親の年齢、人種/民族性 (白人、黒人、ヒスパニック/アジア人/その他)、教育 (高校卒未満、高校卒、一部の大学)、過去の出産歴などであった。解析の結果、8 時間平均 O<sub>3</sub> の受胎日-第 1 回検査日 (妊娠約 0~19 週) 平均 IQR 上昇当たりの調整後両頭頂径成長は 0.05 mm (95%CI: -0.30, 0.39)、第 1-第 2 回検査日 (妊娠約 19~29 週) 平均に対しては 0.09 mm (95%CI: -0.23 0.41)、第 2-第 3 回検査日 (妊娠約 29~37 週) 平均に対しては 0.03 mm (95%CI: -0.37, 0.42) であり、有意な関連は無かった。頭囲、腹囲、大腿骨長についても有意な関連は無かった。以上の結果より、著者らは 8 時間平均 O<sub>3</sub> の超音波検査間の平均値と、胎児成長指標との間には一貫したパターンは観察されなかったとした。

Vinikoor-Imler *et al.* (2014) は、2003 年から 2005 年にかけて、アメリカノースカロライナ州において出生した合計 312,638 人の乳児を対象に、妊娠中の母親の微粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) 及び O<sub>3</sub> への曝露が、正期産低体重と在胎不当過少のリスクと関連するかどうかを単一及び共汚染物質モデルを用いて解析した。アウトカムは在胎不当過少児、正期産低体重児とし、North Carolina State Center for Health Statistics の出生記録から入手した。曝露評価は、US EPA Air Quality System の測定データと USEPA の CMAQ モデルを用いた階層ベイズモデルにより、ジオコード化された出産時の母親の居住地を 12×12 km のグリッドにマッチさせ、1 時間ごとの濃度から妊娠第 1、2、3 三半期の平均濃度を算出した。妊娠第 1 三半期の O<sub>3</sub> 濃度は、在胎不当過少児で 40.85 (10.13) ppb、妊娠期間に対して正常な成長の低出生体重児で 40.69 (10.05) ppb、正期産低出生体重児で 40.55 (10.48) ppb、

正期産正常出生体重児で 40.72 (10.04) ppb であった。妊娠第 2 三半期の O<sub>3</sub> 濃度は、在胎不当過少児で 40.76 (9.12) ppb、妊娠期間に対して正常な成長の低出生体重児で 40.46 (9.16) ppb、正期産低出生体重児で 40.51 (9.41) ppb、正期産正常出生体重児で 40.50 (9.13) ppb であった。妊娠第 3 三半期の O<sub>3</sub> 濃度は、在胎不当過少児で 40.69 (9.12) ppb、妊娠期間に対して正常な成長の低出生体重児で 40.69 (9.11) ppb、正期産低出生体重児で 40.98 (9.35) ppb、正期産正常出生体重児で 40.68 (9.06) ppb であった。解析は、大気汚染と乳児の発育との関連性を調べるため、二項回帰分析を行った。また、二項回帰モデルに加えて、正期産出産児における大気汚染と出生時体重の関連性について、調整モデルと同じ共変量を用いた線形モデルを用いて解析した。さらに、在胎期間の項を含む線形モデルでの解析を行った。なお、調整因子は、母親の年齢、母親の学歴、出産歴、母親の人種/民族、妊娠中の母親の喫煙、妊婦の婚姻状態、妊娠初期の出産前ケア、農村-都市の程度を示すコードとした。本研究の結果、調整した単一汚染物質モデルにおいて、妊娠第 3 三半期の O<sub>3</sub> 濃度は、在胎不当過少 (RR=1.16 (95%CI: 1.11, 1.22)) 及び正期産低出生体重 (RR=2.03 (95%CI: 1.80, 2.30)) と正の相関を示した。しかしながら、妊娠第 1 及び第 2 三半期では、O<sub>3</sub> 濃度と正期産低出生体重は逆の相関 (負の相関) がみられた。また、共汚染物質モデルにおいても同様の傾向がみられた (在胎不当過少児で RR は 1.21 (95%CI: 1.15, 1.28)、正期産低出生体重で RR は 2.13 (95%CI: 1.87, 2.42))。出生時体重を連続変数とした線形回帰モデルにおいて、O<sub>3</sub> 濃度の IQR (16.5 ppb) 増加により、妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期の正期産出生時体重が減少していた (妊娠第 2 三半期の体重変化量は -11.95 g (95%CI: -20.38, -3.52)、妊娠第 3 三半期の体重変化量は -37.95 g (95%CI: -46.29, -29.61))。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> の曝露は、正期低出生体重児と在胎不当過少児のリスク増加と関連している可能性があるとした。

Brown *et al.* (2015) は、米国のニューヨーク州 (ニューヨーク市 (NYC) を除く) で 2001 年 9 月 1 日～2006 年 12 月 31 日にかけて、調査対象地域における期間中の出生 829,545 人中 480,430 人を対象とし、ニューヨーク州における大気汚染物質曝露と出生時低体重 (TLBW) との関連について調査した。対象者のいずれも単胎児出生であり、うち 9,782 人 (2.04%) が TLBW であった。アウトカムについては、NYS 保健局のバイタル・レコード部門から出生記録を入手した。曝露評価では、米国環境保護庁による Community Multiscale Air Quality データ及び Air Quality System の測定データを用いた階層ベイズ時空モデリング (HBM) システムにより 12 km<sup>2</sup> グリッドの曝露濃度を推定した。また、出生データは自動で住所にジオコード化され、出生ごとに 12 km<sup>2</sup> グリッドセルに関連付けられた。大気汚染物質濃度推定値は、HBM データの各 12 km<sup>2</sup> グリッドセルについて妊娠三半期ごとに平均化され、母親の住居に基づき各対象者の三半期固有の曝露濃度を算出した。解析では、ロジスティック回帰モデルを用い、オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を推定することにより TLBW と大気汚染物質の関係を評価した。TLBW は在胎週数 37 週以上 40 週以下、出生体重 2,500 g 以下と定義した。O<sub>3</sub> への曝露を分布の四分位数 (≤2、>25～50、>50～75、>75) にランク付けし、第 1 四分位数の曝露を受けた対象者を基準カテゴリーとした。また、受胎月及び農村通勤地域と都市通勤地域について層別化解析を実施した。解析の結果、妊娠期間全体に対する O<sub>3</sub> 濃度の 50-75 パーセンタイル (38.78～42.03 ppb) 増加は、TLBW と負の相関を示した (OR=0.86, 95%CI: 0.81, 0.923)。また、妊娠第 3 三半期では O<sub>3</sub> 濃度と TLBW との間に負の相関が認められた (O<sub>3</sub> 濃度 50-75 パーセンタイル (39.58～46.74 ppb) 増加あたりの OR=0.90 (95%CI: 0.84, 0.96))。一



方、第1三半期でのみ、O<sub>3</sub>濃度はTLBWのリスク上昇と関連していたが、統計的に有意ではなかった。以上の結果より著者らは、妊娠期間全体及び第3三半期では、O<sub>3</sub>曝露とTLBWとの間に負の相関が認められたとした。

Capobussi *et al.* (2016) は、低都市化地域における大気汚染物質への母親の曝露と妊娠有害転帰との関連性を調査する目的で、2005年から2012年の間にイタリアのコモ地方で出生した44,541例を対象とした横断研究を実施した。このうち、非単胎児出生(672例)および主要な先天性構造異常のある新生児(129例)を除き、母親が大気質モニタリングステーションの半径5 km以内の自治体に居住し、適格出産(体重750~4,000 g、在胎期間が22~42週、母親の年齢16~45歳)に該当する27,128例を解析対象とした。アウトカムの測定では、出生証明書(CEDAP)データベースから得られた出生証明書データを用いて、在胎期間、乳児性別、出生日、出産歴、母親の年齢、教育レベル、および社会経済的地位(SES)を含む個人レベルの共変量データを入手し、低出生体重(LBW)(妊娠37週以降に生まれ、体重が2500g未満の児)、在胎不当過小(SGA)(性別および妊娠週別に出生時体重が10パーセンタイルを下回った児)、早産(PTB)(妊娠37週以前の出産)を測定した。曝露評価では、イタリア環境保護庁(ARPA)の大気汚染データ、特にコモ州の6カ所のモニタリングステーションから大気汚染データを収集した。窒素酸化物(NO<sub>x</sub>)、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、CO、O<sub>3</sub>および10 µm未満の粒子状物質(PM<sub>10</sub>)の毎日の平均値から、各汚染物質の算術平均及び時間ウィンドウを算出した。全妊娠期間のO<sub>3</sub>の濃度範囲(第1四分位-第4四分位)は31.8~58.2 ppbであった。解析では、ロジスティック回帰モデルを用いて、出生時体重に関連した二値アウトカムに対する大気汚染の影響を推定した。在胎期間、乳児の性別、出産歴、母親の年齢、母親の教育レベル、母親の所得、出産時期について調整し、各アウトカムの調整オッズ比(AOR)および95%信頼区間(CI)を、第1四分位に対する第4四分位の関連の比率として計算した。解析は、妊娠期間中の各妊娠三半期について別々に実施した。解析の結果、妊娠期間中のO<sub>3</sub>曝露によるアウトカムに対するAORは、PTBについて0.97(95%CI: 0.77, 1.22)、LBWについて0.88(95%CI: 0.60, 1.29)、SGAについて1.00(95%CI: 0.84, 1.19)であった。妊娠期間別の解析では、妊娠初期のO<sub>3</sub>への曝露は早産のリスク低下と関連しており、AORはそれぞれ0.55(95% CI= 0.34-0.91)であった。単一の汚染物質への曝露と出生時体重との関係を推定した結果、体重のばらつきは少なく、調整後も統計的有意性は認められなかった。また、O<sub>3</sub>曝露と妊娠期間の関連性について、線形モデルにより解析し推定した結果、O<sub>3</sub>曝露による妊娠期間のわずかな減少がみられ、妊娠第1三半期のO<sub>3</sub>曝露での妊娠期間の推定変動(日数)は-0.13日(95%CI: -0.25, -0.22、p =0.02)であった(FIGURE 2)。

Hao *et al.* (2016) は、ジョージア州159郡における推定受胎日が2002年1月1日~2006年2月28日までの在胎27週以上の単胎児出生511,658人(そのうち47,321人(9.3%)が早産)を対象に、コミュニティマルチスケール大気質モデル(CMAQ)シミュレーションと定置モニターの測定値を組み合わせることで推定した大気汚染物質濃度と早産(妊娠37週未満)リスクとの関連性を調査した。アウトカムについては、ジョージア州公衆衛生省計画保健指標局から出生記録を取得した。早産は妊娠37週未満の出産と定義した。曝露評価では、米国環境保護庁のコミュニティマルチスケール大気質モデル(CMAQ)の12 kmでの出力を、大気質システム定置モニター

における大気汚染物質濃度測定値と融合させることにより推定した。また、対象者の大気汚染物質濃度は、ブロック群重心に基づいて 12 km×12 km グリッドセルでリンクすることによって割り当てた。解析では、ロジスティック回帰を用いて、早産（妊娠 37 週未満）と妊娠第 1 三半期（妊娠 13 週までの受胎日）及び妊娠第 2 三半期（妊娠 14～26 週）の平均汚染物質濃度との関連性を推定し（モデル 1）、妊娠第 3 三半期及び全妊娠期間との関連性を推定する離散生存モデル（モデル 2）を用いて、早産と満期出産との曝露平均期間の違いによるバイアスを排除した。また、母親の教育、人種、郡レベルの都市化の程度及び貧困率により層別化し、それぞれの層に個別的回帰モデルを適合させた。早産と大気汚染物質濃度との関連については、大気汚染物質濃度の四分位範囲（IQR）増加あたりの早産オッズ比（OR）を算出した。妊娠中の平均大気汚染物質濃度を用いて IQR を算出し、同じ IQR 値を用いて第 1、第 2 及び第 3 三半期と全妊娠期間でのオッズ比を評価した。解析の結果、妊娠第 1、第 2、第 3 三半期及び全妊娠期間中の O<sub>3</sub> 濃度 IQR (6.43 ppb) 増加あたりの早産リスクについて、有意な関連はみられなかった。近隣の都市化、母親の人種及び母親の教育レベルによって層別化解析した結果、アフリカ系米国人でない母親における全妊娠期間の O<sub>3</sub> 濃度 IQR (6.43 ppb) 増加あたりの OR は 1.027 (95%CI: 1.007, 1.047) であり、有意な関連がみられた。また、高等学校以下の学歴と比較して、高等学校より高い学歴の方が全妊娠期間での O<sub>3</sub> 曝露と早産の間に有意な関連がみられ、O<sub>3</sub> 濃度 6.43 ppb 増加あたりの OR が 1.029 (95%CI: 1.006, 1.052) であった。以上の結果より著者らは、対象者全体として O<sub>3</sub> 曝露と早産の間に有意な関連はみられなかったが、母親の人種による層別化解析の結果、アフリカ系米国人以外で関連がみられたとした。

Laurent *et al.* (2016a) は、米国カリフォルニア州における正期産児低出生体重と、大気汚染の発生源および組成との関連性を調査した。2001～2008 年におけるカリフォルニア州全体の出生記録のうち、ジオコード化できないもの、カリフォルニア州外での出産例、早産児、多胎妊娠等を除く正期出生児 3,534,708 例のうち 72,632 例の LBW 症例（正期産児の体重が出生時に <2,500 g）を症例群とし、1 症例あたり 5 例の対照（正期産児の体重が出生時に 2,500 g 以上）を対照群としたケース・コホートアプローチを用いた。アウトカムの測定では、カリフォルニア州公衆衛生局から 2001 年 1 月 1 日から 2008 年 12 月 31 日までにカリフォルニア州で出生したすべての出生証明書記録を入手し、正期産児（妊娠週数 37 週以上）の LBW (<2,500 g) を抽出した。曝露評価では、カリフォルニア州大気資源局から、総 PM<sub>2.5</sub>、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>) およびオゾン (O<sub>3</sub>) について州全体の測定値を入手し、O<sub>3</sub> については午前 10 時～午後 6 時のデータを用いて 8 時間平均値を算出した。次に、汚染物質の月別平均値を算出し、経験的ベイズ・クリギング (EBK) モデルを用いて、ステーション間で空間的に補間した。200 m×200 m のグリッドについて汚染物質の表層濃度を推定した。O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) は 39.7 (8.66) ppb であった。解析では、ケース・コホートアプローチを用いて、各大気汚染物質と LBW 項の間の関連を解析した。得られたデータセットについて、一般化加法混合モデル (GAMM) を用いて、病院ごとに、ランダム効果をもつロジスティック回帰により解析した。人種/民族性、教育、母親の年齢、世帯収入について調整した。解析の結果、妊娠期間全体の平均曝露量については、LBW 項と O<sub>3</sub> 測定値について、交絡因子で補正後、有意な正の相関が認められた (O<sub>3</sub> の IQR あたりの OR=1.035 (95%CI: 1.017, 1.054))。以上より、著者らは、O<sub>3</sub> は正期産 LBW のリスク因子の一つであると結論した。

Lavigne *et al.* (2016) は、出生前の大気汚染曝露と出生時アウトカムとの関連性が母親の併存疾患によって変化するかどうかを検討する目的で、2005年1月1日から2012年3月31日の間にカナダ、オンタリオ州における計画外帝王切開による単胎児出生 818,400 例を対象とした調査を実施した。アウトカムの測定では、妊娠周産期および周産期前後の母親の健康、産科、分娩時、新生児に関する情報を収集する州広域出生登録、Better Outcomes Registry & Network (BORN) オンタリオ州から出生データを収集し、早産 (在胎週数 37 週齢)、正期産低出生体重 (LBW, <2,500 g)、在胎不当過少 (SGA、在胎期間に対する出生時体重 10 パーセントイル未満) を抽出した。曝露評価では、O<sub>3</sub> 濃度については、大気汚染物質に適応した最適内挿技術により推定した 2002~2009 年のカナダと米国の温暖期 (5 月 1 日~10 月 31 日) の日最高 8 時間値の平均に基づき、21 km のグリッド値を用いて 6 桁の郵便コードに割り当てた。妊娠期間全体の O<sub>3</sub> 濃度の平均 (SD) は 27.80 (3.16) ppb であった。解析では、共変量 (母親の年齢、妊娠中の母親の喫煙、乳児の性別、出産歴、帝王切開による過去の出産歴、出生月、出生年、都市/農村居住地の指標、世帯所得、マイノリティ、中等後教育を修了した 25~64 歳の成人女性人口の割合) で調整し、多変量混合影響ロジスティック回帰モデルを用いて、妊娠中の単一大気汚染物質への曝露と有害な出生転帰との関連性を評価した。まず、各汚染物質について母親の併存疾患の相互作用項を伴わない基礎モデルを開発し、次に、調査した各アウトカムについて、関心対象の各曝露 (すなわち、PM<sub>2.5</sub>、NO および O<sub>3</sub>) と母親の併存疾患との間に交差積の相互作用項を含めることにより、母親の併存疾患による影響の修正を検討した。全妊娠期間および妊娠期間別の曝露について解析を行った。なお、O<sub>3</sub> については温暖期の曝露を反映するため、各年の 2 月 1 日から 4 月 30 日の間に受胎日が推定された妊娠のみを解析対象とした。解析の結果、妊娠期間全体にわたる O<sub>3</sub> の IQR (5ppb) の上昇により、早産のオッズが 2% (95%CI: 0.5, 4.1) 上昇した。O<sub>3</sub> の IQR 増加につき、在胎不当過少および正期産低体重児オッズが 11.5% (95%CI: 9.9, 13.1) および 8.3% (95%CI: 4.6, 11.5) 増加した。O<sub>3</sub> への曝露では、母親の慢性糖尿病を有する場合の影響修飾 (相互作用 p 値 0.0001) も認められたが、層別推定値は統計学的に有意ではなかった。母親に喘息がある場合は、妊娠中の O<sub>3</sub> への曝露と早産との関係を変化させ (相互作用 p 値=0.0009)、O<sub>3</sub> への曝露の IQR 増加により、喘息のある妊婦ではオッズ比が 12% (95 CI: 3.5, 21.1) 増加したが、喘息のある妊婦ではオッズ比の増加は 2% (95%CI: 0, 3.5) であった。以上より、著者らは、妊娠中の O<sub>3</sub> への曝露では、喘息女性で早産のオッズがより強く上昇することがわかったと結論した。

Mendola *et al.* (2016a) は、母親の喘息と大気汚染物質曝露の相互作用が早産 (PTB) リスクに及ぼす影響を評価するため、米国内の 12 施設 (19 病院) の電子カルテを用いて収集され Consortium on Safe Labor (2002~2008 年) に登録された、妊娠 23 週以上の出産例 228,562 例のうち、多胎妊娠、大気質データが欠落した妊娠を除く 204,175 人の妊婦の単胎妊娠 223,502 件を対象とした調査を行った。調査対象において早産は単胎児分娩の 11.7%に起こり、これらの 33.6%は早期早産 (34 週未満) であった。アウトカムデータは電子カルテから入手し、退院記録の第 9 版の国際疾病分類コードにより補足した。電子カルテに記録された妊娠期間から PTB (妊娠 37 週未満と妊娠 34 週未満) を判定した。曝露評価では、大気汚染物質濃度は、米国環境保護庁が開発した 3 次元地域大気質モデルである Community Multiscale Air Quality モデルの改良版を用いて推定した。入手可能な

場合、米国環境保護庁の大気質システムから入手した観測モニターデータとモデルによる推定値を融合させ、基準大気汚染物質 (PM<sub>2.5</sub> および PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>x</sub>、SO<sub>2</sub>、CO) の推定値を逆距離加重法で調整した。解析では、妊娠前期の第 1、2 三半期を 7 週ごとに等分した期間 (1 週～7 週、8 週～14 週、15 週～21 週、22 週～28 週)、受胎前 3 ヶ月間、妊娠の最終 6 週間、全妊娠期間について条件付きロジスティック回帰を実施し、早産に対する大気汚染の急性影響を調べた。次に、すべての継続妊娠について、その週の分娩時の曝露量と同じ妊娠週の曝露量を比較した。また、より慢性的な曝露期間における各大気汚染物質の環境濃度に関連して、早産の限界確率 (34 週未満と 37 週未満の両方) を調べるために解析を行った。妊娠期間、人種、妊娠前の BMI、喫煙及び飲酒量、研究施設、出産暦、保険、婚姻状況、合併症について調整した。解析の結果、34 週目では、喘息のない女性と比較した喘息の女性の急性リスクは NO<sub>x</sub> および SO<sub>2</sub> への曝露で増加するが、O<sub>3</sub> 曝露では減少した。喘息のない女性では、O<sub>3</sub> 曝露 (23、26、27、28 週目) と早産リスクとの関係が認められた。O<sub>3</sub> を除いて、ほとんどのリスク推定値は、検討したすべての期間で喘息の女性の方が高かった。一方、O<sub>3</sub> 曝露による早期早産への影響については、喘息患者のリスクは妊娠 8～21 週の間で O<sub>3</sub> 曝露後の方が低く、喘息ではない患者のリスクは、全早産および早期産のいずれについても、一部の曝露ウィンドウで有意に高かった。喘息のない女性の受胎前の全妊娠期間での早期早産リスクは 1.16 (95%CI: 1.08, 1.25)、早産リスクは 1.08 (95%CI: 1.03, 1.13) であった。以上より、著者らは、O<sub>3</sub> に関連するリスクは妊娠後期に高く、喘息のない女性では、全妊娠曝露で早期早産、早産が増加するとした。

Qian *et al.* (2016) は、武漢市内における出産 139,486 例のうち、武漢母子医療保健センターに登録された武漢市内 7 中心市街地に居住する除外条件(住所が不明確な者および死産や先天性奇形、低・過出生体重)に該当しない妊娠期間 20～46 週の単胎出産妊婦 95,911 人を対象とし、2010 年 8 月 19 日から 2013 年 9 月 9 日にかけて大気汚染物質曝露と早産 (PTB) の関連を追跡調査した。対象者のうち早産は 4.5% (4,308 人) であった。アウトカムについては、武漢母子医療保健センターに保管された出産に関する電子データを入手し、妊娠 37 週未満の生存出産を PTB と定義した。曝露評価では、武漢環境モニタリングセンターが運用する武漢大気自動モニタリングシステムの 9 測定局のデータを用い、出生時の母親の居住地域に最も近い測定局のデータを割り当てた。解析では、ロジスティック回帰モデルを用い、全妊娠期間の平均曝露、妊娠第 1、2、3 三半期平均曝露、妊娠 1 ヶ月目、2 ヶ月目、3 ヶ月目、臨月前月 (出産予定日の 60～31 日前)、臨月 (出産予定日の最後の 30 日前) の平均曝露と PTB の間の関連性について評価した。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は、8 時間平均値(10-18 時)の全妊娠期間平均値で、75.0(15.4)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。解析は、PTB を二分法で定義し、従属変数とし、共変量として母親の年齢、母親の教育水準、母親の職業、分娩回数、出産回数、乳児の性別、受胎の季節、受胎時の気温を調整しながら、個人レベルの従属変数と独立変数との関連を調べるために、ロジスティック回帰を行い、オッズ比 (OR) 及び 95% 信頼区間 (CI) を求めた。最初に単一汚染物質の影響、次に、2 汚染物質モデルを用いこれらの影響の頑健性を評価した。また、総出産、早産、満期出産の 3 群間の特性の違いを知るためにカイ二乗分析を行い、それぞれの主な潜在的効果修飾因子と交絡因子によって層別化した。解析の結果、妊娠期間中の O<sub>3</sub> 曝露と PTB については正の関連性が認められ、妊娠期間全体での日 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃度 10  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたりの OR=1.05 (95%CI: 1.02, 1.07)、第 3 三半期の日 8 時間平均 O<sub>3</sub> 濃

度  $10\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたり  $\text{OR}=1.04$  (95%CI: 1.02, 1.06) と有意な関連がみられた。2 汚染物質モデルから推定された関連性は、1 つの汚染物質モデルから得られた推定効果と類似していた。以上の結果より著者らは、 $\text{O}_3$  曝露と PTB には有意な関連がみられたとした。

Yitshak-Sade *et al.* (2016) は、2011 年 12 月～2013 年 4 月にかけて、イスラエル南部のソロカ大学医療センター (SUMC) 産科救急科 (OED) で分娩が行われた 18 歳以上でベドウィン-アラブ出身の妊婦 959 人 (単胎妊娠のみ) を対象に、妊娠中の大気汚染物質曝露と出生時体重 (BW) の関連について調査した。対象者のうち 2,500 g 未満の出産は 3.9% (38 人)、117 人が早産、平均年齢は 28 歳で 9.2% が少なくとも一つの慢性疾患 (糖尿病、異常血糖値、高血圧、反復流産、不妊治療) を有していた。アウトカムについては、デジタル体重計を用いた出生直後の体重測定を行い、BW について判別した。曝露評価では、イスラエル環境保護省、電力会社、または対象地域で最大の都市から 12 km に位置する地元の工業団地 Neo-Hovavv によって運営されている 13 測定局中 5 測定局における測定データを使用した。対象者の自宅住所を居住地域の中心 (最大半径 10 km) に結びつけ、半径 20 km 以内の全ての利用可能な測定局のデータから逆距離加重法を用いて補間して割り当てた。調査期間中の  $\text{O}_3$  濃度 (中央値) は  $21.56\mu\text{g}/\text{m}^3$  であった。解析では、一般化推定方程式 (GEE) モデルを用い、時間変化する大気汚染物質曝露と BW の関連性をモデル化した。大気汚染物質への曝露は、(1) 妊娠期間全体、(2) 妊娠第 3 三半期、(3) 妊娠最終月の 3 つの曝露期間によって定義された。解析の結果、妊娠第 3 三半期では、 $\text{O}_3$  濃度の四分位範囲 (IQR)  $22.14\mu\text{g}/\text{m}^3$  増加あたり、0.234 g の BW 減少 (95%CI: -0.402, -0.064) と関連していた。また、定住地域では仮設住宅への居住と比較して  $\text{O}_3$  濃度により影響を受けやすく、妊娠第 3 三半期の  $\text{O}_3$  濃度 IQR 増加あたり、BW の 0.436 g 減少 (95%CI: -0.790, -0.081) と有意に関連していた。さらに、第 3 三半期の季節による層別解析では、冬期における第 3 三半期の妊娠 ( $\text{O}_3$  濃度 IQR 増加あたり 0.354 g の BW 減少 (95%CI: -0.717, -0.003)) では、夏期の第 3 三半期の妊娠 ( $\text{O}_3$  濃度 IQR 増加あたり 0.013 g の BW 減少 (95%CI: -0.568, 0.264)) と比較して  $\text{O}_3$  濃度との強い関連性が認められた。以上の結果より著者らは、妊娠中の  $\text{O}_3$  曝露は BW の減少と関連していたとした。

Chen *et al.* (2017b) は、オーストラリアのブリズベン首都圏での 2003 年 7 月 1 日～2013 年 12 月 31 日の全出産 173,720 人中、早産 (13,994 人) 及び低出生体重 (10,708 人) を対象として、空気力学的直径が  $2.5\mu\text{m}$  未満の粒子 ( $\text{PM}_{2.5}$ )、二酸化硫黄 ( $\text{SO}_2$ )、二酸化窒素 ( $\text{NO}_2$ )、オゾン ( $\text{O}_3$ ) への各妊娠期間および全妊娠期間中の母親の曝露が、早産 (PTB) および低出生体重 (LBW) に及ぼす影響を調査した。アウトカムについては、早産 (在胎週数 37 週未満の出産) 及び低出生体重 (出生時体重が 2,500g 未満) について、Queensland Health Perinatal Data Collection Unit から得られた出生記録及び母体情報を利用した。曝露評価では、Queensland Department of Environment and Heritage Protection から得られた測定データ (1 時間毎の濃度を、ブリズベン都市圏にある 5 つの固定式測定局で測定) を利用した。汚染物質の 1 時間毎の濃度を 1 日平均値に換算した。妊娠の各期 (第 1 三半期: 0～12 週、第 2 三半期: 13～28 週、第 3 三半期: 28 週以降) および全妊娠期間中の全参加者について、各大気汚染物質の平均レベルを算出した。第 3 三半期の分析では、妊娠週数が 28 週以前または 28 週で出産した参加者は除外した。調査期間中の  $\text{O}_3$  の濃度範囲は、全妊娠期間平均値で 16.82 ppb であった。解析は、出生時のアウトカムと曝露時間の両方を考慮して、

妊娠の各段階における大気汚染物質の平均濃度と出生時のアウトカムとの関連について Cox 比例ハザード回帰モデルを用いて検討した。モデルは、各アウトカム (PTB 及び LBW) 及び各妊娠期 (第 3 三半期と全妊娠期間) についてそれぞれ作成した。さらに、単一汚染物質と多重汚染物質の両モデルを開発した。感度分析では、気象変数の自由度 (3~6 自由度) を変えて、結果の頑健性を検討した。すべての統計解析は、R ソフトウェアを用いて行った。Cox 比例ハザード回帰モデルには「survival」パッケージを使用した。母親の年齢、乳児の性別、出産回数、妊娠歴、妊娠中の病状、母親の喫煙状況について調整した。解析の結果、単一汚染物質モデルでは、O<sub>3</sub> への曝露 (全妊娠期間平均値) は PTB 及び LBW のリスク増加と関連しており、IQR 増加あたりの HR 及び 95%CI はそれぞれ、1.13 (1.10, 1.16) 、1.13 (1.09, 1.17) であった。最も高い HR は第 3 三半期で、最も低い HR は第 1 三半期であった。多重汚染物質モデルにおいても、O<sub>3</sub> への曝露と PTB 及び LBW のリスク増加に関連がみられ、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> を加えたモデルで PTB の HR=1.09 (1.05, 1.12) 、LBW の HR=1.08 (1.04, 1.13) であった (Table 3) 。また、PTB 及び LBW への影響は高温での O<sub>3</sub> 曝露時よりも低温での O<sub>3</sub> 曝露時の方が強く認められた。PTB の HR は低温、中温、高温でそれぞれ、1.11 (1.08, 1.14) 、1.12 (1.09, 1.14)、1.09 (1.06, 1.11)、LBW の HR は低温、中温、高温でそれぞれ、1.11 (1.08, 1.14)、1.12 (1.09, 1.15)、1.09 (1.06, 1.12) であった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> への妊娠期曝露が PTB 及び LBW のリスク増加と関連し、大気汚染物質の影響は、第 3 三半期に最も強く、第 1 三半期に最も弱く、さらに、大気汚染物質の影響は、高温よりも低温及び中温で曝露時の方が強かったとした。

Michikawa *et al.* (2017a) は、日本の九州・沖縄地区の 8 県において、2005~2010 年の間に 28 病院で単胎児出生した 47,835 人のうち、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 (<1,000 g、>5,000 g) ・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、慢性高血圧・妊娠高血圧症候群・妊娠高血圧腎症の対象者を除いた正期単胎児出生 29,177 人 (在胎不当過少 (SGA) 11.6%、出生体重異常 8.0%、男児 14,937 人、女児 14,240 人) を対象に、妊娠第 1 三半期の母親への大気汚染物質の曝露が、日本の正期産児の胎児発育と関連するかどうかを検討した。アウトカムは、SGA と出生体重異常とし、日本周産期登録ネットワークデータベースから、2005 年から 2010 年の間に九州・沖縄地区における 29,177 人の正期単胎児出生の出生データを入手した。なお、日本の新生児人体計測チャートに基づき、妊娠期間、乳児の性別、出産歴に応じて出生時体重が 10 パーセントイル未満と定義した SGA を用いた。また、SGA 分類に含まれる自然に小さい乳児を除外する目的で、出生体重異常 (SGA に加えて出生時低体重) を定義した。曝露評価では、国立環境研究所の大気環境データベースから、出産病院と同じ行政区域内の最寄りのモニタリングステーションで測定したデータを入手した。なお、測定では光化学オキシダント濃度も得られるが、O<sub>3</sub> とほぼ同等であることが知られているため、本研究では光化学オキシダントを O<sub>3</sub> とみなした。妊娠三半期の各平均値から算出した O<sub>3</sub> の全妊娠期間の日最高 8 時間平均値は 41.3 (5.4) ppb であった (Table 1)。解析は、病院レベルのランダム影響を考慮した多層ロジスティック回帰を行った。妊娠三半期毎の曝露についての解析では、3 つの妊娠三半期の曝露を同時に組み込んだ multi-trimester モデルを用いた。なお、調整因子には、出産時の母親の年齢、出産年、妊娠の季節、妊娠中の喫煙、妊娠中のアルコール摂取、BMI を用いた。解析の結果、妊娠第 1 三半期の O<sub>3</sub> 曝露と SGA (10 ppb 増加あたりの調整後 OR は 1.07、95%CI: 1.01, 1.12) 及び

出生体重異常 (10 ppb 増加あたりの調整後 OR は 1.07、95%CI: 1.01, 1.14) との間に正の相関がみられた。妊娠第 2,3 三半期の O<sub>3</sub> 曝露について相互調整した後も、OR 推定値にほとんど変化はなかった (SGA の多妊娠期間調整 OR は 1.07、95%CI: 1.01, 1.13、出生体重異常の多妊娠期間調整 OR は 1.07、95%CI: 1.0, 1.14)。一方、妊娠第 2 三半期の O<sub>3</sub> 曝露と SGA (10 ppb 増加あたりの調整後 OR は 1.00、95%CI: 0.95, 1.06) 及び出生体重異常 (10 ppb 増加あたりの調整後 OR は 1.00、95%CI: 0.93, 1.07) との間には関連性が認められなかった。妊娠第 3 三半期の O<sub>3</sub> 曝露と SGA (10 ppb 増加あたりの調整後 OR は 0.99、95%CI: 0.95, 1.04)及び出生体重異常 (10 ppb 増加あたりの調整後 OR は 1.00、95%CI: 0.94, 1.06) についても関連性はみられなかった。以上の結果より著者らは、妊娠第 1 三半期における母体への O<sub>3</sub> 曝露は、胎児の発育不全のリスク上昇と独立して関連していたとした。

Nascimento *et al.* (2017) は、ブラジルサンパウロ州の São José do Rio Preto (SP) において、2012 年 1 月 1 日から 2013 年 12 月 31 日にかけて、37 週以上で出生した 8,948 人の乳児 (男児 4,491 人 (50.2%)、女児 4,457 人 (49.8%)) を対象として、妊婦の大気汚染物質への曝露が低出生体重に寄与するかどうか、どの性別がより影響を受けるかを評価した。アウトカムは、低出生体重 (出生時体重が 2,500 g 未満) とし、ブラジル出生情報システム (Sistema de Informacoes sobre Nascidos Vivos, SINASC) からデータを取得した。曝露評価では、2012~2013 年のサンパウロ州環境機関 (CETESB) による測定値を入手し、NO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub> の出生前 30、60、90 日間の日平均値を算出した。調査期間中の O<sub>3</sub> の出生前 30 日間の日平均値は 54.81 (6.13) µg/m<sup>3</sup>、出生前 60 日間の日平均値は 56.05 (5.72) µg/m<sup>3</sup>、出生前 90 日間の日平均値は 57.86 (7.25) µg/m<sup>3</sup> であった。解析は、妊婦の大気汚染物質への曝露が新生児の体重に及ぼす影響を定量化するために、3 段階 (遠位、中間、近位) の階層的無条件ロジスティック回帰を構築し、一定の条件に応じて低体重の新生児が生まれる確率で表された。統計解析は社会科学統計パッケージ (SPSS)、バージョン 17 を用いて行った。本研究の結果、調整因子での調整なしで、新生児全体での低出生体重は、出生前 30 日間 (OR は 1.39 (95%CI: 1.05, 1.85)) 及び 90 日間 (OR は 1.49 (95%CI: 1.10, 2.00)) において、O<sub>3</sub> 曝露と関連した。調整因子での調整後では、新生児全体では出生前 30 日間 (OR は 1.38 (95%CI: 1.03, 1.84)) 及び 90 日間 (OR は 1.48 (95%CI: 1.10, 2.00)) に、O<sub>3</sub> への曝露と低出生体重との間に有意な関連がみられた。また、女児の低出生体重は、出生前 30 日間 (OR は 1.58 (95%CI: 1.06, 2.34)) 及び 90 日間 (OR は 1.59 (95%CI: 1.06, 2.40)) に O<sub>3</sub> への曝露との間に有意な影響がみられた。新生児全体での出生前 30 日間では、母親の O<sub>3</sub> への曝露は低出生体重リスクを 6.6%から 8.8%まで上昇させ、女児ではリスクが 8.2%から 12.3%に上昇した。母親の O<sub>3</sub> への曝露は、女児の出生前 90 日間及び新生児全体で有意な相関を示した。また、母親の O<sub>3</sub> への曝露により、新生児全体の低出生体重のリスクが 7.7%から 11.0%に上昇し、女児の出生前 90 日間では 10.0%から 15.1%に上昇した。以上の結果より、結論として、新生児の女児は、母親の O<sub>3</sub> を含む大気汚染物質への曝露に対する感受性が高く。母親の O<sub>3</sub> を含む大気汚染物質への曝露に関連した低出生体重に関する研究は、男女別に取り扱う必要があることが示唆されたとした。

Reis *et al.* (2017) は、ブラジルのリオデジャネイロ州ボルタレドンダ市に母親が居住する、2003 年 1 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日までに出生した新生児 13,660 名のうち、未熟児、多胎出産及

び出生時体重に関する情報のない新生児を除いた 12,541 名を対象とし、母親の大気汚染物質曝露と低出生体重の関連性を調査した。アウトカムについては、ブラジル保健省から Information System on Live Births (SINASC) の 2003 年 1 月 1 日から 2006 年 12 月 31 日における出生データを取得した。出生時体重が 2,500 g 未満の場合を低出生体重と定義した。曝露評価では、リオデジャネイロ州環境工学財団 (FEEMA) が運営する 3 測定局のデータを使用した。母親の大気汚染物質曝露については、出生児の生年月日を考慮した上で、母親の各三半期における大気汚染物質の曝露量を算出した。解析では、低出生体重と大気汚染物質濃度の関連について、ロジスティックモデル及び線形モデルを用いて分析した。ロジスティックモデルによりオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を推定し、線形モデルでは、出生時体重は大気汚染物質への出生前曝露による出生時体重減少を示す連続値データとして用いた。解析の結果、妊娠第 2 三半期及び第 3 三半期における O<sub>3</sub> 曝露は、低出生体重のリスクを増加させた (第 2 三半期の OR = 1.03, 95%CI: 1.01, 1.04、第 3 三半期の OR = 1.03, 95%CI: 1.02, 1.04)。妊娠第 1 三半期でも O<sub>3</sub> 曝露と低出生体重について正の相関が見られたが、統計学的に有意ではなかった。O<sub>3</sub> 濃度と低出生体重の用量-反応関係は、第 1 三半期において、O<sub>3</sub> 第 1 四分位と比較した第 2 四分位の低出生体重 OR が 1.27 (95%CI: 1.01, 1.58) であった。第 2 三半期では、O<sub>3</sub> 第 1 四分位と比較した第 4 四分位の低出生体重 OR は 1.86 (95%CI: 1.14, 3.04) であった。第 3 三半期においては母親の O<sub>3</sub> 曝露と低出生体重に用量-反応関係がみられ、O<sub>3</sub> 第 1 四分位と比較した第 2 四分位の低出生体重 OR = 1.34 (95%CI: 1.09, 1.65)、第 4 四分位の低出生体重 OR = 2.43 (95%CI: 1.65, 3.58) であった。さらに、妊娠第 3 三半期では、O<sub>3</sub> 濃度 IQR 増加あたり出生時体重が 31.11 g (95%CI: 56.64, -5.58) 減少した。以上の結果より著者らは、妊娠第 2 及び第 3 半期では、母親の O<sub>3</sub> 曝露は低出生体重と正の有意な相関を示し、用量反応関係が見られたとした。

Smith *et al.* (2017) は、道路交通による大気汚染および騒音への曝露と出生時体重との関係を調査したコホート研究において、2006 年から 2010 年の期間に英国グレーター・ロンドンの環状高速道路 M25 に囲まれた地域で出生した単胎児正期出生児、540,365 人を対象に調査を行った。アウトカムの測定では、英国の小地域保健統計局による出生・死産登録簿から生年月日、出生時体重、性別、母親の年齢などを抽出し、低出生体重 (LBW)、在胎不当過小 (small for gestational age: SGA)、正期出生時体重をアウトカムとして用いた。曝露評価では、大気分散モデルシステム (version 4)、道路源モデル (version 2.3)、ロンドン大気排出インベントリー (LAEI) からの排出量に関するデータ、経験的に導出された NO-NO-O と PM の関係、および時間別の気象情報を使用した分散モデリング (KCLarberly) を用いて、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、窒素酸化物 (NO<sub>x</sub>)、オゾン (O<sub>3</sub>)、直径<2.5µm の粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>)、直径<10µm の粒子状物質 (PM<sub>10</sub>)、交通排気からの PM<sub>2.5</sub> (交通排気 PM<sub>2.5</sub>)、交通排気以外からの PM<sub>2.5</sub> (非交通排気 PM<sub>2.5</sub>) の月間平均濃度を、研究地域を横断する 20 m×20 m の規則的グリッド上の地点について推定した。地理情報システムを用いて、母親の居住地ごとに、最寄りのグリッドポイントの大気汚染物質濃度を月ごとに割り当てた。各出産記録について、妊娠中および各トリメスターの NO<sub>x</sub>、NO<sub>2</sub>、交通排気 PM<sub>2.5</sub>、非交通排気 PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、および O<sub>3</sub> の時間加重平均濃度を算出した。解析では、大気汚染物質への曝露を連続値として解析し、四分位範囲 (IQR) 増加及び汚染物質固有の増加 (NO<sub>2</sub>: 10µg/m<sup>3</sup>; NO<sub>x</sub>: 20µg/m<sup>3</sup>; 交通排気 PM<sub>2.5</sub>: 1µg/m<sup>3</sup>; 非交通排気 PM<sub>2.5</sub>: 1µg/m<sup>3</sup>; PM<sub>2.5</sub>: 5µg/m<sup>3</sup>; PM<sub>10</sub>: 10µg/m<sup>3</sup>; O<sub>3</sub>: 10µg/m<sup>3</sup>) の両方



に再スケールして解析した。連続値である出生時体重については直線回帰を、LBW または SGA についてはロジスティック回帰を用いて解析した。全てのモデルについて母親の年齢 (25 歳未満、25-29 歳、30-34 歳、35 歳以上)、出生登録の種類(結婚、単独登録、同じ住所との同居、別の住所との同居)、出生シーズン、出生年、Carstairs deprivation の 5 分位、タバコ支出、中間から外側のエリアで調整し、出生時及び LBW については性別、在胎期間、乳児の民族性 (白人、アジア人、黒人、その他) でも調整した。解析の結果、O<sub>3</sub> 濃度は LBW (減少) と負の相関 (-0.46~-0.77) を示した。O<sub>3</sub> 曝露の増加に伴い、正期産における LBW のオッズの低下が観察された。以上より、著者らは PM<sub>2.5</sub> 及び交通排気 PM<sub>2.5</sub> のみが、LBW のリスク増加と一貫して関連していたとした (O<sub>3</sub> に関する結論なし)。

Han *et al.* (2018) は、中国の無錫市において、2014 年から 2016 年に、Wuxi Maternal and Child Care Hospital で本研究に自発的に登録した妊婦 7142 人のうち、無錫市在住、母親年齢が 15 歳から 50 歳であり、死産・多胎妊娠及び出生時体重 500 g 未満の出産を除く 6693 人を対象に、妊娠中の母親の大気汚染曝露と早産との関連性を調査するとともに、母親の年齢による影響を検討した。アウトカムは早産、妊娠期間の短縮とし、Wuxi Maternal and Child Care Hospital の 2014 年から 2016 年までの出生登録データを収集した。曝露評価は、2013 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日の Wuxi 疾病対策センターの 8 カ所の測定局の測定データを入手し、逆距離重み付けアプローチを用いて個々の曝露濃度を算出した。O<sub>3</sub> の 8 時間平均値は、妊娠全期間で 89.70 (32.19) µg/m<sup>3</sup>、妊娠第 1 三半期で 81.34 (35.24) µg/m<sup>3</sup>、妊娠第 2 三半期で 89.84 (40.21) µg/m<sup>3</sup>、妊娠第 3 三半期で 95.97 (38.53) µg/m<sup>3</sup> であった。解析は、大気汚染曝露と早期産 (妊娠 37 週未満で生まれた) のリスクとの関連性を検討するために、ロジスティック回帰モデルを用いた。また、単一汚染物質の調整の有無による大気汚染曝露との関連性を検討するために、妊娠期間を多重線形回帰モデルに含めて解析を行った。さらに、大気汚染曝露と出産年齢と母親の高齢によって層別化した早期産との関連性を解析した。なお、モデルの堅牢性を検証するため、感度分析も実施した。なお、調整因子は、出産時の母親の年齢、出産歴、出産方法、受精方法、早産、乳児の性別、出生年、妊娠合併症、周囲温度、相対湿度とした。解析の結果、O<sub>3</sub> 曝露と早産の関連について、O<sub>3</sub> 濃度を四分位数で分類したところ、妊娠期間全体での早産 OR は第 1 四分位と比較して第 2 四分位で 1.11 (95%CI: 0.80, 1.55)、第 3 四分位で 0.88 (95%CI: 0.59, 1.32)、第 4 四分位で 1.29 (95%CI: 0.83, 2.01) となった。また、第 1 四分位と比較して第 4 四分位での O<sub>3</sub> 曝露は、妊娠第 1 三半期において妊娠期間の短縮 (-1.674 日 (95%CI: -2.566, -0.782)) と関連した。以上の結果より著者らは、出生前の大気汚染曝露は、早産のリスクを増加させ、妊娠期間を短縮させるとした。

Liang *et al.* (2019b) は、2015 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日の期間で、中国の 7 都市 (広州、深川、珠海、東莞、佛山、江門、中山) において、母親の Hukou 情報が得られた出生 636,119 人のうち、非単胎、非生児出産、情報不足の出生児を除く、妊娠 20~44 週の単胎経膈生児 628,439 人を対象に、母親の大気汚染曝露と早産 (PTB) との関連性を、地元住民と移住者で分けて評価することを目的とした。アウトカムは、PTB (在胎週数が 37 週未満) とし、HuKou システム (助産クリニック及び病院から入力される出生登録データベース) から収集した。曝露評価では、2014 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日の期間にかけて、広州で 10 局、深川で 11 局、珠海で 4 局、東莞

で5局、佛山で8局、江門で4局、中山で4局の大気測定局において、中国国家環境保護総局に準拠した厳格な標準品質保証および品質管理手順に従って測定した。母親の出産時の居住地区に基づいて測定局のデータを取得し、測定局のない地区は分析から除外した。O<sub>3</sub>の日平均値は妊娠第1三半期(0-12週) 25.3 ppb、妊娠第2三半期(13-28週) 25.0 ppb、妊娠第3三半期(28週以降) 25.3 ppb、出産前2週間 25.5 ppb、全妊娠期間 25.2 ppbであった。解析では、Cox比例ハザードモデルによる解析を実施した。モデルでは、アウトカム変数として早産を用い、時間軸として在胎期間を用いた。影響については、単一汚染物質モデルと2汚染物質モデルの両方で検討した。また、汚染物質の曝露と早産の間の濃度反応関係の直線性は自然スプライン平滑化関数を用いて評価した。なお、調整因子は、気温、相対湿度、母親の年齢、乳児の性別、妊娠歴、出産歴などとした。本研究の結果、単一汚染物質モデルによる解析の結果、全妊娠期間中のPTBとO<sub>3</sub>曝露の間に統計学的に有意な正の相関が認められ、O<sub>3</sub>濃度の10 ppb上昇あたりのHRは、移住者で1.32(95%CI: 1.27, 1.39)、地元住民で1.18(95%CI: 1.12, 1.23)であった(Table 3)。2汚染物質モデルによる全妊娠期間中のPTBのHRは、移住者で1.15~1.31、地元住民で1.15~1.18であった。以上の結果より著者らは、母親のO<sub>3</sub>への曝露が、早産の重要な危険因子である可能性を示唆しているとした。

Siddika *et al.* (2019)は、妊娠期間中の大気汚染物質への出生前曝露による独立した影響と複合影響(joint effect)を評価するために、フィンランドのEspoo Cohort Studyに参加し、1984~1990年に生まれ、1991年にエスポー市に居住する小児の中から無作為に抽出した2568人を対象としたコホート研究を行った。対象集団のうち195例(7.8%)で早産がみられ、ほぼ半数の母親は30歳以上で、23.4%が社会経済的地位の最高のカテゴリーに属していた。アウトカムの測定では、早期産(PTB)(妊娠37週以前の生児出産と定義)について、ベースラインデータ収集から在胎期間(GA)に関する情報を検索し、情報が欠落している場合で1987年1月1日以降に出生した小児についてはフィンランド出生登録からGA情報を検索した。曝露評価では、受胎から出産までの全ての居住地での曝露条件に基づいて、大気汚染物質(PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CO、O<sub>3</sub>)への個人レベルの出生前曝露(妊娠期間中の汚染物質の平均濃度)を評価した。大気組成の統合モデリング(SILAM)に基づくフィンランド気象研究所(FMI)の汚染物質データを用い、母親の居住地をフィンランドのPopulation Register Centreから検索し、地理情報システム(GIS)を用いて居住地の大気汚染物質の1日あたりのレベルを求めた。解析では、ポアソン回帰分析を適用して、妊娠期間中の最高四分位数(Q4)の曝露を受けた乳児のPTBリスクを低曝露四分位数(Q1~Q3)の乳児と比較し、調整リスク比(RR)とその95%信頼区間(CI)を推定した。単一汚染物質モデル、2汚染物質モデル(O<sub>3</sub>と他の汚染物質)、3汚染物質モデル(O<sub>3</sub>と交通関連物質(PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>、CO)及び化石燃料燃焼関連汚染物質(PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>)を適用した。PTBのリスクに対する妊娠期間中の様々な大気汚染物質曝露の独立した影響と複合影響の両方を検討した。独立影響と複合影響の推定値を、未調整モデルと調整モデルの両方を用いて修正ポアソン回帰分析から導き出した。解析の結果、O<sub>3</sub>への曝露はPTBのリスクを増加させ、3汚染物質モデルにおける調整RRは1.64(95%CI: 1.14, 2.34)であった。影響推定値は、温暖な季節に出生した新生児の方がかなり大きく、調整後RRは3.28(95%CI: 1.85, 5.82)であった。以上より、著者らは結論としてO<sub>3</sub>への曝露は独立してPTBのリスクを増加させるとした。

### 1.3. 先天異常

Strickland *et al.* (2009) は、妊娠 3~7 週の大気汚染レベルと心血管奇形リスクとの関連性を調査する目的で、米国ジョージア州アトランタで 1986 年 1 月 1 日~2003 年 3 月 12 日の間に妊娠が推定され、妊娠 20 週に達した妊婦のうち、心血管奇形の徴候があり、トリソミーの証拠が確認されなかった 7,102 人を対象とした後ろ向きコホート研究を行った。アウトカムの測定では、メトロポリタン・アトランタ先天性欠損プログラム (MACDP) から心血管奇形の徴候を有する乳児の記録を入手し、小児心臓専門医が Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database に基づき、二次孔型心房中隔欠損症、大動脈縮窄症、左心低形成症候群、動脈管開存症、肺動脈弁狭窄症、ファロー四徴症、大血管転位症、心室中隔欠損症 (筋肉)、心室中隔欠損症 (膜周囲)、コノトランカル欠陥、左心室流出路欠損、右心室流出路欠損に分類した。曝露評価では、米国環境保護庁の大気質システムからオゾンの日最高 8 時間値を入手した。オゾンの中央モニタリングステーションは 11 月から 2 月にかけて作動しなかったため、1993~2003 年の冬季のオゾン濃度は、近隣のモニターからのオゾン測定値を用いて推定し、1986~1992 年の冬季のオゾン濃度は、近隣のモニターからの最高気温と二酸化窒素の日最高 1 時間値を用いて推定した。オゾン濃度の平均は、1986~1991 年では 43.3 ppb、1992~1997 年では 39.8 ppb、1998~2003 年では 41.2 ppb であった。特定の受胎日に対して、妊娠 3~7 週 (4 つの心腔、心臓の流入路および流出路が発達する期間) の 35 日間の大気汚染測定値の加重平均を割り当てた。解析では、各受胎日における心血管奇形数および全妊娠数を推定した上で、1 年を 52 の階層に分け、対数リンクとスケール分散推定値を用いたポアソン一般化線形モデルにより、環境大気汚染と心血管奇形のリスクとの時間的関連をモデル化した。また、単胎妊娠に限定した解析、心血管奇形が 1 種のみ乳児に限定した解析、5 週間の非加重汚染測定基準を用いた解析、および非加重 9 週間の汚染測定基準 (妊娠最初の 63 日間の測定値の平均) を用いた解析も行った。主要な解析の結果では、PM<sub>10</sub> と動脈管開存との間に正の相関が認められた以外は、汚染物質と心血管奇形との関連はみられなかった。心血管奇形が 1 種のみ観察された乳児に限定した解析において、オゾン濃度と右室流出路欠損との間に負の関連性が認められた (RR = 0.73、95%CI: 0.54, 0.98)。

Vinikoor-Imler *et al.* (2013) は先天異常単生児と大気汚染物質の関連をケースコントロール研究にて調査した。米国ノースカロライナ州において 2003 年から 2005 年の期間中に Disease Control and Prevention/British Pediatric Association coding system によって先天異常型を同定された単生児を対象とした。コントロールは非対象とした先天異常または健常児とした。曝露量は妊娠初期の住所に相当する CMAQ によるグリッド予測値と観測値を、階層ベイジアンモデルにより結合して推定した妊娠 3-8 週の平均濃度とした。解析は二項回帰モデルにより、IQR 曝露あたり (O<sub>3</sub>: 19ppb) の相対リスク比を、妊娠年齢、母親の人種、都市カテゴリーで調整し、O<sub>3</sub> の単汚染及び PM<sub>2.5</sub> を加えた複数汚染モデルで評価した (平均リスク比が 1.3 超、または有意性がある場合は三分位でも評価)。O<sub>3</sub> の影響は、心房中隔欠損 (atrial septal defect)、幽門狭窄 (pyloric stenosis) において、複数汚染物質モデルの評価結果では有意 (それぞれ、RR=1.17 (95%CI : 1.03,1.32)、RR=1.16 (95%CI : 1.00,1.35) であったが、単汚染物質モデルでは有意な影響は認められなかった。

Chen *et al.* (2014a) は、妊娠中の母親の様々な大気汚染物質 (二酸化硫黄、二酸化窒素、PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、一酸化炭素および O<sub>3</sub>) と先天異常の関連を調査した。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 17 文献についてシステマティックレビューを行い、そのうち 13 文献をメタ解析の対象とした。2013 年の 3 報告は同一グループからの報告であり、同様に他の 2 報告も同一グループの報告であったが、別々の報告として扱った。7 報告が米国から、4 報告が英国から、その他オーストラリア、イスラエル、イタリア、韓国、スペイン、台湾から 1 報ずつであった。12 報がケースコントロール、5 報がコホートの報告であった。アウトカムは心血管異常が最も多く、次いで神経系異常であった。曝露濃度は多くは実測値であり、妊娠中の母体の住居の妊娠初期の 1～2 ヶ月の大気汚染濃度が曝露指標としてもっともよく使用されていた。母体住居と測定局までの距離は報告により様々で 10～50kmn の範囲にわたっていた。調査された大気汚染物質は、ほとんどの報告で SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>, PM<sub>2.5</sub>, CO, O<sub>3</sub> であり、ごく少数では TSP, NO, NO<sub>x</sub>, 黒煙も調査されていた。調整因子は、喫煙、両親の職業、母親の年齢、季節等である。メタ解析の結果、有意な関連が認められたのは、大動脈縮窄症と二酸化窒素の関連(10ppb 当たりのオッズ比 1.20 [95%CI: 1.02,1.41])のみであった。

Farhi *et al.* (2014) は、イスラエルの最大規模の健康維持組織 (Clalit Health Services) の妊娠検査で陽性となった 2000～2004 年に自然妊娠 (SC) した女性及び 1997～2004 年に生殖補助医療 (ART) 治療で妊娠した女性の出産児 216,730 人 (うち自然妊娠児 207,825 人、ART 妊娠児 8,905 人) を対象に、妊娠中の大気汚染への曝露と、SC 及び ART 妊娠後に生まれた乳児の先天性奇形 (CM) との関連性を評価する目的で、コホート研究を行った。アウトカムは CM とし、母親の個人識別番号と妊娠検査日を用いて保健省の National Live Birth Registry からデータを取得し、ICD-10 に基づき判別した。曝露評価では、1997～2005 年におけるイスラエル全土の 117 カ所の大気汚染濃度測定局 (このうち、O<sub>3</sub> は 53 カ所) で測定し、30 分平均値から月平均値を算出した。また、Kriging 法を用いて汚染物質の空間予測を評価した。測定値に基づいて、汚染物質濃度の連続ラスタ層を 500 m 分解能で計算した。O<sub>3</sub> の 30 分平均値は、妊娠第 1 三半期で 32.4 (6.2) ppb、妊娠第 2 三半期で 32.7 (6.3) ppb、全妊娠期間で 32.1 (4.5) ppb であった。解析は、ロジスティック回帰分析を用いて、母親と乳児の特性が CM に及ぼす影響を評価した上で、先天性奇形 (CM) に対する大気汚染の影響を評価するために、母親と乳児の特性を調整したロジスティック回帰分析を用いた。一般化推定式アプローチを用いて、CM アウトカムに対する独立変数の影響を推定した。さらに、CM に対する汚染物質の影響を、各部分集団 (ART 及び SC) について別々の回帰モデルで計算した。全ての多変量回帰モデルの結果を、調整オッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) として提示した。統計解析は、SAS 統計ソフトウェアバージョン 9.2 を用いて行った。なお、調整因子は、母親の年齢、民族、出生国、教育、妊娠形態(SC/ART)、単胎/多胎出産、出生時期、乳児の性別とした。本研究の結果、妊娠中の高濃度 O<sub>3</sub> への曝露は CM のリスク増加と関連はみられなかった (全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 10 ppb 増加あたりの OR は 0.97 (95%CI: 0.89, 1.05)、妊娠第 1 三半期平均 O<sub>3</sub> 10 ppb 増加あたりの OR は 1.05 (95%CI: 0.98, 1.12)、妊娠第 2 三半期平均 O<sub>3</sub> 10 ppb 増加あたりの OR は 0.94 (95%CI: 0.88, 1.01)。ART、SC 別の解析では、全妊娠期間中の O<sub>3</sub> 曝露は、ART 群では 10 ppb 増加あたりの CM リスクの OR は 1.15 (95%CI: 0.69, 1.91)、高三分位群と低三分位群を比較した OR は 1.31 (95%CI: 0.82, 2.09) であり、統計学的に有意差は認められなかったものの、O<sub>3</sub> 曝露は CM のリ

スク増加と正の相関を示した。以上の結果より著者らは、ART 妊娠では、O<sub>3</sub> 曝露による有害な影響を及ぼす可能性が認められたとした。

Vinikoor-Imler *et al.*(2015)は、2002 年～2006 年に米国テキサス州で出産された出生児の先天性欠損症の広範なグループを対象とした探索的分析を行い、O<sub>3</sub> および微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) 濃度との関連性を評価した。テキサス州先天性欠損症登録 (TBDR) 及び全米先天異常予防研究 (NBDPS) からのデータを対象とした。TBDR からは、母親は出産時にテキサス州に居住し、2002 年～2006 年の間に出産された単胎児の出生児を対象に、さまざまな欠陥のうち 1 つ以上を持つ症例を入手した。いずれかのタイプの先天性障害を持つケースが約 21,000 件、先天性障害のないケースが約 140 万件あった。大多数の女性は少なくとも 1 回の出産経験があり、少なくとも高校を修了していた。女性の 50%弱は 25～34 歳であった。ほとんどの女性は大都市圏に住んでいた。10 州で実施されている NBDPS のデータからテキサス州の登録施設の女性のみを対象とした。症例の母親 291 人は、先天性欠損症のアクティブサーベイランス登録者から選ばれ、調査のために選ばれた 30 の先天性欠損症のうち 1 つ以上に罹患した子どもを出産した。テキサス州の NBDPS 地域には、テキサス州の出生数の 10～20%しか含まれていなかった。アウトカムについては、TBDR では、スタッフが病院、出産センター、助産師を訪問し、出生前または生後 1 年以内に出生異常と診断された小児または胎児を特定した。心中隔欠損、閉塞性障害、頭蓋骨癒合症など 20 疾患を解析対象とした。NBDPS では、テキサス州の登録施設の女性のみデータを利用し、症例記録は、NBDPS に所属する臨床遺伝学者による詳細な臨床レビューがされた。解析は、心中隔欠損、心室流出路閉塞性欠損、口蓋裂の 3 つに限定した。曝露評価では、米国 EPA の Air Quality System が提供する大気モニターデータと、米国 EPA の Community Multiscale Air Quality (CMAQ) モデル (EPA の National Emissions Inventory のデータと気象・地理的要因に基づいて推定する) によるモデル化された大気汚染の推定値を組み合わせた階層的ベイズモデルにより環境大気濃度を推定した。モニタリングデータがない地域の大気汚染物質の濃度も推定した。推定値は、テキサス州の全空間をグリッドセル (12 km×12 km) の形でカバーした。O<sub>3</sub> については、日最高 8 時間推定値を、TBDR では症例と対照群の出生証明書に基づく出生時の居住地、NBDPS ではデータベースに含まれた妊娠中の全居住地に基づき割り当てた。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は、TBDR では 40.3 (8.5) ppb、NBDPS では 37.2 (9.2) ppb であった。解析は、大気汚染物質の濃度と先天性欠損症との関連性は、粗いモデルと調整した単一汚染物質モデルの両方を含むロジスティック回帰を用いて検討した。解析対象は N≥50 の先天異常に限定した。Bonferroni 多重比較調整を行い、TBDR 解析の推定値の信頼区間に反映させた。ほとんどの欠陥について数が少ないため、NBDPS の先天性欠陥のうちいくつかのみを調査し、多重比較調整は行わなかった。TBDR 解析では、共変量の欠測値を推定するために多重補完を行った。さらに、TBDR と NBDPS の両方について、推定された O<sub>3</sub> と PM<sub>2.5</sub> の両方の濃度、および調整後の分析に記載された共変量を含む共汚染物質の分析が行われた。TBDR では、第 1 四半期の出産前ケア、過去の出産回数、母親の年齢、母親の人種/民族、母親の学歴、都市化の程度について調整した。NBDPS では、第 1 四半期に出産前のケア、過去の出産回数、母親の年齢、母親の人種/民族、母親の学歴について調整し、調整単一モデルでは、妊娠前 1 カ月から妊娠第 1 期までの葉/マルチビタミンの使用、喫煙、飲酒も加えた。解析の結果、TBDR では、調整単一汚染物質モデルおよび共汚染モデルで O<sub>3</sub> 濃度と心中隔欠損との間に逆相関が認め

られた（調整単一汚染物質モデル:IQR (13.3 ppb)あたりの調整後 OR=0.89 (95%CI:0.85,0.93)、共汚染モデル:IQR (13.3 ppb)あたりの調整後 OR=0.96 (95%CI:0.92,1.00)）。また、より高濃度の O<sub>3</sub> は、調整単一汚染物質モデルおよび共汚染モデルにおいて頭蓋骨癒合症のリスク増加と関連していた（調整単一汚染物質モデル:IQR (13.3 ppb)あたりの調整後 OR=1.28 (95%CI:1.04,1.58)、共汚染モデル:IQR (13.3 ppb)あたりの調整後 OR=1.38 (95%CI:1.11,1.72)）。NBDPS では、O<sub>3</sub> 濃度と中隔心欠損との間に弱い逆相関がみられた（共汚染モデル:IQR (13.4 ppb)あたりの調整後 OR=0.74 (95%CI:0.57,0.96)）。O<sub>3</sub> の濃度と調べた他の 2 つの欠陥との間には関連性はみられなかった。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> 濃度が高いほど、頭蓋骨癒合症の確率が高くなり、両データセットの解析では、O<sub>3</sub> 濃度と心中隔欠損との間に逆相関があると推定されたとした。

Zhang *et al.* (2016) は、中国の武漢において、2011 年 6 月 10 日から 2013 年 6 月 9 日の期間に、妊娠中に中国武漢の中心地区に居住した母親が出産した子供 105,988 人を対象に、中国武漢における母体の O<sub>3</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、CO への高濃度曝露が先天性心疾患 (CHD) のリスク増加との関連性について評価を実施した。アウトカムは CHD、心室中隔欠損症 (VSD)、ファロー四徴症 (TF) とし、Women and Children Center for Women & Healthcare Center for Women and Children の周産期医療システムから入手した。臨床報告書、手術報告書、剖検報告から診断され、ICD-10 に基づいてコード化した。曝露評価は、Wuhan Environmental Monitoring Center による全国 9 カ所の大気環境自動測定局の測定データを用いた。O<sub>3</sub> 濃度の週平均は、最初の定期健康診断時記載の居住地に最も近い測定局に基づいた。O<sub>3</sub> の週平均値は 72.4 µg/m<sup>3</sup> であった。解析は、大気汚染物質への曝露とうっ血性心臓障害のリスクとの関連性について、多変量ロジスティック回帰分析を用いた。O<sub>3</sub> と SO<sub>2</sub> 間、CO と NO<sub>2</sub> 間の影響を除くために、2 汚染物質モデルを実施した。さらに、O<sub>3</sub> と別の汚染物質を含む 2 汚染物質モデルを適用して解析を行った。なお、調整因子は母親の年齢、教育、出産歴、乳児の性別、受胎時期とした。本研究の結果、単一汚染物質モデルにおいて、O<sub>3</sub> 濃度の上昇に伴い、CHD、VSD、TF のリスク増加がみられた。CHD では、O<sub>3</sub> の 10 µg/m<sup>3</sup> あたりの OR は、妊娠 1 カ月目が 1.06 (95%CI: 1.00, 1.13)、妊娠 2 カ月目が 1.10 (95%CI: 1.03, 1.17)、妊娠 3 カ月目が 1.12 (95%CI: 1.05, 1.19) であった。TF では、O<sub>3</sub> の 10 µg/m<sup>3</sup> あたりの OR は、妊娠 2 カ月目が 1.24 (95%CI: 1.07, 1.44)、妊娠 3 カ月目が 1.31 (95%CI: 1.13, 1.51) となり、正の相関がみとめられた。また、VSD では、妊娠 3 カ月目の O<sub>3</sub> 濃度に対して、10 µg/m<sup>3</sup> あたり OR は 1.17 (95%CI: 1.05, 1.31) となり、正の相関がみられた。CHD のリスクは、8~12 週目 (受精後 6 週目~10 週目) に、O<sub>3</sub> の 10 µg/m<sup>3</sup> あたりの aOR は、全体で 1.05~1.08 であった (Table 4)。また、TF 及び VSD では、対応する aOR はそれぞれ 1.12~1.18 及び 1.10~1.12 であった。2 汚染物質モデルでも概ね同様の傾向がみられ、OR は妊娠 3 カ月目が最も大きかった。以上の結果より著者らは、汚染度の高い中国の武漢では、妊娠第 1 三半期において、O<sub>3</sub> 濃度の上昇が CHD のリスクに寄与する可能性が示唆されたとした。

Zhou *et al.* (2017) は、妊娠初期に母親が高濃度の PM<sub>2.5</sub> とオゾンに曝露することが、出生児の口腔顔面裂 (orofacial clefts) の有病率の上昇と関連するかどうかを評価した。米国の 4 州 (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) について、妊娠 20 週以上の単胎生児出産 470 万件(母親の年齢 15-45 歳、出生時体重 750g 以上、妊娠 5 週初日が 2001

年1月1日～2007年4月15日の間)を対象とした。口腔顔面裂の有病率は生児出産10,000人当たり15人、口蓋裂を伴うまたは伴わない口唇裂 (CL+/-CP)9人、口蓋裂のみ (CP)6人であった。アウトカムについては、出生児の口腔顔面裂 (口蓋裂を伴うまたは伴わない口唇裂(CL+/-CP)及び口蓋裂のみ (CP)) のデータを National Birth Defects Prevention Network (NBDPN) から入手した。曝露評価は、EPAによる Bayesian space-time downscaling fusion model を用いた CDC EPHT Network のためのモデル推定値に基づく出産時居住の郡レベル平均値 (妊娠5-10週平均) を用いた。郡レベルの推定値は、単純平均と人口加重平均の2つの方法で作成した。主要な分析では、人口加重平均推定値を使用した。調査期間中のO<sub>3</sub>の濃度範囲は、4州全出生児で40.5 (9.3) ppbであった。解析は、条件付きロジスティック回帰を用いて、大気汚染濃度別の口腔顔面裂の有病率比 (PRs) を推定した。これらのモデルによるオッズ比は、数学的にはPRsと同等である。ロジスティック回帰は、SAS 9.3を用いて行った。関心のある2つの結果 (CL+/-CPとCP単独) を別々に分析した。独立変数として、データセットで利用可能な変数のうち、文献に基づいて、口腔顔面裂の有病率と大気汚染との関連性の交絡因子または修飾因子と疑われる因子を含めた。さらに、空間的な交絡や、他の変数では捉えられない郡に関連するその他の要因をコントロールするために、母親の居住地の郡を層別変数として回帰に含めた。PM<sub>2.5</sub>とオゾンの濃度は、探索的データ解析で有意な非線形の関連性が観察されなかったため、線形項としてモデルに含めた。結果の頑健性を試験するために、いくつかの感度分析を行った。解析の結果、州別、全4州統合、いずれの解析においても、O<sub>3</sub>曝露と口腔顔面裂に関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、妊娠5-10週のO<sub>3</sub>濃度は、CL+/-CPおよびCPとの有意な関連性は認められなかったとした。

Lavigne *et al.* (2019) は、カナダのトロント市の出生登録から特定した単胎出生児のうち、母親がトロント市在住で、郵便コード、ヘルスカードナンバー、出生日、出生児の性別のデータが得られた合計158,743人 (男子51.5%) から、先天性心疾患 (CHD) 患児1,468人 (染色体異常は除く) を対象として、胎児の心臓が形成され始める受胎後2週から8週目の間の環境中の超微細粒子 (<0.1 $\mu$ m) (UFP)、PM<sub>2.5</sub>、NO<sub>2</sub>およびO<sub>3</sub>への曝露と出生時に同定された先天性心疾患 (CHD) との関連性を調査した。アウトカムの測定方法は、Canadian Institute of Health InformationのHospital Discharge Abstract Database (DAD) からCHDアウトカムの情報結果を取得 (ICD-10に基づく) し、出生から1歳までのCHDを同定した。曝露評価方法として、大気汚染曝露推定値は、O<sub>3</sub>については2002～2009年の温暖期 (5月1日～10月31日) の日最高8時間値の平均値分布に基づき21 kmグリッドの濃度推定値を郵便コード地域に割り当てた。市内測定局測定値週平均値とカナダ環境省から取得した測定局設置地点での長期濃度とのスケーリング係数を定め、測定局から25 km以内に位置する郵便コード地域について距離逆数加重 (IDW) 空間補間法を適用して調査期間中各週のスケーリング分布を作成した。これを長期推定値に適用して週平均値分布を推定し、妊娠2-8週平均を求めた。解析方法として、妊娠2～8週の環境大気汚染への曝露とCHDのリスクとの関連性を、ランダム効果ロジスティック回帰モデルを用いて評価した。妊娠2～8週までの週1回の大気汚染推定値を平均し、単一の曝露測定値を作成した。予備分析後、曝露反応関係は線形であったため、線形性を説明するモデルのみをここに含めた。妊娠2～8週の平均効果はオッズ比 (OR) および95%信頼区間 (CI) として報告され、これはUFP、NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub>およびO<sub>3</sub>の四分位範囲 (IQR) にわたる増加に対応した。可能性のある交絡因子 (分娩時の母親の年齢、乳児の性

別、出産歴、妊娠中の母親の喫煙状態、在胎週数、出生時体重、母親の糖尿病、妊娠高血圧腎症、3つの近隣レベルの社会経済状態 (SES) 変数、トロント市の近隣地域に対するランダム効果、および家族内のクラスター化に対するランダム効果) は、変数減少法を用いた共変量を用いて多変量モデルで評価した。結果として、合計 1,468 の CHD を同定した。完全に調整したモデルでは、妊娠 2~8 週 O<sub>3</sub> 曝露は全体的な CHD (IQR 当たりのオッズ比 (OR) 増加 = 0.97 (95%CI: 0.87, 1.08)) と関連しなかった。CHD のサブタイプを調べると、O<sub>3</sub> 曝露は心室中隔欠損 (IQR 当たりの OR 増加 = 1.17 (95% CI: 0.92, 1.49))、心房中隔欠損 (IQR 当たりの OR 増加 = 1.22 (95% CI: 1.02, 1.45)) と関連していた。しかし、これらの関連性は、他の汚染物質について追加的に調整した場合、統計的に有意ではなかった。著者らは、結論として、O<sub>3</sub> が房室欠損、心房中隔欠損と潜在的に関連していることを示したが、他の汚染物質について調整した場合には、その関連性は統計的に有意ではなかったとした。

#### 1.4. 発達影響

Lin *et al.* (2014a) は大気汚染物質濃度と出生前後の神経行動学的発達の関係を調査した。台湾 11 市、29 市町村で 2003 年 10 月から 2004 年 1 月に出生した新生児をランダムに抽出し、母子 629 組を大気データと対応させた。対応した 613 組より、妊娠期間中の喫煙 10 組、先天性異常 22 組、早産 31 組、低体重 33 組を除外した 533 組の母子を調べた。小児期神経行動学スケール (gross motor : 粗大運動発達、fine motor : 協調運動発達、language/communication (language) : 言語意思疎通、social/self-care abilities (social) : 社会/自己対処能力) の測定とアンケートを生後 6 月目と 18 月目に収集した。PM<sub>10</sub>, CO, SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>, THC, NMHC は母子の居住する市の TAQMN 測定データを利用し、野外活動時間帯となる 7-19 時の平均値を曝露濃度とした。マルチレベル解析は妊娠期 (最後の生理日より出産までを月単位で 3 期に分ける)、及び出生後 0-6 月、7-12 月、13-18 月で実施した。神経行動学的スケールに対する O<sub>3</sub> による有意な影響は見られなかった。6 ヶ月の NMHC、18 ヶ月の SO<sub>2</sub> は有意な影響が見られた。

Flores-Pajot *et al.* (2016) は、1997 年から 2009 年に、PubMed、Web of Science、Environmental Index に掲載された NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、PM と ASD の関連を調査した研究で 2016 年 3 月 30 日までに公表された英語、フランス語、スペイン語の論文のうち、子供を対象とした 7 件のコホート及び 5 件のケースコントロール研究を対象に、既報の疫学研究の系統的レビュー及びメタアナリシスによって、大気汚染物質への曝露と自閉症スペクトラム障害 (ASD) のリスクとの関連性を検討した。アウトカムは小児期の ASD とし、DSM-IV-R (Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition-Revise)、ICD-9、ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised)、ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) に基づき診断した。曝露評価は、Land-use regression、Inverse distance weighting method、Line-source air quality dispersion model、居住地から 50 km 以内の地域測定局の測定データとした。O<sub>3</sub> の平均値は Becerra *et al.* (2013) では 36.8 (8.9) ppb、Volk *et al.* (2013) では 36 (8.1) ppb、O<sub>3</sub> の中央値は Ung *et al.* (2013) で 106.43 ppb であった。解析は、逆分散重み付けを用いた連続データのメタ解析を実施した。また、研究間の不一致に起因する全分散の割合を推定するために、ランダム効果モデルを用いてメタ解析を行った。なお、調整因子は、子供の年齢、性別、母親の年齢、母親の出生地、母親の教育、人種/民族性、親の教育、出産の種類、出産歴、出産時の在胎週数、社会経済的地位



または収入、妊娠中の喫煙とした。本研究の結果、妊娠期間全体の O<sub>3</sub> 曝露と ASD との間には有意な関連性があり、10 ppb の増加でリスク比は 1.05 (95% CI: 1.01、1.10) であった。一方、生後 1 年目の O<sub>3</sub> 曝露と ASD との間には有意な関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、妊娠中の O<sub>3</sub> への曝露が ASD のリスクを増大させることが示唆されたとした。

Kerin *et al.* (2018) は、自閉症、閉症スペクトラム障害 (ASD)、発達遅滞、または典型的な発達を伴うカリフォルニアの小児を対象としたケースコントロール研究である CHARGE 研究の ASD 症例のうち 1999 年から 2007 年の間に生まれた ASD 症例 325 例、対照 227 例を対象に、大気汚染への出生前曝露と ASD 患者の認知能力、適応機能、重症度との関連を検討した。アウトカムの測定では、CHARGE 研究のデータを用い、Autism Diagnostic Interview-Review (ADI-R) および Autism Diagnostic Observation Schedules (ADOS) に基づく DSM-IV-TR 自閉症または ASD の診断、ADOS に基づく重症度計算スコア (ADOSSS)、Mullen Scales of Early Learning (MSEL)(認知機能)、ビネランド適応行動尺度 (VABS)(適応機能) を解析に用いた。曝露評価では、地域汚染物質については、EPA の大気質システム (AQS) より PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> の地域大気質測定値を入手し、各住居の 50 km 内に位置する最大 4 箇所のモニタリングステーションからの月ごとのデータを用いて、逆二乗加重による環境濃度の空間内挿に基づいて、個々の期間の平均曝露量を評価した。住居近傍道路大気汚染物質 (NRAP) と地域汚染物質の両方について、妊娠の各妊娠 3 ヶ月および全妊娠平均ならびに生後 1 年に割り当てた。解析では、直線回帰モデルを用いて、ASD 症例および対照小児の認知機能および適応機能に対する出生前空気汚染曝露の影響を別々に検討した。直線回帰モデルを用いて、ASD および典型的に発達中の小児の認知機能および適応機能に対する出生前空気汚染曝露の影響を別々に検討した。まず、妊娠中、妊娠の各 3 ヶ月、および生後 1 年の平均曝露の影響を別々のモデルで検討した。関連性が観察された各汚染物質曝露について最も関連性のある期間を特定するために、各妊娠期間の関連性を他の妊娠期間および妊娠第 1 年の影響について調整した。大気汚染レベルが季節へ変動が ASD リスクのわずかな増加と関連していることから、受胎時期 (12 月～2 月、3 月～5 月、6 月～8 月、9 月～11 月) についても検討した。解析の結果、ASD 児では、認知尺度 (MSEL) または適応尺度 (VABS) のスコアはいずれも、妊娠期間全体あるいは 1 年目の O<sub>3</sub> 曝露と関連していなかった。また、大気汚染物質曝露と ADS 重症度との関連性は認められなかった。通常発達児では、妊娠期間全体での O<sub>3</sub> 曝露と VABS または MSEL スコアの間に関連はみられなかった。

Ha *et al.* (2019) は、主幹道路への近接性、PM<sub>2.5</sub> および O<sub>3</sub> への出生前および幼若期の曝露が幼若期の発達遅延リスクを増加させるかどうかを調査する目的で、米国 ニューヨーク州 (ニューヨーク市を除く) で 2008 年から 2010 年の間に生まれた出生児のうち、住所が特定でき調査期間中に少なくとも 1 回の乳幼児健診を受けた 5825 人 (単胎児 4089 人、双生児 1016 人) を対象としたコホート研究を行った。アウトカムの測定では、発達影響 (細かい運動 (fine motor)、粗大運動 (gross motor)、コミュニケーション、個人的・社会的機能、問題解決能力) の評価を行った。親による質問票記入 (8、12、18、24、30、および 36 か月齢で Ages and Stages Questionnaire (ASQ) を用いて評価) に基づき、6 項目の質問 項目それぞれについてスコア 0～10 を付けた (合計 0～60 ポイント)。得られたスコアについて、ASQ の開発者によって確立された米国の小児 15,000 人以

上の年齢別リファレンスから得られた平均値の2標準偏差以内に含まれるかどうかで二値データ化した。曝露評価では、大気汚染曝露は、米国 EPA (環境保護庁) の Downscaler モデル1を用いて推定した。Downscaler モデルは、局地的大気モニターからの観測データ、気象要因、局地的排出および汚染物質の光化学的特性を含む複数の発生源データを用いて、国勢調査区域での1日当たりの PM<sub>2.5</sub> およびオゾン濃度を推定するモデルである。出生前の大気汚染曝露濃度を割り付けるために、各調査対象の妊娠中の居住地および勤務場所をジオコード化し、時空間的に Downscaler の出力と関連付けた。出生後の曝露量は、アウトカムより曝露量が確実に先行するように、分娩日から追跡評価までの各汚染物質の1日平均濃度の経日変化として算出した。解析では、一般化混合モデルを用い、各曝露期間中の曝露レベルと全 ASQ スクリーニングまたは3歳までのいずれかの期間で平均値の2標準偏差以内から外れるリスクとの関連性について相対リスク (RR) および 95%信頼区間 (CI) を推定した。母親の年齢、母親の教育、母親の人種/民族性、喫煙歴、妊娠中のアルコール摂取歴、過去の生存出産歴、複数出産歴、妊娠期間、出生時体重、受胎時期、保険状態、妊娠高血圧、妊娠糖尿病、および不妊治療、他の曝露期間 (すなわち、出生前の解析では出生後の曝露、出生後の解析では出生前の曝露) について調整した。解析の結果、ASQ スクリーニングで平均値の2標準偏差以内から外れた小児の割合は 22.8% (n = 1329) であった。汚染物質への出生前曝露と、3歳までの一部の期間の発達遅延リスクとの間には、弱い有意な関連性が認められた (Fig. 1, Supplemental Table 5)。第2妊娠三半期及び妊娠期間全体でのオゾン曝露量 10 ppb 増加により、3歳までのいずれかの期間での発達遅延リスクがそれぞれ RR = 0.7% (95%CI: 0.1, 1.4)、RR = 1.7% (95%CI: 0.6, 2.9) 増加した。オゾン曝露と細かい運動および個人的な社会的領域の障害との間でわずかに正の関連性が観察された。以上より、著者らは結論として O<sub>3</sub> への出生前/幼若期曝露は発達遅延と関連したとした。

## 1.5. 呼吸器症状

Seeni *et al.* (2018)は、妊婦の気管支喘息は新生児の呼吸器に悪影響を及ぼすことが知られていることから、大気汚染物質による新生児の呼吸器影響について調べ、その関連性が母の喘息既往の有無によって修飾されるか検討した。調査では、2002~2008年、米国12医療圏の19の病院で23週以降に単胎出生した新生児223,375人を解析対象とした。アウトカムについては、Consortium on Safe Laborのelectronic medical records(EMRs)データ、退院時記録(discharge summaries)の一方または両方から入手したICD-9 codeで判断した。一過性多呼吸8,007人、仮死590人、呼吸窮迫症候群7,325人であった。曝露評価では、Community Multiscale Air Quality(CMAQモデル)を使用して汚染物質濃度を推定した。推定値は対象地域のモニタリングステーションにおける測定値と距離逆数に人口密度で加重して算出した。各対象者に病院の医療地域ごとの平均値を割り当てたうえで、妊娠前3か月、第1三半期(妊娠1~13週)、第2三半期(妊娠14~28週)、妊娠期間全体(妊娠~出産)を算出した。妊娠全期間のO<sub>3</sub>曝露濃度範囲は13.39~46.38ppbだった。解析では、多汚染物質ポアソン回帰モデルを使用して、各汚染物質のIQR増加あたりの新生児一過性多呼吸、仮死、呼吸窮迫症候群それぞれのリスク比を推計した。その際、地域、婚姻状態、経産回数、結婚年齢、喫煙、飲酒、合併疾患(HIV、慢性の高血圧症、糖尿病合併妊娠、甲状腺疾患)帝王切開、健康保険の種類、妊娠時肥満度、人種、妊娠の季節を調整した。解析の結果、母のO<sub>3</sub>曝露と新生児の一過性多呼吸との関連はなかったが、仮死(34~73%のリスク上昇)と呼吸窮迫症候群(9~21%のリスク

上昇)については妊娠前3か月、第1三半期、第2三半期、妊娠期間全体といずれも正の関連性を観察した。母の喘息既往が、この関連性を修飾することはなかった。以上より著者らは、妊娠期間中のO<sub>3</sub>曝露が、新生児における呼吸器疾患のリスクを高める可能性が示唆されたとした。

## 1.6. その他

Coneus and Spiess (2012)は、ドイツでの出生から3歳までの子供の健康に対する屋外汚染と親の喫煙の影響を調べる目的で、ドイツ社会・経済パネル調査(SOEP)のデータのうち、2002~2007年の出生コホートに関するデータ(新生児1154~1268人、2~3歳629~775人)を用いて解析を行った。アウトカムの測定は2002~2007年、母親へのアンケート調査により実施し、出生時の体重と体長、胎児の発育(妊娠中1週間あたりの体重増加)、小児が後に発症する疾患(運動障害や視覚障害など)を調査した。曝露評価については、ドイツ連邦環境庁の11州の約500地点のモニターでの測定値を使用した。SOEPデータを連邦環境庁のデータとリンクさせ、郵便番号に基づき割り出した最寄りの測定局の汚染物質測定値をマッチングさせた。半時間値に基づく月平均値を解析に用いた。O<sub>3</sub>濃度は1歳までの解析に用いた出生前年の月平均値(SD)は46.17(12.62) µg/m<sup>3</sup>、2~3歳の解析に用いたアンケート調査前年の月平均値(SD)は48.47(13.08) µg/m<sup>3</sup>であった。解析では、年齢群と各汚染物質について、I. 通常の見積もりモデル、II. 郡-年についての固定効果を含むモデル、III. 郡-年および家族についての固定効果を含むモデルの3種類の異なるモデルセットを用いた。母親の教育、母親の年齢、移民、月収、ひとり親、自治体のサイズ、初産、性別で調整した。解析の結果、O<sub>3</sub>レベルは妊娠期間全体を通して負の影響を及ぼした(モデルIIIにおける妊娠期間中のO<sub>3</sub>レベルと出生時体長との係数: -0.02±0.01、胎児の成長との係数: -0.08±0.05)、出生時体重との係数: -3.26±1.91)。O<sub>3</sub>レベルが高いほど、子供が障害をもつ確率は高くなるが、一部の影響は有意差水準10%レベルでのみ有意であった。小児への影響については、O<sub>3</sub>レベルは気管支炎(モデルIIIにおける調査前3年間平均O<sub>3</sub>との係数: 0.70±0.3)やその他の障害(モデルIIIにおける年平均O<sub>3</sub>との係数: 0.7±0.4)をもたらす可能性が高いことが示された(Table 3)。以上より、O<sub>3</sub>レベルは出生時の体長、胎児の成長、幼児の気管支炎等の発症率に影響を及ぼすと結論されている。

van Rossem *et al.* (2015) は、1999年4月から2002年7月にかけて出産前観察コホート研究Project Vivaに参加していた母子2,128組(出生時)のうち、血圧測定を実施した母子1,131組を対象に出生前の大気汚染物質曝露と新生児の収縮期血圧(SBP)の関連を調査した。アウトカムについては、生後30±18時間の新生児に対し、オシロメトリックレコーダーによる収縮期血圧の測定を実施した。測定は1分間隔で5回行い、血圧値が5回得られたのは1,131例中1,092例であり、15例は4回、7例は3回、7例は2回、10例は1回のみ測定値が得られた。曝露評価では、マサチューセッツ州環境保護局のグレーターボストンにある5つの測定局における測定データのデータから24時間平均値を算出した。研究期間中の2日間のO<sub>3</sub>濃度中央値は22.6 ppb、30日間の中央値は24.1 ppb、90日間の中央値は23.4 ppbであった。解析では、大気汚染物質と新生児収縮期血圧との関連性について、各新生児から最大5回の血圧測定値を反復アウトカム指標として組み込んだ混合効果モデルを用いた。環境曝露については別々にモデル化し、SBPの測定順序、測定時の子供の状態、近隣地域の収入の中央値、母親の年齢、第3三半期の血圧、教育レベル、人種/民族、子供の出生時体重、SBP測定時の子供の年齢、SBP測定条件、季節性及び時間的傾向(time trend)を考慮した変数、SBP測定時の外気温について調整した。得られた推定値は、大気汚染物質IQR増加ご

との血圧の差として mmHg 単位で表した。さらに、2 汚染物質の多重汚染モデルを用いて感度分析を実施した。解析の結果、O<sub>3</sub> の出生前 90 日間 IQR (13.5 ppb) 増加あたり、SBP は 2.3 mmHg (95%CI: -4.4, -0.2) 減少した。また、妊娠第 3 三半期において、O<sub>3</sub> の IQR (13.6 ppb) 増加あたり SBP は 2.5 mmHg (95%CI: -4.5, -0.4) 減少した (Table 2)。妊娠第 2 三半期では、O<sub>3</sub> の IQR (12.8 ppb) 増加あたり SBP は 1.7 mmHg (95%CI: 0.3, 3.0) 増加し、正の関連が見られた。出生前の O<sub>3</sub> 曝露期間と SBP の関連については、長期曝露 (30 日~90 日) と SBP の間で負の関連が特に強く見られた (Figure 2)。また、感度分析として 2 汚染物質の 60 日移動平均における多重汚染モデルを検討した結果、BC と O<sub>3</sub> をモデルに含めたときの O<sub>3</sub> 曝露による SBP 推定値は、1 汚染モデルの -3.3 mmHg (95%CI: -5.3, -1.3) から -2.8 mmHg (95%CI: -4.9, -0.8) と変化し、関連性が弱まった。NO<sub>x</sub> と O<sub>3</sub> の多重汚染モデルでは、O<sub>3</sub> 曝露による SBP の推定値は -3.3 mmHg (95%CI: -5.3, -1.3) から -3.9 mmHg (95%CI: -5.8, -1.9) となり、関連性が大きくなった。PM<sub>2.5</sub> と O<sub>3</sub> のモデルでは、SBP の推定値が 1 汚染モデルと類似しており、短期曝露での 2 汚染モデルについても、1 汚染モデルと類似していた。以上の結果より著者らは、妊娠後期の O<sub>3</sub> 曝露は、SBP の低下と関連しているとした。

Breton *et al.* (2016) は、遺伝的およびエピジェネティックな変異が出生前の大気汚染物質への曝露と小児期の心血管リスクのマーカーとの関連性に与える影響を調査する目的で、出生前の大気汚染物質曝露と DNA のメチル化レベルおよび心血管系の表現型の関係を調べた。対象者は 2002~2003 年間にカリフォルニア州南部の 13 のコミュニティで幼稚園または 1 年生に入学した Children's Health Study の参加者のうち、非喫煙世帯からアテローム性動脈硬化症のサブスタディに参加するために募集した 459 人のうち、完全な解析データセットが得られた 392 人 (平均年齢 11 歳) とした。アウトカムとして、収縮期/拡張期血圧、仰臥位心拍数、内臓中膜複合体厚 (CIMT)、DNA メチル化を測定した。収縮期/拡張期血圧、仰臥位心拍数、CIMT については、参加者が平均 11 歳の授業に訪問し、検査を実施した。DNA メチル化は、カリフォルニア州公衆衛生遺伝病スクリーニングプログラムから入手した保存新生児血液を用いた血液スポット検査により測定した。曝露評価では、CHS の大気質モニタリングデータおよび米国環境保護庁の大気質システム (AQS) を用い、参加者が 6-7 歳の時点で両親から得た居住歴と出生証明書に記録された出生住所に基づき、大気汚染物質 (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub>, O<sub>3</sub>) への出生前曝露量推定値を割り当てた。解析では、記述的分析により被験者の特徴と各妊娠期の大気汚染物質曝露群ごとのメチル化の分布を調べた。調整因子について調整後、各汚染物質について線形回帰モデルをフィットさせた。調整因子は性別、混血 (admixture)、母親の教育レベル、子宮内タバコ煙曝露、プレートによる影響 (LINE1 の解析のみ) とした。複数の汚染物質による LINE1 および AluYb8 DNA メチル化への影響を評価するため、1 つのモデルで各トリメスター内に 4 つの汚染物質を含めて解析した。メチル化に対する SNP と大気汚染物質の共同効果を推定するために、回帰モデルに SNP と大気汚染曝露との間の相互作用項を含めた。解析の結果、11 歳時に測定した各出生前汚染物質の 2SD (43 ppb) の増加と心血管表現型との間の全体的な関連性を評価した結果では、ほとんどの妊娠期間で特異的な大気汚染物質曝露とアウトカムの有意な関連はなかった。妊娠初期の O<sub>3</sub> への曝露は、単一汚染物質モデルにおいて LINE1 のメチル化の低下と関連していた。O<sub>3</sub> 曝露の 2SD (43ppb) の増加は、共変量調整後、LINE1 メチル化の低下と関連していた ( $\beta = -0.86$  (95%CI: -1.42, -0.30)) (Table 3)。第 3 トリメスターの O<sub>3</sub> 曝露は、LINE1 メチル化の上昇と関連していた ( $\beta = 0.60$  (95%CI: 0.01, 1.19))。いず

れの SNP も LINE1 メチル化レベルと直接関連していなかったが、4 つの遺伝子の 11 の SNP は、第 1 妊娠三半期の O<sub>3</sub> 濃度および LINE1 のメチル化との有意な相互作用を示した。他の汚染物質レベルを調整した後、第 2 および第 3 トリメスターにおける O<sub>3</sub> の 43 ppb の増加は、LINE1 メチル化レベルの上昇と有意に関連していた (それぞれ、 $\beta=0.94$  (95%CI: 0.08,1.80) 、 $\beta=1.06$  (95%CI: 0.16,1.95))。出生前の大気汚染物質への曝露との関連性の大きさは、DNA メチルトランスフェラーゼ 1 (DNMT1)、DNA メチルトランスフェラーゼ 3 $\beta$ (DNMT3B)、Tet メチルシトシンジオキシゲナーゼ 2 (TET2)、および Thymine DNA グリコシラーゼ (TDG) 遺伝子内の 11 の SNP の遺伝子型によって異なった。O<sub>3</sub> の 43 ppb の増加は、rs1699714 の AA 遺伝子型を有する人では右側 CIMT の 0.005 mm (95%CI: -0.006, -0.02) の上昇と関連していたが、GA 遺伝子型を有する人では右側 CIMT の 0.02 mm (95%CI: -0.03, 0.002) の増加、GG 遺伝子型を有する個人では右側 CIMT の 0.06 mm (95%CI:-0.08, -0.04) の増加と関連していた (Figure 2)。O<sub>3</sub> の 44 ppb の増加で、rs6579038 の CT 遺伝子型を有する患者では収縮期血圧が 6.4mmHg 上昇したが、TT 遺伝子型を有する患者では収縮期血圧が 1.1 mmHg 低下した (Figure 2)。以上より、複数の大気汚染物質への出生前曝露は、新生児 LINE1 における DNA メチル化と関連しており、関連の程度は、DNMT1、DNMT3B、TET2、および TDG 遺伝子の遺伝的変異に依存し、DNMT 遺伝子の 2 つの SNP の遺伝的変異は、出生前 O<sub>3</sub> 曝露により誘発される 11 歳での心血管表現型の変化に対する小児の感受性も変化させたと結論されている。

Morokuma *et al.* (2017) は、妊娠中の大気汚染への曝露と胎児心拍数 (FHR) モニタリング異常との関連性を評価した。2005 年から 2010 年の日本周産期登録ネットワークのデータベースに登録された日本西部 (九州-沖縄地区) の 8 県の 28 病院の周産期データの中から、FHR モニタリングを受け、酸血症または胎児仮死がなく、在胎週数が 32 週以上の単胎妊婦 23,782 人を対象に調査を行った。対象集団において FHR モニタリング異常を示した胎児の割合は 9.8%であった。アウトカムの測定では、分娩開始後の入院時または破水などの発生時及び分娩中に FHR モニタリングを実施した。なお、アウトカムの定義は FHR の異常 (遅発一過性徐脈 (LD)、重度変動一過性徐脈 (SVD)、消失 (LV)、徐脈、またはそれらの組み合わせをアウトカムとした。曝露評価では、大気汚染測定局で測定した大気汚染物質 (粒子状物質 (PM)、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>)、光化学オキシダントとして測定したオゾン) の濃度で、その測定値がそれぞれの地域を代表すると考えられるものを独立行政法人国立環境研究所の大気環境データベースから収集した。妊婦が分娩病院の近くに住んでいることを前提に、最寄りのモニタリングステーションで測定した汚染物質濃度を各分娩病院に割り当てた。大気汚染物質の 1 日平均濃度 (オゾンは日最高 8 時間値) を用い、妊娠初期 (妊娠 0~13 週)、妊娠中期 (妊娠 14~27 週)、妊娠後期 (妊娠 28~31 週) の平均濃度を算出した。妊娠初期、妊娠中期、妊娠後期のオゾン濃度の平均値 (SD)はそれぞれ 41.3 (9.7) ppb、42.0 (9.4) ppb、41.6 (12.7) ppb であった。解析では、妊娠初期の汚染物質曝露と FHR モニタリング異常との関連性を測定するため、病院レベルのランダム効果を伴う多重ロジスティック回帰を用いて、汚染物質濃度の 10 単位増加当たりのオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) を推定した。妊娠初期、中期、後期の各汚染物質への曝露、分娩時の母親の年齢 (25 歳未満、25~29 歳、30~34 歳、 $\geq 35$  歳)、出生年、受胎の季節、妊娠中の喫煙、妊娠中の飲酒、経産回数(0、 $\geq 1$ )、分娩様式 (膣、予定帝王切開、緊急帝王切開)、出生時の妊娠週数 (32~36 週、 $\geq 37$  週)、低出生時体

重 (在胎期間の出生時体重の 10 パーセント未満)、早期破水、先天異常の有無で調整した。解析の結果、オゾン曝露と FHR モニタリングでの異常 (LD、SVD、LV、徐脈、またはそれらの組み合わせ) との関連はみられなかった。以上より、著者らは、オゾンについては、FHR モニタリングでの異常との関連はみられなかったとした。

Howe *et al.* (2018)は、出生前の大気汚染物質および交通関連物質への曝露と新生児の甲状腺機能との関連を調べ、曝露の重要な時期を特定することを目的として調査を実施した。2002-2003 年に 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 2410 人中、新生児時の血中 TT4 測定値、共変数データが得られ、妊娠 147-322 日で単胎出生の 2050 人(男子 50.5 %)を対象とした。アウトカムについては、カルフォルニア州公衆衛生局が、新生児時に採取血液 (踵スティック血液スポット; Newborn heel-stick blood spot TT4 concentration) 中の TT4 濃度を、Micromedic Concept 4 自動放射免疫試験 (ICN Biomedical Inc) を用いて測定した。曝露評価では、出生前の大気汚染物質曝露量は、居住地に基づいて月単位で推定された。米国環境保護庁の「Air Quality System」と CHS の環境大気質モニタリングデータを使用し、逆距離二乗法による重み付けを用いて補間した。大気汚染物質濃度の妊娠期間中の平均値は、参加者の出産時の妊娠期間と生まれた月に基づいて算出した。大気汚染物質の月平均および妊娠平均は、統計モデルに含める前に平均値の 2SD に標準化した。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は、妊娠期間平均値で 44.9 (12.0) ppb であった。解析は、R 統計ソフトウェアバージョン 3.5.0 (R Project for Statistical Computing) を用いた。汚染物質の妊娠中の平均値と新生児の TT4 濃度との関連性は、汚染物質ごとに 1 つのモデルを用いた線形回帰モデルで評価した。線形回帰モデルの前提条件である、結果とモデル残差の同次性と正規分布を調べた。環境汚染物質の独立した影響を確認するために、2 汚染物質モデルと 3 汚染物質モデルを評価したが、PM<sub>2.5</sub> と PM<sub>10</sub> には高い相関関係があるため、これらの汚染物質は同じモデルに含まれなかった。母親の年齢、出産回数、学歴、妊娠中の母親の喫煙状況、新生児の性別、出生時の季節、人種・民族、出生時の在胎週数、血液スポット採取時の年齢、登録時の地域社会について調整した。解析の結果、出生前のオゾン曝露は、TT4 濃度と有意な関連はなかった。以上の結果より著者らは、出生前の二酸化窒素、オゾン、交通関連物質への曝露は、新生児の TT4 濃度と一貫した関連はみられなかったとした。

Ladd-Acosta *et al.* (2019) は、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>) およびオゾン (O<sub>3</sub>) への出生前曝露に関連する発生関連組織における部位特異的およびゲノム全体的における DNA メチル化の変化について同定することを目的として、米国の 4 つの主要都市 (ペンシルベニア州フィラデルフィア、メリーランド州ボルチモア、カリフォルニア州サンフランシスコ湾地域及びサクラメント) で実施された早期自閉症リスク縦断的調査 (EARLI) に登録された母子ペア (n=192) を対象に臍帯血および胎盤のゲノム DNA のメチル化を解析した。最終的な分析に用いたサンプル数は臍帯血分析で n=163、胎盤分析で n=124 であった。アウトカムの測定では、妊娠中 (約 3 カ月に 1 回) および出生時に、曝露、医学的、人口統計学的要素について母親へのインタビューを行うとともに、出生時の臍帯血や胎盤などの生物学的・環境的サンプルを採取した。臍帯血および胎盤を分娩直後に採取し、胎児胎盤および臍帯血からゲノム DNA を抽出し、Illumina Infinium HumanMethylation450 BeadChip (Illumina, San Diego, CA)を用いて、485,512 遺伝子座における DNA メチル化を測定した。全体的なメチル化の解析では、ゲノム、open sea 領域、shelf 領域、shore 領域、island 領域のメチ

ル化%を算出し、全体的なメチル化の測定値を計算した。Bump hunting により各組織および各曝露タイプについて、出生前曝露に関連したメチル化可変領域 (DMR)を同定した。曝露評価では、妊娠中を通じて記録された母親の住所に基づいて曝露の割り付けを行った。各被験者の転居地を含むすべての居住地を、Tele Atlas US\_Geo\_2 database and software を用いて標準化し、ジオコード化した。O<sub>3</sub>およびNO<sub>2</sub>の大気質データは米国 EPA (環境保護庁) の Air Quality System (AQS) から入手し、各住居から 50 km 以内に位置する測定局からの毎月の大気質データから逆距離加重法により環境濃度の空間的内挿を行った。診療記録のレビューからの妊娠期間の推定値および報告された居住地に基づいて、妊娠中の毎月の曝露量を算出した。解析では、limma Bioconductor package (version 3.38.3) を用い、各ゲノムカテゴリー別、各出生前曝露 (NO<sub>2</sub>および O<sub>3</sub>)、各組織 (臍帯血および胎盤) について直線回帰を行った。DNA バッチ、プレート、アレイ位置、人種、在胎期間、民族性、祖先について調整した。解析の結果、臍帯血由来のナチュラルキラー細胞の推定値は、出生前の O<sub>3</sub> 曝露レベルとわずかに有意な関連を示した (p=0.01)。全体的な DNA メチル化を解析した結果、O<sub>3</sub> について、臍帯血ゲノムの open sea 領域および胎盤ゲノムの shelf 領域での DNA メチル化の有意な減少を観察した (それぞれ P=0.00162, P=0.00028)(Table 3 および Figure 1)。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、O<sub>3</sub> 曝露と 3 種類の性特異的 DMR の関連がみられた。以上より、著者らは結論として出生前の O<sub>3</sub> への曝露に関連した全体的、遺伝子座および性特異的なメチル化の変化がみられたとした。

## 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

Woodruff *et al.* (2008)は、1999 年から 2002 年において、米国の 96 郡(人口 25 万人以上)で出生時と死亡時の居住郡が一致する乳児死亡(生後 28 日以降 1 年以内)6,639 人の原因別死亡率と出生後 2 カ月間の大気中 PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、CO、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> 濃度との関係を調べた。アウトカムについては、米国国立衛生統計センターの出生-乳児死亡データから、全死亡数、呼吸器疾患死亡数、乳幼児突然死症候群(SIDS)数を収集し、他死因による死亡数を対照とした。曝露評価では、米国 EPA のモニタリングデータ(風上、風下の影響、バックグラウンドレベル、最高値、特定発生源の影響等のデータ；経済的影響の把握を目的とする測定局データは除外)を使用し、各対象者の居住郡で大気汚染物質濃度を割り当て、生後 2 ヶ月間の平均曝露濃度を求めた。該当する大気汚染物質、及び濃度の範囲(中央値(最低四分位-最高四分位))は、PM<sub>10</sub>が 28.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (23.3-34.4)、PM<sub>2.5</sub>が 14.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (11.7-18.7)、CO が 0.67 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (0.48-0.87)、SO<sub>2</sub>が 2.81 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (1.64-4.35)、O<sub>3</sub>が 26.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (19.6-32.2)であった。解析では、大気汚染物質曝露と乳児の全死亡率及び原因別死亡率との関連を調べるため、GEE(一般化推定方程式)を用いたロジスティック回帰分析により、単一汚染物質モデルと複数汚染物質モデルから計算された各汚染物質の OR を算出した。すべてのモデルで母親の特性、空間的および時間的因子を調整した。調整因子を以下に示す。母親の特性；人種/民族(黒人、白人、ヒスパニック)、婚姻状況、所得レベル、年齢区分(<20 歳、20~34 歳、 $\geq$ 35 歳)、教育課程(<12 歳、12 歳、13~15 歳、>15 年)、初産か否か。空間的因子；Samet *et al.* 2000 の分類に基づいた米国の 6 つの居住地域(南カリフォルニア、北西、南東、南西、北東、中西部)、居住地域(郡)レベルの貧困状況。時間的因子；季節、出生年月。解析の結果、全死亡については、単一汚染物質モデルで出生後 2 カ月間の 1 日平均 O<sub>3</sub> 濃度との関連は観察されなかった(OR = 1.05(95%CI: 0.98, 1.13))(複数汚染物質

モデルにおける結果は記載なし)。呼吸器疾患死亡については、単一汚染物質モデル及び複数汚染物質モデルで出生後2カ月間の1日平均O<sub>3</sub>濃度との関連は観察されなかった(単一モデル; OR = 0.92(95%CI: 0.76, 1.10)、PM<sub>10</sub>、CO、SO<sub>2</sub>について調整した複数モデル; OR = 0.92(95%CI: 0.77, 1.10)、PM<sub>2.5</sub>、CO、SO<sub>2</sub>について調整した複数モデル; OR = 0.95(95%CI: 0.79, 1.14))。乳幼児突然死症候群(SIDS)については、単一汚染物質モデルで、出生後2カ月間の1日平均O<sub>3</sub>濃度と正の相関がみられ、IQR(12.6ppb)増加あたりのORは1.28(95%CI: 1.13, 1.46)であった。また、10ppb増加あたりSIDS死亡増加のORは1.20であった(95%CI: 1.09, 1.32)。PM<sub>10</sub>、CO、SO<sub>2</sub>調整モデル及びPM<sub>2.5</sub>、CO、SO<sub>2</sub>調整モデルにおいても、同様の結果が得られた(O<sub>3</sub>濃度IQR(12.6ppb)増加あたりのOR = 1.24, 95%CI: 1.08, 1.44及びOR = 1.24, 95%CI: 1.07, 1.43)。出生季節ごとのO<sub>3</sub>濃度との関連を調べたところ、夏生まれ(6-8月)のSIDSのORが他の季節のORと比べて高い値を示した(夏 OR = 1.43 (95%CI: 1.19, 1.73)、冬 OR = 1.24 (95%CI: 0.73, 2.10)、春 OR = 1.21(95%CI: 0.85, 1.70)、秋 OR = 1.21 (95%CI: 0.84, 1.74))。出生体重によって層別化して解析したところ、O<sub>3</sub>濃度IQR(12.6ppb)増加あたりの低体重出生児のSIDSのORは1.33 (95%CI: 0.94, 1.88; 総死亡245人)であり、正常出生体重児のSIDSのORは1.19 (95%CI: 1.01, 1.39; 総死亡1,134人)であった。出生後2カ月間の1日平均O<sub>3</sub>濃度の各四分位におけるSIDSのORは単調に増加し、最低四分位と比較した最高四分位におけるSIDS ORは1.51(95%CI: 1.17, 1.96)であった。出生後90日以内に発生した死亡のみを調べたところ、出生後2カ月間のO<sub>3</sub>濃度IQR増加あたりの調整SIDSのORは1.33 (95%CI: 1.13, 1.57、総死亡731人)であった。以上の結果から著者らは、PM<sub>10</sub>への曝露が呼吸器疾患による乳児死亡のリスク因子であることを裏付けるとともに、オゾン曝露が米国においてSIDSと関連している可能性を示唆していると結論付けた。

## 2.2. 発達影響

Lin *et al.* (2014a) は大気汚染物質濃度と出生前後の神経行動学的発達の関係を調査した。台湾11市、29市町村で2003年10月から2004年1月に出生した新生児をランダムに抽出し、母子629組を大気データと対応させた。対応した613組より、妊娠期間中の喫煙10組、先天性異常22組、早産31組、低体重33組を除外した533組の母子を調べた。小児期神経行動学スケール(gross motor: 粗大運動発達、fine motor: 協調運動発達、language/communication (language): 言語意思疎通、social/self-care abilities (social): 社会/自己対処能力)の測定とアンケートを生後6月目と18月目に収集した。PM<sub>10</sub>、CO、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、THC、NMHCは母子の居住する市のTAQMN測定データを利用し、野外活動時間帯となる7-19時の平均値を曝露濃度とした。マルチレベル解析は妊娠期(最後の生理日より出産までを月単位で3期に分ける)、及び出生後0-6月、7-12月、13-18月で実施した。神経行動学的スケールに対するO<sub>3</sub>による有意な影響は見られなかった。6ヶ月のNMHC、18ヶ月のSO<sub>2</sub>は有意な影響が見られた。

Flores-Pajot *et al.* (2016) は、1997年から2009年に、PubMed、Web of Science、Environmental Indexに収載されたNO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>、PMとASDの関連を調査した研究で2016年3月30日までに公表された英語、フランス語、スペイン語の論文のうち、子供を対象とした7件のコホート及び5件のケースコントロール研究を対象に、既報の疫学研究の系統的レビュー及びメタアナリシスによって、大気汚染物質への曝露と自閉症スペクトラム障害(ASD)のリスクとの関連性を検討した。アウ



トカムは小児期の ASD とし、DSM-IV-R (Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition-Revise)、ICD-9、ADI-R (Autism Diagnostic Interview-Revised)、ADOS(Autism Diagnostic Observation Schedule) に基づき診断した。曝露評価は、Land-use regression、Inverse distance weighting method、Line-source air quality dispersion model、居住地から 50 km 以内の地域測定局の測定データとした。O<sub>3</sub> の平均値は Becerra *et al.* (2013) では 36.8 (8.9) ppb、Volk *et al.* (2013) では 36 (8.1) ppb、O<sub>3</sub> の中央値は Ung *et al.* (2013) で 106.43 ppb であった。解析は、逆分散重み付けを用いた連続データのメタ解析を実施した。また、研究間の不一致に起因する全分散の割合を推定するために、ランダム効果モデルを用いてメタ解析を行った。なお、調整因子は、子供の年齢、性別、母親の年齢、母親の出生地、母親の教育、人種/民族性、親の教育、出産の種類、出産歴、出産時の在胎週数、社会経済的状態または収入、妊娠中の喫煙とした。本研究の結果、妊娠期間全体の O<sub>3</sub> 曝露と ASD との間には有意な関連性があり、10 ppb の増加でリスク比は 1.05 (95% CI: 1.01, 1.10) であった。一方、生後 1 年目の O<sub>3</sub> 曝露と ASD との間には有意な関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、妊娠中の O<sub>3</sub> への曝露が ASD のリスクを増大させることが示唆されたとした。

Kerin *et al.* (2018) は、自閉症、閉症スペクトラム障害 (ASD)、発達遅滞、または典型的な発達を伴うカリフォルニアの小児を対象としたケースコントロール研究である CHARGE 研究の ASD 症例のうち 1999 年から 2007 年の間に生まれた ASD 症例 325 例、対照 227 例を対象に、大気汚染への出生前曝露と ASD 患者の認知能力、適応機能、重症度との関連を検討した。アウトカムの測定では、CHARGE 研究のデータを用い、Autism Diagnostic Interview-Review (ADI-R) および Autism Diagnostic Observation Schedules (ADOS) に基づく DSM-IV-TR 自閉症または ASD の診断、ADOS に基づく重症度計算スコア (ADOSSS)、Mullen Scales of Early Learning (MSEL)(認知機能)、ビネランド適応行動尺度 (VABS)(適応機能) を解析に用いた。曝露評価では、地域汚染物質については、EPA の大気質システム (AQS) より PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> の地域大気質測定値を入手し、各住居の 50 km 内に位置する最大 4 箇所のモニタリングステーションからの月ごとのデータを用いて、逆二乗加重による環境濃度の空間内挿に基づいて、個々の期間の平均曝露量を評価した。住居近傍道路大気汚染物質 (NRAP) と地域汚染物質の両方について、妊娠の各妊娠 3 ヶ月および全妊娠平均ならびに生後 1 年に割り当てた。解析では、直線回帰モデルを用いて、ASD 症例および対照小児の認知機能および適応機能に対する出生前空気汚染曝露の影響を別々に検討した。直線回帰モデルを用いて、ASD および典型的に発達中の小児の認知機能および適応機能に対する出生前空気汚染曝露の影響を別々に検討した。まず、妊娠中、妊娠の各 3 ヶ月、および生後 1 年の平均曝露の影響を別々のモデルで検討した。関連性が観察された各汚染物質曝露について最も関連性のある期間を特定するために、各妊娠期間の関連性を他の妊娠期間および妊娠第 1 年の影響について調整した。大気汚染レベルが季節へ変動が ASD リスクのわずかな増加と関連していることから、受胎時期 (12 月～2 月、3 月～5 月、6 月～8 月、9 月～11 月) についても検討した。解析の結果、ASD 児では、認知尺度 (MSEL) または適応尺度 (VABS) のスコアはいずれも、妊娠期間全体あるいは 1 年目の O<sub>3</sub> 曝露と関連していなかった。また、大気汚染物質曝露と ADS 重症度との関連性は認められなかった。通常発達児では、妊娠期間全体での O<sub>3</sub> 曝露と VABS または MSEL スコアの間に関連はみられなかった。

Ha *et al.* (2019) は、主幹道路への近接性、PM<sub>2.5</sub> および O<sub>3</sub> への出生前および幼若期の曝露が幼若期の発達遅延リスクを増加させるかどうかを調査する目的で、米国 ニューヨーク州 (ニューヨーク市を除く) で 2008 年から 2010 年の間に生まれた出生児のうち、住所が特定でき調査期間中に少なくとも 1 回の乳幼児健診を受けた 5825 人 (単胎児 4089 人、双生児 1016 人) を対象としたコホート研究を行った。アウトカムの測定では、発達影響 (細かい運動 (fine motor)、粗大運動 (gross motor)、コミュニケーション、個人的・社会的機能、問題解決能力) の評価を行った。親による質問票記入 (8、12、18、24、30、および 36 か月齢で Ages and Stages Questionnaire (ASQ) を用いて評価) に基づき、6 項目の質問 項目それぞれについてスコア 0~10 を付けた (合計 0~60 ポイント)。得られたスコアについて、ASQ の開発者によって確立された米国の小児 15,000 人以上の年齢別リファレンスから得られた平均値の 2 標準偏差以内に含まれるかどうかで二値データ化した。曝露評価では、大気汚染曝露は、米国 EPA (環境保護庁) の Downscaler モデル 1 を用いて推定した。Downscaler モデルは、局地的大気モニターからの観測データ、気象要因、局地的排出および汚染物質の光化学的特性を含む複数の発生源データを用いて、国勢調査区域での 1 日当たりの PM<sub>2.5</sub> およびオゾン濃度を推定するモデルである。出生前の大気汚染曝露濃度を割り付けるために、各調査対象の妊娠中の居住地および勤務場所をジオコード化し、時空間的に Downscaler の出力と関連付けた。出生後の曝露量は、アウトカムより曝露量が確実に先行するように、分娩日から追跡評価までの各汚染物質の 1 日平均濃度の経日変化として算出した。解析では、一般化混合モデルを用い、各曝露期間中の曝露レベルと全 ASQ スクリーニングまたは 3 歳までのいずれかの期間で平均値の 2 標準偏差以内から外れるリスクとの関連性について相対リスク (RR) および 95%信頼区間 (CI) を推定した。母親の年齢、母親の教育、母親の人種/民族性、喫煙歴、妊娠中のアルコール摂取歴、過去の生存出産歴、複数出産歴、妊娠期間、出生時体重、受胎時期、保険状態、妊娠高血圧、妊娠糖尿病、および不妊治療、他の曝露期間 (すなわち、出生前の解析では出生後の曝露、出生後の解析では出生前の曝露) について調整した。解析の結果、ASQ スクリーニングで平均値の 2 標準偏差以内から外れた小児の割合は 22.8% (n = 1329) であった。汚染物質への出生前曝露と、3 歳までの一部の期間の発達遅延リスクとの間には、弱い有意な関連性が認められた (Fig. 1, Supplemental Table 5)。第 2 妊娠三半期及び妊娠期間全体でのオゾン曝露量 10 ppb 増加により、3 歳までのいずれかの期間での発達遅延リスクがそれぞれ RR = 0.7% (95%CI: 0.1, 1.4)、RR = 1.7% (95%CI: 0.6, 2.9) 増加した。オゾン曝露と細かい運動および個人的な社会的領域の障害との間でわずかに正の関連性が観察された。以上より、著者らは結論として O<sub>3</sub> への出生前/幼若期曝露は発達遅延と関連したとした。

### 2.3. 呼吸器症状

Coneus and Spiess (2012) は、ドイツでの出生から 3 歳までの子供の健康に対する屋外汚染と親の喫煙の影響を調べる目的で、ドイツ社会・経済パネル調査 (SOEP) のデータのうち、2002~2007 年の出生コホートに関するデータ (新生児 1154~1268 人、2~3 歳 629~775 人) を用いて解析を行った。アウトカムの測定は 2002~2007 年、母親へのアンケート調査により実施し、出生時の体重と体長、胎児の発育 (妊娠中 1 週間あたりの体重増加)、小児が後に発症する疾患 (運動障害や視覚障害など) を調査した。曝露評価については、ドイツ連邦環境庁の 11 州の約 500 地点のモニターでの測定値を使用した。SOEP データを連邦環境庁のデータとリンクさせ、郵便番号に基づき割り

出した最寄りの測定局の汚染物質測定値をマッチングさせた。半時間値に基づく月平均値を解析に用いた。O<sub>3</sub>濃度は1歳までの解析に用いた出生前年の月平均値 (SD) は 46.17(12.62) μg/m<sup>3</sup>、2~3歳の解析に用いたアンケート調査前年の月平均値 (SD) は 48.47(13.08) μg/m<sup>3</sup>であった。解析では、年齢群と各汚染物質について、I. 通常の最小二乗モデル、II. 郡-年についての固定効果を含むモデル、III. 郡-年および家族についての固定効果を含むモデルの3種類の異なるモデルセットを用いた。母親の教育、母親の年齢、移民、月収、ひとり親、自治体のサイズ、初産、性別で調整した。解析の結果、O<sub>3</sub>レベルは妊娠期間全体を通して負の影響を及ぼした (モデルIIIにおける妊娠期間中のO<sub>3</sub>レベルと出生時体長との係数: -0.02±0.01、胎児の成長との係数: -0.08±0.05)、出生時体重との係数: -3.26±1.91)。O<sub>3</sub>レベルが高いほど、子供が障害をもつ確率は高くなるが、一部の影響は有意差水準10%レベルでのみ有意であった。小児への影響については、O<sub>3</sub>レベルは気管支炎 (モデルIIIにおける調査前3年間平均O<sub>3</sub>との係数: 0.70±0.3) やその他の障害 (モデルIIIにおける年平均O<sub>3</sub>との係数: 0.7±0.4) をもたらす可能性が高いことが示された (Table 3)。以上より、O<sub>3</sub>レベルは出生時の体長、胎児の成長、幼児の気管支炎等の発症率に影響を及ぼすと結論されている。

Fuertes *et al.* (2013a)は、6つの出生コホート研究のデータを用いて出生年の大気汚染物質年平均濃度と7~8歳時点でのアレルギー性鼻炎、大気中アレルゲンへの感作との関連性を評価した。6研究の対象者中、アレルギー性鼻炎有病率は13.7%、環境大気中アレルゲン感作有病率は19.3%であった。O<sub>3</sub>については、カナダの1995年出生児を対象としたCAPPS(Canadian Asthma Primary Prevention Study)、ドイツの、それぞれMunich、Weselにおける1995~1998年、Leipzig、Munich、Weseにおける1997~1999年の出生児を対象としたGINI(German Infant Nutritional Intervention)plus、LISA(Lifestyle-related factors on the Immune System and development of Allergies in Childhood)plus、オランダの1996~1997年出生児を対象としたPIAMA(Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy)の4研究で濃度データが得られた。4研究の対象者は合計11,757人、そのうち解析対象の7~8歳時点のアウトカムデータが得られたのは8,666人、出生年の年平均O<sub>3</sub>濃度の解析対象者中央値は約40μg/m<sup>3</sup>、濃度分布範囲は約18~60μg/m<sup>3</sup>であった。都市/センター、コホート、性別、出生体重、両親のアトピー疾患歴、母親の妊娠中喫煙、追跡時の受動喫煙、母親の出産時年齢、措置群を調整したロジスティック回帰モデルを用いてO<sub>3</sub>濃度10μg/m<sup>3</sup>あたりのORを求めた。4出生コホートの統合解析の結果、出生年平均O<sub>3</sub>濃度と7~8歳児のアレルギー性鼻炎、大気中アレルゲン感作のいずれとも関連性はみられなかった(10μg/m<sup>3</sup>あたりのORはそれぞれ0.91(95%CI: 0.77,1.08)、0.95(95%CI: 0.81,1.12))

Fuertes *et al.* (2013b)は、ドイツのGINIplusおよびLISAplus前向きコホート研究プロジェクトの一環として、小児期後期の喘息、アレルギー性鼻炎、目・鼻の症状およびアレルゲン感作の評価と、大気汚染物質(自動車関連源; TRAP)曝露との関連性を検討した。ドイツ南部の都市部、北部の郊外、および旧東独の一部(東部)で出生し成育した6604人(GINI plusは1995~1998年、LISA plusは1997~1999年に出生)を対象に、大気NO<sub>2</sub>、PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>曝露濃度を出生時と6才時および10才時に評価し、健康アウトカム評価は3~10才時(評価項目によって実施時、回数が異なり、最多で年1回)に質問票調査を行った。また、血液サンプル提供のあった3,655人については6、10歳時に血中IgEによりアレルゲン感作を評価した。南部と北部のNO<sub>2</sub>およびPM<sub>2.5</sub>濃度は2008年10

月から2009年9月にかけて域内20~40カ所で、また東部では2004年4月から2005年3月に域内30カ所で実測し、O<sub>3</sub>は既存プロジェクトでの実測値をクリギング法で補間した1km<sup>2</sup>メッシュデータを居住地に当てはめ、各対象者の曝露量を推計した。全出生地域における年平均濃度の平均値(範囲)は、NO<sub>2</sub>で22.4(11.5~62.8) µg/m<sup>3</sup>、PM<sub>2.5</sub>で15.3(0.4~21.5) µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub>で42.5(32.3~59.4) µg/m<sup>3</sup>であった。性別、年齢、兄弟の有無、親の学歴、親のアトピー既往歴、妊娠中母親の喫煙、幼児期の家庭内たばこ煙曝露・ペット接触・ガストーブ利用の調理・屋内湿気やカビなどの交絡因子を調整して、地域ごとに長期TRAP曝露による各症状発生の調整オッズ比を算定した。旧東ドイツ地域では出生時住所における年平均O<sub>3</sub>濃度上昇とアレルギー性鼻炎、目・鼻の症状の正の関連性がみられたが、喘息、大気中アレルギー感作とは関連性はみられなかった。また他の地域ではいずれの評価指標も関連性はみられなかった。

#### 2.4. 入院・受診

Lin *et al.* (2008b)は、1995~1999年のニューヨーク州(米国)における出生児1,204,396人の出生コホートをぜん息による最初の入院又は2000年12月31日まで追跡し、大気汚染物質への長期曝露と呼吸器影響との関連について後ろ向きコホート解析を行った。ロジスティック回帰分析を用い、性別、出生体重、在胎日数、研究参加/終了時年齢、母親の年齢や人種/民族、教育歴、貧困状態、妊娠中の喫煙、保険資格、地域、気温を調整した。O<sub>3</sub>については、州環境保護局から取得した1日最大8時間平均濃度について全追跡期間平均値、O<sub>3</sub>シーズン(4~10月)平均値及び追跡期間中70 ppbを超過した日の割合を求めた。O<sub>3</sub>濃度の全追跡期間平均値は41.06 ppb、4~10月の平均値は50.62 ppbであった。O<sub>3</sub>曝露濃度1 ppb/日上昇当たりのぜん息入院のオッズ比(OR)は、全期間平均値では1.16(95%CI:1.15,1.17)、O<sub>3</sub>シーズン平均値では1.22(95%CI:1.21,1.23)、70 ppb超過率IQR(2.51%)上昇当たりのORは1.68(95%CI:1.64,1.73)となり、いずれのO<sub>3</sub>長期曝露の指標についてもぜん息による入院と有意に関連し、量-反応関係が認められた。

MacIntyre *et al.* (2011)は、中耳炎による外来受診と大気汚染物質曝露の関連について、1999年~2000年にブリティッシュコロンビア州のジョージア川流域(バンクーバーとビクトリアを含む)で生まれた全ての単胎出生児59,917名を対象とし、生後24か月まで追跡して調査を行った。アウトカムについては、ブリティッシュコロンビア州保健省から情報を入手した。ICD-9(381:非化膿性中耳炎および耳管障害、381.0:急性非化膿性中耳炎、382:化膿性中耳炎および非特異性中耳炎、382.0:急性化膿性中耳炎、382.9:非特異性中耳炎)に基づき判別し、各人の個人健康番号に紐付けた。前回の来院から14日以内の受診データは除外した。曝露評価では、ブリティッシュコロンビア州環境省とメトロバンクーバーが運営する規制監視局の測定データ(O<sub>3</sub>は24箇所)の逆距離加重平均による内挿、発生源別の汚染時間調整土地利用回帰モデル(O<sub>3</sub>はモデル不使用)、高速/主要道路及び点発生源への近接度測定の3つのアプローチを用いて曝露推定を実施した。居住歴ファイル(residential-history file)を用いて曝露量を更新し、複数の住宅での居住時間により重み付けされた。データは各人の居住歴(月単位)の郵便番号で推定して割り当てた。解析は、大気汚染曝露と中耳炎の医師診断との関連性について、ロジットリンク関数及び相関行列による自己回帰モデルを用いた一般化推定方程式により縦断的に実施した。また、性別、インディアン登録簿に記載の有無(aboriginal status)、母親の喫煙、年上の兄弟、及び中耳炎と診断された季節によって

層別化解析を実施した。曝露の連続測定値は四分位数に変換して大気汚染物質と中耳炎の間にある非線形の関連を検討し、多重汚染モデルを用いて関連の頑強性を検証した。解析の結果、O<sub>3</sub>濃度と中耳炎とする診断の関連について、四分位範囲 (IQR) 増加あたりの推定リスク比 (RR) は 0.91 (95%CI: 0.90, 0.93) であった。また、性別などの調整因子で調整した推定 RR は 0.90 (95%CI: 0.88, 0.92)、さらに調整因子として中耳炎による受診の季節を加えた推定 RR は 0.89 (95%CI: 0.87, 0.9) であり、中耳炎の季節で調整した場合についても RR に差は見られなかった。以上の結果より著者らは、中耳炎による外来受診と O<sub>3</sub> 曝露には関連が見られなかったとした。

Tetreault *et al.* (2016a)は、喘息児における O<sub>3</sub> 等の大気汚染物質に対する経時変化を考慮した長期曝露または出生時の曝露と喘息の発症との関連を評価した。対象者は、カナダ ケベック州の 13 歳未満 1,183,865 人 (うち、喘息診断となったのは 162,752 人)。アウトカムについては、QICDSS に含まれる病院退院記録、医療サービス利用記録(ケベック州人口の 95%の保健サービス情報を含む)より、喘息発症(喘息診断後の退院、もしくは救急受診の記録にて 2 年以内に 2 名以上の医師により喘息診断)を特定した。曝露評価には、出生時曝露は出生年の居住地 postal code における年平均濃度を使用した。経年変化を考慮した曝露は、州内 NAPS 測定局の測定値と land-use mixed-effects model 推定値から地理的内挿によって postal code 重心における夏期平均濃度を推定した。解析では、COX 比例ハザードモデルにより大気汚染物質への曝露と、喘息悪化の関連について解析し、四分位範囲 (IQR) あたりの HR を算出した。解析の結果、出生地における出生年の年平均 O<sub>3</sub> 濃度の IQR(3.22 ppb)上昇と喘息発症には有意な関連がみられ(HR=1.10, 95% CI 1.09, 1.11)、物質的剥奪、社会的剥奪、性別について調整後にハザード比はやや低下したものの有意な関連は存続した。経時変化を考慮した O<sub>3</sub> 濃度 IQR(3.26 ppb)上昇あたりの年齢、生年、性別、物質的剥奪、社会的剥奪を調整後の喘息発症の HR は 1.07 (95% CI 1.06, 1.08) であった。以上より、著者らは PM<sub>2.5</sub>、O<sub>3</sub>、および NO<sub>2</sub> への曝露と小児の喘息発症の関連が示されたとした。

Tetreault *et al.* (2016b)は、カナダケベック州にて 1996-2011 年出生の喘息児 162,752 人を対象に、屋外大気汚染物質への出生時曝露および時間変動を考慮した曝露と小児喘息の悪化との関連を評価した。アウトカムのデータは、QICDSS に含まれる病院退院記録および医療サービス利用記録から、喘息悪化(喘息入院または 2 年以内に 2 度の喘息による救急または診療所の受診)のデータを得た。出生時曝露については、対象者の出生地出生年の居住地 (6 桁の郵便番号の重心地) における 6~8 月平均濃度を推定、経年変化考慮の曝露については、州内 NAPS 測定局の測定値と land-use mixed-effects model 推定値から地理的内挿によって居住地(6 桁の郵便番号の重心地) における 1999-2011 年 6-8 月平均濃度を推定した。転居時には新たな郵便番号における濃度を割り当てた。解析は、COX 比例ハザードモデルにて粗相関をみた後、性別とパンパロン貧困指数の五分位で調整したモデル、さらに性別、パンパロン指数の五分位、およびコホートの出生年で調整した。解析の結果、出生時曝露との関連については、対象者の出生地、出生年における夏期平均 O<sub>3</sub> 濃度 IQR(3.85ppb)上昇あたり 0.996 (95% CI: 0.984, 1.009)と有意な関連を認めなかった。調整後も同様に有意な関連は認められなかった。経時変化を考慮した O<sub>3</sub> 濃度を指標とした解析では IQR=3.23ppb 上昇あたり、調整後 HR=1.043 (95% CI: 1.025, 1.061)、さらに出生年を調整したモデルにおいても HR=1.052; 95%CI: 1.037, 1.066 と有意な関連を認めた。以上より著者らは、生後 1

年までの大気汚染曝露によりその後の喘息経過に影響が出ることは示されなかったが、持続的な曝露は喘息悪化に影響することが示されたとした。

## 2.5. その他

Coneus and Spiess (2012)は、ドイツでの出生から3歳までの子供の健康に対する屋外汚染と親の喫煙の影響を調べる目的で、ドイツ社会・経済パネル調査(SOEP)のデータのうち、2002～2007年の出生コホートに関するデータ(新生児1154～1268人、2～3歳629～775人)を用いて解析を行った。アウトカムの測定は2002～2007年、母親へのアンケート調査により実施し、出生時の体重と体長、胎児の発育(妊娠中1週間あたりの体重増加)、小児が後に発症する疾患(運動障害や視覚障害など)を調査した。曝露評価については、ドイツ連邦環境庁の11州の約500地点のモニターでの測定値を使用した。SOEPデータを連邦環境庁のデータとリンクさせ、郵便番号に基づき割り出した最寄りの測定局の汚染物質測定値をマッチングさせた。半時間値に基づく月平均値を解析に用いた。O<sub>3</sub>濃度は1歳までの解析に用いた出生前年の月平均値(SD)は46.17(12.62) μg/m<sup>3</sup>、2～3歳の解析に用いたアンケート調査前年の月平均値(SD)は48.47(13.08) μg/m<sup>3</sup>であった。解析では、年齢群と各汚染物質について、I. 通常最小二乗モデル、II. 郡-年についての固定効果を含むモデル、III. 郡-年および家族についての固定効果を含むモデルの3種類の異なるモデルセットを用いた。母親の教育、母親の年齢、移民、月収、ひとり親、自治体のサイズ、初産、性別で調整した。解析の結果、O<sub>3</sub>レベルは妊娠期間全体を通して負の影響を及ぼした(モデルIIIにおける妊娠期間中のO<sub>3</sub>レベルと出生時体長との係数: -0.02±0.01、胎児の成長との係数: -0.08±0.05)、出生時体重との係数: -3.26±1.91)。O<sub>3</sub>レベルが高いほど、子供が障害をもつ確率は高くなるが、一部の影響は有意差水準10%レベルでのみ有意であった。小児への影響については、O<sub>3</sub>レベルは気管支炎(モデルIIIにおける調査前3年間平均O<sub>3</sub>との係数: 0.70±0.3)やその他の障害(モデルIIIにおける年平均O<sub>3</sub>との係数: 0.7±0.4)をもたらす可能性が高いことが示された(Table 3)。以上より、O<sub>3</sub>レベルは出生時の体長、胎児の成長、幼児の気管支炎等の発症率に影響を及ぼすと結論されている。

Belugina *et al.* (2018)は、ベラルーシのミンスク市において、National Statistical Committee of Belarus (NSCRB)の統計報告書及びMinsk City Clinical Diseases for Skin and Veneral Diseases (MCCDSVD)のデータベースに掲載され、2005年1月1日から2015年12月31日の間に乳児湿疹を含むアトピー性皮膚炎と診断された2歳未満の小児1965人を対象に、2歳未満の子供における乳児湿疹の発生率と都市の屋外環境要因との関係を明らかにすることを目的に検討を行った。アウトカムはアトピー性皮膚炎と乳児湿疹の診断とし、NSCRBの統計報告書及びMCCDSVDのデータベースのデータを用いた。診断はICD-10に基づき実施した。曝露評価はNational Academy of Science of Belarus and Ministry of Natural Resources of the Republic of Belarusが公開データから入手した。年平均地表O<sub>3</sub>値は、アトピー性皮膚炎と診断されなかった患者で30.021 ppb、アトピー性皮膚炎と診断された患者で30.36 ppbであった。解析は、アトピー性皮膚炎の有無、性別、年齢及び年平均地表O<sub>3</sub>値の関連性について、単変量及び多変量ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。また、年平均地表O<sub>3</sub>値とアトピー性皮膚炎の有無を比較するために、単変量ロジスティック回帰モデルを用いた。大気汚染物質の質量と気象パラメータの年間傾向については単純線形回帰分析により解析し、相互に関連のある大気汚染物質と気象変数の最適な組合せを見つけるため

に、主成分分析を用いた。本研究の結果、単変量ロジスティック回帰モデルによる解析の結果、年平均地表 O<sub>3</sub> 値と乳児湿疹の関連性がみられた (OR は 1.075 (95%CI: 1.053, 1.097))。年平均地表 O<sub>3</sub> 値と乳児湿疹の関連性は、性別及び年齢を含む多変量ロジスティック回帰モデルにおいても有意であった (OR は 1.075 (95%CI: 1.053, 1.097))。1 歳未満の男児及び女児いずれにおいても、年平均地表 O<sub>3</sub> 値と乳児湿疹の高い発症率に関連がみられた (男児の OR は 1.291 (95%CI: 1.179, 1.413)、女児の OR は 1.220 (95%CI: 1.096, 1.358))。生後 12~24 カ月の男児及び女児いずれにおいても、年平均地表 O<sub>3</sub> 値と乳児湿疹の高い発症率に関連がみられた (男児の OR は 1.266 (95%CI: 1.191, 1.345)、女児の OR は 1.319 (95%CI: 1.224, 1.422))。以上の結果より著者らは、都市部の屋外大気汚染物質及びその気象条件との組合せは、男女とも乳児湿疹の発症に影響を及ぼす可能性があるとした。

### 3. 妊娠中の曝露による母体への影響

Wu *et al.* (2011) は、1997 年から 2006 年に、アメリカのカリフォルニア州ロサンゼルス郡及びオレンジ郡において、出生データベースからの 105,092 人の新生児記録のうち、多胎妊娠、完全な住所や共変量情報が欠如した不完全な記録、住所コード化不可のもの、対象地域外の住所を除外した単胎児出生児 81,186 人を対象に、一般的に使用される 4 つの曝露評価方法に基づいて、交通関連の大気汚染曝露と妊娠高血圧腎症、早産 (在胎週数 37 週未満)、超早産 (在胎週数 30 週未満) の影響推定値を比較することを目的に研究を行った。アウトカムは、妊娠高血圧腎症、早産 (在胎週数 37 週未満)、超早産 (在胎週数 30 週未満) とし、出生データベースから入手した。曝露評価は、California Air Resources Board から妊婦の居住地に最も近い測定局のデータを入手した。全妊娠期間の O<sub>3</sub> の 8 時間平均値は 35.6 (7.5) ppb であった。解析は、妊娠高血圧腎症の分析に多重ロジスティック回帰を採用し、在胎期間にマッチしたリスクセットの分析には、条件付きロジスティック回帰を用いた。IQR スケールのオッズ比を用いて、同じ曝露評価法を用いて異なる汚染物質の影響推定値を比較した。また、標準化された曝露増加のオッズ比を用いて、特定の汚染物質の 4 つの曝露評価法の影響推定値を比較した。さらに、層別解析を用いて、社会人口統計学的変数による大気汚染及び妊娠高血圧腎症の関連性の影響尺度の修正を検討した。なお、調整因子は、母親の年齢、母親の人種/民族性、出産歴、出生前ケア保険の種類、受胎時期、腎盂腎炎の有無、糖尿病の有無、貧困状態とした。本研究の結果、ロサンゼルス郡及びオレンジ郡での全妊娠期間平均 O<sub>3</sub> 曝露 IQR 上昇当たりの調整後 OR は妊娠高血圧腎症でそれぞれ 1.00 (95%CI:0.86, 1.16) 及び 1.21 (95%CI:1.06, 1.38) であり、37 週未満の早産で 1.00 (95%CI:0.90, 1.10) 及び 1.04 (95%CI:0.93, 1.16)、30 週未満の早産で 0.97 (95%CI:0.77, 1.24) 及び 1.20 (95%CI:0.85, 1.69) であった。

Lee *et al.* (2012) は、妊娠の各三半期における直径 10µm 以下 (PM<sub>10</sub>) または 2.5µm (PM<sub>2.5</sub>)、一酸化炭素 (CO)、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>)、およびオゾン (O<sub>3</sub>) の粒子を含む基準大気汚染物質への母親の曝露と血圧上昇との関連を、ペンシルベニア州 Allegheny 郡の妊娠初期の 20 週から妊娠後期の妊婦の前向き追跡コホートより検討した。対象者は、14-44 歳の健康な妊婦 2,211 人のうち妊娠 20 週以前、20 週以降 2 回以上の血圧測定がされ、慢性高血圧・糖尿病患者ではなく、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) とした。アウトカムについては、妊娠初期 20 週間 (測定値平均) と、妊娠後期 (20 週以降出産までのうち最後

の 2 回の測定値平均) との間の血圧変化について、病院の血圧測定値の記録から取得した。血圧は、妊娠検診時に測定し、妊娠 20 週以前に 1 回以上、妊娠 20 週以降 2 回以上測定した。対象者全体で収縮期血圧測定 18,909 回、拡張期血圧測定値 18,873 回であった。曝露評価では、Allegheny County Health Department (郡内 3 観測局) と US Environmental Protection Agency (隣接郡 12 観測局) から得られた測定データを空間時間的クリギング法により 13.4 m<sup>2</sup> グリッド重心に内挿し日平均値を推定した。各女性の曝露濃度を計算するために、各来院時の在胎週数(超音波および分娩予定日によって評価)および分娩日に基づいて、出生前の各来院日を計算した。次に、各 3 カ月間の各汚染物質の曝露濃度を、各郵便番号内のグリッドの各重心における各 3 カ月間の推定 1 日濃度の平均を用いて計算した。第 1、第 2 および第 3 三半期は、それぞれ妊娠の最初の 12 週、13~27 週および 27 週以降と定義した。さらに、妊娠中の短期曝露と血圧パターンとの関連性を評価するために、女性の居住地の郵便番号に基づき、血圧測定日 (出生前来院日) の 0~7 日前 (ラグ 0~ラグ 7) の大気汚染物質濃度と 7 日の期間の平均濃度 (すなわち、8 日間平均) を算出した。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は、妊娠第 1 三半期平均で 22.7 (8.6) ppb であった。解析は、妊娠 20 週から妊娠後期の間の妊娠期間特異的な大気汚染曝露と収縮期および拡張期血圧変化との関連性を調べるため、同一郵便番号区内に居住する女性の非自立性を説明するために、ロバスト分散推定量を用いて多重線形回帰を行った。妊娠 20 週から妊娠後期までの収縮期および拡張期血圧の変化と、妊娠初期の 20 週間における血圧測定値の平均値を、出産前の最終来院時の 2 回の測定値の平均値から差し引いて、各女性について計算した。短期の大気汚染曝露が妊娠中の血圧パターン変化に寄与するかどうかを調べるために、線形混合効果モデルにより異なる間隔での来院間の相関を解析した。大気汚染曝露 (妊娠 3 カ月の平均値および遅延日数濃度を含む) を連続測定として評価し、四分位範囲 (IQR) 当たりの増加として報告した。また、妊娠誘発性高血圧がみられない女性および非喫煙者に限定して感度分析を実施した。人種別の層別解析を行い、影響修飾を検討した。妊娠 15~20 週間の測定値と妊娠 30~36 週間の短期の測定値のみに基づく感度分析を実施した。調整因子は、母親の年齢、人種 (白人、アフリカ系アメリカ人)、妊娠前の BMI、出産歴、妊娠中に喫煙したタバコの数、総合ビタミンまたは出産前のビタミン使用の有無、周囲温度 (妊娠中の平均周囲温度)、季節、試験への参加年、妊娠週数の来院時と各ラグ日の周囲温度であった。解析の結果、妊娠 20 週から妊娠後期の大気汚染物質と血圧変化の関連については、妊娠第 1 三半期の O<sub>3</sub> 曝露は、収縮期および拡張期血圧の両方の変化と関連しており、O<sub>3</sub> 曝露の IQR (15.3ppb) 増加は、収縮期血圧および拡張期血圧のそれぞれ 1.47mmHg (95%CI: -0.10, 3.04) および 0.74mmHg (95%CI: -0.48, 1.95) の上昇と関連していた。非喫煙者に限定した場合、O<sub>3</sub> 曝露の影響推定値はより大きくなり、O<sub>3</sub> 曝露の IQR 増加あたり収縮期血圧は 1.84 mmHg (95%CI: 1.05, 4.63)、拡張期血圧は 1.13 mmHg (95%CI: -0.46, 2.71) の上昇した。人種別に結果を層別化した場合、第 1 妊娠三半期の O<sub>3</sub> 曝露は、白人およびアフリカ系米国人の女性の両人種で拡張期および収縮期血圧の変化に影響を及ぼした。・短期の大気汚染物質と妊娠中の収縮期および拡張期血圧の関連を解析した結果、妊娠中の 8 日平均 O<sub>3</sub> 濃度の IQR 増加は、収縮期血圧 0.41mmHg (95%CI: 0.01, 0.80) および拡張期血圧 0.30mmHg (95%CI: -0.01, 0.61) の上昇と関連していた。以上の結果より、著者らは、妊娠初期の O<sub>3</sub> 曝露は、妊娠 20 週から妊娠後期までの収縮期血圧と拡張期血圧の変化と正の相関を示した。これらの関連性は、非喫煙者に限定した場合の方が強かったとした。



Lee *et al.* (2013) は、妊娠初期の大気汚染への曝露と妊娠合併症、出生アウトカムの関連を調査する目的で、1997年から2002年の間に米国ペンシルベニア州アレゲニー郡 (AC) の Magee-Womens 病院で出産した 45,228 件のうち、多胎妊娠、慢性高血圧の女性、慢性糖尿病、出産時の妊娠週数が 15 週未満または 45 週以上、アレゲニー郡以外の住居用郵便番号を除外した 34,705 件を対象としたコホート研究を実施した。アウトカムの測定では、病院の出生記録に基づき妊娠高血圧腎症 (妊娠 20 週後の蛋白尿を伴う妊娠高血圧)、妊娠高血圧 (妊娠後半の収縮期血圧 (SBP)  $\geq 140$  mmHg または拡張期血圧 (DBP)  $\geq 90$  mmHg と定義)、早産、在胎不当過少 (SGA) 児を調査した。妊娠高血圧は、妊娠後半の収縮期血圧 (SBP)  $\geq 140$  mmHg または拡張期血圧 (DBP)  $\geq 90$  mmHg と定義し、妊娠高血圧腎症は、妊娠 20 週後の蛋白尿を伴う妊娠高血圧と定義した。分娩時の妊娠期間は、最終月経期間 (LMP) および子宮の大きさ、胎児の心拍の検出、可能であれば妊娠第 1 または第 2 三半期の超音波検査などの他の測定値に基づいて推定した。曝露評価では、1996~2002年にアレゲニー郡保健局 (ACHD) と米国環境保護庁 (EPA) が収集した大気モニタリングデータに基づき妊娠中の母親の大気汚染への曝露を推定した。O<sub>3</sub>については、試験期間中、AC 及びその隣接する郡の 15 地点で 1 時間ごとの測定値が得られた。大気モニタリングデータから計算した毎日の平均濃度を用いて、時空間クリギング (STOK) により AC のグリッド (0.46 平方マイル) の各重心における毎日の大気汚染濃度を推定した。各郵便番号内の各グリッド重心について各汚染物質の日平均濃度を算出し、妊娠初期の郵便番号に基づき大気汚染濃度を割り当てた。解析では、多重ロジスティック回帰により妊娠初期の大気汚染物質曝露と妊娠高血圧腎症、妊娠性高血圧、早産、SGA との関連性を評価した。各汚染物質の第 1 三半期の平均曝露濃度に基づいて各汚染物質の IQR を計算し、単一汚染物質モデルのみで評価した。妊娠中の母親の人種/民族 (白人、アフリカ系アメリカ人) および喫煙状態によって層別化し、感度分析を行った。また、妊娠高血圧腎症 (有無)、分娩の種類 (自然/適応) による層別解析の検討も行った。妊娠第 1 三半期の平均汚染物質濃度と妊娠高血圧腎症、妊娠性高血圧、早産、SGA との関連性を解析した結果、妊娠高血圧腎症では喫煙について調整した場合のみ O<sub>3</sub> 曝露と有意な関連がみられ、O<sub>3</sub> 濃度 IQR (16.8 ppb) 増加あたりの調整後 OR は 1.12 (95%CI: 0.89, 1.42) であった。妊娠高血圧については O<sub>3</sub> 濃度 IQR 増加あたりの調整後 OR は 1.12 (95%CI: 0.97, 1.29) 、早産の調整後 OR は 1.23 (95%CI: 1.01, 1.50) であった (Table 3)。喫煙者の層別解析の結果、喫煙者では O<sub>3</sub> 濃度と妊娠高血圧腎症の間により強い関連性が認められたが、喫煙者と非喫煙者の推定値の 95%CI は大きく重なっていた (O<sub>3</sub> 濃度 16.8 ppb 増加あたりの喫煙者の調整後 OR=1.23 (95%CI: 0.68, 2.23); 非喫煙者の調整後 OR=1.10 (95%CI: 0.86, 1.41))。妊娠高血圧については喫煙者の調整後 OR は 0.92 (95%CI: 0.64, 1.34)、非喫煙者の調整後 OR は 1.16 (95%CI: 0.98, 1.37)、早産については喫煙者の調整後 OR は 1.46 (95%CI: 0.99, 2.13)、非喫煙者の調整後 OR は 1.15 (95%CI: 0.92, 1.45) であった (Table 4)。以上より、著者らは、妊娠初期の O<sub>3</sub> への曝露が、妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、早産の発症リスクを増大させる可能性があるかと結論した。

Pedersen *et al.* (2014) は大気汚染物質と妊娠性高血圧の関連についての長期曝露研究について、系統的レビューを実施した。2009年12月から2013年12月の間に出版された英語論文による17文献を対象としている。研究デザインとしてはケースコントロール研究が1本、残りは前向きコホートあるいは出生記録に基づく後向きコホート研究である。地域はアメリカ9本、ヨーロッパ

5本、イラン、日本及びオーストラリア各1本で、それらの研究で対象とされた妊婦は298~468,517人(1996~2008年)である。曝露評価はNO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, CO, O<sub>3</sub>に対して行われており、出生時の母親の住所地に一番近い測定局のデータを使用し、残り半分はモデル(land-use regressions model または dispersion model)による推定値を用いている。妊娠期間中のO<sub>3</sub>濃度は本文には示されていないが、妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症に対して変量効果モデルを用いて統合オッズ比を算出している。その結果、O<sub>3</sub> 10ppb 増加あたりの妊娠高血圧症候群についての統合オッズ比は1.06(95%CI: 0.99,1.14)、妊娠高血圧腎症の統合オッズ比は1.09(95%CI: 0.98,1.21)であった。また、PM<sub>2.5</sub>の5μg/m<sup>3</sup>増加あたりの妊娠高血圧症候群の統合オッズ比は1.57(95%CI: 1.26,1.96)、NO<sub>2</sub> 10μg/m<sup>3</sup>増加あたり妊娠高血圧症候群統合オッズ比: 1.20(95%CI: 1.00,1.44)であった。

Xu *et al.* (2014) は、大気汚染物質(NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, O<sub>3</sub>, CO)と妊娠高血圧症候群(HDP)のリスクとの関連性を調査し、妊娠中期及び妊娠期間全体によって定義された異なる時間帯の大気汚染曝露がHDPに異なる影響を及ぼすかどうかを検討する目的で、2004年1月1日から2005年12月31日の米国フロリダ州Jacksonvilleで出産した妊婦22,041例を対象に研究を行った。アウトカムについては、フロリダ州保健省の人口動態統計局及び保健統計評価局から入手した出生記録のHDPの診断を用いた。曝露評価では、米国環境保護庁(EPA)大気質システム(AQS)から2003~2005年のデータを入手し、O<sub>3</sub>濃度測定にはアクティブO<sub>3</sub>モニター2台を用いた。出生時の母親の住所をジオコーディングし、住所に最も近いモニターをリンクし、生年月日と在胎期間から得られた各トリメスター(1~13週及び14~26週)の期間について平均した24時間の値を割り当てた。O<sub>3</sub>の24時間平均値は0.038 ppm(5-95パーセンタイル値: 0.019-0.062 ppm)、0.042 ppm(5-95パーセンタイル値: 0.021-0.067 ppm)であった。解析では、共変量を配偶者の有無、母親の年齢、人種、教育、妊娠中の喫煙、出生時期、出生前ケアに関する情報、社会経済的状態とし、ロジスティック回帰モデルを用いて、異なる大気汚染物質への曝露と妊娠中期及び妊娠期間全体の妊娠性高血圧との関連性を評価した。また、妊娠期間中の曝露について、2汚染物質ロジスティックモデルを実施し、共汚染物質による交絡の可能性を検討した。統計解析はすべてSAS V.9.3(米国ノースカロライナ州ケアリー)を用いて行った。本研究の結果、調査したすべての妊娠期間において、COとO<sub>3</sub>の間には中程度の負の相関しかみられなかった(Pearsonの相関係数は0.58~0.62)。妊娠期間中のO<sub>3</sub>への曝露とHDPの関連を単一汚染物質ロジスティック回帰で解析した結果、妊娠期間全体の粗ORは1.21(95%CI: 1.12, 1.31)、共変量で調整後のORは0.98(95%CI: 0.87, 1.11)であった。結論として、O<sub>3</sub>曝露とHDPとの関連について記載されていない。妊娠初期及び妊娠期間全体の他の大気汚染(NO<sub>2</sub>, PM<sub>2.5</sub>, SO<sub>2</sub>, CO)への曝露については、米国フロリダ州におけるHDPの有病率の増加と関連しているとした。

Hu *et al.* (2015) は、米国フロリダ州で2004~2005年に出産した女性445,028人のうち410,267人を対象とし、2004年1月1日~2005年12月31日に大気汚染物質曝露と妊娠糖尿病(GDM)の関連について調査した。対象者のうち、GDMは14,032人(3.4%)であった。アウトカムについては、妊娠24~28週の間経口ブドウ糖チャレンジ試験(OGCT)によるスクリーニングを行い、OGCTの1時間後に血糖値が140 mg/dLを超えた対象者に対して100g経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)を実施した。OGTTで2つの異常値が記録された場合、GDMに分類した。曝露評価で

は、米国環境保護庁及び CDC の国家環境公衆衛生追跡ネットワークから曝露データを入手し、米国環境保護庁の HBM データ (特定の時空間スケールの大気質データを予測するために AQS モニタリングデータと CMAQ モデル化データと組み合わせたもの) から 12 km のグリッド出力で推計した。出産時の住所は、HBM データの対応するグリッドに空間的にリンクした。解析では、ロジスティック回帰モデルを用い、妊娠各三半期での大気汚染物質曝露と GDM のリスクとの関連性を解析し、妊娠期間中の O<sub>3</sub> 濃度 5 ppb 増加あたりのオッズ比 (OR) 及び 95%信頼区間 (CI)を算出した。また、大気汚染物質間による交絡の可能性を評価するために、複数汚染物質ロジスティックモデルを用いた解析も行った。解析の結果、単一汚染物質モデルにおける O<sub>3</sub> 濃度 5 ppb 増加あたりの GDM の調整後 OR は、妊娠第 1 三半期で OR=1.09 (95%CI: 1.07, 1.11)、妊娠第 2 三半期で OR=1.12 (95%CI: 1.10, 1.14) また妊娠期間全体で OR=1.18 (95%CI: 1.15, 1.21) と有意な関連がみられた。また、PM<sub>2.5</sub> で調整後の O<sub>3</sub> 曝露の OR は、単一汚染物質モデルの OR とほぼ同じであった。以上の結果より著者らは、妊娠中の O<sub>3</sub> 曝露と GDM のリスク増加に関連がみられたとした。

Michikawa *et al.* (2015)は、大気汚染物質 (SPM, O<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>) への曝露と妊娠中高血圧障害のリスクとの関連について調査を行った。調査期間は 2005 年から 2010 年であり、対象地域は、日本の福岡県、佐賀県、長崎県、熊本県、大分県、宮崎県、鹿児島県、沖縄県とした。対象者は日本産婦人科学会の周産期登録データベースに登録された内科的合併症がない単胎妊婦 36,620 人とした。妊娠中の高血圧障害の頻度は全体の 6.5% (n=2,384)、妊娠性高血圧のみでは 2.5% (n=917)、タンパク尿がある高血圧 (妊娠高血圧腎症) は 4.0% (n=1467)であった。大気汚染濃度に関する情報は、出産病院に最も近い測定局の測定値を使用した。平均濃度は、SPM の日平均濃度は 27.4 (SD:7.9) µg/m<sup>3</sup>、O<sub>3</sub> の最大 8 時間平均濃度は 41.3 (SD:9.8) ppb、NO<sub>2</sub> の日平均濃度は 11.8 (SD:6.1) ppb、SO<sub>2</sub> の日平均濃度は 3.2 (SD:1.5) ppb であった。高血圧障害の発症は妊娠初期の 12 週間にわたる胎盤形成期間で確立すると考えられている。よって、妊娠前期の曝露に焦点を置き、対象者を妊娠前期の平均曝露濃度の五分位値に割り当てた。最も低い五分位値を参照群として、大気汚染物質と妊娠中の高血圧障害の関連の強さを OR で表わした。ロジスティック回帰分析を用いて、妊娠初期 12 週間における大気汚染物質曝露濃度と高血圧障害の関連を検証した。その際、モデル 1 では、出産時の母親の年齢、出産年、妊娠した季節、モデル 2 ではモデル 1 の因子に加え、出産経歴、妊娠中の喫煙、妊娠中のアルコール摂取、妊娠前の BMI を調整因子とした。高血圧障害の頻度は、O<sub>3</sub> 曝露では、参照群から最も高い五分位まで、順に 5.6% (濃度中央値=29.7ppb)、6.8%、7.3%、7.0%、6.6% (濃度中央値=55.0 ppb)であった。高血圧障害と O<sub>3</sub> 曝露の関連は、モデル 1、2 において、参照群に比し、4 群すべてにおいて有意な関連がみられ、かつ、傾向性の検定結果も有意であった。高血圧障害と SPM、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub> への曝露との関連は、みられなかった (一部は有意な関連がみられた)。妊娠初期における O<sub>3</sub> への曝露と妊娠中の高血圧障害との関連性について感度分析を実施した。妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、妊娠期間、Two-pollutant model、気温、等において、参照群に比し各群におけるオッズ比、ならびに、傾向性の検定において有意な関連がみられた。

Robledo *et al.* (2015) は米国の The Consortium on Safe Labor (CSL) による 2002 年から 2008 年に行われたコホート研究で整備された電子データ中の出産記録を用いて、大気汚染物質濃度と妊娠性糖尿病の関連を、妊娠期の長期曝露の影響について調査した。対象としたコホート研究は全米

の 15 地域にある 12 の 12 clinical centers (19 病院) で実施されたもので、一人出産を行った 219,952 人を対象とした。対象者のうち、妊娠性糖尿病 (GDM) を発症したのは 11,334 人、非発症者は 208,618 人であった。大気汚染物質は PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、NO<sub>x</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> で、GDM 発症の診断が 24-28 週目に行われることから、妊娠前の 3 カ月 (最終月経前 91 日)、妊娠第一期 (最終月経~13 週)、妊娠期間中 (1-24 週) の各期間について、分娩病院周辺地域に対する局地モデル (CMAQ) による予測値 (1 時間値) の期間平均値を曝露濃度とした。解析は線形回帰モデルにより、IQR 濃度に対するリスク (RR) 及び 95%CI を算出した。調整因子は研究地域、出産時年齢、人種・民族である。妊娠前の NO<sub>x</sub> 及び SO<sub>2</sub> による曝露に対して GDM のリスク増加と関係しており (NO<sub>x</sub> (RR=1.09、95%CI : 1.04,1.13)、SO<sub>2</sub> (RR=1.05、95%CI : 1.01,1.09))、そのリスクは妊娠初期にも高いままであった。妊娠前の O<sub>3</sub> による曝露についての GDM のリスクは低いものであった (O<sub>3</sub> (RR=0.93、95%CI : 0.90,0.96)) が、妊娠が進むにつれて、リスクが大きくなるとしている。

Mendola *et al.* (2016b) は、母親の喘息と大気汚染物質の相互作用に基づいて妊娠高血圧腎症リスクを包括的に評価する目的で、2002 年から 2008 年に全米の 12 施設 (19 病院、15 病院の紹介地域) の出産入院電子カルテ (母親と新生児の両方のカルテ) に登録された、妊娠 23 週以上の 228,438 例のうち、多胎妊娠 (n=5,053)、大気質データの欠落した妊娠 (n=10)、母親の年齢 (n=307)、慢性高血圧 (n=4,358) および妊娠高血圧腎症の既往歴 (n= 1,889) のある妊婦、妊娠性高血圧 (n=6,074) または子癇 (n=239) を除いた 192,687 人の女性での 210,508 件の単胎妊娠を対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、電子記録および/または母親の退院記録に示された国際疾病分類第 9 版 (ICD-9) の診断コードを用い、妊娠高血圧腎症 (ICD-9 コード (642.4:軽度または詳細不明の妊娠高血圧腎症; 642.5:重度妊娠高血圧腎症)) を測定した。曝露評価では、米国環境保護庁が開発した 3 次元地域大気質モデルに基づくコミュニティーマルチスケール大気質 (CMAQ) モデルの改良版により推定した基準大気汚染物質 (PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、O<sub>3</sub>、NO<sub>x</sub>、二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>) および CO) のモデル推定値を、米国環境保護庁 Air Quality System からのモニターデータと融合させて、測定誤差について逆距離重み付けを用いて補正し、利用できる場合には測定データを利用した。解析では、同一母親の複数の出産を説明するための一般化推定式を用いた対数線形モデルを用いて、妊娠前の期間 (最終月経の 90 日前の平均)、妊娠第 1 三半期 (妊娠週数 0~14 週未満) および第 2 三半期 (妊娠週数 14~28 週未満) の平均、全妊娠期間の O<sub>3</sub> 濃度の平均値と妊娠高血圧腎症の相対リスクおよび 95%信頼区間を計算した。母親の年齢、人種/民族、妊娠前の BMI、出産歴、結婚状況、保険、喫煙、妊娠中の飲酒、研究施設について調整した。母親の喘息と各汚染物質の間の相互作用項を含め、喘息状態による影響修飾を検討した。感度分析として妊娠高血圧腎症のリスクが高いことが知られている未経産婦に限定した解析、肥満女性のみと正常体重女性のみに限定した解析、大気質の影響を受けにくいと考えられる重度の妊娠高血圧腎症症例のサブセットの解析を行った。解析の結果、O<sub>3</sub> の四分位範囲 (IQR) の増加と妊娠高血圧腎症リスクは、喘息/喘息なしの妊婦のいずれにおいても関連はみられなかった。

Wallace *et al.* (2016) は、大気汚染物質 (PM<sub>10</sub>、PM<sub>2.5</sub>、窒素酸化物、一酸化炭素、二酸化硫黄、オゾン) への慢性および急性曝露による早期破水 (PROM) リスクを推定することを目的とし、2002~2008 年に米国産科婦人科学会の 9 地区 15 病院紹介地域を代表する 16 郡 12 のセンターに

おける電子医療記録から集められた 228,438 件の出産に関する後ろ向きコホート研究 (Consortium on Safe Labor (CSL)) のうち、妊娠 23 週以降の単胎出産 223,375 例を対象とした調査を行った。アウトカムの測定では、CSL の電子カルテから PROM データを抽出した。また、PPROM (妊娠 37 週以前に発生した PROM) を副次的アウトカムとした。曝露評価では、米国環境保護庁が開発した 3 次元複数汚染物質地域大気質モデルの修正版であるコミュニティ多重スケール大気質モデルを用い、大気汚染排出量に基づき各地域の大気汚染への 1 時間ごとの曝露量を推定した。モデル推定値と観測値の間の測定誤差を補正するために、同庁の大気質システムからの観測されたモニタリングデータと統合した。各対象者について、毎時の大気汚染の推定値を平均し、入院前 8 日間の毎日の平均値、および全妊娠期間の平均値を求めた。全妊娠期間のオゾン濃度の中央値 (IQR) は 28.5 (7.8) ppb であった。解析では、一般化対数線形モデルを用いて、妊娠期間全体、分娩のための入院日 (ラグ 0 日; 入院日および入院時間の 24 時間前)、入院日の 7 日前 (ラグ 1~7 日) における各汚染物質の平均レベルに関連する PROM の相対リスク (および 95%信頼区間) を推定した。PROM なしで出産した女性を対照群とした。共汚染物質モデルを用いて、他の汚染物質との相関を考慮した後、各大気汚染物質に関する PROM または PPRM の直接的な関連性を推定した。解析の結果、妊娠期間全体を通してのオゾンへの曝露については、複数汚染物質モデルにより PROM、PPROM のない女性について出産時までの曝露または 36 週までの曝露と比較した場合、PROM、PPROM のリスク増加とは関連していなかった。分娩のための入院日および 1 日前のオゾン曝露の増加は PROM のリスク増加と関連しており (ラグ日 0 では RR = 1.06、95%CI: 1.02, 1.09; ラグ日 1 では RR = 1.04、95%CI: 1.01, 1.07)、それ以前の数日間では PROM と関連していなかった。入院日のオゾンへの急性曝露に関連するリスク上昇の傾向は、入院直前の 5 時間の 1 時間ごとの推定値と一致していた。共変量および他のすべての汚染物質について調整した後、入院 5 時間前のオゾン曝露量の四分位範囲の増加あたり、PROM のリスクが 5%~7%増加した。以上より、著者らは、入院前の最後の日と数時間では、オゾンへの曝露が PROM リスクの一因となったとした。

Hu *et al.* (2017) は、2005 年から 2007 年の間に妊娠した 655,529 人の妊娠を対象に、フロリダ州の出生人口動態統計記録を用いて、妊娠高血圧症候群 (HDP) と O<sub>3</sub> 曝露の関連性を調べた。対象者は、母親がフロリダ在住で、推定受胎日が対象期間内で、妊娠 26 週以上で出生体重 500-5000g の出産をした女性 655,529 人とした。このうち、妊娠高血圧症候群の母親は 31,362 人であった。アウトカムについては、フロリダ州の出生人口動態統計記録 (Florida birth vital statistics records) を使用し、妊娠高血圧症候群 (HDP) を対象とした。曝露評価では、Air Quality System の測定データと CMAQ モデルデータを組み合わせた hierarchical Bayesian space-time statistical model で推定された EPA 及び CDC の National Environmental Public Health Tracking Network データを出産時住所に割り当てた。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は、第 1 三半期 (HDP)、第 2 三半期 (HDP)、第 1-2 三半期 (HDP) について、1 日平均値で 39.07±6.64 ppb、39.02±6.66 ppb、39.06±5.20 ppb であった。解析は、HDP の女性とそうでない女性間で、カテゴリー共変量と連続曝露量の分布を調べた。まず、ロジスティック回帰モデルを用いて、あらかじめ定義した 3 つの妊娠期間 (第 1 三半期、第 2 三半期、第 1 三半期および第 2 三半期) における O<sub>3</sub> 曝露と HDP のオッズとの関連を調べた。O<sub>3</sub> 曝露量を連続変数として分析するだけでなく、潜在的な非線形関連性を評価するために、カテゴリー変数 (四分位数) としても分析した。調整因子の調整について、未調整モデルと調整モデルの

両方を使用した。次に、R の「dlnm」パッケージを用いた制約付き分布ラグモデルを用いて、潜在的に重要な曝露ウィンドウを特定した。HDP と 26 週分の O<sub>3</sub> 曝露量との関連を、他の週の O<sub>3</sub> 曝露量をコントロールして調べた。感度分析を行い、結果の頑健性を検証した。解析の結果、妊娠第 1、第 2、1-2 三半期の O<sub>3</sub> 5ppb 上昇あたり、調整後の妊娠高血圧症候群の 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) であった。O<sub>3</sub> 曝露をカテゴリー変数（四分位数）に分類した解析では一貫した結果が認められた。O<sub>3</sub> の第 1 四分位に曝露された女性と比較して、第 2～第 4 四分位の O<sub>3</sub> に曝露された女性は HDP のオッズが高かった。第 1-2 三半期の週平均曝露についての分布ラグモデルでは、妊娠高血圧のオッズは妊娠第 1 週から 24 週まで有意に上昇しており、妊娠早期の方が高い値であった。以上の結果より著者らは、フロリダ州出生人口動態統計記録を用いて、妊娠中の O<sub>3</sub> への曝露が HDP のオッズ増加と関連し、妊娠初期には強い関連性が認められたとした。

Michikawa *et al.* (2017b) は、2005 年～2010 年に対象地域の 28 の病院（福岡、佐賀、長崎、熊本、大分、宮崎、鹿児島、沖縄）で単胎出産をした全女性 47,835 人中、常位胎盤早期剥離があり、妊婦年齢、大気汚染物質曝露のデータが得られた 821 人を対象に、ケースクロスオーバーデザインを用いて、大気汚染物質への短期的な曝露の増加が胎盤剥離の潜在的なトリガーであるという仮説を検証した。アウトカムについては、日本産科婦人科学会運営の日本周産期登録データベースからのデータを用いた。胎盤剥離に関する情報は、産科合併症に関連するデータとして含まれ、統一されたコード化仕様に従って主治医により日常的に登録されている。曝露評価では、国立環境研究所の大気環境データベースから測定データを入手。出産病院から最も近い測定局データを使用。日本では、光化学反応で生成されるオゾンなどの二次酸化物質を含む光化学オキシダントが測定されているが、光化学オキシダントの濃度はオゾンの濃度とほぼ同じであることが分かっている。参加者が出産した病院の近くに住んでいると仮定して、参加者の出産した病院に最も近い測定局の汚染物質濃度を割り当てた。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は、症例日の日最高 8 時間平均値で 41.1 (16.5) ppb であった。解析は、大気汚染物質への曝露と胎盤剥離との関連性を調べるために、時間を階層化したケースクロスオーバー分析を行った。胎盤剥離の発症日に関する情報がなかったため、分娩日を基準に推定した（ラグ 0）。症例日は出産日の 1 日前（ラグ 1）とした。対照日は、症例日と同じ月、同じ年のすべての非症例週について、同じ曜日から 3 日または 4 日後を選んだ。いくつかの異なるラグタイムの影響を調べるために、危険期間を出産日の 1、2、3、4、5 日前とし、ラグ 1、ラグ 2、ラグ 3、ラグ 4、ラグ 5 を同時にモデルに含めた（分散ラグモデル）。条件付ロジスティック回帰は、Stata13 for Windows の clogit コマンドを用いて行った。線形モデルを選択し、各汚染物質の 10 単位増加あたりのオッズ比（OR）とその 95% 信頼区間（CI）を推定した。周囲の温度で調整した。解析の結果、ラグ 2 での O<sub>3</sub>（日最高 8 時間平均）10 ppb あたりの OR 増加は 1.0(0.9, 1.1) で、有意な関連はみられなかった。以上の結果より著者らは、日本人妊婦において、出産日 2 日前の NO<sub>2</sub> 曝露と胎盤剥離との間に関連が認められたのに対して、O<sub>3</sub> 曝露と胎盤剥離との間には関連は認められなかったとした。

Choe *et al.* (2018) は、韓国の国民健康保険サービス—国民サンプルコホート (NHIS-NSC) のデータを用いて、ソウルにおける 3 種類の妊娠高血圧症候群と、妊娠前及び妊娠中の 5 つの主要汚

染物質 (PM<sub>10</sub>、NO<sub>2</sub>、CO、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>) への曝露との関連を調べることを目的として、ソウル在住の妊婦 (15-44 歳) 18,835 人、妊娠高血圧症候群 105 人、妊娠高血圧腎症 88 人、Mg 妊娠高血圧腎症 77 人を対象に調査を行った。アウトカムについては、妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症、Mg 妊娠高血圧腎症について、National Health Insurance Data Sharing Service ウェブサイトから 2002 から 2013 年の NHIS-NSC データを収集した。曝露評価では、国立環境研究所 (NIER) から入手した 2001 年から 2013 年までのソウル市内の約 40 カ所の大気測定局における 1 時間毎の測定値について、都市部の道路沿いのサイトを除外し、都市部のバックグラウンドの測定局を使用した。O<sub>3</sub> の日最高 8 時間値 (移動 8 時間平均値 17 個中の最大値) を算出した。各母親の個人曝露量は、4 つの曝露期間で計算した。4 つの曝露期間は、出生前 12 ヶ月、6 ヶ月、3 ヶ月、1 ヶ月と定義した。4 つの期間それぞれの 1 日の濃度を平均して、対応する期間の代表的な曝露量を算出した。出産時の母親の住所は、コホート内での 1 年以内の転居率が低いことから、出産までの 12、6、3、1 ヶ月間の住所と一致していると仮定した。調査期間中の O<sub>3</sub> の平均濃度は、出産前 12 ヶ月で正常血圧群、妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症、Mg 妊娠高血圧腎症それぞれについて、29.74 (4.93) ppm、31.33 (4.28) ppm、29.51 (5.11) ppm、29.49 (5.21) ppm であった。解析は、正常血圧群 (妊娠高血圧症候群ではない) と 3 つの高血圧症候群 (妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症、Mg 妊娠高血圧腎症) のいずれかのペアで、4 つの期間における個人の特徴と 5 つの大気汚染物質の濃度を比較した。社会人口統計学的特性と臨床的特性の一対比較には、イエーツの連続性補正を用いたピアソンのカイ二乗検定を用いた。5 種類の大気汚染物質の平均濃度の比較には Student t 検定を用いた。大気汚染と妊娠高血圧症候群との関連を調べるために、5 つの汚染物質と 3 つの高血圧症候群のアウトカムの各ペアについて、4 つの期間でロジスティック回帰分析を行った。3 つの高血圧性障害のアウトカムの分析では、基準群を正常血圧の人とした。効果推定値は、5 つの汚染物質濃度のそれぞれの四分位範囲 (IQR) の増加に対するオッズ比 (OR) と 95%信頼区間 (CI) で示した。自由度を変えて時間的に調整したり、高血圧性疾患に対する 4 つの季節の相互作用を加えたりするなど、いくつかの感度分析を行った。母親の年齢、世帯収入、有給休暇、未婚、多産、糖尿病、および長期的な時間的傾向について調整した。解析の結果、妊娠高血圧腎症の妊婦、Mg 妊娠高血圧腎症の妊婦の出産前 12 ヶ月間の O<sub>3</sub> 曝露濃度は妊娠高血圧症候群と比較して有意に低く、妊娠高血圧症候群での O<sub>3</sub> 曝露 31.33±4.28 ppm に対して妊娠高血圧腎症群では 29.51±5.11 ppm、Mg 妊娠高血圧腎症群では 29.49±5.21 ppm であった。O<sub>3</sub> は曝露期間が短いほどリスクが高かった。出産前 1 ヶ月間の O<sub>3</sub> の平均濃度の増加は、Mg 妊娠高血圧腎症と関連していた (OR = 1.53 [95% CI : 1.03, 2.27])。以上の結果より著者らは、ソウルの一般集団において、妊娠前及び出産前の期間における大気汚染物質への曝露と、妊娠高血圧症候群との間に正の関連があることが示唆されたとした。

Jo *et al.* (2019)は、包括的な電子カルテ (EMR) データに基づく大規模な集団ベースの妊娠コホートにおいて、地域の大气汚染への母親の居住地での曝露と妊娠中の GDM (妊娠性糖尿病) 発症時期との関連を調査した。調査では、Kaiser Permanente Southern California (KPSC) 病院の 14 医療センターにおいて、1999 年 1 月 1 日～2009 年 12 月 31 日に単胎児を出産した女性のうち、出産時の住所が対象地域外、正確にジオコード化できない住所に居住、糖尿病既往、妊娠 13 週以前の妊娠性糖尿病診断のケースを除外した 239,574 件 (妊婦 188,782 人) の出産を対象とした。アウトカ

ムについては、妊娠性糖尿病 (GDM) の診断について American College of Obstetricians and Gynecologists のガイドラインに基づく診断記録を KPSC 電子医療記録から取得した。GDM の診断は、血糖値が 200 mg/dL 以上であることを確認した臨床検査値、または 100 g または 75 g の経口ブドウ糖負荷試験で血糖値が以下の値を 2 回以上満たすか、または超えることを確認した検査値に基づいて行われた：空腹時 95 mg/dL、1 時間後 180 mg/dL、2 時間後 155 mg/dL、3 時間後 140 mg/dL。曝露評価では、各汚染物質の 1998 年から 2009 年までの月平均値を、南カリフォルニアの EPA 地域大気質モニタリングネットワークのデータから取得した。住宅地での曝露量を推定するために、50 km 以内にある最も近い 4 つの測定局の逆距離加重月平均値を用いた。ただし、測定局から 0.25 km 以内にあるジオコード化された場所については、最も近い測定局のデータのみを用いた。O<sub>3</sub> については、1 日最大 8 時間濃度の月平均値を推定した。これらの月平均値から、妊娠前および妊娠第 1 三半期の月平均値を算出した。調査期間中の O<sub>3</sub> の日 8 時間最高値平均濃度は 41.3 (14.2) ppb であった。解析は、各汚染物質を連続変数として扱い、線形モデル化した。ロジット関数と二項分布を用いた一般化推定式モデルを用いて、潜在的な交絡因子を調整しながら、各汚染物質曝露に関連する GDM のオッズ比 (OR) を推定した。各汚染物質について、GDM 影響推定値は、同年、同地域に住む妊婦の曝露量平均値から偏差分布の 95 パーセンタイルと 5 パーセンタイルの差にスケール変換された。偏差は、各家庭の汚染物質の曝露量からサービスエリア内の年内平均曝露量を差し引いて算出した。家族相関、出生年、KPSC 医療センターのサービスエリア、母親の年齢、人種・民族、教育、世帯収入、経産回数について調整した。解析の結果、O<sub>3</sub> 単一汚染物質モデルでは妊娠前、第 1 三半期曝露によって妊娠第 13 週以降の GDM 診断リスクは有意に低下した (O<sub>3</sub> 15.7 ppb あたりの OR はそれぞれ 0.94 (95%CI: 0.92, 0.95)、0.95 (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。以上の結果より著者らは、妊娠前、第 1 三半期の O<sub>3</sub> への曝露は GDM のリスク低下と関連するとした。

Nobles *et al.* (2019)は、米国 (主にソルトレイクシティ。その他、ユタ州北部、中央部、南西部、アイダホ州南東部) で実施された Consecutive Pregnancies Study (2002~2010 年) において、20 の病院のうち 1 つの病院で、妊娠 20 週以上で 2 回以上単胎出産をしている女性 50,005 人中、少なくとも 1 回の妊娠では慢性高血圧や子癇が認められなかった 49,607 人 (平均年齢(SD):25.5(4.5)歳) を対象に、環境基準大気汚染物質および VOC への曝露と、妊娠高血圧症および妊娠高血圧腎症との関係を調査した。アウトカムについては、産前、出産電子医療記録と妊婦・新生児退院記録をリンクし ICD-9 に基づき、妊娠高血圧症および妊娠高血圧腎症を特定した。曝露評価では、各病院 referral region について、修正 CMAQ モデルを用いて 1 時間平均濃度を推定した。モデル推定値を測定値距離逆数加重平均と統合させ、さらに人口密度で加重した。大気汚染物質の推定値は、5 つの曝露期間 (妊娠 3 ヶ月前、第 1 三半期、第 2 三半期、妊娠 20 週、妊娠全期間)にわたって平均された。調査期間中の O<sub>3</sub> の濃度範囲は、妊娠全期間の平均値で 41.0 (3.5) ppb であった。解析は、基準大気汚染物質への曝露は、各汚染物質の四分位間の変化をモデル化して標準化した。妊娠高血圧症および妊娠高血圧腎症の相対的リスクは、対数リンクによるポアソン二項回帰を用いて、各汚染物質および各曝露期間について個別に分析した。調整因子は、母親の年齢、人種/民族性、BMI、喫煙、飲酒、出産歴、保険、結婚状況、喘息、気温とした。解析の結果、全体としては大気汚染物質への曝露濃度の上昇と妊娠高血圧症のリスク上昇との関連が認められたが、O<sub>3</sub> では



関連はみられなかった (Table2)。対照的に、大気汚染物質への曝露濃度の上昇により妊娠高血圧腎症のリスク低下がみられ、O<sub>3</sub>では、妊娠全期間、妊娠最初の20週間における曝露との関連が最も強かった (それぞれ IQR (4.79ppb) 上昇あたりの OR=0.81 (95%CI: 0.75, 0.85)、0.82 (95%CI: 0.77, 0.88)、Table3)。以上の結果より著者らは、妊娠期における O<sub>3</sub> への高濃度曝露は、妊娠高血圧腎症のリスクを下げる事が分かったとした。

#### 4. 生殖系への影響

Sokol *et al.* (2006) は、米国カリフォルニア州ロサンゼルスにおいて、19~35歳の健康な非喫煙男性48人から1996年1月~1998年12月の間の1年以上にわたり反復して精液サンプルの提供を受け、数週間の大気汚染物質濃度による精子性状への影響を評価した。対象者毎の提供回数は20~207回で計5,134サンプルを得た。精液サンプルの性状(精子数、運動精子数、精子濃度)に関するデータは精子ドナーバンクから取得した。サンプル初回採取時の年齢の対象者平均値(SD)は25.3(4.7)歳であった。大気汚染物質濃度については、Sonoma Tech., Inc. が提供している南カリフォルニア Air basin の10×10kmグリッドのデータを入手したところ、日平均O<sub>3</sub>濃度の期間中平均値(SD)は21.68(9.43) ppb、濃度範囲は1.69~47.51 ppbであった。初回サンプル提供時の居住地における日平均O<sub>3</sub>濃度のサンプル採取前0~9日、10~14日、70~90日平均濃度を各対象者に割り当てた。精液性状については分布の正規性を得るために対数変換し、気温、季節、年齢を調整した線形混合効果モデルを用いてO<sub>3</sub>濃度IQRあたりの対数変換後の性状指数変化率を求めた。解析の結果、O<sub>3</sub>単一汚染物質モデルでは精子サンプル採取前0~9日、10~14日平均O<sub>3</sub>濃度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)、CO、NO<sub>2</sub>、PM<sub>10</sub>との複数汚染物質モデルでは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。

Legro *et al.* (2010) は、体外受精 (IVF) 中の大気質の悪化が出生率に悪影響を及ぼすかどうかを調べる目的で、米国ペンシルベニア州ハーシーのペンシルベニア州立医科大学、メリーランド州ロックビルの Shady Grove Fertility、ニューヨーク州ニューヨークのコロンビア大学医学部の3つのセンターで、2000年から2007年までの7年間にIVFを受けた女性患者7,403人を対象とした調査を行った。アウトカム測定では、胚移植後14日目の血清妊娠状態、超音波による子宮内妊娠 (IUP) の検出、出生の二値データを収集した。曝露評価では、大気汚染物質濃度の測定データを米国環境保護庁の Air Quality System から入手した。対数正規クリギング法を用い、PM<sub>2.5</sub>、PM<sub>10</sub>、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度について、患者の自宅及びクリニックにおけるジオコードに基づく位置特異的な日平均濃度を割り当てた。これらの基準汚染物質濃度データに基づき、IVF サイクルおよび妊娠の全期間中の各患者の曝露濃度を計算した。治療開始から卵母細胞摘出まで、卵母細胞摘出日、卵母細胞摘出から胚移植まで、胚移植から妊娠検査まで、胚移植から出産日までの各期間のO<sub>3</sub>濃度の平均値は0.037~0.039 ppbであった。解析では、ロジスティック回帰モデルを用いて、基準汚染物質への曝露とIVF妊娠結果との関連性を評価した。単一汚染物質モデルと多重汚染物質モデルの2種類のモデルを用いた。すべての統計モデルを、患者の年齢、IVFセンター、卵母細胞回収の年と季節について調整した。解析の結果、O<sub>3</sub>の影響は双方向性であり、卵母細胞の成熟期間

中の O<sub>3</sub> 濃度の増加は、生児出生の機会の増加と関連していたが (P=0.02)、胚移植後の O<sub>3</sub> 濃度の増加は、生児出生のオッズの有意な減少と関連していた (P = 0.002)。卵母細胞摘出から胚移植までの期間の NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub> 濃度をコントロールするため、2 汚染物質モデルによる一連の解析を行った結果、NO<sub>2</sub> を調整した後では、O<sub>3</sub> と IVF 障害との間には有意に関連はみられなかった。

Farhat *et al.*(2016)は、2000 年 1 月～2006 年 1 月ブラジルサンパウロ州において、サンパウロ州に居住する思春期後の全身性エリテマトーデス (SLE) 男性患者 26 人を対象とし SLE 患者における大気汚染物質曝露と精子の質の関連性について調査した。アウトカムについては、約 1 か月 (0.7-0.8 か月) 間隔で精液サンプルを 2 回採取し、コンピューター支援精液分析システムを用いた精液分析により精子量、濃度、総精子数 (射精 1 回あたりの総精子数)、精子の前進運動性について測定した。曝露評価では、サンパウロ州環境庁 (CETESB) の 13 測定局の測定データから精液採取前 90 日間の日 O<sub>3</sub> 濃度最高 1 時間値について取得した。期間中の O<sub>3</sub> 平均濃度は 83.3 µg/m<sup>3</sup>、最小値 59.67µg/m<sup>3</sup>、最大値は 106.94 µg/m<sup>3</sup>であった。解析では、一般化推定方程式モデル (GEE) を用い、反復測定に対する固定効果を考慮し、大気汚染物質が精子濃度、精子数及び精子前進運動性に及ぼす影響と関連性を解析した。結果は各汚染物質における四分位範囲 (IQR) 増加あたりのアウトカムの減少として算出した。解析の結果、ラグ 0-90 日の O<sub>3</sub> 濃度 IQR (23.57µg/m<sup>3</sup>) 増加は、精液中 3,060 万精子/mL (95% CI: 2.0, 59.3, p=0.040)の減少と関連していた。ラグ 80-88 日では O<sub>3</sub> 濃度 IQR (23.57µg/m<sup>3</sup>)増加あたり、2,290 万精子/mL (95%CI: 5.8, 40.0, p=0.009)及び 7,050 万精子/射精 (95% CI: 12.3, 128.7, p=0.016) が減少した。O<sub>3</sub> 曝露後 2 週間までは精子の前進運動性に対する影響はみられなかったが、ラグ 31-38 日の O<sub>3</sub> 曝露について負の関連がみられた。O<sub>3</sub> 濃度 IQR (23.57µg/m<sup>3</sup>) 増加に対する 9 日間の O<sub>3</sub> 曝露 (ラグ 80-88 日) の累積効果については、精子の前進運動性 5.7%低下と関連がみられた (95%CI: 0.6, 10.7, p=0.023)。静脈内のシクロホスファミド (IVCYC) 投与を行っていない患者 17 例に対する解析では、O<sub>3</sub> 濃度 IQR (23.57µg/m<sup>3</sup>) 増加に対する 9 日間の O<sub>3</sub> 曝露 (ラグ 80-88 日) の累積効果は、3,000 万精子/mL (95%CI: 7.0, 53.0, p=0.011)、7,900 万精子/射精 (95% CI: 2.1, 155.9, p= 0.044) の減少と関連した。また、8 日間の累積効果 (31～38 日) は、精子の前進運動性 6.6%低下と関連した (95% CI: 2.9, 10.3, p=0.001)。以上の結果より著者らは、O<sub>3</sub> 曝露は SLE 患者の精子の質に悪影響を及ぼしたと結論した。

Gaskins *et al.* (2019) は、米国、ボストン市在住で 2004～2015 年に Massachusetts General Hospital (MGH) Fertility Center を不妊治療のため受診し、体外受精 (IVF) を実施した 18～46 歳女性 345 人 (平均年齢 35.0 歳) を対象として、二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>)、オゾン (O<sub>3</sub>)、微粒子状物質<2.5µm (PM<sub>2.5</sub>)、および黒色炭素 (BC) への経時的曝露が IVF の結果 (体外受精による妊娠不成功、血清エストラジオール濃度、子宮内膜厚、総卵母細胞数、成熟卵母細胞数、受精数等) に及ぼす関連性を検討した。アウトカムの測定方法は、電子医療記録 (排卵誘発時の低反応による体外受精中止、卵母細胞回収後の胚発達停止、胚移植後の着床失敗、流産などをもって体外受精失敗とする)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) トリガー実施日の血清エストラジオール濃度測定、超音波測定による子宮内膜厚計測、胎生学者による胚分類による卵母細胞の計数として、(a) 排卵誘発-卵母細胞回収、(b) 卵母細胞回収-胚移植、(c) 胚移植-着床、(d) 着床-出生の各期間での治療停止または生児出産まで追跡した。曝露評価方法として、各女性の住所を ArcGIS バージョン 10.6.1 (ESRI) を用いて

ジオコード化し、大気汚染の種々の時空間モデルにリンクした。各参加者の住居における 1 日の O<sub>3</sub> 曝露量は、衛星データ、化学輸送モデル、O<sub>3</sub> 垂直分布、気象変数、土地利用条件、および他の大気化合物に基づく検証された時空間モデルを用いて推定した。臨界時期を評価するために、5 期間の日平均曝露量を算出した (図 1)。5 期間は、a) 管理排卵誘発 (卵巣刺激 (OS) コントロール) 前 3 ヶ月間、b) 管理排卵誘発 (OS コントロール) -卵母細胞回収 (期間 A)、c) 卵母細胞回収-胚移植 (ET) (期間 B)、d) ET-hCG 妊娠検査 (着床) (期間 C)、e) 着床 (hCG 陽性)-出生 (期間 D) とした。解析方法として、4 期間 [卵巣刺激 (OS) 、卵母細胞回収から胚移植 (ET) 、ET から着床、着床から出生] の多変量離散時間 Cox 比例ハザードモデルを用いて、IVF での失敗のオッズ比 (OR) および 95% 信頼区間 (CI) を推定した。母体年齢、BMI、生活様式因子、不妊診断、治療プロトコル (黄体期作動薬、その他) および平均体温等を調整因子とした。結果として、O<sub>3</sub> と体外受精失敗との関連はサイクル全体でもサイクル中の各期間でも認められなかったが、卵母細胞回収から胚移植までの期間について、期間中平均 O<sub>3</sub> 濃度上昇による保護的傾向がわずかながらみられた (O<sub>3</sub> 濃度 IQR 上昇あたりの OR=0.72 (95%CI: 0.50, 1.04))(Fig.2、Table S5)。排卵誘発期の O<sub>3</sub> 濃度上昇は回収 3 日後の分裂速度の速い胚割合の低下と関連した (O<sub>3</sub> IQR 上昇あたり OR=0.90 (95%CI: 0.81, 0.99)) (Table S8)。著者らは、結論として、O<sub>3</sub> についての記載はないが、交通関連汚染物質 (例えば、NO<sub>2</sub>、BC、および PM<sub>2.5</sub>) への曝露の増加は、体外受精の早期不全の起こる割合が高いことと関連したとした。