

光化学オキシダントの健康影響に関するまとめ（案）

<目次>

| | | |
|----|------------------------------------|----|
| 1 | | |
| 2 | | |
| 3 | | |
| 4 | | |
| 5 | 1. オゾンの短期曝露影響 | 2 |
| 6 | 1.1. 呼吸器影響 | 2 |
| 7 | 1.1.1. 疫学研究 | 2 |
| 8 | 1.1.2. 人志願者実験 | 4 |
| 9 | 1.1.3. 動物実験 | 6 |
| 10 | 1.2. 循環器影響 | 7 |
| 11 | 1.2.1. 疫学研究 | 7 |
| 12 | 1.2.2. 人志願者実験 | 8 |
| 13 | 1.2.3. 動物実験 | 9 |
| 14 | 1.3. 代謝系への影響、神経系への影響、その他の影響 | 10 |
| 15 | 1.3.1. 疫学研究 | 10 |
| 16 | 1.3.2. 人志願者実験 | 11 |
| 17 | 1.3.3. 動物実験 | 11 |
| 18 | 1.4. 死亡に関する疫学研究 | 12 |
| 19 | 2. オゾンの長期曝露影響 | 14 |
| 20 | 2.1. 呼吸器影響 | 14 |
| 21 | 2.1.1. 疫学研究 | 14 |
| 22 | 2.1.2. 動物実験 | 16 |
| 23 | 2.2. 循環器影響 | 16 |
| 24 | 2.2.1. 疫学研究 | 16 |
| 25 | 2.2.2. 動物実験 | 17 |
| 26 | 2.3. 代謝系、神経系への影響 | 17 |
| 27 | 2.3.1. 疫学研究 | 17 |
| 28 | 2.3.2. 動物実験 | 18 |
| 29 | 2.4. 発がん影響 | 18 |
| 30 | 2.4.1. 疫学研究 | 18 |
| 31 | 2.4.2. 動物実験 | 18 |
| 32 | 2.5. 免疫系への影響 | 19 |
| 33 | 2.5.1. 疫学研究 | 19 |
| 34 | 2.6. 生殖・神経発達影響 | 19 |
| 35 | 2.6.1. 疫学研究 | 19 |
| 36 | 2.6.2. 動物実験 | 23 |
| 37 | 2.7. 死亡 | 23 |
| 38 | 2.7.1. 疫学研究 | 23 |
| 39 | 3. パーオキシアセチルナイトレート（PAN）の健康影響 | 25 |

第2回の本検討会（資料3）において示したとおり、光化学オキシダントの健康リスクに関する定量評価については、オゾンとオゾン以外の光化学オキシダント成分の健康影響に関する科学的知見を別々に検討・評価することが適切であると判断されたことから、まず、オゾンの健康影響に関する科学的知見のとりまとめを行うとともに、オゾン以外の光化学オキシダント成分としてその健康影響に関する科学的知見が報告されているパーオキシアセチルナイトレート（以下、「PAN」という。）についてとりまとめた。

「1. オゾンの短期曝露影響」、「2. オゾンの長期曝露影響」、及び「3. パーオキシアセチルナイトレート（PAN）の健康影響」の各章では、疫学研究、人志願者実験、並びに動物実験に関する文献の記載に基づく科学的知見の要約として整理し、「4. 全体のまとめ」においてはオゾン及びPANの曝露と各健康影響の関連性の確からしさに関わる判断を示した。

なお、疫学研究に関する報告において光化学オキシダント濃度として記載されているものについては、原則として原典の記載のとおりOxとして示し、オゾン濃度として記載されているものについてはO₃として示した。

1. オゾンの短期曝露影響

1.1. 呼吸器影響

1.1.1. 疫学研究

短期曝露影響に関する疫学研究では、特定集団を対象として比較的短期間にO₃濃度変動（しばしば大きな濃度変動）と対象者それぞれの健康影響指標の変化との関係を解析するいわゆるパネル研究や、特定地域における大気汚染物質濃度の短期的変動とその地域集団における健康影響指標（医療機関への入院・受診、死亡等）との関連性を解析する時系列研究などがある。後者の解析手法としては一般化加法モデルやロジスティック回帰分析などの統計モデルを用いて、気象因子などの交絡因子・修飾因子を考慮した解析が行われている。

呼吸機能についての短期曝露影響に関する疫学研究では国内外で複数の報告がある。

国内では、健康な成人及び未成年を対象としたいくつかの研究が行われている。大学生を対象とした研究では、O₃曝露（検査前24時間値濃度範囲約5~60ppb）と1秒量（Forced expiratory volume (1 second)）（以下、「FEV₁」という。）との間に一貫した関連性はみられなかったと報告されている。一方で、未成年を対象とした研究ではO₃曝露との間に負の関連性が報告されており、高校生を対象とした研究では、屋内O₃濃度（検査前24時間値濃度範囲約2~30ppb）の上昇とピーク・フロー（Peak Expiratory Flow）（以下、「PEF」という。）の低下に関連性がみられ、さらに、喘息歴を有する対象者において、屋内O₃濃度の上昇とFEV₁の低下に関連性がみられたと報告されている。また、小学生を対象とした研究ではO₃濃度（日平均値範囲約1~70ppb）の上昇とPEFの低下に関連性がみられた報告されている。また、未成年の重症喘息患者を対象とした研究ではOx濃度（1時間値の朝、昼、夜の平均の範囲約8~23ppb）の上昇と朝及び晩のPEFの低下に関連性がみられたが、他の大気汚染物質を考慮した解析では関連性はみられなかつ

1 たと報告している。小学生又は高校生を対象とした研究では、対象者の一部で O₃ 濃度（1 時間値
2 の濃度範囲約 0~250ppb）の上昇と気道抵抗の増加に相関がみられたと報告されている。

3 海外では、健康な成人、未成年、喘息患者、慢性閉塞性肺疾患（以下、「COPD」という。）患
4 者及び喘息患児を対象として、O₃ 曝露と呼吸機能の関連性を検討した研究が数多くある。健康な
5 成人を対象とした研究では、O₃ 濃度の上昇と FEV₁ 又は努力肺活量（Forced vital capacity）（以
6 下、「FVC」という。）の低下に関連性がみられたとする報告が多くある。一方で、O₃ 濃度の上昇
7 と FEV₁ や FVC の上昇に関連性がみられたとする報告、関連性はみられなかったとする報告も
8 ある。健康な未成年を対象とした研究についても、O₃ 濃度の上昇と FEV₁ 又は FVC の低下に関
9 連性がみられたとする多くの報告がある。成人ないし高齢者の喘息患者、COPD 患者、及び喘息
10 患児を対象とした研究では、O₃ 濃度の上昇と FEV₁ 又は FVC の低下に関連性がみられたとする
11 報告もあるが、関連性がみられなかったとする報告が多かった。

12

13 呼吸器症状については、国内では日記や質問票への回答に基づく症状発生件数の変化と O₃ 濃
14 度との関連性を評価した研究がある。成人や高齢者までを対象としたいくつかの研究では、昼間
15 の 2 週間平均 O_x 濃度（月平均値範囲約 20~60ppb）の上昇と咳や喘鳴などの呼吸器症状の増加
16 に関連性がみられたと報告されている。一方、小学生を対象とした研究では O₃ 濃度（日平均値
17 範囲約 1~70ppb）と呼吸器症状に関連性はみられなかったと報告されている。

18 海外では、成人又は未成年の喘息患者を対象として、O₃ 濃度と喘息症状増悪の指標である喘息
19 治療薬の使用量や頻度、質問票等への回答内容との関連性を評価した研究がある。未成年の喘息
20 患者を対象として、喘息治療薬の使用量や頻度について評価した研究では、昼間 12 時間平均値、
21 ないし日最高 1 時間値の O₃ 濃度（研究報告毎に濃度範囲は異なる）の上昇と喘息治療薬使用の
22 増加に関連性がみられたと報告されている。成人及び未成年の喘息患者、COPD 患者を対象とし
23 た研究では、日最高 8 時間 O₃ 濃度（8 時間値濃度範囲 9~78ppb）の上昇と気管支拡張薬の使用
24 の増加に関連性がみられたとする報告があるが、関連性がみられなかったとする報告もある。

25 喘息治療薬の使用以外の呼吸器症状の発生や増悪については、成人においては O₃ 濃度上昇と
26 咳や喘鳴の増加に関連性がみられたとする研究が多く、喘息患児においても喘息症状の悪化と関
27 連性がみられた。一方、喘息患者や健康な未成年を対象とした研究では一貫した関連性はみられ
28 なかった。

29

30 呼吸器炎症の指標として FeNO、呼気凝縮液 pH、肺胞洗浄液や喀痰中の好中球や総細胞数と
31 O₃ 濃度との関連性を検討した研究がある。国内では、大学生を対象とした研究で、O₃ 濃度（検
32 査前 24 時間値濃度範囲約 5~60ppb）の上昇と、鼻炎を有する対象者における呼気凝縮液 pH の
33 低下、喘息患者における FeNO の増加に関連性がみられたと報告されている。

34 海外研究においては、FeNO については成人、高齢者及び未成年を対象とした研究がいくつか
35 報告されているが、O₃ 濃度と FeNO との間に関連性についてさまざまな報告があり、その関連
36 性は明確ではなかった。

37

38 呼吸器疾患による入院及び受診について、国内研究では、特定の地域ないし医療機関における
39 日々の喘息患者の受診、喘息発作による夜間急病診療所受診、また呼吸器疾患による救急受診と

1 O₃濃度との関連性を検討した研究がある。未成年を対象とした解析では、4～9月の間でO₃濃度
2 (日平均最大値約224ppb)の上昇と喘息発作による夜間救急受診の増加に関連性がみられたと
3 する報告がある。また、高齢者を対象とした研究では、通年での解析により平均O₃曝露濃度(1
4 時間値平均値約26ppb)の上昇と呼吸器疾患による救急受診の増加に関連性がみられたとする報
5 告がある。

6 海外研究では、数十都市以上を対象とした大規模な解析が報告されている。米国の通年での解
7 析では、成人、未成年、高齢者いずれにおいても日最高8時間O₃濃度(都市別IQRの範囲約8
8 ~34ppb)の上昇と、呼吸器感染症、喘息、COPD、肺炎による救急受診の増加に関連性がみら
9 れたと報告されている。高齢者を対象とした米国の研究では、通年又は5～9月の間の8時間平
10 均O₃濃度(全都市平均値約46ppb)の上昇とCOPD又は肺炎による入院の増加に関連性がみら
11 れていたと報告されており、カナダの研究では4～9月の間の日最高1時間O₃濃度(都市別中央
12 値範囲約7～8ppb)の上昇と呼吸器疾患による入院の増加に関連性がみられたと報告されている。

13 O₃曝露と呼吸器疾患による入院・受診に関するシステマティックレビューによるメタ解析研
14 究もいくつか報告されている。

15 全年齢を対象とした研究では呼吸器疾患による入院又は受診に正の関連性がみられていると
16 する報告が多くあり、全年齢を対象とした研究における年齢層ごとの解析では、高齢者では呼吸
17 器疾患による一般入院、救急入院、未成年では呼吸器疾患による救急受診と日最高8時間及び日
18 平均O₃濃度に正の関連性がみられ、また未成年者、成人と比較して高齢者でリスクが高い傾向
19 がみられたとする報告がある。一方、心肺疾患入院(心血管疾患又は呼吸器疾患入院)と日平均
20 O₃濃度との正の関連性がみられ、65歳以上と比較して5歳未満でより強い関連性がみられたと
21 する報告もある。成人、未成年、高齢者において年齢層によって異なる平均化時間のO₃濃度と
22 喘息による入院又は救急受診に正の関連性がみられるとともに、季節別の解析では温暖期で正の
23 関連性がみられ、寒冷期には関連性はみられなかったとする報告がある。

24 未成年を対象とした研究では、日最高8時間O₃濃度と肺炎による入院・救急受診に正の関連
25 性がみられたと報告されている。

26

27 1.1.2. 人志願者実験

28 人志願者実験は、実験への協力に同意した志願者(被験者)に対して、曝露チャンバー等の装
29 置により、制御された濃度にて調査対象物質を一定時間曝露し、調査対象物質の人への直接的な
30 影響を評価する研究である。O₃吸入量はO₃の曝露濃度、曝露時の分時換気量、及び曝露時間で
31 表される。曝露時の分時換気量については、被験者が安静条件下、あるいは運動条件下で曝露さ
32 れるのかにより規定される。運動のパターンについては、曝露中連続的に運動を行う連続運動と、
33 運動と休憩を繰り返す間欠運動がある。曝露時間については、1日の曝露時間が1時間未満の短
34 時間のものから最長10時間までのものがある。また、このようなO₃曝露を2日から数日反復し
35 て実施して、影響の程度の変化を調べた実験や他の大気汚染物質との複合曝露実験の結果も報告
36 されている。

37

38 人志願者実験においては、呼吸機能、呼吸器症状、気道反応性、炎症等の変化が調べられてい
39 る。呼吸機能の指標としては最もよく検討されているのはFEV₁である。

1 健康な被験者を安静条件下で 2 時間、O₃ 曝露を実施したいくつかの人志願者実験（濃度範囲
2 0.1~0.75 ppm）において、ろ過空気曝露前後と O₃ 曝露前後での FEV₁ の変化率又は変化量が比
3 較可能な研究においては、曝露濃度の増加に伴い O₃ 曝露前後の FEV₁ の低下幅が増加する傾向
4 がみられた。健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間、O₃ 曝露を実施した複数の人志願者
5 実験（濃度範囲 0.08~0.5 ppm）においては、ろ過空気曝露前後と O₃ 曝露前後での FEV₁ 等の呼
6 吸機能の変化率が比較されており、曝露濃度の増加に伴い O₃ 曝露前後の FEV₁ 及び FVC の低下
7 幅が増加する傾向がみられた。健康な成人を対象として、間欠運動条件下で 1 日 6~8 時間、O₃
8 曝露を行い、呼吸機能及び呼吸器症状への影響を調査した多数の人志願者実験（濃度範囲 0.04~
9 0.5 ppm）があり、これらの曝露研究の多くは 6.6 時間曝露の同一の実験プロトコルを採用した
10 ものであり、曝露濃度の増加に伴い FEV₁ の低下幅が増加する傾向がみられた。

11 喘息患者を対象としたいくつかの人志願者実験（O₃ 濃度範囲 0.1~0.4 ppm）も行われている。
12 その結果では、呼吸機能の低下がみられたとする報告と低下はみられなかったとする報告がある。
13 また、喘息患者への O₃ 曝露に対する感受性を健康者と比較した研究では、喘息患者群は健康者
14 群と比べると FEV₁ が低下するとした報告と喘息患者群と健康者群で FEV₁ の低下について差は
15 ないとする報告がある。喘息以外にも、O₃ 曝露による呼吸機能への影響に影響を与える因子に
16 ついて、様々な調査が行われているが、年齢については、18~60 歳を対象とした複数の研究から
17 は、年齢が O₃ 曝露に対する反応性に影響を及ぼし、被験者の年齢が若いほど O₃ 曝露に対する
18 FEV₁ の反応性が高い傾向がみられると報告されている。また、喫煙については、喫煙者は非喫煙
19 者よりも O₃ に対する反応性が低い傾向があるとの報告が複数ある。

20
21 健康者を対象に O₃ を曝露し、気道反応性の亢進を調査した研究としては、0.08 ppm、0.10 ppm、
22 0.12ppm の O₃ を 6.6 時間曝露した結果、0.08 ppm 以上の曝露濃度で気道反応性の亢進がみられ
23 たとする報告や 0.12 ppm O₃ を 6.6 時間曝露した場合や、0.12~0.3 ppm O₃ を 1~2 時間曝露し
24 た場合に気道反応性が亢進したとする報告がある。

25
26 O₃ 曝露が呼吸器の炎症や酸化ストレスを誘導する影響を調査した研究では、鼻腔洗浄液や誘
27 発喀痰、気管支肺胞洗浄液以下、「BALF」という。）、気管支生検試料の好中球等の炎症関連細胞
28 数や炎症誘発性サイトカイン、炎症メディエーター等の調査が行われている。疫学研究において
29 も検討が行われている O₃ 曝露が FeNO に及ぼす影響について、健康者や軽症アトピー型喘息患
30 者を対象とした研究では、O₃ 曝露による呼気又は鼻腔中の NO 濃度の変化はみられなかったと
31 の報告と、曝露前と比較して O₃ 曝露直後に FeNO が低下したとの報告がある。

32
33 健康者を対象として、1~2 時間程度の O₃ 曝露を 2 日間から 5 日間行い、呼吸機能への影響を
34 調査した研究では、曝露 1 日目と比べ、曝露 2 日目にはより強い反応（FEV₁ 等の呼吸機能のよ
35 り大きな低下）がみられたが、曝露 3 日目から 5 日目には呼吸機能の反応が減弱する傾向（適応）
36 がみられたとの報告がある。また、0.4 ppm の O₃ を 2 又は 3 時間、3 日間又は 5 日間曝露した
37 結果、O₃ への曝露により気道反応性の亢進が生じたが、反復曝露により適応が生じたと報告して
38 いる。一方、0.12 ppm の O₃ を 6.6 時間/日で 5 日間の反復曝露を実施した研究では、被験者の
39 多くは全 5 日間とも O₃ 曝露後に気道反応性が亢進したが、一部の被験者では曝露 4 日目、5 日

1 目にはろ過空気曝露後とほぼ変わらなくなったと報告されている。反復曝露による炎症反応への
2 影響を調べた研究では、2時間又は4時間の O₃ への 4~5 日間の反復曝露 (O₃ 濃度範囲 0.2~0.4
3 ppm) では、単回曝露と比べて BALF 中の好中球数や IL-6 等の一部炎症反応については、呼吸
4 機能や症状同様に減弱 (適応) がみられるものの、適応がみられず残存した炎症反応もあったと
5 の報告がある。

6
7 喘息患者への反復曝露の研究も報告されている。0.4 ppm の O₃ を 3 時間/日で 5 日間、間欠運
8 動条件下で反復曝露した結果では、呼吸機能については、曝露 1 日目、2 日目までは FEV₁ の変
9 化が顕著にみられたが、その後徐々に改善し、5 日目にはろ過空気曝露と同じレベルまでに落ち
10 着いたと報告されている。気道反応性は O₃ 曝露 1 日目に最高値を示し、その後もろ過空気曝露
11 よりやや高値のまま推移したと報告している。また、ろ過空気、0.125 ppm O₃ を 3 時間/日で 4
12 日間、間欠運動条件下で反復曝露した結果では、FEV₁ に適応反応はみられず、各日の曝露終了 1
13 時間後にメサコリン吸入による FEV₁ が 15% 低下する濃度 (PC₁₅FEV₁) は影響がみられなかつた
14 との報告がある。

15
16 O₃ と他の大気汚染物質の複合曝露の影響については、O₃ 以外の光化学オキシダントのひとつ
17 である PAN との複合曝露が O₃ による呼吸器への影響を増強したとする報告がある一方、O₃ 単
18 独曝露による影響との間に差はみられなかったとする報告もある。また、O₃ と NO₂ との複合曝
19 露による相加ないし相乗的な増強効果を報告するものや、NO₂ に曝露した後、O₃ に曝露した場
20 合に呼吸機能の低下、気道反応性の増強がみられたとする報告も一部あるが、O₃ と NO₂ との複
21 合曝露についてその多くは、複合曝露による呼吸機能や症状等への影響はほとんどみられなかつ
22 た、又は O₃ の単独曝露と O₃ と NO₂ との複合曝露による影響を比較した場合に、呼吸機能や症
23 状等について相加的又は相乗的な影響はみられなかったと報告されている。

24 25 1.1.3. 動物実験

26 動物実験知見においては、O₃ への数時間から 2 週間未満の曝露による呼吸器系への影響につ
27 いて調べられており、呼吸機能の変化、気道反応性の亢進、上皮傷害、炎症及び酸化ストレスの
28 誘発、アレルギー反応の亢進についての報告がある。

29 呼吸機能の変化については、呼吸数の増加や換気量の低下が報告されており、これらの変化は
30 自律神経反射を引き起こす呼吸器の感覚神経の活性化に起因しており、迷走神経 C 線維が神経
31 ペプチドであるサブスタンス P の放出を介して、上皮傷害、気管支収縮とそれによる気道反応性
32 の亢進に関与していることが報告されている。また、気道反応性の亢進についても、ムスカリン
33 M2 受容体の阻害による副交感神経経路の活性化が関与していることが報告されている。さらに、
34 アレルゲン感作によるアレルギーモデルマウスにおいても、O₃ による傷害、炎症、酸化ストレス、
35 杯細胞化生、粘液産生が促進されることが報告されている。

1 1.2. 循環器影響

2 1.2.1. 疫学研究

3 循環器系に対する短期曝露影響に関する疫学研究では、特定集団を対象として、血圧、心拍数、
4 心拍変動、不整脈等への影響を調べたパネル研究や、特定地域において医療機関への入院・受診、
5 死亡等との関連性を解析する時系列研究などがある。

6 国外の血圧について全年齢及び成人を対象とした研究では、数時間や数日間の O₃ 濃度と収縮
7 期血圧や拡張期血圧に正の関連性がみられたとする研究があるが、一方、関連性がられなかった
8 とする研究や負の関連性を報告した研究もある。また、小中学生を対象とした研究では、血圧測
9 定当日の昼間 8 時間平均 O₃ 濃度 (10~18 時、濃度範囲約 10~66ppb) と血圧の上昇に正の関連
10 性がみられたと報告されている。循環器疾患患者を対象とした研究では、リハビリテーション前
11 120 時間平均 O₃ 濃度 (濃度範囲約 15~36ppb) と休息時拡張期血圧に正の関連性がみられたと
12 する報告がある。2 型糖尿病患者 (日平均 O₃ 濃度四分位範囲約 18~32 ppb)、冠動脈疾患患者
13 (日平均 O₃ 濃度範囲約 2~63 ppb)、COPD 患者 (日平均 O₃ 濃度範囲約 1~85ppb) を対象と
14 した研究では、O₃ 濃度と収縮期血圧及び拡張期血圧との間に関連性はみられなかったと報告さ
15 れている。

16

17 全年齢及び成人を対象として、1 日~数日間の O₃ 濃度と心拍数との関連性を検討した研究で
18 は関連性がみられなかったとする研究が多いが正の関連性を報告した研究もある。また、2 型糖
19 尿病及びグルコース不耐症患者では O₃ 濃度 (1 時間値濃度範囲約 5~35ppb) と心拍数の間に健
20 常者よりも強い正の関連性がみられたと報告されており、循環器疾患患者を対象とした研究では
21 O₃ 濃度(日最高 8 時間値濃度範囲約 9~98ppb)と心拍数に正の関連性がみられたと報告されてい
22 る。

23

24 心拍変動について、全年齢及び成人、並びに高齢者を対象とした研究では、1 時間未満~数日
25 間の平均 O₃ 濃度とスペクトル解析における高周波成分 (High frequency, HF)、低周波成分 (Low
26 frequency, LF)、正常心拍間隔の標準偏差 (Standard Deviation of the NN intervals) (以下、「SDNN」
27 という。) 、root Mean Square Successive Differences (以下、「r-MSSD」という。) などとの間
28 に負の関連性がみられたとする報告と関連性がみられなかったとする報告がある。循環器疾患患
29 者を対象とした研究では、O₃ 濃度と LF、HF、SDNN に負の関連性がみられたとする報告と関
30 連性はみられなかったとする報告がある。

31

32 O₃ の短期曝露と心電図波形の指標との関連性を検討したいくつかの疫学研究がある。全年齢
33 及び成人を対象とした研究では、心拍数で補正した QT 間隔との正の関連性がみられたとする報
34 告と、関連性はみられなかったとする報告がある。循環器疾患患者を対象とした研究では、研究
35 や指標により測定前数時間又は当日の O₃ 濃度との関連性の有無や方向性は様々であった。

36 O₃ の短期曝露と除細動器の作動記録又は心電図に基づく不整脈発生との関連性について検討
37 した研究で、高齢者を対象とした研究では、不整脈発生について 1 時間~1 日の O₃ 濃度との正
38 の関連性を報告する研究、測定前数日間の O₃ 濃度上昇により不整脈発生リスクが上昇する傾向
39 がみられたとする研究がある。植込型除細動器使用患者を対象とした研究では、1 時間~1 日の

1 O₃ 濃度と除細動器の記録に基づく不整脈発生に関連性はみられなかったとする報告が多いが、
2 正の関連性がみられたとする報告もあった。また、北米における研究を対象としたシステマティ
3 ックレビューによるメタ解析を行った研究においても短期 O₃ 曝露と心房細動発生との間に正の
4 関連性がみられたと報告されている。

5

6 国内研究としては、診療記録に基づくと急性心筋梗塞又は脳卒中の発症と発症当日の日平均
7 O_x 濃度（四分位範囲約 19~37ppb）に関連性はみられなかったとする報告がある。

8 北米、欧州、アジアにおける研究を対象としたメタ解析では、日平均 O₃ 濃度（期間中中央値
9 範囲各地域それぞれ約 3~36ppb、約 11~65ppb、約 20~24ppb）と全脳卒中による入院数に関
10 連性はみられなかった。北米、中南米、欧州、アジア、オセアニア、アフリカにおける研究を対
11 象としたメタ解析では、O₃ 濃度（研究毎の中央値濃度範囲約 12~54ppb）と脳卒中による入院数
12 に正の関連性がみられた。北米、南米、欧州、アジア、オセアニアにおける研究を対象としたメ
13 タ解析では O₃ 濃度と不整脈による入院数に関連性はみられなかった。

14 また、中国における大規模複数都市を対象とした研究では、日最高 8 時間 O₃ 濃度と虚血性脳
15 卒中による入院数の間に関連性はみられなかったと報告されている。高齢者を対象とした米国、
16 カナダ、欧州を対象とした大規模複数都市研究では、いずれの地域においても通年での日最高 1
17 時間 O₃ 濃度と心血管疾患による入院数に正の関連性がみられたが、4~9 月では関連性はみられ
18 なかったと報告されている。

19

20 1.2.2. 人志願者実験

21 人志願者を対象とした呼吸器影響に比べればその知見数は少ないものの、O₃ 曝露による血圧
22 や心拍変動、心電図波形等への影響、血液中の凝固線溶系マーカー等、主として循環器系への影
23 響を調査した研究がある。

24 血圧に及ぼす影響に関しては、成人の健康者をろ過空気、0.1 ppm 及び 0.2 ppm の O₃ に 3 時
25 間、間欠運動条件下で曝露した結果、0.2 ppm O₃ 曝露では終了直前に行った運動による終了直後
26 の収縮期血圧の上昇が抑えられたとの報告もあるが、多くの研究では、曝露時間 75 分~3 時間
27 の O₃ 曝露（濃度範囲 0.07~0.3 ppm）を間欠運動条件下又は安静条件下で行った結果、いずれも
28 O₃ 曝露による収縮期血圧、拡張期血圧等への影響はみられなかった。

29 心拍変動（Heart Rate Variability）（以下、「HRV」という。）への影響に関しては、成人の健康
30 者をろ過空気、0.3 ppm の O₃ に 2 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、曝露終了 1 時間後の
31 HRV の HF の減少、QT 間隔の延長等がみられたとの報告や、成人の健康者又は軽症喘息患者を
32 ろ過空気、0.1 ppm、0.2 ppm の O₃ に 4 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、O₃ 曝露濃度の増
33 加とともに HRV の HF が減少したとの報告があった。一方、曝露時間 75 分~3 時間の O₃ 曝露
34 （濃度範囲 0.07~0.3 ppm）を間欠運動条件下又は安静条件下で行った研究では、O₃ 曝露による
35 HRV や再分極への影響はみられなかったと報告している研究も多い。

36 不整脈への影響に関しては、健康な成人男性を 0.3 ppm の O₃ に 75 分間、また、健康な高齢者
37 （55~70 歳）を 0.070 ppm、0.120 ppm の O₃ に 3 時間、それぞれ間欠運動条件下で曝露し調査
38 しているが、いずれも影響はみられていない。

1 冠動脈性心疾患患者を対象とした研究では、ろ過空気、0.20 ppm、0.30 ppm の O₃ を 40 分間、
2 運動条件下で曝露した結果、心拍数、収縮期血圧、二重積（心拍数と収縮期血圧の積）、狭心痛の
3 出現や心電図に現れる虚血性変化に影響はみられなかった。本態性高血圧患者を対象とした場合
4 では、ろ過空気、0.30 ppm の O₃ を 3 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、心拍数と二重積に
5 ついてのみ O₃ 曝露による影響がみられたが、健康者群と高血圧患者群で差はみられなかったと
6 報告されている。

7 O₃ への曝露が血液中の種々の凝固線溶系マーカーに及ぼす影響について調査した研究では、
8 成人の健康者を清浄空気、0.3 ppm の O₃ に 3 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、血中の PAI-
9 1、プラスミノゲンの減少、組織プラスミノゲン活性化因子（tPA）の増加がみられたと報告して
10 いる。一方、曝露濃度 0.07~0.3 ppm、曝露時間 75 分~4 時間の間欠運動条件下で O₃ を曝露し
11 た複数の研究では、各種凝固線溶系マーカーへの影響はみられなかったと報告している。

12 13 1.2.3. 動物実験

14 O₃ の数時間から 2 週間未満の曝露による循環器系への影響については、心機能障害、虚血性
15 心疾患、血管内皮機能障害、心臓の脱分極及び再分極、不整脈、血圧、心拍数、血液凝固及び血
16 栓症、血中の炎症マーカーの上昇及び酸化ストレス、体温、についての報告がある。

17 心機能障害については、O₃ 曝露により収縮末期及び拡張末期における左心室容積の減少、左心
18 室内径短縮率の増大がみられた。これらの心機能変化の一部については、心房性ナトリウム利尿
19 ペプチド（ANP）の関与が示唆されている。虚血性心疾患については、O₃ 曝露により虚血性心疾
20 患の指標である ST（心電図の S 波の終わりから T 波の始まりまで）の低下が報告されている。血
21 管内皮機能障害については、O₃ 曝露によってアセチルコリンによる血管拡張の減弱が生じるこ
22 と、その影響に酸化ストレスや CD36 が関与していることが報告されている。また、血管拡張作
23 用を持つ NO₂ の減少と血管収縮作用を持つエンドセリン（ET)-1 の増加が報告されている。心
24 臓の脱分極や再分極、不整脈については、自然発症高血圧（SH）ラットにおいて O₃ 曝露が心房
25 性期外収縮、心房ブロック、不整脈を誘発すること、またアコニチンに対する不整脈反応の感受
26 性を高めることが報告されている。一方で O₃ 曝露はこれらの影響を及ぼさなかったとする研究
27 もある。血圧については、O₃ 曝露により血圧が上昇したとする報告がある。心拍数については、
28 O₃ 曝露により心拍数が上昇したとする報告と、低下したとする報告がある。血液凝固について
29 は、O₃ 曝露により通常ラットにおける血小板の増加、高血圧モデルラットにおけるフィブリノゲ
30 ンの減少が報告されている。血中の炎症マーカーの上昇及び酸化ストレスについては、O₃ 曝露に
31 より、高フルクトース食を与えられたラットにおいて脂肪組織の炎症及び酸化ストレスの各種マ
32 ーカーの増加、血管組織のミトコンドリア DNA の損傷やミトコンドリア面積の減少が報告され
33 ている。体温については、O₃ 曝露による深部体温の低下が報告されている。

34 O₃ と他の大気汚染物質の数時間から 2 週間未満の複合曝露による循環器系への影響について
35 は、心機能障害、血管内皮機能障害、心拍数、心拍変動についての報告がある。Ultrafine
36 concentrated air particles (UFCAPs) との複合曝露により左室弛緩期圧（LVDP）減少がみられ
37 たとする報告、オタワ標準粉じん（以下、「EHC-93」という。）との複合曝露でアンジオテンシ
38 ン変換酵素（ACE）の活性低下がみられたとする報告、また、O₃ とカーボンブラック（CB）や
39 Fine concentrated air particles (FCAPs) の複合曝露により心拍数が減少したとする報告がある。

1 一方で、CB との複合曝露により SDNN、rMSDD の低下がみられたとする報告と心拍変動が増
2 大したとする報告がある。

3

4 1.3. 代謝系への影響、神経系への影響、その他の影響

5 1.3.1. 疫学研究

6 糖代謝、脂質代謝、アミノ酸代謝に関する血中成分濃度と O₃ 濃度との関連性についての研究
7 では、日平均 O₃ 濃度（濃度範囲約 2~62 ppb）とアポリポプロテイン、トリグリセリド濃度、血
8 糖値に正の関連性がみられたとする報告がある。また、日平均 O₃ 濃度（検査前 24 時間平均値約
9 24 ppb）と糖代謝に関する血中成分のうち空腹時血糖値とは負の関連性がみられたが、他の血中
10 成分（インスリン濃度、アディポネクチン濃度、レジスチン濃度、レプチン濃度、インスリン抵
11 抗性指数）との関連性はみられなかったとする報告もある。高齢者を対象とした研究では日平均
12 O₃ 濃度（10~95 パーセントイル値範囲約 9~31ppb）と血中インスリン濃度、血糖値、インスリ
13 ン抵抗性指数に正の関連性がみられたが、PM₁₀ や NO₂ について調整しても血糖値については関
14 連性が維持された。また、糖尿病歴のある対象者において日平均 O₃ 濃度（10~95 パーセントイ
15 ル値範囲約 9~31ppb）と血中インスリン濃度、血糖値、インスリン抵抗性指数に正の関連性がみ
16 られたが、糖尿病歴のない対象者では血中インスリン濃度及びインスリン抵抗性指数との関連性
17 はみられなかったとする報告がある。酸化ストレスに関連する解毒酵素の遺伝子多型における
18 GSTM1-null 型、GSTP1 AG 型又は GG 型の対象者においては、日平均 O₃ 濃度と血中インスリ
19 ン濃度、血糖値、インスリン抵抗性指数に正の関連性がみられ、GSTT1-null 型においては、血
20 糖値、インスリン抵抗性指数に正の関連性がみられたと報告されている。心臓カテーテル検査を
21 受けた患者を対象としてアミノ代謝産物について解析した研究では、日最高 8 時間 O₃ 濃度（濃
22 度範囲約 4~100 ppb）と血中アスパラギン/アスパラギン酸濃度、オルニチン濃度とはラグ 0 日
23 で正の関連性がみられ、アルギニン濃度とはラグ 1 日で負の関連性がみられたと報告があり、ま
24 た、脂肪酸 β 酸化に関連するアシルカルニチン C10:1、C16:1、総ケトン体と日平均 O₃ 濃度と
25 の正の関連性がみられたとする報告がある。

26

27 神経系及び行動への影響について検討したドイツでの研究では、日最高 8 時間 O₃ 濃度と 15 歳
28 時点での抑うつ症状の有無について、ドイツ Wesel（濃度範囲約 2~67ppb）では負の関連性が
29 みられたが、ミュンヘン（濃度範囲約 4~68ppb）では関連性はみられなかったと報告されてい
30 る。また、高齢者を対象とした研究では、日最高 1 時間 O₃ 濃度（濃度範囲約 2~140 ppb）と抑
31 うつ症状の有無に正の関連性がみられたと報告されている。

32

33 院外心停止についての国内研究では、岡山市の救急車の出動記録を用いて解析を行った研究で、
34 全年齢及び 65 歳以上において日平均 O₃ 濃度（平均値約 26ppb）と院外心停止に正の関連性がみ
35 られたが、65 歳未満では関連性はみられなかったと報告されている。また、消防庁全日本心肺蘇
36 生登録データを用いて解析を行った研究では、日平均 O_x 濃度（濃度範囲約 2~79ppb）と全院外
37 心停止に正の関連性がみられたが、院外心停止のうち心臓由来については O_x 曝露との関連性は
38 みられなかったと報告されている。海外研究では北米・欧州・オーストラリア・アジアを対象と

1 した 11 報 についてメタ解析を行った研究では、日単位の O₃ 濃度と全年齢及び高齢者における
2 院外心停止に正の関連性がみられたと報告されている。

3 4 1.3.2. 人志願者実験

5 末梢血リンパ球の染色体異常を検討した研究では、0.5 ppm O₃ 曝露を 6 時間又は 10 時間行い、
6 末梢血リンパ球の一本鎖切断型の染色分体異常と染色分体欠失がみられたとする報告があるが、
7 0.1~0.4 ppm O₃ 曝露を 2 時間又は 4 時間、間欠運動条件下で行った研究では、末梢血リンパ球
8 の DNA 一本鎖切断を増加させなかったと報告されている。また、末梢血リンパ球の小核、核質
9 架橋の頻度を検討した研究では、4 時間の 0.1 ppm、0.2 ppm の O₃ 曝露により小核出現頻度が増
10 加し、アポトーシス細胞数の増加がみられたと報告されている。

11 12 1.3.3. 動物実験

13 O₃ の数時間から 2 週間未満の曝露による影響のうち、内分泌・代謝への影響としては、血糖
14 値、中性脂肪、コレステロール、肥満、脂肪組織の炎症、肝臓バイオマーカー、副腎皮質ホルモ
15 ン、について評価した研究がある。糖代謝については、O₃ 曝露により、血中インスリンの減少、
16 インスリン抵抗性と耐糖能低下の誘発、血糖値の上昇が報告されており、このうちインスリン抵
17 抗性の誘発については、リン酸化されたインスリン受容体基質 (IRS)-1 の減少が報告されてい
18 る。中性脂肪については、血中トリグリセリド濃度の上昇が報告されている。コレステロールに
19 ついては、高密度リポタンパク質-コレステロール (HDL-C)、低密度リポタンパク質コレステロ
20 ール (LDL-C)、総コレステロールの増加が報告されている。肥満については、レプチンやグレ
21 リンなど食欲を調節するホルモンの分泌に変化を生じさせることが報告されている。副腎皮質ホ
22 ルモンについては、エピネフリンの増加が報告されている。その他、脂肪組織の炎症や、肝臓に
23 おける各種代謝関連遺伝子の発現の変化が報告されている。

24
25 神経系への影響としては、中枢神経系における炎症や酸化、神経伝達の変化、形態学的な変化、
26 認知や行動の変化について評価した研究がある。中枢神経系における炎症・酸化については、中
27 枢神経系の炎症に関与するミクログリアの活性化、炎症性メディエーターの増加、前頭皮質と海
28 馬における過酸化脂質量の増加が報告されている。神経伝達の変化については、カテコールアミ
29 ン合成に関与するチロシン水酸化酵素活性の増加、カテコールアミン作動性ニューロンの活性
30 化など、神経伝達の変化についても報告されている。組織形態学的な変化としては、海馬 CA1 領
31 域錐体細胞における樹状突起スパイン数の減少、海馬におけるニューロンの神経突起や髄鞘の変
32 性とアストロサイトの突起の異常、孤束核におけるグルタミン酸作動性シナプスのアストログリ
33 ア被覆率上昇が報告されている。認知や行動の変化については、短期及び長期記憶の低下が報告
34 されており、記憶低下は若齢や高齢ラットにおいて影響が大きいことが報告されている。その他
35 の症状としては、睡眠の質の変化についても報告がなされている。

36
37 変異原性・遺伝子傷害性について、*in vitro* 研究において、O₃ によるコメットアッセイにおけ
38 る tail moment の延長や 8-ヒドロキシグアニン (8-OxoG) の増加が報告されており、*in vivo* 研
39 究においても肺における DNA の切断や損傷が報告されている。

1

2 1.4. 死亡に関する疫学研究

3 O₃ の短期曝露と死亡との関連性に関する疫学研究では、人口動態統計や医療機関記録等に基
4 づく全死亡（非事故死亡）、循環器疾患死亡（心血管疾患死亡、脳血管疾患死亡）、呼吸器疾患死
5 亡（肺炎死亡、COPD 死亡）、その他の疾患（がん、糖尿病、腎臓病）による死亡が解析対象と
6 なっている。呼吸器疾患死亡や循環器死亡等の疾患別死亡については、前述の器官別影響の項で
7 説明すべきものもあるが、死亡に関する研究報告では全死亡と疾患別死亡を一括して解析してい
8 るものが多いため、ここにまとめて記載した。

9

10 国内研究及び日本を含む複数の研究が報告されており、全年齢又は成人を対象とした研究では、
11 日単位の O₃ 濃度と全死亡に正の関連性がみられており、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡とい
12 ては解析条件によっては正の関連性がみられる研究もあったが、関連性がみられなかった研究も
13 ある。季節ごとの評価を行った研究では、春季や夏季において O₃ 濃度（都市別平均値の範囲：
14 春季約 18～66 ppb、夏季約 13～59ppb）との関連性が強まることが報告されている。また、気
15 温の影響について評価した研究では、気温の上昇によって O₃ 濃度（国別 1～99 パーセンタイル
16 値約 4～81ppb）と日死亡の関連性が強くなることが報告されている。また、いくつかの研究で
17 は、濃度-反応関数の形状について線形モデル又は非線形モデルへの当てはまりを統計学的に評
18 価するとともに、閾値についての検討が行われている。高齢者を対象とした研究においても、研
19 究数は少ないものの、日最高 8 時間 O₃ 濃度と全死亡、循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡に正の
20 関連性がみられており、春季（3～5 月）及び秋季（9～12 月）（春秋の対都市の中央値 10～
21 90 パーセンタイル値約 23～59ppb）において、共存汚染物質の調整後も関連性が維持されたこ
22 とが報告されている。一方、虚血性脳卒中死亡については、温暖期 24 時間平均 O₃ 濃度（都市別
23 平均値の範囲約 13～30 ppb）との間に負の関連性がみられたとする報告がある。閾値について
24 は、ありと推定している報告もあるが、用いた統計モデルによりさまざまな報告がされている。

25 海外研究では多くの研究報告があり、米国、欧州等の大規模複数都市を対象とした研究に限定
26 してもその報告は数多くある。これらの研究では、全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡及
27 びその他疾患別死亡と O₃ 濃度との間に正の関連性がみられており、季節を限定した解析では夏季
28 や温暖期に関連性がみられたとする報告が多く、また気温の上昇により関連性が強まることを報
29 告した研究もある。いくつかの研究では高齢であるほど全死亡とより強い関連性がみられた。共
30 存汚染物質の影響を考慮した場合に解析条件によって全死亡、呼吸器疾患死亡、循環器疾患死亡
31 との関連性が失われたとする研究がある一方、多くの研究では共存汚染物質について調整しても
32 関連性が維持されたと報告されている。

33 システマティックレビューによるメタ解析を行った研究も数多く報告されている。複数国にお
34 ける研究を対象としたメタ解析研究では、全死亡、循環器疾患死亡については O₃ 濃度と正の関
35 連性がみられた研究が多くあるが、呼吸器疾患死亡については正の関連性がみられたとする報告
36 もある。一方、関連性がみられなかったことを報告した研究もある。疾患別の解析では、脳卒中
37 死亡について正の関連性がみられたことが報告されている。共存汚染物質の影響については、調
38 整により関連性が失われたとする報告がある一方、関連性が維持されたとする報告もある。季節

- 1 別の解析を行った研究では、夏季や温暖期に正の関連性がみられたことが報告されている。なお、
- 2 一部の研究では出版バイアスの存在や異質性指数が高いことが言及されている。
- 3 中国国内の複数地域における研究を対象としたメタ解析研究では、いずれの研究においても、O₃
- 4 濃度と全死亡、心血管疾患死亡、呼吸器疾患死亡について正の関連性が報告されている。疾患別
- 5 死亡では、脳血管疾患死亡について正の関連性がみられたことが報告されている。

1 2. オゾンの長期曝露影響

2 数カ月単位から年単位の長期曝露影響について、コホート研究・長期追跡研究に基づく疫学研
3 究による呼吸器系、循環器系等への影響に関する知見をまとめた。ここでは、妊娠中の曝露によ
4 る胎児、新生児、乳幼児への影響、死産及び流産に関する知見、早産、出生体重、胎児発育不全、
5 先天異常、神経発達等に関する知見も長期曝露影響に含めて取りまとめた。

6 2.1. 呼吸器影響

7 2.1.1. 疫学研究

8 O₃への長期曝露が呼吸機能に与える影響については、全年齢、未成年、高齢者、呼吸器疾患患
9 者を対象とした海外におけるコホート研究・長期追跡研究が報告されている。

10
11
12 数カ月単位の解析を行った研究のうち、小学生、高齢者、喘息患児を対象とした複数の研究で
13 O₃濃度(地域別の年平均濃度範囲約18~41ppb、月ごとの日最高1時間値濃度範囲約80~160ppb
14 など)の増加とFEV₁等の呼吸機能の低下との関連性が報告されている。

15 年単位の解析を行った研究では、中濃度 O_x 地域(年平均値約70ppb)と比較して高濃度 O_x
16 地域(年平均値約110ppb)で成人女性のFEV₁に低下がみられたとする報告や、未成年を対象と
17 した南カリフォルニア大学小児健康調査(CHS 研究)に関する複数の報告がある。CHS 研究のう
18 ち、横断研究では肺機能検査前の6年間の昼間の8時間平均O₃濃度(10~18時、平均値約23ppb)
19 とFEV₁に負の関連性がみられたが、その他の報告ではFEV₁及びFVCとO₃濃度との関連性は
20 みられなかったとされている。CHS 研究以外の小学生を対象とした研究では、5年間平均O₃曝
21 露(平均値約10ppb、濃度範囲約4~30ppb)に対して高O₃曝露群(平均値より高い集団)にお
22 いて、非高O₃曝露群(平均値より低い集団)と比較して%FEV₁の低下がみられ、気管支炎歴の
23 ある高O₃曝露群では更に低下が大きかったとする報告や、追跡調査前2年間の8時間平均O₃濃
24 度(時間帯記載なし、地域別の年平均値の濃度範囲約25~58ppb)と2年間の調査期間中のFVC、
25 FEV₁の年変化率に負の関連性がみられたとする報告がある。

26
27 呼吸器症状に与える影響については、成人や未成年、高齢者を対象とした疫学研究が報告され
28 ている。全年齢を対象とした米国カリフォルニア州の研究では、ベースライン時と比較した5年
29 後の追跡調査時において、男性の喀痰を伴う咳の発生にオゾン濃度程度の異なる地域間(日最高
30 1時間値の年平均濃度約70ppb及び約110ppb)で差がみられたと報告されている。また、研究
31 開始時に喘息と診断されていた男性において、20年間の8時間平均値ベースの年平均O₃濃度(9
32 ~17時、濃度範囲約0~75ppb)と同期間中の喘息症状の発生に正の関連性がみられたとするな
33 ど、いくつかの呼吸器症状の発生と地域のO₃濃度レベルとの関連性が報告がされている。未成
34 年を対象としたCHS 研究では、4年間の8時間平均値ベースの地域内O₃濃度の年変動(10~18
35 時、地域別濃度範囲約28~66ppb)と気管支炎症状との間に関連性がみられたが、共存大気汚染
36 物質を考慮した場合には関連性が失われたと報告されている。さらに9~10年間の追跡期間の8
37 時間平均値ベースの年平均O₃濃度(10~18時、1992~2000年平均約48ppb、1995~2003年平均
38 約45ppb、2002~2011年平均約45ppb)の減少と、ベースライン登録時と比較した10歳・15
39 歳時点の気管支炎症状の有症率の低下に関連性がみられたが、非喘息患児では喘息患児より関連

1 性が弱かったと報告されている。また、O₃高濃度地域において8時間平均値ベースの月平均O₃
2 濃度（10～18時、濃度範囲約10～110ppb）と喘息薬使用回数に正の関連性がみられ、屋外滞在
3 時間が中央値以上の場合はより強い関連性がみられたと報告されている。

4 O₃への長期曝露が喘息新規発症に与える影響については、成人、未成年を対象としてコホート
5 研究・長期追跡研究が海外において報告されている。

6 全年齢を対象とした研究においては、非喫煙者を対象とし5年間の追跡調査を行い、日最高1
7 時間値ベースの3カ月又は12カ月平均O_x濃度の高濃度（年平均値約110ppb）・中濃度O_x（年
8 平均値約70ppb）地域で比較した結果、喘息新規発症に地域差はみられなかったとしている。ま
9 た、男性において10年間の期間中のO₃の規定濃度を超過した年間時間数（10pphm超過年間
10 時間数の平均337時間、最大966時間）の増加又は調査期間中平均O₃濃度の上昇と、喘息新規
11 発症の相対リスクの上昇に関連性がみられたとする報告もある。同様に、男性において8時間（9
12 ～17時、濃度範囲約0～75ppb）及び1日平均O₃濃度（濃度範囲約0～41ppb）の20年間平均
13 値と喘息新規発症に正の関連性がみられたと報告されている。

14 未成年を対象としたCHS研究においては、ベースライン時に喘息歴のない未成年を追跡した
15 結果では、日最高8時間値ベースの4年間平均O₃濃度が高い地域（10～18時、平均濃度範囲約
16 56～69ppb）において、屋外滞在時間と喘息の発症に関連性がみられ、またスポーツをしている
17 対象者ではスポーツをしていない対象者と比較してリスクが増加する傾向がみられたと報告さ
18 れている。また、1993年から2006年間の昼間の8時間平均値ベースの年平均O₃濃度（10～
19 18時、年平均濃度範囲約25～75ppb）の低下と、地域の喘息新規発症率の低下に関連性がみら
20 れたと報告されている。CHS研究以外の小学生を対象とした研究では、5年間平均O₃濃度（濃
21 度範囲約4～30ppb）と喘息新規発症に関連性はみられなかったとする報告がある。

22

23 呼吸器の炎症に与える影響については、成人、未成年、喘息患者を対象としたいくつかの研究
24 が国内外において報告されている。成人を対象として数カ月単位の解析を行った国内研究では血
25 中の高感度CRPと採血前1カ月間及び1年間の平均O₃濃度（10～90パーセントイル値の範囲
26 約22～46ppb）に正の関連性がみられたが、白血球数については採血前3カ月間及び1年間の平
27 均O₃濃度との負の関連性がみられたと報告されている。海外では成人、未成年、喘息患者を対
28 象として、O₃曝露と呼気中FeNO及び8-iso-PGF濃度、血中の白血球数、IgE濃度との関連性
29 を検討した疫学研究が報告されている。

30

31 O₃への長期曝露が呼吸器疾患による受診及び入院に与える影響については、特定の地域にお
32 けるO₃濃度の月平均値や年平均値、研究期間中平均値と喘息やCOPDによる受診数・入院数
33 や、喘息による初回入院との関連性を解析した海外研究が報告されている。

34 数カ月単位の解析を行った海外研究では、各地域の出生児を追跡し、出生年又は追跡期間中の
35 夏季平均O₃濃度と追跡期間中の喘息による入院又は受診に正の関連性がみられたと報告されて
36 いる。

37 成人、未成年、高齢者を対象として年単位で解析を行ったコホート研究・長期追跡研究では、
38 COPD診断歴のない成人対象者を2003～2007年にかけて追跡し、COPDの新規診断又は入院
39 と年平均O₃濃度（平均値約26ppb）との間には負の関連性がみられたと報告されている。18歳

1 以上の喘息患者を対象とし、1996～2014年の診断記録（追跡期間最短5年、最長18年）に基づ
2 く COPD の発症と、日最高値ベースの喘息発症から COPD 発症までの平均 O₃ 濃度（期間中四分
3 位範囲約 38～40ppb）に正の関連性がみられたが、PM_{2.5} について調整すると関連性はみられ
4 なくなったとする報告がある。

5 出生児を追跡した研究では、1996年から2000年にかけての日最高8時間値ベースの全追跡期
6 間平均 O₃ 濃度（平均値約 41ppb）と喘息による生後初回の入院に正の関連性がみられたと報告
7 があるが、一方、日平均値ベースの全妊娠期間平均（四分位範囲約 13～17ppb）及び生後1年間
8 平均 O₃ 濃度（四分位範囲約 12～16ppb）と喘息診断に負の関連性がみられたとする報告もある。
9 また、生後 36～60 カ月での O₃ 濃度が基準値を超えた日数の加重平均と生後 60 カ月時点までの
10 喘息による入院又は救急受診に正の関連性がみられたとする報告もある。

11

12 2.1.2. 動物実験

13 動物実験では、O₃ への2週間から数カ月の曝露による呼吸器系への影響として、上皮傷害、炎
14 症及び酸化ストレスの誘発、気道発達の阻害及びリモデリング、気道反応性の亢進、宿主防御障
15 害及びアレルギー反応の亢進、についての報告がある。O₃ の長期間にわたる曝露は、成体動物に
16 おいて炎症、傷害、酸化ストレスを誘発し、上皮過形成や線維化などの形態学的変化を引き起こ
17 す。また、生後間もないげっ歯類やサルを用いた研究においても、気道の直径や長さの減少、気
18 道ニューロンの減少、扁平上皮化生及び上皮肥大などの気道発達を妨げる形態学的な変化が報告
19 されている。特に、生後間もないアレルギー性気道疾患モデルのサルを用いた研究において、気
20 道発達の阻害とともに、気道反応性の亢進や血中の免疫グロブリン (Ig)E 及びヒスタミン量の増
21 加といった、アレルギー反応の亢進が報告されている。

22

23 2.2. 循環器影響

24 2.2.1. 疫学研究

25 O₃ の長期曝露と血圧の関連性について検討したコホート研究及び長期追跡研究については、
26 成人黒人女性を対象とした研究があり日最高8時間 O₃ 濃度の2年間平均値（年平均濃度範囲約
27 25～56ppb）と隔年での医師による診断又は抗高血圧薬使用として定義した高血圧罹患に正の関
28 連性がみられたが、NO₂ や PM_{2.5} について調整した複数汚染物質モデルでは関連性は失われたと
29 報告されている。

30 O₃ の長期曝露と循環器疾患による入院及び受診の関連性について検討したコホート研究及び
31 長期追跡研究については、医療機関等の記録に基づいて、高血圧や不整脈の新規発症数や循環器
32 疾患による新規の入院数と O₃ 濃度の関連性を、数年から10年以上にわたる追跡中の月又は年単
33 位で解析している。

34 成人を対象としたコホート研究では、長期 O₃ 濃度と循環器疾患による入院数又は受診数に負
35 の関連性がみられたとする報告（日平均値の期間中濃度範囲約 2～71ppb）と、関連性はみられ
36 なかったとする報告（日平均値の年平均濃度範囲約 17～24ppb）がある。高齢者を対象とした
37 コホート研究では日最高8時間値の年平均 O₃ 濃度（濃度範囲約 35～45ppb）と脳卒中、心筋梗
38 塞、心不全による入院数に正の関連性がみられたことが報告されている。

39

1 血液中の成分濃度や、虚血性心疾患の関連指標との関連性について検討したコホート研究及び
2 長期追跡研究がある。全年齢及び成人を対象とした研究では血液中の炎症性マーカー、血液の凝
3 固線溶系マーカー濃度との関連性について報告しており、いくつかの成分について正の関連性が
4 みられたとしている。日最高 8 時間値の 1 年間平均 O₃ 濃度と第 VII 因子に正の関連性がみられ
5 たとする報告（濃度範囲約 17~55 ppb）や、フィブリノゲン及び白血球数に正の関連性がみられ
6 たとする報告（濃度範囲約 21~44ppb）がある。

7 8 2.2.2. 動物実験

9 O₃ の 2 週間から数カ月の曝露による循環器系への影響については、動脈硬化、心機能障害及
10 び心不全、血管機能、血圧、心拍数、血液凝固、血中の炎症マーカーの上昇と酸化ストレス、に
11 ついての報告がある。

12 動脈硬化については、カベオリン-1 や Lectin-like oxidized-low density lipoprotein receptor-1
13 (LOX-1) などの動脈硬化症マーカーについて解析されているが、一貫性のあるデータは示され
14 ていない。心機能障害及び心不全の指標については、ラットから単離し灌流した心臓において O₃
15 曝露により LVDP の低下、左室圧変化率 (+dP/dt、-dP/dt) の低下、左室拡張末期圧 (LVEDP)
16 の上昇が起こることが報告されている。血管機能については、O₃ 曝露によりラット大動脈におい
17 て血管の収縮や拡張に関与する ET-1、エンドセリン A (ETA) 受容体、内皮型一酸化窒素合成酵
18 素 (eNOS) mRNA の増加が報告されている。一方で、いずれについても影響はみられなかった
19 とするもある。血圧については、成体又は老齢ラットの収縮期血圧又は拡張期血圧に影響はみら
20 れなかった。心拍数については、成体又は老齢ラットにおいて心拍数に変化は生じなかったとい
21 う報告と、心拍数が減少したとする報告がある。血液凝固については、トランスフェリン(TF)、
22 tPA、プラスミノゲン活性化抑制因子(PAI)-1、フォン・ヴィレブランド因子(vWF)、トロンボモ
23 ジュリン(Thbd) などの血液凝固関連因子の発現変化を解析した研究があるが、一貫性のある結
24 果は得られていない。血中の炎症マーカーの上昇と酸化ストレスについては、心組織や血漿にお
25 いて、O₃ 曝露により TNF- α 濃度が上昇する一方で、抗炎症サイトカインである IL-10 が減少
26 するという報告がある。また、抗酸化ストレス酵素である SOD 活性の低下、酸化ストレスマー
27 カーである MDA 濃度の上昇がみられている。

28 29 2.3. 代謝系、神経系への影響

30 2.3.1. 疫学研究

31 代謝系への影響については、海外における成人の黒人女性を対象とした研究があり、対象者全
32 体では日最高 8 時間値の 2 年平均 O₃ 濃度（平均値約 38ppb）と体重変化量に関連性はみられな
33 かったが、BMI が 25 未満の対象者では正の関連性がみられたと報告している。また、日最高 8
34 時間値の 2 年平均 O₃ 濃度（濃度範囲約 25~56ppb）と 2 型糖尿病発症に正の関連性がみられ、
35 PM_{2.5} で調整しても関連性が維持されたが、NO₂ について調整すると関連性がみられなくなつた
36 と報告している。

37
38 神経系への影響については、認知症、アルツハイマー病、パーキンソン病、自閉スペクトラム
39 症、うつ病の発症や認知機能の低下と O₃ 濃度との関連性について解析したコホート研究及び長

1 期追跡研究がある。全年齢及び成人を対象とした研究については、O₃濃度と認知症又はアルツハ
2 イマー病発症に負の関連性がみられたとする報告がある。また、パーキンソン病については正の
3 関連性がみられたとする報告があるが、解析条件によっては関連性がみられないか、負の関連性
4 がみられていた。未成年を対象とした研究では、日最高1時間値の診断前1年間平均O₃濃度(中
5 央値106ppb)と自閉スペクトラム症新規診断に正の関連性がみられ、CO、NO₂、SO₂について
6 調整しても関連性は維持されたと報告されている。高齢者を対象とした研究では、O₃濃度とアル
7 ツハイマー病の発症に正の関連性がみられたとする報告がある。

8

9 2.3.2. 動物実験

10 O₃の2週間から数カ月の曝露による内分泌系及び代謝系への影響としては、空腹時血糖値の
11 上昇、インスリン分泌の阻害、血中コレステロールの増加、血漿中のコルチコステロン及び遊離
12 トリヨードサイロニンの濃度上昇が報告されているが知見の数は少ない。

13 神経系への影響としては、中枢神経における炎症と形態学的な変化、神経伝達の変化、認知や
14 行動の変化、神経発達への影響、について評価した研究がある。炎症については、中枢神経系に
15 おいて炎症性メディエーターの増加、抗酸化酵素の発現や活性の増加が報告されている。組織形
16 態学的な変化としては、黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの減少、小胞体の超微細構造
17 の変化が報告されている。神経伝達の変化については、電気生理学的な神経伝達の低下がみられ
18 た。認知や行動の変化については、短期及び長期記憶に低下がみられ、抑うつ様行動の誘発につ
19 いても報告がなされている。その他、海馬においてアポトーシス関連分子であるチトクロームc、
20 カスパーゼ3、BCL-2の増加とともに、アポトーシスの増加がみられた。また、アルツハイマー
21 病の関連分子について解析した研究では、主に長期曝露によって海馬におけるアミロイドβ1-
22 42(Aβ42)ペプチドの増加や沈着がみられている。

23

24 2.4. 発がん影響

25 2.4.1. 疫学研究

26 肺がんを含む呼吸器系がん発症や乳がん発症とO₃濃度との関連性について解析を行ったコホ
27 ート研究及び長期追跡研究がある。O₃濃度(期間中平均値の濃度範囲約10~40ppb)の100ppb
28 超過時間の年平均値の増加により呼吸器系がん発症のリスクが上昇する傾向がみられたとする
29 報告がある。一方、O₃濃度の100ppb超過時間の年平均値と男性の肺がん発症の間に正の関連
30 性がみられたが、8時間値の年平均O₃濃度(9~17時、濃度範囲約0~42ppb)と肺がん発症の
31 関連性はみられなかったと報告されている。乳がん発症とO₃濃度(発症4年前までの日最高8
32 時間値ベース3年間平均の温暖期平均濃度範囲約24~58ppb)の関連性はみられなかったとする
33 報告がある。

34

35 2.4.2. 動物実験

36 O₃の2週間から数カ月の曝露による影響については、発がん性については、卵管がんのみO₃単
37 独の曝露により卵管の発生がみられたとする報告があるが、卵管がんの発生はみられなかったと
38 する別の研究もある。肺がんその他の癌については、O₃による発がん、他の物質による発がんの
39 促進のいずれもみられなかったことが報告されている。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39

2.5. 免疫系への影響

2.5.1. 疫学研究

免疫系への影響について検討した知見としては、日最高値ベースの年平均 O₃ 濃度及び発症前 5 年間平均 O₃ 濃度（追跡期間中の年平均濃度範囲約 105～120ppb）と関節性リウマチ発症に正の関連性がみられたとする報告がある。また、年平均 O₃ 濃度（濃度範囲約 15～66ppb）と全身性エリテマトーデスの発症に負の関連性がみられたとする報告がある。数カ月単位の研究としては、発症前 2 年前までの 5～10 月の日最高 8 時間値の 5 年間移動平均 O₃ 濃度（濃度範囲約 14～68ppb）と多発性硬化症発症について、カナダ・オンタリオ州全体では関連性はみられなかったが、地域別にみると都市圏では正の関連性がみられたと報告している。

2.6. 生殖・神経発達影響

2.6.1. 疫学研究

ここでは、妊娠中の曝露による胎児・新生児・乳幼児への影響、出生後の曝露による新生児・乳幼児・未成年への影響、妊娠中の曝露による母体への影響、生殖系への影響を取り上げている。

死産及び流産について評価した研究では、O₃ 曝露濃度上昇と死産及び流産の増加に関連性がみられたとするいくつかの報告がある。O₃ 曝露としては全妊娠期間、妊娠第 1、第 2、第 3 三半期など研究により異なっている。一方、関連性がみられなかった、あるいは死産、流産の低減に関連性がみられたとする報告もあった。

早産との関連性について検討した複数の知見があり、正の関連性がみられたとする研究が多く、曝露期間により正と負の関連性がみられたとする研究や曝露期間によらず交絡因子調整後に早産との関連性がみられないとする報告もあった。

妊娠期間への影響を評価した研究としては日平均 O₃ 濃度の妊娠第 1 三半期平均値（第 1 四分位平均値～第 4 四分位平均値約 7～38ppb）の上昇と妊娠日数減少に関連性がみられたとする報告や日最高 8 時間 O₃ 濃度の妊娠第 1 三半期平均値（妊娠第 1 三半期平均値濃度記載なし、妊娠第 3 三半期平均値約 36 ppb）の上昇と妊娠期間延長に関連性がみられたとする報告、妊娠第 1、2 三半期、妊娠最終週の日最高 8 時間平均 O₃ 濃度（第 1 三半期平均値約 29ppb、第 2 三半期平均値約 28ppb、妊娠最終週平均値約 30ppb）のいずれの上昇についても妊娠期間の短縮との関連性がみられたとする報告、また、8 時間平均 O₃ 濃度（時間帯記載なし）の妊娠第 1 三半期平均値（四分位範囲約 27～54ppb）の上昇と妊娠日数の短縮に関連性がみられたとする報告がある。

妊娠中の O₃ 曝露と出生体重との関連性について検討した知見としては、国内研究では妊娠第 1 三半期平均 O₃ 濃度（四分位範囲約 35～48ppb）の上昇と出生体重が 2,500g 未満と胎児発育不全を合わせた出生体重異常リスク上昇に関連性がみられたと報告されている。海外研究では O₃ 濃度と出生体重に負の関連性がみられたとする報告や関連性がみられないとする報告が多かった。

妊娠中の O₃ 曝露と胎児の成長との関連性について検討した知見としては、国内研究では日最高 8 時間 O₃ 濃度の妊娠第 1 三半期の平均値（四分位範囲約 35～48ppb）の上昇と胎児の推定体重や腹囲から診断される胎児発育不全の増加に関連性がみられたと報告されている。海外研究で

1 は妊娠中のいずれかの期間の O₃ 曝露と胎児発育不全との間に正の関連性がみられたとする報告
2 と負の関連性がみられたとする報告、曝露期間によらず O₃ 曝露と胎児発育不全に関連性がみら
3 れないとする報告もある。

4 胎児の成長への影響を頭囲、腹囲などの指標を用いて評価した海外研究では、いずれも O₃ 濃
5 度との関連性がみられないか、共存汚染物質について調整すると関連性が失われたと報告されて
6 いる。

7 妊娠中の O₃ 曝露と先天異常との関連性については、メタ解析研究では妊娠中の数カ月単位の
8 O₃ 曝露と心房中隔欠損、心室中隔欠損、口唇裂との関連性について、いずれも関連性はみられな
9 かったと報告されている。コホート研究では、正の関連性がみられたとする報告、負の関連性が
10 みられたとする報告、関連性がみられなかった研究がある。

11 妊娠中の O₃ 曝露と神経発達との関連性についてはいくつかの知見がある。妊娠第 1、2、3 三
12 半期の昼間平均 O₃ 濃度（7～19 時、妊娠第 1、2、3 三半期の濃度範囲はそれぞれ約 30～52ppb、
13 約 19～49ppb、約 23～63ppb）と出生後 6 か月での神経行動学的試験スコアに関連性はみられな
14 かったと報告されている。また、自閉スペクトラム症患者において日最高 8 時間 O₃ 濃度の全妊
15 娠期間平均値（濃度範囲約 18～67ppb）、妊娠第 1、2、3 三半期平均値（濃度範囲はそれぞれ約 12
16 ～77ppb、約 11～80ppb、約 11～75ppb）と認知機能、適応機能の発達に関連性はみられなかつた
17 とする報告や、日平均 O₃ 濃度の妊娠第 2 三半期及び全妊娠期間の平均値（濃度範囲はそれぞれ
18 約 14～59ppb、約 23～51ppb）の上昇と発達遅延全般のリスク上昇に関連性がみられたとする報
19 告がある。

20 妊娠中の O₃ 曝露と新生児の呼吸器症状との関連性については、日平均 O₃ 濃度の妊娠前 90 日
21 間、妊娠第 1、2 三半期、全妊娠期間の平均値（濃度範囲はそれぞれ約 8～49ppb、約 8～49ppb、
22 約 9～50ppb、約 13～46ppb）と、新生児の一過性多呼吸に関連性はみられなかったが、出生時
23 仮死、新生児呼吸窮迫症候群との間には正の関連性がみられたとする報告がある。

24
25 出生後の曝露による新生児・乳幼児・未成年への影響については、出生後の O₃ 曝露と乳幼児
26 突然死症候群の関連について、日平均 O₃ 濃度の生後 2 カ月間平均値（全死亡者の四分位範囲約
27 20～32ppb、生存者の四分位範囲約 20～32ppb）の上昇と乳幼児突然死症候群のリスク上昇に関
28 連性がみられ、粒子状物質（PM_{2.5} 又は PM₁₀）、CO、SO₂ について調整を行っても関連性は維持さ
29 れたとの報告がある。

30 出生後の O₃ 曝露と神経発達への影響については、昼間平均 O₃ 濃度の生後 1～6 カ月平均値
31 （7～19 時、濃度範囲約 28～49ppb）と、生後 6 カ月時点の神経行動学的試験スコア、昼間平均
32 O₃ 濃度の生後 1～12 カ月（7～12 時、濃度範囲約 22～49ppb）、13～18 カ月（濃度範囲約 26～
33 41ppb）平均値と、生後 18 カ月時点での神経行動学的試験スコアに関連性はみられなかったと
34 する報告がある。また、自閉スペクトラム症患者において日最高 8 時間 O₃ 濃度の生後 1 年間の
35 平均値（濃度範囲約 22～57 ppb）と認知機能、適応機能の発達に関連性はみられなかったが、通
36 常発達児においては生後 1 年間平均 O₃ 濃度の上昇と適応機能発達に関連性がみられたと報告さ
37 されている。また、日平均 O₃ 濃度の生後から調査までの平均値（生後 1 年間平均値の濃度範囲約
38 30～43ppb）と発達遅延に正の関連性がみられ、PM_{2.5} との 2 汚染物質モデルにおいても関連性
39 は維持されたと報告されている。

1 出生後の O₃ 曝露と呼吸器症状との関連性については、4 つの出生コホート研究を統合した解
2 析で、出生年平均 O₃ 濃度（濃度範囲約 5~30ppb）と 7~8 歳におけるアレルギー性鼻炎、大気
3 中アレルギー感作のいずれとも関連性はみられなかったと報告されている。旧東ドイツ地域の研
4 究では、出生時住所における年平均 O₃ 濃度（濃度範囲約 16~30ppb）の上昇と、10 歳までのア
5 レルギー性鼻炎、目・鼻の症状の有病率の上昇に関連性がみられたが、喘息、空中アレルギー感
6 作とは関連性はみられなかったと報告されている。また、調査前 1 年間（2~3 歳児平均値約
7 24ppb）、3 年間（2~3 歳児平均値約 26ppb）の平均 O₃ 濃度上昇と 2~3 歳児の気管支炎のリス
8 ク上昇、調査前 1 カ月間（2~3 歳児平均値約 26ppb）、1 年間、3 年間（濃度前述）の平均 O₃ 濃
9 度上昇と 2~3 歳児の呼吸器疾患のリスク上昇との間に関連性がみられたと報告されている。

10 子供の入院及び受診との関連性について検討した知見としては、日最高 8 時間 O₃ 濃度の出生
11 から入院までの追跡中平均値（平均値約 41ppb）及び追跡中の 4~10 月平均値（平均値約 51ppb）
12 の上昇と喘息による入院の増加に関連性がみられたと報告されている。受診前 2 カ月間平均 O₃
13 濃度（月平均値の期間中濃度範囲 2~36ppb）の上昇と中耳炎受診の低減に関連性がみられたと
14 する報告、出生地における夏季（6~8 月）平均 O₃ 濃度（濃度範囲約 12~43ppb）の上昇と 13 歳
15 の誕生日までの喘息発症の増加に関連性がみられたとする報告、出生地における夏季（6~8 月）平
16 均 O₃ 濃度（濃度範囲約 19~39ppb）と喘息患児における 13 歳の誕生日までの喘息による入院又
17 は受診に関連性はみられなかったが、経時変化を考慮した夏季（6~8 月）平均 O₃ 濃度（濃度範囲
18 約 16~39ppb）では喘息による入院又は受診との正の関連性がみられたとする報告がある。

19 年平均 O₃ 濃度（アトピー性皮膚炎新規診断患者の平均値約 30ppb、非新規診断患者の平均値
20 約 30ppb）の上昇と 0~1 歳のアトピー性皮膚炎発症率上昇に関連性がみられたとする報告や 1
21 歳未満及び 1 歳の男児、女児いずれにおいても年平均 O₃ 濃度（乳児湿疹新規診断患者の平均値
22 約 31ppb、非新規診断患者平均値約 30ppb）の上昇と乳児湿疹の発症率上昇に関連性がみられた
23 とする報告がある。

24
25 妊娠中の O₃ 曝露による母体への影響との関連性について検討した知見としては、国内では出
26 産 2 日前の日最高 8 時間 O₃ 濃度（症例日 10~90 パーセントイル値約 20~63ppb、対照日 10~
27 90 パーセントイル値約 18~64ppb）と常位胎盤早期剥離に関連性はみられなかったと報告され
28 ている。また、日最高 8 時間値ベースの妊娠第 1 三半期平均 O₃ 濃度（四分位範囲約 34~48ppb）
29 の上昇と妊娠高血圧症候群のリスク上昇に関連性がみられ、SPM、NO₂、SO₂ を考慮した場合で
30 も同様の関連性がみられたと報告されている。

31 海外におけるメタ解析では、O₃ 濃度と妊娠高血圧症候群、妊娠高血圧腎症に正の関連性がみ
32 られたと報告されている。

33 海外におけるコホート研究及び長期追跡研究では、日平均 O₃ 濃度の妊娠第 1、2 三半期、全妊
34 娠期間平均値（平均値はそれぞれ約 40ppb、約 41ppb、約 40ppb）と妊娠高血圧症候群に関連性
35 はみられなかったと報告や、日平均 O₃ 濃度の妊娠第 1、2、1~2 三半期平均値（濃度範囲はそれ
36 ぞれ約 21~57ppb、約 21~57ppb、約 23~53ppb）の上昇と妊娠高血圧症候群のリスク上昇に関
37 連性がみられたとする報告がある。また、日平均 O₃ 濃度の妊娠第 1 三半期平均値（濃度範囲約
38 6~47ppb）の上昇と妊娠高血圧のリスク上昇に関連性がみられたとする報告、妊娠前 3 カ月間、
39 妊娠第 1、2 三半期、妊娠最初の 20 週間（受胎季節別四分位範囲：冬季約 36~43 ppb、春季約

1 42~45ppb、夏季約 34~42ppb、秋季約 27~40ppb)、全妊娠期間(濃度範囲約 23~49ppb)の
2 O₃濃度と妊娠高血圧に関連性はみられなかったが、未産婦に限定すると全妊娠期間の O₃濃度上
3 昇と妊娠高血圧リスク低減に関連性がみられたとする報告がある。

4 非喫煙者において日平均 O₃濃度の妊娠第 1 三半期平均値(濃度範囲約 6~43ppb)と妊娠初期
5 (妊娠第 20 週以前)から妊娠終期(妊娠第 21 週以降)の間の収縮期血圧上昇に関連性がみられ、拡
6 張期血圧上昇についても関連性がみられたと報告されている。

7 Los Angeles 郡では 8 時間平均 O₃濃度(10~18 時)の妊娠第 1、2 三半期、全妊娠期間平均値
8 (Los Angeles 郡平均値約 30ppb)と妊娠高血圧腎症に関連性はみられなかったが、Orange 郡で
9 は妊娠第 2 三半期 O₃濃度(妊娠第 2 三半期について濃度の記載なし、全妊娠期間平均 O₃濃度は
10 Orange 郡平均値約 41 ppb)と正の関連性がみられたとする報告、妊娠第 1 三半期平均 O₃濃度
11 (濃度範囲約 6~47 ppb)と妊娠高血圧腎症に正の関連性がみられたとする報告、日最高 8 時間
12 O₃濃度の出産前 1、3、6、12 カ月間平均値(平均値はそれぞれ約 32ppb、約 31ppb、約 29ppb、
13 約 29ppb)の上昇と硫酸 Mg 点滴を必要とする妊娠高血圧腎症のリスク上昇に関連性がみられ、
14 曝露期間が短いほど関連性が強かったとする報告がある。一方、日平均 O₃濃度の受胎前 90 日
15 間、妊娠第 1、2 三半期、全妊娠期間のいずれの曝露期間平均値においても、O₃(中央値はそれ
16 ぞれ約 30ppb、約 29ppb、約 29ppb、約 29ppb)と妊娠高血圧腎症との関連性はみられなかつ
17 たとする報告、妊娠前 3 カ月間、妊娠第 1、2 三半期、妊娠最初の 20 週間(受胎季節別四分位範
18 囲は冬季約 36~43ppb、春季約 42~45ppb、夏季約 34~42ppb、秋季約 27~40ppb)、全妊娠期
19 間(濃度範囲約 23~49 ppb)の平均 O₃濃度上昇と妊娠高血圧腎症のリスク低減に関連性がみら
20 れたとする報告がある。

21 日平均 O₃濃度の妊娠第 1、2 三半期、全妊娠期間平均値(平均値はそれぞれ約 37ppb、約
22 38ppb、約 37 ppb)の上昇と妊娠糖尿病のリスク上昇に関連性がみられ、PM_{2.5}との 2 汚染物質
23 モデルでもほぼ同一の結果がみられたとする報告がある。また、日最高 8 時間 O₃濃度の妊娠前
24 12 週間(濃度範囲約 8~109ppb)、妊娠第 1 三半期平均値の上昇と妊娠第 13 週以降の妊娠糖尿
25 病診断低減に関連性がみられ、PM_{2.5}、PM₁₀、NO₂との 2 汚染物質モデルでも同様の結果がみら
26 れたとする報告や、日平均 O₃濃度の妊娠前(91 日前~最終月経)平均値(四分位範囲約 23~36ppb)
27 と妊娠糖尿病に負の関連性がみられたとする報告がある。

28

29 生殖系への影響については、ドナーバンクへの精子提供前 0~9 日、10~14 日、70~90 日の平
30 均 O₃濃度(日平均値の期間中範囲約 2~48 ppb)の上昇と平均精子数の減少との間に負の関連
31 性がみられたが、全運動精子数とは関連性がみられなかったとの報告がある。全身性エリテマト
32 ーデス男性患者において、日最高 1 時間 O₃濃度(期間中範囲約 30~54ppb)と精子濃度(ラグ
33 80-88 日及び 0-90 日)、射精 1 回当たりの精子数(ラグ 80-88 日)、前進運動性精子率(ラグ 31-
34 38 日)に負の関連性がみられたとする報告がある。体外受精クリニックにおける 8 時間移動平
35 均 O₃濃度(平均値約 38ppb)の排卵誘発~胚移植の期間中平均値については、妊娠との関連性
36 はみられなかったと報告されている。また、体外受精のサイクル全体及びサイクル中の各期間に
37 おける日平均 O₃濃度の期間中平均値(期間平均濃度の体外受精サイクル間範囲:排卵誘発~卵
38 母細胞回収 約 0~200 ppb、卵母細胞回収~胚移植約 0~200 ppb、胚移植~着床約 0~200 ppb、

1 着床～出生約 0～200 ppb) と hCG トリガー実施日の血清エストラジオール濃度、子宮内膜厚、
2 卵母細胞収量、体外受精失敗との関連性はみられなかったとする報告がある。

3 4 2.6.2. 動物実験

5 O₃ 曝露による生殖及び成長発達への影響については、妊娠期間中の曝露による影響、妊娠期間
6 中以外の曝露による影響が報告されている。

7 O₃ の妊娠期間中の曝露による仔動物への影響としては、胎児の肺におけるミトコンドリアの
8 膨化と細胞質の空胞化、グリコーゲンの増加、上皮細胞とラメラ体の剥離、出生後の体重増加遅
9 延、卵白アルブミン (OVA) 感作した仔マウスにおける BALF 中乳酸脱水素酵素 (LDH) 活性
10 の増加と肺における炎症反応の低減が報告されている。また、神経系への影響や行動影響として、
11 小脳壊死、プルキンエ細胞の減少や核変性、小脳におけるドーパミンやノルエピネフリンなどの
12 減少、孤束核におけるドーパミンやノルエピネフリンの合成酵素の発現抑制、行動試験における
13 学習能力の低下が報告されている。

14 O₃ の妊娠期間中の曝露による親動物への影響としては、妊娠率の低下、オキシトシンやアセチ
15 ルコリンに対する子宮収縮反応の増強、子宮動脈血管抵抗の低下、血糖値の低下、遊離脂肪酸の
16 増加、摂餌量の減少と体重の低下、気道抵抗の増加、インスリン抵抗性の上昇及び耐糖能の低下、
17 血中の炎症性サイトカインと HDL コレステロールの減少が報告されている。

18 妊娠期間中以外の曝露による影響としては、妊娠前の曝露による仔動物への影響として海馬に
19 おける NGF 濃度減少や線条体の脳由来神経栄養因子 (BDNF) 濃度増加が報告されており、親
20 動物への影響としては生殖細胞数や精子濃度の減少などが報告されているが、それに伴う交尾成
21 功率及び新生児生存率には低下はみられなかった。

22

23 2.7. 死亡

24 2.7.1. 疫学研究

25 長期曝露と死亡に関する研究においても、短期曝露と死亡との関連性に関する研究と同様に、
26 人口動態統計や医療機関記録等に基づく全死亡 (非事故死亡)、循環器疾患死亡 (心血管疾患死
27 亡、脳血管疾患死亡)、呼吸器疾患死亡 (肺炎死亡、COPD 死亡) 等による死亡が解析対象とな
28 っている。

29

30 数カ月単位での解析を行ったメタ解析では、米国、英国、フランス、台湾を対象としたコホー
31 ト研究についてシステマティックレビューを実施し、全死亡については温暖期平均 O₃ 濃度(4～
32 9月又は7～9月の平均値又は年間ピーク濃度)との関連性はみられなかったが、心血管疾患死亡
33 及び呼吸器疾患死亡については温暖期平均 O₃ 濃度と正の関連性がみられたと報告されている。

34 コホート研究及び長期追跡研究として、米国における成人を対象とした ACS-CPSII 研究のデ
35 ータについて解析した研究やメディケア受給者を対象として解析した研究、カナダにおける全国
36 コホートのデータを解析した研究がある。これらの研究では、成人又は高齢者を対象として、主
37 に夏季ないし温暖期における数カ月間の O₃ 濃度と死亡の関連性が評価されており、全死亡、循
38 環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡、その他疾患別死亡について O₃ 濃度との正の関連性が報告され

1 ているが、いくつかの研究では共存汚染物質の調整によりそれらの関連性が失われるか負の関連
2 性がみられたことが報告されている。

3
4 年単位での解析を行った複数国や複数地域における研究についてのメタ解析を行った報告で
5 は、成人における全死亡及び肺がんによる死亡については年平均 O₃ 濃度と負の関連性がみられ
6 たが、心血管疾患死亡、脳卒中死亡、呼吸器疾患死亡については関連性がみられなかったと報告
7 されている。また、別のメタ解析では肺がんによる死亡又は罹患と O₃ 濃度に関連性はみられな
8 かったと報告されている。

9 米国におけるハーバード6都市研究及びACS-CPSII研究のデータを用いた複数の報告がある。
10 米国6都市における1991年までの期間追跡では1977～1985年平均O₃濃度(都市別平均値範囲
11 約20～28ppb)が最も低い都市と比較した都市別の全死亡との間に関連性はみられなかったと報
12 告されているが、再解析では、6都市の濃度範囲あたりの死亡相対リスクを求めた結果、1977～
13 1985年平均O₃濃度(都市別平均値範囲約20～28ppb)の上昇と全死亡数、心肺疾患死亡数の低
14 下に関連性がみられたと報告されている。ACS-CPS II研究では1982～1998年の追跡期間中の
15 死亡について検討を行い、日最高1時間O₃濃度の1982～1998年平均値(都市別平均値の平均
16 値約46ppb)は全死亡、肺がん死亡、心肺疾患死亡いずれとも関連性はみられなかったと報告さ
17 れているが、一部の対象者について追跡期間を1982～2000年に延長し再解析を行った結果にお
18 いても、全死亡、心肺疾患死亡、虚血性心疾患死亡、肺がん死亡、その他死亡いずれについても
19 年平均O₃濃度(都市別1980年平均値範囲約10～41ppb)との関連性はみられなかったと報告
20 されている。

21 米国における高血圧と診断された男性退役軍人を対象としたコホート研究では、約9万人の退
22 役軍人を21年間追跡し、O₃については573郡の54,292人を対象として大気汚染と死亡との長
23 期的な関連性における血圧の重要性について検討した結果、1976～1981年、1982～1988年、
24 1988年以降の3期間における全死亡と、死亡と同期間の平均年間95パーセントイルO₃曝露(郡
25 別期間中平均値範囲:1960～74年約56～431ppb、1975～81年約48～472ppb、1982～88年
26 約31～170ppb、1989～96年約40～138ppb)に正の関連性がみられたと報告された。

27 このように年単位での解析を行ったコホート研究及び長期追跡研究やメタ解析では、主に年平均
28 O₃濃度の追跡期間中平均値と死亡との関連性について評価しており、O₃濃度の上昇と全死亡、
29 循環器疾患死亡、呼吸器疾患死亡、その他の疾患別死亡の増加に関連性がみられたとする報告も
30 ある一方、関連性がみられなかったとする報告や死亡低減との関連性がみられたとする報告も多
31 い。

1 3. パーオキシアセチルナイトレート (PAN) の健康影響

2 人志願者に PAN を曝露し、その健康影響を調査した人志願者実験研究がいくつか報告されて
3 いる。

4 呼吸器系への影響を評価した研究では、0.13~0.30 ppm の PAN を 17 分~4 時間曝露し、酸
5 素摂取量、最大有酸素運動能力、呼吸機能、症状等について調査されている。

6 男子大学生を対象に 0.3 ppm PAN を 17 分間 (途中で運動 5 分間) 曝露した研究では、運動中
7 の酸素摂取量の増加、運動後の回復期間中の呼気最大速度の低下がみられた。一方、健康な若年
8 及び中年の非喫煙者及び喫煙者の男性を対象とし、0.27 ppm PAN を約 40 分 (安静 5 分、最大
9 有酸素運動能力試験約 20 分、安静 15 分)、室温 25°C 又は 35°C で曝露した研究では、PAN によ
10 る最大有酸素運動能力 (VO₂max) や運動継続時間等への影響はみられなかった。

11 0.24 ppm PAN を 4 時間、間欠運動条件下で曝露した研究では、健康な若年成人男性群では、
12 FVC が曝露前後で 4% 低下したと報告されているが、中年男性群では FVC への影響はみられず、
13 FEV₁ 等のその他呼吸機能に関する影響もみられなかったと報告されている。成人女性又は男性
14 を対象とし、0.27 又は 0.30 ppm PAN を 2 時間、間欠運動条件下で曝露した研究では、PAN 単
15 独曝露では呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEF₂₅₋₇₅ 等) に影響はみられなかったと報告されている。

16 PAN と O₃ の複合曝露については、成人女性又は男性を対象とし、0.27~0.30 ppm PAN と 0.45
17 ~0.48 ppm O₃ を 2 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、PAN と O₃ の複合曝露は O₃ 単独曝
18 露でみられた呼吸機能への影響を増強したと報告されている。一方、成人男女を対象に 0.30 ppm
19 又は 0.13 ppm PAN と 0.45 ppm O₃ の複合曝露を 2 時間、間欠運動条件下で実施した結果、O₃
20 単独曝露による影響との間に差はみられなかったとの報告もある。0.30 ppm PAN と 0.45 ppm
21 O₃ の複合曝露を 1 日 2 時間、5 日間反復曝露した結果、呼吸機能や呼吸器症状について適応は生
22 じるが不完全であり、3~7 日間の間消失したと報告されている。

23 成人男女を対象に 0.13 ppm PAN と 0.60 ppm NO₂ の複合曝露を 2 時間、間欠運動条件下で実
24 施した結果、呼吸機能や心拍数等に影響はみられなかったと報告されている。

25 PAN による目の刺激性反応を報告した研究としては、曝露チャンバーでの曝露とゴーグル等
26 により目への曝露した研究がある。曝露チャンバーで 0.13~0.3 ppm PAN を単独又は CO、NO₂、
27 O₃ と複合的に 2 時間又は 4 時間曝露した研究では、PAN が含まれる曝露では、目の刺激等の目
28 の症状を報告した被験者数が増加したと報告されている。また、0.05~0.5 ppm の PAN を含む
29 気体を被験者の目に曝露した結果、300 秒の曝露で 0.05 ppm 以上、又は 12 分の曝露で 0.5 ppm
30 で目への刺激がみられたと報告されている。

31 動物実験において PAN による影響を報告した研究としては、数時間から 2 週間未満の曝露に
32 よる影響として、肺炎とそれによる死亡、自発的な活動の低下、肺細胞における DNA の損傷、
33 遺伝子変異が報告されており、2 週間から数カ月の曝露による影響として、体重の減少、気管支
34 肺炎とそれによる死亡、上皮過形成、行動異常、成長遅延、が報告されているが、知見の数は少
35 なく、いずれも数 ppm から百 ppm を超える濃度において影響がみられたことが報告されてい
36 る。

37

1 4. 全体のまとめ

2 オゾンへの短期間の曝露の呼吸器系への健康影響について、疫学研究では、国内及び諸外国で
3 実施されたパネル研究において、短期間のオゾン濃度上昇と呼吸器症状との関連性や喘息患児に
4 おける気道炎症指標の増加の変化がオゾン濃度に関連して観察されており、また、オゾン濃度と
5 呼吸器系の入院や救急外来受診との関連性や呼吸器系死亡率の上昇との関連性が大規模な世界
6 各国の複数都市での解析結果として示されている。このことは、人志願者を対象としたオゾン曝
7 露実験において、呼吸機能の低下が観察されており、さらにこの呼吸機能の低下はオゾン曝露濃
8 度に依存して大きくなっていったという結果や気道反応性の亢進、呼吸器の炎症等に関する研究成
9 果、動物実験による肺機能の変化、炎症、気道反応性の増大、肺の宿主防御機能の低下などの研
10 究成果からも支持される。多くの疫学研究、人志願者実験及び動物実験から得られている科学的
11 知見に基づくと、オゾンへの短期間の曝露が呼吸器系に悪影響を及ぼしていることは確かである
12 と判断された。

13 オゾンへの短期間の曝露による呼吸器系以外の循環器系、代謝系、神経系などその他の影響に
14 ついては、疫学研究から多くの科学的知見が得られており、人志願者実験についてもいくつかの
15 研究がある。これらの知見の中にはオゾンへの短期間の曝露によって悪影響が生じているという
16 ことを強く示唆するものもあるが、一方で、これらを否定する知見もあり、オゾンの短期曝露が
17 循環器系、代謝系、神経系に悪影響を及ぼしていることが確からしいとまで判断することは困難
18 であった。

19
20 オゾンへの長期曝露による健康影響に関する科学的知見は疫学研究とその生物学的な影響機
21 構を裏付ける動物実験に関するものである。米国などで実施された小児を対象としたコホート研
22 究や成人・高齢者を対象としたコホート研究ではオゾン曝露と喘息発症との関連性が観察され、
23 さらに、呼吸器系疾患による入院・受診数の増加との関連性が示されている。オゾンへの長期曝
24 露による喘息発症等については、動物実験による肺の形態学的な変化に関する研究成果からも支
25 持される。疫学研究においてオゾン曝露によるとされた影響がPM_{2.5}やNO₂などの他の共存大気
26 汚染物質による影響と独立した影響であると明確に判断することには困難があるなど、オゾンへ
27 の長期間の曝露が呼吸器系に悪影響を及ぼしているとの判断にはやや不確実性が残っているも
28 のの、オゾンへの長期曝露が呼吸器系に悪影響を及ぼしていることは確からしいと推測できる疫
29 学知見は数多く蓄積されてきていると考えられる。

30 オゾンへの長期間の曝露による呼吸器系以外の循環器系、代謝系、神経系、生殖・神経発達な
31 どその他の影響についても疫学研究から多くの科学的知見が得られている。これらの知見の中に
32 はオゾンへの長期間の曝露によって悪影響が生じているということを示唆するものもあるが、一
33 方で、これらを否定する知見もあり、一貫性にやや欠けていると考えられる。呼吸器系への影響
34 の場合と同様に共存大気汚染物質の影響と切り分けた判断が困難であることから、オゾンの長期
35 曝露が循環器系、代謝系、神経系に悪影響を及ぼしていることが確からしいと判断することは困
36 難であった。

37
38 オゾン以外の光化学オキシダントの主要成分と考えられる PAN の健康影響に関しては、全体
39 として知見が限られている。人志願者実験による知見では単独曝露やオゾンとの複合曝露の結果

- 1 に一貫性が乏しく、知見の蓄積も不十分と考えられることから、PAN への曝露による健康影響
- 2 について判断することはできなかった。動物実験についても知見の数は少なく、またいずれも数
- 3 ppm から百 ppm を超える濃度における報告であった。