

粒子状物質の健康影響に関する文献調査の概要について（ヒトボランティア）

<毒性学研究（ヒトボランティア実験）に関するレビューの概要>

1) 実験室での曝露研究

(1) DEとDEPs

都市環境で曝露しうる程度に希釈されたDE（粒子濃度として $100\sim 300\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）への1～2時間曝露で、健康な非喫煙者で、気道抵抗の増加は認められるが標準的な肺機能検査（スパイロメトリー）では一般に変化が認められないが、鼻洗浄液、誘発痰、BALFや気管支生検で気道の炎症性反応（Salviら、1999；Nightingaleら、2000；Nordenhallら、2001；Hoggateら、2003a；Stenforsら、2004；Pourazarら、2003）が有意に観察されること、アトピー性喘息患者では、コルチコステロイドの吸入療法を受けていても、メサコリンに対する気道反応性の有意な亢進や喀痰中のIL-6の有意な増加（Nordenhallら、2001）、健康な非喫煙者でDE曝露による気道の急性炎症にproinflammatoryサイトカインの誘発とredox-sensitive転写因子の活性化が関連している可能性（Pourazarら、2005）、また血管緊張の調節と内因性のフィブリン溶解現象といった血管機能の障害（Millsら、2005）、喘息患者の気管支粘膜のIL-10の増加（Hoggateら、2003a；Stenforsら、2004）が報告されている。

Diaz-Sanchezらの一連の研究（Diaz-Sanchezら、1994、1996、1997；Fujimakiら、1998）により、健康な非喫煙者で、0.3 mgのDEPsの鼻腔内投与で、鼻腔内洗浄液中のIgEの増加（但し、0.15や1.0 mgでは認められない）やブタクサに感作された非喫煙者でDEPsとブタクサ抗原の投与は抗原特異的IgEの増加、またアジュバント効果など既存のアレルギー性炎症を増強させる効果があることは既に示されているが、Diaz-Sanchezら（1999）は、健康な非喫煙者で新しい抗原（KLH）に対してもDEPsが感作を増強させることを示した。しかし、健康者および喘息患者でDEPsは比較的非炎症性であるという報告もあり、ヒトに対する反応は多様で、DEPsの物理化学的特性で異なることにも注意を払うべきである（Kongerudら、2006）。

(2) 粒子

① CAPs

大気中のPM_{2.5}を濃縮し、数十～ $311\mu\text{g}/\text{m}^3$ 濃度のCAPs曝露では、高濃度曝露でも健康な非喫煙者、喘息患者や年輩の健康者やCOPD患者で、呼吸器症状や一般的な肺機能検査（スパイロメトリー）では影響が認められなかった。年輩のCOPD患者よりも年輩の健康者で動脈血酸素飽和度（SaO₂）のより強い減少（Gongら、2004a）や成人健康者では変化が認められない（Gongら、2000）とする報告もある。しかし、健康な非喫煙者で、BALF中の好中球の増加（Ghioら、2000；Harderら、2001；Hoggateら、2003b）や血中fibrinogenの増加（Ghioら、2000、2003；Petrovicら、2000；Huangら、2003；Hoggateら、2003b）が認められており、Huangら（2003）は、CAPs中の硫酸塩/Fe/Se因子がBAL中の好中球の増加、Cu/Zn/V因子が血中fibrinogen増加と関連していて、PMの特異的成分の重要性を指摘している。健康者、喘息患者やCOPD患者で、HRVの変化（Gongら、2003a、2003b、2004a）や収縮期血圧への影響（Gongら、2003a；2003b）が報告されているが、COPD患者よりも健康者の方で影響がより強く観察されている。

また、大気中の濃縮されたPM_{2.5-10}（ $56\sim 218\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）への曝露では、症状やスパイロメトリー、SpO₂や呼気NO、誘発痰に影響は認められないが、健康者で喘息患者よりもHRVのより大きな減少が報告（Gongら、2004b）されている

注：SaO₂は、pulse oximetryで測定しているので、正確にはSpO₂とすべきであるが、原著の表示に従った。

② 粒子の構成要素

PM_{2.5-10}に含まれる生物学的構成要素は、健康な非喫煙者のマクロファージの反応調節に影響を与え、単球を活性化しeotaxinレベルを増強すること (Alexisら、2006) ; ammonium bisulphate (200および2,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, MMD 0.3 μm) への1時間曝露で、喘息患者で呼気中NOの増加 (Tunnicliffeら、2003) ; 酸化鉄粒子 (CMD 2.6 μm) を健康な非喫煙者の区域気管支に注入すると、下気道における鉄代謝の平衡異常 (Ghioら、1998)、一時的な急性の気道炎症症状を誘発した (Layら、1998) ことが報告されている。また、硫酸エアロゾル (1,000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) への曝露後に一定量のアレルギーを吸入させると喘息反応を増強させたことが報告 (Tunnicliffeら、2001) されている。

③ 粒子とガスの混合曝露

CAPs (PM_{2.5}) とオゾンの混合曝露 : CAPs (153 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) とオゾン (120 ppb) への2時間曝露で、健康な非喫煙者で急性の上腕動脈の血管収縮 (Brookら、2002) ; CAPs (147 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) とオゾン (120ppb) への2時間曝露で、健康な非喫煙者の上腕動脈の直径の差 (CAPs+オゾンと濾過空気曝露の差) は、PM_{2.5}よりも有機および元素状炭素濃度と関連すること (Urchら、2004) ; CAPs (147 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) とオゾン (121 ppb) への2時間曝露で、健康な非喫煙者の拡張期血圧および平均動脈圧を増加させ、その増加はPM_{2.5}とは関連がみられないが、CAPs中の有機炭素分画と関連すること (Urchら、2005) が報告されている。

(3) 超微小粒子

炭素超微小粒子 (10、25、50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; CMD : 0.025 μm) の2時間吸入で、50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ で、健康な非喫煙者のMMFとDLcoの減少がみられsmall-airwaysへの影響が示されていた (Pietroaliら、2004)。高濃度の微小および超微小の酸化マグネシウム・フューム (5.8~230 mg/m^3) は、BALFに炎症性所見をもたらさないが、酸化亜鉛フューム (33 mg/m^3) は、炎症性所見をもたらしたことから、粒子の化学的成分が呼吸器への影響の重要な決定因子であることを示した (Kuschnerら、1997a,b)。

2) 野外 : パネル研究

バイオマス燃焼 (山火事) による大気汚染 (煙霧中のPM₁₀の平均値は125.4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) は、band neutrophil (杆状核白血球) 数の増加と関連 (Tanら、2000) すること、トンネル内の大気汚染 [各汚染物質の中央値と範囲 : PM_{2.5} (95 $\mu\text{g}/\text{m}^3$: 61~218)、PM₁₀ (170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$: 103~603)、NO₂ (313 $\mu\text{g}/\text{m}^3$: 203~462)] に30分間曝露されたアレルギー性喘息患者にシラカンバまたはオオアワガエリ花粉アレルギーをチャレンジすると有意に喘息様反応が増強 (Svartengrenら、2000) されたことが報告されている。