

毒性学研究 (人ボランティア実験)

人ボランティアチーム報告

ディーゼル排気(DE)

HNS:健康な非喫煙者、BA:喘息患者、IE:間欠的運動、NALF:鼻洗浄液、
IS:誘発痰、BALF:気管支肺胞洗浄液、BB:気管支生検

濃度 (PM)	被験者	曝露時間	症状・肺機能	気道の炎症性反応	その他
300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	HNS	1時間	変化なし	NALF:アスコルビン酸↑(Blombergら)	
		IE	変化なし	BALF:ヒスタミン、好中球、IL-8↑(Salviら)	
		変化なし	NALF:変化なし(Rudellら)		
			IS:IL-6、ヒスタミン、好中球↑(Nordenhällら)		
			BB:IL-8、IL-5 mRNA↑(Salviら)		
	BA		Raw↑	IS:IL-6↑、気道反応性↑(Nordenhällら)	
	HNS		血管緊張調節と内因性フィブリン溶解現象の障害(Millsら)		
200	HNS	2時間	変化なし	IS:好中球↑(Nightingaleら)	
108	HNS &BA	2時間	Raw↑	BALF:HNS→好中球↑、BA:変化なし	
		IE		BB:HNS→内皮接着分子のupregulation BA→IL-10↑(Holgateら; Stenforsら)	

ディーゼル排気粒子 (DEPs)

HNS: 健康な非喫煙者、BA: 喘息患者、NALF: 鼻腔内洗浄液、

濃度	被験者	所見
0.3 mg	HNS	NALF: IgE ↑ (0.15、1.0 mgでは認めず)、IgE産生細胞数 ↑ 0.3 mg → ロサンジェルスの大気を24時間吸入に相当 (Diaz-Sanchezら)
"	HNS	NALF: サイトカイン発現 ↑ → IgE ↑ (Diaz-Sanchezら)
"	ブタクサに 感作されたNS	DEPsとブタクサ → NALF: 抗原特異的IgE ↑ (Diaz-Sanchezら)
"	HNS	DEPsとブタクサ → NALF: IgE産生 ↑ (Fujiedaら)
"	HNS	DEPs → KLH → 抗KLH特異的IgE抗体 ↑ (Diaz-Sanchezら)
"	ダニに 感作されたNS	DEPs → ダニ抗原 → CBIに比し鼻症状スコア ↑ NALF: ヒスタミン ↑ (Diaz-Sanchezら)
"	HNS	NALF: ケモカイン ↑ → アレルゲンがなくても炎症反応 (Diaz-Sanchezら)
"	HS &BA	DEPsやoz DEPs → NALF: 変化なし → DEPは比較的非炎症性物質 物理化学的特性を考慮 (Kongerudら)

3

CAPs (PM_{2.5}: μg/m³)

HNS: 健康な非喫煙者、HS: 健康者、BA: 喘息患者、IE: 間欠的運動、
NALF: 鼻洗浄液、IS: 誘発痰、BALF: 気管支肺胞洗浄液、BB: 気管支生検

濃度	被験者	曝露時間	症状・肺機能	気道の炎症性反応	その他
23.1-311.1 高 206.7 中 107.4 低 47.2	HNS	2時間 IE	変化なし	BAL: 高濃度で好中球 ↑	血中フィブリノゲン ↑ (Ghioら)
23-124 高 92.1 中 52.9 低 31.5	HNS	2時間 マスク	変化なし	IS: 変化なし NALF: 好中球 ↑	血中フィブリノゲン ↑ 心電図: 変化なし (Petrovicら)
23.1-311.1 高 206.7 中 107.4 低 47.2	HNS	2時間 IE	変化なし	BAL: 高濃度で好中球 ↑	免疫表現型や マクロファージ機能への 影響なし (Harderら)
23.1-311.1 高 206.7 中 107.4 低 47.2	HNS	2時間 IE	変化なし	BAL: 濃度依存性の好中球 ↑ BB: 影響なし	血中フィブリノゲン ↑ (濃度依存性なし) (Holgateら)
23.1-311.1	HNS	2時間 IE	硫酸塩/Fe/Se因子	BALF中の好中球の増加	
15.0-357.6	HNS	2時間 IE	Cu/Zn/V因子	血中フィブリノゲンの増加	(Huangら)
21.2-80.3	老年HS	2時間 IE	血中WBC ↓ LDH ↓	フィブリノゲン ↑	(Ghioら)
			HRV ↓		(Devlinら)

4

CAPs (PM_{2.5}: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

HNS: 健康な非喫煙者、HS: 健康者、BA: 喘息患者、IE: 間欠的運動、
NALF: 鼻洗浄液、IS: 誘発痰、BALF: 気管支肺胞洗浄液、BB: 気管支生検

濃度	被験者	曝露時間	症状・肺機能	気道の炎症性反応	その他
148 - 246	HS	2 時間	変化なし		SaO ₂ 、心電図: 変化なし (Gongら)
99 - 224	HNS & BA	2 時間 IE	変化なし	IS: 円柱細胞↓	血液凝固能、炎症メディエータ の僅かな変化、HRVの軽度増加 収縮期血圧: BA↓ HNS↑ (Gongら)
77 - 185	HS & BA	2 時間 IE	変化なし	IS: 円柱細胞↓	炎症性メディエータ↓ HRVの軽度増加 収縮期血圧: BA↓ HNS↑ (Gongら)
104 - 201	年輩の COPD & HS	2 時間 IE	変化なし	IS: 変化なし	SaO ₂ ↓: HS>COPD HRV: HS↓ COPD~ (Gongら)
200+ 0.4 ppm NO ₂	年輩の COPD & HS	2 時間 IE	変化なし		MMFとSaO ₂ ↓: HS>COPD (Gongら)
注: SaO ₂ はpulse oximetryで測定されているので、正確にはSpO ₂ (原著ではSaO ₂)					

CCPs (PM_{2.5-10}: $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

HS: 健康者、BA: 喘息患者、IE: 間欠的運動、IS: 誘発痰

濃度	被験者	曝露時間	影 響
51 - 218 80%が PM _{2.5-10}	HS & BA	2 時間 IE	症状、肺機能、SpO ₂ 、呼気NO、IS: 影響なし HRV↓ (HS>BA) (Gongら)

CAPs+オゾン

HNS:健康な非喫煙者、CAPs: $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 O_3 :ppb

曝露物質	被験者	曝露時間	所見
153.0 CAPs + 120.3 O_3	HNS	2	上腕動脈の血管収縮(Brookら)
101.5 – 257.3 CAPs + 120 O_3	HNS	2	上腕動脈の直径の差(CAPs+ O_3 と濾過空気の差) PM _{2.5} は良い予測指標ではない、有機および元素状炭素濃度との間に有意な関連(Urchら)
102 – 214 CAPs + 115 – 128 O_3	HNS	2	拡張期血圧および平均動脈圧の増加 PM _{2.5} とは関連ないが、PM _{2.5} の有機炭素分画と強い関連(Urchら)

7

気管内注入

Utah ValleyのPM₁₀

製鉄工場閉鎖前PM₁₀抽出物500 μg を健康な非喫煙者の気管支に注入

閉鎖中 (500 μg は、Utah Valleyの大気を24時間吸入
再開後 したときの肺内沈着量の5倍に相当)

閉鎖前の抽出物 → 肺胞マクロファージの貪食能抑制 (Soukupら)
BALF:炎症性反応 ← 100 μg (Ghioら)

精錬所のあるHettstedt地域と

田園地域のZerbst地域のPM_{2.5}の抽出物100 μg を健康な非喫煙者の気管支に注入

BALF:炎症性反応 (Hettstedt >Zerbst)

遷移金属が原因?

(Hettstedt/Zerbst: Zn=4.7、Cu=3.5、Ni=2.4、Cd=1.4)
(Schaumannら)

8

超微小粒子

HNS: 健康な非喫煙者、HS: 健康者、BA: 喘息患者、IS: 誘発痰

物質	被験者	濃度	所見
酸化Zn フューム	HS	33 mg/m ³	BALF: 炎症性反応 (Kuschnerら)
	経口吸入	10, 15, 30分	
	HNS	500 μg/m ³	IS: 変化なし、HRV: 変化なし (Beckettら)
	経口吸入	2 時間	血液: フィブリノゲンなど変化なし
酸化Mg フューム	HNS	5.8~230 mg/m ³	BALF: 変化なし (Kuschnerら)
	経口吸入	15~45分	
炭素	HS	2 時間	10 & 25 μg/m ³
	& BA	UPREST (10 μg/m ³ : HS)	HS & BA: 症状、肺機能
	経口吸入	UPDOSE (10 & 25 μg/m ³ : HS)	呼気NO、ISに変化なし
		UPASTHMA (10 μg/m ³ : BA)	50 μg/m ³
	UP50 (50 μg/m ³ : HS)	HS: MMFとDLco ↓	
(Pietropaoliら)			
HS: 単球のCD54、CD18、顆粒球のCD18、CD49dの表現 ↓			
BA: 単球および好酸球のCD11b、顆粒球のCD54の表現 ↓			
→ 末梢血の白血球分布と接着分子の表現を変化 (Framptonら)			

酸性エアロゾル

HNS: 健康な非喫煙者、BA: 喘息患者、IE: 間欠的運動下、AB: ammonium bisulphate

曝露物質	被験者	濃度	曝露時間	影響
NaNO ₃	インフルエンザ 罹患者	7000 μg/m ³		特異的気道コンダクタンス ↓ (Utellら)
H ₂ SO ₄	BA	500 μg/m ³	1	肺機能、気道反応性に影響なし (Leducら)
H ₂ SO ₄	HNS	1000 μg/m ³	2 IE	肺機能、BALFに変化なし (Framptonら)
H ₂ SO ₄	HNS	1 mg/m ³	3 IE	BALF: 変化なし マクロファージ貪食能 ↓ (Zelikoffら)
H ₂ SO ₄	BA	100 & 1000 μg/m ³	1	H ₂ SO ₄ 曝露後に一定量のアレルギー投与 → 喘息反応を増強 (Tunnicliffeら)
H ₂ SO ₄ AB	BA & HNS	200 & 2000 μg/m ³	1	肺機能、症状に変化なし AB: BAで呼気NO ↑ (Tunnicliffeら)

粒子

HNS:健康な非喫煙者、NALF:鼻腔洗浄液、IS:誘発痰

曝露物質	被験者	濃度	曝露時間	影響
ROFA	アトピー	1 mg/m ³	1時間	ROFA曝露後アレルギー投与 NALF中の白血球と好中球↑ (Hauserら)
CAPs (PM _{2.5-10})	HNS	CAPs熱処理したものとししないものを30分間経口吸入		IS:好中球、TNF-αのmRNA発現量↑ これらは熱処理の有無とは無関係、熱処理はマクロファージの貪食能↓ (Alexisら)

11

野外:パネル研究

曝露状況	濃度	被験者	影響
山火事による 大気汚染	PM ₁₀ の日平均値 47~216 μg/m ³ 平均 125.4 SO ₂ 平均:78.7	30人	多形核白血球にしめるband cellの割合↑ PM ₁₀ :遅延ゼロ日と1日 SO ₂ :遅延3日 (Tanら)
道路トンネル の中の車中	PM _{2.5} (30分間) 61~218 μg/m ³ 中央値:95 PM ₁₀ 103~603 μg/m ³ 中央値:170 NO ₂ 203~462 μg/m ³ 中央値:313	20人	30分間曝露されたアレルギー性喘息患者 花粉アレルギー投与 → 有意に喘息様反応↑ (Svartengrenら)

12