

## 光化学オキシダントの健康影響に係る科学的知見の収集・整理方法について

### 1. はじめに

我が国では、光化学オキシダントを「オゾン、パーオキシアセチルナイトレートその他の光化学反応により生成される酸化性物質（中性ヨウ化カリウム溶液からヨウ素を遊離するものに限り、二酸化窒素を除く。）」と定義し、昭和48年に環境基準を設定している（「大気の汚染に係る環境基準について」（昭和48年環境庁告示第25号））。一方で、多くの諸外国では、光化学オキシダントではなく、オゾンを評価対象物質とした環境基準が設定されている。例えば、米国では環境基準の対象物質を1979年にそれまでの総光化学オキシダント（Total photochemical oxidants）からオゾンに変更して現在に至っている。また、WHO大気質ガイドラインにおいてもオゾンを評価対象物質としたガイドラインレベルが設定されている。

こうした状況を踏まえ、光化学オキシダントの健康影響に関する知見の収集と整理を行うため、光化学オキシダントに係る諸外国等報告書の引用文献、「光化学オキシダント」や「オゾン」等のキーワードを用いた文献検索を行った。

### 2. オゾンの健康影響に関する知見の収集と整理

#### 2.1. 諸外国等報告書の引用文献

表1に示す米国、WHOが基準値等の検討に際し整理した資料を参照し、その引用文献を収集した。米国の資料については、米国環境保護庁（EPA）がオゾンの大気環境基準（NAAQS）改訂のために、最新の科学的知見を取りまとめた報告書の内、近年のものを対象とした。なお、EUについては、WHO欧州地域事務局による取りまとめ結果を基準値検討に用いていることから、WHO欧州事務局によって取りまとめられた近年の指針値策定に関する資料を対象とした。

表1 参照したオゾンに関する諸外国等報告書

| 機関    | 報告書名  |
|-------|---|
| 米国EPA | Air Quality Criteria for Ozone and Related Photochemical Oxidants (2006)  |
|       | Provisional Assessment of Recent Studies on Health and Ecological Effects of Ozone Exposure (2009)  |
|       | Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants (2013)   |
|       | Responses to Significant Comments on the 2014 Proposed Rule on the National Ambient Air Quality Standards for Ozone (December 17, 2014; 79 FR 75234) OAR-2008-0699 (2015) |
|       | Integrated Science Assessment (ISA) for Ozone and Related Photochemical Oxidants (2020)   |
| WHO   | Air quality guidelines Global Update 2005 Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide (2006)   |

|  |  |
|--|--|
|  | Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP project: final technical report (2013)                                    |
|  | WHO Global Air Quality Guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide (2021) |

## 2.2. 文献検索

PubMed、JMED Plus、Web of Science、医中誌を利用して、表 2 に示す期間に発表された文献の検索を行った。使用した検索式は表 3、表 4、表 5 に示した。また、国内の人志願者実験については、表 6 に示す総説の引用文献も収集した。

表 2 文献検索サービスによる検索対象期間

|  | 疫学研究・人志願者実験          | 動物実験 |
|--|----------------------|------|
| ①PubMed  | 1973年1月1日～2019年7月31日 |      |
| ②JMED Plus   |                      |      |
| ③日本で実施された研究 (PubMed, JMED Plus, Web of Science, 医中誌) | 1973年1月1日～2020年7月31日 |      |

表 3 ①PubMed 検索式

| 分野     | 検索式  |
|--------|--|
| 疫学研究   | ("oxidants, photochemical"[MeSH Terms] OR "ozone"[MeSH Terms] OR "oxidants photochemical"[All Fields] OR "ozone"[All Fields]) AND ("epidemiologies"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "epidemiology"[MeSH Terms] OR "epidemiology s"[All Fields] OR (("long term"[All Fields] OR "short term"[All Fields]) AND ("cohort"[All Fields] OR "time series"[All Fields] OR "cross section"[All Fields] OR "case cross over"[All Fields]))) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) |
| 人志願者実験 | ((("oxidants, photochemical"[MeSH Terms] OR "ozone"[MeSH Terms] OR "oxidants photochemical"[All Fields] OR "ozone"[All Fields]) AND ("human experimentation"[MeSH Terms] OR "environment, controlled"[MeSH Terms] OR "inhalation"[MeSH Terms] OR "inhaled"[All Fields] OR "administration, inhalation"[MeSH Terms] OR "controlled exposure"[All Fields] OR "controlled human exposure"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]) NOT "epidemiology"[MeSH Subheading]) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language])                 |
| 動物実験   | ("oxidants, photochemical"[MeSH Terms] OR "ozone"[MeSH Terms] OR "oxidants photochemical"[All Fields] OR "ozone"[All Fields]) AND ("inhalation"[MeSH Terms] OR "inhaled"[All Fields] OR "Respiration"[MeSH Terms] OR "Respirated"[All Fields] OR "administration, inhalation"[MeSH Terms] OR "administration, intranasal"[MeSH Terms] OR "intubation, intratracheal"[MeSH Terms])  |

|  |   |
|--|---|
|  | AND "animals"[MeSH Terms] AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) |
|--|---|

表 4 ②JMED Plus 検索式

| 分野     | 検索式   |
|--------|---|
| 疫学研究   | (光化学オキシダント OR オゾン OR O3) AND (健康影響 OR 健康被害 OR 疫学 NOT (臨床試験 OR 臨床検査 OR 動物実験 OR 変異原性))AND 原著論文/DT     |
| 人志願者実験 | (光化学オキシダント OR オゾン OR O3 ) AND (健康影響 OR 健康被害 OR 臨床試験 OR 臨床検査 NOT ( 疫学 OR 動物実験 OR 変異原性 ) )AND 原著論文/DT |
| 動物実験   | (光化学オキシダント OR オゾン OR O3) AND (毒性 AND 動物実験 AND (吸入 OR 鼻腔内投与 OR 気管内投与)) AND 原著論文/DT                   |

表 5 ③日本で実施された疫学研究及び人志願者実験を抽出するための検索式

| 検索サイト           | 検索式   |
|-----------------|---|
| PubMed (疫学研究)   | ("air pollution"[MeSH Terms] OR ("oxidants, photochemical"[MeSH Terms] OR "ozone"[MeSH Terms])) OR ("oxidants photochemical"[All Fields] OR "ozone"[All Fields])) AND ("epidemiology"[MeSH Subheading] OR (("long term"[All Fields] OR "short term"[All Fields])) AND ("cohort"[All Fields] OR "time series"[All Fields] OR "cross section"[All Fields] OR "case cross over"[All Fields])) AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields]) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language])   |
| PubMed (人志願者実験) | ((("air pollution"[MeSH Terms] OR ("oxidants, photochemical"[MeSH Terms] OR "ozone"[MeSH Terms])) OR ("oxidants photochemical"[All Fields] OR "ozone"[All Fields])) AND ("human experimentation"[MeSH Terms] OR "environment, controlled"[MeSH Terms] OR "inhalation"[MeSH Terms] OR "inhaled"[All Fields] OR "administration, inhalation"[MeSH Terms] OR "controlled exposure"[All Fields] OR "controlled human exposure"[All Fields]) AND "humans"[MeSH Terms]) NOT "epidemiology"[MeSH Subheading]) AND ("japan"[MeSH Terms] OR "japan"[All Fields]) AND ("English"[Language] OR "Japanese"[Language]) |
| JMED Plus       | (光化学オキシダント+オゾン+O3) * (健康影響+健康被害+疫学) *原著論文/DT  |
| Web of Science  | トピック : ("air pollution" OR "photochemical oxidants" OR "ozone")<br>トピック : (health effect)<br>トピック : (Japan)   |
| 医中誌             | ((("photochemical oxidants" /TH or 光化学オキシダント/AL) or (ozone/TH or オゾン/AL)) and (健康影響/AL or 健康被害/AL or (疫学/TH or 疫学/AL)) and (PT=原著論文)  |

表 6 国内の人志願者実験に関する総説

| 番号 | 総説の書誌情報  |
|----|--|
| 1  | 香川順, 人への実験的負荷研究とヘルス・リスク・アセスメント. 大気環境学会誌 1997, 32 (1) 1-5.              |
| 2  | 香川順, 大気汚染物質のヘルス・リスク・アセスメントにおける人への実験的負荷研究の役割. 生活衛生 1997, 41 (2), 45-54. |

### 2.3. 知見の整理

収集された文献の題名、要旨、本文を確認し、疫学研究分野、人志願者実験分野、動物実験分野それぞれについて、表 7 の条件に該当する文献を除くすべての文献について、実験・調査手法及びその主な結果の概要を整理した。また、整理した項目を研究分野別に表 8 から表 10 に示す。

表 7 整理対象から除外した文献

|        |  |
|--------|--|
| 疫学研究   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 原著論文ではない文献（総説、Letters to the editor、technical report 等）</li> <li>● 光化学オキシダントの曝露に関連しない文献</li> <li>● 職業曝露に関する文献</li> <li>● 室内曝露、特殊な排出源（管理が不十分なごみ処分場の近傍等）の周辺で実施された研究に関する文献</li> </ul>  |
| 人志願者実験 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 職業曝露に関する文献</li> <li>● 原著論文と内容が重複している Technical report</li> <li>● 対象物質の影響ではなくその取り込み量等に関する文献</li> </ul>   |
| 動物実験   | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 原著論文ではない文献（総説、Letters to the editor、technical report 等）</li> <li>● <i>in vivo</i> 実験のうち、動物の気道を経た曝露（吸入曝露、気管内投与、鼻腔内投与）以外の文献</li> <li>● <i>in vitro</i> 実験のうち、発がん影響（変異原性、遺伝子傷害性）以外の文献</li> <li>● 薬剤の効果やオゾンを用いた治療法の効果等についての文献</li> <li>● 1998 年より前に発行された文献</li> </ul> |

表 8 疫学研究に係る整理項目

| 整理項目     | 概要                               |
|----------|----------------------------------|
| 書誌情報     | 著者名、出版年、タイトル、雑誌名、巻号、ページ          |
| 国名：地域    | 研究実施国、地域、都市名                     |
| 期間       | 研究対象期間、対象者追跡期間                   |
| 対象者      | 年齢、人種、性別、疾患の有無、社会的属性、人数          |
| 平均化時間の定義 | 解析に使用した大気汚染物質濃度の平均化時間の定義         |
| 濃度範囲     | 研究期間中の大気汚染物質濃度の範囲、平均値又は中央値       |
| 曝露評価方法   | 大気汚染物質濃度の測定方法、実測値のデータソース、推計値の算出方 |

|       |  |
|-------|--|
|       | 法概要、対象者への割り当て方   |
| 観察・解析 | 健康影響の区分、標的とした臓器・組織、観察した健康影響、健康影響の測定方法（データソース）、解析方法・統計モデルの概要、調整因子 |
| 結果の概要 | 光化学オキシダントとの関連がみられた/みられなかった健康影響、リスク値及び信頼区間                        |

表 9 人志願者実験に係る整理項目

| 整理項目  | 概要                                       |
|-------|--|
| 書誌情報  | 著者名、出版年、タイトル、雑誌名、巻号、ページ                  |
| 被験物質  | 被験物質の種類、特性                               |
| 被験者   | 年齢、性別、疾患等の有無、喫煙の有無、その他の被験者の特性、人数         |
| 曝露条件  | 曝露群の構成、曝露パターン、曝露時間、曝露濃度、運動条件、換気量         |
| 観察    | 標的とした臓器・組織、観察した健康影響、観察の時間/期間             |
| 結果の概要 | 光化学オキシダントによる影響がみられた/みられなかった健康影響、量反応関係の有無 |

表 10 動物実験に係る整理項目

| 整理項目  | 概要                              |
|-------|---------------------------------|
| 書誌情報  | 著者名、出版年、タイトル、雑誌名、巻号、ページ         |
| 被験動物  | 生物種・系統、性別、齢数、尾数                 |
| 曝露群構成 | 対照群、大気汚染物質曝露群、その他条件の組み合わせ       |
| 曝露条件  | 曝露の方法、パターン、時間、濃度、観察までの時間        |
| 影響    | 標的とした臓器・組織、観察した健康影響             |
| 結果の概要 | 光化学オキシダントによる影響がみられた/みられなかった健康影響 |

### 3. PAN (Peroxyacetyl nitrate) の健康影響に関する科学的知見の収集

#### 3.1. 国内及び諸外国等報告書の引用文献

PAN (Peroxyacetyl nitrate) については、表 11 に示す国内外の主要報告書における PAN の健康影響に関する具体的な記載の有無を確認し、具体的な記載がある資料の引用文献を収集した。

表 11 国内外の主要報告書における PAN の健康影響に関する具体的な記載の有無

| 国・機関   | 報告書名                                       | PAN の健康影響に関する具体的な記載 |
|--------|--|---------------------|
| 日本     | 窒素酸化物等に係る環境基準に関する資料 (1972)                 | ○                   |
| 米国 EPA | Air Quality Criteria for Ozone and Related | ○                   |

|     |   |   |
|-----|---|---|
|     | Photochemical Oxidants (1986)   |   |
|     | Air Quality Criteria for Ozone and Related Photochemical Oxidants (1996)  | ○ |
|     | Air Quality Criteria for Ozone and Related Photochemical Oxidants (2006)  | ○ |
|     | Provisional Assessment of Recent Studies on Health and Ecological Effects of Ozone Exposure (2009)  | × |
|     | Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants (2013)   | × |
|     | Responses to Significant Comments on the 2014 Proposed Rule on the National Ambient Air Quality Standards for Ozone (December 17, 2014; 79 FR 75234) OAR-2008-0699 (2015) | × |
|     | Integrated Science Assessment (ISA) for Ozone and Related Photochemical Oxidants (2020)   | × |
| WHO | Air quality guidelines Global Update 2005 Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide (2006)   | × |
|     | Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP project: final technical report (2013)   | ○ |
|     | WHO Global Air Quality Guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide (2021)                                | × |

### 3.2. 文献検索

PubMed、JMED Plus を利用し、表 12 に示す期間に発表された文献の検索を行い、「2. オゾンの健康影響に関する知見の収集と整理」において収集した知見に追加した。使用した検索式は表 13 に示した。

表 12 使用した文献検索サービスと検索対象期間

| 文献検索サービス  | 検索期間                 |
|-----------|----------------------|
| PubMed    | 1973年1月1日～2020年4月30日 |
| JMED Plus | 1973年1月1日～2019年7月31日 |

表 13 検索式

| 文献検索サービス  | 検索式  |
|-----------|--|
| PubMed    | "peroxyacetyl nitrate"[All Fields] AND 1973/01/01:2020/04/30[Date - Publication] AND ("Japanese"[Language] OR "English"[Language]) |
| JMED Plus | (パーオキシアセチルナイトレート OR ペルオキシアセチルナイ  |

|  |   |
|--|---|
|  | トレート OR “peroxyacetyl nitrate” ) AND 19730101-20190731/PD |
|--|---|

### 3.3. 知見の整理

PAN (Peroxyacetyl nitrate) の知見については、オゾンと同様に実験・調査手法及びその主な結果の概要を整理した（整理した項目は表 8～表 10 参照）。動物実験の知見については表 14 の条件に該当する文献は整理対象から除外した。

表 14 整理対象から除外した文献

|      |  |
|------|--|
| 動物実験 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>in vitro</i> 実験のうち、大腸菌、サルモネラなど哺乳類由来細胞以外を使用したもの及び液層曝露など気層以外の曝露様式で実験を行ったもの。</li> </ul> |
|------|--|