

光化学オキシダントの短期曝露による呼吸器影響に関する定量評価に資する
信頼できる人志願者実験知見のとりまとめ結果（案）概要版

目次

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|----------|---------------------------------------------|-----------------------|-----------------|--------------------|-------------------|---------------------|--------|--------|----------|------------------|---------|----------|---------------------|------------------------------|-------------|-----|---------|---------------|----------------|-------------|----------------------|----------------|------|-----------|------------------------|----|----|
| 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 |
| | | | | | | 1. | 2. | 3. | 3.1. | 3.2. | 3.3. | 3.4. | 3.4.1. | 3.4.2. | 3.4.3. | 4. | 4.1. | 4.2. | 4.3. | 5. | 5.1. | 6. | 6.1. | 6.1.1. | 6.1.2. | 6.1.3. | 6.2. | 6.3. | 6.4. | 6.4.1. | 6.4.2. | | |
| | | | | | | 人志願者実験概要 | オゾンの短期曝露による呼吸器影響について人志願者実験において調査されている影響評価指標 | 呼吸機能、呼吸器症状に関する知見の整理結果 | 安静条件下での2時間以下の曝露 | 激しい運動条件下での2時間以下の曝露 | 間欠運動条件下での6～8時間の曝露 | 呼吸機能、呼吸器症状に影響を与える因子 | 年齢 | 喫煙 | 喘息患者への影響 | 気道反応性に関する知見の整理結果 | 健康者への影響 | 喘息患者への影響 | 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響 | 炎症反応・肺の生体防御反応への影響に関する知見の整理結果 | 呼気一酸化窒素への影響 | その他 | 反復曝露の影響 | 呼吸機能への反復曝露の影響 | 気道反応性への反復曝露の影響 | 炎症への反復曝露の影響 | 気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係 | 炎症反応と呼吸機能反応の関係 | 複合曝露 | PANとの複合曝露 | NO ₂ との複合曝露 | | |
| | | | | | | 2 | 3 | 3 | 4 | 5 | 9 | 20 | 20 | 21 | 21 | 34 | 34 | 34 | 34 | 39 | 39 | 43 | 43 | 43 | 48 | 48 | 49 | 49 | 49 | 50 | 50 | | |

1 1. 人志願者実験概要

2 人志願者実験とは、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器具によ
3 り、制御された濃度にて調査対象物質を一定時間曝露し、調査対象物質のヒトへの直接的な影響を評価
4 する研究である。

5 O₃ の人志願者実験については、これまでに年齢や既存疾患の有無等、様々な特性を持つ被験者群を対
6 象とした調査が行われている。O₃ の人志願者実験において、O₃ の吸入曝露による影響の大きさは、①O₃
7 の曝露濃度、②曝露時の分時換気量、③曝露時間、で表される O₃ 吸入量に依存する。

8 ①曝露濃度については、一定濃度の O₃ を曝露する定常濃度曝露（square-wave）と曝露期間中に濃度を
9 上昇・下降させる三角波曝露（triangular）の2種類の曝露パターンがある。実環境中において O₃ 濃度は
10 一定ではなく、日中に上昇することが知られていることから、三角波曝露は、この濃度変動を模し、日中
11 の O₃ 濃度の上昇が与える影響を調査する目的で行われるものである。

12 ②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れるのかにより
13 規定される。安静条件下では、着席した状態で、運動条件下では、設定された強度での運動をエルゴメー
14 ターやトレッドミル等で行いながら曝露を受けるのが一般的である。若い健康な成人を対象とした O₃ の
15 人志願者実験で採用されている主な運動条件を表 1 に示した。運動強度の指標としては、主に分時換気
16 量（単位 L/min）又は体表面積当たりの分時換気量（単位 L/min/m²）が用いられているが、最大酸素摂取
17 量やエルゴメーターのワット数等を用いる場合もある。運動のパターンについては、曝露中連続的に運
18 動を行う連続運動と、運動と休憩を繰り返す間欠運動がある。運動強度や運動時間は研究により異なる。

19 ③曝露時間については、1 日の曝露時間が 1 時間未満の短時間のものから最長 10 時間までのものがあ
20 る。更に、1 日間のみの曝露を行う単回曝露と、複数日間繰り返した曝露を行う反復曝露がある。

21 これまでの O₃ の人志願者実験の結果、被験者の健康状態や喫煙歴、年齢等が O₃ の健康影響評価にお
22 いて重要であることが明らかとなってきた。したがって、こうした被験者特性に関する情報の記載がな
23 い知見については、結果の解釈に注意を要する。

24
25 表 1 若い健康な成人を対象とした O₃ の人志願者実験で採用されている主な運動条件

| 運動条件のカテゴリー ^a | 体表面積当たりの分時換気量 (L/min/m ²) ^b | 心拍数 (bpm) | トレッドミルの速度 (mph) | トレッドミルの傾斜 (%) | 回転数 (ワット) |
|------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|-----------------|---------------|-----------|
| 安静 | 4 | 70 | n.a. | n.a. | n.a. |
| 軽度の間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分の繰り返し) | 15 | 110 | 3.5~4.4 | 0 | 42 |
| 中程度の間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分の繰り返し) | 17~23 | 115~130 | 3.3~3.5 | 4~5 | 72 |
| 重度の間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分の繰り返し) | 27~33 | 160 | 3.5~5 | 10~12 | 100 |
| 極めて重度の連続運動 | 45 | 160 | n.a. | n.a. | 260 |

26 a 運動を行う条件の場合、分時換気量と心拍数は運動中のものである。

27 b 本表の元となった O₃ の人志願者実験に参加した若い健康な成人の平均体表面積は、女性は約 1.7 m²、
28 男性は約 2.0 m²であった。

29 n.a. データ無し

30 (出典：U.S. EPA (2013)より Table 6-1 を一部改変)

2. オゾンの短期曝露による呼吸器影響について人志願者実験において調査されている影響評価指標

第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会（令和4年5月17日開催）において示した収集・整理方法（参考資料9）に基づいて収集・整理した科学的知見（参考資料10）のうち、人志願者実験分野においては、短期のオゾン曝露による呼吸器への影響について、呼吸機能、呼吸器症状、気道反応性、炎症、肺損傷、酸化ストレス、生体防御反応等についての知見が得られている。得られた知見において評価している影響の指標（影響評価指標）ごとに、曝露指標、影響と結果の表現、知見数を示す。曝露量の指標としては、曝露時間、曝露濃度、分時換気量の組み合わせで表される。影響の指標としては、スパイロメーターを用いて測定されるFEV₁、FVC等の呼吸機能の変化、咳等の自覚症状の変化、一定の気道収縮の誘発に必要なメサコリン濃度等の指標の変化、BALF中好中球数等の炎症性指標の変化などが主である。呼吸機能や症状に関する知見の数が最も多く263報、次いで炎症等に関する知見が135報得られた。

表2 オゾンの短期曝露による呼吸器影響に係る人志願者知見に関する影響評価指標

| 影響評価指標 | 呼吸機能 | 呼吸器症状 | 気道反応性 | 炎症、肺損傷、酸化ストレス、生体防御反応等 |
|----------|------------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 曝露指標 | 曝露時間（数時間の単回または反復曝露）×曝露濃度×分時換気量（安静、運動）の組み合わせ | | | |
| 影響と結果の表現 | 指標（FEV ₁ 、FVC等）のレベルないし清浄空気曝露時からの変化量 | 自覚症状を訴える被験者数等について、清浄空気曝露時との比較 | 指標（一定の気道収縮の誘発に必要なメサコリン濃度等）のレベルないし清浄空気曝露時からの変化量 | 各種指標（BALF中好中球数等）のレベルないし清浄空気曝露時からの変化量 |
| 知見数 | 263報 | | 50報 | 135報 |

以下、第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会において「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（案）」（参考資料11）に示した考え方にに基づき抽出した信頼できる科学的知見の内容を、影響評価指標ごとにとりまとめた。

3. 呼吸機能、呼吸器症状に関する知見の整理結果

呼吸機能について、主に用いられている指標は、FEV₁、FVC等であり、そのレベルないしは清浄空気曝露時からの変化量が用いられる。呼吸器症状については、深吸気時の痛みや咳等の自覚症状を訴える被験者の数や、各研究者が独自に設定した評価方法に基づくスコアについて、清浄空気曝露時との比較が行われている。

呼吸機能や呼吸器症状を調査した人志願者実験には、呼吸機能や呼吸器症状への影響が生じる最低曝露濃度や曝露濃度反応関係を調査した研究の他、被験者の既存疾患や年齢等の修飾因子の影響について調査した研究がある。

ここではまず、呼吸機能及び呼吸器症状について、健康な被験者を対象とし、分時換気量が少ない安静条件下で2時間以下の曝露を行った研究（3.1参照）、分時換気量の大きい激しい運動条件下で2時間以

1 下の曝露を行った研究(3.2 参照)、そして、間欠運動条件下で6~8時間の長時間の曝露を行った研究(3.3
2 参照)についてその概要を整理した。次に、呼吸機能、呼吸器症状への影響を修飾する主な因子として、
3 被験者の年齢と喫煙、そして研究数の多い喘息の影響について概要を整理した(3.4 参照)。

4 なお、O₃ 曝露により生じた呼吸機能の変化及び呼吸器症状の持続時間について調査した研究(Folinsbee
5 and Hazucha (1989)、Schelegle *et al.*(1991)、Folinsbee and Hazucha (2000)等)からは、O₃ 曝露の影響は曝露
6 終了後から減衰し、6~48 時間程度で消失する傾向がみられている。

7

8 3.1. 安静条件下での2時間以下の曝露

9 健康な被験者を安静条件下で1~2時間O₃に曝露した研究において、最も調査されている指標はFEV₁
10 である。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較可能な研究を表3に示し
11 た。これら研究においては、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がみら
12 れた。

13

14 表3 健康な被験者を安静条件下で2時間O₃に曝露し、FEV₁への影響を調査した研究におけるFEV₁
15 変化率又はFEV₁変化量(曝露濃度順)

| 文献 | 被験者 | 曝露時間 | 曝露濃度 (ppm) | 曝露前の FEV ₁ 平均値 (L) | 曝露後の FEV ₁ 平均値(L) | 曝露前後の平均 FEV ₁ 変化率(Δ%ろ過空気又はΔ%O ₃) | Δ%O ₃ - Δ%ろ過空気 | O ₃ 曝露後の FEV ₁ 平均値 - ろ過空気曝露後の FEV ₁ 平均値 |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------|------|------------|-------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Folinsbee <i>et al.</i> (1978) | 18~28 歳 男性 10 人 (A 群) 非喫煙者 (全被験者 40 人中 11 人は過去喫煙者) | 2 | 0 | 5.016±0.629 (SD) | 4.966±0.702 (SD) | -1.00% | — | — |
| | | | 0.1 | 5.008±0.686 (SD) | 4.929±0.702 (SD) | -1.58% | -0.58% | — |
| | | | 0.3 | 4.972±0.732 (SD) | 4.924±0.675 (SD) | -0.97% | +0.03% | — |
| | | | 0.5 | 4.972±0.745 (SD) | 4.602±0.791 (SD) | -7.44% | -6.44% | — |
| Hatch <i>et al.</i> (2013) | 18~35 歳 男性 68 人 (5 群に分割) 非喫煙者 | 2 | 0 | — | — | — | — | — |
| | | | 0.18 | — | — | — | — | — |
| | | | 0.24 | — | — | — | — | — |
| | | | 0.30 | — | — | — | — | — |
| | | | 0.40 | — | — | — | -2 % | — |
| Horvath <i>et al.</i> (1979) | 21~22 歳 男性 8 人 健康状態、喫煙状況記載なし | 2 | 0 | 4.421 | 4.465 | +1.00% | — | — |
| | | | 0.25 | 4.379 | 4.449 | +1.60% | +0.60% | — |
| | | | 0.5 | 4.353 | 4.217 | -3.12% | -4.12% | — |
| | | | 0.75 | 4.426 | 3.950 | -10.75% | -11.75% | — |
| Horvath <i>et al.</i> (1979) | 女性 5 人 健康状態、喫煙状況記載なし | 2 | 0 | 3.285 | 3.360 | +2.28% | — | — |
| | | | 0.25 | 3.355 | 3.299 | -1.67% | -3.95% | — |
| | | | 0.5 | 3.291 | 3.007 | -8.63% | -10.91% | — |
| | | | 0.75 | 3.357 | 2.719 | -19.01% | -21.29% | — |
| Silverman <i>et al.</i> (1976) | 19~29 歳 男性 20 人、女性 8 人 (各群 5 人) 非喫煙者 18 人、煙者 10 人 | 2 | 0 | — | 3.66 | — | — | +0.07 L |
| | | | 0.37 | — | 3.73 | — | — | — |
| | | | 0 | — | 3.44 | — | — | +0.05 L |
| | | | 0.5 | — | 3.49 | — | — | — |
| | | | 0 | — | 3.53 | — | — | -0.32 L |
| 0.75 | — | 3.21 | — | — | — | | | |

16

17

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

3.2. 激しい運動条件下での2時間以下の曝露

健康な被験者を激しい運動条件下で1~2時間O₃に曝露し、ろ過空気曝露前後とO₃曝露前後でのFEV₁の変化率が比較可能な研究を表4、FEV₁の変化量が比較可能な研究を表5に示した。また、FVCについても同様に表6、表7に示した。これら研究においては、曝露濃度の増加に伴いO₃曝露前後のFEV₁及びFVCの低下幅が増加する傾向がみられた。

連続した激しい運動条件下で1時間O₃に曝露した研究としては、Adams and Schelegle (1983)、Avol *et al.* (1984)、Folinsbee *et al.* (1984)、Gibbons and Adams (1984)、Gong *et al.* (1986)がある。Gong *et al.* (1986)は0.12 ppm 及び0.20 ppm、Gibbons and Adams (1984)は0.15 ppm 及び0.30 ppm、Adams and Schelegle (1983)は0.20 ppm 及び0.35 ppm、Folinsbee *et al.* (1984)は0.21 ppm のO₃曝露を行った結果、呼吸機能の低下や呼吸器症状がみられたと報告している。

激しい間欠運動条件下で2時間O₃に曝露した研究としては、Folinsbee *et al.* (1978)、McDonnell *et al.* (1983)、Kulle *et al.* (1985)、Linn *et al.* (1986)がある。Linn *et al.* (1986)は0.08~0.14 ppm のO₃曝露では呼吸機能や呼吸器症状に影響はみられなかったと報告しており、Folinsbee *et al.* (1978)は0.1 ppm のO₃曝露では、呼吸機能への影響はみられなかったと報告している。McDonnell *et al.* (1983)は、0.12 ppm 及び0.18 ppm のO₃曝露により、わずかであるが清浄空気と比較してFVC、FEV₁、FEF_{25-75%}の変化がみられると報告している。また、Kulle *et al.* (1985)は0.10~0.25 ppm のO₃曝露によりO₃の濃度反応曲線および時間応答曲線から、O₃曝露による反応の閾値は0.15 ppm 以下であることが示唆されると報告した。

表4 健康な被験者を激しい運動条件下で1~2時間O₃に曝露した研究におけるFEV₁変化率
(曝露時間、曝露濃度順)

| 文献 | 被験者 | 曝露時間、 運動の概 要、分時換 気量 | 曝露 濃度 (ppm) | 曝露前のFEV ₁ 平均値 (L) | 曝露後のFEV ₁ 平均値(L) | 曝露前後 の平均 FEV ₁ 変化 率(Δ% ろ過空気 又は Δ%O ₃) | Δ %O ₃ - Δ % ろ過空 気 |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|---------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Gong <i>et al.</i> (1986) | 19~30歳 男性15人、女性2 人 非喫煙者 長距離自転車競 技選手 | 1時間 連続運動 89 L/min 室温 31°C | 0 | 4.44 ± 0.66 (SD) | 4.62 ± 0.68 (SD) | +4.05% | — |
| | | | 0.12 | 4.58 ± 0.54 (SD) | 4.32 ± 0.64 (SD) | -5.68% | -9.73% |
| | | | 0.20 | 4.40 ± 0.58 (SD) | 3.45 ± 0.86 (SD) | -21.59% | -25.64% |
| Gibbons and Adams (1984) | 平均 22.9 ± 2.5 歳 女性 10 人 非喫煙者 有酸素トレーニ ングプログラム に参加 | 1時間 連続運動 55 L/min 室温 24°C | 0 | 3.215 ± 0.41 (SD) | 3.233 ± 0.43 (SD) | +0.56% | — |
| | | | 0.15 | 3.239 ± 0.40 (SD) | 3.093 ± 0.51 (SD) | -4.51% | -5.07% |
| | | | 0.30 | 3.203 ± 0.36 (SD) | 2.674 ± 0.70 (SD) | -16.52% | -17.08% |
| Gibbons and Adams (1984) | 平均 22.9 ± 2.5 歳 女性 10 人* 非喫煙者 有酸素トレーニ ングプログラム に参加 | 1時間 連続運動 55 L/min 室温 35°C | 0 | 3.19 ± 0.32 (SD) | 3.234 ± 0.39 (SD) | +1.38% | — |
| | | | 0.15 | 3.195 ± 0.39 (SD) | 3.115 ± 0.50 (SD) | -2.50% | -3.88% |
| | | | 0.30 | 3.259 ± 0.33 (SD) | 2.582 ± 0.95 (SD) | -20.77% | -22.15% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1984) | 18~27歳 男性6人、女性1 人 | 1時間 連続運動 男性 89 | 0 | 4.83 ± 0.46 (SD) | 4.92 ± 0.51 (SD) | +1.86% | — |
| | | | 0.21 | 4.87 ± 0.52 (SD) | 4.15 ± 0.52 (SD) | -14.78% | -16.65% |

| 文献 | 被験者 | 曝露時間、 運動の概要、 分時換気量 | 曝露濃度 (ppm) | 曝露前の FEV ₁ 平均値 (L) | 曝露後の FEV ₁ 平均値(L) | 曝露前後の平均 FEV ₁ 変化率 (Δ% ろ過空気又は Δ%O ₃) | Δ %O ₃ - Δ % ろ過空気 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| | 非喫煙者 自転車競技者又は 訓練された被験者 | L/min、女性 72 L/min | | | | | |
| Linn <i>et al.</i> (1986) | 18~33 歳 男性 24 人 非喫煙者 | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 平均 68 L/min 35 L/min/m ² (設定値) | 0 | 4.093 | 4.134 | +1.00% | — |
| | | | 0.08 | 4.117 | 4.216 | +2.40% | +1.40% |
| | | | 0.10 | 4.124 | 4.193 | +1.67% | +0.67% |
| | | | 0.12 | 4.106 | 4.219 | +2.75% | +1.75% |
| | | | 0.14 | 4.107 | 4.174 | +1.63% | +0.63% |
| | | | 0.16 | 4.114 | 4.020 | -2.28% | -3.29% |
| Kulle <i>et al.</i> (1985) | 平均 25.3 歳 男性 20 人 非喫煙者 | 2 時間 間欠運動 (運動 14 分、休憩 16 分) 平均 67.8 L/min | 0 | 4.58 ± 0.65 (SD) | 4.64 ± 0.62 (SD) | +1.31% | — |
| | | | 0.10 | 4.58 ± 0.58 (SD) | 4.63 ± 0.60 (SD) | +1.09% | -0.22% |
| | | | 0.15 | 4.58 ± 0.61 (SD) | 4.55 ± 0.58 (SD) | -0.66% | -1.97% |
| | | | 0.20 | 4.61 ± 0.63 (SD) | 4.46 ± 0.63 (SD) | -3.25% | -4.56% |
| | | | 0.25 | 4.62 ± 0.60 (SD) | 4.31 ± 0.63 (SD) | -6.71% | -8.02% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1978) | 18~28 歳 男性 10 人 (C 群) 非喫煙者 (全被験 者 40 人中 11 人は 過去喫煙者) | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 50 L/min | 0 | 4.899 ± 0.693 (SD) | 4.939 ± 0.702 (SD) | +0.82% | — |
| | | | 0.10 | 4.946 ± 0.706 (SD) | 4.971 ± 0.695 (SD) | +0.51% | -0.31% |
| | | | 0.30 | 4.921 ± 0.605 (SD) | 4.613 ± 0.874 (SD) | -6.26% | -7.08% |
| | | | 0.50 | 4.933 ± 0.757 (SD) | 4.234 ± 0.972 (SD) | -14.17% | -14.99% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1978) | 18~28 歳 男性 10 人 (D 群) 非喫煙者 (全被験 者 40 人中 11 人は 過去喫煙者) | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 70 L/min | 0 | 4.968 ± 0.527 (SD) | 4.953 ± 0.652 (SD) | -0.30% | — |
| | | | 0.10 | 4.898 ± 0.642 (SD) | 4.773 ± 0.850 (SD) | -2.55% | -2.25% |
| | | | 0.30 | 4.972 ± 0.528 (SD) | 4.589 ± 0.604 (SD) | -7.70% | -7.40% |
| | | | 0.50 | 5.021 ± 0.685 (SD) | 3.826 ± 0.524 (SD) | -23.80% | -23.50% |
| McDonnell <i>et al.</i> (1983) | 18~30 歳 男性 132 人を 20 人 (0.00 ppm、0.18 ppm、0.30 ppm)、 22 人 (0.12 ppm)、 21 人 (0.24 ppm)、 29 人 (0.40 ppm) の 6 つの曝露区に 分けた 非喫煙者 | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m ² | 0 | 4.42 ± 0.10 (SE) | 4.37 ± 0.09 (SE) | -1.13% | — |
| | | | 0.12 | 4.64 ± 0.12 (SE) | 4.44 ± 0.14 (SE) | -4.31% | -3.18% |
| | | | 0.18 | 4.50 ± 0.15 (SE) | 4.21 ± 0.13 (SE) | -6.44% | -5.31% |
| | | | 0.24 | 4.10 ± 0.11 (SE) | 3.51 ± 0.14 (SE) | -14.39% | -13.26% |
| | | | 0.30 | 4.41 ± 0.14 (SE) | 3.67 ± 0.17 (SE) | -16.78% | -15.65% |
| | | | 0.40 | 4.46 ± 0.12 (SE) | 3.7 ± 0.17 (SE) | -17.04% | -15.91% |

1 *3 人は 0.3 ppm O₃ × 35°C を含む一部の試験プロトコルを完了することが出来ず、曝露開始 38~53 分時点で試験を中止し
2 たが、中止時点までのデータは解析に含めた

3

4

5

表 5 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O₃ に曝露した研究における FEV₁ 変化量

(曝露時間、曝露濃度順)

| 文献 | 被験者 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | 曝露濃度 (ppm) | 曝露前後の平均 FEV ₁ 変化量 (L) | O ₃ 曝露前後の平均 FEV ₁ 変化量からろ過空気曝露前後の平均 FEV ₁ 変化量を引いた結果 (L) |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Adams and Schelegle (1983) | 19~31 歳 男性 10 人 非喫煙者 長距離ランナー | 1 時間 連続運動 80 L/min 定常運動条件 | 0 | 0.08 | — |
| | | | 0.20 | -0.27 | -0.35 |
| | | | 0.35 | -0.99 | -1.07 |
| | | 1 時間 ウォームアップ 30 分、V O ₂ max85% 連続運動 30 分 | 0 | 0.09 | — |
| | | | 0.20 | -0.35 | -0.44 |
| | | | 0.35 | -0.88 | -0.97 |
| Avol <i>et al.</i> (1984) | 平均 26.4 歳 男性 42 人、女性 8 人 軽度喘息の病歴 2 人 非喫煙者 41 人、過去喫煙者 6 人、喫煙者 3 人 自転車競技者 | 1 時間 20 分 ウォームアップ 10 分、連続運動 60 分、クールダウン 5 分、検査 5 分 平均 57 L/min | 0 | +0.024±0.231 (SD) | — |
| | | | 0.08 | +0.064±0.192 (SD) | +0.040 |
| | | | 0.15(環境大気) | -0.205±0.383 (SD) | -0.229 |
| | | | 0.16 | -0.235±0.383 (SD) | -0.259 |
| | | | 0.24 | -0.741±0.691 (SD) | -0.765 |
| | | | 0.32 | -1.027±0.692 (SD) | -1.051 |

表 6 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O₃ に曝露した研究における FVC 変化率

(曝露時間、曝露濃度順)

| 文献 | 被験者 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | 曝露濃度 (ppm) | 曝露前の FVC 平均値 (L) | 曝露後の FVC 平均値 (L) | 曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又は Δ%O ₃) | Δ%O ₃ - Δ%ろ過空気 |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|------------------|------------------|----------------------------------------------|---------------------------|
| Gong <i>et al.</i> (1986) | 19~30 歳 男性 15 人、女性 2 人 非喫煙者 長距離自転車競技選手 | 1 時間 連続運動 89 L/min 室温 31°C | 0 | 5.66±1.02 (SD) | 5.78±1.04 (SD) | 2.12% | — |
| | | | 0.12 | 5.83±0.89 (SD) | 5.39±0.96 (SD) | -7.55% | -9.67% |
| | | | 0.20 | 5.66±0.86 (SD) | 4.58±1.09 (SD) | -19.08% | -21.20% |
| Gibbons and Adams (1984) | 平均 22.9±2.5 歳 女性 10 人 非喫煙者 有酸素トレーニングプログラムに参加 | 1 時間 連続運動 55 L/min 室温 24°C | 0 | 4.023±0.55 (SD) | 3.962±0.54 (SD) | -1.52% | — |
| | | | 0.15 | 4.051±0.52 (SD) | 3.892±0.49 (SD) | -3.92% | -2.41% |
| | | | 0.30 | 4.004±0.54 (SD) | 3.455±0.77 (SD) | -13.71% | -12.20% |
| Gibbons and Adams (1984) | 平均 22.9±2.5 歳 女性 10 人* 非喫煙者 有酸素トレーニングプログラムに参加 | 1 時間 連続運動 55 L/min 室温 35°C | 0 | 4.000±0.50 (SD) | 3.900±0.59 (SD) | -2.50% | — |
| | | | 0.15 | 4.052±0.52 (SD) | 3.847±0.52 (SD) | -5.06% | -2.56% |
| | | | 0.30 | 4.104±0.49 (SD) | 3.287±0.90 (SD) | -19.91% | -17.41% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1984) | 18~27 歳 男性 6 人、女性 1 人 非喫煙者 自転車競技者又は訓練された被験者 | 1 時間 連続運動 男性 89 L/min、女性 72 L/min | 0 | 5.97±0.66 (SD) | 5.96±0.60 (SD) | -0.17% | — |
| | | | 0.21 | 5.92±0.63 (SD) | 5.52±0.53 (SD) | -6.76% | -6.59% |
| Linn <i>et al.</i> | 18~33 歳 | 2 時間 | 0 | 5.170 | 5.216 | 0.89% | — |

| 文献 | 被験者 | 曝露時間、 運動の概 要、分時換 気量 | 曝露 濃度 (ppm) | 曝露前の FVC 平均値 (L) | 曝露後の FVC 平均値 (L) | 曝露前後の 平均 FVC 変 化率 ($\Delta\%$ ろ 過空気又は $\Delta\%O_3$) | $\Delta\%O_3 -$ $\Delta\%$ ろ過 空気 |
|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| (1986) | 男性 24 人 非喫煙者 | 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 平均 68 L/min 35 L/min/m ² (設定値) | 0.08 | 5.133 | 5.165 | 0.62% | -0.27% |
| | | | 0.10 | 5.198 | 5.216 | 0.35% | -0.54% |
| | | | 0.12 | 5.146 | 5.211 | 1.26% | +0.37% |
| | | | 0.14 | 5.139 | 5.176 | 0.72% | -0.17% |
| | | | 0.16 | 5.130 | 5.015 | -2.24% | -3.13% |
| Kulle <i>et al.</i> (1985) | 平均 25.3 歳 男性 20 人 非喫煙者 | 2 時間 間欠運動 (運動 14 分、休憩 16 分) 平均 67.8 L/min | 0 | 5.39±0.77 (SD) | 5.36±0.74 (SD) | -0.56% | — |
| | | | 0.10 | 5.39±0.70 (SD) | 5.37±0.72 (SD) | -0.37% | 0.19% |
| | | | 0.15 | 5.41±0.72 (SD) | 5.34±0.70 (SD) | -1.29% | -0.74% |
| | | | 0.20 | 5.45±0.74 (SD) | 5.25±0.74 (SD) | -3.67% | -3.11% |
| | | | 0.25 | 5.47±0.74 (SD) | 5.08±0.74 (SD) | -7.13% | -6.57% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1978) | 18~28 歳 男性 10 人 (C 群) 非喫煙者 (全体 被験者 40 人中 11 人は過去喫煙 者) | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 50 L/min | 0 | 5.828±0.773 (SD) | 5.822±0.799 (SD) | -0.10% | — |
| | | | 0.10 | 5.909±0.789 (SD) | 5.900±0.803 (SD) | -0.15% | -0.05% |
| | | | 0.30 | 5.863±0.680 (SD) | 5.571±0.968 (SD) | -4.98% | -4.88% |
| | | | 0.50 | 5.915±0.801 (SD) | 5.330±0.967 (SD) | -9.89% | -9.79% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1978) | 18~28 歳 男性 10 人 (D 群) 非喫煙者 (全体 被験者 40 人中 11 人は過去喫煙 者) | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 70 L/min | 0 | 5.968±0.532 (SD) | 5.876±0.583 (SD) | -1.54% | — |
| | | | 0.10 | 5.965±0.561 (SD) | 5.851±0.586 (SD) | -1.91% | -0.37% |
| | | | 0.30 | 5.944±0.507 (SD) | 5.540±0.550 (SD) | -6.80% | -5.26% |
| | | | 0.50 | 5.981±0.610 (SD) | 4.963±1.104 (SD) | -17.02% | -15.48% |
| McDonnell <i>et al.</i> (1983) | 18~30 歳 男性 132 人を 20 人 (0.00 ppm、0.18 ppm、0.30 ppm)、 22 人 (0.12 ppm)、 21 人 (0.24 ppm)、 29 人 (0.40 ppm) の 6 つの曝露区 に分けた 非喫煙者 | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m ² | 0 | 5.34±0.15 (SE) | 5.30±0.14 (SE) | -0.75% | — |
| | | | 0.12 | 5.61±0.16 (SE) | 5.44±0.18 (SE) | -3.03% | -2.28% |
| | | | 0.18 | 5.49±0.19 (SE) | 5.26±0.17 (SE) | -4.19% | -3.44% |
| | | | 0.24 | 5.02±0.17 (SE) | 4.49±0.19 (SE) | -10.56% | -9.81% |
| | | | 0.30 | 5.38±0.20 (SE) | 4.72±0.22 (SE) | -12.27% | -11.52% |
| | | | 0.40 | 5.41±0.15 (SE) | 4.77±0.19 (SE) | -11.83% | -11.08% |

1 *3 人は 0.3 ppm O₃×35°Cを含む一部の実験プロトコルを完了することが出来ず、曝露開始 38~53 分時点で実験を中止し
2 たが、中止時点までのデータは解析に含めた

3
4

表 7 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O₃ に曝露した研究における FVC 変化量
(曝露時間、曝露濃度順)

| 文献 | 被験者 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | 曝露濃度 (ppm) | O ₃ 曝露前後の平均 FVC 変化量 (L) | O ₃ 曝露前後の平均 FVC 変化量から過空気曝露前後の平均 FVC 変化量を引いた結果 (L) |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Adams and Schelegle (1983) | 19~31 歳 男性 10 人 非喫煙者 長距離ランナー | 1 時間 連続運動 80 L/min 定常運動条件 | 0 | -0.11 | — |
| | | | 0.20 | -0.43 | -0.54 L |
| | | | 0.35 | -1.13 | -1.02 L |
| | | 1 時間 ウォームアップ 30 分、V O ₂ max85%連続運動 30 分 | 0 | -0.01 | — |
| | | | 0.20 | -0.58 | -0.57 L |
| | | | 0.35 | -1.02 | -1.01 L |
| Avol <i>et al.</i> (1984) | 平均 26.4 歳 男性 42 人、女性 8 人 軽度喘息の病歴 2 人 非喫煙者 41 人、過去喫煙者 6 人、喫煙者 3 人 自転車競技者 | 1 時間 20 分 ウォームアップ 10 分、連続運動 60 分、クールダウン 5 分、検査 5 分 平均 57 L/min | 0 | +0.022 ± 0.166 (SD) | — |
| | | | 0.08 | +0.011 ± 0.178 (SD) | -0.011 L |
| | | | 0.15(環境大気) | -0.177 ± 0.404 (SD) | -0.199 L |
| | | | 0.16 | -0.244 ± 0.364 (SD) | -0.266 L |
| | | | 0.24 | -0.727 ± 0.692 (SD) | -0.749 L |
| | | | 0.32 | -1.048 ± 0.806 (SD) | -1.070 L |

3.3. 間欠運動条件下での 6~8 時間の曝露

健康な成人を対象に、O₃ の呼吸機能及び呼吸器症状への影響を調査した人志願者実験としては、1 日最長 8 時間までの曝露を実施した研究がある。ここでは、1 日 6~8 時間の比較的長時間の曝露を行った研究についてまとめる。

6 時間以上の曝露研究の多くは、Folinsbee *et al.* (1988) が考案した 6.6 時間の実験プロトコルを採用している。このプロトコルは、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とした運動を 50 分間行った後、10 分間の休憩及び測定を行うセットを 6 回繰り返すものであり、3 セット目の後には 35 分間の昼食休憩が挟まれる¹。この 6.6 時間のプロトコルを採用した研究について、FEV₁ の変化率を表 8、FVC の変化率を表 9 にそれぞれ整理した。また、6、6.5、7.6、8 時間の曝露を行った研究の FEV₁ 及び FVC の変化率を表 10 に整理した。これら研究においては、曝露濃度の増加に伴い O₃ 曝露前後の FEV₁ 及び FVC の低下幅が増加する傾向がみられた。

6.6 時間の実験プロトコルを採用し、定常濃度曝露を行った研究で調査された曝露濃度は 0.04~0.12 ppm である。0.04 ppm を定常濃度で 6.6 時間曝露した研究は Adams (2002) であり、0.06 ppm を定常濃度で

¹ Folinsbee *et al.* (1988) は、本プロトコルについて、当時は 2 時間以下の短い曝露研究が主流であったが、米国のニューヨーク州やニュージャージー州の一部地域では、0.12 ppm を超過する濃度が 1~3 時間程度の短時間出現する南カリフォルニア程の高濃度ではないものの大気中 O₃ 濃度が比較的高い状態が 5~6 時間以上続く状況が生じていたため、より長時間の曝露研究が必要と考え、若い男性が重い肉体労働を 1 日行った場合 (performance of heavy physical labor for a full workday) を想定し、設定したとしている。

1 6.6 時間曝露した研究は、Kim *et al.* (2011) 、 Adams (2006a)である。Adams (2002)は、6.6 時間の 0.04 ppm
2 定常濃度曝露では呼吸機能や呼吸器症状に影響はみられなかったと報告している。Kim *et al.* (2011) は、
3 6.6 時間の 0.06 ppm 定常濃度曝露で FEV₁ の低下がみられたと報告しているが、Adams (2006a)は、0.06 ppm
4 定常濃度曝露では、ろ過空気曝露との差はみられなかったと報告している。なお、Adams (2006a)の結果
5 について統計手法を変更し、再解析を行った Brown *et al.* (2008) は低下がみられたと報告している。これ
6 ら研究の内容を以下に概説する。

7 Adams (2002)は、平均 22.4 歳の健康な非喫煙者 30 人 (男性 15 人、女性 15 人) を対象に、ろ過空気と
8 0.12 ppm O₃ をチャンバー曝露、0.04 ppm、0.08 ppm、0.12 ppm の O₃ をフェイスマスクを用い曝露した。
9 曝露時間は 6.6 時間であり、体表面積当たりの分時換気量を ~20 L/min/m² とする間欠運動 (運動 50 分、
10 休憩 10 分、昼食休憩 35 分) を行いながら曝露した。その結果、0.08 ppm、0.12 ppm O₃ 曝露では、FVC、
11 FEV₁ の低下、自覚呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) の重症度をスコア化した総
12 症状スコアの増加がみられたが、0.04 ppm O₃ 曝露では、影響はみられなかったと報告している (0.04 ppm
13 O₃ 曝露による FEV₁ の変化率±SD は、+1.15±4.20%)。0.12 ppm O₃ 曝露による FVC、FEV₁ の低下や総症状
14 スコアの増加は 0.08 ppm O₃ 曝露による変化よりも大きかったと報告している (0.08 ppm O₃ 曝露による
15 FEV₁ の低下率±SD は、-3.96±7.50%)。0.8 ppm O₃ 曝露では FEV₁ の低下は曝露 5 時間目、総症状スコアの
16 増加は曝露 6 時間目まで差はみられなかったのに対し、0.12 ppm O₃ 曝露では FEV₁ の低下と総症状スコ
17 アの増加が曝露 3 時間目から出現したと報告している。

18 Kim *et al.* (2011) は、19~35 歳の健康者 59 人 (男性 27 人、女性 32 人、過去 2 年間の喫煙歴なし) を
19 対象に、清浄空気、0.06 ppm の O₃ を 6.6 時間、体表面積当たりの分時換気量 20 L/min/m² の間欠運動 (運
20 動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) を行いながら曝露した。その結果、FEV₁ の平均変化量±標準誤差
21 は、清浄空気曝露群-0.002±0.46%、O₃ 曝露群-1.71±0.50%であり、FVC の平均変化量±標準誤差は、清浄
22 空気曝露群-2.32±0.41%、O₃ 曝露群-1.13±0.34%であったと報告している。被験者が咳、深吸気時の痛み、
23 息切れ、咽喉刺激感の重症度について 5 段階で評価し、その点数を合計した症状スコアについては、O₃
24 曝露群と清浄空気曝露群との間に差はみられなかったと報告している。

25 Adams (2006a)は、健康な非喫煙者 30 人 (平均 23.5 歳の男性 15 人、平均 22.8 歳の女性 15 人) を対象
26 として、ろ過空気、0.06、0.08 ppm の O₃ の定常濃度曝露を 6.6 時間、体表面積当たりの分時換気量を 20
27 L/min/m² とした間欠運動条件下 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) で曝露した結果、曝露前後の
28 FEV₁ の減少率を比較すると、0.06 ppm 定常濃度曝露 (平均±SD で-1.51±4.24%) ではろ過空気曝露 (+1.35
29 ±2.98%) との差はみられなかったが、0.08 ppm O₃ 曝露では、ろ過空気や他の曝露濃度と比較して、減
30 少率は大きかった (-4.72±8.65%) と報告している。O₃ 曝露による呼吸器症状への影響に関しては、自覚
31 呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) の重症度をスコア化した総症状スコアは、0.06
32 ppm の定常濃度曝露ではいずれの時点においても増加には至らなかったが、0.08 ppm の定常濃度曝露で
33 は曝露 5.6 時間目から増加が確認されたと報告している。

34 しかし、Brown *et al.* (2008) は、前述の Adams (2006a)の 0.06 ppm 定常濃度の O₃ への 6.6 時間曝露によ
35 って得られた FEV₁ のデータセットについて、O₃ 曝露前後の変化率からろ過空気曝露前後の変化率を差
36 し引き、符号検定 (ノンパラメトリック法)、ウィルコクソンの符号順位検定、対応のある t 検定の 3 つ

1 の統計学的検定を用い評価した結果、Adams (2006a)²では、ろ過空気曝露と比べて差はないとした 0.06
2 ppm の O₃ 曝露の FEV₁ への影響は、軽度 (0.06 ppm O₃ 曝露前後の変化率からろ過空気曝露前後の変化率
3 を差し引いた平均値±標準誤差で-2.85±0.78%) ではあるが、いずれの検定でも 0.06 ppm O₃ 曝露はろ過
4 空気曝露に対し FEV₁ を低下させると解釈した。Brown *et al.* (2008) はまた、被験者 30 人のうち 2 人には
5 10%を超える FEV₁ の低下がみられたことから、0.06 ppm 濃度の O₃ 曝露による呼吸器系への影響は無
6 視し得ないと報告している。

7 6.6 時間の実験プロトコルを採用し、三角波曝露を行った研究で調査された曝露濃度 (6.6 時間の平均
8 濃度) は 0.04~0.12 ppm である。平均 0.04 ppm を三角波曝露で 6.6 時間曝露した研究は Adams (2006a)で
9 あり、0.06 ppm を三角波曝露で 6.6 時間曝露した研究は Schelegle *et al.* (2009) と Adams (2006a)である。
10 Schelegle *et al.* (2009) は、平均 0.072 ppm、Adams (2006a)は平均 0.080 ppm の曝露で FEV₁ の低下や呼吸器
11 症状の増加を報告している。これら研究の内容を以下に概説する。

12 Adams (2006a)は、健康な非喫煙者 30 人 (平均 23.5 歳の男性 15 人、平均 22.8 歳の女性 15 人) を対象
13 として、ろ過空気、0.04 ppm O₃ 三角波曝露 (1 時間ごとに 0.03、0.04、0.05、0.05、0.04、0.03 ppm に変
14 化)、0.06 ppm O₃ 三角波曝露 (1 時間ごとに 0.04、0.07、0.09、0.07、0.05、0.04 ppm に変化)、0.08 ppm
15 O₃ 三角波曝露 (1 時間ごとに 0.03、0.07、0.10、0.15、0.08、0.05 ppm に変化) を 6.6 時間、体表面積当た
16 りの分時換気量を 20 L/min/m² とした間欠運動条件下 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) で曝露
17 した。その結果、曝露前後の FEV₁ の減少率を比較すると、0.04 ppm 三角波曝露 (+1.17±2.97%)、0.06 ppm
18 三角波曝露 (-1.43±5.95%) では FEV₁ の減少率についてろ過空気曝露 (+1.35±2.98%) と差はみられな
19 かったと報告している。なお、前述のとおり Adams (2006a)は定常濃度での曝露も実施しており、曝露終了
20 時の FEV₁ 減少率がろ過空気と比較して大きかった 0.08 ppm O₃ 曝露では、曝露終了時の FEV₁ の減少率
21 は、定常濃度曝露 (平均値±SD: -4.72±8.65%) と三角波曝露 (-5.65±8.08%) で差はみられなかったが、
22 三角波曝露では 4.6 時間目から FEV₁ の低下がみられ、定常濃度曝露では 6.6 時間になるまで FEV₁ の低下
23 は観察されなかったと報告している。呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) の重症度
24 をスコア化した総症状スコアについて、0.04 ppm、0.06 ppm の O₃ 曝露では、曝露終了時の総症状スコア
25 は、ろ過空気曝露と差はなかったと報告している。0.08 ppm の O₃ 曝露では、定常曝露では 5.6 時間目
26 から、三角波曝露では 4.6 時間目から総症状スコアの増加が確認され、さらに 4.6 時間目、5.6 時間目の 0.08
27 ppm 三角波曝露の総症状スコアは、同時点の定常曝露よりも有意に大きかったが、6.6 時間目には三角波
28 曝露と定常曝露の間で総症状スコアに差はなくなったと報告している。

29 Schelegle *et al.* (2009) は、18~25 歳の健康な非喫煙者 31 人 (男性 15 人、女性 16 人) を対象に、ろ過
30 空気あるいは O₃ の三角波曝露を 6.6 時間曝露した。O₃ の平均曝露濃度と濃度変動範囲は 0.063 ppm (0.043
31 ~0.091 ppm)、0.072 ppm (0.052~0.092 ppm)、0.081 ppm (0.033~0.147 ppm)、0.088 ppm (0.042~0.119
32 ppm) であり、曝露中は体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とした間欠運動 (運動 50 分、休憩 10
33 分、昼食休憩 35 分) を行った。その結果、平均濃度 0.072 ppm の三角波曝露では曝露開始 6.6 時間後に
34 FEV₁ が低下し、平均濃度 0.081 ppm 以上では曝露開始 4.6 時間後から曝露終了 1 時間後にかけて、ろ過
35 空気曝露と比べて FEV₁ が濃度依存的に低下したと報告している。呼吸器症状スコア (喉の違和感、咳、

² Adams (2006a)では、0.06 ppm 定常濃度の O₃ への 6.6 時間曝露を含む 6 つのプロトコルの FEV₁ の低下値について ANOVA を行い、その後の検定についてはプロトコルの全組み合わせ (15 通り) に対して Scheffe の方法による多重性を考慮した検定を行った。

1 息切れ、深吸気時の痛みの重症度を被験者自身が 0 から 40 のスケールで評価したもの) も平均濃度 0.072
2 ppm 以上の曝露濃度で上昇がみられたと報告している。一方、平均濃度 0.063 ppm 曝露時の FEV₁ 低下や
3 呼吸器症状スコアはろ過空気曝露時と比べて差はなかったと報告している。曝露前後の FEV₁ の変化率
4 (平均値±SE) は、ろ過空気:+0.80±0.90%、0.063 ppm: -2.72±1.48%、0.072 ppm: -5.34±1.42%、0.081 ppm: -
5 7.02±1.60%、0.088 ppm:-11.42± 2.20%であった。

6

表 8 健康な被験者を間欠運動条件下で 6.6 時間 O₃ に曝露した研究における FEV₁ 変化率 (曝露濃度順)

| 文献 | 被験者 | 分時換気量 | 曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm) | 曝露前の FEV ₁ 平均値 (L) | 曝露後の FEV ₁ 平均値 (L) | 曝露前後の平均 FEV ₁ 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O ₃) | Δ%O ₃ -Δ%ろ過空気 |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| Adams (2006a), Brown <i>et al.</i> (2008) | 平均 23.5、22.8 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | 4.113±0.674 (SD) | — | +1.35±2.98% (SD) | — |
| | | | 0.04 : 0.030~0.050 | 4.112±0.691 (SD) | — | +1.17±2.97% (SD) | -0.18% |
| | | | 0.06 | 4.125±0.694 (SD) | — | -1.51±4.24% (SD) | -2.86% |
| | | | 0.06 : 0.040~0.090 | 4.137±0.648 (SD) | — | -1.43±5.95% (SD) | -2.78% |
| | | | 0.08 | 4.194±0.684 (SD) | — | -4.72±8.65% (SD) | -6.07% |
| | | | 0.08 : 0.030~0.150 | 4.145±0.694 (SD) | — | -5.65±8.08% (SD) | -7.00% |
| Adams (2002) | 平均 22.4 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 | ~20 L/min/m ² | 0 | 3.754±0.774 (SD) | — | +2.39±4.01% (SD) (チャンバー法) | — |
| | | | 0.04 | 3.718±0.734 (SD) | — | +1.15±4.20% (SD) (フェイスマスク法) | -1.24% |
| | | | 0.08 | 3.722±0.708 (SD) | — | -3.96±7.50% (SD) (フェイスマスク法) | -6.35% |
| | | | 0.12 | 3.725±0.741 (SD) | — | -13.25±11.19% (SD) (チャンバー法) | -15.64% |
| | | | 0.12 | 3.713±0.734 (SD) | — | -13.02±9.21% (SD) (フェイスマスク法) | -15.41% |
| Kim <i>et al.</i> (2011) | 19~35 歳 男性 27 人、女性 32 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | — | — | -0.002±0.46% (SE) (95%CI: -0.9, 0.9) | — |
| | | | 0.06 | — | — | -1.71±0.50% (SE) (95%CI: -2.7, -0.8) | -1.71±0.64 (SE) % (95%CI: -3.0, -0.5) |
| Schelegle <i>et al.</i> (2009) | 18~25 歳 男性 15 人、女性 16 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | — | — | +0.80±0.9% (SE) | — |
| | | | 0.063 : 0.043~0.091 | — | — | -2.72±1.48% (SE) | -3.52% |
| | | | 0.072 : 0.052~0.092 | — | — | -5.34±1.42% (SE) | -6.14% |
| | | | 0.081 : 0.033 ~ 0.0147 | — | — | -7.02±1.60% (SE) | -7.82% |
| | | | 0.088 : 0.042 ~ 0.0119 | — | — | -11.42±2.20% (SE) | -12.22% |

| 文献 | 被験者 | 分時換気量 | 曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm) | 曝露前の FEV ₁ 平均値 (L) | 曝露後の FEV ₁ 平均値 (L) | 曝露前後の平均 FEV ₁ 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O ₃) | Δ%O ₃ -Δ%ろ過空気 |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------|
| Adams (2003a) | 18.3~25 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | 4.061±0.568 (SD) | — | +2.65±3.43% (SD) (チャンバー法) | — |
| | | | 0.08 | 4.082±0.655 (SD) | — | -3.51±7.43% (SD) (チャンバー法) | -6.16% |
| | | | 0.08 : 0.03~0.15 | 4.061±0.565 (SD) | — | -3.12±6.08% (SD) (チャンバー法) | -5.77% |
| | | | 0 | 4.079±0.600 (SD) | — | +2.50±3.61% (SD) (フェイスマスク法) | — |
| | | | 0.08 | 4.085±0.659 (SD) | — | -3.64±7.80% (SD) (フェイスマスク法) | -6.14% |
| | | | 0.08 : 0.03~0.15 | 4.097±0.612 (SD) | — | -2.95±5.58% (SD) (フェイスマスク法) | -5.45% |
| Horvath <i>et al.</i> (1991) | 30~43 歳 男性 6 人、女性 5 人 非喫煙者 | 35~38 L/min | 0 | 3.68±0.61 (SD) | 3.73±0.64 L (SD) | +1.36 | — |
| | | | 0.08 | 3.66±0.60 (SD) | 3.58±0.60 L (SD) | -2.19 | -3.54% |
| Horstman <i>et al.</i> (1990) | 18~32 歳 男性 22 人 非喫煙者 | 約 39 L/min | 0 | 4.40±0.12 (SD) | 4.43±0.12 L (SD) | +0.6% | — |
| | | | 0.08 | 4.39±0.13 (SD) | 4.08±0.13 L (SD) | -7.0% | -7.60% |
| | | | 0.1 | 4.38±0.12 (SD) | 4.07±0.14 L (SD) | -7.0% | -7.60% |
| | | | 0.12 | 4.38±0.13 (SD) | 3.84±0.16 L (SD) | -12.3% | -12.90% |
| McDonnell <i>et al.</i> (1991) | 18~30 歳 男性 38 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | 4.54±0.09 L (SE) | 4.51±0.09 L (SE) | -0.66% | — |
| | | | 0.08 | 4.52±0.09 L (SE) | 4.13±0.11 L (SE) | -8.63% | -7.97% |
| | 18~30 歳 男性 10 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | 4.54±0.14 L (SE) | 4.65±0.17 L (SE) | +2.42% | — |
| | | | 0.1 | 4.57±0.13 L (SE) | 4.04±0.23 L (SE) | -11.6% | -14.02% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1988) | 18~33 歳 男性 10 人 非喫煙者 | FVC 1L 当たり 8 L/min | 0 | 4.238±0.317 L (SD) | 4.312±0.342 L (SD) | +1.9±6.0% (SD) | — |
| | | | 0.12 | 4.262±0.293 L (SD) | 3.721±0.787 L (SD) | -13.0±15.4% (SD) | -14.90% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1994) | 平均 25 歳 男性 17 人 非喫煙者 | 39 L/min | 0 | 4.43±0.63 L (SD) | 4.48±0.65 L (SD) | +1.13% | — |
| | | | 0.12 | 4.44±0.64 L (SD) | 3.88±0.53 L (SD) | -12.61% | -13.74% |

| 文献 | 被験者 | 分時換気量 | 曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm) | 曝露前の FEV ₁ 平均値 (L) | 曝露後の FEV ₁ 平均値 (L) | 曝露前後の平均 FEV ₁ 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O ₃) | Δ%O ₃ -Δ%ろ過空気 |
|--------------------------|----------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------|
| Adams (2000a) | 平均 22.3 歳 (男性)、平均 22.5 歳 (女性) 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 | 23 L/min/m ² | 0 | 3.756±0.840 L (SD) | — | +1.97±3.72% (SD) | — |
| | | 17 L/min/m ² | 0.12 | 3.776±0.815 L (SD) | — | -11.72±11.17% (SD) | -13.69% |
| | | 20 L/min/m ² | 0.12 | 3.737±0.795 L (SD) | — | -9.31±10.67% (SD) | -11.28% |
| | | 23 L/min/m ² | 0.12 | 3.711±0.779 L (SD) | — | -13.91±13.51% (SD) | -15.88% |
| Adams and Ollison (1997) | 19~25 歳 男性 6 人、女性 6 人 非喫煙者 | 23 L/min/m ² | 0 | 3.922±0.965 L (SD) | — | +1.90±3.99% (SD) | — |
| | | 27.8 ~ 42.4 L/min | 0.12 | 3.819±0.891 L (SD) | — | -11.78±11.12% (SD) | -13.68% |
| | | 20 L/min/m ² | 0.12 | 3.854±0.916 L (SD) | — | -9.10±8.15% (SD) | -11.00% |
| | | 20 L/min/m ² | 0.12 : 0.07~0.16 | 3.885±0.961 L (SD) | — | -12.06±8.92% (SD) | -13.96% |
| | | 20 L/min/m ² | 0.12 : 0.115~0.13 | 3.873±0.931 L (SD) | — | -8.41% | -10.31% |

表 9 健康な被験者を間欠運動条件下で 6.6 時間 O₃ に曝露した研究における FVC 変化率

| 文献 | 被験者 | 分時換気量 | 曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm) | 曝露前の FVC 平均値 (L) | 曝露後の FVC 平均値 (L) | 曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O ₃) | Δ%O ₃ -Δ%ろ過空気 |
|---------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| Adams (2006a) | 平均 23.5、22.8 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | 5.033±1.044 (SD) | — | -0.44±2.15 % (SD) | — |
| | | | 0.04 : 0.030~0.050 | 5.038±1.105 (SD) | — | -0.74±2.05 % (SD) | -0.3% |
| | | | 0.06 | 5.066±0.988 (SD) | — | -0.89±3.12 % (SD) | -0.45% |
| | | | 0.06 : 0.040~0.090 | 5.047±0.991 (SD) | — | -1.72±5.15 % (SD) | -1.28% |
| | | | 0.08 | 5.112±1.015 (SD) | — | -4.46±7.26 % (SD) | -4.02% |
| | | | 0.08 : 0.030~0.150 | 5.077±1.046 (SD) | — | -4.78±6.23 % (SD) | -4.34% |
| Adams (2002) | 平均 22.4 歳 男性 15 人、女性 15 人 | ~20 L/min/m ² | 0 | 4.657±1.045 (SD) | — | +0.27±2.95 % (SD) (チャンバー法) | — |

| 文献 | 被験者 | 分時換気量 | 曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm) | 曝露前の FVC 平均値 (L) | 曝露後の FVC 平均値 (L) | 曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O ₃) | Δ%O ₃ -Δ%ろ過空気 |
|-------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| | 人 非喫煙者 | | 0.04 | 4.550±1.024 (SD) | — | -1.24±4.23 % (SD) (フェイスマスク法) | -1.51% |
| | | | 0.08 | 4.551±0.980 (SD) | — | -4.34±5.25 % (SD) (フェイスマスク法) | -4.61% |
| | | | 0.12 | 4.615±1.004 (SD) | — | -10.74±8.24 % (SD) (チャンバー法) | -11.01% |
| | | | 0.12 | 4.563±0.992 (SD) | — | -10.95±7.88 % (SD) (フェイスマスク法) | -11.22% |
| Kim <i>et al.</i> (2011) | 19~35 歳 男性 27 人、女性 32 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | — | — | -1.13±0.34 % (SE) (95%CI: -1.8, -0.5) | — |
| | | | 0.06 | — | — | -2.32±0.41 % (SE) (95%CI: -3.1, -1.5) | -1.19±0.51 (SE) (95%CI: -2.2, -0.2) |
| Adams (2003a) | 18.3~25 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | 5.018±0.847 (SD) | — | -0.59±3.18 % (SD) (チャンバー法) | — |
| | | | 0.08 | 5.041±0.935 (SD) | — | -3.67±6.64 % (SD) (チャンバー法) | -3.08% |
| | | | 0.08 : 0.03~0.15 | 5.033±0.851 (SD) | — | -3.91±5.72 % (SD) (チャンバー法) | -3.32% |
| | | | 0 | 5.011±0.894 (SD) | — | -0.19±2.84 % (SD) (フェイスマスク法) | — |
| | | | 0.08 | 4.987±0.938 (SD) | — | -4.07±6.61 % (SD) (フェイスマスク法) | -3.88% |
| | | | 0.08 : 0.03~0.15 | 4.994±0.893 (SD) | — | -3.10±3.95 % (SD) (フェイスマスク法) | -2.91% |
| Horvath <i>et al.</i> (1991) | 30~43 歳 男性 6 人、女性 5 人 非喫煙者 | 35~38 L/min | 0 | 4.82±1.20 (SD) | 4.85±1.27 (SD) | +0.006% | — |
| | | | 0.08 | 4.83±1.19 (SD) | 4.73±1.22 (SD) | -0.021% | -0.027% |
| Horstman <i>et al.</i> (1990) | 18~32 歳 男性 22 人 非喫煙者 | 約 39 L/min | 0 | 5.58±0.20 (SD) | 5.54±0.19 (SD) | -0.72% | — |
| | | | 0.08 | 5.53±0.19 (SD) | 5.26±0.20 (SD) | -4.88% | -4.17% |
| | | | 0.1 | 5.53±0.20 (SD) | 5.23±0.23 (SD) | -5.42% | -4.71% |
| | | | 0.12 | 5.56±0.19 (SD) | 5.03±0.23 (SD) | -9.53% | -8.82% |
| McDonnell | 18~30 歳 | 20 L/min/m ² | 0 | 5.74±0.13 (SE) | 5.72±0.13 (SE) | -0.35% | — |

| 文献 | 被験者 | 分時換気量 | 曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm) | 曝露前の FVC 平均値 (L) | 曝露後の FVC 平均値 (L) | 曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O ₃) | Δ%O ₃ -Δ%ろ過空気 |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------|------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| <i>et al.</i> (1991) | 男性 38 人 非喫煙者 | | 0.08 | 5.66±0.14 (SE) | 5.39±0.13 (SE) | -4.77% | -4.42% |
| | 18～30 歳 男性 10 人 非喫煙者 | 20 L/min/m ² | 0 | 5.89±0.22 (SE) | 5.91±0.24 (SE) | +0.34% | — |
| | | | 0.1 | 5.88±0.20 (SE) | 5.38±0.27 (SE) | -8.50% | -8.84% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1988) | 18～33 歳 男性 10 人 非喫煙者 | FVC 1L 当たり 8 L/min | 0 | 5.424±0.475 (SD) | 5.417±0.447 (SD) | -0.13% | — |
| | | | 0.12 | 5.472±0.518 (SD) | 5.017±0.582 (SD) | -8.32% | -8.19% |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1994) | 平均 25 歳 男性 17 人 非喫煙者 | 39 L/min | 0 | 5.64±0.80 (SD) | 5.66±0.81 (SD) | +0.35% | — |
| | | | 0.12 | 5.63±0.86 (SD) | 5.11±0.74 (SD) | -9.24% | -9.59% |
| Adams (2000a) | 平均 22.3 歳 (男性)、 平均 22.5 歳 (女性) 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 | 23 L/min/m ² | 0 | 4.588±1.024 (SD) | — | -0.47±3.07% (SD) | — |
| | | 17 L/min/m ² | 0.12 | 4.574±1.007 (SD) | — | -7.57±9.52% (SD) | -7.10% |
| | | 20 L/min/m ² | 0.12 | 4.576±1.016 (SD) | — | -9.11±8.70 % (SD) | -8.64% |
| | | 23 L/min/m ² | 0.12 | 4.553±0.997 (SD) | — | -11.17±9.17 % (SD) | -10.70% |
| Adams and Ollison (1997) | 19～25 歳 男性 6 人、女性 6 人 非喫煙者 | 23 L/min/m ² | 0 | 4.760±1.224 (SD) | — | +0.20±3.88 % (SD) | — |
| | | 27.8 ~ 42.4 L/min | 0.12 | 4.689±1.176 (SD) | — | -11.28±10.49 % (SD) | -11.48% |
| | | 20 L/min/m ² | 0.12 | 4.664±1.169 (SD) | — | -9.35±9.61 % (SD) | -9.55% |
| | | 20 L/min/m ² | 0.12 : 0.07～0.16 | 4.681±1.164 (SD) | — | -10.13±9.22 % (SD) | -10.33% |
| | | 20 L/min/m ² | 0.12 : 0.115～0.13 | 4.725±1.172 (SD) | — | -7.79±7.56 % (SD) | -7.99% |

表 10 健康な被験者を 6、6.5、7.6、8 時間 O₃ に曝露した研究における FEV₁、FVC の変化率又は曝露前後の平均値（曝露時間、曝露濃度順）

| 文献 | 被験者年齢・人数等 | 曝露時間、運動の概要、分 時換気量 | 平均曝露濃度：三角 波は濃度の変動範囲 (ppm) | 曝露前後の FEV ₁ 変化率又は、 曝露前後、曝露後の平均値 | 曝露前後の FVC 変化率又は、 曝露前後、曝露後の平均値 |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Basha <i>et al.</i> (1994) | 18～45 歳 男性 5 人 非喫煙者 | 6 時間 間欠運動（運動 30 分、休 憩 30 分） 5 L/min/L VC | 0.200 | 変化なし（図のみ） | 変化なし（図のみ） |
| Kerr <i>et al.</i> (1975) | 平均 29.6 歳（非喫煙者）、 平均 31.6 歳（喫煙者） 男性 19 人、女性 1 人 非喫煙者 10 人、喫煙者 10 人 | 6 時間 運動 15 分を 2 回 44 L/min | 0.500 | 平均値±SD 全被験者 ろ過空気：3.94±0.65 L 0.500 ppm：3.92±0.72 L 非喫煙者 ろ過空気：3.87±0.49 L 0.500 ppm：3.74±0.64 L 喫煙者 ろ過空気：4.01±0.78 L 0.500 ppm：4.10±0.74 L | 平均値±SD 全被験者 ろ過空気：4.99±0.74 L 0.500 ppm：4.87±0.86 L 非喫煙者 ろ過空気：4.83±0.65 L 0.500 ppm：4.57±0.86 L 喫煙者 ろ過空気：5.14±0.80 L 0.500 ppm：5.16±0.77 L |
| Linn <i>et al.</i> (1994) | 22～41 歳 男性 8 人、女性 7 人 非喫煙者 | 6.5 時間 間欠運動（運動 50 分、休 憩 10 分、昼食休憩 30 分） 29 L/min 反復曝露初日のデータ | 0.12 | 清浄空気： 曝露前：3.56 L 曝露後：3.60 L 0.12 ppm： 曝露前：3.51 L 曝露後：3.45 L | 清浄空気： 曝露前：4.37 L 曝露後：4.40 L 0.12 ppm： 曝露前：4.32 L 曝露後：4.24 L |
| Horstman <i>et al.</i> (1995) | 18～35 歳 13 人 非喫煙者 | 7.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休 憩 10 分、昼食休憩 35 分） 26～32 L/min | 0.16 | 平均値±SE ろ過空気：1.2±0.8% 0.16 ppm：-8.6±1.9% | 平均値±SE ろ過空気：0.5±0.9 % 0.16 ppm：-8.3±1.8 % |
| Hazucha <i>et al.</i> (1992) | 20～35 歳 男性 23 人 非喫煙者 | 8 時間 間欠運動（運動 30 分、休 憩 30 分） 40 L/min | 0.12 | 平均値±SE 清浄空気： 曝露前：4.47±0.12 L 曝露後：4.44±0.13L 定常濃度： 曝露前：4.43±0.12 L 曝露後：4.22±0.13 L | 平均値±SE 清浄空気： 曝露前：5.62±0.13 L 曝露後：5.52±0.14 L 定常濃度： 曝露前：5.57±0.13 L 曝露後：5.37±0.15 L |

| 文献 | 被験者年齢・人数等 | 曝露時間、運動の概要、分 時換気量 | 平均曝露濃度：三角 波は濃度の変動範囲 (ppm) | 曝露前後の FEV ₁ 変化率又は、 曝露前後、曝露後の平均値 | 曝露前後の FVC 変化率又は、 曝露前後、曝露後の平均値 |
|------------------|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| | | | 0.12 : 0~0.240 | 平均値±SE 三角波： 曝露前：4.45±0.14 L 曝露後：4.17±0.14 L | 平均値±SE 三角波： 曝露前：5.57±0.14 L 曝露後：5.32±0.14 L |
| Adams (2006b) | 20.8~28.7 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 (Adams (2006a)と同じ被 験者) | 8 時間 間欠運動(運動 30 分、休 憩 30 分) 20 L/min/m ² | 0.12 | 平均値±SD ろ過空気：2.39±2.84% 定常濃度：-5.74±8.15% | 平均値±SD ろ過空気：-0.19±2.18% 定常濃度：-5.08±7.69% |
| | | | 0.12 : 0~0.24 | 平均値±SD 三角波：-4.34±7.66% | 平均値±SD 三角波：-3.49±6.63% |

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

3.4. 呼吸機能、呼吸器症状に影響を与える因子

O₃に対する反応性は個人差が大きいことが報告されており (Kagawa (1984)、McDonnell *et al.* (1985b)、Weinmann *et al.* (1995a)、Hazucha *et al.* (2003)等)、被験者の既存疾患や年齢等の修飾因子の影響について調査した研究がある。

年齢と喫煙については、複数の研究において、その違いが呼吸機能の反応に影響を与える傾向がみられている。性別については、男性よりも女性の方がより大きな呼吸機能低下を受ける傾向にあるとする報告も一部あるが、性別による差はみられないとする報告が多い。遺伝子多型については、被験者のグルタチオン S 転移酵素を発現する *GSTM1* 遺伝子の欠損の影響を調査した研究が複数あるが、いずれの研究も差はみられなかったと報告している。その他、人種 (白人又は黒人)、民族 (白人、アフリカ系アメリカ人)、社会経済的地位、体格指数、血中鉄関連指数、抗酸化サプリメントの摂取の影響についても研究が行われているが、その数は限られている。既往症については、軽度の喘息患者を対象とした研究が最も多く、その他、COPD、アレルギー性鼻炎、アトピー、循環器系疾患の患者を調査した研究がある。

また、大気中 O₃ 濃度が比較的高濃度となる夏場の曝露を想定し、30°Cを超える高温条件下での O₃ への曝露が呼吸機能や呼吸器症状に及ぼす影響を調査した研究もあるが、その影響について一貫した結果は得られていない。

したがって、前述の因子の中でも重要な年齢、喫煙、また、研究事例の多い喘息についてその概要を記述する。

3.4.1. 年齢

O₃を対象とした人志願者実験分野の研究は 18~35 歳の比較的若い成人層を対象とした研究が主だが、年齢が O₃ への感受性に及ぼす影響を調査するため、8~18 歳の未成年層、45 歳以上の中老年層を対象とした研究がある。また、数理モデルを用いて年齢の影響を評価した研究がある。

年齢の影響を評価した研究を表 11 に示した。18~36 歳の比較的若い成人層を対象とした実験データを用い、O₃ 曝露に対する呼吸機能や症状の反応の決定要因、修飾要因の影響に関する検討を数理モデルによって行い、年齢の影響を評価した研究としては、McDonnell *et al.* (1993) (18~32 歳)、Seal *et al.* (1996) (18~35 歳)、McDonnell *et al.* (1999) (18~36 歳)、McDonnell *et al.* (2007) (18~35 歳) がある。また、18~60 歳の被験者を対象とし、被験者の年齢が O₃ への感受性に与える影響について調査した研究としては、Passannante *et al.* (1998) (18~59 歳)、Hazucha *et al.* (2003) (18~60 歳) がある。これらの研究では、研究対象とした 18~60 歳においては、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 FEV₁ や呼吸器症状の反応性が高いと報告している。

8~18 歳の未成年層、45 歳以上の中老年層を対象とした研究を表 12 に示した。8~18 歳の未成年層を対象とした研究では、8~11 歳の男児を 0.12 ppm O₃ に 2.5 時間、間欠運動条件で曝露した研究 (McDonnell *et al.* (1985a)) において O₃ 曝露による FEV₁ の低下が報告されている。45~89 歳の中老年層を対象とした研究では、より若い成人層を対象に行った同様の曝露研究と比較すると、高齢者は若年者よりも O₃ に対する呼吸機能の反応が鈍い傾向がみられたと報告している。

1 3.4.2. 喫煙

2 喫煙の影響を評価した研究を表 13 に示した。

3 Kerr *et al.* (1975)、Kagawa (1983a)、Kagawa (1984)、Emmons *et al.* (1991)、Frampton *et al.* (1997)は、喫煙
4 者は非喫煙者よりも O₃ に対する反応性が低い（影響を受けにくい）傾向があると報告している。また、
5 Emmons *et al.* (1991)は、6 カ月の禁煙に成功した被験者に O₃ への再曝露を行った結果、禁煙前は O₃ 曝露
6 による FVC、FEV₁、MMF や快適感（乾性の咳、眩暈の増加で評価）の変化はなかったが、禁煙後には O₃
7 への感受性が亢進し、O₃ 曝露前後での MMF、FEV₁、快適感の低下がみられたが、FVC はほぼ変化がな
8 かったと報告している。

9 Bates *et al.* (2014)は、喫煙歴の短い被験者を喫煙者群とし、非喫煙者群と比較した結果、喫煙者群、非
10 喫煙者群とも O₃ 曝露により FEV₁ は低下したが、喫煙者群と非喫煙者群の反応差に相違はみられなかつ
11 たと報告している。Folinsbee *et al.* (1975)は、O₃ 曝露による症状について喫煙の有無による差はなかつ
12 と報告している。

13

14 3.4.3. 喘息患者への影響

15 喘息患者への影響を評価した研究を表 14 に示した。

16 喘息患者を対象に安静条件下で短時間の曝露を行い、呼吸機能への影響を調査した研究としては、
17 Koenig *et al.* (1988)、Molfino *et al.* (1991)、Hanania *et al.* (1998)がある。成人を対象とした Molfino *et al.* (1991)、
18 Hanania *et al.* (1998)、11～18 歳を対象とした Koenig *et al.* (1988)は、いずれも 0.12 ppm O₃ を 1 時間安静条
19 件下で曝露したが、O₃ 曝露による呼吸機能の低下はみられなかったと報告している。

20 成人の喘息患者を対象に、0.1～0.25 ppm の O₃ 曝露を 1～2 時間、間欠運動あるいは連続運動条件下で
21 曝露した研究では、0.1～0.25 ppm の O₃ 曝露による呼吸機能の低下はなかったとする報告 (Weymer *et al.*
22 (1994)、McBride *et al.* (1994)、Chen *et al.* (2004))、0.20～0.25 ppm の曝露で TLC を除き呼吸機能の低下は
23 みられなかったとする報告 (Linn *et al.* (1975))、0.20 ppm の曝露での低下がみられたとする報告 (Newson
24 *et al.* (2000)、Mudway *et al.* (2001)、Stenfors *et al.* (2002)、Stenfors *et al.* (2010)) がある。また、0.125～0.25
25 ppm の O₃ 曝露を 3～4 時間、間欠運動条件下で曝露した研究では、0.2 又は 0.25 ppm の曝露で O₃ 曝露に
26 による呼吸機能の低下や症状の増加がみられたとする報告があり (Holz *et al.* (1999)、Nightingale *et al.* (1999)、
27 Jorres *et al.* (1996)、Scannell *et al.* (1996)、Holz *et al.* (2002))、より高濃度の 0.3 又は 0.4 ppm の O₃ 曝露を 1
28 ～2 時間、間欠運動条件下で曝露した研究においても、O₃ 曝露による呼吸機能の低下や症状の増加がみ
29 られたとする報告がある (Kreit *et al.* (1989)、Weymer *et al.* (1994)、Hiltermann *et al.* (1995)、Vagaggini *et al.*
30 (2010))。

31 成人の喘息患者を対象に 6～8 時間の O₃ 曝露を行った研究としては、Horstman *et al.* (1995)、Basha *et al.*
32 (1994)、Linn *et al.* (1994)があり、Horstman *et al.* (1995)は 0.16 ppm O₃ を 7.6 時間、Linn *et al.* (1994)は 0.12
33 ppm O₃ を 6.5 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、呼吸機能の低下を報告している。一方、Basha *et al.*
34 (1994)は 0.2 ppm O₃ を 6 時間、間欠運動条件下で曝露しているが、呼吸機能に曝露前後で変化はみられな
35 かったと報告している。

36 喘息患者への O₃ 曝露に対する感受性を評価するため、喘息患者群と健康者群を O₃ に曝露し、その呼
37 吸機能への影響を比較した研究では、喘息患者群は健康者群と比べると FEV₁ が低下するとした報告
38 (Kreit *et al.* (1989)、Horstman *et al.* (1995))、喘息患者群と健康者群で FEV₁ の低下については、差はない

1 とする報告 (Basha *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1994)、McBride *et al.* (1994)、Hiltermann *et al.* (1995)、Jorres *et*
2 *al.* (1996)、Scannell *et al.* (1996)、Holz *et al.* (1999)、Nightingale *et al.* (1999)、Mudway *et al.* (2001)、Stenfors
3 *et al.* (2002)) がある。また、11～19 歳の若い被験者を対象に調査した研究としては、Koenig *et al.* (1985)、
4 Koenig *et al.* (1988)があるが、0.12 ppm O₃ を安静条件下で 1 時間曝露した Koenig *et al.* (1985)では、喘息患
5 者群、健康者群ともに O₃ 曝露による一貫した呼吸機能の変化みられず、0.12 ppm O₃ を間欠運動条件下で
6 1 時間曝露した Koenig *et al.* (1988)では、喘息患者群において \dot{V}_{max50} の低下のみがみられたと報告してい
7 る。

8 吸入コルチコステロイド治療中の成人喘息患者を対象とした研究では、Stenfors *et al.* (2010)、Vagaggini
9 *et al.* (2010)、Bartoli *et al.* (2013)は、0.2 又は 0.3 ppm O₃ を 2 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、呼吸
10 機能の低下がみられたと報告している。一方 Vagaggini *et al.* (1999)は定期的な治療を必要としない軽症間
11 欠型喘息患者群と吸入コルチコステロイドおよび長時間作用型 β_2 アゴニストで定期的に喘息症状をコ
12 ントロールする必要がある軽症持続型喘息患者群とを対象とし、0.26 ppm O₃ を 2 時間、間欠運動条件下
13 で曝露した結果、定期的な治療を必要としない軽症間欠型喘息患者群では O₃ 曝露により自覚症状スコア
14 がろ過空気曝露と比較して上昇し、FVC 及び FEV₁ は減少したが、投薬により定期的に喘息症状をコント
15 ロールする必要がある軽症持続型喘息患者群では曝露終了直後の FEV₁ を除いて差はみられなかったと
16 報告している。

17

表 11 年齢が O₃ の呼吸機能や症状に与える影響を調査した研究 (年齢順)

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 年齢に関する主な結果 |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18～36 歳 (曝露-反応モデル解析) | | | | | |
| McDonnell <i>et al.</i> (1993) | 健康者 非喫煙者 白人 過去 10 年に米国 EPA 臨床研究施設で行われた 5 研究のデータを解析 | 18～32 歳 男性 290 人 | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m ² いずれかの濃度の O ₃ に曝露 | 0.0 0.12 0.18 0.24 0.30 0.40 | 呼吸機能反応 (FEV ₁) への予想因子として、曝露 O ₃ 濃度、ベースラインの呼吸機能、心血管フィットネス (Cardiovascular fitness)、換気や呼吸パターンの測定値、呼吸器系の既往歴および環境や職業曝露歴に関する要素、MMPI ミネソタ多面的人格目録の臨床尺度、血算や臨床化学スクリーニング、アレルギー皮膚検査結果、血清中の抗酸化物質濃度、人口統計学的特性、曝露季節を含む因子の寄与を調査し、解析した結果、O ₃ が変動の 31% を説明し、年齢がさらに 4% を説明した。被験者の白人男性では、年齢が反応の重要な予測因子であり、高齢の被験者は O ₃ に対する反応が鈍かった。 |
| Seal <i>et al.</i> (1996) | 健康者 過去 5 年間の 1 箱・年以上の喫煙歴のある者は除外 | 18～35 歳 男女 371 人 黒人及び白人 | 2.33 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m ² 無作為に選択した 1 濃度に曝露 | 0 0.12 0.18 0.24 0.30 0.40 | 調査範囲の年齢では被験者が若いほど、FEV ₁ は大きく減少し、年齢が O ₃ 曝露に対する反応性に影響した。 |
| McDonnell <i>et al.</i> (1999) | 健康者 非喫煙者 1980～1993 年に米国 EPA で行われた O ₃ 曝露実験の二次解析 | 18～36 歳 男性 485 人 | 2 時間 安静 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 安静 5 L/min/m ² 中度間欠運動 16.4 ± 1.9 (SD) L/min/m ² 重度間欠運動 19.7 ± 1.4 (SD) L/min/m ² | 0.0 0.12 0.18 0.24 0.30 0.40 | 既報 (McDonnell <i>et al.</i> , 1997) で報告した FEV ₁ 反応に関する非線形曝露反応モデルを、485 人の O ₃ に対する FEV ₁ と症状の曝露-反応データにあてはめた結果、中等度または重度の咳、息切れ、深吸気の痛み症状を経験した個人の割合は、濃度、分時換気量、および時間の関数により正確に示すことができた。O ₃ に対する息切れ、深い吸気時の痛み、咳の反応は、年齢に反比例した。 |
| McDonnell <i>et al.</i> (2007) | 健康者 非喫煙者 白人 1980～1993 年に米国 EPA で行われた O ₃ 曝露実験の二次解析 | 18～35 歳 男性 541 人 | 2～3 時間、6～7.6 時間 安静 短時間間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分、3 時間目は休憩 30～45 分) 長時間間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 30 分) 5 L/min/m ² ～35 L/min/m ² | 0.0 0.08 0.10 0.12 0.16 0.18 0.24 0.30 0.40 | O ₃ 曝露が FEV ₁ に与える影響パラメータについて、データの二次解析により数学的な曝露-反応モデルの構築を試みた。その結果、O ₃ に対する反応性は、年齢とともに減少すること、体の大きさ (体表面積) と関係すること、分時換気量よりも O ₃ 濃度の変化により影響されることが示された。 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 年齢に関する主な結果 |
|-------------------------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18～60 歳 | | | | | |
| Passannante <i>et al.</i> (1998) | 健康者 非喫煙者 | 18～59 歳 男性 28 人、女性 34 人 | 1.5 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 17.5 L/min/m ² | 0.42 | O ₃ に対する反応の強弱によって高反応群（FEV ₁ が 15% 以上減少した群）42 人と、弱反応群（FEV ₁ の減少が 5% 以下であった群）20 人に分けたところ、35 歳未満は高反応群に多く分類された。 |
| Hazucha <i>et al.</i> (2003) | 健康者 非喫煙者 | 青年層（18～35 歳） 男性 125 人、女性 73 人 中年層（36～60 歳） 男性 21 人、女性 21 人 | 1.5 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 20 L/min/m ² | 0.42 | 平均 FEV ₁ 低下率（低下幅）は、青年層（18～35 歳）の男性が -16.3%（幅 +1～-44%）、青年層の女性が -16.6%（幅 +2～-53%）、中年層（36～60 歳）の男性が -11.6%（幅 0～-63%）、中年層の女性が -6.4%（幅 +2～-28%）であり、FEV ₁ の大幅な低下は青年層にほぼ限られ、中年層よりも青年層のほうがばらつき（感受性の違い）が大きかった。 |

表 12 未成年層、中高年層に対する O₃ の呼吸機能影響や症状を調査した研究（年齢順）

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 年齢層別の主な結果 |
|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8～18 歳 | | | | | |
| McDonnell <i>et al.</i> (1985a) | 健康者 喫煙状況記載なし 白人 | 8～11 歳 男性 23 人 | 2.5 時間 間欠運動（最初の 2 時間に休憩 15 分と運動 15 分を反復） 35 L/min/m ² | 0 0.12 | FEV ₁ は O ₃ 曝露後に清浄空気と比べて低下し、曝露翌朝においても O ₃ 曝露による低下がわずかにみられた。PEF についても清浄空気と比較し O ₃ 曝露後の低下がみられ、FVC の低下、息切れ、深吸気時の痛みが増加した。FEF _{25-75%} 、特異的気道抵抗（SRaw）、咳、呼吸数、V _T には変化はなかった。 |
| Koenig <i>et al.</i> (1988) | 健康者 喫煙状況記載なし 喘息患者 喫煙状況記載なし | 12～17 歳 男性 5 人、女性 7 人 12～17 歳 男性 9 人、女性 3 人 | 1 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 32.8 L/min（健康者群）、35.2 L/min（喘息患者群） 0.30 ppm NO ₂ との複合曝露あり | 0 0.12 | 健康者群では呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、R _T 、V _{max50} 、V _{max75} 、FRC、V _{tg} ）への影響はみられなかった。喘息患者群では、O ₃ 曝露後の V _{max50} の低下がみられたが、FEV ₁ 、R _T 、PEF、症状重症度については変化はみられなかった。 |
| Koenig <i>et al.</i> (1985) | 健康者 喫煙状況記載なし 喘息患者 喫煙状況記載なし | 13～18 歳 男性 4 人、女性 6 人 11～18 歳 男性 4 人、女性 6 人 | 1 時間 安静 0.12 ppm NO ₂ 曝露あり | 0 0.12 | 曝露前、曝露開始から 30 分後、曝露直後に呼吸機能（ピークフロー、R _T 、V _{tg} 、V _{max50} 、V _{max75} 、FEV ₁ ）、また、曝露日の夕方から夜にかけて 3 から 4 時間ごとにピークフローを再度測定したが、喘息患者群、健康者群ともに、O ₃ 及び NO ₂ の曝露による一貫した呼吸機能の変化はみられず、曝露中の SaO ₂ も曝露による変化はみられなかった。曝露後 24 時間以内に顕著な自覚症状の報告はなかったが、喘息患者群は健康者群と比べ自覚症状のスケールが大き |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 年齢層別の主な結果 |
|------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | かった。 |
| 45～89 歳 | | | | | |
| Superko <i>et al.</i> (1984) | 健康者 喫煙状況記載なし | 平均 48.0 歳 6 人 (性別記載なし) | 1 時間 連続運動 35 L/min | 0 0.20 0.30 | 呼吸機能 (RV、FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%}) について、O ₃ 曝露による反応はなかった。 |
| Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1987b) | 健康者 非喫煙者 | 51～76 歳 男性 8 人、女性 8 人 | 2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 25 L/min | 0 0.45 | FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{3.0} については O ₃ 曝露により低下したが、FEF _{25-75%} 、FEF _{75%} については低下はなかった。自覚症状については、ろ過空気曝露後より O ₃ 曝露後の方が報告数が多かった。本報における高齢者の結果を若い被験者を対象に行った同様の既存研究 (Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1984) 等) と比較すると、高齢者は若年者よりも O ₃ に対する反応性が低いことが示唆された。 |
| Bedi <i>et al.</i> (1988) | 健康者 少なくとも調査の 3 年前からの非喫煙者 | 51～76 歳 男性 8 人、女性 8 人 | 2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 26 L/min 1 週間以上の間隔をあけて 3 回曝露 | 0.45 | 曝露前と最後の運動終了の 5 分後に呼吸機能検査を行った結果、3 回の曝露の間で呼吸機能の低下の平均値に差はみられなかった。個々の曝露前後の呼吸機能変化の再現性を線形近似および曝露間の相関係数で評価した結果、FVC および FEV ₁ において、近似関数の傾きは 1 と異なり、相関係数はゼロと差はなかった。以上の結果から、高齢者は同様の O ₃ 曝露に対して一貫した反応を示さない可能性があることが示唆された。 |
| Frampton <i>et al.</i> (2017)、 Arjomandi <i>et al.</i> (2018) | 健康者 非喫煙者 | 55～70 歳 男性 35 人、女性 52 人 | 3 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 15～17 L/min/m ² | 0 0.070 0.120 | FEV ₁ 、FVC は曝露前と比較してろ過空気曝露後に増加し曝露終了 22 時間後も増加したままだった。O ₃ 曝露直後の増加は O ₃ 濃度に依存して抑制され、曝露 22 時間後にも同様の濃度依存性の増加抑制がみられた。混合影響モデルによる解析ではろ過空気曝露と比較し 0.070 ppm O ₃ 曝露の FEV ₁ 、FVC への影響はみられず、0.120 ppm O ₃ 曝露では影響がみられた。これらの O ₃ 曝露の影響に年齢、性別による差はみられなかった。 |
| Reisnauer <i>et al.</i> (1988) | 健康者 3 年以内喫煙なし | 55～74 歳 男性 9 人、女性 10 人 | 1 時間 一時的な運動 (休憩 50 分、運動 10 分) 7 人 間欠運動 (休憩 20 分、運動 10 分) 12 人 安静時換気量の 3 倍 | 0 0.20 0.30 | 男性被験者においてはいずれの O ₃ 濃度においても呼吸機能 (R _T 、FRC、FVC、FEV ₁) に差はみられなかったが、女性被験者では R _T (全呼吸抵抗) がベースラインと比較して増加した。 |
| Drechsler-Parks (1995b) | 健康者 5 年以内喫煙なし | 56～71 歳 男性 9 人 | 2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 25、40、55 L/min ろ過空気曝露は 25 L/min | 0 0.45 | 曝露前後の呼吸機能変化率は、FVC、FEV _{1.0} については 3 回全ての O ₃ 曝露後、ろ過空気曝露後と比較して大きかったが、FEF _{25-75%} 変化率の差はみられなかった。FVC 低下率は 3 回の O ₃ 曝露間で差はなく、FEV _{1.0} 低下率は換気量 40L/min と 55L/min の O ₃ 曝露間に差はなかったが、換気量 25L/min での O ₃ 曝露よりは大きかった。MVV については曝露間で差はみられず、RV については 55L/min の O ₃ 曝 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 年齢層別の主な結果 |
|-----------------------------------------|-----------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | 露によって上昇した。症状に関しては、3回のO ₃ 曝露後にろ過空気曝露よりも多くの被験者が報告したが、換気量の増加に伴う症状報告数の増加はなかった。この実験による高齢者の呼吸機能低下は同程度のO ₃ 吸入量の若年者で観察された先行研究で示された結果よりも小さく、高齢者ではO ₃ 曝露による呼吸機能の反応性が低いことが示唆される。 |
| Bedi <i>et al.</i> (1989) | 健康者 非喫煙者 | 60～89歳 男性10人、女性6人 | 2時間/日×3日間の後、2日間間隔をあげ2時間の再曝露 間欠運動（運動20分、休憩20分） 25 L/min ろ過空気曝露は単回曝露 | 0 0.45 | 反復曝露第1、2日目においてFVC、FEV ₁ 、FEV ₃ は平均としてわずかに低下するが、若齢者を対象とした既存報告と異なり第2日目の反応増大は示されなかった。曝露第3日の適応は曝露の無い72時間持続した。 いずれの症状についても曝露日による明確な差異はみられなかったが、O ₃ 曝露日の症状報告総数はろ過空気曝露日の3倍に増加した。 |
| Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1990) | 健康者 非喫煙者 | 60～79歳 男性7人、女性5人 | 1時間 連続運動 25.3 L/min 2時間 間欠運動（運動20分、休憩20分） 25.2 L/min | 0 0.45 | FEV _{0.5} 、FEV _{1.0} 、FEV _{3.0} 、PEFRについては曝露前後と曝露気体の2要因の交互作用（two-way interaction）がみられ、運動条件に関わらずO ₃ 曝露後の影響があることが示された。FVCはろ過空気曝露とO ₃ 曝露の間で差はなかった。FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} 、FEF _{25%} 、MVVについては曝露気体、運動条件に関わらず、4回の曝露全てで曝露後の低下がみられた。自覚症状についても曝露前後、曝露気体、運動条件による差はなかった。 |
| Gong <i>et al.</i> (1997b) | 健康者 半数は過去喫煙者 | 平均65歳 男性10人 | 4時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 20 L/min | 0 0.24 | 清浄空気に比してO ₃ 曝露中にFEV ₁ が減少し、その減少は時間とともに増加する傾向にあった。 |

表 13 喫煙がO₃の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究（曝露濃度順）

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 喫煙の影響に関する主な結果 |
|-------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kagawa (1983a) | 健康者 非喫煙者 喫煙者 | 19～23歳 男性6～15人 過去の調査と合わせ、喫煙者、非喫煙者、全被験者にグループ化し解析 | 2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） SO ₂ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ との複合曝露あり | 0 0.15 0.3 | Gaw/Vtgの低下は、非喫煙者への0.15ppm O ₃ 単独曝露、全被験者のO ₃ 単独及びO ₃ 複合曝露時にみられた。 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 喫煙の影響に関する主な結果 |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kagawa (1984) | 健康者 非喫煙者 10 人 喫煙者 7 人 | 19～23 歳 男性 17 人 | 2 時間 安静、間欠運動（運動 10 分、休憩 50 分）、間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 50W 60 rpm 又は 50 rpm 被験者を 3 つのグループに分け 2 つの濃度に曝露 | 0 0.15 0.3 0.45 0.5 | 非喫煙者は O ₃ に対してより呼吸機能（Gaw/Vtg）への反応性が高かった。 |
| Frampton <i>et al.</i> (1997) | 健康者 非喫煙者 56 人 喫煙者 34 人（12.8 ±9.2（SD） pack-years） | 18～40 歳 男性 64 人、女性 26 人 | 4 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 25 L/min/m ² | 0 0.22 | O ₃ 曝露前後の FEV ₁ の変化率は喫煙者の方が非喫煙者よりも小さく、非喫煙者 56 人中 16 人（28.6%）、喫煙者 34 人（11.8%）中 4 人が O ₃ への反応性（FEV ₁ が 15% 以上低下）を示した。呼吸機能の O ₃ 反応性の予測因子を求めるため、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、喫煙量（pack-yr）と O ₃ 反応性の低下との間に関連がみられた（オッズ比[OR] 0.87）。O ₃ 曝露後に報告された症状は、咳、呼吸困難、胸部圧迫、胸痛、および咽頭炎が主であり、喫煙者の症状スコアは非喫煙者よりも低かったが、差があったのは咳のみであった。 曝露による FEV ₁ 低下が 15% 以上の「反応者」と 5% 以下の「非反応者」のうち、反応者 16 人（喫煙 3 人、非喫煙 13 人）、非反応者 23 人（喫煙 11 人、非喫煙 12 人）に追加の曝露試験（ろ過空気、0.22 ppm O ₃ ）を行ったところ、喫煙者群、非喫煙者群ともに反応は一貫していた。反応者に対し曝露終了 18 時間後に呼吸機能検査を行った結果、全員が曝露終了直後と比べ呼吸機能が回復していた。症状については、ろ過空気曝露後は喫煙者群の症状スコアが非喫煙者群よりも高かったが、O ₃ 曝露後の喫煙者群のスコアは非喫煙者群よりも低かった。 |
| Bates <i>et al.</i> (2014) | 健康者 非喫煙者 健康者 喫煙者（喫煙歴 6±4 年） | 25±6 歳 男性 17 人、女性 13 人 24±4 歳 男性 19 人、女性 11 人 | 1 時間 連続運動 15 L/min/m ² | 0 0.30 | 喫煙群、非喫煙者群とも FEV ₁ は減少したが、喫煙者群と非喫煙者群の反応差に相違はみられなかった。一方、喫煙者群では死腔換気量（V _D ）の低下とカプノグラムの第Ⅲ相（肺泡プラトー）の傾き（S _N ）の増加がみられた。非喫煙者群に比べ、喫煙者群では FEV ₁ が大きく低下した被験者は少なく、S _N 大きく増加した被験者が多かった。非喫煙者群と喫煙者群で O ₃ 取り込み量に差はなかったが、死腔率（V _D /V _T ）は非喫煙者群でのみ O ₃ 曝露中に増加したことから、喫煙者群では非喫煙者群に比べ吸入した O ₃ が死腔周辺に分配される傾向が示唆された。 |
| Folinsbee <i>et al.</i> | 健康者 非喫煙者 | 平均 24.6 歳（男性）、 平均 23 歳（女性） | 2 時間 安静、間欠運動（運動 15 分、休憩 15 | 0 0.37 | 被験者の多くは、O ₃ 曝露によって咽喉刺激感、咽頭・気管の痛み、咳などの症状が起こった。症状に男女差、喫煙状況による差はなか |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 喫煙の影響に関する主な結果 |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1975) | 喫煙者(男性7人、 女性3人) | 男性20人、女性8人 | 分) 安静時の2.5倍 計6群、各群5人 | 0.50 0.75 | った。 |
| Kerr <i>et al.</i> (1975) | 健康者 非喫煙者 健康者 喫煙者 | 平均29.6±7.1 (SD) 歳 男性10人 平均31.6±12.5 (SD) 歳 男性9人、女性1人 | 6時間 間欠運動(運動15分を2回) 換気量44 L/min | 0 0.5 | 非喫煙者(特に胸部不快感および咳のある被験者)について呼吸機能に低下がみられ、特にFVCとFEV _{3.0} で顕著であった。SGawは大幅に低下し、一部の症状のある非喫煙者、咳や胸部の不快感を経験している被験者では、14%の低下がみられた。O ₃ 曝露に対し喫煙者のSGawにほとんど変化はみられなかった。また、非喫煙者は10人全員が1つ以上の症状を訴えたのに対し、喫煙者で症状を訴えたのは10人中4人であり、この4人の年齢は若く、喫煙期間は短かった。 |
| Emmons <i>et al.</i> (1991) | 健康者 喫煙者 6ヶ月間の禁煙に 成功した曝露群9 人、対照群6人 には、禁煙前と同 様の曝露を再度実施 | 24~58歳 男性8人、女性26人 | 2時間 一時的な運動(曝露開始90分後から 5分間運動) 自転車エルゴメーター150kpm/min O ₃ 曝露群18人、 ろ過空気曝露群(対照群)16人 | 0 0.40 | 禁煙前はO ₃ 曝露によるFVC、FEV ₁ 、MMFの変化はなかったが、禁煙後にはO ₃ への感受性が亢進し、MMFはO ₃ 曝露後に曝露前と比較し22.5%の低減(3.86±1.32から2.99±0.94 L/s)がみられた。FEV ₁ は曝露によって低減し、FVCはほぼ変化がなかった。禁煙後のMMFベースライン値上昇とO ₃ 曝露による低下との間には相関がみられ(r=0.88)、MMFベースライン上昇の大きい被験者はO ₃ 曝露によるMMF低下も大きかった。快適感(乾性の咳、眩暈の増加で評価)については、禁煙前にはO ₃ 、ろ過空気の曝露による変化は報告されなかったが、禁煙後にはO ₃ 曝露による快適感の低下がみられた。 |

表 14 喘息患者への呼吸機能の影響を調査した研究(曝露濃度、曝露時間、運動条件順)

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 主な結果 |
|-----------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Weymer <i>et al.</i> (1994) | 喘息患者(運動誘 発性喘息群9人、 非運動誘発性喘 息群12人) 非喫煙者 | 19~40歳 男性12人、女性9人 0.4 ppm 曝露は12人 | 1時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 27 L/min | 0 0.1 0.25 0.4 | ろ過空気、0.1、0.25 ppm O ₃ 曝露によるFEV ₁ 、FVCの変化は被験者の運動誘発性喘息の有無にかかわらずみられなかった。0.4 ppm O ₃ 曝露では、曝露終了5分後のFEV ₁ が低下し(平均-0.35±0.37 (SD)L又は-9.6%)、呼吸器症状が出現したが、運動誘発性喘息の有無による差はみられなかった。 |
| Koenig <i>et al.</i> (1985) | 健康者 喫煙状況記載な し 喘息患者 | 13~18歳 男性4人、女性6人 11~18歳 男性4人、女性6人 | 1時間 安静 0.12 ppm NO ₂ 曝露あり | 0 0.12 | 曝露前、曝露開始から30分後、曝露直後に呼吸機能(ピークフロー、R _T 、V _T 、V _{max50} 、V _{max75} 、FEV ₁)、また、曝露日の夕方から夜にかけて3から4時間ごとにピークフローを再度測定したが、喘息患者群、健康者群ともに、O ₃ 及びNO ₂ の曝露による一貫した呼吸機能の変化はみられず、曝露中のSaO ₂ も曝露による変化はみ |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 主な結果 |
|------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 喫煙状況記載なし | | | | られなかった。曝露後 24 時間以内に顕著な自覚症状の報告はなかったが、喘息患者群は健康者群と比べ自覚症状のスケールが大きかった。 |
| Molfino <i>et al.</i> (1991) | 季節的な喘息症状のある軽度アトピー性喘息患者 非喫煙者 6 人 過去喫煙者 1 人 | 21~64 歳 男性 4 人、女性 3 人 | 1 時間 安静 | 0 0.12 | O ₃ 曝露による FEV ₁ の変化はみられなかった。 |
| Hanania <i>et al.</i> (1998) | 軽度喘息患者 (花粉アレルギー有) 非喫煙者 | 18~49 歳 男性 9 人、女性 6 人 | 1 時間 安静 | 0 0.12 | O ₃ 曝露後とろ過空気曝露後との間で FEV ₁ に差はみられなかった。 |
| Koenig <i>et al.</i> (1988) | 健康者 喫煙状況記載なし 喘息患者 喫煙状況記載なし | 12~17 歳 男性 5 人、女性 7 人 12~17 歳 男性 9 人、女性 3 人 | 1 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 32.8 L/min (健康者群)、35.2 L/min (喘息患者群) 0.30 ppm NO ₂ との複合曝露あり | 0 0.12 | 健康者群では呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC、R _T 、V _{max50} 、V _{max75} 、FRC、V _{tg}) への影響はみられなかった。喘息患者群では、O ₃ 曝露後の V _{max50} の低下がみられたが、FEV ₁ 、RT、PEF、症状重症度についての変化はみられなかった。 |
| McBride <i>et al.</i> (1994) | 健康者 非喫煙者 喘息患者 非喫煙者 | 18~35 歳 男性 4 人、女性 4 人 メサコリン反応陰性 18~41 歳 男性 5 人、女性 5 人 メサコリン反応陽性 | 90 分 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 23 L/min/m ² | 0 0.120 0.240 | 健康者群、喘息群のいずれにおいても、呼吸機能 (FEV ₁ 、R _T 、FVC、V _{max50} 、V _{max75}) に変化はみられなかった。 |
| Linn <i>et al.</i> (1994) | 健康者 非喫煙者 喘息患者 非喫煙者 | 22~41 歳 男性 8 人、女性 7 人 18~50 歳 男性 13 人、女性 17 人 | 6.5 時間×2 日間 間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 30 分) 29 L/min 100 µg/m ³ H ₂ SO ₄ との複合曝露あり | 0 0.12 | O ₃ 単独曝露、O ₃ と H ₂ SO ₄ の混合曝露では、呼吸機能 (FEV ₁) の減少がみられたが、2 日目の反応は 1 日目と比べ減少した。O ₃ 曝露による FEV ₁ の減少は喘息患者群と健康者群で異ならなかった。 |
| Holz <i>et al.</i> (1999) | 軽度喘息患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 平均 30 歳 男性 5 人、女性 10 人 平均 28 歳 男性 10 人、女性 11 人 | 3 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 14 L/min/m ² | 0 0.125 0.250 | 症状については、0.250 ppm O ₃ 曝露とろ過空気曝露の間で下気道の症状スコアに差があった。 呼吸機能については、FEV ₁ と VC は健康者群、喘息患者群ともに 0.250 ppm O ₃ 曝露終了 1 時間後にベースラインと比較して減少したが、曝露終了 24 時間後には O ₃ 曝露の影響はみられなかった。 O ₃ 曝露後の症状、FEV ₁ と VC の変化について、被験者群間で差は |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 主な結果 |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | みられなかった。 |
| Holz <i>et al.</i> (2002) | 軽度喘息患者 非喫煙者 アレルギー性鼻 炎患者 非喫煙者 | 20～53 歳 男性 6 人、女性 5 人 19～48 歳 男性 16 人、女性 6 人 | 3 時間 (0.125、0.25 ppm) 3 時間/日×4 日間 (0.125 ppm) 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 28.6 L/min | 0 0.125 0.25 | 曝露直後の FEV ₁ と VC の反応は両被験者群で類似しており、0.25 ppm への O ₃ 曝露によりろ過空気曝露と比較して低下がみられた。0.125 ppm O ₃ の反復曝露では、アレルギー性鼻炎患者群では FEV ₁ についてわずかだが適応反応がみられたが、喘息患者では適応反応はみられなかった。 |
| Horstman <i>et al.</i> (1995) | 喘息患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 18～35 歳 男性 7 人、女性 10 人 13 人 (性別記載なし) | 7.6 時間 間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、 昼食休憩 35 分) 喘息患者 14.2 L/min/m ² 健康者 15.3 L/min/m ² | 0 0.16 | FEV ₁ 及び FEV ₁ /FVC% は、O ₃ 曝露において、健康者群 (-9.8%, -1%) より喘息患者群 (-19.4%, -6.2%) で顕著に減少した。また、喘息患者群では喘鳴が生じた人数がろ過空気曝露 (17 人中 1 人) に対し O ₃ 曝露後 (17 人中 9 人) で増加したが、健康者群ではろ過空気曝露、O ₃ 曝露ともに喘鳴はみられなかった。O ₃ に高反応性だった喘息患者 8 人は低反応性喘息患者 9 人と比べ、ベースラインの予測%FEV ₁ と FEV ₁ /FVC (%) がより低かった。また、喘息患者群 17 人中 6 人は、曝露前又は曝露中又は両方で気管支拡張剤の吸入を要望したため投薬したところ、呼吸機能低下の一時的な緩和がみられたが、曝露終了時の測定では、投薬をしなかった喘息患者よりも、投薬をした喘息患者の方が O ₃ による FEV ₁ と FEV ₁ /FVC の低下が大きかった。 |
| Chen <i>et al.</i> (2004) | 喘息患者 非喫煙者 | 18～36 歳 男性 13 人、女性 1 人 | 1 時間 連続運動 25 L/min/m ² | 0 0.2 | 呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC、SRaw) について、ろ過空気曝露と O ₃ 曝露で差はみられなかった。下気道症状 (吸気時の胸の痛み、胸の圧迫感、息切れ、咳、痰の生成) の症状スコアはろ過空気曝露よりも O ₃ 曝露で高かった。 |
| Linn <i>et al.</i> (1975) | 喘息患者 (COPD の可能性のある 患者数人) 非喫煙者 7 人 喫煙者 6 人 過去喫煙者 9 人 | 19～59 歳 男性 20 人、女性 2 人 | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分間、休憩 15 分 間) 安静時換気量の 2 倍 臭気対照あり (0.08 ppm O ₃ を 3 分 間) | 0 0.2 ~ 0.25 | 呼吸機能については、TLC を除き、O ₃ 曝露はろ過空気、臭気対照曝露と比較して、また曝露前後で比較しても差はなかった。症状スコアは O ₃ 曝露日にはろ過空気、臭気対照の曝露日よりわずかに増加した。 |
| Newson <i>et al.</i> (2000) | アトピー型喘息 患者 非喫煙者 | 21～42 歳 男性 4 人、女性 5 人 | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20 L/min/m ² | 0 0.2 | 運動直後 (O ₃ 曝露直後) の FEV ₁ や IC は O ₃ の吸入により低下した。 |
| Mudway <i>et al.</i> (2001) | 軽度喘息患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 21～48 歳 男性 9 人、女性 6 人 19～32 歳 男性 6 人、女性 9 人 | 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20 L/min/m ² | 0 0.2 | O ₃ 曝露により FEV ₁ の減少 (健康者群中央値: -8.0%、喘息患者群中央値: -3.2%) はみられたが、喘息患者群及び健康者群の間に違いはみられなかった。 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 主な結果 |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stenfors <i>et al.</i> (2002) | 喘息患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 21～48歳 男性9人、女性6人 19～31歳 男性6人、女性9人 | 2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 20 L/min/m ² | 0 0.2 | O ₃ 曝露により、健康者群ではFEV ₁ とFVCが、喘息患者ではFVCが減少した。健康者群と喘息患者群でO ₃ 曝露による呼吸機能の低下に顕著な差はみられなかった。 |
| Stenfors <i>et al.</i> (2010) | 喘息患者 非喫煙者 ブデソニドを一定用量、毎日投与 | 21～55歳 男性8人、女性5人 | 2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 20 L/min/m ² | 0 0.2 | O ₃ 曝露により、FVCとFEV ₁ が減少し、sRawが増加した。O ₃ によるFEF _{25-75%} への影響は観察されなかった。 |
| Scannell <i>et al.</i> (1996) | 軽度喘息患者 非喫煙者（過去1年間に50本以下、6週間以内に喫煙していない） | 18～33歳 男性12人、女性6人 | 4時間 間欠運動（運動50分、休憩10分） 25 L/min/m ² | 0 0.2 | O ₃ 曝露によりFEV ₁ 、FVCは低下、sRawおよび下気道症状スコアは増加した。 健康者81人の呼吸機能、症状に関する結果（Balmes <i>et al.</i> (1996)、Aris <i>et al.</i> (1995)）と比較すると、運動による気管支収縮の影響の調整後、健康者群と喘息患者群の間でO ₃ 曝露前後の呼吸機能や下気道の症状スコアの変化に差はなかったが、喘息患者群ではsRawの増加がより大きくなる傾向があった。 |
| Nightingale <i>et al.</i> (1999) | 軽度アトピー性 喘息患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 平均26.6歳 男性4人、女性6人 平均27.3歳 男性6人、女性4人 | 4時間 間欠運動（運動20分、休憩10分） エルゴメーター50W | 0 0.2 | 清浄空気曝露と比べてO ₃ 曝露によりFEV ₁ は健康者群で平均6.7±2.2（SE）%、喘息患者群で平均9.3±2.3（SE）%に低下した。O ₃ 曝露によるFEV ₁ の低下は曝露終了直後が最大であり、健康者群と喘息患者群でFEV ₁ の最大の低下に違いはみられなかった。 |
| Basha <i>et al.</i> (1994) | 喘息患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 18～45歳 男性5人 男性5人 | 6時間 間欠運動（運動30分、休憩30分） 5 L/min/L VC | 0 0.2 | FEV ₁ 、FVC、FEV ₁ /FVC、FEF _{25-75%} は、いずれの被験者群、曝露気体においても曝露前後で変化はみられず、FEV ₁ とFVCの曝露前後の変化率も同様であった。 |
| Jorres <i>et al.</i> (1996) | 軽度アレルギー性喘息患者 非喫煙者 喘息のないアレルギー性鼻炎患者 非喫煙者 | 平均26歳 男性13人、女性11人 平均25歳 男性6人、女性6人 | 3時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 平均29.7～30.0 L/min | 0 0.250 | 上気道、下気道、一般の症状スコアは、ろ過空気曝露前後とO ₃ 曝露前後との間で異なったが、被験者群間で差はなかった。 ろ過空気と比較してO ₃ 曝露でFEV ₁ は喘息患者群平均12.5±2.2（SEM）%、鼻炎患者群平均14.1±3.0（SEM）%、健康者群平均10.2±3.5（SEM）%の低下がみられたが、FEV ₁ の変化は被験者群間では差はなく、呼吸機能変化量は症状変化と関連しなかった。 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 主な結果 |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 健康者 非喫煙者 | 平均 23 歳 男性 5 人、女性 5 人 | | | |
| Vagaggini <i>et al.</i> (1999) | 軽症間欠型喘息 患者（定期治療なし） 喫煙記載なし 軽症持続型喘息 患者（喘息症状を 定期的に投薬で コントロール） 喫煙記載なし | 19～35 歳 男性 6 人、女性 1 人 18～43 歳 男性 7 人 | 2 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 40 分） 25 L/min/m ² | 0 0.26 | 軽症間欠型喘息患者群（定期治療なし）では、O ₃ 曝露により自覚症状スコアがろ過空気と比較して上昇し、FVC 及び FEV ₁ は減少した。しかし、軽症持続型喘息患者群（喘息症状を定期的に投薬でコントロール）では曝露終了直後の FEV ₁ を除いて差はみられなかった。 |
| Vagaggini <i>et al.</i> (2010) | 軽～中程度の喘息 患者 非喫煙者 吸入コルチコステロイド 治療中 （曝露 24 時間前から 投薬中断） | 平均 32.6 歳 男性 13 人、女性 10 人 反応群（O ₃ 曝露とろ 過空気曝露の FEV ₁ の変化率が 10%より 大きい）8 人、非反応 群 15 人 | 2 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 40 分） 25 L/min/m ² | 0 0.3 | 対象者を反応群と非反応群の 2 群に分けたところ、曝露前のベースライン時の呼吸機能は、2 群で差はなかった。反応群では、O ₃ 曝露によりベースラインやろ過空気曝露時に比べて、FEV ₁ 、FVC、VC の減少がみられ、曝露終了 6 時間後には回復した。非反応群ではろ過空気曝露と比較して軽度だが減少がみられた。 |
| Bartoli <i>et al.</i> (2013) | 中等度の喘息患者 非喫煙者 80 人 喫煙者 18 人 過去喫煙者 22 人 吸入コルチコステロイド 治療中 79 人（曝露の 2 週間 前から通常の喘息治療を 中断） | 平均年齢 32.9±12.9 歳 男性 86 人、女性 34 人 FEV ₁ 応答者（ΔFEV ₁ が 10%以上）47 人 好中球応答者（痰中の 好中球数増加率 20%以上）71 人 | 2 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 40 分） 25 L/min/m ² | 0 0.3 | FEV ₁ のベースライン値が低い喘息患者と吸入コルチコステロイド治療を受けていない喘息患者は、より O ₃ に対する FEV ₁ の反応性が強い傾向があった。 |
| Kreit <i>et al.</i> (1989) | 喘息患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 18～34 歳 男性 4 人、女性 5 人 19～31 歳 男性 4 人、女性 5 人 | 2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30 L/min/m ² | 0 0.4 | O ₃ 曝露と FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ %, FEF _{25-75%} 、IC 低下との関連が喘息患者群、非喘息患者群で共にみられた。O ₃ 曝露後の sRaw の上昇は喘息患者群のみでみられた。O ₃ 曝露による FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、FEF _{25-75%} の低下率は喘息患者群の方が非喘息患者群よりも大きかった。咳、息切れ、胸部不快感、深呼吸の困難の症状は O ₃ 曝露後の喘息 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換気量 | O ₃ (ppm) | 主な結果 |
|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | 患者群、非喘息患者群で増加した。症状スコアは喘息患者群と非喘息患者群で差はみられなかった。 |
| Hiltermann <i>et al.</i> (1995) | 健康者 非喫煙者 喘息患者 非喫煙者 | 20～44 歳 男性 5 人、女性 1 人 22～27 歳 男性 6 人 | 2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20L/min/m ² ろ過空気 2 回曝露 | 0 0.4 | O ₃ 曝露直後の FEV ₁ は、ベースライン時と比較して健康者群で平均 15.3±3.7 (SEM) %、喘息患者群で平均 15.2±4.0 (SEM) %低下した。 |
| Gong <i>et al.</i> (1997a) | 喘息患者 直近 2 年の喫煙なし | 19～48 歳 男性 8 人、女性 2 人 | 3 時間/日×5 日間 反復曝露最終日から 4 日後と 7 日後 に再曝露 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 32 L/min ろ過空気曝露は 3 時間/日×2 日間 | 0 0.4 | 曝露開始 1 日目、2 日目までは呼吸器症状や FEV ₁ の変化など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着いた。O ₃ の反復曝露 1 日目、2 日目、5 日目の FEV ₁ の低下は、曝露前に対しそれぞれ平均-35%、-34%、-6%であった。反復曝露から 4 日後、7 日後の O ₃ の再曝露後の FEV ₁ の低下は、それぞれ平均-15%と-17%であり、反復曝露 5 日目にみられた適応反応は一部失われていた。 |

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

4. 気道反応性に関する知見の整理結果

気道反応性とは、気道が気道収縮物質に対して収縮反応を示す度合いのことであり、気道過敏性は、通常よりも過剰な収縮反応を起こすことをいう。気道反応性の亢進（気道過敏性の増悪）とは、低刺激に対する過反応であり、喘息の最も特徴的な生理学的異常である。

気道過敏性の程度は、一定の気道収縮を誘発するのに必要な刺激物質の量や濃度で表すのが一般的である。刺激物質としては、アセチルコリン、メサコリン、ヒスタミン等が用いられる。刺激物質を低濃度より順次高濃度まで吸入投与することにより生じる気道狭窄反応をスパイロメーターや連続呼吸抵抗測定装置を用いて計測する。気道過敏性の程度を示す指標として主に用いられているのは、一定の気道収縮を誘発するのに必要な刺激物質（アセチルコリン等）の量や濃度であり、清浄空気曝露時からの変化量が報告されている。

ここでは、気道反応性について、健康者を対象とした研究、喘息患者と健康者への影響を比較した研究、抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響について記載した。

4.1. 健康者への影響

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、香川と津留 (1980)、Gong *et al.* (1986)、Folinsbee *et al.* (1988)、Horstman *et al.* (1990)がある。Horstman *et al.* (1990)は、0.08 ppm、0.10 ppm、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 PD₁₀₀（特異的気道抵抗 (SRaw) を 100%増加させるために必要なメサコリン量）が減少を示したと報告しており、Folinsbee *et al.* (1988)も 0.12 ppm O₃ を 6.6 時間曝露した結果、気道反応性の亢進がみられたと報告している。その他、0.12~0.3 ppm O₃ を 1~2 時間曝露した香川と津留 (1980)、Gong *et al.* (1986)についても、O₃ 曝露による気道反応性の亢進を報告している（表 15）。

なお、O₃ 曝露による気道反応性の亢進の持続時間については曝露後 24 時間以内に解消する可能性があるとする報告 (Holtzman *et al.* (1979)、Folinsbee and Hazucha (1989)) がある一方、O₃ 曝露 18~20 時間後にも気道反応性の亢進がみられたとする報告もある (Golden *et al.* (1978)、Folinsbee and Hazucha (2000)、Foster *et al.* (2000))。

4.2. 喘息患者への影響

喘息患者と健康者を対象に O₃ を曝露し、気道反応性の亢進を調査した研究としては、Kreit *et al.* (1989)、Hiltermann *et al.* (1995)がある。Kreit *et al.* (1989)は、喘息患者群と健康者群において曝露後の sRaw を 100% 上昇させるメサコリン量 PC₁₀₀ の低下率は同程度であったと報告しているが、Hiltermann *et al.* (1995)は、メサコリン投与後の FEV₁ の最大低下率は、喘息患者群と健康者群において同程度であったが、FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度 PC₂₀ については、健康者群では過空気曝露と比較して O₃ 曝露後に低下したが、喘息患者群では O₃ 曝露後と過空気曝露後の差はなかったと報告している（表 15）。

4.3. 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響

O₃ の曝露が抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響を調査した研究としては、Molfino *et al.* (1991)、Ball *et al.* (1996)、Jorres *et al.* (1996)、Hanania *et al.* (1998)、Kehrl *et al.* (1999)、Holz *et al.* (2002)、Chen *et al.*

1 (2004)がある。Molfino *et al.* (1991)はアトピー性喘息患者を安静条件下で1時間0.12 ppm O₃に曝露した結
2 果、O₃曝露によりアレルギーへの気道反応性を亢進する可能性が示唆されたと報告している。一方で、
3 その再試験である Hanania *et al.* (1998)や、同様の実験を行った Ball *et al.* (1996)は、O₃曝露はアレルギー
4 への気道反応性に影響を及ぼさなかったと報告している。Chen *et al.* (2004)は喘息患者を0.2 ppm O₃に連
5 続運動条件下で1時間した結果、O₃曝露はアレルギーへの気道反応性に影響を及ぼさなかったと報告し
6 ている。一方、Jorres *et al.* (1996)はアレルギー性喘息患者とアレルギー性鼻炎患者を0.250 ppm O₃を間欠
7 運動条件下で3時間、Kehrl *et al.* (1999)は軽度のアトピー性喘息患者に0.16 ppm O₃を間欠運動条件下で
8 7.6時間、それぞれ曝露した結果、O₃曝露がアレルギーへの気道反応性を高めたと報告している。
9

表 15 健康な被験者及び喘息患者の気道反応性への影響を調査した研究（被験者、曝露濃度順）

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時 換気量、誘発刺激物質 | O ₃ (ppm) | 気道反応性に関する主な結果 |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 健康者 | | | | | |
| Horstman <i>et al.</i> (1990) | 健康者 非喫煙者 | 18～32 歳 男性 22 人 | 6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 約 39 L/min メサコリン | 0 0.08 0.10 0.12 | PD ₁₀₀ （SRaw を 100%増加させるために必要なメサコリン量）が、 0.08 ppm 以上の曝露濃度で減少を示した。 |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1988) | 健康者 非喫煙者 | 18～33 歳 男性 10 人 | 6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） FVC 1L 当たり 8 L/min メサコリン | 0 0.12 | O ₃ 曝露により SRaw が増加し、メサコリン誘発試験では、O ₃ 曝露 後は、ろ過空気曝露後の半量のメサコリンで 2 倍の SRaw 誘発が観察 された。 |
| Gong <i>et al.</i> (1986) | 長距離自転車競技選手 非喫煙者（11 年以上） | 19～30 歳 男性 15 人、女性 2 人 | 1 時間 連続運動 89 L/min 31℃の高温条件下 ヒスタミン | 0 0.12 0.20 | 0.12 ppm O ₃ 曝露時に 1 人、0.20 ppm O ₃ 曝露時に 9 人の被験者がろ 過空気曝露時と比較してヒスタミンによる気道過敏性増悪を示し た。 |
| 香川と津 留 (1980) | 健康者 喫煙者 3 人、非喫煙者 3 人 | 19～24 歳 男性 6 人 | 2 時間 安静 分時換気量記載なし 0.3 ppm SO ₂ 曝露あり アセチルコリン | 0 0.3 | 曝露 2 時間後に 0.25～2.0%のアセチルコリンを吸入し、Gaw/Vtg を 測定した結果、室内空気に比し O ₃ 単独曝露では 6 人中 4 人につい て、いずれかの濃度のアセチルコリンで気道反応性の亢進がみら れ、喫煙者の方が非喫煙者に比して気道反応性の亢進の程度が強か った。 |
| 健康者と喘息患者 | | | | | |
| Kreit <i>et al.</i> (1989) | 健康者 非喫煙者 喘息患者 非喫煙者 | 19～31 歳 男性 4 人、女性 5 人 18～34 歳 男性 4 人、女性 5 人 | 2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30 L/min/m ² メサコリン | 0 0.4 | 両被験者群とも O ₃ 曝露後に sRaw を 100%上昇させるメサコリン 量 PC ₁₀₀ が低下し、低下率は両者で同程度であった。 |
| Hiltermann <i>et al.</i> (1995) | 健康者 非喫煙者 喘息患者 非喫煙者 | 20～44 歳 男性 5 人、女性 1 人 22～27 歳 男性 6 人 | 2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/m ² ろ過空気は 2 回曝露 曝露後サルブタモールを吸 入 メサコリン | 0 0.4 | 曝露終了 12 時間後のメサコリン吸入負荷試験では、用量反応曲線 は、O ₃ 曝露とろ過空気曝露で異なり、健康者群の方が喘息患者群 よりも大きな影響を受けた。健康者群、喘息患者群とも、O ₃ 曝露後 のメサコリン投与後の FEV ₁ の最大低下率 MFEV ₁ はろ過空気曝露 後と比較して大きかったが、健康者群と喘息患者群との間には影響 の差はみられなかった。ろ過空気曝露 1 回目と 2 回目の比較では、 健康者群と喘息患者群ともに差はみられなかった。また、FEV ₁ を 20%低下させるメサコリン濃度 PC ₂₀ については、健康者群ではろ |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時 換気量、誘発刺激物質 | O ₃ (ppm) | 気道反応性に関する主な結果 |
|----|--------------|----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | 過空気曝露と比較して O ₃ 曝露後に低下したが、喘息患者群では O ₃ 曝露後と過空気曝露後の差はなかった。 |

表 16 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時 換気量 | O ₃ (ppm) | 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響に関する主な結果 |
|------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Molfino <i>et al.</i> (1991) | 軽度、安定的なアトピー性喘息患者 非喫煙者 7 人（過去喫煙者 1 人含む） | 21～64 歳 男性 4 人、女性 3 人 | 1 時間 安静 | 0 0.12 | O ₃ 曝露後、プラセボあるいはアレルゲン（ブタクサまたは芝）を曝露し、アレルゲン負荷試験を行った。その結果、O ₃ 曝露によるアレルゲン PC ₁₅ （FEV ₁ を 15%低下させるアレルゲン量）、メサコリン PC _{40V40p} （VC が 40%の時の流量を 40%低下させるメサコリン濃度）の低下がみられ、アレルゲンへの気道反応性を亢進する可能性が示唆された。 |
| Hanania <i>et al.</i> (1998) | 軽度喘息患者 非喫煙者 | 18～49 歳 男性 9 人、女性 6 人 | 1 時間 安静 Molfino <i>et al.</i> (1991) より被験者数を増やし、曝露濃度をより一定に保てる大きな曝露チャンバーを用いた再試験。 | 0 0.12 | FEV ₁ 、アレルゲン PC ₁₅ とも O ₃ 曝露後と過空気曝露後との間で差はみられず、O ₃ 曝露はアレルゲン反応性に影響を及ぼさなかった。 |
| Ball <i>et al.</i> (1996) | 軽度のアトピー性喘息患者 喫煙状況に関する記載なし | 19～34 歳 男性 6 人、女性 6 人 | 1 時間 安静 | 0 0.12 | 草アレルゲンに対する急性の気管支収縮応答は、安静条件下での 1 時間の 0.12 ppm O ₃ 曝露では増強しなかった。 |
| Holz <i>et al.</i> (2002) | 軽度気管支喘息患者 非喫煙者 アレルギー性鼻炎患者 非喫煙者 | 20～53 歳 男性 6 人、女性 5 人 19～48 歳 男性 16 人、女性 6 人 | 3 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 28.6 L/min 0.125 ppm の O ₃ への 3 時間/日、4 日間反復曝露あり | 0 0.125 0.25 | 曝露終了 20 時間後に FEV ₁ を 15%低下させるアレルゲン量を投与した結果、アレルギー性鼻炎患者群では、0.25 ppm での単回曝露と、0.125 ppm に 4 日間反復曝露した 20 時間後のアレルゲン吸入により、即時型反応として FEV ₁ が 20%以上低下した人数と平均 FEV ₁ 減少率が、過空気曝露群と比べて増加した。しかし、喘息患者では差はなかった。また、遅発型反応として FEV ₁ が 15%以上低下した被験者は、主に 0.125 ppm O ₃ を 4 日間反復曝露後のアレルギー性鼻炎患者でみられた。 |
| Kehrl <i>et al.</i> (1999) | 軽度のアトピー性喘息患者 喫煙状況に関する記載なし | 20～35 歳 男性 4 人、女性 5 人 | 7.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 45 分） 25 L/min | 0 0.16 | 曝露の翌朝、ハウスダストの吸入によるアレルゲン反応試験を行い、さらに曝露の翌々朝にヒスタミン気道過敏性反応試験を行い、FEV ₁ と、チリダニアレルゲン・ヒスタミン吸入による PC ₂₀ （FEV ₁ を 20%低減させるアレルゲン・ヒスタミン量）の変化を推定した。その結果、アレルゲン PC ₂₀ では、9 人中 7 人が O ₃ 曝露の方が低濃 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時 換気量 | O ₃ (ppm) | 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響に関する主な結果 |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | 度を示し、平均アレルギー PC ₂₀ が 0.58 倍にシフトし、反応性が亢進した。 |
| Chen <i>et al.</i> (2004) | 喘息患者 非喫煙者 | 18~36 歳 男性 13 人、女性 1 人 | 1 時間 連続運動 25 L/min/m ² | 0 0.2 | O ₃ 曝露 30 分後にダニ由来アレルギーを用いたアレルギー負荷試験を実施し、FEV ₁ を 15% 低下させるアレルギー濃度 PC ₁₅ を求めた。PC ₁₅ はろ過空気よりも O ₃ 曝露後で低値となる傾向がみられた。ただし、O ₃ 曝露による FEV ₁ の低下が大きい被験者は O ₃ 曝露後の PC ₁₅ が低くなる傾向がみられた。 |
| Jorres <i>et al.</i> (1996) | アレルギー性喘息患者 非喫煙者 喘息のないアレルギー性 鼻炎患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 平均 26 歳 男性 13 人、女性 11 人 平均 25 歳 男性 6 人、女性 6 人 平均 23 歳 男性 5 人、女性 5 人 | 3 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 29.7~30.0 L/min | 0 0.250 | 曝露終了 3 時間後にアレルギー吸入負荷試験を実施した。その結果、アレルギー性喘息患者、アレルギー性鼻炎患者において、O ₃ 曝露がアレルギーへの気道反応性を高めることが示唆された。 |

5. 炎症反応・肺の生体防御反応への影響に関する知見の整理結果

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には、上気道への影響、下気道への影響を調査した研究がある。

O₃ 曝露が上気道の炎症反応に及ぼす影響について調査した研究では、O₃ への曝露終了直後～24 時間後に鼻腔洗浄を行い、鼻腔洗浄液 (NLF) 中の好中球等の炎症関連細胞数や炎症誘発性サイトカイン、炎症メディエーター、鼻粘膜上皮透過性の指標となる NLF 中のアルブミン濃度等を調査している。調査された曝露濃度は 0.1～0.5 ppm、曝露時間は、0.5～6.6 時間である。

O₃ 曝露が下気道の炎症反応に及ぼす影響について調査した研究では、O₃ への曝露終了直後～24 時間後に喀痰の誘発や気管支肺胞洗浄、気管支生検を行い、誘発喀痰や気管支肺胞洗浄液 (BALF) や気管支生検試料について、好中球等の炎症関連細胞数や炎症誘発性サイトカイン、炎症メディエーターの調査等が行われている。また、O₃ 曝露が肺上皮透過性に及ぼす影響を調査するため、O₃ 曝露後に吸入した ^{99m}Tc-DTPA のクリアランスや BALF 中に流入したタンパク質濃度の調査等が行われている。調査された曝露濃度や曝露時間は、^{99m}Tc-DTPA のクリアランスは 0.100～0.4 ppm、1～2.25 時間、その他誘発喀痰や BALF、気管支生検試料については 0.06～0.4 ppm、1～7.6 時間である。

呼吸器の炎症や酸化ストレスの研究には、血液中の炎症マーカーや酸化ストレスマーカーを調査し、O₃ 曝露が全身性炎症に及ぼす影響を調査した研究もある。また、被験者の特性として既往症 (喘息患者、アトピー)、肥満、遺伝子多型、抗酸化サプリメントの摂取、抗炎症剤、抗生物質の投与、喫煙が与える影響を調査した研究がある。

肺の生体防御反応への影響については、粘液線毛機能や肺胞マクロファージの機能への影響を調査した研究、マクロファージの抗原提示に関する HLA-DR や CD80、CD86 等の抗原提示細胞が持つ共刺激物質の発現に及ぼす影響等の免疫反応への影響、ウイルス感染への影響、気道中の好酸球や好酸球の増殖、遊走、活性化を促す IL-5、IgE 生成を補助するアレルギー誘発性サイトカインである IL-4、IL-13 の変動等のアレルギー及び喘息関連反応への影響を調査した研究がある。調査された曝露濃度や曝露時間は、0.06～0.5 ppm、1～7.6 時間である。

これらは、いずれも各種指標 (BALF 中の好中球数等) のレベルないし清浄空気曝露時からの変化量として報告されている。

ここでは、疫学研究において炎症の指標として用いられている呼気一酸化窒素 (FeNO) への影響について記載した。

5.1. 呼気一酸化窒素への影響

O₃ 曝露が FeNO に及ぼす影響について調査した研究としては、Olin *et al.* (1999)、Nightingale *et al.* (2000)、Lay *et al.* (2007)、Barath *et al.* (2013)、Hoffmeyer *et al.* (2015) が健康者を、Newson *et al.* (2000) が喘息患者を、Nightingale *et al.* (1999) が健康者と喘息患者の両者を対象に調査し

1 ている。Nightingale *et al.* (1999)、Nightingale *et al.* (2000)、Olin *et al.* (1999)、Newson *et al.* (2000)、
2 Lay *et al.* (2007)、Barath *et al.* (2013)は、O₃曝露による呼気又は鼻腔中の NO 濃度の変化はみ
3 られなかったと報告しており、Hoffmeyer *et al.* (2015)は、曝露前と比較して O₃曝露直後に
4 FeNO が低下したと報告している。

5 関連して、Alfaro *et al.* (2007)では、呼気凝縮液 (EBC) 中の NO 代謝産物を調査しており、
6 O₃曝露により EBC 中の NO 代謝産物が増加したと報告している。また、Holz *et al.* (2002)
7 は、O₃曝露終了 20 時間後にアレルギーを投与した後の FeNO の変化を調査しているがその
8 結果は明確ではない。

9

表 17 O₃曝露が呼気一酸化窒素濃度に及ぼす影響（曝露濃度順）

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換 気量 | O ₃ (ppm) | 呼気一酸化窒素濃度とその他炎症指標に関する主な結果 |
|----------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Holz <i>et al.</i> (2002) | 軽度喘息患者 非喫煙者 アレルギー性 鼻炎患者 非喫煙者 | 20～53 歳 男性 6 人、女性 5 人 19～48 歳 男性 16 人、女性 6 人 | 3 時間、3 時間/日×4 日間（反 復曝露は 0.125 ppm のみ） 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 28.6 L/min 単回又は反復曝露の終了 20 時 間後にアレルギーを吸入 | 0 0.125 0.250 | 曝露終了 20 時間後にアレルギーを吸入し、その 6～7 時間後の喀痰中 の細胞を調査した結果、0.125 ppm の 4 日間の反復曝露後では、好酸球 数の増加がアレルギー性鼻炎群及び軽度喘息患者群の両群でみられた。 喘息患者群では更にリンパ球数、肥満細胞由来のトリプターゼ、ヒスタ ミン、LDH 量の増加がみられた。0.125 ppm の単回曝露後の反応は反復 曝露後よりも弱かった。0.25 ppm の単回曝露の反応は 0.125 ppm の 4 日 間の反復曝露と類似の傾向がみられた。 FeNO は両被験者群を合わせて解析した結果、ベースライン時と比較し て、ろ過空気曝露、0.125 ppm O ₃ の単回及び反復曝露の終了 1 時間後、 アレルギー投与 6～7 時間後に上昇したが、アレルギー投与 1 時間後、 0.25 ppm O ₃ 曝露では上昇しなかった。 |
| Olin <i>et al.</i> (1999) | 健康者 非喫煙者 | 20～29 歳 男性 6 人、女性 5 人 | 2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/m ² | 0 0.2 | 呼気中および鼻腔中の NO 濃度は、O ₃ 曝露直後にわずかに減少する傾 向がみられたが、曝露 6、24 時間後においても変化はなかった。末梢血 中の好中球数、MPO についても O ₃ 曝露とろ過空気曝露との間に差はな かった。 |
| Newson <i>et al.</i> (2000) | アトピー型喘 息患者 非喫煙者 | 21～42 歳 男性 4 人、女性 5 人 | 2 時間 間欠運動（運動 15 分間、休憩 15 分間） 20 L/min/m ² | 0 0.2 | FeNO は O ₃ 曝露直後、6 時間後、24 時間後と変動はみられなかった。 曝露終了後 6 時間時点では喀痰中の好中球の割合が増加し、マクロフ ァージの割合が減少した。曝露終了 24 時間後には、好中球の割合は低 下したが、アルブミン、総タンパク質、ECP や MPO が増加した。痰中 のヒスタミン、IL-8、GRO α は O ₃ 曝露による変化を示さなかった。 |
| Nightingale <i>et al.</i> (1999) | 軽度アトピー 性喘息患者 非喫煙者 健康者 非喫煙者 | 平均 26.6 歳 男性 4 人、女性 6 人 平均 27.3 歳 男性 6 人、女性 4 人 | 4 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） エルゴメーター 50W | 0 0.2 | 喀痰中の好中球の割合は O ₃ 曝露 4 時間後（健康者群、喘息患者群）、24 時間後（喘息患者群）に、好中球数は O ₃ 曝露 4 時間後（健康者群、喘 息患者群）に清浄空気曝露と比べて増加した。好中球反応の大きさにつ いて喘息患者及び健康者の間に違いはみられなかった。喀痰中のマク ロファージの割合は O ₃ 曝露 4 時間後（健康者群、喘息患者群）、24 時間 後（喘息患者群）に清浄空気曝露と比べて低下した。マクロファージ数 は O ₃ 曝露による変化はなかった。 呼気または鼻腔中の NO、EBC 中の亜硝酸塩濃度、喀痰上清中の IL-8、 TNF- α 、GM-CSF は O ₃ 曝露による変化がなかった。 |
| Hoffmeyer <i>et al.</i> | 健康者 非喫煙者 | 21～29 歳 男性 5 人、女性 5 人 | 4 時間 間欠運動（2 時間目と 4 時間目 | 0.040 0.240 | 呼気凝縮液の pH（EBC-pH）は O ₃ 曝露直後、曝露前と比較して擬似曝 露群と曝露群の両群で上昇し、16 時間後には変化はみられなかった。 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露時間、運動の概要、分時換 気量 | O ₃ (ppm) | 呼気一酸化窒素濃度とその他炎症指標に関する主な結果 |
|----------------------------------|--------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (2015) | | | に運動 20 分間) 15 L/min/m ² 0.040 ppm O ₃ は疑似曝露 | | 擬似曝露で調整した EBC-pH は、曝露前と比較して O ₃ 曝露直後および 16 時間後の両条件で低下した。擬似曝露で調整した FeNO 値は、曝露前と比較して O ₃ 曝露直後に低下したが 16 時間後の低下はみられなかった。 |
| Barath <i>et al.</i> (2013) | 健康者 非喫煙者 | 平均 26 歳 男性 30 人 | 75 分間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20 L/min/m ² | 0 0.300 | O ₃ は曝露後 6、24 時間の時点のいずれの測定時点、10、50、100、270 mL/s のいずれの呼気流量の FeNO 濃度にも影響しなかった。O ₃ は健康者における FeNO 濃度に影響を及ぼさず、炎症反応が主として中心部気道で生じていることが示唆された。 |
| Alfaro <i>et al.</i> (2007) | 健康者 非喫煙者 | 18~30 歳 男性 4 人、女性 4 人 | 60 分間 連続運動 50~55 L/min | 0 0.35 | O ₃ に対する FEV ₁ 低下の感受性の高い被験者は、EBC 中の 8-イソプロスタン、LTB ₄ が増加した。O ₃ 曝露によって感受性の程度に関わらず NO 代謝産物 (硝酸イオンと亜硝酸イオン) が増加した。感受性群ではアラキドン酸代謝産物が非感受性群よりも高くなった。 |
| Nightingale <i>et al.</i> (2000) | 健康者 非喫煙者 | 平均 31.1 歳 男性 6 人、女性 9 人 | 2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 10 分) エルゴメーター 50W ブデソニド又はプラセボを投与 | 0.4 | 曝露終了直後から 4 時間の FeNO、呼気 CO 濃度、曝露終了 4 時間後の EBC 中硝酸塩濃度は、O ₃ 曝露による変化がみられなかった。曝露終了 4 時間後の喀痰中の好中球数及び割合、MPO は O ₃ 曝露によって増加したが、2 群の差はみられなかった。その他、リンパ球数、マクロファージ数、上皮細胞、好酸球、サイトカイン濃度 (TNF- α 、IL-8) など、いずれの項目においてもブデソニド吸入による顕著な影響はみられなかった。 |
| Lay <i>et al.</i> (2007) | 健康者 非喫煙者 | 21~30 歳 男性 4 人、女性 5 人 | 2 時間 間欠運動 30~40L/min | 0 0.4 | O ₃ 曝露により、喀痰中の好中球、単球の数および割合は上昇し、マクロファージの割合は低下した。 O ₃ 曝露 6 時間後又は 24 時間後の喀痰の主に単球上の自然免疫 (mCD14、CD11b、CD16) および抗原提示 (CD86、HLA-DR) に関連する細胞表面分子のアップレギュレーションが生じた。血液の白血球には変化はみられなかった。 喀痰のサイトカイン、ケモカインの分析では、IL-6 のみ O ₃ 曝露 6 時間後の上昇がみられた。 喀痰、血液中の細胞種類によらず、O ₃ 曝露後の食食機能、あるいは酸化バーストに曝露後との差はみられなかった。 経口、経鼻の FeNO は O ₃ 曝露終了 6、24 時間後のいずれの時点でも変化がなかった。 |

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

6. その他

6.1. 反復曝露の影響

6.1.1. 呼吸機能への反復曝露の影響

数日間にわたる O₃ の反復曝露による FEV₁ の変化を調査した研究について、各曝露日における曝露前後の FEV₁ の変化を表 18 (1~4 時間曝露)、表 19 (6.5、6.6 時間曝露) に整理した。

1~2 時間程度の O₃ 曝露を 2 日間行い、呼吸機能への影響を調査した研究としては、Folinsbee and Horvath (1986)、Brookes *et al.* (1989)、Schonfeld *et al.* (1989)、Madden *et al.* (2014) があり、3 日間以上の反復曝露を調査した研究としては、Hackney *et al.* (1977b) (被験者の喫煙状況に関する記載なし)、Folinsbee *et al.* (1980)、Horvath *et al.* (1981)、Linn *et al.* (1982b)、Foxcroft and Adams (1986)、Frank *et al.* (2001)がある。これらの研究では、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 (曝露に対する適応反応が生じた傾向) がみられたと報告している。

また、3 日間以上の反復曝露を調査した Folinsbee (1980)、Linn *et al.* (1982b)、Foxcroft and Adams (1986)は、O₃ の反復曝露が吐き気、咳、息切れ、喉の違和感等の自覚症状に与える影響について、その傾向は呼吸機能の低下と概ね類似しており、曝露 1 日目と比べ、2 日目は同程度あるいはより強い反応がみられ、3 日目以降の曝露では症状が減弱したと報告している。

3~4 時間の O₃ 曝露を複数日間行い、呼吸機能や症状への影響を調査した研究としては、Farrell *et al.* (1979) (5 日間)、Kulle *et al.* (1982) (5 日間)、Christian *et al.* (1998) (4 日間)、があるが、その結果は、2 時間以下の反復曝露と類似している。

6~6.6 時間の O₃ 曝露を 2 日間又は 5 日間行い、呼吸機能への影響を調査した研究としては、Horvath *et al.* (1991)、Linn *et al.* (1994)、Folinsbee *et al.* (1994)があるが、その傾向は前述のより短時間の反復曝露におけるものと異なり、曝露 2 日目には反応の軽減がみられたと報告している (表 19)。

喘息患者への反復曝露影響を調査した研究としては、Linn *et al.* (1994)、Gong *et al.* (1997a)、Holz *et al.* (2002)がある。Gong *et al.* (1997a)は 0.4 ppm O₃ を 3 時間/日で 5 日間反復曝露した結果、曝露 1 日目、2 日目までは呼吸器症状や FEV₁ の変化など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着いたと報告している。また、喘息患者においても健康者と同様に反復曝露に対し適応が生じていることを報告している。一方、Holz *et al.* (2002)は、0.125 ppm O₃ を 3 時間/日で 4 日間反復曝露した結果、喘息患者では適応反応はみられなかったと報告している。

表 18 1～4 時間の O₃ 反復曝露による FEV₁ の変化 (曝露時間、曝露濃度順)

| 文献 | 被験者特性 | 曝露概要 | O ₃ (ppm) | O ₃ 曝露前後の FEV ₁ の変化 | | | | |
|------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| | | | | 1 日目 | 2 日目 | 3 日目 | 4 日目 | 5 日目 |
| Brookes <i>et al.</i> (1989) | 19～34 歳 健康者、非喫煙者 男性 15 人 | 1 時間 連続運動 60 L/min | 0.2 | -5.02 ± 11.9 % (SD) | -7.80 ± 10.8 % (SD) | — | — | — |
| | | 1 時間 連続運動 60 L/min | 0.35 | -15.9 ± 15.0% (SD) | -24.6 ± 20.3% (SD) | — | — | — |
| Folinsbee and Horvath (1986) | 平均 20.7 歳 健康者、非喫煙者 男性 4 人、女性 2 人 | 1 時間 連続運動 平均 63 L/min | 0.25 | -599 ± 524 mL (SD) | -863 ± 837 mL (SD) (12 時間後) | — | — | — |
| | 平均 20.5 歳 健康者、非喫煙者 男性 4 人、女性 2 人 | 1 時間 連続運動 平均 63 L/min | 0.25 | -898 ± 766 mL (SD) | -1518 ± 743 mL (SD) | — | — | — |
| | 平均 22.0 歳 健康者、非喫煙者 男性 6 人、女性 1 人 | 1 時間 連続運動 平均 63 L/min | 0.25 | -844 ± 744 mL (SD) | — | -974 ± 697 mL (SD) | — | — |
| | 平均 20.3 歳 健康者、非喫煙者 男性 6 人、女性 1 人 | 1 時間 連続運動 平均 63 L/min | 0.25 | -622 ± 261 mL (SD) | — | — | -623 ± 286 mL (SD) | — |
| Schonfeld <i>et al.</i> (1989) | 19～35 歳 健康者、非喫煙者 男性 40 人 (各群 10 人) | 1 時間 連続運動 60 L/min | 0.3 | 曝露前 4.77 ± 0.6 曝露後 4.00 ± 0.9 L/s (SD) | 曝露前 4.66 ± 0.6 曝露後 3.23 ± 1.1 L/s (SD) | — | — | — |
| | | 1 時間 連続運動 60 L/min | 0.3 | 曝露前 4.69 ± 0.5 曝露後 4.00 ± 0.9 L/s (SD) | — | 曝露前 4.71 ± 0.7 曝露後 3.75 ± 1.2 L/s (SD) | — | — |
| | | 1 時間 連続運動 60 L/min | 0.3 | 曝露前 4.65 ± 0.7 曝露後 4.22 ± 0.9 L/s (SD) | — | — | 曝露前 4.65 ± 0.7 曝露後 4.10 ± 1.0 L/s (SD) | — |
| | | 1 時間 連続運動 60 L/min | 0.3 | 曝露前 4.38 ± 0.5 曝露後 3.88 ± 1.1 L/s (SD) | — | — | — | 曝露前 4.33 ± 0.5 曝露後 3.66 ± 1.0 L/s (SD) |

| 文献 | 被験者特性 | 曝露概要 | O ₃ (ppm) | O ₃ 曝露前後のFEV ₁ の変化 | | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------|----------------|-----|
| | | | | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 4日目 | 5日目 |
| Foxcroft and Adams (1986) | 19~26歳 競技者、非喫煙者 男性8人 | 1時間(最終日のみ50分間) 連続運動 60 L/min | 0.35 | 約-31% (図のみ) | 約-41% (図のみ) | 約-34% (図のみ) | 約-24% (図のみ) | — |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1980) | 18~28歳 健康者、過去喫煙者含む 男性10人 | 2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 30 L/min | 0.2 | 変化なし (図のみ) | 変化なし (図のみ) | 変化なし (図のみ) | — | — |
| | 18~29歳 健康者、過去喫煙者含む 男性10人 | 2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 30 L/min | 0.35 | 低下最大 (図のみ) | 1日目よりやや減弱 (図のみ) | 減弱 (図のみ) | — | — |
| | 19~26歳 健康者、過去喫煙者含む 男性10人 | 2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 30 L/min | 0.5 | 低下 (図のみ) | 低下最大 (図のみ) | 1日目より減弱 (図のみ) | — | — |
| Madden <i>et al.</i> (2014) | 23~36歳 健康者、非喫煙者 男性11人、女性4人 | 2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 25 L/min/m ² | 0.3 | -10.3±3.3% (SEM) | -18.2±4.5% (SEM) | — | — | — |
| Bedi <i>et al.</i> (1985) | 18~30歳 健康者、非喫煙者 男性1人、女性5人 | 2時間 間欠運動(運動20分、休憩20分) 約27 L/min | 0.45 | 曝露前 3863 ± 655 mL (SD) 曝露後 3349 ± 939 mL (SD) | — | 曝露前 3794 ± 715 mL (SD) 曝露後 2929 ± 797 mL (SD) | — | — |
| Bedi <i>et al.</i> (1989) | 60~89歳 健康者、非喫煙者 男性10人、女性6人 | 2時間 間欠運動(運動20分、休憩20分) 25L/min | 0.45 | -0.171±0.212 L (SD) | -0.164±0.198 L (SD) | -0.057±0.143 L (SD) | — | — |

| 文献 | 被験者特性 | 曝露概要 | O ₃ (ppm) | O ₃ 曝露前後のFEV ₁ の変化 | | | | |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|
| | | | | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 4日目 | 5日目 |
| Linn <i>et al.</i> (1982b) | 20～53歳 大気汚染に対し反応性あり、喫煙者2人と過去喫煙者1人含む 男性8人、女性3人 | 2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 平均24 L/min | 0.47 | -0.43±0.44 L (SD) | -0.86±0.71 L (SD) | -0.44±0.56 L (SD) | -0.16±0.42 L (SD) | — |
| Horvath <i>et al.</i> (1981) | 18～28歳 健康者、非喫煙者 男性24人 | 125分 間欠運動（運動15分、休憩15分） 30 L/min | 0.42 | 曝露前 4,691 mL 曝露後 3,703 mL | 曝露前 4,581 mL 曝露後 3,371 mL | 曝露前 4,515 mL 曝露後 3,702 mL | 曝露前 4,545 mL 曝露後 4,259 mL | 曝露前 4,513 mL 曝露後 4,411 mL |
| Frank <i>et al.</i> (2001) | 25～31歳 健康者、非喫煙者 男性5人、女性3人 | 130分 間欠運動（運動30分、休憩30分） 39.5±2.3 (SEM) L/min | 0.25 | 約-7% (図のみ) | -9.1±5.7% | 約-7% (図のみ) | 約-2% (図のみ) | — |
| Hackney <i>et al.</i> (1977b) | 23～57歳 呼吸器過敏反応性あり、喫煙不明 男性6人 | 2.5時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 150～200kg・m/min | 0.5 | -0.09 L | -0.14 L | 0.00 L | +0.04 L | — |
| Farrell <i>et al.</i> (1979)* | 年齢記載なし 健康者、非喫煙者 男性10人、女性4人 | 3時間 1.5時間目に運動15分 60 rpm、100W | 0.4 | 空気曝露後 4.11 L O ₃ 曝露後 3.69 L | 空気曝露後 4.14 L O ₃ 曝露後 3.56 L | 空気曝露後 4.07 L O ₃ 曝露後 3.88 L | 空気曝露後 4.06 L O ₃ 曝露後 3.93 L | 空気曝露後 4.03 L O ₃ 曝露後 3.95 L |
| Kulle <i>et al.</i> (1982)* | 21～47歳 健康者、非喫煙者 男女13人 | 3時間 曝露終了1時間前に運動15分 60rpm、100W | 0.4 | 空気曝露後 4.30 L O ₃ 曝露後 3.99 L | 空気曝露後 4.28 L O ₃ 曝露後 3.87 L | 空気曝露後 4.25 L O ₃ 曝露後 4.16 L | 空気曝露後 4.29 L O ₃ 曝露後 4.23 L | 空気曝露後 4.29 L O ₃ 曝露後 4.24 L |
| | 21～47歳 健康者、非喫煙者 男女11人 | 3時間 曝露終了1時間前に運動15分 60rpm、100W | 0.4 | 空気曝露後 3.65 L O ₃ 曝露後 3.33 L | 空気曝露後 3.65 L O ₃ 曝露後 3.18 L | 空気曝露後 3.69 L O ₃ 曝露後 3.54 L | 空気曝露後 3.68 L O ₃ 曝露後 3.57 L | 空気曝露後 3.68 L O ₃ 曝露後 3.62 L |

| 文献 | 被験者特性 | 曝露概要 | O ₃ (ppm) | O ₃ 曝露前後のFEV ₁ の変化 | | | | |
|--------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------------------|----------------|---------------|---------------|-----|
| | | | | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 4日目 | 5日目 |
| Christian <i>et al.</i> (1998) | 23~37歳 健康者、非喫煙者 男性9人、女性6人 | 4時間 間欠運動（運動30分、休憩30分） 25 L/min/m ² ろ過空気曝露なし | 0.2 | 約-12% (図のみ) | 約-18% (図のみ) | 約-7% (図のみ) | 約-2% (図のみ) | — |

1 *ろ過空気を5日間反復曝露した結果との比較

2

3

表 19 6.5時間又は6.6時間のO₃反復曝露によるFEV₁の変化（曝露時間、曝露濃度順）

| 文献 | 被験者特性 | 曝露概要 | O ₃ (ppm) | O ₃ 曝露前後のFEV ₁ の変化 | | | | |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| | | | | 1日目 | 2日目 | 3日目 | 4日目 | 5日目 |
| Linn <i>et al.</i> (1994) | 22~41歳 健康者、非喫煙者 男性8人、女性7人 18~50歳 喘息患者 男性13人、女性17人 | 6.5時間 間欠運動（運動50分、休憩10分、昼食休憩30分） 29 L/min | 0.12 | 曝露前 3.51 L 曝露後 3.45 L | 曝露前 3.53 L 曝露後 3.51 L | — | — | — |
| | | | 0.12 | 曝露前 2.82 L 曝露後 2.60 L | 曝露前 2.82 L 曝露後 2.63 L | — | — | — |
| Horvath <i>et al.</i> (1991) | 30~43歳 健康者、非喫煙者 男女8人 | 6.6時間 間欠運動（運動50分、休憩10分、昼食休憩30分） 35~38 L/min | 0.08 | 曝露前 3.74 ± 0.64 L (SD) 曝露後 3.61 ± 0.65 L (SD) | 曝露前 3.74 ± 0.64 L (SD) 曝露後 3.75 ± 0.68 L (SD) | — | — | — |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1994) | 平均25±4歳 健康者、非喫煙者 男性17人 | 6.6時間 間欠運動（運動50分、休憩10分、昼食休憩35分） 39 L/min | 0.12 | 曝露前 4.44 ± 0.64 L (SD) 曝露後 3.88 ± 0.53 L (SD) | 曝露前 4.35 ± 0.60 L (SD) 曝露後 4.07 ± 0.63 L (SD) | 曝露前 4.32 ± 0.62 L (SD) 曝露後 4.37 ± 0.64 L (SD) | 曝露前 4.38 ± 0.59 L (SD) 曝露後 4.45 ± 0.61 L (SD) | 曝露前 4.45 ± 0.62 L (SD) 曝露後 4.48 ± 0.62 L (SD) |

4

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

6.1.2. 気道反応性への反復曝露の影響

健康者への O₃ の反復曝露が気道反応性に及ぼす影響を調査した研究としては、Dimeo *et al.* (1981)、Kulle *et al.* (1982)、Folinsbee *et al.* (1994)がある。Dimeo *et al.* (1981)と Kulle *et al.* (1982)は 0.4 ppm の O₃ を 2 又は 3 時間、3 日間又は 5 日間曝露した結果、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いる。一方、より低濃度、長時間の反復曝露 (0.12 ppm O₃ を 6.6 時間/日で 5 日間) を実施した Folinsbee *et al.* (1994)は、一部被験者については連日の曝露により改善する傾向がみられたが、全体としては曝露 5 日目にも完全には改善しなかったと報告している。

喘息患者への O₃ の反復曝露が気道反応性に及ぼす影響を調査した研究としては、Gong *et al.* (1997a)、Holz *et al.* (2002)がある。Gong *et al.* (1997a)は、19~48 歳の喘息患者 10 人 (男性 8 人、女性 2 人、直近 2 年の喫煙なし) を対象とし、ろ過空気、0.4 ppm の O₃ を 3 時間/日で 5 日間、分時換気量 32 L/min の間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩 15 分) で反復曝露した。その結果、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よりやや高値のまま推移したと報告している。Holz *et al.* (2002)は、20~53 歳の軽度気管支喘息患者 11 人 (男性 6 人、女性 5 人、非喫煙者) を対象とし、ろ過空気、0.125 ppm O₃ を 3 時間/日で 4 日間、分時換気量 28.6 L/min の間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩 15 分) で反復曝露し、各日の曝露終了 1 時間後にメサコリン吸入による PC₁₅FEV₁ (FEV₁ を 15%低下させるメサコリン濃度) を調査した結果、喘息患者群では PC₁₅FEV₁ に影響はみられなかったと報告している。

6.1.3. 炎症への反復曝露の影響

3 日以上の反復曝露後の BALF 中の炎症細胞やメディエーター等を調査し、単回曝露後との比較を行った研究としては、Devlin *et al.* (1997)、Christian *et al.* (1998)、Jorres *et al.* (2000)がある。これらの研究では、成人又は 21~37 歳の健康な非喫煙者の男女 15~23 人を対象に 0.4 ppm O₃ を 2 時間/日×5 日間 (Devlin *et al.* (1997)) 又は、0.2 ppm O₃ を 4 時間/日×4 日間 (Christian *et al.* (1998)、Jorres *et al.* (2000))、間欠運動条件下で曝露した。Devlin *et al.* (1997)は、O₃ への反復曝露と単回曝露後の炎症反応を比較した結果、反復曝露終了 1 時間後の BALF 中の PMN の割合、IL-6、PGE₂、エラスターゼ、フィブロネクチンの増加は単回曝露終了 1 時間後と比べて軽減したと報告しており、Christian *et al.* (1998)は、反復曝露では単回曝露と比べて曝露終了 20 時間後の BALF の気管支画分の好中球数とフィブロネクチン、BALF の好中球数、フィブロネクチンと IL-6 の増加の軽減がみられたと報告している。Jorres *et al.* (2000)も、O₃ 単回曝露では、ろ過空気曝露と比較し、曝露終了 20 時間後の BALF 中の好中球とリンパ球の割合が増加し、総タンパク質、IL-6、IL-8、還元型グルタチオン、尿酸、O-チロシンの濃度が増加していたが、4 日間の反復曝露後の BALF 中の細胞分画は単回のろ過空気曝露と比較して差はなく、総タンパク質、IL-6、IL-8、還元型グルタチオン、O-チロシンの濃度がわずかに増加した程度であったと報告している。

一方、反復曝露による軽減 (適応) がみられなかった炎症反応もある。前述の Devlin *et al.* (1997)の研究では、BALF 中の LDH、IL-8、総タンパク質、α1-アンチトリプシン、上皮細胞率の増加は反復曝露後も軽減されなかったと報告している。また、Jorres *et al.* (2000)は、曝露終了 20 時間後に採取した気道粘膜生検について、O₃ 単回曝露では、ろ過空気曝露と比較し、細胞組成に差はなかったが、4 日間の反復曝露後は、ろ過空気曝露や O₃ 単回曝露に比べ、好中球数の増加、肉眼的スコアでは、気管支炎や紅斑、脆弱性が著しく増加しており、気道粘膜の炎症が生じていたと報告している。

1 以上から、2 時間又は 4 時間の O₃ への 4~5 日間の反復曝露では、単回曝露と比べて BALF 中の好中球
2 数や IL-6 等の一部炎症反応については、呼吸機能や症状同様に減弱（適応）がみられるものの、適応が
3 みられず残存した炎症反応もあった。

4 5 6.2. 気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係

6 O₃ による気道反応性の変化と FVC または FEV₁ の変化との関係については、Folinsbee *et al.* (1988)、Ying
7 *et al.* (1990)、Aris *et al.* (1995)、Que *et al.* (2011)が調査しており、いずれも、O₃ による気道反応性の変化と
8 FVC または FEV₁ の変化との間に関連はみられなかったと報告している。

9 O₃ による気道反応性の変化と炎症との関係については、Seltzer *et al.* (1986)、Hiltermann *et al.* (1998)、
10 Nightingale *et al.* (1999)、Criqui *et al.* (2000)、Nightingale *et al.* (2000)、Peters *et al.* (2001)、Que *et al.* (2011)が
11 調査しているがその関連は明確ではない。

12 13 6.3. 炎症反応と呼吸機能反応の関係

14 O₃ 曝露により誘発される炎症反応と FEV₁ 等の呼吸機能の低下との関係について調査した研究として
15 は、Alexis *et al.* (2013)、Schelegle *et al.* (1991)、Balmes *et al.* (1996)、Peden *et al.* (1997)、Torres *et al.* (1997)、
16 Blomberg *et al.* (1999)、Holz *et al.* (1999)、Vagaggini *et al.* (2010)、Bartoli *et al.* (2013)、Stiegel *et al.* (2017)が
17 ある。

18 健康者を対象とした Alexis *et al.* (2013)、Schelegle *et al.* (1991)、Balmes *et al.* (1996)、Torres *et al.* (1997)、
19 Blomberg *et al.* (1999)は、O₃ 曝露に対する BALF 中の好中球の割合や PMN 数の増加等の炎症反応と FEV₁
20 低下等の呼吸機能反応との間に関連はみられなかったと報告している。一方、Stiegel *et al.* (2017)は O₃ 曝
21 露後の血漿 IFN- γ の発現と呼吸機能反応との間に関連がみられたと報告している。

22 健康者と喘息患者の両者を対象とした Holz *et al.* (1999)、Fry *et al.* (2012)も、喀痰中の好中球の割合や
23 サイトカイン等の炎症マーカーと呼吸機能反応との間に関連はみられなかったと報告している。また、
24 喘息患者を対象とした Peden *et al.* (1997)においても、BALF 中の好中球の割合と FEV₁ 低下等の呼吸機能
25 反応との間に関連はみられなかったと報告している。

26 中等度の喘息患者を対象とした Bartoli *et al.* (2013)は、FEV₁ のベースライン値が低い喘息患者と吸入コ
27 ルチコステロイド治療を受けていない喘息患者では、O₃ に対する FEV₁ の反応が強い傾向がみられた一
28 方、喀痰中の好中球数、好中球の割合、好酸球数等の気道炎症のベースライン値が低い喘息患者では、O₃
29 に対する好中球性の気道炎症性反応が強い傾向がみられたことから、O₃ 曝露による機能的および炎症性
30 反応の要因はそれぞれ異なると報告した。

31 一方、吸入コルチコステロイド治療中であり、良好にコントロールされた軽~中程度の喘息患者を対象
32 とした Vagaggini *et al.* (2010)は、対象を反応群（O₃ 曝露とろ過空気を曝露させたときの FEV₁ の変化率が
33 10%より大きい）と非反応群の 2 群に分け、解析した結果、O₃ 曝露により喀痰中の好中球数及び割合は
34 反応群では増加したが、非反応群では増加しなかった。一方、非反応群では、喀痰中の好酸球数及び割合
35 が増加した。さらに、全ての対象者をあわせると、O₃ 曝露による FEV₁ の低下と喀痰中の好中球の割合と
36 の間に、相関がみられたと報告している。

37 38 6.4. 複合曝露

1 環境大気中には O₃ 以外にも様々な大気汚染物質が共存していることを考慮し、PAN や NO₂、SO₂、
2 H₂SO₄ 等の共存汚染物質と O₃ を複合的に被験者に曝露し、呼吸器への影響を調査した研究もなされてい
3 る。ここでは、光化学オキシダントとしてかかわりの深い PAN と NO₂ との複合曝露の影響を中心に整理
4 する。

6 6.4.1. PAN との複合曝露

7 O₃ と PAN との複合曝露が呼吸器に及ぼす影響を調査した研究を表 20 に示す。Drechsler-Parks *et al.*
8 (1984) と Horvath *et al.* (1986) は、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報告した
9 が、Drechsler-Parks *et al.* (1987a) と Drechsler-Parks *et al.* (1989) は、O₃ 単独曝露による影響との間に差はみ
10 られなかったと報告している。また、PAN と O₃ の複合曝露への反復曝露に対する適応反応について
11 は、Drechsler-Parks *et al.* (1987a) が調査しており、不完全ではあるものの適応が生じると報告している。

13 6.4.2. NO₂ との複合曝露

14 O₃ と NO₂ の複合曝露が呼吸器に及ぼす影響を調査した研究を表 21 に示す。

15 香川と津留(1979b)は、O₃ と NO₂ との複合曝露による相加ないし相乗的な増強効果を報告しており、
16 Hazucha *et al.* (1994) は、NO₂ に曝露した後、O₃ に曝露した場合に呼吸機能の低下、気道反応性の増強が
17 みられたと報告している。

18 一方、Hackney *et al.* (1975)、外山ら(1981)、Koenig *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1995) は、O₃ と NO₂ との複
19 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ったと報告している。

20 また、Folinsbee *et al.* (1981)、Kagawa (1983a)、Kagawa (1983b)、Kagawa (1986)、Adams *et al.* (1987)、
21 Koenig *et al.* (1988)、Drechsler-Parks *et al.* (1989)、Drechsler-Parks (1995a)、Jenkins *et al.* (1999) は、O₃ の単
22 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、呼吸機能や症状等について相加的又は
23 相乗的な影響はみられなかったと報告している。

表 20 O₃ と PAN との複合曝露の影響を調査した研究

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露物 質 | 曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換 気量又は運動負荷量 | 複合曝露に関する主な結果 |
|----------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Drechsler- Parks <i>et al.</i> (1984) | 健康者 非喫煙者 | 18～32 歳 男性 10 人 | PAN | ろ過空気 0.30 ppm PAN 0.45 ppm O ₃ 0.45 ppm O ₃ +0.30 ppm PAN (PAN+O ₃) 2 時間 間欠運動条件 (運動 20 分、休憩 15 分) 27 L/min | ろ過空気、PAN の単独曝露において呼吸機能への影響はみられな かったが、O ₃ または PAN+O ₃ の曝露により、呼吸機能 (FVC、 FEV _{1.0} 、FEV _{2.0} 、FEV _{3.0} 、FEF _{25-75%} 、IC、TLC) の低下がみられ、 PAN+O ₃ の複合曝露による低下幅は O ₃ 単独曝露よりも大きかつ た。曝露後の身体症状報告数についても、O ₃ 、PAN+O ₃ の曝露によ る主観的ストレスはろ過空気、PAN 曝露よりも大きかった。 |
| Horvath, <i>et al.</i> (1986) | 健康者 非喫煙者 | 19～36 歳 女性 10 人 | PAN | ろ過空気 0.27 ppm PAN 0.48 ppm O ₃ 0.27 ppm PAN+0.48 ppm O ₃ (PAN+O ₃) 2 時間 間欠運動条件 (運動 20 分、休憩 15 分) 25 L/min | ろ過空気、PAN の単独曝露において呼吸機能への影響はみられな かったが、O ₃ または PAN+O ₃ の曝露により、呼吸機能 (FVC、 FEV _{1.0} 、FEV _{2.0} 、FEV _{3.0} 、FEF _{25-75%} 、IC、TLC) の低下がみられ、 PAN+O ₃ の複合曝露による低下幅は O ₃ 単独曝露よりも大きかつ た。曝露後の身体症状報告数についても、O ₃ 、PAN+O ₃ の曝露によ る主観的ストレスはろ過空気、PAN 曝露よりも大きかった。 |
| Drechsler- Parks <i>et al.</i> (1987a) | 健康者 非喫煙者 | 平均 24 歳 男性 3 人、女性 5 人 | PAN | ろ過空気 0.45 ppm O ₃ 0.30 ppm PAN + 0.45 ppm O ₃ (PAN+O ₃) 2 時間 (ろ過空気、0.45 ppm O ₃) 2 時間/日×5 日間、反復曝露最終日から 3 日後と 7 日後に 2 時間 (PAN+O ₃) 間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 27 L/min | 0.45 ppm O ₃ の単独曝露と PAN+O ₃ 反復曝露初日の呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%}) については、同程度の低下がみられ た。PAN+O ₃ の反復曝露による呼吸機能の低下は曝露 2 日目におい て最大となり、曝露 3 日目の低下は曝露初日と同程度であった。 FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} の低下は、0.45 ppm O ₃ の単独曝露、 PAN+O ₃ の反復曝露 1～3 日目の曝露開始 75 分後 (第 2 運動期間) 以降にみられた。反復曝露 4 日目、5 日目の曝露後の FVC、 FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} には変化はなく、ろ過空気曝露による低下平均と の差もないが、4～12% の平均低下がみられ、適応は不完全であつ た。適応の持続期間については、PAN+O ₃ 反復曝露最終日から 3 日 後の再曝露後に低下がみられたのは FVC のみだが、PAN+O ₃ 反復 曝露最終日から 7 日後の再曝露後には FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} につ いて低下みられがみられ、PAN+O ₃ 反復曝露に対する適応は 3～7 日の間に消失したことが示された。曝露後の症状報告数は概ね呼 吸機能と同様に变化した。 |
| Drechsler- Parks <i>et al.</i> (1989) | 健康者 非喫煙者 | 18～26 歳 男性 8 人、女性 8 人 51～76 歳 | PAN NO ₂ | ろ過空気 0.45 ppm O ₃ 0.13 ppm PAN+0.45 ppm O ₃ (PAN+O ₃) 0.60 ppm NO ₂ +0.45 ppm O ₃ (NO ₂ +O ₃) 0.13 ppm PAN+0.60 ppm NO ₂ +0.45 ppm O ₃ | 若齢群における FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} は、PAN+O ₃ 曝露中の 1 回 目運動後、および O ₃ 、NO ₂ +O ₃ 、PAN+NO ₂ +O ₃ 曝露中の 2 回目運動 後に低下したが、曝露終了後までの低下率は O ₃ を含む 4 種類の曝 露の間で差が無かった。中高年群では、FVC は O ₃ を含む曝露終了 後に低下したが、O ₃ 曝露と O ₃ 混合物曝露との間で低下率に差はな |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露物 質 | 曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換 気量又は運動負荷量 | 複合曝露に関する主な結果 |
|----|--------------|------------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | 男性 8 人、女性 8 人 | | (PAN+NO ₂ +O ₃) 2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 25 L/min | かった。FEV ₁ については PAN+O ₃ 、NO ₂ +O ₃ 曝露中の 3 回目運動後、FEF _{25-75%} は NO ₂ +O ₃ 曝露中の 2 回目運動直後に低下がみられた。O ₃ と PAN、NO ₂ の一方または両方との混合物への曝露により呼吸機能の低下は誘発されるが、O ₃ 単独曝露による影響との差はみられなかった。 |

表 21 O₃ と NO₂ との複合曝露の影響を調査した研究

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露物 質 | 曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換 気量又は運動負荷量 | 複合曝露に関する主な結果 |
|---------------------------------|----------------------------------------------|-------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hackney <i>et al.</i> (1975) | 健康者 喫煙者又は 過去喫煙者 | 36～49 歳 男性 4 人 | NO ₂ CO | ろ過空気 0.50 ppm O ₃ 0.50 ppm O ₃ + 0.30 ppm NO ₂ 0.50 ppm O ₃ + 0.30 ppm NO ₂ + 30 ppm CO 4 時間 × 2 日間 | いずれの曝露条件下でも呼吸機能や症状にほとんど変化はみられなかった。 |
| 香川と津留 (1979b) | 健康者 非喫煙者 5 人、喫煙者 1 人 | 19～24 歳 男性 6 人 | NO ₂ | 室内空気 0.15 ppm O ₃ 0.15 ppm NO ₂ 0.15 ppm O ₃ + 0.15 ppm NO ₂ 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 10～15 分) 1 分間に 50 回のペダリングで 50W | 自覚症状に関しては、NO ₂ 単独では何らみられなかったが、O ₃ 単独では深吸気時にせきこみそうになったりせきこんだりし、また胸痛や胸部不快感を訴える者もいた。O ₃ +NO ₂ では O ₃ と同様の症状がみられたが、明らかな自覚症状の増悪はみられなかった。 Gaw/Vtg については、その減少の程度をみると、O ₃ +NO ₂ の影響は、O ₃ や NO ₂ の影響を比較すると相加ないし相乗的な増強効果を示す者が 6 人中 3 人にみられた。 |
| 外山ら(1981) | 健康者 喫煙者 2 人 と非喫煙者 2 人、過去喫煙 者 1 人 | 22～29 歳 男性 5 人 | NO ₂ | ろ過空気 0.7 ppm O ₃ 0.7 ppm NO ₂ 0.5 ppm O ₃ + 0.5 ppm NO ₂ 2 時間 安静 | NO ₂ 曝露による影響はみられなかったが O ₃ 曝露による影響は、V _{max50} の軽度の低下としてみられた。O ₃ +NO ₂ 曝露による影響は、曝露中の Gaw/Vtg および V _{max50} の軽度の低下としてみられた。しかし、これらの影響はいずれも反応の大きさからみて正常変動内の急性一過性の可逆的で軽微なものであった。 |
| Folinsbee <i>et al.</i> (1981) | 健康者 非喫煙者 7 人と軽度の 過去喫煙者 1 人 | 19～24 歳 男性 8 人 | NO ₂ | ろ過空気 0.5ppm O ₃ + 0.5ppm NO ₂ 2 時間 安静 60 分間、運動 30 分間、安静 30 分間 運動時 40 L/min | 0.5 ppm O ₃ + 0.5 ppm NO ₂ の複合曝露で、VC、FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} 、IC に影響がみられたが、O ₃ と NO ₂ を単独で曝露した類似の既存研究と比較した結果、O ₃ と NO ₂ との複合曝露の影響は、O ₃ の単独曝露に対する影響と類似しており、O ₃ と NO ₂ による影響の相乗効果はみられなかった。0.5ppm O ₃ + 0.5ppm NO ₂ の複合曝露への温度の影響については、FVC は、高温条件での曝露のほうがより大 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露物 質 | 曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換 気量又は運動負荷量 | 複合曝露に関する主な結果 |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | 室温と湿度が異なる4種類の環境条件： 1) 室温 25℃、湿度 45%；2) 室温 30℃、湿度 85%；3) 室温 35℃、湿度 40%；4) 室温 40℃、湿度 50% | きく低下する傾向があり、同条件のろ過空気曝露時の結果と比較したところ、室温と O ₃ と NO ₂ の間には相加的な影響はあっても、相乗的な影響はなかった。 |
| Kagawa (1983b) | 健康者 非喫煙者 6 人、喫煙者 1 人 | 19～23 歳 男性 7 人 | NO ₂ SO ₂ | ろ過空気 0.15 ppm O ₃ 0.15 ppm SO ₂ 0.15 ppm NO ₂ 0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm SO ₂ 0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm NO ₂ 0.15 ppm SO ₂ +0.15 ppm NO ₂ 0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm SO ₂ +0.15 ppm NO ₂ 2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 負荷 50 W、50 rpm でペダルをこぐ | 努力性呼気、深吸気時の咳や深呼吸の忌避は O ₃ 単独曝露、O ₃ +SO ₂ 、O ₃ +NO ₂ 曝露で 3 人、O ₃ +SO ₂ +NO ₂ 曝露で 2 人みられた。また、深吸気時の胸の痛みは O ₃ 単独曝露、O ₃ +NO ₂ 、O ₃ +SO ₂ +NO ₂ 曝露で 1 人みられた。これら症状の複合曝露時の重症度は O ₃ 単独曝露時と同等であった。O ₃ 単独曝露では 6 人、O ₃ との複合曝露（O ₃ +SO ₂ 、O ₃ +NO ₂ 、O ₃ +SO ₂ +NO ₂ ）では全 7 人の被験者で Gaw/Vtg の低下がみられた。O ₃ 単独曝露よりも O ₃ との複合曝露の方がわずかに大きな Gaw/Vtg の低下を示したが、複合曝露による影響の増強はみられなかった。 |
| Kagawa (1983a) | 健康者 | 19～23 歳 男性 6～15 人 過去の調査と合わせた解析 | NO ₂ SO ₂ H ₂ SO ₄ | ろ過空気 0.15 ppm O ₃ 0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm SO ₂ 0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm NO ₂ 0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm SO ₂ +0.15 ppm NO ₂ 0.15 ppm O ₃ +0.2mg/m ³ H ₂ SO ₄ 0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm NO ₂ +0.2 mg/m ³ H ₂ SO ₄ 0.3 ppm O ₃ 2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 負荷 50W、50 rpm でペダルをこぐ | O ₃ または O ₃ と他の物質の複合曝露による最も一般的な症状は努力性呼気における咳、深吸気における咳嗽、深呼吸の忌避であったが、複合曝露時の重症度は単独 O ₃ 曝露時と同等であった。O ₃ と他の物質との複合曝露は、O ₃ 単独に比べてわずかに大きな Gaw/Vtg の減少傾向がみられた。 |
| Kagawa(1986) | 健康者 喫煙者 20 人 非喫煙者 25 人 ※被験者は1 つ以上のグ ループに割 り当られた | 19～25 歳 45 人（性別記載 なし） | NO ₂ SO ₂ H ₂ SO ₄ 喫煙 | ・グループ 1：ろ過空気、0.3 ppm O ₃ 、喫煙、 0.3 ppm O ₃ +喫煙、0.5 ppm O ₃ ・グループ 2：ろ過空気、0.3 ppm O ₃ 、0.3 ppm SO ₂ ・グループ 3：ろ過空気、0.3 ppm O ₃ 、0.2 mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、0.45 ppm O ₃ 、0.3 ppm O ₃ +0.3 ppm NO ₂ +0.2 mg/m ³ H ₂ SO ₄ ・グループ 4：ろ過空気、0.15 ppm O ₃ 、0.15 ppm SO ₂ 、0.3 ppm SO ₂ 、0.3 ppm O ₃ | O ₃ と他物質との複合曝露による症状重度は O ₃ 単独曝露と差はなかった。 O ₃ 曝露開始 1、2 時間後、Gaw/Vtg の低下が、特に間欠運動をしていたグループ、グループ 5 の O ₃ +SO ₂ +NO ₂ +H ₂ SO ₄ 曝露を除く O ₃ と他汚染物質との複合曝露中の全員でみられた。 グループ 4 において 0.15 ppm O ₃ と 0.15 ppm O ₃ +0.3 ppm SO ₂ 、0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm SO ₂ と 0.15 ppm O ₃ +0.3 ppm SO ₂ との間には差がみられたが、0.15 ppm O ₃ +0.3 ppm SO ₂ と 0.3 ppm O ₃ は低下幅が同程度であった。グループ 4 で 0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm SO ₂ 曝露後の VC、 |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露物 質 | 曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換 気量又は運動負荷量 | 複合曝露に関する主な結果 |
|------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | <ul style="list-style-type: none"> ・グループ 5：ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.2 mg/m³ H₂SO₄、0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2 mg/m³ H₂SO₄、0.15 ppm SO₂+0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2 mg/m³ H₂SO₄ ・グループ 6：ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.16 mg/m³ (NH₄)₂SO₄ ・グループ 7：ろ過空気、0.3 ppm NO₂、0.4 mg/m³ H₂SO₄ ・グループ 8：0.14mg/m³NaNO₃ <p>2 時間 グループ 1,2：安静 グループ 3:曝露 1 時間の半ばで運動 10 分 グループ 4~8：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 運動負荷 50W、グループ 3 のペダル速度 60 rpm、グループ 4-8 は 50 rpm</p> | 0.15 ppm O ₃ +0.3 ppm SO ₂ 曝露後の VC、FEV ₁ 、Vmax ₅₀ 、グループ 5 で O ₃ +NO ₂ +SO ₂ +H ₂ SO ₄ 曝露後の FEV ₁ /FVC の低下、グループ 5 で O ₃ 、O ₃ +NO ₂ +H ₂ SO ₄ 曝露後の△N ₂ 、グループ 6 で O ₃ 曝露後の FRC の上昇がみられたが、これらの変化は小さかった。気管支反応性はろ過空気曝露後と比較し、グループ 2 の O ₃ +SO ₂ 、グループ 3 の O ₃ 、O ₃ +H ₂ SO ₄ 、O ₃ +NO ₂ +H ₂ SO ₄ の曝露後に上昇した。O ₃ と SO ₂ との組み合わせ以外では大気汚染物質の複合曝露による相加的、相乗的効果を明確に示すデータは得られなかった。 |
| Adams <i>et al.</i> (1987) | 健康者 非喫煙者 40 人 有酸素トレーニングを受けている | 19~30 歳 男性 20 人、女性 20 人 | NO ₂ | ろ過空気 0.30 ppm O ₃ 0.60 ppm NO ₂ 0.30 ppm O ₃ +0.60 ppm NO ₂ 1 時間 連続運動 男性 70 L/min、女性 50 L/min | FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} 、Sraw、呼吸数、V _T 、症状の報告数と重症度において、O ₃ 曝露に対する反応は、ろ過空気または NO ₂ 曝露への反応と比較して大きかった。NO ₂ 曝露による影響はみられず、NO ₂ と O ₃ の組み合わせによる相互作用もなかった。 |
| Koenig <i>et al.</i> (1988) | 健康者 (喫煙状況に関する記載なし) 喘息患者 (喫煙状況に関する記載なし) | 12~17 歳 男性 5 人、女性 7 人 男性 9 人、女性 3 人 | NO ₂ | ろ過空気 0.12 ppm O ₃ 0.30 ppm NO ₂ 0.12 ppm O ₃ +0.30 ppm NO ₂ 1 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 健康者 32.8 L/min、喘息患者 35.2 L/min | 喘息患者では、O ₃ 曝露後の Vmax ₅₀ の低下、NO ₂ 曝露後の FVC の低下がみられたが、O ₃ +NO ₂ 複合曝露に対する反応はみられなかった（但し、患者被験者の 1 人では大きな変化がみられた）。なお、健康者ではいずれの曝露に対しても呼吸機能への影響はみられなかった。 |
| Hazucha <i>et al.</i> (1994) | 健康者 非喫煙者 | 18~35 歳 女性 21 人 | NO ₂ | ろ過空気を 2 時間曝露後、環境大気下で 3 時間休憩し、その後、0.3 ppm O ₃ を 2 時間曝露する実験 (air-O ₃) | O ₃ 曝露前後の呼吸機能の平均低下率は、air-O ₃ よりも NO ₂ -O ₃ で大きく、air-O ₃ と NO ₂ -O ₃ との間で FEV ₁ および FEF _{25-75%} は差があったが、PEF、FVC は差はなかった。PD ₁₀ FEV ₁ (FEV ₁ を 10%低下さ |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露物 質 | 曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換 気量又は運動負荷量 | 複合曝露に関する主な結果 |
|---------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | 0.6 ppm NO ₂ を 2 時間曝露後、環境大気下 で 3 時間休憩し、その後 0.3 ppm O ₃ を 2 時 間曝露する実験 (NO ₂ -O ₃) 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 分時換気量 35 L/min | せるメサコリン用量の中央値) は air-O ₃ 曝露後の値 (5.6 mg/ml) は 曝露数日前の対照 (14.3 mg/ml) より低く、NO ₂ -O ₃ 曝露後 (1.7 mg/ml) の値は対照、air-O ₃ のいずれの値と比較しても小さく、NO ₂ への曝 露がその後の O ₃ 曝露に対する気道の反応性を増強したことを示し た。 |
| Koenig <i>et al.</i> (1994) | アレルギー 性喘息患者 (喫煙状況 に関する記 載なし) | 12~19 歳 男性 19 人、女性 9 人 | NO ₂ H ₂ SO ₄ HNO ₃ | ろ過空気 0.12 ppm O ₃ + 0.30 ppm NO ₂ 0.12 ppm O ₃ + 0.30 ppm NO ₂ + H ₂ SO ₄ 70 µg/m ³ 0.12 ppm O ₃ + 0.30 ppm NO ₂ + 0.05 ppm HNO ₃ 90 分/日 × 2 日間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20.8~23.3 L/min | 呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC、V _{max} 50、V _{max} 75、RT) について、曝 露 1 日目、2 日目ともに全ての汚染物質曝露で、ベースラインと の間、ろ過空気との間に差は無かった。症状スコアについて一貫 したパターンはみられず、メサコリン負荷試験でもろ過空気と全 ての汚染物質曝露でメサコリンへの反応に差はなかった。 |
| Drechsler- Parks (1995a) | 健康者 非喫煙者 | 56~85 歳 男性 6 人、女性 2 人 | NO ₂ | ろ過空気 0.45 ppm O ₃ 0.60 ppm NO ₂ 0.45 ppm O ₃ + 0.60 ppm NO ₂ 2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 25 L/min | 分時換気量については生理学的に意味のある差はなく、呼吸数あ るいはVO ₂ も、各群間で差はなかった。 |
| Linn, <i>et al.</i> (1995) | 喘息患者 非喫煙者 | 11~18 歳 男性 17 人、女性 7 人 | NO ₂ H ₂ SO ₄ | ろ過空気 0.2 ppm O ₃ + 0.3 ppm NO ₂ 0.2 ppm O ₃ + 0.3 ppm NO ₂ + 約 100 µg/m ³ H ₂ SO ₄ 90 分 間欠運動 (運動 10 分、休憩 20 分) 20 L/min/m ² | O ₃ + NO ₂ 、O ₃ + NO ₂ + H ₂ SO ₄ のいずれの曝露も、ろ過空気曝露によ る変化と比較して、呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、SRaw) 及び自覚症 状スコアに変化はなかった。 |
| Jenkins <i>et al.</i> (1999) | 軽度喘息患 者 非喫煙者 | 22~41 歳 男性 9 人、女性 2 人 | NO ₂ | ろ過空気 0.100 ppm O ₃ 0.200 ppm NO ₂ 0.100 ppm O ₃ + 0.200 ppm NO ₂ 6 時間 間欠運動 (運動 10 分、休憩 30 分) 32 L/min | 0.100 ppm O ₃ と 0.200 ppm NO ₂ の単独又は複合 6 時間曝露では、 FEV ₁ 、FVC、アレルギー PD ₂₀ FEV ₁ (FEV ₁ を 20% 減少させるのに 必要なアレルギー量) に変化はなかった。0.200 ppm O ₃ 、0.400 ppm NO ₂ の単独又は複合 3 時間曝露では、曝露直前の FEV ₁ に対 する曝露直後の FEV ₁ の平均変化率 (Mean % change in FEV ₁) に 関して、0.200 ppm O ₃ と 0.200 ppm O ₃ + 0.400 ppm NO ₂ 曝露で低下 がみられた。また、0.200 ppm O ₃ 、0.400 ppm NO ₂ 、0.200 ppm O ₃ + |

| 文献 | 被験者特性 喫煙歴 | 被験者年齢 性別・人数 | 曝露物 質 | 曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換 気量又は運動負荷量 | 複合曝露に関する主な結果 |
|----|--------------|----------------|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | 10 人のみ ろ過空気 0.200 ppm O ₃ 0.400 ppm NO ₂ 0.200 ppm O ₃ + 0.400 ppm NO ₂ 3 時間 間欠運動（運動 10 分、休憩 30 分） | 0.400 ppm NO ₂ でアレルギー PD ₂₀ FEV ₁ の低下がみられたが、相加 的な影響はみられなかった。 |