

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人志願者実験知見の概要一覧（案）

1. 呼吸器影響

1.1. 呼吸機能

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Bates <i>et al.</i> (1972)	22～35 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 2 人、非喫煙者 8 人	物質：O ₃ 曝露：安静下空気曝露、安静下 O ₃ 曝露、間欠運動下空気曝露、間欠運動下 O ₃ 。安静下の空気曝露と O ₃ 曝露を別の日に実施。3 人はさらに別の日に間欠運動下の空気曝露と O ₃ 曝露を実施。 曝露パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.75 ppm 運動：安静下プロトコル：曝露チャンパーで 1 時間安静にした後、着席した状態で曝露(10 人) 間欠運動下プロトコル：自転車での軽度運動 15 分と休憩 15 分を反復する間欠運動(3 人)換気量：安静時 8～10 L/min、運動時 18～20 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・主観的症状：曝露中に記録 ・呼吸機能(VC、Ptpmax、FEV ₁ 、Cst、Cdyn、MMFR、RL、Vmax50)：曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露終了直後、4、24 時間後 ・CO 吸収率：曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露終了直後、4、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・安静または間欠運動下での健康者への 0.75 ppm O₃ の 2 時間曝露による影響を調べた。 ・ろ過空気曝露と比較し O₃ 曝露直後には被験者全体の平均で Ptpmax、Vmax50 の有意な低下、RL の有意な上昇が認められた。 ・間欠運動下で O₃ 曝露した 3 人のうちの 2 人において O₃ 曝露による症状、Ptpmax、FEV₁、MMFR、VC、Cdyn の変化が顕著にみられた。 ・フローボリューム曲線は安静時 O₃ 曝露開始 1 時間では変化がないが 2 時間曝露後には変化がみられた。
Hazucha <i>et al.</i> (1973)	平均 23.6±0.7 歳 人数：各曝露 12 人、追加調査 7 人。性別記載なし 疾患等：健康者 喫煙：各曝露、喫煙者 6 人、非喫煙者 6 人。追加調査は、喫煙者 4 人、非喫煙者 3 人。	物質：O ₃ 曝露：0.37 ppm O ₃ 群、0.75 ppm O ₃ 群として、喫煙者 6 人、非喫煙者 6 人をそれぞれ曝露。対照として室内空気曝露。 追加調査として非喫煙者 3 人、喫煙者 4 人に 0.75 ppm 曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.37 ppm、0.75 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（TLC、VE peak、Vmax50、FVC、FEV ₁ 、MMF）：曝露前、曝露開始後 1、2 時間 ・RV、CC：追加群への曝露前後に測定	<ul style="list-style-type: none"> ・室内空気曝露では、時間による有意な呼吸機能変化はみられなかった。FVC について、曝露開始 1、2 時間後の 0.37 ppm および 0.75 ppm O₃ 曝露群で、喫煙の有無に関わらず有意に低下し、0.75 ppm O₃ 曝露終了時の低下は、0.37 ppm O₃ による低下より大きく、非喫煙者の方が喫煙者よりも大きな低下であった。 ・追加群において RV は曝露前と比較して非喫煙者で 8%、喫煙者で 26%増加した一方、TLC への有意な曝露影響はみられなかった。1 人を除く全被験者で O₃ 曝露後に CC が増加したが非喫煙者平均増加率は 2.7%と小さく終末細気管支レベルへの O₃ の影響は小さい一方、喫煙者の平均 CC 増加率は

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：運動中は安静時の分時換気量の2倍。		<p>は10%で末梢気道のO₃に対する感受性が高まっていることが示唆された。</p> <ul style="list-style-type: none"> FEV₁は喫煙有無に関わらず0.37 ppm O₃曝露後、有意に低減し、MMFの変化はO₃濃度、喫煙に関わらずFEV₁よりも大きかった。FEV₁、MMF、Vmax50は濃度、時間への依存性がみられた。0.75 ppm O₃曝露終了時のMMF、Vmax50低下は非喫煙者よりも喫煙者の方が大きかった。 VE peakは、0.75 ppm O₃曝露終了時を除き標準範囲内であり、間欠運動下0.75 ppm O₃曝露が肺の弾性反跳と気道抵抗性に影響し、VE peakが有意に低減したことが示唆された。
Folinsbee <i>et al.</i> (1975)	平均24.6歳(男性)、平均23.0歳(女性) 人数：28人(男性20人、女性8人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者10人、非喫煙者18人	<p>物質：O₃ 曝露：O₃濃度3種類、曝露時運動有無で5人ずつ6群に無作為割り付け(2人を2群に割り当て)、ろ過空気と指定濃度のO₃、計2回の曝露を無作為順に実施。</p> <p>パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.37 ppm、0.50 ppm、0.75 ppm 運動： ・曝露中 -間欠運動(運動15分、休憩15分。運動負荷約50W)または運動無し ・曝露終了後 -運動負荷試験：自転車エルゴメーターにより最大運動能力の45%で3分、60%で3分、75%で4分運動。</p> <p>換気量：曝露中の運動時は安静時の約2.5倍。</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、Vmax50)：曝露前、曝露開始から1時間55分後 ・VO₂、HR、VE、VT、fR、換気当量：運動負荷試験中、試験終了6分後まで ・自覚症状(詳細は別報告 Bates <i>et al.</i> (1972))</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露による咽喉刺激感、咽頭と気管の痛み、咳などの症状が被験者の多くにあった(症状の詳細は別報告 Bates 1972)。症状の強さはO₃濃度により段階的に変化し、間欠運動下0.75 ppm O₃曝露で重症度は中程度であった。症状に男女差、喫煙の有無による差はなかった。 運動負荷試験中のVO₂、VEは濃度によらずO₃曝露による有意な変化はなかったが、O₃濃度上昇に伴いfRは増加、VTは低下し、その変化率は安静下曝露よりも間欠運動下の方が大きかった。VEを基に計算したO₃用量は、運動負荷試験中のfRの変化率と有意に相関し(r=0.98、p<0.01)、VTとも相関したが相関係数は若干低下した(r=0.91、p<0.02)。 FVCはO₃曝露により低下する傾向にあり、ろ過空気と比べ、安静下0.75 ppm O₃曝露、間欠運動下0.50 ppm、0.75 ppm O₃曝露で有意に低下した。Vmax50は間欠運動下全濃度O₃曝露において、ろ過空気と比べ有意に減少した。 以上の結果から、O₃はその刺激性により運動に対する換気応答を変化させ、その影響は用量依存的であると考察された。
Hackney <i>et al.</i> (1975)	29~49歳 人数：男性8人 疾患等：健康者4人と高反応者4人 喫煙：喫煙者4人、過去喫煙者2人、非喫煙者2人	<p>物質：ろ過空気、O₃、NO₂、CO 曝露：各週第1~3日はろ過空気、第4~5日は下記の曝露</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康者：第1週O₃、第2週O₃+NO₂、第3週O₃+NO₂+CO 高反応者：第1週0.50 ppm、第2週0.25 ppm、第3週0.37 ppmのO₃ 	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV₁、Vmax50、Vmax25、RT、CV、△N₂、Vtg、RV、TLC、Raw、COHb、VO₂、静/動肺コンプライアンス、CO肺拡散能(:Dlco))：観察時点記載なし</p>	<ul style="list-style-type: none"> 健康者群では、いずれの曝露でも呼吸機能の変化や症状はほとんどなかった。 高反応者群では0.5 ppm O₃曝露で全員がろ過空気と比較し顕著な症状スコア増加および呼吸機能の低下を示し、身体状態が悪化した。症状は曝露終了後すぐにおさまるが一部持続した。このような影響は0.25 ppm O₃曝露では現れなかった。0.37 ppm O₃曝露では呼吸機能の変化は比較的軽度であったが症状スコアは0.5 ppm O₃曝露よりも高かった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<p>パターン：反復曝露 曝露時間：4 時間/日、5 日/週、3 週間連続。 濃度： 健康者：0.50 ppm O₃、0.30 ppm NO₂、30 ppm CO 高反応者：0.25 ppm O₃、0.37 ppm O₃、0.50 ppm O₃ 運動：記載なし 換気量：記載なし</p>	<p>・症状：曝露中、曝露当日曝露終了後、曝露翌朝</p>	<p>・高反応者群 0.5 ppm、0.25 ppm O₃ 曝露において、症状スコアは呼吸機能変化と強く相関した。</p>
Kagawa and Toyama (1975)	<p>20～25 歳 人数：男性 4 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 1 人、非喫煙者 3 人</p>	<p>物質：O₃ 曝露：第 1、2 日に空気、第 3、4 日に O₃ を曝露。 パターン：単回曝露 (5 分) 曝露時間：5 分間 濃度：0.9 ppm O₃ 運動：第 2 日(空気曝露)と第 4 日(O₃ 曝露)自転車エルゴメーターによる連続運動。50 rpm、負荷 100kg・m/min。第 1、3 日は安静下曝露。 換気量：-</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・Gaw/Vtg、FRC：曝露前 5 分間、曝露中 5 分間、曝露終了後 30 分間(5 分間毎の値)。 曝露前平均値をベースラインとし、曝露中、曝露後 0～5 分、5～10 分の平均値及び以降 5 分毎の値を曝露後 30 分まで求めた。</p>	<p>・Gaw/Vtg はベースラインとの比較で、運動下の空気曝露により 1 人を除き有意に上昇した。安静下 O₃ 曝露では 1 人を除いて曝露中、曝露後 5 分間の少なくとも一方において、運動下の O₃ 曝露では曝露終了 5 分後に全被験者で有意に低下した。 ・曝露中の Gaw/Vtg は運動下空気曝露と運動下 O₃ 曝露の間で 1 人を除いて有意な差が認められ、曝露 5 分後の回復時では、安静下空気曝露と運動下 O₃ 曝露の間、運動下空気曝露と運動下 O₃ 曝露の間、安静下 O₃ 曝露と運動下 O₃ 曝露の間で有意な差が認められた。 ・FRC は、安静下では空気曝露と曝露との差が小さかった。運動下空気曝露では回復期間を通してベースラインよりも高く、運動下 O₃ 曝露では曝露中にベースラインと比べて低下し、曝露後の回復期間にベースライン値への回復がみられた。</p>
Kerr et al. (1975)	<p>平均 29.6±7.1 (SD) 歳 (非喫煙者)、平均 31.6±12.5 (SD) 歳 (喫煙者) 人数：20 人 (男性 19 人、女性 1 人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 10 人、非喫煙者 10 人</p>	<p>物質：O₃ 曝露：1 日目は AM8:00～PM4:00 までろ過した空気、2 日目は AM8:00～PM2:00 まで O₃ 曝露 PM2:00～PM4:00 までろ過した空気、3 日目は PM2:00 に曝露後 24 時間の測定 パターン：単回曝露 曝露時間：6 時間 濃度：0.50 ppm 運動：曝露中に中程度の運動 15 分を 2 回 換気量：44 L/min</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、Raw、Vtg、FRC、TLC、RV、SGaw、MMEF)：1 日目と 2 日目の AM8:00 から PM4:00 まで 2 時間間隔。3 日目の PM2:00。 ・生理学的検査 (肺拡散能、肺抵抗、肺コンプライアンス)：1 日目と 2 日目の PM2:00 に実施。</p>	<p>・健康な被験者に対する O₃ 曝露の影響を調べるため、喫煙者のグループも設定して調査を行った。 ・O₃ 曝露により、非喫煙者 (特に胸部不快感および咳のある被験者) では呼吸機能に有意な減少がみられ、特に FVC と FEV_{3.0} で顕著であった。また、いくつかの有意な変化が FEV_{1.0} と MMEF で観察された。 ・SGaw は大幅に減少した。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%の減少がみられた。喫煙者では O₃ 曝露による SGaw の変化はほとんどみられなかった。 ・TLC、FRC に有意な変化はなかった。RV は、小さいが有意な増加が確認された。</p>

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・ 非喫煙者は全員 1 つ以上の症状を訴えた。喫煙者で症状を訴えたのは 10 人中 4 人であり、4 人の年齢は若く、喫煙期間は短かった。
Hackney <i>et al.</i> (1976)	21～25 歳 人数：15 人(男性 2 人、女性 13 人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 2 人、過去喫煙者 1 人、非喫煙者 12 人 その他：ロサンゼルス在住者 6 人と非在住者 9 人	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.40 ppm O ₃ の順で 2 日間連続曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 15 分 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：安静時換気量の約 2 倍（150～200kg-m/min）	組織：呼吸器、血液 エンドポイント、観察： ・ 呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、MMFVC/VC、CC/TLC)、△N ₂ 、RT)：曝露期間最終 15 分 ・ 症状：曝露中、曝露終了後に記録 ・ 血液検査 (赤血球脆弱性、AchE 活性、グルタチオン、2、3-ジフオスフォグリセリン酸、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、LDH、GSH Px、血清ビタミン E、血清グルタチオン)：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸機能においてロサンゼルス在住者は O₃ 曝露に対し△N₂ のわずかな減少以外、有意な反応を示さなかったが、非在住者では FVC、FEV₁、MMF が有意な変化を示した。MMF は非在住者が在住者よりも有意に悪化した。FVC は在住、非在住で有意差はなく、FEV 低下は U 検定では非在住者が在住者よりも有意に大きかったが、t 検定では有意差はなかった。在住者、非在住者ともに症状スコアには O₃ 曝露に対する有意な反応はなかったが、非在住者は症状スコアの増加傾向を示した。 ・ 血液生化学反応は、在住者は平均で赤血球脆弱性が低く、血清ビタミン E 濃度が高い傾向を示した。在住者、非在住者とも O₃ 曝露による赤血球脆弱性の増加、AchE 活性の低下、ペントース経路酵素活性の増加傾向がみられ、在住、非在住で有意差を示したのは LDH 活性のみで、非在住者は活性が増加したが在住者は低下した。
Silverman <i>et al.</i> (1976)	19～29 歳 人数：28 人 (男性 20 人、女性 8 人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 10 人、非喫煙者 18 人	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ (0.37 ppm、0.50 ppm、0.75 ppm) と安静条件、間欠運動条件の組み合わせ。被験者は 1 回のろ過空気曝露といずれかの濃度の O ₃ 曝露を 1 回実施 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.37 ppm、0.50 ppm、0.75 ppm 運動：安静条件、又は、分時換気量が安静時の 2.5 倍となる間欠運動 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ 呼吸機能 (VC、FRC、RV、TLC、MEFV 曲線、クロージングボリューム (CV) 曲線：曝露前、曝露中 30 分おきに MEFV 曲線、1 時間おきに CV 曲線	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ が呼吸機能にもたらす影響を把握することを目的に調査を行った。 ・ ろ過空気と O₃ 曝露中の最後に測定された呼吸機能項目 (FVC、Vmax50、Vmax25、および FEV_{1.0}) の結果については、高 O₃ 用量レベルで Vmax50、Vmax25、および FEV_{1.0} が有意に低下した。安静条件下の 0.37 と 0.50 ppm O₃ 曝露では、呼吸機能に影響はみられず、0.70 ppm O₃ 曝露では Vmax50、Vmax25、および FEV_{1.0} が有意に低下した。O₃ 曝露中に間欠運動を行うと、呼吸機能測定値が大幅に低下した。間欠運動を行った曝露では、0.75 ppm で観察された呼気流量の低下は、0.50 または 0.37 ppm のいずれよりも有意に大きかった。間欠運動条件下の 0.37 と 0.50 ppm O₃ 曝露での Vmax25、Vmax50、FEV_{1.0} の低下については、曝露濃度による有意な差はなかった。 ・ O₃ 有効用量と呼吸機能測定値の平均変化率の関係の最適曲線を分析した結果、FVC、Vmax50、Vmax25、FEV_{1.0} について、有意な線形相関があった。 ・ 被験者間で変化の大きさにはかなりのばらつきがあったが、被験者の最大呼気流量の平均値は曝露を通じて低下した。1 時間と 2 時間の有効用量を計算すると、O₃ 用量と Vmax50 の間に有意な相関関係があった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 被験者が報告した症状は過去の調査で報告されたものと同様、鼻と喉の乾燥、咽喉刺激感、咳、深呼吸時の不快感、軽度の吐き気が典型的な訴えであり、被験者によって報告された内容と強度にはかなりの個人差があった。しかし全体として O₃ の有効用量が増加するにつれて、症状はより多く、より深刻になった。最高用量では、一部の被験者は強い不快感を覚え、呼吸機能試験を実施するのが困難となった。 調査したすべての呼吸機能指標において、O₃ 曝露実験は対照実験と比較して有意な悪化を示した。反応は、濃度、曝露時間、および曝露中の分時換気量の積から計算された O₃ の有効用量に関連しており、1 時間での平均変化は、2 時間でみられたものの約半分であった。
Bell <i>et al.</i> (1977)	<p>年齢記載なし 人数：男性 14 人 疾患等： 第一実験：健康者 4 人、呼吸過敏症の病歴がある 4 人 第二実験：健康者 4 人、呼吸過敏症の病歴がある 5 人 喫煙：記載なし</p>	<p>物質：O₃、SO₂ 曝露：ろ過空気、O₃、O₃+SO₂ ・第一実験：1,2 日目空気曝露、3 日目 0.37 ppm O₃ 曝露、4 日目 0.37 ppm O₃+0.37 ppm SO₂ 曝露 ・第二実験：1 日目空気曝露、2 日目 0.37 ppm O₃+0.37 ppm SO₂ 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.37 ppm O₃、0.37 ppm O₃+0.37 ppm SO₂ 運動：分時換気量を 2~2 1/2 倍増加させるのに十分なレベルで、30 分ごとに 15 分間運動した 換気量：安静時換気量の約 2.5 倍</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV_{1.0}、Vmax50、Vmax25：曝露中に 30 分間隔 ・クロージングキャパシティ (CC)、ΔN₂、RV、TLC：2 時間曝露終了時</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ と SO₂ の相互作用について調査した。 第一実験については、ろ過空気、O₃ 単独、O₃+SO₂ の間の平均呼吸機能または症状の変化は統計的に有意な差を示さなかったが、O₃+SO₂ 曝露中に O₃ 曝露と比較して 1 人、努力性呼吸機能の低下が検出された。FVC の 1.2% から 16.7% までの範囲のばらつきは、混合物の相乗効果を反映している可能性がある。同じ傾向が敏感な被験者のグループで観察された。それらの平均 FEV_{1.0} は、O₃ 単独及びろ過空気曝露の日と比較して、O₃+SO₂ 曝露後に有意に減少したが、ΔN₂ はわずかな有意性を示した。FVC について、O₃+SO₂ 曝露の平均値は、ろ過空気曝露の平均値よりも大幅に低かったが、O₃ 単独曝露の平均値はろ過空気曝露の平均値と有意差はなかった。 O₃ 単独の連続曝露と、SO₂ 単独の 1 回曝露の追加対照研究がなされ、ろ過空気曝露と SO₂ 単独曝露に違いはなかった。しかし O₃ 曝露では、呼吸機能の明確な低下が示された。 第二実験については、0.37 ppm O₃+0.37 ppm SO₂ への曝露の急性影響は、Hazucha と Bates によって以前に報告されたものよりは深刻ではなかった。 Hazucha と Bates がモンテリオールで実施した既報と類似の人志願者実験をロサンゼルス環境制御チャンパーで実施した結果、O₃+SO₂ の複合曝露影響は、O₃ 単独曝露よりもわずかに強い程度であり、モンテリオールの既報よりも影響が軽かった。両実験施設の曝露チャンパー内のエアロゾルを調査した結果、チャンパー内空気の化学反応により生成した硫黄含有エアロゾルが、モンテリオール研究で報告された O₃+SO₂ への反応に寄与した可能性が示された。ロサンゼルス住

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				民の環境中 O ₃ への適応も、反応の違いに寄与した可能性が考えられた。
Delucia and Adams (1977)	22~42 歳 人数：男性 6 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.15 ppm O ₃ 、0.30 ppm O ₃ を各々 4 種類の運動強度で 3~5 日の間隔、無作為順に単盲検で曝露。曝露は計 12 回。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.15 ppm、0.35 ppm 運動：連続運動 換気量：安静、25%VO ₂ max、45%VO ₂ max、65%VO ₂ max	組織：呼吸器、血液 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(RV、FVC、FEV ₁ 、MMFR)：曝露前、曝露終了直後、4、24 時間後 ・VT、fR、VE、VO ₂ ：曝露中 ・血液検査(非タンパク性スルフィドリル濃度、赤血球酵素活性(G6PD、6PGD、GR))：曝露直前、直後(呼吸機能検査の前々後)	<ul style="list-style-type: none"> 換気量と VO₂ には O₃ 曝露の影響はみられなかった。 65%VO₂max 運動時の 0.30 ppm O₃ 曝露で、VC、FEV₁、MMFR はろ過空気曝露に比べ有意に低下し、曝露終了 4 時間後に VC はろ過空気曝露時の値に、FEV₁ は通常値に戻ったが、MMFR は曝露前より低下したままであった。 65%VO₂max 運動時の 0.30 ppm O₃ 曝露中には呼吸が浅くなる傾向がみられ、ろ過空気と比較し、fR が 25%(p<0.01)増加し、VT が 30% (p<0.01) 低下し、曝露中の時間経過に伴い変化は大きくなった。 血液の生化学的パラメータには O₃ の影響はみられなかった。
Folinsbee et al. (1977b)	19~30 歳 人数：男性 13 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 4 人、非喫煙者 9 人	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.75 ppm O ₃ を無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.75 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)。負荷約 50W、50 r p m。 曝露後、最大運動負荷試験。60rpm、最大運動能力 85%から 2 分毎に 25W 負荷を増加させ、疲労限界まで継続。 換気量：記載なし。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、ERV、IC)：曝露前、曝露開始 1、2 時間後 ・運動負荷試験中の最大負荷、最大 HR、最大 VE、最大 fR、最大 VT、最大 VO ₂ 、呼気 CO ₂ 、O ₂ 割合、最大 VT/FVC)：最大運動負荷試験中から運動終了 15 分後まで	<ul style="list-style-type: none"> FVC、FEV₁、FEF_{50%}、ERV、IC は O₃ 曝露開始から 1、2 時間後ともろ過空気と比べて有意に低下し、FEF_{75%} は 2 時間後のみ有意な低下であった。 自覚症状では、咽喉刺激感、深吸气時の不快感、咳、吐き気などが報告された。2 人は症状が重く、O₃ 曝露下の運動、曝露後の最大運動負荷試験のいずれも完了できなかった。 O₃ 曝露後の最大運動負荷試験では、ろ過空気と比べ最大 VO₂ が 10%、最大負荷が 10%、最大 VE が 16%、最大 HR が 6%、有意に減少した。 O₃ 曝露後の最大運動負荷試験において 2 分間維持できた最大負荷での運動時の換気量は、ろ過空気曝露後の同負荷運動時と比較しわずかながら有意に上昇し、fR は 45%有意に増加し、VT は 29%有意に減少した。
Folinsbee et al. (1977a)	20~25 歳 人数：男性 14 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA 又は O ₃ を以下条件で 1 週間間隔で曝露 1) 室温 25°C,湿度 45% 2) 室温 30°C,湿度 85% 3) 室温 35°C,湿度 40% 4) 室温 40°C,湿度 50% かつグループ A (安静 1 時間後、運動 30 分間)、グループ B (安静 30 分間後、運動 30 分間) パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 呼吸機能 (VC、IC、ERV、FRC、FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{2.0} 、FEV _{3.0} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、FEF _{25-75%})：2 時間の曝露期間を 15 分の 8 パートに分け、グループ A ではパート 1,2,4,7,8 で測定。グループ B では期間 1,2,5,6,8 で測定。 換気：曝露中 HR：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> O₃ の曝露による若い成人男性の呼吸器機能への運動と温熱ストレスの影響を調べるため、曝露実験を行った。 O₃ 曝露により、VC はグループ A で平均 350mL、グループ B で平均 388mL 減少した。IC はグループ A で平均 300mL、グループ B で平均 254mL 減少した。ERV、FRC、RV に有意な変化はなかった。TLC はグループ A で 250mL、グループ B で 213mL 減少した。両方のグループで、RV/TLC 比は増加する傾向があった。FEV_{1.0} はグループ A で 500mL、グループ B で 423mL 減少した。FEV_{3.0} の低下幅は、VC の低下幅と同程度であった。FEF_{25-75%} はグループ A で 0.7L/s、グループ B で 0.5L/s 減少した。 運動後の FVC の減少は 826mL であり、最終曝露でみられた

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0.5 ppm 運動：グループ A：座位で1時間休憩後、30分間運動、30分間座位 グループ B：座位で30分休憩後、30分間運動、1時間座位 換気量：室温40°C、湿度50%：39.7 L/min その他室温・湿度条件：35.2 L/min		減少(388mL)の2倍以上となっており、同様にFEV _{1.0} は運動後に平均937 mL低下したが、曝露終了時は523mLしか減少しなかった ・FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} およびFEF _{75%} の減少は運動後が最大であり、O ₃ への継続的な曝露にもかかわらず、曝露前の値に戻る傾向があった。 ・曝露終了時の測定について、両グループを統合した結果はグループ別の結果と基本的に同様であったが、FEF _{50%} およびFEF _{75%} は、O ₃ 曝露による有意な変化を示さなかった。 ・O ₃ の影響は運動直後に最も深刻であり、熱ストレスが呼吸機能に対するO ₃ の全体的な影響を変える可能性がある。
Hackney <i>et al.</i> (1977a)	22~39歳 人数：8人(男性5人、女性3人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者5人(カナダ人3人、ロサンゼルス在住2人)、非喫煙者3人 その他：居住地 ・カナダ人4人 ・ロサンゼルス在住4人	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.37 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：安静時分換気量の2~2.5倍	組織：呼吸器、血液 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、PEF、Vmax50、Vmax25、FEV ₁ 、RV、CV/VC、CC/TLC、 Δ N ₂ 、FRC、Raw、RT)：曝露前、曝露中30分毎 ・生理学検査：2時間の曝露の最後(曝露下) ・臨床検査、血液検査(赤血球脆弱性、赤血球AchE活性、赤血球グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ、赤血球GSH Px、血清脂質過酸化、血清ビタミンE)：曝露終了直後	・O ₃ 曝露後、カナダ人被験者の一部に明確な疾病症状、全員に上気道炎症状がみられたのに対し、ロサンゼルス在住者では一部に上気道炎がみられたのみであった。 ・呼吸機能は、カナダ、ロサンゼルス在住者の平均はいずれも、O ₃ 曝露とろ過空気曝露との間に有意差はなかった。個別には疾病症状のみられたカナダ人でO ₃ によるFEV ₁ 、FVC、TLCの有意な低下がみられ、そのうち1人で Δ N ₂ 上昇が認められたが、曝露後24時間でFEV ₁ は回復した。ロサンゼルス在住者では上気道炎の認められたうちの1人でわずかに有意なFEV ₁ 低下が認められたが他3人に有意な変化はなかった。 ・血液生化学値への影響では、カナダ、ロサンゼルスの被験者ともにO ₃ 曝露によるAchE活性の減少を示した。赤血球脆弱性、血清ビタミンEはカナダ人被験者のみ有意な増加を示した。 ・以上の結果から、カナダ人被験者はカリフォルニア在住被験者よりも、曝露に対する臨床的および生理学的反応が大きく、血液生化学値への影響も、カナダ人被験者で赤血球脆弱性、血清ビタミンE濃度の有意な上昇が示された。
Hackney <i>et al.</i> (1977b)	23~57歳 人数：男性6人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：1日目にろ過空気、翌日から連続4日間0.5 ppm O ₃ を曝露。 パターン：反復曝露 曝露時間：2時間(+測定に必要な約30分)/日、4日間連続曝露。 濃度：0.5 ppm O ₃	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能：曝露前、2時間の曝露期間終了後 ・生化学検査：曝露後 ・症状スコア：曝露後	・O ₃ による変化はRT以外は曝露2日目に最大となり、4日目にFVC、FEV ₁ 、 Δ N ₂ 、RTおよび症状スコアはろ過空気曝露後と同等に帰ったが、Vmax50およびVmax25はろ過空気曝露と比較してわずかに低いままであった。 ・FVCは5日間全て曝露前後で有意差があり、O ₃ 曝露2日目の平均値はろ過空気およびO ₃ 曝露3、4日目の平均値よりも有意に低かった。O ₃ 曝露後のVmax25は曝露日により有意な変化を示し、曝露2日目がろ過空気よりも有意に低かった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）。運動負荷は 150～200kg・m/min に設定。 換気量：記載なし		<ul style="list-style-type: none"> ・気道刺激、乾性咳嗽、不快感、呼吸時の痛み等が報告された。 ・少なくとも一部では、大気汚染エピソードの濃度の O₃ に対し、明らかな急性呼吸器影響が防止される程度の適応があることが示唆される
Dillard <i>et al.</i> (1978)	<p>実験 1：20～28 歳 人数：10 人（男性 5 人、女性 5 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p> <p>実験 2：22～27 歳 人数：5 人（男性 4 人、女性 1 人） 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 2 人、非喫煙者 3 人</p> <p>実験 3：20～25 歳 人数：6 人（男性 3 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 1 人、非喫煙者 5 人</p>	<p>物質：O₃ 曝露：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験 1：O₃ 0.3 ppm ・実験 2：ろ過空気と O₃ 0.3 ppm の組み合わせ ・実験 3：ビタミン剤（400 IU dl-α-tocopherol）の摂取を 1 日 3 回、2 週間続け、その前後にろ過空気曝露（O₃ 曝露なし） <p>パターン：単回曝露 曝露時間：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験 1：1 時間 ・実験 2：1 時間。被験者 11:1 時間（ろ過空気、O₃）。被験者 12:1 回目はろ過空気 20 分→O₃ を 20 分→ろ過空気 20 分、2 回目は O₃ を 20 分→ろ過空気 20 分→O₃ を 20 分。被験者 13、被験者 14: ろ過空気 20 分→O₃ を 40 分、被験者 15: 1 時間（ろ過空気、O₃） ・実験 3：85 分（ろ過空気） <p>濃度：実験 1、実験 2 0.3 ppm 運動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験 1：50%VO₂max の強度で連続運動 ・実験 2：被験者により異なる。被験者 11～14: 50%VO₂max の強度で連続運動。被験者 15: 25、50、75%VO₂max の運動を 20 分ずつ実施。 ・実験 3: 5 分間安静→20 分ずつ 25、50、75%VO₂max の強度で運動→20 分間安静。 <p>換気量：記載なし</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・呼気中ペンタン ・呼吸機能（FVC、FEV₁、MMFR、RV）：曝露前後 ・主観的症状 ・呼気中ペンタン：実験 1 は安静時、ろ過空気曝露運動開始から 5 分後、O₃ 曝露運動開始から 5、15、30、45、60 分後に収集。実験 2 は安静時、運動開始から 20、40、60 分後に収集。実験 3 は安静時、運動開始から 20、40、60 分後、運動後 20 分後に収集。 ・血液中ビタミン E 濃度、血液中脂肪酸濃度：曝露前。実験 3 はさらに 2 週間のビタミン剤摂取後。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの呼気ペンタン濃度を測定し、O₃ 曝露、運動、2 週間のビタミン剤摂取が与える影響を調査した。 ・実験 2 の結果、呼気中ペンタンは、曝露気体（ろ過空気、O₃）にかかわらず、安静時よりも運動中に高くなり、ペンタンの生成は O₃ の吸入ではなく運動によるものとみられた。実験 3（ろ過空気曝露）の初回曝露試験では、運動中の呼気ペンタンが安静時よりも高かったが、2 週間のビタミン剤摂取後の曝露試験では、運動中と安静時の呼気ペンタンに差はみられなかった。 ・実験 1 では 0.3 ppm の O₃ 曝露の結果、全 10 人の被験者の VC が低下し、8 人が FEV₁ の低下、7 人が MMFR の低下を示した。RV は全 10 人で増加した。呼吸頻度は運動中 45 分、15 分時と比べ増加し、統計的に有意であった。 ・すべての被験者が何等かの喉の違和感を訴え、何人かは胸部圧迫感、咳、深い呼吸時の痛み、つまり、喘鳴、頭痛等の症状があった。実験 3（ろ過空気曝露）では、2 週間のビタミン剤摂取の前後で、1 時間運動後の呼吸機能に有意な差は認められなかった。 ・ヒト呼気中のペンタンを測定した結果、運動が脂質過酸化を誘発することが示された。ビタミン E が十分な成人に dl-α-トコフェロールを 1,200IU/日を 2 週間摂取した結果、安静時および運動中の呼気ペンタン濃度が大幅に低下した。ビタミン E を十分摂取している成人を運動条件下で 0.3 ppm の O₃ に 1 時間曝露しても、呼気ペンタン濃度は運動のみの条件の時よりも高くならなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Folinsbee <i>et al.</i> (1978)	18～28 歳 人数：男性 40 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者(過去喫煙者 11 人) その他：A～D の 4 群(各 10 人)に分け曝露	物質：O ₃ 曝露：1 週間以上の間隔を空けて無作為順に 4 種類の濃度(ろ過空気、0.10、0.30、0.50 ppm)の O ₃ に同時に曝露 A:曝露中、安静、B:運動時の分時換気量 30 L/min の間欠運動、C:運動時の分時換気量 50 L/min の間欠運動、D:運動時の分時換気量 70 L/min の間欠運動 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0、0.10、0.30、0.50 ppm 運動：安静または間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：運動時 30、50、70 L/min(実測平均 30、49、67)。A 群 10 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・肺容量、努力性肺活量、TLC、Raw、クロージングボリューム：曝露前、曝露直後、2 時間後(直後に変化のあった被験者のみ)	<ul style="list-style-type: none"> 様々な活動状況のもとで異なる濃度の O₃ の影響を検討して、健康者において呼吸機能への影響が認められなくなる濃度の推定を行った。 FVC は 0.3、0.5 ppm O₃ 曝露により有意に低下し、0.5 ppm では 0.3 ppm よりも有意に大きな低下であったが、運動強度による有意差はみられなかった。 IC は運動下の O₃ 曝露後にのみ有意に低下し、0.5 ppm 曝露後の低下は有意に大きかった。TLC は 0.5 ppm 曝露後にのみ有意な低下を示した。FEV₁、FEF_{50%}、FEF_{75%}、FEF_{25-75%}、MVV は O₃ 曝露後低下した。FEV₁ は安静群では 0.5 ppm O₃ 曝露後のみ、運動群(B、C、D)では 0.3、0.5 ppm O₃ 曝露後に低下し、運動負荷の高い C、D 群では O₃ 濃度による有意な差が認められた。MVV の変化は FEV₁ と類似のパターンであったが、安静群で変化がなく、0.3 ppm 曝露後の変化は D 群でのみ認められ、FEV₁ よりも感受性が低かった。各群の曝露前後の呼吸機能指標の変化率の O₃ 濃度に対する回帰関数を定めた結果、A 群と D 群との明確な相違が認められた 0.30 ppm の O₃ 曝露では運動負荷時に呼吸機能への影響が認められたが、0.10 ppm では高運動負荷時でも明瞭な呼吸機能への影響はみられなかった
Linn <i>et al.</i> (1978)	19～59 歳 人数：22 人(男性 20 人、女性 2 人)。このうち 14 人(男性 12 人、女性 2 人)に 3 日間対照調査 疾患等：喘息患者 喫煙：喫煙者 6 人、非喫煙者 7 人、過去喫煙者 9 人	物質：O ₃ 曝露：全員に以下 3 日間の曝露 1 日目)ろ過空気(ろ過空気対照) 2 日目)ろ過空気(最初 3 分間 0.08 ppm O ₃ ：臭気対照) 3 日目) 0.2～0.25 ppm O ₃ うち 14 人に対照として、平均 10 ヶ月空けて 2 時間のろ過空気曝露を 3 日間連続で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2～0.25 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：安静時換気量の約 2 倍(150～300kg-m/min)	組織：呼吸器、血液 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、Vmax50、Vmax25、CV/VC、CC/TLC、TLC、RV、 \angle N2)：曝露前 20-30 分間、曝露中各運動/安静期間の終了時 ・血液生化学指標：曝露終了直後 ・症状スコア：曝露中、曝露終了後 24 時間記録	<ul style="list-style-type: none"> TLC を除く呼吸機能は、O₃ 曝露はろ過空気対照、臭気対照との比較、曝露前後の比較において有意差はなく、3 日間対照曝露よりも明らかに大きな機能変化は認められなかった。 症状スコアは O₃ 曝露日には対照、臭気対照曝露日よりわずかに増加したが有意ではなく、3 日間対照曝露では初日が最も高かった。 血液生化学反応では O₃ 曝露により、わずかだが有意な G6PDH、LDH の活性、赤血球脆弱性の上昇、ヘモグロビン(Hb)濃度、AchE 活性低下が認められた。GSH 濃度は臭気対照曝露では対照より低減し、O₃ 曝露でわずかに上昇したが対照よりは低濃度であった。3 日間対照曝露の曝露日間の変化は Hb、AchE のみ有意に近かったが O₃ 曝露日と対照日の間の変化の方が大きかった。
Bedi <i>et al.</i> (1979)	18～27 歳 人数：男性 9 人	物質：O ₃ 、SO ₂	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> O₃ と SO₂ 曝露による相互作用を調べるため、調査を行った。 O₃ のみ、SO₂ のみ、O₃+SO₂ のいずれも曝露後に FVC は減少した。この減少は曝露の終了時に大きかった。FEV_{1,0}、

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：2人はアレルギーの既往があり、内1人は小児喘息でスモッグに対する顕著な感受性があった 喫煙：記載なし	曝露：ろ過空気、O ₃ 、SO ₂ 、O ₃ +SO ₂ を1週間以上の間隔をあげ無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.40 ppm O ₃ 、0.40 ppm SO ₂ 0.40 ppm O ₃ +0.40 ppm SO ₂ 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：30 L/min	呼吸機能（VC、IC、FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、MVV、TGV、Raw）：曝露前、曝露後、曝露中安静時 VO ₂ 、呼吸量、HR：曝露前、曝露後、曝露中運動時	FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} はO ₃ またはO ₃ +SO ₂ 曝露で減少した。これらの減少幅は10～15%の範囲であった。 ・MVVは曝露後にO ₃ +SO ₂ の組み合わせのみで減少した。 ・O ₃ +SO ₂ 曝露後のRawは有意に増加しなかったが、それ以外の曝露では増加した。 ・呼吸機能は、曝露の最初の1時間では、測定されたパラメータのいずれにも有意な変化はなかった。1時間以降について、FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} について、O ₃ のみ、またはO ₃ +SO ₂ で減少した。 ・被験者1人について、O ₃ のみの曝露とO ₃ +SO ₂ 曝露で顕著な傾向の違いが認められた。しかし、この被験者は他の被験者よりも汚染物質の曝露に敏感だった。 ・O ₃ 曝露およびO ₃ +SO ₂ 曝露では、曝露終了時にVTが減少し、呼吸数が増加した。時間と汚染物質全体でVTとの有意な相互作用効果はなかったが、15分と105分のVTの事前比較により、O ₃ とO ₃ +SO ₂ の両方で105分の曝露でVTの有意な減少が明らかになった。 ・曝露中に症状を報告した被験者の数は、O ₃ およびO ₃ +SO ₂ 曝露で著しく増加したが、2つの曝露の間に系統的な違いはなかった。 ・O ₃ 単独とO ₃ とSO ₂ の曝露の間で反応に有意差はなく、本研究の被験者において相乗効果は認められなかった。
香川と津留(1979b)	19～24歳 人数：男性6人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者1人、非喫煙者5人	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：全員次の順に1週間の間隔をあげ曝露： 1) control(室内空気のみ)、2)O ₃ 、3)control、4)NO ₂ 、5)control、6)O ₃ +NO ₂ 、7)control パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.15 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩10～15分）	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・Gaw/Vtg、△N ₂ 、flow-volume曲線（FVC、%FEV _{1.0} 、Vmax50、Vmax25）：曝露前、曝露1時間目、2時間目、曝露終了後から1時間目 ・自覚症状：曝露1時間目、2時間目、曝露終了後から1時間目	・自覚症状に関しては、NO ₂ 単独では何ら認められなかったが、O ₃ 単独では6人中2人が曝露1時間目に、3人が曝露2時間目に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 とNO ₂ の混合下ではO ₃ と同様の症状が認められたが、症状が増強する事はなかった。 ・呼吸機能に関しては、Gaw/Vtgにおいて最も多くの者で有意差がみられ、O ₃ 単独では6人中5人、NO ₂ 単独では6人中3人、O ₃ +NO ₂ では全員が、曝露1時間目または2時間目で汚染ガスを含まないcontrolと比較し有意な減少を示した。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。
香川と津留(1979c)	19～24歳 人数：男性6人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 、SO ₂ 曝露：全員次の順に1週間の間隔をあげ曝露：	組織：呼吸器 観察、エンドポイント： ・Gaw/Vtg、△N ₂ 、Flow volume曲線（FVC、Vmax50、Vmax25）：	・自覚症状は、非喫煙者の2人に気道刺激症状が認められた。 ・呼吸機能については、Gaw/Vtgは、O ₃ +SO ₂ 曝露では全被験者(6人)が有意な変化を示したが、△N ₂ およびピークフローに有意な変化を示すものは数人であった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：喫煙者 2 人、非喫煙者 4 人	1) Control、2) O ₃ 、3)Control、4) SO ₂ 、5) Control、6) O ₃ +SO ₂ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.15 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 10～15 分）	曝露前、曝露開始 1 時間後、2 時間後、曝露終了 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> Gaw/Vtg は、Control に比して、O₃ 曝露では 5 人が曝露 1 時間目又は 2 時間目のいずれかで有意な減少がみられ、SO₂ 曝露では 3 人で有意な減少、O₃+SO₂ 曝露では全被験者で曝露 1 時間目又は 2 時間目のいずれかで有意な減少がみられた。つぎに各曝露間で比較すると、5 人が O₃ 単独及び O₃+SO₂ 曝露で、SO₂ 曝露より有意な減少がみられ、3 人で O₃+SO₂ 曝露で、O₃ 単独曝露よりも有意な減少がみられた。中には、Gaw/Vtg が、O₃ 曝露では-7.8%、SO₂ 曝露で-2.1%であったのに対し、O₃+SO₂ 曝露で-22.6%と相乗的な減少がみられた被験者もいた。
Farrell <i>et al.</i> (1979)	年齢記載なし 人数：14 人（男性 10 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：1 週目にろ過空気、2 週目に 0.4 ppm O ₃ をそれぞれ 5 日連続曝露 パターン：反復曝露 曝露時間：3 時間/日、5 日連続 濃度：0.4 ppm 運動：曝露開始 90 分後に運動 15 分（自転車エルゴメーター 60rpm、100W） 換気量：運動時被験者により 44 L/min など	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₃ 、FEV ₁ /FVC、FEV ₃ /FVC、SGaw、FRC)：曝露後 ・症状：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> FVC、FEV₁、FEV₃、SGaw において、ろ過空気曝露週と O₃ 曝露週の間で有意な差があった。FVC は O₃ 曝露 1～3 日目、FEV₁ は 1～4 日目、SGaw では 1、2 日目にろ過空気と比べ有意に低下したが、FVC は 4、5 日目、SGaw は 3 日目以降には曝露前のレベルに戻り、ろ過空気曝露と有意な差はなかった。FEV₁/FVC は O₃ 曝露 2 日目、FEV₃ は O₃ 曝露 1～3 日目でろ過空気との有意な差が認められたが、FEV₃/FVC には有意な変化はなかった。 全ての被験者が O₃ 曝露 1、2 日目に胸部不快感、咳などを報告したが、3、4 日目には報告は減り、5 日目には 1 人のみであった。 FVC、SGaw の低下は O₃ 曝露 2 日目に最大で、被験者中 11 人は O₃ 曝露 2 日目に症状が最も重かったとした。O₃ 曝露 1 日目に症状が最も重いとされた被験者 3 人は呼吸機能低下も曝露 1 日目が最大であり、症状と呼吸機能低下の相関性がみられた。
Horvath <i>et al.</i> (1979)	21～22 歳 人数：13 人（男性 8 人、女性 5 人） 疾患等：記載なし 喫煙：記載なし その他：Gliner <i>et al.</i> (1979) の呼吸機能に関する結果	物質：O ₃ 曝露：室内空気、3 種類の濃度の O ₃ を各 2 回、合計 8 回の曝露を無作為順、単盲検法で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.25 ppm、0.50 ppm、0.75 ppm 運動：曝露中安静。曝露後、各濃度曝露 2 回のうち 1 回はトレッドミルによる最大負荷試験、1 回は休憩。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEV ₂ 、FEV ₃ 、IC、ERV、MMF)：曝露前、曝露終了時、曝露後の最大負荷試験/休憩の後 ・代謝(換気量、呼吸交換比、換気当量、HR、酸素脈、VO ₂ max)：曝露中、運動中	<ul style="list-style-type: none"> 呼吸交換比と換気当量はろ過空気と比べ 0.75 ppm O₃ 曝露により有意に上昇し、VO₂ は全濃度 O₃ 曝露下で有意に低下した。 0.75 ppm、0.50 ppm O₃ 曝露終了時、FVC、FEV₁、FEV₂、FEV₃ が有意に低下した。0.5 ppm では、最大負荷試験/休憩後に各指標は低下から回復したが、0.75 ppm O₃ では回復は認められず最大負荷試験後と休憩後との間に差はなかった。 MMF は、0.75 ppm O₃ 曝露終了時にのみ有意に低下した。 IC は、0.75 ppm O₃ 曝露前、曝露後、最大負荷試験/休憩後の平均は、室内空気、0.25 ppm O₃ と比べて有意に低下した。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		最大負荷試験：速度 93 m/min 固定。 疲労による運動停止まで段階的に傾斜を上げる。 換気量：-		<ul style="list-style-type: none"> ERV は O₃ 全濃度で、曝露前と比べて曝露終了時、最大負荷試験/休憩後、有意に低下した。 O₃ 曝露による最大負荷試験成績(最大 VO₂、HR、運動時間)の低下は認められなかった。 以上の結果から、運動による換気量上昇は呼吸機能の回復に影響しないと考察された。
Savin and Adams (1979)	平均 26.4±7.2(SD)歳 人数：男性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、2 種類の濃度の O ₃ を単盲検、無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：疲労限界まで 濃度：0.15 ppm、0.30 ppm 運動：自転車エルゴメーターによる段階的負荷上昇、疲労限界までの連続運動。 換気量：平均 V _{emax} ろ過空気：145.6 L/min 0.15 ppm O ₃ ：140.6 L/min 0.30 ppm O ₃ ：136.0 L/min	組織：呼吸器、代謝 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(VC、FEV ₁ 、MMF、RV)：曝露前、曝露終了直後、4 時間後 ・運動反応(VO _{2max} 、V _{emax} 、VE50、VE75、fR _{max} 、fR50、fR75、V _{tmax} 、V _{t50} 、V _{t75} 、無酸素性作業閾値(AT)、最大呼吸交換率 (R _{max})、最大 HR、運動時間)：曝露中 ・血中乳酸濃度：曝露終了直後採血 ・症状：曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> V_{emax} を除く運動反応指標、呼吸機能及び血中乳酸濃度には O₃ 曝露による有意な影響はなかった。V_{emax} は用量依存的に減少した。 曝露前測定の前血漿中ビタミン E と、O₃ 曝露による最大 VO₂ 及び V_{emax} の変化との間に有意な相関はみられなかった。 自覚症状報告数は O₃ 濃度上昇に伴う増加傾向がみられた。 以上の結果から、O₃ 曝露に対する指標として、標準的な呼吸機能検査指標よりも最大運動負荷時の換気量の方が高感度であった。
Folinsbee et al. (1980)	18~29 歳 人数：男性 30 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：無作為に 3 群(各 10 人)に分け、各群、低中高いずれか 1 濃度の O ₃ を連続 3 日間曝露(2~4 日目)、1、5 日目は全群ろ過空気曝露。追加実験で 1 日目ろ過空気、2~5 日目高濃度 O ₃ を連続 4 日間曝露。 パターン：反復曝露 曝露時間：2 時間/日。連続 5 日間曝露。 濃度：0.20 ppm、0.35 ppm、0.50 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(VC、IC、ERV、FVC、FEV ₁ 、FEV ₂ 、FEV ₃ 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、FEF _{25-75%} 、FRC、MVV)：曝露前と曝露直後、FVC は休憩中にも測定 ・換気量、fR、HR：運動中に測定 ・曝露中の自覚症状：曝露後に面談、アンケートで調査	<ul style="list-style-type: none"> 0.20 ppm O₃ の曝露による影響は観測されなかった。0.35 ppm O₃ の曝露では 2 日目に FEV₁ と FEF_{25-75%} が低下し、3 日目に FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} が有意に低下した。概ね 3 日目に低下は最大となったが、2、4 日目と有意な差はなかった。0.50 ppm O₃ の曝露による変化は他 2 群よりも大きく、2、3 日目の曝露により FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} が大きく低下し、3 日目(O₃ 曝露 2 日目)の低下は、2、4 日目よりも有意に大きく、4 日目には FEV₁、FEF_{25-75%} に有意な影響はみられたが緩和された。 0.50 ppm O₃ の曝露 1、2 日目には数人が自覚症状(軽い吐き気、咳、息切れ)を訴えたが、O₃ 曝露 3 日目には改善した。 4 日間連続 O₃ 曝露の追加実験では、1 日目の影響が最大で、3 日目には影響が小さくなり、4 日目には影響はみられなかった。 O₃ 曝露中 2 時間の間の変化については、0.35 ppm 群では FVC、FEV₁、FEV₃、FEF_{25-75%} が有意に変化したのは曝露終了直前、終了後のみ、0.50 ppm 群では 2、3 日目の FVC、FEV₁、3 日目の FEF_{25-75%} が曝露開始 1 時間以内に有意に低

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>下し、全般的には曝露終了直前に最も大きな機能低下を示した。4日目の曝露終了時の機能低下は小さいものの有意ではあったが、曝露開始1時間以内には有意な低下はみられなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 以上の結果から、急性影響を及ぼす閾値以下の濃度のO₃では連続曝露による影響はなかったが、閾値以上の濃度では連続曝露2日目は、1日目よりも影響が早く、かつ大きくなる累積的影響が確認された。その後に耐性獲得または適応の期間があり、曝露3日目に0.30 ppmでは影響がほぼなくなり、0.50 ppmでは完全には適応しなかったが影響は緩和した。
Linn <i>et al.</i> (1980)	<p>平均年齢</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康者 29±8 歳 喘息患者 32±11 歳 <p>人数：64 人</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康者 34(男性 14 人、女性 20 人)、 喘息患者 30 人(男性 12 人、女性 18 人) <p>疾患等：健康者と喘息患者</p> <p>喫煙：喫煙者と非喫煙者</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康者：非喫煙者 23 人、喫煙歴有 8 人、喫煙者 3 人 喘息患者：非喫煙者 16 人、喫煙歴有 12 人、喫煙者 2 人 	<p>物質：環境大気、O₃</p> <p>曝露：環境大気曝露後、3 週間以上あけて、ろ過空気曝露。追加曝露として高反応者に環境大気平均と同濃度 O₃ を曝露</p> <p>パターン：単回曝露</p> <p>曝露時間：2 時間</p> <p>濃度：環境大気平均濃度：O₃ 0.22 ppm、TSP 182µg/m³、SO₂ 0.012 ppm、CO 2.9 ppm、THC 2.6 ppm、NO₂ 0.069 ppm、微粒子 SO₄ 16.5µg/m³、微粒子 NH₄ 6.8µg/m³</p> <p>運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)。負荷 150~300kg/min。</p> <p>換気量：安静時の 2 倍</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、PEF、Vmax50、Vmax25、TLC、RV、△N₂、CC/TLC、RT)：曝露前、曝露後 <p>症状：曝露前、曝露終了直前、曝露終了後</p>	<ul style="list-style-type: none"> 被験者全体では、全ての努力肺活量測定値と TLC は、環境大気曝露によりろ過空気曝露と比べて有意に低下したが、低下率は非常に小さかった。健康者群と喘息患者群の環境大気に対する応答は類似していた。 呼吸機能 11 種類と汚染物質 7 種類との相関で有意な組み合わせは 5 組のみで、O₃ の増加は PEF 低下と有意に相関し、FEV₁ の低下との相関も有意に近かった。健康者では FEV₁、Vmax25 の変化において O₃ の寄与が最大であった。 健康者群の平均総症状スコアは環境大気曝露によりろ過空気曝露と比べて有意な増加を示した。スコア増加は主に下気道症状によるものであった。喘息患者群のスコアは環境大気曝露とろ過空気曝露間で有意な差はなかった。 環境大気曝露による FEV₁ または FVC の低下がるろ過空気曝露よりも 200mL 以上大きい高反応者 12 人 (健康者 男性 4 人、女性 2 人、喘息患者 男性 3 人、女性 3 人) が曝露した環境大気中 O₃ 平均濃度は 0.265 ppm で全被験者平均 0.218 ppm と比べ高かった。高反応者 9 人(健康者 4 人、喘息患者 5 人)に O₃ 以外の汚染物質を含まない環境大気と同濃度の O₃ に曝露した結果、FEV₁ 低下幅は環境大気曝露と比べ有意に減少したが、症状スコアには有意差がなかった。
Adams <i>et al.</i> (1981)	<p>22~46 歳</p> <p>人数：男性 8 人</p> <p>疾患等：健康者</p> <p>喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃</p> <p>曝露：曝露濃度 4 種、曝露時間 6 種、換気量 2 種の計 18 回の曝露を 3 日以上あけて無作為順、単盲検で実施。</p> <p>パターン：単回曝露</p> <p>曝露時間：30~80 分</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (RV、FVC、FEV₁、MMFR、TLC)：曝露前後 fR、VT、VE：曝露中(曝露開始 10 分後、終了直前) 	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露による変化は運動強度に影響されなかった。 有効用量 5 群間で RV、FVC、FEV₁、MMFR、TLC、fR、VT の変化率に有意な差があった(p<0.01)。有効用量と変化率には有意な相関はあったものの相関係数は 0.232~0.485 と低い値であった。 重回帰分析では、呼吸機能、fR、換気量の変化率への影響は O₃ 濃度によるところが大きく、次いで換気量、最後に曝露時間によるものであった。重負荷運動下において、0.20

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0 ppm、0.20 ppm、0.30 ppm、0.40 ppm 有効用量(濃度×曝露時間×換気量)平均で0、400、580、800、1120 ppm・L 運動：連続運動 換気量：33 L/min、66 L/min		ppm 曝露時にはろ過空気と比較して、呼吸機能または運動換気パターンに対する曝露時間の影響に有意差はなく、0.30 ppm 曝露においては曝露時間に伴う呼吸機能低下がみられたことから、中重度の運動中の O ₃ 毒性の閾値は 0.20 から 0.30 ppm の間であるとみられる。
Hackney <i>et al.</i> (1981)	平均 23.6～24.8 歳 人数： ・オリジナルグループ 34 人 (男性 9 人、女性 23 人) ・フォローアップグループ 男性 22 人 疾患等：健康者 喫煙：オリジナルグループの喫煙者 5 人、フォローアップグループの喫煙者 1 人	物質：O ₃ 曝露：オリジナルグループ プラセボ又はビタミン E (800 IU dl-a-tocopherol) を 9 又は 10 週間 毎日摂取、最終週 1 日目にろ過空気、2 日目に O ₃ 曝露 フォローアップグループ プラセボ又はビタミン E (1600 IU dl-a-tocopherol) を 11 又は 12 週間 毎日摂取し、最終週 1 日目にろ過空気、2～3 日目に O ₃ 曝露 パターン：単回曝露、反復曝露 曝露時間： オリジナルグループ：2 時間 フォローアップグループ：2 時間/日を 2 日間反復曝露 濃度：0.50 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 運動はエアロバイクで 200～400 kg・m/min 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： オリジナルグループ： ・呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、ΔN ₂)、 症状：曝露前、曝露後 フォローアップグループ： ・呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、ΔN ₂ 、FEF _{50%} 、FEF _{25%} 、TLC、RV、VC に対するクロージングボリュームのパーセンテージ (CV/VC)、TLC に対するクロージングキャパシティのパーセンテージ (CC/TLC))、 症状：曝露前、曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ビタミン E の補給が、O₃ 曝露に対する短期間の呼吸反応から保護できるかどうかを判断するために、その効果を若い健康な成人ボランティアで調査した。 ・オリジナルグループでは、O₃ 曝露により、FVC はプラセボ群でのみ、FEV_{1.0} は両群で有意に低下した。しかし、ビタミン E 摂取群とプラセボ摂取群で FVC、FEV_{1.0}、ΔN₂ の変化に有意な差はみられなかった。 ・フォローアップグループでは、全ての努力性呼吸指標、ΔN₂、TLC がろ過空気曝露、O₃ 曝露初日、O₃ 曝露 2 日目と曝露が進むにつれ有意な変動を示した。O₃ 曝露前後で比較すると、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{50%}、FEF_{25%}、ΔN₂、TLC に有意な差があった。しかし、ビタミン E 摂取群とプラセボ摂取群との間に、ビタミン E の摂取が意味のある効果をもたらした場合に予想される有意な摂取と曝露の相互作用を示す機能測定値はなかった。 ・症状スコアについても、オリジナルグループ、フォローアップグループともに、ビタミン E 摂取群とプラセボ摂取群との間に意味のある差はみられなかった。 ・これらの結果は、ビタミン E の摂取が O₃ に曝露された被験者の短期間の反応に対する保護効果を持っているという仮説を支持しなかったものの、ビタミン E 摂取が他の集団または他のタイプの環境酸化剤傷害に有用である可能性を排除するものではない。
Horvath <i>et al.</i> (1981)	18～28 歳 人数：男性 24 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気を 1 回曝露、翌週の連続 5 日 O ₃ 曝露、O ₃ 再曝露 1 回の計 7 回曝露。反復曝露と再曝露の間隔が 1、2、3 週間の 3 群。 パターン：反復曝露 曝露時間：125 分/日、5 日間連続曝露後、再曝露 濃度：0.42 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} ：各日曝露開始直後と最後の運動の 5 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁ は O₃ 連続曝露 1 日目に有意に低下し、2 日目には最大の低下幅となり 3～5 日目には低下幅は縮小したがる過空気曝露より低い値で、O₃ への適応が示された。 ・再曝露との間隔が 1 週間の 4 人では再曝露による FEV₁ への影響は連続曝露 5 日目よりも大きく連続曝露 1 日目よりも有意に小さかった。間隔が 2、3 週間の各 6 人は再曝露と連続曝露 1 日目で影響に有意な差がなく、O₃ への適応の持続は 2 週間未満であることが示された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30 L/min（運動条件で調整）		<ul style="list-style-type: none"> 連続曝露 1 日目の FEV₁ 変化と適応までの日数との相関から、O₃ の影響を受けやすい被験者ほど O₃ への適応に時間を要することが示された。
外山ら (1981)	22~29 歳 人数：男性 5 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 2 人、過去喫煙者 1 人、非喫煙者 2 人	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：少なくとも 1 週間の間隔をあけ無作為順に可及的単盲検となるようろ過空気、O ₃ 、NO ₂ 、O ₃ +NO ₂ に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：O ₃ :0.7 ppm、NO ₂ :0.7 ppm、O ₃ +NO ₂ :各 0.5 ppm（0.7 ppm ずつを混合。2 つのガスが反応して硝酸が発生したと考えられた）	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・Gaw/Vtg、Vmax50、Vmax25：曝露前、曝露 30 分、1 時間、曝露終了 30 分後、曝露終了 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> NO₂ 曝露による影響は曝露の全期間を通して認められなかった。 O₃ 曝露による影響は、Vmax50 の軽度の低下として認められた (0.1>p>0.05)。 O₃+NO₂ 曝露による影響は、曝露中の Gaw/Vtg および Vmax50 の軽度の低下として認められた (0.1>p>0.05)。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な軽微なものであった。
Mihevic <i>et al.</i> (1981)	26.4±2.59 歳 人数：男性 14 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：0 ppm、0.30 ppm、0.50 ppm を安静条件又は一時的な運動条件で無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0 ppm、0.30 ppm、0.50 ppm 運動：安静条件、又は、曝露開始 25 分後に換気量が休憩時の約 2.5 倍となる 40 分間の運動を実施 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 呼吸機能（FVC、FEV _{1.0} 、MEF ₂₅₋₇₅ ）、IC に対する知覚指数：曝露前、曝露開始から約 75 分時点（運動条件であれば運動終了 10 分後）、曝露終了時 HR、RPE：運動中 5、15、25、35、40 分に記録 分時換気量、呼吸数：運動中 37~39 分	<ul style="list-style-type: none"> 運動中の O₃ 曝露が RPE に及ぼす影響を調べ、O₃ 曝露への呼吸器反応の知覚感度を評価した。 FVC、FEV₁、および MEF₂₅₋₇₅ は、運動、O₃ 濃度、および測定時点の有意な影響を受けた。FVC、FEV₁、および MEF₂₅₋₇₅ は、運動条件と比較して安静条件で高く、O₃ 濃度の増加とともに低下した。O₃ 曝露による FVC、FEV₁、MEF₂₅₋₇₅ の低下は、運動終了直後に最も低下した。 運動中の HR 反応に対する O₃ 曝露の影響はなかった。 RPE は、40 分間の運動中有意に増加した。0.50 ppm 曝露中の運動 35、40 分に測定した上半身の RPE は 0.30 ppm または空気曝露時と比較して有意に大きかった。また、上半身と下半身を合わせた全身的な RPE は、運動 40 分時点では 0.50 ppm の方が空気曝露よりも有意に大きかった。下半身の RPE は曝露濃度による有意な違いはみられなかった。 知覚指数は、安静条件と運動条件、O₃ 濃度、または 3 つの測定時点にわたって有意差はなかった。しかし、安静条件と比較して、運動条件下での 0.30、0.50 ppm O₃ 曝露時の IC に対する吸気量の予測指数は、空気曝露時よりも有意に高かった。 運動条件下では、RPE と肺気量に対する知覚の感受性が O₃ 曝露中に増加することが示された。これは、O₃ 曝露という環境ストレス下において観測される呼吸機能の低下と主観的な不快感の増加と一致していた。
Bedi <i>et al.</i> (1982)	19~32 歳 人数：男性 8 人	物質：清浄空気、SO ₂ 、O ₃	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> 高温多湿条件が O₃ と SO₂ の複合曝露による相乗効果に与える影響を検証した。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	曝露：①清浄空気、②SO ₂ 0.4 ppm、 ③O ₃ 0.4 ppm、④SO ₂ 0.4 ppm+O ₃ 0.4 ppm、すべて気温 35°C湿度 85% を無作為順。それぞれの曝露条件 実験は最低一週間の間隔を空けて 行われ、それぞれの被験者に対し、 午前か午後の同じ時間に行われ た。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ 0.4 ppm、SO ₂ 0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30L/min (BTPS)	•呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、IC、 ERV、FRC、RV、TLC、FEF _{25- 75%} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、MVV、 Raw、TGV)：曝露直前、曝露 中、曝露後 •症状：曝露後	• O ₃ +SO ₂ 曝露でみられた呼吸機能への影響は、O ₃ 曝露による ものであり、SO ₂ による相乗効果は認められなかった。他研 究でみられた O ₃ +SO ₂ の相乗効果は、温度や湿度、粒子エア ロゾル生成以外の要因が関係していると考えられた。
Kulle <i>et al.</i> (1982)	21~47 歳 人数：24 人（男性 13 人、 女性 11 人） • Phase I 13 人 • Phase II 11 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露： Phase I、II とも 1 週目ろ過空気、2 週 目 O ₃ にそれぞれ連続 5 日間曝 露。 3 週目、Phase I では月~木曜はろ過 空気、金曜に O ₃ 、Phase II では月 曜にろ過空気、火曜に O ₃ を曝露 パターン：反復曝露 曝露時間：3 時間/日、O ₃ 連続 5 日間 +再曝露 1 日(Phase I:7 日後、Phase II:4 日後) 濃度：平均 0.41 ppm (0.38~0.42 ppm) 運動：曝露終了 1 時間前に運動 15 分 (自転車エルゴメーター60rpm、 100W) 換気量：運動中は安静時の約 4~5 倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： •呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₃)： 曝露後 •logPD ₃₅ (SGaw を 35%低下させ るメサコリン濃度の対数)：曝 露後メサコリン吸入負荷試験	• FVC、FEV ₁ は O ₃ 連続曝露 1、2 日目ではろ過空気と比較し て有意な低下がみられたが、O ₃ 曝露 3、4、5 日目には有意 な差はなかった。最終曝露の 7 日後の O ₃ 再曝露では、再び ろ過空気と比較して有意な低下となり、7 日間で適応が喪 失した(Phase I)。 • 連続曝露最終日から 4 日後（火曜日）に再曝露を行ったと ころ(Phase II)、FVC、FEV ₁ の低下は有意ではなく、適応の 喪失はみられなかった。しかし低下幅は増加の傾向にあ り、連続曝露停止後 7 日目まで適応が徐々に失われたと考 えられた。 • メサコリン吸入負荷試験では、O ₃ 連続曝露 2、3 日目まで ろ過空気と比較して LogPD ₃₅ は有意な増加となったが連続 曝露 4、5 日目はろ過空気曝露と有意な差はなく、最終曝露 4、7 日後の再曝露でも適応は喪失しなかった。この結果か ら気管支反応性における適応は 7 日以上持続すると考えら れる。
Linn <i>et al.</i> (1982b)	20~53 歳 人数：11 人（データ欠測 なし 7 人。男性 8 人、 女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者 (喫煙者 2 人、過去喫 煙者 1 人)	物質：O ₃ 曝露：下記スケジュールでろ過空気、 O ₃ を曝露 第 1 週 月曜ろ過空気、火~金曜 O ₃ 第 2~6 週火曜 O ₃ パターン：反復曝露 曝露時間：2 時間/日、4 日間連続曝 露後、再曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： •呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、PEF、 Vmax25)：曝露前、曝露終了 5 分前 •症状スコア：曝露前、曝露終了 5 分前、当日中	• 曝露前後の呼吸機能変化は第 1 週の曝露日間で有意な差が あり、FEV ₁ は最初の O ₃ 曝露（第 1 週、火曜日）で曝露前 平均から 11%有意に減少し、2 日目の O ₃ 曝露（水曜日）で は累積的な効果を示し、1 日目の 2 倍の低下であった。3 日目の O ₃ 曝露（木曜日）は 1 日目と同程度、4 日目にはろ 過空気との有意差はなかった。2 週目以降のフォローアッ プ曝露と最初の曝露（第 1 週、火曜日）に対する FEV ₁ の反 応に有意差はなく、1 週目連続曝露による適応の持続の明

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0.47 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)。平均負荷 410kg-m/min。 換気量：運動時は安静時換気量の約 3 倍。平均 24 L/min		確な証拠は示されなかった。フォローアップ曝露では第 2 週の機能低下が最小で、第 1 週金曜に獲得していた適応が一部残存していた可能性を示すが、第 3 週以降、適応の残存は示されなかった。 ・ O ₃ 曝露前後の症状スコア変化は、最初の O ₃ 曝露でろ過空気の約 4 倍の有意な増加、2 日目のスコア増加は 1 日目よりも大きかったが有意差はなく、3、4 日目はろ過空気曝露前後の変化と有意差はなかった。第 2 週のフォローアップ曝露前後の変化は最初の O ₃ 曝露よりも有意に小さく、3、4 日目との差は小さく適応がみられた。3~6 週目の曝露による症状スコアの増加はすべて最初の O ₃ 曝露より少なかったが、4 週目でのみ有意差があった。
Linn <i>et al.</i> (1982a)	46~70 歳 人数：25 人(男性 18 人、女性 7 人) 疾患等：COPD 患者 喫煙：喫煙者と非喫煙者(喫煙者 8 人、過去喫煙者 14 人、非喫煙者 3 人)	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 、ろ過空気を約 1 ヶ月の間隔をあけて無作為順、準二重盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.12 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)。体力のある被験者は 200kg-m/min の負荷、体力の無い者はフリーホイール状態。 換気量：平均 20 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₃ 、PEF、FEF _{25-75%})：曝露前、曝露の最終 10 分間 ・換気量：2 回目の運動期間 ・SaO ₂ (耳酸素計)：曝露前、2 回目の運動期間、曝露の最終 10 分間 ・症状：曝露前、15 分の各インターバル、曝露 1 日後、1 週間後	・呼吸機能、自覚症状スコアではろ過空気と O ₃ との間に曝露による影響の有意差はなかった。 ・ SaO ₂ では、O ₃ の曝露前から曝露中の平均値低下はろ過空気曝露よりも有意に低下傾向が認められたが、O ₃ 曝露前後の SaO ₂ 低下(1.3%)は、検出解像度(誤差)範囲に近く、生理学的な変化を反映しているかどうかは不明であるとされた。
Solic <i>et al.</i> (1982)	43~69 歳 人数：男性 13 人 疾患等：COPD 患者 喫煙：喫煙者と非喫煙者(現喫煙者 8 人、過去喫煙者 4 人、非喫煙者 1 人)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気と O ₃ を 2 日連続、無作為順で単盲検クロスオーバーにより曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2±0.01 ppm 運動：間欠運動(運動 7.5 分、休憩 22.5 分) 換気量：20~30 L/min	組織：呼吸器、循環器、血液 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、FEF ₂₀₀₋₁₂₀₀ 、Vmax50、Vmax25、FRC、Raw、SRaw)：曝露 1 時間前、曝露終了直前 ・心肺パラメータ(VE、VT、呼吸速度、VO ₂ 、換気率、HR)：運動中の 6~7 分 ・ SaO ₂ ：最後の運動中 ・自覚症状：曝露前後	・ O ₃ 曝露中の SaO ₂ はろ過空気曝露中よりも有意に低かった。 ・ ろ過空気曝露と O ₃ 曝露では、症状、呼吸機能、心肺パラメータへの影響について有意な差はみられなかった。 ・ 以上の結果から、軽度から中程度の COPD 患者は低濃度の O ₃ 曝露に対する感受性が特に高いことはないことが示された。
Adams and Schelegle (1983)	19~31 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：下記 6 曝露を 3 日以上あけて無作為な順、盲検で実施。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	・呼吸機能の反応は、運動条件間では有意差は認められなかったが、O ₃ 濃度の間では FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} で有意な差があった(p<0.0002)。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者	1) ろ過空気 定常運動条件 2) ろ過空気 競技運動条件 3) 0.20 ppm O ₃ 定常運動条件 4) 0.20 ppm O ₃ 競技運動条件 5) 0.35 ppm O ₃ 定常運動条件 6) 0.35 ppm O ₃ 競技運動条件 パターン：単回曝露。 曝露時間：1 時間 濃度：0 ppm、0.20 ppm、0.35 ppm 運動、換気量： ・定常運動条件：定常負荷連続運動、80 L/min。 ・競技運動条件：30 分間ウォームアップ、平均 52.3 L/min。後半 30 分間競技を模した負荷変化で運動、平均 100.4 L/min。	・呼吸機能(RV、FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%})：曝露直前、直後観察 ・自覚症状：曝露後観察 ・HR、機能的死腔、VT、fR、VE、VO ₂ 、肺胞換気量：曝露中(運動開始 10 分後(定常運動)/36 分後(競技運動)と運動終了時)観察	・O ₃ 曝露とろ過空気曝露で有意差がみられたのは定常運動条件での fR と VT のみであり、VO ₂ 、HR、Ve、肺胞換気量には有意差はなかった。 ・自覚症状は O ₃ 濃度に伴って増加した。被検者は 0.2 ppm でも症状から O ₃ の曝露を認識した(O ₃ 臭による認識を防ぐため、ろ過空気曝露の最初に O ₃ を混入している)。ろ過空気曝露では全員最大限の成果を出せたとしたが、0.2 ppm O ₃ 曝露後は 4 人が、0.35 ppm では 9 人が実力を出し切れなかったと申告した。 ・統計学的に有意な呼吸機能の低下が 0.20 ppm の O ₃ 曝露で観察されており、持久性競技選手は高い平均換気量のため通常の若年成人男性よりも所 O ₃ の影響を受けやすいことが示唆された。0.35 ppm の O ₃ で 3 人の被験者が両運動条件を完了できず、1 人が競技運動のみ課題を完了することができなかった。パフォーマンスの低下は生理学的に誘発された呼吸不快感の結果であると考察された。
Gliner <i>et al.</i> (1983)	18～31 歳 人数：21 人(女性 13 人、男性 8 人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙歴なし 17 人、1 年以内の喫煙なし 4 人	物質：O ₃ 曝露： ・0.42 ppm 群：第 1 日ろ過空気、第 2～4 日 0.2 ppm O ₃ 、第 5 日 0.42 ppm O ₃ の反復曝露。反復曝露前(平均 47 日。17 人) または後(平均 40 日。4 人)に 0.42 ppm 単回曝露 ・0.50 ppm 群：第 5 日曝露及び単回曝露が 0.50 ppm O ₃ 、その他は 0.42 ppm 群と同様 パターン：反復曝露、単回曝露 曝露時間：125 分 濃度：0.20 ppm、0.42 ppm、0.50 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：女：約 18 L/min、男：約 30 L/min (HR：120 回/min)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%})：曝露前、曝露開始後 45 分、75 分、105 分、125 分	・ろ過空気、低濃度 O ₃ の曝露では、有意な FVC 低下はみられず、反復曝露 5 日目、0.42 ppm、0.50 ppm とともに曝露開始から 75 分間に FVC が大幅に低下し、その後、更に有意に低下した。0.42 ppm O ₃ 単回曝露でも同程度の低下がみられたが、その約 70%は最初の 1 時間にみられた。0.50 ppm O ₃ 曝露群についても、0.42 ppm O ₃ 曝露群と類似の FVC の低下度合を示した。 ・FEV ₁ は、0.42 ppm、0.50 ppm の単回、反復 O ₃ 曝露後ともに、0.20 ppm O ₃ 曝露後と比較して有意に低下した。また、曝露前後の FEV ₁ (ΔFEV ₁) 変化は反復曝露と単回曝露ではほぼ同等で両値の間には高い相関があった。FEF _{25-75%} についても、FVC、FEV ₁ と類似の低下傾向がみられた。 ・高感受性群(単回曝露による FEV ₁ 低下 ≥ 20%) と低感受性群 (< 10%) で低濃度曝露(0.20 ppm)への反応を比較すると、高感受性群は曝露第 1～2 日、FVC 及び FEV ₁ が約 9% 低下し第 3 日に影響がみられなくなった一方、低感受性群では有意な影響はみられなかった。低濃度 O ₃ 反復曝露後の高濃度 (0.42、0.50 ppm) O ₃ 曝露に対しては、両群とも反復曝露と単回曝露の間に有意差はなく呼吸機能の適応反応や脱感作を示さなかった。
Kagawa (1983b)	19～23 歳 人数：男性 7 人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 、SO ₂ 、NO ₂	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・呼吸器症状：曝露中	・O ₃ 単回曝露時に 7 人の被験者のうち 3 人で深吸気時の咳、1 人の被験者で胸の痛みがみられた。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：喫煙者1人、非喫煙者6人 その他：大気汚染濃度が低いと想定される非都市部にて居住あるいは成長した	曝露：全員次の順に1週間の間隔(O ₃ , O ₃ +SO ₂ /NO ₂ は2週間)をあげ曝露： 1)FA、2)O ₃ 、3)FA、4)SO ₂ 、5)O ₃ +SO ₂ 、6)FA、7)NO ₂ 、8)O ₃ +NO ₂ 、9)FA、10)SO ₂ +NO ₂ 、11)O ₃ +SO ₂ +NO ₂ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.15 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分)	・Gaw/Vtg、 Δ N ₂ 、呼吸機能(FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %、Vmax50、Vmax25)：曝露前、曝露1時間目、2時間目、曝露終了1時間後	・測定した指標の内、Gaw/VtgがO ₃ 及び他の汚染物質曝露に起因する変化を検知するにあたり最も感度の高い指標であった。 ・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の有意な低下が認められた。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有意な増強は認められなかった。
Kagawa (1983a)	19～23歳 人数：男性6～15人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者 その他：大気汚染濃度が比較的低いと想定される非都市部にて居住あるいは成長した	物質：O ₃ 、SO ₂ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ 曝露：1人あたり1以上の試験に参加し、週1回、O ₃ と他の汚染物質の曝露間隔が2週間空くよう曝露順序を調整。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度： O ₃ 、O ₃ +SO ₂ 、O ₃ +NO ₂ 、O ₃ +SO ₂ +NO ₂ ：0.15 ppm O ₃ 単独：0.3 ppm O ₃ +H ₂ SO ₄ 、O ₃ +NO ₂ +H ₂ SO ₄ ：O ₃ 及びNO ₂ 0.15 ppm、H ₂ SO ₄ 0.2mg/m ³ 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分)	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・症状：曝露中 ・Gaw/Vtg、 Δ N ₂ 、呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV _{1.0} %、Vmax50、Vmax25)：曝露前、曝露1時間目、2時間目、曝露終了1時間後	・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吸時における咳(咳き込み)、深吸気における咳、深吸時の不快感や胸痛などがあったが、その程度は複合曝露時と単独O ₃ 曝露時と同程度であった。SO ₂ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ の単独曝露では症状はみられなかった。 ・Gaw/Vtgの有意な低下は、非喫煙者への0.15 ppm O ₃ 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。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の減少がみられたが、有意ではなかった。呼吸機能については、O ₃ 単独及び複合曝露において、顕著な減少(FVC、Vmax50、VC)、または増加(Δ N ₂)がみられた。
Linn <i>et al.</i> (1983)	45～68歳 人数：28人(男性15人、女性13人) 疾患等：COPD患者 喫煙：喫煙者と非喫煙者(喫煙者15人、過去喫煙者11人、非喫煙者2人)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、2濃度のO ₃ の計3回の曝露を約1ヵ月の間隔をあげて実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：1時間 濃度：0.18 ppm、0.25 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分)。体力のある被験者は200kg-m/minの負荷、体力の無い者はフリーホイール状態。 換気量：安静時 9.1～9.2 L/min 運動中 18.2～19.0 L/min	組織：呼吸器、血液 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、FEV ₃ 、PEF、MMF)：曝露前、曝露終了直前 ・SaO ₂ (耳酸素計)：曝露前、曝露中2回目の運動期間、曝露終了後 ・症状：曝露前1週間、曝露当日曝露前、曝露中、曝露終了後24時間、曝露後1週間。別に曝露1日後、1週間後に能力阻害、受診等について面談実施	・呼吸機能にO ₃ 曝露による統計学的に有意な変化はみられなかった。SaO ₂ 平均値ではO ₃ 曝露による有意な変化はみられなかったが、経時的変化は有意であった。 ・全被験者の症状スコアは、O ₃ 曝露前後で有意な変化はみられなかったが、非喫煙者の曝露中の総症状スコア、下気道症状スコアにおいてO ₃ 曝露による有意な変化がみられた。ただし下気道の平均症状スコア変化に濃度依存性はなく、O ₃ の影響ではない可能性がある。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
McDonnell <i>et al.</i> (1983)	18～30 歳 人数:男性 135 人(解析対象は 132 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者(3 年以内の喫煙者は除外)	物質：O ₃ 曝露:被験者を無作為に 6 群に分け、清浄空気または 5 種類の濃度の O ₃ のうち 1 種類を曝露。各群 20～29 人。 パターン：延長曝露 曝露時間：2.5 時間 濃度：0.12 ppm、0.18 ppm、0.24 ppm、0.30 ppm、0.40 ppm 運動：曝露開始から 2 時間、間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ² 平均換気量 64.3～68.0 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%})：曝露前、最後の運動期間終了 5 分後 ・呼吸機能(SRaw)：曝露前、最後の運動期間終了 25 分後 ・症状スコア：曝露前、最後の運動期間終了 10 分後 ・fR、VT、VE：運動期間中	<ul style="list-style-type: none"> ・咳の症状は、すべての O₃ 曝露濃度で清浄空気と比較して有意に増加し 0.24 ppm 以上でより大きな増加となった ・FVC、FEV₁、FVC25-75%は、清浄空気と比較して 0.12 ppm、0.18 ppm の O₃ 曝露でわずかだが有意な差となり、0.24 ppm 以上ではより大きな変化がみられた。 ・VT と fR、SRaw、深い吸気時の痛みおよび息切れは、0.24 ppm 以上で清浄空気曝露と比べ有意な変化となった。 ・FVC、FEV₁ の濃度反応関係は S 字型で 0.18～0.24 ppm で大きく変化し 0.24 ppm 以上では平坦化したが、SRaw は O₃ 濃度に従って増加し 0.4 ppm でも平坦化しなかった。fR、VT の濃度反応関係は FEV₁、FVC と類似していた。 ・個人毎の反応の変動は FEV₁ は 0.24 ppm 以上、SRaw は 0.3 ppm 以上で増加したが、FEV₁ 及び FVC の個人別変化と SRaw 変化との相関は低かった。
Shephard <i>et al.</i> (1983)	22～29 歳 人数：32 人 (男性 26 人、女性 6 人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者	物質：O ₃ 曝露：4Type と 4Trial の組み合わせ (各 8 人)を O ₃ 曝露間は 6 週間間隔を空け、曝露濃度を徐々に高くする順で曝露 Type：1-空気、2-空気+喫煙、3-O ₃ 曝露、4-O ₃ 曝露+喫煙 Trial：1-0.37 ppm 安静、2-0.75 ppm 安静、3-0.50 ppm 間欠運動（安静時 0.88 ppm 相当）、4-0.75 ppm 間欠運動（安静時 1.31 ppm 相当） 曝露時間：2 時間 濃度：0.37 ppm、0.50 ppm、0.75 ppm、0.75 ppm 運動：安静、又は、間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量:運動時換気量を安静時の 2.5 倍に設定	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV ₁ 、Vmax50、Vmax25：曝露前、曝露中 30 分間隔 ・VC、TGV、RV、TLC：曝露前、曝露後 ・血中カルボキシヘモグロビン (COHb%)：曝露前、曝露後 ・症状：曝露後 ・HR：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露と喫煙の相互作用を調査した。 ・O₃ 曝露は、血中カルボキシヘモグロビン濃度の僅かな増加から判断されるように、喫煙で通常みられる CO の取り込み量を減少させた。 ・O₃ の単独曝露により、呼吸機能の低下 (FVC、FEV₁、Vmax50、Vmax25) が生じたが、低下は遅く、既報の非喫煙者よりも反応は弱かったことから、喫煙の慢性的な影響は O₃ による気管支刺激を遅らせる可能性が示唆された。 ・喫煙は安静時と運動時の両方で HR を増加させたが、O₃ 曝露はこの反応に実質的な影響を与えなかった。 ・2 時間曝露では、喫煙と O₃ への反応との間に相互作用はみられなかった。
Avol <i>et al.</i> (1984)	記載なし 人数：50 人 (性別記載なし) 疾患等：2 人に軽度喘息歴	物質：O ₃ 、環境大気 曝露：全員に 6 種類の曝露を二重盲検、無作為順でそれぞれ 2 週間の間隔を空けて実施(1982 年 7～9 月)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁)：曝露前後、回復期間後(曝露後 1 時間ろ過空気中で安静にした後)	<ul style="list-style-type: none"> ・実験室の O₃ 曝露 (人工 O₃) に対する反応とオキシダント汚染時の環境大気曝露に対する反応を比較した。 ・FEV₁ 平均値に時間(曝露前、曝露後、回復期間後)、曝露気体、曝露気体-時間の交互作用による有意な変動(p<0.001)が認められた。清浄空気、0.08 ppm O₃ の曝露による変化はなく、環

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：記載なし	の平日、13:00～14:30の間)。 清浄空気、人工的 O ₃ (0.08、0.16、0.24、0.32 ppm)及び高オキシダント環境大気 (O ₃ :0.15 ppm、TSP:295 µg/m ³) パターン：単回曝露 曝露時間：80分 濃度：清浄空気、人工的 O ₃ (0.08、0.16、0.24、0.32 ppm)及び高オキシダント環境大気 (O ₃ :0.15 ppm、TSP:295 µg/m ³) 運動：10分間ウォームアップ、60分間連続運動、5分間クールダウン、5分間曝露後の呼吸機能検査 換気量：VO ₂ max の概ね 50%。平均 57 L/min	・症状(下気道、上気道、非呼吸器、全症状についてスコア化)：曝露前、曝露中 15分毎、回復期間後	境大気、0.16 ppm O ₃ では曝露後に大きくはないが有意な低下(約 6%)がみられ、1時間の回復期間後、低下は完全には戻ってはいなかったが曝露前との有意差はなくなっていた。 0.24 ppm、0.32 ppm O ₃ 曝露後にはそれぞれ平均 19%、26%の低下、回復期間後には 9%、15%の低下で、曝露前よりも有意に低かった。 ・環境大気と 0.16 ppm O ₃ との間に変化平均値の有意差はなく、環境大気中の共汚染物質曝露による刺激の増強は示されなかった。 ・症状スコアのパターンは呼吸機能と類似していたが、環境大気によるスコア上昇は清浄空気と比較し必ずしも有意に大きくはなく、また、回復期間後の全症状スコア以外については、0.16 ppm O ₃ と比較し有意ではないが反応が小さい傾向があった。下気道症状が優勢を占め、上気道症状、非呼吸器症状については 0.32 ppm 曝露中にのみ有意な上昇が認められた。環境大気、0.16 ppm O ₃ 曝露中は 1、2 の症状における小さい、または軽度のスコア上昇が示唆され、0.24 ppm、0.32 ppm の O ₃ 曝露中には、より重度または広範な症状の発生が示唆された。 ・個人別の解析結果と被験者全体の解析結果は一致し、環境大気曝露と O ₃ 単独曝露との間で FEV ₁ 反応に差は無く、症状については環境大気の方が O ₃ 単独よりもわずかに反応が小さいことが示された。 ・0.24 ppm 以上の人工 O ₃ 曝露により運動成績が低下し、1時間の連続運動の運動負荷を低下させる被験者が増加した。 ・典型的な中度環境オキシダント汚染エピソードにおける O ₃ の刺激性が共汚染物質によって増強されることはないと考えられる。重度運動中の高換気率の被験者において、O ₃ の大気質基準 0.12 ppm をわずかに上回る濃度の O ₃ への曝露によって呼吸器刺激が生じ、0.32 ppm O ₃ 曝露では運動成績の低下が認められた。これらの結果から重度運動中の健康者は、リスク集団に含まれると言える。
Avol <i>et al.</i> (1984)	平均(SD)26.4(6.9)歳 人数：50人(男性 42人、女性 8人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者(喫煙者 3人、過去喫煙)	物質：O ₃ 、環境大気 曝露：2週間の期間をあけて清浄空気、O ₃ (0.08、0.16、0.24、0.32 ppm)、環境大気を二重盲検、無作為な順で曝露。 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露終了 5分前、曝露終了後 1時間の安静後 ・HR：運動期間中 15分毎 ・換気量：曝露開始から 35分後	・曝露中の VE は環境大気曝露において、すべての O ₃ 曝露の平均と比較して約 10%低く、差は有意であった。 ・呼吸機能集団平均値は、清浄空気、0.08 ppm O ₃ では曝露前後でほとんど変化なく、環境大気、0.16 ppm O ₃ では曝露後に軽度だが有意な減少が生じ、1時間の回復期間後、完全には回復しなかったものの曝露前との差は統計学的に有意ではなかった。0.24 ppm、0.32 ppm O ₃ 曝露では呼吸機能の

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	者 6 人、非喫煙者 41 人)	曝露時間：80 分。1982 年 7～9 月の火～金 13:00～14:30 (O ₃ 高濃度エピソードが生じる可能性が高い) 濃度：O ₃ : 0.08、0.16、0.24、0.32 ppm 環境大気中平均濃度：O ₃ 0.153 ppm、TSP 295µg/m ³ 運動：連続運動 1 時間 換気量：平均 57 L/min	・自覚症状(上部気道、下部気道、非呼吸器。重症度に従いスコア化)：曝露前、運動期間中 15 分毎、曝露終了後 1 時間の安静後。	変化は顕著に濃度依存で大きくなり、回復期間後も曝露前より有意に低値であった。 ・環境大気と 0.16 ppm O ₃ 曝露では呼吸機能低下に有意差はなく、環境大気中の他汚染物質からの刺激の兆候はなかった。 ・個々の環境大気曝露による曝露前後、曝露前から回復期間後の FEV ₁ 変化について、O ₃ 量反応関係からの変動を見ると、どちらもゼロと有意差は無く、また O ₃ 単独曝露より影響が大きい場合は逆方向の変動であった。 ・自覚症状の総スコア、下部気道症状スコアは概ね呼吸機能と同様の反応であったが、環境大気曝露後のスコア上昇は有意とは限らず、0.16 ppm O ₃ よりも上昇幅が小さい傾向であった。
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1984)	18～32 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、PAN 曝露： 1) ろ過空気、2) PAN、3) O ₃ 、4) O ₃ + PAN の 4 回曝露を無作為順に実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ :0.45 ppm、PAN:0.30 ppm 運動：間欠運動(運動 20 分、休憩 15 分) 換気量：27 L/min	組織：呼吸器、代謝 エンドポイント、観察： ・FRC：曝露前、曝露終了直後 ・FVC：曝露前後、各運動ピリオドの終了 5 分後 ・FEV ₁ 、FEV ₂ 、FEV ₃ 、FEF _{25-75%} 、IC、ERV、RV、TLC：FVC と FRC から算出 ・HR、VE、VO ₂ 、VT、fR：各運動ピリオドの最終 2 分間 ・身体症状：曝露後報告	・代謝量で変化があったのは O ₃ 、PAN+O ₃ 曝露中の VT 減少、fR 増加であり、VE、VO ₂ 、HR は変化しなかった。 ・O ₃ 、PAN+O ₃ 曝露においては、FVC、FEV ₁ 、FEV ₂ 、FEV ₃ 、FEF _{25-75%} 、IC、TLC が有意に減少した(p < 0.05)。 ・PAN+O ₃ 曝露においては O ₃ 曝露よりも呼吸機能低下が早くから現れ、低下幅が大きい傾向があった。いずれの曝露でも FRC には変化がなく、ERV は有意な低下、RV は有意な増加が認められた。 ・症状報告数はろ過空気曝露後 10、PAN 曝露後 28、O ₃ 曝露後 63、PAN+O ₃ 曝露後 82 で、曝露による主観的ストレスが示唆された。 ・以上の結果から、PAN と O ₃ の交互作用が示唆されて、全オキシダントの負荷を説明するものと考えられた。
Folinsbee <i>et al.</i> (1984)	18～27 歳 人数：7 人(男性 6 人、女性 1 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：5 人はろ過空気、O ₃ の順、2 人はその逆で最低 1 週間空けて曝露した。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.21 ppm 運動：連続運動。運動負荷は VO ₂ max の 75% に設定。 換気量：男性平均：99.7 L/min (室内空気)、89 L/min (O ₃ 曝露)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、MVV)：曝露前曝露直後 ・自覚症状：曝露中 ・VT、fR：運動中の 15 分ごとに最後の 3 分間測定	・ろ過空気下での運動前後で呼吸機能測定値変化はなかったが、O ₃ 曝露下の運動後には FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、MVV が有意に低減した。これらの低減の大きさは、中程度の間欠運動下での 0.24 ppm O ₃ 2 時間曝露による低減(Folinsbee <i>et al.</i> (1978); McDonnell <i>et al.</i> (1983)) と同程度であった。 ・O ₃ 曝露中、被験者 6 人から胸部の不快感または圧迫感の訴えがあった。被験者のほとんどが呼吸機能検査後に咳をしていたが、それ以外の O ₃ 曝露中に咳の症状があったのは 2 人のみであった。その他、呼吸困難、吐き気またはむかつき、めまいまたは疲労について 2 人以上の報告があったが、疲労はろ過空気、O ₃ で頻度が類似であったため運動が激しく長時間であったことによると思われた。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		女性：78 L/min (室内空気)、72 L/min (O ₃ 曝露)		<ul style="list-style-type: none"> 以上の結果から、継続的な激しい運動下では、0.2 ppm 程度の O₃ 曝露で呼吸機能低下が引き起こされると考察された。
Gibbons and Adams (1984)	平均 22.9±2.5 歳 人数：女性 10 人 疾患等：健康者 (喘息の病歴のある者 1 人) 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：室温 (24℃及び 35℃) ×O ₃ 濃度 (ろ過空気、0.15 ppm O ₃ 、0.30 ppm O ₃) の組み合わせを 3 日以上の間隔をあけ無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.15 ppm、0.30 ppm 運動：連続運動 換気量：55 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} 、RV、TLC)：曝露前、曝露直後 ・運動機能・代謝機能 (fR、VT、機能的死腔、肺胞容積、VE、VO ₂ 、HR、直腸温度)：10 分間隔で 1 分間 ・症状	<ul style="list-style-type: none"> 有酸素トレーニングを模した、長時間の連続的で適度に重い運動中における O₃ の効果に対する室温の影響を調べた。 10 人のうち 3 人は一部の実験プロトコルを完了することができず、曝露開始 38 分～53 分時点で実験を中止したが、中止時点までのデータは統計解析に含めた。 O₃ 濃度が増加すると fR が増加し、VT が減少した。fR には O₃ と室温の相互作用が認められたが、0.30 ppm O₃ 濃度では明らかではなかった。肺胞容積は O₃ 濃度と室温の有意な相互作用により、O₃ 曝露中に減少した。O₃ 濃度が増加するにつれて VO₂ が減少した FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、および TLC の減少は、O₃ 濃度と有意に関連していた。O₃ 濃度 0.15 ppm 曝露では呼吸機能低下の傾向はあるものの、ろ過空気曝露直後と比較して有意な差を示したものはなかった。RV に対する O₃ の影響はなかった。 呼吸機能の変数の中で、FVC と RV で室温との関連が認められた。また、FVC と FEV_{1.0} について、O₃ と室温の有意に近い (P < 0.1) 相互作用が認められた。 症状については、O₃ 濃度の上昇とともに訴えの数の増加が認められた。どの O₃ 濃度でも高温により被験者の不快感が有意に高まっていたが、O₃ と室温との相互作用はなかった。実験室に入るときは鼻栓をしていたにもかかわらず、被験者の約半数が 0.15 ppm 曝露で O₃ の存在を認識し、0.30 ppm ではすべての被験者が O₃ の存在を認識した。 メカニズムは不明だが、暑熱によって主観的な制限と特定の生理学的変化が強まることで運動パフォーマンスにより深刻な障害をもたらす可能性が高く、これは光化学オキシダントのエピソードと一貫している。
Kagawa (1984)	19～23 歳 人数：男性 17 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 7 人、非喫煙者 10 人	物質：O ₃ 曝露：3 つのグループに分け週 1 回曝露。 G1：FA、0.3、0.5 ppm O ₃ 安静時 G2：FA、0.3、0.45 ppm O ₃ 運動あり G3：FA、0.15、0.3 ppm O ₃ 運動あり パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・呼吸器症状：曝露前、曝露中、曝露後 ・Gaw/Vtg、FRC：曝露前、曝露 1 時間目、2 時間目。G3 のみ、曝露終了 1 時間後。	<ul style="list-style-type: none"> いかなる O₃ 濃度においても曝露中運動量は呼吸機能の変化や呼吸器症状の発現に大きく関連した。 健康者の O₃ 曝露に対する反応性については大きな個人差がみられた。 安静時の 0.5 ppm O₃ 曝露はほとんど影響を示さなかったが、0.15 ppm O₃ 曝露下の軽い間欠運動ではほとんどの被験者において Gaw/Vtg の有意な減少、15 人中 5 人の被験者で深吸気時の咳がみられた。非喫煙者は O₃ に対してより反応性が

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：2時間 濃度：0.15, 0.3, 0.45, 0.5 ppm 運動：G2、G3は間欠運動 (G2：毎時中ほどで10分間、 G3：0.5時間ごとに15分間)	・FVC、FEV ₁ 、FEV _{1.0} %、Vmax50、 Vmax25、△N ₂ ：G3のみ。曝露 前、曝露1時間目、2時間目。	高かった。曝露中の運動量及び喫煙習慣はO ₃ の影響を評価 するにあたって重要な要因であった。
Kulle <i>et al.</i> (1984)	30～51歳 人数：20人(男性17人、 女性3人) 疾患等：慢性気管支炎患 者 喫煙：喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ への5日間連続曝露(月～ 金)及び再曝露(翌週火曜)。ろ過空 気にはO ₃ 連続曝露前週の木～金、 O ₃ 再曝露前日に曝露。 パターン：反復曝露 曝露時間：3時間/日、5日間連続+再 曝露1日 濃度：平均0.41ppm(0.39～0.46ppm) 運動：自転車エルゴメーターで曝露 終了1時間前に15分間の運動。 負荷60rpm、100W(2人は80W)。 換気量：運動中は安静時の約4～5倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₃ 、 FEV ₁ /FVC、FEV ₃ /FVC、 FEF _{25-75%})：曝露後 ・症状：曝露後	・O ₃ 連続曝露1日目において、FVCとFEV ₃ でろ過空気曝露 と比べて有意な低下がみられたが、連続曝露2～5日目には 有意な差はなくなり、連続曝露最終日から4日後のO ₃ 再曝 露では、再び有意な低下を認めた。FEV ₁ ではFVC、FEV ₃ と同様のパターンのわずかな減少がみられたが有意ではな かった。 ・O ₃ 連続曝露1日目のFVC減少率は年齢、喫煙歴との間に相 関がみられ、若い被験者ほど減少率が大きい傾向があっ た。 ・報告された症状は軽度であり、特に報告の多い日はなかつ た。また、既存報告とは異なり症状と呼吸機能低下との間 に関連は観察されなかった。 ・これらの結果は慢性気管支炎患者はO ₃ 曝露に急速に適応す るが、4日以内に適応が消失することを示唆する。
Superko <i>et al.</i> (1984)	平均年齢： ・患者59.3歳(46～64歳) ・健康者48.0歳 人数： ・患者男性6人 ・健康者6人(性別記載な し) 疾患等：冠動脈性心疾患 患者、健康者 喫煙： ・患者：非喫煙者 ・健康者：記載なし	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.20ppm O ₃ 、0.30 ppm O ₃ を3日以上の間隔をあけて 無作為順で曝露。患者は二重盲検、 健康者は単盲検。 パターン：単回曝露 時間/期間/回数：患者40分。健康者 1時間 濃度：0.20ppm、0.30ppm 運動： ・患者：トレッドミルによるリハビ リを模擬した歩行運動。 ・健康者：自転車エルゴメーターに よる運動。 換気量：健康者：35L/min	組織：循環器、呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(RV、FVC、FEV ₁ 、 FEF _{25-75%})：曝露前後 ・VE、fR、VO ₂ 、HR、虚血変化、 収縮期血圧、二重積：曝露中 ・症状：曝露中	・O ₃ 曝露による呼吸機能の反応は有意でなく、健康者との患 者の間に有意な差はなかった。 ・O ₃ 曝露による患者のVE、fR、VO ₂ 、HR、収縮期血圧、二 重積のいずれも統計学的に有意ではなかった。 ・狭心痛の出現や心電図に現れる虚血性変化に、O ₃ 濃度依存 性はなかった。 ・以上の結果から、冠動脈性心疾患患者においてO ₃ 曝露によ る心血管系の異常、有意な呼吸機能低下や運動による呼吸 パターン変化は認められず、これはO ₃ の急性毒性が吸入総 量と関連しており、患者は長時間の運動に耐えられないた めにO ₃ 吸入総量が少なかったことが原因の可能性がある。
Beckett <i>et al.</i> (1985)	18～30歳 人数：男性8人 疾患等：健康者(運動下 O ₃ 曝露時にSRaw変化 の大きい人)	物質：O ₃ 曝露：全員を毎週同曜日、同時刻(±35 分)に、二重盲検で4種類の曝露を 無作為順に曝露。ただしO ₃ を含む 曝露2種類は2週間以上間隔を空	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能：曝露前、曝露中、曝 露終了後	・O ₃ に対する急性の気道抵抗増加への副交感神経系の役割を 調査した。 ・SRawは清浄空気曝露に比してO ₃ 曝露で有意に大きかった。 アトロピンによりSRawは減少し、アトロピン+清浄空気曝 露とアトロピン+O ₃ 曝露間でSRawに有意な差はみられな

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者	けた。 生理食塩水エアロゾル+清浄空気 +メタプロテレノール(交感神経β 受容体刺激薬)、生理食塩水エアロ ゾル+O ₃ +メタプロテレノール、 アトロピンエアロゾル(ムスカリン拮抗剤)+清浄空気、アトロピ ンエアロゾル+O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15 分) 換気量：50~75 L/min	・HR：各運動ピリオド開始12分 後 ・症状：初回エアロゾル曝露前、 曝露開始65分後、最終運動ピ リオド終了後 ・SRaw：曝露前、曝露中、曝露終 了後	かった。またアトロピンは第2回、第6回の測定を除きO ₃ によるSRawの変化を有意に減少させた。メタプロテレノールはO ₃ 曝露により増加したSRawを、ベースラインを下回 る程度まで低減させた。 ・清浄空気曝露に比して、FVC、TLC、VTはO ₃ 曝露で有意に 減少した。アトロピンはFVC、TLC、VTの変化に影響を与 えず、O ₃ とアトロピンの交互作用もなかった。FRCおよび RVはO ₃ 曝露、アトロピンのいずれの影響も受けなかった。 呼吸数はO ₃ 曝露、アトロピンの両方で有意に増加した。 ・O ₃ 曝露により運動後の咳と深吸気時の痛みが、清浄空気曝 露と比較して有意に増加した。呼吸器症状スコアの平均値は アトロピンの有無に関わらず、清浄空気曝露と比較してO ₃ 曝露で有意に増加した。 ・O ₃ 曝露中の肺抵抗性の上昇は副交感神経系メカニズムを介 して起こり、その他の変化は少なくとも部分的に副交感神経 系のムスカリン性アセチルコリン受容体に依存しないメカ ニズムを介していることが示唆された。
Bedi <i>et al.</i> (1985)	18~30歳 人数：6人(男性1人、女 性5人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：初回ろ過空気、2日後の2回 目O ₃ 曝露または初回、2回目共に O ₃ 曝露 パターン：反復曝露 曝露時間：2時間/回。2日連続。 濃度：0.45 ppm 運動：間欠運動(運動20分、休憩20 分) 換気量：約27 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FRC)：曝露前、曝 露直後 ・呼吸機能(FVC)：曝露前、曝 露後、曝露開始後40分、75分、 110分 ・FEV ₁ 、FEV ₃ 、FEF _{25-75%} 、RV、 TLC：FRCとFVCから算出 ・VE、VO ₂ 、VCO ₂ 、HR：曝露 中常時測定 ・fR、VT：運動期間終了前2分間 ・症状：曝露中の症状を曝露後に 報告	・O ₃ 曝露後の自覚症状報告数は初回曝露後と2日後曝露後と では同程度で、ろ過空気曝露後よりも多かった。 ・曝露前と比較し、FVC、FEV ₃ は初回曝露の110分時点、2 回目曝露の75分時点で、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} は、初回・2回目 ともに75分時点で有意に低減した。 ・ろ過空気曝露と比較すると、FVC、FEF _{25-75%} は初回、2回目 とも110分時点で、FEV ₁ 、FEV ₃ は初回曝露では110分時 点、2回目曝露では75分時点で有意な低下が認められた。 ・110分時点のFVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、75分時点のFEV ₃ は 初回曝露と比較し2回目の有意に大きな低下が認められ た。 ・初回・2回目ともにO ₃ 曝露後のTLCは曝露前、ろ過空気曝 露後よりも有意に低かった。2回目O ₃ 曝露による呼吸機能 低減は、初回より平均7.2%大きく、有意な差であった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1985)	19~28歳 人数：男性22人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：被験者をA~C の3グループに分類。	物質：O ₃ 、SO ₂ 曝露：ろ過空気、SO ₂ 、O ₃ 、O ₃ +SO ₂ を 最低1週間の間隔をあげ無作為順 に曝露 ・グループA(湿度40%、1ppm SO ₂ 、 0.3ppm O ₃)、 ・グループB(湿度58%、1ppm SO ₂ 、 0.3ppm O ₃)、	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(MVV、FRC、TGV、 Raw、FVC、IC、ERV、FEV _{1.0} 、 FEV _{2.0} 、FEV _{3.0} 、FVC _{50%} 、 FVC _{75%} 、FVC _{25-75%})：曝露の前 後	・閾値に近いレベルでのO ₃ およびSO ₂ の複合曝露による相加、 相互または相乗効果を調査した。 ・ろ過空気またはSO ₂ 単独曝露では呼吸機能への影響はみら れなかったが、O ₃ 単独曝露ではFVC、FEV _{1.0} が時間の経過 とともに低下した。またO ₃ +SO ₂ 曝露ではFEV _{1.0} が低下した。 全体的にO ₃ 単独の影響とO ₃ +SO ₂ の影響の間に重要な健康 関連の違いはなかった。ただし、曝露115分の測定でこれら の曝露の間に有意差(p<0.01)がみられた。呼吸機能パラメ

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> グループ C (湿度 58%、1 ppm SO₂、0.35 ppm O₃) パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O₃ 0.3 ppm または 0.35 ppm SO₂ 1.0 ppm 運動：間欠運動 (運動 30 分、休憩 10 分) 換気量：38 L/min (BTPS) 	<ul style="list-style-type: none"> 換気、VO₂、呼吸数、HR：各運動期間の最初の 5 分間に測定 	<ul style="list-style-type: none"> ータは、O₃+SO₂ 曝露よりも、O₃ 単独曝露の方が大きな変化を示した。 ERV、Raw、SGaw に有意な変化は認められなかった。 MVV はすべての曝露で時間とともに低下する傾向があったが、重要な相互作用はなかった。曝露中、曝露条件に関係なく、分時換気量が減少し、かつ呼吸数が増加する傾向があった。さらに、O₃ 単独曝露、および O₃+SO₂ 曝露後、VT が大幅に減少した。 呼吸機能に対する O₃ と SO₂ の相加的または相乗的な効果はみられなかったが、SO₂ 存在下では、O₃ への影響がわずかに緩和される可能性が示唆された。
Kehrl <i>et al.</i> (1985)	44~67 歳(平均 58 歳) 人数：男性 13 人 疾患等：軽~中度 COPD 患者 喫煙：喫煙者と非喫煙者 (全員が喫煙歴あり。9 人が現喫煙者)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 2 日連続、無作為順、単盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動(30 分ごとに 7.5 分間運動)。 換気量：平均 26.4 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、FEF_{25-75%}、FEF₂₀₀₋₁₂₀₀ (FVC の 200~1200mL の流量)、FEF_{50%}、FEF_{25%}、FRC、Raw、SRaw)：曝露前後 心肺パラメータ(VE、fR、VT、VO₂、VCO₂、換気率)：運動期間中の運動開始 5~6 分後の間 HR：曝露中 SaO₂：最終運動期間中 症状：曝露前後 	<ul style="list-style-type: none"> 運動中の心肺パラメータは O₃ 曝露とろ過空気曝露の間に差はなかった。 O₃ 曝露による呼吸機能の変化は Raw、SRaw が最大であったが、ろ過空気との有意な差はなかった。症状スコアも O₃ 曝露による変化はなかった。 曝露中の最終運動期間の SaO₂ はろ過空気曝露と比較し O₃ 曝露で平均 0.95% 低下したものの有意な差ではなかった。 本研究より少し強度の大きな運動下で O₃ 曝露を受けた健康者における呼吸機構の変化について約 0.3 ppm が閾値として示されており、低濃度 O₃ 曝露の影響に対し COPD 患者の感度が過度に高くはないことが示された。
Koenig <i>et al.</i> (1985)	11~18 歳 人数：20 人 (健康者 10 人、喘息患者 10 人、各群男性 4 人、女性 6 人) 疾患等：健康者と喘息患者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：無作為、単盲検試験で曝露 ①清浄空気、②O ₃ 0.12 ppm、③NO ₂ 0.12 ppm パターン：単回曝露 曝露時間：60 分間 濃度：O ₃ :0.12 ppm、NO ₂ :0.12 ppm 運動：被験者は着席した安静状態で曝露。 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (ピークフロー、RT、Vtg (FRC 時)、Vmax50、Vmax75、FEV₁)：曝露前、曝露開始から 30 分後、曝露直後。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。 SaO₂：曝露中 自覚症状：曝露終了から 24 時間 	<ul style="list-style-type: none"> SO₂ への感受性が高い未成年の喘息患者と健康者を対象に O₃ と NO₂ による呼吸機能への影響の違いを調査した。 健康者の FEV₁ が 0.12 ppm NO₂ 曝露後、ベースラインと比べ 4% 低下し (p<0.025)、これは清浄空気での変化と比べて統計的に有意であった (p<0.05)。喘息患者の FRC がろ過空気 30 分曝露 (p<0.05) と曝露終了直後 (p<0.025) にベースラインと比べて 10% 低下し、また O₃ 曝露終了直後の FRC は 3% 低下した (p<0.05)。喘息患者において、O₃ 曝露直後、RT がベースラインと比べて 10% 低下した (p<0.025) が、この変化は清浄空気曝露と比較して有意な差ではなかった。喘息患者と健康者ともに、O₃ 及び NO₂ の曝露による一貫した呼吸機能の有意な変化は認められなかった。 SaO₂ は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、喘息患者は健康者と比べ自覚症状のスケールが大きかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.12 ppm O₃、0.12 ppm NO₂の安静条件下での 60 分間の曝露は、未成年の健康者と喘息患者の呼吸機能に影響を与えず、二つの被験者グループの間での測定可能な違いは認められなかった。
Kulle <i>et al.</i> (1985)	平均 25.3±4.1 歳 人数：男性 20 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者(過去 12 か月喫煙していない、かつ、3 箱・年以下の喫煙歴)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気及び 4 種類の濃度の O ₃ 、計 5 回の曝露を 1 週間以上の間隔をあけて無作為順に実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.10 ppm、0.15 ppm、0.20 ppm、0.25 ppm 運動：間欠運動(運動 16 分、休憩 14 分) 換気量：運動中、FEV ₁ の 15 倍の分時換気量。平均 67.8min/L(51.1～85.4 L/min)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (SGaw、FRC、IC、TLC)：曝露前、曝露後プレチスモグラフィ ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%})：曝露前、各運動の 9 分後スパイロメーター ・症状：曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露濃度上昇による有意な反応の変化が FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、SGaw、IC、TLC で観察され、曝露時間経過に伴う有意な反応の変化が FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} で 2 時間の曝露全体において認められた。 ・ O₃ 曝露への呼吸機能の反応は、濃度に対し指数関数的、曝露時間に対し線形的な変化を示した。 ・ FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、SGaw、IC、TLC において濃度反応関係に、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} において時間変化に有意な個人差が示された。 ・ 咳、鼻及び咽喉の刺激感、および胸の不快感などの症状について、有意な濃度反応関係がみられた。咳と FEV₁、FVC 低下、鼻及び咽喉の刺激感と FEV₁ 低下の相関が認められた。 ・ O₃ 濃度反応曲線および時間応答曲線から O₃ 曝露による反応の集団としての閾値が 0.15 ppm 以下であることが示唆された。
Lauritzen and Adams (1985)	22～29 歳 人数：女性 6 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：0.0、0.20、0.30、0.40 ppm を換気量 23、35、46 L/min (0.0 ppm は 46 L/min のみ) で 3 日以上の間隔をあけ無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.0、0.20、0.30、0.40 ppm 運動：1 時間、強度 3 段階 換気量：23、35、46 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} 、RV)：曝露直前と曝露後 15 分 ・呼吸数 (FR)、VT、HR：運動中は 10 分毎	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ の曝露による女性の運動能力と呼吸器系に及ぼす影響を調べ、以前の調査で男性から得られたデータと比較した。 ・ O₃ 有効用量 (O₃ 濃度、分時換気量、曝露時間の積) でみた場合、HR、VO₂ への O₃ 曝露による影響は認められず、VE については影響が認められた。また、RV については影響がみられなかったが、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、FR、VT については影響が認められた。 ・ 女性は、男性について以前に報告されたのと同様に FVC、FEV_{1.0}、および FEF_{25-75%} の用量依存的な減少を示し、運動換気パターンの変化は fR を増加させ、VT を減少させた。さらに、以前に研究された若い成人男性と同様に、O₃ 濃度だけでは、O₃ 有効用量ほど正確に変化を予測しなかったことを示した。 ・ 同じ O₃ 有効用量で比較したところ、女性は男性よりも FVC、FEV_{1.0} の低下、fR の増加が大きかった。女性は男性と比べ肺の大きさ (TLC) が小さいことを考慮し、同程度の %VO_{2max} 運動負荷で比較した結果、この差は小さくなったが、なくならなかった。 ・ O₃ 吸入に対する女性の反応の増強は、性別間の有意な肺サ

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				イズの差異に一部起因するが、他の人体測定学および生理学的差異も重要であることが示唆された。
McDonnell <i>et al.</i> (1985a)	8～11 歳 人数：男性 23 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ を1週間以上の間隔をあけて二重盲検、無作為順に曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：2.5 時間 濃度：0.12 ppm 運動：曝露開始から2時間、間欠運動（運動15分、休憩15分）。 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} 、PEF、SRaw、Raw、Vtg)：曝露前、最後の運動期間終了5分後、25分後、曝露翌朝(17人) ・症状の頻度、重症度：曝露前、最後の運動期間終了10分後、曝露翌朝(17人) ・fR、VT、VE：運動期間中	・FEV ₁ は清浄空気と比べてO ₃ 曝露後に有意に低下し、曝露の翌朝にもFEV ₁ の低下が辛うじて持続していた。PEFは清浄空気と比較しO ₃ 曝露後の低下が認められ、FVCの低下、息切れ、深吸気時の痛みの増加は有意に近かった。FEF _{25-75%} 、SRaw、咳、fR、VTには有意な変化はなかった。
McDonnell <i>et al.</i> (1985b)	18～30 歳 人数：男性 32 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：5種類の濃度中、1濃度のO ₃ を2または3回曝露。最終2回の曝露間隔は平均88日。各群5～8人。 パターン：延長曝露 曝露時間：2.5 時間 濃度：0.12 ppm、0.18 ppm、0.24 ppm、0.30 ppm、0.40 ppm 運動：曝露開始から2時間、間欠運動（運動15分、休憩15分）。 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} 、SRaw、Raw、Vtg)：曝露前、最後の運動期間終了5分後(スパイロメトリ)、25分後(プレチスモグラフィ) ・症状スコア：曝露前、最後の運動期間終了10分後 ・fR、VT、VE：運動期間中	・O ₃ 曝露によるFVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} のベースラインからの低下率は、各被験者最終2回の曝露間の相関係数は0.83～0.92、SRaw、咳スコア、息切れスコアでは、これより低い統計学的に0と異なる相関係数であった。一方、VT、fRの相関係数は統計学的に0と異ならなかった。FVC、FEV ₁ について回帰直線の勾配は1、切片は0に近く、FEF _{25-75%} 、SRawの勾配、切片についてはわずかに低い値で統計学的に1、0と異ならなかった。 ・0.18 ppm以上の各濃度O ₃ 曝露被験者別の相関係数は、FVC、FEV ₁ で高く、次いでFEF _{25-75%} 、咳スコアであった。0.18 ppm以上の濃度別相関係数は全体の相関係数とほぼ等しかった。 ・2回の曝露の間隔で分けると、FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} の低下率は曝露間隔が長い方が相関係数は小さかったが、いずれの間隔でも相関係数は0より有意に大きかった。 ・以上の結果より、O ₃ 曝露による呼吸機能変化は、0.18 ppm以上の濃度について10ヶ月にわたり再現性が高く、被験者間のO ₃ 曝露への反応の変動は被験者固有のO ₃ への反応性によるものであると結論した。
Folinsbee and Horvath (1986)	A：平均20.7歳、B：平均20.5歳、C：平均22.0歳、D：平均20.3歳 人数：26人 (A：6人、B：6人、C：7人、D：7人) 疾患等：健康者 男性：19人、女性：7人	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 曝露第1回と第2回の間隔(1)12時間、(2)24時間、(3)48時間、(4)72時間の4群。 パターン：反復曝露 曝露時間：1時間/日、2回曝露。 濃度：0.25 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、FEF _{75%-85%} 、MVV、IC)：曝露前、曝露後10分以内 ・自覚症状：曝露中の症状を曝露後聞き取り	・全群でO ₃ 曝露に関連して有意に呼吸機能が低減した。全体的傾向として、曝露後のFVC、FEV ₁ 、MVVは第2回曝露の方が第1回よりも低くなったが、差が有意であったのは12、24時間間隔の群のみであった。FVC、FEV ₁ 、MVVにおいて有意なO ₃ 反復曝露主効果が認められ、FEV ₁ とMVVに反復曝露と曝露前後の変化との有意な交互作用、MVVに曝露前後、反復曝露、曝露間隔の有意な交互作用が認められた。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	(グループ内の女性 A : 2 人、B : 2 人、C : 2 人、D : 1 人) 喫煙：非喫煙者	運動：連続運動。運動負荷は、VO ₂ max の 65%。 換気量：平均 63 L/min	・VT、fR、HR：曝露 10 分、30 分、50 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・ FEF_{25-75%}、FEF_{75%-85%}、IC にも類似の反応が認められたが、曝露前後の変化のみ有意であった。24 時間以内の第 2 回 O₃ 曝露において O₃ の影響が増大し、48 時間間隔では同様の傾向はみられたが統計学的に有意ではなく、72 時間間隔では影響増大はみられなくなった。 ・ 個々の FEV₁ の変化は再現性があり、初回および第 2 回曝露における FEV₁ 変化には有意な相関があった。 ・ 初回曝露での FEV₁ 低減が大きい被験者は影響が持続することで第 2 回曝露の影響がより大きくなるという仮説を検証したが、初回曝露における反応性と再曝露における反応性亢進との間に有意な関連はみられなかった。 ・ 自覚症状は 12、24 時間間隔群と 72 時間間隔群との間に明らかな差があり、24 時間以内の再曝露により、より多くの症状が出ることを示唆された。 ・ 第 2 回曝露による FEV₁ 低下は、第 2 回曝露の方が辛かったと答えた 11 人では初回より平均 701 mL 大きく、第 2 回曝露の方が楽だったと答えた 6 人では初回より平均 129 mL 小さかった。 ・ 12 時間間隔群 6 人中 5 人に初回曝露後の軽い咳、第 2 回曝露中の咳があり、曝露開始 30 分後に咳が増える場合もあった。他の呼吸器系症状は初回よりも第 2 回曝露中および曝露後に多かった。12、24 時間間隔群の症状の傾向は似ていたが、48 時間以上の間隔では症状の傾向は一貫しなかった。 ・ 以上の結果から、初回の O₃ 曝露による反応性亢進は、少なくとも 24 時間は持続し、72 時間以内に失われたと結論した。
Foxcroft and Adams (1986)	19~26 歳 (平均 22.4 歳) 人数：男性 8 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 3 日以上の間隔で無作為順に曝露 (初期曝露)。3 日以上間隔をあけ 4 日連続で O ₃ 曝露 パターン：反復曝露 曝露時間：O ₃ 反復曝露 1~3 日目 60 分、他 50 分 濃度：0.35 ppm 運動： ・曝露中：連続運動	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FRC、FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%})：曝露前、曝露後 ・VT、fR、VE、VO ₂ 、HR：曝露中 ・自覚症状：曝露後 ・VO ₂ max 試験による最大運動時間、VO ₂ max、Vemax、Hrmax：初期曝露、反復曝露 4 日目の曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 初期曝露ではろ過空気曝露と比較し O₃ 曝露による有意な fR の増加、VT の低下、自覚症状、呼吸機能の低下、VO₂max 試験における最大運動時間の短縮、VO₂max、Hrmax、Vemax の低下がみられた。 ・ O₃ 反復曝露ではろ過空気との差は fR は 3 日目まで、VT は 4 日目まで有意で、呼吸機能は 3、4 日目に低下からの回復傾向はみられたが初期曝露の O₃ 曝露による低下と有意差はなく、ろ過空気曝露よりも有意に低かった。 ・ 反復曝露による自覚症状の重症度は、初期曝露より有意に低く、ろ過空気曝露よりも有意に高かった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> 曝露後：VO₂max 試験(15 秒毎に運動負荷を 100kg・m/min 増加) 換気量：60 L/min 		<ul style="list-style-type: none"> 反復曝露 4 日目の最大運動時間と VO₂max、V_{emax}、Hr_{max} は初期 O₃ 曝露より有意に改善し、ろ過空気との有意差はなかった。 以上の結果から、反復曝露 4 日目の自覚症状重症度低下、運動時間増加は O₃ への適応を示唆するが、呼吸機能低下には反復曝露による有意な適応は無いことが示された。
Gong <i>et al.</i> (1986)	19～30 歳 人数：17 人(男性 15 人、女性 2 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 (11 年以上喫煙していない)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.12 ppm O ₃ 、0.20 ppm O ₃ を平均 6.8 日あけて無作為順、二重盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：最大運動不能による停止まで。 濃度：0.12 ppm、0.20 ppm 運動：自転車エルゴメーターによる連続運動。70%VO ₂ max まで負荷を上昇させ 60 分間最大下運動。その後、更に負荷を加えながら最大運動を行い 75rpm での運動ができなくなった時点で終了。 換気量： <ul style="list-style-type: none"> 最大下運動：平均 89 L/min 最大運動：平均 150 L/min 	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、VT、MVV)：曝露前、曝露後 Dlco、DLCO/肺胞気量:曝露前、曝露終了直後、約 30 分後 ヒスタミン気道過敏性検査：曝露 30～40 分後 症状：最大下運動中 15 分毎、最大運動終了後 VO₂、VE、fR、VT、呼吸交換比、HR：運動中 運動時間、最大負荷：最大運動中 	<ul style="list-style-type: none"> 最大運動中の VE、VO₂、VT、最大運動時間は 0.20 ppm O₃ とろ過空気の間には有意な差がみられたが、0.12 ppm O₃ とろ過空気の間には有意差はなかった。 0.12 ppm O₃ 曝露では FVC (7.6%)、FEV₁ (5.6%)がろ過空気曝露と比較してわずかではあるが有意に低下し、0.2 ppm O₃ 曝露では FVC (19%)、FEV₁ (22%)、MVV(18%)が有意に低下した。 Dlco/肺胞気量は曝露間の有意差はなかった。 自覚症状の報告数、人数は O₃ 濃度に伴い増加し、0.20 ppm で 13 人の症状が悪化し最大運動能力が制限された可能性がある。 0.12 ppm O₃ 曝露で 1 人、0.20 ppm で 9 人がろ過空気と比較してヒスタミン過敏性の増悪を示した。 O₃ 有効用量と FEV₁ 変化、最大運動時指標との相関は弱かった。 以上の結果から、0.2 ppm O₃ 曝露は重負荷運動中の持久競技選手の最大パフォーマンスを有意に低下させるが、同条件の 0.12 ppm O₃ 曝露による運動の制限は認められず、運動パフォーマンスへの有意な影響の生じる閾値は 0.12～0.2 ppm の間にあると考えられる。
Horvath <i>et al.</i> (1986)	19～36 歳 人数：女性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、PAN 曝露：ろ過空気、PAN、O ₃ 、PAN+O ₃ の 4 回の曝露を 1 週間以上の間隔をあけて無作為順に実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ :0.48 ppm、PAN:0.27 ppm 運動：間欠運動 (運動 20 分、休憩 15 分) 換気量：25 L/min	組織：呼吸器、代謝 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> FRC：曝露前、曝露終了直後 FVC：曝露前後、各運動ピリオドの終了 5 分後 FEV₁、FEV₂、FEV₃、FEF_{25-75%}、IC、ERV、RV、TLC：FVC と FRC から算出 VE、VO₂、fR、VT：各運動ピリオドの最終 2 分間 HR：曝露中モニター 身体症状：曝露後報告 	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気、PAN の曝露による変化はなかった。O₃、PAN+O₃ 曝露により呼吸機能は経時的に有意に低下し、PAN+O₃ 複合曝露による低下は O₃ 単独曝露よりも大きかった。 O₃、PAN+O₃ 曝露中、V_t は減少、fR は増加し、PAN+O₃ 曝露による変化は O₃ 曝露より有意に大きかった。VE は変化しなかった。 O₃、PAN+O₃ の曝露による主観的ストレスはろ過空気、PAN の曝露よりも大きかった。 同条件で男性を対象とした既報と比較すると、曝露に対する呼吸機能変化に性別による有意な差はみられなかった。 以上の結果から PAN と O₃ の相互作用が示唆された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Kagawa (1986)	19～25歳 人数：45人（性別記載なし） 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者20人、非喫煙者25人	物質：O ₃ 、SO ₂ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ 、(NH ₄) ₂ SO ₄ 、NaNO ₃ 曝露：被験者を1つ以上のグループに割り当て、毎週同曜日同時刻にろ過空気と汚染物質とを交互に曝露 ・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 、0.2mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、0.45 ppm O ₃ 、0.3 ppm O ₃ +0.3 ppm NO ₂ +0.2mg/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 ・グループ5：ろ過空気、0.15 ppm O ₃ 、0.2mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm NO ₂ +0.2mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、0.15 ppm SO ₂ +0.15 ppm O ₃ +0.15 ppm NO ₂ +0.2mg/m ³ H ₂ SO ₄ ・グループ6：ろ過空気、0.15 ppm O ₃ 、0.16mg/m ³ (NH ₄) ₂ SO ₄ ・グループ7：ろ過空気、0.3 ppm NO ₂ 、0.4mg/m ³ H ₂ SO ₄ ・グループ8：0.14mg/m ³ NaNO ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.15、0.3、0.45 ppm 運動：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60rpm、グループ4～8は50rpm 換気量：記載無し	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（Gaw/Vtg、△N ₂ (alveolar plateau slope)、FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、FRC、Vmax50、Vmax25）：曝露前、曝露開始1、2時間後 ・自覚症状：曝露前、曝露中、曝露後 ・血液、尿(グループ3、5、6。血液中赤血球、白血球、ヘモグロビン濃度、血漿ヒスタミン、尿中クレアチニン、ヒドロキシプロリン、総/直接ビリルビン、alkaline phosphatase (AIP)、GOT、GPT、LDH、CPK、Acetylcholinesterase (AChE)、GSH、IgE、TBA、血清と尿中NO ₃)：曝露前、曝露直後に採取 ・気道反応性(グループ1～3。アセチルコリンエアロゾル使用)：曝露終了から約30分後	<ul style="list-style-type: none"> ・ガス状およびエアロゾル大気汚染物質混合物への曝露における自覚症状、呼吸機能、血中および尿中の生化学マーカー、気管支反応性の変化の程度を評価し、混合物における毒性的交互作用について検討した。 ・O₃曝露によって、努力呼吸時及び深吸気時の咳と深呼吸の忌避という症状が最も一般的にみられたが、O₃に対する反応は個人差が大きかった。 ・O₃とエアロゾルあるいは他汚染物質との複合曝露による症状重度はO₃単独曝露と有意な差はなかった。 ・O₃曝露開始1、2時間後、Gaw/Vtgの有意な低下が(p<0.01)、特に間欠運動をしていたグループ、グループ5のO₃+SO₂+NO₂+H₂SO₄曝露を除くO₃と他汚染物質との複合曝露中の全員で認められた。グループ4において0.15 ppm O₃と0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂、0.15 ppm O₃+0.15 ppm O₂と0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂との間には有意な差が認められたが、0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂と0.3 ppm O₃は低下幅が同程度であった。グループ4で0.15 ppm O₃+0.15 ppm SO₂曝露後のVC、0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂曝露後のVC、FEV₁、Vmax50、グループ5でO₃+NO₂+SO₂+H₂SO₄曝露後のFEV₁/FVCの有意な低下、グループ5でO₃、O₃+NO₂+H₂SO₄曝露後の△N₂、グループ6でO₃曝露後のFRCの有意な上昇が認められたが、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O₃+SO₂、グループ3のO₃、O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄の曝露後に有意に上昇した。 ・血液、尿の分析で汚染物質曝露後に有意な結果がみられたのはGOT低下【グループ3のO₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄】、GSH低下【グループ3のO₃+H₂SO₄、グループ5のO₃、O₃+H₂SO₄】、GPT上昇【グループ5のO₃】、血漿中ヒスタミン上昇【グループ3のO₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄】、尿中ヒドロキシプロリン-クレアチニン比上昇【グループ3のO₃】であった。 ・O₃とSO₂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が、環境条件や被験者に限界があることから、更なる研究を必要とする。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Linn <i>et al.</i> (1986)	18～33 歳 人数：男性 24 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、5 種濃度 O ₃ :0.08 ppm、0.10 ppm、0.12 ppm、0.14 ppm、0.16 ppm 計 6 回の曝露を 1 週間以上間隔をあけて無作為順、二重盲検で実施。 ロサンゼルス の 温度 環境 条件 を 模 擬 パ タ ー ン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.08 ppm、0.10 ppm、0.12 ppm、0.14 ppm、0.16 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ² 。平均 68 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、PEF、MMF、S _{Raw}): 曝露前、曝露開始 1、2 時間後 ・症状：曝露前、曝露中、曝露 7 日後 ・HR、換気量：曝露中 ・気道過敏性試験（寒気試験）：曝露直後（15 分以内）	<ul style="list-style-type: none"> ・ FVC、FEV₁、PEF、MMF は O₃ 曝露濃度に関わらず曝露前と比べ曝露開始 1 時間後にわずかだが一貫して有意な上昇、2 時間後 0.16 ppm を除きわずかな上昇を示し、曝露時間の有意な影響がみられた。FEV₁、MMF では O₃ 濃度と時間因子の交互作用は統計学的に有意であったが、FVC と PEF では有意ではなかった。 ・ S_{Raw} は O₃ 濃度にかかわらず曝露前よりも常に曝露中に高く、増加はわずかだが時間の主効果で有意であったが、O₃ 濃度と時間因子の交互作用は有意ではなく、O₃ 濃度間の差は曝露前から存在し用量と関連しなかった。 ・ 換気量、HR、寒気による気道過敏性には O₃ 曝露濃度間で有意差はなかった。症状スコアは全ての曝露条件で緩やかに増加したが、O₃ 曝露濃度による有意な変化はなかった。
Schelegle and Adams (1986)	19～29 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、3 種類の濃度の O ₃ を 5 日以上間隔をあけて無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.12 ppm、0.18 ppm、0.24 ppm 運動：ウォームアップ 30 分、競技シミュレーションによる運動 30 分。 換気量：ウォームアップ：平均 53.6 L/min 競技シミュレーション：平均 119.6 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FRC、FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、RV): 曝露直前、曝露直後 ・自覚症状：曝露後 ・VT、fR、VE、VO ₂ 、HR：曝露中(競技シミュレーション開始 6 分後、終了時) ・持久力への影響：競技シミュレーション運動を完了できなかった被験者数で評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全ての被験者がろ過空気曝露下では運動課題を完了したが、0.12 ppm O₃ で 1 人、0.18 ppm O₃ で 5 人、0.24 ppm O₃ 曝露で 7 人が完了できず、O₃ 濃度の増加に従って運動課題を完了できない被験者が有意に増加した。 ・ 呼吸機能では、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の O₃ 濃度増加に伴う低下がみられ、FVC、FEV₁ は 0.18 ppm O₃ と 0.24 ppm O₃ で、FEF_{25-75%} は 0.24 ppm O₃ で有意に減少した。 ・ 競技シミュレーション中の HR、VO₂、VT、VE、fR の変化は O₃ 曝露とろ過空気曝露で有意差はなかったが、自覚症状申告数は、0.18 ppm O₃、0.24 ppm O₃ 曝露後にろ過空気曝露後と比較して有意に増加した。
Adams <i>et al.</i> (1987)	男性 18～30 歳、女性 19～25 歳 人数：40 人（男性 20 人、女性 20 人） S _{Raw} については男性 20 人、女性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：全員に 1)～4) の曝露を 5 日以上あけて無作為順で実施。 1)ろ過空気 2)0.3 ppm O ₃ 3)0.60 ppm NO ₂ 、4)0.30 ppm O ₃ +0.60 ppm NO ₂ パターン：単回曝露。 曝露時間：1 時間 濃度：0.30 ppm O ₃ 、0.60 ppm NO ₂ 運動：連続運動 換気量：男性 70 L/min、女性 50 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%}): 曝露前後 ・S _{Raw} ：曝露前後 ・VE、HR、VT、fR、VO ₂ ：曝露中 ・自覚症状(有無、重症度スコア)：曝露開始から 5、30、45、58 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・ FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、S_{Raw}、fR、VT、症状の報告数と重症度で、ろ過空気曝露あるいは NO₂ 曝露等と比較して O₃ 曝露による変化は有意に大きかった (p<0.05)。 ・ NO₂ 曝露による有意な影響はみられず、NO₂ と O₃ の組み合わせによる相互作用もなかった。曝露による男女の呼吸機能、S_{Raw} の反応、自覚症状の差は気体種類によらずみられなかったが、fR、VT の反応には有意な性別との相互作用があった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1987a)	平均 24 歳 人数：8 人（男性 3 人、女性 5 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、PAN 曝露：ろ過空気曝露、O ₃ 単回曝露の 7 日後に PAN+O ₃ 複合曝露を連続 5 日反復（第 1～5 日）、最終曝露の 3、7 日後に減感作複合曝露（第 8、12 日）。 パターン：反復曝露、単回曝露 曝露時間： ・ O ₃ 曝露：2 時間単回 ・ PAN+ O ₃ ：2 時間/日、連続 5 日間 + 不連続 2 日 濃度：O ₃ 0.45 ppm、PAN 0.30 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：27 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ FRC：曝露前、曝露終了直後の終了 5 分前 ・ FVC：曝露前、各運動ピリオドの終了 5 分前 ・ FVC、FRC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、RV、TLC：FRC、FVC から算出 ・ 自覚症状（報告数）：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露、PAN+ O₃ 連続曝露第 1 日では全ての呼吸機能の低下は同等であった。呼吸機能低下は連続曝露第 2 日で最大で、連続曝露第 3 日には連続曝露第 1 日と同程度であった。 ・ FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の低下は、O₃ 曝露、PAN+O₃ 連続曝露第 1-3 日の第 2 運動期間（曝露開始から 75 分後）以降有意であった（P < 0.05）。連続曝露第 4～5 日の曝露後の FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} に有意な変化はなかったが（P > 0.05）、ろ過空気曝露と比較し有意差はないが 4～12% 平均は低下し（P > 0.05）、減感作は不完全だった。第 8 日の複合曝露後、有意な低下がみられたのは FVC のみだが、第 12 日の複合曝露後には FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の有意な低下が認められ、3～7 日で減感作から戻っていることが示された。 ・ 症状報告数についても概ね呼吸機能と同様の変化がみられた。
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1987b)	51～76 歳 人数：16 人（男性 8 人、女性 8 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.45 ppm に 1 週間以上の間隔をあけて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.45 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：25 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ FRC：曝露前、曝露終了直後の終了 5 分 ・ FVC：曝露前、各運動ピリオドの終了 5 分 ・ FEV ₁ 、FEV ₃ 、FEF _{25-75%} 、FEF _{75%} 、ERV、RV：FVC または FRC から算出 ・ 自覚症状：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気、O₃ 曝露に対する呼吸機能の反応には、男女間で有意差はなかった。 ・ O₃ 曝露前後の低下率は FVC、FEV₁、FEV₃ では有意であったが、FEF_{25-75%}、FEF_{75%} では有意差はなかった。 ・ 女性は男性よりも換気量が有意に低く O₃ 吸入量が少ないにも関わらず呼吸機能の低下は男女同程度であり、男性より女性の方が O₃ 反応性が高いことが示唆される。 ・ 自覚症状報告数は、ろ過空気より O₃ 曝露後に多くなった。 ・ 若い被験者を対象とした Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1984) 等と比較した結果、高齢者は若年者よりも O₃ に対する反応性が低いことが示唆された。
Foster <i>et al.</i> (1987)	平均 27.2±6.0 歳 人数：男性 7 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.2 ppm O ₃ 、0.4 ppm O ₃ を 3～7 日の間隔を空けて無作為順、単盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm、0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量： 粒子吸入時の換気量平均値 15.9～19.2 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：99mTc 標識 Fe ₂ O ₃ 粒子クリアランス：曝露開始前（粒子吸入及び胸部放射線画像撮影直後）、開始から 1、2、3、4、5、6、24 時間後（粘膜線毛機能による最大クリアランス） ・ 呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、MMF）：曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露終了直後、粒子吸入 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気曝露と比較し 0.2 ppm 及び 0.4 ppm の O₃ 曝露による末梢気管支における粒子吸入 2 時間後の残留率の有意な低値、0.4 ppm O₃ 曝露による気管支における粒子吸入 2、4 時間後の残留率及び平均粒子保持時間の有意な低値が認められ、曝露前後の呼吸機能の変化は 0.4 ppm O₃ のみ有意な低下がみられており、O₃ に対する呼吸機能及び肺気道粘膜線毛機能の反応は濃度依存적であった。 ・ 部位別分析によると、0.2 ppm O₃ 曝露により遠位気道から主気管支への粘液流量は有意に増加したが、中心部に近い気管支への影響は有意ではなかったため、粘液輸送全体ではろ過空気曝露と差がなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			・症状：曝露終了後	・以上の結果からヒト粘膜線毛機能はO ₃ による急性刺激を受けるが、粘液分泌細胞及び粘液下層分泌細胞から粘液層への液量補充あるいは上皮透過性変化の結果と思われると結論した。
Gong <i>et al.</i> (1987)	年齢：比較的若い 人数： 報告1：8人 報告2：10人 報告3：50人 報告4：7人 報告5：9人 報告6：10人 報告7：9人 報告8：17人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：メタ解析 パターン：単回曝露 曝露時間： 報告1：30～80分 報告2～5：1時間 報告6：連続運動（1時間）・ウォームアップ+最高運動量（30分/30分） 報告7：31分 報告8：連続運動（1時間）・最高運動量（疲れるまで）濃度：0.50 ppm 運動： 報告1～5：連続運動 報告6：連続運動、ウォームアップ+最高運動量 報告7：VO ₂ max 運動 報告8：連続運動、最高運動量 換気量： 報告1：33 L/min, 66 L/min 報告2：54 L/min 報告3：57 L/min 報告4：75% VO ₂ max 報告5：85% VO ₂ max 報告6：連続運動・ウォームアップ時（80 L/min）、最高運動時（114 L/min） 報告7：0.15 ppm O ₃ 曝露時（140 L/min）、0.30 ppm O ₃ 曝露時（136 L/min） 報告8：0.12 ppm O ₃ 曝露時（連続運動 88 L/min, 最高運動時 148 L/min）、0.20 ppm O ₃ 曝露時（連続運動 88 L/min, 最高運動時 124 L/min）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV _{1.0}	・運動能力に対するO ₃ の影響を既存文献により整理した。 ・訓練を受けたアスリートを対象に0.08～0.40 ppmのO ₃ 曝露下で中程度から非常に激しい運動を行った研究の結果をまとめた。最も激しい運動をした被験者は、0.20～0.40 ppmのO ₃ 曝露で症状と呼吸機能の重大な障害（FEV ₁ の10～20%の低下）を示していた。 ・AdamsとSchelegle（報告6）は、0.20および0.35 ppmのO ₃ 曝露中に30分のウォームアップ期間（50～80%VO ₂ max）と30分の持続的な高運動負荷（85%VO ₂ max）を与えたその結果、ろ過空気曝露と比較して、VO ₂ は曝露全体を通して変化しなかった。Gongら（報告8）は、0.12および0.20 ppmのO ₃ と30°Cで40kmのタイムトライアル（ロードサイクリング）をシミュレートした運動負荷を与えて17人の競技サイクリストを評価した。被験者は最大運動テストを実行し、0.20 ppm O ₃ で最大VO ₂ 、VE、および運動持続時間がそれぞれ16、18、および28%と有意に低下した。0.12 ppm O ₃ では、同じ運動および呼吸機能パラメータでより小さな低下が観察された。 ・これらの研究は、1時間以上の激しい運動を行うアスリートでは、運動パフォーマンスの障害はO ₃ 濃度が0.12 ppmから始まり、0.20 ppmではほとんどのアスリートで影響が生じる可能性が非常に高いことを示唆している。 ・ハイレベルのアスリートは高リスク集団を構成し、大気汚染の悪影響からの保護が必要となる可能性があることが示唆された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Hazucha <i>et al.</i> (1987)	平均 21~29 歳 人数：男女 299 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。同じ個人が複数濃度や複数の運動条件で曝露を受けた研究または反復曝露研究では、初回の曝露結果、または、曝露の間が 7 日間以上空いた測定値を採用。 パターン：単回曝露 曝露時間：約 2 時間 濃度：0.0~0.75 ppm 運動：間欠運動 換気量： ・呼吸機能：運動強度（換気量）により以下に分類： ①軽度運動（VE ≤ 23 L/min）：12 報、VE の中央値=22.5 L/min ②中等度運動（VE = 24 ~ 43 L/min）：8 報、VE の中央値 = 32.1 L/min ③高度運動（VE=44~63 L/min）：5 報、VE の中央値=55.1 L/min ④非常に高度運動（VE ≥ 64 L/min）：3 報、VE の中央値=70.0 L/min ・Raw：6 報、各研究の VE=20.0~45.0 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、Raw： 曝露 120±15 分に対象エンドポイントの測定がある文献を解析	・健康な被験者を対象に O ₃ を曝露した際の平均的な呼吸機能低下について、既報を詳細に比較した。 ・299 人の被験者を含む 24 研究のデータの FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、Raw を換気量（運動負荷）により 4 つのカテゴリ（軽度、中等度、高度、および非常に高度な換気量レベル）に分類し、換気量レベルごとに、各種関数をあてはめ、その中から二次関数を最適な関数として選択した。二次関数は Y=100-AX ² を採用した（Y は FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} または Raw、X は O ₃ 濃度レベル、A は係数）。二次関数をフィッティングした結果、スパイロメトリーによる変数（FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} ）と Raw の相関係数はそれぞれ 0.823~0.991 と 0.726 と高い値を示し、変動係数はそれぞれ 3.7~9.9% と 13% と低い値を示し、変数間の強い関連を示した。換気量と呼吸機能の低下程度には強い関連がみられ、FEV ₁ について最も低下の程度が小さかったのは軽度運動グループであり、最大の低下は非常に高度な運動グループであった。同様のパターンは FVC、FEF _{25-75%} でもみられた。曲線の傾きが 0 と有意に異なる O ₃ 濃度をグループごとに求めた結果、その濃度は中等度から非常に高度な運動グループにおいては換気量と逆相関がみられた。 ・呼吸機能と O ₃ 濃度の間に非常に強い負の関連が示された。呼吸機能測定値の低下は、VE に反比例した。O ₃ 濃度の増加に伴い呼吸機能は低下し、その低下は高い信頼限界内で予測可能であった。O ₃ 濃度は、換気量よりも機能変化に大きな影響を与えることが示された。呼吸機能の変化が誘発されない閾値濃度は定義できないことが示された。
Horvath <i>et al.</i> (1987)	18~27 歳 人数：男性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、H ₂ SO ₄ 曝露：ろ過空気、O ₃ 、H ₂ SO ₄ 、O ₃ +H ₂ SO ₄ の 4 回の曝露を 1 週間以上の間隔をあけて、無作為順に実施 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ : 0.2548 ppm、H ₂ SO ₄ : 1200~1600µg/m ³ 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：30~32 L/min	組織：呼吸器、代謝 エンドポイント、観察： ・FRC、MVV、Raw、V _t g：曝露前、曝露終了直後 ・FVC：曝露前後、各運動期間の終了 5 分後 ・FVC、IC、ERV、FEV ₁ 、FEF _{75%} 、FEF _{25-75%} 、FEF _{75%-85%} 、Raw、FRC、MVV、Raw、V _t g ・代謝(VE、VO ₂ 、CO ₂ 排出量、fR、HR、VT)：各運動期間の最後 ・症状：曝露後	・O ₃ 、H ₂ SO ₄ 、O ₃ +H ₂ SO ₄ のいずれの曝露でもろ過空気曝露と比べて呼吸機能、換気量、代謝に有意な影響はなかった。 ・時間経過により FVC の低下、FEF _{25-75%} 、VO ₂ 、fR、HR の増加の傾向がみられた、時間と曝露物質との間で有意な相互作用はなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Kehrl <i>et al.</i> (1987)	20~30 歳 人数：男性 8 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 2 週間以上の 間隔を空けてクロスオーバー、二 重盲検で曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：2.25 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ² 、66.1 L/min（ろ 過空気曝露）67.4 L/min（O ₃ 曝露）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、VE、SRaw）： 曝露前、最終運動終了後 10 分 以内 ・VE、HR：運動間の休憩中測定。 ・自覚症状：曝露前後 ・肺上皮透過性（K 値。透過定数）： 曝露 75 分後 ^{99m} Tc-DTPA を 2 分間吸引し、20 分間の肺クリ アランスを観察。	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露によって、全被験者に呼吸器症状が認められた。 ・ ろ過空気と比較し O₃ 曝露前後の SRaw 変化がわずかだが有意に増加し、FVC が全員で減少し、ろ過空気曝露による変化との有意な差がみられた。 ・ O₃ 曝露後の ^{99m}Tc-DTPA のクリアランスはろ過空気曝露後よりも速く、O₃ 曝露により肺上皮透過性が増加した。1 人を除き、O₃ とろ過空気の間で曝露後の K 値に有意な差がみられた。O₃ 曝露による FVC 減少と O₃ 曝露による K 値変化との間及び SRaw 変化と K 値変化との間には相関関係は認められなかった。 ・ 以上の結果から、呼吸機能を低下させる O₃ 曝露は ^{99m}Tc-DTPA クリアランスの増加も引き起こすことが示された。
Koenig <i>et al.</i> (1987)	健康者 14~19 歳、喘息者 11~19 歳 人数： ・健康者：男女 10 人（濃度により 3 人交代） ・喘息患者：男女 10 人（濃度により 6 人交代） 疾患等：健康者及び喘息者 喫煙：-	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：ろ過空気、濃度 2 種類の O ₃ 、NO ₂ を 1 週間の間隔を空けて無作為に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：安静下 30 分間 + 軽運動下 10 分間 濃度：0.12 ppm、0.18 ppm 運動：連続運動 換気量： -休憩中 7.85~9.30 L/min -運動時は休憩中の 4~5 倍。平均 32.6~41.3 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・PEF：曝露前、曝露中（休憩後）、曝露終了後（1、2、3、4 時間後） ・RT、Vmax50、Vmax75、FEV：曝露前、曝露中（休憩後）、曝露終了後（2~3 分後及び 7~8 分後の値について評価） ・症状：曝露終了直後、当日帰宅後、翌日にスコア化	<ul style="list-style-type: none"> ・ よりもオキシダント吸入影響に対する感受性が高いか否かを調べることを目的とした研究を実施した。 ・ 運動下 0.18 ppm O₃ 曝露後、喘息患者群、健康者群の RT に有意な増加が認められたが、両群間に有意な差はなかった。RT は O₃ 曝露に対し有意ではないが用量依存性の増加がみられた。その他の O₃ 曝露による変化はみられず、NO₂ 曝露による一貫性ある変化は認められなかった。 ・ 青年期の喘息患者、健康者においてもこれら汚染物質に対する感受性に一貫性は認められないと結論した。
McDonnell <i>et al.</i> (1987)	18~30 歳 人数：男性 26 人 疾患等：健康者（アレルギー性鼻炎患者） 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 1 週間以上の間隔をあけて、無作為に、二重盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.18 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）曝露中 2 時間、曝露開始 270 分後、ろ過空気下で 15 分追加運動。 換気量：35 L/min/m ² ろ過空気 64.4 L/min O ₃ 64.3 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能：曝露前、曝露開始から 65 分、125 分、210 分、315 分後スパイロメーター、曝露前、曝露開始から 125 分、210 分、315 分後プレチスモグラフィ ・症状：曝露前、呼吸機能検査の 5 分後 ・VE、VT、fR、HR：運動中 ・PC ₅₀ ：曝露後（曝露開始から 330 分後）ヒスタミン吸入負荷試験	<ul style="list-style-type: none"> ・ ろ過空気と比較し O₃ 曝露により FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、SRaw、症状は有意な変化を示した。これらの O₃ 曝露に対する反応は曝露開始 1 時間の時点で起きていたことが示唆されている。曝露後 60 分の回復期間後、依然として呼吸機能の有意な低下、症状の増加がみられ、これらの影響はわずかながら曝露後 165 分間持続した。 ・ O₃ 曝露後のヒスタミン吸入負荷試験における PC₅₀ は、ろ過空気曝露後の約半量で有意に低下した。ベースライン PC₅₀ と O₃ に対する呼吸機能、症状の反応との相関係数は小さく、0 との有意差はなかった。既報 (McDonnell <i>et al.</i> (1983)) における正常者での結果と比較すると、アレルギー性鼻炎患者の方が気管支収縮反応が大きかったがその他の反応は類似していた。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
McKenzie <i>et al.</i> (1987)	26.3±1.2 歳 人数：3 人（性別記載無し） 疾患等：記載無し 喫煙：記載無し	物質：O ₃ 曝露：事前投与無し+O ₃ 曝露、プラセボ吸入+O ₃ 曝露、サルブタモール吸入+O ₃ 曝露の3回の曝露をそれぞれ4日間隔を空けて実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：1時間 濃度：0.34±0.02 ppm 運動：競技を模した強度で連続運動 換気量：100 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV ₁ ：曝露直前、直後 ・自覚症状：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露による自転車競技選手の呼吸機能への急性影響に対する気管支拡張剤サルブタモール吸入の効果を調べた。 ・O₃曝露前後でFVC、FEV₁は低下したが、事前投与無し、プラセボ、サルブタモールのいずれでも低下幅は変わらなかった。 ・全員が曝露後の呼吸不快感を訴え、その他息切れ、咳、頭痛、吸気時の気道の痛みを伴う軽度頭痛の報告が多かった。 ・サルブタモールの吸入は呼吸機能障害や呼吸時の不快感を緩和あるいは除去するには有効ではないことが示唆された。
Schelegle <i>et al.</i> (1987)	18～34 歳 人数：男性 14 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：事前投与無し+ろ過空気、事前投与無し+O ₃ 、インドメタシン+ろ過空気、インドメタシン+O ₃ 、プラセボ+ろ過空気、プラセボ+O ₃ を単盲検、無作為順で72時間の間隔を空けて実施。事前投与3種については無作為順に毎週実施。事前投与は第1回曝露の2日前から第2回曝露日までの6日間、1日2回、朝食、夕食時にカプセル薬剤経口摂取、インドメタシンかプラセボかについては二重盲検。 パターン：単回曝露 曝露時間：1時間 濃度：0.35 ppm 運動：連続運動 換気量：60 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、Vtg、Raw)：O ₃ 、ろ過空気の曝露前後 ・運動関連パラメータ(分時換気量、HR、VT、呼吸回数、呼気中O ₂ %、呼気中CO ₂ %、呼気温度、VO ₂)：運動中(開始10分後と終了時との差を評価) ・自覚症状スコア、RPE：曝露開始5、30、45、58分後(5分後と58分後との差を評価)	<ul style="list-style-type: none"> ・健康者におけるO₃誘発の呼吸機能低下や自覚症状の発生、重度化がプロスタグランジン合成酵素阻害剤であるインドメタシンによって予防されるか調べた。 ・FVC、FEV₁について同じ事前投与でO₃とろ過空気との有意な差、インドメタシン投与と事前投与無し、インドメタシン投与とプラセボ投与との間で有意な差が認められた(p<0.05)。 ・SRawについて事前投与無しのみでO₃とろ過空気と有意差がみられたが、事前投与間の有意な差はなかった。 ・呼吸回数は同じ事前投与でO₃とろ過空気との有意な差が認められたが、事前投与間の差はみられなかった。VTは事前投与無し、プラセボ投与でO₃とろ過空気との有意な差が認められた、インドメタシン投与と事前投与無しとの差は有意に近かった(p<0.08)。 ・O₃とろ過空気との比較では、喉の違和感、深吸気時の痛み、全症状重度についてはすべての事前投与で、胸部のRPE、咳、息切れについては事前投与無しとプラセボ投与で、全身的なRPEについては事前投与無しでのみ、有意差を認めた。事前投与間の比較では、胸部RPE、喉の違和感、咳はインドメタシン投与と事前投与無しとの間に有意差を認めた。 ・インドメタシン投与後のO₃による呼吸機能低下の緩和が認められたことから、既報におけるシクロオキシゲナーゼ産生物質が肺において求心性神経を刺激するとの結果とあわせ、O₃による組織傷害に続いて放出されたシクロオキシゲナーゼ産生物質が肺の求心性神経を刺激し、呼吸機能低下を生じさせたと示唆される。
Bedi <i>et al.</i> (1988)	51～76 歳 (平均 62.8 歳)	物質：O ₃	組織：呼吸器	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸機能低下の平均値に3回の曝露間の有意差はなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	人数：16人(男性8人、女性8人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	曝露：0.45 ppm O ₃ を1週間以上の間隔をあけて3回曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.45 ppm 運動：間欠運動(運動20分、休憩20分) 換気量：26L(BTPS)/min	観察：呼吸機能：曝露前、最後の運動終了5分後、症状：曝露後 エンドポイント：呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%})、症状	<ul style="list-style-type: none"> 個々の曝露前後の呼吸機能変化の再現性を評価した結果、第1回と第3回のFEF_{25-75%}の相関係数が有意にゼロとは異なったが、それ以外では近似関数の傾きは1と有意に異なり、相関係数はゼロと有意差はなかった。 呼吸速度とVTは3回の曝露間で再現性が高かった。 これらの結果から、高齢者は同様のO₃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。 曝露後の自覚症状の平均報告数は、高感受性群では21、非感受性群で28、それ以外では17となり、呼吸機能影響について信頼性のある指標ではなかった。
Gong <i>et al.</i> (1988)	16～34歳 人数：15人(男性14人、女性1人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：事前投与は二重盲検、O ₃ /ろ過空気曝露は単盲検で、計4回の曝露を無作為順で7日以上の間隔を空けて同時刻に実施： <ul style="list-style-type: none"> アルブテロールエアロゾル事前投与+ろ過空気曝露 プラセボ事前投与+ろ過空気曝露 アルブテロールエアロゾル事前投与+O₃曝露 プラセボ事前投与+O₃ 曝露パターン：単回曝露 曝露時間：1時間+全力運動継続時間 濃度：0.21 ppm 運動：アルブテロールエアロゾル/プラセボ事前投与20分後にろ過空気曝露下で自転車エルゴメーターを用いて5～10分のウォームアップ、その後、O ₃ /ろ過空気曝露下、1分以内に各選手のVO ₂ maxの70-75%に相当する負荷で定常に達し60分間連続運動、その後疲弊による自発的終了/ペダル回数<50Hz/症状による強制終了まで全力の運動	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 症状：ベースライン(事前投与の前)、事前投与20分後、連続運動開始30分後、運動終了後 呼吸機能(FEV₁、FVC、FEF_{25-75%})：ベースライン、事前投与20分後、運動終了後 ヒスタミン気道過敏性：運動終了後30～60分(FEV₁が事前投与後の値の80%に回復後) 代謝機能：連続運動開始20、35、55分後からそれぞれ3分間、全力運動中常時の測定 全力運動継続時間 気管支過敏性：ベースライン、運動終了後FEV₁が事前投与後の80%以上に回復後 	<ul style="list-style-type: none"> 重負荷連続運動下でのO₃曝露によって誘発される症状、呼吸機能、運動成績、ヒスタミン気道過敏性への影響に対するアルブテロールエアロゾル事前投与の急性予防効果を評価した。 全力運動中の分時換気量は事前投与に関わらず、O₃曝露下では142.3 L/minとなり、ろ過空気曝露下150.7 L/min(p<0.007)よりも有意に低かった。その他の代謝関連データ、運動継続時間には、4回の曝露間で有意な差はなかった。 アルブテロール事前投与により、プラセボと比較してわずかだが有意な気管支拡張効果が認められた。 ろ過空気と比較しO₃曝露後のFVC、FEV₁、FEF_{25-75%}の有意な低下、呼吸器症状数、ヒスタミンチャレンジ陽性反応者数の有意な増加が認められたが、アルブテロール投与とプラセボ投与との間でO₃曝露後の値に有意差はなく、アルブテロールによる予防効果は認められなかった。 アルブテロール投与はO₃誘発の症状、呼吸機能や運動成績の低下を予防したり改善したりすることはできない。O₃に対する急性気道反応における、βアドレナリン作動機構の関与は小さいと思われる。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：連続運動中は平均 79~83 L/min、全力運動のピーク値 140 L/min ≤		
Hynes <i>et al.</i> (1988)	18~31 歳 人数：17 人（男性 11 人、女性 6 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：鼻呼吸曝露の後に口呼吸曝露（10 人）又は、逆順（7 人）で 1 週間の間隔を空け単盲検のクロスオーバー試験を実施 パターン：単回曝露 曝露時間：30 分間 濃度：0.40 ppm 運動：連続運動 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} ： 曝露前、曝露後 ・症状：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> 異なる吸入方法（鼻呼吸と口呼吸）の間で O₃ 曝露に対する反応に有意差があるか調査した。 鼻呼吸中の平均換気量（±標準偏差）は、男性で 31.5±2.7 L/min、女性で 31.2±1.6 L/min、口呼吸の平均換気量は男性で 29.6±1.2 L/min、女性で 30.4±2.2 L/min であり、換気量に差は認められなかった。 呼吸機能（FVC、FEV_{1.0}）について、鼻呼吸と口呼吸との間に有意差は認められなかった。 被験者の症状についても、二つの吸入方法間で有意差は認められなかった。
Koenig <i>et al.</i> (1988)	12~17 歳 人数：24 人（男性 14 人、女性 10 人） 疾患等：健康者 12 人（男性 5 人、女性 7 人）、喘息患者 12 人（男性 9 人、女性 3 人） 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：ろ過空気、O ₃ 単独、NO ₂ 単独、O ₃ +NO ₂ 複合の 4 種類の曝露を無作為順、二重盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間。 濃度：O ₃ :0.12 ppm、NO ₂ :0.30 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量（運動時、休憩時）： 喘息患者：35.2 L/min、9.5 L/min 健康者：32.8 L/min、8.8 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、RT、Vmax50、Vmax75、FRC、Vtg）： 曝露前、曝露 2~3 分後、7~8 分後、22~23 分後 ・PEF：曝露 20 分後、1~6 時間後 ・自覚症状スコア：曝露直後、曝露当日夜、翌日夜	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露後、喘息患者の Vmax50 は有意に低下した。NO₂ 曝露後、喘息患者の FVC も有意に低下した。これらの結果について、多重比較の問題が一つの可能性として考えられる。 喘息患者では O₃+NO₂ 複合曝露後、健康者ではいずれの曝露後においても有意な指標変化は認められなかった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1988)	18~33 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：清浄空気と O ₃ を 1 週間以上の間隔をあけて無作為順に曝露。 パターン：延長曝露（>2 時間） 曝露時間：6.6 時間 濃度：0.12 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：約 40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・VT、fR、VO ₂ 、HR：運動中（運動開始後 40 分） ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、FIVC、FIV _{0.5} 、MVV、SRaw）：試験開始前、各休憩の間、試験後 ・自覚症状スコア：試験開始前、各休憩の間、試験後 ・メサコリン反応性：3 回目の運動後、曝露後にメサコリン誘発試験実施。	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露前と比較し、曝露後の呼吸機能低下が確認された。FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の平均値は、清浄空気曝露と比較して曝露時間に応じて直線的に低下した。個人毎の値では曝露 4.6、5.6、6.6 時間後に O₃ と清浄空気との有意な差が認められ、その時間変化は直線やロジスティック関数で近似できた。 運動中の VT、fR には有意な変化はなかった。 O₃ の曝露後、SRaw は増加することが確認された。 メサコリン誘発試験で SRaw 倍増に要するメサコリン量は、空気曝露は O₃ 曝露後の約 2 倍であった。 O₃ 曝露により咳と深呼吸時の不快感(DDI)を訴える被験者が増加した。DDI スコアと FVC 及び FEV₁ との有意な関連、咳スコアと SRaw との関連が確認された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Linn <i>et al.</i> (1988)	18～39 歳 人数： フォローアップ曝露 25 人(男性 13 人、女性 12 人。O ₃ 反応者 12 人、非反応者 13 人) ・追加曝露 17 人(反応者 8 人と非反応者 9 人) 疾患等：健康ボランティア (アトピー型喘息、喘息) 喫煙：不明	物質：O ₃ 曝露：秋、冬に各 1 回(フォローアップ曝露)、ろ過空気、O ₃ を 1 週間の間隔をあけて無作為順、二重盲検で曝露。翌春追加曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.18 ppm (0.175～0.196 ppm) 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露開始から 1、2 時間後 ・症状：曝露前、曝露後、曝露 7 日後 ・静脈血(インフルエンザなどの抗体価、IgE、ヘモグロビン、総細胞数、細胞分画等)：曝露前採血	<ul style="list-style-type: none"> ・ 秋、冬において被験者全体では、FEV₁ は曝露前と比較し曝露後、有意に低下したが、FVC では有意差はなく、非反応者群と反応者群の呼吸機能に有意差はなかった。 ・ O₃ 曝露による呼吸機能の変化は、非反応者では季節差がなかったが、反応者では春(スクリーニング)と比較して、秋、冬の反応は小さく、症状スコアは下気道の症状を主要因として春に有意に高かった。非反応者は同様の季節変化を示したが、各 O₃ 曝露による症状スコア変化は反応者と比べ低かった。 ・ IgE、沈降速度、白血球数の急性呼吸器感染症の指標のいずれも、O₃ 曝露による反応が群間または季節間で異なることを説明する要因とはならなかった。 ・ 翌春に追加曝露実験を行ったところ、非反応者群では反応がない一方、反応者群ではスクリーニング時レベルまで反応性が回復し、呼吸機能の季節変動は大きく有意な差となり反応者群と非反応者群では大きく異なった。個々の O₃ への呼吸機能の反応はスクリーニング時と翌春追加曝露時とで有意に相関した。 ・ 以上の結果から夏季、反応者群において適応がおこり冬まで続くが翌春には消失する。症状について反応者群で呼吸機能と同様の季節変化が認められたが、総スコアの季節変化は有意ではなく春の症状スコアはスクリーニングレベルまでは戻らなかった。
Reisenauer <i>et al.</i> (1988)	55～74 歳 人数：19 人(男性 9 人、女性 10 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 (3 年以内の喫煙者は除外)	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、0.2 ppm、0.3 ppm O ₃ を無作為な順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.2 ppm、0.3 ppm 運動：男性 7 人は 50 分間安静後、10 分間運動。残りの被験者は間欠運動(運動 10 分、休憩 20 分)。 換気量：安静時換気量の 3 倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (RT、FRC、FVC、FEV ₁)：曝露直後、曝露約 20 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 男性被験者では、いずれの O₃ 濃度においても呼吸機能に有意差はなかった。女性の RT はベースラインと比較して 0.3 ppm 曝露直後に 13% (p<0.027)、曝露約 20 分後にも 13% (p<0.035)の有意な増加がみられた。
Adams <i>et al.</i> (1989)	23～30 歳 人数：男性 6 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：全被験者に 5 種類の曝露を無作為順に実施 1.口鼻呼吸 75 分、2.フェイスマスク使用口呼吸 75 分、3.口鼻呼吸 30 分、4.フェイスマスク使用口呼吸	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} 、RV)：曝露前、曝露後(曝露終了から 3 分以上 10 分以内)	<ul style="list-style-type: none"> ・ 強制口呼吸と口鼻呼吸とを比較することで、連続運動中の O₃ 曝露に対する反応に及ぼす吸入経路の影響を調べた。 ・ フェイスマスクを介した 4 曝露の間で呼吸機能、運動中の換気パターン、主観的症状に有意な差は認められなかった。マウスピースを介した曝露とフェイスマスクを用いた口呼吸による曝露との間では FEV₁、FVC、呼吸回数について有意

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		30分、5.マウスピース使用口呼吸 30分 パターン：単回曝露 曝露時間：30分(換気量 75 L/min)、 75分(30 L/min) 濃度：0.40 ppm 運動：連続運動 換気量：30、75 L/min(若い成人男性 では35~44 L/minで鼻呼吸から口 鼻呼吸に移行することから)	・症状：曝露後(曝露終了から12 分以内) ・換気指標(呼吸回数、VT、VO ₂ 、 O ₂ 割合、CO ₂ 割合)：曝露中10 分毎に測定	な相違が認められた。マウスピースによる曝露でのFEV ₁ 低下幅は-20.4%、フェイスマスクによる曝露では-15.9%であった。 ・フェイスマスクを用いた曝露4種で呼吸機能反応に有意差がないことから、中度、重度の連続運動中の呼吸経路によってO ₃ 誘発のヒトへの影響は変化しないとの結論が裏付けられた。
Bedi <i>et al.</i> (1989)	60~89歳 人数：16人(男性10人、 女性6人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：火曜にろ過空気、水~金曜と 翌週月曜にO ₃ を曝露 パターン：反復曝露 曝露時間：2時間/日、4日(連続3日 +2日あけて1日) 濃度：0.45 ppm 運動：間欠運動(運動20分、休憩20 分) 換気量：25 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状：曝露前後 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FEV ₃ 、FVC、 FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、FRC、 ERV、RV)：曝露前、曝露中の 運動期間5分後、曝露直後	・症状総報告数はO ₃ 曝露中に3倍に増加したが、いずれの症状についても有意な変化は認められなかった。 ・O ₃ 曝露第1日、第2日にFVC(曝露前111、曝露後104 mL)、FEV ₁ (171、164 mL)、FEV ₃ (185、172 mL)はわずかだが有意に低下したが、同時点のフローパラメータに変化はみられなかった。第3、4日目については、FVC、FEV ₁ 、FEV ₃ の反応の集団平均値に、ろ過空気曝露後との差は認められなかった。 ・認められた変化は、全被験者16人中8人における変化によるものであった。若齢者を対象とした既存報告と異なり、O ₃ 連続曝露第2日における呼吸機能反応亢進のエビデンスは認められなかった。 ・認められた反応パターンは、刺激物質受容体活性化を経由しない、O ₃ に対する小気道反応(FVC75%未満)によって説明できるだろう。
Brookes <i>et al.</i> (1989)	19~34歳 人数：男性15人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：セット1：2日連続0.20 ppm O ₃ セット2：1日目0.35 ppm O ₃ 、2日 目0.20 ppm O ₃ セット3：2日連続0.35 ppm O ₃ 上記2日連続曝露3セットのうち無 作為に選択した1セット1日目の 24時間前にろ過空気曝露。1週間 以上の間隔をあけて3セットの曝 露を無作為順に実施。曝露計7回。 パターン：反復曝露 曝露時間：1時間/回、2日連続。 濃度：0.20 ppm、0.35 ppm 運動：連続運動	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25- 75%})：曝露前 ・VE VO ₂ 、fR、VT：曝露中 ・自覚症状(報告数、重症度スコ ア)：曝露開始から5、15、30、 45、58分後	・ろ過空気曝露とO ₃ 曝露との間で呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%})、代謝(fR、VT)、症状報告数、重症度の反応に有意な差があった。1日目と2日目との間では2日連続0.35 ppm O ₃ 曝露(セット3)においてFVC、FEV ₁ 、fR、Vtおよび症状報告数、重症度の差は有意で、再曝露による過敏性が示された。 ・0.35 ppm O ₃ 曝露24時間後の0.20 ppm O ₃ 曝露(セット2)を0.20 ppm 連続曝露1日目(セット1)と比較するとFEV ₁ 、fR、VTのみが有意な反応増強であった。0.20 ppm O ₃ 連続曝露(セット1)の1日目と2日目では、FEV ₁ のみ増強傾向がみられた。 ・以上の結果から高濃度O ₃ (0.35 ppm)の曝露はその後の高濃度あるいは中濃度での再曝露による反応性増強を引き起こすことが示された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：60 L/min		
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1989)	19～26 歳、51～76 歳 人数：若齢者 16 人、高齢者 16 人(それぞれ男女各 8 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、NO ₂ 、PAN 曝露：ろ過空気、O ₃ 、PAN/O ₃ 、NO ₂ /O ₃ 、PAN/NO ₂ /O ₃ の 5 種類の曝露をそれぞれ 1 週間以上の間隔を空けて無作為順に実施 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ ：0.45 ppm、PAN:0.13 ppm、NO ₂ ：0.60 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：25 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・自覚症状：曝露後 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FEV ₃ 、FVC、FEF _{25-75%} 、FRC、RV、ERV)：曝露前、曝露中の運動期間 5 分後、曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> 男女で呼吸機能反応の差はなかった。 若齢者では FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の有意な低下 (P < 0.01) が PAN/O₃ 曝露中の第 1 運動期間後、O₃、NO₂/O₃、PAN/NO₂/O₃ 曝露中の第 2 運動期間後に認められた。PAN/O₃ 曝露の方が他の O₃ を含む曝露条件よりも早く呼吸機能の有意な低下を生じさせたが、曝露前後の低下平均値は O₃ を含む曝露条件 4 種類の間で同程度であった。 高齢者では呼吸機能低下を認めた被験者は少なく、低下幅は小さかった。FVC は NO₂/O₃、PAN/NO₂/O₃ 曝露中の、FEV₁ は PAN/O₃、NO₂/O₃ 曝露中の第 3 運動期間後、FEF_{25-75%} は NO₂/O₃ 曝露中第 2 運動期間後に有意に低下した。 以上の結果から、高齢者は O₃ や O₃ と NO₂、PAN との混合気体に対する反応が若齢者よりも小さいこと、認められた呼吸機能低下には O₃ が関与していることが示唆された。
Eschenbacher <i>et al.</i> (1989)	18～35 歳 人数：(i)18 人、(ii)10 人 (性別記載なし) 疾患等：(i)健康者 9 人と喘息患者 9 人、(ii)健康者 10 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：(i)健康者群、喘息患者群に空気、O ₃ 曝露を無作為順に実施。O ₃ 曝露が先の場合、3 週間以上空けて空気曝露。 (ii)インドメタシン事前投与、プラセボ事前投与、事前投与無しを無作為順、二重盲検でそれぞれ 2 週間以上の間隔を空けて実施。事前投与 4 日後に O ₃ 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw、FVC、IC、RV、TLC、FEF、FEV ₁)：曝露 90 分前、曝露前、曝露直後 ・メサコリン気道反応性(SRaw をベースライン値から倍に上昇させるメサコリン濃度 PC ₁₀₀)：曝露開始 90 分前、曝露終了 90 分後	<ul style="list-style-type: none"> (i)気道反応性亢進のある喘息患者への O₃ 曝露による影響、(ii)健康者の呼吸機能、気道反応性への O₃ の影響のインドメタシン事前投与による変化を調べた。 (i)健康者において O₃ 曝露により、閉塞性よりも拘束性の呼吸機能低下(FVC、IC の低下)がみられた。喘息患者においては空気曝露後の呼吸機能 (SRaw) が 42.7%増加した。O₃ 曝露後には閉塞性(FEV₁%、FEF_{25-75%}低下、FVC と比例しない FEV₁ 低下)かつ拘束性(FVC、IC の低下)の呼吸機能低下がみられ、閉塞性パラメータの低下は健康者よりも有意に大きかった。 (i)気道反応性は亢進し、PC₁₀₀ が曝露前 33mg/mL から O₃ 曝露後 8.5mg/mL と 74.2%低下した。気道反応性の変化が認められ、PC₁₀₀ は 43.8%の低下であった。O₃ 曝露後には、気道反応性が亢進し、PC₁₀₀ が曝露前 0.52mg/mL から O₃ 曝露後 0.19mg/mL と 63.5%低下した。 ・(ii)事前投与無しでは O₃ 曝露後、呼吸機能低下、気道反応性亢進がみられた。インドメタシン事前投与によって O₃ 誘発の呼吸機能低下から部分的に予防されたが、気道反応性亢進は事前投与無しとの有意な差がなかった。
Folinsbee and Hazucha (1989)	19～28 歳 人数：女性 18 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を無作為順に曝露 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、MVV、SRaw)：曝露前、曝露開	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露によって生ずる呼吸機能と気道反応性の変化の持続性について検討した。 呼吸機能はベースラインと比較し、曝露直後に FVC が-14%、FEV₁ が-21%、FEF_{25-75%}が-31%、MVV が-17%の変化であり、曝露終了 18 時間後においても FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}はそれ

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：65分(30分運動×2回と その間呼吸機能測定5分) 濃度：0.35 ppm 運動：運動30分を2回 換気量：40.3±6.9(35~45 L/min)	臓器：エンドポイント 始30分(第1運動期間終了後) 曝露直後、18、42時間後 ・気道反応性(SRawがベースラインから倍増するメサコリン量PD ₁₀₀)呼吸機能：曝露終了から1時間以上経過後、18、42時間後 ・換気機能：運動期間終了直前	それぞれ2%、4%、7%、ベースラインから低下したままであった。しかし、42時間後にはベースラインとの有意な差は認められなくなった。 ・18人中11人です過空気と比較してO ₃ 曝露中の呼吸回数上昇、VT低下がみられ、4人で変化がなかった。 ・気道反応性については平均ではO ₃ 曝露の1時間後、18時間後のPD ₁₀₀ はろ過空気曝露後よりも低い値であった。個別には18人中10人のPD ₁₀₀ は空気曝露よりも明らかに低下したが18時間後にも明らかな気道反応性亢進がみられたのは5人のみであった。 ・メサコリンに対する気道反応性はO ₃ 曝露直後には亢進したが、それが18時間持続するか否かは明確ではなかった。
Hackney <i>et al.</i> (1989)	平均26歳(反応群)、平均28歳(O ₃ 非反応群) 人数：O ₃ 反応群16人(男性5人、女性7人)、O ₃ 非反応群16人(男性8人、女性5人) 疾患等：非反応群13人、反応群4人は健康者、反応群6人アレルギー、2人喘息 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 反応群、O ₃ 非反応群を清浄空気、O ₃ の順で曝露。環境O ₃ への適応を評価するため、1986年春(環境大気中O ₃ が高濃度になる前)、秋(高O ₃ 終盤期)、冬(低O ₃ 期)、1987年春に同様の実験を実施した。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.18 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：曝露前後 ・アレルギー皮膚テスト、メサコリン吸入による気道反応性試験、呼吸器系疾患既往歴：記載なし ・血清IgE、血球数、呼吸器ウィルス抗体価：O ₃ 曝露前	・O ₃ に対する呼吸器の反応に関する個人差に係る要因を検討した。 ・O ₃ 非反応群では呼吸機能の反応はいずれの季節においてもほとんどなかった。 ・O ₃ 反応群では季節による有意なO ₃ に対する反応の相違がみられ、1986年春季と比較し秋季、冬季のO ₃ 曝露に対するFEV ₁ の反応は著しく小さく、1987年春季には1986年春季と同様、大きなFEV ₁ 低下が認められた。 ・1987年春季調査を行った17人の個人別FEV ₁ の変化は1986年春季の変化と強い相関があったが、秋季、冬季との相関は弱かった。 ・アレルギー、メサコリンに対する気道反応性はO ₃ 反応性と強く関連した。また、アレルギー皮膚反応陽性は反応群において非反応群よりも多かった ・ロサンゼルス住民の一部は、夏期の環境O ₃ 曝露への適応によって、O ₃ 反応性の季節変動を示すことが示唆される。しかし、実験室でのO ₃ 曝露への適応が数日で失われている既存研究結果とは整合しなかった。今回の結果から上気道アレルギーや喘息がO ₃ 反応性のリスク因子である可能性も示唆されるが、喘息、アレルギーの患者において一貫して高反応がみられる訳ではなかった。
Hazucha <i>et al.</i> (1989)	20~30歳 人数：男性14人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露群：ろ過空気、O ₃ を1週間以上の間隔をあけて無作為順、二重盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(VC、RV、FRC、TLC、Cdyn、Cst、Raw、SRaw)、fR、VT、PImax、PEmax、Pst、L、	・O ₃ 曝露は平均17.8%の有意なVC低下を誘導した(この変化はRVの有意な増加なしに、ICが著しく低下した結果である)。 ・O ₃ 曝露はRaw、SRawの平均値を有意に上昇させたが、Cdyn、Cst、粘性・弾性仕事量には変化はなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0.5 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：40 L/min（21 L/min/m ² ）	Pstmax、症状：曝露前、曝露直後 ・リドカインによる O ₃ 影響回復：O ₃ 曝露終了 55 分後にリドカインを吸入し、その後呼吸機能測定	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により Pstmax は有意に低下(19%)したが、PImax、PEmax は変化しなかった。 ・ O₃ 曝露により呼吸数は有意に増加し(被験者 5 人で 6 回/min を超える増加)、VT は低下した。 ・ リドカイン吸入は、VC のみ部分的な回復をもたらした。 ・ O₃ 吸入は気道受容体/神経末端を刺激し、全吸入の不随意的阻害、TLC 及び VC 低下、最大呼気流量の低下、そして恐らく運動による呼吸数の増加をもたらしたことが示唆された。
Koren <i>et al.</i> (1989a)	18~35 歳 人数：男性(i)11 人、(ii)10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ に無作為順、二重盲検で 5 週間以上間隔を空けて曝露 パターン：(i)単回曝露、(ii)延長曝露 曝露時間：(i)2 時間、(ii)7 時間 濃度：(i)0.4 ppm、(ii)0.1 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ FEV ₁ (i)：曝露直後 ・ BALF 中の PMN (i)、(ii)：曝露 18 時間後採取 BALF 採取 ・ BALF 中マクロファージ、リンパ球の割合、総タンパク質、アルブミン、IgG、エラスターゼ、フィブロネクチン、C3a、PGE ₂ 、LTB ₄ 、U-PA (i)：曝露 18 時間後 BALF 採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ のヒトへの曝露による細胞、生化学的変化、特に BALF 中の走化性関連分子、組織傷害関連酵素、線維化、線溶性に寄与するタンパク質を調べ、曝露 18 時間後に炎症を検出できるかどうかを調べた。 ・ O₃ 曝露直後に FEV₁ は空気曝露と比較し 960±180mL 低下した。 ・ 0.4 ppm O₃ を 2 時間曝露の 18 時間後に採取した BALF 中の細胞数平均値はろ過空気曝露後と差が無かった (65.7×10⁶±5.1 vs 68.7×10⁶±7.0)。O₃ 曝露後の BALF 中の総細胞数に対する PMN の割合はろ過空気曝露後の 8.2±2.2 倍に有意に増加し、マクロファージの割合はわずかながら有意に減少し (87.3±1.6% vs 79.2±2.3%)、リンパ球の割合に有意な差はなかった。0.1 ppm O₃ を 7 時間曝露した後に採取した BALF 中の PMN の割合はろ過空気の 4.8±1.8 倍と有意に増加したが、その他の細胞では差は小さかった。PMN の割合の比は、急性曝露時と延長曝露時で有意な差があった (p=0.006)。 ・ 0.4 ppm O₃ を 2 時間曝露の 18 時間後に採取した BALF 中の総タンパク質(2.16±0.2 倍)、アルブミン(2.19±0.35 倍)、IgG(2.25±0.29 倍)はろ過空気曝露後と比較し有意に増加し、O₃ 曝露後の下気道血管透過性の亢進が示された。 ・ 0.4 ppm O₃ を 2 時間曝露の 18 時間後に採取した BALF 中の U-PA(3.6±0.6 倍)、免疫活性好中球エラスターゼ(3.8±0.8 倍)、フィブロネクチン(6.4±1.5 倍)、C3a(1.7±0.1 倍)、PGE₂(1.9±0.2 倍)はろ過空気曝露後と比較し有意に上昇した。 ・ PMN が下気道の腔に流入していることから、中度運動下の 0.4 ppm O₃ の急性(2 時間)曝露はヒトの下気道において比較的持続する炎症反応を誘発することが示された。
Kehrl <i>et al.</i> (1989)	20~30 歳 人数：男性 16 人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：5 分間の 0.1 ppm O ₃ 曝露後、無作為順、二重盲検で清浄空気、	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ による呼吸器上皮透過性を評価した。 ・ O₃ 曝露により FVC 平均値はベースライン(0.3L)から 0.49L(10%)低下し、有意に関連した(p=0.007)。また、SRaw

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者	O ₃ を2週間以上の間隔を空けてクロスオーバー曝露 曝露パターン：延長曝露 曝露時間：2.25 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ²	・呼吸機能(FVC、SRAw)：曝露前(清浄空気環境)、曝露後(曝露気体。最終運動期間から 10 分以内) ・症状：曝露前後 ・分時換気量：各運動期間開始 11～12 分後 ・肺クリアランス呼吸機能：曝露終了 75 分後に ^{99m} Tc-DTPA エアゾールを 2 分間吸入。吸入中およびその後 20 分間ガンカメラによって肺を撮影。	のベースラインからの上昇は O ₃ 曝露後(3.8±0.3 から 5.1±0.4cmH ₂ O・sec)の方が清浄空気曝露後(3.9±0.4 から 4.1±0.3cmH ₂ O・sec)よりも有意に大きかった(p=0.002)。 ・O ₃ 曝露後ほとんどの被験者が咳、胸部圧迫感の症状を報告した。 ・ ^{99m} Tc-DTPA 肺クリアランスは 16 人中 15 人で O ₃ 曝露後の方が清浄空気曝露後よりも大きく、平均値は O ₃ 曝露後 1.16±0.08 %/min で空気曝露後 (0.71 ± 0.08%/min) と比較し 60%以上大きかった(p<0.001)。 ・O ₃ 曝露後、呼吸器上皮透過性が増加したことが示された。肺クリアランスは O ₃ 曝露後、短時間で加速し、16 人中 15 人で O ₃ 曝露による上昇が認められており、O ₃ の影響に対し感度の高い指標であることが示唆される。呼吸器上皮透過性の上昇は、O ₃ による直接的な上皮細胞傷害、肺の炎症あるいはその両方による可能性が考えられる。
Kreit <i>et al.</i> (1989)	18～35 歳 人数：18 人(男性 8 人、女性 10 人) 疾患等：非喘息患者、喘息患者各 9 人(両者とも男性 4 人、女性 5 人) 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を3週間以上の間隔を空けて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FEV ₁ %、FEF _{25-75%} 、IC、FVC、Vtg、FRC、TLC、Raw、SRAw)：ベースライン(曝露前気管支誘発試験前)、曝露直前、曝露中休憩期間、曝露直後 ・気管支誘発試験 (sRaw を 100% 上昇させるメサコリン量 PC ₁₀₀ SRAw)：曝露 90 分前、曝露終了 90 分後 ・症状：曝露直前、直後	・O ₃ 曝露と FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ %、FEF _{25-75%} の低下との有意な関連が非喘息患者、喘息患者のいずれにおいても認められた。FEV ₁ 、FEV ₁ %、FEF _{25-75%} の低下率は喘息患者の方が非喘息患者よりも有意に大きかった。FVC 及び症状スコアについては喘息患者と非喘息患者で差は無かった。 ・喘息患者、非喘息患者共に O ₃ 曝露により気管支反応性が亢進した。 ・以上の結果から、高有効用量の O ₃ の曝露により非喘息患者、喘息患者共に気管支反応性が亢進し、気道閉塞は喘息患者の方が非喘息患者よりも大きく、症状、肺容積変化については非喘息患者と喘息患者で同程度であると結論した。
Ostro <i>et al.</i> (1989)	平均 22.8～26.4 歳 人数：214 人 (男女) 疾患等：健康者 喫煙：記載なし その他：解析対象文献は ①Avol <i>et al.</i> (1984)、 ②Kulle <i>et al.</i> (1985)、 ③Linn <i>et al.</i> (1986)、 ④ McDonnell <i>et al.</i> (1983)	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。①②③は全員が全濃度に曝露。④は被験者を 6 つのグループに分け濃度のみ曝露。実験は基本的にすべて二重盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：①は 1 時間、②③④は 2 時間 濃度：①は O ₃ 濃度 0～0.32 ppm の範囲で 5 段階、②は 0～0.30 ppm の	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：記載なし ・下気道症状：記載なし	・O ₃ による呼吸機能の変化と呼吸器症状との関係をより理解するために、既報 4 報の実験研究データを再解析した。 ・ロジスティック回帰モデルを使用し、FEV ₁ の変化と軽度または中等度の下気道症状との間の量反応関係を求めた。4 報のうち 3 報は、同じ個人を異なる濃度で複数回曝露しており、そのままロジスティック回帰モデルを当てはめると標準誤差が過小評価されることから、その影響を補正したモデルを開発し、集団平均影響 (population-averaged) と被験者固有影響 (subject-specific) の両者を求めた。すべての回帰結果において、FEV ₁ の低下と、個人が軽度、中等度、または重度の呼吸器症状を報告する予測率との間に統計的に有意な関係

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		範囲で 6 段階、③は 0~0.16 ppm の範囲で 5 段階、④は 0~0.32 ppm の範囲で 5 段階 運動：①は連続運動。②③④は間欠 運動（運動時間は 1 時間） 換気量：57~68 L/min		が示された。これは、呼吸機能の変化と呼吸器症状の予測率 との間に強い一貫した量反応関係が存在することを示した。 回帰推定を使用し、FEV ₁ が 10%低下した際の症状について 推定した結果、FEV ₁ が 10%低下すると、軽度、中等度、ま たは重度の下呼吸器症状の予測率が 15 パーセントポイント増 加し、中等度または重度の下呼吸器症状の予測率が 6 パーセン トポイント増加した。
Schelegle <i>et al.</i> (1989)	18~39 歳 人数：男性 40 人 ・非反応者群(FEV ₁ 減少 ≤11%)20 人 ・反応者群(FEV ₁ 減少≥ 24%)20 人 疾患等：健康者 喫煙：-	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、2 種類の濃度の O ₃ を無作為順、単盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：80 分(検査のため開始 40 分後に 4~10 分中断)。 濃度：0.20 ppm、0.35 ppm 運動：連続運動(検査時には中断) 換気量：50 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、 SGaw、Vtg)：40 分の曝露期間 の直前直後 ・自覚症状(自覚的運動強度、報告 数、症状重症度)：各 40 分曝露 期間開始から 5、20、38 分後 ・VT、fR、VE、VO ₂ ：曝露中 ・血漿 PGF _{2α} ：各 40 分曝露期間 の前後血液採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ FVC、FEV₁、VT、fR、症状重症度、症状報告数は O₃ 反応性、O₃ 濃度、曝露経過時間により、それぞれ有意な差があった。FVC と FEV₁ では、0.20 ppm 曝露後、0.35 ppm 曝露中及び曝露後の反応は反応者群と非反応者群で有意な差があった。反応者群ではろ過空気曝露と O₃ 曝露で FVC、FEV₁、SGaw の反応に有意な差があったが、非反応者群では有意差はなかった。また反応者群では FVC、FEV₁ について O₃ 曝露中と曝露後との有意差がみられた。 ・ 血漿 PGF_{2α} は O₃ 濃度間で有意な反応差があり、反応者群の 0.35 ppm O₃ 曝露の中間、曝露後における反応はろ過空気曝露の同時点における反応と比較して有意に上昇した。PGF_{2α} と他の指標との間には反応者群、非反応者群とも有意な関連は認められなかった。
Schonfeld <i>et al.</i> (1989)	19~35 歳 人数：男性 40 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気曝露後、0.35 ppm O ₃ を 2 回曝露。曝露間隔 24、48、72、 120 時間の 4 群、各 10 人。 パターン：反復曝露 曝露時間：1 時間(10 分毎に呼吸機能 検査のため中断)/日、2 回 濃度：0.35 ppm 運動：運動(曝露中 10 分間運動と呼 吸機能検査中による中断を 6 回反 復) 換気量：60 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、 SRaw)：曝露前、各運動期間の 終了後スパイロメーター、曝露 前後プレチスモグラフィ実施 ・症状スコア：各運動期間の終了 後 ・運動困難さの比較：曝露終了後 (ろ過空気曝露については無し) ・Vt、fR、VE、VO ₂ ：各運動期 間中	<ul style="list-style-type: none"> ・ 全ての曝露間隔グループにおいて、ろ過空気と 2 回の O₃ 曝露の間で FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、SRaw、fR、VT、症状スコアに有意差があった。 ・ 2 回の O₃ 曝露の比較では、曝露間隔 24 時間群では O₃ 再曝露により呼吸機能、症状スコアの反応性が有意に強まった。曝露間隔 48 時間群における再曝露による呼吸機能の反応は 72 時間間隔群、120 時間間隔群よりも大きかったが、有意な差ではなかった。72、120 時間間隔群の O₃ 再曝露による反応は O₃ 初回曝露による反応と有意差はなかった。 ・ O₃ 再曝露中の方が初回曝露中よりも運動が困難と感じた被験者は 24 時間間隔群で 9 人いたが、他群は 2~3 人だった。
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1990)	60~79 歳 人数：12 人(男性 7 人、 女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：気体種類 2 種類(ろ過空気、0.45 ppm O ₃)、運動条件 2 種類(連続、 間欠)、計 4 回の曝露をそれぞれ 1 週間以上の間隔をあけて実施。 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FRC、FVC、MVV：曝露前、曝 露終了直後 ・FEV _{0.5} 、FEV ₁ 、FEV ₃ 、 FEF _{25-75%} 、FEF _{25%} 、FEF _{50%} 、	<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸機能において曝露前後、気体種類 (ろ過空気/O₃)、運動条件 (連続/間欠) の 3 要因の交互作用は統計学的に有意ではなかった。 ・ FEV_{0.5}、FEV₁、FEV₃、PEFR について、曝露前後と気体種類の 2 要因の交互作用が有意で、運動条件に関わらず O₃ 曝露後の影響があることが示された。FEV_{0.5} については曝露

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：1時間(連続運動)または2時間(間欠運動)。 濃度：0.45 ppm 運動： 1) 1時間の連続運動(運動ピリオド20分×3に分轄) 2) 間欠運動(運動20分、休憩20分) 換気量：運動中 25 L/min	FEF _{75%} 、ERV、FRC、FVCから算出 ・換気量、HR、呼吸速度、VO ₂ 、VCO ₂ :各運動ピリオドの最終3分間 自覚症状：曝露前、曝露後	前後と運動条件の交互作用も有意であり、間欠運動後の低下は連続運動後よりも大きいことが示された。FVCはろ過空気曝露とO ₃ 曝露との間で差はなかった。 ・運動条件、気体種類に関係なく、4回の曝露全てでFEF _{25-75%} 、FEF _{50%} 、FEF _{25%} 、MVVは曝露後、曝露前と比較し有意な低下となり、疲労効果が示唆された。FRCは運動条件に関わらずO ₃ 曝露後に上昇した。 ・代謝、自覚症状に関しては、曝露前後、気体種類、運動条件に関わらず有意な変化はなかった。 ・これらの結果から、高齢者のO ₃ 有効用量の要因としては、若年者と同様にO ₃ 濃度が最も重要で、次いで運動中換気量、曝露時間の順であることが示唆された。
Horstman <i>et al.</i> (1990)	18~32歳 人数：男性22人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FAと3種のO ₃ 曝露を無作為順に1週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6時間 濃度：0.08 ppm、0.10 ppm、0.12 ppm 運動：間欠運動(運動50分、休憩10分、昼食休憩35分) 換気量：VE: 39 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FEVC, FEF _{25-75%} , FEF _{max} , FIV0.5)：曝露前、曝露中1時間毎、曝露終了時、曝露翌日(20~25時間後) ・症状：曝露中1時間毎 ・SRaw：曝露前、曝露中3時間毎、 ・気道反応性(SRawを100%増加させるメサコリン量PD100)：曝露終了15~20分後	・FEV ₁ はO ₃ 曝露により有意に低下した。低下は0.08 ppmで-0.31 L、0.10 ppmで-0.30 L、0.12 ppmで-0.54 Lであった。 ・深吸气時の胸痛と咳もO ₃ 曝露(全濃度)により有意に増加したが、スコアは大きなものではなかった。 ・PD100はO ₃ 曝露により有意に低下した。0 ppmで58 CIUに比較し、0.08 ppmで37 CIU、0.10 ppmで31 CIU、0.12 ppmで26 CIUであった。 ・FEV ₁ の有意な低下は高濃度曝露群でより早く認められた。 ・O ₃ 曝露により有意に低下したFEV ₁ は、曝露翌日には曝露前と同程度に戻っていた。
Koenig <i>et al.</i> (1990)	12~18歳 人数：13人(男性8人、女性5人) 疾患等：アレルギー性喘息患者で運動誘発性の気管支痙攣を有する 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、SO ₂ 曝露：空気45分+SO ₂ 15分、O ₃ 45分+O ₃ 15分、O ₃ 45分+SO ₂ 15分の3種類の曝露を1週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：1時間(45分+15分) 濃度：O ₃ :120 ppb、SO ₂ : 100 ppb 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ 、RT、Vmax50、FRC：曝露前、曝露後2~3分、7~8分 ・症状：曝露直後、曝露当日夜、翌日夜	・空気45分+SO ₂ 15分の曝露及びO ₃ 45分+O ₃ 15分の曝露では、呼吸機能の有意な変化はなかったが、O ₃ 45分+SO ₂ 15分の曝露ではFEV ₁ の8%低下、RTの19%上昇、Vmax50の15%低下が認められ、いずれも有意であった。 ・O ₃ 先行曝露によって、これらの被験者の気管支過敏性は亢進し、通常閾値下濃度のSO ₂ に反応したと結論した。
Messineo and Adams (1990)	19~24歳 人数：女性28人	物質：O ₃	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	・小FVC群、大FVC群の両群とも0.18、0.30 ppm O ₃ 曝露に反応して、FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} は有意に低下し、fRは有意に上昇、VTは有意に低下した

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	<ul style="list-style-type: none"> 小 FVC 群 (平均 3.74L(3.2~4.0))14 人と大 FVC 群 (平均 5.11L(4.5~6.2))14 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 	曝露：ろ過空気、0.18 ppm O ₃ 、0.30 ppm O ₃ を 4 日以上間隔を空けて単盲検で無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.18、0.30 ppm 運動：連続運動 換気量：47 L/min	呼吸機能(FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、FVC、RV)：曝露前、曝露直後 呼吸代謝・換気指標(VE、VT、fR、VO ₂)：曝露中 症状：曝露開始 5、30、45 分後、曝露終了前に自己評価	<ul style="list-style-type: none"> 小 FVC 群、大 FVC 群の両群とも 0.30 ppm O₃ 曝露により主観的症狀の報告数、重症度はろ過空気、0.18 ppm O₃ 曝露と比較し有意に上昇した。 小 FVC 群、大 FVC 群の両群とも呼吸機能、運動時換気反応、主観的症狀の変化率は同程度であった。しかし 0.30 ppm O₃ に対する両群平均の FEV₁ の反応は-23.6%で、別研究において O₃ 総吸入用量の同じ若齢成人男性で認められた-13.8%の約 2 倍であった。 以上の結果から呼吸機能低下率の性差及び運動時呼吸パターンの変化は肺サイズの相違によるものではないと結論する。
Ying <i>et al.</i> (1990)	18~31 歳 人数：男性 13 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：2 週間以上空けて、事前投与の異なる 3 回の O ₃ 曝露を無作為順、二重盲検で実施。事前投与はインドメタシン 75mg を 1 日 2 回、4 日間投与、プラセボを同様に投与、無投与のいずれか。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.40 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、TLC、IC、FRC、S _{Raw})：曝露前の PC ₁₀₀ S _{Raw} 評価前(ベースライン)、曝露直前、直後 PC ₁₀₀ S _{Raw} (S _{Raw} がベースライン値から 100%上昇するメサコリン濃度)：曝露開始 90 分前、曝露終了 90 分後	<ul style="list-style-type: none"> 13 人中 7 人のみにおいてインドメタシン投与時の血清中インドメタシンの検出及び無投与時のメサコリンへの気管支反応性の有意な上昇が認められた。 この 7 人の被験者において、インドメタシンは O₃ 誘導のメサコリン気管支反応性亢進を変化させなかったが (PC₁₀₀S_{Raw} 低下率はインドメタシン投与：-64.5±6.3%、プラセボ投与：-48.9±12.2%、無投与：-78.4±5.3%、p>0.2)、呼吸機能低下を弱めた (FEV₁ 低下率は -4.8±3.7%、-19.2±6.3%、-20.7±5.0%)。 これらの結果から、O₃ 誘導の呼吸機能の変化はシクロオキシゲナーゼ産生物が一部介在しているが気管支反応性亢進は別の機構で生じることが示唆される。
Aris <i>et al.</i> (1991)	21~31 歳 人数：O ₃ 高感受性者 10 人(男性 6 人、女性 4 人)。39 人(21~39 歳)に 3~4 時間の O ₃ 曝露によるスクリーニングを実施し、選択 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：空気、HNO ₃ ミスト、H ₂ O ミストのいずれかを 2 時間曝露し 1 時間休憩後、O ₃ を 3 時間曝露する連続曝露計 3 回を 2 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施 パターン：延長曝露 曝露時間：O ₃ 曝露時間 3 時間 濃度：0.20 ppm 運動：間欠運動(運動 50 分、計測/休憩 10 分) 換気量：40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 呼吸機能(S _{Raw} 、FVC、FEV ₁)：曝露 5~10 分前、曝露中 50 分間の運動直後 メサコリン反応性(S _{Raw} を 100%増加させるメサコリン濃度 PC ₁₀₀)：曝露前日午後、曝露終了 1 時間後以内、曝露 1~2 ヶ月後(スクリーニングにより非高感受性とされた 10 人についても測定) 自覚症状：ミスト/空気、O ₃ の曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ による FEV₁ 低下の平均値はミスト曝露後の方が空気曝露後よりも小さかった(空気:26.4±5.3%、H₂O ミスト:17.1±3.7%、HNO₃ ミスト:18.0±4.3%)。FVC についても同様であった(空気:19.9±4.7%、H₂O ミスト:13.6±2.8%、HNO₃ ミスト:13.6±4.2%)。 O₃ 高感受性被験者の集団としてのメサコリン反応性 (PC₁₀₀=2.95±0.80 mg/mL)は、既報の正常被験者集団(PC₁₀₀>4.0 mg/mL)、スクリーニングで O₃ 非高感受性とされた集団(PC₁₀₀=18.67±4.54 mg/mL)よりも有意に大きかった 以上の結果は、O₃ 曝露前の HNO₃ ミストまたは H₂O ミストへの曝露によって O₃ 誘導の呼吸機能低下は強化されるのではなく緩和される可能性があることを示している。更に O₃ 高感受性の被験者におけるメサコリン反応性亢進についての結果から、健康な無症状の競技者でさえも、気道過敏性亢

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			<ul style="list-style-type: none"> ・fR、VT：運動期間 10、40 分時点 	<p>進が O₃ 刺激易反応性のリスク要因となり得ることが示唆される。</p>
Emmons and Foster (1991)	<p>24～58 歳 人数：34 人（男性 8 人、女性 26 人） 疾患等：健康者 喫煙：募集時 33.9 ± 13.0 箱/年の喫煙者が 6 ヶ月間禁煙（禁煙成功は 15 人）</p>	<p>物質：O₃ 曝露： 曝露群 18 人（禁煙成功者 9 人）、対照群 16 人（禁煙成功者 6 人）。性別、年齢、喫煙歴、呼吸機能をマッチング。 禁煙の前後に曝露群は 0.4 ppm O₃、対照群はろ過空気を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.40 ppm 運動：自転車エルゴメーター使用。曝露開始 90 分後から 5 分間の運動。150kpm/min 換気量：記載なし</p>	<p>組織：呼吸器、血液 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV₁、MMF の変化率)：曝露前後(禁煙前、禁煙後) ・主観的症狀(不快感スコア変化率)：曝露前後(禁煙前、禁煙後)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・禁煙前の喫煙者において O₃ 曝露群、対照群とも反応はみられなかった。 ・6 ヶ月間の禁煙後、15 人のベースラインの MMF は有意に上昇し、禁煙前 3.32L/s から禁煙後 4.11L/s となった(p<0.02)。 ・6 ヶ月間禁煙し、O₃ を再曝露した 9 人全員で MMF は有意に低下した(平均 3.86±1.32 から 2.99±0.94L/s、低下率 22.5%。p<0.01)。乾性の咳の発生率上昇で示される快適感は概ね有意な低下(p<0.10)が認められた。FVC は O₃ 曝露で減少しなかった。 ・禁煙後のベースラインの MMF の上昇が大きな被験者は O₃ 曝露による MMF 低下も大きかった(r=0.88)。 ・以上の結果から、症状のない喫煙者において O₃ への呼吸機能の反応及び症状の感受性は緩和される、あるいは存在しないこと、6 ヶ月の禁煙と呼吸機能改善の後には O₃ への気道反応と主観的認知が生じることが示唆される。しかし FVC 低下は非喫煙者において O₃ 曝露に対する一般的な反応であるが、6 ヶ月の禁煙では回復しなかった。
Horvath et al. (1991)	<p>30～43 歳 人数：11 人（男性 6 人、女性 5 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他:FA 単回曝露および O₃ 反復曝露 1 日目の参加者は 11 人、O₃ 反復曝露 2 日目の参加者は 8 人</p>	<p>物質：O₃ 曝露：FA の単回曝露、O₃ の反復曝露を無作為順に 1 週間以上あけ曝露。 パターン：反復曝露 曝露時間：単回曝露 6.6 時間、反復曝露 6.6 時間/日×2 日 濃度：0.08 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 30 分） 換気量：VE: 35～38 L/min</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC, FEV_{0.5}, FEV₁, FEV_{3.0}, FEF_{25-75%}, ピークフロー, MVV)：曝露前、曝露中 1 時間毎 ・症状：曝露前、曝露中 1 時間毎</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露 1 日目では FVC と FEV_{3.0} のみに有意な変化がみられた。 ・O₃ 曝露 2 日目では有意な変化はみられなかった。
Keefe et al. (1991)	<p>18～35 歳 人数：男性 22 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者(1 年以上喫煙なし、それ以前についても 0.2 箱・年未満)</p>	<p>物質：O₃ 曝露：清浄空気、O₃ を二重盲検、無作為順で 2 週間以上の間隔を空けて曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.4 ppm 運動：連続運動 換気量：20 L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV₁、FVC、FEF_{25-75%}、Raw、SRaw)：曝露前、直後 ・エアロゾル分散試験(HW、PR、VS、RC)：曝露前後 ・分時換気量、呼吸回数、VT、VO₂、VCO₂、HR：運動開始 10 分後、終了 10 分前</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露による末梢気道への潜在的な急性影響を評価するためにエアロゾル分散試験を実施した ・呼吸数 (f)、FEV₁、FVC、FEF_{25-75%} は清浄空気曝露に比して O₃ 曝露で有意に増加していたが、VE、VO₂、VCO₂、HR、Raw、SRaw、VT は有意な変化はなかった。 ・エアロゾル分散試験について、O₃ 曝露により HW は全ての深度で清浄空気と比して有意に増加した。また PR および RC は O₃ 曝露により深度 B でのみ有意に減少した。なお VS は全ての深度で有意な変化はみられなかった。O₃ 曝露による

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>ボーラス分散の変化と呼吸機能の変化の相関関係について検討した結果、深度 B および C において HW と FVC に相関がみられた。なお Raw および SRaw では HW との相関はみられなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・1時間の 0.4 ppm O₃ 曝露がエアロゾルボーラスの体積分散に影響することが示された。また HW が FVC 変化と弱い相関がある一方で SRaw 変化とは相関がみられないことから、エアロゾルボーラス分散は一般的な方法では検出されない呼吸機能の変化を反映することが示唆される。O₃ 誘発性の末梢気道での肺損傷が開始される程度まで、エアロゾルボーラス分散試験は末梢気道での変化を明らかにしている可能性がある。
Larsen <i>et al.</i> (1991)	18~30 歳 人数：男性 21 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：FA、0.08 ppm、0.010 ppm、0.12 ppm O ₃ 曝露をクロスオーバーで曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：6.6 時間 濃度：0.08 ppm、0.10 ppm、0.12 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：VE: 37~41 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁): 曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・様々な濃度の O₃ を 1~6 時間曝露したときに、FEV₁ の減少を表現する対数正規モデルを使用することを目指した。 ・曝露時間より濃度がやや重要であった。
McDonnell <i>et al.</i> (1991)	18~30 歳 人数：男性 38 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：0.08 ppm 曝露は 28 人、0.1 ppm 曝露は 10	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバーで 2 週間以上あけ曝露。28 人は FA と 0.08 ppm O ₃ の 2 種類の曝露、10 人は FA と 0.08 ppm、0.1 ppm の 3 種類の曝露を受けた。 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6 時間 濃度：0.08 ppm、0.1 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC, FEV ₁ , FEF _{25-75%} , PEF）：曝露前、曝露中 1 時間毎、最後の運動終了直後 ・症状（咳、深吸気時胸痛、息切れ）：曝露前、曝露中 1 時間毎、最後の運動終了直後 ・SRaw：曝露前、曝露中 3 時間目の運動後、最後の運動終了直後 ・気道反応性 PC ₁₀₀ （SRaw を倍にするメサコリン濃度）：最後の運動終了 30 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁ と PC₁₀₀ は 0.08 ppm の O₃ 曝露により有意に低下した。FVC, FEF_{25-75%}, PEF, FEV₁/FVC, SRaw, 咳、息切れの変化も有意であった。FEV₁ は曝露期間が進行すると共に低下した。 ・0.1 ppm の曝露による結果は 0.08 ppm とほぼ同様であった。FVC, FEV₁ とともに曝露期間反応のパターンは 0.08 ppm とほぼ同様であった。 ・濃度—反応パターンが観察された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Molfino <i>et al.</i> (1991)	21～64 歳(40±13 歳) 人数：10 人(男性 4 人、女性 3 人) 疾患等：軽度の安定したアトピー性喘息患者 喫煙：非喫煙者(過去喫煙者 1 人)	物質：O ₃ 曝露：(i)空気曝露後プラセボ吸入、(ii)O ₃ 曝露後プラセボ吸入、(iii)空気曝露後アレルギー吸入、(iv)O ₃ 曝露後アレルギー吸入の 4 種類の曝露を 1～36 週間間隔を空けて無作為順(ただし(iv)の曝露で 1 人喘息症状が増加したため、以降(iv)を最後とした)、単盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.12 ppm 運動：安静 換気量：-	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・アレルギー PC ₁₅ (FEV ₁ を 15% 低下させるアレルギー量)： (iii)、(iv)について O ₃ /空気曝露後 ・呼吸機能(FEV ₁)：O ₃ /空気曝露前、プラセボ曝露/アレルギー PC ₁₅ 決定後 10、20、30、60、90 分後、2、3、4、5、6 時間後。 ・メサコリン PC ₂₀ (FEV ₁ を 20% 低下させるメサコリン濃度)、メサコリン PC ₄₀ V40p (VC の 40%の時の流量を 40%低下させるメサコリン濃度)：O ₃ /空気曝露前日、翌日	・ O ₃ 曝露による、FEV ₁ の有意な変化はなかったが、アレルギー PC ₁₅ は空気曝露後 0.013±0.017mg/mL、O ₃ 曝露後 0.0056±0.0062mg/mL で有意に低減した(p=0.042)。 ・ 以上の結果から、都市部で普段から認められる程度の低濃度 O ₃ はアトピー性喘息患者のアレルギーへの気管支反応性を亢進する可能性がある。この影響は気道機能のベースライン値が変化した結果とは考えられない。
Schelegle <i>et al.</i> (1991)	年齢記載なし 人数：男性 5 人 (運動下 0.35 ppmO ₃ 曝露による FEV ₁ 低下率 <8%、8～15%、15～21%、21～28%、28%<各 1 人) 疾患等：健康者 喫煙：不明	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気曝露及び O ₃ 曝露 3 回(曝露後の BALF 採取タイミングが異なる)をそれぞれ 2 週間以上空けて無作為順、単盲検で実施 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.3 ppm 運動：連続運動。器具不明。 換気量：60 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF(近位気道(PA)、遠位気道肺胞表面(DAAS))採取(総細胞数、細胞分画(細胞数、割合)、タンパク質濃度)、気道紅斑観察：O ₃ 曝露後 1 時間以内、6、24 時間後、ろ過空気曝露後 1 時間以内 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、SRaw、Vtg)：曝露前、BALF 採取前 ・HR、VT、VE、fR、症状：曝露開始から 5、15、30、45、60 分時点	・ FEV ₁ は O ₃ 曝露 1 時間後に有意に低下したが、曝露 6、24 時間後には曝露前のレベルに回復した。 ・ 好中球の割合は PA 中では O ₃ 曝露の 1、6、24 時間後に(それぞれ 3.7%、16.5%、9.7%)、DAAS 中及び BALF 全体中では曝露 6、24 時間後に(DAAS:6 時間後 4.1%、24 時間後 5.1%、BALF:6 時間後 7.6%、24 時間後 5.8%) 有意に上昇した。 ・ これらのデータは O ₃ 誘導の症状、FEV ₁ 低下、気道好中球増加が異なる時間経過をたどり、BALF を全体として評価することで O ₃ 誘導の細気管支炎の検出を難しくする可能性があること、BALF 中の好中球増加の程度は FEV ₁ の急性変化で評価すると被験者個人の感受性とは相関せず、O ₃ 誘導の気道好中球増加及び呼吸機能低下につながる経路が 2 通りあることを示唆している。
Hazucha <i>et al.</i> (1992)	20～35 歳 人数：男性 23 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FA、定常 O ₃ 曝露、三角波 O ₃ 曝露を単盲検で無作為順に 7 日間以上あげ曝露。 パターン：延長曝露(定常、三角波) 曝露時間：8 時間 濃度：定常波：0.12 ppm 三角波：0.00～0.24 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ %、FEF _{25-75%})：曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了後 ・Raw、SRaw：曝露前、曝露終了後	・ 本研究は、近年の研究が C(O ₃ 濃度)×T(曝露時間)×V(換気)で表される曝露量の評価において、T、V よりも濃度に重点を置く傾向があるとし、濃度や曝露パターンによらず同じ O ₃ 曝露量ならば同じ呼吸器系反応を引き起こすと仮説を立て実験した。 ・ 曝露中の呼吸機能の反応パターンは統計学的に有意差がみられ、FEV ₁ に関する p 値は、FA-定常 O ₃ (P=0.017)、FA-三角波 O ₃ (P=0.002)、定常 O ₃ 三角波 O ₃ (P=0.037)であった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：VE: 40 L/min (20 L/min/m ²)	・分時換気量 (VE) ,VT,呼吸数 (fB),HR, VO ₂ , VCO ₂ ：曝露中 1 時間毎 ・症状：曝露前、曝露終了後	・ 定常 O ₃ 曝露では、初めの 4~5 時間で、FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} の減少がみられた。しかし、三角波 O ₃ 曝露では、O ₃ 濃度の最大値は開始 4 時間後であったにも関わらず、FEV ₁ %の最大減少(-10.2%)は 6 時間後にみられた。 ・ 曝露量の移動平均値 (ppm×L×h-1)は FEV ₁ 反応パターンと類似しており、FEV ₁ %変化量は 4 時間の累積移動平均と最も良い相関(r 2=0.920)がみられた。 ・ 結論としては、曝露と呼吸機能・症状との関係において、C×T×V で表される計算値では、曝露指標としては不十分であり、単純に一般化できず、低濃度の O ₃ 曝露においては、呼吸器系の反応の主たる決定要素は、平均曝露率(ppm×L×h-1)であるとしている。
Aris <i>et al.</i> (1993b)	21~39 歳 人数：18 人 (男性 14 人、女性 4 人) O ₃ 曝露 12 人、ろ過空気曝露 14 人、両方曝露は 8 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.20 ppm O ₃ を 5 週間あけて無作為順、単盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.20 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw、FVC、FEV ₁)：曝露 5~10 分前、曝露中の計測時間 ・症状：曝露前後 ・BALF、PALF(総細胞数、細胞分画、LDH、総タンパク質、アルブミン、フィブロネクチン、IL-8、GM-CSF、α1-アンチトリプシン濃度、ストレスタンパク質)、気管支検体(形態計測による好中球数)：曝露終了 18±2 時間後	・ O ₃ 曝露後に採取した気道洗浄液中の平均(SD)の総細胞数 (13.9(20.5)×10 ⁴ /mL)及び LDH(18.9(11.2) U/L)はろ過空気曝露後(4.9 (5.4)×10 ⁴ /mL、9.6 (9.0) U/L)と比較し有意に多かった。 ・ 形態計測では O ₃ 曝露による急性の炎症細胞気道流入が示された(組織中の好中球数 O ₃ :2070 /cm ² 、ろ過空気:330/cm ²)。 ・ 以上の結果から大気環境濃度の O ₃ の吸入によって健康なヒトに気道傷害が生じることが形態学的に示された。
Folinsbee <i>et al.</i> (1993)	成人 (年齢記載なし) 人数：男性 8 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 曝露のみ実施。 パターン：反復曝露 曝露時間：2 時間×5 日 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：VE: 60~70 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC,FEV ₁)：曝露前、曝露終了後 ・Raw：曝露前、曝露終了後 ・症状：曝露前、曝露終了後	・ FVC、FEV ₁ は曝露 1 日目で減少がみられ、2 日目、3 日目で減少の程度は増加していったが、その後は反応は弱まった。 ・ 各日の曝露前に対する FEV ₁ 減少率 (ΔFEV ₁) は 5 日間各々 21.8、28.6、24.6、9.1、5.5%であった。 ・ BFEV(曝露前の FEV ₁ ベースライン)が、曝露 2~5 日目で下がっていたため絶対値としての減少がより大きくなった。 ・ ΔFEV ₁ 25%以上の 6 人中 5 人は、BFEV が 5%以上減少した。 ・ 5 日間の ΔFEV の平均値は、各被験者の 4 日目の減少の平均値に相関していた(R ² =0.71)。 ・ 本研究の曝露条件では O ₃ 曝露からの回復は 24 時間では不十分であったが、5 日目ではほとんどの被験者の BFEV は通常に回復し、症状もなく、スパイメトリックな反応もわずかであった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Foster <i>et al.</i> (1993)	平均 26.7±7 歳 人数：男性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 4~7 日の間隔を空けて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.33 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）。600kpm/min 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(MMF、FVC、IC、FRC)、肺容積：曝露直後 ・換気指標、粒子分布指標、沈着率：曝露直後に 133Xe 換気、 ^{99m} Tc ラベル Fe ₂ O ₃ エアロゾルの肺内分布を γ カメラ画像解析により測定 ・エアロゾル肺遠位領域保持率：曝露終了 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ FVC、IC、MMF は O₃ 曝露後に有意に低下したが、FRC は変化しなかった。 ・ O₃ 曝露は吸入エアロゾル中の肺残留割合を有意に高め、肺中部域沈着粒子の増加により沈着エアロゾルの分布パターンを変化させる。 ・ エアロゾル浸透指標である、肺中心域沈着粒子の肺末梢域沈着粒子に対する比率、吸入 24 時間後の粒子保持(肺胞内エアロゾル沈着及び細気管支の遅速クリアリングの指標)は、粒子ろ過効率が気管気管支領域、肺実質領域で上昇したことを示した。9 人中 7 人の被験者で O₃ 曝露後、肺底部の域内換気は 14% 低減し肺上部域、中部域ではそれぞれ 8%、6% 上昇した。これらの変化はろ過空気曝露後の換気と比較し有意であった。 ・ 以上のデータから 3.5μm 粒子エアロゾルの垂直方向沈着勾配が存在し(粒子負荷/単位肺容積は肺尖部で最小、肺中部域で最大)、O₃ は域内換気及び気道の粒子ろ過効率を変化させることが示唆される。
Fox <i>et al.</i> (1993)	26.9±5.3 歳 人数：女性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：月経周期中の卵胞期、黄体期それぞれにおいて、ろ過空気、O ₃ を無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.30 ppm 運動：連続運動 換気量：約 50 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} ：曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露による FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の低下は、ろ過空気曝露と比べ有意に大きく、FEV₁、FEF_{25-75%} の低下は卵胞期の方が黄体期より有意に大きかった。 ・ この結果から、月経周期中、卵胞期の方が黄体期よりも O₃ 曝露の影響を受けやすいことが確認された。O₃ への反応の差には黄体期のプロゲステロン濃度の増加による抗炎症効果に関連していると考えられる。
Gerrity <i>et al.</i> (1993)	18~35 歳 人数：15 人(男性 5 人、女性 10 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ に無作為順、単盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.40 ppm 運動：連続運動 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、Vtg、Raw、SRaw)、咳スコア(重症度)：曝露前、曝露直後、90 分後、24 時間後 ・全肺、気管気管支における粒子沈着・クリアランス(^{99m} Tc ラベル Fe ₂ O ₃ 粒子保持時間)：曝露終了 90 分後の呼吸機能測定後にエアロゾル吸入し γ カメラを使用し 186 分間測定、曝露終了 24 時間後に再測定	<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸機能には有意な変化があったが、全肺粒子保持時間の平均は清浄空気と O₃ で差がなく(77.9±0.8 vs 78.0±0.8 分)、粘液線毛輸送は曝露終了 2 時間後の測定で O₃ の影響をうけていないことが示された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Hazbun <i>et al.</i> (1993)	22～30 歳 人数：7 人（男性 5 人、女性 2 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気曝露後、平均 25 日あけて O ₃ を曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.25 ppm 運動：連続運動 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ALF、BALF、血液(総タンパク質、細胞分画、LTB ₄ 、サブスタンス P、8-epi-PGF _{2α} 、C3a、C5a)：曝露直後採取 ・呼吸機能(FVC,FEV ₁)：曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後には曝露前より FVC は 10.7±1.2%、FEV₁ は 12.4±1.9%減少し、自覚症状として深吸気困難との訴えがあった。 ・ BALF 中の総タンパク質濃度は O₃ 曝露後にろ過空気と比べて有意に増加したが、ALF 中では有意差はなかった。 ・ ALF 中のサブスタンス P および酸化のフリーラジカル反応マーカーである 8-epi-PGF_{2α} は O₃ 曝露によりろ過空気曝露と比べて有意に増加し、サブスタンス P と 8-epi-PGF_{2α} の間には有意な相関があった。O₃ 曝露後、BALF 中の C3a はろ過空気曝露と比べて有意に増加したが、C5a は BALF、ALF、血漿中において変化はなく、BALF 中の LTB₄ にも変化はなかった。血漿中のメディエーターはいずれも変化がなかった。 ・ これらの結果により、O₃ による肺への作用メカニズムは酸化反応を介した気道における中性エンドペプチダーゼの活性低下及びそのことによるサブスタンス P の濃度および活性の増加によるという先行研究における動物実験の結果をヒトでも支持するものである
McDonnell <i>et al.</i> (1993)	18～32 歳 人数：男性 290 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者（過去喫煙者含む）	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。過去 10 年に米国 EPA 臨床研究施設にて実施した実験データ。0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm のいずれかの濃度の O ₃ に 1 回盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：運動時のターゲット換気量 35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ FEV ₁ (O ₃ への FEV ₁ の反応 DELFEV ₁)：曝露前、曝露直後 ・ VE, VT, respiratory frequency (f)：15 分間の運動中に測定	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露による急性の FEV₁ の反応に関する個人差を予測する個人特性を検討した。 ・ 呼吸機能反応への予想因子として、曝露 O₃ 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、既往歴、ミネソタ多面的人格目録の臨床尺度 (MMPI)、血算や臨床化学スクリーニング (SMA-20)、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た。 ・ 被験者データを、96 人の探索的解析群と 194 人の検証的解析群に分け、探索的データ解析と検証的データ解析を行った。 ・ 探索的解析群のデータに、線形、二次、三次、ロジスティック、及びゴンペルツ関数を当てはめた結果、ロジスティックモデルを DELFEV₁ の濃度反応関係のモデルとして選択した。探索的解析群での解析の結果、O₃、年齢、およびその他 6 つの変数 (ベースライン FVC、MMPI スコア、ベースライン PEF、平均赤血球ヘモグロビン量、末梢血単核球量、過去喫煙歴) が、反応の個人差を高い割合で説明していた。検証的解析群を対象とした解析では、年齢と O₃ 濃度のみが FEV₁ の低下を予測した。両群を合わせた解析では、O₃ が変動の

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				31%を説明し、年齢がさらに4%を説明した。O ₃ と年齢を含めたモデルは、濃度が0以外のすべてのO ₃ 濃度について、年齢の増加とともに反応が減少すると予測し、その予測は観測値との比較からおおむね妥当と思われた。本モデルは、0.40 ppm への曝露の場合、18歳および30歳の被験者のFEV ₁ の低下をそれぞれ1.07および0.47Lと予測した。 ・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> (1993)	18~35歳 人数：372人(白人男性93人、黒人男性92人、白人女性94人、黒人女性93人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：各人種-性別グループの中で6種類の濃度を無作為に割り当てて曝露(各濃度15~17人) パターン：延長曝露 曝露時間：2.33時間 濃度：0.0、0.12、0.18、0.24、0.30、0.40 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw, FEV ₁):曝露前、最終運動終了5、20分後 ・症状(咳スコア)：曝露前、最終運動終了30分後	・各人種-性別グループの間でO ₃ への反応に有意な差は認められなかった。 ・全体としては、曝露前後のFEV ₁ 、SRaw、咳スコアの変化はそれぞれ0.12 ppm、0.18 ppm、0.18 ppmでみられ始めた。運動の差異を調整すると白人男性のFEV ₁ 、咳についての濃度-反応曲線は先行の報告と一致した。
Basha <i>et al.</i> (1994)	18~45歳 人数：男性10人 疾患等：健康者5人、アトピー性喘息患者5人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA、O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に30日以上あけ曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：6時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動(運動30分、休憩30分) 換気量：VC(L)あたり換気量=5 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF中の細胞数と細胞分画、アルブミン、炎症性サイトカイン(TNF、IL-1、IL-6、IL-8)： 曝露終了18時間後 ・症状スコア：曝露中 ・呼吸機能(SVC、FVC、IC、FEV ₁ 、FEF):曝露前、曝露中1時間毎、曝露終了後(SVCはO ₃ 曝露前、O ₃ 曝露終了後のみ) ・SRaw：O ₃ 曝露前、O ₃ 曝露終了後	・O ₃ を曝露した喘息患者のBALFのIL-6、IL-8、好中球数と割合の値は、健康者やFA曝露の喘息患者と比較して統計学的に有意に高かった。 ・BALFのアルブミン、TNF、IL-1は、健康者や喘息患者、FA曝露とO ₃ 曝露で有意な差はみられなかった。 ・喘息患者と健康者でO ₃ による呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、FEV ₁ /FVC)、SRawへの影響には差が認められなかった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1994)	平均25±4歳 人数：男性17人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FAの単回曝露とO ₃ の反復曝露を無作為順に1週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露、反復曝露 曝露時間：6.6時間×5日 濃度：0.12 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ ,FVC, FEF _{25-75%} 、SRaw)：各曝露日の曝露前、曝露終了後 ・呼吸器症状スコア：各曝露日の曝露前、曝露中、曝露終了後	・曝露1日目に呼吸機能(FVCやFEV ₁)の低下と呼吸器症状の増加を認めたが、同2日目にはそれらのパラメータの改善を、3日目以降は消失を認めた。 ・気道反応性は、O ₃ 曝露により亢進した。被験者の内11人は、全5日間ともO ₃ 曝露により亢進したが、5人は曝露4日目、5日目にはFA曝露後とほぼ変わらなくなった。また、O ₃ 曝

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：VE: 39 L/min	・NLF 中細胞数、好中球数：各曝露日の曝露前、曝露終了後 ・気道反応性（メサコリン吸入後の SRaw と生理食塩水エアロゾル吸入後の SRaw の比）：各曝露日の曝露終了 75 分後	露による気道反応性の亢進がみられなかった被験者が 1 人いた。 ・NLF 中の好中球数は O ₃ 曝露の影響を受けなかった。 ・咳や深吸気時の痛みの増加は O ₃ 曝露 1 日目のみ認められた。 ・0.12 ppm O ₃ の長時間の反復曝露は、呼吸機能や症状の反応の適応を生じさせ、曝露 2 日目に反応を増強させなかったが、気道反応性の亢進については、一部被験者で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。
Gerrity <i>et al.</i> (1994)	18～35 歳 人数：男性 20 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：全員 0.40 ppm O ₃ に 1 時間曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.40 ppm 運動：連続運動 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、Vtg、Raw、SRaw)：曝露前、曝露直後 ・上気道における O ₃ 吸入効率 (FURT)、下気道における O ₃ 吸入効率 (FLRT)、VT、fR:曝露開始 5 分後、終了 5 分前	・呼吸機能、呼吸パターン反応と FLRT、VE の瞬間値、平均値との線形回帰モデルを構築したところ、VE 初期値および平均値は FEV ₁ 低下の、FLRT×VE の項は VT 低下の有意な予測因子であった。 ・これらの結果は、主に VE によって定まる取り込み用量が O ₃ への反応の個人間変動に部分的に関与していることを示唆している。FLRT が重要な役割を果たしていないのは O ₃ 反応が調節される身体部位より遠位にある肺末梢における O ₃ の取り込みを反映しているためかもしれない。
Hatch <i>et al.</i> (1994)	18～35 歳 人数：男性 8 人 疾患等：記載なし 喫煙：記載なし	物質： ¹⁸ O ₃ 曝露：4 人は O ₃ 、空気に曝露、4 人は O ₃ のみに曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：休憩中は 8 人の平均(SD)= 13.5(0.09)L/min、運動中は 64.6(3.2)L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NL、BAL (¹⁸ O 取込み)：曝露直後(¹⁸ O、マーカー)、18 時間後(マーカー)の時点で採取 ・血漿(タンパク質、好中球、マクロファージ)：曝露前後に採取 ・呼吸機能：曝露前後に測定	・吸入した O ₃ の肺標的部位における用量についてラットとヒトとの関係を調べると共に、その用量と関連する生物学的影響を比較した。 ・O ₃ 曝露前後で FEV ₁ 、FVC は有意に減少し、SRaw は有意に増加した。 ・O ₃ 曝露後のヒトの BAL 細胞中の ¹⁸ O は平均 28.4 μg/g で、BAL 細胞外成分中の 52.2 μg/g よりも有意に低かった。NL を採取した 4 人において NL 中の ¹⁸ O は BAL 成分中での最大値の 2～6 倍であった。血漿中の ¹⁸ O には O ₃ 曝露前後で有意な変化は無かった。 ・0.4 ppm ¹⁸ O ₃ を 2 時間曝露したラットの ¹⁸ O 取込みは同濃度、同時間の曝露を受けた運動中のヒトと比較すると 1/4～1/5 であったが、取込みのパターンはヒトと類似しており、BAL 細胞中の ¹⁸ O は BAL 細胞外成分の約半分であった。洗浄後の肺ホモジネートにおいて ¹⁸ O 上昇は認められなかった。2.0 ppm ¹⁸ O ₃ を 2 時間曝露したラットにおいては BAL 細胞中、細胞外成分中の ¹⁸ O は、0.4 ppm 曝露後のヒトと比較し、それぞれ約 20%、40%低く、洗浄後の肺ホモジネート中 ¹⁸ O についてはわずかだが有意な上昇を認めた。 ・BALF 中のマクロファージ数、好中球割合、タンパク質濃度について、0.4 ppm 曝露ラットでは有意な変化は認められな

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>かった一方、2.0 ppm 曝露ラットおよび 0.4 ppm 曝露のヒトではマクロファージ数について曝露直後の有意な低下、好中球割合、タンパク質濃度の曝露直後の有意な上昇、18 時間後の更なる上昇が認められた。これらのマーカーについて、2.0 ppm 曝露ラットの値はヒトより高いか、同程度であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 個人毎の ^{18}O と呼吸機能値について相関を調べたが、有意な相関は認められなかった。 $^{18}\text{O}_3$ を用いることで O_3 の肺における用量を実験用ラットとヒトで比較できると考えられる。同濃度、同時間の曝露では運動中のヒトの BAL 成分中 O_3 用量は安静ラットの 4~5 倍であったが、ラットの曝露濃度を上げることで O_3 の用量、影響をヒトとラットで合理的に比較可能となった。今回の結果と更なる研究により、ヒトにおける O_3 のリスク評価に動物実験のデータをより直接的に含めていくことが可能になるかもしれない。
Hazucha <i>et al.</i> (1994)	18~35 歳 人数：21 人 疾患等：健康者 女性 喫煙：非喫煙者(1 年以上)	物質： NO_2 、 O_3 曝露： NO_2 - O_3 と air- O_3 の曝露を 2 週間以上の間隔をあけて無作為順に実施 ・ NO_2 - O_3 ： NO_2 曝露後、 O_3 曝露 ・air- O_3 ：ろ過空気曝露後、 O_3 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間。 NO_2 またはろ過空気と O_3 の曝露の間に環境大気中で 3 時間休憩 濃度： O_3 :0.3 ppm、 NO_2 :0.6 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・スパイロメトリ：各曝露前後、曝露間の休憩中 1 時間ごと ・プレスチモグラフィ：各曝露前後 ・非特異気道反応性(SRaw, Raw)：曝露 1 週間前、 O_3 曝露後 ・メサコリン吸入負荷試験(FEV ₁ を 10%低下させるメサコリン用量の中央値 PD10FEV ₁)：最初の曝露の 2~6 日前、 O_3 曝露終了後 ・VE、VT、fR：各運動期間の終了間際 ・症状：各曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ は NO_2 曝露後に曝露前と比較してわずかな減少傾向があったが、統計学的に有意ではなく、O_3 曝露前に回復した。SRaw はろ過空気、NO_2 の曝露前後で有意な変化はなく、ろ過空気と NO_2 の間にも有意差はなかった。 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、FEV₁ および FEF_{25-75%} は有意な差があったが、PEF、FVC は有意な差はなかった。SRaw、Raw は O_3 曝露後に曝露前と比べ増加したが、有意ではなかった。 ろ過空気または NO_2 曝露では曝露前と比較して症状の種類、重度に有意な変化はなかった。 NO_2 またはろ過空気曝露による VE、VT、fR の平均値の有意な変化はなかった。O_3 曝露により VT はわずかに低下したが、NO_2-O_3 と air-O_3 で有意な差はなかった。 air-O_3 曝露後の PD10FEV₁ は対照より有意に低く、NO_2-O_3 曝露後は対照、air-O_3 と比較して有意に小さく、NO_2 前曝露が気道反応性を増強したことが示された。
Koenig <i>et al.</i> (1994)	12~19 歳 人数：28 人(男性 19 人、女性 9 人。22 人が全実験完了) 疾患等：喘息患者 喫煙：-	物質： O_3 、 NO_2 、 H_2SO_4 、 HNO_3 曝露：1) ~4) それぞれ連続 2 日の曝露を 1 週間以上間隔をあけて無作為順、二重盲検により実施。 1) ろ過空気、2) O_3 + NO_2 、3) O_3 + NO_2 + H_2SO_4 、4) O_3 + NO_2 + HNO_3 パターン：反復曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：1、2 日目 ・PEF：曝露前、曝露中各運動期間後、曝露終了直後、当日夕方 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、Vmax50、Vmax75、PEFR、RT)：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 15 分	<ul style="list-style-type: none"> 汚染物質曝露後の不快な症状のために 6 人(男性 4 人、女性 2 人)の被験者が実験を完了できなかった。 呼吸機能は曝露 1 日目、2 日目ともに全ての汚染物質曝露で曝露前との間、ろ過空気との間に統計学的に有意な差はなく、1 日目曝露前から 2 日目曝露後までの変化にも差は無かった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：90分/日、2日間連続曝露 濃度：O ₃ ：0.12 ppm、NO ₂ ：0.30 ppm、 H ₂ SO ₄ ：70µg/m ³ 、HNO ₃ ：0.05 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：安静時7.6～8.6 L/min 運動中20.8～23.3 L/min(安静時の約3倍)	後プレチスモグラフィによる測定 ・VE：曝露中 ・症状スコア：曝露前後、当日夕方 ・口内アンモニア濃度：曝露前後 ・メサコリン負荷試験：2日目曝露翌日	・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有意な差はなかった。
Linn <i>et al.</i> , (1994)	18～50歳 人数：45人（男性21人、女性24人） 疾患等：健康者15人、喘息患者30人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、H ₂ SO ₄ 曝露：FA、O ₃ 、H ₂ SO ₄ 、O ₃ +H ₂ SO ₄ 曝露を1週間あけ無作為順に曝露。 パターン：延長曝露、反復曝露 曝露時間：6.5時間/日の2日間連続 濃度：0.12 ppm O ₃ 100µg/m ³ H ₂ SO ₄ エアロゾル 運動：間欠運動（運動50分、休憩10分、昼食休憩30分） 換気量：VE: 29 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、PEFR、SRaw）：曝露前、曝露中毎時（運動終了後） ・症状：曝露前、曝露中毎時（運動終了後） ・気管支のメサコリン反応性（FEV ₁ を20%低下させるメサコリン量PD ₂₀ ）：曝露終了後10分以内	・米国北東部で起きた"夏季酸性霞"の個人への影響を評価するため、O ₃ とH ₂ SO ₄ エアロゾルの短期呼吸刺激の影響を明らかにすることを目的とした。 ・H ₂ SO ₄ エアロゾル単独曝露では、FA曝露と比べて呼吸機能、症状、気管支反応に大きな違いはみられなかった。 ・O ₃ 単独、O ₃ +H ₂ SO ₄ エアロゾルの複合曝露では、呼吸機能の著しい低下がみられたが、2日目の反応は1日目と比べ減少した。 ・気管支反応性は、H ₂ SO ₄ エアロゾルの有無に関わらず、O ₃ 曝露で増加した。 ・呼吸機能と気管支反応性の変化の平均は、O ₃ 単独より複合曝露でわずかに大きかったが、明確に有意な相違はなかった。しかし、健康者、喘息患者とも、複合曝露で、O ₃ 単独よりかなり大きな呼吸機能減少を示した者がわずかにいた。 ・健康者および喘息患者において、"夏季酸性霞"の曝露の短期呼吸刺激への要因は、H ₂ SO ₄ エアロゾルよりもO ₃ が重要であるとした。
McBride <i>et al.</i> (1994)	喘息者18～41歳、非喘息者18～35歳 人数： ・喘息者10人（男性5人、女性5人） ・非喘息者8人（男性4人、女性4人） 疾患等：喘息者及び非喘息者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、2種類濃度のO ₃ を1週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：90分間 濃度：120ppb、240ppb 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：休憩中7 L/min、運動中23 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(RT、FRC、FEV ₁ 、FVC、Vmax50、Vmax75)：曝露前、曝露終了直後（2～10分後）、曝露終了4～6時間後、曝露終了24時間後 ・NLF（白血球数、上皮細胞数、ヒスタミン、LTB ₄ 、PAF、IL-8）：曝露前、曝露終了直後（2～10分後）、曝露終了4～6時間後、曝露終了24時間後 ・鼻腔通気度検査：曝露前、曝露終了直後（2～10分後）、曝露	・喘息者においては、曝露前と比較しNLF中白血球数の有意な高値が240ppb O ₃ の曝露終了直後及び24時間後に認められ、上皮細胞数の有意な高値が曝露直後に認められた。ろ過空気とO ₃ との間で曝露後のNLF中白血球の好中球、リンパ球の割合は有意な差はなかった。非喘息者においては、細胞数の有意な変化は認められなかった。 ・NLF中メディエーターに関し、曝露による変化は認められなかったが、喘息被験者において、240ppb O ₃ 曝露後のNLF中IL-8濃度と白血球数との間に有意な相関が認められた。 ・喘息及び非喘息の被験者いずれにおいても呼吸機能、鼻腔通気度検査（Nasal work of breathing）に有意な変化は認められなかった。 ・以上の結果から、喘息被験者は非喘息被験者よりもO ₃ による炎症影響への感受性が高いことが示される。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			終了4～6時間後、曝露終了24時間後	
McDonnell and Smith (1994)	18～34歳 人数：男性374人(① Protocol A：291人、② Protocol B：83人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：メタ解析 ・①Protocol A：0.0～0.40 ppmのいずれかに盲検的に1回曝露 ・②Protocol B：CAと0.08 ppm, 0.10 ppm, 0.12 ppmのいずれかの濃度に1回以上盲検的に曝露 パターン：単回曝露、延長曝露 曝露時間：①2時間、②6.6時間 濃度：①0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm、②0.08, 0.10, 0.12 ppm 運動： ①間欠運動(運動15分、休憩15分) ②間欠運動(運動50分、休憩10分、昼食休憩35分) 換気量：①運動中平均VE=65 L/min、休憩時のVE=10 L/minを仮定した、各時間の時間加重平均VE=～37 L/min ②運動中平均VE=～40 L/min、休憩時のVE=10 L/minを仮定した、各時間の時間加重平均VE=～35 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察 ・FEV ₁ ：①曝露直前、曝露開始1時間後、曝露終了時(曝露開始2時間後) ②曝露直前、曝露開始1, 2, 3, 4, 6, 5.6時間後、曝露終了時(曝露開始6.6時間後)	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露によって引き起こされるFEV₁の低下について、曝露速度と総吸入量を説明変数とした数学的モデルを作成することを目的とした。 ・曝露時間ごとのFEV₁の平均変化率を計算し、非線形モデルにあてはめた。曝露速度と総吸入量を変数とした、広範囲の濃度Cおよび曝露時間Tにおいて観察された平均反応を十分に説明する一般的なシグモイド型モデルを求めた(Model1)。また、Model1を簡略化し、CとTを同等に扱うモデルを求めた(Model2)。曝露速度と総吸入量を変数としたModel1は、Protocol AとB両方のデータによく適合した。Model2は、Protocol Bの6.6時間曝露とProtocol Aの2時間曝露の反応をおおむね説明できたが、1時間曝露の反応を過小に予測する傾向があった。Model1はFEV₁低下率について、広範囲の濃度Cおよび曝露時間Tにわたり説明可能であったが、Model2はより狭い曝露条件範囲であれば十分に説明可能であった。 ・短時間のO₃曝露に対し観測された反応は、この研究で特定した非線形モデルで十分説明できた。この形式のモデルは、広範囲のCおよびTにわたる反応の説明に役立つ可能性がある。
Utell et al. (1994)	18～45歳 人数：60人(男性26人、女性34人) 疾患等：健康者30人、喘息患者30人 喫煙：非喫煙者	物質：H ₂ SO ₄ 、NaCl、O ₃ 曝露：H ₂ SO ₄ かNaClどちらかのエアロゾルを3時間曝露し、その24時間後にO ₃ を3時間曝露した。さらに、2～4週間後に最初とは別のエアロゾルを曝露し、その24時間後に前回と同じ濃度のO ₃ を曝露した。さらに、2週間後、曝露するO ₃ 濃度を変えて、H ₂ SO ₄ とNaClとO ₃ の曝露を行なった。対象者は6種類のエアロゾル-O ₃ 濃度の組み	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ , FVC：エアロゾル曝露前、曝露終了直後、O ₃ 曝露前、曝露開始1.5時間後、曝露終了直後、曝露終了2時間後、4時間後 ・SGaw：O ₃ 曝露前、曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・健康者群において、エアロゾル曝露後のO₃曝露にて呼吸機能に有意な変化を認めなかった。 ・喘息患者群ではH₂SO₄の事前曝露の有無は呼吸機能に影響がなかったが、個別にみるとFEV₁が35%低下する事例もあった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		合わせの内 4 種類を無作為に受けた。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.08 ppm、0.12 ppm、0.18 ppm 運動：間欠運動（運動 10 分、休憩 20 分） 換気量：VE: 33.3~40.4 L/min（健康者）、30.6~36.2 L/min（喘息患者）		
Weymer <i>et al.</i> (1994)	19~40 歳 人数：21 人（男性 12 人、女性 9 人） 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者 その他：運動誘発性喘息群 9 人（事前の運動負荷試験にて運動前後で FEV ₁ が 20%以上低下）、非運動誘発性喘息群 12 人	物質：O ₃ 曝露：FA と 2 種又は 3 種の O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 1 週間以上あけ曝露（0.4 ppm 曝露は 12 人のみ） パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.1 ppm、0.25 ppm、0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：VE: 平均 27.1 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC)：曝露前、曝露終了直後から最低 1 時間、運動負荷試験後から最低 1 時間 ・呼吸器症状：曝露前、曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 事前に確認した運動誘導性喘息(EIA)の有無にかかわらず、0.1、0.25 ppm O₃ 曝露により FEV₁、FVC の有意な変化はみられなかった。 ・ 0.4 ppm O₃ を曝露した 12 人全員で、EIA 有無に関わらず 0.4 ppm O₃ 曝露後、FEV₁ は有意に低下した。 ・ 曝露終了 1 時間後に実施した運動負荷試験では、FEV₁、FVC はいずれの曝露においても運動負荷試験前と比べて有意に低下し、O₃ 濃度と運動後 FEV₁ 変化の量-反応関係は、被験者全体でも、EIA 有無別でも認められなかった。
Aris <i>et al.</i> (1995)	18~55 歳 人数：66 人（男性 42 人、女性 24 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者(10 箱・年未満の喫煙歴あり 22 人)	物質：O ₃ 曝露：3 週間以上の間隔をあけてろ過空気、0.2 ppm O ₃ を無作為順、二重盲検で曝露。 パターン：延長曝露 (>2 時間) 曝露時間：4 時間 濃度：0 ppm、0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：25 L/min/m ² 平均： ろ過空気:44.1 L/min、O ₃ :43.5 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、SRaw)：曝露直前、曝露中（測定/休憩期間）、曝露後 ・症状スコア：曝露前後 ・SRaw を 100%増加させたメサコリン濃度 PC ₁₀₀ ：曝露前 ・11 種アレルギーの皮膚プリック試験：曝露前 ・VT、fR、換気速度：運動期間開始 10、25、40 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露によりろ過空気曝露と比べて全ての測定時間で FEV₁、FVC は有意に低下し、SRaw は有意に増加した。 ・ ベースライン PC₁₀₀ は O₃ 曝露による SRaw の増加最大値と弱く関連したが、FEV₁、FVC 低下最大値とは関連しなかった。また、O₃ による SRaw 変化と FEV₁ 変化とは弱く関連していた。 ・ O₃ 曝露による FEV₁、SRaw の変化最大値に男女差はなかった。 ・ O₃ 高反応者（O₃ 曝露による FEV₁ 変化率の三分位最大位）は低反応者（同最低位）と比べて喫煙歴のある者が多かったが（45%）、喫煙量は少なく、より時間がたっていた。また、高反応者は低反応者よりも若い傾向があったが、呼吸機能ベースラインやアレルギー反応には差がなかった。O₃ による FEV₁ 低下幅、咳、胸部不快感の症状は高反応者の方が高かった。 ・ 症状スコアは O₃ 曝露によりろ過空気と比べて有意に増加し、O₃ 曝露による FEV₁ 変化は咳、喘鳴、深吸気時の胸の痛み、息切れと弱く関連していたが、胸の不快感や圧迫

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				感、痰の生成とは相関がなかった。また、FEV ₁ は下気道の症状総数と相関があった。 ・以上の結果から、非特異的気道反応性がO ₃ 感受性の予測因子であるという仮説は支持されなかった。
Linn <i>et al.</i> (1995)	11～18歳 人数：24人(男性17人、女性7人) 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：H ₂ SO ₄ 、NO ₂ 、O ₃ 曝露：7日間以上の間隔をあけて、1)～3)の曝露を二重盲検、無作為順で実施。 1)清浄空気 2)0.2 ppm O ₃ +0.3 ppm NO ₂ (O ₃ /NO ₂) 3) 0.2 ppm O ₃ +0.3 ppm NO ₂ +約100μg/m ³ H ₂ SO ₄ (H ₂ SO ₄ /O ₃ /NO ₂) パターン：単回曝露 曝露時間：90分 濃度：O ₃ :0.2 ppm、NO ₂ :0.3 ppm、H ₂ SO ₄ :平均127μg/m ³ ((NH ₄) ₂ SO ₄ 最大生成時。NH ₄ HSO ₄ 最大生成時70μg/m ³ H ₂ SO ₄ +130μg/m ³ NH ₄ HSO ₄) 運動：休憩、運動、呼吸機能検査各10分間のサイクルを反復。 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw、FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露開始から20、50、80分後からそれぞれ10分間 ・自覚症状スコア：曝露前、曝露中10分のセッション終了毎	・FVC、FEV ₁ 、SRaw、症状スコアは、ろ過空気曝露による変化と比較して、H ₂ SO ₄ /O ₃ /NO ₂ 、O ₃ /NO ₂ のいずれの曝露による変化とも有意差はなかった。 ・FVC以外の全ての項目で、曝露中に運動誘発性気管支収縮(EIB)による有意な悪化がみられた(p<0.01)。 ・呼吸機能低下が最大なのはO ₃ /NO ₂ /H ₂ SO ₄ 曝露30分後で、その後回復することから、個人毎のO ₃ /NO ₂ /H ₂ SO ₄ 曝露30分間のFEV ₁ 変化からろ過空気曝露前後の変化を差し引いた変化値を見ると明確に負の値となったのは1人のみで、個人の口内NH ₃ 濃度、H ₂ SO ₄ 濃度または推定H ₂ SO ₄ 吸入用量との回帰分析では、有意な関連は認められなかった。
Drechsler-Parks (1995a)	56～85歳 人数：8人(男性6人、女性2人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：FA、NO ₂ 、O ₃ 、NO ₂ +O ₃ を無作為順に1週間以上あけて曝露。4種の曝露を完了できた者は6人、3種は1人、2種は2人。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.60 ppm NO ₂ 、0.45 ppm O ₃ 、0.60 ppm NO ₂ + 0.45 ppm O ₃ 運動条件：間欠運動(運動20分、休憩20分) 換気量：25 L/min	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・VE(分時換気量)、fR(呼吸数)：曝露中 ・HR、Q(心拍出量)、SV(1回拍出量)：曝露前、曝露中	・NO ₂ 曝露群、FA曝露群間において、VE(分時換気量)に統計学的有意差がみられたが、生理学的に意味のある差ではなかった。 ・HR、fR(呼吸回数)、VO ₂ も各群間の有意差はなかった。 ・安静時の心拍出量は4群で差異がなかったが、運動時では、NO ₂ +O ₃ 群の心拍出量が高群(FA曝露群、O ₃ 曝露群)に比してやや低い(p<0.05)との結果が得られた。
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1995b)	56～71歳 人数：男性9人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：運動中換気量25 L/minのろ過空気曝露と3種類の換気量の0.45	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC)：曝露前、各運動ピリオド終了後、曝露終了	・曝露前後の変化率は、3回全てのO ₃ 曝露後にはろ過空気曝露後と比較してFVC、FEV ₁ は有意に大きかったが、FEF _{25-75%} では有意な差ではなかった。FVC低下は3回のO ₃ 曝露間で有意な相違はなかった。FEV ₁ 低下は40 L/minでのO ₃

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者（過去 5 年間喫煙していない）	ppm O ₃ 曝露、計 4 回の曝露を 1 週間以上の間隔で無作為順に実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.45 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：25 L/min、40 L/min、55 L/min	後。FEV ₁ 、FEF _{25-75%} は FVC から算出。 ・呼吸機能（MVV、FRC）：曝露前、曝露終了直後。RV は FRC から算出 ・自覚症状（報告数、重症度）：曝露前後	曝露と 55 L/min での曝露で有意な差はなかったが、25 L/min での O ₃ 曝露よりは有意に大きかった。MVV では有意な差は認められず、RV は 55 L/min の O ₃ 曝露によって有意に上昇した。 ・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症状を報告したが、換気量の増加に伴う症状報告数の増加はなかった。 ・本研究による高齢者の呼吸機能低下は、先行研究における同程度の O ₃ 吸入用量の若年者での結果よりも小さく、高齢者の O ₃ 曝露に対する呼吸機能反応性が低かった。
Fahy <i>et al.</i> (1995)	平均 30.0±5.0 歳 人数：10 人(男性 5 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 2 週間の間隔をあけ、無作為順、単盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（SRaw、FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} ）：曝露開始前、曝露終了直後 ・痰検査（総細胞数、細胞分画、上清中 MPO、IL-6、IL-8、ムチン様糖タンパク質の濃度）：曝露終了 4 時間後	・O ₃ 曝露直後に SRaw 上昇、呼吸機能低下がみられ軽度の気管支収縮が示されたが、ろ過空気曝露後にはみられなかった。 ・ろ過空気曝露後と比較し、O ₃ 曝露後の痰中の総非扁平細胞数、そのうちの好中球の数、割合について有意な高値が認められた。誘発喀痰上清中の MPO 濃度は O ₃ 曝露後、空気曝露後よりも有意に高く、IL-6 及び IL-8 濃度は、高値であったが有意差はなく、ムチン様糖タンパク質濃度についても有意差は認められなかった。 ・誘導痰の分析は、健康な被験者における O ₃ 曝露への肺の炎症反応を調べる上で有用な非侵襲的方法となり得る。
Frampton <i>et al.</i> (1995)	平均 28 歳 人数：60 人(男性 26 人、女性 34 人) 疾患等：健康者 30 人、喘息患者 30 人 喫煙：非喫煙者	物質：H ₂ SO ₄ 、O ₃ 曝露：エアロゾル（H ₂ SO ₄ 又は NaCl）を曝露した 24 時間後に O ₃ を曝露（0.08、0.12、又は 0.18 ppm）。被験者は計 4 組のエアロゾル-O ₃ の組み合わせ（2 種類のエアロゾル×2 種類の O ₃ 濃度）を二重盲検で無作為順に 2~4 週間あけて受けた。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：H ₂ SO ₄ 、NaCl：100 µg/m ³ O ₃ ：0.08 ppm、0.12 ppm、0.18 ppm 運動：間欠運動（運動 10 分、休憩 20 分） 換気量：健康者 33.3~40.4 L/min、喘息患者 30.6~36.2 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：エアロゾル曝露前、曝露終了直後、O ₃ 曝露前、曝露中、曝露終了後、曝露終了 2 時間後、曝露終了 4 時間後 ・SGaw：エアロゾル曝露前、曝露終了後、O ₃ 曝露前、曝露終了後 ・症状：エアロゾル曝露終了後、O ₃ 曝露終了後	・健康者においては、H ₂ SO ₄ 又は NaCl のエアロゾル曝露後や O ₃ 曝露後の呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、SGaw）に影響はみられず、O ₃ 曝露に対する明確な曝露-反応関係もみられなかった。 ・喘息患者においては、H ₂ SO ₄ 曝露後の O ₃ 曝露では、NaCl 曝露後の O ₃ 曝露（O ₃ 濃度：0.18 ppm）と比較して、平均 FVC の軽度の低下を認めた。喘息患者の O ₃ 曝露への反応の個人差は大きかった。 ・分散分析により、喘息患者と健康者の違いや、エアロゾルの種類の違いによる呼吸機能への影響の違いを検討した。エアロゾルとして NaCl を曝露したケースと H ₂ SO ₄ を曝露したケースでは、O ₃ 曝露直後と 4 時間後の FVC に有意差がみられた。喘息患者と健康者では、O ₃ 曝露直後の FVC の減少に有意差があった。また、O ₃ 曝露 4 時間後の FEV ₁ では、O ₃ の曝露濃度に関連した変化傾向に、喘息患者と健康者の有意差が認められた。 ・症状については、健康者、喘息患者共にエアロゾル曝露後及び O ₃ 曝露後の症状についてエアロゾルの種類による差は認

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>められず、O₃ 曝露濃度に対する明確な関係も認められなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 喘息患者の呼吸機能の反応は、健康者の反応とは異なることが明らかとなった。
Gong and Tierney (1995)	<p>59～71 歳 人数：男性 19 人 疾患等：健康者 10 人、COPD 患者 9 人 喫煙：健康成人の半数、全 COPD 患者が過去の喫煙歴あり(禁煙後 2 年以上経過)</p>	<p>物質：O₃ 曝露：FA と O₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 7 日以上あけ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.24 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：VE:20 L/min (サイクリング時平均 19 L/min、歩行時平均 21 L/min だったが、この間には有意差があった(p=0.01)。安静時の平均流量は、10 L/min だった。)</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV₁)：曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了直後、曝露終了の 30、60 分後 ・SRaw：曝露前、曝露終了直後 ・気道反応性(メサコリン負荷試験)：曝露終了 60 分後(健康者のみ) ・症状スコア：曝露前、曝露中毎時 ・SaO₂：曝露前、曝露中 30 分毎、曝露終了直後</p>	<ul style="list-style-type: none"> FA 曝露に比して O₃ 曝露により FEV₁ が減少し、その減少量は経時的に増加する傾向を示した。FA では、曝露後半に機能が回復する傾向にあったが、O₃ では、曝露後半、FEV₁、FVC は維持あるいは更なる低下を示す傾向にあった。 O₃ 曝露と FA 曝露で FVC は有意な差があったが、機能低下が曝露前から生じていた点から、O₃ の影響は明らかとはいえない。 FVC については曝露濃度-時間の相互作用には有意差がなく、FEV₁ では有意差がみられた。 健康成人と COPD 患者で、O₃ の影響に有意差がみられなかった。曝露濃度、時間、健康状態のいずれの相互作用も有意ではなかった。しかし、O₃ による FEV₁ 平均減少率は、COPD 患者群では健康者群の 2 倍以上になり、COPD 患者数が増えれば有意差が出た可能性がある。O₃ による FEV₁ の減少量は、COPD 患者に比して健康成人で大きかった(COPD 患者 72mL、健康成人 112mL)。 FVC と FEV₁ に関して、COPD 患者と健康者の間に有意差がみられた(p<0.0001)。また、健康状態と時間の相互作用についても有意差があり(p<0.05)、O₃ 有無に関わらず COPD 患者は健康者よりも機能低下が大きかった。 以上により、健康成人群と COPD 患者群間において、O₃ 曝露に対する一時的呼吸機能低下(FEV₁ 減少)に関する結果は、明らかに異なっていた。 O₃ は気道抵抗や症状には有意な影響を与えず、血液の SaO₂ への影響は小さく、一時的だった。
Hiltermann et al. (1995)	<p>健康者群：20～44 歳、喘息患者群：22～27 歳 人数：健康者 6 人(男性 5 人、女性 1 人)、喘息患者 6 人 疾患等：健康者と喘息患者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：ろ過空気、O₃、ろ過空気の順に間隔を 1 週間空け、単盲検により曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV₁：曝露前、曝露直後、曝露終了後のサルブタモール吸入後、曝露終了 12 時間後 ・PC₂₀(FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度)、MFEV₁(メサコリン投与後の FEV₁ の最大低下率)：曝露終了 12 時間後メサコリン吸入試験</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露直後に喘息患者 1 人以上に息切れ、咳状があった。 O₃ 曝露直後の FEV₁ は、曝露前と比較して健康者群で 15.3±3.7%、喘息患者群で 15.2±4.0%低下したが、サルブタモール吸入により回復し、12 時間後には低下はみられなかった。 曝露終了 12 時間後のメサコリン用量反応曲線は、健康者群、喘息患者群ともに O₃ 曝露とろ過空気曝露の有意差が観察され、健康者群で喘息患者群より影響が有意に大きかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			<ul style="list-style-type: none"> 喀痰中細胞数：曝露終了 12 時間後喀痰採取 症状（息切れ、咳） 	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露後の MFEV₁ はろ過空気曝露後と比較して有意に大きく、健康者群と喘息患者群で有意差はみられなかった。健康者、喘息患者ともろ過空気曝露 1 回目と 2 回目に有意な差はみられなかった。O₃ 曝露後、PC₂₀ のろ過空気と比較して有意な低下が健康者群で認められた。 喀痰中細胞については、両群とも O₃ 曝露後に好中球の割合が有意に上昇した。呼吸機能の変化と喀痰中細胞の変化との相関はなかった。O₃ 曝露 1 週間後のろ過空気曝露後には、すべての変化がベースライン値に戻っていた。
Horstman <i>et al.</i> (1995)	<p>18～35 歳 人数：30 人(喘息患者は男性 7 人、女性 10 人。健康者の性別記載なし) 疾患等：健康者 13 人、喘息患者 17 人 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：FA と O₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 1 週間以上あげ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：7.6 時間 濃度：0.16 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：VE: 26～32 L/min</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC%)、FEF_{25-75%}、FEFmax)：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了後 3 日間（喘息患者のみ） ・呼吸機能 (Vtg、SVC(ゆっくりな VC)、IC、ERV、FRC、RV、TLC)：曝露前、曝露終了直後 ・呼吸器症状：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了後 3 日間（喘息患者のみ） ・運動 (VE、VO₂、HR)：曝露中</p>	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ および FEV₁/FVC% は、O₃ 曝露により、健康者(-9.8%、-1%)より喘息患者(-19.4%、-6.2%)で顕著に減少した。FVC の低下は健康者と喘息患者で有意な差はなかった。 喘息患者では曝露後 17 人中 9 人に喘鳴がみられたが、健康者にはなかった。 喘息患者 17 人中 6 人は、曝露前又は曝露中又は両方で β-agonist 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 O₃ による呼吸機能の低下が大きかった。 O₃ 高反応性の喘息患者 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%FEV₁ と FEV₁/FVC% がより低かった。 以上の結果から、喘息患者は健康者と異なり、O₃ による呼吸機能低下の一部は気管支収縮と関連し、喘息患者の O₃ 反応性はベースラインの FEV₁、FEV₁/FVC に依存していることが示唆される。
Weinmann <i>et al.</i> (1995a)	<p>18～35 歳 人数：男性 64 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露： ・150 分曝露群：O₃ 曝露 150 分 15 人。 ・130 分曝露群：O₃ 曝露 130 分 49 人。うち 26 人に後日ろ過空気曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：150 分または 130 分 濃度：0.35±0.006 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分）。130 分群では最後の休憩を 10 分に短縮。 換気量：FVC の約 10 倍</p>	<p>組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、FEF_{25-75%}、FEF_{25-75%}/FVC)： -150 分群：曝露前後 -130 分群：曝露前、曝露中運動終了 10 分後、曝露終了 10、25 分後。 ・症状：曝露前後 ・SaO₂、HR：曝露中休憩時 ・fR、VT：曝露中</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露直後の FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、FEF_{25-75%}、FEF_{25-75%}/FVC は被験者全体の平均として曝露前と比較し有意に減少したが、曝露終了 25 分後には終了直後と比較し FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} は有意な回復を示した。FEF_{25-75%} は回復が弱くベースラインよりも 19% 低い値であった。 FEF_{25-75%} において O₃ が FVC に及ぼす交絡影響を補正するための分析の結果、FEF_{25-75%} の低下が認められたが、その時間経過は O₃ による FVC 変化の時間経過とは異なり、FVC の変化では説明できなかった。 運動中の換気パターンについて、運動のみの影響を補正するため、O₃、ろ過空気両方の曝露を受けた 26 人について fR、VT の変化を比較すると O₃ 曝露とろ過空気曝露で有意

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>な差があり、O₃による換気パターンの変化は、曝露中、曝露後のFVC、FEV₁変化と弱い相関を示した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • O₃曝露により咳、息切れ、深呼吸時の痛み又は不快感が増したが、重症度は変動が大きかった。呼吸器症状と呼吸機能変化との有意な相関がみられた。 • O₃曝露中のSaO₂は、ろ過空気と比較し有意に低下した。 • 以上の結果から、O₃曝露による呼吸機能反応において小気道の内因的な狭窄化が重要な要素であることが示唆される。
Weinmann <i>et al.</i> (1995b)	21～29歳 人数：8人(男性7人、女性1人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を4～54週間の間隔を空けて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：130分 濃度：0.35 ppm 運動：間欠運動(運動30分、休憩30分、最後10分休憩) 換気量：FVCの約10倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： • 呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、(isoV)FEF _{25-75%} 、Vmax50、Vmax75、FRC、RV)： ベースライン、曝露前、曝露後、曝露終了25分後、21～24時間後 • 気管支鏡検査(末梢気道抵抗Rp)、BALF、BW(好中球割合、フィブリノゲン、アルブミン、PGD ₂ 、PGE ₂ 、PGF _{2α} 、9α-11βPGF ₂ 、6-keto PGF _{1α} 、TxB ₂ 、キニン濃度)：曝露終了24時間後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃曝露直後、ベースラインと比較しFVC及びFEV₁は有意に低下したが、曝露終了25分後には回復がみられ、24時間後には有意な低下は認められなかった。FEV₁/FVCは24時間後まで有意な低下が認められ、持続的な閉塞が示された。 • O₃曝露後、ろ過空気と比較してBALF及びBW中の好中球の割合、フィブリノゲン、アルブミン、PGE₂(BALFのみ)、PGF_{2α}、キニン(BALFのみ)の濃度はろ過空気と比較して有意に高く、マクロファージの割合は有意に低かった。 • O₃曝露終了25分後及び24時間後の(isoV)FEF_{25-75%}減少率は、血管透過性変化のバイオマーカーであるBALF中フィブリノゲン濃度上昇と密接な相関を示した。 • 小気道又は末梢気道に限定的な測定値であるRpは8被験者中7人でO₃曝露の影響を受けなかった。Rpが変化しなかったのは、これらの気道部位にO₃が十分に侵入しなかったこと、あるいはアトロピン及びリドカイン投与を伴う気管支鏡検査によりO₃影響が相殺されたことが原因の可能性もある。ろ過空気曝露後のRpとO₃曝露後の呼吸機能値の変化との相関についても予測外の結果であった。 • O₃曝露直後の末梢気道機能障害は、肺炎症のマーカーであることを示唆している。
Weinmann <i>et al.</i> (1995c)	18～35歳 人数：24人(男性12人、女性12人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を20日間以上の間隔を空けて無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：130分 濃度：0.35 ppm 運動：間欠運動(運動30分、休憩30分、最後10分休憩) 換気量：FVCの約10倍	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： • FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、Vmax50、Vmax75、VisoV： 曝露前、曝露中、曝露終了後0分、10分、25分、21～24時間後 • He-O ₂ 、多呼吸N ₂ 洗い出しMBNW、FRC、RV：曝露前、曝露終了後25分、24時間後	<ul style="list-style-type: none"> • FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、Vmax50、Vmax75、VisoV、RV、症状においてろ過空気、O₃への反応に性差はなく男女合わせて解析した。MBNW曲線に関しては、女性のデータを含めると曝露前の値の変動が大きく男性のみで解析した。 • FVC、FEV₁はO₃曝露中は低下し、曝露終了10分後わずかに回復、24時間後には更に回復したが曝露前より低い値だった。(isoV)FEF_{25-75%}、(isoV)Vmax50、(isoV)Vmax75は曝露終了25分後に有意な低下がみられ、24時間後に回復はみられなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			<ul style="list-style-type: none"> ・症状：曝露前、曝露終了時、曝露終了24時間後(17人のみ) ・fR、VT、HR：曝露中 ・SaO₂：曝露開始5分、終了前5分 	<ul style="list-style-type: none"> ・曝露前との比較でO₃曝露終了25分後、24時間後のNMBW曲線からN₂洗い出しの遅延が認められた。 ・SaO₂はO₃曝露によりろ過空気よりも有意に大きく低下した。 ・咳の認識と曝露25分後のFVC、(isoV)FEF_{25-75%}、息切れの認識と曝露25分後のFVCは負の相関であったが24時間後には症状と呼吸機能との相関はなかった。 ・以上の結果からO₃誘導の等容積流速低下は、末梢気道機能障害を示唆し、O₃急性曝露後に炎症と同様の経時変化をたどり24時間持続すると考えられる。
Balmes <i>et al.</i> (1996)	22~38歳 人数：20人(男性14人、女性6人) 疾患等：健康者 喫煙：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)	物質：O ₃ 曝露：4週間以上の間隔をあけてろ過空気、0.2 ppm O ₃ を単盲検法で無作為順に曝露。 パターン：延長曝露 (>2時間) 曝露時間：4時間 濃度：0 ppm、0.2 ppm 運動：間欠運動(運動50分、休憩10分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、SRaw)：曝露前、曝露中休憩期間、曝露後 ・症状スコア：曝露前後 ・PALF、BALF、BAL気管支画分における総細胞数、細胞分画(好中球の割合)、総タンパク量、フィブロネクチン、IL-8、GM-CSF：曝露終了18±2時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露前後のFEV₁、FVCの平均変化率は高感受性群と低感受性群の間で統計学的に有意な差があった。 ・全被験者ではO₃曝露前後でSRawおよび下気道症状に有意差があったが、高・低感受性群間に有意差はなかった。 ・O₃曝露はろ過空気と比較して、PALFで好中球の割合、気管支画分で好中球の割合、総タンパク質、IL-8の濃度、BALFで好中球の割合、総タンパク質、フィブロネクチン、GM-CSFの濃度に有意差があったが、高感受性群と低感受性群との間に有意差はなかった。 ・BALF中の好中球の割合および総タンパク質とFEV₁、FVCとの間には有意な相関は認められなかったが、SRawとの間では有意な相関があった (r=0.67、r=0.46)。 ・以上の結果から、O₃誘発の症状、気道傷害/炎症はFEV₁及びFVCの低下と相関しないことが示された。
Coffey <i>et al.</i> (1996)	18~35歳 人数：11人(検査実施のタイミングは曝露直後3人、曝露終了2時間後3人、4時間後5人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.4 ppm O ₃ を2週間以上あけて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、SRaw)：曝露終了直後、2時間後、4時間後のいずれか1回・呼吸器症状：曝露直後・BALF(細胞分画、細胞生存率、エイコサノイド)：曝露終了直後、2時間後、4時間後のいずれか1回 ・肺胞マクロファージのアラキドン酸代謝： <i>in vitro</i> 。曝露4時間後(4人)肺胞マクロファージ。	<ul style="list-style-type: none"> ・全被験者がO₃曝露後に咳および呼吸困難を訴えた。 ・O₃曝露によりろ過空気と比べてFEV₁、FVCは有意に低下し、SRawは有意に増加した (p<0.05)。呼吸機能の変化は曝露2時間後に最大で4時間後にはベースラインへ戻る傾向があったが曝露直後、2時間後、4時間後の間で有意差はなかった。 ・BALF中のマクロファージの割合はO₃曝露4時間後にろ過空気曝露より有意 (p<0.05)に減少し、好中球の流入(割合)はO₃曝露直後から4時間後まで有意に増加した。エイコサノイド濃度では、LTC₄はO₃曝露によりろ過空気曝露に比べて有意に増加し、LTB₄は曝露直後、2時間後で有意に増加したが、4時間後にはベースラインに戻った。PGE₂、TxB₂はO₃曝露で変化しなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後の肺泡マクロファージにおいて <i>in vitro</i> での 5-リボキシゲナーゼ代謝はろ過空気曝露と比べて有意に増加したが ($p<0.05$)、シクロオキシゲナーゼ代謝物は変化しなかった。 ・ これらの結果は、O₃ 曝露後の肺において 5-リボキシゲナーゼ経路が活性化することを示し、肺泡マクロファージが気道炎症および閉塞を促進するロイコトリエンの生成に関与している可能性を示唆している。
Foster and Stetkiewicz (1996)	26±2 歳 人数：9 人(男性 8、女性 1 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 5 日間以上の間隔を空けて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：130 分 濃度：150～350ppb (初期濃度 150→最大濃度 350→初期濃度 150 の三角状波の繰り返し) 運動：間欠運動 (運動 10 分、休憩 10 分) 換気量：FVC の約 8 倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ ^{99m} Tc-DTPA 粒子クリアランス (速度、分布(C/P 比(中心部/末梢部))：曝露終了の 19±1 時間後に粒子噴霧し 2 時間観察 ・ 呼吸機能 FVC、Vtg、FEV ₁)：曝露前、曝露終了直後、18～20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 曝露の 19±1 時間後にエアロゾル噴霧により上皮表面に沈着させた ^{99m}Tc-DTPA を γ 線カメラ画像解析し、クリアランス動態を測定した結果、後期において、O₃ 曝露 19±1 時間後から 120 分間の肺クリアランスは有意に増加した。部位別分析では、O₃ 曝露後の末梢 (肺門を除く) 及び肺尖からの ^{99m}Tc-DTPA クリアランスは、ろ過空気曝露後と比較し有意に増加したが、肺基底部では有意差を認めなかった。 ・ O₃ 曝露直後の FEV₁、FVC は曝露前より有意に低下し、曝露 18～20 時間後の FEV₁ は曝露前より軽微だが有意に減少した。 ・ O₃ 曝露直後の FVC、FEV₁ 低下、又は 18-20 時間後の FEV₁ 低下と 19±1 時間後の ^{99m}Tc-DTPA クリアランスとの間には関連が認められなかった。 ・ 以上の結果から、肺上皮透過性は O₃ 曝露 18～20 時間後に変化し、傷害は局所的であり、肺基底部では O₃ に対する応答の経時変化が異なる又は適応することが示唆された。
Foster <i>et al.</i> (1996)	平均 25.5±3.5 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA 曝露、O ₃ 曝露の順にクロスオーバーで 7 日間以上あけ曝露。 パターン：反復曝露、三角波 曝露時間：130 分×3 日 濃度：0.25～0.45 ppm (段階変化、0.362 ppm の定常曝露相当) 運動：間欠運動 (運動 10 分、休憩 10 分) 換気量：累積分時換気量が FVC の約 8 倍になるように設定	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ 血清レチノール・血清 α -トコフェロール、T リンパ球増殖能：曝露前、曝露終了直後、曝露 3 日目の曝露終了 18～20 時間後 ・ 呼吸機能 (FVC, FEV ₁ , 呼吸数, VT)：曝露前、曝露終了直後、曝露 3 日目の曝露終了 18～20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により血清 α-トコフェロールが、FA 曝露と比較し、曝露 3 日目の曝露終了 20 時間後において有意に減少した。 ・ T リンパ球の増殖能において、マイトジェン活性 (ConA による) された T リンパ球は、FA 曝露又は曝露前に比較して、O₃ 曝露 3 日の 18～20 時間後に芽球化活性が 61% 上昇した。 ・ FEV₁、FVC は、O₃ 曝露後、曝露前と比較し有意に減少した。 ・ O₃ 曝露により呼吸パターンの変化もみられ、運動中の呼吸数は増加し、VT は減少した。 ・ 機能的指標と呼吸パターン、生化学および細胞マーカーでみられた反応に相関はみられなかった。
Hazucha <i>et al.</i> (1996)	20～32 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：事前投与なし、抗炎症剤(イブプロフェン)またはプラセボ(ショ糖)の事前投与の計 3 回の O ₃ 曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露前の FEV₁ は事前投与がイブプロフェンとプラセボで差は無く、イブプロフェン、プラセボは O₃ 曝露前の呼吸機能に影響しなかった。プラセボ投与では O₃ 曝露後の FEV₁ は

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		を 5 週間以上の間隔をあけて実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：60 L/min (30 L/min/m ²)	•呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、SRaw)：事前投与前、曝露前後、BALF 採取約 3 時間後 •症状：曝露前後 •血液(血漿中イブプロフェン濃度)：事前投与前、曝露前後採取 •BALF(細胞分画、可溶性メディエーター、タンパク質、イブプロフェン濃度)：曝露終了 45 分～1 時間後採取	曝露前と比べ 17%有意に低下したが、イブプロフェン投与では O ₃ 曝露後の低下は有意ではなかった。 •SRaw は O ₃ 曝露前後でプラセボ投与で 56%、イブプロフェン投与で 47%有意に増加したが、投与物質による差は有意ではなかった。 •O ₃ 曝露後の BALF 中の可溶性メディエーターについては、イブプロフェンの事前投与によりプラセボと比べ、PGE ₂ 、TxB ₂ が有意に減少し、タンパク質では IL-6 のみが有意に減少した。O ₃ 曝露後の BALF 中の主な細胞の割合のいずれもイブプロフェンとプラセボの事前投与の間にも有意差はなく、BALF 中の成分と呼吸機能との間にも相関はなかった。 •イブプロフェンは O ₃ による気道中 PGE ₂ 、TxB ₂ の増加を阻害し、FEV ₁ の反応を緩和したが、O ₃ による SRaw、好中球の割合の上昇には影響せず、好中球の割合の上昇と FEV ₁ の反応との直接の関連はないと考えられる。
Jorres <i>et al.</i> (1996)	人数：46 人 疾患等： •アレルギー性喘息患者群 平均 26 歳 24 人(男性 13 人、女性 11 人) •アレルギー性鼻炎患者群 平均 25 歳 12 人(男性 6 人、女性 6 人) •健康者群 平均 23 歳 10 人(男性 5 人、女性 5 人) 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：5 日間の試験の第 2 日に O ₃ 曝露し、第 4、5 日にろ過空気、O ₃ を無作為順、単盲検で曝露。第 2 日と第 3 日の間は 2 週間以上、第 3、4、5 日の間隔は 4 週間以上とする。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：250ppbO ₃ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：ろ過空気：平均 29.8 L/min O ₃ 曝露：第 2 日平均 30.0 L/min、第 4、5 日平均 29.7 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： •PC ₂₀ FEV ₁ (FEV ₁ を 20%低下させるメサコリン濃度)：第 1 日午後、第 2 日曝露終了後、第 4.5 日曝露前後 1 時間時にメサコリン吸入負荷試験実施 •PD ₂₀ FEV ₁ (FEV ₁ を 20%低下させるアレルギー用量)：第 3 日午後、第 4.5 日曝露後のメサコリン吸入負荷試験後にアレルギー負荷試験実施 •呼吸機能 (FEV ₁ 、VC)：第 1 日、第 2、4、5 日曝露前、曝露中各運動期間終了直後、曝露終了 1 時間後、メサコリン/アレルギー負荷試験の前 •症状スコア：曝露前、曝露中各運動期間終了直後、曝露直後、曝露終了 1、6、24 時間後	•上気道、下気道、一般の症状スコアの曝露前後の変化は、ろ過空気と O ₃ の間で有意に異なった。 •FEV ₁ はろ過空気と比べ喘息患者群 12.5%、鼻炎患者群 14.1%、健康者群 10.2%の O ₃ 曝露による有意な低下が認められたが、群の間に有意差はなく、呼吸機能変化と症状スコア変化は相関しなかった。 •喘息患者群の PC ₂₀ FEV ₁ は O ₃ 曝露後、曝露前と比べて有意に低く、メサコリン用量反応関数勾配は有意に高かった。第 2 日の O ₃ 曝露後の PC ₂₀ FEV ₁ は第 1 日よりも有意に低く、勾配は有意に高かった。鼻炎患者群、健康者群では O ₃ 曝露による有意な影響はなかった。 •喘息患者群の O ₃ 曝露後の PD ₂₀ FEV ₁ はろ過空気曝露後、第 3 日と比較し有意に低かった。鼻炎患者群では O ₃ とろ過空気の間で曝露後の PD ₂₀ FEV ₁ に有意な差があったが、健康者群では有意差はなかった。 •喘息患者群では O ₃ 曝露による呼吸機能変化、メサコリン吸入負荷試験結果、アレルギー吸入負荷試験結果は互いに相関しなかった。O ₃ 曝露による PD ₂₀ FEV ₁ 変化とベースラインのアレルギー反応性、FEV ₁ の相関もなかった。鼻炎患者群においてもベースライン値と O ₃ による呼吸機能低下、メサコリンへの反応性の間に関連はみられなかった。
McDonnell (1996)	①18～30 歳②18～35 歳 ④18～35 歳 健康者 130 人	物質：O ₃ 曝露：レビュー。 パターン：単回曝露、延長曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： •呼吸機能(FEV ₁)	•O ₃ の急性期曝露における反応性と個人間での変動に関する実験研究 (①～⑤) をレビューし、O ₃ の曝露濃度、時間、年

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	男性 535 人 喫煙：①②非喫煙 その他：レビュー文献は、①McDonnell <i>et al.</i> (1983)、②McDonnell and Smith 1994、③McDonnell <i>et al.</i> (1985)、④McDonnell <i>et al.</i> (1993)、⑤McDonnell <i>et al.</i> (1995)	曝露時間：①③④2 時間、②⑤6.7 時間 濃度：①③④：FA、0.12、0.18、0.24、0.3、0.4 ppm ②⑤：FA、0.08、0.1、0.12 ppm 運動：間欠運動（①激しい運動 15 分と休憩 15 分、②⑤適度な運動 50 分と休憩 10 分） 換気量：VE①：65 L/min ②⑤：40 L/min	臓器：エンドポイント	<p>年齢の違いによる呼吸機能減少に対する個人のリスクの方程式を示した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ①②は、曝露の濃度、曝露時間と呼吸機能（FEV₁の減少量を%で示した）の反応特性は濃度と持続時間に依存して低下することを示した。ヒストグラムでみると曝露濃度や持続時間の増加は、被験者の分布を FEV₁減少の方にシフトさせるが、対称分布から高反応側に裾が長い非対称分布に変化したとしている。 ③は、個々の反応性の違いは、個人特有の違いなのか、測定ミスなのかを調べるため、期間を空け(平均 33 日)、同条件で再曝露した結果、同じような FEV₁減少結果が得られ、個人の反応性には高い再現性があることが示されたとしている。 ④は、個人の反応性を予測するために公式化し、高年齢のほうが反応が小さい傾向にあるとした。 ⑤は、C(濃度)、T(時間)、FEV₁変化量の相関関係を用いた個人レベルの評価をするために公式化したところ、年齢とも有意に相関していた。 結論として、一般的な公式として示した予測モデルは、短期、急性、可逆的影響に限定され、長期・慢性的健康影響モデルには疫学的データが必要である。
Scannell <i>et al.</i> (1996)	18~33 歳(平均 26 歳) 人数：18 人(男性 12 人、女性 6 人) 疾患等：喘息患者 喫煙：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)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 4 週間以上間隔をあけて単盲検、無作為順に曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動(運動 50 分、休憩 10 分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、SRaw)：曝露前、曝露中の各休憩期間、曝露後 ・症状スコア：曝露前後 ・BALF、BALF 気管支画分、PALF(細胞分画、総タンパク質、LDH、フィブロネクチン、IL-8、GM-CSF、MPO、TGF-β2 の濃度)：曝露終了 18±2 時間後採取	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露により FEV₁、FVC は有意に低下、SRaw および下気道症状スコアは有意に増加した。 O₃曝露後、PALF 中の好中球の割合、BALF 気管支画分の好中球の割合、総タンパク質、IL-8 の濃度、BALF 中の好中球の割合、総タンパク質、LDH、フィブロネクチン、IL-8、GM-CSF、MPO の濃度がろ過空気曝露後の値と比較して有意に上昇した。 同じプロトコルによる研究(Balmes <i>et al.</i> (1996)、Aris <i>et al.</i> (1995))の健康者と比較すると、O₃曝露前後の呼吸機能や下気道の症状スコアの変化に有意差はなかったが、喘息被験者では SRaw の増加がより大きくなる傾向があった。対照的に、BALF 中の好中球の割合、総タンパク質濃度の O₃曝露による上昇は喘息被験者の方が有意に大きかった。
Seal <i>et al.</i> (1996)	18~35 歳 人数：男女 372 人(年齢分析 371 人、社会経済的地位(SES)影響 352 人、月経周期影響 150 人) 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気を含む 6 濃度のうち 1 濃度を無作為、二重盲検で曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：2.33 時間	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：曝露前、最終運動終了 15 分後	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ の O₃曝露前後の変化率(ΔFEV₁%)は O₃曝露を含む 3 パラメータロジスティックモデルに R²=0.33 で適合した。 モデルに年齢を加えたところ、被験者が若いほど FEV₁ は大きく減少し、調査範囲内の年齢は O₃曝露に対する反応性に影響すると結論付けた。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者	濃度：0.12 ppm、0.18 ppm、0.24 ppm、0.30 ppm、0.40 ppm 運動：曝露開始から2時間間欠運動（運動15分、休憩15分）。 換気量：25 L/min/m ²		<ul style="list-style-type: none"> 父親の学歴に反映されるようなSESもO₃曝露に対するFEV₁の反応に影響を与えるとみられ、中SES群の反応性が最も高かった。 月経周期はO₃曝露に対する反応性に影響を及ぼさなかった。
Adams and Ollison (1997)	19～25歳 人数：12人（男性6人、女性6人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：7種類の曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に4日以上あけ曝露。 ①O ₃ 定常曝露、②FA曝露、③O ₃ 急性三角波曝露（カリフォルニア州Azusaの日内濃度変動を模した曝露）、④O ₃ 延長三角波曝露（ニュージャージー州の日内濃度変動を模した曝露）、⑤ロサンゼルス屋外建設労働者を模したVEでのO ₃ 定常曝露、⑥屋外サマーキャンプの子供の活動パターンを模した④に類似した三角波曝露、⑦郵便配達員を模したVE及び曝露パターン：延長曝露（定常、三角波） 曝露時間：6.6時間 濃度：①⑤0.12 ppm、③0.07～0.16 ppm（平均0.12 ppm）、④⑥0.115～0.13 ppm（平均0.12 ppm）、⑦平均0.0813 ppm 運動：間欠運動（運動50分、休憩13分、昼食休憩25分） 換気量：VR：①～④は32.2～34.2 L/min（20 L/min/m ² ）、⑤は27.8～42.4 L/min、⑥は18.4～22.1 L/min、⑦は12.8～19.4 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} ）：曝露直前、曝露直後 ・VE、VT、呼吸数：曝露中 ・呼吸器症状：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> VEの大きさは⑤>①②③④>⑥⑦であり、有効O₃ドースは、⑤>①③④>⑥⑦>②（FA）であった。 平均O₃曝露濃度がいずれも0.120 ppmであった定常波曝露（①）と、0.07～0.16 ppmの濃度範囲の三角波曝露（③）、0.115～0.13 ppmの濃度範囲の三角波曝露（④）、及びよりVEの高い定常波曝露（⑤）では、FA曝露（②）及び0.081 ppmの低濃度曝露（⑦）に対し、FEV₁が有意に低下したが、有効O₃ドースが異なる①③④⑤間で影響に有意な差はみられなかった。FVC、FEF_{25-75%}も同様であった。 ④と同じ三角波曝露をより低いVEで曝露した⑥、他より低い平均曝露濃度（0.0813 ppm）と低いVEで曝露した⑦は、呼吸機能、呼吸器症状共に、FA曝露に対し有意な差はみられなかった。
Foster et al. (1997)	25.4±2歳 人数：男性15人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を平均8週間の間隔を空けて無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：130分 濃度：351±6ppb	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、Vtg、レジデントガス（N ₂ ）多呼吸洗い出し法による終末呼出N ₂ 曲線 勾配：曝露前、曝露終了直後、曝露24時間後	<ul style="list-style-type: none"> 終末呼気の窒素呼出曲線の勾配は、ろ過空気曝露による変化はなく、O₃曝露後に曝露前と比較し平均で24%有意に低下した。O₃曝露終了24時間後、半数の被験者にN₂呼出の遅延が認められた。 FVC、FEV₁は、曝露前と比較しO₃曝露後にそれぞれ12%、14%と有意(p<0.05)に低下した。O₃曝露による

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分、最後 10 分休憩） 換気量：FVC の約 10 倍の分時換気量		FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} の変化は、N2 呼出勾配の変化と相関しなかった。 ・ FVC、FEV ₁ における急性変化は、より主要な気道内の刺激及び神経系のメカニズムと関連していると考えられる一方、本研究で認められた N2 洗い出しへの影響はより末梢部の気道の傷害、透過性亢進、炎症を示している可能性があり、O ₃ 曝露による気道への炎症反応の遅延性を支持する結果と思われた。
Frampton <i>et al.</i> (1997)	18～40 歳 人数：90 人（追加曝露 39 人） 疾患等：健康者 喫煙： ・喫煙者 34 人(男性 28 人、女性 6 人。平均 28 歳) ・非喫煙者 56 人(男性 36 人、女性 20 人。平均 25 歳)	物質：O ₃ 曝露： 1)全員に O ₃ 曝露 2)1)での反応者(FEV ₁ 低下 \geq 15%)中 16 人と非反応者(FEV ₁ 低下 \leq 5%)中 23 人に追加でろ過空気 1 回、O ₃ 2 回の曝露を 3 週間以上の間隔をあけて無作為順、二重盲検で実施 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.22 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 換気量：25 L/min/m ² ・非喫煙者 平均 39.4 – 45.3 L/min ・喫煙者 平均 42.6 – 45.6 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、FEF _{25-75%})、SGaw：曝露前、曝露中、曝露直後、18 時間後(追加曝露の反応者のみ) 症状スコア：曝露後	・ O ₃ 曝露前後の FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} の変化率は非喫煙者よりも喫煙者の方が有意に低かった。 ・ 非喫煙者の 28.6%、喫煙者の 11.8%が O ₃ 反応者で、O ₃ 反応者では非喫煙者の方が FEV ₁ 変動は大きかった。 ・ 非喫煙者、喫煙者のいずれにおいても O ₃ 曝露による FEV ₁ /FVC の有意な低下はみられなかった。SGaw は非喫煙者ではわずかな低下、喫煙者ではわずかな上昇だった。 ・ 多重ロジスティック回帰分析により喫煙量、全被験者、非喫煙者におけるアレルギー歴と O ₃ 反応性低下との間に関連がみられた。年齢、性別及びメサコリン反応性は O ₃ 反応性の予測因子とならなかった。 ・ 主な報告症状は咳、呼吸困難、胸部圧迫、胸痛、および咽頭炎で、呼吸器症状スコアはろ過空気曝露後は非喫煙者より喫煙者で有意に高く、O ₃ 曝露後は喫煙者で低かったものの有意な差は咳のみで認められた。 ・ O ₃ 追加曝露における反応性は単回曝露における反応性と相関し、喫煙者、非喫煙者ともに一貫していた。反応者に実施した曝露終了 18 時間後の呼吸機能検査では、全員が曝露終了直後と比べ呼吸機能が回復していた。
Gong <i>et al.</i> (1997b)	59～71 歳 人数：男性 19 人 疾患等：健康者 10 人、COPD 重症患者 9 人、 喫煙：喫煙+非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 7 日以上あけ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.24 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC,FEV ₁)：曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了直後、曝露終了 30 分後、60 分後 ・SRaw：曝露前、曝露終了直後 ・気道反応性（メサコリン負荷試験）：曝露終了 60 分後（健康者のみ） ・症状スコア：曝露前、曝露中毎時	・ 健康者群に比して COPD 患者群では、O ₃ 曝露中の総 FEV ₁ 減少量は有意に大きく、O ₃ 曝露終了後の平均 FEV ₁ 低下は大きかったが有意ではなかった。両群とも、FA 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。 ・ 健康者群に比して COPD 患者群では SRaw が有意に高く、SaO ₂ が有意に低かったが、健康者、COPD 患者のいずれも O ₃ による有意な影響はみられなかった。 ・ 症状スコアは、健康者群に比して COPD 患者群で有意に多かったが、健康者、COPD 患者とも、O ₃ が症状スコアに有意な影響を与えなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			<ul style="list-style-type: none"> • SaO₂：曝露前、曝露中 30 分毎、曝露終了直後 	<ul style="list-style-type: none"> • 健康者の気道反応性も FA 曝露と O₃ 曝露で有意な差はなかった。 • 重症 COPD の有無に関わらず年配男性では最悪の環境曝露状況下で、O₃ が呼吸機能障害を引き起こす。O₃ と運動の呼吸機能障害への複合的な影響は、COPD 患者で明らかに大きい。
Gong <i>et al.</i> (1997a)	19~48 歳 人数：10 人（男性 8 人、女性 2 人） 疾患等：喘息患者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：FA を 2 日間曝露し、4 日後に O ₃ を 5 日間反復曝露し、その 4 日後と 7 日後に O ₃ を曝露した パターン：反復曝露 曝露時間：FA：3 時間/日×2 日間、O ₃ ：3 時間/日×5 日間、3 時間/日 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：VE: 32 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能(FEV₁,FVC)：曝露前、曝露中 30 分毎、曝露終了 5 分後、30 分後 • 気管支反応性(FEV₁ を 20%低下させるメサコリン量 PD₂₀)：曝露終了後 • 症状スコア：曝露前、曝露中 30 分毎、曝露終了 5 分後、30 分後 	<ul style="list-style-type: none"> • 曝露 1、2 日目までは呼吸器症状や FEV₁ の変化等は顕著に認められたが、その後徐々に改善し、5 日目には FA 曝露と同レベルまでに落ち着いた。 • 気道反応性は O₃ 曝露 1 日目に最高値を示し、その後も FA 曝露よりやや高値のまま推移した。 • O₃ への反応性には個人差があり、最初の O₃ 曝露への反応が大きい被験者ほど反復曝露への適応が遅い傾向がみられた。 • 喘息患者は健康者と同様に高頻度の高濃度 O₃ 曝露に対し適応を示すが、その適応は健康者より遅く、効果が弱い可能性が示唆された。
Krishna <i>et al.</i> (1997a)	平均 27.9 歳 人数：12 人（男性 9 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露群：ろ過空気、O ₃ を 3 週間以上の間隔をあけて無作為順、単盲検、クロスオーバーで曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.12 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • BW・BALF(総タンパク質、アルブミン、細胞数)：曝露終了 1.5 時間後採取 • 気管支生検(好中球、肥満細胞、総 T 細胞 (CD3)、T 細胞サブセット (CD8)、白血球内皮接着分子 (VCAM-1, ICAM-1, E-セレクトリン、P-セレクトリン)：曝露終了 1.5 時間後採取 • 呼吸機能(FEV₁、FVC)：曝露前、曝露終了直後 	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露とろ過空気曝露との間で、呼吸機能、BW および BALF 中の炎症を示す指標に有意な差は認められなかった。 • 生検検体中の炎症細胞数、VCAM-1、E-セレクトリン、または ICAM-1 を発現した血管の割合に O₃ 曝露とろ過空気曝露との間で有意差はみられなかった。P-セレクトリンを発現している血管の割合は O₃ 曝露後に有意に上昇した。 • 好中球が内皮へ浸潤する前に血管壁への辺縁趨向とローリングが起こるが、P-セレクトリンのアップレギュレーションは O₃ に対するこのような初期の炎症応答を表しているのかもしれない。
Krishna <i>et al.</i> (1997b)	平均 27.6 歳 人数：12 人（男性 10 人、女性 2 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露群：ろ過空気、O ₃ を 6 週間以上の間隔をあけて無作為順、二重盲検、クロスオーバーで曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • BALF 中細胞数：曝露終了 6 時間後 • 気管支生検(ニューロペプチド免疫反応性、好中球エラスターゼ陽性細胞)：曝露終了 6 時間後検体採取 	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露によって気管支上皮が傷害を受け、上皮層における感覚神経が刺激され気道へのニューロペプチドが放出されるという仮説を検証し、更にはニューロペプチド放出の初期の気管支収縮及び PMN 動員への寄与に関して検討した。 • BALF 中の PMN と線毛上皮細胞の割合は、O₃ 曝露によりろ過空気と比べて増加傾向であった。 • 気管支粘膜下層の検体において、サブスタンス P 免疫反応性は O₃ 曝露後にろ過空気と比較して有意に減少したが、CGRP と PGP 9.5 の免疫反応性、好中球-エラスターゼ陽性細胞に

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：30 L/min	・呼吸機能(FEV ₁ ,FVC)：曝露前、曝露終了15分後	<p>については、O₃曝露とろ過空気との間で有意差はみられなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> FEV₁、FVCはO₃曝露とろ過空気曝露との間で有意差は観察されなかった。しかし、O₃曝露後、サブスタンスP免疫反応性とFEV₁変化率、BALF中のPMNの割合、線毛上皮細胞の割合との間にそれぞれ有意な負の相関が観察された。 0.2 ppm O₃への短期曝露が上皮の脱落を引き起こし、上皮感覚神経を刺激してサブスタンスPを気道に放出することを示した。サブスタンスPの放出は、気管支収縮およびそれに続く好中球の気道への浸潤に寄与する可能性がある。
Liu <i>et al.</i> (1997)	18～34歳 人数：16人（男性9人、女性7人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：曝露30分前にアセチルサリチル酸(975mg)またはプラセボを経口投与した後、FAと2種類のO ₃ 曝露を無作為に2週間あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.12 ppm、0.4 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：45 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC, FEV ₁ , FEF _{50%} , FEF _{75%})：曝露前、曝露開始30分、60分、90分後、曝露終了時 ・PEFR、Raw、一酸化炭素拡散能力：曝露前、曝露終了後 ・症状：曝露前、曝露中 ・血漿中2,3-DHBA(2,3-ヒドロキシ安息香酸)、2,5-DHBA濃度：曝露終了30分後	<ul style="list-style-type: none"> FAに比べ、0.4 ppm O₃曝露後、FVC、FEV₁、FEF_{50%}、FEF_{75%}、PEFRは有意に減少し、Rawは有意に増加した。 0.4 ppm曝露では、症状数や重症度が有意に高くなった。 0.12 ppm O₃曝露での呼吸機能変化は小さかった。 FAに比べ、0.12 ppm、0.4 ppm O₃曝露後、2,3-DHBAの血漿濃度は、有意に増加した。 O₃による呼吸機能の変化と2,3-DHBA/2,5-DHBAの間には有意な相関がある。 この結果は、O₃曝露が、反応性の高いヒドロキシルラジカルを生体内で生成することを示している。サリチル酸の水酸化物は、亜臨床的なレベルでのO₃曝露量を知るための高感度バイオマーカーとして使用し得る。
McDonnell <i>et al.</i> (1997)	18～36歳 人数：男性485人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。1980～1993年の米国EPA臨床研究施設の実験データ。6段階のいずれかの濃度に3段階のいずれかの運動条件で1回曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm 運動：安静、または、間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：安静条件の研究：VE=約5 L/min/m ² 間欠運動の運動時のターゲット換	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ (O ₃ へのFEV ₁ の反応DELFEV ₁)：曝露前、曝露1時間目、曝露2時間目（曝露終了時）に3連で測定	<ul style="list-style-type: none"> 過去に発表したデータを解析し、濃度(C)、分時換気量(VE)、曝露時間(T)、および年齢を説明変数とした関数によりO₃に対する平均FEV₁反応を予測するモデルを特定することを目的とした。 4分割交差検証により12種類のモデルを評価し、過去に観測したO₃の曝露-反応特性と一致するシグモイド型のモデルを選択した。このモデルでデータを解析した結果、平均反応を正確に予測した。このモデルのより一般化した形式は、CとVEが変化する条件下での反応の予測を可能にする可能性がある。FEV₁の低下はVEよりもCの変化に敏感であるとする既存研究があるが、今回の解析では感度に差はみられなかった。また、VEを体格や肺の大きさで補正した場合にもモデルへの適合度を実質的な変化が見られなかったため、体の大きさが反応に及ぼす影響についても説得力のある証拠は得られなかった。O₃への反応は年齢とともに低下した。 FEV₁のO₃による変化と、C、E、T、および年齢との関係を定量化した生物学的に妥当な予測モデルを特定した。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		気量:中度の運動 25 L/min/m ² 、重度の運動VE=35 L/min/m ²		
Peden <i>et al.</i> (1997)	年齢記載なし 人数：8人（性別記載なし） 疾患等：喘息患者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：FAとO ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に4週間以上あげ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：7.6時間 濃度：0.16 ppm 運動：間欠運動（運動50分、休憩10分） 換気量：25 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC, FEV ₁): 曝露前、曝露終了後 ・ILF(BALFの始めの回収液)・BALFの細胞数、細胞分画、ECP、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、RANTES、フィブリノネクチン、LDH、総タンパク濃度：曝露終了18時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・0.16 ppmのO₃曝露が喘息患者の下気道での好酸球性の炎症を誘発するか否か調査した。 ・O₃曝露後、ILF、BALFともに好酸球や好中球の割合が有意に増加したが、ILFの方が特に好酸球の割合が顕著に増加した。しかし、O₃曝露により誘発された好酸球と好中球には相関関係はみられなかった。 ・FVC(-9.2%)とFEV₁(-13.6%)が大きく減少した。O₃曝露後にみられた好中球の流入と呼吸機能の低下との間に相関は観察されなかった。しかしながら、ILF中の好酸球の割合の増加とFEV₁の低下率との間にほぼ有意な相関関係がみられた。 ・アレルギーを持つ喘息患者は、O₃曝露により下気道の好酸球性炎症の増加を示した。
Christian <i>et al.</i> (1998)	23~37歳 人数：15人（男性9人、女性6人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ の単回曝露と反復曝露を無作為順に4週間以上あげ曝露。 パターン：単回曝露、反復曝露 曝露時間：4時間、4時間×4日 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動30分、休憩30分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw,FVC,FEV ₁): 曝露前、曝露終了後、単回曝露終了20時間後、反復曝露終了20時間後 ・症状：曝露前、曝露終了後 ・BF(BALF気管支画分)、BALF中の細胞、総タンパク質、LDH、フィブロネクチン、IL-6、IL-8、GM-CSF：単回曝露終了20時間後、反復曝露終了20時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・単回O₃曝露により呼吸機能の低下(FEV₁、FVC)、SRawの増加、炎症が惹起され、その程度は、4日間の反復曝露では軽減した。 ・BFでは、好中球数とフィブロネクチン濃度が、BALFでは、総細胞数、好中球数、フィブロネクチン、IL-6濃度が、それぞれO₃の単回曝露より4日間の反復曝露後に有意に減少した。 ・O₃の反復曝露では、近位の気道と遠位の肺の両方において、O₃に対する炎症反応の適応が生じることが示唆された。
Gong <i>et al.</i> (1998a)	平均45±4歳 人数：45人（男性16人、女性29人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：高O ₃ 濃度地域を対象に1977~1978年(t1)、1982~1983年(t2)、1986~1987年(t3)に呼吸機能検査を行い、一部被験者については1989年(t4)に曝露実験を行った。曝露実験ではO ₃ 、清浄空気を1週間以上の間隔をあけて無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC): 曝露直前、曝露終了の5分後。 ・気管支反応性：FEV ₁ が曝露前の80%以上に回復後。	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁、FVCの平均値は先行調査2回の間(t1~t2:約5年)に大きく有意に減少したが、今回の研究との間(t2~t3:約5年)はわずかな上昇で有意差はなかった。についても同様であった。FEV₁/FVCの値は安定して減少し、その変化は分散分析では3時点間すべてにおいて有意、多重比較ではt2~t3間は有意であったが、t1~t2間では有意差はなかった。FEV₁、FVCの変化はt1~t2間で有意であった。個人のFEV₁のt2~t3間の変化はt1~t2間の変化と小さな負で有意な相関がみられた。 ・0.4 ppm O₃曝露後の呼吸機能(FEV₁、FVC)は、曝露前と比較して軽度だが有意に低下した。O₃曝露前後の呼吸機能変化は、清浄空気よりも有意に大きな減少であった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30 L/min		<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露による気管支反応性変化は、と清浄空気曝露後と比較し有意ではなかった。 ・ 以上の結果から、O₃ 急性曝露に対する反応と慢性曝露に対する変化との間に相関は見いだせなかった。
Gong <i>et al.</i> (1998b)	40～78 歳 人数：男性 16 人 疾患等：健康者 6 人、本態性高血圧患者 10 人 喫煙：2 年以上禁煙	物質：O ₃ 曝露：1 日目に FA、翌日に O ₃ を単盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.294～0.312 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：運動時の目標値 30～40 L/min	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC, FEV ₁)：曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了後、O ₃ 曝露翌日 ・SaO ₂ 、肺動脈血酸素分圧較差：曝露前、曝露終了後 ・VE：曝露中 ・症状：曝露前、曝露中 30 分毎、曝露終了後 30～60 分以内、O ₃ 曝露翌日 ・血圧 (SBP、DBP、動脈圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧)、HR、心係数、二重積 (HR×SBP)：曝露中：曝露前、曝露中最初と最後の運動・休憩時と、曝露後 30～60 分以内 ・血清中心筋酵素 (LDH、LDH-3、CK (creatin kinase)、CK-BB、CK-MM、troponin T)、血清中ホルモン (ノルエピネフリン、エピネフリン、心房性ナトリウム利尿ペプチド)：曝露前、曝露終了後、O ₃ 曝露翌日	<ul style="list-style-type: none"> ・ FA 曝露に対し、O₃ 曝露では、心係数、心室機能、肺動脈圧、肺・全身血管抵抗、心電図、心筋酵素、カテコラミン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、SaO₂ に有意な変化は認められず、高血圧群、健康者群とも O₃ 曝露による心血管系への急性影響は示唆されなかった。 ・ O₃ 曝露前から曝露後の HR や二重積の増加が認められ、かつ高血圧群と対照群で、どちらも同様の反応を示した。 ・ 曝露による心筋障害を評価できる心筋酵素に変化はなかった。エピネフリンは、O₃ 曝露により減少し、HR との一貫した反応を示さなかったが、これはカテーテル挿入によるベースライン値の増加が一要因となっている可能性がある。 ・ O₃ 曝露により、FVC および FEV₁ の有意な減少、肺動脈血酸素分圧較差の増加が観察されたが、疾患の有無による変化の違いは認められなかった。 ・ O₃ 曝露により呼吸器に関する自覚症状が現れたが、循環器に関する症状はほとんど認められなかった。
Hanania <i>et al.</i> (1998)	18～49 歳 人数：15 人（男性 9 人、女性 6 人） 疾患等：軽症喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気と O ₃ を 3 週間空けて無作為順、単盲検法で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：120ppb 運動：安静 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：曝露前、曝露後（アレルギー負荷試験前） ・アレルギー PC15 (FEV ₁ を 15% 低下させるアレルギー濃度)：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ とろ過空気での曝露後の FEV₁、アレルギー PC15 に有意な差はみられなかった。 ・ 個別の用量反応曲線を見ると O₃ 曝露後にアレルギー PC15 が低下した被験者 5 人、上昇した被験者 6 人、変化なしが 4 人であった。 ・ 以上の結果から O₃ 曝露はアレルギー反応性に有意な影響を及ぼさなかった。
Hiltermann <i>et al.</i> (1998)	18～27 歳 人数：スクリーニング時 14 人から抽出された	物質：O ₃ 曝露：スクリーニング O ₃ 曝露で高反応者を抽出し、1 ヶ月以上後に曝	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ スクリーニング、プラセボ処理、rALP 処理のいずれにおいても、メサコリン吸入負荷試験にて O₃ 曝露前日と比較し O₃ 曝露後に AUC、MFEV₁ が上昇し、PC₂₀ が低下したが、

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	高反応者のうちの6人 (男性1人、女性5人。) 疾患等：軽症の喘息患者 喫煙：非喫煙者	露前後の組み換え抗ロイコプロテ アーゼ (rALP) / プラセボ処理を伴 う O ₃ 曝露を 1 ヶ月以上の間隔で 二重盲検プラセボ対照クロスオー バー法により実施 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m ²	臓器：エンドポイント ・ FEV ₁ ：曝露前日 (ベースライ ン)、曝露直前、曝露直後、曝 露前プラセボ/rALP 吸入前後。 ・ PC ₂₀ (FEV ₁ を 20%低下させる メサコリン濃度)、MFEV ₁ (メ サコリン投与後の FEV ₁ の最大 低下率)、AUC (メサコリン用 量反応曲線下面積)：曝露前日 (ベースライン)、曝露 16 時 間後にメサコリン吸入負荷試 験。 ・ 血漿中 PMN-FDP (好中球由来 セリンプロテアーゼによるフ ィブリノゲン分解生成物)：ス クリーニング曝露直前、曝露直 後、曝露 16 時間後に採血	結果の概要 プラセボ処理と rALP 処理の間で有意な差は認められなかつた。 ・ FEV ₁ は、スクリーニング、プラセボ処理、rALP 処理のい ずれにおいても O ₃ 曝露直前と比較して O ₃ 曝露後に低下し たが、スクリーニング、プラセボ処理、rALP 処理間で有意 な差は認められなかった。 ・ 血漿中 PMN-FDP については、O ₃ 曝露前後で有意な差は認 められなかった。 ・ 以上の結果から好中球由来セリンプロテアーゼは、O ₃ 曝露 により誘発される気道過敏性において重要なメディエーター ではないことが示唆された。
Passannante <i>et al.</i> (1998)	18~59 歳 人数：62 人 (男性 28 人、 女性 34 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：O ₃ 反応の強い群 (SR:FEV ₁ が 15%以上 減少した群) 42 人、O ₃ 反 応 の 弱 い 群 (WR:FEV ₁ の減少が 5%以下であった群) 20 人に分割	物質：O ₃ 曝露：FA 又は O ₃ を 2 回、1 週間以 上あげ曝露。FA 又は O ₃ 曝露後、 WR には生理食塩水かナロキソン (naloxone : 0.15mg/kg)、SR には生 理食塩水かスフェンタニル (sufentanil : 0.2µg/kg)を無作為に静 注し、二重盲検クロスオーバー試 験を実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.42 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：17.5 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ 呼吸機能(FVC,FEV ₁)：曝露前、 曝露開始 1 時間後、曝露終了 後、ナロキソン/スフェンタニ ル/生理食塩水投与後 ・ 疼痛閾値：曝露前 ・ 血漿 β エンドルフィン濃度：曝 露前、曝露開始 1 時間後、曝露 終了後、ナロキソン/スフェン タニル/生理食塩水投与後 ・ 症状(胸痛、咳の痛み、深吸気時の 痛み)：曝露前、曝露終了後、ナ ロキソン/スフェンタニル/生理 食塩水投与後	・ O ₃ 曝露による胸痛が、最大吸気を制限しているのか、内因性 オピオイドが O ₃ 曝露による呼吸機能への影響を調節してい るのかを調べることを目的とした。 ・ O ₃ 曝露は、全群において呼吸機能の低下をひき起こした。SR では生理食塩水にくらべスフェンタニル投与で完全ではな いが胸痛、FEV ₁ の著しい回復がみられた。しかし WR のナ ロキソン投与では O ₃ の影響の変化はみられなかった。 ・ 血漿中のエンドルフィン濃度は、個々の O ₃ の反応性には関 連しなかったが、皮膚の痛みと個々の O ₃ の反応性には弱い 関連がみられた ・ WR では O ₃ 曝露により呼吸機能の低下は引き起こされなかつた が、侵害受容メカニズムが、O ₃ により誘導された呼吸機 能抑制の調節に関わっており、重要な役割を持つことが示さ れた。
Blomberg <i>et</i> <i>al.</i> (1999)	20~31 歳 人数：13 人(男性 8 人、 女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.2 ppm O ₃ への曝 露を最低 3 週間の間隔を空けて単 盲検、無作為順に実施 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ 呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、 FEF _{50%} TLC、FEF _{60%} TLC、 AUC(曲線下面積))：曝露前及 び直後 ・ BALF、BW(総細胞数、好中球、 マクロファージ、リンパ球、肥	・ O ₃ 曝露 1.5 時間後の生検標本では、O ₃ 曝露による血管内皮 における P-セレクチンと ICAM-1 の発現の有意な増加、粘膜 下層の肥満細胞の増加及び T-リンパ球の数の減少が確認さ れた。 ・ BALF については、O ₃ 曝露によって、気道マクロファージの 減少による総細胞数の減少が確認されたが残存マクロファ ージは HLA-DR+の比率が上昇しており活性化が確認され た。BALF、BW 中の還元型グルタチオンの濃度が O ₃ 曝露に

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ² （運動条件で調整）	臓器：エンドポイント 満細胞、可溶性メディエーター・サイトカイン、抗酸化物質・傷害マーカー(マロンジアルデヒド、還元型グルタチオン、グルタチオンジスルフィド、アスコルビン酸、尿酸、αトコフェロール)：曝露 1.5 時間後 ・末梢血及び NLF：曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露直後、曝露 1 時間後 ・生検サンプル粘膜下層炎症細胞、血管内皮の吸着分子発現細胞(肥満細胞、好中球、T-リンパ球、ICAM-1、VCAM-1、E-セレクトリン、P-セレクトリン)：曝露 1.5 時間後	よって増加したが、可溶性メディエーター及びサイトカインの濃度に O ₃ 曝露とろ過空気曝露との間に有意な差は確認されなかった。 ・抗酸化物質の血漿と RTLTF との分配率については、尿酸塩は有意に減少し、αトコフェロールは有意に増加した。 ・呼吸機能については、O ₃ 曝露によって FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} TLC、FEF _{60%} TLC、AUC がろ過空気曝露と比較し有意に低下した。 ・O ₃ 曝露による呼吸機能低下と、気道の炎症及び RTLTF の酸化還元状態との相関関係は確認されなかった。したがって、O ₃ 曝露による呼吸機能の低下は O ₃ による炎症の予測因子とはならず、また、関連もみられなかった。
Frampton <i>et al.</i> (1999)	18~40 歳 人数：3 群 27 人。男性のみと思われる ・非喫煙 O ₃ 反応者 (0.22 ppm O ₃ 4 時間曝露による FEV ₁ 低下 >15%)：8 人 ・非喫煙 O ₃ 非反応者 (FEV ₁ 低下 <5%)：7 人 ・喫煙者 12 人(反応者 1 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者、喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気 1 回、O ₃ 2 回の曝露を 3 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.22 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露前後 ・BALF(上皮透過性マーカー(総タンパク質濃度、アルブミン濃度、IgM 濃度)、脂質過酸化生成アルデヒド(ノナナール (C9) 及びヘキサナール (C6))：曝露終了 30 分後(早期)、18 時間後(後期)。	・すべての群でろ過空気曝露と比較し O ₃ 曝露による BALF 中の PMN 数、リンパ球数の上昇が認められ、気道炎症が示された。細胞流入は O ₃ 曝露直後よりも 18 時間後の方が大きく、群の間で大きさや時間変化に有意な差はなかった。 ・総タンパク質、アルブミン、IgM の濃度はすべての群で O ₃ 曝露後上昇し、曝露 18 時間後に最大となった。総タンパク質は群間で有意な差はみられなかったが、アルブミンは非喫煙者と比較し喫煙者で反応が遅れた。 ・O ₃ 曝露による早期の C9 の有意な高値が認められ、群間に有意な差はなかった。C9 増加と呼吸機能変化、気道炎症、上皮透過性変化との間に有意な相関は認められなかった。O ₃ 曝露による C6 増加に有意差はなく、ろ過空気、O ₃ 曝露後の C6 濃度は喫煙者が非喫煙者よりも低かった。C9 及び C6 濃度は曝露終了 18 時間後にはベースラインに戻った。 ・これらの結果から、都市屋外大気濃度に近い O ₃ への運動下の曝露が、ヒトの ELF 中の脂質を O ₃ 酸化することが確認された。
Hiltermann <i>et al.</i> (1999)	19~35 歳 (平均 24 歳) 人数：16 人 (男性 10 人、女性 6 人) 疾患等：間欠性喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：(i)O ₃ 曝露 (喀痰調査) (16 人) を行い、3 週間以上空けて(ii)ろ過空気または O ₃ を曝露 (各 7 人。BALF 調査) パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：曝露 6 日前、曝露直後、曝露 16 時間後 ・PC ₂₀ (FEV ₁ を 20%低下させるメサコリン濃度)、MFEV ₁ (メ	・O ₃ 曝露直後の FEV ₁ は、曝露前から平均(i) 15.3±2.7%、(ii)18.0±4.1%低下した。(i)O ₃ 曝露後のメサコリン吸入試験用量反応曲線は、曝露前と比べて 1.24±0.15 doubling dose 左方移動し、MFEV ₁ は 9.9±2.3%増加した。 ・O ₃ 曝露後の炎症マーカーについては、喀痰中の ECP 濃度、エラスターゼ濃度、総細胞数が曝露前と比較し有意に増加

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	サコリン吸入後の FEV ₁ の最大低下率）：(i)曝露 6 日前、曝露 16 時間後、(ii)曝露 6 日前 ・誘発喀痰(炎症マーカー)：(i)曝露 6 日前、曝露 16 時間後採取 ・BALF(炎症マーカー)：(ii)曝露 6 日前、曝露 16 時間後採取	し、BALF 中のアルブミン濃度、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、好中球割合が曝露前、ろ過空気曝露後と比較して有意に増加した。 ・(i)、(ii)で O ₃ 曝露した 7 人における O ₃ 曝露後の喀痰中炎症マーカーと BALF 中炎症マーカーの相関は、ECP 濃度、IL-8 濃度、好酸球割合、好酸球数について有意で、誘発喀痰中のこれらのマーカーの O ₃ 曝露による変化は、喘息患者の下気道炎症反応を反映していることが示唆された。 ・O ₃ による誘発喀痰中の好酸球割合の変化と PC ₂₀ の変化との間に有意な逆相関があったが、好酸球割合の変化と MFEV ₁ の変化、好中球割合の変化と PC ₂₀ や MFEV ₁ の変化との有意な相関はみられず、好酸球割合が O ₃ による気道過敏症に関与する可能性が示唆された。
Holz <i>et al.</i> (1999)	喘息患者群：平均 30.3 歳 健康者群：平均 28 歳 人数：36 人(喘息患者群 15 人、健康者群 21 人) 疾患等：健康者と軽度気管支喘息患者 男女 喘息患者群：男性 5 人、女性 10 人 健康者群：男性 10 人、女性 11 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、250ppbO ₃ 2 回、125ppbO ₃ の計 4 回の曝露を 1 週間以上の間隔をあけて無作為順、単盲検で実施。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：125ppb、250ppb 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：14 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・喀痰(細胞分画、細胞生存率、IL-8、ECP、アルブミン)：曝露終了 1、24 時間後 ・呼吸機能(FEV ₁ 、VC)：曝露前(ベースライン)、曝露中 1 時間毎、曝露後 ・症状：曝露中 1 時間毎、曝露終了直後、1、6、24 時間後 ・VE、HR：曝露中	・250ppbO ₃ 曝露とろ過空気曝露の間で下気道症状スコアに有意差があった。FEV ₁ と VC は両群、250ppbO ₃ 曝露終了 1 時間後にベースラインと比較して有意に減少したが、24 時間後には影響はみられなくなった。 ・喀痰中の炎症反応でろ過空気曝露と比較して 250ppbO ₃ 曝露後に有意な上昇が認められたのは細胞生存率(被験者全体 1、24 時間後)、平均細胞数(健康者群 24 時間後)、好中球の割合(両群 1、24 時間後)、好中球数、好酸球数(健康者群 1、24 時間後)、リンパ球の割合(被験者全体 24 時間後)、リンパ球数(両群 24 時間後)であった。 ・有意な低下が認められたのは、マクロファージの割合(被験者全体 1、24 時間後)、マクロファージ数(被験者全体 1 時間後)であった。 ・好中球の割合は喘息患者群で 125ppbO ₃ 曝露後(1 時間後と 24 時間後を合わせて)に有意に上昇した。IL-8 濃度は被験者全体として 125ppbO ₃ 曝露終了 1 時間後、250ppbO ₃ 曝露終了 1、24 時間後、アルブミン濃度は両群 250ppbO ₃ 曝露終了 24 時間後に上昇が認められた。 ・喀痰に関する指標は呼吸機能の変化、症状スコアと相関しなかった。下気道症状の増加、FEV ₁ の減少、曝露終了 1、24 時間後の喀痰の好中球の割合の増加、24 時間後の IL-8 の増加は 250ppbO ₃ 曝露 2 回の反応の間に有意な相関があり、反応の再現性が認められた。 ・これらの結果から、O ₃ に対する炎症反応および呼吸機能反応において用量依存性及び再現性が示されたが、炎症反応と呼吸機能反応の相互の関連はないことが示された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Jenkins <i>et al.</i> (1999)	22~41歳 人数：11人（男性9人、女性2人） 疾患等：軽度アトピー性喘息患者 喫煙：非喫煙者 その他：実験1は11人、実験2は10人	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：実験1：FA、O ₃ 、NO ₂ 、O ₃ +NO ₂ を単盲検で無作為順に2週間以上あけ曝露。 実験2：FA、O ₃ 、NO ₂ 、O ₃ +NO ₂ を単盲検で無作為順に2週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露、延長曝露 曝露時間：(1)6時間、(2)3時間 濃度：(1)0.1 ppm O ₃ 、0.2 ppm NO ₂ 、0.1 ppm O ₃ +0.2 ppm NO ₂ (2)0.2 ppm O ₃ 、0.4 ppm NO ₂ 、0.2 ppm O ₃ +0.4 ppm NO ₂ 運動：間欠運動（運動10分、休憩30分） 換気量：VE: 32 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC）：曝露前、曝露後 ・PD ₂₀ FEV ₁ （FEV ₁ を20%減少させるのに必要なアレルゲン量）：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・(1)ではFEV₁、FVCに有意な変化はなかった。 ・(2)ではFEV₁、FVCに有意な変化はなかったが、曝露直前のFEV₁に対する曝露直後のFEV₁の平均変化率FEV₁%に関してはO₃曝露とO₃+NO₂曝露で有意な低下がみられた。 ・PD₂₀FEV₁に関しては、(1)においては有意な変化はなかったが、O₃+NO₂曝露群で低下傾向が認められた。 ・(2)では、O₃曝露群、NO₂曝露群、O₃+NO₂曝露群でPD₂₀FEV₁の有意な低下が認められたが、その影響は相加的ではなかった。 ・FEV₁%とPD₂₀FEV₁には有意な相関は認められなかった。
Kehrl <i>et al.</i> (1999)	20~35歳 人数：9人（男性4人、女性5人） 疾患等：アトピー性喘息患者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：FAとO ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで4週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：7.6時間 濃度：0.16 ppm 運動：間欠運動（運動50分、休憩10分、昼食休憩35分） 換気量：VE: 25 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露前、曝露中（運動後） ・気道反応性（FEV ₁ を20%低減させるアレルゲン・ヒスタミン量PC ₂₀ ）：曝露翌朝（チリダニアレルゲン）、曝露翌々日の朝（ヒスタミン）	<ul style="list-style-type: none"> ・米国都市部の濃度のO₃曝露による、軽度喘息患者のアレルゲン吸入後の反応を観察した。 ・O₃曝露は、FA曝露と比べFEV₁が9.1±2.5%(2~26%)減少した。 ・アレルゲンPC₂₀では、9人中7人がO₃曝露の方が低濃度を示し、アレルゲン濃度が0.58倍にシフトした。 ・ヒスタミン気道過敏性試験では、FA-アレルゲン曝露の方がヒスタミンへの反応が増加（ヒスタミン濃度低下）し、O₃-アレルゲン曝露では変化しなかった。 ・わずかな呼吸機能低下を引き起こすレベルのO₃曝露でも、アトピー性喘息を伴う患者がアレルゲン吸入することにより反応性が亢進したことから、大気中のO₃濃度でも、喘息の悪化に寄与する可能性がある。
McDonnell <i>et al.</i> (1999)	18~36歳 人数：男性485人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。6段階のいずれかの濃度（0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm）に3段階のいずれかの運動条件（安静、中等度の間欠運動、重度の間欠運動条件下）で1回曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状（咳、息切れ、深吸気時の痛みを、無・軽度・中等度・重度で自己評価）：曝露前、曝露1時間目、曝露2時間目（曝露終了時） ・FEV ₁ ：曝露前、曝露1時間目、曝露2時間目（曝露終了時）に3連で測定	<ul style="list-style-type: none"> ・過去に発表したデータを解析し、濃度（C）、分時換気量（VE）、曝露時間（T）、および年齢を説明変数とした関数によりO₃に対する平均FEV₁反応を予測するモデルを特定することを目的とした。 ・4分割交差検証により12種類のモデルを評価し、過去に観測したO₃の曝露-反応特性と一致するシグモイド型のモデルを選択した。このモデルでデータを解析した結果、平均反応を正確に予測した。このモデルのより一般化した形式は、CとVEが変化する条件下での反応の予測を可能にする可能性がある。FEV₁の低下はVEよりもCの変化に敏感であると

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm 運動：研究により安静条件、または、 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：安静条件での研究：VE=5 L/min/m ² 間欠運動（中等度）： VE=16.4±1.9(SD)L/min/m ² 間欠運動（重度）： VE=19.7±1.4(SD)L/min/m ²		する既存研究があるが、今回の解析では感度に差はみられなかった。また、VE を体格や肺の大きさを補正した場合にもモデルへの適合度に実質的な変化が見られなかったため、体の大きさが反応に及ぼす影響についても説得力のある証拠は得られなかった。O ₃ への反応は年齢とともに低下した。 ・FEV ₁ の O ₃ による変化と、C、E、T、および年齢との関係を定量化した生物学的に妥当な予測モデルを特定した。
Mudway <i>et al.</i> (1999b)	平均 28.1±4.9 歳 人数：男性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 6 週間以上の 間隔を空けて無作為順、二重盲検 で曝露（クロスオーバー対照試験） パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：200ppb 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30 L/min	組織：呼吸器、血液 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露 前、曝露終了直後、6 時間後 ・血漿（総タンパク質、抗酸化物質、 酸化傷害マーカー）：曝露 前、曝露終了直後、6 時間後に 採血 ・BALF（細胞分画、総タンパク質、 MPO 濃度、抗酸化物質、酸化 傷害マーカー）：曝露終了 6 時 間後採取	・O ₃ 曝露終了 6 時間後、ろ過空気との比較において、好中球の比率及び数の高値、マクロファージの比率及び数の低値、リンパ球数の低値が認められた。好中球数は総細胞数、マクロファージ数、リンパ球数と負の相関があった。 ・O ₃ 曝露により BALF 中の MPA 濃度は増加したが、MPO 濃度/好中球数の比はろ過空気曝露と O ₃ 曝露で有意差がなく、好中球の活性化は裏付けられなかった。 ・調査対象となった BALF 中の抗酸化物質のうちアスコルビン酸のみが O ₃ 曝露による濃度低下が認められた。血漿でもアスコルビン酸濃度の曝露終了 6 時間後の低下が認められ、アスコルビン酸の血漿/BALF 分配率はろ過空気と比較し O ₃ 曝露後に有意に高かった。 ・O ₃ 曝露後の BALF 中炎症反応と抗酸化物質の相関について、マクロファージ数、総細胞数とアスコルビン酸濃度との有意な相関、アスコルビン酸分配率との負の相関、MPO 濃度とアスコルビン酸分配率との相関が認められたが、O ₃ 曝露後のアスコルビン酸濃度変化と好中球数や MPO 濃度との間には明確な相関は認められなかった。尿酸は総細胞数、マクロファージ数、MPO 濃度、好中球数と相関した ・O ₃ による呼吸機能への影響は認められなかったが、O ₃ 曝露後の FVC、FEV ₁ の絶対値及び曝露前後の変化は尿酸、MPO、好中球、アスコルビン酸分配率と負の相関、アスコルビン酸、マクロファージ数、尿酸分配率と正の相関が認められた。この関連は曝露直後の値または曝露前から直後までの変化を使うとより顕著で、呼吸機能変化の大きさがその後の炎症、抗酸化反応の予測因子となっていることが示唆される。FVC との相関は FEV ₁ より持続し 6 時間後でも有意であった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 以上の結果は、O₃ が誘導する炎症的酸化ストレスに対しアスコルビン酸が主要な防護的役割を果たしていることを示唆する。
Nightingale <i>et al.</i> (1999)	<p>平均年齢</p> <ul style="list-style-type: none"> 喘息患者群：26.6歳 健康者群：27.3歳 <p>人数：男女20人</p> <ul style="list-style-type: none"> 喘息患者群10人(男性4人、女性6人) 健康者群10人(男性6人、女性4人) <p>疾患等：健康者と喘息患者</p> <p>喫煙：非喫煙者(5年以上の非喫煙者)</p>	<p>物質：O₃</p> <p>曝露：清浄空気、O₃を4週間の間隔をあけて無作為順、二重盲検で曝露。</p> <p>パターン：延長曝露</p> <p>曝露時間：4時間</p> <p>濃度：200ppb</p> <p>運動：間欠運動(運動20分、休憩10分)。負荷50W。</p> <p>換気量：記載なし。</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能(FEV₁、FVC)：曝露前、曝露直後、曝露後1、2、3、4、24時間 FeNO：曝露前、曝露直後、曝露後1、2、3、4、24時間 鼻腔中NO濃度：曝露前、曝露4、24時間後 EBC中、亜硝酸塩濃度：曝露前、曝露4、24時間後 FEV₁/PC₂₀(FEV₁を20%低下させるメサコリン量)：曝露前、曝露4、24時間後にメサコリン吸入負荷試験 喀痰(細胞分画、IL-8、TNF-α、GM-CSF)：曝露前、曝露4、24時間後 	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露と比べてO₃曝露によりFEV₁は健康者群で7%、喘息患者群で9%有意に低下したが、健康者と喘息患者の間に差はなかった。 清浄空気と比べて、喀痰中の好中球の割合は健康者群でO₃曝露4時間後、喘息患者群では4、24時間後に有意な上昇、好中球数は健康者、喘息患者ともにO₃曝露4時間後に有意な増加が認められた。マクロファージの割合は健康者群でO₃曝露4時間後、喘息患者群では4、24時間後に清浄空気曝露と比較し有意な低下となった。マクロファージ数は健康者群、喘息患者群ともにO₃曝露による有意な変化はなかった。 メサコリン反応性、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は健康者群、喘息患者群ともにO₃曝露による変化がなかった。 以上の結果から200ppbO₃曝露により、健康者及び喘息患者において好中球炎症応答が導かれるが、呼気中のNOまたは亜硝酸塩レベルに変化はないと結論とした。
Vagaggini <i>et al.</i> (1999)	<p>15~41歳</p> <p>人数：14人(男性13人、女性1人)</p> <p>疾患等：喘息患者</p> <p>喫煙：-</p> <p>その他：</p> <ul style="list-style-type: none"> グループA：軽症間欠型喘息患者7人 グループB：定期的な症状コントロールを要する軽症持続型喘息患者7人 	<p>物質：O₃</p> <p>曝露：ろ過空気、O₃を1週間以上の間隔をあけて無作為順に曝露。</p> <p>パターン：単回曝露</p> <p>曝露時間：2時間</p> <p>濃度：0.26ppm</p> <p>運動：間欠運動(運動20分、休憩40分)。</p> <p>換気量：25L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能(FVC、FEV₁)：曝露前、曝露開始1、2時間後、曝露終了6時間後 自覚症状スコア：曝露前、曝露開始1、2時間後 高張食塩水吸入によるFEV₁最大低下、痰中IL-8、マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球、ECP：曝露終了6時間後 	<ul style="list-style-type: none"> グループAでは、O₃曝露により自覚症状スコアがろ過空気と比較して有意に上昇し、FVC及びFEV₁は有意に減少したが、グループBでは2時間曝露後のFEV₁を除いて有意差はみられなかった。 痰中の好中球比率は両グループとも、ろ過空気と比較してO₃曝露後に有意に高くなった。IL-8はO₃曝露6時間後、グループAでのみろ過空気と比較して高くなった。好酸球比率、ECPは両グループにおいてO₃曝露による差はみられなかった。
Adams (2000a)	<p>平均22.3、22.5歳</p> <p>人数：30人(男性15人、女性15人)</p> <p>疾患等：健康者</p> <p>喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃</p> <p>曝露：曝露時間と運動条件が異なる5種類のO₃曝露とFA曝露を単盲検クロスオーバーにより無作為順に4日以上あけ曝露。曝露はフェイスマスクにより実施。</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能(FVC、FEV₁、FEF_{25-75%})：曝露前、曝露中毎時、曝露終了直後 	<ul style="list-style-type: none"> 0.120ppm O₃を6.6時間曝露した結果、17、20、23L/min/m²のいずれの条件においても、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}の減少やTSSの有意な増加がみられた。FEV₁の平均低下率は、17、20、23L/min/m²の条件の間で統計学的に有意な差はなかったが、体表面積当たりの分時換気率が大きいほど低下が大きくなる傾向がみられた。FVC、FEF_{25-75%}の低下についても同

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<p>パターン：単回曝露、延長曝露 曝露時間：6.6時間(FA, 0.12 ppm)、1時間(0.30 ppm) 濃度：0.12 ppm (6.6時間曝露)、0.30 ppm (1時間曝露) 運動：(1)間欠運動(6.6時間曝露、運動50分、休憩10分)、(2)連続運動(1時間曝露) 換気量： (1)間欠運動：17, 20, 23 L/min/m² (FAは23 L/min/m²) (2)連続運動：17, 34 L/min/m²</p>	<p>・呼吸器症状(喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み)：曝露開始時、曝露中毎時</p>	<p>様であった。FEV₁の経時的な変化についても、23 L/min/m²の条件では2時間目から有意な低下が発現したのに対し、17、20 L/min/m²の条件では有意な低下は3時間目から発現した。</p> <p>・0.120 ppm O₃を6.6時間曝露した結果、TSSは、23 L/min/m²の条件は17 L/min/m²の条件よりも有意に大きく、経時的な変化についても、統計的に有意な差が発現したのは、17、20、23 L/min/m²の条件についてそれぞれ6時間目、5時間目、3時間目であった。</p> <p>・0.30 ppmのO₃を1時間曝露した結果、FVC、FEV₁の低下、TSSの増加はいずれも17 L/min/m²に対し、34 L/min/m²で有意に大きかった。</p> <p>・O₃によるFVC、FEV₁、FEF_{25-75%}の減少や呼吸器症状は体表面積当たりの換気量が大きいかほど高度になる傾向がみられた。</p>
Adams (2000b)	<p>21~33歳 人数：6人(男性3人、女性3人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：マウスピースによる2時間のO₃曝露、フェイスマスクによる2時間のFA、O₃曝露、フェイスマスクによる4時間のFA、O₃曝露をクロスオーバーにより4日以上あけ曝露。 パターン：単回曝露、延長曝露 曝露時間：2時間、4時間 濃度：0.18 ppm (4時間曝露)、0.24 ppm (2時間曝露) 運動：間欠運動(4時間曝露は運動50分、休憩10分) 換気量：VE:31 L/min (0.18 ppm), 47 L/min (0.24 ppm)</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV₁、FEF_{25-75%})：曝露直前、曝露2.87時間目(4時間曝露)、曝露直後 ・自覚症状(喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み)：曝露中 ・呼吸機能指標(VE, f, VT, VO₂, HR)：曝露中</p>	<p>・フェイスマスクを用いたO₃曝露実験の妥当性について検討したパイロット研究を実施し、フェイスマスクとマウスピースによるO₃曝露法を比較した</p> <p>・フェイスマスクによるO₃曝露をマウスピースによる曝露と比較した結果、同様のFVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、自覚症状、心肺機能指標(VE, f, VT, VO₂, HR)への影響をもたらした。</p> <p>・マウスピースによる曝露は2時間が限界であったが、フェイスマスクによる曝露では4時間でも許容でき、より長時間の6.6曝露も可能だろうと全被験者が回答した。</p>
Alexis et al. (2000)	<p>18~28歳 人数：22人(男性11人、女性11人) 疾患等：健康者9人、喘息患者13人 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：インドメタシン又はプラセボを3日間(1、2日目は75mg/日、3日目は曝露1時間前に25mg)投与した後、FA又はO₃を曝露する試験を、二重盲検クロスオーバーで無作為順に2週間以上あけ実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV₁、FEF_{25%}、FEF_{50%}、FEF_{75%}、FEF_{60p}(最大VCの60%時の流量))：曝露直前、曝露中30分毎、曝露終了直後、曝露終了90分後 ・痰の炎症細胞(白血球分類)、Cox代謝産物(PGF_{2a})：曝露前日、曝露終了約3.5時間後</p>	<p>・健康者において、シクロオキシゲナーゼ(Cox)代謝産物(主にPGF_{2a})がO₃曝露後の呼吸機能低下に関与することが知られている。喘息患者においても同様の関与があるかどうかを明らかにする目的で研究を行った。</p> <p>・O₃曝露は、喘息患者と健康者で同程度のFVC(喘息患者-12%、健康者-10%)及びFEV₁(喘息患者-13%、健康者-11%)の低下を誘発した。小気道機能を表す指標は、喘息患者にて最も低下した(FEF_{75%} = -25%)。</p> <p>・インドメタシン処置(Cox阻害)後、O₃に曝露し、呼吸機能検査等を実施した結果、健康者ではFVCおよびFEV₁の低下</p>

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：VE: 30 L/min		（拘束型）が抑えられた。一方、喘息患者では、FVC 及び FEV ₁ の低下は抑えられなかったが、FEF ₂₅ および FEF _{60p} の低下（閉塞型）が抑制された。なお、FEF _{25%} および FEF _{60p} の低下の抑制は健康者ではみられなかった。 ・インドメタシン処置後の痰の PGF _{2α} 値は喘息患者と健康者で同程度であったが、O ₃ 曝露後は、喘息患者の PGF _{2α} 値（65pg/mL）は、健康者（59pg/mL）よりも有意に高かった。 ・以上の結果から、Cox 代謝産物の呼吸機能への作用は健康者と喘息患者の間で異なると結論付けられた。
Criqui <i>et al.</i> (2000)	23～47 歳 人数：12 人(男性 8 人、女性 4 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：アジスロマイシン（合計 1,250 mg）又はプラセボを 4 日間にわたり投与し、4 日目の投与 1.5 時間後（最初の投与から 73.5 時間後）に O ₃ 曝露を受ける試験を二重盲検クロスオーバーで 4 週間以上あげ実施。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・痰内の炎症指標（白血球数、好中球数、IL-6、IL-8）：曝露 74 時間前（アジスロマイシン又はプラセボ投与前）、曝露終了 18 時間後 ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露前、曝露終了後 ・気道反応性（メサコリンに対する FEV ₁ の用量-反応関係）：曝露前日、曝露終了後 FEV ₁ がベースライン値±5%に回復してから 2 時間後 ・症状：曝露前、曝露終了後	・最近の研究で、マクロライド系の抗生剤が気道上皮細胞による IL-8 産生および好中球走化性を抑制することが示されたことから、マクロライド系化合物であるアジスロマイシン処置が O ₃ 曝露による気道の炎症を抑制するかどうかを確認することを目的とした。 ・O ₃ 曝露により、白血球数、好中球、IL-8、IL-6 などの指標値は増加し、FVC や FEV ₁ は低下した。しかし、O ₃ 曝露前のアジスロマイシン処置とプラセボ処置（アジスロマイシン未処置）の間で、指標の数値に有意差は認められなかった。 ・気道反応性、全症状についても処置による有意な差はみられなかった。
Folinsbee and Hazucha (2000)	平均 22.1 歳 人数：女性 19 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：全員 O ₃ に対し反応性あり（FEV ₁ の低下が 5%以上）	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：75 分 濃度：0.35 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 10 分） 換気量：VE: 40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、PEF、FIVC、FIV _{0.5} 、PIF、Raw、TGV）：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了 18 時間後、42 時間後 ・呼吸機能（換気量、呼吸数、VT）：曝露中 ・PC _{100Raw} （Raw を 100%増加させるメサコリン量）：曝露終了 1 時間後、18 時間後、42 時間後 ・CO ₂ 曝露への換気反応：曝露前、曝露終了直後	・O ₃ 曝露による急性の呼吸機能影響およびその持続期間を確認することを目的とし、実験を行った。 ・既報と同様の呼吸機能への影響が認められた。O ₃ 曝露による FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、PEF、Raw への影響は曝露終了 18 時間後にも残存した。O ₃ 曝露終了 42 時間後まで影響が残存した指標はなかった。 ・O ₃ 曝露 1 時間後、18 時間後の PC _{100Raw} は、FA 曝露時と比較して値が低く、1 時間後の値は統計学的にも有意に低かった。曝露終了 42 時間後の PC _{100Raw} は FA 曝露時と同程度にまで回復した。 ・CO ₂ への曝露処置を行っても換気に変化がみられなかったことから、気道内の化学受容体への O ₃ 影響は無いと考えられた。 ・O ₃ は典型的な急性の気道反応性変化を誘発し、換気（運動）、呼吸機能への影響の一部は、曝露後最大 18 時間まで残存す

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				る可能性が示唆された。O ₃ 曝露による運動中の呼吸パターンの変化と換気ドライブの変化との間には関連がみられなかった。
Foster <i>et al.</i> (2000)	24～32 歳 人数：9 人（男性 5 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を 22°C と 30°C の温度条件でクロスオーバーで無作為に 10 日以上あけ曝露。 パターン：単回曝露、三角波 曝露時間：130 分 濃度：0.12～0.24 ppm (0.175 ppm の定常曝露相当) 運動：間欠運動（運動 10 分、休憩 10 分） 換気量：VE: 36.4～38.7 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露前、曝露中間時点、曝露終了 10 分後、曝露終了 18～20 時間後 ・SGaw：曝露前、曝露終了 10 分後、曝露終了 18～20 時間後 ・PC ₅₀ (SGaw を 50% 低下させるメサコリン量)：曝露終了 18～20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後の遅発性（18～20 時間）の炎症性変化について、気道内でタンパクおよび白血球増加などの炎症指標が高値を持続し、同時に気道表面の上皮系の防御機構が破綻したままであることから、気道内の刺激因子による気管支反応性が高くなっているとの仮説を確認することを目的とした。 ・ FEV₁ は両気温条件とも曝露終了直後に有意に低下し、その低下幅は 22°C より 30°C で大きかった。O₃ 曝露終了 18～20 時間後には、軽度（2.3%）ではあるが曝露前と比較して有意な FEV₁ の低下が両気温条件でみられた。FVC は 22°C 条件の曝露終了直後のみ有意な低下がみられた。SGaw は、30°C 条件では曝露終了後有意に低下したが、22°C 条件では有意ではなく、曝露終了 18～20 時間後には、両気温条件とも曝露前よりも高い値となった。 ・ FA 曝露に比べ、O₃ 曝露時の PC₅₀ が小さく気管支反応性の増加がみられた。22°C での O₃ 曝露の PC₅₀ は FA よりも 20% 小さく、30°C での O₃ 曝露の PC₅₀ は FA よりも 70% 小さかった。 ・ 曝露終了直後の呼吸機能低下と曝露終了 18～20 時間後の気管支反応性変化あるいは FEV₁ との間に相関は認められなかった。 ・ 以上の結果から、気管支反応性は曝露後 1 日以内に顕著な変化を示し、この傷害が、大気汚染エピソードの 1～2 日後にみられる呼吸器疾患の増悪が生じる背景であると推察された。
Jorres <i>et al.</i> (2000)	21～35 歳 人数：23 人（男性 15 人、女性 8 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA の単回曝露、O ₃ の単回曝露、4 日間の O ₃ 反復曝露を無作為に 4 週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露、反復曝露 曝露時間：単回曝露 4 時間、反復曝露 4 時間×4 日 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：26.2 L/min (14.8±2.1 L/min/m ²)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状(5 段階スコア)：曝露前、曝露中、曝露終了直後、1、6、20 時間後 ・呼吸機能(VC、FEV ₁)：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了から 1 時間 ・気道粘膜生検(細胞組成、肉眼的スコア)：曝露 20 時間後 ・BALF(総タンパク質濃度、細胞分画%、可溶性成分(サイトカイン濃度、酸化・抗酸化マーカー	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ の反復曝露が、細胞や生化学因子に影響を与えるか否かをみるために、BALF と気道粘膜の炎症マーカーについて、単回曝露と反復曝露で比較した。 ・ 下気道の症状は O₃ 単回、反復曝露ともに 1 日目で増加したが、反復曝露 3、4 日目には減少していた。 ・ O₃ 単回曝露は FA 曝露と比べると、FEV₁ は減少し、BALF 中では好中球とリンパ球の割合%の増加、総タンパク、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、粘膜生検では細胞組成に変化はなかった。 ・ O₃ 反復曝露では FEV₁ 減少や症状出現はみられたが、1 日目と比べると 4 日目には顕著な回復がみられた。また反復曝露後の BALF 中の細胞分画は清浄空気曝露と比較して有意な差はなかったが、総タンパク、IL-6、IL-8、還元型グルタチ

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			濃度,脂質組成)：単回曝露終了 20 時間後、最後の反復曝露終了 20 時間後	<p>オン、O-チロシン濃度はわずかに増加し、IL-10 は反復曝露後でのみ検出された。気道粘膜では FA 曝露、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た。</p> <ul style="list-style-type: none"> • O₃ への反復曝露は、BALF 中の炎症マーカーが若干の減少に傾き、呼吸機能が適応したにも関わらず、気道粘膜の炎症の持続が観察された。 • 結論として、反復曝露は、気管支粘膜の好中球数の増加や肉眼的スコアから気道粘膜の炎症を起こすことが示されたが、気道炎症と酸化的ストレスの生化学的マーカーは変化しなかった。これは、呼吸機能適応にも関わらず気道粘膜の炎症の持続が観察されたことになり、急性期の呼吸機能応答以外の O₃ の影響が弱くなっていることを示す根拠となった。
Newson <i>et al.</i> (2000)	21~42 歳 人数：9 人(男性 4 人, 女性 5 人) 疾患等：軽度のアトピー性喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： • 呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、TLC、Raw、FEF _{25%} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、IC、PIF(最大吸気流量))：曝露前、曝露終了直後 • FeNO：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 6 時間後、24 時間後 • 痰中細胞数、サイトカイン等生理活性物質濃度：曝露終了 6 時間後、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露による気道炎症の経時変化を調査した。 • O₃ 曝露直後の FEV₁ や IC は O₃ の吸入により低下したが、FeNO は曝露直後から 24 時間後までの間、有意な変動は認めなかった。 • 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、マクロファージが減少した以外に FA と比較して O₃ 曝露による有意な変動はみられなかった。 • 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。 • 短期間の O₃ 曝露は、初期の PMN 流入とそれに続く好酸球および好中球の血漿溢出および活性化を特徴とする喘息性気道における急性炎症反応を誘発すると結論付けられた。 • FeNO は、軽度喘息患者の O₃ 曝露による炎症反応を検出する有用なマーカーではなかった。
Nightingale <i>et al.</i> (2000)	平均 31.1±2.1 歳 人数：15 人（男性 6 人, 女性 9 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ブテソニド又はプラセボを 2 週間投与した後 O ₃ 曝露を受ける試験を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 4 週間以上あけ実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 換気量：記載なし（軽度～中程度の負荷 50W）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： • 呼吸機能(FEV ₁ ,FVC)：ベースライン、曝露前、曝露終了直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後 • PC ₂₀ (FEV ₁ 20%低下メサコリン濃度)：ベースライン、O ₃ 曝露 2 日前、曝露終了 4 時間後、24 時間後 • FeNO、CO 濃度：ベースライン、曝露前、曝露終了直後、1 時間	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露による炎症にブテソニド (ステロイド) 吸入が、どのような影響を及ぼすか検討した。 • O₃ 曝露により、呼吸機能の低下、気道反応性の増加、喀痰中の好中球数、MPO の増加がみられた。 • しかし、ブテソニドは、呼吸機能、気道反応性、痰中細胞数、サイトカイン濃度いずれにも顕著な影響を及ぼさなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			後、2 時間後、3 時間後、4 時間後、24 時間後 <ul style="list-style-type: none"> • EBC の亜硝酸塩：ベースライン、曝露前、曝露終了 4 時間後、24 時間後 • 痰中細胞数、痰中炎症性サイトカイン濃度：ベースライン、O₃ 曝露 2 日前、曝露終了 4 時間後 	
Frank <i>et al.</i> (2001)	25～31 歳 人数：8 人（男性 5 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あけ曝露。 パターン：反復曝露 曝露時間：2 時間/日×4 日 濃度：0.25 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：VE：39.5±2.3（標準誤差）L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能(FVC, FEV₁): 曝露前、曝露終了直後、曝露終了 25 分後 • 細気道機能 SAWgrp(FEF_{25-75%}, Vmax50, Vmax75 から算出)：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 25 分後 • f、VT：運動中 • 末梢気道抵抗 Rp：反復曝露最終日の曝露終了 24 時間後 • BALF 中の総細胞数、好中球数、アルブミン、フィブリノゲン、キニン：反復曝露最終日の曝露終了 24 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 日もしくは複数日の O₃ 曝露後、呼吸機能の低下の程度は減少し、適応が認められた。FEV₁、FVC の O₃ 曝露前後の低下幅は曝露 2 日目が最も大きく、4 日目にはその程度は僅かとなった。SAWgrp の O₃ 曝露前後の低下幅は曝露 1 日目が最も大きく、2 日目以降の低下幅は僅かであった。 • 一方、SAWgrp、f、VT は、O₃ 曝露による影響が 2 日目以降も持続し、各日の曝露前の SAWgrp の低下や頻呼吸の増悪の形で認められた。 • Rp は O₃ の反復曝露による影響を受けなかった。 • O₃ 曝露により BALF 中の好中球数の増加が認められたが、他の BALF 中の測定項目は過空気曝露と有意な差はみられなかった。
Mudway <i>et al.</i> (2001)	19～48 歳 人数：30 人（男性 15 人、女性 15 人） 疾患等：健康者 15 人、軽度喘息患者 15 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 2～3 週間あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能(FVC, FEV₁): 曝露前、曝露終了直後 • BW・BALF（細胞数、総タンパク濃度、アルブミン濃度、抗酸化物質、酸化物質、EC-SOD、総 RTLF 好酸化物質）：曝露終了 6 時間後 • 症状：曝露前、曝露開始 30 分後、開始 60 分後、曝露終了直後 	<ul style="list-style-type: none"> • 健康者と軽度な喘息患者を対象にして、肺表面の抗酸化防衛反応について、大気レベルでの O₃ 曝露に伴う影響を調べた。また、O₃ への反応性だけでなく、RTLF 内の抗酸化物質のベースライン濃度の違いから個人の反応性の大きさを予測できると仮説を立て、気道内 RTLF の抗酸化物質の濃度を比較した。 • 健康者で、O₃ 曝露 6 時間後、アスコルビン酸の顕著な減少 (BW：-45.1%、BALF：-11.7%) がみられ、酸化型グルタチオン濃度と負の相関がみられた。しかし、喘息患者では、健康者に比べ、ベースラインのアスコルビン酸濃度が低く、酸化型グルタチオン濃度は高めであるため、健康者と同様の反応はみられなかった。 • 喘息患者および健康者ともに脂質の過酸化関連物質には、O₃ 曝露で有意差はみられなかった。また、好中球数の増加 (健康者：+20.6%、喘息患者：+15.2%) や FEV₁ の減少 (健康者：

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				-8.0%, 喘息患者：-3.2%) はみられたが、その程度では喘息患者および健康者で違いがみられなかった。 <ul style="list-style-type: none"> 結論として、両群とも RTLF 中の抗酸化物質は O₃ との相互作用で有意差は認められた。また抗酸化防衛応答や変動は、本来のベースの濃度により異なっていたが、しかし群や個人の O₃ 反応性の早期マーカーとして役立つ可能性を示している。
Samet <i>et al.</i> (2001)	18~35 歳 人数：31 人（男性 28 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Arab <i>et al.</i> (2002)、Steck-Scott <i>et al.</i> (2004)と同じ研究	物質：O ₃ 曝露：抗酸化物質の摂取量を少なく制限した食生活を全体として 3 週間続け、1 週間経過時点で FA 曝露を実施。被験者を抗酸化物補充群とプラセボ群に無作為に分け、残り 2 週間毎日抗酸化物質（ビタミン C と E 及び野菜ジュース）又はプラセボを摂取した後、O ₃ を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：VE: 20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ , FVC）：曝露前、曝露終了直後 ・BALF 中の PMN、IL-6、IL-8、PGE ₂ 、フィブロンネクチン：曝露終了後 1 時間以内 ・血清中抗酸化物濃度：曝露直前、曝露終了直後 ・症状：曝露直前、曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露による呼吸機能低下や炎症反応に抗酸化物質が防衛的に機能するかを検討した。 呼吸機能は抗酸化物質使用群で改善したが、BALF 中の好中球の割合や IL-6 濃度に影響は認められなかった。 以上の結果は、抗酸化物質が、O₃ 曝露による呼吸機能低下に防衛的に作用する可能性を示唆した。
Schelegle <i>et al.</i> (2001)	18~30 歳 人数：22 人（男性 11 人、女性 11 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：O ₃ 過敏性	物質：O ₃ 曝露：FA+生理食塩水、FA+テトラカイン、O ₃ +生理食塩水、O ₃ +テトラカインの 4 種の曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 4 日以上あけ曝露。FA 又は O ₃ を 50 分間運動条件下で曝露した後、15 分間の休憩中にテトラカイン又は生理食塩水を吸入し、追加で 15 分間運動した。 パターン：単回曝露 曝露時間：65 分 濃度：0.3 ppm 運動：運動 50 分間、休憩 15 分間、運動 15 分間 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ 、呼吸数、VT）：曝露前、曝露開始 50 分時点と 15 分間の追加運動終了時 ・症状スコア：曝露前、曝露開始 50 分時点と 15 分間の追加運動終了時	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露開始 50 分後に FEV₁ の 24%低下、呼吸数の 40%低下、VT の 31%低下がみられ、FA 曝露では 3.8 だった症状スコアが 71.2 まで上昇した。 呼吸器麻酔薬であるテトラカインの投与により、O₃ 誘発性呼吸器症状は軽快し、喉の違和感/咽喉刺激感（92.1%）、咳（78.5%）、息切れ（72.5%）、および深い吸気時の痛み（69.4%）が有意に低下した。 一方、FEV₁ および呼吸数へのテトラカインの効果はわずかで一貫性がなく、生理食塩水エアロゾルと有意差はみられなかった。 本結果は、O₃ 誘発性の自覚症状の主な原因は気管気管支樹の大きな伝導気道内にある求心性終末であるとする仮説と一致しており、O₃ による最大吸気努力の抑制は吸気時の不快感には依存しないことを示す証拠である。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Trenga <i>et al.</i> (2001)	19～38 歳 人数：17 人(男性 5 人, 女性 12 人) 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：プラセボ又はビタミン剤 (400IU ビタミン E と 500mg ビタミン C) を 4 週間毎朝服用した後、FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 1 週間以上あげ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：45 分間 濃度：0.12 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 30 分) 換気量：VE: 安静時 VE の 3 倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ , FVC, PEF, FEF _{25-75%}): 曝露前、曝露終了後 ・気道過敏性：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ による喘息悪化に対し、抗酸化剤 (ビタミン E/C) 摂取により改善が認められるか検討した。 ・ O₃ 曝露による気道過敏性の亢進をビタミン摂取により抑制した。 ・ PEF は O₃ 曝露後、プラセボ群と比較してビタミン摂取群で有意に増加した。 ・ 以上の結果から、喘息患者において O₃ 吸入による症状悪化に対し、ビタミン摂取が有用であると言える。
Vagaggini <i>et al.</i> (2001)	21～50 歳 人数：11 人(男性 4 人, 女性 7 人) 疾患等：軽度喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで任意の順に 1 週間以上あげ曝露。FA と O ₃ 曝露終了後、ブデソニド (400µg を 1 日に 2 回) を 4 週間服用した後、FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで初回と同じ順に 1 週間以上あげ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.27 ppm 運動：間欠運動 (運動 20 分、休憩 40 分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC, FEV ₁): 曝露前、曝露開始 1 時間目、曝露終了時、曝露終了 6 時間後 ・痰中細胞数 (割合)、IL-8 濃度：曝露終了 6 時間後 ・症状スコア：曝露前、曝露開始 1 時間目、曝露終了時	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露による炎症反応に、ブデソニド (副腎皮質ステロイド) がどの様に作用するか検討した。 ・ ブデソニドは O₃ 曝露により生じる呼吸機能の悪化を抑制しなかったが、痰中の好中球の誘導を抑制し、IL-8 濃度の増加も抑制した。 ・ 以上の結果より、ブデソニドは O₃ 曝露による好中球性の気道炎症反応を抑制するが、呼吸機能の悪化に関しては有効に作用しなかった。
Adams (2002)	平均 22.4 歳 人数：30 人 (男性 15 人, 女性 15 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：0.04 ppm、0.08 ppm、0.12 ppm O ₃ 曝露をフェイスマスク法、FA、0.12 ppm O ₃ を曝露チャンバー法で、単盲検クロスオーバーにより無作為順に 4 日以上あげ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6 時間 濃度：0.04 ppm、0.08 ppm、0.12 ppm 運動：間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%}): 曝露前、曝露中毎時、曝露終了直後 ・呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み)：曝露開始時、曝露中毎時	<ul style="list-style-type: none"> ・ 0.12 ppm O₃ 曝露のフェイスマスク法と曝露チャンバー法を比較した結果、O₃ による FVC、FEV₁ の減少量や自覚呼吸器症状に有意差がみられなかった。 ・ 0.08 ppm、0.12 ppm O₃ 曝露では、FVC、FEV₁ の有意な低下、自覚呼吸器症状のスコア (TSS) の有意な増加がみられたが、0.04 ppm O₃ 曝露では、有意な変化はみられなかった。0.12 ppm O₃ 曝露による FVC、FEV₁ の低下や TSS の増加は 0.08 ppm O₃ 曝露による変化よりも有意に大きかった。 ・ 0.8 ppm O₃ 曝露では FEV₁ の低下は 5 時間目、TSS の増加は 6 時間目まで有意な差はみられなかったのに対し、0.12 ppm O₃ 曝露では FEV₁ の有意な低下と TSS の有意な増加が 3 時間目から出現した。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Arab <i>et al.</i> (2002)	18～35 歳 人数：23 人（男性 21 人、女性 2 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Samet <i>et al.</i> (2001)、Steck-Scott <i>et al.</i> (2004)と同じ研究	物質：O ₃ 曝露：野菜や果物の摂取量を少なく制限した食生活を全体として3週間続け、1週間経過時点でFA曝露を実施。被験者を野菜ジュース摂取群11人とプラセボ群12人に分け、残り2週間毎日抗酸化物質（ビタミンCとE及び野菜ジュース）又はプラセボを摂取した後、O ₃ を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（時間記載なし） 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC,FEV ₁ ）：曝露前、曝露後 ・末梢血リンパ球のDNA傷害（Comet Assay）：曝露前、曝露後 ・肺上皮細胞のDNA傷害（Comet Assay）：曝露後 ・BALFのリコピン濃度：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> 抗酸化物質がO₃による酸化ストレスを軽減するかどうか、肺傷害の保護作用を有するかどうかを知る目的で、カロチノイド添加の野菜ジュースを1週間飲用後、O₃を曝露した。 呼吸機能及びBALFの炎症マーカーの結果はSamet <i>et al.</i> (2001)にて報告した。 末梢血リンパ球のDNA傷害については、O₃曝露、抗酸化物摂取の影響はいずれもみられなかった。 肺上皮細胞のDNA傷害については、プラセボ群においてO₃曝露後に一本鎖切断が有意に20%増加したが、野菜ジュース摂取群では一本鎖切断に有意な変化はなかった。 野菜ジュースに含まれるカロチノイドは主にリコピンであり、野菜ジュース摂取後の肺胞マクロファージに含まれるカロチノイドの55%はリコピンであった。また、野菜ジュース摂取後、肺胞マクロファージの含有リコピン濃度はベースライン時から12%増加した。
Corradi <i>et al.</i> (2002)	平均30.1±2.6歳 人数：22人（男性12人、女性10人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：NQO1wt GSTM1欠損型は8人	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 曝露のみ実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.1 ppm 運動：間欠運動（時間記載なし） 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ ,FVC,FEF _{25-75%} ）：曝露前、曝露終了直後、曝露終了18時間後 ・EBC中の8-イソプロスタン、TBARS、LTB ₄ 、pH、H ₂ O ₂ ：曝露前、曝露終了直後、曝露終了18時間後 ・血液中の好中球活性、TBARS、末梢血リンパ球DNAにおける8-OHdG、血清中IL-6、IL-8：曝露前、曝露終了直後、曝露終了18時間後	<ul style="list-style-type: none"> NQO1wt GSTM1欠損型の被験者では、O₃曝露により、EBC中の8-イソプロスタン濃度が曝露終了直後に増加し、EBC中のLTB₄とTBARSレベルが曝露終了18時間後に増加した。他の遺伝子型の被験者ではEBC中バイオマーカーに変動は認められなかった。 血液中の好中球活性については、遺伝子型にかかわらず、曝露終了直後に増加し、曝露終了18時間後には曝露前のレベルに戻った。NQO1wt GSTM1欠損型の被験者では、他の遺伝子型の被験者と比べ末梢血リンパ球のDNAに含まれる8-OHdGの増加が大きかった。 呼吸機能、血清中IL-6、IL-8はO₃曝露による変化はなかった。 O₃曝露によって炎症と酸化ストレスに関連した指標値が変化し、NQO1とGSTM1の遺伝子型はその変化を修飾することが示唆された。
Holz <i>et al.</i> (2002)	20～53歳 人数：33人（男性22人、女性11人） 疾患等：アレルギー性喘息患者11人、アレルギー性鼻炎患者22人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA、0.125 ppm、0.25 ppm O ₃ の単回曝露、0.125 ppm O ₃ の4日間の反復曝露をクロスオーバーで無作為順に4週間以上あけ曝露。単回又は反復曝露の終了20時間後にアレルギーを吸入。 パターン：単回曝露、反復曝露、延長曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ ,VC）：曝露前、曝露終了後 ・FEV ₁ を15%低下させるメサコリン量（PC ₁₅ FEV ₁ ）：曝露終了1時間後 ・喀痰中細胞数、細胞分画、LDH、ヒスタミン、トリプターゼ、神経	<ul style="list-style-type: none"> O₃0.2 ppm以上の単回曝露でアレルギーへの早期呼吸機能への反応が高まるという背景に基づき、単回曝露と反復曝露で、早期と遅延での反応を比較した。 アレルギー性鼻炎患者では、0.25 ppm単回曝露および0.125 ppm4日間曝露後にアレルギー吸入した群では、早期で、FEV₁が20%以上減少した人数はFA群と比べて有意に増加したが、喘息患者では有意差はなかった。 遅延期でのFEV₁の15%以上の減少や喀痰中パラメータへの大きな影響は、0.125 ppm×4日間曝露でみられた。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：単回曝露：3時間、3時間×4日間 濃度：単回曝露：0.125 ppm、0.25 ppm、反復曝露：0.125 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：VE: 28.6 L/min	成長因子(NGF)：アレルギー曝露6~7時間後 ・FeNO：曝露前、曝露終了直後、アレルギー曝露1時間後、アレルギー曝露6~7時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・喀痰中の細胞では、鼻炎および喘息群で好酸球数が有意に増加していたが、リンパ球数、肥満細胞由来のトリプターゼ、ヒスタミン、LDH量の増加は喘息患者のみであった。 ・以上の結果から、大気中でのピークレベルのO₃の反復曝露は、アレルギー性呼吸器疾患を持つ者に対しては、アレルギーを吸入することで機能的・炎症的応答を高める可能性があった。
Montuschi <i>et al.</i> (2002)	平均30±2.8歳 人数：9人（男性4人、女性5人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ブテソニド又はプラセボを2週間投与した後O ₃ 曝露を受ける試験を二重盲検クロスオーバーで無作為順に4週間あけ実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動20分、休憩10分） 換気量：記載なし（軽度～中程度の負荷50W）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ , FVC)：曝露前、曝露終了直後、1時間後、2時間後、3時間後、4時間後 ・EBC中の8-イソプロスタン濃度：曝露前、曝露終了4時間後 ・痰中の好中球、マクロファージ、リンパ球、上皮細胞、好酸球の細胞分画・絶対数：O ₃ 曝露2日前、曝露終了4時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・EBC中の8-イソプロスタン濃度に反映される短期O₃曝露後の肺酸化ストレスの定量化、及びこの反応に与えるブテソニド吸入の影響を調べた。 ・EBC中の8-イソプロスタンの濃度はO₃曝露4時間後、曝露前と比べプラセボ（36.9±3.9pg/mL vs 16.9±0.7pg/mL, P<.001）とブテソニド（33.4±2.6pg/mL vs 15.8±0.3pg/mL, P<.001）の両群で増加し、その増加平均は両群で類似したものだった（20.0pg/mL vs 17.7pg/mL、平均誤差3.4pg/mL, P=.54）。 ・8-イソプロスタン濃度と喀痰の細胞分画との相関、8-イソプロスタン濃度とFEV₁, FVCとの相関はみられなかった。
Stenfors <i>et al.</i> (2002)	19~48歳 人数：30人（男性15人、女性15人） 疾患等：健康者15人、軽度喘息患者15人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FAとO ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に3週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.20 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ , FVC)：曝露前、曝露終了直後 ・BW, BALF, 気管支生検（白血球、好中球、肥満細胞、リンパ球、IL-6, IL-8, MPO, P-セレクチン, ICAM-1）：曝露終了6時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃曝露により、両群でBW中の好中球の割合が有意に増加した。O₃曝露による呼吸機能の低下とBW中の好中球の割合について健康者と喘息患者の2群間で顕著な差は認められなかった。また、BW中のIL-6、IL-8、MPO濃度も、健康者と喘息患者の2群間でO₃曝露による影響に差は認められなかった。 ・気管粘膜上皮組織の好中球数、肥満細胞数、接着因子（P-セレクチン、ICAM-1）はO₃曝露により、健康者群で有意に増加したが、喘息患者群では変化は認められなかった。 ・呼吸機能はO₃曝露により、健康者群ではFEV₁とFVCが有意に減少し、喘息患者群ではFVCが有意に減少した。O₃曝露による呼吸機能の低下について健康者と喘息患者の2群間で顕著な差は認められなかった。 ・喘息患者が健康者よりO₃曝露に影響を受けやすいという知見は得られなかった。
Vagaggini <i>et al.</i> (2002)	18~37歳 人数：12人（性別記載なし） 疾患等：軽度喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FAとO ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に4週間以上あけ曝露。曝露24時間前にアレルギー負荷試験を実施。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC, FEV ₁ , VC等)：曝露前、曝露終了直後、曝露終了6時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・軽度喘息患者を対象にアレルギーを負荷した24時間後にO₃曝露を行い、遅発性気道反応で誘発される気道好酸球性炎症にどのような影響を与えるかを検討した。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.27 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 40 分） 換気量：25 L/min/m ²	・痰中炎症細胞数(割合)、IL-8 濃度：曝露終了 6 時間後 ・症状スコア：曝露前、曝露終了直後	・アレルギーおよび O ₃ 曝露により呼吸機能 (FVC、FEV など) が低下し、痰中の好酸球数も増加したが、IL-8 濃度に変動は認められなかった。 ・以上の結果より、喘息患者が O ₃ とアレルギーの曝露を受けると相乗的に症状が悪化する可能性が示唆された。
Adams (2003a)	18.3～25 歳 人数：30 人 (男性 15 人、女性 15 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA、O ₃ 定常曝露、O ₃ 三角波曝露の 3 種類の曝露をフェイスマスク曝露とチャンバー曝露の 2 種類の方法で合計 6 回、クロスオーバーで無作為順に 4 日以上あけ曝露。 パターン：延長曝露、三角波曝露 曝露時間：6.6 時間 濃度：定常曝露：0.08 ppm、三角波曝露：0.03～0.15 ppm (平均 0.08 ppm) 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%})：曝露前、曝露中毎時、曝露終了直後 ・呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み)：曝露開始時、曝露中毎時	・フェイスマスク法とチャンバー内曝露の比較では、呼吸機能の低下や自覚呼吸器症状への影響に差はみられなかった。 ・O ₃ 曝露により呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC) は有意に低下し、呼吸器症状の総症状スコア (TSS) も有意に増加した。 ・曝露終了直後の時点では、定常濃度曝露と三角波曝露で有意な差はみられなかったが、定常濃度曝露では FEV ₁ の低下は 6 時間目、TSS の増加は 5 時間目まで統計学的に有意な変化がみられなかったのに対し、三角波曝露では FEV ₁ の有意な低下や TSS の有意な増加が曝露 4 時間目から出現した。
Adams (2003b)	18.3～25 歳 人数：30 人 (男性 15 人、女性 15 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Adams (2003a) と同じ被験者	物質：O ₃ 曝露：3 種類の O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 4 日以上あけ曝露。チャンバー曝露では、O ₃ 曝露終了後、FA に 1.4 時間曝露する回復期間を設けた。 パターン：単回曝露、延長曝露 曝露時間：(1)6.6 時間(チャンバー) (2)2 時間(チャンバー) (3)2 時間(フェイスマスク) 濃度：(1)0.08 ppm、(2),(3)0.30 ppm 運動：間欠運動 (1)運動 50 分、休憩 10 分 (2)運動 15 分、休憩 15 分 換気量：(1)20 L/min/m ² (2),(3)35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露中毎時、曝露終了直後、曝露終了 7、14、30、54、84 分後 (回復期間の測定はチャンバー曝露のみ) ・呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み)：曝露中毎時、曝露終了直後、曝露終了 7、14、30、84 分後 (回復期間の観察はチャンバー曝露のみ)	・0.08 ppm の O ₃ を 6.6 時間チャンバー曝露すると、FEV ₁ と FVC は有意に減少した。しかし、チャンバー又はフェイスマスクで 0.3 ppm の O ₃ を 2 時間曝露したプロトコルと比較して、その減少量は有意に少なかった。 ・0.3 ppm のチャンバー曝露とフェイスマスク曝露では、FEV ₁ や FVC の減少量に有意な差は認められなかった。 ・呼吸器症状についてみると、0.08 ppm の 6.6 時間のチャンバー曝露によって症状スコアは増加したが、0.3 ppm の 2 時間曝露と比較すると小さかった。0.3 ppm のチャンバー曝露とフェイスマスク曝露では、対象としたいずれの症状のスコアも曝露前と比較して有意に増加したが、曝露方法による有意な差は認められなかった。 ・チャンバー曝露後の FA 曝露条件における FEV ₁ の回復をみると、0.08 ppm の 6.6 時間曝露でも 0.30 ppm の 2 時間曝露でも FEV ₁ は回復していくが、0.08 ppm の 6.6 時間曝露では、曝露後 14 分には曝露前の FEV ₁ との有意差がなくなった。一方、0.30 ppm の 2 時間曝露では、曝露終了 84 分後にも曝露前の FEV ₁ との有意差があった。症状スコアも FEV ₁ の回復と同様に、0.08 ppm の 6.6 時間曝露では、曝露後 30 分に

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				は O ₃ 曝露初期の値との有意差がなくなったが、0.30 ppm の 2 時間曝露では、曝露終了 84 分後にも有意差があった。
Blomberg <i>et al.</i> (2003)	21～43 歳 人数：22 人(男性 10 人、女性 12 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：曝露終了 6 時間後、18 時間後の結果は Mudway <i>et al.</i> (2001)、Stenfors <i>et al.</i> (2002) の試料を解析。	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (VC, FEV ₁)：曝露 2 時間前、曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 2 時間後、4 時間後 ・血清中の CC16：曝露 2 時間前、曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 2 時間後、4 時間後（同じ曝露プロトコルを用いた既存研究 Mudway <i>et al.</i> (2001)、Stenfors <i>et al.</i> (2002) から、曝露終了 6 時間後、18 時間後の試料を分析)	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露による肺組織傷害の指標としての血清中の CC16 の意義を明らかにする目的で、血清中の肺胞上皮細胞傷害の指標 (CC16 濃度) の推移と呼吸機能障害の指標 (FEV₁) とを比較した。 ・ 曝露終了 2 時間後、4 時間後の血清中の CC16 濃度は O₃ 曝露により上昇し、曝露終了 2 時間後はろ過空気では 8.4 μg/L に対し、O₃ 曝露では 12.0 μg/L、曝露終了 4 時間後はろ過空気では 7.9 μg/L に対し O₃ 曝露では 11.7 μg/L であった。 ・ 既存研究の試料では、CC16 は、曝露 6 時間後まで高い値を示し (O₃ 曝露 9.1 μg/L vs ろ過空気 7.1 μg/L)、ベースライン値に戻るまで 18 時間要した。 ・ O₃ 曝露直後にみられた FEV₁ 及び VC の低下は短時間でみられなくなった。 ・ CC16 濃度と FEV₁ との間の相関性は認められなかった。 ・ 血清中の CC16 値は、O₃ を含めた大気汚染物質による肺上皮傷害の鋭敏な指標であると結論づけた。
Hazucha <i>et al.</i> (2003)	18～60 歳 240 人 (男性 146 人、女性 94 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：①の青年層 (18～35 歳) は男性 125 人、女性 73 人、中年層 (36～60 歳) は男性 21 人、女性 21 人。②は 47 人	物質：O ₃ 曝露：①の O ₃ 曝露後、被験者の一部を 1～25 か月後に②の O ₃ 曝露を 2 回、1～61 週間あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：①1.5 時間、②2 時間 濃度：①0.42 ppm、②0.4 ppm 運動：①間欠運動 (運動 20 分、休憩 10 分)、②間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：① 33～45 L/min (20 L/min/m ²)、②17.5 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露前、曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 年齢や性別による O₃ への感受性の違いがあるかどうかを、O₃ 曝露後の FEV₁ の変動を指標として解析した。 ・ FEV₁ の低下は、青年層 (18～35 歳) と中年層 (36～60 歳) の間で有意差を示し、青年層ほど感受性が高かった。 ・ 青年層では女性の方が男性よりも 2.5 倍も年齢の影響を受けやすかったが、この傾向は中年層では逆転した。 ・ 青年層において、O₃ 曝露後の FEV₁ の低下に性別による有意な差はみられなかった。 ・ O₃ 曝露により FEV₁ の大幅な低下を示した被験者はほぼ青年層の被験者であり、また、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。 ・ 同様の実験を 2 年にわたり 3 回実施した O₃ 曝露実験の結果は、ほぼ一貫していた。
Chen <i>et al.</i> (2004)	18～36 歳 人数：14 人 (男性 13 人、女性 1 人) 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 4 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.2 ppm 運動：連続運動	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC、SRaw)：曝露前、曝露終了後 ・ダニアレルゲン負荷試験 (FEV ₁ を 15% 低下させるアレルゲン濃度 PC ₁₅)：曝露終了 30 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 喘息患者において、O₃ 曝露が、ダニアレルゲン曝露後の気道の炎症および呼吸機能 (急性気管収縮反応) を増強するかどうかを実験により判定した。 ・ 呼吸機能 (FEV₁、FVC、SRaw) について、清浄空気曝露と O₃ 曝露で有意な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) の症状スコアは清浄空気曝露よりも O₃ 曝露で有意に高かった。PC₁₅ は清浄空気曝露よりも O₃ 曝露で低値となる傾向がみられたが

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：25 L/min/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • BALF、PALF 中の白血球数、白血球分画、タンパク量、サイトカイン (IL-5、IL-6、IL-8、GM-CSF、TGFβ) 気管粘膜組織内の好酸球数の顕微鏡観察測定：アレルギー負荷試験の6時間後 	<ul style="list-style-type: none"> • その差は有意ではなかった。ただし、O₃曝露によるFEV₁の低下が大きい被験者はO₃曝露後のPC₁₅が低くなる傾向がみられた。 • O₃曝露において、PALFの浸潤好中球数がやや増加する傾向にあったが、O₃及び清浄空気曝露の間で炎症に関する指標の有意な差異は認められなかった。 • この実験で用いた低濃度のO₃曝露では、ほとんどの喘息患者の被験者で、吸入曝露されたアレルギーに対する炎症あるいは気管収縮反応を増強しなかった。しかし、喘息患者の一部ではO₃曝露がアレルギーに対する感受性が増強される可能性が示唆された。
Kjaergaard <i>et al.</i> (2004)	21～49歳 人数：16人(男性9人、女性7人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：下記4回の曝露を二重盲検、クロスオーバー、無作為順で実施。酸化剤(魚油)と抗酸化剤(マルチビタミン)との間は6週間、ろ過空気とO ₃ との間は1週間間隔を空ける。 (i) 酸化剤事前摂取、ろ過空気曝露 (ii) 酸化剤事前摂取、O ₃ 曝露 (iii) 抗酸化剤事前摂取、ろ過空気曝露 (iv) 抗酸化剤事前摂取、O ₃ 曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：5時間 濃度：300ppbO ₃ (271～322ppb) 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、PEF、F40%FVC(M、P)、F30%FVC(M、P)、M/P(40%FVC、30%FVC))：曝露前(当日前)、曝露後(夕)のヒスタミン検査中 ※M:最大吸気後流量、P:部分吸気後流量 • PEF：曝露前、曝露中5回、曝露後4回/日で3日間ピークフローメータで測定 • ヒスタミン気道過敏性：曝露後 • NLF(TEAC、IL-1β、IL-8、尿酸塩、尿素)、静脈血(血清TEAC、細胞数)：曝露前後採取 • 鼻腔寸法：曝露前後、運動前、運動の2時間後に音響鼻孔計測 	<ul style="list-style-type: none"> • 血清中では抗酸化物の指標となるTEACのO₃曝露による有意な変化はなかったが、NLF中ではTEAC、尿酸塩濃度が有意に低減した。事前摂取の影響はなかった。 • 音響鼻孔計測では曝露前と比較した曝露後の鼻腔寸法の有意な減少があったが、O₃曝露や事前摂取の影響はなかった。 • 呼吸機能では、FVC、FEV₁、PEFがO₃曝露とろ過空気曝露で有意な差があった。FVC、FEV₁の低下については、事前摂取による有意な差はみられなかったが、MEFV曲線測定によるPEFは、酸化剤摂取群のみ有意に減少した。O₃曝露後、ヒスタミン吸入前の40%FVC時、30%FVC時のM/P比はろ過空気曝露と比較して有意に減少したが、事前摂取による有意な差はみられなかった。 • O₃曝露は気道反応性を有意に亢進させなかった。ヒスタミン吸入後、部分呼気流量は抗酸化剤群と比較し酸化剤群でより大きく低下した。ヒスタミン吸入後M/P比は上昇し、最高用量のヒスタミン吸入後の40%FVC時M/Pは、ろ過空気曝露とO₃曝露で差はなく、事前摂取は影響しなかった。 • O₃曝露後の深吸気影響の低減は、O₃誘導性気道炎症またはO₃曝露後に吸気が浅くなったことによる気道ヒステリシスの肺実質ヒステリシスに対する相対的変化で説明可能であり、抗酸化剤、酸化剤による有意な影響は受けていない。
Ultman <i>et al.</i> (2004)	平均22.6±0.6歳 人数：60人(男性32人、女性28人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ボラス法によりO ₃ を呼吸回数50～100回で曝露、1時間の連続FA曝露、1時間の連続O ₃ 曝露の3種類の曝露を実施。各曝露の間は2週間以上あけた。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能 (FEV₁、FVC、FEF_{25-75%}、VT、呼吸頻度)、Ap(気管支断面積変化率)、呼吸量、換気効率 	<ul style="list-style-type: none"> • O₃の取り込み効率の違いや肺の構造・機能の違いによって、O₃曝露による影響の差異が生じるか検討した。 • O₃の取り込み効率は、男性が女性より高かった。 • O₃の取り込み効率は、呼吸数と逆相関し、VTと正の相関を示し、非ガス交換領域の容積とは相関しなかった。呼吸数の増加は、各吸気のO₃吸収時間が短くなることからO₃の取り

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		パターン：単回曝露 曝露時間：1時間 ボーラス法曝露は呼吸回数 50~100回、連続曝露は1時間 濃度：0.25 ppm 運動：連続運動 換気量：30 L/min	臓器：エンドポイント ど)：曝露前、曝露終了直後、70分後	込み効率を低下させ、VTの増加は、O ₃ を肺の深部へ到達させるため、O ₃ の取り込み効率が上昇したと考えられた。ボーラスの50%を取り込んだ侵入容積VP50%は、非ガス交換領域の容積と直接相関していた。これらの結果は、O ₃ の全体的な取り込みは呼吸数に関連するが、気道の大きさとは関連しないのに対し、気道が大きくなるにつれてO ₃ は肺の奥深くまで到達させることを示した。 ・平均%FEV ₁ と平均%Apは、O ₃ 曝露によりろ過空気曝露時と比較して有意に低下したが、その個人差が大きかった。%FEV ₁ と%Apは、女性よりも男性で大きかったが、性別による差は統計学的に有意ではなかった。O ₃ の取り込み率は、各被験者の%Apと逆相関を示したが、各被験者の%FEV ₁ とは相関していなかった。また、個々の%APまたは%FEV ₁ はVP50%と相関しなかった。O ₃ の取り込みは、FEV ₁ の反応の個人差を説明しなかったが、ガス拡散が可能な末梢肺の断面積の差を一部説明した。 ・呼吸パターンと肺の解剖学的構造の違いがO ₃ の取り込み効率の個人差を生じさせた。
Reeser <i>et al.</i> (2005)	平均 22.6 歳 (標準誤差 0.6) 人数：60 人 (男性 32 人、女性 28 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：最初に清浄空気を曝露し、2週間以上の間隔をあけてO ₃ を曝露。O ₃ 濃度と呼吸率から、取り込み量と取り込み効率を算出。 パターン：単回曝露 曝露時間：1時間 濃度：0.25 ppm 運動：軽度から中程度の運動 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、FVC)：曝露前、曝露終了10分後 ・カプノグラム (VD、AP: peripheral cross section)：曝露前、曝露終了10分後	・曝露前後に測定したFEV ₁ の変化率(%ΔFEV ₁)や、V _D の変化率(Δ%V _D)は、O ₃ 取り込み量と関連しなかったが、CO ₂ 拡散の変化率(%ΔA _P)とO ₃ 取り込み量の間には有意な関連が認められた。 ・個人のO ₃ 取り込み量は、肺の末梢の反応性(A _P)の個人差に対する弱い説明変数であるが、気道の非ガス交換領域に関する影響(FEV ₁ 、V _D)の個人差に関する説明変数ではない。
Yang <i>et al.</i> (2005)	平均 29±6 (SD)歳 人数：51人(男性26人、女性25人) 疾患等：健康者11人、軽度喘息患者15人、鼻炎患者25人 喫煙：非喫煙者 その他：Jorres <i>et al.</i> (1996)、Jorres <i>et al.</i> (2000)、Holz <i>et al.</i>	物質：O ₃ 曝露：既存研究より以下条件の曝露結果と被験者の遺伝子型を調査 (1)0.2 ppm×4時間(4人) (2)0.25 ppm×3時間(44人) (3)0.4 ppm×2時間(3人) パターン：単回曝露、延長曝露 曝露時間：(1)4時間、(2)3時間、(3)2時間 濃度：(1)0.2 ppm、(2)0.25 ppm(3)0.4 ppm、	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(VC、FEV ₁)：曝露前、曝露終了直後	・O ₃ 誘発性肺損傷とTNF、LTA、TLR4、SOD2、GPXIの遺伝子多型を調べ、各遺伝子型とO ₃ 曝露によるFEV ₁ やVCの低下率について調べた。 ・TNF-308の遺伝子多型は、O ₃ 曝露後のFEV ₁ の低下に関連し、遺伝子型がG/Gの場合には-9%、G/A又はA/Aの場合には-3%であり、統計学的な有意差が認められ、性別、年齢、既往歴、O ₃ 濃度で調整しても有意差が認められた。同様にTNF-308の遺伝子多型は、O ₃ 曝露によるVCの低下に関連していた。 ・TLR4の遺伝子多型は、被験者の中に頻度が少なく解析できなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	(1999)、Holz <i>et al</i> (2002) のデータを解析	運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：記載なし		<ul style="list-style-type: none"> • <i>TNF-1031</i>、<i>LTA+252</i>、<i>GPX1</i>、<i>SOD2</i> の遺伝子多型は呼吸機能と関連していなかった。
Adams (2006a)	平均 22.8～23.5 歳 人数：30 人（男性 15 人、女性 15 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：6 種類の曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 4 日以上あけ曝露。①FA、②0.08 ppm O ₃ 定常波曝露、③0.08 ppm O ₃ 三角波曝露、④0.06 ppm O ₃ 定常波曝露、⑤0.06 ppm O ₃ 三角波曝露、⑥0.04 ppm O ₃ 三角波曝露 パターン：延長曝露（定常、三角波） 曝露時間：6.6 時間 濃度：①0.08 ppm、②0.03～0.15 ppm（平均 0.08 ppm）、③0.04～0.09 ppm（平均 0.06 ppm）、④0.03～0.05 ppm（平均 0.04 ppm） 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能（FVC、FEV₁）：曝露前、曝露開始 1、2、3、4.6、5.6、6.6 時間後 • 呼吸器症状スコア TSS（喉の違和感、咳、息切れ、深吸气時の痛み（PDI））：曝露開始 1、2、3、4.6、5.6、6.6 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> • 曝露終了後の FEV₁ の減少率を比較すると、0.08 ppm O₃ 曝露では、FA や他の曝露濃度と比較して、減少率は有意に大きかった。0.08 ppm O₃ 曝露終了後の FEV₁ の減少率は、定常曝露と三角波曝露で有意差は認められなかった。 • FEV₁ の経時的な変化をみると、0.08 ppm の O₃ を曝露した場合、三角波曝露では 4.6 時間目から FEV₁ の有意な低下がみられたが、定常曝露では 6.6 時間になるまで FEV₁ の有意な低下は観察されなかった。 • 0.04 ppm 三角波曝露、0.06 ppm 定常曝露、0.06 ppm 三角波曝露では FEV₁ の減少率について FA 曝露と有意差はみられなかった。 • FVC の変化は FEV₁ と類似していた。 • O₃ 曝露による呼吸器症状への影響をみると、PDI や TSS は、FA 曝露や 0.04 ppm の O₃ 曝露では変化しなかった。 • 0.08 ppm の O₃ を曝露した場合、定常曝露では 5.6 時間目に、三角波曝露では 4.6 時間目に TSS の有意な増加が確認された。さらに 4.6 時間目、5.6 時間目の 0.08 ppm 三角波曝露の TSS は、同時点の定常曝露よりも有意に大きかった。しかし、6.6 時間目には三角波曝露と定常曝露の間で TSS に有意な差はなくなった。 • 0.06 ppm、0.04 ppm の O₃ 曝露では、曝露終了時の PDI や TSS は、FA 曝露と有意差はなかった。0.06 ppm の O₃ 曝露の 1 時間ごとの TSS は、定常曝露では有意な増加には至らなかった。三角波曝露では 5.6 時間目以降に TSS の有意な増加がみられたが、0.06 ppm O₃ の定常曝露における TSS との有意差は認められなかった。PDI の変化も TSS と類似していた。
Adams (2006b)	20.8～28.7 歳 人数：30 人（男性 15 人、女性 15 人） 疾患等：健康者 その他：アレルギー症状なし、呼吸機能は正常	物質：O ₃ 曝露：以下条件を 4 日以上の間隔をあけ単盲検で曝露 (1) 清浄空気 (2) O ₃ 0.12 ppm 一定 (3) O ₃ 三角波曝露 (0.00 ppm～0.24 ppm、平均 0.12 ppm) パターン：延長曝露、三角波曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能（FEV₁、FVC）：曝露前、曝露中休憩時間の開始 3 分と終了 3 分、曝露終了直後 • HR：曝露中 	<ul style="list-style-type: none"> • 人志願者に O₃ を曝露する実験では、平均濃度を 0.12 ppm、8 時間で曝露する際に、0.12 ppm の一定濃度で曝露する方法と、最初の 4 時間で 0.00 ppm から 0.24 ppm に濃度を上昇させ、最後の 4 時間で 0.24 ppm から 0.00 ppm に濃度を低下させる方法がある。 • 2 つの曝露方法について、30 分ごとに運動を行い、その直後に測定する呼吸機能測定への影響について調べた。 • その結果、0.12 ppm 一定で曝露したケースでは、最後の 4 時間のうち、最初の 30 分の運動直後に測定した FEV₁ は低下

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：8 時間 濃度：0.12 ppm (8 時間平均) 運動：間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 換気量：20 L/min/m ²		し、その 30 分の休憩後に測定した FEV ₁ の平均値は回復した。 ・三角波曝露でも後半 4 時間で 30 分ごとに測定した FEV ₁ の低下幅は拡大し、30 分の休憩後の測定では、若干回復した。
Mudway <i>et al.</i> (2006)	21~30 歳 (平均 24.1 歳) 人数：15 人 (1 人脱落のため解析 14 人。男性 7 人、女性 8 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：O ₃ 感受性者 (O ₃ 曝露 (0.2 ppm、2 時間の単回曝露) 前後で、FEV ₁ が大きく低下した者)	物質：O ₃ 曝露：二重盲検法によるクロスオーバー曝露。同一被験者に 3 回の曝露。 (1)清浄空気への曝露 (2)プラセボ剤+O ₃ 曝露 (3)ビタミン C (500 mg/m ³) と E (100 mg/m ³) +O ₃ 曝露 プラセボ剤又はビタミン C と E を含むサプリメントを 7 日摂取後、O ₃ を曝露。各回の曝露の間隔を 3 週間以上とした。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 観察： ・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露前、曝露直後 ・血漿中ビタミンと関連物質：曝露前、曝露中、曝露直後、曝露終了 6 時間後 ・BW、BALF の炎症マーカー、組織傷害マーカー、ビタミンと関連物質：曝露終了 6 時間後	・ O ₃ 曝露直後の呼吸機能 (FEV ₁) の低下に対して、ビタミンサプリメントの摂取効果はなかった (ビタミン服用群では FEV ₁ が 9.1±7.2% 低下、プラセボ服用群では FEV ₁ が 6.7±7.7% 低下した)。 ・ O ₃ 曝露により、BW 中の好中球数、LDH 濃度、BALF 中 IL-6 濃度がろ過空気曝露と比べ有意に増加したが、ビタミンサプリメントの摂取による緩和効果はみられなかった。 ・サプリメントの摂取によって血漿中のビタミン C/E が増加し、BW のビタミン C が増加してはいたが、O ₃ に対する防御機能を高める効果は認められなかった。 ・この結果は、急性の O ₃ 曝露による各種症状を抗酸化剤の経口摂取によって緩和する効果はないことを示唆した。
Taylor <i>et al.</i> (2006)	18~33 歳 人数：47 人 (男性 25 人、女性 22 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：全員に Room air (RA)での試験後、2 週間以上の間隔をあけて O ₃ 曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.25 ppm (0.252±0.029) 運動：自動車エルゴメーター (10 rpm) 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・カプノグラム (VD、slope (S)、normalized slope (NS)、peripheral cross-sectional area(AP)、well-mixed peripheral volume (VMP))：曝露前、曝露終了 10 分後、70 分後 ・FEV ₁ 、FVC：曝露前、曝露終了 10 分後と 70 分後	・ O ₃ 曝露終了 10 分後と 70 分後のカプノグラムによるパラメータは、O ₃ 曝露による有意な変化を示した。 ・また、FEV ₁ 減衰に関する評価でも同様に有意に減衰した。RA 下で行われた対照試験では、カプノグラムによるパラメータや、FEV ₁ 減衰に評価では、対照試験との有意差は認められなかった。 ・よってカプノグラムによるパラメータは、O ₃ 曝露によるガス輸送に対する影響を評価する指標として FVC を補完する手段として有用であることが示唆された。
Alfaro <i>et al.</i> (2007)	18~30 歳 人数：8 人 (男性 4 人、女性 4 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：4 週間以上の間隔でろ過空気と O ₃ を無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：60 分 濃度：0.35 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ Subjective Symptom Score (SSS)：曝露中 6 分、20 分、40 分、60 分、曝露終了 1 時間後、4 時間後、8 時間後	・ O ₃ に対する感受性の高い被験者は、呼吸機能、SSS が低下し、速くて浅い呼吸が多くなり、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 代謝産物が増加した。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	その他：O ₃ を曝露した際のFEV ₁ の変化に基づき被験者を(1) O ₃ 感受性群、(2) O ₃ 非感受性群に分類。	運動：連続運動 換気量：50～55 L/min	・EBC (PGE ₂ 、LTB ₄ 、8-イソプロスタノール、サブスタンス P、IL-8、総 NO 代謝産物)：曝露前、曝露直後、1 時間後、4 時間後、8 時間後 ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露直後、1 時間後、4 時間後、8 時間後	・ O ₃ 曝露により、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。
Bennett <i>et al.</i> (2007)	18～35 歳 人数：197 人 (男性 122 人、女性 75 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：BMI 女性：15.7～33.4 kg/m ² 男性：19.1～32.9 kg/m ²	物質：O ₃ 曝露：0.42 ppm O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：1.5 時間 濃度：0.42 ppm 運動：間欠運動 (運動 20 分、休憩 10 分) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} 、FEV ₁ /FVC、FEF _{25-75%} /FVC)：曝露前、曝露直後	・ BMI と O ₃ 曝露の影響の関連性を調べた。O ₃ 曝露による FEV ₁ の変化量 (ΔFEV ₁) は BMI と統計学的に有意な関連があった。 ・ BMI と ΔFEV ₁ との相関係数は r = -0.16 (P=0.03) であった。女性ではより強い相関がみられ、r = -0.22 (P=0.05) であった。男性だけでは統計学的に有意な相関はみられなかった。 ・ 女性のうち、BMI > 25 kg/m ² 以上の肥満のグループでは、呼吸機能の低下がより強くみられた。 ・ BMI が高いことは、O ₃ 曝露による呼吸機能低下に影響するリスクファクターであることが示唆された。
Lay <i>et al.</i> (2007)	21～30 歳 人数：9 人 (男性 4 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで 2 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動 (詳細記載なし) 換気量：VE:30～40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ の対予測値%、気道抵抗性)：ベースライン、曝露直後、曝露終了 6、24 時間後 ・経口、経鼻の FeNO：ベースライン、曝露終了 6、24 時間後 ・痰・血液の白血球、自然免疫関連白血球細胞表面受容体発現 (CD11b, mCD14, CD16)、抗原提示 (HLA-DR, CD86) の変化、食食機能 (食作用、酸化バースト)、痰上清中サイトカイン・ケモカイン：ベースライン、曝露終了 6、24 時間後	・ O ₃ が自然免疫において重要な分子の発現および抗原提示を増加させるという仮説を立て、O ₃ 急性曝露後のヒトから採取した痰または血液中の細胞の表面受容体分子発現について調べた。 ・ O ₃ 曝露により痰中の好中球、単球の数および比率は有意に上昇し、マクロファージの比率は有意に低下した。O ₃ 曝露 6 時間後の痰中の好中球と単球の相対的増加の間に正の相関がみられた (R=0.75; p=0.05)。 ・ 痰の白血球には表面マーカー発現に変化が認められ、その変化はほとんど単球で生じており、全ての表面受容体の発現が O ₃ 曝露後の 1 以上の観察時点で過空気曝露後と比較して上昇した。血液の白血球には変化は認められなかった。 ・ 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 時間後の有意な上昇が認められた (P < 0.01)。 ・ 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過空気曝露後との有意な差はみられなかった。 ・ O ₃ 曝露直後に FEV ₁ 、FVC の対予測値比率はそれぞれ 22%、14%の一時的低下を示した。経口、経鼻の FeNO は O ₃ 曝露後のすべての観察時点で変化がなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 以上の結果から、O₃短期曝露により、気道単球数の上昇、気道単球上の自然免疫に関連する細胞表面分子（mCD14, CD11b, CD16）および抗原提示（CD86, HLA-DR）の有意なアップレギュレーションが生じており、O₃が気道単球の自然免疫プライミング、CD4+ T細胞へのプロセッシングされた抗原の提示能の上昇、気道における抗原提示細胞の増加を生じさせることが示唆された。これにより、この後に吸入するアレルゲンを含む環境汚染物質への反応性が亢進する可能性があると推測された。
McDonnell <i>et al.</i> (2007)	18～35歳 人数：男性 541 人 健康者 喫煙：非喫煙 その他：	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。1980～1993年に米国 EPA で実施された 15 の研究 パターン：単回曝露 曝露時間：2～7.6 時間 濃度：0～0.4 ppm 運動：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） 換気量：安静 5 L/min/m ² 、短時間中度間欠運動 25 L/min/m ² 、短時間重度間欠運動 35 L/min/m ² 、長時間軽度間欠運動 15 L/min/m ² 、長時間中度間欠運動 20 L/min/m ² 、8 L/min baseline FVC、40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁)	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露が FEV₁ に与える影響パラメータについて、過去の研究(1980～1993年に米国 EPA で実施された 15 の研究)の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。 モデルは、清浄空気での回復期間を含む、曝露条件の範囲全体で観察された平均反応データをよく説明した。個々の反応の予測値は対数正規分布に従い、観察された反応の分布を正確に説明しているように見えた。 O₃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）と弱く関係すること、分時換気量よりも O₃濃度の変化により影響されることが示された。 幅広い曝露条件に対する FEV₁ 反応の時間的パターンを正確に説明し、曝露に対する集団反応の予測に有用な可能性がある動的 O₃曝露-反応モデルを特定した。
Sawyer <i>et al.</i> (2007)	18～35歳 人数：10人（男性2人、女性8人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：10 L/min、20 L/min での曝露（および取り込み量の測定）をそれぞれ3回ずつ繰り返した。 パターン：単回曝露 曝露時間：運動前10分、運動後5分 濃度：0.2 ppm 運動：中等度の強度（被験者の最大運動能力の40～60%）で15分間 換気量：10 L/min、20 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・鼻腔内 NO 濃度：曝露+運動前、運動前+曝露後、運動後+運動後曝露前、運動後+運動後曝露後、 ・鼻腔形状（鼻腔容積、最小鼻腔断面積、鼻腔断面積、鼻腔抵抗）：曝露+曝露前、運動前+曝露後、運動後+運動後曝露前、運動後+運動後曝露後 ・O ₃ 取り込み量（1-口からの呼気中 O ₃ 濃度/鼻からの吸気 O ₃	<ul style="list-style-type: none"> 平均 O₃取り込み量については、運動前と運動後との間で有意差は認められなかった。 流量を減少させると鼻を介した O₃の取り込みは有意に増加したが、各被験者の鼻腔容積や断面積、内因性一酸化窒素の産生といった各被験者の個体差により取り込み量を予測することはできなかった。 しかし、運動後の O₃取り込み率の変化は被験者1人あたり、①鼻腔容積率の変化、②鼻弁-鼻甲間容積の拡張率の変化、の間で相関が認められた。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			濃度)：運動前+運動後の各曝露中	
Schelegle <i>et al.</i> (2007)	18~45 歳 人数：87 人 (男性 66 人、女性 21 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Schelegle <i>et al.</i> (1989)、Messineo and Adams (1990)、Schelegle <i>et al.</i> (2001) を含む 6 つの試験のデータの再解析。	物質：O ₃ 曝露：6 つの異なる試験のデータを利用。複数の曝露プロトコルに参加の場合、曝露間隔 96 時間以上。アトロピンやインドメタシン処置の試験データあり。 パターン：単回曝露/反復曝露 曝露時間：60~80 分間 濃度：0~350ppb (350 vs 200 ppb, 300 vs 180 ppb) 運動：1 試験でのみ運動 50 分、休憩 15 分、運動 15 分 換気量：50~70 L/min (70 vs 50 L/min)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・O ₃ による頻呼吸発生時の時間、呼吸数、累積 O ₃ 吸入量、呼吸数の変化率：曝露中 ・FVC、FEV ₁ ：曝露前、曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・同じ換気量では曝露 O₃ 濃度が低いほど頻呼吸発生時の呼吸数は多い一方、同じ曝露 O₃ 濃度では換気量を変えても頻呼吸発生時の呼吸数に変化はなかった。 ・O₃による頻呼吸発生時の累積 O₃ 吸入量は常に一定であり、呼吸数の変化率による変動は認められなかった。 ・O₃ 曝露前のアトロピン処置がどの指標にも影響を与えなかったのに対し、インドメタシン処置は呼吸数の変化率を減少させたことから、シクロオキシゲナーゼ代謝物の生成・遊離は頻呼吸発生時間、頻呼吸時の呼吸数、O₃ 誘発性頻呼吸発生時の累積 O₃ 吸入量とは独立している一方、一回換気量および呼吸数の変化率には関連している可能性が示唆された。
Vagaggini <i>et al.</i> (2007)	25.0±7.4 歳 人数：9 人 (男性 8 人、女性 1 人) 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者 その他：軽度持続性喘息、必要に応じ β ₂ ブロッカールの短期吸入は行うが、定期的な糖質コルチコイド (ステロイド) の吸引または経口投与なし。症状は安定しており、試験 6 週間前以降の呼吸器感染なし。	物質：O ₃ 曝露：各曝露前にプラセボまたはプレドニゾロンを 4 日間投与 (最後は曝露 30 分前に投与) 後、O ₃ または FA 曝露し、1 週間以上間隔をあけて他方を曝露。2 週間後に投薬を変え同様の曝露を実施。 ・プラセボ+O ₃ 曝露、 ・プラセボ+FA 曝露 ・プレドニゾロン+O ₃ 曝露 ・プレドニゾロン+FA 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.27 ppm 運動：間欠運動 (運動 20 分、休憩 40 分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC、VC)：曝露前、曝露開始 1 時間後、2 時間後、曝露終了 6 時間後 ・総症状スコア Total symptom score (TSS)：曝露前、曝露開始 2 時間後 ・痰 (炎症細胞、好中球エステラーゼ濃度)：曝露終了 6 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・プレドニゾロン投与群では、O₃ 曝露による呼吸機能の低下は抑制されなかった。 ・プラセボでの O₃ 曝露後の喀痰中好中球の割合は FA 曝露と比較して有意に増加したが、この変化はプレドニゾロン投与により消滅した。 ・喀痰中好中球エステラーゼは、プラセボでは O₃ 曝露により増加したが、プレドニゾロン処置後では増加しなかった。 ・よって糖質コルチコステロイド (糖質副腎皮質ステロイド) は O₃ 曝露による気道の炎症反応は抑制するが、呼吸機能の低下を防ぐ効果はないことが示唆された。
Brown <i>et al.</i> (2008)	平均 22.8~23.5 歳 人数：30 人 (男性 15 人、女性 15 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Adams (2006a) の再解析	物質：O ₃ 曝露：Adams (2006a) の二次解析 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6 時間 濃度：0.06 ppm、0.08 ppm 運動：間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露前、曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> ・Adams(2006a)のデータセットを用いて、0.06 ppm 定常濃度 O₃ の 6.6 時間曝露による FEV₁ への影響を再評価した。 ・Adams(2006a)では、0.06 ppm の O₃ 曝露による FEV₁ への影響は FA 曝露と比べて有意な差はなかった。 ・Adams(2006a)とは統計手法を変更して解析した結果、軽度 (-2.85%) ではあるが、有意に (p<0.002) FEV₁ を低下させると

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：20 L/min/m ²		<p>解釈された。さらに被験者30人のうち2人には10%を超えるFEV₁の低下がみられた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・以上より、0.06 ppm濃度のO₃曝露による呼吸器系への影響は無視しえないと結論している。
Alexis <i>et al.</i> (2008)	18～50歳 人数：17人（男性8人、女性9人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	<p>物質：O₃ 曝露：プラセボ事前投与、プロピオン酸フルチカゾン0.5mg、2.0mg事前投与の3種類の事前投与1時間後のO₃曝露を二重盲検、無作為順でそれぞれ2週間以上間隔を空けて実施</p> <p>パターン：延長曝露 曝露時間：3時間 濃度：0.25 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：12.5 L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・呼吸機能（FEV₁、FVC、R5、X5、Fres）：曝露前、曝露直後、曝露終了から1、2、3時間後 ・eNO：曝露前、曝露直後、曝露終了から1、2、3、4時間後 ・痰（総細胞数、細胞生存率、分画、総タンパク質、可溶成分（サイトカイン、ケモカイン）、7人について細胞表面表現型（自然免疫：CD11b/CR3, mCD14/LPS受容体, CD16/FcγRIII, CD64/FcγRI、獲得免疫：HLA-DR/MHC class II, CD86/B7.2共受容体）、貪食能：スクリーニング時、曝露終了から3時間後に痰の吸引 ・血清中の全身バイオマーカー（CCP16、SP-D、TNF-α、INF-γ、IL-6、IL-1β、IL-1Ra、IL-17、cotaxin、IL-12P40）：曝露終了から4～5時間後に採血 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトへのO₃吸入曝露により、健康者の気道炎症および自然免疫活性化マーカーに対する臨床的に適切な用量の吸入コルチコステロイドの有効性を検討した。 ・FVC、FEV₁はすべての群でO₃曝露直後に低下したが、1時間後には回復がみられ、3時間後にはごくわずかな低下であった。0.5、2.0mgのFP事前投与はプラセボと比較しO₃による呼吸機能低下に影響しなかった。 ・プラセボ事前投与と比較し、0.5、2.0mg FP事前投与によってO₃による痰中の好中球比率上昇はそれぞれ18%、35%抑制され、FPとの用量反応関係が示された。好中球数についてもFPの影響がみられ、0.5、2.0mg FP事前投与群ではプラセボ事前投与群と比較し、O₃曝露終了3時間後の好中球数はそれぞれ14%、43%少なくFPとの用量反応関係がみられた。マクロファージ比率は0.5、2.0mg FP事前投与では、プラセボ事前投与と比較し、24%、48%上昇した。 ・ベースラインと比較すると、O₃曝露により痰中の細胞表面マーカーがアップレギュレートされた。また、プラセボ群と比較し2.0mg FP事前投与群ではO₃による細胞表面マーカー（CD11b/CR3, mCD14, CD64/FcγRI, CD16/FcγRIII, CD86）が有意に減少した。プラセボ群と比較すると0.5mg FP事前投与群では、CD64/FcγRI、HLA-DRおよびCD86が有意に減少していた。有意ではない結果も含むものの、用量依存性が示唆された。好中球表面のCD16発現についてもプラセボと比較し2mg FP事前投与により有意に低減した。 ・血清中のCCP16はO₃曝露後に有意に上昇し、プラセボと比較し2mg FP事前投与はO₃の影響を有意に阻害し、FPの影響には用量依存性がみられた。 ・O₃誘発の気道炎症および免疫細胞活性化に対するFPの防御効果を示すデータを確認、拡張した。
Alexis <i>et al.</i> (2009)	人数：35人（男性15人、女性20人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	<p>物質：O₃ 曝露：O₃を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・痰の総細胞数と細胞分画、好中球、マクロファージ、単球、樹状細胞の免疫表現型検査、マクロファージの酸化バースト活 	<ul style="list-style-type: none"> ・被験者のGSTM1遺伝子多型を特定し、O₃を曝露して呼吸機能と炎症反応を確認した。 ・FEV₁とFVCは、O₃曝露終了直後に有意に低下した。FEV₁とFVCの反応について、GSTM1の遺伝子多型による有意な差はみられなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	その他：GSTMI 非欠損型 19 人、GSTMI 欠損型 16 人。	運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30～40 L/min	性と食作用、サイトカイン濃度：曝露 4 時間後と 24 時間後に痰を採取 ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC）：曝露前、曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露終了 4 時間後の好中球の流入は、GSTMI 非欠損型と GSTMI 欠損型で類似していたが、GSTMI 欠損型では、曝露 24 時間後の気道内の好中球が増加し、マクロファージと樹状細胞の HLA-DR 遺伝子の発現が増加した。 ・ GSTMI 欠損型は、O₃ 曝露 24 時間後のマクロファージの酸化バースト活性と食作用が GSTMI 非欠損型よりも有意に増加した。 ・ GSTMI 欠損型が、O₃ に対する好中球および単球系の炎症反応の増強を促進することにより、O₃ 誘発性肺疾患の悪化のリスクを高める可能性が高いことを示唆した。
Schelegle <i>et al.</i> (2009)	18～25 歳 人数：31 人(男性 15 人、女性 16 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と 4 種の O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 1 週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露、三角波 曝露時間：6.6 時間 濃度：平均濃度(ピーク濃度) 0.060 ppm (0.090 ppm) 0.070 ppm (0.090 ppm) 0.080 ppm (0.150 ppm) 0.087 ppm (0.120 ppm) 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・呼吸機能 (FVC, FEV ₁ , FEV ₁ /FVC)：曝露開始前、開始 1、2、3、4.6、5.6、6.6 時間後、曝露終了 1、4 時間後 ・症状スコア：曝露開始前、開始 1、2、3、4.6、5.6、6.6 時間後、曝露終了 1、4 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ FEV₁ を低下させる O₃ の最低曝露濃度(最小影響量)を決定することを目的とした。 ・ 0.07 ppm 以上では、曝露開始後 4.6 または 6.6 時間から曝露終了 1 時間後にかけて、FA 曝露と比べて FEV₁ が濃度依存性かつ有意に低下した。 ・ 0.07 ppm 以上で呼吸器症状が統計学的に有意に認められた。0.06 ppm では FEV₁ や呼吸器症状に FA 曝露との有意差はみられず、統計手法を変更しても有意な影響はみられなかった。 ・ 曝露終了時の FEV₁ の変化量は、FA:+0.80%、0.06 ppm: -2.72%、0.07 ppm:-5.34%、0.08 ppm:-7.02%、0.087 ppm: -11.4% であった。本研究の運動条件下における FEV₁ 低下までの O₃ 曝露量 (Dose of onset、被験者の半分に FEV₁ の低下が出現する量)は 1,362μg であった。 ・ 以上の結果から 0.07 ppm の O₃ の 6.6 時間曝露では FEV₁ が有意に低下することが示された。
Gomes <i>et al.</i> (2010)	24±6 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし その他：VO ₂ max ≥ 60mL/kg/min の条件を満たす陸上競技選手。	物質：O ₃ 曝露：次の 4 条件のクロスオーバー試験。7～10 日間の間隔を空けた。 1) Control (ろ過空気 20°C+相対湿度 50%) 2) Control+0.1 ppm O ₃ 3) Heat (ろ過空気 31°C+相対湿度 70%) 4) Heat+0.1 ppm O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：<1 時間 濃度：0.1 ppm 運動：8 km のタイムトライアル走	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・HR、RPE、換気量、走行速度、完走時間：曝露中 ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、PEF)：曝露前、曝露終了後 15 分以内 ・症状：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ Heat 及び Heat+O₃ 条件では、Control 及び Control+O₃ 群に比べ 8 km 完走時間が有意に長くなり、Heat+0.1 ppm O₃ 条件は、Control 及び Control+0.1 ppm O₃ 条件よりも有意に高いピーク RPE を示した。 ・ Control+0.1 ppm O₃、Heat+0.1 ppm O₃ の間に有効 O₃ 量の差はみられなかった。呼吸機能の測定値は、運動前後また条件による有意な差はみられなかった。 ・ 本研究の有効 O₃ 量による曝露は運動能力に影響を及ぼさなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Hernandez <i>et al.</i> (2010a)	平均 25.3 歳 人数：15 人（男性 9 人、女性 6 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 曝露から 1 ヶ月以上（平均 6 ヶ月）経過後 LPS チャレンジ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm O ₃ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30～40 L/min	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁): O ₃ 曝露前、直後、24 時間後。LPS 投与直前、投与後 1 時間毎に 6 時間、翌朝 ・喀痰(細胞分画、サイトカイン、タンパク質発現): O ₃ 曝露 24 時間前、曝露 4～6 時間後。LPS 投与 1 日前、6 時間後 ・静脈血:曝露前日 ・症状スコア：曝露直前、曝露 6 時間後、翌朝	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露直後にベースラインと比べて FVC は 88.2%、FEV₁ は 84.15% となり、24 時間後には回復した。LPS チャレンジは呼吸機能に影響を及ぼさなかった。 ・ O₃、LPS の曝露によりベースラインと比べて喀痰中の好中球の割合が有意に上昇したが、好中球数増加は O₃ のみ有意であった。O₃、LPS による好中球の割合の変化は有意に相関した。 ・ 細胞表面のタンパク質発現は、O₃ 曝露では単球表面の CD14、HLA-DR、CD11b およびマクロファージ表面の CD11b、HLA-DR にベースラインとの有意差が認められたが、LPS チャレンジでは単球表面の CD14、HLA-DR のみ有意差が認められ、全体として O₃ 曝露は LPS チャレンジよりも細胞表面のタンパク質発現への影響が大きかった。サイトカインについては O₃ 曝露によるベースラインからの有意な変化はなかったが、LPS チャレンジにより IL-1β、IL-6、TNF-α が有意に増加した。 ・ 以上の結果から、健康者への O₃ および LPS 曝露は気道において同様の好中球応答を誘導するが異なるメカニズムが介在している可能性がある。
Hernandez <i>et al.</i> (2010b)	19～39 歳 人数：50 人（男性 27 人、女性 23 人） 疾患等：健康者 25 人、アトピー性だが喘息でない 14 人、アトピー性喘息患者 11 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：0.4 ppm O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30～40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能、呼吸音、バイタルサイン：曝露前、曝露直後 ・痰中の細胞数、好中球数、マクロファージ数、好酸球数、マクロファージと単球の CD11b、CD14、CD86、TLR4、FceRI、CD23、HLA-DR、痰中のサイトカイン (IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13、マクロファージ炎症タンパク質-1α、TNF-α、IFN-γ)、痰中のヒアルロン酸：曝露後 4～6 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50 人の被験者に 0.4 ppm の O₃ を曝露した。健康者は 25 人、アトピー性の対象者が 14 人、アトピー性喘息患者が 11 人であった。 ・ 全ての群で O₃ 曝露の結果、呼吸機能が低下した。 ・ アトピー性の対象者とアトピー性喘息患者では、痰中の好中球や IL-8 が増加し、ヒアルロン酸も増加した。 ・ アトピー性喘息患者では、IL-6 と IL-1β、マクロファージの TLR4、FceRI、CD23 の発現が増加した。
McDonnell <i>et al.</i> (2010)	①EPA data set 18～35 歳 人数：541 人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：メタ解析 パターン：①EPA data set：単回曝露、延長曝露 (McDonnell <i>et al.</i> (2007))	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ McDonnell <i>et al.</i> (2007) で開発した O₃ に対する FEV₁ の曝露-反応モデルの予測能を独立したデータ (②) で評価した。また BMI と FEV₁ 反応との関連について、同モデルを開発した際の元データ (①) を用い検証した。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：記載なし ②Independent data set 平均 21.4～25.9 歳 人数：204 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	参照) ②Independent data set：延長曝露 (定常波、三角波曝露) 曝露時間：①1～7.6 時間、②6.6 又は 8 時間 濃度：①0.08～0.4 ppm O ₃ ②FA、平均 0.04～0.12 ppm O ₃ 運動：①安静～重度運動。運動パター ンは実験により様々。 ②間欠運動（休憩と運動の時間は 文献により異なる） 換気量：①記載なし (McDonnell <i>et al.</i> (2007)参照) ②VE/体表面積 = 20 (Adams (2000a)のみ 17, 20, 23)	臓器：エンドポイント ・FEV ₁ ：①記載なし (McDonnell <i>et al.</i> (2007)参照)、②文献により 異なる	結果の概要 ・独立データ 7 研究の文献値について、McDonnell <i>et al.</i> (2007) のモデルをあてはめ、平均予測反応と平均観測反応を比較 し、モデルの予測能力を評価したところ、7つの独立した研 究のそれぞれの FEV ₁ 反応のパターンを正確に再現したが、 FEV ₁ の低下率を観測値よりも平均して約 1 パーセントポイ ント過大に予測する傾向があった。 ・McDonnell <i>et al.</i> (2007)のモデルに BMI を独立変数として含 め、EPA データをあてはめた結果、モデルにおける BMI の 係数が統計的に有意に異なったことから、18～35 歳の健康 な男性の本集団において、BMI の増加は O ₃ に対する FEV ₁ 反応の増大に関連することを示した。 ・本モデルは広範囲の曝露条件にわたり FEV ₁ の反応を予測可 能であり、今後、低濃度の曝露データを追加することで更な る改善が期待できる。
Stenfors <i>et al.</i> (2010)	21～55 歳 人数：13 人(男性 8 人、女 性 5 人) 疾患等：吸入副腎ステロ イド療法実施の持続 的喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバ ーで無作為順に 3 週間以上あけ曝 露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC,FEV ₁ ,FEF _{25-75%} , SRaw)：曝露前、曝露終了直後 ・BW,BALF 中の分画細胞成分,肥 満細胞,メチルヒスタミン,タン パク質、MPO、LDH,ECP,アル ブミン,IL-6,炎症細胞数：曝露 終了 18 時間後	・FA に比べ、O ₃ 曝露では SRaw が増大した。 ・O ₃ は、気管支粘膜の肥満細胞数を 4 倍増加させた。 ・BW と BALF 中のメチルヒスタミン濃度、BW、BALF、気管 支生検における好酸球,リンパ球数,ECP には O ₃ による影響 はみられなかった。 ・BW と気管支生検における好中球数に変化はなかったが、 BALF においては好中球数は MPO 値(中央値は FA 曝露後 3.4µg/L vs O ₃ 曝露後 3.6µg/L)と共に O ₃ 曝露後に有意に増加 した。 ・O ₃ 曝露、FA 曝露の両方で、曝露 18 時間後の血管接着分子 の発現に変化はなかった。 ・BW において、O ₃ 曝露で総タンパク質が有意に増加した (FA:110mg/L vs O ₃ :122mg/L) が、アルブミン、IL-6、LDH 値には影響がなかった。 ・O ₃ 曝露群で、FVC と FEV ₁ は減少、SRaw は有意に増加した が、FEF _{25-75%} には O ₃ による影響はみられなかった。 ・以上の結果は O ₃ が喘息患者の気道炎症を悪化させることを 示し、環境 O ₃ 曝露後に喘息患者における投薬や入院が増加 するという疫学的知見に対する生物学的説明となりうる。
Urch <i>et al.</i> (2010)	18～40 歳、平均 27±1 歳 人数：23 人 (男性 11 人、 女性 12 人) 疾患等：健康者 13 人、中 等度の喘息患者 10 人	物質：CAPs (PM _{2.5})、O ₃ 曝露：被験者を無作為に 2 つの曝露 群に割り振り、各郡内の曝露を 2 週間以上の間隔をあけ無作為順に 曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(フローボリューム)： 曝露前日、曝露前、曝露後概ね 2 時間以内、検査翌日	・CAPs を 100 µg/m ³ 以上の濃度で曝露した場合に、血中 IL-6 が増加した。 ・O ₃ と CAP を曝露によって VT が減少し、結果として生じる 血中 IL-6 反応も減弱するため、見かけ上、血中 IL-6 の増加 はみられない。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者	(1) 非 O ₃ 曝露群：FA、CAPs60 μg/m ³ 、CAPs150 μg/m ³ (2) O ₃ 120ppb 曝露群：FA+O ₃ 、CAPs 60 μg/m ³ +O ₃ 、CAPs 150 μg/m ³ +O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：CAP100 μg/m ³ 未満の平均 PM _{2.5} 曝露濃度：64~68 μg/m ³ CAP100 μg/m ³ 以上の平均 PM _{2.5} 曝露濃度：140~142μg/m ³ 共曝露：試験気体中 PM _{2.5} 、O ₃ 、NO、NO ₂ 、NH ₄ 、SO ₄ 、NO ₃ を測定	臓器：エンドポイント • DLCO：曝露前、曝露後 • メサコリン反応性：喘息患者のみ曝露前日、曝露後 • 分時換気量(MV; L/min)、呼吸頻度、VT：曝露開始時、曝露中30分毎 • 血液(IL-6、TNF-α)：曝露前、曝露終了10分後、3時間後、20時間後 • 喀痰(IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、LTB ₄)：曝露前日、曝露終了後3時間、20時間後 • 30分間運動テスト：曝露後	• 観察を行った呼吸機能や喀痰中のサイトカイン、血液中のTNF-αなどへの影響は観察されなかった。健康者と喘息患者で反応は類似していた。 • PM _{2.5} の曝露によって血中IL-6が増加したことは疫学知見を支持した。
Vagaggini <i>et al.</i> (2010)	平均32.6歳 人数：23人(男性13人、女性10人) 疾患等：軽~中度喘息患者(吸入コルチコステロイド治療中) 喫煙：非喫煙者 その他： • 反応群(ΔFEV ₁ O ₃ -Air >10%)8人、非反応群15人の2群に分割(ベースラインの呼吸機能に差は無い) • NQO1wt e GSTM1欠損型6人	物質：O ₃ 曝露：FAとO ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に2週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動(運動20分、休憩40分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： • 呼吸機能(FEV ₁ , FVC, VC)：曝露前、曝露後、曝露終了6時間後 • EBC中マロンジアルデヒド(MDA)：曝露前、曝露後、曝露終了6時間後 • FeNO：曝露前、曝露後、曝露終了6時間後 • 痰中の炎症細胞、可溶性メディエータ(IL-8, 好中球エラスターゼ(NE))：曝露終了6時間後	• 反応群(O ₃ 曝露と清浄空気を曝露させたときのFEV ₁ の変化率が10%より大きい)と非反応群の2群に分けた。 • 反応群では、FEV ₁ , FVC, VCでO ₃ 曝露後、ベースラインからの有意な減少がみられ、6時間後には回復した。FA曝露に比べても有意な減少だった。非反応群ではFA曝露と比較し、わずかだが有意に減少した。 • O ₃ 曝露後、喀痰中の好中球は反応群では有意な増加がみられたが、非反応群ではみられなかった。好酸球、IL-8とNEは非反応群でO ₃ 曝露後に上昇した。 • EBC中のMDAは、全対象者ではFA曝露に比較しO ₃ 曝露直後に有意に上昇したが、6h後には有意差はなかった。反応群別にみると、非反応群でのみFA曝露とO ₃ 曝露で有意差がみられた。 • 以上より、非反応群では、呼吸機能には臨床的な有意差はみられないものの、炎症反応や酸化ストレスマーカーの増加がみられ、O ₃ の影響に敏感であるということであり、コントロール良好な喘息患者も完全に気道炎症や酸化ストレスを防いでいるわけではなく、その後の喘息悪化の素因になる可能性がある。 • 全対象者ではO ₃ 曝露によるFEV ₁ の低下と喀痰中の好中球の割合との間に有意な相関がみられた。 • NQO1wt e GSTM1欠損型の有無による呼吸機能または炎症反応の差はみられなかった。
Esther <i>et al.</i> (2011)	24.9±5.6歳 人数：31人(男性16人、女性15人)	物質：O ₃ 曝露：O ₃ を曝露。 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	• 気道における炎症マーカーと気道のプリン代謝産物の関係を確かめ、これらの関連がアトピーや喘息によって変化するか確認した。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康者 13 人、アトピー患者 8 人、アトピー性の喘息患者 10 人 その他：アレルギー症、気道過敏を確認。 Hernandez <i>et al</i> (2010) の被験者の一部。	曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：記載なし	・痰中のプリン代謝物（アデノシンーリン酸、アデノシン、ヒポキサンチン、尿酸）と非プリン代謝物（タウリン、尿素、フェニルアラニン、チロシン）：曝露前、曝露終了 4～6 時間後 ・呼吸機能：曝露前、曝露直後	・すべての被験者群において、O ₃ 曝露により FEV ₁ が有意に低下した。 ・痰中の代謝物と炎症マーカーについて、アデノシンーリン酸とヒポキサンチンは、ベースライン時には、複数の炎症マーカーと相関しており、O ₃ 曝露後も、IL-6、IL-8、TNF- α と相関があった。 ・アトピー患者（喘息でない）では、アデノシンーリン酸とヒポキサンチンは、O ₃ 曝露によって増加したが、アトピー性の喘息患者では増加しなかった。 ・非プリン代謝物であるタウリンは、ベースライン時に好中球、IL-6 と相関があり、O ₃ 曝露後には、アトピー患者及びアトピー性喘息患者の両方で増加した。
Gomes <i>et al.</i> (2011a)	30±2.6 歳 人数：男性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：よく訓練された者で、V（ドット）O ₂ max の最低値が 60 mL/kg/min	物質：O ₃ 曝露：ビタミン（ビタミン C と E）またはプラセボを 2 週間摂取した後、O ₃ 曝露を実施。ビタミンとプラセボの摂取は二重盲検法によるクロスオーバー試験で 1 週間以上の間隔をあけ実施。O ₃ 曝露時の気温は 31°C、湿度 70 %。 パターン：単回曝露 曝露時間：平均 31 分 05 秒～31 分 54 秒（完走時間） 濃度：0.10 ppm 運動：8 km のタイムトライアル走	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF 及び血中ビタミン C、ビタミン E、TEAC、総タンパク質量、CC16：曝露前、曝露直後、曝露終了 6 時間後 ・呼吸機能：曝露前、曝露直後、曝露終了 6 時間後 ・RPE、HR：曝露中 ・症状：曝露直後	・ビタミントリアルでは、血清中の抗酸化物質濃度が O ₃ 曝露前も曝露後もプラセボと比較して有意に高かった。 ・平均完走時間はプラセボトリアルのほうがビタミントリアルより 49 秒遅かったが、その差は統計学的に有意ではなかった。ビタミントリアルによる被験者の血漿および NLF 中の抗酸化物質濃度の増加と完走時間には有意な正の相関がみられた。 ・走行速度、RPE、HR、有効 O ₃ ドースはトリアル間で有意な差はなかった。 ・ビタミントリアルでは曝露終了直後の NLF の TEAC が増加したがプラセボトリアルではこのような変化はみられなかった。 ・NLF 及び血漿中の CC16 濃度はプラセボトリアルの曝露終了直後が高かった。 ・ビタミンの摂取は、悪条件で運動するランナーの肺傷害を緩和する可能性があるが、運動パフォーマンスにはほぼ影響を与えないことが示唆された。
Kim <i>et al.</i> (2011)	19～35 歳 人数：59 人（男性 27 人、女性 32 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：GSTM1 欠損型は 29 人。喀痰は 24 人のみ調査。	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 1 週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：0.06 ppm 濃度：6.6 時間 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC）：曝露前、曝露終了直後 ・症状：曝露前、曝露終了直後 ・喀痰の好中球：曝露終了 16～18 時間後	・FA 曝露に比べ 0.06 ppm O ₃ 曝露は、FEV ₁ 、FVC を有意に低下させた。 ・症状スコアについては、O ₃ 曝露と FA 曝露との間に有意な差はみられなかった。 ・喀痰の好中球の割合の変化も O ₃ 曝露は FA 曝露に比較して有意に大きかった。 ・GSTM1 非欠損型と GSTM1 欠損型で FEV ₁ 、FVC、喀痰中の好中球の割合の変化に違いはみられなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Que <i>et al.</i> (2011)	18～35 歳 人数：138 人(男性 83 人、 女性 55 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：トレッドミルで 10 分間歩行後に FEV ₁ が 10%以上減少する 被験者は除外	物質：O ₃ 曝露：O ₃ と清浄空気 (FA)を、14 日 以上の間隔をあげ、無作為順にク ロスオーバー曝露。 パターン：延長曝露 (>2 時間) 曝露時間：135 分 濃度：220±10 ppb 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：6～8×FVC L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁)：曝露 前、曝露直後、曝露 1 日後 ・メサコリンに対する気道反応 性 (AHR)：曝露 1 日後 ・ ^{99m} Tc-DTPA 上皮透過性：曝露 1 日後	<ul style="list-style-type: none"> ・曝露前に対する O₃ 曝露直後の変化率は各々 FEV₁ は 8.8% 減少、FVC は 7.18% 減少し、FA 曝露に比して有意であった。 ・O₃ 曝露後 24 時間では、FEV₁ (1.8%) と FVC (2.3%) 値は回復していたが FA 曝露と比較すると有意に低かった。これらの変化はアフリカ系アメリカ人に最も影響が強かった。 ・メサコリンに対する気道反応性 AHR は FA 曝露が 14.15%/mg (1.82 SE) であったのに対し、O₃ 曝露は 22.61%/mg (3.85 SE) であり有意に高値を示した。 ・親水性 ^{99m}Tc-DTPA クリアランス (半減時間) は両群で相違は小さかったが、O₃ 曝露後のほうが半減時間が有意に短く、クリアランスは早くなった。 ・FEV₁ 減少・AHR 増強・^{99m}Tc-DTPA 上皮透過性増強のうち被験者が示したエンドポイントの重複率は限られており、この 3 つのエンドポイントはそれぞれが O₃ 曝露の影響として独立した応答であることが示唆された。
Tank <i>et al.</i> (2011)	22～47 歳 人数：14 人(男性 11 人、 女性 3 人) 疾患等：健康者 喫煙：記載なし その他：FEV ₁ >80%。3 時 間 250ppbO ₃ 曝露試験 で曝露開始から 6 時間 後に痰中好中球が 10%以上増加する人。	物質：O ₃ 曝露：清浄空気と O ₃ へのクロスオー バー曝露 (二重盲検法)。2 週間の 間隔を空けた。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：250ppb 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：運動中に 20 L/min/m ² まで上 昇	組織：循環器、呼吸器、血液、神 経系 エンドポイント・観察： ・痰中好中球：曝露終了 3 時間後 ・血中好中球数、血漿中ノルエピ ネフリンレベル、血漿中カタコ ラミンレベル：曝露前、曝露終 了 2、4、21 時間後 ・呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC)：曝露 前、曝露終了時、曝露終了 3、 21 時間後 ・循環器・微小神経電図的検査 (心電図、血圧(指・上腕)、 呼吸量、心拍出量、筋交感神経 活動 (MSNA))：曝露終了 19 ～22 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露により、痰中好中球数の増加 (16%) がみられ、好中球による気道炎症が示された。 ・FEV₁ 及び FVC は、実験チャンパー退出直後の測定値では有意に低下したが、曝露開始 24 時間後には影響はみられなかった。 ・全身性炎症の兆候についても同様に、O₃ 曝露開始 5 時間後の血中好中球数の増加 (10.24%) がみられた。 ・一方、循環器系の測定値については有意な変化がみられなかった。筋交換神経活動についても O₃ 曝露による影響はみられなかった。
Devlin <i>et al.</i> (2012)	19～33 歳、平均 28.8 歳 人数：23 人(男性 20 人、 女性 3 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：白人 21 人、ヒス パニック 1 人、黒人 1 人	物質：O ₃ 曝露：清浄空気と O ₃ へのクロスオー バー曝露。2 回の曝露間隔は 2 週 間以上。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・静脈血 (血球数、IL-1、IL-6、 IL-8、TNF、多形核好中球、CRP、 血中脂質、D-ダイマー、vWF、 t-PA、プラスミノゲン、PAI-1)： 曝露直前、曝露終了 1 時間後、 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・この人志願者実験によって、O₃ 曝露が心臓の炎症マーカーを増加させることと繊維素溶解系バイオマーカーと心拍運動と再分極に関する自律神経系による制御に影響を及ぼすマーカーの変化することを示唆した。 ・これらの知見は疫学研究における死亡率の増加という結果に生物学的な妥当性を与える。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	<ul style="list-style-type: none"> 心電図、QT 間隔：曝露直前から 24 時間 呼吸機能（FVC、FEV₁）：曝露直前、曝露直後、曝露翌朝 BALF（好中球%）：曝露終了 18 時間後 	
McDonnell <i>et al.</i> (2012)	18～35 歳 人数：741 人 （男性 637 人、女性 104 人。①EPA data 男性 540 人②UCD dataset 男女 142 人、③ EPA2 dataset 男女 59 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。①1980～1993 年に米国 EPA が実施した試験データ、②1997～2009 年に米国カリフォルニア大学デービス校が実施した試験データ、③2008～2009 年および 2009～2010 年の冬に米国 EPA が実施した試験データ（Kim <i>et al.</i> (2011)）。 パターン：単回曝露、延長曝露、三角波曝露(②の一部データ) 曝露時間：①2～2.5 時間または 6.6～7.6 時間、②6.6 時間または 8 時間、③6.6 時間。 濃度：①0.08～0.40 ppm、②0.03～0.24 ppm (1 時間値。定常波曝露、三角波曝露のデータを含む。)、③0.06、0.08 ppm 運動：①2～2.5 時間曝露は安静、重度負荷の間欠運動、または、中度負荷の間欠運動。6.6～7.6 時間曝露は安静、途中短い休憩を挟んだ中度の運動、途中短い休憩を挟んだ軽度の運動 ②6.6 時間曝露は途中短い休憩を挟んだ運動、8 時間は運動と休憩を 30 分間交互に実施。 ③途中短い休憩を挟んだ中程度の運動 換気量：①、③記載なし。 ②は、一部例外を除き、VE=～20	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> FEV₁（曝露前（ベースライン）に対する O₃ 曝露後の FEV₁ 低下率）：曝露開始前、曝露中、曝露終了後（③は、最初の 1,2 時間の測定値なし） 	<ul style="list-style-type: none"> 過去に発表した O₃ への集団平均 FEV₁ 反応予測モデルといくつかの修正モデルを、より多くの曝露条件を含む拡張データセットにあてはめ、FEV₁ の観測値と予測値との一致状況を評価した。 従来モデルは、さまざまな曝露条件およびパターンにわたり、18～35 歳の健康な非喫煙者集団の曝露反応特性、すなわち集団の平均反応の予測と、FEV₁ が 10、15、および 20% を超える低下を経験すると予想される個人の割合を予測した。従来モデルに、積算ドースの閾値を含めた閾値モデルは、最も低い曝露濃度の早い時点で観測されたデータには特によく適合した。環境における曝露濃度は、ほとんどの場合低濃度であるため、閾値モデルは、より正確に集団リスクを推定できる。また、両モデルに BMI を含めたところ、データへの適合性が向上したことから、年齢と BMI による交絡の制御に有効となる可能性が示唆された。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		L/min/m ² をターゲットとした運動負荷を設定。		
Schelegle <i>et al.</i> (2012)	18~35 歳 人数：704 人（男性 628 人、女性 76 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。1980~1993 年に米国 EPA、1996~2008 年にカリフォルニア大学デービス校が実施した実験データ。 パターン：単回曝露、延長曝露（定常波曝露、三角波曝露） 曝露時間：2.0~8.0 時間 濃度：0~400 ppb 運動：安静、間欠運動等（文献により異なる） 換気量：分時換気量 15~35 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ （ろ過空気曝露時の FEV ₁ 低下率を O ₃ 曝露時の FEV ₁ 低下率から引いた）	<ul style="list-style-type: none"> 最大 8 時間までの O₃ の吸入による個々の被験者における FEV₁ の低下を説明する単純な 2 コンパートメント曝露-反応モデルを開発することを目的とした。 対象とした既存研究の被験者 704 人の内、曝露中 FEV₁ を 5 回以上測定し、少なくとも 1 つの曝露プロトコルで回復期の FEV₁ を測定した既存 14 研究に参加し、FEV₁ の測定値に外れ値がなかった 220 人のデータを抽出した。この 220 人の FEV₁ 測定値を、瞬間吸入 O₃ 曝露ドース (DR(t); µg/min) をインプットとする 2 コンパートメント曝露-反応モデルに当てはめた。220 人の被験者の FEV₁ 低下の観測値と予測値を比較した結果、概ね良好な結果を得た。また交差検証の結果も良好であった。さらに、220 人の被験者から推定したモデル係数を使用し、全 704 人の被験者における O₃ による FEV₁ 低下の観測値と予測値とを比較し検証した。全体として、測定およびモデル化された個々の被験者の FEV₁ の低下には、高い相関関係がみられた（平均 R² = 0.69±0.24）。個々の被験者モデル係数の行列を用いることで、FEV₁ 低下の集団平均と分散の予測が可能であった。 ・本モデルによって、個々の被験者の O₃ 曝露に対する反応を見通すことが可能となり、環境 O₃ 曝露のリスク評価を改善するための出発点となる。
Barath <i>et al.</i> (2013)	26±3 歳 人数：男性 40 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：DE, O ₃ 曝露：DE とろ過空気曝露群 10 人、O ₃ とろ過空気曝露群 30 人を、二重盲検、無作為順に 2 週間以上の間隔を空けて午前中に DE とろ過空気、または O ₃ とろ過空気をクロスオーバーで曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：DE 1 時間、O ₃ 75 分 曝露濃度：DE 300 µg/m ³ , O ₃ 300 ppb 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 呼吸機能 (FVC, FEV ₁)：曝露前後 (2 時間後) にスパイロメトリー FeNO：呼気流量 10、50、100、270 mL/s で曝露前、曝露後 6、24 時間の時点で測定	<ul style="list-style-type: none"> DE または O₃ への曝露が FeNO を増加させ、複数の呼気流量および時点で測定した FeNO はこれらの汚染物質と関連する気道炎症の分布や誘発の違いを反映するとの仮説を検証した。 ろ過空気と比較し、DE、O₃ の呼吸機能への影響は認められなかった。 O₃ はいずれの呼気流量、測定時点の FeNO にも影響しなかった。 ・DE 曝露は健康者における FeNO 濃度に影響を及ぼすが、O₃ は影響せず、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る。また、複数の呼気流量での FeNO を気管支の様々な部位での炎症反応の非侵襲的指標として用いることが支持される。
Bartoli <i>et al.</i> (2013)	32.9±12.9 歳 人数：120 人（男性 86 人、女性 34 人）	物質：O ₃ 曝露：清浄空気と O ₃ のクロスオーバー曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状：曝露前、曝露直後、	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ 応答者は 47 人であり、好中球応答者は 71 人であった。 FEV₁ 応答者は FEV₁ のベースライン値が低く、吸入コルチコステロイド治療を受けている者は少なかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：喘息患者(中等度) 喫煙：喫煙者 18 人(過去喫煙者 22 人) その他：曝露 2 週間前から通常の喘息治療は行っていない	パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動(運動 20 分、休憩 40 分) 換気量：25 L/min/m ²	・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露前、曝露直後 ・痰の炎症細胞の比率：曝露終了 6 時間後	・好中球応答者は年齢が低く、好中球のベースライン値が低く、メサコリンに対する反応性が高かった。 ・FEV ₁ が低く、以前に吸入コルチコステロイド治療を受けていない喘息患者では、より O ₃ に対する機能的な反応性が強い傾向があることがわかった。 ・また、気道炎症のベースラインが低く、気管支過敏性を持つ喘息患者では、O ₃ 曝露による好中球の気道反応性が予測因子となるかもしれない。 ・O ₃ 曝露による機能的および炎症性反応の要因はそれぞれ異なることがわかった。
Hatch <i>et al.</i> (2013)	平均年齢 (i) ラベル体 O ₃ 曝露：26.4 歳 (ii) 安静時 O ₃ 曝露：25.2 歳 人数：男性(i) 8 人、(ii) 68 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：ラベル体 ¹⁸ O ₃ 、O ₃ 曝露：(i) 2 週間以上の間隔をあけて、空気、 ¹⁸ O ₃ を曝露。 (ii) 安静時 O ₃ 曝露：被験者を 5 群に分け、空気、4 種濃度の O ₃ のいずれかを 1 回曝露。 パターン：単回曝露 曝露方式(i) フェイスマスクでの曝露、(ii) チャンバー曝露 曝露時間：2 時間 濃度：(i) 0.4 ppm ¹⁸ O ₃ (ii) ~0.4 ppm の 4 濃度 運動：運動なし 換気量：(i) 平均 8.3 L/min、(ii) 記載なし	組織：呼吸器、血液 観察： (i) 換気関連指標：曝露中 ・NLF、BLF、BALF：曝露後 1 時間以内。 ・静脈血採取：曝露前、曝露後 1 時間以内 (ii) 呼吸機能：曝露前、曝露開始 1、2 時間後 エンドポイント： (i) 換気関連指標：fR、吸気(容量、時間)、呼気(時間)、全呼吸(時間)、VE、O ₃ 吸入率 ・BALF、赤血球中、血漿中の ¹⁸ O 濃度 ・BALF：細胞数、サイトカイン、酵素、マクロファージ貪食能 ・NLF、BALF、BLF：タンパク質、抗酸化物質 (ii) FEV ₁	・(i) ¹⁸ O ₃ 曝露による ¹⁸ O ₃ 取り込み率は 79.9% で、空気曝露と比較し VE、吸気量、吸気時間、呼気時間に有意な変化はなかった。既存研究の間欠運動中の休憩時と比較して VE、呼吸引気量は低かった。 ・BALF 細胞中 ¹⁸ O 濃度は運動中曝露の 1/5 で曝露中に吸入した O ₃ 量に正比例した。既存研究のラットでの結果と比較すると、ラットとヒトはほぼ同じ濃度の ¹⁸ O を BALF 細胞中に蓄積し、肺泡 O ₃ 用量は同程度となることが分かった。 ・血漿および赤血球では、既存研究の運動下曝露と同様、 ¹⁸ O の増加を示さなかった。 ・BALF 中の総細胞数は空気曝露と比較し O ₃ により有意に減少し PMN 割合はわずかだが有意に増加したが、その他の細胞割合、BALF 上清中のサイトカイン、酵素、抗酸化物質については、有意な変化は認められなかった。PMN 割合の増加は既存研究での運動下 O ₃ 曝露で約 5 倍大きかったが、総細胞数減少率は同程度であった。タンパク質は運動下 O ₃ 曝露では空気曝露の 2 倍に増加したが安静時 O ₃ 曝露では変化しなかった。 ・BALF 中の菌貪食マクロファージ割合は空気曝露と比較し O ₃ により約 20% 低下したが、菌の細胞数比への影響はなかった。 ・(ii) 曝露開始から 1 時間時点および曝露終了時点の FEV ₁ 変化率を線形回帰すると、いずれも O ₃ 曝露 1 ppm 当たり約 6.5% 減少の勾配となったが、1 時間時点の勾配はゼロと有意差がなく、終了時点で辛うじてゼロではなくなった。既存研究の運動時曝露では、空気曝露との有意差が認められる最低 O ₃ 濃度は 0.12 ppm であったが、安静時曝露ではいずれの濃度でも空気曝露との有意差はなかった。

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> 以上の結果から既存研究の運動下曝露で認められた肺胞 O₃ 用量及び O₃ 毒性は、安静時曝露では大きく低減し、運動の寄与が大きいことが確認された。ヒトとラットで安静時 O₃ 曝露による肺胞 O₃ 用量は同程度であり、ラットの吸入データをヒトへ外挿し得ることが裏付けられた。
Hoffmeyer <i>et al.</i> (2013)	23.5~27.5 歳 人数：15 人（男性 8 人、女性 7 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：0.040 ppm O ₃ （疑似曝露）、0.24 ppm O ₃ を少なくとも 1 週間空けて盲検クロスオーバー試験で実施 パターン：延長曝露 時間：4 時間 濃度：0.040 ppm、0.24 ppm 運動：曝露中、2 時間目と 4 時間目に運動 20 分 換気量：15 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、FEV ₁ /FVC、PEF、MEF ₇₅ 、MEF ₅₀ 、MEF ₂₅ 、SRaw、RV）：曝露直前および曝露直後 ・メサコリン負荷試験、カプサイシンに誘発される咳反射閾値：曝露前	<ul style="list-style-type: none"> C 線維反応性と O₃ 誘発性反応パターンの関係を調査した。 240 ppb O₃ 曝露において、O₃ 曝露前と比較して曝露後に FEV₁、FVC、PEF、MEF₅₀ が有意に低下した。 カプサイシンへの感度と、O₃ によって引き起こされる FEV₁、PEF および MEF₅₀ の変化との関連が示唆された。 O₃ 反応性の被験者（240 ppb O₃ 曝露後の FEV₁ の低下が 5% 以上）は、非反応者と比較してカプサイシンに誘発される咳反射閾値が低かった（咳 2 回、p = 0.035；咳 5 回以上、p = 0.086）。 ・カプサイシン誘発試験は、吸入刺激物に対する呼吸機能反応が増強している被験者の O₃ 曝露による変化の指標として役立つ可能性が示唆された。
McDonnell <i>et al.</i> (2013)	18~35 歳 人数：741 人（男性 637 人、女性 104 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：McDonnell <i>et al.</i> (2012) のデータ	物質：O ₃ 曝露：メタ解析。McDonnell <i>et al.</i> (2012) と同じデータセット。 パターン：McDonnell <i>et al.</i> (2012) 参照 曝露時間：McDonnell <i>et al.</i> (2012) 参照 濃度：McDonnell <i>et al.</i> (2012) 参照 運動：McDonnell <i>et al.</i> (2012) 参照 換気量：McDonnell <i>et al.</i> (2012) 参照	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁	<ul style="list-style-type: none"> McDonnell <i>et al.</i> (2012) が開発した O₃ に対する FEV₁ 低下の曝露-反応モデルは、各被験者の O₃ に対する反応の個人内変動はどの曝露濃度および反応程度においても一定であると仮定したが、この仮定を検証し、さまざまな変動構造を持つモデルの適合度を比較した。 検証するモデルを McDonnell <i>et al.</i> (2012) と同じデータセットにあてはめて、AIC と観測値と予測値を示すグラフの目視での検証により適合度を評価した。AIC により評価した結果、被験者の個人内変動が個人および曝露全体で一定であると仮定したモデル（元のモデル）よりも、被験者の個人内変動が個人の反応の大きさに関連すると仮定したモデルがデータによく適合した。これは、ろ過空気曝露および反応が生じる閾値未満と予測される曝露について観察された反応の変動についても一貫していた。 被験者の個人内変動は個々の平均 FEV₁ 反応とともに増加すると仮定した O₃ 曝露反応モデルは、変動を一定と仮定するモデルよりもデータによく適合した。
Bates <i>et al.</i> (2014)	24±4~25±6 歳 人数：60 人（男性 36 人、女性 24 人） 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：全員が最低一週間空けて空気と O ₃ に無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV ₁ 、呼吸数、VT、VD、SN (slope of the alveolar plateau)：曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙歴の短い喫煙者集団の O₃ 曝露への感受性について評価した。 空気曝露による呼吸機能変化はみられなかった。 喫煙、非喫煙者とも FEV₁ は有意に減少したが、喫煙者と非喫煙者の反応差に有意な相違はみられなかった。一方、喫

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：喫煙者 30 人（喫煙 6±4 年（SD）、4±2 箱/週（SD））、非喫煙者 30 人	濃度：0.30 ppm 運動：約 3 分間のウォーミングアップ後、呼吸マスクを着用して 1 時間運動 換気量：15 L/min/m ²		<p>煙者では VD の有意な低下と SN の有意な増加がみられた。非喫煙者に比べ、喫煙者では FEV₁ が大きく低下した被験者は少なく、S_N が大きく増加した被験者が多かった。呼吸数は O₃ 曝露と曝露時間と関連し、有意に増加するが、非喫煙者と喫煙者の間に有意性はみられなかった。VT は有意に減少する点を除き呼吸数と同様の傾向であった。非喫煙者と喫煙者の O₃ 用量、取り込み効率に有意差はなく、FEV₁, VD, SN との間に相関はなかった。一方、死腔（VD/VT）は O₃ 曝露中に非喫煙者だけで有意に増加した。このことは非喫煙者に比べ喫煙者では吸入した O₃ が死腔周辺に分配される傾向を示唆している。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・以上より、喫煙者は O₃ に対する気道反応を維持しながら、死腔を変化させ、気道形態計測的変異と SN 増加を誘導すると結論した。
Madden <i>et al.</i> (2014)	23~36 歳 人数：15 人（男性 11 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 、DE 曝露：A~D の曝露を 13 日以上の間隔をあけ、単盲検クロスオーバーで実施。 実験 A：1 日目空気曝露、2 日目 O ₃ 曝露 実験 B：1 日目 DE 曝露、2 日目 O ₃ 曝露 実験 C：1 日目 O ₃ 曝露、2 日目 O ₃ 曝露 実験 D：1 日目 O ₃ +DE 曝露、2 日目 O ₃ 曝露 パターン：反復曝露 曝露時間：2 時間/日、2 日間連続曝露 濃度： O ₃ 0.3 ppm DE 0.3 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV ₁ ：曝露前（1 日目、2 日目）、曝露終了直後（1 日目、2 日目）、曝露終了後 4 時間（1 日目、2 日目に 1 回/時間）、曝露終了翌日（3 日目の朝）	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ と DE の呼吸機能に及ぼす影響や相互作用を調べた。 ・曝露 1 日目の FEV₁ は、ろ過空気または DE の曝露による FEV₁ の低下はなかった。O₃ 曝露では、曝露直後の測定で FEV₁ の 9.9±2.5% の平均低下がみられた。O₃+DE の複合曝露では 17.6±4.6% 低下し、ろ過空気曝露と O₃ 単独曝露とは統計学的な差があった。O₃ 曝露および O₃+DE 曝露でみられた FEV₁ 値の低下は、曝露後 4 時間までに曝露前の値に戻った。 ・曝露 1 日目の FVC は、ろ過空気または DE の曝露による変化はなかった。O₃ 曝露および O₃+DE 曝露では、ろ過空気曝露と比較して FVC の有意な低下が観察された。O₃+DE 曝露と O₃ 単独曝露を比較したところ、FVC 低下の度合いに有意差はなかった。FVC 値は、すべての曝露群で曝露後 4 時間までに曝露前のレベルに戻り、回復率に差はなかった。 ・2 日目の O₃ 曝露後では、1 日目にろ過空気に曝露した群（実験 A）の FEV₁ と FVC が曝露前と比較して有意に低下した（FEV₁：10.9±2.6%、FVC：7.8±1.8%）。1 日目に DE に曝露した群（実験 B）についても、FEV₁、FVC が曝露前と比較して有意に低下し（FEV₁：14.7±3.3%、FVC：9.2±1.9%）、FEV₁ の低下は実験 A よりも有意に大きかった。被験者の内、1 日目に O₃ に曝露した 1 人と O₃+DE に曝露した 4 人は、本人の希望又は 1 日目の曝露直後の FEV₁ の低下が大きかったため 2 日目の曝露を受けなかった。連日 O₃ 曝露を受けた群（実験 C）も FEV₁ が曝露前と比較して有意に低下し（18.2±4.5%）、FEV₁ の低下は実験 C の曝

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>露 1 日目や実験 A の O₃ 曝露直後よりも有意に大きかった。1 日目に O₃+DE に曝露した群（実験 D）の O₃ 曝露直後の FEV₁ の低下（曝露前から 13.8±2.2%）は、1 日目と同程度であり、FVC も同様であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 被験者の GSTM1 遺伝子多型は FEV₁ の低下度合に有意な影響を与えなかった。 O₃ と DE の曝露に対する呼吸反応の変化が観察され、相加的以上の反応が示唆された。O₃ により誘発される呼吸機能の低下は、ろ過空気曝露後の曝露と比較して、DE 曝露後の曝露でより大きく低下した。これら汚染物質は環境中で共存しており、肺の生理学的プロセスに対し、相加的以上の相互作用的な影響を与える可能性が考えられた。
Ghio <i>et al.</i> (2014)	<p>18～35 歳 人数：19 人（男性 14 人、女性 5 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：FA、O₃ 曝露を無作為順に 2 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25L/m²</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV₁、FVC）：曝露前、曝露終了直後 ・血漿フェリチン濃度、血漿鉄濃度：曝露前</p>	<ul style="list-style-type: none"> 細胞、モデル動物およびヒトにおいて鉄濃度の増加が O₃ 曝露の生物学的作用に影響を与えるという仮説を検証するため、<i>in vitro</i> 実験、動物毒性学実験、人志願者実験を実施した 人志願者については、O₃ 曝露による FEV₁ の低下率と曝露前の血漿フェリチン濃度、O₃ 曝露による FVC 低下率と曝露前の血漿鉄濃度との間にそれぞれ有意な相関関係がみられ、FEV₁ または FVC の低下率が大きいほど、血漿フェリチン濃度または血漿鉄濃度がそれぞれ低かった。
Arjomandi <i>et al.</i> (2015)	<p>平均 31.8±7.6 歳 人数：26 人（男性 13 人、女性 13 人） 疾患等：健康者と軽度喘息患者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：0ppb、100ppb、200ppb の O₃ を無作為順に曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0ppb、100ppb、200ppb 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：20 L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・血圧、心拍、HRV：曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 ・血液（全身系炎症マーカー、血管容量及び血圧制御（アンジオテンシン変換酵素）、凝固系バイオマーカー）：曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 ・呼吸機能（FEV₁、FVC、FEV₁/FVC）：曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 ・BALF（炎症マーカー）：曝露終了 20 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露の結果、用量依存的な、呼吸機能の低下、気道の損傷（BALF 中タンパク質の増加）及び炎症反応（BALF 中好中球、好酸球、炎症性サイトカインの増加）がみられた。 直線回帰分析の結果、曝露終了 20 時間後の血清中 CRP は O₃ 曝露に対し、用量依存的に増加していた。 HRV は、直線回帰分析の結果、O₃ 曝露濃度と曝露終了直後、曝露終了 20 時間後の低周波数成分(LF)と高周波数成分(HF)の比率 (LF/HF) との間に有意な関係が認められ、O₃ 濃度上昇に伴い LF/HF は有意に上昇した。また、O₃ 曝露濃度と曝露終了 20 時間後の HF の補正值との間にも関連が認められ、O₃ 濃度上昇に伴い HF は有意に減少した。このことから、O₃ 曝露は用量依存的に交感神経緊張を増加させることが示唆された。 血圧及び凝固系バイオマーカーについては、O₃ 曝露の影響はみられなかった。 O₃ による呼吸機能低下や BALF 中の炎症系マーカーの増加と血清 CRP の増加、HRV 周波数指数の変化との間に有意

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				な関連は認められなかったが、HRV と CRP は、年齢と O ₃ 濃度を調整後は互いに関連性を示した。
Frampton <i>et al.</i> (2015)	18~40 歳 人数：24 人（男性 15 人、女性 9 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：GSTMI 欠損型が 12 人、GSTMI 非欠損型が 12 人	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ 濃度 100ppb、200ppb に、最低 2 週間以上空け無作為順に二重盲検で曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：100ppb、200ppb 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器・循環器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能：曝露前、曝露終了直後、4 時間後 ・血圧と心拍数：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了 2.5 時間後 ・呼気 NO：曝露前、曝露終了 4 時間後 ・動脈・静脈の血中亜硝酸塩濃度、インピーダンスカルジオグラフィ、全身性血管内皮機能（末梢動脈トノメトリ）、肺毛細血管血液量、血小板由来マイクロパーティクルの活性：曝露前、曝露終了 4 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 200 ppb O₃ 曝露では、総症状スコア、胸部圧迫感、咽頭刺激感の症状が有意に増加した。 ・ 曝露終了直後の FEV₁ と FVC は、O₃ 曝露に対し濃度依存的に低下したが、曝露終了 4 時間後にはおおむね回復した。FEV₁/FVC 及び FEF₂₅₋₇₅ も O₃ 曝露により低下した。 ・ 曝露終了直後の血圧に関して、200 ppb O₃ 曝露では終了直前の運動による血圧の上昇が有意に抑えられたが、その臨床上の意味は不明であった。 ・ その他の調査項目については、O₃ 曝露による影響はなかった。 ・ いずれの調査項目も GSTMI 遺伝子型とは無関係であった。 ・ 若い健康な成人を対象とした O₃ 曝露による心血管系の初期急性影響に GSTMI 遺伝子が関与するという納得のいくエビデンスは認められないと結論した。
Kahle <i>et al.</i> (2015)	21~36 歳 人数：16 人（男性 14 人、女性 2 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：適温（22°C）条件下でろ過空気、O ₃ への曝露を 1 週間以上の間隔を空けて無作為順に実施。8 週間以上経過後、高温（32.5°C）条件下でろ過空気、O ₃ への曝露を適温下と同様に実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm O ₃ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露終了直後、曝露開始 24 時間後（翌朝） ・血中成分(凝固・線溶系マーカー、炎症マーカー)：曝露前、曝露終了 1 時間後、曝露開始 24 時間後（翌朝） エンドポイント：呼吸機能 血中成分：	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露が線溶系マーカーに及ぼす影響は、温度により異なっていた。 ・ 適温下 O₃ 曝露は、曝露前と比べて曝露翌朝の線溶系マーカーを減少させ、PAI-1 およびプラスミノゲンはそれぞれ 51.8% および 12.1% の減少、D-ダイマーは 17.8% の増加を示した。高温下 O₃ 曝露への反応は適温下曝露と有意に異なり、曝露翌朝の PAI-1 およびプラスミノゲンは曝露前と比べそれぞれ 44.9% および 27.9% の増加、D-ダイマーは 12.5% の減少であった。 ・ O₃ 曝露による呼吸機能低下は、適温下と高温下で有意な差はみられず、炎症マーカーは温度、曝露気体(O₃/ろ過空気)によらず、曝露前からの変化は観察されなかった。 ・ 以上の結果から、O₃ は適温では線溶経路を活性化し、高温ではそれを損なう可能性があることが示唆された。
Bennett <i>et al.</i> (2016)	18~35 歳 人数：女性 40 人 疾患等：健康者、メサコリン陽性反応者は除外 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 2 週~6 ヶ月空け二重盲検クロスオーバー曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0、0.4 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸パターン(VT、呼吸回数)：曝露中 ・呼吸機能：トレーニング時、曝露前、曝露直後(ボディプレチスモグラフィ、スパイロメトリ	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露によって生ずる呼吸機能、気道反応性、炎症反応に対する肥満の影響について検討した。 ・ 肥満群、正常体重群ともに O₃ 曝露により、FVC、FEV₁、IC、SGaw は清浄空気曝露と比較し有意に低下した。両群間の有意な差が認められたのは FVC のみで肥満群で低下した。ベースラインの TLC は肥満群が正常体重群よりもわずかに大きい。O₃ 曝露後の TLC 低下率は同程度であった。肥満群、

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20～30 L/min	一）、曝露 20 時間後(スパイロメトリー) ・気管支反応性（FEV ₁ 低下率が 20% となるメサコリン用量 PD ₂₀ ）：トレーニング時(曝露、運動無し)、曝露 3 時間後 ・炎症マーカー・肥満マーカー(血漿、痰の CRP、レプチン、アディポネクチン、IL-6、IL-1β、IL-8、TNF-α、痰の細胞分画)：トレーニング時、曝露 4 時間後に痰吸引、曝露前、曝露 4、20 時間後に採血 ・症状：曝露直後	正常体重群ともにメサコリン反応者数は O ₃ 曝露後 6 人、清浄空気曝露後 2 人で両群に差は無く、反応者の PD ₂₀ にも差は認められなかった。呼吸パターンについて、O ₃ 運動時の sigh(VT が中央値の 2.5 倍以上の呼吸)回数は正常体重群で肥満群の約 2 倍となり有意に多かった。O ₃ 曝露中の咳回数が清浄空気よりも増加したのは正常体重群のみであった。 ・痰の好中球の濃度、割合は O ₃ 曝露後に両群で上昇したが、群間の差はなかった。正常体重群において O ₃ 曝露後の痰中の IL-6 が清浄空気曝露後よりも有意に上昇し、肥満群では O ₃ 曝露後に上昇の傾向がみられたが、群間の差は無かった。 ・両群とも血漿中の IL-6 は O ₃ 曝露 4 時間後、有意に上昇し 20 時間後には曝露前のレベルに戻った。4 時間後の IL-6 濃度は肥満群で正常体重群よりも有意に高かった。血漿中のレプチン、TNF-α 濃度は肥満群でのみ O ₃ 、清浄空気の曝露後に低減しており、運動または時間の影響が示唆された。 ・O ₃ 曝露によって生ずる呼吸機能、気道反応性、炎症反応に対する肥満の影響は極わずかなものであった。
Frampton <i>et al.</i> (2017)	55～70 歳 人数：87 人(男性 35 人、女性 52 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：MOSES 研究	物質：O ₃ 曝露：0.00 ppm、0.070 ppm、0.12 ppm O ₃ を 2 週間以上の間隔をあけ無作為に二重盲検クロスオーバーで曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.00 ppm、0.070 ppm、0.12 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：15～17 L/min/m ²	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・HRV、再分極、ST 部分の変化、不整脈：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで ・炎症および酸化ストレスマーカー（CRP、IL-6、8-イソプロスタニン、ニトロチロシン、P-セレクチン）：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで ・血管機能（上腕動脈の血圧、血流依存性血管拡張反応[FMD]、血漿中エンドセリン-1 [ET-1]）：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで ・血中の単球-血小板抱合体数、血小板活性化マーカー、血漿中の血栓症マーカー（vWF、フィブリノゲン、およびマイクロパーティクル関連組織因子活性 [MP-TFA]）：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで	・健康な高齢者について、O ₃ 短期曝露の呼吸器及び心血管系への影響を評価することを目的として調査を行った。 ・O ₃ 曝露は、HRV 等の自律神経機能、T-波の振幅等の再分極、ST 部分の変化、不整脈のいずれのエンドポイントにも有意な影響を引き起こさなかった。 ・O ₃ 曝露は全身性炎症の主要エンドポイント（CRP）および血管機能の主要エンドポイント（収縮期血圧および FMD）または全身性炎症および酸化ストレスの副次的エンドポイント（IL-6、P-セレクチン、および 8-イソプロスタニン）に有意な変化を引き起こさなかった。O ₃ 曝露は血漿中 ET-1 の有意な増加とニトロチロシンの有意な減少を引き起こした。また、O ₃ 曝露は血栓形成促進の主要エンドポイントである MP-TFA および単球-血小板抱合体数や、血栓形成促進の副次的エンドポイントである血小板活性化マーカー、循環マイクロパーティクル、vWF、フィブリノゲンに影響を及ぼさなかった。 ・FEV ₁ と FVC は、0 ppb 曝露 15 分後に有意に増加し、曝露終了 22 時間後も有意に増加したままだった。FEV ₁ および FVC の増加は、70 および 120 ppb の O ₃ への曝露では用量依存的に減衰した。120 ppb O ₃ 曝露により、曝露終了 22 時間後の喀痰中 PMN の割合が 0 ppb と比較して有意に増加した。血漿中 CC16 も 120 ppb O ₃ 曝露後に有意に増加した。喀痰中 IL-

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			<ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能（FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、FEF_{25-75%}）：曝露前日、当日、曝露後22時間の時点まで 気道上皮細胞損傷マーカー（血漿中CC16および喀痰総タンパク質の増加）、喀痰中の肺炎症マーカー（PMN、IL-6、IL-8、およびTNF-α）：曝露後22時間の時点で喀痰採取 	<p>6、IL-8、およびTNF-α濃度に有意な変化は認められなかった。被験者の性別、年齢、GSTM1遺伝子型は、O₃曝露に対する呼吸機能、喀痰中PMN割合、血漿中CC16の反応に影響を与えなかった。</p> <p>健康な高齢者を被験者とした本研究では、O₃曝露により呼吸機能の濃度依存的な低下が生じ、気道の炎症と損傷の証拠が示されたが、心血管機能への影響に関する説得力のある証拠は得られなかった。強力な血管収縮作用を示すET-1の血漿濃度は、O₃曝露により上昇したが、血圧やFMD、その他の血管機能マーカーには影響がみられなかった。ニトロチロシンの血中濃度は、O₃曝露とともに減少した。これらの結果は、本研究の健康な高齢者における低濃度のO₃曝露が急性心血管系影響を誘発するとした仮説を支持しなかった。健康な高齢者のみを対象としたことはこの研究デザインの限界であり、一般化するには影響を与える可能性がある。より高いO₃曝露濃度またはより長期の曝露による影響の可能性、または高血圧や糖尿病などの心血管系の基礎疾患のある被験者がこれらの条件下で影響を示す可能性を排除することはできない。</p>
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	22.9～30.5歳 人数：15人（男性11人、女性4人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：Madden <i>et al.</i> (2014)、Stiegel <i>et al.</i> (2016)と同じデータ	物質：O ₃ 、DE 曝露：ろ過空気、DE、O ₃ 、DE+O ₃ を無作為順に二重盲検クロスオーバーで約2週間あけ曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：O ₃ 0.3ppm、DE 300μg/m ³ 、O ₃ 0.3ppm+DE 300μg/m ³ 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV _{1.0} 、FVC：曝露前、曝露直後 ・収縮期血圧（SBP）と拡張期血圧（DBP）：曝露前、曝露直後 ・血中炎症性サイトカイン（IL-1β、2、4、5、8、10、12p70および13、IFN-γ、TNF-α）：曝露前、曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> O₃とDEの相乗効果を把握することを目的とした。 呼吸機能への影響については、Madden <i>et al.</i> (2014)、血中炎症性サイトカインへの影響については、Stiegel <i>et al.</i> (2016)参照。 血圧への影響については、ろ過空気曝露、DE曝露、O₃曝露では影響がみられず、O₃+DE曝露では、SBPが有意に低下した。また、GSTM1遺伝子型による反応の違いはみられなかった。 ・O₃+DE曝露後の血中炎症とSBPの間に有意な負の相関関係があった。これらの結果は、2つのTh1由来サイトカイン（IL-8およびIFN-γ）が血圧の変化を促進している可能性があることを示唆しているが、この関係についてはさらに調査する必要がある。O₃+DE曝露後のSBPの有意な低下がみられたが、その反応は、個人により異なった。GSTM1遺伝子型は、反応に影響を及ぼさなかったがより大きなデータセットでの検証が必要である。
Arjomandi <i>et al.</i> , (2018)	55～70歳 人数：87人（男性35人、女性52人） 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、70ppb O ₃ 、120ppb O ₃ を無作為順二重盲検で2週間以上空けクロスオーバー曝露。曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能：曝露10分前、曝露15分後、曝露翌日(22時間後)	<ul style="list-style-type: none"> 高齢の健康者に対するO₃曝露による呼吸器影響を多施設研究によって明らかにすることを目的とした。 FEV₁、FVCは曝露前と比較してろ過空気曝露後に上昇していた。O₃曝露直後の上昇はO₃濃度に依存して抑制され、曝

文献	被験者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者 その他：MOSES 研究	セッションは曝露の前日、当日、翌日の3日間 パターン：延長曝露 曝露時間：3時間 濃度：0、70、120ppb 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：15~17 L/min/m ²	臓器：エンドポイント ・気道炎症マーカー(痰中の好中球数、割合、IL-6、IL-8、TNF- α 、総タンパク質)：曝露翌日に痰の吸引 ・気道上皮傷害マーカー(血漿中のCC16)：曝露前日、曝露4時間後、曝露翌日に採血 ・症状：曝露直前、曝露終了10分前、曝露4時間後、曝露翌日(22時間後)	露 22 時間後にも同様の濃度依存性の上昇抑制が認められた。混合影響モデルによる解析ではろ過空気曝露と比較し 70 ppb O ₃ 曝露の FEV ₁ 、FVC への影響は有意ではなく、120 ppb O ₃ 曝露の影響は有意であった。 ・曝露翌日の痰中の好中球割合は O ₃ 濃度に依存した上昇を示した。混合影響モデルによる回帰解析では 120 ppb ではろ過空気曝露と比較し 8.16%(95%CI: 2.84, 13.48)上昇したが、70 ppb ではろ過空気曝露と有意な差は無かった。好中球数は O ₃ 濃度依存性の有意ではない上昇を示した。炎症性サイトカイン(IL-6、IL-8、TNF- α)、総タンパク質には有意な差は無かった。血漿中 CC16 は曝露前と比較し、曝露 4 時間後 70、120 ppb O ₃ では上昇したが、ろ過空気曝露では差が無く、曝露 22 時間後はすべての濃度で上昇した。混合影響モデルによる解析では、O ₃ 濃度依存性の有意な上昇を示した。これらの O ₃ 曝露の影響に <i>GSTM1</i> の遺伝子型による差はみられなかった。 ・環境大気中の濃度に近い O ₃ 曝露によって、高齢健康者の呼吸機能変化、気道傷害、気道炎症が引き起こされていた。

1.2. 気道反応性への影響

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Golden <i>et al.</i> (1978)	22~30 歳 人数：8 人(男性 3 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.6 ppm 運動：曝露中、着席 換気量：-	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：Vtg、Raw のヒスタミンへの反応、気管支刺激症状：曝露直前、曝露終了直後、曝露終了後 1 日、1、2、3 週間	・ヒスタミンによる Raw 上昇平均値は O ₃ 曝露前 0.6±0.2 H ₂ O/L/s、O ₃ 曝露終了直後には 3.3cm H ₂ O/L/s で曝露前と比較して有意に増大した。平均では O ₃ 曝露終了 1 日後に有意な亢進は消失したが、2 人は 1 週間後までヒスタミン応答性の有意な亢進が持続した。 ・ヒスタミン応答性が高かった 4 人において、O ₃ 曝露終了 6 時間後、硫酸アトロピン含有エアロゾル事前投与後のヒスタミンに対する気管支反応性を調べたところ、O ₃ 曝露による Raw 増大は阻害された。O ₃ 曝露終了 6 週間後には気管支反応性は曝露前のレベルに戻ると考えられるが、アトロピン事前投与後のヒスタミン吸入による Raw 上昇は曝露 6 時間後と同程度であった。 ・以上の結果から 0.6 ppm O ₃ の短時間曝露は、気道上皮を損傷し気管支刺激受容体を感作することによって、コリン作

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				動性節後経路を介して気管支過敏性を生じさせると結論とした。
Holtzman <i>et al.</i> (1979)	21～35 歳 人数：16 人(男性 11 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：1 日目ろ過空気曝露、2 日目 O ₃ 曝露 パターン：単回曝露 ベースライン測定の後、ヒスタミン含有エアロゾルへの事前曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.6 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：運動中は休憩中の約 2 倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・メサコリン(非アトピーのみ)、ヒスタミン含有エアロゾル吸入による SRaw の上昇：1 日目の FA 曝露の前後、2 日目の O ₃ 曝露終了から 1 時間後、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・いずれの群の被験者においても sham 曝露はヒスタミンへの応答性に影響しなかった (p>0.5)。 ・非アトピー被験者においては、O₃ 曝露後のヒスタミン (6.57±1.43cm H₂O/L/s•L、平均値±SEM) 及びメサコリン (8.94±2.12cm H₂O /L/s•L) による SRaw 増加は、sham 曝露後 (それぞれ 3.42±0.64 及び 3.62±0.61cm H₂O /L/s•L、p<0.02) よりも有意に大きかった(Figs.1、3)。 ・アトピー被験者でも、O₃ 曝露後のヒスタミンによる SRaw 増加 (10.44±3.32cm H₂O /L/s•L) は、sham 曝露後 (4.02±1.12cm H₂O /L/s•L、p<0.05) よりも有意に大きかった(Fig.4)。 ・アトピー群と非アトピー群で O₃ 曝露後のヒスタミンによる SRaw 上昇平均値に有意な差はなかった。 ・ヒスタミン又はメサコリンへの気管支反応性増大時、ベースライン SRaw は O₃ 曝露によって有意な変化はしておらず、翌日にはろ過空気曝露時と同レベルにまで反応性は戻った(Figs.1、3、4)。 ・各群とも硫酸アトロピン含有エアロゾル (0.1mg/kg 体重) 事前投与によってベースライン SRaw は低下し、O₃ 曝露によるヒスタミンへの気管支反応性増大を防いだ(Figs.2、6)。 ・結論として、O₃ 0.6 ppm への短時間曝露は、コリン作動性節後経路によって気管支反応性を生じさせるが、O₃ 曝露による気管支過敏性誘導はアトピーとは関係しない。
香川と津留 (1979a)	20～23 歳 人数：男性 6 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 3 人、非喫煙者 3 人	物質：O ₃ 、喫煙 曝露：全員次の順に 1 週間の間隔をあけ曝露： 1) ろ過空気 (対照)、2) 0.3 ppm O ₃ 、3) ろ過空気、4) 喫煙、5) ろ過空気、6) 0.3 ppm O ₃ +喫煙、7) ろ過空気、8) 0.5 ppm O ₃ 。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ 0.3 ppm、0.5 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・Gaw/Vtg：曝露前、曝露 1 時間目と 2 時間目 ・気道反応性 (アセチルコリン吸入後の Gaw/Vtg%変化率)：曝露 2 時間目、曝露後 24 時間目	<ul style="list-style-type: none"> ・ほとんどの被験者は対照に比しこれらの曝露後に有意な Gaw/Vtg の減少を示した。 ・喫煙の影響は O₃ 曝露と類似していたが、O₃ 曝露下で喫煙をおこなっても特に増強作用はみられなかった。 ・非喫煙者では 0.3 ppm よりも 0.5 ppm の方が影響が強くみられた。 ・上記の曝露後に 0.25、0.5、1.0 および 2.0%のアセチルコリン吸入に対する気道の反応性を調べてみると、6 人のうち 5 人が O₃ 曝露後に control に比し全ての濃度のアセチルコリンに対し Gaw/Vtg の減少傾向を示し、気道の反応性の亢進を示した。しかし喫煙と O₃ の混合曝露で反応が増強される傾向はみられなかった。
香川と津留 (1980)	19～24 歳 人数：男性 6 人	物質：O ₃ 、SO ₂	組織：呼吸器 観察・エンドポイント：	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状は、O₃ 曝露開始時に数分間臭いを感じたものが数人いた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康者 喫煙：喫煙者3人、非喫煙者3人	曝露：全員次の順に週1回曝露： 1)Control(室内空気のみ)、2)O ₃ 、 3)Control、4)SO ₂ 、5)Control、 6)O ₃ +SO ₂ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.3 ppm	・Gaw/Vtg：曝露前、曝露1時間目、2時間目 ・気道反応性（アセチルコリン吸入後のGaw/Vtg減少率）：曝露2時間目 ・自覚症状：曝露中	・呼吸機能への影響は、O ₃ 曝露、SO ₂ 曝露、O ₃ +SO ₂ 曝露後に各々6人中3人ずつにGaw/Vtgの有意な減少がみられた。 ・気道反応性への影響は、曝露後に0.25、0.5、1.0および2.0%のアセチルコリン吸入後のGaw/Vtgの減少率から評価すると、controlに比しO ₃ 曝露では6人中4人に、SO ₂ 曝露では2人に、O ₃ +SO ₂ 曝露では3人に、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た。しかし、O ₃ +SO ₂ 曝露ではO ₃ またはSO ₂ の単独曝露に比し明らかな増強効果はみられず、むしろ反応の減弱がみられた。また、喫煙者の方がO ₃ 曝露による気道反応性の亢進の程度が強かった。
Dimeo <i>et al.</i> (1981)	21～32歳 人数：19人(男性12人、女性7人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露： ・I群5人(男性4人、女性1人)：曝露無し ・II群7人(男性3人、女性4人)：0.2 ppm 単回曝露 ・III群7人(男性5人、女性2人)：0.4 ppm 反復曝露 パターン：単回曝露、反復曝露 曝露時間：2時間/日(9:30～11:30)。単回(II群。第3日)または連続3日間(III群。第3～5日) 濃度：0.20 ppm(II群)又は0.4 ppm(III群) 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：運動中は休憩中の2倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ΔSRaw： -I群：第1-4日の9:00、11:30 -II群：第1-2日 am9:00、11:30、第3日曝露前後、第4日9:00 -III群：第1-2日 am9:00、11:30、第3-5日曝露前、曝露後10分 毎ペースライン値に戻るまで、第6、12日9:00	・曝露前の気管支反応性には群による差はなく、O ₃ 曝露の無いI群では気管支反応性の変化は起きなかった。 ・ΔSRawはO ₃ 0.4 ppmの初回曝露後、曝露前より増大したが(p<0.025)、0.2 ppmでは増大は認められなかった。 ・0.4 ppm O ₃ によるΔSRawは3日間連続曝露で次第に低下し、3日目の曝露後は曝露前の値まで戻った。毎日のΔSRaw変化を線形回帰すると、III群では勾配は負で有意に零とは異なる値となった一方、I群の回帰係数は零との有意な相違はなく、III群の回帰係数との有意な相違があり、0.4 ppm O ₃ 反復曝露によって気管支反応性は低下すると言える。 ・これらの結果から、健康被験者の気管支反応性増大を引き起こすO ₃ 閾値濃度は0.2から0.4 ppmの間にあり、反復曝露によって、O ₃ 影響に対する適応が生じることが示される。
Kulle <i>et al.</i> (1982)	21～47歳 人数：24人(男性13人、女性11人) ・Phase I 13人 ・Phase II 11人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露： Phase I、IIとも1週目ろ過空気、2週目O ₃ にそれぞれ連続5日間曝露。 3週目、Phase Iでは月～木曜はろ過空気、金曜にO ₃ 、Phase IIでは月曜にろ過空気、火曜にO ₃ を曝露 パターン：反復曝露 曝露時間：3時間/日、O ₃ 連続5日間+再曝露1日(Phase I:7日後、Phase II:4日後) 濃度：平均0.41 ppm(0.38～0.42 ppm)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₃)：曝露後 ・logPD ₃₅ (SGawを35%低下させるメサコリン濃度の対数)：曝露後メサコリン吸入負荷試験	・FVC、FEV ₁ はO ₃ 連続曝露1、2日目ではろ過空気と比較して有意な低下がみられたが、O ₃ 曝露3、4、5日目には有意な差はなかった。最終曝露の7日後のO ₃ 再曝露では、再びろ過空気と比較して有意な低下となり、7日間で適応が喪失した(Phase I)。 ・連続曝露最終日から4日後(火曜日)に再曝露を行ったところ(Phase II)、FVC、FEV ₁ の低下は有意ではなく、適応の喪失はみられなかった。しかし低下幅は増加の傾向にあり、連続曝露停止後7日目まで適応が徐々に失われたと考えられた。 ・メサコリン吸入負荷試験では、O ₃ 連続曝露2、3日目までろ過空気と比較してLogPD ₃₅ は有意な増加となつたが連

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動:曝露終了1時間前に運動15分 (自転車エルゴメーター60rpm、100W) 換気量:運動中は安静時の約4~5倍		続曝露4、5日目はろ過空気曝露と有意な差はなく、最終曝露4、7日後の再曝露でも適応は喪失しなかった。この結果から気管支反応性における適応は7日以上持続すると考えられる。
Gong <i>et al.</i> (1986)	19~30歳 人数:17人(男性15人、女性2人) 疾患等:健康者 喫煙:非喫煙者(11年以上喫煙していない)	物質:O ₃ 曝露:ろ過空気、0.12ppm O ₃ 、0.20ppm O ₃ を平均6.8日あけて無作為順、二重盲検で曝露 パターン:単回曝露 曝露時間:最大運動不能による停止まで。 濃度:0.12ppm、0.20ppm 運動:自転車エルゴメーターによる連続運動。70%VO ₂ maxまで負荷を上昇させ60分間最大下運動。その後、更に負荷を加えながら最大運動を行い75rpmでの運動ができなくなった時点で終了。 換気量: ・最大下運動:平均89L/min ・最大運動:平均150L/min	組織:呼吸器 エンドポイント、観察: ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、VT、MVV):曝露前、曝露後 ・DLco、DLco/肺泡気量:曝露前、曝露終了直後、約30分後 ・ヒスタミン気道過敏性検査:曝露30~40分後 ・症状:最大下運動中15分毎、最大運動終了後 ・VO ₂ 、VE、fR、VT、呼吸交換比、HR:運動中 ・運動時間、最大負荷:最大運動中	<ul style="list-style-type: none"> 最大運動中のVE、VO₂、VT、最大運動時間は0.20ppm O₃とろ過空気の間には有意な差がみられたが、0.12ppm O₃とろ過空気の間には有意差はなかった。 0.12ppm O₃曝露ではFVC(7.6%)、FEV₁(5.6%)がろ過空気曝露と比較してわずかではあるが有意に低下し、0.2ppm O₃曝露ではFVC(19%)、FEV₁(22%)、MVV(18%)が有意に低下した。 DLco/肺泡気量は曝露間の有意差はなかった。 自覚症状の報告数、人数はO₃濃度に伴い増加し、0.20ppmで13人の症状が悪化し最大運動能力が制限された可能性がある。 0.12ppm O₃曝露で1人、0.20ppmで9人がろ過空気と比較してヒスタミン過敏性の増悪を示した。 O₃有効用量とFEV₁変化、最大運動時指標との相関は弱かった。 以上の結果から、0.2ppm O₃曝露は重負荷運動中の持久競技選手の最大パフォーマンスを有意に低下させるが、同条件の0.12ppm O₃曝露による運動の制限は認められず、運動パフォーマンスへの有意な影響の生じる閾値は0.12~0.2ppmの間にあると考えられる。
Kagawa (1986)	19~25歳 人数:45人(性別記載なし) 疾患等:健康者 喫煙:喫煙者20人、非喫煙者25人	物質:O ₃ 、SO ₂ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ 、(NH ₄) ₂ SO ₄ 、NaNO ₃ 曝露:被験者を1つ以上のグループに割り当て、毎週同曜日同時刻にろ過空気と汚染物質とを交互に曝露 ・グループ1:ろ過空気、0.3ppm O ₃ 、喫煙、0.3ppm O ₃ +喫煙、0.5ppm O ₃ ・グループ2:ろ過空気、0.3ppm O ₃ 、0.3ppm SO ₂ ・グループ3:ろ過空気、0.3ppm O ₃ 、0.2mg/m ³ H ₂ SO ₄ 、0.45ppm O ₃ 、0.3ppm O ₃ +0.3ppm NO ₂ +0.2mg/m ³ H ₂ SO ₄	組織:呼吸器 エンドポイント、観察: ・呼吸機能(Gaw/Vtg、 Δ N ₂ (alveolar plateau slope)、FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、FRC、Vmax50、Vmax25):曝露前、曝露開始1、2時間後 ・自覚症状:曝露前、曝露中、曝露後 ・血液、尿(グループ3、5、6。血液中赤血球、白血球、ヘモグロビン濃度、血漿ヒスタミン、尿中クレアチニン、ヒドロキシプロリン、総/直接ビリルビン、alkaline phosphatase (ALP)、	<ul style="list-style-type: none"> ガス状およびエアロゾル大気汚染物質混合物への曝露における自覚症状、呼吸機能、血中および尿中の生化学マーカー、気管支反応性の変化の程度を評価し、混合物における毒性学的交互作用について検討した。 O₃曝露によって、努力呼吸時及び深呼吸時の咳と深呼吸の忌避という症状が最も一般的にみられたが、O₃に対する反応は個人差が大きかった。 O₃とエアロゾルあるいは他汚染物質との複合曝露による症状重度はO₃単独曝露と有意な差はなかった。 O₃曝露開始1、2時間後、Gaw/Vtgの有意な低下が(p<0.01)、特に間欠運動をしていたグループ、グループ5のO₃+SO₂+NO₂+H₂SO₄曝露を除くO₃と他汚染物質との複合曝露中の全員で認められた。グループ4において0.15ppm O₃と0.15ppm O₃+0.3ppm SO₂、0.15ppm O₃+0.15ppm O₂と0.15ppm O₃+0.3ppm SO₂との間には有意な差が認められたが、

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・グループ 4：ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.15 ppm SO₂、0.3 ppm SO₂、0.3 ppm O₃ ・グループ 5：ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.2mg/m³H₂SO₄、0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2mg/m³H₂SO₄、0.15 ppm SO₂+0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2mg/m³H₂SO₄ ・グループ 6：ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.16mg/m³(NH₄)₂SO₄ ・グループ 7：ろ過空気、0.3 ppm NO₂、0.4mg/m³H₂SO₄ ・グループ 8：0.14mg/m³NaNO₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.15、0.3、0.45 ppm 運動：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 換気量：記載無し	GOT、GPT、LDH、CPK、Acetylcholinesterase (AChE)、GSH、IgE、TBA、血清と尿中 NO ₃ ：曝露前、曝露直後に採取 ・気道反応性(グループ 1～3。アセチルコリンエアロゾル使用)：曝露終了から約 30 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂ と 0.3 ppm O₃ は低下幅が同程度であった。グループ 4 で 0.15 ppm O₃+0.15 ppm SO₂ 曝露後の VC、0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂ 曝露後の VC、FEV₁、Vmax50、グループ 5 で O₃+NO₂+SO₂+H₂SO₄ 曝露後の FEV₁/FVC の有意な低下、グループ 5 で O₃、O₃+NO₂+H₂SO₄ 曝露後の ΔN₂、グループ 6 で O₃ 曝露後の FRC の有意な上昇が認められたが、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 O₃+SO₂、グループ 3 の O₃、O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄ の曝露後に有意に上昇した。 ・血液、尿の分析で汚染物質曝露後に有意な結果がみられたのは GOT 低下【グループ 3 の O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄】、GSH 低下【グループ 3 の O₃+H₂SO₄、グループ 5 の O₃、O₃+H₂SO₄】、GPT 上昇【グループ 5 の O₃】、血漿中ヒスタミン上昇【グループ 3 の O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄】、尿中ヒドロキシピロリン-クレアチニン比上昇【グループ 3 の O₃】であった。 ・O₃ と SO₂ 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が、環境条件や被験者に限界があることから、更なる研究を必要とする。
Seltzer <i>et al.</i> (1986)	23～41 歳 人数：10 人(男性 7 人、女性 3 人) (2 人については O ₃ 曝露後の検査のみ) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露： <ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気+0.4 ppm O₃ 曝露群 (5 人)：O₃ とろ過空気を無作為に曝露 ・0.6 ppm 曝露群 (5 人) パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm、0.6 ppm。 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 運動負荷：男性 100W、女性 83W 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> ・メサコリン誘導気道反応性：曝露前日、曝露直前、曝露直後、曝露終了 1～2 時間後 ・BALF（細胞分画、アラキドン酸代謝物）：曝露終了 3 時間後採取 	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露前後ではメサコリン誘導の気道反応性に変化はないが、0.4 ppm O₃ 曝露では気道反応性は曝露前よりわずかだが有意に増大し、0.6 ppm O₃ では更に増大した。 ・O₃ 曝露後の BALF 中では、ろ過空気曝露と比較し好中球割合の有意な高値が認められ、O₃ 曝露による気道反応性増大の大きな被験者において特に顕著であった。マクロファージ/単球細胞数比の有意な低値、PGE₂、PGF₂α、TxB₂ 濃度の有意な高値も認められた。 ・以上の結果から、ヒトにおいて O₃ 誘導性のメサコリンへの過敏性は、好中球の気道への流入及びアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ代謝物の濃度変化に関連することが示される。
McDonnell <i>et al.</i> (1987)	18～30 歳 人数：男性 26 人	物質：O ₃	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気と比較し O₃ 曝露により FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、SRaw、症状は有意な変化を示した。これらの O₃ 曝露に対する反応は曝露開始 1 時間の時点で起きていたことが示唆

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康者（アレルギー性鼻炎患者） 喫煙：非喫煙者	曝露：ろ過空気、O ₃ を1週間以上の間隔をあけて、無作為順、二重盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.18 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分）曝露中2時間、曝露開始270分後、ろ過空気下で15分追加運動。 換気量：35 L/min/m ² ろ過空気 64.4 L/min O ₃ 64.3 L/min	・呼吸機能：曝露前、曝露開始から65分、125分、210分、315分後スパイロメーター、曝露前、曝露開始から125分、210分、315分後プレチスモグラフィ ・症状：曝露前、呼吸機能検査の5分後 ・VE、VT、fR、HR：運動中 ・PC ₅₀ ：曝露後（曝露開始から330分後）ヒスタミン吸入負荷試験	されている。曝露後60分の回復期間後、依然として呼吸機能の有意な低下、症状の増加がみられ、これらの影響はわずかながら曝露後165分間持続した。 ・O ₃ 曝露後のヒスタミン吸入負荷試験におけるPC ₅₀ は、ろ過空気曝露後の約半量で有意に低下した。ベースラインPC ₅₀ とO ₃ に対する呼吸機能、症状の反応との相関係数は小さく、0との有意差はなかった。既報（McDonnell <i>et al.</i> (1983)）における正常者での結果と比較すると、アレルギー性鼻炎患者の方が気管支収縮反応が大きかったがその他の反応は類似していた。
Folinsbee <i>et al.</i> (1988)	18～33歳 人数：男性10人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：清浄空気とO ₃ を1週間以上の間隔をあけて無作為順に曝露。 パターン：延長曝露（>2時間） 曝露時間：6.6時間 濃度：0.12 ppm 運動間欠運動（運動50分、休憩10分、昼食休憩35分） 換気量：約40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・VT、fR、VO ₂ 、HR：運動中（運動開始後40分） ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、FIVC、FIV0.5、MVV、SRaw）：試験開始前、各休憩の間、試験後 ・自覚症状スコア：試験開始前、各休憩の間、試験後 ・メサコリン反応性：3回目の運動後、曝露後にメサコリン誘発試験実施。	・O ₃ 曝露前と比較し、曝露後の呼吸機能低下が確認された。FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} の平均値は、清浄空気曝露と比較して曝露時間に応じて直線的に低下した。個人毎の値では曝露4.6、5.6、6.6時間後にO ₃ と清浄空気との有意な差が認められ、その時間変化は直線やロジスティック関数で近似できた。 ・運動中のVT、fRには有意な変化はなかった。 ・O ₃ の曝露後、SRawは増加することが確認された。 ・メサコリン誘発試験でSRaw倍増に要するメサコリン量は、空気曝露はO ₃ 曝露後の約2倍であった。 ・O ₃ 曝露により咳と深呼吸時の不快感(DDI)を訴える被験者が増加した。DDIスコアとFVC及びFEV ₁ との有意な関連、咳スコアとSRawとの関連が確認された。
Gong <i>et al.</i> (1988)	16～34歳 人数：15人（男性14人、女性1人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：事前投与は二重盲検、O ₃ /ろ過空気曝露は単盲検で、計4回の曝露を無作為順で7日以上の間隔を空けて同時刻に実施： ・アルブテロールエアロゾル事前投与＋ろ過空気曝露 ・プラセボ事前投与＋ろ過空気曝露 ・アルブテロールエアロゾル事前投与＋O ₃ 曝露 ・プラセボ事前投与＋O ₃ 曝露 曝露パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状：ベースライン（事前投与前）、事前投与20分後、連続運動開始30分後、運動終了後 ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} ）：ベースライン、事前投与20分後、運動終了後 ・ヒスタミン気道過敏性：運動終了後30～60分（FEV ₁ が事前投与後の値の80%に回復後）	・重負荷連続運動下でのO ₃ 曝露によって誘発される症状、呼吸機能、運動成績、ヒスタミン気道過敏性への影響に対するアルブテロールエアロゾル事前投与の急性予防効果を評価した。 ・全力運動中の分時換気量は事前投与に関わらず、O ₃ 曝露下では142.3 L/minとなり、ろ過空気曝露下150.7 L/min(p<0.007)よりも有意に低かった。その他の代謝関連データ、運動継続時間には、4回の曝露間で有意な差はなかった。 ・アルブテロール事前投与により、プラセボと比較してわずかだが有意な気管支拡張効果が認められた。 ・ろ過空気と比較しO ₃ 曝露後のFVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} の有意な低下、呼吸器症状数、ヒスタミンチャレンジ陽性反応者数の有意な増加が認められたが、アルブテロールとプラセボの

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：1 時間＋全力運動継続時間 濃度：0.21 ppm 運動：アルブテロールエアロゾル/プラセボ事前投与 20 分後にろ過空気曝露下で自転車エルゴメーターを用いて 5～10 分のウォームアップ、その後、O ₃ /ろ過空気曝露下、1 分以内に各選手の VO ₂ max の 70～75% に相当する負荷で定常に達し 60 分間連続運動、その後疲弊による自発的終了/ペダル回数 < 50Hz/症状による強制終了まで全力の運動 換気量：連続運動中は平均 79～83 L/min、全力運動のピーク値 140 L/min ≤	臓器：エンドポイント ・代謝機能：連続運動開始 20、35、55 分後からそれぞれ 3 分間、全力運動中常時の測定 ・全力運動継続時間 ・気管支過敏性：ベースライン、運動終了後 FEV ₁ が事前投与後の 80% 以上に回復後	事前投与との間で O ₃ 曝露後の値に有意差はなく、アルブテロールによる予防効果は認められなかった。 ・アルブテロール事前投与は O ₃ 誘発の症状、呼吸機能や運動成績の低下を予防したり改善したりすることはできない。O ₃ に対する急性気道反応における、β アドレナリン作動機構の関与は小さいと思われる。
Eschenbacher et al. (1989)	18～35 歳 人数：(i)18 人、(ii)10 人 (性別記載なし) 疾患等：(i)健康者 9 人と喘息患者 9 人、(ii)健康者 10 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：(i)健康者群、喘息患者群に空気、O ₃ 曝露を無作為順に実施。O ₃ 曝露が先の場合、3 週間以上空けて空気曝露。 (ii)インドメタシン事前投与、プラセボ事前投与、事前投与無しを無作為順、二重盲検でそれぞれ 2 週間以上の間隔を空けて実施。事前投与 4 日後に O ₃ 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw、FVC、IC、RV、TLC、FEF、FEV ₁): 曝露 90 分前、曝露前、曝露直後 ・メサコリン気道反応性(SRaw をベースライン値から倍に上昇させるメサコリン濃度 PC ₁₀₀): 曝露開始 90 分前、曝露終了 90 分後	・(i)気道反応性亢進のある喘息患者への O ₃ 曝露による影響、(ii)健康者の呼吸機能、気道反応性への O ₃ の影響のインドメタシン事前投与による変化を調べた。 ・(i)健康者において O ₃ 曝露により、閉塞性よりも拘束性の呼吸機能低下(FVC、IC の低下)がみられた。喘息患者においては空気曝露後の呼吸機能 (SRaw) が 42.7% 増加した。O ₃ 曝露後には閉塞性(FEV ₁ %、FEF _{25-75%} 低下、FVC と比例しない FEV ₁ 低下)かつ拘束性(FVC、IC の低下)の呼吸機能低下がみられ、閉塞性パラメータの低下は健康者よりも有意に大きかった。 ・(i)気道反応性は亢進し、PC ₁₀₀ が曝露前 33mg/mL から O ₃ 曝露後 8.5mg/mL と 74.2% 低下した。気道反応性の変化が認められ、PC ₁₀₀ は 43.8% の低下であった。O ₃ 曝露後には、気道反応性が亢進し、PC ₁₀₀ が曝露前 0.52mg/mL から O ₃ 曝露後 0.19mg/mL と 63.5% 低下した。 ・(ii)事前投与無しでは O ₃ 曝露後、呼吸機能低下、気道反応性亢進がみられた。インドメタシン事前投与によって O ₃ 誘発の呼吸機能低下から部分的に予防されたが、気道反応性亢進は事前投与無しとの有意な差がなかった。
Folinsbee and Hazucha (1989)	19～28 歳 人数：女性 18 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を無作為順に曝露 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、MVV、SRaw): 曝露前、曝露開	・O ₃ 曝露によって生ずる呼吸機能と気道反応性の変化の持続性について検討した。 ・呼吸機能はベースラインと比較し、曝露直後に FVC が -14%、FEV ₁ が -21%、FEF _{25-75%} が -31%、MVV が -17% の変化であり、

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：65分（30分運動×2回と その間呼吸機能測定5分） 濃度：0.35 ppm 運動：運動30分を2回 換気量：40.3±6.9(35～45 L/min)	臓器：エンドポイント 始 30分(第1運動期間終了後) 曝露直後、18、42時間後 ・気道反応性(SRawがベースラインから倍増するメサコリン量 PD100)呼吸機能:曝露終了から1時間以上経過後、18、42時間後 ・換気機能：運動期間終了直前	曝露終了18時間後においてもFVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} はそれぞれ2%、4%、7%、ベースラインから低下したままであった。しかし、42時間後にはベースラインとの有意な差は認められなくなった。 ・18人中11人で過空気と比較してO ₃ 曝露中の呼吸回数上昇、VT低下がみられ、4人で変化がなかった。 ・気道反応性については平均ではO ₃ 曝露の1時間後、18時間後のPD100は過空気曝露後よりも低い値であった。個別には18人中10人のPD100は空気曝露よりも明らかに低下したが18時間後にも明らかな気道反応性亢進がみられたのは5人のみであった。 ・メサコリンに対する気道反応性はO ₃ 曝露直後には亢進したが、それが18時間持続するか否かは明確ではなかった。
Kreit <i>et al.</i> (1989)	18～35歳 人数：18人(男性8人、女性10人) 疾患等：非喘息患者、喘息患者各9人(両者とも男性4人、女性5人) 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を3週間以上の間隔を空けて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FEV ₁ %、FEF _{25-75%} 、IC、FVC、Vtg、FRC、TLC、Raw、SRaw)：ベースライン(曝露前気管支誘発試験前)、曝露直前、曝露中休憩期間、曝露直後 ・気管支誘発試験(sRawを100%上昇させるメサコリン量 PC ₁₀₀ SRaw)：曝露90分前、曝露終了90分後 ・症状：曝露直前、直後	・O ₃ 曝露とFVC、FEV ₁ 、FEV ₁ %、FEF _{25-75%} の低下との有意な関連が非喘息患者、喘息患者のいずれにおいても認められた。FEV ₁ 、FEV ₁ %、FEF _{25-75%} の低下率は喘息患者の方が非喘息患者よりも有意に大きかった。FVC及び症状スコアについては喘息患者と非喘息患者で差は無かった。 ・喘息患者、非喘息患者共にO ₃ 曝露により気管支反応性が亢進した。 ・以上の結果から、高有効用量のO ₃ の曝露により非喘息患者、喘息患者共に気管支反応性は亢進し、気道閉塞は喘息患者の方が非喘息患者よりも大きく、症状、肺容積変化については非喘息患者と喘息患者で同程度であると結論した。
Horstman <i>et al.</i> (1990)	18～32歳 人数：男性22人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FAと3種のO ₃ 曝露を無作為順に1週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6時間 濃度：0.08 ppm、0.10 ppm、0.12 ppm 運動：間欠運動(運動50分、休憩10分、昼食休憩35分) 換気量：39 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FEVC、FEF _{25-75%} 、FEF _{max} 、FIV0.5)：曝露前、曝露中1時間毎、曝露終了時、曝露翌日(20～25時間後) ・症状：曝露中1時間毎 ・SRaw：曝露前、曝露中3時間毎、 ・気道反応性(SRawを100%増加させるメサコリン量 PD100)：曝露終了15～20分後	・FEV ₁ はO ₃ 曝露により有意に低下した。低下は0.08 ppmで-0.31 L、0.10 ppmで-0.30 L、0.12 ppmで-0.54 Lであった。 ・深吸気時の胸痛と咳もO ₃ 曝露(全濃度)により有意に増加したが、スコアは大きなものではなかった。 ・PD100はO ₃ 曝露により有意に低下した。0 ppmで58 CIUに比較し、0.08 ppmで37 CIU、0.10 ppmで31 CIU、0.12 ppmで26 CIUであった。 ・FEV ₁ の有意な低下は高濃度曝露群でより早く認められた。 ・O ₃ 曝露により有意に低下したFEV ₁ は、曝露翌日には曝露前と同程度に戻っていた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Ying <i>et al.</i> (1990)	18～31歳 人数：男性13人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：2週間以上空けて、事前投与の異なる3回のO ₃ 曝露を無作為順、二重盲検で実施。事前投与はインドメタシン75mgを1日2回、4日間投与、プラセボを同様に投与、無投与のいずれか。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.40 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、TLC、IC、FRC、SRaw)：曝露前のPC ₁₀₀ SRaw 評価前(ベースライン)、曝露直前、直後 ・PC ₁₀₀ SRaw (SRaw がベースライン値から100%上昇するメサコリン濃度)：曝露開始90分前、曝露終了90分後	<ul style="list-style-type: none"> ・13人中7人のみにおいてインドメタシン投与時の血清中インドメタシンの検出及び無投与時のメサコリンへの気管支反応性の有意な上昇が認められた。 ・この7人の被験者において、インドメタシンはO₃誘導のメサコリン気管支反応性亢進を変化させなかったが(PC₁₀₀SRaw 低下率はインドメタシン投与：-64.5±6.3%、プラセボ投与：-48.9±12.2%、無投与：-78.4±5.3%。p>0.2)、呼吸機能低下を弱めた(FEV₁低下率は-4.8±3.7%、-19.2±6.3%、-20.7±5.0%)。 ・これらの結果から、O₃誘導の呼吸機能の変化はシクロオキシゲナーゼ産生物が一部介在しているが気管支反応性亢進は別の機構で生じることが示唆される。
Aris <i>et al.</i> (1991)	21～31歳 人数：O ₃ 高感受性者10人(男性6人、女性4人)。39人(21～39歳)に3～4時間のO ₃ 曝露によるスクリーニングを実施し、選択疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：空気、HNO ₃ ミスト、H ₂ Oミストのいずれかを2時間曝露し1時間休憩後、O ₃ を3時間曝露する連続曝露計3回を2週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施 パターン：延長曝露 曝露時間：O ₃ 曝露時間3時間 濃度：0.20 ppm 運動：間欠運動(運動50分、計測/休憩10分) 換気量：40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw、FVC、FEV ₁)：曝露5～10分前、曝露中50分間の運動直後 ・メサコリン反応性(SRawを100%増加させるメサコリン濃度PC ₁₀₀)：曝露前日午後、曝露終了1時間後以内、曝露1～2ヶ月後(スクリーニングにより非高感受性とされた10人についても測定) ・自覚症状：ミスト/空気、O ₃ の曝露前後 ・fR、VT：運動期間10、40分時点	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃によるFEV₁低下の平均値はミスト曝露後の方が空気曝露後よりも小さかった(空気:26.4±5.3%、H₂Oミスト:17.1±3.7%、HNO₃ミスト:18.0±4.3%)。FVCについても同様であった(空気:19.9±4.7%、H₂Oミスト:13.6±2.8%、HNO₃ミスト:13.6±4.2%)。 ・O₃高感受性被験者の集団としてのメサコリン反応性(PC₁₀₀=2.95±0.80 mg/mL)は、既報の正常被験者集団(PC₁₀₀>4.0 mg/mL)、スクリーニングでO₃非高感受性とされた集団(PC₁₀₀=18.67±4.54 mg/mL)よりも有意に大きかった ・以上の結果は、O₃曝露前のHNO₃ミストまたはH₂Oミストへの曝露によってO₃誘導の呼吸機能低下は強化されるのではなく緩和される可能性があることを示している。更にO₃高感受性の被験者におけるメサコリン反応性亢進についての結果から、健全な無症状の競技者でさえも、気道過敏性亢進がO₃刺激易反応性のリスク要因となり得ることが示唆される。
McDonnell <i>et al.</i> (1991)	18～30歳 人数：男性38人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：0.08 ppm 曝露は28人、0.1 ppm 曝露は10	物質：O ₃ 曝露：FAとO ₃ 曝露をクロスオーバーで2週間以上あけ曝露。28人はFAと0.08 ppm O ₃ の2種類の曝露、10人はFAと0.08 ppm、0.1 ppmの3種類の曝露を受けた。 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6時間 濃度：0.08 ppm、0.1 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、PEF)：曝露前、曝露中1時間毎、最後の運動終了直後 ・症状(咳、深吸気時胸痛、息切れ)：曝露前、曝露中1時間毎、最後の運動終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁とPC₁₀₀は0.08 ppmのO₃曝露により有意に低下した。FVC、FEF_{25-75%}、PEF、FEV₁/FVC、SRaw、咳、息切れの変化も有意であった。FEV₁は曝露期間が進行すると共に低下した。 ・0.1 ppmの曝露による結果は0.08 ppmとほぼ同様であった。FVC、FEV₁ともに曝露期間反応のパターンは0.08 ppmとほぼ同様であった。 ・濃度—反応パターンが観察された。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：20 L/min/m ²	・SRaw：曝露前、曝露中 3 時間目の運動後、最後の運動終了直後 ・気道反応性 PC ₁₀₀ （SRaw を倍にするメサコリン濃度）：最後の運動終了 30 分後	
Molfino <i>et al.</i> (1991)	21～64 歳 人数：10 人(男性 4 人、女性 3 人) 疾患等：軽度の安定したアトピー性喘息患者 喫煙：非喫煙者(過去喫煙者 1 人)	物質：O ₃ 曝露：(i)空気曝露後プラセボ吸入、(ii)O ₃ 曝露後プラセボ吸入、(iii)空気曝露後アレルゲン吸入、(iv)O ₃ 曝露後アレルゲン吸入の 4 種類の曝露を 1～36 週間間隔を空けて無作為順(ただし(iv)の曝露で 1 人喘息症状が増加したため、以降(iv)を最後とした)、単盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.12 ppm 運動：安静 換気量：-	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・アレルゲン PC15 (FEV ₁ を 15% 低下させるアレルゲン量)： (iii)、(iv)について O ₃ /空気曝露後 ・呼吸機能(FEV ₁)：O ₃ /空気曝露前、プラセボ曝露/アレルゲン PC15 決定後 10、20、30、60、90 分後、2、3、4、5、6 時間後。 ・メサコリン PC ₂₀ (FEV ₁ を 20% 低下させるメサコリン濃度)、メサコリン PC _{40V40p} (VC の 40%の時の流量を 40%低下させるメサコリン濃度)：O ₃ /空気曝露前日、翌日	・O ₃ 曝露による、FEV ₁ の有意な変化はなかったが、アレルゲン PC15 は空気曝露後 0.013±0.017mg/mL、O ₃ 曝露後 0.0056±0.0062mg/mL で有意に低減した(p=0.042)。 ・以上の結果から、都市部で普段から認められる程度の低濃度 O ₃ はアトピー性喘息患者のアレルゲンへの気管支反応性を亢進する可能性がある。この影響は気道機能のベースライン値が変化した結果とは考えられない。
Fernandes <i>et al.</i> (1994)	平均 25.6±6.8 歳 人数：15 人（男性 7 人、女性 8 人） 疾患等：軽症安定喘息患者 喫煙：非喫煙者(喫煙経験なし)	物質：O ₃ 、空気 曝露：0.12 ppm O ₃ 、空気を 1 週間以上の間隔をあけて無作為順、二重盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.12 ppm 運動：曝露中は安静。曝露終了後、トレッドミルによる運動負荷試験 6 分間または息切れ、疲労で中断まで 換気量：記載なし。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・運動負荷試験による FEV ₁ 、V40p (VC の 40%の時の partial expiratory flow) の低下率：曝露前後、運動負荷試験終了 5、10、15、20、30、60 分後	・曝露後の運動誘発性気管支収縮による FEV ₁ 、V40p の低下率の時間変化、最大低下率に O ₃ 曝露と空気曝露の間で有意な差はなかった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1994)	平均 25±4 歳 人数：男性 17 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FA の単回曝露と O ₃ の反復曝露を無作為順に 1 週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露、反復曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ ,FVC, FEF _{25-75%} 、SRaw)：各曝露日の曝露前、曝露終了後	・曝露 1 日目に呼吸機能 (FVC や FEV ₁) の低下と呼吸器症状の増加を認めたが、同 2 日目にはそれらのパラメータの改善を、3 日目以降は消失を認めた。 ・気道反応性は、O ₃ 曝露により亢進した。被験者の内 11 人は、全 5 日間とも O ₃ 曝露により亢進したが、5 人は曝露 4 日目、

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：6.6時間×5日 濃度：0.12 ppm 運動：間欠運動（運動50分、休憩10分、昼食休憩35分） 換気量：39 L/min	・呼吸器症状スコア：各曝露日の曝露前、曝露中、曝露終了後 ・NLF中細胞数、好中球数：各曝露日の曝露前、曝露終了後 ・気道反応性（メサコリン吸入後のSRawと生理食塩水エアロゾル吸入後のSRawの比）：各曝露日の曝露終了75分後	5日目にはFA曝露後とほぼ変わらなくなった。また、O ₃ 曝露による気道反応性の亢進がみられなかった被験者が1人いた。 ・NLF中の好中球数はO ₃ 曝露の影響を受けなかった。 ・咳や深吸気時の痛みの増加はO ₃ 曝露1日目のみ認められた。 ・0.12 ppm O ₃ の長時間の反復曝露は、呼吸機能や症状の反応の適応を生じさせ、曝露2日目に反応を増強させなかったが、気道反応性の亢進については、一部被験者で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。
Hazucha <i>et al.</i> (1994)	18～35歳 人数：21人 疾患等：健康者 女性 喫煙：非喫煙者(1年以上)	物質：NO ₂ 、O ₃ 曝露：NO ₂ -O ₃ とair-O ₃ の曝露を2週間以上の間隔をあけて無作為順に実施 ・NO ₂ -O ₃ ：NO ₂ 曝露後、O ₃ 曝露 ・air-O ₃ ：ろ過空気曝露後、O ₃ 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間。NO ₂ またはろ過空気とO ₃ の曝露の間に環境大気下で3時間休憩 濃度：O ₃ :0.3 ppm、NO ₂ :0.6 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：35 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・スパイロメトリ：各曝露前後、曝露間の休憩中1時間ごと ・プレスチモグラフィ：各曝露前後 ・非特異気道反応性(SRaw、Raw)：曝露1週間前、O ₃ 曝露後 ・メサコリン吸入負荷試験(FEV ₁ を10%低下させるメサコリン用量の中央値PD10FEV ₁)：最初の曝露の2～6日前、O ₃ 曝露終了後 ・VE、VT、fR：各運動期間の終了間際 ・症状：各曝露前後	・FEV ₁ はNO ₂ 曝露後に曝露前と比較してわずかな減少傾向があったが、統計学的に有意ではなく、O ₃ 曝露前に回復した。SRawはろ過空気、NO ₂ の曝露前後で有意な変化はなく、ろ過空気とNO ₂ の間にも有意差はなかった。 ・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%} は有意な差があったが、PEF、FVCは有意な差はなかった。SRaw、RawはO ₃ 曝露後に曝露前と比べ増加したが、有意ではなかった。 ・ろ過空気またはNO ₂ 曝露では曝露前と比較して症状の種類、重度に有意な変化はなかった。 ・NO ₂ またはろ過空気曝露によるVE、VT、fRの平均値の有意な変化はなかった。O ₃ 曝露によりVTはわずかに低下したが、NO ₂ -O ₃ とair-O ₃ で有意な差はなかった。 ・air-O ₃ 曝露後のPD10FEV ₁ は対照より有意に低く、NO ₂ -O ₃ 曝露後は対照、air-O ₃ と比較して有意に小さく、NO ₂ 前曝露が気道反応性を増強したことが示された。
Koenig <i>et al.</i> (1994)	12～19歳 人数：28人（男性19人、女性9人。22人が全実験完了） 疾患等：喘息患者 喫煙：-	物質：O ₃ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ 、HNO ₃ 曝露：1)～4)それぞれ連続2日の曝露を1週間以上間隔をあけて無作為順、二重盲検により実施。 1)ろ過空気、2)O ₃ +NO ₂ 、3)O ₃ +NO ₂ +H ₂ SO ₄ 、4)O ₃ +NO ₂ +HNO ₃ パターン：反復曝露 曝露時間：90分/日、2日間連続曝露 濃度：O ₃ ：0.12 ppm、NO ₂ ：0.30 ppm、H ₂ SO ₄ ：70µg/m ³ 、HNO ₃ ：0.05 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：1、2日目 ・PEF：曝露前、曝露中各運動期間後、曝露終了直後、当日夕方 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、Vmax50、Vmax75、PEFR、RT)：曝露前、曝露終了直後、曝露終了15分後プレチスモグラフィによる測定 ・VE：曝露中 ・症状スコア：曝露前後、当日夕方	・汚染物質曝露後の不快な症状のために6人(男性4人、女性2人)の被験者が実験を完了できなかった。 ・呼吸機能は曝露1日目、2日目ともに全ての汚染物質曝露で曝露前との間、ろ過空気との間に統計学的に有意な差はなく、1日目曝露前から2日目曝露後までの変化にも差は無かった。 ・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有意な差はなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：安静時 7.6～8.6 L/min 運動中 20.8～23.3 L/min(安静時の約3倍)	・口内アンモニア濃度：曝露前後 ・メサコリン負荷試験：2日目曝露翌日	
Linn <i>et al.</i> (1994)	18～50歳 人数：45人(男性21人、女性24人) 疾患等：健康者15人、喘息患者30人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、H ₂ SO ₄ 曝露：FA、O ₃ 、H ₂ SO ₄ 、O ₃ +H ₂ SO ₄ 曝露を1週間あけ無作為順に曝露。 パターン：延長曝露、反復曝露 曝露時間：6.5時間/日の2日間連続 濃度：0.12 ppm O ₃ 100μg/m ³ H ₂ SO ₄ エアロゾル 運動：間欠運動(運動50分、休憩10分、昼食休憩30分) 換気量：29 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、PEFR、SRaw)：曝露前、曝露中毎時(運動終了後) ・症状：曝露前、曝露中毎時(運動終了後) ・気管支のメサコリン反応性(FEV ₁ を20%低下させるメサコリン量PD ₂₀)：曝露終了後10分以内	・米国北東部で起きた"夏季酸性霞"の個人への影響を評価するため、O ₃ とH ₂ SO ₄ エアロゾルの短期呼吸刺激の影響を明らかにすることを目的とした。 ・H ₂ SO ₄ エアロゾル単独曝露では、FA曝露と比べて呼吸機能、症状、気管支反応に大きな違いはみられなかった。 ・O ₃ 単独、O ₃ +H ₂ SO ₄ エアロゾルの複合曝露では、呼吸機能の著しい低下がみられたが、2日目の反応は1日目と比べ減少した。 ・気管支反応性は、H ₂ SO ₄ エアロゾルの有無に関わらず、O ₃ 曝露で増加した。 ・呼吸機能と気管支反応性の変化の平均は、O ₃ 単独より複合曝露でわずかに大きかったが、明確に有意な相違はなかった。しかし、健康者、喘息患者とも、複合曝露で、O ₃ 単独よりかなり大きな呼吸機能減少を示した者がわずかにいた。 ・健康者および喘息患者において、"夏季酸性霞"の曝露の短期呼吸刺激への要因は、H ₂ SO ₄ エアロゾルよりもO ₃ が重要であるとした。
Weymer <i>et al.</i> (1994)	19～40歳 人数：21人(男性12人、女性9人) 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者 その他：運動誘発性喘息群9人(事前の運動負荷試験にて運動前後でFEV ₁ が20%以上低下)、非運動誘発性喘息群12人	物質：O ₃ 曝露：FAと2種又は3種のO ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に1週間以上あけ曝露(0.4 ppm 曝露は12人のみ) パターン：単回曝露 曝露時間：1時間 濃度：0.1 ppm、0.25 ppm、0.4 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：平均27.1 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC)：曝露前、曝露終了直後から最低1時間、運動負荷試験後から最低1時間 ・呼吸器症状：曝露前、曝露後	・事前に確認した運動誘発性喘息(EIA)の有無にかかわらず、0.1、0.25 ppm O ₃ 曝露によりFEV ₁ 、FVCの有意な変化はみられなかった。 ・0.4 ppm O ₃ を曝露した12人全員で、EIA有無に関わらず0.4 ppm O ₃ 曝露後、FEV ₁ は有意に低下した。 ・曝露終了1時間後に実施した運動負荷試験では、FEV ₁ 、FVCはいずれの曝露においても運動負荷試験前と比べて有意に低下し、O ₃ 濃度と運動後FEV ₁ 変化の量-反応関係は、被験者全体でも、EIA有無別でも認められなかった。
Aris <i>et al.</i> (1995)	18～55歳(平均27歳) 人数：66人(男性42人、女性24人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者(10箱・年未満の喫煙歴あり22人)	物質：O ₃ 曝露：3週間以上の間隔をあけてる過空気、0.2 ppm O ₃ を無作為順、二重盲検で曝露。 パターン：延長曝露(>2時間) 曝露時間：4時間 濃度：0 ppm、0.2 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、SRaw)：曝露直前、曝露中(測定/休憩期間)、曝露後 ・症状スコア：曝露前後 ・SRawを100%増加させたメサコリン濃度PC ₁₀₀ ：曝露前	・O ₃ 曝露による過空気曝露と比べて全ての測定時間でFEV ₁ 、FVCは有意に低下し、SRawは有意に増加した。 ・ベースラインPC ₁₀₀ はO ₃ 曝露によるSRawの増加最大値と弱く関連したが、FEV ₁ 、FVC低下最大値とは関連しなかった。また、O ₃ によるSRaw変化とFEV ₁ 変化とは弱く関連していた。 ・O ₃ 曝露によるFEV ₁ 、SRawの変化最大値に男女差はなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：25 L/min/m ² 平均： ろ過空気：44.1 L/min、 O ₃ :43.5 L/min	・ 11 種アレルギーの皮膚プリック試験：曝露前 ・ VT、fR、換気速度：運動期間開始 10、25、40 分後	・ O ₃ 高反応者（O ₃ 曝露による FEV ₁ 変化率の三分位最大位）は低反応者（同最低位）と比べて喫煙歴のある者が多かったが（45%）、喫煙量は少なく、より時間がたっていた。また、高反応者は低反応者よりも若い傾向があったが、呼吸機能ベースラインやアレルギー反応には差が無かった。O ₃ による FEV ₁ 低下幅、咳、胸部不快感の症状は高反応者の方が高かった。 ・ 症状スコアは O ₃ 曝露によりろ過空気と比べて有意に増加し、O ₃ 曝露による FEV ₁ 変化は咳、喘鳴、深吸气時の胸の痛み、息切れと弱く相関していたが、胸の不快感や圧迫感、痰の生成とは相関がなかった。また、FEV ₁ は下気道の症状総数と相関があった。 ・ 以上の結果から、非特異的气道反応性が O ₃ 感受性の予測因子であるという仮説は支持されなかった。
Hiltermann <i>et al.</i> (1995)	健康者群：20～44 歳、喘息患者群：22～27 歳 人数：健康者 6 人(男性 5 人、女性 1 人)、喘息患者 6 人 疾患等：健康者と喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ 、ろ過空気の順に間隔を 1 週間空け、単盲検により曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ FEV ₁ ：曝露前、曝露直後、曝露終了後のサルブタモール吸入後、曝露終了 12 時間後 ・ PC ₂₀ （FEV ₁ を 20% 低下させるメサコリン濃度）、MFEV ₁ （メサコリン投与後の FEV ₁ の最大低下率）：曝露終了 12 時間後メサコリン吸入試験 ・ 喀痰中細胞数：曝露終了 12 時間後喀痰採取 ・ 症状（息切れ、咳）	・ O ₃ 曝露直後に喘息患者 1 人以外に息切れ、咳状があった。 ・ O ₃ 曝露直後の FEV ₁ は、曝露前と比較して健康者群で 15.3±3.7%、喘息患者群で 15.2±4.0% 低下したが、サルブタモール吸入により回復し、12 時間後には低下はみられなかった。 ・ 曝露終了 12 時間後のメサコリン用量反応曲線は、健康者群、喘息患者群ともに O ₃ 曝露とろ過空気曝露の有意差が観察され、健康者群で喘息患者群より影響が有意に大きかった。 ・ O ₃ 曝露後の MFEV ₁ はろ過空気曝露後と比較して有意に大きく、健康者群と喘息患者群で有意差はみられなかった。健康者、喘息患者ともろ過空気曝露 1 回目と 2 回目には有意な差はみられなかった。O ₃ 曝露後、PC ₂₀ のろ過空気と比較して有意な低下が健康者群で認められた。 ・ 喀痰中細胞については、両群とも O ₃ 曝露後に好中球の割合が有意に上昇した。呼吸機能の変化と喀痰中細胞の変化との相関はなかった。O ₃ 曝露 1 週間後のろ過空気曝露後には、すべての変化がベースライン値に戻っていた。
Ball <i>et al.</i> (1996)	19～34 歳 人数：12 人(男性 6 人、女性 6 人) 疾患等：軽度喘息患者	物質：O ₃ 曝露：4 週間以上の間隔を明け、清浄空気、0.12 ppm O ₃ に二重盲検法で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0 ppm、0.12 ppm O ₃	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ 症状スコア：曝露前、曝露後、曝露翌日 ・ アレルギー PC ₂₀ （FEV ₁ を 20% 低下させるアレルギー濃度）：曝露直後	・ 清浄空気、O ₃ 曝露間で呼吸機能に有意差は認められなかった。 ・ O ₃ 曝露後のアレルギー PC ₂₀ 平均値は清浄空気曝露後より低い傾向がみられたものの有意な差ではなかった（p = 0.124）。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：安静	<ul style="list-style-type: none"> ヒスタミンPC₂₀ (FEV₁を20%低下させるヒスタミン濃度)：曝露2日前、曝露翌日 遅発型喘息反応：アレルギー負荷試験終了4時間後以降から症状緩和のための投薬までの間 呼吸機能 (FEV₁、FVC、SRaw)：曝露前、曝露直後、曝露翌日 	<ul style="list-style-type: none"> ヒスタミンPC₂₀は、曝露前と比較してO₃、清浄空気の曝露翌日には有意に低下したが、清浄空気とO₃との間には差はみられなかった。 総症状スコアは曝露直前と直後では変化せずO₃と清浄空気との差もみられなかったが、曝露翌日にはいずれも増加がみられ増加幅は清浄空気の方が大きかった。 遅発型喘息反応のFEV₁最大低下率、FEV₁最大低下率≥15%の人数について、清浄空気とO₃曝露の間に有意な差は認められなかった。 以上の結果より、安静条件下での1時間の0.12 ppm O₃曝露は、軽度のアトピー性喘息患者の草アレルギーに対する急性気管支収縮反応を増強しなかった。
Jorres <i>et al.</i> (1996)	人数：46人 疾患等： <ul style="list-style-type: none"> アレルギー性喘息患者群 平均26歳 24人(男性13人、女性11人) アレルギー性鼻炎患者群 平均25歳 12人(男性6人、女性6人) 健康者群 平均23歳 10人(男性5人、女性5人) 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：5日間の試験の第2日にO ₃ 曝露し、第4、5日にろ過空気、O ₃ を無作為順、単盲検で曝露。第2日と第3日の間は2週間以上、第3、4、5日の間隔は4週間以上とする。 パターン：延長曝露 曝露時間：3時間 濃度：250ppbO ₃ 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：ろ過空気：平均29.8 L/min O ₃ 曝露：第2日平均30.0 L/min、第4、5日平均29.7 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> PC₂₀FEV₁ (FEV₁を20%低下させるメサコリン濃度)：第1日午後、第2日曝露終了後、第4.5日曝露前後1時間時にメサコリン吸入負荷試験実施 PD₂₀FEV₁ (FEV₁を20%低下させるアレルギー用量)：第3日午後、第4.5日曝露後のメサコリン吸入負荷試験後にアレルギー負荷試験実施 呼吸機能 (FEV₁、VC)：第1日、第2、4、5日曝露前、曝露中各運動期間終了直後、曝露終了1時間後、メサコリン/アレルギー負荷試験の前 症状スコア：曝露前、曝露中各運動期間終了直後、曝露直後、曝露終了1、6、24時間後 	<ul style="list-style-type: none"> 上気道、下気道、一般の症状スコアの曝露前後の変化は、ろ過空気とO₃の間で有意に異なった。 FEV₁はろ過空気と比べ喘息患者群12.5%、鼻炎患者群14.1%、健康者群10.2%のO₃曝露による有意な低下が認められたが、群の間に有意差はなく、呼吸機能変化と症状スコア変化は相関しなかった。 喘息患者群のPC₂₀FEV₁はO₃曝露後、曝露前と比べて有意に低く、メサコリン用量反応関数勾配は有意に高かった。第2日のO₃曝露後のPC₂₀FEV₁は第1日よりも有意に低く、勾配は有意に高かった。鼻炎患者群、健康者群ではO₃曝露による有意な影響はなかった。 喘息患者群のO₃曝露後のPD₂₀FEV₁はろ過空気曝露後、第3日と比較し有意に低かった。鼻炎患者群ではO₃とろ過空気の間で曝露後のPD₂₀FEV₁に有意な差があったが、健康者群では有意差はなかった。 喘息患者群ではO₃曝露による呼吸機能変化、メサコリン吸入負荷試験結果、アレルギー吸入負荷試験結果は互いに相関しなかった。O₃曝露によるPD₂₀FEV₁変化とベースラインのアレルギー反応性、FEV₁の相関もなかった。鼻炎患者群においてもベースライン値とO₃による呼吸機能低下、メサコリンへの反応性の間に関連はみられなかった。
Gong <i>et al.</i> (1997a)	19~48歳 人数：10人(男性8人、女性2人) 疾患等：喘息患者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：FAを2日間曝露し、4日後にO ₃ を5日間反復曝露し、その4日後と7日後にO ₃ を曝露した パターン：反復曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能(FEV₁、FVC)：曝露前、曝露中30分毎、曝露終了5分後、30分後 	<ul style="list-style-type: none"> 曝露1、2日目までは呼吸器症状やFEV₁の変化等は顕著に認められたが、その後徐々に改善し、5日目にはFA曝露と同レベルまでに落ち着いた。 気道反応性はO₃曝露1日目に最高値を示し、その後もFA曝露よりやや高値のまま推移した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：FA：3 時間/日×2 日間、 O ₃ ：3 時間/日×5 日間、3 時間/日 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：32 L/min	・気管支反応性(FEV ₁ を20%低下させるメサコリン量 PD ₂₀)：曝露終了後 ・症状スコア：曝露前、曝露中30分毎、曝露終了5分後、30分後	・O ₃ への反応性には個人差があり、最初のO ₃ 曝露への反応が大きい被験者ほど反復曝露への適応が遅い傾向がみられた。 ・喘息患者は健康者と同様に高頻度の高濃度O ₃ 曝露に対し適応を示すが、その適応は健康者より遅く、効果が弱い可能性が示唆された。
Gong <i>et al.</i> (1998a)	平均45±4歳 人数：45人（男性16人、女性29人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：高O ₃ 濃度地域を対象に1977～1978年(t1)、1982～1983年(t2)、1986～1987年(t3)に呼吸機能検査を行い、一部被験者については1989年(t4)に曝露実験を行った。曝露実験ではO ₃ 、清浄空気を1週間以上の間隔をあけて無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC）：曝露直前、曝露終了の5分後。 ・気管支反応性：FEV ₁ が曝露前の80%以上に回復後。	・FEV ₁ 、FVCの平均値は先行調査2回の間(t1～t2:約5年)に大きく有意に減少したが、今回の研究との間(t2～t3:約5年)はわずかな上昇で有意差はなかった。についても同様であった。FEV ₁ /FVCの値は安定して減少し、その変化は分散分析では3時点間すべてにおいて有意、多重比較ではt2～t3間は有意であったが、t1～t2間では有意差はなかった。FEV ₁ 、FVCの変化はt1～t2間で有意であった。個人のFEV ₁ のt2～t3間の変化はt1～t2間の変化と小さな負で有意な相関がみられた。 ・0.4 ppm O ₃ 曝露後の呼吸機能(FEV ₁ 、FVC)は、曝露前と比較して軽度だが有意に低下した。O ₃ 曝露前後の呼吸機能変化は、清浄空気よりも有意に大きな減少であった。 ・O ₃ 曝露による気管支反応性変化は、と清浄空気曝露後と比較し有意ではなかった。 ・以上の結果から、O ₃ 急性曝露に対する反応と慢性曝露に対する変化との間に相関は見いだせなかった。
Hanania <i>et al.</i> (1998)	18～49歳 人数：15人（男性9人、女性6人） 疾患等：軽症喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気とO ₃ を3週間空けて無作為順、単盲検法で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1時間 濃度：120ppb 運動：安静 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：曝露前、曝露後（アレルギー負荷試験前） ・アレルギーPC15（FEV ₁ を15%低下させるアレルギー濃度）：曝露後	・O ₃ とろ過空気曝露後のFEV ₁ 、アレルギーPC15に有意な差はみられなかった。 ・個別の用量反応曲線を見るとO ₃ 曝露後にアレルギーPC15が低下した被験者5人、上昇した被験者6人、変化なしが4人であった。 ・以上の結果からO ₃ 曝露はアレルギー反応性に有意な影響を及ぼさなかった。
Hiltermann <i>et al.</i> (1998)	18～27歳 人数：スクリーニング時14人から抽出された高反応者のうちの6人（男性1人、女性5人。） 疾患等：軽症の喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：スクリーニングO ₃ 曝露で高反応者を抽出し、1ヶ月以上後に曝露前後の組み換え抗ロイコプロテアーゼ（rALP）/プラセボ処理を伴うO ₃ 曝露を1ヶ月以上の間隔で二重盲検プラセボ対照クロスオーバー法により実施 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：曝露前日（ベースライン）、曝露直前、曝露直後、曝露前プラセボ/rALP吸入前後。 ・PC ₂₀ （FEV ₁ を20%低下させるメサコリン濃度）、MFEV ₁ （メサコリン投与後のFEV ₁ の最大低下率）、AUC（メサコリン用	・スクリーニング、プラセボ処理、rALP処理のいずれにおいても、メサコリン吸入負荷試験にてO ₃ 曝露前日と比較しO ₃ 曝露後にAUC、MFEV ₁ が上昇し、PC ₂₀ が低下したが、プラセボ処理とrALP処理の間で有意な差は認められなかった。 ・FEV ₁ は、スクリーニング、プラセボ処理、rALP処理のいずれにおいてもO ₃ 曝露直前と比較してO ₃ 曝露後に低下したが、スクリーニング、プラセボ処理、rALP処理間で有意な差は認められなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	臓器：エンドポイント 量反応曲線下面積）：曝露前日（ベースライン）、曝露 16 時間後にメサコリン吸入負荷試験。 ・血漿中 PMN-FDP（好中球由来セリンプロテアーゼによるフィブリノゲン分解生成物）：スクリーニング曝露直前、曝露直後、曝露 16 時間後に採血	・血漿中 PMN-FDP については、O ₃ 曝露前後で有意な差は認められなかった。 ・以上の結果から好中球由来セリンプロテアーゼは、O ₃ 曝露により誘発される気道過敏性において重要なメディエーターではないことが示唆された。
Hiltermann <i>et al.</i> (1999)	19～35 歳（平均 24 歳） 人数：16 人 （男性 10 人、女性 6 人） 疾患等：間欠性喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：(i)O ₃ 曝露（喀痰調査）(16 人) を行い、3 週間以上空けて(ii)ろ過空気または O ₃ を曝露（各 7 人。BALF 調査） パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：曝露 6 日前、曝露直後、曝露 16 時間後 ・PC ₂₀ （FEV ₁ を 20%低下させるメサコリン濃度）、MFEV ₁ （メサコリン吸入後の FEV ₁ の最大低下率）：(i)曝露 6 日前、曝露 16 時間後、(ii)曝露 6 日前 ・誘発喀痰(炎症マーカー)：(i)曝露 6 日前、曝露 16 時間後採取 ・BALF(炎症マーカー)：(ii)曝露 6 日前、曝露 16 時間後採取	・O ₃ 曝露直後の FEV ₁ は、曝露前から平均(i) 15.3±2.7%、(ii)18.0±4.1%低下した。(i)O ₃ 曝露後のメサコリン吸入試験用量反応曲線は、曝露前と比べて 1.24±0.15 doubling dose 左方移動し、MFEV ₁ は 9.9±2.3%増加した。 ・O ₃ 曝露後の炎症マーカーについては、喀痰中の ECP 濃度、エラスターゼ濃度、総細胞数が曝露前と比較し有意に増加し、BALF 中のアルブミン濃度、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、好中球割合が曝露前、ろ過空気曝露後と比較して有意に増加した。 ・(i)、(ii)で O ₃ 曝露した 7 人における O ₃ 曝露後の喀痰中炎症マーカーと BALF 中炎症マーカーの相関は、ECP 濃度、IL-8 濃度、好酸球割合、好酸球数について有意で、誘発喀痰中のこれらのマーカーの O ₃ 曝露による変化は、喘息患者の下気道炎症反応を反映していることが示唆された。 ・O ₃ による誘発喀痰中の好酸球割合の変化と PC ₂₀ の変化との間に有意な逆相関があったが、好酸球割合の変化と MFEV ₁ の変化、好中球割合の変化と PC ₂₀ や MFEV ₁ の変化との有意な相関はみられず、好酸球割合が O ₃ による気道過敏症に関与する可能性が示唆された。
Jenkins <i>et al.</i> (1999)	22～41 歳 人数：11 人（男性 9 人、女性 2 人） 疾患等：軽度アトピー性喘息患者 喫煙：非喫煙者 その他：実験 1 は 11 人、実験 2 は 10 人	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：実験 1：FA、O ₃ 、NO ₂ 、O ₃ +NO ₂ を単盲検で無作為順に 2 週間以上あけ曝露。 実験 2：FA、O ₃ 、NO ₂ 、O ₃ +NO ₂ を単盲検で無作為順に 2 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露、延長曝露 曝露時間：(1)6 時間、(2)3 時間 濃度：(1)0.1 ppm O ₃ 、0.2 ppm NO ₂ 、0.1 ppm O ₃ +0.2 ppm NO ₂	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ ,FVC)：曝露前、曝露後 ・PD ₂₀ FEV ₁ (FEV ₁ を 20%減少させるのに必要なアレルゲン量)：曝露後	・(1)では FEV ₁ 、FVC に有意な変化はなかった。 ・(2)では FEV ₁ 、FVC に有意な変化はなかったが、曝露直前の FEV ₁ に対する曝露直後の FEV ₁ の平均変化率 FEV ₁ % に関しては O ₃ 曝露と O ₃ +NO ₂ 曝露で有意な低下がみられた。 ・PD ₂₀ FEV ₁ に関しては、(1)においては有意な変化はなかったが、O ₃ +NO ₂ 曝露群で低下傾向が認められた。 ・(2)では、O ₃ 曝露群、NO ₂ 曝露群、O ₃ +NO ₂ 曝露群で PD ₂₀ FEV ₁ の有意な低下が認められたが、その影響は相加的ではなかった。 ・FEV ₁ %と PD ₂₀ FEV ₁ には有意な相関は認められなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		(2)0.2 ppm O ₃ 、0.4 ppm NO ₂ 、0.2 ppm O ₃ +0.4 ppm NO ₂ 運動：間欠運動（運動 10 分、休憩 30 分） 換気量：32 L/min		
Kehrl <i>et al.</i> (1999)	20～35 歳 人数：9 人（男性 4 人，女性 5 人） 疾患等：アトピー性喘息患者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで 4 週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：7.6 時間 濃度：0.16 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：25 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC,FEV ₁): 曝露前、曝露中（運動後） ・気道反応性（FEV ₁ を 20%低減させるアレルギー・ヒスタミン量 PC ₂₀ ）：曝露翌朝（チリダニアレルギー）、曝露翌々日の朝（ヒスタミン）	<ul style="list-style-type: none"> ・米国都市部の濃度の O₃ 曝露による、軽度喘息患者のアレルギー吸入後の反応を観察した。 ・O₃ 曝露は、FA 曝露と比べ FEV₁ が 9.1±2.5%(2～26%)減少した。 ・アレルギー PC₂₀ では、9 人中 7 人が O₃ 曝露の方が低濃度を示し、アレルギー濃度が 0.58 倍にシフトした。 ・ヒスタミン気道過敏性試験では、FA-アレルギー曝露の方がヒスタミンへの反応が増加(ヒスタミン濃度低下)し、O₃-アレルギー曝露では変化しなかった。 ・わずかな呼吸機能低下を引き起こすレベルの O₃ 曝露でも、アトピー性喘息を伴う患者がアレルギー吸入することにより反応性が亢進したことから、大気中の O₃ 濃度でも、喘息の悪化に寄与する可能性がある。
Nightingale <i>et al.</i> (1999)	平均年齢 ・喘息患者群：26.6 歳 ・健康者群：27.3 歳 人数：男女 20 人 ・喘息患者群 10 人(男性 4 人、女性 6 人) ・健康者群 10 人(男性 6 人、女性 4 人) 疾患等：健康者と喘息患者 喫煙：非喫煙者(5 年以上の非喫煙者)	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ を 4 週間の間隔をあけて無作為順、二重盲検で曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：200ppb 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分）。負荷 50W。 換気量：記載なし。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC)：曝露前、曝露直後、曝露後 1、2、3、4、24 時間 ・FeNO：曝露前、曝露直後、曝露後 1、2、3、4、24 時間 ・鼻腔中 NO 濃度：曝露前、曝露 4、24 時間後 ・EBC 中、亜硝酸塩濃度：曝露前、曝露 4、24 時間後 ・FEV ₁ PC ₂₀ （FEV ₁ を 20%低下させるメサコリン量）：曝露前、曝露 4、24 時間後にメサコリン吸入負荷試験 ・喀痰(細胞分画、IL-8、TNF-α、GM-CSF)：曝露前、曝露 4、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・清浄空気曝露と比べて O₃ 曝露により FEV₁ は健康者群で 7%、喘息患者群で 9%有意に低下したが、健康者と喘息患者の間に差はなかった。 ・清浄空気と比べて、喀痰中の好中球の割合は健康者群で O₃ 曝露 4 時間後、喘息患者群では 4、24 時間後に有意な上昇、好中球数は健康者、喘息患者ともに O₃ 曝露 4 時間後に有意な増加が認められた。マクロファージの割合は健康者群で O₃ 曝露 4 時間後、喘息患者群では 4、24 時間後に清浄空気曝露と比較し有意な低下となった。マクロファージ数は健康者群、喘息患者群ともに O₃ 曝露による有意な変化はなかった。 ・メサコリン反応性、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 は健康者群、喘息患者群ともに O₃ 曝露による変化がなかった。 ・以上の結果から 200ppbO₃ 曝露により、健康者及び喘息患者において好中球炎症応答が導かれるが、呼気中の NO または亜硝酸塩レベルに変化はないと結論とした。
Folinsbee and Hazucha (2000)	平均 22.1 歳 人数：女性 19 人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に曝露。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露による急性の呼吸機能影響およびその持続期間を確認することを目的とし、実験を行った。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙 その他：全員 O ₃ に対し反応性あり (FEV ₁ の低下が 5%以上)	パターン：単回曝露 曝露時間：75 分 濃度：0.35 ppm 運動：間欠運動 (運動 30 分、休憩 10 分) 換気量：40 L/min	臓器：エンドポイント ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、PEF、FIVC、FIV0.5、PIF、Raw、TGV)：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了 18 時間後、42 時間後 ・呼吸機能 (換気量、呼吸数、VT)：曝露中 ・PC _{100Raw} (Raw を 100% 増加させるメサコリン量)：曝露終了 1 時間後、18 時間後、42 時間後 ・CO ₂ 曝露への換気反応：曝露前、曝露終了直後	結果の概要 ・既報と同様の呼吸機能への影響が認められた。O ₃ 曝露による FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、PEF、Raw への影響は曝露終了 18 時間後にも残存した。O ₃ 曝露終了 42 時間後まで影響が残存した指標はなかった。 ・O ₃ 曝露 1 時間後、18 時間後の PC _{100Raw} は、FA 曝露時と比較して値が低く、1 時間後の値は統計学的にも有意に低かった。曝露終了 42 時間後の PC _{100Raw} は FA 曝露時と同程度にまで回復した。 ・CO ₂ への曝露処置を行っても換気に変化がみられなかったことから、気道内の化学受容体への O ₃ 影響は無いと考えられた。 ・O ₃ は典型的な急性の気道反応性変化を誘発し、換気 (運動)、呼吸機能への影響の一部は、曝露後最大 18 時間まで残存する可能性が示唆された。O ₃ 曝露による運動中の呼吸パターンの変化と換気ドライブの変化との間には関連がみられなかった。
Foster <i>et al.</i> (2000)	24~32 歳 人数：9 人 (男性 5 人、女性 4 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を 22°C と 30°C の温度条件でクロスオーバーで無作為順に 10 日以上あげ曝露。 パターン：単回曝露、三角波 曝露時間：130 分 濃度：0.12~0.24 ppm (0.175 ppm の定常曝露相当) 運動：間欠運動 (運動 10 分、休憩 10 分) 換気量：36.4~38.7 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露中間時点、曝露終了 10 分後、曝露終了 18~20 時間後 ・SGaw：曝露前、曝露終了 10 分後、曝露終了 18~20 時間後 ・PC ₅₀ (SGaw を 50% 低下させるメサコリン量)：曝露終了 18~20 時間後	結果の概要 ・O ₃ 曝露後の遅発性 (18~20 時間) の炎症性変化について、気道内でタンパクおよび白血球増加などの炎症指標が高値を持続し、同時に気道表面の上皮系の防御機構が破綻したままであることから、気道内の刺激因子による気管支反応性が高くなっているとの仮説を確認することを目的とした。 ・FEV ₁ は両気温条件とも曝露終了直後に有意に低下し、その低下幅は 22°C より 30°C で大きかった。O ₃ 曝露終了 18~20 時間後には、軽度 (2.3%) ではあるが曝露前と比較して有意な FEV ₁ の低下が両気温条件でみられた。FVC は 22°C 条件の曝露終了直後のみ有意な低下がみられた。SGaw は、30°C 条件では曝露終了後有意に低下したが、22°C 条件では有意ではなく、曝露終了 18~20 時間後には、両気温条件とも曝露前よりも高い値となった。 ・FA 曝露に比べ、O ₃ 曝露時の PC ₅₀ が小さく気管支反応性の増加がみられた。22°C での O ₃ 曝露の PC ₅₀ は FA よりも 20% 小さく、30°C での O ₃ 曝露の PC ₅₀ は FA よりも 70% 小さかった。 ・曝露終了直後の呼吸機能低下と曝露終了 18~20 時間後の気管支反応性変化あるいは FEV ₁ との間に相関は認められなかった。 ・以上の結果から、気管支反応性は曝露後 1 日以内に顕著な変化を示し、この傷害が、大気汚染エピソードの 1~2 日後にみられる呼吸器疾患の増悪が生じる背景であると推察された。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Nightingale <i>et al.</i> (2000)	平均 31.1±2.1 歳 人数：15 人（男性 6 人、女性 9 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ブテソニド又はプラセボを 2 週間投与した後 O ₃ 曝露を受ける試験を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 4 週間以上あけ実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 換気量：記載なし（軽度～中程度の負荷 50W）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ ,FVC)：ベースライン、曝露前、曝露終了直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後 ・PC ₂₀ (FEV ₁ 20%低下メサコリン濃度)：ベースライン、O ₃ 曝露 2 日前、曝露終了 4 時間後、24 時間後 ・FeNO、CO 濃度：ベースライン、曝露前、曝露終了直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後、24 時間後 ・EBC の亜硝酸塩：ベースライン、曝露前、曝露終了 4 時間後、24 時間後 ・痰中細胞数、痰中炎症性サイトカイン濃度：ベースライン、O ₃ 曝露 2 日前、曝露終了 4 時間後	・ O ₃ 曝露による炎症にブテソニド (ステロイド) 吸入が、どのような影響を及ぼすか検討した。 ・ O ₃ 曝露により、呼吸機能の低下、気道反応性の増加、喀痰中の好中球数、MPO の増加がみられた。 ・ しかし、ブテソニドは、呼吸機能、気道反応性、痰中細胞数、サイトカイン濃度いずれにも顕著な影響を及ぼさなかった。
Peters <i>et al.</i> (2001)	19～26 歳 人数：7 人（男性 1 人、女性 6 人） 疾患等：アトピー性喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：アポシニン+O ₃ とプラセボ+O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで 1 か月以上あけ曝露。アポシニン又はプラセボは O ₃ 曝露前に 2 回、曝露終了後に 6 回、1 時間毎に投与。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ FEV ₁ を 20%低下させるメサコリン濃度 (PC ₂₀)、ベースラインからの最大低下 FEV ₁ (MFEV ₁)：曝露 36 時間前、曝露終了 16 時間後 ・ FEV ₁ ：曝露直前、曝露終了後	・ O ₃ 曝露により生じる気道過敏性に対する活性酸素合成酵素阻害薬であるアポシニンの効果を、アトピー性喘息を既往歴とボランティアで検討した。 ・ メサコリン刺激下において、プラセボ群と比較するとアポシニン吸入群は O ₃ 曝露による PC ₂₀ 変化量 ΔPC ₂₀ が低下し（気道過敏性を抑制）、ΔMFEV ₁ も低下した（最大気道狭窄を抑制）。 ・ O ₃ 曝露直後の FEV ₁ にはアポシニンによる変化は認められなかった。 ・ PC ₂₀ , MFEV ₁ の低下はメサコリン刺激による気道狭窄の誘発、O ₃ 曝露による気道過敏性の亢進を抑制した結果であるとした。
Trenga <i>et al.</i> (2001)	19～38 歳 人数：17 人(男性 5 人、女性 12 人) 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：プラセボ又はビタミン剤 (400IU ビタミン E と 500mg ビタミン C) を 4 週間毎朝服用した後、FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロ	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ 呼吸機能 (FEV ₁ ,FVC,PEF,FEF _{25-75%})：曝露前、曝露終了後 ・ 気道過敏性：曝露後	・ O ₃ による喘息悪化に対し、抗酸化剤 (ビタミン E/C) 摂取により改善が認められるか検討した。 ・ O ₃ 曝露による気道過敏性の亢進をビタミン摂取により抑制した。 ・ PEF は O ₃ 曝露後、プラセボ群と比較してビタミン摂取群で有意に増加した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<p>スオーバーで無作為順に1週間以上あげ曝露。</p> <p>パターン：単回曝露</p> <p>曝露時間：45分間</p> <p>濃度：0.12 ppm</p> <p>運動：間欠運動（運動15分、休憩30分）</p> <p>換気量：VE: 安静時VEの3倍</p>		<ul style="list-style-type: none"> 以上の結果から、喘息患者においてO₃吸入による症状悪化に対し、ビタミン摂取が有用であると言える。
Holz <i>et al.</i> (2002)	<p>20～53歳</p> <p>人数：33人(男性22人、女性11人)</p> <p>疾患等：アレルギー性喘息患者11人、アレルギー性鼻炎患者22人</p> <p>喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃</p> <p>曝露：FA、0.125 ppm、0.25 ppm O₃の単回曝露、0.125 ppm O₃の4日間の反復曝露をクロスオーバーで無作為順に4週間以上あげ曝露。単回又は反復曝露の終了20時間後にアレルギーを吸入。</p> <p>パターン：単回曝露、反復曝露、延長曝露</p> <p>曝露時間：単回曝露：3時間、3時間×4日間</p> <p>濃度：単回曝露：0.125 ppm、0.25 ppm、反復曝露：0.125 ppm</p> <p>運動：間欠運動（運動15分、休憩15分）</p> <p>換気量：28.6 L/min</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (FEV₁, VC)：曝露前、曝露終了後 FEV₁を15%低下させるメサコリン量 (PC15FEV₁)：曝露終了1時間後 喀痰中細胞数、細胞分画, LDH, ヒスタミン, トリプターゼ, 神経成長因子(NGF)：アレルギー曝露6～7時間後 FeNO：曝露前、曝露終了直後、アレルギー曝露1時間後、アレルギー曝露6～7時間後 	<ul style="list-style-type: none"> O₃0.2 ppm以上の単回曝露でアレルギーへの早期呼吸機能への反応が高まるという背景に基づき、単回曝露と反復曝露で、早期と遅延での反応を比較した。 アレルギー性鼻炎患者では、0.25 ppm単回曝露および0.125 ppm 4日間曝露後にアレルギー吸入した群では、早期で、FEV₁が20%以上減少した人数はFA群と比べて有意に増加したが、喘息患者では有意差はなかった。 遅延期でのFEV₁の15%以上の減少や喀痰中パラメータへの大きな影響は、0.125 ppm×4日間曝露でみられた。 喀痰中の細胞では、鼻炎および喘息群で好酸球数が有意に増加していたが、リンパ球数、肥満細胞由来のトリプターゼ、ヒスタミン、LDH量の増加は喘息患者のみであった。 以上の結果から、大気中でのピークレベルのO₃の反復曝露は、アレルギー性呼吸器疾患を持つ者に対しては、アレルギーを吸入することで機能的・炎症的反応を高める可能性があった。
Chen <i>et al.</i> (2004)	<p>18～36歳</p> <p>人数：14人(男性13人、女性1人)</p> <p>疾患等：喘息患者</p> <p>喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃</p> <p>曝露：FAとO₃曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に4週間以上あげ曝露。</p> <p>パターン：単回曝露</p> <p>曝露時間：1時間</p> <p>濃度：0.2 ppm</p> <p>運動：連続運動</p> <p>換気量：25 L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (FEV₁, FVC, SRaw)：曝露前、曝露終了後 ダニアレルギー負荷試験 (FEV₁を15%低下させるアレルギー濃度PC15)：曝露終了30分後 BALF、PALF中の白血球数、白血球分画、タンパク量、サイトカイン (IL-5、IL-6、IL-8、GM-CSF、TGFβ) 気管粘膜組織内の好酸球数の顕微鏡観察測定：アレルギー負荷試験の6時間後 	<ul style="list-style-type: none"> 喘息患者において、O₃曝露が、ダニアレルギー曝露後の気道の炎症および呼吸機能(急性気管収縮反応)を増強するかどうかを実験により判定した。 呼吸機能 (FEV₁, FVC, SRaw)について、清浄空気曝露とO₃曝露で有意な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)の症状スコアは清浄空気曝露よりもO₃曝露で有意に高かった。PC15は清浄空気曝露よりもO₃曝露で低値となる傾向がみられたがその差は有意ではなかった。ただし、O₃曝露によるFEV₁の低下が大きい被験者はO₃曝露後のPC15が低くなる傾向がみられた。 O₃曝露において、PALFの浸潤好中球数がやや増加する傾向にあったが、O₃及び清浄空気曝露の間で炎症に関する指標の有意な差異は認められなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> この実験で用いた低濃度の O₃ 曝露では、ほとんどの喘息患者の被験者で、吸入曝露されたアレルゲンに対する炎症あるいは気管収縮反応を増強しなかった。しかし、喘息患者の一部では O₃ 曝露がアレルゲンに対する感受性が増強される可能性が示唆された。
Kjaergaard <i>et al.</i> (2004)	21~49 歳 人数：16 人(男性 9 人、女性 7 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：下記 4 回の曝露を二重盲検、クロスオーバー、無作為順で実施。酸化剤(魚油)と抗酸化剤(マルチビタミン)との間は 6 週間、ろ過空気と O ₃ との間は 1 週間間隔を空ける。 (i) 酸化剤事前摂取、ろ過空気曝露 (ii) 酸化剤事前摂取、O ₃ 曝露 (iii) 抗酸化剤事前摂取、ろ過空気曝露 (iv) 抗酸化剤事前摂取、O ₃ 曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：5 時間 濃度：300ppbO ₃ (271~322ppb) 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、PEF、F40%FVC(M、P)、F30%FVC(M、P)、M/P(40%FVC、30%FVC))：曝露前(当日朝)、曝露後(夕)のヒスタミン検査中 ※M:最大吸気後流量、P:部分吸気後流量 ・PEF：曝露前、曝露中 5 回、曝露後 4 回/日で 3 日間ピークフローメータで測定 ・ヒスタミン気道過敏性：曝露後 ・NLF(TEAC、IL-1β、IL-8、尿酸塩、尿素)、静脈血(血清 TEAC、細胞数)：曝露前後採取 ・鼻腔寸法：曝露前後、運動前、運動の 2 時間後に音響鼻孔計測	<ul style="list-style-type: none"> 血清中では抗酸化物の指標となる TEAC の O₃ 曝露による有意な変化はなかったが、NLF 中では TEAC、尿酸塩濃度が有意に低減した。事前摂取の影響はなかった。 音響鼻孔計測では曝露前と比較した曝露後の鼻腔寸法の有意な減少があったが、O₃ 曝露や事前摂取の影響はなかった。 呼吸機能では、FVC、FEV₁、PEF が O₃ 曝露とろ過空気曝露で有意な差があった。FVC、FEV₁ の低下については、事前摂取による有意な差はみられなかったが、MEFV 曲線測定による PEF は、酸化剤摂取群のみ有意に減少した。O₃ 曝露後、ヒスタミン吸入前の 40%FVC 時、30% FVC 時の M/P 比はろ過空気曝露と比較して有意に減少したが、事前摂取による有意な差はみられなかった。 O₃ 曝露は気道反応性を有意に亢進させなかった。ヒスタミン吸入後、部分呼気流量は抗酸化剤群と比較し酸化剤群でより大きく低下した。ヒスタミン吸入後 M/P 比は上昇し、最高用量のヒスタミン吸入後の 40%FVC 時 M/P は、ろ過空気曝露と O₃ 曝露で差はなく、事前摂取は影響しなかった。 O₃ 曝露後の深吸気影響の低減は、O₃ 誘導性気道炎症または O₃ 曝露後に吸気が浅くなったことによる気道ヒステリシスの肺実質ヒステリシスに対する相対的変化で説明可能であり、抗酸化剤、酸化剤による有意な影響は受けていない。
Urch <i>et al.</i> (2010)	18~40 歳、平均 27±1 歳 人数：23 人(男性 11 人、女性 12 人) 疾患等：健康者 13 人、中等度の喘息患者 10 人 喫煙：非喫煙者	物質：CAPs (PM _{2.5})、O ₃ 曝露：被験者を無作為に 2 つの曝露群に割り振り、各郡内の曝露を 2 週間以上の間隔をあけ無作為順に曝露 (1) 非 O ₃ 曝露群：FA、CAPs60 μg/m ³ 、CAPs150 μg/m ³ (2) O ₃ 120ppb 曝露群：FA+O ₃ 、CAPs 60 μg/m ³ +O ₃ 、CAPs 150 μg/m ³ +O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(フローボリューム)：曝露前日、曝露前、曝露後概ね 2 時間以内、検査翌日 ・DLCO：曝露前、曝露後 ・メサコリン反応性：喘息患者のみ曝露前日、曝露後 ・分時換気量(MV; L/min)、呼吸頻度、VT：曝露開始時、曝露中 30 分毎	<ul style="list-style-type: none"> CAPs を 100 μg/m³ 以上の濃度で曝露した場合に、血中 IL-6 が増加した。 O₃ と CAP を曝露によって VT が減少し、結果として生じる血中 IL-6 反応も減弱するため、見かけ上、血中 IL-6 の増加はみられない。 観察を行った呼吸機能や喀痰中のサイトカイン、血液中の TNF-α などへの影響は観察されなかった。健康者と喘息患者で反応は類似していた。 PM_{2.5} の曝露によって血中 IL-6 が増加したことは疫学知見を支持した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：CAP100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の平均 $\text{PM}_{2.5}$ 曝露濃度：64~68 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ CAP100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の平均 $\text{PM}_{2.5}$ 曝露濃度：140~142 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 共曝露：試験気体中 $\text{PM}_{2.5}$ 、 O_3 、 NO 、 NO_2 、 NH_4 、 SO_4 、 NO_3 を測定	臓器：エンドポイント ・血液 (IL-6、TNF- α)：曝露前、曝露終了 10 分後、3 時間後、20 時間後 ・喀痰 (IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、LTB4)：曝露前日、曝露終了後 3 時間、20 時間後 ・30 分間運動テスト：曝露後	
Que <i>et al.</i> (2011)	18~35 歳 人数：138 人 (男性 83 人、女性 55 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：トレッドミルで 10 分間歩行後に FEV_1 が 10% 以上減少する被験者は除外	物質： O_3 曝露： O_3 と清浄空気 (FA) を、14 日以上の間隔をあけ、無作為順にクロスオーバー曝露。 パターン：延長曝露 (>2 時間) 曝露時間：135 分 濃度：220 \pm 10 ppb 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：6~8 \times FVC L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、 FEV_1)：曝露前、曝露直後、曝露 1 日後 ・メサコリンに対する気道反応性 (AHR)：曝露 1 日後 ・ $^{99\text{mTc}}$ -DTPA 上皮透過性：曝露 1 日後	・曝露前に対する O_3 曝露直後の変化率は各々 FEV_1 は 8.8% 減少、FVC は 7.18% 減少し、FA 曝露に比して有意であった。 ・ O_3 曝露後 24 時間では、 FEV_1 (1.8%) と FVC (2.3%) 値は回復していたが FA 曝露と比較すると有意に低かった。これらの変化はアフリカ系アメリカ人に最も影響が強かった。 ・メサコリンに対する気道反応性 AHR は FA 曝露が 14.15%/mg (1.82 SE) であったのに対し、 O_3 曝露は 22.61%/mg (3.85 SE) であり有意に高値を示した。 ・親水性 $^{99\text{mTc}}$ -DTPA クリアランス (半減時間) は両群で相違は小さかったが、 O_3 曝露後のほうが半減時間が有意に短く、クリアランスは早くなった。 ・ FEV_1 減少・AHR 増強・ $^{99\text{mTc}}$ -DTPA 上皮透過性増強のうち被験者が示したエンドポイントの重複率は限られており、この 3 つのエンドポイントはそれぞれが O_3 曝露の影響として独立した応答であることが示唆された。
Bennett <i>et al.</i> (2016)	18~35 歳 人数：女性 40 人 疾患等：健康者、メサコリン陽性反応者は除外 喫煙：非喫煙	物質： O_3 曝露：ろ過空気、 O_3 を 2 週~6 ヶ月 空け二重盲検クロスオーバー曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0、0.4 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20~30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸パターン (VT、呼吸回数)：曝露中 ・呼吸機能：トレーニング時、曝露前、曝露直後 (ボディプレチスモグラフィ、スパイロメトリー)、曝露 20 時間後 (スパイロメトリー) ・気管支反応性 (FEV_1 低下率が 20% となるメサコリン用量 PD_{20})：トレーニング時 (曝露、運動無し)、曝露 3 時間後 ・炎症マーカー・肥満マーカー (血漿、痰の CRP、レプチン、アディポネクチン、IL-6、IL-1 β 、IL-8、TNF- α 、痰の細胞分画)：	・ O_3 曝露によって生ずる呼吸機能、気道反応性、炎症反応に対する肥満の影響について検討した。 ・肥満群、正常体重群ともに O_3 曝露により、FVC、 FEV_1 、IC、SGaw は清浄空気曝露と比較し有意に低下した。両群間の有意な差が認められたのは FVC のみで肥満群で低下した。ベースラインの TLC は肥満群が正常体重群よりもわずかに大きいが、 O_3 曝露後の TLC 低下率は同程度であった。肥満群、正常体重群ともにメサコリン反応者数は O_3 曝露後 6 人、清浄空気曝露後 2 人で両群に差は無く、反応者の PD_{20} にも差は認められなかった。呼吸パターンについて、 O_3 運動時の sigh (VT が中央値の 2.5 倍以上の呼吸) 回数は正常体重群で肥満群の約 2 倍となり有意に多かった。 O_3 曝露中の咳回数が清浄空気よりも増加したのは正常体重群のみであった。 ・痰の好中球の濃度、割合は O_3 曝露後に両群で上昇したが、群間の差はなかった。正常体重群において O_3 曝露後の痰中の IL-6 が清浄空気曝露後よりも有意に上昇し、肥満群では O_3 曝露後に上昇の傾向がみられたが、群間の差はなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			<p>トレーニング時、曝露 4 時間後に痰吸引、曝露前、曝露 4、20 時間後に採血</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症状：曝露直後 	<ul style="list-style-type: none"> ・両群とも血漿中の IL-6 は O₃ 曝露 4 時間後、有意に上昇し 20 時間後には曝露前のレベルに戻った。4 時間後の IL-6 濃度は肥満群で正常体重群よりも有意に高かった。血漿中のレプチン、TNF-α 濃度は肥満群でのみ O₃、清浄空気の曝露後に低減しており、運動または時間の影響が示唆された。 ・O₃ 曝露によって生ずる呼吸機能、気道反応性、炎症反応に対する肥満の影響は極わずかなものであった。

1.3. 炎症、肺損傷、酸化ストレス、肺の生体防御反応への影響

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Dillard <i>et al.</i> (1978)	<p>実験 1：20～28 歳 人数：10 人（男性 5 人、女性 5 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p> <p>実験 2：22～27 歳 人数：5 人（男性 4 人、女性 1 人） 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者</p> <p>実験 3：20～25 歳 人数：6 人（男性 3 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験 1：O₃ 0.3 ppm ・実験 2：ろ過空気と O₃ 0.3 ppm の組み合わせ ・実験 3：ビタミン剤（400 IU dl-α-tocopherol）の摂取を 1 日 3 回、2 週間続け、その前後にろ過空気曝露（O₃ 曝露なし） <p>パターン：単回曝露 曝露時間：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験 1：1 時間 ・実験 2：1 時間。被験者 11:1 時間（ろ過空気、O₃）。被験者 12：1 回目はろ過空気 20 分→O₃ を 20 分→ろ過空気 20 分、2 回目は O₃ を 20 分→ろ過空気 20 分→O₃ を 20 分。被験者 13、被験者 14：ろ過空気 20 分→O₃ を 40 分、被験者 15：1 時間（ろ過空気、O₃） ・実験 3：85 分（ろ過空気） <p>濃度：実験 1、実験 2 0.3 ppm 運動：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実験 1：50%VO₂max の強度で連続運動 	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・呼気中ペンタン ・呼吸機能（FVC、FEV₁、MMFR、RV）：曝露前後 ・主観的症狀 ・呼気中ペンタン：実験 1 は安静時、ろ過空気曝露運動開始から 5 分後、O₃ 曝露運動開始から 5、15、30、45、60 分後に収集。実験 2 は安静時、運動開始から 20、40、60 分後に収集。実験 3 は安静時、運動開始から 20、40、60 分後、運動後 20 分後に収集。 ・血液中ビタミン E 濃度、血液中脂肪酸濃度：曝露前。実験 3 はさらに 2 週間のビタミン剤摂取後。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトの呼気ペンタン濃度を測定し、O₃ 曝露、運動、2 週間のビタミン剤摂取が与える影響を調査した。 ・実験 2 の結果、呼気中ペンタンは、曝露気体（ろ過空気、O₃）にかかわらず、安静時よりも運動中に高くなり、ペンタンの生成は O₃ の吸入ではなく運動によるものとみられた。実験 3（ろ過空気曝露）の初回曝露試験では、運動中の呼気ペンタンが安静時よりも高かったが、2 週間のビタミン剤摂取後の曝露試験では、運動中と安静時の呼気ペンタンに差はみられなかった。 ・実験 1 では 0.3 ppm の O₃ 曝露の結果、全 10 人の被験者の VC が低下し、8 人が FEV₁ の低下、7 人が MMFR の低下を示した。RV は全 10 人で増加した。呼吸頻度は運動中 45 分時、15 分時と比べ増加し、統計的に有意であった。 ・すべての被験者が何等かの喉の違和感を訴え、何人かは胸部圧迫感、咳、深い呼吸時の痛み、つまり、喘鳴、頭痛等の症状があった。実験 3（ろ過空気曝露）では、2 週間のビタミン剤摂取の前後で、1 時間運動後の呼吸機能に有意な差は認められなかった。 ・ヒト呼気中のペンタンを測定した結果、運動が脂質過酸化を誘発することが示された。ビタミン E が十分な成人に dl-α-トコフェロールを 1,200IU/日を 2 週間摂取した結果、安静時および運動中の呼気ペンタン濃度が大幅に低下した。ビタミン E を十分摂取している成人を運動条件下で 0.3 ppm の O₃ に 1 時間曝露しても、呼気ペンタン濃度は運動のみの条件の時よりも高くならなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・実験 2：被験者により異なる。被験者 11～14：50%VO₂max の強度で連続運動。被験者 15：25、50、75%VO₂max の運動を 20 分ずつ実施。 ・実験 3：5 分間安静→20 分ずつ 25、50、75%VO₂max の強度で運動→20 分間安静。 換気量：記載なし		
Johnson <i>et al.</i> (1986)	年齢：記載なし 人数：男性 21 人 疾患等：記載なし 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気曝露群 10 人、O ₃ 曝露群 11 人 パターン：反復曝露 曝露時間：4 時間/日、2 日連続曝露。 濃度：0.5 ppm 運動：記載なし 換気量：記載なし	組織：血液 エンドポイント、観察： ・血漿中 α1-プロテアーゼ阻害剤 (α1-アンチトリプシン)、総タンパク質、エラスターゼ阻害活性：各日曝露前後、2 日目曝露の翌朝に血液採取	<ul style="list-style-type: none"> ・急性期タンパク質である総 α1-アンチトリプシンの合成または放出の増加を示す総 α1-アンチトリプシン/総タンパク質比、α1-アンチトリプシン不活性化の尺度となるエラスターゼ阻害活性/総 α1-アンチトリプシン比に、いずれの時点でも O₃ 曝露群とろ過空気曝露群の間の有意な差は認められず、O₃ 曝露は血漿 α1-アンチトリプシンの活性を有意に低下させなかった。ただし、この結果は肺における α1-アンチトリプシンの不活性化の可能性を排除するものではない。
Seltzer <i>et al.</i> (1986)	23～41 歳 人数：10 人(男性 7 人、女性 3 人) (2 人については O ₃ 曝露後の検査のみ) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露： ・ろ過空気+0.4 ppm O ₃ 曝露群 (5 人)：O ₃ とろ過空気を無作為順曝露 ・0.6 ppm 曝露群 (5 人) パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm、0.6 ppm。 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 運動負荷：男性 100W、女性 83W 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・メサコリン誘導気道反応性：曝露前日、曝露直前、曝露直後、曝露終了 1～2 時間後 ・BALF (細胞分画、アラキドン酸代謝物)：曝露終了 3 時間後採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露前後ではメサコリン誘導の気道反応性に変化はないが、0.4 ppm O₃ 曝露では気道反応性は曝露前よりわずかだが有意に増大し、0.6 ppm O₃ では更に増大した。 ・O₃ 曝露後の BALF 中では、ろ過空気曝露と比較し好中球割合の有意な高値が認められ、O₃ 曝露による気道反応性増大の大きな被験者において特に顕著であった。マクロファージ/単球細胞数比の有意な低値、PGE₂、PGF_{2α}、TxB₂ 濃度の有意な高値も認められた。 ・以上の結果から、ヒトにおいて O₃ 誘導性のメサコリンへの過敏性は、好中球の気道への流入及びアラキドン酸シクロオキシゲナーゼ代謝物の濃度変化に関連することが示される。
Foster <i>et al.</i> (1987)	平均 27.2±6.0 歳 人数：男性 7 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.2 ppm O ₃ 、0.4 ppm O ₃ を 3～7 日の間隔を空けて無作為順、単盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm、0.4 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ ^{99m} Tc 標識 Fe ₂ O ₃ 粒子クリアランス：曝露開始前(粒子吸入及び胸部放射線画像撮影直後)、開始から 1、2、3、4、5、6、24 時間後(粘液線毛機能による最大クリアランス)	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気曝露と比較し 0.2 ppm 及び 0.4 ppm の O₃ 曝露による末梢気管支における粒子吸入 2 時間後の残留率の有意な低値、0.4 ppm O₃ 曝露による気管支における粒子吸入 2、4 時間後の残留率及び平均粒子保持時間の有意な低値が認められ、曝露前後の呼吸機能の変化は 0.4 ppm O₃ のみ有意な低下がみられており、O₃ に対する呼吸機能及び肺気道粘液線毛機能の反応は濃度依存的であった。 ・部位別分析によると、0.2 ppm O₃ 曝露により遠位気道から主気管支への粘液流量は有意に増加したが、中心部に近い

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量： 粒子吸入時の換気量平均値 15.9～19.2 L/min	・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、MMF)： 曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露終了直後、粒子吸入 24 時間後 ・症状：曝露終了後	気管支への影響は有意ではなかったため、粘液輸送全体ではろ過空気曝露と差がなかった。 ・以上の結果からヒト粘液線毛機能は O ₃ による急性刺激を受けるが、粘液分泌細胞及び粘液下層分泌細胞から粘液層への液量補充あるいは上皮透過性変化の結果と思われると結論した。
Graham <i>et al.</i> (1988)	18～35 歳 人数：男性 41 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者(3 年以内に喫煙していない)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気曝露群 21 人、0.5 ppm O ₃ 曝露群 20 人 パターン：延長曝露、反復曝露 曝露時間：4 時間/日、2 日連続 濃度：0.40 ppm 運動：- 換気量：-	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF(好中球数、細胞生存率、総タンパク質)、末梢血(総タンパク質)：曝露直前、直後、2 日目曝露終了 22 時間後	・NLF 中の好中球数は 0.5 ppm O ₃ 曝露群でろ過空気曝露群と比較して 1 日目曝露直後に 3.5 倍、2 日目曝露直前に 6.5 倍、2 日目曝露直後 3.9 倍に有意に増加した。 ・NLF 中の細胞生存率、総タンパク質、末梢血中好中球数には O ₃ 曝露群とろ過空気曝露群、曝露前後で有意な差はなかった。 ・以上の結果から、O ₃ 曝露は上気道炎症を誘発し、NLF 中の好中球数は大気汚染物質による炎症の評価に有用な指標であることが分かった。
Henderson <i>et al.</i> (1988)	若い成年 人数：男性 24 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気曝露群 12 人、O ₃ 曝露群 12 人。ライノウイルス 39 型点鼻投与翌日から連続 5 日間曝露。 パターン：反復曝露 曝露時間 O ₃ 曝露群の 1 日の曝露スケジュールは 9～12 時 0.30 ppm、12～14 時 0.15 ppm、14～17 時 0.30 ppm 濃度：0.15 ppm および 0.30 ppm 運動：間欠運動 換気量：記載なし	組織：呼吸器、免疫 エンドポイント、観察： ・NLF(炎症細胞、アルブミン、インターフェロン濃度、ウイルス抗体価)：ウイルス投与 2 日前、曝露中 (ウイルス投与 1～5 日後)、ウイルス投与 8、15、30 日後 ・静脈血(循環 T リンパ球濃度、血清中抗体濃度、リンパ球増殖反応)：ウイルス投与 2 日前、ウイルス投与 3、5、8、15、30 日後採取	・NLF、血液に関し観察した指標はろ過空気曝露群と O ₃ 曝露群との間に有意な差は認められなかった。 ・以上の結果から、0.15～0.3 ppm の O ₃ の短期曝露では、上気道におけるライノウイルスの感染への免疫応答に対する悪影響はないことが示唆された。
Hatch <i>et al.</i> (1989)	18～35 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 6 週間間隔で二重盲検曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 30 分) 換気量：34.6±2.2 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 中のタンパク質濃度：各曝露の 16 時間後に BAL を実施	・BALF 中のタンパク質を測定することにより、O ₃ 毒性の指標とするの実現可能性を調べるため、調査を行った。 ・O ₃ 曝露により BALF 中のタンパク質は有意に増加した。(O ₃ 曝露：145.3±23.7 μg/mL、コントロール：88.1±4.3 μg/mL) ・BALF 中のタンパク質濃度は O ₃ 毒性のマーカーとして有効である。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Kehrl <i>et al.</i> (1989)	20~30 歳 人数：男性 16 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：5 分間の 0.1 ppm O ₃ 曝露後、 無作為順、二重盲検で清浄空気、 O ₃ を 2 週間以上の間隔を空けて クロスオーバー曝露 曝露パターン：延長曝露 曝露時間：2.25 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、SRaw)：曝露前 (清浄空気環境)、曝露後(曝露気 体。最終運動期間から 10 分以 内) ・症状：曝露前後 ・分時換気量：各運動期間開始 11 ~12 分後 ・肺クリアランス呼吸機能：曝露 終了 75 分後に 99mTc-DTPA エ アロゾルを 2 分間吸入。吸入中 およびその後 20 分間ガンマカ メラによって肺を撮影。	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ による呼吸器上皮透過性を評価した。 ・ O₃ 曝露により FVC 平均値はベースライン(0.3L)から 0.49L(10%)低下し、有意に関連した(p=0.007)。また、SRaw のベースラインからの上昇は O₃ 曝露後(3.8±0.3 から 5.1±0.4cmH₂O・sec)の方が清浄空気曝露後(3.9±0.4 から 4.1±0.3cmH₂O・sec)よりも有意に大きかった(p=0.002)。 ・ O₃ 曝露後ほとんどの被験者が咳、胸部圧迫感の症状を報告した。 ・ 99mTc-DTPA 肺クリアランスは 16 人中 15 人で O₃ 曝露後の方が清浄空気曝露後よりも大きく、平均値は O₃ 曝露後 1.16±0.08 %/min で空気曝露後 (0.71 ± 0.08%/min) と比較し 60%以上大きかった(p<0.001)。 ・ O₃ 曝露後、呼吸器上皮透過性が上昇したことが示された。肺クリアランスは O₃ 曝露後、短時間で加速し、16 人中 15 人で O₃ 曝露による上昇が認められており、O₃ の影響に対し感度の高い指標であることが示唆される。呼吸器上皮透過性の上昇は、O₃ による直接的な上皮細胞傷害、肺の炎症あるいはその両方による可能性が考えられる。
Koren <i>et al.</i> (1989b)	18~35 歳 (平均 25.4 歳) 人数：男性 11 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 6 週間以上の 間隔をあけて無作為順、二重盲検 で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.40 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）。 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状：曝露直前、直後 ・VE、HR：運動中 ・BALF(細胞分画、血液透過性、 食細胞活動、炎症マーカー、酵 素活性)：翌朝(曝露終了約 18 時間後)採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ BALF 中 PMN の割合はろ過空気と比較し O₃ 曝露後に約 8.2 倍に有意に増加し、マクロファージの割合はわずかに有意に減少した。 ・ BALF 中の免疫反応性好中球エラスターゼは O₃ 曝露により 3.8 倍の増加、BALF 中細胞におけるエラスターゼ活性は 20.6 倍の有意な増加、U-PA は 3.6 倍の増加がみられた。BALF 中のタンパク質、アルブミン、IgG は約 2 倍に増加し、肺の血管透過性の増加が示唆された。 ・ 炎症反応において走化性または調節因子として作用する BALF 中の生化学マーカーでは、O₃ 曝露後、ろ過空気と比較して C3a は 1.7 倍に、PGE2 は 2 倍に増加したが走化性 LTB4 は変化しなかった。NADPH オキシダーゼ、酸性ホスファターゼ、β-グルクロニダーゼは、BALF および細胞中のいずれにおいても増加しなかった。BALF 中の炎症関連分子は、ろ過空気と比較し O₃ 曝露によりフィブロネクチンは 6.4 倍、組織因子は 2.1 倍、第 VII 因子は 1.8 倍に増加した。 ・ 0.4 ppm O₃ 急性曝露により下気道に傷害をもたらす可能性のある炎症細胞及び可溶性因子が上昇することが示された。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Koren <i>et al.</i> (1989a)	18～35 歳 人数：男性(i)11 人、(ii)10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ に無作為順、二重盲検で5週間以上間隔を空けて曝露 パターン：(i)単回曝露、(ii)延長曝露 曝露時間：(i)2時間、(ii)7時間 濃度：(i)0.4 ppm、(ii)0.1 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ (i)：曝露直後 ・BALF中のPMN(i)、(ii)：曝露18時間後採取BALF採取 ・BALF中マクロファージ、リンパ球の割合、総タンパク質、アルブミン、IgG、エラスターゼ、フィブロネクチン、C3a、PGE2、LTB4、U-PA (i)：曝露18時間後BALF採取	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃のヒトへの曝露による細胞、生化学的変化、特にBALF中の走化性関連分子、組織傷害関連酵素、線維化、線溶性に寄与するタンパク質を調べ、曝露18時間後に炎症を検出できるかどうかを調べた。 ・O₃曝露直後にFEV₁は空気曝露と比較し960±180mL低下した。 ・0.4 ppm O₃を2時間曝露の18時間後に採取したBALF中の細胞数平均値はろ過空気曝露後と差がなかった(65.7×106±5.1 vs 68.7×106±7.0)。O₃曝露後のBALF中の総細胞数に対するPMNの割合はろ過空気曝露後の8.2±2.2倍に有意に増加し、マクロファージの割合はわずかながら有意に減少し(87.3±1.6% vs 79.2±2.3%)、リンパ球の割合に有意な差はなかった。0.1 ppm O₃を7時間曝露した後に採取したBALF中のPMNの割合はろ過空気の4.8±1.8倍と有意に増加したが、その他の細胞では差は小さかった。PMNの割合の比は、急性曝露時と延長曝露時で有意な差があった(p=0.006)。 ・0.4 ppm O₃を2時間曝露の18時間後に採取したBALF中の総タンパク質(2.16±0.2倍)、アルブミン(2.19±0.35倍)、IgG(2.25±0.29倍)はろ過空気曝露後と比較し有意に増加し、O₃曝露後の下気道血管透過性の亢進が示された。 ・0.4 ppm O₃を2時間曝露の18時間後に採取したBALF中のU-PA(3.6±0.6倍)、免疫活性好中球エラスターゼ(3.8±0.8倍)、フィブロネクチン(6.4±1.5倍)、C3a(1.7±0.1倍)、PGE2(1.9±0.2倍)はろ過空気曝露後と比較し有意に上昇した。 ・PMNが下気道の腔に流入していることから、中度運動下の0.4 ppm O₃の急性(2時間)曝露はヒトの下気道において比較的持続する炎症反応を誘発することが示された。
Schelegle <i>et al.</i> (1989)	18～39 歳 人数：男性40人 ・非反応者群(FEV ₁ 減少≤11%)20人 ・反応者群(FEV ₁ 減少≥24%)20人 疾患等：健康者 喫煙：-	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、2種類の濃度のO ₃ を無作為順、単盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：80分(検査のため開始40分後に4～10分中断)。 濃度：0.20 ppm、0.35 ppm 運動：連続運動(検査時には中断) 換気量：50 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、SGaw、Vtg)：40分の曝露期間の直前直後 ・自覚症状(自覚的運動強度、報告数、症状重症度)：各40分曝露期間開始から5、20、38分後 ・VT、fR、VE、VO ₂ ：曝露中 ・血漿PGF2α：各40分曝露期間の前後血液採取	<ul style="list-style-type: none"> ・FVC、FEV₁、VT、fR、症状重症度、症状報告数はO₃反応性、O₃濃度、曝露経過時間により、それぞれ有意な差があった。FVCとFEV₁では、0.20 ppm曝露後、0.35 ppm曝露中及び曝露後の反応は反応者群と非反応者群で有意な差があった。反応者群ではろ過空気曝露とO₃曝露でFVC、FEV₁、SGawの反応に有意な差があったが、非反応者群では有意差はなかった。また反応者群ではFVC、FEV₁についてO₃曝露中と曝露後との有意差がみられた。 ・血漿PGF2αはO₃濃度間で有意な反応差があり、反応者群の0.35 ppm O₃曝露の中間、曝露後における反応はろ過空気曝露の同時点における反応と比較して有意に上昇した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				PGF2 α と他の指標との間には反応者群、非反応者群とも有意な関連は認められなかった。
Bascom <i>et al.</i> (1990)	31.4 \pm 2.0 歳 人数：12 人（男性 6 人、女性 6 人） 疾患等：ブタクサまたはイネ科植物への季節性アレルギー鼻炎歴があり現在は症状が出ていない 喫煙：不明	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、0.50 ppm O ₃ を 2 週間あけて無作為順に曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.50 ppm 運動：安静	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状：曝露前、曝露開始 2、4 時間後、曝露後の鼻チャレンジ前後 ・NLF(ヒスタミン濃度、アルブミン濃度、TAME エステラーゼ活性、総細胞数、細胞分画)：曝露前、曝露直後、曝露後の鼻チャレンジ前後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露は上気道、下気道の症状を増加させた。 ・ O₃ 曝露により NLF 中の好中球数、好酸球数、単球数はそれぞれ 7 倍、20 倍、10 倍となり、混合炎症細胞流入を亢進し、上皮細胞を剥離させた。 ・ NLF 中のアルブミン濃度は O₃ 曝露日に有意に上昇し、ヒスタミン濃度は O₃ 曝露日、清浄空気曝露日の両方でわずかに上昇した。TAME エステラーゼ活性は全体としては有意な上昇はなかったが、5 人の被験者において 2 倍以上上昇した。 ・ O₃ 曝露後の抗原チャレンジによる上下気道症状、細胞数、メディエーターの変化は、清浄空気曝露後の抗原チャレンジによる変化と同程度であった。 ・ 以上の結果から、無症状のアレルギー患者において 4 時間の 0.50 ppm O₃ 曝露により上気道炎症反応が示されたが、O₃ 曝露後の抗原の鼻チャレンジへの急性反応には清浄空気曝露後の相違がないことが示された。
Devlin and Koren (1990)	18~35 歳 人数：男性 8 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.4 ppm O ₃ を 6 週間以上の間隔をあけて無作為順、二重盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 中肺胞マクロファージタンパク質 880 種合成速度：曝露終了約 18 時間後 BALF 採取し <i>in vitro</i> で細胞培養	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ ろ過空気中で、曝露後の BALF 中マクロファージの総タンパク質合成速度には有意差は無かった。分析した 880 種のマクロファージタンパク質のうち、O₃ 曝露後にろ過空気曝露と比べて 45 種（5.1%）は合成速度が有意に増加し、78 種（8.8%）は合成速度が有意に減少した。 ・ これらの結果は、O₃ 曝露がマクロファージタンパク質の合成に及ぼす影響にはタンパク質種類による相違があり、その結果、タンパク質のスペクトルの広範な変化を引き起こすことを示す。
Devlin <i>et al.</i> (1990)	18~35 歳 人数：男性 20 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FA、0.08 ppm O ₃ 、0.1 ppm O ₃ を被験 10 人に二重盲検クロスオーバーで無作為順に 5 週間以上あけ曝露した。別の被験者 10 人は、FA と 0.08 ppm O ₃ を同様に曝露した。 パターン：延長曝露 曝露時間：6.5 時間 濃度：0.1 ppm、0.08 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 中の好中球数、タンパク濃度、LDH、PGE2、IL-6、 α 1-アンチトリプシン、マクロファージ食能：曝露終了 16 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露 16 時間後の BALF 中の好中球数、タンパク濃度、LDH、PGE2、IL-6、α1-アンチトリプシンは O₃ の濃度に依存して増加した。 ・ BALF 中のマクロファージの補体結合カンジダに対する食能は、O₃ 曝露群では FA 曝露群に比べて低下していた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：40 L/min		
Graham and Koren (1990)	18～35 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ を 6 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.40 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF、BALF(好中球数、アルブミン濃度、C3a、PGE2、LTC4、LTD4、LTE4、U-PA、光学密度)：曝露前、曝露直後、18 時間後に採取 ・呼吸機能、症状：曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> ・ NLF 中の好中球数の有意な増加が O₃ 曝露直後に認められ (7.7 倍、p=0.003)、18 時間後も上昇を維持した(6.1 倍、p <0.001)。NLF 及び BALF 中のアルブミン濃度は O₃ 曝露 18 時間後に上昇した(NLF : 3.9 倍、BALF:2.2 倍)。 ・ O₃ 曝露後、上気道と下気道に存在する平均好中球数は定性的に相関したが、各個人の NLF、BALF の好中球数を比較するところ過空気曝露後には有意な相関がみられたが(r=0.741; p=0.014)、O₃ 曝露後にはみられなかった(r = 0.408; p= 0.243)。 ・ O₃ 曝露による急性の炎症に伴う細胞変性を調べた結果、ヒトの肺下部における影響の評価には NLF 中の好中球数が有用であることが示された。
Johnson <i>et al.</i> (1990)	年齢：記載なし ろ過空気、O ₃ 両サンプル採取人数： ・ NLF：気管支白血球プロテアーゼ阻害剤 (BLPI)6 人、肥満細胞トリプターゼ 5 人 ・ BALF：トリプターゼ：9 人、α-1-プロテアーゼ阻害剤(α1-アンチトリプシン)6 人 疾患等：記載なし 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 6 週間以上の間隔をあけて無作為順で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm O ₃ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ NLF (BLPI、肥満細胞トリプターゼ)：曝露直前、直後、曝露終了 18 時間後 ・ BALF (肥満細胞トリプターゼ、α1-アンチトリプシン)：曝露終了 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ BALF 中の総タンパク質濃度、活性 α1-アンチトリプシン濃度、免疫 α1-アンチトリプシン濃度は O₃ 曝露後、ろ過空気と比べて有意に高かったが、機能的 α1-アンチトリプシン活性 (活性 α1-アンチトリプシンと免疫 α1-アンチトリプシンの比) 及び免疫学的濃度(免疫 α1-アンチトリプシンと総タンパク質の比)には有意な差はなかった。この結果から、O₃ 吸入が肺の α1-アンチトリプシン不活性化につながるとの仮説は支持されなかった。 ・ NLF 中 BLPI の機能活性は O₃ 曝露直後にろ過空気と比較して有意に低下したが、18 時間後には有意ではなかった。全データの得られた 6 人に限定した解析でも曝露直後の低下が認められた。免疫学的濃度は O₃ 曝露とろ過空気に曝露で差はなかったことから、O₃ に反応して BLPI が放出されるのではなく好中球が BLPI と反応したプロテアーゼを放出した可能性がある。 ・ 肥満細胞脱顆粒のマーカーである肥満細胞トリプターゼの総タンパク質比は、O₃ 曝露直後の NLF 中でろ過空気と比べて有意に上昇し、全データが得られた 5 人に限定した解析では曝露直後及び 18 時間後に有意な上昇がみられた。BALF 中のトリプターゼは O₃ 曝露 18 時間後、ろ過空気と比較し有意に上昇した。これらのデータは、O₃ 曝露が肥満細胞脱顆粒をもたらすことを示している。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Koren <i>et al.</i> (1990)	18～35 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気 O ₃ を 6 週間以上の 間隔をあけて無作為順、二重盲検 で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.40 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ² ろ過空気 65.8 L/min 0.40 ppm O ₃ 69.6 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF(細胞分画、生化学的メディ エーター)：曝露直前、直後、曝 露終了 18 時間後 ・BALF(細胞分画、生化学的メデ イエーター)：曝露終了 18 時間 後 ・呼吸機能：曝露前、曝露中、曝 露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ NLF 中の好中球数は O₃ 曝露直後、18 時間後、BALF 中では O₃ 曝露 18 時間後において、ろ過空気曝露より有意に増加したことから、NLF 中の好中球数は O₃ に対する急性下気道炎症反応の指標となることが示された。 ・ NLF 中、O₃ 曝露 18 時間後にろ過空気と比較して有意な変化があったのはアルブミン(上皮細胞透過性指標)のみであった。O₃ 曝露直後の NLF 中で肥満細胞からのトリプターゼが有意に増加したが、18 時間後にはろ過空気との有意差はなかった。急性炎症マーカーの PGE₂、C3a、U-PA 活性は O₃ 曝露 18 時間後の BALF 中でろ過空気と比べて有意に増加したが、NLF では O₃ とろ過空気との有意差はなかった。重要な抗酸化分子と考えられる尿酸は NLF では O₃ とろ過空気の間には有意差はなかったが、BALF では O₃ による有意な上昇が認められた。 ・ 以上の結果から NLF は O₃ 曝露による上気道急性炎症反応の検出において感受性、信頼性が高い手法となりえると考えられ、曝露 18 時間後の好中球数、アルブミン濃度は下気道炎症反応を反映する指標となりうると考えられる。
McGee <i>et al.</i> (1990)	18～35 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：-	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 6 週間以上 の間隔をあけて無作為順で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm O ₃ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：35 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ BALF（単離肺泡マクロファージ中の組織因子・第 VII 因子の mRNA、マクロファージ総数、マクロファージ核：細胞質の面積比率、組織因子・第 VII 因子活性、フィブリノペプチド A 濃度、リン脂質量、BALF 体積）：曝露終了から 18 時間後採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後採取した BALF から単離されたマクロファージ中の組織因子 mRNA は、ろ過空気曝露後と比べて 2.6 倍に増加し、第 VII 因子 mRNA は 0.64 倍に減少した。 ・ マクロファージ総数は O₃ 曝露後とろ過空気曝露後の間に有意な差はなかった。 ・ 肺泡マクロファージの核：細胞質の面積比率は O₃ 曝露後はろ過空気曝露後と比べて 24.8%増加し、未成熟細胞の増加が示された。 ・ BALF 中の組織因子活性、第 VII 因子活性、フィブリノペプチド A 濃度は O₃ 曝露後、ろ過空気曝露後の約 2 倍に増加したが、リン脂質量と BALF 推定量に有意な変化はなかった。 ・ 以上の結果から、組織因子および第 VII 因子の mRNA が生体内肺泡マクロファージにおいて合成されることが示され、O₃ 吸入による肺胞液中の組織因子 mRNA、組織因子活性、第 VII 因子活性の増加、フィブリノペプチド A の形成と関連した肺泡マクロファージ成熟の変化が認められた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Devlin <i>et al.</i> (1991)	18～35 歳 人数：男性 18 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：0.08 ppm 曝露は 18 人、0.1 ppm 曝露は 10 人	物質：O ₃ 曝露：FA と 0.08 ppm O ₃ を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 5 週間以上あけ曝露し、10 人は追加的に FA と 0.1 ppm O ₃ を同様に曝露した。 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6 時間 濃度：0.08 ppm、0.1 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 中の細胞分画、LDH、プラスミノゲン活性化因子活性、接着性細胞のスーパーオキシド産生、PGE2、LTB4、LTC4、LTD4、LTE4、総タンパク、フィブロンネクチン、C3a、α1-アンチトリプシン、IL-1、TNF-α、IL-6、肺泡マクロファージの食食能：曝露終了 16 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 0.1 ppm の曝露では、BALF 中の好中球、LDH 活性、PGE2、総タンパク、フィブロンネクチン、IL-6 が有意に増加し、肺泡マクロファージの補体レセプターを介した食食能が有意に低下した。 0.08 ppm の曝露では、BALF 中の好中球、LDH、PGE2、IL-6、α1-アンチトリプシンが有意に増加し、肺泡マクロファージの補体レセプターを介した食食能が有意に低下した。フィブロンネクチンと総タンパクには有意な差はなかった。
Koren <i>et al.</i> (1991)	18～35 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 4 週間以上の間隔を空けて曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：60 L/min (35 L/min/m ²)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 採取(U-PA、PGE2、総タンパク質、フィブロンネクチン、組織因子、IL-6、細胞分画)：曝露終了 1 時間後 ・既報における同条件曝露終了 18 時間後の結果と比較	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露の 1 時間後には、肺において細胞変化、生化学変化が検出可能であった。 同条件での曝露の 18 時間後に BALF を採取した既報の結果と比較すると、O₃ 曝露の 1 時間後と 18 時間後で変化の様子は異なり、BALF 中の好中球、IL-6、PGE2 の濃度は曝露 1 時間後の方が 18 時間後よりも高かった。一方、フィブロンネクチン、U-PA は 18 時間後の方が 1 時間後よりも高かった。 生化学的マーカーに生じている変化と呼吸機能変化との間には時間的関連が存在するようである。
Schelegle <i>et al.</i> (1991)	年齢記載なし 人数：男性 5 人 (運動下 0.35 ppm O ₃ 曝露による FEV ₁ 低下率 <8%、8～15%、15～21%、21～28%、28%<各 1 人) 疾患等：健康者 喫煙：不明	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気曝露及び O ₃ 曝露 3 回 (曝露後の BALF 採取タイミングが異なる)をそれぞれ 2 週間以上空けて無作為順、単盲検で実施 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.3 ppm 運動：連続運動。器具不明。 換気量：60 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF(近位気道(PA)、遠位気道肺胞表面(DAAS))採取(総細胞数、細胞分画(細胞数、割合)、タンパク質濃度)、気道紅斑観察：O ₃ 曝露後 1 時間以内、6、24 時間後、ろ過空気曝露後 1 時間以内 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、SRaw、Vtg)：曝露前、BALF 採取前 ・HR、VT、VE、fR、症状：曝露開始から 5、15、30、45、60 分時点	<ul style="list-style-type: none"> FEV₁ は O₃ 曝露 1 時間後に有意に低下したが、曝露 6、24 時間後には曝露前のレベルに回復した。 好中球の割合は PA 中では O₃ 曝露の 1、6、24 時間後に (それぞれ 3.7%、16.5%、9.7%)、DAAS 中及び BALF 全体中では曝露 6、24 時間後に(DAAS:6 時間後 4.1%、24 時間後 5.1%、BALF:6 時間後 7.6%、24 時間後 5.8%) 有意に上昇した。 これらのデータは O₃ 誘導の症状、FEV₁ 低下、気道好中球増加が異なる時間経過をたどり、BALF を全体として評価することで O₃ 誘導の細気管支炎の検出を難しくする可能性があること、BALF 中の好中球増加の程度は FEV₁ の急性変化で評価すると被験者個人の感受性とは相関せず、O₃ 誘導の気道好中球増加及び呼吸機能低下につながる経路が 2 通りあることを示唆している。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Aris <i>et al.</i> (1993)	21~39 歳 人数：18 人（男性 14 人、女性 4 人） O ₃ 曝露 12 人、ろ過空気曝露 14 人、両方曝露は 8 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.20 ppm O ₃ を 5 週間あけて無作為順、単盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.20 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw、FVC、FEV ₁)：曝露 5~10 分前、曝露中の計測時間 ・症状：曝露前後 ・BALF、PALF(総細胞数、細胞分画、LDH、総タンパク質、アルブミン、フィブロンネクチン、IL-8、GM-CSF、α1-アンチトリプシン濃度、ストレスタンパク質)、気管支検体(形態計測による好中球数)：曝露終了 18±2 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後に採取した気道洗浄液中の平均(SD)の総細胞数(13.9(20.5)×104/mL)及び LDH(18.9(11.2) U/L)はろ過空気曝露後(4.9(5.4)×104/mL、9.6(9.0)U/L)と比較し有意に多かった。 ・ 形態計測では O₃ 曝露による急性の炎症細胞気道流入が示された(組織中の好中球数 O₃:2070 /cm²、ろ過空気:330/cm²)。 ・ 以上の結果から大気環境濃度の O₃ の吸入によって健康なヒトに気道傷害が生じることが形態学的に示された。
Gerrity <i>et al.</i> (1993)	18~35 歳 人数：15 人(男性 5 人、女性 10 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ に無作為順、単盲検で曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.40 ppm 運動：連続運動 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、Vtg、Raw、SRaw)、咳スコア(重症度)：曝露前、曝露直後、90 分後、24 時間後 ・全肺、気管気管支における粒子沈着・クリアランス(99mTc ラベル Fe ₂ O ₃ 粒子保持時間)：曝露終了 90 分後の呼吸機能測定後にエアロゾル吸入し γ カメラを使用し 186 分間測定、曝露終了 24 時間後に再測定	<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸機能には有意な変化があったが、全肺粒子保持時間の平均は清浄空気と O₃ で差がなく(77.9±0.8 vs 78.0±0.8 分)、粘液線毛輸送は曝露終了 2 時間後の測定で O₃ の影響をうけていないことが示された。
Hazbun <i>et al.</i> (1993)	22~30 歳 人数：7 人（男性 5 人、女性 2 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気曝露後、平均 25 日あけて O ₃ を曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.25 ppm 運動：連続運動 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ALF、BALF、血液(総タンパク質、細胞分画、LTB ₄ 、サブスタンス P、8-epi-PGF _{2α} 、C3a、C5a)：曝露直後採取 ・呼吸機能(FVC、FEV ₁)：曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後には曝露前より FVC は 10.7±1.2%、FEV₁ は 12.4±1.9%減少し、自覚症状として深吸気困難との訴えがあった。 ・ BALF 中の総タンパク質濃度は O₃ 曝露後にろ過空気と比べて有意に増加したが、ALF 中では有意差はなかった。 ・ ALF 中のサブスタンス P および酸化のフリーラジカル反応マーカーである 8-epi-PGF_{2α} は O₃ 曝露によりろ過空気曝露と比べて有意に増加し、サブスタンス P と 8-epi-PGF_{2α} の間には有意な相関があった。O₃ 曝露後、BALF 中の C3a はろ過空気曝露と比べて有意に増加したが、C5a は BALF、ALF、血漿中において変化はなく、BALF 中の LTB₄ にも変化はな

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>かった。血漿中のメディエーターはいずれも変化がなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> これらの結果により、O₃による肺への作用メカニズムは酸化反応を介した気道における中性エンドペプチダーゼの活性低下及びそのことによるサブスタンス P の濃度および活性の増加によるという先行研究における動物実験の結果をヒトでも支持するものである
Basha <i>et al.</i> (1994)	18~45 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 5 人、アトピー性喘息患者 5 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA、O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に 30 日以上あけ曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：6 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：VC (L)あたり換気量 = 5 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 中の細胞数と細胞分画、アルブミン、炎症性サイトカイン (TNF、IL-1、IL-6、IL-8)： 曝露終了 18 時間後 ・症状スコア：曝露中 ・呼吸機能(SVC、FVC、IC、FEV ₁ 、FEF)：曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了後 (SVC は O ₃ 曝露前、O ₃ 曝露終了後のみ) ・SRaw：O ₃ 曝露前、O ₃ 曝露終了後	<ul style="list-style-type: none"> O₃を曝露した喘息患者の BALF の IL-6、IL-8、好中球数と割合の値は、健康者や FA 曝露の喘息患者と比較して統計学的に有意に高かった。 BALF のアルブミン、TNF、IL-1 は、健康者や喘息患者、FA 曝露と O₃曝露で有意な差はみられなかった。 喘息患者と健康者で O₃による呼吸機能 (FEV₁、FVC、FEV₁/FVC)、SRaw への影響には差が認められなかった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1994)	平均 25±4 歳 人数：男性 17 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FA の単回曝露と O ₃ の反復曝露を無作為順に 1 週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露、反復曝露 曝露時間：6.6 時間×5 日 濃度：0.12 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：39 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC、FEF _{25-75%} 、SRaw)：各曝露日の曝露前、曝露終了後 ・呼吸器症状スコア：各曝露日の曝露前、曝露中、曝露終了後 ・NLF 中細胞数、好中球数：各曝露日の曝露前、曝露終了後 ・気道反応性 (メサコリン吸入後の SRaw と生理食塩水エアロゾル吸入後の SRaw の比)：各曝露日の曝露終了 75 分後	<ul style="list-style-type: none"> 曝露 1 日目に呼吸機能 (FVC や FEV₁) の低下と呼吸器症状の増加を認めたが、同 2 日目にはそれらのパラメータの改善を、3 日目以降は消失を認めた。 気道反応性は、O₃曝露により亢進した。被験者の内 11 人は、全 5 日間とも O₃曝露により亢進したが、5 人は曝露 4 日目、5 日目には FA 曝露後とほぼ変わらなくなった。また、O₃曝露による気道反応性の亢進がみられなかった被験者が 1 人いた。 NLF 中の好中球数は O₃曝露の影響を受けなかった。 咳や深吸気時の痛みの増加は O₃曝露 1 日目のみ認めた。 0.12 ppm O₃ の長時間の反復曝露は、呼吸機能や症状の反応の適応を生じさせ、曝露 2 日目に反応を増強させなかったが、気道反応性の亢進については、一部被験者で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。
Hatch <i>et al.</i> (1994)	18~35 歳 人数：男性 8 人 疾患等：記載なし 喫煙：記載なし	物質：18O ₃ 曝露：4 人は O ₃ 、空気に曝露、4 人は O ₃ のみに曝露 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> 吸入した O₃の肺標的部位における用量についてラットとヒトとの関係を調べると共に、その用量と関連する生物学的影響を比較した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：休憩中は 8 人の平均(SD)=13.5(0.09)L/min、運動中は 64.6(3.2)L/min	臓器：エンドポイント ・NL、BAL（18O 取込み）：曝露直後(18O、マーカー)、18 時間後(マーカー)の時点で採取 ・血漿（タンパク質、好中球、マクロファージ）：曝露前後に採取 ・呼吸機能：曝露前後に測定	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露前後で FEV₁、FVC は有意に減少し、SRaw は有意に増加した。 ・O₃ 曝露後のヒトの BAL 細胞中の 18O は平均 28.4 μg/g で、BAL 細胞外成分中の 52.2 μg/g よりも有意に低かった。NL を採取した 4 人において NL 中の 18O は BAL 成分中の最大値の 2~6 倍であった。血漿中の 18O には O₃ 曝露前後で有意な変化は無かった。 ・0.4 ppm 18O₃ を 2 時間曝露したラットの 18O 取込みは同濃度、同時間の曝露を受けた運動中のヒトと比較すると 1/4 ~1/5 であったが、取込みのパターンはヒトと類似しており、BAL 細胞中の 18O は BAL 細胞外成分の約半分であった。洗浄後の肺ホモジネートにおいて 18O 上昇は認められなかった。2.0 ppm 18O₃ を 2 時間曝露したラットにおいては BAL 細胞中、細胞外成分中の 18O は、0.4 ppm 曝露後のヒトと比較し、それぞれ約 20%、40% 低く、洗浄後の肺ホモジネート中 18O についてはわずかだが有意な上昇を認めた。 ・BALF 中のマクロファージ数、好中球割合、タンパク質濃度について、0.4 ppm 曝露ラットでは有意な変化は認められなかった一方、2.0 ppm 曝露ラットおよび 0.4 ppm 曝露のヒトではマクロファージ数について曝露直後の有意な低下、好中球割合、タンパク質濃度の曝露直後の有意な上昇、18 時間後の更なる上昇が認められた。これらのマーカーについて、2.0 ppm 曝露ラットの値はヒトより高いか、同程度であった。 ・個人毎の 18O と呼吸機能値について相関を調べたが、有意な相関は認められなかった。 ・18O₃ を用いることで O₃ の肺における用量を実験用ラットとヒトで比較できると考えられる。同濃度、同時間の曝露では運動中のヒトの BAL 成分中 O₃ 用量は安静ラットの 4~5 倍であったが、ラットの曝露濃度を上げることで O₃ の用量、影響をヒトとラットで合理的に比較可能となった。今回の結果と更なる研究により、ヒトにおける O₃ のリスク評価に動物実験のデータをより直接的に含めていくことが可能になるかもしれない。
McBride <i>et al.</i> (1994)	喘息者 18~41 歳、非喘息者 18~35 歳 人数：	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、2 種類濃度の O ₃ を 1 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(RT、FRC、FEV ₁ 、FVC、Vmax50、Vmax75)：曝露前、曝	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息者においては、曝露前と比較し NLF 中白血球数の有意な高値が 240ppb O₃ の曝露終了直後及び 24 時間後に認められ、上皮細胞数の有意な高値が曝露直後に認められた。ろ過空気と O₃ との間で曝露後の NLF 中白血球の好中球、リ

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	<ul style="list-style-type: none"> 喘息者 10 人(男性 5 人、女性 5 人) 非喘息者 8 人(男性 4 人、女性 4 人) 疾患等：喘息者及び非喘息者 喫煙：非喫煙者	パターン：単回曝露 曝露時間：90 分間 濃度：120ppb、240ppb 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：休憩中 7 L/min、運動中 23 L/min	曝露終了直後(2~10 分後)、曝露終了 4~6 時間後、曝露終了 24 時間後 <ul style="list-style-type: none"> NLF(白血球数、上皮細胞数、ヒスタミン、LTB4、PAF、IL-8)：曝露前、曝露終了直後(2~10 分後)、曝露終了 4~6 時間後、曝露終了 24 時間後 鼻腔通気度検査 	<ul style="list-style-type: none"> ンパ球の割合は有意な差はなかった。非喘息者においては、細胞数の有意な変化は認められなかった。 NLF 中メディエーターに関し、曝露による変化は認められなかったが、喘息被験者において、240ppb O₃ 曝露後の NLF 中 IL-8 濃度と白血球数との間に有意な相関が認められた。 喘息及び非喘息の被験者いずれにおいても呼吸機能、鼻腔通気度検査(Nasal work of breathing)に有意な変化は認められなかった。 以上の結果から、喘息被験者は非喘息被験者よりも O₃ による炎症影響への感受性が高いことが示される。
Fahy <i>et al.</i> (1995)	平均 30.0±5.0 歳 人数：10 人(男性 5 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 2 週間の間隔をあけ、無作為順、単盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能(SRaw、FEV₁、FVC、FEF_{25-75%})：曝露開始前、曝露終了直後 痰検査(総細胞数、細胞分画、上清中 MPO、IL-6、IL-8、ムチン様糖タンパク質の濃度)：曝露終了 4 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露直後に SRaw 上昇、呼吸機能低下がみられ軽度の気管支収縮が示されたが、ろ過空気曝露後にはみられなかった。 ろ過空気曝露後と比較し、O₃ 曝露後の痰中の総非扁平細胞数、そのうちの好中球の数、割合について有意な高値が認められた。誘発喀痰上清中の MPO 濃度は O₃ 曝露後、空気曝露後よりも有意に高く、IL-6 及び IL-8 濃度は、高値であったが有意差はなく、ムチン様糖タンパク質濃度についても有意差は認められなかった。 誘導痰の分析は、健康な被験者における O₃ 曝露への肺の炎症反応を調べる上で有用な非侵襲的方法となり得る。
Hiltermann <i>et al.</i> (1995)	健康者群：20~44 歳、喘息患者群：22~27 歳 人数：健康者 6 人(男性 5 人、女性 1 人)、喘息患者 6 人 疾患等：健康者と喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ 、ろ過空気の順に間隔を 1 週間空け、単盲検により曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> FEV₁：曝露前、曝露直後、曝露終了後のサルブタモール吸入後、曝露終了 12 時間後 PC₂₀(FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度)、MFEV₁(メサコリン投与後の FEV₁ の最大低下率)：曝露終了 12 時間後メサコリン吸入試験 喀痰中細胞数：曝露終了 12 時間後喀痰採取 症状(息切れ、咳) 	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露直後に喘息患者 1 人以外に息切れ、咳があった。 O₃ 曝露直後の FEV₁ は、曝露前と比較して健康者群で 15.3±3.7%、喘息患者群で 15.2±4.0%低下したが、サルブタモール吸入により回復し、12 時間後には低下はみられなかった。 曝露終了 12 時間後のメサコリン用量反応曲線は、健康者群、喘息患者群ともに O₃ 曝露とろ過空気曝露の有意差が観察され、健康者群で喘息患者群より影響が有意に大きかった。 O₃ 曝露後の MFEV₁ はろ過空気曝露後と比較して有意に大きく、健康者群と喘息患者群で有意差はみられなかった。健康者、喘息患者ともろ過空気曝露 1 回目と 2 回目に有意な差はみられなかった。O₃ 曝露後、PC₂₀ のろ過空気と比較して有意な低下が健康者群で認められた。 喀痰中細胞については、両群とも O₃ 曝露後に好中球の割合が有意に上昇した。呼吸機能の変化と喀痰中細胞の変化との相関はなかった。O₃ 曝露 1 週間後のろ過空気曝露後には、すべての変化がベースライン値に戻っていた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Nadziejko <i>et al.</i> (1995)	平均 22~38 歳 人数:23 人(男性 15 人 女性 8 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 5 週間の間隔を空けて無作為順、単盲検曝露 (単盲検クロスオーバー対照試験) パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF(好中球の割合、総タンパク質濃度、総エラスターゼ阻害活性、低分子量好中球エラスターゼ阻害物質活性、SLPI 及びエラフィンの抗プロテアーゼ活性、SLPI 濃度)：曝露終了 18±2 時間後採取	<ul style="list-style-type: none"> ・低分子量好中球エラスターゼによる阻害能は、ヒト BALF 中総好中球エラスターゼ阻害能の 22±2%に相当し、低分子量抗プロテアーゼ活性の 72±4%が SLPI 活性でエラフィン活性は検出下限値未満であった。 ・BALF 中の SLPI 濃度は臭化セチルトリメチルアンモニウム (CTAB)耐性抗プロテアーゼ活性の 87±5%に相当し、BALF 中の SLPI は完全に活性化していた。 ・O₃ 曝露後、BALF 中の好中球の割合はろ過空気と比較し有意に上昇し、O₃ 曝露が急性の炎症反応を起こすことが示された。 ・O₃ 曝露後、ろ過空気と比較し、総エラスターゼ阻害能は平均で 86±27%、タンパク質は 74±17%増加、総エラスターゼ阻害能とタンパク質量はろ過空気、O₃ いずれの曝露後も関連した。 ・BALF 中のタンパク質の多くは血清由来であり肺への血清浸出増加が BALF 中タンパク質の増加、α1-AT 濃度上昇を引き起こしたと考えられる。BALF 中の低分子量好中球エラスターゼ阻害活性は O₃ 曝露後 23 人中 15 人で低下し、活性の平均値は有意に低下した。SLPI 活性は O₃ 曝露後 15 人で低下し、SLPI 濃度は 7±9%低下しており、SLPI 活性低下が O₃ や炎症細胞由来酸化物質による SLPI 不活性化によるものではないことを示唆している。 ・O₃ またはろ過空気曝露後、BALF 中好中球数と低分子量好中球エラスターゼ阻害活性との相関はなかった。
Peden <i>et al.</i> (1995)	18~35 歳 人数：男女 11 人 疾患等：喘息患者 (コナヒョウヒダニにアレルギー反応) 喫煙：非喫煙者(5 年間喫煙していない)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 4 週間以上間隔をあけて無作為順、二重盲検で曝露。曝露終了後に片方の鼻腔にアレルギーを噴霧することでアレルギー誘発、もう片方の鼻腔に生理食塩水を噴霧し対照とする。鼻症状のスコアが 5 を超えるまで 15 分間隔でアレルギー量を増加して投与 (10、100、1000、10000 アレルギー単位[AU]) パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・鼻腔アレルギー感受性：曝露直後アレルギー誘発 ・NLF(細胞分画、好酸球活性化マーカー、メディエーター)：曝露直前、アレルギー誘発直前、アレルギー誘発 4、18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露後にろ過空気曝露と比較してアレルギーに対する鼻腔感受性に有意ではないが増加傾向がみられた。 ・アレルギー誘導性鼻炎に対する O₃ のプライミング効果について、アレルギー誘発の 4、18 時間後の NLF 中の生存細胞流入が O₃ 曝露後にろ過空気曝露と比較して有意に増加したが、死細胞はいずれの時点でも O₃ 曝露とろ過空気曝露との間で有意差はなかった。O₃ 曝露後の好中球数は、アレルギー誘発 18 時間後にろ過空気と比較して有意に増加したが、好酸球数には有意差はなかった。しかし、アレルギー誘発 4 時間後に ECP は有意に増加し、O₃ 曝露後のアレルギー誘発による好酸球生成物の放出増加が示された。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0.40 ppm 運動：運動なし 換気量：記載なし		<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気と比較し O₃ 曝露に続くアレルギー誘発後のアルブミン、α1-アンチトリプシン濃度は有意な変化はなかったが、アレルギー誘発 4 時間後の IL-8 は有意に増加した。 O₃ 単独の鼻腔炎症への影響については、O₃ 曝露前から曝露終了 4、18 時間後の間の好酸球増加はろ過空気と比較して有意に大きく、ECP も O₃ 曝露 4 時間後にろ過空気と比較して有意に上昇し、O₃ 曝露による好酸球活性上昇を示した。ろ過空気と比較してアルブミンは O₃ 曝露 18 時間後に有意に増加したが、IL-8 は有意な変化はなかった。α1-アンチトリプシンはろ過空気と比較して O₃ 曝露前から曝露終了直後、O₃ 曝露 4 時間後の間の増加が有意に大きかった。 O₃ 誘導性鼻腔炎症に対するアレルギー誘発の効果については O₃ 曝露後のアレルギー誘発は対照の生理食塩水投与後の変化と比較して 4、18 時間後に好中球数の有意な増加を引き起こしたが、好酸球数は対照より増加していたものの有意差はなかった。しかし、ECP はアレルギー誘発 4 時間後に対照と比較して有意に増加し、18 時間後にも対照より増加したままであり、アレルギー性喘息患者においては、アレルギー誘発が O₃ 曝露による鼻腔炎症を増大させることを示唆している。 以上の結果は、O₃ 曝露がアレルギー性喘息患者の鼻気道における炎症作用、アレルギー誘発反応に対するプライミング効果の両方を有することを示している。
Weinmann <i>et al.</i> (1995b)	21~29 歳 人数：8 人(男性 7 人、女性 1 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 4~54 週間の間隔を空けて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：130 分 濃度：0.35 ppm 運動：間欠運動(運動 30 分、休憩 30 分、最後 10 分休憩) 換気量：FVC の約 10 倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、(isoV)FEF _{25-75%} 、Vmax50、Vmax75、FRC、RV)： ベースライン、曝露前、曝露後、曝露終了 25 分後、21~24 時間後 ・気管支鏡検査(末梢気道抵抗 Rp)、BALF、BW(好中球割合、フィブリノゲン、アルブミン、PGD2、PGE2、PGF2 α 、9 α -11 β PGF2、6-keto PGF1 α 、TxB2、	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露直後、ベースラインと比較し FVC 及び FEV₁ は有意に低下したが、曝露終了 25 分後には回復がみられ、24 時間後には有意な低下は認められなかった。FEV₁/FVC は 24 時間後まで有意な低下が認められ、持続的な閉塞が示された。 O₃ 曝露後、ろ過空気と比較して BALF 及び BW 中の好中球の割合、フィブリノゲン、アルブミン、PGE2 (BALF のみ)、PGF2α、キニン (BALF のみ) の濃度はろ過空気と比較して有意に高く、マクロファージの割合は有意に低かった。 O₃ 曝露終了 25 分後及び 24 時間後の (isoV) FEF_{25-75%} 減少率は、血管透過性変化のバイオマーカーである BALF 中フィブリノゲン濃度上昇と密接な相関を示した。 小気道又は末梢気道に限定的な測定値である Rp は 8 被験者中 7 人で O₃ 曝露の影響を受けなかった。Rp が変化しなかったのは、これらの気道部位に O₃ が十分に侵入しなかったこ

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			キニン濃度)：曝露終了 24 時間後	と、あるいはアトロピン及びリドカインの投与を伴う気管支鏡検査により O ₃ 影響が相殺されたことが原因の可能性もある。ろ過空気曝露後の Rp と O ₃ 曝露後の呼吸機能値の変化との相関についても予測外の結果であった。 <ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露直後の末梢気道機能障害は、肺炎症のマーカーであることを示唆している。
Balmes <i>et al.</i> (1996)	22~38 歳 人数：20 人(男性 14 人、女性 6 人) 疾患等：健康者 喫煙：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)	物質：O ₃ 曝露：4 週間以上の間隔をあけてろ過空気、0.2 ppm O ₃ を単盲検法で無作為順に曝露。 パターン：延長曝露 (>2 時間) 曝露時間：4 時間 濃度：0 ppm、0.2 ppm 運動：間欠運動(運動 50 分、休憩 10 分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能(FVC、FEV₁、SRaw)：曝露前、曝露中休憩期間、曝露後 • 症状スコア：曝露前後 • PALF、BALF、BAL 気管支画分における総細胞数、細胞画分(好中球の割合)、総タンパク量、フィブロネクチン、IL-8、GM-CSF：曝露終了 18±2 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露前後の FEV₁、FVC の平均変化率は高感受性群と低感受性群の間で統計学的に有意な差があった。 • 全被験者では O₃ 曝露前後で SRaw および下気道症状に有意差があったが、高・低感受性群間に有意差はなかった。 • O₃ 曝露はろ過空気と比較して、PALF で好中球の割合、気管支画分で好中球の割合、総タンパク質、IL-8 の濃度、BALF で好中球の割合、総タンパク質、フィブロネクチン、GM-CSF の濃度に有意差があったが、高感受性群と低感受性群との間に有意差はなかった。 • BALF 中の好中球の割合および総タンパク質と FEV₁、FVC との間には有意な相関は認められなかったが、SRaw との間では有意な相関があった (r=0.67, r=0.46)。 • 以上の結果から、O₃ 誘発の症状、気道傷害/炎症は FEV₁ 及び FVC の低下と相関しないことが示された。
Coffey <i>et al.</i> (1996)	18~35 歳 人数：11 人(検査実施のタイミングは曝露直後 3 人、曝露終了 2 時間後 3 人、4 時間後 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.4 ppm O ₃ を 2 週間以上あけて無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 呼吸機能(FEV₁、FVC、SRaw)：曝露終了直後、2 時間後、4 時間後のいずれか 1 回・呼吸器症状：曝露直後・BALF(細胞画分、細胞生存率、エイコサノイド)：曝露終了直後、2 時間後、4 時間後のいずれか 1 回 • 肺胞マクロファージのアラキドン酸代謝：in vitro。曝露 4 時間後(4 人)肺胞マクロファージ。 	<ul style="list-style-type: none"> • 全被験者が O₃ 曝露後に咳および呼吸困難を訴えた。 • O₃ 曝露によりろ過空気と比べて FEV₁、FVC は有意に低下し、SRaw は有意に増加した (p<0.05)。呼吸機能の変化は曝露 2 時間後に最大で 4 時間後にはベースラインへ戻る傾向があったが曝露直後、2 時間後、4 時間後の間で有意差はなかった。 • BALF 中のマクロファージの割合は O₃ 曝露 4 時間後にろ過空気曝露より有意 (p<0.05)に減少し、好中球の流入(割合)は O₃ 曝露直後から 4 時間後まで有意に増加した。エイコサノイド濃度では、LTC4 は O₃ 曝露によりろ過空気曝露に比べて有意に増加し、LTB4 は曝露直後、2 時間後で有意に増加したが、4 時間後にはベースラインに戻った。PGE2、TxB2 は O₃ 曝露で変化しなかった。 • O₃ 曝露後の肺胞マクロファージにおいて in vitro での 5-リボキシゲナーゼ代謝はろ過空気曝露と比べて有意に増加したが(p<0.05)、シクロオキシゲナーゼ代謝物は変化しなかった。 • これらの結果は、O₃ 曝露後の肺において 5-リボキシゲナーゼ経路が活性化することを示し、肺胞マクロファージが気道

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				炎症および閉塞を促進するロイコトリエンの生成に関与している可能性を示唆している。
Devlin <i>et al.</i> (1996)	18~35 歳 人数：男性 8 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.4 ppm O ₃ を 4 週間以上の間隔をあけて、無作為順、二重盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm O ₃ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：66 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF の細胞生存率、細胞分画、細胞損傷・浸透性指標、炎症・修復関与タンパク質、エイコサノイド、組織因子、第 VII 因子： 曝露終了約 1 時間後採取 ・BALF 中マクロファージ食作用：BALF 中マクロファージをカンジダ・アルビカンスと <i>in vitro</i> で 60 分間培養後評価	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露によりろ過空気と比べ、BALF 中の好中球の割合、総タンパク質、LDH、α1-アンチトリプシン、フィブロネクチン、PGE2、TxB2、IL-6、組織因子、第 VII 因子が有意に増加し、総細胞数、肺泡マクロファージの割合は有意に減少した。 ・ O₃ 曝露により、ろ過空気と比べ肺泡マクロファージの食食能力の低下がみられた。 ・ 同一曝露条件で 18 時間後に BALF 採取を行った Koren <i>et al.</i> (1989) と比較すると、IL-6 および PGE2 は曝露 18 時間後よりも曝露 1 時間後に高く、フィブロネクチンおよび t-PA は曝露 18 時間後の方が高かった。好中球の割合、タンパク質、C3a は同等であった。 ・ これらの結果は、複数の炎症メディエーターが曝露 1 時間後に増加していること、最大濃度に達する時間が異なるものもあることを示している。
Foster <i>et al.</i> (1996)	平均 25.5±3.5 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA 曝露、O ₃ 曝露の順にクロスオーバーで 7 日間以上あけ曝露。 パターン：反復曝露、三角波 曝露時間：130 分×3 日 濃度：0.25~0.45 ppm (段階変化、0.362 ppm の定常曝露相当) 運動：間欠運動（運動 10 分、休憩 10 分） 換気量：累積分時換気量が FVC の約 8 倍になるように設定	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・血清レチノール・血清 α -トコフェロール、T リンパ球増殖能： 曝露前、曝露終了直後、曝露 3 日目の曝露終了 18~20 時間後 ・呼吸機能（FVC, FEV ₁ , 呼吸数, VT）：曝露前、曝露終了直後、曝露 3 日目の曝露終了 18~20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により血清 α-トコフェロールが、FA 曝露と比較し、曝露 3 日目の曝露終了 20 時間後において有意に減少した。 ・ T リンパ球の増殖能において、マイトジェン活性（ConA による）された T リンパ球は、FA 曝露又は曝露前に比較して、O₃ 曝露 3 日の 18~20 時間後に芽球化活性が 61% 上昇した。 ・ FEV₁、FVC は、O₃ 曝露後、曝露前と比較し有意に減少した。 ・ O₃ 曝露により呼吸パターンの変化もみられ、運動中の呼吸数は増加し、VT は減少した。 ・ 機能的指標と呼吸パターン、生化学および細胞マーカーでみられた反応に相関はみられなかった。
Hazucha <i>et al.</i> (1996)	20~32 歳(平均 23.9 歳) 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：事前投与なし、抗炎症剤(イブプロフェン)またはプラセボ(ショ糖)の事前投与の計 3 回の O ₃ 曝露を 5 週間以上の間隔をあけて実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、SRaw)： 事前投与前、曝露前後、BALF 採取約 3 時間後 ・症状：曝露前後 ・血液(血漿中イブプロフェン濃度)：事前投与前、曝露前後採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露前の FEV₁ は事前投与がイブプロフェンとプラセボで差は無く、イブプロフェン、プラセボは O₃ 曝露前の呼吸機能に影響しなかった。プラセボ投与では O₃ 曝露後の FEV₁ は曝露前と比べ 17% 有意に低下したが、イブプロフェン投与では O₃ 曝露後の低下は有意ではなかった。 ・ SRaw は O₃ 曝露前後でプラセボ投与で 56%、イブプロフェン投与で 47% 有意に増加したが、投与物質による差は有意ではなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：60 L/min (30 L/min/m ²)	・BALF (細胞分画、可溶性メディエーター、タンパク質、イブプロフェン濃度)：曝露終了 45 分～1 時間後採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後の BALF 中の可溶性メディエーターについては、イブプロフェンの事前投与によりプラセボと比べ、PGE2、TxB2 が有意に減少し、タンパク質では IL-6 のみが有意に減少した。O₃ 曝露後の BALF 中の主な細胞の割合のいずれもイブプロフェンとプラセボの事前投与の間にも有意差はなく、BALF 中の成分と呼吸機能との間にも相関はなかった。 ・ イブプロフェンは O₃ による気道中 PGE2、TxB2 の増加を阻害し、FEV₁ の反応を緩和したが、O₃ による SRaw、好中球の割合の上昇には影響せず、好中球の割合の上昇と FEV₁ の反応との直接の関連はないと考えられる。
Scannell <i>et al.</i> (1996)	18～33 歳(平均 26 歳) 人数：18 人(男性 12 人、女性 6 人) 疾患等：喘息患者 喫煙：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)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を 4 週間以上間隔をあけて単盲検、無作為順に曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、SRaw)：曝露前、曝露中の各休憩期間、曝露後 ・症状スコア：曝露前後 ・BALF、BALF 気管支分画、PALF (細胞分画、総タンパク質、LDH、フィブロンネクチン、IL-8、GM-CSF、MPO、TGF-β2 の濃度)：曝露終了 18±2 時間後採取	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露により FEV₁、FVC は有意に低下、SRaw および下気道症状スコアは有意に増加した。 ・ O₃ 曝露後、PALF 中の好中球の割合、BALF 気管支分画の好中球の割合、総タンパク質、IL-8 の濃度、BALF 中の好中球の割合、総タンパク質、LDH、フィブロンネクチン、IL-8、GM-CSF、MPO の濃度がろ過空気曝露後の値と比較して有意に上昇した。 ・ 同じプロトコルによる研究(Balmes <i>et al.</i> (1996)、Aris <i>et al.</i> (1995))の健康者と比較すると、O₃ 曝露前後の呼吸機能や下気道の症状スコアの変化に有意差はなかったが、喘息被験者では SRaw の増加がより大きくなる傾向があった。対照的に、BALF 中の好中球の割合、総タンパク質濃度の O₃ 曝露による上昇は喘息被験者の方が有意に大きかった。
Devlin <i>et al.</i> (1997)	若い成人(年齢記載なし) 人数：男性 16 人 疾患等：健康者 喫煙：直近 2 年以上非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FA、O ₃ の反復曝露を 3 週間以上あけクロスオーバー曝露後、10 又は 20 日後に単回曝露 パターン：反復曝露、単回曝露 曝露時間：2 時間×5 日間曝露、10 又は 20 日後に 2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：60 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 中の LDH 活性、t-PA 活性、エラスターゼ活性、IL-6、IL-8、PGE2 レベル、総タンパク質量、フィブロンネクチン、α1-アンチトリプシン、C3a、酸化化マーカー（グルタチオン、アスコルビン酸、尿酸塩等）、BALF 細胞の酸化バースト、マクロファージ貪食能：反復曝露 5 日目の曝露終了 1 時間後と 10 日後又は 20 日後の曝露終了 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ の 5 日間の反復曝露により、Devlin <i>et al.</i> (1996) の単回曝露で認められた肺炎症やそれに関連する幾つかのメディエーターの増強は軽減した。 ・ 10 日又は 20 日後の再曝露では、一部のメディエーターは、単回曝露後と同程度の反応（反復曝露による軽減適応の消失）か、単回曝露後と 5 日間の反復曝露後の間のレベルでの反応（反復曝露による軽減適応の一部消失）を示した。 ・ O₃ の単回曝露にみられた炎症細胞および関連メディエーターの増加について、その多くは、5 日間の反復曝露により軽減した。この軽減反応は、既報で報告されている症状と呼吸機能の適応反応と類似していた。しかし、細胞傷害のマーカーは反復曝露後に軽減しなかったことから、O₃ の持続的な影響を示している可能性が考えられた。
Krishna <i>et al.</i> (1997a)	平均 27.9 歳	物質：O ₃	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露とろ過空気曝露との間で、呼吸機能、BW および BALF 中の炎症を示す指標に有意な差は認められなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	人数：12人（男性9人、女性3人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	曝露群：ろ過空気、O ₃ を3週間以上の間隔をあけて無作為順、単盲検、クロスオーバーで曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.12 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：20 L/min/m ²	臓器：エンドポイント ・BW・BALF(総タンパク質、アルブミン、細胞数)：曝露終了1.5時間後採取 ・気管支生検(好中球、肥満細胞、総T細胞(CD3)、T細胞サブセット(CD8)、白血球内皮接着分子(VCAM-1, ICAM-1, E-セレクトリン、P-セレクトリン)：曝露終了1.5時間後採取 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC)：曝露前、曝露終了直後	・生検検体中の炎症細胞数、VCAM-1、E-セレクトリン、またはICAM-1を発現した血管の割合にO ₃ 曝露とろ過空気曝露との間で有意差はみられなかった。P-セレクトリンを発現している血管の割合はO ₃ 曝露後に有意に上昇した。 ・好中球が内皮へ浸潤する前に血管壁への辺縁趨向とローリングが起こるが、P-セレクトリンのアップレギュレーションはO ₃ に対するこのような初期の炎症応答を表しているのかもしれない。
Krishna <i>et al.</i> (1997b)	平均27.6歳 人数：12人（男性10人、女性2人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露群：ろ過空気、O ₃ を6週間以上の間隔をあけて無作為順、二重盲検、クロスオーバーで曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF中細胞数：曝露終了6時間後 ・気管支生検(ニューロペプチド免疫反応性、好中球エラスターゼ陽性細胞)：曝露終了6時間後検体採取 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC)：曝露前、曝露終了15分後	・O ₃ 曝露によって気管支上皮が傷害を受け、上皮層における感覚神経が刺激され気道へのニューロペプチドが放出されるという仮説を検証し、更にはニューロペプチド放出の初期の気管支収縮及びPMN動員への寄与に関して検討した。 ・BALF中のPMNと線毛上皮細胞の割合は、O ₃ 曝露によりろ過空気と比べて増加傾向であった。 ・気管支粘膜下層の検体において、サブスタンスP免疫反応性はO ₃ 曝露後にろ過空気と比較して有意に減少したが、CGRPとPGP 9.5の免疫反応性、好中球-エラスターゼ陽性細胞については、O ₃ 曝露とろ過空気との間で有意差はみられなかった。 ・FEV ₁ 、FVCはO ₃ 曝露とろ過空気曝露との間で有意差は観察されなかった。しかし、O ₃ 曝露後、サブスタンスP免疫反応性とFEV ₁ 変化率、BALF中のPMNの割合、線毛上皮細胞の割合との間にそれぞれ有意な負の相関が観察された。 ・0.2 ppm O ₃ への短期曝露が上皮の脱落を引き起こし、上皮感覚神経を刺激してサブスタンスPを気道に放出することを示した。サブスタンスPの放出は、気管支収縮およびそれに続く好中球の気道への浸潤に寄与する可能性がある。
Liu <i>et al.</i> (1997)	18~34歳 人数：16人（男性9人、女性7人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：曝露30分前にアセチルサルチル酸(975 mg)またはプラセボを経口投与した後、FAと2種類のO ₃ 曝露を無作為順に2週間あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.12 ppm、0.4 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC, FEV ₁ , FEF _{50%} , FEF _{75%})：曝露前、曝露開始30分、60分、90分後、曝露終了時 ・PEFR、Raw、一酸化炭素拡散能力：曝露前、曝露終了後 ・症状：曝露前、曝露中	・FAに比べ、0.4 ppm O ₃ 曝露後、FVC、FEV ₁ 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、PEFRは有意に減少し、Rawは有意に増加した。 ・0.4 ppm曝露では、症状数や重症度が有意に高くなった。 ・0.12 ppm O ₃ 曝露での呼吸機能変化は小さかった。 ・FAに比べ、0.12 ppm、0.4 ppm O ₃ 曝露後、2,3-DHBAの血漿濃度は、有意に増加した。 ・O ₃ による呼吸機能の変化と2,3-DHBA/2,5-DHBAの間には有意な相関がある。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：45 L/min	・血漿中 2,3-DHBA (2,3-ヒドロキシ安息香酸)、2,5-DHBA 濃度：曝露終了 30 分後	・この結果は、O ₃ 曝露が、反応性の高いヒドロキシルラジカルを生体内で生成することを示している。サリチル酸の水酸化物は、亜臨床的なレベルでの O ₃ 曝露量を知るための高感度バイオマーカーとして使用し得る。
Peden <i>et al.</i> (1997)	年齢記載なし 人数：8 人（性別記載なし） 疾患等：喘息患者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 4 週間以上あげ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：7.6 時間 濃度：0.16 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：25 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC, FEV ₁)：曝露前、曝露終了後 ・ILF(BALF の最初の回収液)・BALF の細胞数、細胞分画、ECP、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、RANTES、フィブリノネクチン、LDH、総タンパク濃度：曝露終了 18 時間後	・0.16 ppm の O ₃ 曝露が喘息患者の下気道での好酸球性の炎症を誘発するか否か調査した。 ・O ₃ 曝露後、ILF、BALF とともに好酸球や好中球の割合が有意に増加したが、ILF の方が特に好酸球の割合が顕著に増加した。しかし、O ₃ 曝露により誘発された好酸球と好中球には相関関係はみられなかった。 ・FVC(-9.2%)と FEV ₁ (-13.6%)が大きく減少した。O ₃ 曝露後にみられた好中球の流入と呼吸機能の低下との間に相関は観察されなかった。しかしながら、ILF 中の好酸球の割合の増加と FEV ₁ の低下率との間にほぼ有意な相関関係がみられた。 ・アレルギーを持つ喘息患者は、O ₃ 曝露により下気道の好酸球性炎症の増加を示した。
Torres <i>et al.</i> (1997)	18~40 歳 人数：38 人(男性 31 人、女性 7 人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者(喫煙者 13 人、非喫煙者 25 人)	物質：O ₃ 曝露： ・喫煙者群 13 人 ・非喫煙反応者群(0.22ppm O ₃ 4 時間の曝露で FEV ₁ 低下 ≥15%)13 人 ・非喫煙非反応者(FEV ₁ 低下 ≤5%)12 人 ろ過空気 1 回、O ₃ 2 回の曝露を 3 週間以上の間隔をあけて無作為順、二重盲検で実施。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.22 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 換気量：25 L/min/m ² ・非喫煙者 平均 39.4 – 45.3 L/min ・喫煙者 平均 42.6 – 45.6 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BW、肺胞洗浄液(細胞分画、異染性細胞、CD3+細胞、IL-6、IL-8)：曝露直後、18 時間後 ・NLF(細胞分画)：曝露直後、18 時間後 ・症状：曝露中	・BW、肺胞洗浄液の総細胞数は、全群、ろ過空気曝露と比較し O ₃ 曝露直後有意に減少したが、18 時間後には増加した。喫煙者群では 18 時間後の細胞数はろ過空気曝露より少なかったが、非喫煙者群ではろ過空気曝露よりも多く、喫煙者群と有意に異なっていた。PMN 数は全群、O ₃ 曝露後、増加が進み 18 時間後にはろ過空気と比較して最大 6 倍まで増加した。喫煙、O ₃ 反応性による差はなかった。 ・O ₃ 曝露直後にろ過空気と比較して IL-6 は 10 倍、IL-8 は 2 倍増加し、この増加は PMN 数の O ₃ 曝露 18 時間後の増加と有意に相関した。 ・年齢、性別、メサコリン反応性、アレルギー歴、被験者群のうち、被験者群は O ₃ 曝露 18 時間後の BALF 中 PMN 数の増加と辛うじて関連したが、ろ過空気曝露後の喫煙者における PMN 数上昇を反映したもので、O ₃ 曝露による気道炎症は、喫煙状態や O ₃ への気道反応性と無関係であると結論付けた。 ・PMN 数の増加と曝露中の症状は相関しなかった。 ・NLF 中の PMN 数は O ₃ 曝露とは独立し、群間の有意差はなく、BALF 中の PMN 数との相関はなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Christian <i>et al.</i> (1998)	23~37 歳 人数：15 人（男性 9 人、女性 6 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ の単回曝露と反復曝露を無作為順に 4 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露、反復曝露 曝露時間：4 時間、4 時間×4 日 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw,FVC,FEV ₁): 曝露前、曝露終了後、単回曝露終了 20 時間後、反復曝露終了 20 時間後 ・症状：曝露前、曝露終了後 ・BF (BALF 気管支画分)、BALF 中の細胞、総タンパク質、LDH、フィブロネクチン、IL-6、IL-8、GM-CSF：単回曝露終了 20 時間後、反復曝露終了 20 時間後	・単回 O ₃ 曝露により呼吸機能の低下 (FEV ₁ 、FVC)、SRaw の増加、炎症が惹起され、その程度は、4 日間の反復曝露では軽減した。 ・BF では、好中球数とフィブロネクチン濃度が、BALF では、総細胞数、好中球数、フィブロネクチン、IL-6 濃度が、それぞれ O ₃ の単回曝露より 4 日間の反復曝露後に有意に減少した。 ・O ₃ の反復曝露では、近位の気道と遠位の肺の両方において、O ₃ に対する炎症反応の適応が生じることが示唆された。
Hamilton <i>et al.</i> (1998)	22~30 歳 人数：4 人（性別記載なし） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 、空気に無作為な順で 14~44 日の間隔を空けて曝露 曝露パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.4 ppm 運動：連続運動 運動換気量：30 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・AL 中細胞のアポトーシス、BALF 中細胞のアポトーシス、細胞画分、4-ヒドロキシノネナールタンパク付加体(32-kDa タンパク付加体)、ストレスタンパク発現(72-kDa ヒートショックタンパク、65-kDa ヒートショックタンパク、ヘムオキシゲナーゼ-1、フェリチン)：曝露 6 時間後	・O ₃ による肺細胞への急性影響に脂質過酸化マーカーである 4-ヒドロキシノネナール(HNE)が寄与するか否かを調べた。 ・O ₃ 曝露後の BALF 中の肺胞マクロファージにおいて 32-kDa HNE タンパク付加体増加が有意ではないが認められた。BALF 中肺胞マクロファージにおける 72-kDa ヒートショックタンパク質及びフェリチン増加が認められ、 <i>in vitro</i> での肺胞マクロファージへの HNE 曝露でも様々なヒートショックタンパク質の増加がみられた。 ・O ₃ 曝露後の ALF 中の肺細胞においてアポトーシス性細胞傷害が認められたが BALF 中の細胞については O ₃ と空気と有意な差はみられなかった。 <i>in vitro</i> での肺胞マクロファージへの HNE 曝露ではアポトーシスが認められた。 ・ヒトへの O ₃ 曝露は肺細胞にストレス反応およびアポトーシスを誘導することが示された。O ₃ 曝露後に 32-kDaHNE タンパク付加体が検出され、O ₃ 曝露後に HNE が産生することが確認された。これらの O ₃ 曝露後の反応は <i>in vitro</i> での HNE 曝露でも認められ、反応性アルデヒドが O ₃ 曝露の生物学的影響を仲介している可能性を示した。
Krishna <i>et al.</i> (1998)	平均 27.6±6.2 歳 人数：12 人 疾患等：健康者 男女（男性 10 人、女性 2 人） 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.2 ppm O ₃ を無作為順、二重盲検、クロスオーバーで曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF(細胞数、可溶性メディエーター、T リンパ球)：曝露終了 6 時間後 ・気管支内皮、粘膜下層生検(炎症マーカー)：曝露終了 6 時間後 検体採取	・O ₃ 曝露後に BALF 中の好中球および上皮細胞の割合がろ過空気曝露と比べ 3 倍増加し、マクロファージは減少した。 ・BALF 中可溶性メディエーターでは IL-8、Gro- α 、総タンパク質の濃度が増加し、Gro- α 、IL-8 と好中球の割合との間に有意な正の相関が示された。 ・BALF 中の T リンパ球の解析では、CD4 / CD8 比、活性化 CD4+T 細胞および活性化 CD8+T 細胞の割合が有意に減少し、CD3+の BALF 中比率の低下傾向がみられた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：30 L/min		<ul style="list-style-type: none"> 気管支粘膜下層検体の炎症マーカーについて、O₃ 曝露による有意な変化はなかった。 これらの結果から、O₃ 曝露は末梢気道における好中球の流入を誘発したが、近位気道における明らかな炎症反応はなかったことが示された。この反応は少なくとも部分的には IL-8 と Gro-α によって媒介されるようである。
Blomberg <i>et al.</i> (1999)	20～31 歳 人数：13 人(男性 8 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、0.2 ppm O ₃ への曝露を最低 3 週間の間隔を空けて単盲検、無作為順に実施 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m ² (運動条件で調整)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} TLC、FEF _{60%} TLC、AUC(曲線下面積))：曝露前及び直後 ・BALF、BW(総細胞数、好中球、マクロファージ、リンパ球、肥満細胞、可溶性メディエータ・サイトカイン、抗酸化物質・傷害マーカー(マロンジアルデヒド、還元型グルタチオン、グルタチオンジスルフィド、アスコルビン酸、尿酸、 α トコフェロール)：曝露 1.5 時間後 ・末梢血及び NLF：曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露直後、曝露 1 時間後 ・生検サンプル粘膜下層炎症細胞、血管内皮の吸着分子発現細胞(肥満細胞、好中球、T-リンパ球、ICAM-1、VCAM-1、E-セレクチン、P-セレクチン)：曝露 1.5 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露 1.5 時間後の生検標本では、O₃ 曝露による血管内皮における P-セレクチンと ICAM-1 の発現の有意な増加、粘膜下層の肥満細胞の増加及び T-リンパ球の数の減少が確認された。 BALF については、O₃ 曝露によって、気道マクロファージの減少による総細胞数の減少が確認されたが残存マクロファージは HLA-DR+ の比率が上昇しており活性化が確認された。BALF、BW 中の還元型グルタチオンの濃度が O₃ 曝露によって増加したが、可溶性メディエーター及びサイトカインの濃度に O₃ 曝露とろ過空気曝露との間に有意な差は確認されなかった。 抗酸化物質の血漿と RTLF との分配率については、尿酸塩は有意に減少し、α トコフェロールは有意に増加した。 呼吸機能については、O₃ 曝露によって FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、FEF_{50%}TLC、FEF_{60%}TLC、AUC がろ過空気曝露と比較し有意に低下した。 O₃ 曝露による呼吸機能低下と、気道の炎症及び RTLF の酸化還元状態との相関関係は確認されなかった。したがって、O₃ 曝露による呼吸機能の低下は O₃ による炎症の予測因子とはならず、また、関連もみられなかった。
Frampton <i>et al.</i> (1999)	18～40 歳 人数：3 群 27 人(男女内訳記載なし) ・非喫煙 O ₃ 反応者(0.22 ppm O ₃ 4 時間曝露による FEV ₁ 低下 >15%)：8 人 ・非喫煙 O ₃ 非反応者(FEV ₁ 低下 <5%)：7 人	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気 1 回、O ₃ 2 回の曝露を 3 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.22 ppm 運動：間欠運動(運動 20 分、休憩 10 分)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露前後 ・BALF(上皮透過性マーカー(総タンパク質濃度、アルブミン濃度、IgM 濃度)、脂質過酸化生成アルデヒド(ノナナール (C9) 及びヘキサナール (C6))：曝露	<ul style="list-style-type: none"> すべての群でろ過空気曝露と比較し O₃ 曝露による BALF 中の PMN 数、リンパ球数の上昇が認められ、気道炎症が示された。細胞流入は O₃ 曝露直後よりも 18 時間後の方が大きく、群の間で大きさや時間変化に有意な差はなかった。 総タンパク質、アルブミン、IgM の濃度はすべての群で O₃ 曝露後上昇し、曝露 18 時間後に最大となった。総タンパク質は群間で有意な差はみられなかったが、アルブミンは非喫煙者と比較し喫煙者で反応が遅れた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	<ul style="list-style-type: none"> 喫煙者 12 人(反応者 1 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者、喫煙者 	換気量：25 L/min/m ²	終了 30 分後(早期)、18 時間後(後期)。	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露による早期の C9 の有意な高値が認められ、群間に有意な差はなかった。C9 増加と呼吸機能変化、気道炎症、上皮透過性変化との間に有意な相関は認められなかった。 O₃ 曝露による C6 増加に有意差はなく、ろ過空気、O₃ 曝露後の C6 濃度は喫煙者が非喫煙者よりも低かった。C9 及び C6 濃度は曝露終了 18 時間後にはベースラインに戻った。 これらの結果から、都市屋外大気濃度に近い O₃ への運動下の曝露が、ヒトの ELF 中の脂質を O₃ 酸化することが確認された。
Hiltermann <i>et al.</i> (1999)	19~35 歳 (平均 24 歳) 人数：16 人 (男性 10 人、女性 6 人) 疾患等：間欠性喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：(i)O ₃ 曝露 (喀痰調査) (16 人) を行い、3 週間以上空けて(ii)ろ過空気または O ₃ を曝露 (各 7 人。BALF 調査) パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ ：曝露 6 日前、曝露直後、曝露 16 時間後 ・PC ₂₀ (FEV ₁ を 20%低下させるメサコリン濃度)、MFEV ₁ (メサコリン吸入後の FEV ₁ の最大低下率)：(i)曝露 6 日前、曝露 16 時間後、(ii)曝露 6 日前 ・誘発喀痰(炎症マーカー)：(i)曝露 6 日前、曝露 16 時間後採取 ・BALF(炎症マーカー)：(ii)曝露 6 日前、曝露 16 時間後採取	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露直後の FEV₁ は、曝露前から平均(i) 15.3±2.7%、(ii)18.0±4.1%低下した。(i)O₃ 曝露後のメサコリン吸入試験用量反応曲線は、曝露前と比べて 1.24±0.15 doubling dose 左方移動し、MFEV₁ は 9.9±2.3%増加した。 O₃ 曝露後の炎症マーカーについては、喀痰中の ECP 濃度、エラスターゼ濃度、総細胞数が曝露前と比較し有意に増加し、BALF 中のアルブミン濃度、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、好中球割合が曝露前、ろ過空気曝露後と比較して有意に増加した。 (i)、(ii)で O₃ 曝露した 7 人における O₃ 曝露後の喀痰中炎症マーカーと BALF 中炎症マーカーの相関は、ECP 濃度、IL-8 濃度、好酸球割合、好酸球数について有意で、誘発喀痰中のこれらのマーカーの O₃ 曝露による変化は、喘息患者の下気道炎症反応を反映していることが示唆された。 O₃ による誘発喀痰中の好酸球割合の変化と PC₂₀ の変化との間に有意な逆相関があったが、好酸球割合の変化と MFEV₁ の変化、好中球割合の変化と PC₂₀ や MFEV₁ の変化との有意な相関はみられず、好酸球割合が O₃ による気道過敏症に関与する可能性が示唆された。
Holz <i>et al.</i> (1999)	喘息患者群：平均 30.3 歳 健康者群：平均 28 歳 人数：36 人(喘息患者群 15 人、健康者群 21 人) 疾患等：健康者と軽度気管支喘息患者 男女 喘息患者群：男性 5 人、女性 10 人 健康者群：男性 10 人、女性 11 人	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、250ppbO ₃ 2 回、125ppbO ₃ の計 4 回の曝露を 1 週間以上の間隔をあけて無作為順、単盲検で実施。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：125ppb、250ppb 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：14 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・喀痰(細胞分画、細胞生存率、IL-8、ECP、アルブミン)：曝露終了 1、24 時間後 ・呼吸機能(FEV ₁ 、VC)：曝露前(ベースライン)、曝露中 1 時間毎、曝露後 ・症状：曝露中 1 時間毎、曝露終了直後、1、6、24 時間後 ・VE、HR：曝露中	<ul style="list-style-type: none"> 250ppbO₃ 曝露とろ過空気曝露の間で下気道症状スコアに有意差があった。FEV₁ と VC は両群、250ppbO₃ 曝露終了 1 時間後にはベースラインと比較して有意に減少したが、24 時間後には影響はみられなくなった。 喀痰中の炎症反応でろ過空気曝露と比較して 250ppbO₃ 曝露後に有意な上昇が認められたのは細胞生存率(被験者全体 1、24 時間後)、平均細胞数(健康者群 24 時間後)、好中球の割合(両群 1、24 時間後)、好中球数、好酸球数(健康者群 1、24 時間後)、リンパ球の割合(被験者全体 24 時間後)、リンパ球数(両群 24 時間後)であった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者			<ul style="list-style-type: none"> ・有意な低下が認められたのは、マクロファージの割合(被験者全体 1、24 時間後)、マクロファージ数(被験者全体 1 時間後)であった。 ・好中球の割合は喘息患者群で 125ppbO₃ 曝露後(1 時間後と 24 時間後を合わせて)に有意に上昇した。IL-8 濃度は被験者全体として 125ppbO₃ 曝露終了 1 時間後、250ppbO₃ 曝露終了 1、24 時間後、アルブミン濃度は両群 250ppbO₃ 曝露終了 24 時間後に上昇が認められた。 ・喀痰に関する指標は呼吸機能の変化、症状スコアと関連しなかった。下気道症状の増加、FEV₁ の減少、曝露終了 1、24 時間後の喀痰の好中球の割合の増加、24 時間後の IL-8 の増加は 250ppbO₃ 曝露 2 回の反応の間に有意な相関があり、反応の再現性が認められた。 ・これらの結果から、O₃ に対する炎症反応および呼吸機能反応において用量依存性及び再現性が示されたが、炎症反応と呼吸機能反応の相互の関連はないことが示された。
Liu <i>et al.</i> (1999)	18～34 歳 人数：20 人(男性 13 人、女性 7 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：曝露 30 分前にアセチルサリチル酸 (975 mg) またはプラセボを経口投与した後、FA と 2 種類の O ₃ 曝露を無作為順に 2 週間あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.12 ppm、0.4 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：45 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・喀痰・NLF (細胞分画・絶対数、タンパク質、IL-8、NAGA 活性、サリチル酸水酸化代謝物(2,3-DHBA、2,5-DHBA) 濃度)：曝露終了 30 分後 ・血漿中 2,3-DHBA、2,5-DHBA 濃度：曝露終了後～4 時間後まで 1 時間毎	<ul style="list-style-type: none"> ・喀痰において、0.4 ppm O₃ 曝露群で、FA 群や 0.12 ppm O₃ 曝露群に比べ好中球割合は有意に高く (P<.05)、マクロファージ絶対数・割合、リンパ球割合は有意に減少したが、好中球やリンパ球の絶対数に有意な変化はみられなかった。0.12 ppm O₃ 曝露群では FA 群と比べて有意な変化はみられなかった。 ・NLF において、0.12 ppm、0.4 ppm O₃ 曝露による細胞分画、細胞数の有意な変化は起こらなかった。 ・アセチルサリチル酸(ASA)投与は O₃ に対する喀痰・NLF 中の細胞に関わる反応に影響を及ぼさなかった。 ・NLF・喀痰の総タンパク質、IL-8 の濃度、NAGA 活性は FA と比べて O₃ 曝露による有意な変化はみられなかったが、全体的な喀痰の IL-8 レベルは ASA 治療によってプラセボに比べて有意に減少した。 ・血漿 2,3-DHBA 濃度は FA (ピークは曝露開始 30 分後) と 0.12 ppm O₃ 曝露 (ピークは曝露終了 30 分後) の両方で増加した。 ・NLF や喀痰中のサリチル酸代謝物には O₃ 曝露による有意な増加はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Michelson <i>et al.</i> (1999)	18～35 歳 人数：15 人（性別記載なし） 疾患等：喘息患者（イエダニにアレルギー反応） 喫煙：非喫煙者(5 年間喫煙していない)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を無作為順、二重盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 曝露終了後に片方の鼻にアレルギーを、もう片方の鼻に生理食塩水を噴霧するアレルギー誘発。最初のアレルギー誘発テストで鼻症状のスコアが 5 を超えるまで 15 分間隔でアレルギー量を増加して投与（10、100、1000、10000 アレルギー単位[AU]）。2 度目は 1 度目と同じ量を投与。 濃度：0.40 ppm 運動：安静条件 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・アレルギー感受性：曝露終了後アレルギー誘発試験 ・NLF(細胞分画、可溶性肥満細胞メディエーター、可溶性サイトカイン、粘膜透過性マーカー)：曝露直前、アレルギー誘発直前、アレルギー誘発 15 分後 ・呼吸機能：曝露前後	<ul style="list-style-type: none"> ・ NLF 中の可溶性肥満細胞メディエーターのトリプターゼおよび PGD2 はアレルギー誘発後に誘発前と比べて有意に増加したが、O₃ 曝露の影響はなかった。 ・ O₃ 曝露により、アレルギー誘発後の好酸球流入にろ過空気と比較して有意な増強がみられた。 ・ TNF-α はアレルギー誘発、O₃ 曝露による有意な増加はなかった。粘膜透過性マーカーのアルブミンは、アレルギー誘発後に有意ではない増加傾向がみられたが O₃ 曝露による有意な増加はなく、アレルギー誘発による透過性増加を O₃ が促進するとの示唆なかった。 ・ O₃ 曝露のみでは、トリプターゼおよび PGD2 の放出、好中球数、好酸球数、TNF-α、アルブミンにろ過空気と比較して有意な変化はなかった。 ・ 以上の結果から、O₃ 曝露による外因性喘息患者の鼻気道におけるアレルギー誘発に対する初期応答メディエーター放出の促進、反応増強は無いことが示された。しかし、O₃ 曝露は炎症細胞流入を促進し、喘息患者にとってより重要な後期反応を誘発する可能性がある。
Mudway <i>et al.</i> (1999a)	20～31 歳 人数：13 人(男性 8 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA、O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あけ曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.20 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ NLF の抗酸化物質、酸化マーカー、可溶性メディエーター、好中球：曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露終了直後、曝露終了 1 時間後 ・ 血漿中抗酸化物質、酸化マーカー：曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露終了直後、曝露終了 1 時間後 ・ 気管支生検：曝露終了 1.5 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ FA および O₃ 曝露による、RTLFL 細胞内の好中球増加反応は、曝露中および曝露後 1.5 時間経過後でも認められなかった。 ・ 鼻の上皮組織の透過性を総タンパク、アルブミン濃度で評価したが、O₃ 曝露後で変化しなかった。また、マロンジアルデヒドは、O₃ 曝露後、有意な増加を示さなかった。 ・ 連続的な鼻洗浄により、曝露前と比較して曝露 1 時間後、終了直後、終了 1.5 時間後で、RTLFL のアスコルビン酸、グルタチオンジスルフィド、EC-SOD、MPO の有意な流出をもたらした。対照的に、RTLFL の尿酸、総タンパク、アルブミン濃度で、流出はみられなかった。 ・ 検証した抗酸化物質の中では、尿酸のみ、O₃ 曝露によって明らかな減少を示した。その後、曝露終了後 2 時間まで、持続的に減少することはなく、曝露前よりも 70%低い値で、疑似安定状態となった。 ・ 血漿中アスコルビン酸、総チオール、α-トコフェロールは O₃ 曝露後、変化を示さなかった。一方、血漿中尿酸は、曝露終了直後から 1 時間後まで増加し続けた。血漿中マロン

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>ジアルデヒドおよびタンパク質カルボニル濃度は、両曝露の影響を受けなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 血漿中における個人の尿酸の増加は、RTLIF 中尿酸の減少と関連性がみられなかったため、2ヶ所の尿酸プールを単純に尿酸が行き来しているわけではないことを示した。
Mudway <i>et al.</i> (1999b)	<p>平均 28.1±4.9 歳 人数：男性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：ろ過空気、O₃ を 6 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で曝露（クロスオーバー対照試験） パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：200ppb 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：30 L/min</p>	<p>組織：呼吸器、血液 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV₁）：曝露前、曝露終了直後、6 時間後 ・血漿(総タンパク質、抗酸化物質、酸化傷害マーカー)：曝露前、曝露終了直後、6 時間後に採血 ・BALF(細胞分画、総タンパク質、MPO 濃度、抗酸化物質、酸化傷害マーカー)：曝露終了 6 時間後採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露終了 6 時間後、ろ過空気との比較において、好中球の比率及び数の高値、マクロファージの比率及び数の低値、リンパ球数の低値が認められた。好中球数は総細胞数、マクロファージ数、リンパ球数と負の相関があった。 O₃ 曝露により BALF 中の MPA 濃度は増加したが、MPO 濃度/好中球数の比はろ過空気曝露と O₃ 曝露で有意差がなく、好中球の活性化は裏付けられなかった。 調査対象となった BALF 中の抗酸化物質のうちアスコルビン酸のみが O₃ 曝露による濃度低下が認められた。血漿でもアスコルビン酸濃度の曝露終了 6 時間後の低下が認められ、アスコルビン酸の血漿/BALF 分配率はろ過空気と比較し O₃ 曝露後に有意に高かった。 O₃ 曝露後の BALF 中炎症反応と抗酸化物質の相関について、マクロファージ数、総細胞数とアスコルビン酸濃度との有意な相関、アスコルビン酸分配率との負の相関、MPO 濃度とアスコルビン酸分配率との相関が認められたが、O₃ 曝露後のアスコルビン酸濃度変化と好中球数や MPO 濃度との間には明確な相関は認められなかった。尿酸は総細胞数、マクロファージ数、MPO 濃度、好中球数と相関した O₃ による呼吸機能への影響は認められなかったが、O₃ 曝露後の FVC、FEV₁ の絶対値及び曝露前後の変化は尿酸、MPO、好中球、アスコルビン酸分配率と負の相関、アスコルビン酸、マクロファージ数、尿酸分配率と正の相関が認められた。この関連は曝露直後の値または曝露前から直後までの変化を使うとより顕著で、呼吸機能変化の大きさがその後の炎症、酸化反応の予測因子となっていることが示唆される。FVC との相関は FEV₁ より持続し 6 時間後でも有意であった。 以上の結果は、O₃ が誘導する炎症的酸化ストレスに対しアスコルビン酸が主要な防護的役割を果たしていることを示唆する。
Nightingale <i>et al.</i> (1999)	<p>平均年齢 ・喘息患者群：26.6 歳 ・健康者群：27.3 歳 人数：男女 20 人</p>	<p>物質：O₃ 曝露：清浄空気、O₃ を 4 週間の間隔をあけて無作為順、二重盲検で曝露。</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察：</p>	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気曝露と比べて O₃ 曝露により FEV₁ は健康者群で 7%、喘息患者群で 9% 有意に低下したが、健康者と喘息患者の間に差はなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	<ul style="list-style-type: none"> 喘息患者群 10 人(男性 4 人、女性 6 人) 健康者群 10 人(男性 6 人、女性 4 人) 疾患等：健康者と喘息患者 喫煙：非喫煙者(5 年以上の非喫煙者)	パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：200ppb 運動：間欠運動(運動 20 分、休憩 10 分)。負荷 50W。 換気量：記載なし。	呼吸機能(FEV ₁ 、FVC)：曝露前、曝露直後、曝露後 1、2、3、4、24 時間 FeNO：曝露前、曝露直後、曝露後 1、2、3、4、24 時間 鼻腔中 NO 濃度：曝露前、曝露 4、24 時間後 EBC 中、亜硝酸塩濃度：曝露前、曝露 4、24 時間後 FEV ₁ PC ₂₀ (FEV ₁ を 20% 低下させるメサコリン量)：曝露前、曝露 4、24 時間後にメサコリン吸入負荷試験 喀痰(細胞分画、IL-8、TNF- α 、GM-CSF)：曝露前、曝露 4、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> 清浄空気と比べて、喀痰中の好中球の割合は健康者群で O₃ 曝露 4 時間後、喘息患者群では 4、24 時間後に有意な上昇、好中球数は健康者、喘息患者ともに O₃ 曝露 4 時間後に有意な増加が認められた。マクロファージの割合は健康者群で O₃ 曝露 4 時間後、喘息患者群では 4、24 時間後に清浄空気曝露と比較し有意な低下となった。マクロファージ数は健康者群、喘息患者群ともに O₃ 曝露による有意な変化はなかった。 メサコリン反応性、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 は健康者群、喘息患者群ともに O₃ 曝露による変化がなかった。 以上の結果から 200ppbO₃ 曝露により、健康者及び喘息患者において好中球炎症応答が導かれるが、呼気中の NO または亜硝酸塩レベルに変化はないと結論とした。
Vagaggini <i>et al.</i> (1999)	15~41 歳 人数：14 人(男性 13 人、女性 1 人) 疾患等：喘息患者 喫煙：-	物質：O ₃ 曝露： <ul style="list-style-type: none"> グループ A：軽症間欠型喘息患者 7 人 グループ B：定期的な症状コントロールを要する軽症持続型喘息患者 7 人 ろ過空気、O ₃ を 1 週間以上の間隔をあけて無作為に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.26 ppm 運動：間欠運動(運動 20 分、休憩 40 分)。 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (FVC、FEV₁)：曝露前、曝露開始 1、2 時間後、曝露終了 6 時間後 自覚症状スコア：曝露前、曝露開始 1、2 時間後 高張食塩水吸入による FEV₁ 最大低下、痰中 IL-8、マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球、ECP：曝露終了 6 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> グループ A では、O₃ 曝露により自覚症状スコアがろ過空気と比較して有意に上昇し、FVC 及び FEV₁ は有意に減少したが、グループ B では 2 時間曝露後の FEV₁ を除いて有意差はみられなかった。 痰中の好中球比率は両グループとも、ろ過空気と比較して O₃ 曝露後に有意に高くなった。IL-8 は O₃ 曝露 6 時間後、グループ A でのみろ過空気と比較して高くなった。好酸球比率、ECP は両グループにおいて O₃ 曝露による差はみられなかった。
Alexis <i>et al.</i> (2000)	18~28 歳 人数：22 人(男性 11 人、女性 11 人) 疾患等：健康者 9 人、喘息患者 13 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：インドメタシン又はプラセボを 3 日間 (1、2 日目は 75mg/日、3 日目は曝露 1 時間前に 25mg) 投与した後、FA 又は O ₃ を曝露する試験を、二重盲検クロスオーバーで無作為に 2 週間以上あけ実施。	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEF_{25%}、FEF_{50%}、FEF_{75%}、FEF_{60p}(最大 VC の 60% 時の流量))：曝露直前、曝露中 30 分毎、曝露終了直後、曝露終了 90 分後 	<ul style="list-style-type: none"> 健康者において、シクロオキシゲナーゼ (Cox) 代謝産物 (主に PGF_{2α}) が O₃ 曝露後の呼吸機能低下に関与することが知られている。喘息患者においても同様の関与があるかどうかを明らかにする目的で研究を行った。 O₃ 曝露は、喘息患者と健康者で同程度の FVC (喘息患者-12%、健康者-10%) 及び FEV₁ (喘息患者-13%、健康者-11%) の低下を誘発した。小気道機能を表す指標は、喘息患者にて最も低下した (FEF_{75%} = -25%)。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：30 L/min	・痰の炎症細胞（白血球分類）、Cox代謝産物（PGF2 α ）：曝露前日、曝露終了約3.5時間後	・インドメタシン処置（Cox阻害）後、O ₃ に曝露し、呼吸機能検査等を実施した結果、健康者ではFVCおよびFEV ₁ の低下（拘束型）が抑えられた。一方、喘息患者では、FVC及びFEV ₁ の低下は抑えられなかったが、FEF ₂₅ およびFEF _{60p} の低下（閉塞型）が抑制された。なお、FEF ₂₅ およびFEF _{60p} の低下の抑制は健康者ではみられなかった。 ・インドメタシン処置後の痰のPGF2 α 値は喘息患者と健康者で同程度であったが、O ₃ 曝露後は、喘息患者のPGF2 α 値（65pg/mL）は、健康者（59pg/mL）よりも有意に高かった。 ・以上の結果から、Cox代謝産物の呼吸機能への作用は健康者と喘息患者の間で異なると結論付けられた。
Avisar <i>et al.</i> (2000)	18~40歳 人数：男女25人(内訳記載なし) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Frampton <i>et al.</i> (1997)、Torres <i>et al.</i> (1997)の被験者のELFを解析。別の被験者群（O ₃ 曝露実験との重複は不明）を対象にNO ₂ 曝露実験も実施。	物質：O ₃ 曝露：FAと2回のO ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に3週間以上あけ曝露。2回のO ₃ 曝露の内、片方は曝露終了直後、もう片方は曝露終了18時間後にBALを実施。別途NO ₂ 曝露実験も実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：4時間 濃度：0.22 ppm 運動：間欠運動（運動20分、休憩10分） 換気量：40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF内の白血球数および白血球分画、GPX活性、GPX蛋白濃度：曝露終了直後、曝露終了18時間後	・O ₃ やNO ₂ による酸化ストレス由来の肺組織傷害に対するGPXの防御能を検討した。 ・酸化ストレスの傷害力が比較的弱いNO ₂ 曝露ではGPX値に変化はみられなかったのに対し、O ₃ 曝露により、GPX活性およびGPX蛋白濃度のそれぞれ40%および30%低下が認められた。 ・この結果から、GPXがO ₃ 曝露後の気道の炎症に防御的に作用すると結論付けた。
Criqui <i>et al.</i> (2000)	23~47歳 人数：12人(男性8人、女性4人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：アジスロマイシン（合計1,250mg）又はプラセボを4日間にわたり投与し、4日目の投与1.5時間後（最初の投与から73.5時間後）にO ₃ 曝露を受ける試験を二重盲検クロスオーバーで4週間以上あけ実施。 パターン：延長曝露 曝露時間：4時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動30分、休憩30分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・痰内の炎症指標（白血球数、好中球数、IL-6、IL-8）：曝露74時間前（アジスロマイシン又はプラセボ投与前）、曝露終了18時間後 ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露前、曝露終了後 ・気道反応性（メサコリンに対するFEV ₁ の用量—反応関係）：曝露前日、曝露終了後FEV ₁ がベースライン値 \pm 5%に回復してから2時間後	・最近の研究で、マクロライド系の抗生剤が気道上皮細胞によるIL-8産生および好中球走化性を抑制することが示されたことから、マクロライド系化合物であるアジスロマイシン処置がO ₃ 曝露による気道の炎症を抑制するかどうかを確認することを目的とした。 ・O ₃ 曝露により、白血球数、好中球、IL-8、IL-6などの指標値は増加し、FVCやFEV ₁ は低下した。しかし、O ₃ 曝露前のアジスロマイシン処置とプラセボ処置（アジスロマイシン未処置）の間で、指標の数値に有意差は認められなかった。 ・気道反応性、全症状についても処置による有意な差はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Jorres <i>et al.</i> (2000)	21～35 歳 人数：23 人（男性 15 人、女性 8 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA の単回曝露、O ₃ の単回曝露、4 日間の O ₃ 反復曝露を無作為順に 4 週間以上あげ曝露。 パターン：延長曝露、反復曝露 曝露時間：単回曝露 4 時間、反復曝露 4 時間×4 日 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：26.2 L/min（14.8±2.1 L/min/m ² ）	臓器：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状(5 段階スコア)：曝露前、曝露中、曝露終了直後、1、6、20 時間後 ・呼吸機能(VC、FEV ₁)：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了から 1 時間 ・気道粘膜生検（細胞組成、肉眼的スコア）：曝露 20 時間後 ・BALF（総タンパク質濃度、細胞分画%、可溶性成分(サイトカイン濃度、酸化・抗酸化マーカー濃度、脂質組成)）：単回曝露終了 20 時間後、最後の反復曝露終了 20 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ の反復曝露が、細胞や生化学因子に影響を与えるか否かをみるために、BALF と気道粘膜の炎症マーカーについて、単回曝露と反復曝露で比較した。 ・下気道の症状は O₃ 単回、反復曝露ともに 1 日目で増加したが、反復曝露 3、4 日目には減少していた。 ・O₃ 単回曝露は FA 曝露と比べると、FEV₁ は減少し、BALF 中では好中球とリンパ球の割合%の増加、総タンパク、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、粘膜生検では細胞組成に変化はなかった。 ・O₃ 反復曝露では FEV₁ 減少や症状出現はみられたが、1 日目と比べると 4 日目には顕著な回復がみられた。また反復曝露後の BALF 中の細胞分画は清浄空気曝露と比較して有意な差はなかったが、総タンパク、IL-6、IL-8、還元型グルタチオン、O-チロシン濃度はわずかに増加し、IL-10 は反復曝露後でのみ検出された。気道粘膜では FA 曝露、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た。 ・O₃ への反復曝露は、BALF 中の炎症マーカーが若干の減少に傾き、呼吸機能が適応したにも関わらず、気道粘膜の炎症の持続が観察された。 ・結論として、反復曝露は、気管支粘膜の好中球数の増加や肉眼的スコアから気道粘膜の炎症を起こすことが示されたが、気道炎症と酸化的ストレスの生化学的マーカーは変化しなかった。これは、呼吸機能適応にも関わらず気道粘膜の炎症の持続が観察されたことになり、急性期の呼吸機能応答以外の O₃ の影響が弱くなっていることを示す根拠となった。
Newson <i>et al.</i> (2000)	21～42 歳 人数：9 人(男性 4 人、女性 5 人) 疾患等：軽度のアトピー性喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あげ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	臓器：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、TLC、Raw、FEF _{25%} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、IC、PIF(最大吸気流量))：曝露前、曝露終了直後 ・FeNO：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 6 時間後、24 時間後 ・痰中細胞数、サイトカイン等生理活性物質濃度：曝露終了 6 時間後、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露による気道炎症の経時変化を調査した。 ・O₃ 曝露直後の FEV₁ や IC は O₃ の吸入により低下したが、FeNO は曝露直後から 24 時間後までの間、有意な変動は認めなかった。 ・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、マクロファージが減少した以外に FA と比較して O₃ 曝露による有意な変動はみられなかった。 ・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。 ・短期間の O₃ 曝露は、初期の PMN 流入とそれに続く好酸球および好中球の血漿溢出および活性化を特徴とする喘息性気道における急性炎症反応を誘発すると結論付けられた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Nightingale <i>et al.</i> (2000)	平均 31.1±2.1 歳 人数：15 人（男性 6 人、女性 9 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ブテソニド又はプラセボを 2 週間投与した後 O ₃ 曝露を受ける試験を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 4 週間以上あけ実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 換気量：記載なし（軽度～中程度の負荷 50W）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ ,FVC)：ベースライン、曝露前、曝露終了直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後 ・PC ₂₀ (FEV ₁ 20%低下メサコリン濃度)：ベースライン、O ₃ 曝露 2 日前、曝露終了 4 時間後、24 時間後 ・FeNO、CO 濃度：ベースライン、曝露前、曝露終了直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後、24 時間後 ・EBC の亜硝酸塩：ベースライン、曝露前、曝露終了 4 時間後、24 時間後 ・痰中細胞数、痰中炎症性サイトカイン濃度：ベースライン、O ₃ 曝露 2 日前、曝露終了 4 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・FeNO は、軽度喘息患者の O₃ 曝露による炎症反応を検出する有用なマーカーではなかった。 ・O₃ 曝露による炎症にブテソニド（ステロイド）吸入が、どのような影響を及ぼすか検討した。 ・O₃ 曝露により、呼吸機能の低下、気道反応性の増加、喀痰中の好中球数、MPO の増加がみられた。 ・しかし、ブテソニドは、呼吸機能、気道反応性、痰中細胞数、サイトカイン濃度いずれにも顕著な影響を及ぼさなかった。
Frank <i>et al.</i> (2001)	25～31 歳 人数：8 人（男性 5 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あけ曝露。 パターン：反復曝露 曝露時間：2 時間/日×4 日 濃度：0.25 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：39.5±2.3（標準誤差）L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC, FEV ₁)：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 25 分後 ・細気道機能 SAWgrp(FEF _{25-75%} , Vmax50, Vmax75 から算出)：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 25 分後 ・f、VT：運動中 ・末梢気道抵抗 Rp：反復曝露最終日の曝露終了 24 時間後 ・BALF 中の総細胞数、好中球数、アルブミン、フィブリノゲン、キニン：反復曝露最終日の曝露終了 24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・1 日もしくは複数日の O₃ 曝露後、呼吸機能の低下の程度は減少し、適応が認められた。FEV₁、FVC の O₃ 曝露前後の低下幅は曝露 2 日目が最も大きく、4 日目にはその程度は僅かとなった。SAWgrp の O₃ 曝露前後の低下幅は曝露 1 日目が最も大きく、2 日目以降の低下幅は僅かであった。 ・一方、SAWgrp、f、VT は、O₃ 曝露による影響が 2 日目以降も持続し、各日の曝露前の SAWgrp の低下や頻呼吸の増悪の形で認められた。 ・Rp は O₃ の反復曝露による影響を受けなかった。 ・O₃ 曝露により BALF 中の好中球数の増加が認められたが、他の BALF 中の測定項目は過空気曝露と有意な差はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Mudway <i>et al.</i> (2001)	19～48 歳 人数：30 人（男性 15 人、女性 15 人） 疾患等：健康者 15 人、軽度喘息患者 15 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 2～3 週間あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC, FEV ₁)：曝露前、曝露終了直後 ・BW・BALF（細胞数、総タンパク濃度、アルブミン濃度、抗酸化物質、酸化物質、EC-SOD、総 RTLF 好酸化物質）：曝露終了 6 時間後 ・症状：曝露前、曝露開始 30 分後、開始 60 分後、曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> 健康者と軽度な喘息患者を対象にして、肺表面の抗酸化防衛反応について、大気レベルでの O₃ 曝露に伴う影響を調べた。また、O₃ への反応性だけでなく、RTLF 内の抗酸化物質のベースライン濃度の違いから個人の反応性の大きさを予測できると仮説を立て、気道内 RTLF の抗酸化物質の濃度を比較した。 健康者で、O₃ 曝露 6 時間後、アスコルビン酸の顕著な減少 (BW：-45.1%、BALF：-11.7%) がみられ、酸化型グルタチオン濃度と負の相関がみられた。しかし、喘息患者では、健康者に比べ、ベースラインのアスコルビン酸濃度が低く、酸化型グルタチオン濃度は高めであるため、健康者と同様の反応はみられなかった。 喘息患者および健康者ともに脂質の過酸化関連物質には、O₃ 曝露で有意差はみられなかった。また、好中球数の増加 (健康者：+20.6%、喘息患者：+15.2%) や FEV₁ の減少 (健康者：-8.0%、喘息患者：-3.2%) はみられたが、その程度では喘息患者および健康者で違いがみられなかった。 結論として、両群とも RTLF 中の抗酸化物質は O₃ との相互作用で有意差は認められた。また抗酸化防衛応答や変動は、本来のベースの濃度により異なっていたが、しかし群や個人の O₃ 反応性の早期マーカーとして役立つ可能性を示している。
Olin <i>et al.</i> (2001)	20～29 歳 人数：11 人(男性 6 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：半数の被験者は 2 週間以上間隔をあけてる過空気、O ₃ の順、残りは逆順に単盲検で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)。 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FeNO、鼻腔中 NO：曝露前、曝露直後、曝露 0.5、1、1.5、6、24 時間後 ・末梢血(好中球、MPO)：曝露前、曝露 6、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ろ過空気曝露による変化を調整した呼気中および鼻腔中 NO 濃度は、O₃ 曝露直後にわずかに減少したが有意ではなく、曝露 6、24 時間後にも有意な変化はなかった。末梢血中の好中球、MPO も O₃ 曝露とろ過空気曝露の間に有意な差はなかった。 以上の結果からは、O₃ 誘導性酸化ストレスおよび気道炎症のマーカーとしての FeNO の有用性は裏付けられなかった。
Samet <i>et al.</i> (2001)	18～35 歳 人数：31 人（男性 28 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：抗酸化物質の摂取量を少なく制限した食生活を全体として 3 週間続け、1 週間経過時点で FA 曝露を実施。被験者を抗酸化物質補充群とプラセボ群に無作為に分け、残り 2 週間毎日抗酸化物質（ビタ	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ , FVC)：曝露前、曝露終了直後 ・BALF 中の PMN、IL-6、IL-8、PGE2、フィブロネクチン：曝露終了後 1 時間以内	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露による呼吸機能低下や炎症反応に抗酸化物質が防御的に機能するかを検討した。 呼吸機能は抗酸化物質使用群で改善したが、BALF 中の好中球の割合や IL-6 濃度に影響は認められなかった。 以上の結果は、抗酸化物質が、O₃ 曝露による呼吸機能低下に防御的に作用する可能性を示唆した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	その他: Arab <i>et al.</i> (2002)、Steck-Scott <i>et al.</i> (2004) と同じ研究	ミン C と E 及び野菜ジュース) 又はプラセボを摂取した後、O ₃ を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	・血清中抗酸化物濃度：曝露直前、曝露終了直後 ・症状：曝露直前、曝露終了後	
Vagaggini <i>et al.</i> (2001)	21～50 歳 人数：11 人(男性 4 人、女性 7 人) 疾患等：軽度喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで任意の順に 1 週間以上あけ曝露。FA と O ₃ 曝露終了後、ブデソニド (400µg を 1 日に 2 回) を 4 週間服用した後、FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで初回と同じ順に 1 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.27 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 40 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC, FEV ₁)：曝露前、曝露開始 1 時間目、曝露終了時、曝露終了 6 時間後 ・痰中細胞数 (割合)、IL-8 濃度：曝露終了 6 時間後 ・症状スコア：曝露前、曝露開始 1 時間目、曝露終了時	・O ₃ 曝露による炎症反応に、ブデソニド (副腎皮質ステロイド) がどの様に作用するか検討した。 ・ブデソニドは O ₃ 曝露により生じる呼吸機能の悪化を抑制しなかったが、痰中の好中球の誘導を抑制し、IL-8 濃度の増加も抑制した (ブデソニド処理前には、O ₃ 曝露群では FA 曝露群の 2.3 倍に増加したが、ブデソニド処理後は有意な増加は認められなかった)。 ・以上の結果より、ブデソニドは O ₃ 曝露による好中球性の気道炎症反応を抑制するが、呼吸機能の悪化に関しては有効に作用しなかった。
Voter <i>et al.</i> (2001)	18～40 歳 人数：38 人(性別記載なし) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 (反応者 13 人、非反応者 12 人)、喫煙者 13 人	物質：O ₃ 曝露：FA を 1 回、O ₃ を 2 回の合計 3 回の曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あけ曝露。2 回の O ₃ 曝露の内、片方は曝露終了 30 分後、もう片方は曝露終了 18 時間後に BAL を実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.22 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 中細胞数(肺泡マクロファージ、PMN、リンパ球等)、O ₂ -産生量、PMA (ホルボールエステル) 誘導活性酸素量、BALF 中総タンパク質量、アルブミン、IgM、マクログロブリン量等：曝露終了 30 分後、18 時間後	・O ₃ 曝露による影響が喫煙者と非喫煙者でどの様に差があるか、気道損傷への活性酸素の関与という視点で検討した。 ・喫煙者の BALF 中肺泡マクロファージ数は非喫煙者より約 3 倍多かった。PMN 数は非喫煙者、喫煙者とも O ₃ 曝露により増加したが、総細胞数、リンパ球数は非喫煙者でのみ増加した。 ・O ₃ 曝露後の O ₂ -産生量は、喫煙者で非喫煙者と比較し有意に高かったが、ホルボールミスチン酸アセテート(PMA)で刺激すると、非喫煙者と喫煙者間に有意差は認められなかった。 ・BALF 中総タンパク質量、アルブミン量、α ₂ -マクログロブリン量は、非喫煙者では O ₃ 曝露により増加したが、喫煙者では O ₃ 曝露による影響は認められなかった。 ・以上の結果から、活性酸素の産生量と呼吸機能の関連は認められなかった。しかし、非喫煙者では O ₃ 曝露により α ₂ マク

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>ログロブリンが増加したことから、マクロファージ活性化が抑制され活性酸素産生が抑制される一方、喫煙者では変動が認められず、$\alpha 2$ マクログロブリンが O_3 曝露による気道への損傷に関与する可能性が示唆される。</p>
Arab <i>et al.</i> (2002)	<p>18~35 歳 人数：23 人 (男性 21 人、女性 2 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Samet <i>et al.</i> (2001)、Steck-Scott <i>et al.</i> (2004) と同じ研究</p>	<p>物質：O_3 曝露：野菜や果物の摂取量を少なく制限した食生活を全体として 3 週間続け、1 週間経過時点で FA 曝露を実施。被験者を野菜ジュース摂取群 11 人とプラセボ群 12 人に分け、残り 2 週間毎日抗酸化物質 (ビタミン C と E 及び野菜ジュース) 又はプラセボを摂取した後、O_3 を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動 (時間記載なし) 換気量：記載なし</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC, FEV₁)：曝露前、曝露後 ・末梢血リンパ球の DNA 傷害 (Comet Assay)：曝露前、曝露後 ・肺上皮細胞の DNA 傷害 (Comet Assay)：曝露後 ・BALF のリコピン濃度：曝露後</p>	<ul style="list-style-type: none"> 抗酸化物質が O_3 による酸化ストレスを軽減するかどうか、肺傷害の保護作用を有するかどうかを知る目的で、カロチノイド添加の野菜ジュースを 1 週間飲用後、O_3 を曝露した。 呼吸機能及び BALF の炎症マーカーの結果は Samet <i>et al.</i> (2001) にて報告した。 末梢血リンパ球の DNA 傷害については、O_3 曝露、抗酸化物摂取の影響はいずれもみられなかった。 肺上皮細胞の DNA 傷害については、プラセボ群において O_3 曝露後に一本鎖切断が有意に 20% 増加したが、野菜ジュース摂取群では一本鎖切断に有意な変化はなかった。 野菜ジュースに含まれるカロチノイドは主にリコピンであり、野菜ジュース摂取後の肺胞マクロファージに含まれるカロチノイドの 55% はリコピンであった。また、野菜ジュース摂取後、肺胞マクロファージの含有リコピン濃度はベースライン時から 12% 増加した。
Corradi <i>et al.</i> (2002)	<p>平均 30.1±2.6 歳 人数：22 人 (男性 12 人、女性 10 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：NQO1wt GSTM1 欠損型は 8 人</p>	<p>物質：O_3 曝露：O_3 曝露のみ実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.1 ppm 運動：間欠運動 (時間記載なし) 換気量：記載なし</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV₁, FVC, FEF_{25-75%})：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 18 時間後 ・EBC 中の 8-イソプロスタニン、TBARS、LTB₄、pH、H₂O₂：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 18 時間後 ・血液中の好中球活性、TBARS、末梢血リンパ球 DNA における 8-OHdG、血清中 IL-6、IL-8：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 18 時間後</p>	<ul style="list-style-type: none"> NQO1wt GSTM1 欠損型の被験者では、O_3 曝露により、EBC 中の 8-イソプロスタニン濃度が曝露終了直後に増加し、EBC 中の LTB₄ と TBARS レベルが曝露終了 18 時間後に増加した。他の遺伝子型の被験者では EBC 中バイオマーカーに変動は認められなかった。 血液中の好中球活性については、遺伝子型にかかわらず、曝露終了直後に増加し、曝露終了 18 時間後には曝露前のレベルに戻った。NQO1wt GSTM1 欠損型の被験者では、他の遺伝子型の被験者と比べ末梢血リンパ球の DNA に含まれる 8-OHdG の増加が大きかった。 呼吸機能、血清中 IL-6、IL-8 は O_3 曝露による変化はなかった。 O_3 曝露によって炎症と酸化ストレスに関連した指標値が変化し、NQO1 と GSTM1 の遺伝子型はその変化を修飾することが示唆された。
Holz <i>et al.</i> (2002)	<p>20~53 歳 人数：33 人 (男性 22 人、女性 11 人)</p>	<p>物質：O_3 曝露：FA、0.125 ppm、0.25 ppm O_3 の単回曝露、0.125 ppm O_3 の 4 日間の反復曝露をクロスオーバーで無作為順に 4 週間以上あけ曝露。</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV₁, VC)：曝露前、曝露終了後</p>	<ul style="list-style-type: none"> O_3 0.2 ppm 以上の単回曝露でアレルゲンへの早期呼吸機能への反応が高まるという背景に基づき、単回曝露と反復曝露で、早期と遅延での反応を比較した。 アレルギー性鼻炎患者では、0.25 ppm 単回曝露および 0.125 ppm 4 日間曝露後にアレルゲン吸入した群では、早期で、

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：アレルギー性喘息患者 11 人、アレルギー性鼻炎患者 22 人 喫煙：非喫煙者	単回又は反復曝露の終了 20 時間後にアレルギーを吸入。 パターン：単回曝露、反復曝露、延長曝露 曝露時間：単回曝露：3 時間、3 時間×4 日間 濃度：単回曝露：0.125 ppm、0.25 ppm、反復曝露：0.125 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：28.6 L/min	• FEV ₁ を 15% 低下させるメサコリン量 (PC15FEV ₁)：曝露終了 1 時間後 • 喀痰中細胞数、細胞分画、LDH、ヒスタミン、トリプターゼ、神経成長因子(NGF)：アレルギー曝露 6~7 時間後 • FeNO：曝露前、曝露終了直後、アレルギー曝露 1 時間後、アレルギー曝露 6~7 時間後	FEV ₁ が 20% 以上減少した人数は FA 群と比べて有意に増加したが、喘息患者では有意差はなかった。 • 遅延期での FEV ₁ の 15% 以上の減少や喀痰中パラメータへの大きな影響は、0.125 ppm×4 日間曝露でみられた。 • 喀痰中の細胞では、鼻炎および喘息群で好酸球数が有意に増加していたが、リンパ球数、肥満細胞由来のトリプターゼ、ヒスタミン、LDH 量の増加は喘息患者のみであった。 • 以上の結果から、大気中でのピークレベルの O ₃ の反復曝露は、アレルギー性呼吸器疾患を持つ者に対しては、アレルギーを吸入することで機能的・炎症的応答を高める可能性があった。
Montuschi <i>et al.</i> (2002)	平均 30±2.8 歳 人数：9 人 (男性 4 人、女性 5 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：ブテソニド又はプラセボを 2 週間投与した後 O ₃ 曝露を受ける試験を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 4 週間あけ実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 換気量：記載なし（軽度～中程度の負荷 50W）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： • 呼吸機能(FEV ₁ , FVC)：曝露前、曝露終了直後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後 • EBC 中の 8-イソプロスタニン濃度：曝露前、曝露終了 4 時間後 • 痰中の好中球、マクロファージ、リンパ球、上皮細胞、好酸球の細胞分画・絶対数：O ₃ 曝露 2 日前、曝露終了 4 時間後	• EBC 中の 8-イソプロスタニン濃度に反映される短期 O ₃ 曝露後の肺酸化ストレスの定量化、及びこの反応に与えるブテソニド吸入の影響を調べた。 • EBC 中の 8-イソプロスタニンの濃度は O ₃ 曝露 4 時間後、曝露前と比べプラセボ (36.9±3.9pg/mL vs 16.9±0.7pg/mL, P<.001) とブテソニド (33.4±2.6pg/mL vs 15.8±0.3pg/mL, P<.001) の両群で増加し、その増加平均は両群で類似したものであった (20.0pg/mL vs 17.7pg/mL、平均誤差 3.4pg/mL, P=.54)。 • 8-イソプロスタニン濃度と喀痰の細胞分画との相関、8-イソプロスタニン濃度と FEV ₁ , FVC との相関はみられなかった。
Stenfors <i>et al.</i> (2002a).	19~48 歳 人数：30 人 (男性 15 人、女性 15 人) 疾患等：健康者 15 人、軽度喘息患者 15 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.20 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： • 呼吸機能 (FEV ₁ , FVC)：曝露前、曝露終了直後 • BW, BALF, 気管支生検 (白血球、好中球、肥満細胞、リンパ球、IL-6、IL-8、MPO, P-セレクトイン, ICAM-1)：曝露終了 6 時間後	• O ₃ 曝露により、両群で BW 中の好中球の割合が有意に増加した。O ₃ 曝露による呼吸機能の低下と BW 中の好中球の割合について健康者と喘息患者の 2 群間で顕著な差は認められなかった。また、BW 中の IL-6、IL-8、MPO 濃度も、健康者と喘息患者の 2 群間で O ₃ 曝露による影響に差は認められなかった。 • 気管粘膜上皮組織の好中球数、肥満細胞数、接着因子 (P-セクレチン、ICAM-1) は O ₃ 曝露により、健康者群で有意に増加したが、喘息患者群では変化は認められなかった。 • 呼吸機能は O ₃ 曝露により、健康者群では FEV ₁ と FVC が有意に減少し、喘息患者群では FVC が有意に減少した。O ₃ 曝露による呼吸機能の低下について健康者と喘息患者の 2 群間で顕著な差は認められなかった。 • 喘息患者が健康者より O ₃ 曝露に影響を受けやすいという知見は得られなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Vagaggini <i>et al.</i> (2002)	18～37 歳 人数：12 人（性別記載なし） 疾患等：軽度喘息患者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 4 週間以上あげ曝露。曝露 24 時間前にアレルギー負荷試験を実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.27 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 40 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC, FEV ₁ , VC 等）： 曝露前、曝露終了直後、曝露終了 6 時間後 ・痰中炎症細胞数(割合)、IL-8 濃度：曝露終了 6 時間後 ・症状スコア：曝露前、曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> 軽度喘息患者を対象にアレルギーを負荷した 24 時間後に O₃ 曝露を行い、遅発性気道反応で誘発される気道好酸球性炎症にどのような影響を与えるかを検討した。 アレルギーおよび O₃ 曝露により呼吸機能（FVC、FEV など）が低下し、痰中の好酸球数も増加したが、IL-8 濃度に変動は認められなかった。 以上の結果より、喘息患者が O₃ とアレルギーの曝露を受けると相乗的に症状が悪化する可能性が示唆された。
Blomberg <i>et al.</i> (2003)	21～43 歳 人数：22 人(男性 10 人、女性 12 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：曝露終了 6 時間後、18 時間後の結果は Mudway <i>et al.</i> (2001)、Stenfors <i>et al.</i> (2002) の試料を解析。	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あげ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（VC, FEV ₁ ）：曝露 2 時間前、曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 2 時間後、4 時間後 ・血清中の CC16：曝露 2 時間前、曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 2 時間後、4 時間後（同じ曝露プロトコルを用いた既存研究 Mudway <i>et al.</i> (2001)、Stenfors <i>et al.</i> (2002) から、曝露終了 6 時間後、18 時間後の試料を分析)	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露による肺組織傷害の指標としての血清中の CC16 の意義を明らかにする目的で、血清中の肺胞上皮細胞傷害の指標（CC16 濃度）の推移と呼吸機能障害の指標（FEV₁）とを比較した。 曝露終了 2 時間後、4 時間後の血清中の CC16 濃度は O₃ 曝露により上昇し、曝露終了 2 時間後はろ過空気で 8.4 μg/L に対し、O₃ 曝露では 12.0 μg/L、曝露終了 4 時間後はろ過空気で 7.9 μg/L に対し O₃ 曝露では 11.7 μg/L であった。 既存研究の試料では、CC16 は、曝露 6 時間後まで高い値を示し（O₃ 曝露 9.1 μg/L vs ろ過空気 7.1 μg/L）、ベースライン値に戻るまで 18 時間要した。 O₃ 曝露直後にみられた FEV₁ 及び VC の低下は短時間でみられなくなった。 CC16 濃度と FEV₁ との間の相関性は認められなかった。 血清中の CC16 値は、O₃ を含めた大気汚染物質による肺上皮傷害の鋭敏な指標であると結論づけた。
Bosson <i>et al.</i> (2003)	19～48 歳 人数：30 人(男性 15 人、女性 15 人) 疾患等：健康者 15 人、軽度アレルギー性喘息患者 15 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA、O ₃ 曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あげ曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・気管粘膜上皮組織の炎症性サイトカイン発現（生検組織を用いた免疫組織化学）：曝露終了 6 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露後の気道粘膜上の炎症性サイトカインの発現を、健康人と喘息患者間で比較した。 空気曝露後において（ベースライン）、喘息患者では健康人に比べ、IL-4, IL-5 の値が有意に高かった。 喘息患者では、O₃ 曝露による IL-5、GM-CSF、ENA-78、IL-8 の有意な増加が認められた。 健康者では IL-10 の低下を除き有意な影響はみられなかった。IL-4、TNF-α、IL-6、フラクタルカインは喘息患者、健康者ともに影響がみられなかった。 以上の結果から、これらのサイトカイン発現の違い（ベースラインの状態、O₃ 曝露後の誘導）が、喘息患者での O₃ によ

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				る肺組織傷害の感受性の高さの原因の一つであるかもしれないと結論付けた。
Alexis <i>et al.</i> (2004)	18～40 歳 人数：24 人（性別記載なし） 疾患等：健康者 15 人、アトピー性喘息患者 9 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 2 週間以上あげ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：40 L/min (25 L/min/m ²)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・血中の白血球（好中球、単球）の細胞表面の接着分子 CD11b の発現：曝露 24 時間前、曝露終了 24 時間後 ・喀痰マクロファージ細胞表面の CD14 発現：曝露 24～48 時間前、曝露終了 4～6 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・細菌の内毒素（LPS）の気道曝露により気道において好中球浸潤に特徴付けられる化膿性炎症が起こる際、血中循環単球及び好中球の CD11b 及び痰マクロファージの mCD14 のベースライン時の発現が高いほど、気道内の炎症（好中球浸潤）が強いことが示されている。O₃ 曝露に関しても、血中循環単球及び好中球の CD11b の細胞表面発現が、好中球反応の感受性の指標となるかを調査した。 ・O₃ 曝露により喀痰中の好中球の割合と好中球数が有意に増加し、気道に化膿性炎症が生じた。また、O₃ 曝露により喀痰中のマクロファージの mCD14 発現が増加した。 ・ベースラインの血中循環単球及び好中球の CD11b 発現が強い人ほど曝露後に気道内での炎症が強かった。 ・血中の CD11b は O₃ による気道の好中球炎症の起こりやすさ（感受性）の生物学的指標となる可能性がある。
Chen <i>et al.</i> (2004)	18～36 歳 人数：14 人（男性 13 人、女性 1 人） 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 4 週間以上あげ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：0.2 ppm 運動：連続運動 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、SRaw）：曝露前、曝露終了後 ・ダニアレルゲン負荷試験（FEV ₁ を 15%低下させるアレルゲン濃度 PC15）：曝露終了 30 分後 ・BALF、PALF 中の白血球数、白血球分画、タンパク量、サイトカイン（IL-5、IL-6、IL-8、GM-CSF、TGFβ）気管粘膜組織内の好酸球数の顕微鏡観察測定：アレルゲン負荷試験の 6 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息患者において、O₃ 曝露が、ダニアレルゲン曝露後の気道の炎症および呼吸機能（急性気管収縮反応）を増強するかどうかを実験により判定した。 ・呼吸機能（FEV₁、FVC、SRaw）について、清浄空気曝露と O₃ 曝露で有意な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）の症状スコアは清浄空気曝露よりも O₃ 曝露で有意に高かった。PC15 は清浄空気曝露よりも O₃ 曝露で低値となる傾向がみられたがその差は有意ではなかった。ただし、O₃ 曝露による FEV₁ の低下が大きい被験者は O₃ 曝露後の PC15 が低くなる傾向がみられた。 ・O₃ 曝露において、PALF の浸潤好中球数がやや増加する傾向にあったが、O₃ 及び清浄空気曝露の間で炎症に関する指標の有意な差異は認められなかった。 ・この実験で用いた低濃度の O₃ 曝露では、ほとんどの喘息患者の被験者で、吸入曝露されたアレルゲンに対する炎症あるいは気管収縮反応を増強しなかった。しかし、喘息患者の一部では O₃ 曝露がアレルゲンに対する感受性が増強される可能性が示唆された。
Kjaergaard <i>et al.</i> (2004)	21～49 歳 人数：16 人（男性 9 人、女性 7 人） 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：下記 4 回の曝露を二重盲検、クロスオーバー、無作為順で実施。酸化剤（魚油）と抗酸化剤（マ	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、	<ul style="list-style-type: none"> ・血清中では抗酸化物の指標となる TEAC の O₃ 曝露による有意な変化はなかったが、NLF 中では TEAC、尿酸塩濃度が有意に低減した。事前摂取の影響はなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者	<p>ルチビタミン)との間は6週間、ろ過空気とO₃との間は1週間間隔を空ける。</p> <p>(i) 酸化剤事前摂取、ろ過空気曝露 (ii) 酸化剤事前摂取、O₃曝露 (iii) 抗酸化剤事前摂取、ろ過空気曝露 (iv) 抗酸化剤事前摂取、O₃曝露</p> <p>パターン：延長曝露 曝露時間：5時間 濃度：300ppbO₃(271~322ppb) 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：記載なし</p>	<p>臓器：エンドポイント</p> <p>PEF、F40%FVC(M、P)、F30%FVC(M、P)、M/P(40%FVC、30%FVC)：曝露前(当日朝)、曝露後(夕)のヒスタミン検査中</p> <p>※M:最大吸気後流量、P:部分吸気後流量</p> <ul style="list-style-type: none"> PEF：曝露前、曝露中5回、曝露後4回/日で3日間ピークフローメータで測定 ヒスタミン気道過敏性：曝露後 NLF(TEAC、IL-1β、IL-8、尿酸塩、尿素)、静脈血(血清TEAC、細胞数)：曝露前後採取 鼻腔寸法：曝露前後、運動前、運動の2時間後に音響鼻孔計測 	<ul style="list-style-type: none"> 音響鼻孔計測では曝露前と比較した曝露後の鼻腔寸法の有意な減少があったが、O₃曝露や事前摂取の影響はなかった。 呼吸機能では、FVC、FEV₁、PEFがO₃曝露とろ過空気曝露で有意な差があった。FVC、FEV₁の低下については、事前摂取による有意な差はみられなかったが、MEFV曲線測定によるPEFは、酸化剤摂取群のみ有意に減少した。O₃曝露後、ヒスタミン吸入前の40%FVC時、30%FVC時のM/P比はろ過空気曝露と比較して有意に減少したが、事前摂取による有意な差はみられなかった。 O₃曝露は気道反応性を有意に亢進させなかった。ヒスタミン吸入後、部分呼気流量は抗酸化剤群と比較し酸化剤群でより大きく低下した。ヒスタミン吸入後M/P比は上昇し、最高用量のヒスタミン吸入後の40%FVC時M/Pは、ろ過空気曝露とO₃曝露で差はなく、事前摂取は影響しなかった。 O₃曝露後の深吸気影響の低減は、O₃誘導性気道炎またはO₃曝露後に吸気が浅くなったことによる気道ヒステリシスの肺実質ヒステリシスに対する相対的変化で説明可能であり、抗酸化剤、酸化剤による有意な影響は受けていない。
Mudway and Kelly (2004)	<p>18~40歳 人数：男性が多い 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：21件(23曝露実験)の人志願者曝露研究のメタ解析</p>	<p>物質：O₃ 曝露：メタ解析。清浄空気とO₃へのクロスオーバー曝露研究を対象とし、曝露間隔は2~6週間</p> <p>パターン： 曝露時間：曝露時間は60~396分 濃度：0.08~0.6ppm、組織に到達するO₃用量の指標としてCVTを算出 運動：間欠運動 換気量：14.8~35L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> BALF中の好中球割合、上皮透過性(総タンパク質量、アルブミン量)：曝露終了0~6時間後、18~24時間後 	<ul style="list-style-type: none"> メタ解析の結果、O₃の用量(曝露濃度C、換気量V、曝露時間Tの積)とBALF中の好中球の割合との比較的シンプルな線形モデルの関係が認められた。 O₃曝露0~6時間後に観察したBALF中の好中球の割合とCVTの回帰分析ではr²=0.44(p<0.01)であった。清浄空気曝露後の好中球は1.5%(0.9~2.1)であったことから閾値を推計するとCVTで645mg/m²(408~883)であった。 O₃曝露18~24時間後に観察したBALF中の好中球の割合とCVTの回帰分析ではr²=0.51(p<0.01)であった。清浄空気曝露後の好中球は2.1%(1.4~2.8)であったことから閾値を推計するとCVTで810mg/m²(491~1130)であった。 O₃の用量とO₃曝露0~6時間後及びO₃曝露18~24時間後のBALF中の総タンパク質との間に線形関係が示された。CVTが800mg/m²以下の曝露では総タンパク質又はアルブミンの有意な増加を報告した例はなかった。 これらの反応はO₃の用量と気道反応との関連が存在することを意味し、適切に設計された大規模な曝露実験によってO₃の閾値について検討することが可能であることを示唆した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Steck-Scott <i>et al.</i> (2004)	18～35 歳 人数：23 人(男性 20 人、女性 3 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Samet <i>et al.</i> (2001)、Arab <i>et al.</i> (2004)と同じ研究	物質：O ₃ 曝露：野菜と果物の摂取量を少なく制限した食生活を全体として3週間続け、1週間経過時点でFA曝露を実施。被験者を野菜ジュース摂取群11人とプラセボ群12人に無作為に分け、残り2週間毎日野菜ジュースとビタミンCとE又はプラセボ摂取した後、O ₃ を曝露。 パターン：単回曝露 濃度：0.40 ppm 曝露時間：2時間 運動条件：間欠運動(時間記載なし) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・肺胞マクロファージのカロチノイド濃度(トランスリコピン、シスリコピン、トランス-β-カロテン、シス-β-カロテン、α-カロテン、β-クリプトキサチン、α-クリプトキサチン、ルテイン、ゼアキササンチン、全カロチノイド)：曝露後 ・血漿中カロチノイド濃度(同上)：曝露前、曝露後、曝露3時間後	<ul style="list-style-type: none"> 2週間にわたる食事調整の結果、野菜ジュース摂取群では、野菜ジュースに含まれるカロチノイド類(シス-β-カロテンを除く)の血漿濃度が有意に増加した。野菜ジュース摂取群の肺胞マクロファージのカロチノイド濃度は、αカロテン濃度が有意に増加し、トランスリコピン濃度、シスリコピン濃度は僅かに増加したが、他のカロチノイド類は有意ではないが減少した。 O₃曝露により血漿カロチノイド濃度は、プラセボ群ではβクリプトキサチン、ルテイン、ゼアキササンチン、トランスリコピン、全カロチノイド濃度が有意に減少したが、野菜ジュース摂取群では有意な減少を示さなかった。 呼吸機能(FEV₁、FVC)と炎症マーカーへの影響はSamet <i>et al.</i> (2001)で報告した。
Holz <i>et al.</i> (2005)	平均31±8歳 人数：18人(男性14人、女性4人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：プロピオン酸フルチカゾン2mg(吸入)かプレドニゾロン50mg(経口)又はプラセボ(経口又は吸入)を投与した1時間後にO ₃ 曝露を受ける試験を二重盲検クロスオーバーで無作為順に13日間以上あげ実施。 パターン：延長曝露 曝露時間：3時間 濃度：0.25 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・痰の白血球数・白血球分画、MPO活性、IL-8、IL-6、総タンパク質、TNF-α：曝露3週間前、曝露終了3時間後 ・EBCのIL-8、IL-6、硝酸塩、8-イソプロスタン、総タンパク質：曝露3週間前、曝露終了2時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃曝露による気道炎症を曝露前の消炎剤処置が軽減するとの報告があるが、実験条件が異なるため結果が一定しない。本研究は、消炎剤の有効性評価方法の確立を目的に、健康者へのO₃曝露の1時間前に、吸入あるいは経口で消炎剤(コルチコステロイド)を投与、曝露3時間後に痰の採取、指標測定を行った。 痰内の好中球数低下(吸入でプラシーボ比62%、経口で64%低下)およびMPO活性低下(吸入でプラシーボ比55%、経口で42%低下)がみられた。 EBCのIL-8、IL-6、硝酸塩、8-イソプロスタン、総タンパク質については、消炎剤とプラセボで有意な差はなかった。CXCL-1およびIL-6はEBCからは検出されなかった。 以上の結果から、著者らは本研究の投薬曝露実験プロトコルが消炎剤のテストに有用であると結論付けた。
Morrison <i>et al.</i> (2006)	平均33.2～37.2歳 人数：15人(男性12人、女性3人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、またはO ₃ 100ppbまたは400ppbを曝露。一部被験者は5日以上間隔をあけて異なる条件での曝露・検査を実施。 (1)清浄空気群5人 (2)100ppb O ₃ 曝露群6人 (3)400ppb O ₃ 曝露群7人 パターン：単回曝露 曝露時間：1時間	組織：呼吸器 ・呼吸機能検査：曝露前、曝露直後、曝露終了1時間後もしくは6時間後 ・肺の99mTc-DTPAクリアランス：曝露終了1時間後もしくは6時間後 ・気管支鏡検査、BALF(細胞数、アルブミン)、BALFの混合白血球のスーパーオキシドアニ	<ul style="list-style-type: none"> 99mTc-DTPAクリアランスは、各群間で有意差は認められなかった。 BALFの検討では、O₃400ppb曝露後6時間でBALF中の好中球数と割合が有意に増加した。 BALFの混合白血球のスーパーオキシドアニオン産生はO₃100ppb曝露後1時間、400ppb曝露後6時間に減少した。 ELF中の脂質過酸化物はO₃400ppb曝露後1時間、6時間で対照群清浄空気群に比べて有意に産生が減少した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0ppb、100ppb、400ppb 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：吸気分時換気量（VI）40 L/min	オン産生、BALF と BALF の混合白血球の GSSG (Reduced and oxidised glutathione)、血漿と BALF の脂質過酸化物レベルと抗酸化能、血清アルブミン、ELF 中成分濃度：曝露終了1時間後もしくは6時間後	・抗酸化能や GSSG 濃度に変化は認められなかった。O ₃ 曝露は上皮透過性を上昇させず、酸化ストレス関連マーカーの増加は認められなかったが、好中球の気管腔への遊走と関連していることが示唆された。
Mudway <i>et al.</i> (2006)	21～30 歳（平均 24.1 歳） 人数：15 人（1 人脱落のため解析 14 人。男性 7 人、女性 8 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：O ₃ 感受性者（O ₃ 曝露（0.2 ppm、2 時間の単回曝露）前後で、FEV ₁ が大きく低下した者）	物質：O ₃ 曝露：二重盲検法によるクロスオーバー曝露。同一被験者に 3 回の曝露。 (1)清浄空気への曝露 (2)プラセボ剤+O ₃ 曝露 (3)ビタミン C (500 mg/m ³) と E (100 mg/m ³) +O ₃ 曝露 プラセボ剤又はビタミン C と E を含むサプリメントを 7 日摂取後、O ₃ を曝露。各回の曝露の間隔を 3 週間以上とした。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 観察： ・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露前、曝露直後 ・血漿中ビタミンと関連物質：曝露前、曝露中、曝露直後、曝露終了 6 時間後 ・BW、BALF の炎症マーカー、組織傷害マーカー、ビタミンと関連物質：曝露終了 6 時間後	・O ₃ 曝露直後の呼吸機能 (FEV ₁) の低下に対して、ビタミンサプリメントの摂取効果はなかった（ビタミン服用群では FEV ₁ が 9.1±7.2%低下、プラセボ服用群では FEV ₁ が 6.7±7.7%低下した）。 ・O ₃ 曝露により、BW 中の好中球数、LDH 濃度、BALF 中 IL-6 濃度がろ過空気曝露と比べ有意に増加したが、ビタミンサプリメントの摂取による緩和効果はみられなかった。 ・サプリメントの摂取によって血漿中のビタミン C/E が増加し、BW のビタミン C が増加してはいたが、O ₃ に対する防御機能を高める効果は認められなかった。 ・この結果は、急性の O ₃ 曝露による各種症状を抗酸化剤の経口摂取によって緩和する効果はないことを示唆した。
Alfaro <i>et al.</i> (2007)	18～30 歳 人数：8 人（男性 4 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：O ₃ を曝露した際の FEV ₁ の変化に基づき被験者を(1) O ₃ 感受性群、(2) O ₃ 非感受性群に分類。	物質：O ₃ 曝露：4 週間以上の間隔でろ過空気と O ₃ を無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：60 分 濃度：0.35 ppm 運動：連続運動 換気量：50～55 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・Subjective Symptom Score (SSS)：曝露中 6 分、20 分、40 分、60 分、曝露終了 1 時間後、4 時間後、8 時間後 ・EBC (PGE2、LTB4、8-イソプロスタニン、サブスタンス P、IL-8、総 NO 代謝産物)：曝露前、曝露直後、1 時間後、4 時間後、8 時間後 ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露直後、1 時間後、4 時間後、8 時間後	・O ₃ に対する感受性の高い被験者は、呼吸機能、SSS が低下し、速くて浅い呼吸が多くなり、EBC 中の 8-イソプロスタニン、LTB4 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 代謝産物が増加した。 ・O ₃ 曝露により、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。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Lay <i>et al.</i> (2007)	21~30 歳 人数：9 人（男性 4 人、女性 5 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで 2 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（詳細記載なし） 換気量：30~40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ の対予測値%、気道抵抗性）：ベースライン、曝露直後、曝露終了 6、24 時間後 ・経口、経鼻の FeNO：ベースライン、曝露終了 6、24 時間後 ・痰・血液の白血球、自然免疫関連白血球細胞表面受容体発現（CD11b, mCD14, CD16）、抗原提示（HLA-DR, CD86）の変化、食食機能（食作用、酸化バースト）、痰上清中サイトカイン・ケモカイン：ベースライン、曝露終了 6、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ が自然免疫において重要な分子の発現および抗原提示を増加させるという仮説を立て、O₃ 急性曝露後のヒトから採取した痰または血液中の細胞の表面受容体分子発現について調べた。 ・O₃ 曝露により痰中の好中球、単球の数および比率は有意に上昇し、マクロファージの比率は有意に低下した。O₃ 曝露 6 時間後の痰中の好中球と単球の相対的増加の間に正の相関がみられた（R=0.75; p=0.05）。 ・痰の白血球には表面マーカー発現に変化が認められ、その変化はほとんど単球で生じており、全ての表面受容体の発現が O₃ 曝露後の 1 以上の観察時点で過空気曝露後と比較して上昇した。血液の白血球には変化は認められなかった。 ・サイトカイン、ケモカインの分析では、IL-6 のみ O₃ 曝露 6 時間後の有意な上昇が認められた（P < 0.01）。 ・痰、血液中の細胞種類によらず、O₃ 曝露後の食食機能、あるいは酸化バーストによる過空気曝露後との有意な差はみられなかった。 ・O₃ 曝露直後に FEV₁、FVC の対予測値比率はそれぞれ 22%、14% の一時的低下を示した。経口、経鼻の FeNO は O₃ 曝露後のすべての観察時点で変化がなかった。 ・以上の結果から、O₃ 短期曝露により、気道単球数の上昇、気道単球上の自然免疫に関連する細胞表面分子（mCD14, CD11b, CD16）および抗原提示（CD86, HLA-DR）の有意なアップレギュレーションが生じており、O₃ が気道単球の自然免疫プライミング、CD4+ T 細胞へのプロセッシングされた抗原の提示能の上昇、気道における抗原提示細胞の増加を生じさせることが示唆された。これにより、この後に吸入するアレルゲンを含む環境汚染物質への反応性が亢進する可能性があるかと推測された。
Vagaggini <i>et al.</i> (2007)	25.0±7.4 歳 人数：9 人（男性 8 人、女性 1 人） 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者 その他：軽度持続性喘息、必要に応じ β ₂ ブロツカーの短期吸入は行うが、定期的な糖質コルチコイド(ステロイド)	物質：O ₃ 曝露：各曝露前にプラセボまたはプレドニゾロンを 4 日間投与（最後は曝露 30 分前に投与）後、O ₃ または FA 曝露し、1 週間以上間隔をあけて他方を曝露。2 週間後に投薬を変え同様の曝露を実施。 ・プラセボ+O ₃ 曝露、 ・プラセボ+FA 曝露 ・プレドニゾロン+O ₃ 曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、VC）：曝露前、曝露開始 1 時間後、2 時間後、曝露終了 6 時間後 ・総症状スコア Total symptom score (TSS)：曝露前、曝露開始 2 時間後 ・痰（炎症細胞、好中球エステラーゼ濃度）：曝露終了 6 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・プレドニゾロン投与群では、O₃ 曝露による呼吸機能の低下は抑制されなかった。 ・プラセボでの O₃ 曝露後の喀痰中好中球の割合は FA 曝露と比較して有意に増加したが、この変化はプレドニゾロン投与により消滅した。 ・喀痰中好中球エステラーゼは、プラセボでは O₃ 曝露により増加したが、プレドニゾロン処置後では増加しなかった。 ・よって糖質コルチコステロイド（糖質副腎皮質ステロイド）は O₃ 曝露による気道の炎症反応は抑制するが、呼吸機能の低下を防ぐ効果はないことが示唆された。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	の吸引または経口投与なし。症状は安定しており、試験6週間前以降の呼吸器感染なし。	・プレドニゾロン+FA 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.27 ppm 運動：間欠運動（運動20分、休憩40分） 換気量：25 L/min/m ²		
Alexis <i>et al.</i> (2008)	18～50歳 人数：17人（男性8人、女性9人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：プラセボ事前投与、プロピオン酸フルチカゾン0.5mg、2.0mg事前投与の3種類の事前投与1時間後のO ₃ 曝露を二重盲検、無作為順でそれぞれ2週間以上間隔を空けて実施 パターン：延長曝露 曝露時間：3時間 濃度：0.25 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：12.5 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、R5、X5、Fres）：曝露前、曝露直後、曝露終了から1、2、3時間後 ・eNO：曝露前、曝露直後、曝露終了から1、2、3、4時間後 ・痰（総細胞数、細胞生存率、分画、総タンパク質、可溶成分（サイトカイン、ケモカイン）、7人について細胞表面表現型（自然免疫：CD11b/CR3, mCD14/LPS 受容体, CD16/FcγRIII, CD64/FcγRI、獲得免疫：HLA-DR/MHC class II, CD86/B7.2 共受容体）、食食能：スクリーニング時、曝露終了から3時間後に痰の吸引 ・血清中の全身バイオマーカー（CCP16、SP-D、TNF-α、INF-γ、IL-6、IL-1β、IL-1Ra、IL-17、eotaxin、IL-12P40）：曝露終了から4～5時間後に採血	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトへのO₃吸入曝露により、健康者の気道炎症および自然免疫活性化マーカーに対する臨床的に適切な用量の吸入コルチコステロイドの有効性を検討した。 ・FVC、FEV₁はすべての群でO₃曝露直後に低下したが、1時間後には回復がみられ、3時間後にはごくわずかな低下であった。0.5、2.0mgのFP事前投与はプラセボと比較しO₃による呼吸機能低下に影響しなかった。 ・プラセボ事前投与と比較し、0.5、2.0mg FP事前投与によってO₃による痰中の好中球比率上昇はそれぞれ18%、35%抑制され、FPとの用量反応関係が示された。好中球数についてもFPの影響がみられ、0.5、2.0mgFP事前投与群ではプラセボ事前投与群と比較し、O₃曝露終了3時間後の好中球数はそれぞれ14%、43%少なくFPとの用量反応関係がみられた。マクロファージ比率は0.5、2.0mg FP事前投与では、プラセボ事前投与と比較し、24%、48%上昇した。 ・ベースラインと比較すると、O₃曝露により痰中の細胞表面マーカーがアップレギュレートされた。また、プラセボ群と比較し2.0mg FP事前投与群ではO₃による細胞表面マーカー（CD11b/CR3, mCD14, CD64/FcγRI, CD16/FcγRIII, CD86）が有意に減少した。プラセボ群と比較すると0.5mg FP事前投与群では、CD64/FcγRI、HLA-DR およびCD86が有意に減少していた。有意ではない結果も含むものの、用量依存性が示唆された。好中球表面のCD16発現についてもプラセボと比較し2mg FP事前投与により有意に低減した。 ・血清中のCCP16はO₃曝露後に有意に上昇し、プラセボと比較し2mg FP事前投与はO₃の影響を有意に阻害し、FPの影響には用量依存性がみられた。 ・O₃誘発の気道炎症および免疫細胞活性化に対するFPの防御効果を示すデータを確認、拡張した。
Alexis <i>et al.</i> (2009)	人数：35人（男性15人、女性20人） 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ を曝露。 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・被験者のGSTM1遺伝子多型を特定し、O₃を曝露して呼吸機能と炎症反応を確認した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者 その他：GSTM1 非欠損型 19 人、GSTM1 欠損型 16 人。	曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30~40 L/min	・痰の総細胞数と細胞分画、好中球、マクロファージ、単球、樹状細胞の免疫表現型検査、マクロファージの酸化バースト活性と食作用、サイトカイン濃度：曝露 4 時間後と 24 時間後に痰を採取 ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC）：曝露前、曝露後	・ FEV ₁ と FVC は、O ₃ 曝露終了直後に有意に低下した。FEV ₁ と FVC の反応について、GSTM1 の遺伝子多型による有意な差はみられなかった。 ・ O ₃ 曝露終了 4 時間後の好中球の流入は、GSTM1 非欠損型と GSTM1 欠損型で類似していたが、GSTM1 欠損型では、曝露 24 時間後の気道内の好中球が増加し、マクロファージと樹状細胞の HLA-DR 遺伝子の発現が増加した。 ・ GSTM1 欠損型は、O ₃ 曝露 24 時間後のマクロファージの酸化バースト活性と食作用が GSTM1 非欠損型よりも有意に増加した。 ・ GSTM1 欠損型が、O ₃ に対する好中球および単球系の炎症反応の増強を促進することにより、O ₃ 誘発性肺疾患の悪化のリスクを高める可能性が高いことを示唆した。
Bosson <i>et al.</i> (2009)	20~31 歳 人数：11 人（男性 7 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：非アトピー性。 過去 6 週間気道感染なし。すべての試験終了まで、抗酸化サプリメントと抗炎症剤の摂取を控える。	物質：O ₃ 曝露：清浄空気と O ₃ のクロスオーバー曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・気管支鏡検査、粘膜生検による免疫組織化学的観察、モノクローナル抗体によるサイトカイン等の染色（IL-8、GRO- α 、ENA-78、TNF- α 、p65、p-C-jun、C-fos、p-p38、p-JNK、p-ERK）によるサイトカイン発現比率、上皮転写因子及び MAPKs の定量化：曝露終了 1.5 時間後	・ O ₃ を曝露することによって気道上皮で炎症が認められる。 ・ 機能粘膜における好中球の湿潤は、酸化還元に関連する転写因子の発現と好中球の科学誘導因子を制御しているキナーゼの増加を反映しているという仮説を確かめることを目的とした。 ・ 清浄空気を曝露した場合と比較し O ₃ を曝露した後では NF κ B、p-C-jun の低下、IL-8 の発現低下していた。健康な被験者の気道上皮細胞では、NF κ B やアクティベータープロテイン 1 経路は、初期の炎症細胞の増強経路に参加していないことが示唆された。
Alexis <i>et al.</i> (2010)	19~35 歳 人数：15 人（男性 7 人、女性 8 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ を 1 回曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6 時間 濃度：0.08 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・痰中の細胞数及び分画（好中球と樹状細胞）、細胞表面の表現型（CD14、CD86、HLA-DR）、炎症性サイトカイン：曝露 24 時間前、曝露終了 18 時間後	・ 痰中の好中球数と樹状細胞数は O ₃ 曝露によって有意に増加した。 ・ 単球では、CD14、CD86、HLA-DR の発現が有意に増加し、CD80 の発現は有意に減少した。気道マクロファージでは、CD14 の発現が有意に増加し、CD80 と HLA-DR の発現は有意に減少した。単球、マクロファージ共、CD11b、CD16、および CD64 の発現は、有意に変化しなかった。 ・ O ₃ 曝露後の好中球または樹状細胞上の細胞表面表現型は有意な変化が認められなかった。 ・ 痰上清中の炎症性サイトカインでは、IL-6、IL-8、IL-12p70、TNF- α の有意な増加が認められた ・ 0.08 ppm の O ₃ の曝露は気道炎症の亢進及び抗原提示能の向上と関連していた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Hernandez <i>et al.</i> (2010a)	平均 25.3 歳 人数：15 人（男性 9 人、女性 6 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 曝露から 1 ヶ月以上（平均 6 ヶ月）経過後 LPS チャレンジ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm O ₃ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30～40 L/min	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁): O ₃ 曝露前、直後、24 時間後。LPS 投与直前、投与後 1 時間毎に 6 時間、翌朝 ・喀痰(細胞分画、サイトカイン、タンパク質発現): O ₃ 曝露 24 時間前、曝露 4～6 時間後。LPS 投与 1 日前、6 時間後 ・静脈血:曝露前日 ・症状スコア：曝露直前、曝露 6 時間後、翌朝	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露直後にベースラインと比べて FVC は 88.2%、FEV₁ は 84.15% となり、24 時間後には回復した。LPS チャレンジは呼吸機能に影響を及ぼさなかった。 ・ O₃、LPS の曝露によりベースラインと比べて喀痰中の好中球の割合が有意に上昇したが、好中球数増加は O₃ のみ有意であった。O₃、LPS による好中球の割合の変化は有意に相関した。 ・ 細胞表面のタンパク質発現は、O₃ 曝露では単球表面の CD14、HLA-DR、CD11b およびマクロファージ表面の CD11b、HLA-DR にベースラインとの有意差が認められたが、LPS チャレンジでは単球表面の CD14、HLA-DR のみ有意差が認められ、全体として O₃ 曝露は LPS チャレンジよりも細胞表面のタンパク質発現への影響が大きかった。サイトカインについては O₃ 曝露によるベースラインからの有意な変化はなかったが、LPS チャレンジにより IL-1β、IL-6、TNF-α が有意に増加した。 ・ 以上の結果から、健康者への O₃ および LPS 曝露は気道において同様の好中球応答を誘導するが異なるメカニズムが介在している可能性がある。
Hernandez <i>et al.</i> (2010b)	19～39 歳 人数：50 人（男性 27 人、女性 23 人） 疾患等：健康者 25 人、アトピー性だが喘息でない 14 人、アトピー性喘息患者 11 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：0.4 ppm O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30～40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能、呼吸音、バイタルサイン：曝露前、曝露直後 ・痰中の細胞数、好中球数、マクロファージ数、好酸球数、マクロファージと単球の CD11b、CD14、CD86、TLR4、FceRI、CD23、HLA-DR、痰中のサイトカイン (IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13、マクロファージ炎症タンパク質-1α、TNF-α、IFN-γ)、痰中のヒアルロン酸：曝露後 4～6 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ 50 人の被験者に 0.4 ppm の O₃ を曝露した。健康者は 25 人、アトピー性の対象者が 14 人、アトピー性喘息患者が 11 人であった。 ・ 全ての群で O₃ 曝露の結果、呼吸機能が低下した。 ・ アトピー性の対象者とアトピー性喘息患者では、痰中の好中球や IL-8 が増加し、ヒアルロン酸も増加した。 ・ アトピー性喘息患者では、IL-6 と IL-1β、マクロファージの TLR4、FceRI、CD23 の発現が増加した。
Stenfors <i>et al.</i> (2010)	21～55 歳 人数：13 人(男性 8 人、女性 5 人)	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に 3 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC,FEV ₁ ,FEF _{25-75%} ,SRaw)：曝露前、曝露終了直後	<ul style="list-style-type: none"> ・ FA に比べ、O₃ 曝露では SRaw が増大した。 ・ O₃ は、気管支粘膜の肥満細胞数を 4 倍増加させた。 ・ BW と BALF 中のメチルヒスタミン濃度、BW、BALF、気管支生検における好酸球、リンパ球数、ECP には O₃ による影響はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：吸入副腎ステロイド療法実施の持続的喘息患者 喫煙：非喫煙者	曝露時間：2時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：20 L/min/m ²	・BW, BALF 中の分画細胞成分, 肥満細胞, メチルヒスタミン, タンパク質, MPO, LDH, ECP, アルブミン, IL-6, 炎症細胞数：曝露終了18時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・BW と気管支生検における好中球数に変化はなかったが、BALF においては好中球数は MPO 値(中央値は FA 曝露後 3.4µg/L vs O₃ 曝露後 3.6µg/L)と共に O₃ 曝露後に有意に増加した。 ・O₃ 曝露、FA 曝露の両方で、曝露18時間後の血管接着分子の発現に変化はなかった。 ・BW において、O₃ 曝露で総タンパク質が有意に増加した (FA:110mg/L vs O₃:122mg/L) が、アルブミン、IL-6、LDH 値には影響がなかった。 ・O₃ 曝露群で、FVC と FEV₁ は減少、SRaw は有意に増加したが、FEF_{25-75%} には O₃ による影響はみられなかった。 ・以上の結果は O₃ が喘息患者の気道炎症を悪化させることを示し、環境 O₃ 曝露後に喘息患者における投薬や入院が増加するという疫学的知見に対する生物学的説明となりうる。
Urch <i>et al.</i> (2010)	18~40歳、平均27±1歳 人数：23人(男性11人、女性12人) 疾患等：健康者13人、中等度の喘息患者10人 喫煙：非喫煙者	物質：CAPs (PM _{2.5})、O ₃ 曝露：被験者を無作為に2つの曝露群に割り振り、各郡内の曝露を2週間以上の間隔をあけ無作為順に曝露 (1) 非 O ₃ 曝露群：FA、CAPs 60 µg/m ³ 、CAPs 150 µg/m ³ (2) O ₃ 120ppb 曝露群：FA + O ₃ 、CAPs 60 µg/m ³ + O ₃ 、CAPs 150 µg/m ³ + O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：CAP100 µg/m ³ 未満の平均 PM _{2.5} 曝露濃度：64~68 µg/m ³ CAP100 µg/m ³ 以上の平均 PM _{2.5} 曝露濃度：140~142 µg/m ³ 共曝露：試験気体中 PM _{2.5} 、O ₃ 、NO、NO ₂ 、NH ₄ 、SO ₄ 、NO ₃ を測定	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(フローボリューム)：曝露前日、曝露前、曝露後概ね2時間以内、検査翌日 ・DLCO：曝露前、曝露後 ・メサコリン反応性：喘息患者のみ曝露前日、曝露後 ・分時換気量(MV; L/min)、呼吸頻度、VT：曝露開始時、曝露中30分毎 ・血液(IL-6、TNF-α)：曝露前、曝露終了10分後、3時間後、20時間後 ・喀痰(IL-6、IL-8、IL-10、TNF-α、LTB ₄)：曝露前日、曝露終了後3時間、20時間後 ・30分間運動テスト：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・CAPs を 100 µg/m³ 以上の濃度で曝露した場合に、血中 IL-6 が増加した。 ・O₃ と CAP を曝露によって VT が減少し、結果として生じる血中 IL-6 反応も減弱するため、見かけ上、血中 IL-6 の増加はみられない。 ・観察を行った呼吸機能や喀痰中のサイトカイン、血液中の TNF-α などへの影響は観察されなかった。健康者と喘息患者で反応は類似していた。 ・PM_{2.5} の曝露によって血中 IL-6 が増加したことは疫学知見を支持した。
Vagaggini <i>et al.</i> (2010)	平均32.6歳 人数：23人(男性13人、女性10人) 疾患等：軽~中度喘息患者(吸入コルチコステロイド治療中) 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露をクロスオーバーで無作為順に2週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.3 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ , FVC, VC)：曝露前、曝露後、曝露終了6時間後 ・EBC 中マロンジアルデヒド(MDA)：曝露前、曝露後、曝露終了6時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・反応群(O₃ 曝露と清浄空気を曝露させたときの FEV₁ の変化率が10%より大きい)と非反応群の2群に分けた。 ・反応群では、FEV₁, FVC, VC で O₃ 曝露後、ベースラインからの有意な減少がみられ、6h 後には回復した。FA 曝露に比べても有意な減少だった。非反応群では FA 曝露と比較し、わずかだが有意に減少した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	<p>その他：</p> <ul style="list-style-type: none"> 反応群 (ΔFEV₁ O₃-Air >10%)8 人,非反応群 15 人の 2 群に分割(ベースラインの呼吸機能に差は無い) NQO1wt e GSTM1 欠損型 6 人 	<p>運動：間欠運動(運動 20 分、休憩 40 分) 換気量：25 L/min/m²</p>	<p>臓器：エンドポイント</p> <ul style="list-style-type: none"> FeNO：曝露前、曝露後、曝露終了 6 時間後 痰中の炎症細胞、可溶性メディエータ (IL-8, 好中球エラストラーゼ(NE))：曝露終了 6 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露後、喀痰中の好中球は反応群では有意な増加がみられたが、非反応群ではみられなかった。好酸球、IL-8 と NE は非反応群で O₃ 曝露後に上昇した。 EBC 中の MDA は、全対象者では FA 曝露に比較し O₃ 曝露直後に有意に上昇したが、6h 後には有意差はなかった。反応群別にみると、非反応群でのみ FA 曝露と O₃ 曝露で有意差がみられた。 以上より、非反応群では、呼吸機能には臨床的な有意差はみられないものの、炎症反応や酸化ストレスマーカーの増加がみられ、O₃ の影響に敏感であるということであり、コントロール良好な喘息患者も完全に気道炎症や酸化ストレスを防いでいるわけではなく、その後の喘息悪化の素因になる可能性がある。 全対象者では O₃ 曝露による FEV₁ の低下と喀痰中の好中球の割合との間に有意な相関がみられた。 NQO1wt e GSTM1 欠損型の有無による呼吸機能または炎症反応の差はみられなかった。
Billler <i>et al.</i> (2011)	<p>33.1±9.5 歳 人数：14 人(男性 11 人、女性 3 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：ろ過空気、0.25 ppm O₃ を二重盲検クロスオーバー試験で 14 日以上あげ曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.25 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： FeNO、呼気 CO 濃度、Cyrano320® による呼気特性分析：曝露前、曝露直後、曝露後 3、21 時間 喀痰(細胞数)：曝露後 3 時間の時点で採取 血液バイオマーカー：曝露前、曝露 2、4、21 時間の時点で採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> electronic nose(eNose)による呼気特性分析を用いて、O₃ 吸入によって誘発される炎症性気道反応を検出可能であるか評価した。 O₃ 曝露後、曝露終了 3 時間後の喀痰中好中球数と曝露終了 2、4 時間後の血中好中球数が有意に増加した。Cyrano320® の eNose シグナルは曝露間で差がなく、好中球性気道炎症との関連は認められなかった。O₃ 曝露とは関係なく、eNose センサーデータと血清のサーファクタント蛋白 D (SP-D) との有意な相関が認められた。 Cyrano320® で測定した呼気プロファイルは、O₃ に対する気道の反応を反映しなかった。これは、呼気の揮発性物質が O₃ 曝露で変化しなかったか、変化量が検出限界を下回っていたことを示唆した。eNose シグナルと全身性炎症および肺透過性のマーカー(血中好中球と血清 SP-D) との相関関係は、Cyrano320® が全身性の反応に由来する揮発性有機化合物を検出できる可能性を示唆した。
Esther <i>et al.</i> (2011)	<p>24.9±5.6 歳 人数：31 人(男性 16 人、女性 15 人) 疾患等：健康者 13 人、アトピー患者 8 人、アト</p>	<p>物質：O₃ 曝露：O₃ を曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・痰中のプリン代謝物(アデノシンーリン酸、アデノシン、ヒポキサンチン、尿酸)と非プリン代謝物(タウリン、尿素、フェ</p>	<ul style="list-style-type: none"> 気道における炎症マーカーと気道のプリン代謝産物の関係を確かめ、これらの関連がアトピーや喘息によって変化するか確認した。 すべての被験者群において、O₃ 曝露により FEV₁ が有意に低下した。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	ピー性の喘息患者 10 人 その他：アレルギー症、 気道過敏を確認。 Hernandez <i>et al</i> (2010) の被験者の一部。	運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：記載なし	ニルアラニン、チロシン）：曝露前、曝露終了 4～6 時間後 ・呼吸機能：曝露前、曝露直後	・痰中の代謝物と炎症マーカーについて、アデノシンーリン酸とヒポキサンチンは、ベースライン時には、複数の炎症マーカーと相関しており、O ₃ 曝露後も、IL-6、IL-8、TNF-α と相関があった。 ・アトピー患者（喘息でない）では、アデノシンーリン酸とヒポキサンチンは、O ₃ 曝露によって増加したが、アトピー性の喘息患者では増加しなかった。 ・非プリン代謝物であるタウリンは、ベースライン時に好中球、IL-6 と相関があり、O ₃ 曝露後には、アトピー患者及びアトピー性喘息患者の両方で増加した。
Gao <i>et al.</i> (2011)	22～40 歳 人数：7 人（男性 6 人、女性 1 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：単盲検法でランダム化しない研究デザインによる O ₃ 曝露。1 回目の曝露ではペパーミントオイルを 0.75% 含む水溶液 50μL をそれぞれの鼻腔にスプレーしてから O ₃ を曝露。2 回目の曝露では Oil-based test agent を鼻にスプレー。曝露間隔は 7～10 日。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.25 ppm 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分）	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF 中炎症細胞（白血球数、IL-6、IL-8）：曝露前日、曝露終了 18 時間後 ・鼻の症状：曝露前日、曝露終了後 18 時間 ・鼻腔上皮の遺伝子発現（HO-1：Human heme oxygenase-1、NQO1、GCLm：glutamate cysteine ligase-modulatory subunit、GCLc:glutamate cysteine ligase-catalytic subunit、TNF-α）：曝露直前、オイル曝露 8 時間後に生検採取	・植物性油を処理しないケースでは O ₃ 曝露によって炎症細胞が増加したが、植物性油で事前に処理したケースでは炎症細胞の増加が抑制され、さらに細胞数が減少した。 ・この観察結果は、O ₃ が組織に達することや O ₃ 曝露によってもたらされる ROS が消費されるといった機序が植物性油の投与によって準備されていることを示唆した。 ・IL-6 や IL-8 については、観察時間が遅すぎ検出できなかった。 ・症状としては植物性油を事前投与した場合に鼻腔を通した呼吸が楽になるという効果がみられた。 ・また、O ₃ を曝露せず植物性油を健康なヒトに曝露すると鼻腔上皮における HO-1 遺伝子の発現量が増加することを示した。 ・人志願者実験と並行してヒト気管支上皮細胞（BEAS-2B Cell）と肺細胞（NIH-H23 Cell）による in vitro 実験を実施している。
Gomes <i>et al.</i> (2011b)	24±6 歳 人数：男性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：クロスオーバー試験として 4 種類を単盲検、無作為順に 1 週間～10 日間の間隔を空けて曝露 ・Control: 清浄空気+20°C湿度 50% 曝露、 ・ Control+0.1 ppm O ₃ : 0.1 ppm O ₃ +20°C湿度 50%曝露、 ・ Heat : 清浄空気+ 31°C湿度 70% 曝露、 ・ Heat+0.1 ppm O ₃ : 0.1 ppm O ₃ + 31°C湿度 70%曝露 パターン：単回曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF の好中球、IL-6、IL-8、CC16 濃度、アルブミン濃度、GSH/タンパク質濃度、尿酸濃度、トータル抗酸化物質濃度：曝露 15 分後 ・血液 CC16 濃度：曝露直後	・健康な男性長距離走者を対象として、高温多湿条件下での O ₃ 曝露による肺の急性炎症反応と酸化ストレスを評価するための調査を実施した。 ・Heat+0.1 ppm O ₃ 群において Control 群と比して NLF 中の CC16 および GSH/タンパク質濃度の有意な上昇が認められた。また NLF 中の好中球、IL-8、アルブミン濃度、尿酸濃度および血漿中 CCL16 濃度では有意な差が認められなかった。なお、Control 群と Control+0.1 ppm O ₃ 群間ではすべての項目において有意な差は認められなかった。 ・Heat+0.1 ppm O ₃ 群において、完走時間と NLF の TEAC、NLF の GSH/タンパク質濃度の間に有意な負の相関がそれぞれ認められた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：8km のランニング(約 30～33分) 濃度：0.1 ppm 運動：8km のタイムトライアル走行 換気量：記載なし		<ul style="list-style-type: none"> 高温多湿での O₃ 曝露条件下における運動は気道内の CCL16 濃度を上昇させるとともに初期の上皮損傷を引き起こす可能性が示唆された。また上気道における GSH/タンパク質濃度などの抗酸化物質濃度の有意な増加は、高温多湿な O₃ 曝露条件下における運動によって生じる酸化ストレスに対しての急性の抗酸化保護メカニズムの存在を示唆していた。
Gomes <i>et al.</i> (2011a)	30±2.6 歳 人数：男性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：よく訓練された者で、V(ドット)O ₂ max の最低値が 60 mL/kg/min	物質：O ₃ 曝露：ビタミン (ビタミン C と E) またはプラセボを 2 週間摂取した後、O ₃ 曝露を実施。ビタミンとプラセボの摂取は二重盲検法によるクロスオーバー試験で 1 週間以上の間隔をあけ実施。O ₃ 曝露時の気温は 31°C、湿度 70%。 パターン：単回曝露 曝露時間：平均 31 分 05 秒～31 分 54 秒 (完走時間) 濃度：0.10 ppm 運動：8 km のタイムトライアル走	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF 及び血中ビタミン C、ビタミン E、TEAC、総タンパク質量、CC16：曝露前、曝露直後、曝露終了 6 時間後 ・呼吸機能：曝露前、曝露直後、曝露終了 6 時間後 ・RPE、HR：曝露中 ・症状：曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ビタミントライアルでは、血清中の抗酸化物質濃度が O₃ 曝露前も曝露後もプラセボと比較して有意に高かった。 平均完走時間はプラセボトライアルのほうがビタミントライアルより 49 秒遅かったが、その差は統計学的に有意ではなかった。ビタミントライアルによる被験者の血漿および NLF 中の抗酸化物質濃度の増加と完走時間には有意な正の相関がみられた。 走行速度、RPE、HR、有効 O₃ ドースはトライアル間で有意な差はなかった。 ビタミントライアルでは曝露終了直後の NLF の TEAC が増加したがプラセボトライアルではこのような変化はみられなかった。 NLF 及び血漿中の CC16 濃度はプラセボトライアルの曝露終了直後で高かった。 ビタミンの摂取は、悪条件で運動するランナーの肺傷害を緩和する可能性があるが、運動パフォーマンスにはほぼ影響を与えないことが示唆された。
Kim <i>et al.</i> (2011)	19～35 歳 人数：59 人 (男性 27 人、女性 32 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：GSTMI 欠損型は 29 人。喀痰は 24 人のみ調査。	物質：O ₃ 曝露：FA と O ₃ 曝露を二重盲検クロスオーバーで無作為順に 1 週間以上あけ曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：0.06 ppm 濃度：6.6 時間 運動：間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ 、FVC)：曝露前、曝露終了直後 ・症状：曝露前、曝露終了直後 ・喀痰の好中球：曝露終了 16～18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> FA 曝露に比べ 0.06 ppm O₃ 曝露は、FEV₁、FVC を有意に低下させた。 症状スコアについては、O₃ 曝露と FA 曝露との間に有意な差はみられなかった。 喀痰の好中球の割合の変化も O₃ 曝露は FA 曝露に比較して有意に大きかった。 GSTMI 非欠損型と GSTMI 欠損型で FEV₁、FVC、好中球の割合の変化に違いはみられなかった。
Lazaar <i>et al.</i> (2011)	27～50 歳 人数：男性 24 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：プラセボ、50mg SB-656933、150mg SB-656933 の投与 1 時間後に O ₃ 曝露を受けた。無作為順の二重盲検クロスオーバーで実施。 パターン：延長曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・喀痰中の総タンパク質含有量、MPO、好中球数、リンパ球、好酸球：曝露終了 3 時間後	<ul style="list-style-type: none"> CXCR2 選択性アンタゴニストである SB-65933 の安全性及び忍容性の評価と薬理学的効果の評価のため、全血での CD11b 発現や健康な被験者における O₃ 誘発性気道炎症への影響を調査した。 SB-656933 の投与は O₃ 誘発性気道炎症を用量依存的に軽減させた。O₃ 曝露後の喀痰中好中球数は、プラセボ投与群と比

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：3 時間 濃度：0.25 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：12.5 L/min/m ²		較して、SB-656933 50 mg、150 mg 単回投与した群では、それぞれ 55%と 74%少なかった。 ・喀痰 MPO 濃度も、プラセボと比較して、SB-65693 50 mg、150 mg 単回投与群では、それぞれ 32.8%と 50.5%低下した。 ・SB-656933 は CXCR2 アンタゴニストであり、忍容性の高い用量範囲内で好中球の活性化と動員に対し、用量依存的な効果を示した。これらのデータは、SB-656933 が好中球優勢疾患に有効な薬剤である可能性を示唆した。
Que <i>et al.</i> (2011)	18～35 歳 人数：138 人（男性 83 人、女性 55 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：トレッドミルで 10 分間歩行後に FEV ₁ が 10%以上減少する被験者は除外	物質：O ₃ 曝露：O ₃ と清浄空気（FA）を、14 日以上の間隔をあげ、無作為順にクロスオーバー曝露。 パターン：延長曝露（>2 時間） 曝露時間：135 分 濃度：220±10 ppb 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：6～8×FVC L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露前、曝露直後、曝露 1 日後 ・メサコリンに対する気道反応性（AHR）：曝露 1 日後 ・ ^{99m} Tc-DTPA 上皮透過性：曝露 1 日後	・曝露前に対する O ₃ 曝露直後の変化率は各々 FEV ₁ は 8.8%減少、FVC は 7.18%減少し、FA 曝露に比して有意であった。 ・O ₃ 曝露後 24 時間では、FEV ₁ (1.8%) と FVC (2.3%) 値は回復していたが FA 曝露と比較すると有意に低かった。これらの変化はアフリカ系アメリカ人に最も影響が強かった。 ・メサコリンに対する気道反応性 AHR は FA 曝露が 14.15%/mg (1.82 SE) であったのに対し、O ₃ 曝露は 22.61%/mg (3.85 SE) であり有意に高値を示した。 ・親水性 ^{99m} Tc-DTPA クリアランス（半減時間）は両群で相違は小さかったが、O ₃ 曝露後のほうが半減時間が有意に短く、クリアランスは早くなった。 ・FEV ₁ 減少・AHR 増強・ ^{99m} Tc-DTPA 上皮透過性増強のうち被験者が示したエンドポイントの重複率は限られており、この 3 つのエンドポイントはそれぞれが O ₃ 曝露の影響として独立した応答であることが示唆された。
Tank <i>et al.</i> (2011)	22～47 歳 人数：14 人（男性 11 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：記載なし その他：FEV ₁ >80%。3 時間 250ppbO ₃ 曝露試験で曝露開始から 6 時間後に痰中好中球が 10%以上増加する人。	物質：O ₃ 曝露：清浄空気と O ₃ へのクロスオーバー曝露（二重盲検法）。2 週間の間隔を空けた。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：250ppb 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：運動中に 20 L/min/m ² まで上昇	組織：循環器、呼吸器、血液、神経系 エンドポイント・観察： ・痰中好中球：曝露終了 3 時間後 ・血中好中球数、血漿中ノルエピネフリンレベル、血漿中カテコラミンレベル：曝露前、曝露終了 2、4、21 時間後 ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC）：曝露前、曝露終了時、曝露終了 3、21 時間後 ・循環器・微小神経電図的検査（心電図、血圧（指・上腕）、呼吸量、心拍出量、筋交感神経活動（MSNA））：曝露終了 19～22 時間後	・O ₃ 曝露により、痰中好中球数の増加（16%）がみられ、好中球による気道炎症が示された。 ・FEV ₁ 及び FVC は、実験チャンパー退出直後の測定値では有意に低下したが、曝露開始 24 時間後には影響はみられなかった。 ・全身性炎症の兆候についても同様に、O ₃ 曝露開始 5 時間後の血中好中球数の増加（10.24%）がみられた。 ・一方、循環器系の測定値については有意な変化がみられなかった。筋交換神経活動についても O ₃ 曝露による影響はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Devlin <i>et al.</i> (2012)	19～33 歳、平均 28.8 歳 人数：23 人（男性 20 人、女性 3 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：白人 21 人、ヒスパニック 1 人、黒人 1 人	物質：O ₃ 曝露：清浄空気と O ₃ へのクロスオーバー曝露。2 回の曝露間隔は 2 週間以上。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・静脈血（血球数、IL-1、IL-6、IL-8、TNF、多形核好中球、CRP、血中脂質、D-ダイマー、vWF、t-PA、プラスミノゲン、PAI-1）： 曝露直前、曝露終了 1 時間後、18 時間後 ・心電図、QT 間隔：曝露直前から 24 時間 ・呼吸機能（FVC、FEV ₁ ）：曝露直前、曝露直後、曝露翌朝 ・BALF（好中球%）：曝露終了 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> この人志願者実験によって、O₃ 曝露が心臓の炎症マーカーを増加させることと繊維素溶解系バイオマーカーと心拍運動と再分極に関する自律神経系による制御に影響を及ぼすマーカーの変化することを示唆した。 これらの知見は疫学研究における死亡率の増加という結果に生物学的な妥当性を与える。
Fry <i>et al.</i> (2012)	21～35 歳 人数：27 人 疾患等：健康者 13 人、アレルギー性非喘息患者 4 人、アレルギー性喘息患者 10 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 曝露パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30～40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能・呼吸音・バイタルサイン：曝露直前、曝露直後 ・喀痰中の自然免疫機能、炎症細胞、サイトカインレベル、細胞表面免疫表現型：曝露 5 時間後に喀痰を採取	<ul style="list-style-type: none"> 炎症反応性の成人における O₃ に対する免疫炎症反応のベースラインの予測因子と曝露後の識別因子の把握を目的とした。 喀痰中の好中球の割合が曝露前に対し 12%以上増加した被験者を炎症反応者、それ以外を非炎症反応者に分類した。 O₃ に対する炎症反応者は、O₃ 曝露後に自然免疫が活性化され（CD16、CD11b、CD80 の発現、IL-8、IL-1β 濃度）、免疫細胞輸送経路のシグナル伝達は抑制された。逆に、O₃ に対する非炎症反応者は、O₃ 曝露後に自然免疫活性が低下し（CD16、CD80 の発現、貪食）、免疫細胞輸送経路のシグナル伝達が活性化された。 O₃ に対する炎症反応性者と非反応者は、O₃ に対する免疫炎症性機能反応と免疫細胞輸送について逆の関係を示した。これらの異なるゲノム特性は、さまざまな炎症反応性をもつ個人に対する O₃ 誘発性の病状の更なる解明につながる可能性がある。
Hernandez <i>et al.</i> (2012)	健康群：24.2±3.9 歳 アトピー性喘息患者群：24.4±5.5 歳 人数： 健康群：34 人（男性 14 人、女性 20 人） アトピー性喘息患者群：男性 7 人、女性 10 人	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 0.2 ppm パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30～40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 喀痰中のサイトカイン（IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10）、細胞充実性（好中球、好酸球、マクロファージ）、免疫遺伝子プロファイル：曝露前及び曝露終了 4～6 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露による気道炎症発生のメカニズムを特定するためアトピー性喘息患者と健康者の免疫遺伝子プロファイルを調査した。 喀痰細胞の遺伝子発現プロファイルは、急性 O₃ 曝露後の好中球とマクロファージの比率が類似しているにもかかわらず、健康者群とアトピー性喘息患者群で明らかに異なっていた。健康者群と比較して、アトピー性喘息患者群は免疫シグナル伝達の増加、炎症誘発性サイトカインレベルの増加、および HER-2 遺伝子ネットワークの発現のアップレギュレー

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康群とアトピー性喘息患者群 喫煙：記載なし			ションを示した。これは上皮細胞増殖の増強を示している。これらの結果は、アトピー性喘息患者群は健康者とは異なり、O ₃ 誘発酸化ストレス後の上皮細胞の増殖反応を制限できないことを示唆した。
Alexis <i>et al.</i> (2013)	20~33 歳 人数：24 人（男性 11 人、女性 13 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Kim <i>et al.</i> (2011) が採取した喀痰の追加調査	物質：O ₃ 曝露：清浄空気、O ₃ に全員曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：6.6 時間 濃度：0.06 ppm 運動：間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露の直前、直後 ・痰中、好中球、自然免疫受容体 (CD11b, CD14, CD16, CD86, HLA-DR, CD54)細胞表面発現、マクロファージ貪食能、炎症サイトカイン(IL-8,IL-1β,IL-6, ヒアルロン酸, TNF-α)：曝露終了 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・低濃度の O₃ 曝露による好中球の反応が遺伝的因子によって変化すると仮説を検討した。 ・O₃ に対する好中球の反応の強さ（好中球割合の増加）から被験者を O₃ 反応群 13 人、非反応群 11 人に分類した。O₃ に対する FEV₁ の反応（清浄空気に対する反応からの変化率）は O₃ 反応群と非反応群で有意な差は無かった。 ・O₃ 非反応群と比較して O₃ 反応群が <i>GSTMI</i> 欠損型を有する OR は 13(95% CI: 1.071, 157.8)と推定され、有意なオッズ上昇であった。<i>NQO1</i> の遺伝子多型、<i>TNFA</i> 遺伝子多型と好中球反応との有意な関連は認められなかった。 ・清浄空気曝露と比較して、O₃ 曝露による有意な上昇が認められたサイトカインは反応群、非反応群とも IL-8 のみであった。 ・反応群において O₃ によるマクロファージ及び単球の細胞表面免疫受容体発現(マクロファージ：CD11b, CD14, CD16。単球：HLA-DR, CD86, CD54)の亢進が認められたが、非反応群では認められなかった。 ・<i>GSTMI</i> が喘息悪化のリスク因子であることから、以上の結果は酸化ストレスの遺伝的修飾因子がアレルギー性気道疾患患者における O₃ の健康影響を調整するとの仮説を裏付けた。
Barath <i>et al.</i> (2013)	26±3 歳 人数：男性 40 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：DE, O ₃ 曝露：DE 過空気曝露群 10 人、O ₃ 過空気曝露群 30 人を、二重盲検、無作為順に 2 週間以上の間隔を空けて午前中に DE 過空気、または O ₃ 過空気をクロスオーバーで曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：DE 1 時間、O ₃ 75 分 曝露濃度：DE 300 μg/m ³ , O ₃ 300 ppb 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 呼吸機能 (FVC,FEV ₁)：曝露前後 (2 時間後)にスパイロメトリー FeNO：呼気流量 10、50、100、270 mL/s で曝露前、曝露後 6、24 時間の時点で測定	<ul style="list-style-type: none"> ・DE または O₃ への曝露が FeNO を増加させ、複数の呼気流量および時点で測定した FeNO はこれらの汚染物質と関連する気道炎症の分布や誘発の違いを反映するとの仮説を検証した。 ・ろ過空気と比較し、DE、O₃ の呼吸機能への影響は認められなかった。 ・O₃ はいずれの呼気流量、測定時点の FeNO にも影響しなかった。 ・DE 曝露は健康者における FeNO 濃度に影響を及ぼすが、O₃ は影響せず、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る。また、複数の呼気流量での FeNO を気管支の様々な部位での炎症反応の非侵襲的指標として用いることが支持される。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Bartoli <i>et al.</i> (2013)	32.9±12.9 歳 人数：120 人(男性 86 人、女性 34 人) 疾患等：喘息患者(中等度) 喫煙：喫煙者 18 人(過去喫煙者 22 人) その他：曝露 2 週間前から通常の喘息治療は行っていない	物質：O ₃ 曝露：清浄空気と O ₃ のクロスオーバー曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm 運動：間欠運動(運動 20 分、休憩 40 分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・症状：曝露前、曝露直後、 ・呼吸機能 (FEV ₁)：曝露前、曝露直後 ・痰の炎症細胞の比率：曝露終了 6 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ FEV₁ 応答者は 47 人であり、好中球応答者は 71 人であった。 ・ FEV₁ 応答者は FEV₁ のベースライン値が低く、吸入コルチコステロイド治療を受けている者は少なかった。 ・ 好中球応答者は年齢が低く、好中球のベースライン値が低く、メサコリンに対する反応性が高かった。 ・ FEV₁ が低く、以前に吸入コルチコステロイド治療を受けていない喘息患者では、より O₃ に対する機能的な反応性が強い傾向があることがわかった。 ・ また、気道炎症のベースラインが低く、気管支過敏性を持つ喘息患者では、O₃ 曝露による好中球の気道反応性が予測因子となるかもしれない。 ・ O₃ 曝露による機能的および炎症性反応の要因はそれぞれ異なることがわかった。
Bosson <i>et al.</i> (2013)	19～32 歳 人数： グループ 1：男性 8 人、女性 5 人 グループ 2：男性 6 人、女性 9 人 グループ 3：男性 10 人、女性 5 人 追加実験：男性 13 人、女性 16 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：グループ 1 は Blomberg <i>et al.</i> (1999)、グループ 2 は Stenfors <i>et al.</i> (2002)、追加実験はグループ 2 に Mudway <i>et al.</i> (2006) を追加	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を二重盲検クロスオーバー試験で曝露 グループ 1：曝露 1.5 時間後観察 グループ 2：曝露 6 時間後観察 グループ 3：曝露 18 時間後観察 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・末梢血中の好中球数、単球数、リンパ球数、血小板数等：グループ 1 は曝露終了 1.5 時間後、グループ 2 は曝露終了 6 時間、グループ 3 は曝露終了 18 時間後 ・生検サンプリングと気管支鏡検査：グループ 1 は曝露終了 1.5 時間後、グループ 2 は曝露終了 6 時間、グループ 3 は曝露終了 18 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露による気道炎症の信頼性の高いバイオマーカーを検討するために、末梢血中の好中球数の増加を観察し、検証を行った ・末梢血中の好中球数は O₃ 曝露終了 1.5 時間後ではろ過空気曝露と比較して有意に減少したが (-1.1x10⁹ cells/L)、曝露終了 6 時間後では有意に増加した (+1.2 x10⁹ cells/L)。なお、曝露終了 18 時間後ではろ過空気曝露と O₃ 曝露で有意な差はみられず、1.5 時間、6 時間でみられた影響は完全に減衰した。O₃ 曝露の影響は、末梢血の単球、リンパ球、血小板の数にはみられなかった。O₃ 曝露後の末梢血リンパ球サブセット (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) にも変化はなかった。 ・ BW、BALF、上皮、粘膜下組織の好中球数について、曝露終了 1.5 時間後ではろ過空気曝露と O₃ 曝露で有意な差はみられなかったが、曝露終了 6 時間後ではろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露で全て有意に増加していた。曝露終了 18 時間後では BW 中および BALF 中の好中球数が O₃ 曝露で有意に増加していた。血管内皮の P-セレクチンと ICAM-1 は、両方とも曝露終了 1.5 時間後および 6 時間後にろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露で有意に増加していた。 ・末梢血と BW の好中球数は、曝露終了 1.5 時間後で負の相関がみられ、血液から気道への好中球の流入が示唆された。また曝露終了 1.5 時間後と 6 時間後の両方で、末梢血と粘膜下組織の好中球数の間に正の相関がみられた。 ・グループ 2 に被験者を 14 人追加し、性別による違いを調べた結果、男女とも、O₃ 曝露終了 6 時間後に好中球の増加が観察された。なお O₃ 誘発性好中球の増加はどの分画において

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>も男女間で有意な差はみられなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康な被験者を対象とした O₃ の急性曝露により全身での好中球の増加が示唆された。これは、肺粘膜と内腔の炎症反応を反映している。この関係は、血中の好中球の増加が、O₃ の肺に及ぼす影響の比較的単純な機能的バイオマーカーとして利用できることを示唆した。
Dokic and Trajkovska-Dokic (2013)	<p>19～43 歳 人数：10 人（男性 5 人、女性 5 人） 疾患等：全員が草花粉に対して皮膚反応性を伴うアレルギー性鼻炎あり 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：O₃ 曝露：ろ過空気、O₃ を草花粉シーズン前とシーズン中に二重盲検で無作為順に曝露 曝露パターン：単回曝露 時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：安静 換気量：記載なし</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF 中の炎症メディエーター（ヒスタミン、ECP、MPO、総タンパク質、アルブミン）：曝露直前、曝露後 0、30、60、120、240、および 360 分 ・NLF 中の細胞数（好中球、好酸球、上皮細胞）：曝露直前、曝露後 0、360 分</p>	<ul style="list-style-type: none"> 鼻気道に対する環境中の O₃ の影響について取り組み、アレルギー性粘膜に対する O₃ の影響を評価した。 炎症メディエーターについては、花粉シーズン中において、ろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露で NLF 中のヒスタミン、MPO、ECP、総タンパク質、アルブミンが有意に増加した。花粉シーズン外でも、ろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露により NLF 中総タンパク質レベルおよびアルブミンレベルが有意に増加した。 細胞数については、花粉シーズン中において、ろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露後 0 分および 360 分の時点で NLF 中の好中球の有意な増加が観察されたが、好酸球および上皮細胞は、O₃ 曝露後の 360 分の時点でのみ有意に増加した。花粉シーズン外において、NLF 中の好中球はろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露後 0 分および 360 分の時点で有意に増加したが、上皮細胞は O₃ 曝露後 360 分の時点でのみ有意に増加した。 NLF 中における MPO と ECP の放出によって証明されるように、O₃ は鼻への好中球と好酸球の動員と活性化を誘発すると考えられる。花粉シーズン中の既存のアレルギー性粘膜炎症は、特に曝露後 6 時間の好酸球と好中球の動員に関連して、O₃ に対する反応を悪化させる。
Hatch et al. (2013)	<p>平均年齢 (i)ラベル体 O₃ 曝露：26.4 歳 (ii)安静時 O₃ 曝露：25.2 歳 人数：男性(i)8 人、(ii)68 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：ラベル体 18O₃、O₃ 曝露：(i)2 週間以上の間隔をあけて、空気、18O₃ を曝露。 (ii)安静時 O₃ 曝露：被験者を 5 群に分け、空気、4 種濃度の O₃ のいずれかを 1 回曝露。 パターン：単回曝露 曝露方式(i)フェイスマスクでの曝露、(ii)チャンバー曝露 曝露時間：2 時間 濃度：(i)0.4 ppm 18O₃(ii) ~0.4 ppm の 4 濃度 運動：運動なし</p>	<p>組織：呼吸器、血液 観察： (i)・換気関連指標：曝露中 ・NLF、BLF、BALF：曝露後 1 時間以内。 ・静脈血採取：曝露前、曝露後 1 時間以内 (ii)・呼吸機能：曝露前、曝露開始 1、2 時間後 エンドポイント： (i)・換気関連指標：fR、吸気（容量、時間）、呼気（時間）、全呼吸（時間）、VE、O₃ 吸入率</p>	<ul style="list-style-type: none"> (i) 18O₃ 曝露による 18O₃ 取り込み率は 79.9% で、空気曝露と比較し VE、吸気量、吸気時間、呼気時間に有意な変化はなかった。既存研究の間欠運動中の休憩時と比較して VE、呼吸空気量は低かった。 BALF 細胞中 18O 濃度は運動中曝露の 1/5 で曝露中に吸入した O₃ 量に正比例した。既存研究のラットでの結果と比較すると、ラットとヒトはほぼ同じ濃度の 18O を BALF 細胞中に蓄積し、肺胞 O₃ 用量は同程度となるのが分かった。 血漿および赤血球では、既存研究の運動下曝露と同様、18O の増加を示さなかった。 BALF 中の総細胞数は空気曝露と比較し O₃ により有意に減少し PMN 割合はわずかだが有意に増加したが、その他の細胞割合、BALF 上清中のサイトカイン、酵素、抗酸化物質

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：(i)平均 8.3 L/min、(ii)記載なし	<ul style="list-style-type: none"> • BALF、赤血球中、血漿中の 180 濃度 • BALF：細胞数、サイトカイン、酵素、マクロファージ貪食能 • NLF、BALF、BLF：タンパク質、抗酸化物質 (ii)FEV ₁	<p>については、有意な変化は認められなかった。PMN 割合の増加は既存研究での運動下 O₃ 曝露で約 5 倍大きかったが、総細胞数減少率は同程度であった。タンパク質は運動下 O₃ 曝露では空気曝露の 2 倍に増加したが安静時 O₃ 曝露では変化しなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> • BALF 中の菌貪食マクロファージ割合は空気曝露と比較し O₃ により約 20% 低下したが、菌の細胞数比への影響はなかった。 • (ii)曝露開始から 1 時間時点および曝露終了時点の FEV₁ 変化率を線形回帰すると、いずれも O₃ 曝露 1 ppm 当たり約 6.5% 減少の勾配となったが、1 時間時点の勾配はゼロと有意差がなく、終了時点で辛うじてゼロではなくなった。既存研究の運動時曝露では、空気曝露との有意差が認められる最低 O₃ 濃度は 0.12 ppm であったが、安静時曝露ではいずれの濃度でも空気曝露との有意差はなかった。 • 以上の結果から既存研究の運動下曝露で認められた肺胞 O₃ 用量及び O₃ 毒性は、安静時曝露では大きく低減し、運動の寄与が大きいことが確認された。ヒトとラットで安静時 O₃ 曝露による肺胞 O₃ 用量は同程度であり、ラットの吸入データをヒトへ外挿し得ることが裏付けられた。
Fry <i>et al.</i> (2014)	18~37 歳 人数：20 人（男性 9 人、女性 11 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：O ₃ 0.4 ppm パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.4 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：30~40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 喀痰中のマイクロ RNA、好中球、マクロファージ、好塩基球、リンパ球、気管支上皮細胞：曝露 48 時間前、曝露 6 時間後に喀痰を採取 	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ の吸入曝露がヒト気管支気道内のマイクロ RNA 発現プロファイルを有意に変化させるか調査した。 • 被験者 20 人中 17 人は O₃ 曝露後に好中球の割合が増加し、3 人は好中球の割合が減少した。 • O₃ 曝露により喀痰中の 10 種のマイクロ RNA、すなわち miR-132、miR-143、miR-145、miR-199a*、miR-199b-5p、miR-222、miR-223、miR-25、miR-424、および miR-582-5p の発現レベルが有意に増加した。miRNA とその予測されるターゲットは、炎症や免疫関連疾患など、さまざまな生物学的機能や疾患の特徴と関連していた。 • O₃ 吸入曝露は、炎症および免疫応答シグナル伝達に関連する一部マイクロ RNA 発現プロファイルを乱すことが示された。
Arjomandi <i>et al.</i> (2015)	平均 31.8±7.6 歳 人数：26 人(男性 13 人、女性 13 人) 疾患等：健康者と軽度喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：0ppb、100ppb、200ppb の O ₃ を無作為順に曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0ppb、100ppb、200ppb	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： <ul style="list-style-type: none"> • 血圧、心拍、HRV：曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> • O₃ 曝露の結果、用量依存的な、呼吸機能の低下、気道の損傷（BALF 中タンパク質の増加）及び炎症反応（BALF 中好中球、好酸球、炎症性サイトカインの増加）がみられた。 • 直線回帰分析の結果、曝露終了 20 時間後の血清中 CRP は O₃ 曝露に対し、用量依存的に増加していた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：20 L/min/m ²	<ul style="list-style-type: none"> 血液(全身系炎症マーカー、血管容量及び血圧制御(アンジオテンシン変換酵素)、凝固系バイオマーカー):曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 呼吸機能 (FEV₁、FVC、FEV₁/FVC):曝露直前、曝露終了直後、曝露終了 20 時間後 BALF(炎症マーカー):曝露終了 20 時間後 	<ul style="list-style-type: none"> HRV は、直線回帰分析の結果、O₃ 曝露濃度と曝露終了直後、曝露終了 20 時間後の低周波数成分(LF)と高周波数成分(HF)の比率 (LF/HF) との間に有意な関係が認められ、O₃ 濃度上昇に伴い LF/HF は有意に上昇した。また、O₃ 曝露濃度と曝露終了 20 時間後の HF の補正值との間にも関連が認められ、O₃ 濃度上昇に伴い HF は有意に減少した。このことから、O₃ 曝露は用量依存的に交感神経緊張を増加させることが示唆された。 血圧及び凝固系バイオマーカーについては、O₃ 曝露の影響はみられなかった。 O₃ による呼吸機能低下や BALF 中の炎症系マーカーの増加と血清 CRP の増加、HRV 周波数指数の変化との間に有意な関連は認められなかったが、HRV と CRP は、年齢と O₃ 濃度を調整後は互いに関連性を示した。
Hoffmeyer <i>et al.</i> (2015)	21~29 歳 人数：10 人（男性 5 人、女性 5 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：Hoffmeyer <i>et al.</i> (2013)の被験者の一部に対する追加調査	物質：O ₃ 曝露：0.04 ppm O ₃ （疑似曝露）、0.24 ppm O ₃ に盲検クロスオーバーで曝露 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：0.04 ppm、0.24 ppm 運動：曝露中、2 時間目と 4 時間目に運動 20 分 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・EBC-pH、FeNO：曝露前、曝露直後、曝露 16 時間後	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 誘発性の気道炎症のバイオマーカーとして、気道の酸性化を表す EBC の pH と FeNO を評価することを目的とした。 O₃ 曝露直後、EBC-pH は曝露前と比較して疑似曝露群と曝露群の両群で上昇した。一方 16 時間後では変化はみられなかった。 疑似曝露で調整した EBC-pH は、曝露前と比較して O₃ 曝露直後および 16 時間後の両条件で低下した (netΔpHpost-0.38%、netΔpH16h-0.23%)。 疑似曝露で調整した FeNO 値は、曝露前と比較して O₃ 曝露直後に有意に低下したが 16 時間後の低下は有意ではなかった (net-ΔFeNOpost-17.5%、net-ΔFeNO16h-9.4%)。 O₃ 曝露は酸化的負荷を与え、ROS と NO 間の反応が FeNO レベル低下の原因となる可能性がある。
Holland <i>et al.</i> (2015)	18~50 歳 人数：22 人（男性 10 人、女性 12 人） 疾患等：健康者(軽度喘息患者 10 人) 喫煙：非喫煙者(過去 6 ヶ月の喫煙無し、生涯 0.5 箱・年未満)	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、100、200 ppb O ₃ の 3 種類の曝露をそれぞれ 3 週間以上の間隔を空けて無作為順に実施 パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：100、200 ppb 運動：間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・細胞質分裂阻害小核 Cytome アッセイ（細胞遺伝学的バイオマーカー(小核、核質架橋の頻度、複製指数(Replicative index))、核内倍加(核芽)、細胞毒性(アポトーシス細胞、壊死細胞)）：曝露直前、曝露終了 20 時間後に採血し細胞質分裂阻害小核 Cytome アッセイ	<ul style="list-style-type: none"> O₃ 曝露により被験者の末梢血リンパ球において細胞遺伝学的傷害が生じるか否かを検討した。 O₃ 吸入曝露により小核、ないし小核 2 以上の細胞の割合の濃度依存性の有意な上昇、アポトーシス細胞数の上昇が認められた。ベースラインから曝露後の小核誘発変化は 100 ppb O₃ ではろ過空気の約 2 倍、200 ppb O₃ では約 7 倍であった。BALF 中の好中球数はろ過空気曝露と比較し 100 ppb O₃ 曝露により上昇し、200 ppb では更に上昇した。好中球数の増加と O₃ 曝露による細胞遺伝学的傷害への相乗的影響の有無を調べるため一般化ロジスティック回帰モデルを用いた結果、それぞれ小核頻度上昇との有意な関連が認められたが互いに独立した影響であった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			<ul style="list-style-type: none"> ・血圧、HR、心電図：曝露前、曝露直後、曝露終了 20 時間後 ・BAL 採取、気管支鏡検査：曝露終了 20±1 時間後 ・呼吸回数：運動期間開始 10、20 分後 	<ul style="list-style-type: none"> ・ろ過空気の下での運動後にも小核、核質架橋の頻度、アポトーシス、壊死細胞数の有意な上昇が認められ、運動も重要な酸化ストレス誘発要因であることが示唆された。O₃ 曝露による濃度依存性の細胞遺伝学的傷害が示された。
Holz <i>et al.</i> (2015)	<p>20～48 歳 人数：24 人（男性 12 人、女性 12 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者（過去 1 年喫煙なし、かつ生涯喫煙量 < 1 箱・年） その他：ベースライン 24 人、2.8mg16 人、5.5mg18 人、11.0mg18 人、3 種類すべてを実施しデータを得られたのは 12 人。</p>	<p>物質：O₃、PUR118 曝露：ベースラインの O₃ 曝露 (PUR118 投与無し) 及び PUR118 事前投与 + O₃ 曝露 (PUR118 投与量 2.8、5.5、11.0mg の 3 種類) を単盲検、無作為順で 2 週間以上の間隔を空け実施。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：250ppb 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：20 L/min/m²</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV₁、FVC)：O₃ 曝露前、O₃ 曝露開始から 1、2、3、6、24 時間後(ベースライン曝露後は 6 時間時点のみ)、最終 O₃ 曝露 2 週間後 ・喀痰中の総細胞数、細胞分画、痰上清 IL-8、MMP(matrix metalloproteinase)-9、IL-6、IL-1β：O₃ 曝露前(第 1 回 PUR118 投与後 1 時間以内)、O₃ 曝露開始 6 時間後に痰採取 ・血液中 CD14+単球、好中球、CD11b+好中球、CRP、CC16：ベースライン曝露前、サルブタモール投与 75 分後、O₃ 曝露前(第 1 回 PUR118 投与後 1 時間以内)、O₃ 曝露開始 7、24 時間後(ベースライン曝露後は 7 時間時点のみ)、最終 O₃ 曝露 2 週間後に採血 ・バイタルサイン：第 1 回 PUR118 投与前、投与後 1 時間以内、第 3 回投与前、最終 O₃ 曝露 2 週間後 ・HR：曝露中連続測定 ・血圧：曝露中 30 分毎</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・健康者における O₃ 誘発性気道炎症に対する PUR118 の保護効果と PUR118 投与量増加時の安全性について評価した。 ・PUR118 投与無しの O₃ 曝露後、曝露前と比較し、喀痰中の好中球数及び割合、CD14+単球数及び割合、喀痰上清中の IL-1β、IL-6、IL-8、MMP-9 濃度は有意に上昇した。3 種類の PUR118 投与を実施した 12 人について、PUR118 の投与量は、喀痰中の好中球の割合に影響を与えなかった。 ・高 PUR118+O₃ 曝露を実施した 16 人について PUR118 投与無しの O₃ 曝露と比較すると、喀痰中のマクロファージ数、割合の低下、血中の好中球の減少、血中の CD14+細胞の増加が認められた。 ・O₃ 曝露は喀痰中の炎症パラメータに有意な上昇を生じさせた。曝露前の PUR118 投与が O₃ 誘発性気道炎症に与える影響はわずかであった。PUR118 投与量を増やしても安全であった。
Leroy <i>et al.</i> (2015)	<p>32.5±7.6 歳 人数：19 人（男性 10 人、女性 9 人） 疾患等：健康者(軽度喘息 7 人。アトピー 15 人)</p>	<p>物質：O₃ 曝露：清浄空気、100、200ppb O₃ の 3 種類の曝露を二重盲検、無作為順に 3 週間以上の間隔を空けて実施</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察： BAL 細胞数、BAL 細胞遺伝子およびタンパク発現：曝露終了 20 時間後 BAL 採取</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ 曝露により誘発される酸化ストレスおよび損傷に関する生物学的プロセス、特に炎症収束と組織修復の促進機構について明らかにすることを目的とした。 ・O₃ 曝露により BAL で採取した好中球数および好酸球数は直線的に増加したが、マクロファージ、リンパ球、上皮細胞、

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者(6ヶ月以内の喫煙無し、生涯1/2箱・年未満)	パターン：延長曝露 曝露時間：4時間 濃度：0、100、200ppb 運動：間欠運動(運動30分、休憩30分) 換気量：20 L/min/m ²		扁平上皮細胞、赤血球の数に変化はみられなかった。 • O ₃ 曝露は用量依存的にケモカインやサイトカインの分泌、活性、受容体結合といった生物学的経路を亢進させ、喘息の被験者では炎症誘発、基質分解、リモデリングシグナルの上昇を促す多数の遺伝子発現の上昇がみられた。また O ₃ 曝露により最もアップレギュレーションがみられたのはオステオポンチンの遺伝子であり、BALF中のオステオポンチンは O ₃ 曝露によりタンパク質レベルで用量依存的に増加した。
Bennett <i>et al.</i> (2016)	18~35歳 人数：女性40人 疾患等：健康者、メサコリン陽性反応者は除外 喫煙：非喫煙	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を2週~6ヶ月空け二重盲検クロスオーバー曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0、0.4 ppm 運動：間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量：20~30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： • 呼吸パターン(VT、呼吸回数)：曝露中 • 呼吸機能：トレーニング時、曝露前、曝露直後(ボディプレチスモグラフィ、スパイロメトリー)、曝露20時間後(スパイロメトリー) • 気管支反応性 (FEV ₁ 低下率が20%となるメサコリン用量PD ₂₀)：トレーニング時(曝露、運動無し)、曝露3時間後 • 炎症マーカー・肥満マーカー(血漿、痰のCRP、レプチン、アディポネクチン、IL-6、IL-1β、IL-8、TNF-α、痰の細胞分画)：トレーニング時、曝露4時間後に痰吸引、曝露前、曝露4、20時間後に採血 • 症状：曝露直後	• O ₃ 曝露によって生ずる呼吸機能、気道反応性、炎症反応に対する肥満の影響について検討した。 • 肥満群、正常体重群ともに O ₃ 曝露により、FVC、FEV ₁ 、IC、SGawは清浄空気曝露と比較し有意に低下した。両群間の有意な差が認められたのは FVCのみで肥満群で低下した。ベースラインの TLCは肥満群が正常体重群よりもわずかに大きい、O ₃ 曝露後の TLC低下率は同程度であった。肥満群、正常体重群ともにメサコリン反応者数は O ₃ 曝露後6人、清浄空気曝露後2人で両群に差は無く、反応者の PD ₂₀ にも差は認められなかった。呼吸パターンについて、O ₃ 運動時の sigh(VTが中央値の2.5倍以上の呼吸)回数は正常体重群で肥満群の約2倍となり有意に多かった。O ₃ 曝露中の咳回数が清浄空気よりも増加したのは正常体重群のみであった。 • 痰の好中球の濃度、割合は O ₃ 曝露後に両群で上昇したが、群間の差はなかった。正常体重群において O ₃ 曝露後の痰中の IL-6が清浄空気曝露後よりも有意に上昇し、肥満群では O ₃ 曝露後に上昇の傾向がみられたが、群間の差はなかった。 • 両群とも血漿中の IL-6は O ₃ 曝露4時間後、有意に上昇し20時間後には曝露前のレベルに戻った。4時間後の IL-6濃度は肥満群で正常体重群よりも有意に高かった。血漿中のレプチン、TNF-α濃度は肥満群でのみ O ₃ 、清浄空気の曝露後に低減しており、運動または時間の影響が示唆された。 • O ₃ 曝露によって生ずる呼吸機能、気道反応性、炎症反応に対する肥満の影響は極わずかなものであった。
Frush <i>et al.</i> (2016)	18~35歳 人数：34人(男性28人、女性6人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：FAとO ₃ 曝露をクロスオーバーで21日間以上あげ曝露。BALFから単離したマクロファージを2時間培養し、(1)生理食塩水、(2)LPS、(3)phorbol-12-myristate-13-	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： • BALF中肺泡マクロファージの TNF-α、CD14、TLR4の mRNA発現：曝露終了18時間後にBALFを採取。	• 環境レベルの O ₃ の吸入が LPSによるバクテリア刺激に対するヒト肺泡マクロファージの生体外反応を増強させるとの仮説を検証することを目的として、O ₃ 急性曝露後の健康な被験者由来のマクロファージの LPS刺激に対する生体外反応について調べた。 • O ₃ 吸入後に単離した肺泡マクロファージの TNF-α mRNA発現はろ過空気吸入後と比較して亢進し、LPSチャレンジ、

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		acetate (PMA) で刺激し 2 時間後に mRNA を分析。 パターン：延長曝露 曝露時間：135 分間 濃度：0.2 ppm 運動：間欠運動 (2~3 miles/h の歩行) 換気量：記載なし		PMA チャレンジに対する反応の増強が認められた。また、O ₃ 吸入後に単離した肺胞マクロファージの TLR4、CD14 の mRNA 発現についてもろ過空気吸入後と比較し亢進した。これらの O ₃ への生物学的反応には大きな個人差が認められた。 ・これらの結果から O ₃ が健康者において肺自然免疫を増強することが裏付けられた。
Stiegel <i>et al.</i> (2016)	平均 26.2~27.3 歳 人数：15 人 (男性 11 人、女性 4 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：DE、O ₃ 曝露：1 日目に DE、O ₃ 、DE+O ₃ 、FA のいずれかを曝露、2 日目に O ₃ を曝露、3 日目に健康診断を行う 4 種類の曝露プロトコルを二重盲検クロスオーバーで無作為順に 13 日以上の間隔をあけて実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：DE:300 µg/m ³ 、O ₃ : 0.3 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：25 L/min/m ²	組織：循環器 エンドポイント、観察： ・血漿中の炎症性サイトカイン濃度 (IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13、IFN-γ、TNF-α)、白血球 (リンパ球、単球、好中球) 数および割合：1 日目の曝露前後、2 日目の O ₃ 曝露前 (1 日目の曝露 22 時間後)	<ul style="list-style-type: none"> DE、O₃ 及びその複合曝露が炎症性サイトカイン、白血球の発現に影響を及ぼすか、その影響が曝露 22 時間後まで持続するかを調べた。 血漿中サイトカイン濃度の中央値については、O₃ 曝露後、IL-2、IL-5、IFN-γ、TNF-α が有意または有意に近い低下を示したが、曝露 22 時間後には IL-2 以外は曝露前のレベルに戻った。曝露 22 時間後の IL-2 濃度は曝露前より有意に低く、曝露直後との有意な差はなかった。DE 曝露後、IL-5、IFN-γ、TNF-α は有意な低下を示したが曝露 22 時間後には曝露前のレベルに戻った。DE+O₃ 複合曝露では IL-5、IL-12p70、IFN-γ、TNF-α が有意に低下し、このうち IFN-γ、TNF-α の低下は曝露 22 時間後まで持続した。 白血球数については、リンパ球数はろ過空気、O₃、DE の曝露後に低減したが、DE+O₃ 曝露後には変化しなかった。単球数は O₃、DE の曝露後上昇したが、ろ過空気、O₃+DE 曝露後低下した。好中球数はいずれの曝露でも上昇し、DE、DE+O₃ の曝露後の上昇は有意であった。白血球中の割合については、リンパ球はすべての曝露で、単球はろ過空気、DE+O₃ で曝露後の有意な低下がみられ、好中球はすべての曝露で曝露後の有意な上昇がみられた。ろ過空気、O₃、DE の曝露 22 時間後には有意な変化はみられなかったが、DE+O₃ 曝露 22 時間後にはリンパ球割合の有意な低下、好中球割合の有意な上昇が認められた。 DE+O₃ 曝露についてサイトカイン、白血球間の相関を調べたところ、IFN-γ は IL-4 と負の相関があった。曝露後の IFN-γ は曝露後の好中球割合と正の相関、曝露後のリンパ球割合と負の相関があり、曝露後および曝露 22 時間後の TNF-α は曝露後および曝露 22 時間後の単球割合と負の相関があった。 環境中曝露と心肺影響との間に観察された関連は、炎症反応メカニズムを介している可能性が示唆された。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Frampton <i>et al.</i> (2017)	55～70 歳 人数：87 人（男性 35 人、女性 52 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：MOSES 研究	物質：O ₃ 曝露：0.00 ppm、0.070 ppm、0.12 ppm O ₃ を 2 週間以上の間隔をあけ無作為順に二重盲検クロスオーバーで曝露。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.00 ppm、0.070 ppm、0.12 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：15～17 L/min/m ²	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・HRV、再分極、ST 部分の変化、不整脈：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで ・炎症および酸化ストレスマーカー（CRP、IL-6、8-イソプロスタタン、ニトロチロシン、P-セレクチン）：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで ・血管機能（上腕動脈の血圧、血流依存性血管拡張反応[FMD]、血漿中エンドセリン-1 [ET-1]）：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで ・血中の単球-血小板抱合体数、血小板活性化マーカー、血漿中の血栓症マーカー（vWF、フィブリノゲン、およびマイクロパーティクル関連組織因子活性 [MP-TFA]）：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで ・呼吸機能（FEV ₁ 、FVC、FEV ₁ /FVC、FEF _{25-75%} ）：曝露前日、当日、曝露後 22 時間の時点まで ・気道上皮細胞損傷マーカー（血漿中 CC16 および喀痰総タンパク質の増加）、喀痰中の肺炎症マーカー（PMN、IL-6、IL-8、および TNF-α）：曝露後 22 時間の時点で喀痰採取	・健康な高齢者について、O ₃ 短期曝露の呼吸器及び心血管系への影響を評価することを目的として調査を行った。 ・O ₃ 曝露は、HRV 等の自律神経機能、T-波の振幅等の再分極、ST 部分の変化、不整脈のいずれのエンドポイントにも有意な影響を引き起こさなかった。 ・O ₃ 曝露は全身性炎症の主要エンドポイント（CRP）および血管機能の主要エンドポイント（収縮期血圧および FMD）または全身性炎症および酸化ストレスの副次的エンドポイント（IL-6、P-セレクチン、および 8-イソプロスタタン）に有意な変化を引き起こさなかった。O ₃ 曝露は血漿中 ET-1 の有意な増加とニトロチロシンの有意な減少を引き起こした。また、O ₃ 曝露は血栓形成促進の主要エンドポイントである MP-TFA および単球-血小板抱合体数や、血栓形成促進の副次的エンドポイントである血小板活性化マーカー、循環マイクロパーティクル、vWF、フィブリノゲンに影響を及ぼさなかった。 ・FEV ₁ と FVC は、0 ppb 曝露 15 分後に有意に増加し、曝露終了 22 時間後も有意に増加したままだった。FEV ₁ および FVC の増加は、70 および 120 ppb の O ₃ への曝露では用量依存的に減衰した。120 ppb O ₃ 曝露により、曝露終了 22 時間後の喀痰中 PMN の割合が 0 ppb と比較して有意に増加した。血漿中 CC16 も 120 ppb O ₃ 曝露後に有意に増加した。喀痰中 IL-6、IL-8、および TNF-α 濃度に有意な変化は認められなかった。被験者の性別、年齢、GSTM1 遺伝子型は、O ₃ 曝露に対する呼吸機能、喀痰中 PMN 割合、血漿中 CC16 の反応に影響を与えなかった。 ・健康な高齢者を被験者とした本研究では、O ₃ 曝露により呼吸機能の濃度依存的な低下が生じ、気道の炎症と損傷の証拠が示されたが、心血管機能への影響に関する説得力のある証拠は得られなかった。強力な血管収縮作用を示す ET-1 の血漿濃度は、O ₃ 曝露により上昇したが、血圧や FMD、その他の血管機能マーカーには影響がみられなかった。ニトロチロシンの血中濃度は、O ₃ 曝露とともに減少した。これらの結果は、本研究の健康な高齢者における低濃度の O ₃ 曝露が急性心血管系影響を誘発するとした仮説を支持しなかった。健康な高齢者のみを対象としたことはこの研究デザインの限界であり、一般化するには影響を与える可能性がある。より高い O ₃ 曝露濃度またはより長期の曝露による影響の可能性、または高血圧や糖尿病などの心血管系

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				の基礎疾患のある被験者がこれらの条件下で影響を示す可能性を排除することはできない。
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	22.9～30.5 歳 人数：15 人（男性 11 人、女性 4 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：Madden <i>et al.</i> (2014)、Stiegel <i>et al.</i> (2016)と同じデータ	物質：O ₃ 、DE 曝露：ろ過空気、DE、O ₃ 、DE+O ₃ を無作為順に二重盲検クロスオーバーで約 2 週間あけ曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ 0.3 ppm、DE 300μg/m ³ 、O ₃ 0.3 ppm+DE 300μg/m ³ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV _{1.0} 、FVC：曝露前、曝露直後 ・収縮期血圧（SBP）と拡張期血圧（DBP）：曝露前、曝露直後 ・血中炎症性サイトカイン（IL-1β、2、4、5、8、10、12p70 および 13、IFN-γ、TNF-α）：曝露前、曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ と DE の相乗効果を把握することを目的とした。 ・呼吸機能への影響については、Madden <i>et al.</i> (2014)、血中炎症性サイトカインへの影響については、Stiegel <i>et al.</i> (2016)参照。 ・血圧への影響については、ろ過空気曝露、DE 曝露、O₃ 曝露では影響がみられず、O₃+DE 曝露では、SBP が有意に低下した。また、<i>GSTM1</i> 遺伝子型による反応の違いはみられなかった。 ・O₃+DE 曝露後の血中炎症と SBP の間に有意な負の相関関係があった。これらの結果は、2 つの Th1 由来サイトカイン（IL-8 および IFN-γ）が血圧の変化を促進している可能性があることを示唆しているが、この関係についてはさらに調査する必要がある。O₃+DE 曝露後の SBP の有意な低下がみられたが、その反応は、個人により異なった。<i>GSTM1</i> 遺伝子型は、反応に影響を及ぼさなかったがより大きなデータセットでの検証が必要である。
Speen <i>et al.</i> (2016)	記載なし 人数：9～11 人（性別記載なし） 疾患等：健康者 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 曝露：FA、O ₃ 曝露を無作為順に 2 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm 運動：運動あり（詳細記載なし） 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF 中のオキシステロール類 濃度：曝露終了 1 時間後、24 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃ を吸入すると、気道上皮細胞膜のコレステロールまたは肺表面の液相と相互作用して、化学的に反応性の高いオキシステロールを生成するが、O₃ 由来のオキシステロールが分子機能に影響するメカニズムは不明であることから、ヒト気管支上皮 16HBE 細胞を用いた実験、マウスを用いた動物実験を実施し、さらに人志願者を対象としてオキシステロールの生成状況を調査した。 ・その結果、人志願者では、O₃ 曝露により曝露終了 1 時間後の BALF では、オキシステロールであるエポキシコレステロール-β (β-EpCh)、セコステロール A (Seco A) が FA 曝露に対し、有意に増加した。エポキシコレステロール-α (α-EpCh) は、増加の傾向がみられ (p<0.1)、セコステロール B (Seco B) は有意な差はみられなかった。曝露終了 24 時間後には、BALF 中のオキシステロール濃度はベースライン時と同じレベルに戻っていた。 ・BALF の総コレステロール濃度は、FA 曝露と O₃ 曝露で有意な差はみられなかった。
Arjomandi <i>et al.</i> (2018)	55～70 歳 人数：87 人（男性 35 人、女性 52 人） 疾患等：健康者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、70 ppb O ₃ 、120 ppb O ₃ を無作為順二重盲検で 2 週間以上空けクロスオーバー曝露。曝	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能：曝露 10 分前、曝露 15 分後、曝露翌日(22 時間後)	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢の健康者に対する O₃ 曝露による呼吸器影響を多施設研究によって明らかにすることを目的とした。 ・FEV₁、FVC は曝露前と比較してろ過空気曝露後に上昇していた。O₃ 曝露直後の上昇は O₃ 濃度に依存して抑制され、曝

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者 その他：MOSES 研究	露セッションは曝露の前日、当日、翌日の3日間 パターン：延長曝露 曝露時間：3時間 濃度：0、70、120ppb 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：15～17 L/min/m ²	臓器：エンドポイント ・気道炎症マーカー(痰中の好中球数、割合、IL-6、IL-8、TNF- α 、総タンパク質)：曝露翌日に痰の吸引 ・気道上皮傷害マーカー(血漿中のCC16)：曝露前日、曝露4時間後、曝露翌日に採血 ・症状：曝露直前、曝露終了10分前、曝露4時間後、曝露翌日(22時間後)	露 22 時間後にも同様の濃度依存性の上昇抑制が認められた。混合影響モデルによる解析ではろ過空気曝露と比較し 70 ppb O ₃ 曝露の FEV ₁ 、FVC への影響は有意ではなく、120 ppb O ₃ 曝露の影響は有意であった。 ・曝露翌日の痰中の好中球割合は O ₃ 濃度に依存した上昇を示した。混合影響モデルによる回帰解析では 120 ppb ではろ過空気曝露と比較し 8.16%(95%CI: 2.84, 13.48)上昇したが、70 ppb ではろ過空気曝露と有意な差は無かった。好中球数は O ₃ 濃度依存性の有意ではない上昇を示した。炎症性サイトカイン(IL-6、IL-8、TNF- α)、総タンパク質には有意な差は無かった。血漿中 CC16 は曝露前と比較し、曝露 4 時間後 70、120 ppb O ₃ では上昇したが、ろ過空気曝露では差が無く、曝露 22 時間後はすべての濃度で上昇した。混合影響モデルによる解析では、O ₃ 濃度依存性の有意な上昇を示した。これらの O ₃ 曝露の影響に <i>GSTM1</i> の遺伝子型による差はみられなかった。 ・環境大気中の濃度に近い O ₃ 曝露によって、高齢健康者の呼吸機能変化、気道傷害、気道炎症が引き起こされていた。
Cheng <i>et al.</i> (2018)	成人 人数：男女 23 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：Devlin <i>et al.</i> (2012)と同じ被験者	物質：O ₃ 曝露：ろ過空気、O ₃ を4週以上空けてクロスオーバー曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0、0.3 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：25 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・BALF中の134種類の代謝物プロファイル(メタボロミクス)：O ₃ 曝露1、24時間後にBALF採取(それぞれ9、23人)	・ろ過空気と比較し O ₃ では曝露1時間後、28代謝物質に有意な発現差が認められ、部分的最小二乗判別解析ではろ過空気と O ₃ で分離が認められた。1代謝物質を除き O ₃ 曝露後の方が濃度が高く、平均約1.77倍(範囲1.15～2.92)であった。これらの変化は解糖及び抗酸化反応と関連し、酸化ストレスに対する細胞反応の一つとしてエネルギー消費が急増していることが示唆された。 ・曝露24時間後には部分的最小二乗判別解析によると O ₃ とろ過空気では分離がみられたが1時間後と比べると明確ではなかった。41代謝物質に発現差がみられ、その多くはアミノ酸でありタンパク質分解促進と関わっていた。脂質膜代謝回転と関連する変化も認められた。代謝物質濃度は平均1.40倍(範囲1.13～1.84)であった。これらの遅発性変化は気道組織修復の進行とも一貫していた。

1.4. 呼吸器への複合曝露影響

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Hackney <i>et al.</i> (1975)	29～49 歳 人数：男性 8 人 疾患等：健康者 4 人と高 反応者 4 人 喫煙：喫煙者と非喫煙者	物質：ろ過空気、O ₃ 、NO ₂ 、CO 曝露：各週第 1～3 日はろ過空気、第 4～5 日は下記の曝露 ・健康者：第 1 週 O ₃ 、第 2 週 O ₃ + NO ₂ 、第 3 週 O ₃ +NO ₂ +CO ・高反応者：第 1 週 0.50 ppm、第 2 週 0.25 ppm、第 3 週 0.37 ppm の O ₃ パターン：反復曝露 曝露時間：4 時間/日、5 日/週、3 週 間連続。 濃度： 健康者：0.50 ppm O ₃ 、0.30 ppm NO ₂ 、30 ppm CO 高反応者：0.25 ppm O ₃ 、0.37 ppm O ₃ 、 0.50 ppm O ₃ 運動：記載なし 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、Vmax50、 Vmax25、RT、CV、∠N2、Vtg、 RV、TLC、Raw、COHb、VO ₂ 、 静/動肺コンプライアンス、CO 肺拡散能(:Dlco))：観察時点記 載なし ・症状：曝露中、曝露当日曝露終 了後、曝露翌朝	<ul style="list-style-type: none"> 健康者群では、いずれの曝露でも呼吸機能の変化や症状はほとんどなかった。 高反応者群では 0.5 ppm O₃ 曝露で全員がろ過空気と比較し顕著な症状スコア増加および呼吸機能の低下を示し、身体状態が悪化した。症状は曝露終了後すぐにおさまるが一部持続した。このような影響は 0.25 ppm O₃ 曝露では現れなかった。0.37 ppm O₃ 曝露では呼吸機能の変化は比較的軽度であったが症状スコアは 0.5 ppm O₃ 曝露よりも高かった。 高反応者群 0.5 ppm、0.25 ppm O₃ 曝露において、症状スコアは呼吸機能変化と強く相関した。
Bell <i>et al.</i> (1977)	年齢記載なし 人数：男性 14 人 疾患等： 第一実験：健康者 4 人、 呼吸過敏症の病歴があ る 4 人 第二実験：健康者 4 人、 呼吸過敏症の病歴があ る 5 人 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、SO ₂ 曝露：ろ過空気、O ₃ 、O ₃ +SO ₂ ・第一実験：1,2 日目空気曝露、3 日 目 0.37 ppm O ₃ 曝露、4 日目 0.37 ppm O ₃ +0.37 ppm SO ₂ 曝露 ・第二実験：1 日目空気曝露、2 日目 0.37 ppm O ₃ +0.37 ppm SO ₂ 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.37 ppm O ₃ 、0.37 ppm O ₃ +0.37 ppm SO ₂ 運動： 分時換気量を 2～2 1/2 倍増加させる のに十分なレベルで、30 分ごとに 15 分間運動した 換気量：安静時換気量の約 2.5 倍	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FVC、FEV _{1.0} 、Vmax50、Vmax25： 曝露中に 30 分間隔 ・クロージングキャパシティ (CC)、∠N2、RV、TLC：2 時 間曝露終了時	<ul style="list-style-type: none"> O₃ と SO₂ の相互作用について調査した。 第一実験については、ろ過空気、O₃ 単独、O₃+SO₂ の間の平均呼吸機能または症状の変化は統計的に有意な差を示さなかったが、O₃+SO₂ 曝露中に O₃ 曝露と比較して 1 人、努力性呼吸機能の低下が検出された。FVC の 1.2% から 16.7% までの範囲のばらつきは、混合物の相乗効果を反映している可能性がある。同じ傾向が敏感な被験者のグループで観察された。それらの平均 FEV_{1.0} は、O₃ 単独及びろ過空気曝露の日と比較して、O₃+SO₂ 曝露後に有意に減少したが、∠N2 はわずかな有意性を示した。FVC について、O₃+SO₂ 曝露の平均値は、ろ過空気曝露の平均値よりも大幅に低かったが、O₃ 単独曝露の平均値はろ過空気曝露の平均値と有意差はなかった。 O₃ 単独の連続曝露と、SO₂ 単独の 1 回曝露の追加対照研究がなされ、ろ過空気曝露と SO₂ 単独曝露に違いはなかった。しかし O₃ 曝露では、呼吸機能の明確な低下が示された。 第二実験については、0.37 ppm O₃+0.37 ppm SO₂ への曝露の急性影響は、Hazucha と Bates によって以前に報告されたものよりは深刻ではなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<ul style="list-style-type: none"> ・ Hazucha と Bates がモントリオールで実施した既報と類似の自覚症状実験をロサンゼルス環境制御チャンバーで実施した結果、O₃+SO₂の複合曝露影響は、O₃単独曝露よりもわずかに強い程度であり、モントリオールの既報よりも影響が軽かった。両実験施設の曝露チャンバー内のエアロゾルを調査した結果、チャンバー内空気の化学反応により生成した硫黄含有エアロゾルが、モントリオール研究で報告されたO₃+SO₂への反応に寄与した可能性が示された。ロサンゼルス住民の環境中O₃への適応も、反応の違いに寄与した可能性が考えられた。
Bedi <i>et al.</i> (1979)	18～27歳 人数：男性9人 疾患等：2人はアレルギーの既往があり、内1人は小児喘息でスモッグに対する顕著な感受性があった 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、SO ₂ 曝露：ろ過空気、O ₃ 、SO ₂ 、O ₃ +SO ₂ を1週間以上の間隔をあけ無作為順に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.40 ppm O ₃ 、0.40 ppm SO ₂ 0.40 ppm O ₃ +0.40 ppm SO ₂ 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： 呼吸機能（VC、IC、FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、MVV、TGV、Raw）：曝露前、曝露後、曝露中安静時 VO ₂ 、呼吸量、HR：曝露前、曝露後、曝露中運動時	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃とSO₂曝露による相互作用を調べるため、調査を行った。 ・ O₃のみ、SO₂のみ、O₃+SO₂のいずれも曝露後にFVCは減少した。この減少は曝露の終了時に大きかった。FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、FEF_{50%}はO₃またはO₃+SO₂曝露で減少した。これらの減少幅は10～15%の範囲であった。 ・ MVVは曝露後にO₃+SO₂の組み合わせのみで減少した。 ・ O₃+SO₂曝露後のRawは有意に増加しなかったが、それ以外の曝露では増加した。 ・ 呼吸機能は、曝露の最初の1時間では、測定されたパラメータのいずれにも有意な変化はなかった。1時間以降について、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、FEF_{50%}について、O₃のみ、またはO₃+SO₂で減少した。 ・ 被験者1人について、O₃のみの曝露とO₃+SO₂曝露で顕著な傾向の違いが認められた。しかし、この被験者は他の被験者よりも汚染物質の曝露に敏感だった。 ・ O₃曝露およびO₃+SO₂曝露では、曝露終了時にVTが減少し、呼吸数が増加した。時間と汚染物質全体でVTとの有意な相互作用効果はなかったが、15分と105分のVTの事前比較により、O₃とO₃+SO₂の両方で105分の曝露でVTの有意な減少が明らかになった。 ・ 曝露中に症状を報告した被験者の数は、O₃およびO₃+SO₂曝露で著しく増加したが、2つの曝露の間に系統的な違いはなかった。 ・ O₃単独とO₃とSO₂の曝露の間で反応に有意差はなく、本研究の被験者において相乗効果は認められなかった。
香川と津留 (1979b)	19～24歳 人数：男性6人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：全員次の順に1週間の間隔をあけ曝露： 1) control(室内空気のみ)、2)O ₃ 、	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・Gaw/Vtg、△N ₂ 、flow-volume 曲線（FVC、%FEV _{1.0} 、Vmax50、	<ul style="list-style-type: none"> ・ 自覚症状に関しては、NO₂単独では何ら認められなかったが、O₃単独では6人中2人が曝露1時間目に、3人が曝露2時間目に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。O₃とNO₂の

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：喫煙者1人、非喫煙者5人	3)control、4) NO ₂ 、5) control、6) O ₃ +NO ₂ 、7) control パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.15 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩10～15分）	Vmax25)：曝露前、曝露1時間目、2時間目、曝露終了後から1時間目 ・自覚症状：曝露1時間目、2時間目、曝露終了後から1時間目	混合下ではO ₃ と同様の症状が認められたが、症状が増強する事はなかった。 ・呼吸機能に関しては、Gaw/Vtgにおいて最も多くの者で有意差がみられ、O ₃ 単独では6人中5人、NO ₂ 単独では6人中3人、O ₃ +NO ₂ では全員が、曝露1時間目または2時間目で汚染ガスを含まないcontrolと比較し有意な減少を示した。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。
香川と津留(1979c)	19～24歳 人数：男性6人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者2人、非喫煙者4人	物質：O ₃ 、SO ₂ 曝露：全員次の順に1週間の間隔をあけ曝露： 1) Control、2) O ₃ 、3)Control、4) SO ₂ 、5) Control、6) O ₃ +SO ₂ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.15 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩10～15分）	組織：呼吸器 観察、エンドポイント： ・Gaw/Vtg、 \angle N2、Flow volume 曲線（FVC、Vmax50、Vmax25）： 曝露前、曝露開始1時間後、2時間後、曝露終了1時間後	・自覚症状は、非喫煙者の2人に気道刺激症状が認められた。 ・呼吸機能については、Gaw/Vtgは、O ₃ +SO ₂ 曝露では全被験者(6人)が有意な変化を示したが、 \angle N2およびピークフローに有意な変化を示すものは数人であった。 ・Gaw/Vtgは、Controlに比して、O ₃ 曝露では5人が曝露1時間目又は2時間目のいずれかで有意な減少がみられ、SO ₂ 曝露では3人で有意な減少、O ₃ +SO ₂ 曝露では全被験者で曝露1時間目又は2時間目のいずれかで有意な減少がみられた。つぎに各曝露間で比較すると、5人がO ₃ 単独及びO ₃ +SO ₂ 曝露で、SO ₂ 曝露より有意な減少がみられ、3人でO ₃ +SO ₂ 曝露で、O ₃ 単独曝露よりも有意な減少がみられた。中には、Gaw/Vtgが、O ₃ 曝露では-7.8%、SO ₂ 曝露で-2.1%であったのに対し、O ₃ +SO ₂ 曝露で-22.6%と相乗的な減少がみられた被験者もいた。
香川と津留(1979a)	20～23歳 人数：男性6人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者3人、非喫煙者3人	物質：O ₃ 、喫煙 曝露：全員次の順に1週間の間隔をあけ曝露： 1) ろ過空気（対照）、2) 0.3 ppm O ₃ 、3) ろ過空気、4) 喫煙、5) ろ過空気、6) 0.3 ppm O ₃ +喫煙、7) ろ過空気、8) 0.5 ppm O ₃ 。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：O ₃ 0.3 ppm、0.5 ppm	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・Gaw/Vtg：曝露前、曝露1時間目と2時間目 ・気道反応性（アセチルコリン吸入後のGaw/Vtg%変化率）：曝露2時間目、曝露後24時間目	・ほとんどの被験者は対照に比しこれらの曝露後に有意なGaw/Vtgの減少を示した。 ・喫煙の影響はO ₃ 曝露と類似していたが、O ₃ 曝露下で喫煙をおこなっても特に増強作用はみられなかった。 ・非喫煙者では0.3 ppmよりも0.5 ppmの方が影響が強くみられた。 ・上記の曝露後に0.25、0.5、1.0および2.0%のアセチルコリン吸入に対する気道の反応性を調べてみると、6人のうち5人がO ₃ 曝露後にcontrolに比し全ての濃度のアセチルコリンに対しGaw/Vtgの減少傾向を示し、気道の反応性の亢進を示した。しかし喫煙とO ₃ の混合曝露で反応が増強される傾向はみられなかった。
香川と津留(1980)	19～24歳 人数：男性6人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 、SO ₂ 曝露：全員次の順に週1回曝露： 1)Control(室内空気のみ)、2) O ₃ 、	組織：呼吸器 観察・エンドポイント： ・Gaw/Vtg：曝露前、曝露1時間目、2時間目	・自覚症状は、O ₃ 曝露開始時に数分間臭いを感じたものが数人いた。 ・呼吸機能への影響は、O ₃ 曝露、SO ₂ 曝露、O ₃ +SO ₂ 曝露後に各々6人中3人ずつにGaw/Vtgの有意な減少がみられた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：喫煙者 3 人、非喫煙者 3 人	3)Control、4)SO ₂ 、5)Control、6)O ₃ +SO ₂ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.3 ppm	・気道反応性（アセチルコリン吸入後の Gaw/Vtg 減少率）：曝露 2 時間目 ・自覚症状：曝露中	・気道反応性への影響は、曝露後に 0.25、0.5、1.0 および 2.0% のアセチルコリン吸入後の Gaw/Vtg の減少率から評価すると、control に比し O ₃ 曝露では 6 人中 4 人に、SO ₂ 曝露では 2 人に、O ₃ +SO ₂ 曝露では 3 人に、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た。しかし、O ₃ +SO ₂ 曝露では O ₃ または SO ₂ の単独曝露に比し明らかな増強効果はみられず、むしろ反応の減弱がみられた。また、喫煙者の方が O ₃ 曝露による気道反応性の亢進の程度が強かった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1981)	19～24 歳 人数：男性 8 人 疾患等：1 人はアレルギー一歴がありとスモッグに対し敏感であると申告 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ ,NO ₂ 曝露：FA または O ₃ +NO ₂ を以下条件で 1 週間間隔で曝露 1) 室温 25°C,湿度 45% 2) 室温 30°C,湿度 85% 3) 室温 35°C,湿度 40% 4) 室温 40°C,湿度 50% パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.5 ppm O ₃ , 0.5 ppm NO ₂ 運動曝露中、60 分間安静→30 分間トレッドミルでの歩行運動 (35～40% predicted maximum capacity) →30 分間安静 換気量：40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、FEF _{25-75%} 、VC、ERV、IC、TLC、MVV、Raw)：曝露前、曝露中 (10 分後、25 分後、55 分後、95 分後、115 分後)、曝露の終了後 ・代謝項目 (換気量、VO ₂)：曝露前と、曝露中の 30 分の運動中の最後の 15 分間 ・呼吸器症状：曝露後	・O ₃ と NO ₂ の複合曝露が呼吸器機能に及ぼす影響を、複数の温度・湿度条件で調べることを目的として調査を行った。 ・ろ過空気曝露では、高温条件における VC の僅かな低下を除き、影響はみられなかった。 ・O ₃ +NO ₂ への曝露では、いくつかの呼吸機能パラメータに影響がみられた。VC は曝露前と比較して平均 5.1%低下し、曝露終了時には 8.5%低下した。FVC は、高温条件での曝露のほうがより大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、気温と O ₃ +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。 ・FEV _{1.0} は、どの温度・湿度条件においても、O ₃ +NO ₂ への曝露により FVC よりも大きく低下した。曝露終了時 (115 分) の FEV _{1.0} の低下は、実験終了後の測定時よりも大きく、実験室を出て測定するまでの短い期間 (3～5 分) に呼吸機能にいくらかの改善があった。FEV _{1.0} は、運動終了後 (95、115 分) の測定値が他の時点と比べ低かった。 ・FEF _{25-75%} も O ₃ +NO ₂ への曝露により低下し、FVC、FEV _{1.0} と同様に運動後に最も低下した。 ・IC は O ₃ +NO ₂ への曝露及び室温 40°C,湿度 50%条件で低下した。 ・FRC、RV、TLC、MVV、Raw、FEF _{75%} 、クロージングボリュームは、曝露中も曝露後も有意な変化は認められなかった。 ・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いた。 ・換気量、VO ₂ 、VT、呼吸数は、O ₃ +NO ₂ 曝露の影響を受けなかった。 ・O ₃ +NO ₂ 曝露時に最も報告の多かった症状は、胸の圧迫感と深呼吸の困難であり、多くの場合、咳および/又は胸骨下の痛み、息切れと合わせて報告された。被験者の内、2 人は、高温条件下の O ₃ +NO ₂ 曝露でわずかな吐き気を訴えた。多く

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>の場合、被験者は、自身が O₃+NO₂ に曝露されているか、判断できなかつた。また、O₃+NO₂ 曝露時に症状がなかつた被験者は 8 人中 2 人だつた。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ と NO₂ の複合曝露でみられた影響は、O₃ の単独曝露に対する影響と類似しており、O₃ と NO₂ による影響の相乗効果はみられなかつた。
外山ら (1981)	22~29 歳 人数：男性 5 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 2 人、過去喫煙者 1 人、非喫煙者 2 人	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：少なくとも 1 週間の間隔をあけ無作為順に可及的単盲検となるようろ過空気、O ₃ 、NO ₂ 、O ₃ +NO ₂ に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：O ₃ :0.7 ppm、NO ₂ :0.7 ppm、O ₃ +NO ₂ :各 0.5 ppm (0.7 ppm ずつを混合。2 つのガスが反応して硝酸が発生したと考えられた)	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・Gaw/Vtg、Vmax50、Vmax25：曝露前、曝露 30 分、1 時間、曝露終了 30 分後、曝露終了 1 時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・ NO₂ 曝露による影響は曝露の全期間を通して認められなかつた。 ・ O₃ 曝露による影響は、Vmax50 の軽度の低下として認められた (0.1>p>0.05)。 ・ O₃+NO₂ 曝露による影響は、曝露中の Gaw/Vtg および Vmax50 の軽度の低下として認められた (0.1>p>0.05)。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な軽微なものであつた。
Bedi et al. (1982)	19~32 歳 人数：男性 8 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：清浄空気、SO ₂ 、O ₃ 曝露：①清浄空気、②SO ₂ 0.4 ppm、③O ₃ 0.4 ppm、④SO ₂ 0.4 ppm+O ₃ 0.4 ppm、すべて気温 35°C 湿度 85% を無作為順。それぞれの曝露条件実験は最低一週間の間隔を空けて行われ、それぞれの被験者に対し、午前か午後の同じ時間に行われた。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ 0.4 ppm、SO ₂ 0.4 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 換気量：30L/min (BTPS)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、IC、ERV、FRC、RV、TLC、FEF _{25-75%} 、FEF _{50%} 、FEF _{75%} 、MVV、Raw、TGV)：曝露直前、曝露中、曝露後 ・症状：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ 高温多湿条件が O₃ と SO₂ の複合曝露による相乗効果に与える影響を検証した。 ・ O₃+SO₂ 曝露でみられた呼吸機能への影響は、O₃ 曝露によるものであり、SO₂ による相乗効果は認められなかつた。他研究でみられた O₃+SO₂ の相乗効果は、温度や湿度、粒子エアロゾル生成以外の要因が関係していると考えられた。
Kagawa (1983b)	19~23 歳 人数：男性 7 人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 1 人、非喫煙者 6 人 その他：大気汚染濃度が低いと想定される非都	物質：O ₃ 、SO ₂ 、NO ₂ 曝露：全員次の順に 1 週間の間隔 (O ₃ 、O ₃ +SO ₂ /NO ₂ は 2 週間) をあけ曝露： 1)FA(コントロール)、2)O ₃ 、3)FA、4)SO ₂ 、5)O ₃ +SO ₂ 、6)FA、7)NO ₂ 、	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・呼吸器症状：曝露中 ・Gaw/Vtg、△N ₂ 、呼吸機能 (FVC、FEV _{1.0} 、FEV _{1.0} %、Vmax50、Vmax25)：曝露前、曝露 1 時間	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 単独曝露時に 7 人の被験者のうち 3 人で深吸気時の咳、1 人の被験者で胸の痛みがみられた。 ・ 測定した指標の内、Gaw/Vtg が O₃ 及び他の汚染物質曝露に起因する変化を検知するにあたり最も感度の高い指標であつた。 ・ O₃ 単独曝露では 6 人、O₃ との複合曝露 (O₃+SO₂、O₃+NO₂、O₃+SO₂+NO₂) では全 7 人の被験者で Gaw/Vtg の有意な低下

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	市部にて居住あるいは成長した	8)O ₃ +NO ₂ 、9)FA、10)SO ₂ +NO ₂ 、11)O ₃ +SO ₂ +NO ₂ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：0.15 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分）	目、2時間目、曝露終了1時間後	が認められた。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有意な増強は認められなかった。
Kagawa (1983a)	19～23歳 人数：男性6～15人 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者 その他：大気汚染濃度が比較的低いと想定される非都市部にて居住あるいは成長した	物質：O ₃ 、SO ₂ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ 曝露：1人あたり1以上の試験に参加し、週1回、O ₃ と他の汚染物質の曝露間隔が2週間空くよう曝露順序を調整。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度： O ₃ 、O ₃ +SO ₂ 、O ₃ +NO ₂ 、 O ₃ +SO ₂ +NO ₂ ：0.15 ppm O ₃ 単独：0.3 ppm O ₃ +H ₂ SO ₄ 、O ₃ +NO ₂ +H ₂ SO ₄ ：O ₃ 及びNO ₂ 0.15 ppm、H ₂ SO ₄ 0.2mg/m ³ 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分）	組織：呼吸器 エンドポイント・観察： ・症状：曝露中 ・Gaw/Vtg、∠N ₂ 、呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEV _{1.0} %、Vmax50、Vmax25)：曝露前、曝露1時間目、2時間目、曝露終了1時間後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃またはO₃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時における咳（咳き込み）、深吸気における咳、深吸時の不快感や胸痛などがあったが、その程度は複合曝露時と単独O₃曝露時と同程度であった。SO₂、NO₂、H₂SO₄の単独曝露では症状はみられなかった。 ・Gaw/Vtgの有意な低下は、非喫煙者への0.15 ppm O₃曝露、全被験者のO₃単独及びO₃複合曝露時にみられた。O₃と他の物質との複合曝露は、O₃単独に比べてわずかに大きなGaw/Vtgの減少がみられたが、有意ではなかった。呼吸機能については、O₃単独及び複合曝露において、顕著な減少(FVC、Vmax50、VC)、または増加(∠N₂)がみられた。
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1984)	18～32歳 人数：男性10人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、PAN 曝露： 1)ろ過空気、2)PAN、3)O ₃ 、4)O ₃ +PANの4回曝露を無作為順に実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：O ₃ :0.45 ppm、PAN:0.30 ppm 運動：間欠運動（運動20分、休憩15分） 換気量：27 L/min	組織：呼吸器、代謝 エンドポイント、観察： ・FRC：曝露前、曝露終了直後 ・FVC：曝露前後、各運動ピリオドの終了5分後 ・FEV ₁ 、FEV ₂ 、FEV ₃ 、FEF _{25-75%} 、IC、ERV、RV、TLC：FVCとFRCから算出 ・HR、VE、VO ₂ 、VT、fR：各運動ピリオドの最終2分間 ・身体症状：曝露後報告	<ul style="list-style-type: none"> ・代謝量で変化があったのはO₃、PAN+O₃曝露中のVT減少、fR増加であり、VE、VO₂、HRは変化しなかった。 ・O₃、PAN+O₃曝露においては、FVC、FEV₁、FEV₂、FEV₃、FEF_{25-75%}、IC、TLCが有意に減少した(p<0.05)。 ・PAN+O₃曝露においてはO₃曝露よりも呼吸機能低下が早くから現れ、低下幅が大きい傾向があった。いずれの曝露でもFRCには変化がなく、ERVは有意な低下、RVは有意な増加が認められた。 ・症状報告数はろ過空気曝露後10、PAN曝露後28、O₃曝露後63、PAN+O₃曝露後82で、曝露による主観的ストレスが示唆された。 ・以上の結果から、PANとO₃の交互作用が示唆されて、全オキシダントの負荷を説明するものと考えられた。
Folinsbee <i>et al.</i> (1985)	19～28歳 人数：男性22人 疾患等：健康者	物質：O ₃ 、SO ₂	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> ・閾値に近いレベルでのO₃およびSO₂の複合曝露による相加、相互または相乗効果を調査した。 ・ろ過空気またはSO₂単独曝露では呼吸機能への影響はみら

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：非喫煙者 その他：被験者を A~C の 3 グループに分類。	曝露：ろ過空気、SO ₂ 、O ₃ 、O ₃ +SO ₂ を最低 1 週間の間隔をあけ無作為順に曝露 ・グループ A (湿度 40%、1 ppm SO ₂ 、0.3 ppm O ₃)、 ・グループ B (湿度 58%、1 ppm SO ₂ 、0.3 ppm O ₃)、 ・グループ C (湿度 58%、1 ppm SO ₂ 、0.35 ppm O ₃) パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ 0.3 ppm または 0.35 ppm SO ₂ 1.0 ppm 運動：間欠運動 (運動 30 分、休憩 10 分) 換気量：38 L/min (BTPS)	・呼吸機能 (MVV、FRC、TGV、Raw、FVC、IC、ERV、FEV _{1.0} 、FEV _{2.0} 、FEV _{3.0} 、FVC _{50%} 、FVC _{75%} 、FVC _{25-75%})：曝露の前 後 ・換気、VO ₂ 、呼吸数、HR：各運動期間の最初の 5 分間に測定	れなかったが、O ₃ 単独曝露では FVC、FEV _{1.0} が時間の経過とともに低下した。また O ₃ +SO ₂ 曝露では FEV _{1.0} が低下した。全体的に O ₃ 単独の影響と O ₃ +SO ₂ の影響の間に重要な健康関連の違いはなかった。ただし、曝露 115 分の測定でこれらの曝露の間に有意差 (p<0.01) がみられた。呼吸機能パラメータは、O ₃ +SO ₂ 曝露よりも、O ₃ 単独曝露の方が大きな変化を示した。 ・ERV、Raw、SGaw に有意な変化は認められなかった。 ・MVV はすべての曝露で時間とともに低下する傾向があったが、重要な相互作用はなかった。曝露中、曝露条件に関係なく、分時換気量が減少し、かつ呼吸数が増加する傾向があった。さらに、O ₃ 単独曝露、および O ₃ +SO ₂ 曝露後、VT が大幅に減少した。 ・呼吸機能に対する O ₃ と SO ₂ の相加的または相乗的な効果はみられなかったが、SO ₂ 存在下では、O ₃ への影響がわずかに緩和される可能性が示唆された。
Horvath <i>et al.</i> (1986)	19~36 歳 人数：女性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、PAN 曝露：ろ過空気、PAN、O ₃ 、PAN+O ₃ の 4 回の曝露を 1 週間以上の間隔をあけて無作為順に実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ :0.48 ppm、PAN:0.27 ppm 運動：間欠運動 (運動 20 分、休憩 15 分) 換気量：25 L/min	組織：呼吸器、代謝 エンドポイント、観察： ・FRC：曝露前、曝露終了直後 ・FVC：曝露前後、各運動ピリオドの終了 5 分後 ・FEV ₁ 、FEV ₂ 、FEV ₃ 、FEF _{25-75%} 、IC、ERV、RV、TLC：FVC と FRC から算出 ・VE、VO ₂ 、fR、VT：各運動ピリオドの最終 2 分間 ・HR：曝露中モニター ・身体症状：曝露後報告	・ろ過空気、PAN の曝露による変化はなかった。O ₃ 、PAN+O ₃ 曝露により呼吸機能は経時的に有意に低下し、PAN+O ₃ 複合曝露による低下は O ₃ 単独曝露よりも大きかった。 ・O ₃ 、PAN+O ₃ 曝露中、Vt は減少、fR は増加し、PAN+O ₃ 曝露による変化は O ₃ 曝露より有意に大きかった。VE は変化しなかった。 ・O ₃ 、PAN+O ₃ の曝露による主観的ストレスはろ過空気、PAN の曝露よりも大きかった。 ・同条件で男性を対象とした既報と比較すると、曝露に対する呼吸機能変化に性別による有意な差はみられなかった。 ・以上の結果から PAN と O ₃ の相互作用が示唆された。
Kagawa (1986)	19~25 歳 人数：45 人 (性別記載なし) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者 20 人、非喫煙者 25 人	物質：O ₃ 、SO ₂ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ 、(NH ₄) ₂ SO ₄ 、NaNO ₃ 曝露：被験者を 1 つ以上のグループに割り当て、毎週同曜日同時刻にろ過空気と汚染物質とを交互に曝露 ・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	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (Gaw/Vtg、 Δ N ₂ (alveolar plateau slope)、FVC、FEV ₁ 、FEV ₁ /FVC、FRC、Vmax50、Vmax25)：曝露前、曝露開始 1、2 時間後 ・自覚症状：曝露前、曝露中、曝露後 ・血液、尿(グループ 3、5、6。血液中赤血球、白血球、ヘモグロ	・ガス状およびエアロゾル大気汚染物質混合物への曝露における自覚症状、呼吸機能、血中および尿中の生化学マーカー、気管支反応性の変化の程度を評価し、混合物における毒性的交互作用について検討した。 ・O ₃ 曝露によって、努力呼吸時及び深呼吸時に咳と深呼吸忌避という症状が最も一般的にみられたが、O ₃ に対する反応は個人差が大きかった。 ・O ₃ とエアロゾルあるいは他汚染物質との複合曝露による症状重度は O ₃ 単独曝露と有意な差はなかった。 ・O ₃ 曝露開始 1、2 時間後、Gaw/Vtg の有意な低下が(p<0.01)、特に間欠運動をしていたグループ、グループ 5 の

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<ul style="list-style-type: none"> ・グループ 3：ろ過空気、0.3 ppm O₃、0.2mg/m³H₂SO₄、0.45 ppm O₃、0.3 ppm O₃+0.3 ppm NO₂+0.2mg/m³H₂SO₄ ・グループ 4：ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.15 ppm SO₂、0.3 ppm SO₂、0.3 ppm O₃ ・グループ 5：ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.2mg/m³H₂SO₄、0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2mg/m³H₂SO₄、0.15 ppm SO₂+0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2mg/m³H₂SO₄ ・グループ 6：ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.16mg/m³(NH₄)₂SO₄ ・グループ 7：ろ過空気、0.3 ppm NO₂、0.4mg/m³H₂SO₄ ・グループ 8：0.14mg/m³NaNO₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.15、0.3、0.45 ppm 運動：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 換気量：記載無し	ビン濃度、血漿ヒスタミン、尿中クレアチニン、ヒドロキシピロリン、総/直接ビリルビン、alkaline phosphatase (ALP)、GOT、GPT、LDH、CPK、Acetylcholinesterase (AChE)、GSH、IgE、TBA、血清と尿中 NO ₃ ：曝露前、曝露直後に採取 ・気道反応性(グループ 1～3。アセチルコリンエアロゾル使用)：曝露終了から約 30 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・O₃+SO₂+NO₂+H₂SO₄ 曝露を除く O₃ と他汚染物質との複合曝露中の全員で認められた。グループ 4 において 0.15 ppm O₃ と 0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂、0.15 ppm O₃+0.15 ppm O₂ と 0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂ との間には有意な差が認められたが、0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂ と 0.3 ppm O₃ は低下幅が同程度であった。グループ 4 で 0.15 ppm O₃+0.15 ppm SO₂ 曝露後の VC、0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂ 曝露後の VC、FEV₁、Vmax50、グループ 5 で O₃+NO₂+SO₂+H₂SO₄ 曝露後の FEV₁/FVC の有意な低下、グループ 5 で O₃、O₃+NO₂+H₂SO₄ 曝露後の ΔN₂、グループ 6 で O₃ 曝露後の FRC の有意な上昇が認められたが、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 O₃+SO₂、グループ 3 の O₃、O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄ の曝露後に有意に上昇した。 ・血液、尿の分析で汚染物質曝露後に有意な結果がみられたのは GOT 低下【グループ 3 の O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄】、GSH 低下【グループ 3 の O₃+H₂SO₄、グループ 5 の O₃、O₃+H₂SO₄】、GPT 上昇【グループ 5 の O₃】、血漿中ヒスタミン上昇【グループ 3 の O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄】、尿中ヒドロキシピロリン-クレアチニン比上昇【グループ 3 の O₃】であった。 ・O₃ と SO₂ 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が、環境条件や被験者に限界があることから、更なる研究を必要とする。
Adams <i>et al.</i> (1987)	男性 18～30 歳、女性 19～25 歳 人数：40 人(男性 20 人、女性 20 人) SRaw については男性 20 人、女性 10 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：全員に 1)～4)の曝露を 5 日以上あけて無作為順で実施。 1)ろ過空気 2)0.3 ppm O ₃ 3)0.60 ppm NO ₂ 、4)0.30 ppm O ₃ +0.60 ppm NO ₂ パターン：単回曝露。 曝露時間：1 時間 濃度：0.30 ppm O ₃ 、0.60 ppm NO ₂ 運動：連続運動 換気量：男性 70 L/min、女性 50 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%})：曝露前後 ・SRaw：曝露前後 ・VE、HR、VT、fR、VO ₂ ：曝露中 ・自覚症状(有無、重症度スコア)：曝露開始から 5、30、45、58 分後	<ul style="list-style-type: none"> ・FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、SRaw、fR、VT、症状の報告数と重症度で、ろ過空気曝露あるいは NO₂ 曝露等と比較して O₃ 曝露による変化は有意に大きかった (p<0.05)。 ・NO₂ 曝露による有意な影響はみられず、NO₂ と O₃ の組み合わせによる相互作用もなかった。曝露による男女の呼吸機能、SRaw の反応、自覚症状の差は気体種類によらずみられなかったが、fR、VT の反応には有意な性別との相互作用があった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1987a)	平均 24 歳 人数：8 人（男性 3 人、女性 5 人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、PAN 曝露：ろ過空気曝露、O ₃ 単回曝露の 7 日後に PAN+O ₃ 複合曝露を連続 5 日反復（第 1～5 日）、最終曝露の 3、7 日後に減感作複合曝露（第 8、12 日）。 パターン：反復曝露、単回曝露 曝露時間： ・ O ₃ 曝露：2 時間単回 ・ PAN+ O ₃ ：2 時間/日、連続 5 日間 + 不連続 2 日 濃度：O ₃ 0.45 ppm、PAN 0.30 ppm 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：27 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ FRC：曝露前、曝露終了直後 ・ FVC：曝露前、各運動ピリオドの終了 5 分前 ・ FVC、FRC、FEV ₁ 、FEF _{25-75%} 、RV、TLC：FRC、FVC から算出 ・ 自覚症状（報告数）：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露、PAN+ O₃ 連続曝露第 1 日では全ての呼吸機能の低下は同等であった。呼吸機能低下は連続曝露第 2 日で最大で、連続曝露第 3 日には連続曝露第 1 日と同程度であった。 ・ FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の低下は、O₃ 曝露、PAN+ O₃ 連続曝露第 1～3 日の第 2 運動期間（曝露開始から 75 分後）以降有意であった（P<0.05）。連続曝露第 4～5 日の曝露後の FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} に有意な変化はなかったが（P>0.05）、ろ過空気曝露と比較し有意差はないが 4～12% 平均は低下し（P>0.05）、減感作は不完全だった。第 8 日の複合曝露後、有意な低下がみられたのは FVC のみだが、第 12 日の複合曝露後には FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の有意な低下が認められ、3～7 日で減感作から戻っていることが示された。 ・ 症状報告数についても概ね呼吸機能と同様の変化がみられた。
Horvath <i>et al.</i> (1987)	18～27 歳 人数：男性 9 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、H ₂ SO ₄ 曝露：ろ過空気、O ₃ 、H ₂ SO ₄ 、O ₃ +H ₂ SO ₄ の 4 回の曝露を 1 週間以上の間隔をあけて、無作為順に実施 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ : 0.2548 ppm、H ₂ SO ₄ : 1200～1600 μg/m ³ 運動：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分）。 換気量：30～32 L/min	組織：呼吸器、代謝 エンドポイント、観察： ・ FRC、MVV、Raw、Vtg：曝露前、曝露終了直後 ・ FVC：曝露前後、各運動期間の終了 5 分後 ・ FVC、IC、ERV、FEV ₁ 、FEF _{75%} 、FEF _{25-75%} 、FEF _{75-85%} 、Raw、FRC、MVV、Raw、Vtg ・ 代謝(VE、VO ₂ 、CO ₂ 排出量、fR、HR、VT)：各運動期間の最後 ・ 症状：曝露後	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃、H₂SO₄、O₃+ H₂SO₄ のいずれの曝露でもろ過空気曝露と比べて呼吸機能、換気量、代謝に有意な影響はなかった。 ・ 時間経過により FVC の低下、FEF_{25-75%}、VO₂、fR、HR の増加の傾向がみられた、時間と曝露物質との間で有意な相互作用はなかった。
Koenig <i>et al.</i> (1988)	12～17 歳 人数：24 人(男性 14 人、女性 10 人) 疾患等：健康者 12 人(男性 5 人、女性 7 人)、喘息患者 12 人(男性 9 人、女性 3 人) 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：ろ過空気、O ₃ 単回、NO ₂ 単回、O ₃ +NO ₂ 複合の 4 種類の曝露を無作為順、二重盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間。 濃度：O ₃ :0.12 ppm、NO ₂ :0.30 ppm 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）。 換気量(運動時、休憩時)： 喘息患者：35.2 L/min、9.5 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・ 呼吸機能((FEV ₁ 、FVC、RT、Vmax50、Vmax75、FRC、Vtg)：曝露前、曝露 2～3 分後、7～8 分後、22～23 分後 ・ PEF：曝露 20 分後、1～6 時間後 ・ 自覚症状スコア：曝露直後、曝露当日夜、翌日夜	<ul style="list-style-type: none"> ・ O₃ 曝露後、喘息患者の Vmax50 は有意に低下した。NO₂ 曝露後、喘息患者の FVC も有意に低下した。これらの結果について、多重比較の問題が一つの可能性として考えられる。 ・ 喘息患者では O₃+NO₂ 複合曝露後、健康者ではいずれの曝露後においても有意な指標変化は認められなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		健康者：32.8 L/min、8.8 L/min		
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1989)	19～26 歳、51～76 歳 人数：若齢者 16 人、高齢者 16 人(それぞれ男女各 8 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、NO ₂ 、PAN 曝露：ろ過空気、O ₃ 、PAN/O ₃ 、NO ₂ /O ₃ 、PAN/NO ₂ /O ₃ の 5 種類の曝露をそれぞれ 1 週間以上の間隔を空けて無作為に実施 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：O ₃ ：0.45 ppm、PAN:0.13 ppm、NO ₂ ：0.60 ppm 運動：間欠運動(運動 20 分、休憩 20 分) 換気量：25 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・自覚症状：曝露後 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FEV ₃ 、FVC、FEF _{25-75%} 、FRC、RV、ERV)：曝露前、曝露中の運動期間 5 分後、曝露直後	<ul style="list-style-type: none"> 男女で呼吸機能反応の差はなかった。 若齢者では FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の有意な低下(P < 0.01)が PAN/O₃ 曝露中の第 1 運動期間後、O₃、NO₂/O₃、PAN/NO₂/O₃ 曝露中の第 2 運動期間後に認められた。PAN/O₃ 曝露の方が他の O₃ を含む曝露条件よりも早く呼吸機能の有意な低下を生じさせたが、曝露前後の低下平均値は O₃ を含む曝露条件 4 種類の間で同程度であった。 高齢者では呼吸機能低下を認めた被験者は少なく、低下幅は小さかった。FVC は NO₂/O₃、PAN/NO₂/O₃ 曝露中の、FEV₁ は PAN/O₃、NO₂/O₃ 曝露中の第 3 運動期間後、FEF_{25-75%} は NO₂/O₃ 曝露中第 2 運動期間後に有意に低下した。 以上の結果から、高齢者は O₃ や O₃ と NO₂、PAN との混合気体に対する反応が若齢者よりも小さいこと、認められた呼吸機能低下には O₃ が関与していることが示唆された。
Koenig <i>et al.</i> (1990)	12～18 歳 人数：13 人(男性 8 人、女性 5 人) 疾患等：アレルギー性喘息患者で運動誘発性の気管支痙攣を有する 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、SO ₂ 曝露：空気 45 分+SO ₂ 15 分、O ₃ 45 分+O ₃ 15 分、O ₃ 45 分+SO ₂ 15 分の 3 種類の曝露を 1 週間以上の間隔を空けて無作為に、二重盲検で実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間(45 分+15 分) 濃度：O ₃ :120 ppb、SO ₂ : 100 ppb 運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)。 換気量：30 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV ₁ 、RT、Vmax50、FRC：曝露前、曝露後 2～3 分、7～8 分 ・症状：曝露直後、曝露当日夜、翌日夜	<ul style="list-style-type: none"> 空気 45 分+SO₂ 15 分の曝露及び O₃ 45 分+O₃ 15 分の曝露では、呼吸機能の有意な変化はなかったが、O₃ 45 分+SO₂ 15 分の曝露では FEV₁ の 8%低下、RT の 19%上昇、Vmax50 の 15%低下が認められ、いずれも有意であった。 O₃ 先行曝露によって、これらの被験者の気管支過敏性は亢進し、通常閾値下濃度の SO₂ に反応したと結論した。
Aris <i>et al.</i> (1991)	21～31 歳 人数：O ₃ 高感受性者 10 人(男性 6 人、女性 4 人)。39 人(21～39 歳)に 3～4 時間の O ₃ 曝露によるスクリーニングを実施し、選択 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 曝露：空気、HNO ₃ ミスト、H ₂ O ミストのいずれかを 2 時間曝露し 1 時間休憩後、O ₃ を 3 時間曝露する連続曝露計 3 回を 2 週間以上の間隔を空けて無作為に、二重盲検で実施 パターン：延長曝露 曝露時間：O ₃ 曝露時間 3 時間 濃度：0.20 ppm 運動：間欠運動(運動 50 分、計測/休憩 10 分)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw、FVC、FEV ₁)：曝露 5～10 分前、曝露中 50 分間の運動直後 ・メサコリン反応性(SRaw を 100%増加させるメサコリン濃度 PC ₁₀₀)：曝露前日午後、曝露終了 1 時間後以内、曝露 1～2 ヶ月後(スクリーニングにより非高感受性とされた 10 人についても測定)	<ul style="list-style-type: none"> O₃ による FEV₁ 低下の平均値はミスト曝露後の方が空気曝露後よりも小さかった(空気:26.4 ± 5.3%、H₂O ミスト:17.1 ± 3.7%、HNO₃ ミスト:18.0 ± 4.3%)。FVC についても同様であった(空気: 19.9 ± 4.7%、H₂O ミスト:13.6 ± 2.8%、HNO₃ ミスト:13.6 ± 4.2%)。 O₃ 高感受性被験者の集団としてのメサコリン反応性(PC₁₀₀=2.95 ± 0.80 mg/mL)は、既報の正常被験者集団(PC₁₀₀>4.0 mg/mL)、スクリーニングで O₃ 非高感受性とされた集団(PC₁₀₀=18.67 ± 4.54 mg/mL)よりも有意に大きかった 以上の結果は、O₃ 曝露前の HNO₃ ミストまたは H₂O ミストへの曝露によって O₃ 誘導の呼吸機能低下は強化されるのではなく緩和される可能性があることを示している。更に O₃

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		換気量：40 L/min	<ul style="list-style-type: none"> ・自覚症状：ミスト/空気、O₃の曝露前後 ・fR、VT：運動期間 10、40 分時点 	高感受性の被験者におけるメサコリン反応性亢進についての結果から、健全な無症状の競技者でさえも、気道過敏性亢進が O ₃ 刺激易反応性のリスク要因となり得ることが示唆される。
Aris <i>et al.</i> (1993a)	19～41 歳 人数：17 人 (男性 13 人、女性 4 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：HNO ₃ 、O ₃ 曝露：HNO ₃ 、ろ過空気曝露群 10 人、HNO ₃ +O ₃ 、O ₃ 曝露群 10 人。3 人は重複。2 種類の曝露を 2 日間単盲検、無作為順に 3 ヶ月以上の間隔を空けて実施(最初の 2 人は 2～3 週間間隔で実施したが気管支生検による炎症がみられたため間隔を延長) パターン：延長曝露 曝露時間：4 時間 濃度：HNO ₃ :500 µg/m ³ 、O ₃ :0.20 ppm 運動：間欠運動 (運動 50 分、休憩/測定 10 分) 休憩/測定期間中は曝露チャンパー退出 換気量：40 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (SRaw, FEV ₁ , FVC)：曝露前、休憩/測定期間、曝露後に測定 ・呼吸回数、VT：運動期間開始 10、40 分後 ・症状：曝露前、曝露後 ・BALF、PALF の総細胞数、細胞分画(好中球、マクロファージ、好酸球、リンパ球、上皮細胞)、LDH、フィブネクチン、アルブミン、α1-アンチトリプシン、総タンパク質、BAL 細胞のオートラジオグラフィ、気管支サンプル、BAL 細胞のヒートショックプロテイン ・気管支サンプルの組織学的観察：曝露終了 18±2 時間後に気管支サンプル採取	<ul style="list-style-type: none"> ・①酸性汚染物質である硝酸 (HNO₃) が急性気道損傷を引き起こすこと、②HNO₃ と O₃ への共曝露が O₃ の毒性作用を増強すること、を調べた。 ・HNO₃+O₃ 曝露、O₃ 曝露とも曝露開始 3、4 時間時点で曝露前と比較し FEV₁、FVC は有意に低下した。SRaw は上昇したが有意ではなかった。HNO₃+O₃ 曝露と O₃ 曝露との間で呼吸機能変化に有意な相違はみられなかった。 ・症状スコアは両曝露とも曝露後に有意に上昇したが、HNO₃+O₃ と O₃ との間に有意差はなかった。 ・BAL 及び PALF の細胞、生化学成分、BAL 細胞のオートラジオグラフィ、BAL 細胞、気管支サンプルにおけるヒートショックプロテイン、気管支サンプルの組織学的観察結果について HNO₃ 曝露とろ過空気曝露との間に有意な相違はみられなかった。 ・HNO₃ ガスは近位気道傷害、遠位肺傷害のいずれも生じさせることはなく、HNO₃ と O₃ との複合曝露により O₃ が健康者に誘発した炎症反応を増強することもないと示唆された。
Hazucha <i>et al.</i> (1994)	18～35 歳 人数：21 人 疾患等：健康者 女性 喫煙：非喫煙者(1 年以上)	物質：NO ₂ 、O ₃ 曝露：NO ₂ -O ₃ と air-O ₃ の曝露を 2 週間以上の間隔をあけて無作為順に実施 ・NO ₂ -O ₃ ：NO ₂ 曝露後、O ₃ 曝露 ・air-O ₃ ：ろ過空気曝露後、O ₃ 曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間。NO ₂ またはろ過空気と O ₃ の曝露の間に環境大気中で 3 時間休憩 濃度：O ₃ :0.3 ppm、NO ₂ :0.6 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分)。 換気量：35 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・スパイロメトリ：各曝露前後、曝露間の休憩中 1 時間ごと ・プレスチモグラフィ：各曝露前後 ・非特異気道反応性(SRaw, Raw)：曝露 1 週間前、O ₃ 曝露後 ・メサコリン吸入負荷試験(FEV ₁ を 10%低下させるメサコリン用量の中央値 PD10FEV ₁)：最初の曝露の 2～6 日前、O ₃ 曝露終了後 ・VE、VT、fR：各運動期間の終了間際	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁ は NO₂ 曝露後に曝露前と比較してわずかな減少傾向があったが、統計学的に有意ではなく、O₃ 曝露前に回復した。SRaw はろ過空気、NO₂ の曝露前後で有意な変化はなく、ろ過空気と NO₂ の間にも有意差はなかった。 ・O₃ 曝露前後の呼吸機能の平均低下率は、air-O₃ よりも NO₂-O₃ で大きく、air-O₃ と NO₂-O₃ との間で、FEV₁ および FEF_{25-75%} は有意な差があったが、PEF、FVC は有意な差はなかった。SRaw、Raw は O₃ 曝露後に曝露前と比べ増加したが、有意ではなかった。 ・ろ過空気または NO₂ 曝露では曝露前と比較して症状の種類、重度に有意な変化はなかった。 ・NO₂ またはろ過空気曝露による VE、VT、fR の平均値の有意な変化はなかった。O₃ 曝露により VT はわずかに低下したが、NO₂-O₃ と air-O₃ で有意な差はなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
			・症状：各曝露前後	・ air-O ₃ 曝露後の PD10FEV ₁ は対照より有意に低く、NO ₂ -O ₃ 曝露後は対照、air-O ₃ と比較して有意に小さく、NO ₂ 前曝露が気道反応性を増強したことが示された。
Koenig <i>et al.</i> (1994)	12～19 歳 人数：28 人 (男性 19 人、女性 9 人。22 人が全実験完了) 疾患等：喘息患者 喫煙：-	物質：O ₃ 、NO ₂ 、H ₂ SO ₄ 、HNO ₃ 曝露：1)～4) それぞれ連続 2 日の曝露を 1 週間以上間隔をあけて無作為順、二重盲検により実施。 1) ろ過空気、2) O ₃ +NO ₂ 、3) O ₃ +NO ₂ +H ₂ SO ₄ 、4) O ₃ +NO ₂ +HNO ₃ パターン：反復曝露 曝露時間：90 分/日、2 日間連続曝露 濃度：O ₃ ：0.12 ppm、NO ₂ ：0.30 ppm、H ₂ SO ₄ ：70µg/m ³ 、HNO ₃ ：0.05 ppm 運動：間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分)。 換気量：安静時 7.6～8.6 L/min 運動中 20.8～23.3 L/min(安静時の約 3 倍)	組織：呼吸器 エンドポイント、観察：1、2 日目 ・PEF：曝露前、曝露中各運動期間後、曝露終了直後、当日夕方 ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC、Vmax50、Vmax75、PEFR、RT)：曝露前、曝露終了直後、曝露終了 15 分後プレチスモグラフィによる測定 ・VE：曝露中 ・症状スコア：曝露前後、当日夕方 ・口内アンモニア濃度：曝露前後 ・メサコリン負荷試験：2 日目曝露翌日	・汚染物質曝露後の不快な症状のために 6 人(男性 4 人、女性 2 人)の被験者が実験を完了できなかった。 ・呼吸機能は曝露 1 日目、2 日目ともに全ての汚染物質曝露で曝露前との間、ろ過空気との間に統計学的に有意な差はなく、1 日目曝露前から 2 日目曝露後までの変化にも差は無かった。 ・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有意な差はなかった。
Linn <i>et al.</i> (1994)	18～50 歳 人数：45 人 (男性 21 人、女性 24 人) 疾患等：健康者 15 人、喘息患者 30 人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、H ₂ SO ₄ 曝露：FA、O ₃ 、H ₂ SO ₄ 、O ₃ +H ₂ SO ₄ 曝露を 1 週間あけ無作為順に曝露。 パターン：延長曝露、反復曝露 曝露時間：6.5 時間/日の 2 日間連続 濃度：0.12 ppm O ₃ 100µg/m ³ H ₂ SO ₄ エアロゾル 運動：間欠運動 (運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 30 分間) 換気量：29 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、PEFR、SRaw)：曝露前、曝露中毎時 (運動終了後) ・症状：曝露前、曝露中毎時 (運動終了後) ・気管支のメサコリン反応性 (FEV ₁ を 20%低下させるメサコリン量 PD ₂₀)：曝露終了後 10 分以内	・米国北東部で起きた"夏季酸性霞"の個人への影響を評価するため、O ₃ と H ₂ SO ₄ エアロゾルの短期呼吸刺激の影響を明らかにすることを目的とした。 ・H ₂ SO ₄ エアロゾル単独曝露では、FA 曝露と比べて呼吸機能、症状、気管支反応に大きな違いはみられなかった。 ・O ₃ 単独、O ₃ +H ₂ SO ₄ エアロゾルの複合曝露では、呼吸機能の著しい低下がみられたが、2 日目の反応は 1 日目と比べ減少した。 ・気管支反応性は、H ₂ SO ₄ エアロゾルの有無に関わらず、O ₃ 曝露で増加した。 ・呼吸機能と気管支反応性の変化の平均は、O ₃ 単独より複合曝露でわずかに大きかったが、明確に有意な相違はなかった。しかし、健康者、喘息患者とも、複合曝露で、O ₃ 単独よりかなり大きな呼吸機能減少を示した者がわずかにいた。 ・健康者および喘息患者において、"夏季酸性霞"の曝露の短期呼吸刺激への要因は、H ₂ SO ₄ エアロゾルよりも O ₃ が重要であるとした。
Utell <i>et al.</i> (1994)	18～45 歳 人数：60 人(男性 26 人、女性 34 人)	物質：H ₂ SO ₄ 、NaCl、O ₃ 曝露：H ₂ SO ₄ か NaCl どちらかのエアロゾルを 3 時間曝露し、その 24 時間後に O ₃ を 3 時間曝露した。さ	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁ 、FVC)：エアロゾル曝露前、曝露終了直後、O ₃ 曝	・健康者群において、エアロゾル曝露後の O ₃ 曝露にて呼吸機能に有意な変化を認めなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康者 30 人、喘息患者 30 人 喫煙：非喫煙者	らに、2~4 週間後に最初とは別のエアロゾルを曝露し、その 24 時間後に前回と同じ濃度の O ₃ を曝露した。さらに、2 週間後、曝露する O ₃ 濃度を変えて、H ₂ SO ₄ と NaCl と O ₃ の曝露を行なった。対象者は 6 種類のエアロゾル-O ₃ 濃度の組み合わせの内 4 種類を無作為に受けた。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間 濃度：0.08 ppm、0.12 ppm、0.18 ppm 運動：間欠運動（運動 10 分、休憩 20 分） 換気量：33.3~40.4 L/min（健康者）、30.6~36.2 L/min（喘息患者）	露前、曝露開始 1.5 時間後、曝露終了直後、曝露終了 2 時間後、4 時間後 ・SGaw：O ₃ 曝露前、曝露終了直後	・喘息患者群では H ₂ SO ₄ の事前曝露の有無は呼吸機能に影響がなかったが、個別にみると FEV ₁ が 35%低下する事例もあった。
Drechsler-Parks (1995a)	56~85 歳 人数：8 人(男性 6 人、女性 2 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：FA、NO ₂ 、O ₃ 、NO ₂ +O ₃ を無作為に 1 週間以上あけて曝露。4 種の曝露を完了できた者は 6 人、3 種は 1 人、2 種は 2 人。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：0.60 ppm NO ₂ 、0.45 ppm O ₃ 、0.60 ppm NO ₂ + 0.45 ppm O ₃ 運動条件：間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 換気量：25 L/min	組織：呼吸器、循環器 エンドポイント、観察： ・VE(分時換気量)、fR(呼吸数)：曝露中 ・HR、Q(心拍出量)、SV(1 回拍出量)：曝露前、曝露中	・NO ₂ 曝露群、FA 曝露群間において、VE(分時換気量)に統計学的有意差がみられたが、生理学的に意味のある差ではなかった。 ・HR、fR(呼吸回数)、VO ₂ も各群間の有意差はなかった。 ・安静時の心拍出量は 4 群で差異がなかったが、運動時では、NO ₂ +O ₃ 群の心拍出量が他群(FA 曝露群、O ₃ 曝露群)に比してやや低い(p<0.05)との結果が得られた。
Frampton <i>et al.</i> (1995)	平均 28 歳 人数：60 人(男性 26 人、女性 34 人) 疾患等：健康者 30 人、喘息患者 30 人 喫煙：非喫煙者	物質：H ₂ SO ₄ 、O ₃ 曝露：エアロゾル (H ₂ SO ₄ 又は NaCl) を曝露した 24 時間後に O ₃ を曝露 (0.08、0.12、又は 0.18 ppm)。被験者は計 4 組のエアロゾル-O ₃ の組み合わせ (2 種類のエアロゾル × 2 種類の O ₃ 濃度) を二重盲検で無作為に 2~4 週間あけて受けた。 パターン：延長曝露 曝露時間：3 時間	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁)：エアロゾル曝露前、曝露終了直後、O ₃ 曝露前、曝露中、曝露終了後、曝露終了 2 時間後、曝露終了 4 時間後 ・SGaw：エアロゾル曝露前、曝露終了後、O ₃ 曝露前、曝露終了後 ・症状：エアロゾル曝露終了後、O ₃ 曝露終了後	・健康者においては、H ₂ SO ₄ 又は NaCl のエアロゾル曝露後や O ₃ 曝露後の呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、SGaw) に影響はみられず、O ₃ 曝露に対する明確な曝露-反応関係もみられなかった。 ・喘息患者においては、H ₂ SO ₄ 曝露後の O ₃ 曝露では、NaCl 曝露後の O ₃ 曝露 (O ₃ 濃度：0.18 ppm) と比較して、平均 FVC の軽度の低下を認めた。喘息患者の O ₃ 曝露への反応の個人差は大きかった。 ・分散分析により、喘息患者と健康者の違いや、エアロゾルの種類の違いによる呼吸機能への影響の違いを検討した。エアロゾルとして NaCl を曝露したケースと H ₂ SO ₄ を曝露したケースでは、O ₃ 曝露直後と 4 時間後の FVC に有意差

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：H ₂ SO ₄ 、NaCl：100 µg/m ³ O ₃ ：0.08 ppm、0.12 ppm、0.18 ppm 運動：間欠運動（運動10分、休憩20分） 換気量：健康者 33.3～40.4 L/min、 喘息患者 30.6～36.2 L/min		<ul style="list-style-type: none"> ・がみられた。喘息患者と健康者では、O₃曝露直後のFVCの減少に有意差があった。また、O₃曝露4時間後のFEV₁では、O₃の曝露濃度に関連した変化傾向に、喘息患者と健康者の有意差が認められた。 ・症状については、健康者、喘息患者共にエアロゾル曝露後及びO₃曝露後の症状についてエアロゾルの種類による差は認められず、O₃曝露濃度に対する明確な関係も認められなかった。 ・喘息患者の呼吸機能の反応は、健康者の反応とは異なることが明らかとなった。
Linn <i>et al.</i> (1995)	11～18歳 人数：24人(男性17人、女性7人) 疾患等：喘息患者 喫煙：非喫煙者	物質：H ₂ SO ₄ 、NO ₂ 、O ₃ 曝露：7日間以上の間隔をあけて、1)～3)の曝露を二重盲検、無作為順で実施。 1)清浄空気 2)0.2 ppm O ₃ +0.3 ppm NO ₂ (O ₃ /NO ₂) 3) 0.2 ppm O ₃ +0.3 ppm NO ₂ +約100µg/m ³ H ₂ SO ₄ (H ₂ SO ₄ /O ₃ /NO ₂) パターン：単回曝露 曝露時間：90分 濃度：O ₃ :0.2 ppm、NO ₂ :0.3 ppm、H ₂ SO ₄ :平均127µg/m ³ ((NH ₄) ₂ SO ₄ 最大生成時。NH ₄ HSO ₄ 最大生成時70µg/m ³ H ₂ SO ₄ +130µg/m ³ NH ₄ HSO ₄) 運動：休憩、運動、呼吸機能検査各10分間のサイクルを反復。 換気量：20 L/min/m ²	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(SRaw、FVC、FEV ₁)： 曝露前、曝露開始から20、50、80分後からそれぞれ10分間 ・自覚症状スコア：曝露前、曝露中10分のセッション終了毎	<ul style="list-style-type: none"> ・FVC、FEV₁、SRaw、症状スコアは、ろ過空気曝露による変化と比較して、H₂SO₄/O₃/NO₂、O₃/NO₂のいずれの曝露による変化とも有意差はなかった。 ・FVC以外の全ての項目で、曝露中に運動誘発性気管支収縮(EIB)による有意な悪化がみられた(p<0.01)。 ・呼吸機能低下が最大なのはO₃/NO₂/H₂SO₄曝露30分後で、その後回復することから、個人毎のO₃/NO₂/H₂SO₄曝露30分間のFEV₁変化からろ過空気曝露前後の変化を差し引いた変化値を見ると明確に負の値となったのは1人のみで、個人の口内NH₃濃度、H₂SO₄濃度または推定H₂SO₄吸入用量との回帰分析では、有意な関連は認められなかった。
Linn <i>et al.</i> (1997)	9～12歳 人数：41人(男性19人、女性22人) 疾患等：健康者15人、アレルギー患者21人、軽度喘息患者5人 喫煙：非喫煙者	物質：O ₃ 、SO ₂ 、H ₂ SO ₄ 曝露：14日間の観察期間の4日目と11日目に、FA又は米国東部(ユニオンタウン)における夏の戸外の環境を再現した大気(O ₃ 、SO ₂ 、H ₂ SO ₄ の混合物)を無作為順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：4時間	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(PEFR)：14日間の観察期間の朝夕 ・呼吸機能(FVC、FEV ₁ 、PEFR)： 曝露前、曝露終了2時間後、4時間後 ・症状日記：14日間の観察期間中毎日 ・自覚症状：曝露前、曝露中	<ul style="list-style-type: none"> ・米国東部(ユニオンタウン)の夏の戸外の環境大気を再現したチャンバーで若年者を曝露し、呼吸機能や呼吸器の自覚症状への影響を調べた。 ・健康者、喘息患者、アレルギー性患者全体では、FAとO₃+SO₂+H₂SO₄曝露の間に、呼吸機能、症状、間欠運動時の息苦しさなどに有意差はなかった。 ・喘息患者とアレルギー患者では症状と推定吸入H₂SO₄用量との間に有意な正の相関が認められた。一方で、健康者では有意な相関は認められなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		濃度：0.10 ppm O ₃ 、0.10 ppm SO ₂ 、 100 µg/m ³ H ₂ SO ₄ 運動：間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量：22 L/min	・運動時の呼吸苦の程度：曝露中の運動時	
Jenkins <i>et al.</i> (1999)	22~41 歳 人数：11 人（男性 9 人、女性 2 人） 疾患等：軽度アトピー性喘息患者 喫煙：非喫煙者 その他：実験 1 は 11 人、実験 2 は 10 人	物質：O ₃ 、NO ₂ 曝露：実験 1：FA、O ₃ 、NO ₂ 、O ₃ +NO ₂ を単盲検で無作為順に 2 週間以上あけ曝露。 実験 2：FA、O ₃ 、NO ₂ 、O ₃ +NO ₂ を単盲検で無作為順に 2 週間以上あけ曝露。 パターン：単回曝露、延長曝露 曝露時間：(1)6 時間、(2)3 時間 濃度：(1)0.1 ppm O ₃ 、0.2 ppm NO ₂ 、0.1 ppm O ₃ +0.2 ppm NO ₂ (2)0.2 ppm O ₃ 、0.4 ppm NO ₂ 、0.2 ppm O ₃ +0.4 ppm NO ₂ 運動：間欠運動（運動 10 分、休憩 30 分） 換気量：32 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FEV ₁ ,FVC)：曝露前、曝露後 ・PD ₂₀ FEV ₁ (FEV ₁ を 20% 減少させるのに必要なアレルゲン量)：曝露後	・(1)では FEV ₁ 、FVC に有意な変化はなかった。 ・(2)では FEV ₁ 、FVC に有意な変化はなかったが、曝露直前の FEV ₁ に対する曝露直後の FEV ₁ の平均変化率 FEV ₁ % に関しては O ₃ 曝露と O ₃ +NO ₂ 曝露で有意な低下がみられた。 ・PD ₂₀ FEV ₁ に関しては、(1)においては有意な変化はなかったが、O ₃ +NO ₂ 曝露群で低下傾向が認められた。 ・(2)では、O ₃ 曝露群、NO ₂ 曝露群、O ₃ +NO ₂ 曝露群で PD ₂₀ FEV ₁ の有意な低下が認められたが、その影響は相加的ではなかった。 ・FEV ₁ % と PD ₂₀ FEV ₁ には有意な相関は認められなかった。
Laumbach <i>et al.</i> (2005)	27 歳 人数：女性 130 人 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：揮発性有機化合物 (VOC)、O ₃ 曝露：最低一週間の間隔を空けて無作為順に①マスク空気 (VOC 10%) ②VOC ③VOC+O ₃ に曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：曝露時間 135 分 濃度：VOC 25mg/m ³ 、O ₃ 40ppb 運動：安静 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・鼻腔症状 (鼻腔刺激及び鼻腔乾燥及びかゆみ、鼻づまり、くしゃみ)、臭気の強さ：曝露チャンパー入室前、入室 10 分後、曝露開始 20 分、50 分、70 分、85 分後、曝露終了直後 ・NLF (IL-6、IL-8、タンパク質レベル、PMN)：曝露チャンパー入室前、曝露終了直後	・低濃度 VOC とその O ₃ 酸化生成物の混合物が、制御された曝露条件下で鼻の炎症を引き起こすか調査した。 ・鼻腔症状の程度は三種類の曝露条件間で有意差は認められなかった。この結果はアトピー患者においても同様だった。臭気強度は空気曝露群が、VOC、VOC+O ₃ 曝露群と比べ低かったが有意差は認められなかった。 ・PMN 増加の OR は、空気曝露よりも、VOC 単独曝露及び VOC+O ₃ 曝露時に高かったが信頼区間は同程度であり、有意な違いではなかった。IL-6、IL-8、総タンパク質は、曝露による有意な影響を受けなかった。 ・VOC とその酸化生成物は、低濃度では鼻腔に急性影響を生じさせなかった。
Mølhav <i>et al.</i> (2005)	23~35 歳 人数：8 人(男性 4 人、女性 4 人) 疾患等：健康者(アトピー有) 喫煙：記載無し	物質：O ₃ 、ダスト 曝露：SPM、O ₃ 、SPM+O ₃ の 3 種類の曝露を二重盲検で毎週同曜日に実施 パターン：延長曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・NLF (IL-8、好酸球、好中球、リンパ球、上皮細胞)：曝露前後 ・呼吸機能 (スパイロメトリー)：曝露前後	・O ₃ およびハウスダストによる大気汚染がヒトに影響し、O ₃ とダストへの同時曝露は単独での曝露よりも影響が大きいとの仮説の検証と、これらの影響はサイトカインの放出及び呼吸機能の変化で評価できるかを調べることを目的とした。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：3時間（最初30分間はろ過空気から目標濃度平衡に要する時間） 濃度：SPM 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、O ₃ 300 ppb 実測値(O ₃ のみ、ダストのみ、両方)として、ダスト（カッコ内は範囲） (5 (n.d. ~13), 76 (sd=32, 34~148), 80 (sd=26, 57~131)) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、O ₃ (305 \pm 68, 7.7 \pm 11, 308 \pm 51)ppb 運動：運動無し 換気量：291 m ³ /h	臓器：エンドポイント ・呼吸機能 (PEF) :曝露前、曝露中 ・気管支過敏性(FEV ₁ が20%低下するメサコリン量 PD ₂₀):曝露後、後日の追加測定 ・鼻腔形状：曝露後、後日の追加測定 ・症状：曝露前、曝露開始30分後、曝露終了前	・ NLF 中の IL-8 濃度については3群曝露間で有意な差は無く、複合曝露では単独曝露よりも変化が小さく有意ではない交互作用がみられた。 ・ NLF 中の好酸球数は複合曝露で有意に上昇し、好中球数、リンパ球数には有意な曝露の影響は認められなかったが、複合曝露による好中球数上昇が示唆された。 ・ 複合曝露中の PEF 低下は O ₃ 単独曝露と比較し有意に大きく、ダスト単独曝露とは有意な差は無かった。反応は経時的に大きくなった。O ₃ と複合曝露では反応に有意な相違が認められた。 ・ FEV ₁ に曝露の影響は認められなかったが経時的低下があった。 ・ メサコリンに対する気管支反応性に曝露間の差は曝露終了後、追加調査日ともにみられなかった。 ・ 「ドライアイ」は複合曝露30分後、「眠たさ」はダスト曝露、複合曝露30分後、皮膚の刺激は複合曝露150分後に上昇した。刺激全般についてはダスト、O ₃ の曝露では影響はないが複合曝露について曝露時間による影響が明確にあった。 ・ 複合曝露の影響は O ₃ 、ダストの単独の影響より有意に大きく、複合曝露による相乗効果を示していると解釈される。
Urch <i>et al.</i> (2010)	18~40歳、平均27 \pm 1歳 人数：23人（男性11人、女性12人） 疾患等：健康者13人、中等度の喘息患者10人 喫煙：非喫煙者	物質：CAPs (PM _{2.5})、O ₃ 曝露：被験者を無作為に2つの曝露群に割り振り、各郡内の曝露を2週間以上の間隔をあけ無作為順に曝露 (1) 非 O ₃ 曝露群：FA、CAPs60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、CAPs150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (2) O ₃ 120ppb 曝露群：FA+O ₃ 、CAPs 60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ +O ₃ 、CAPs 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ +O ₃ パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：CAP100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の平均 PM _{2.5} 曝露濃度：64~68 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ CAP100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の平均 PM _{2.5} 曝露濃度：140~142 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 共曝露：試験気体中 PM _{2.5} 、O ₃ 、NO、NO ₂ 、NH ₄ 、SO ₄ 、NO ₃ を測定	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(フローボリューム)：曝露前日、曝露前、曝露後概ね2時間以内、検査翌日 ・DLCO：曝露前、曝露後 ・メサコリン反応性：喘息患者のみ曝露前日、曝露後 ・分時換気量(MV; L/min)、呼吸頻度、VT：曝露開始時、曝露中30分毎 ・血液(IL-6、TNF- α)：曝露前、曝露終了10分後、3時間後、20時間後 ・喀痰(IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、LTB ₄)：曝露前日、曝露終了後3時間、20時間後 ・30分間運動テスト：曝露後	・ CAPs を 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上の濃度で曝露した場合に、血中 IL-6 が増加した。 ・ O ₃ と CAP を曝露によって VT が減少し、結果として生じる血中 IL-6 反応も減弱するため、見かけ上、血中 IL-6 の増加はみられない。 ・ 観察を行った呼吸機能や喀痰中のサイトカイン、血液中の TNF- α などへの影響は観察されなかった。健康者と喘息患者で反応は類似していた。 ・ PM _{2.5} の曝露によって血中 IL-6 が増加したことは疫学知見を支持した。
Madden <i>et al.</i>	23~36歳	物質：O ₃ 、DE	組織：呼吸器	・ O ₃ と DE の呼吸機能に及ぼす影響や相互作用を調べた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
(2014)	人数：15人（男性11人、女性4人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙	曝露：A～Dの曝露を13日以上の間隔をあけ、単盲検クロスオーバーで実施。 実験A：1日目空気曝露、2日目O ₃ 曝露 実験B：1日目DE曝露、2日目O ₃ 曝露 実験C：1日目O ₃ 曝露、2日目O ₃ 曝露 実験D：1日目O ₃ +DE曝露、2日目O ₃ 曝露 パターン：反復曝露 曝露時間：2時間/日、2日間連続曝露 濃度： O ₃ 0.3 ppm DE 0.3 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：25 L/min/m ²	臓器：エンドポイント、観察： ・FVC、FEV ₁ ：曝露前（1日目、2日目）、曝露終了直後（1日目、2日目）、曝露終了後4時間（1日目、2日目に1回/時間）、曝露終了翌日（3日目の朝）	<ul style="list-style-type: none"> 曝露1日目のFEV₁は、ろ過空気またはDEの曝露によるFEV₁の低下はなかった。O₃曝露では、曝露直後の測定でFEV₁の9.9±2.5%の平均低下がみられた。O₃+DEの複合曝露では17.6±4.6%低下し、ろ過空気曝露とO₃単独曝露とは統計学的な差があった。O₃曝露およびO₃+DE曝露でみられたFEV₁値の低下は、曝露後4時間までに曝露前の値に戻った。 曝露1日目のFVCは、ろ過空気またはDEの曝露による変化はなかった。O₃曝露およびO₃+DE曝露では、ろ過空気曝露と比較してFVCの有意な低下が観察された。O₃+DE曝露とO₃単独曝露を比較したところ、FVC低下の度合いに有意差はなかった。FVC値は、すべての曝露群で曝露後4時間までに曝露前のレベルに戻り、回復率に差はなかった。 2日目のO₃曝露後では、1日目にろ過空気に曝露した群（実験A）のFEV₁とFVCが曝露前と比較して有意に低下した（FEV₁：10.9±2.6%、FVC：7.8±1.8%）。1日目にDEに曝露した群（実験B）についても、FEV₁、FVCが曝露前と比較して有意に低下し（FEV₁：14.7±3.3%、FVC：9.2±1.9%）、FEV₁の低下は実験Aよりも有意に大きかった。被験者の内、1日目にO₃に曝露した1人とO₃+DEに曝露した4人は、本人の希望又は1日目の曝露直後のFEV₁の低下が大きかったため2日目の曝露を受けなかった。連日O₃曝露を受けた群（実験C）もFEV₁が曝露前と比較して有意に低下し（18.2±4.5%）、FEV₁の低下は実験Cの曝露1日目や実験AのO₃曝露直後よりも有意に大きかった。1日目にO₃+DEに曝露した群（実験D）のO₃曝露直後のFEV₁の低下（曝露前から13.8±2.2%）は、1日目と同程度であり、FVCも同様であった。 被験者のGSTMI遺伝子多型はFEV₁の低下度合に有意な影響を与えなかった。 O₃とDEの曝露に対する呼吸反応の変化が観察され、相加的以上の反応が示唆された。O₃により誘発される呼吸機能の低下は、ろ過空気曝露後の曝露と比較して、DE曝露後の曝露でより大きく低下した。これら汚染物質は環境中で共存しており、肺の生理学的プロセスに対し、相加的以上の相互作用的な影響を与える可能性が考えられた。
Stiegel <i>et al.</i> (2016)	平均26.2～27.3歳 人数：15人（男性11人、女性4人）	物質：DE、O ₃ 曝露：1日目にDE、O ₃ 、DE+O ₃ 、FAのいずれかを曝露、2日目にO ₃ を	組織：循環器 エンドポイント、観察：	<ul style="list-style-type: none"> DE、O₃及びその複合曝露が炎症性サイトカイン、白血球の発現に影響を及ぼすか、その影響が曝露22時間後まで持続するかを調べた。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	曝露、3日目に健康診断を行う4種類の曝露プロトコルを二重盲検クロスオーバーで無作為順に13日以上の間隔をあけて実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：DE:300 µg/m ³ 、O ₃ : 0.3 ppm 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：25 L/min/m ²	・血漿中の炎症性サイトカイン濃度（IL-1β、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8、IL-10、IL-12p70、IL-13、IFN-γ、TNF-α）、白血球（リンパ球、単球、好中球）数および割合：1日目の曝露前後、2日目のO ₃ 曝露前（1日目の曝露22時間後）	・血漿中サイトカイン濃度の中央値については、O ₃ 曝露後、IL-2、IL-5、IFN-γ、TNF-αが有意または有意に近い低下を示したが、曝露22時間後にはIL-2以外は曝露前のレベルに戻った。曝露22時間後のIL-2濃度は曝露前より有意に低く、曝露直後との有意な差はなかった。DE曝露後、IL-5、IFN-γ、TNF-αは有意な低下を示したが曝露22時間後には曝露前のレベルに戻った。DE+O ₃ 複合曝露ではIL-5、IL-12p70、IFN-γ、TNF-αが有意に低下し、このうちIFN-γ、TNF-αの低下は曝露22時間後まで持続した。 ・白血球数については、リンパ球数はろ過空気、O ₃ 、DEの曝露後に低減したが、DE+O ₃ 曝露後には変化しなかった。単球数はO ₃ 、DEの曝露後上昇したが、ろ過空気、O ₃ +DE曝露後低下した。好中球数はいずれの曝露でも上昇し、DE、DE+O ₃ の曝露後の上昇は有意であった。白血球中の割合については、リンパ球はすべての曝露で、単球はろ過空気、DE+O ₃ で曝露後の有意な低下がみられ、好中球はすべての曝露で曝露後の有意な上昇がみられた。ろ過空気、O ₃ 、DEの曝露22時間後には有意な変化はみられなかったが、DE+O ₃ 曝露22時間後にはリンパ球割合の有意な低下、好中球割合の有意な上昇が認められた。 ・DE+O ₃ 曝露についてサイトカイン、白血球間の相関を調べたところ、IFN-γはIL-4と負の相関があった。曝露後のIFN-γは曝露後の好中球割合と正の相関、曝露後のリンパ球割合と負の相関があり、曝露後および曝露22時間後のTNF-αは曝露後および曝露22時間後の単球割合と負の相関があった。 ・環境中曝露と心肺影響との間に観察された関連は、炎症反応メカニズムを介している可能性が示唆された。
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	22.9~30.5歳 人数：15人（男性11人、女性4人） 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙 その他：Madden <i>et al.</i> (2014)、Stiegel <i>et al.</i> (2016)と同じデータ	物質：O ₃ 、DE 曝露：ろ過空気、DE、O ₃ 、DE+O ₃ を無作為順に二重盲検クロスオーバーで約2週間あけ曝露 パターン：単回曝露 曝露時間：2時間 濃度：O ₃ 0.3 ppm、DE 300µg/m ³ 、O ₃ 0.3 ppm+DE 300µg/m ³ 運動：間欠運動（運動15分、休憩15分） 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・FEV _{1.0} 、FVC：曝露前、曝露直後 ・収縮期血圧（SBP）と拡張期血圧（DBP）：曝露前、曝露直後 ・血中炎症性サイトカイン（IL-1β、2、4、5、8、10、12p70および13、IFN-γ、TNF-α）：曝露前、曝露直後	・O ₃ とDEの相乗効果を把握することを目的とした。 ・呼吸機能への影響については、Madden <i>et al.</i> (2014)、血中炎症性サイトカインへの影響については、Stiegel <i>et al.</i> (2016)参照。 ・血圧への影響については、ろ過空気曝露、DE曝露、O ₃ 曝露では影響がみられず、O ₃ +DE曝露では、SBPが有意に低下した。また、GSTM1遺伝子型による反応の違いはみられなかった。 ・O ₃ +DE曝露後の血中炎症とSBPの間に有意な負の相関関係があった。これらの結果は、2つのTh1由来サイトカイン（IL-8およびIFN-γ）が血圧の変化を促進している可能性があることを示唆しているが、この関係についてはさらに調査

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
				<p>する必要がある。O₃+DE 曝露後の SBP の有意な低下がみられたが、その反応は、個人により異なった。GSTMI 遺伝子型は、反応に影響を及ぼさなかったがより大きなデータセットでの検証が必要である。</p>

2. 環境大気への曝露

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
Linn <i>et al.</i> (1980)	<p>平均年齢</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康者 29±8 歳 喘息患者 32±11 歳 <p>人数：64 人</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康者 34(男性 14 人、女性 20 人)、 喘息患者 30 人(男性 12 人、女性 18 人) <p>疾患等：健康者と喘息患者</p> <p>喫煙：喫煙者と非喫煙者</p> <ul style="list-style-type: none"> 健康者：非喫煙者 23 人、喫煙歴有 8 人、喫煙者 3 人 喘息患者：非喫煙者 16 人、喫煙歴有 12 人、喫煙者 2 人 	<p>物質：環境大気、O₃</p> <p>曝露：環境大気曝露後、3 週間以上あけて、ろ過空気曝露。追加曝露として高反応者に環境大気平均と同濃度 O₃ を曝露</p> <p>パターン：単回曝露</p> <p>曝露時間：2 時間</p> <p>濃度：環境大気平均濃度：O₃ 0.22 ppm、TSP 182µg/m³、SO₂ 0.012 ppm、CO 2.9 ppm、THC 2.6 ppm、NO₂ 0.069 ppm、微粒子 SO₄ 16.5µg/m³、微粒子 NH₄ 6.8µg/m³</p> <p>運動：間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)。負荷 150~300kg/min。</p> <p>換気量：安静時の 2 倍</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、PEF、Vmax50、Vmax25、TLC、RV、△N₂、CC/TLC、RT)：曝露前、曝露後 症状：曝露前、曝露終了直前、曝露終了後 	<ul style="list-style-type: none"> 被験者全体では、全ての努力肺活量測定値と TLC は、環境大気曝露によりろ過空気曝露と比べて有意に低下したが、低下率は非常に小さかった。健康者群と喘息患者群の環境大気に対する応答は類似していた。 呼吸機能 11 種類と汚染物質 7 種類との相関で有意な組み合わせは 5 組のみで、O₃ の増加は PEF 低下と有意に相関し、FEV₁ の低下との相関も有意に近かった。健康者では FEV₁、Vmax25 の変化において O₃ の寄与が最大であった。 健康者群の平均総症状スコアは環境大気曝露によりろ過空気曝露と比べて有意な増加を示した。スコア増加は主に下気道症状によるものであった。喘息患者群のスコアは環境大気曝露とろ過空気曝露間で有意な差はなかった。 環境大気曝露による FEV₁ または FVC の低下がろ過空気曝露よりも 200mL 以上大きい高反応者 12 人(健康者 男性 4 人、女性 2 人、喘息患者 男性 3 人、女性 3 人)が曝露した環境大気中 O₃ 平均濃度は 0.265 ppm で全被験者平均 0.218 ppm と比べ高かった。高反応者 9 人(健康者 4 人、喘息患者 5 人)に O₃ 以外の汚染物質を含まない環境大気と同濃度の O₃ に曝露した結果、FEV₁ 低下幅は環境大気曝露と比べ有意に減少したが、症状スコアには有意差がなかった。
Avol <i>et al.</i> (1983)	<p>1980 年 平均 30 歳</p> <p>1981 年 健康者群平均 29 歳、喘息患者群平均 27 歳</p> <p>人数：158 人 (1980 年 60 人(女性 25%)、1981 年 健康者 48 人(女性 44%)、喘息患者 50 人(女性 40%))</p> <p>疾患等：健康者と喘息患者</p>	<p>物質：環境大気(O₃)</p> <p>曝露：環境大気、ろ過空気を単盲検、無作為に曝露</p> <p>パターン：単回曝露</p> <p>曝露時間：1 時間</p> <p>濃度：1980 年平均 O₃0.165 ppm、TSP227µg/m³</p> <p>1981 年平均 O₃0.156 ppm、TSP166µg/m³</p> <p>運動：連続運動。運動負荷は安静時換気量の 5 倍に設定。</p>	<p>組織：呼吸器</p> <p>エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> 呼吸機能(FVC、FEV₁、Vmax50、1980 年のみ CC/TLC%、TLC、△N₂、RT、SaO₂)：曝露前、運動終了直後、曝露終了後 1 時間の安静後、1981 年のみ曝露終了 2、3 時間後 自覚症状(重症度に従いスコア化)：曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了後 1 時間の安 	<ul style="list-style-type: none"> 1980 年では FVC、FEV₁ はろ過空気と比較して環境大気曝露による変化が有意に大きかった。環境大気曝露中は約 3% の機能低下となり、1 時間の回復期間後も曝露前の水準まで戻らなかった。TLC は環境大気曝露中に有意に低下し、△N₂ は有意に上昇した。 1981 年の調査では、健康者は環境大気曝露による有意な呼吸機能変化はみられなかった。喘息患者は FEV₁ と Vmax50 の環境大気曝露による有意な変化が認められた。ろ過空気曝露後の機能低下は環境大気曝露より大きかったが、ろ過空気曝露では曝露終了から 1 時間以内に曝露前レベルに戻

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
	喫煙：喫煙者と非喫煙者	換気量：1980年 平均 42 L/min 1981年 平均 38 L/min	静後、1981年のみ曝露終了2、3時間後	<p>ったのに対し、環境大気曝露では曝露終了3時間後も低いままであった。</p> <ul style="list-style-type: none"> 1980年の環境大気曝露に対する個々のFEV₁の反応はO₃の濃度増加にともない、負の変化が大きくなる傾向がみられ、O₃との量反応関係が示唆された。1981年は量反応関係の示唆はなかった。 自覚症状スコアは1980年の環境大気曝露中総スコア、下部気道症状スコア平均値上昇は、ろ過空気と比較して有意に大きかったが、曝露終了1時間後には差は消失した。1981年健康者では環境大気曝露中のスコア上昇は有意ではなかったが、曝露終了1時間後スコアはろ過空気と環境大気で有意差があった。喘息患者では総スコア変化に有意差はみられなかった。
Avol <i>et al.</i> (1984)	平均年齢(SD)26.4(6.9)歳 人数：50人(男性42人、女性8人) 疾患等：健康者 喫煙：喫煙者と非喫煙者(喫煙者3人、過去喫煙者6人、非喫煙者41人)	物質：O ₃ 、環境大気 曝露：2週間の期間をあけて清浄空気、O ₃ (0.08、0.16、0.24、0.32 ppm)、環境大気を二重盲検、無作為な順で曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：80分。1982年7~9月の火~金13:00~14:30(O ₃ 高濃度エピソードが生じる可能性が高い) 濃度：O ₃ :0.08、0.16、0.24、0.32 ppm 環境大気中平均濃度：O ₃ 0.153 ppm、TSP 295µg/m ³ 運動：連続運動1時間 換気量：平均57 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FVC、FEV ₁)：曝露前、曝露終了5分前、曝露終了後1時間の安静後 ・HR：運動期間中15分毎 ・換気量：曝露開始から35分後 ・自覚症状(上部気道、下部気道、非呼吸器。重症度に従いスコア化)：曝露前、運動期間中15分毎、曝露終了後1時間の安静後。	<ul style="list-style-type: none"> 曝露中のVEは環境大気曝露において、すべてのO₃曝露の平均と比較して約10%低く、差は有意であった。 呼吸機能集団平均値は、清浄空気、0.08 ppm O₃では曝露前後でほとんど変化なく、環境大気、0.16 ppm O₃では曝露後に軽度だが有意な減少が生じ、1時間の回復期間後、完全には回復しなかったものの曝露前との差は統計学的に有意ではなかった。0.24 ppm、0.32 ppm O₃曝露では呼吸機能の変化は顕著に濃度依存で大きくなり、回復期間後も曝露前より有意に低値であった。 環境大気と0.16 ppm O₃曝露では呼吸機能低下に有意差はなく、環境大気中の他汚染物質からの刺激の兆候はなかった。 個々の環境大気曝露による曝露前後、曝露前から回復期間後のFEV₁変化について、O₃量反応関係からの変動を見ると、どちらもゼロと有意差は無く、またO₃単独曝露より影響が大きい場合とは逆方向の変動であった。 自覚症状の総スコア、下部気道症状スコアは概ね呼吸機能と同様の反応であったが、環境大気曝露後のスコア上昇は有意とは限らず、0.16 ppm O₃よりも上昇幅が小さい傾向であった。
Avol <i>et al.</i> (1985a)	記載なし 人数：50人(性別記載なし) 疾患等：2人に軽度喘息歴 喫煙：記載なし	物質：O ₃ 、環境大気 曝露：全員に6種類の曝露を二重盲検、無作為な順でそれぞれ2週間の間隔を空けて実施(1982年7~9月の平日、13:00~14:30の間)。 清浄空気、人工的O ₃ (0.08、0.16、0.24、	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能(FEV ₁)：曝露前後、回復期間後(曝露後1時間ろ過空気中で安静にした後)	<ul style="list-style-type: none"> 実験室のO₃曝露(人工O₃)に対する反応とオキシダント汚染時の環境大気曝露に対する反応を比較した。 FEV₁平均値に時間(曝露前、曝露後、回復期間後)、曝露気体、曝露気体-時間の交互作用による有意な変動(p<0.001)が認められた。清浄空気、0.08 ppm O₃の曝露による変化はなく、環境大気、0.16 ppm O₃では曝露後に大きくはないが有意な低

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		<p>0.32 ppm)及び高オキシダント環境大気(O₃:0.15 ppm、TSP:295 µg/m³) パターン：単回曝露 曝露時間：80分 濃度：清浄空気、人工的 O₃(0.08、0.16、0.24、0.32 ppm)及び高オキシダント環境大気(O₃:0.15 ppm、TSP:295 µg/m³) 運動：10分間ウォームアップ、60分間連続運動、5分間クールダウン、5分間曝露後の呼吸機能検査 換気量：VO₂max の概ね 50%。平均 57 L/min</p>	<p>臓器：エンドポイント</p> <p>・症状(下気道、上気道、非呼吸器、全症状についてスコア化)：曝露前、曝露中 15分毎、回復期間後</p>	<p>下(約 6%)がみられ、1時間の回復期間後、低下は完全には戻ってはいなかったが曝露前との有意差はなくなっていた。 0.24 ppm、0.32 ppm O₃ 曝露後にはそれぞれ平均 19%、26%の低下、回復期間後には 9%、15%の低下で、曝露前よりも有意に低かった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・環境大気と 0.16 ppm O₃ との間に変化平均値の有意差はなく、環境大気中の共汚染物質曝露による刺激の増強は示されなかった。 ・症状スコアのパターンは呼吸機能と類似していたが、環境大気によるスコア上昇は清浄空気と比較し必ずしも有意に大きくはなく、また、回復期間後の全症状スコア以外については、0.16 ppm O₃ と比較し有意ではないが反応が小さい傾向があった。下気道症状が優勢を占め、上気道症状、非呼吸器症状については 0.32 ppm 曝露中にも有意な上昇が認められた。環境大気、0.16 ppm O₃ 曝露中は 1、2 の症状における小さい、または軽度のスコア上昇が示唆され、0.24 ppm、0.32 ppm の O₃ 曝露中には、より重度または広範な症状の発生が示唆された。 ・個人別の解析結果と被験者全体の解析結果は一致し、環境大気曝露と O₃ 単独曝露との間で FEV₁ 反応に差は無く、症状については環境大気の方が O₃ 単独よりもわずかに反応が小さいことが示された。 ・0.24 ppm 以上の人工 O₃ 曝露により運動成績が低下し、1時間の連続運動の運動負荷を低下させる被験者が増加した。 ・典型的な中度環境オキシダント汚染エピソードにおける O₃ の刺激性が共汚染物質によって増強されることはないと考えられる。重度運動中の高換気率の被験者において、O₃ の大気質基準 0.12 ppm をわずかに上回る濃度の O₃ への曝露によって呼吸器刺激が生じ、0.32 ppm O₃ 曝露では運動成績の低下が認められた。これらの結果から重度運動中の健康者は、リスク集団に含まれると言える。
Avol <i>et al.</i> (1985b)	<p>12~15 歳(平均(SD):13.5 (1.0) 歳) 人数：59 人 (男性 46 人、女性 13 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者</p>	<p>物質：環境大気(O₃) 曝露：2 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気、環境大気に無作為な順に曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：80 分 濃度：O₃ 平均濃度 0.144 ppm、TSP153µg/m³</p>	<p>組織：呼吸器 エンドポイント、観察：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV_{0.75}、PEFR、MMFR)：曝露前、曝露終了 5 分前、曝露終了後 1 時間の安静後 ・自覚症状(重症度に従ってスコア化)：曝露前、運動期間中 15 	<ul style="list-style-type: none"> ・呼吸機能は MMFR を除く全ての項目でろ過空気と比較して環境大気曝露後の有意な低下傾向を示した。曝露終了から 1 時間の回復期間後には部分的な機能回復がみられたが、曝露前と比較して低下したままであった。 ・線形回帰分析の結果、個々の FEV₁ の反応は環境大気中の O₃ 曝露濃度と負の相関があり (r = -0.37、p < 0.01)、環境大気中 O₃ 濃度の高い日ほど機能低下が大きくなる傾向があった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		運動：連続運動 60 分。 換気量：ろ過空気 平均 32.8 L/min、 環境大気 平均 31.2 L/min	分毎、曝露終了直後、曝露終了 後 1 時間の安静後、検査日の 1 日後、7 日後	<ul style="list-style-type: none"> 環境大気曝露による呼吸機能低下は男子よりも女子が大きかったが有意な差ではなかった。 自覚症状スコアの曝露前後の変化、曝露終了 1 日後、1 週間後のスコアはろ過空気曝露と環境大気曝露の間に有意差はなかった。
Avol <i>et al.</i> (1987)	8~11 歳 人数：66 人(男性 33 人、 女性 33 人) 疾患等：健康者	物質：環境曝露(O ₃) 曝露：2 週間以上の間隔をあけて、 ろ過空気、環境大気を無作為順に 曝露。 パターン：単回曝露 曝露時間：1 時間 濃度：環境大気中 O ₃ 0.113±0.003 ppm、ろ過空気中 O ₃ 0.003±0.002 ppm 運動：連続運動 換気量：ろ過空気 平均 22.7 L/min 環境大気 平均 22.1 L/min	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、FEV ₁ 、FEF _{75%} 、 PEFR)：曝露前、曝露終了直後、 曝露終了 1 時間(ろ過空気による 回復期間)後 ・症状(回数と重度に基づくスコア)：呼吸機能検査時、曝露 1 日後、1 週間後	<ul style="list-style-type: none"> 環境大気とろ過空気の間には曝露に対する呼吸機能の反応の有意な差は示されず、性別間の有意な差も示されなかった。 曝露中の FEV₁ 変化の回帰分析では、O₃ 吸入用量 (濃度×換気速度×曝露時間/被験者体重)の増加に伴い有意な FEV₁ 低下 (r=-0.27、p<0.05) 傾向を示した。 女兒は男児よりも非呼吸器症状のスコアが有意に高く、男女、環境大気/ろ過空気のいずれでも曝露前よりも曝露後に症状総スコアが有意に高くなった。環境大気曝露とろ過空気曝露では、曝露当日及び翌日の平均スコアに有意な差はなかった。
Bergamaschi <i>et al.</i> (2001)	平均 28.5±3.4 歳 人数：24 人(男性 9 人、女 性 15 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者 その他：NQO1wt/wt は 14 人、NQO1wt/na または NQO1na/na は 10 人、 GSTM1 非欠損型は 11 人、GSTM1 欠損型は 13 人。 末梢血白血球の 8-OHdG 付加物の測定は 16 人	物質：環境大気 (O ₃) 曝露：屋外大気中 O ₃ 濃度が 80 ppb 以上の時、また、80 ppb 未満の時 の合計 2 回、屋外で 2 時間自転車 走行を実施。 パターン：単回曝露 曝露時間：2 時間 濃度：実験時の平均濃度 0.032 ppm ~0.103 ppm 運動：連続運動 換気量：記載なし	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・呼吸機能 (FVC、 FEV ₁ 、PEF、MEF25、 MEF50、MEF75)：曝露前、曝露 後 ・血清中 CC16：曝露前、曝露後 ・末梢血白血球の 8-OHdG 付加 物：曝露前、曝露後	<ul style="list-style-type: none"> 被験者の NQO1 と GSTM1 の遺伝的多型が、O₃ 曝露による急性的な反応に及ぼす影響を調査した。 NQO1wt と GSTM1 欠損型の両方の遺伝子型を持つ被験者では O₃ 曝露後、呼吸機能 (FEV₁、PEF、MEF₅₀、MEF₇₅) の低下と血清中 CC16 濃度の有意な上昇の両方がみられたが、その他のハプロタイプをもつ被験者では呼吸機能の変化はみられず、血清中の CC16 濃度の上昇のみがみられた。 NQO1wt と GSTM1 欠損型の両方の遺伝子型を持つ被験者は O₃ 濃度 80 ppb 以上での走行後の 8-OHdG の増加がその他のハプロタイプを持つ被験者よりも大きかった。
Steenhof <i>et al.</i> (2014)	19~26 歳 人数：31 人 (男性 10 人、 女性 21 人) 疾患等：健康者 喫煙：非喫煙者	物質：環境大気 曝露：オランダの 5 つの異なる場所 (連続交通量の多い場所、信号の 多い場所、地下駅、農場、都市) の大気を午前 09:00~09:30 頃から 5 時間、地下駅を含む異なる場所 で 3~7 回、14 日間隔で曝露させ た。 パターン：延長曝露	組織：呼吸器 エンドポイント、観察： ・血球数 (総白血球、好中球、単 球、リンパ球、好酸球)：曝露 前、曝露終了 2 時間後、翌朝(曝 露終了 18 時間後)	<ul style="list-style-type: none"> 大気汚染物質への曝露と血液中白血球数との関連を調べた。 O₃ 曝露と血球数との間に関連はみられなかった。

文献	対象者	曝露条件	臓器：エンドポイント	結果の概要
		曝露時間：5 時間 濃度：各地点の幾何平均 O ₃ 濃度（最小値～最大値）： ・地下駅：1 ppb（0～6 ppb） ・他の屋外地点：18.3 ppb（5.8～32ppb） 運動：間欠運動（1 時間毎に 20 分間の運動） 換気量：20 L/min/m ²		

3. 参考文献

- Adams, W., Schelegle, E. & Shaffrath, J. (1989) Oral and oronasal breathing during continuous exercise produce similar responses to ozone inhalation. *Archives of Environmental Health*, 44, 311-316.
- Adams, W.C. (2000a) Feasibility study of prolonged ozone inhalation exposure via face mask. *Inhalation Toxicology*, 12, 299-313.
- Adams, W.C. (2000b) Ozone dose-response effects of varied equivalent minute ventilation rates. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*, 10, 217-226.
- Adams, W.C. (2002) Comparison of chamber and face-mask 6.6-hour exposures to ozone on pulmonary function and symptoms responses. *Inhalation Toxicology*, 14, 745-764.
- Adams, W.C. (2003a) Comparison of chamber and face mask 6.6-hour exposure to 0.08 ppm ozone via square-wave and triangular profiles on pulmonary responses. *Inhalation Toxicology*, 15, 265-281.
- Adams, W.C. (2003b) Relation of pulmonary responses induced by 6.6-h exposures to 0.08 ppm ozone and 2-h exposures to 0.30 ppm ozone via chamber and face-mask inhalation. *Inhalation Toxicology*, 15, 745-759.
- Adams, W.C. (2006a) Comparison of chamber 6.6-h exposures to 0.04-0.08 PPM ozone via square-wave and triangular profiles on pulmonary responses. *Inhalation Toxicology*, 18, 127-136.
- Adams, W.C. (2006b) Human pulmonary responses with 30-minute time intervals of exercise and rest when exposed for 8 hours to 0.12 ppm ozone via square-wave and acute triangular profiles. *Inhalation Toxicology*, 18, 413-422.
- Adams, W.C., Brookes, K.A. & Schelegle, E.S. (1987) Effects of NO₂ alone and in combination with O₃ on young men and women. *Journal of Applied Physiology*, 62, 1698-1704.
- Adams, W.C. & Ollison, W.M. (1997) Effects of prolonged simulated ambient ozone dosing patterns on human pulmonary function and symptomatology. In *90th Annual Meeting of the Air & Waste Management Association, Toronto, Ontario, Canada, Air & Waste Management Association; Pittsburgh, PA: Toronto, Ontario, Canada; pp paper no. 97-MP99.02.*
- Adams, W.C., Savin, W.M. & Christo, A.E. (1981) Detection of ozone toxicity during continuous exercise via the effective dose concept. *Journal of Applied Physiology*:

Respiratory, Environmental and Exercise Physiology, 51, 415-422.

- Adams, W.C. & Schelegle, E.S. (1983) Ozone and high ventilation effects on pulmonary function and endurance performance. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 55, 805-812.
- Alexis, N., Urch, B., Tarlo, S., Corey, P., Pengelly, D., O'Byrne, P. & Silverman, F. (2000) Cyclooxygenase metabolites play a different role in ozone-induced pulmonary function decline in asthmatics compared to normals. *Inhalation Toxicology*, 12, 1205-1224.
- Alexis, N.E., Becker, S., Bromberg, P.A., Devlin, R. & Peden, D.B. (2004) Circulating CD11b expression correlates with the neutrophil response and airway mCD14 expression is enhanced following ozone exposure in humans. *Clinical Immunology*, 111, 126-131.
- Alexis, N.E., Lay, J.C., Haczku, A., Gong, H., Linn, W., Hazucha, M.J., Harris, B., Tal-Singer, R. & Peden, D.B. (2008) Fluticasone propionate protects against ozone-induced airway inflammation and modified immune cell activation markers in healthy volunteers. *Environmental Health Perspectives*, 116, 799-805.
- Alexis, N.E., Lay, J.C., Hazucha, M., Harris, B., Hernandez, M.L., Bromberg, P.A., Kehrl, H., Diaz-Sanchez, D., Kim, C., Devlin, R.B. & Peden, D.B. (2010) Low-level ozone exposure induces airways inflammation and modifies cell surface phenotypes in healthy humans. *Inhalation Toxicology*, 22, 593-600.
- Alexis, N.E., Lay, J.C., Zhou, H., Kim, C.S., Hernandez, M.L., Kehrl, H., Hazucha, M.J., Devlin, R.B., Diaz-Sanchez, D. & Peden, D.B. (2013) The glutathione-S-transferase mu 1 (GSTM1) null genotype and increased neutrophil response to low-level ozone (0.06 ppm). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131, 610-612.
- Alexis, N.E., Zhou, H., Lay, J.C., Harris, B., Hernandez, M.L., Lu, T.S., Bromberg, P.A., Diaz-Sanchez, D., Devlin, R.B., Kleeberger, S.R. & Peden, D.B. (2009) The glutathione-S-transferase Mu 1 null genotype modulates ozone-induced airway inflammation in human subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 124, 1222-1228.
- Alfaro, M.F., Walby, W.F., Adams, W.C. & Schelegle, E.S. (2007) Breath condensate levels of 8-isoprostane and leukotriene B4 after ozone inhalation are greater in sensitive versus nonsensitive subjects. *Experimental Lung Research*, 33, 115-133.
- Arab, L., Steck-Scott, S. & Fleishauer, A.T. (2002) Lycopene and the lung. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 227, 894-899.
- Aris, R., Christian, D., Sheppard, D. & Balmes, J.R. (1991) The effects of sequential exposure to acidic fog and ozone on pulmonary function in exercising subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 143, 85-91.
- Aris, R., Christian, D. & Tager, I. (1993a) Effects of nitric acid gas alone or in combination with ozone on healthy volunteers. *American Review of Respiratory Disease*, 148, 965-973.
- Aris, R.M., Christian, D., Hearne, P.Q., Kerr, K., Finkbeiner, W.E. & Balmes, J.R. (1993b) Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *American Review of Respiratory Disease*, 148, 1363-1372.
- Aris, R.M., Tager, I., Christian, D., Kelly, T. & Balmes, J.R. (1995) Methacholine responsiveness is not associated with O₃-induced decreases in FEV₁. *Chest*, 107, 621-628.
- Arjomandi, M., Balmes, J.R., Frampton, M.W., Bromberg, P., Rich, D.Q., Stark, P., Alexis, N.E., Costantini, M., Hollenbeck-Pringle, D., Dagingcourt, N. & Hazucha, M.J. (2018) Respiratory Responses to Ozone Exposure. MOSES (The Multicenter Ozone Study in Older Subjects). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 197, 1319-1327.
- Arjomandi, M., Wong, H., Donde, A., Frelinger, J., Dalton, S., Ching, W., Power, K. & Balmes, J.R. (2015) Exposure to medium and high ambient levels of ozone causes adverse systemic inflammatory and cardiac autonomic effects. *American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 308, H1499-1509.
- Avissar, N.E., Reed, C.K., Cox, C., Frampton, M.W. & Finkelstein, J.N. (2000) Ozone, but not nitrogen dioxide, exposure decreases glutathione peroxidases in epithelial

- lining fluid of human lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162, 1342-1347.
- Avol, E., Linn, W., Venet, T., Shamoo, D., Spier, C. & Hackney, J. (1985a) Comparative effects of laboratory generated ozone and ambient oxidant exposure in continuously exercising subjects. In *Evaluation of the scientific basis for ozone/oxidants standards: proceedings of an APCA international specialty conference; November 1984; Houston, TX Pittsburgh, PA: Air Pollution Control Association; pp 216-225 (APCA international specialty conference transactions: TR-4)*, Lee, S. D., (ed.).
- Avol, E.L., Linn, W.S., Shamoo, D.A., Spier, C.E., Valencia, L.M., Venet, T.G., Trim, S.C. & Hackney, J.D. (1987) Short-term respiratory effects of photochemical oxidant exposure in exercising children. *JAPCA*, 37, 158-162.
- Avol, E.L., Linn, W.S., Shamoo, D.A., Valencia, L.M., Anzar, U.T., Venet, T.G. & Hackney, J.D. (1985b) Respiratory effects of photochemical oxidant air pollution in exercising adolescents. *American Review of Respiratory Disease*, 132, 619-622.
- Avol, E.L., Linn, W.S., Shamoo, D.A., Venet, T.G. & Hackney, J.D. (1983) Acute respiratory effects of Los Angeles smog in continuously exercising adults. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 33, 1055-1060.
- Avol, E.L., Linn, W.S., Venet, T.G., Shamoo, D.A. & Hackney, J.D. (1984) Comparative respiratory effects of ozone and ambient oxidant pollution exposure during heavy exercise. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 34, 804-809.
- Ball, B.A., Folinsbee, L.J., Peden, D.B. & Kehrl, H.R. (1996) Allergen bronchoprovocation of patients with mild allergic asthma after ozone exposure. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 98, 563-572.
- Balmes, J.R., Chen, L.L., Scannell, C., Tager, I., Christian, D., Hearne, P.Q., Kelly, T. & Aris, R.M. (1996) Ozone-induced decrements in FEV1 and FVC do not correlate with measures of inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153, 904-909.
- Barath, S., Langrish, J.P., Lundback, M., Bosson, J.A., Goudie, C., Newby, D.E., Sandstrom, T., Mills, N.L. & Blomberg, A. (2013) Short-term exposure to ozone does not impair vascular function or affect heart rate variability in healthy young men. *Toxicological Sciences*, 135, 292-299.
- Barath, S., Mills, N.L., Adelroth, E., Olin, A.C. & Blomberg, A. (2013) Diesel exhaust but not ozone increases fraction of exhaled nitric oxide in a randomized controlled experimental exposure study of healthy human subjects. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 12, 36.
- Bartoli, M.L., Vagaggini, B., Malagrino, L., Bacci, E., Cianchetti, S., Dente, F.L., Novelli, F., Costa, F. & Paggiaro, P. (2013) Baseline airway inflammation may be a determinant of the response to ozone exposure in asthmatic patients. *Inhalation Toxicology*, 25, 127-133.
- Bascom, R., Naclerio, R.M., Fitzgerald, T.K., Kagey-Sobotka, A. & Proud, D. (1990) Effect of ozone inhalation on the response to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 142, 594-601.
- Basha, M.A., Gross, K.B., Gwizdala, C.J., Haidar, A.H. & Popovich, J., Jr. (1994) Bronchoalveolar lavage neutrophilia in asthmatic and healthy volunteers after controlled exposure to ozone and filtered purified air. *Chest*, 106, 1757-1765.
- Bates, D.V., Bell, G.M., Burnham, C.D., Hazucha, M., Mantha, J., Pengelly, L.D. & Silverman, F. (1972) Short-term effects of ozone on the lung. *Journal of Applied Physiology*, 32, 176-181.
- Bates, M.L., Brenza, T.M., Ben-Jebria, A., Bascom, R., Eldridge, M.W. & Ultman, J.S. (2014) Pulmonary function responses to ozone in smokers with a limited smoking history. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 278, 85-90.
- Beckett, W.S., McDonnell, W.F., Horstman, D.H. & House, D.E. (1985) Role of the parasympathetic nervous system in acute lung response to ozone. *Journal of Applied Physiology*, 59, 1879-1885.

- Bedi, J.F., Drechsler-Parks, D.M. & Horvath, S.M. (1985) Duration of increased pulmonary function sensitivity to an initial ozone exposure. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 46, 731-734.
- Bedi, J.F., Folinsbee, L.J., Horvath, S.M. & Ebenstein, R.S. (1979) Human exposure to sulfur dioxide and ozone: absence of a synergistic effect. *Archives of Environmental Health*, 34, 233-239.
- Bedi, J.F., Horvath, S.M. & Drechsler-Parks, D.M. (1988) Reproducibility of the pulmonary function response of older men and women to a 2-hour ozone exposure. *JAPCA*, 38, 1016-1019.
- Bedi, J.F., Horvath, S.M. & Drechsler-Parks, D.M. (1989) Adaptation by older individuals repeatedly exposed to 0.45 parts per million ozone for two hours. *JAPCA*, 39, 194-199.
- Bedi, J.F., Horvath, S.M. & Folinsbee, L.J. (1982) Human exposure to sulfur dioxide and ozone in a high temperature-humidity environment. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 43, 26-30.
- Bell, K.A., Linn, W.S., Hazucha, M., Hackney, J.D. & Bates, D.V. (1977) Respiratory effects of exposure to ozone plus sulfur dioxide in Southern Californians and Eastern Canadians. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 38, 696-706.
- Bennett, W.D., Hazucha, M.J., Folinsbee, L.J., Bromberg, P.A., Kissling, G.E. & London, S.J. (2007) Acute pulmonary function response to ozone in young adults as a function of body mass index. *Inhalation Toxicology*, 19, 1147-1154.
- Bennett, W.D., Ivins, S., Alexis, N.E., Wu, J., Bromberg, P.A., Brar, S.S., Travlos, G. & London, S.J. (2016) Effect of obesity on acute ozone-induced changes in airway function, reactivity, and inflammation in adult females. *PloS One*, 11, e0160030.
- Bergamaschi, E., De Palma, G., Mozzoni, P., Vanni, S., Vettori, M.V., Broeckaert, F., Bernard, A. & Mutti, A. (2001) Polymorphism of quinone-metabolizing enzymes and susceptibility to ozone-induced acute effects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 1426-1431.
- Biller, H., Holz, O., Windt, H., Koch, W., Müller, M., Jörres, R.A., Krug, N. & Hohlfeld, J.M. (2011) Breath profiles by electronic nose correlate with systemic markers but not ozone response. *Respiratory Medicine*, 105, 1352-1363.
- Blomberg, A., Mudway, I., Svensson, M., Hagenbjork-Gustafsson, A., Thomasson, L., Helleday, R., Dumont, X., Forsberg, B., Nordberg, G. & Bernard, A. (2003) Clara cell protein as a biomarker for ozone-induced lung injury in humans. *European Respiratory Journal*, 22, 883-888.
- Blomberg, A., Mudway, I.S., Nordenhall, C., Hedenstrom, H., Kelly, F.J., Frew, A.J., Holgate, S.T. & Sandstrom, T. (1999) Ozone-induced lung function decrements do not correlate with early airway inflammatory or antioxidant responses. *European Respiratory Journal*, 13, 1418-1428.
- Bosson, J., Blomberg, A., Pourazar, J., Mudway, I.S., Frew, A.J., Kelly, F.J. & Sandström, T. (2009) Early suppression of NFkappaB and IL-8 in bronchial epithelium after ozone exposure in healthy human subjects. *Inhalation Toxicology*, 21, 913-919.
- Bosson, J., Stenfors, N., Bucht, A., Helleday, R., Pourazar, J., Holgate, S.T., Kelly, F.J., Sandstrom, T., Wilson, S., Frew, A.J. & Blomberg, A. (2003) Ozone-induced bronchial epithelial cytokine expression differs between healthy and asthmatic subjects. *Clinical and Experimental Allergy*, 33, 777-782.
- Bosson, J.A., Blomberg, A., Stenfors, N., Helleday, R., Kelly, F.J., Behndig, A.F. & Mudway, I. (2013) Peripheral blood neutrophilia as a biomarker of ozone-induced pulmonary inflammation. *PloS One*, 8, e81816.
- Brookes, K.A., Adams, W.C. & Schelegle, E.S. (1989) 0.35 ppm O₃ exposure induces hyperresponsiveness on 24-h reexposure to 0.20 ppm O₃. *Journal of Applied Physiology*, 66, 2756-2762.

- Brown, J.S., Bateson, T.F. & McDonnell, W.F. (2008) Effects of exposure to 0.06 ppm ozone on FEV1 in humans: a secondary analysis of existing data. *Environmental Health Perspectives*, 116, 1023-1026.
- Chen, L.L., Tager, I.B., Peden, D.B., Christian, D.L., Ferrando, R.E., Welch, B.S. & Balmes, J.R. (2004) Effect of ozone exposure on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Chest*, 125, 2328-2335.
- Cheng, W., Duncan, K.E., Ghio, A.J., Ward-Caviness, C., Karoly, E.D., Diaz-Sanchez, D., Conolly, R.B. & Devlin, R.B. (2018) Changes in metabolites present in lung-lining fluid following exposure of humans to ozone. *Toxicological Sciences*, 163, 430-439.
- Christian, D.L., Chen, L.L., Scannell, C.H., Ferrando, R.E., Welch, B.S. & Balmes, J.R. (1998) Ozone-induced inflammation is attenuated with multiday exposure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 532-537.
- Coffey, M.J., Wheeler, C.S., Gross, K.B., Eschenbacher, W.L., Sporn, P.H. & Peters-Golden, M. (1996) Increased 5-lipoxygenase metabolism in the lungs of human subjects exposed to ozone. *Toxicology*, 114, 187-197.
- Corradi, M., Alinovi, R., Goldoni, M., Vettori, M., Folesani, G., Mozzoni, P., Cavazzini, S., Bergamaschi, E., Rossi, L. & Mutti, A. (2002) Biomarkers of oxidative stress after controlled human exposure to ozone. *Toxicology Letters*, 134, 219-225.
- Criqui, G.I., Solomon, C., Welch, B.S., Ferrando, R.E., Boushey, H.A. & Balmes, J.R. (2000) Effects of azithromycin on ozone-induced airway neutrophilia and cytokine release. *European Respiratory Journal*, 15, 856-862.
- Delucia, A.J. & Adams, W.C. (1977) Effects of O₃ inhalation during exercise on pulmonary function and blood biochemistry. *Journal of Applied Physiology*, 43, 75-81.
- Devlin, R.B., Duncan, K.E., Jardim, M., Schmitt, M.T., Rappold, A.G. & Diaz-Sanchez, D. (2012) Controlled exposure of healthy young volunteers to ozone causes cardiovascular effects. *Circulation*, 126, 104-111.
- Devlin, R.B., Folinsbee, L.J., Biscardi, F., Hatch, G., Becker, S., Madden, M.C., Robbins, M. & Koren, H.S. (1997) Inflammation and cell damage induced by repeated exposure of humans to ozone. *Inhalation Toxicology*, 9, 211 - 235
- Devlin, R.B. & Koren, H.S. (1990) The use of quantitative two-dimensional gel electrophoresis to analyze changes in alveolar macrophage proteins in humans exposed to ozone. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 2, 281-288.
- Devlin, R.B., McDonnell, W.F., Becker, S., Madden, M.C., McGee, M.P., Perez, R., Hatch, G., House, D.E. & Koren, H.S. (1996) Time-dependent changes of inflammatory mediators in the lungs of humans exposed to 0.4 ppm ozone for 2 hr: a comparison of mediators found in bronchoalveolar lavage fluid 1 and 18 hr after exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 138, 176-185.
- Devlin, R.B., McDonnell, W.F., Koren, H.S. & Becker, S. (1990) Prolonged exposure of humans to 0.10 and 0.08 ppm ozone results in inflammation in the lung, In *83rd Annual Meeting of the Air & Waste Management Association, Pittsburgh, PA, Air & Waste Management Association: Pittsburgh, PA*,; pp paper no. 90-150.152.
- Devlin, R.B., McDonnell, W.F., Mann, R., Becker, S., House, D.E., Schreinemachers, D. & Koren, H.S. (1991) Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 4, 72-81.
- Dillard, C.J., Litov, R.E., Savin, W.M., Dumelin, E.E. & Tappel, A.L. (1978) Effects of exercise, vitamin E, and ozone on pulmonary function and lipid peroxidation. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 45, 927-932.
- Dimeo, M.J., Glenn, M.G., Holtzman, M.J., Sheller, J.R., Nadel, J.A. & Boushey, H.A. (1981) Threshold concentration of ozone causing an increase in bronchial reactivity in humans and adaptation with repeated exposures. *American Review of Respiratory Disease*, 124, 245-248.

- Dokic, D. & Trajkovska-Dokic, E. (2013) Ozone exaggerates nasal allergic inflammation. *Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite. Oddelenie za Bioloski i Medicinski Nauki. Prilozi*, 34, 131-141.
- Drechsler-Parks, D.M. (1995a) Cardiac output effects of O₃ and NO₂ exposure in healthy older adults. *Toxicology and Industrial Health*, 11, 99-109.
- Drechsler-Parks, D.M. (1995b) The dose-response relationship in older men exposed to ozone. *Experimental Gerontology*, 30, 65-75.
- Drechsler-Parks, D.M., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1984) Interaction of peroxyacetyl nitrate and ozone on pulmonary functions. *American Review of Respiratory Disease*, 130, 1033-1037.
- Drechsler-Parks, D.M., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1987a) Pulmonary function desensitization on repeated exposures to the combination of peroxyacetyl nitrate and ozone. *JAPCA*, 37, 1199-1201.
- Drechsler-Parks, D.M., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1987b) Pulmonary function responses of older men and women to ozone exposure. *Experimental Gerontology*, 22, 91-101.
- Drechsler-Parks, D.M., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1989) Pulmonary function responses of young and older adults to mixtures of O₃, NO₂ and PAN. *Toxicology and Industrial Health*, 5, 505-517.
- Drechsler-Parks, D.M., Horvath, S.M. & Bedi, J.F. (1990) The "effective dose" concept in older adults exposed to ozone. *Experimental Gerontology*, 25, 107-115.
- Emmons, K. & Foster, W. (1991) Smoking cessation and acute airway response to ozone. *Archives of Environmental & Occupational Health*, 46, 288-295.
- Eschenbacher, W., Ying, R., Kreit, J. & Gross, K. (1989) Ozone-induced lung function changes in normal and asthmatic subjects and the effect of indomethacin. In *Atmospheric ozone research and its policy implications: proceedings of the 3rd US-Dutch international symposium; May 1988; Nijmegen, The Netherlands Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers; pp 493-499 (Studies in environmental science 35)*, Schneider, T.; Lee, S.D.; Wolters, G.J.R.; Grant, L.D., (ed.).
- Esther, C.R., Peden, D.B., Alexis, N.E. & Hernandez, M.L. (2011) Airway purinergic responses in healthy, atopic nonasthmatic, and atopic asthmatic subjects exposed to ozone. *Inhalation Toxicology*, 23, 324-330.
- Fahy, J.V., Wong, H.H., Liu, J.T. & Boushey, H.A. (1995) Analysis of induced sputum after air and ozone exposures in healthy subjects. *Environmental Research*, 70, 77-83.
- Farrell, B.P., Kerr, H.D., Kulle, T.J., Sauder, L.R. & Young, J.L. (1979) Adaptation in human subjects to the effects of inhaled ozone after repeated exposure. *American Review of Respiratory Disease*, 119, 725-730.
- Fernandes, A.L., Molfino, N.A., McClean, P.A., Silverman, F., Tarlo, S., Raizenne, M., Slutsky, A.S. & Zamel, N. (1994) The effect of pre-exposure to 0.12 ppm of ozone on exercise-induced asthma. *Chest*, 106, 1077-1082.
- Folinsbee, L.J., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1980) Respiratory responses in humans repeatedly exposed to low concentrations of ozone. *American Review of Respiratory Disease*, 121, 431-439.
- Folinsbee, L.J., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1981) Combined effects of ozone and nitrogen dioxide on respiratory function in man. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 42, 534-541.
- Folinsbee, L.J., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1984) Pulmonary function changes after 1 h continuous heavy exercise in 0.21 ppm ozone. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 57, 984-988.
- Folinsbee, L.J., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1985) Pulmonary response to threshold levels of sulfur dioxide (1.0 ppm) and ozone (0.3 ppm). *Journal of Applied Physiology*,

58, 1783-1787.

- Folinsbee, L.J., Devlin, R.B., Abdul-Salaam, S. & Koren, H.S. (1993) Repeated severe ozone exposure causes depressed baseline spirometry. *American Review of Respiratory Disease*, 147, A638.
- Folinsbee, L.J., Drinkwater, B.L., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1978) *The influence of exercise on the pulmonary function changes due to exposure to low concentrations of ozone*. Academic Press: New York, NY, p 125-145.
- Folinsbee, L.J. & Hazucha, M.J. (1989) Persistence of ozone-induced changes in lung function and airway responsiveness. In *Atmospheric ozone research and its policy implications*, Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, pp. 483-492.
- Folinsbee, L.J. & Hazucha, M.J. (2000) Time course of response to ozone exposure in healthy adult females. *Inhalation Toxicology*, 12, 151-167.
- Folinsbee, L.J., Horstman, D.H., Kehrl, H.R., Harder, S., Abdul-Salaam, S. & Ives, P.J. (1994) Respiratory responses to repeated prolonged exposure to 0.12 ppm ozone. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149, 98-105.
- Folinsbee, L.J. & Horvath, S.M. (1986) Persistence of the acute effects of ozone exposure. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 57, 1136-1143.
- Folinsbee, L.J., Horvath, S.M., Raven, P.B., Bedi, J.F., Morton, A.R., Drinkwater, B.L., Bolduan, N.W. & Gliner, J.A. (1977a) Influence of exercise and heat stress on pulmonary function during ozone exposure. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 43, 409-413.
- Folinsbee, L.J., McDonnell, W.F. & Horstman, D.H. (1988) Pulmonary function and symptom responses after 6.6-hour exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise. *JAPCA*, 38, 28-35.
- Folinsbee, L.J., Silverman, F. & Shepard, R.J. (1977b) Decrease of maximum work performance following ozone exposure. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 42, 531-536.
- Folinsbee, L.J., Silverman, F. & Shephard, R.J. (1975) Exercise responses following ozone exposure. *Journal of Applied Physiology*, 38, 996-1001.
- Foster, W.M., Brown, R.H., Macri, K. & Mitchell, C.S. (2000) Bronchial reactivity of healthy subjects: 18-20 h postexposure to ozone. *Journal of Applied Physiology*, 89, 1804-1810.
- Foster, W.M., Costa, D.L. & Langenback, E.G. (1987) Ozone exposure alters tracheobronchial mucociliary function in humans. *Journal of Applied Physiology*, 63, 996-1002.
- Foster, W.M., Silver, J.A. & Groth, M.L. (1993) Exposure to ozone alters regional function and particle dosimetry in the human lung. *Journal of Applied Physiology*, 75, 1938-1945.
- Foster, W.M. & Stetkiewicz, P.T. (1996) Regional clearance of solute from the respiratory epithelia: 18-20 h postexposure to ozone. *Journal of Applied Physiology*, 81, 1143-1149.
- Foster, W.M., Weinmann, G.G., Menkes, E. & Macri, K. (1997) Acute exposure of humans to ozone impairs small airway function. *Annals of Occupational Hygiene*, 1, 659-666.
- Foster, W.M., Wills-Karp, M., Tankersley, C.G., Chen, X. & Paquette, N.C. (1996) Bloodborne markers in humans during multiday exposure to ozone. *Journal of Applied Physiology*, 81, 794-800.
- Fox, S.D., Adams, W.C., Brookes, K.A. & Lasley, B.L. (1993) Enhanced response to ozone exposure during the follicular phase of the menstrual cycle. *Environmental Health Perspectives*, 101, 242-244.
- Foxcroft, W.J. & Adams, W.C. (1986) Effects of ozone exposure on four consecutive days on work performance and VO_2 max. *Journal of Applied Physiology*, 61, 960-966.

- Frampton, M.W., Balmes, J.R., Bromberg, P.A., Stark, P., Arjomandi, M., Hazucha, M.J., Rich, D.Q., Hollenbeck-Pringle, D., Dagincourt, N., Alexis, N., Ganz, P., Zareba, W. & Costantini, M.G. (2017) Multicenter Ozone Study in oldEr Subjects (MOSES): Part 1. Effects of exposure to low concentrations of ozone on respiratory and cardiovascular outcomes. Boston (MA), Health Effects Institute (Research Report, 192, Pt 1 pp. 1-107).
- Frampton, M.W., Morrow, P.E., Cox, C., Levy, P.C., Condemi, J.J., Speers, D., Gibb, F.R. & Utell, M.J. (1995) Sulfuric acid aerosol followed by ozone exposure in healthy and asthmatic subjects. *Environmental Research*, 69, 1-14.
- Frampton, M.W., Morrow, P.E., Torres, A., Cox, C., Voter, K.Z. & Utell, M.J. (1997) Ozone responsiveness in smokers and nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 116-121.
- Frampton, M.W., Pietropaoli, A., Dentler, M., Chalupa, D., Little, E.L., Stewart, J., Frasier, L., Oakes, D., Wiltshire, J., Vora, R. & Utell, M.J. (2015) Cardiovascular effects of ozone in healthy subjects with and without deletion of glutathione-S-transferase M1. *Inhalation Toxicology*, 27, 113-119.
- Frampton, M.W., Pryor, W.A., Cueto, R., Cox, C., Morrow, P.E. & Utell, M.J. (1999) Ozone exposure increases aldehydes in epithelial lining fluid in human lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 1134-1137.
- Frank, R., Liu, M.C., Spannhake, E.W., Mlynarek, S., Macri, K. & Weinmann, G.G. (2001) Repetitive ozone exposure of young adults: evidence of persistent small airway dysfunction. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164, 1253-1260.
- Frush, B.W., Li, Z., Stiles, J.V., Cotter, S.F., Shofer, S.L., Foster, W.M., Hollingsworth, J.W. & Tighe, R.M. (2016) Ozone primes alveolar macrophage-derived innate immunity in healthy human subjects. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 138, 1213-1215.e1211.
- Fry, R.C., Rager, J.E., Bauer, R., Sebastian, E., Peden, D.B., Jaspers, I. & Alexis, N.E. (2014) Air toxics and epigenetic effects: ozone altered microRNAs in the sputum of human subjects. *American Journal of Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology*, 306, L1129-L1137.
- Fry, R.C., Rager, J.E., Zhou, H., Zou, B., Brickey, J.W., Ting, J., Lay, J.C., Peden, D.B. & Alexis, N.E. (2012) Individuals with increased inflammatory response to ozone demonstrate muted signaling of immune cell trafficking pathways. *Respiratory Research*, 13, 89.
- Gao, M., Singh, A., Macri, K., Reynolds, C., Singhal, V., Biswal, S. & Spannhake, E.W. (2011) Antioxidant components of naturally-occurring oils exhibit marked anti-inflammatory activity in epithelial cells of the human upper respiratory system. *Respiratory Research*, 12, 92.
- Gerrity, T., Bennett, W., Kehrl, H. & DeWitt, P. (1993) Mucociliary clearance of inhaled particles measured at 2 h after ozone exposure in humans. *Journal of Applied Physiology*, 74, 2984-2989.
- Gerrity, T., McDonnell, W. & House, D. (1994) The relationship between delivered ozone dose and functional responses in humans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 124, 275-283.
- Ghio, A.J., Soukup, J.M., Dailey, L.A., Richards, J.H., Duncan, K.E. & Lehmann, J. (2014) Iron decreases biological effects of ozone exposure. *Inhalation Toxicology*, 26, 391-399.
- Gibbons, S.I. & Adams, W.C. (1984) Combined effects of ozone exposure and ambient heat on exercising females. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 57, 450-456.
- Gliner, J.A., Horvath, S.M. & Folinsbee, L.J. (1983) Preexposure to low ozone concentrations does not diminish the pulmonary function response on exposure to higher ozone concentrations. *American Review of Respiratory Disease*, 127, 51-55.
- Gliner, J.A., Matsen-Twisdale, J.A. & Horvath, S.M. (1979) Auditory and visual sustained attention during ozone exposure. *Aviation Space and Environmental Medicine*, 50,

906-910.

- Golden, J.A., Nadel, J.A. & Boushey, H.A. (1978) Bronchial hyperirritability in healthy subjects after exposure to ozone. *American Review of Respiratory Disease*, 118, 287-294.
- Gomes, E.C., Allgrove, J.E., Florida-James, G. & Stone, V. (2011a) Effect of vitamin supplementation on lung injury and running performance in a hot, humid, and ozone-polluted environment. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 21, e452-460.
- Gomes, E.C., Stone, V. & Florida-James, G. (2010) Investigating performance and lung function in a hot, humid and ozone-polluted environment. *European Journal of Applied Physiology*, 110, 199-205.
- Gomes, E.C., Stone, V. & Florida-James, G. (2011b) Impact of heat and pollution on oxidative stress and CC16 secretion after 8 km run. *European Journal of Applied Physiology*, 111, 2089-2097.
- Gong, H., Jr. (1987) Effects of ozone on exercise performance. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 27, 21-29.
- Gong, H., Jr., Bedi, J.F. & Horvath, S.M. (1988) Inhaled albuterol does not protect against ozone toxicity in nonasthmatic athletes. *Archives of Environmental Health*, 43, 46-53.
- Gong, H., Jr., Bradley, P.W., Simmons, M.S. & Tashkin, D.P. (1986) Impaired exercise performance and pulmonary function in elite cyclists during low-level ozone exposure in a hot environment. *American Review of Respiratory Disease*, 134, 726-733.
- Gong, H., Jr., McManus, M.S. & Linn, W.S. (1997a) Attenuated response to repeated daily ozone exposures in asthmatic subjects. *Archives of Environmental Health*, 52, 34-41.
- Gong, H., Jr., Shamoo, D.A., Anderson, K.R. & Linn, W.S. (1997b) Responses of older men with and without chronic obstructive pulmonary disease to prolonged ozone exposure. *Archives of Environmental Health*, 52, 18-25.
- Gong, H., Jr., Simmons, M.S., Linn, W.S., McDonnell, W.F. & Westerdahl, D. (1998a) Relationship between acute ozone responsiveness and chronic loss of lung function in residents of a high-ozone community. *Archives of Environmental Health*, 53, 313-319.
- Gong, H., Jr. & Tierney, D.F. (1995) Evaluation of chronic obstructive pulmonary disease patients for ozone sensitivity: validation of health advisories. California State Air Resources Board, Research Division. Sacramento, CA.
- Gong, H., Jr., Wong, R., Sarma, R.J., Linn, W.S., Sullivan, E.D., Shamoo, D.A., Anderson, K.R. & Prasad, S.B. (1998b) Cardiovascular effects of ozone exposure in human volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 158, 538-546.
- Graham, D., Henderson, F. & House, D. (1988) Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone. *Archives of Environmental Health*, 43, 228-233.
- Graham, D.E. & Koren, H.S. (1990) Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. *American Review of Respiratory Disease*, 142, 152-156.
- Hackney, J., Linn, W., Shamoo, D. & Avol, E. (1989) Responses of selected reactive and nonreactive volunteers to ozone exposure in high and low pollution seasons. In *Atmospheric ozone research and its policy implications: proceedings of the 3rd US-Dutch international symposium; May 1988; Nijmegen, The Netherlands Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers; pp 311-318 (Studies in environmental science 35)*, Schneider, T.; Lee, S.D.; Wolters, G.J.R.; Grant, L.D., (ed.).
- Hackney, J.D., Linn, W.S., Buckley, R.D. & Hislop, H.J. (1976) Studies in adaption to ambient oxidant air pollution: effects of ozone exposure in Los Angeles residents vs.

- new arrivals. *Environmental Health Perspectives*, 18, 141-146.
- Hackney, J.D., Linn, W.S., Buckley, R.D., Jones, M.P., Wightman, L.H., Karuza, S.K., Blessey, R.L. & Hislop, H.J. (1981) Vitamin E supplementation and respiratory effects of ozone in humans. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 7, 383-390.
- Hackney, J.D., Linn, W.S., Karuza, S.K., Buckley, R.D., Law, D.C., Bates, D.V., Hazucha, M., Pengelly, L.D. & Silverman, F. (1977a) Effects of ozone exposure in Canadians and Southern Californians. Evidence for adaptation? *Archives of Environmental Health*, 32, 110-116.
- Hackney, J.D., Linn, W.S., Mohler, J.G. & Collier, C.R. (1977b) Adaptation to short-term respiratory effects of ozone in men exposed repeatedly. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 43, 82-85.
- Hackney, J.D., Linn, W.S., Mohler, J.G., Pedersen, E.E., Breisacher, P. & Russo, A. (1975) Experimental studies on human health effects of air pollutants. II. Four-hour exposure to ozone alone and in combination with other pollutant gases. *Archives of Environmental Health*, 30, 379-384.
- Hamilton, R.F., Jr., Li, L., Eschenbacher, W.L., Szweda, L. & Holian, A. (1998) Potential involvement of 4-hydroxynonenal in the response of human lung cells to ozone. *American Journal of Physiology*, 274, L8-16.
- Hanania, N.A., Tarlo, S.M., Silverman, F., Urch, B., Senathirajah, N., Zamel, N. & Corey, P. (1998) Effect of exposure to low levels of ozone on the response to inhaled allergen in allergic asthmatic patients. *Chest*, 114, 752-756.
- Hatch, G.E., Koren, H. & Aissa, M. (1989) A method for comparison of animal and human alveolar dose and toxic effect of inhaled ozone. *Health Physics*, 57 Suppl 1, 37-40.
- Hatch, G.E., McKee, J., Brown, J., McDonnell, W., Seal, E., Soukup, J., Slade, R., Crissman, K. & Devlin, R. (2013) Biomarkers of dose and effect of inhaled ozone in resting versus exercising human subjects: Comparison with resting rats. *Biomark Insights*, 8, 53-67.
- Hatch, G.E., Slade, R., Harris, L.P., McDonnell, W.F., Devlin, R.B., Koren, H.S., Costa, D.L. & McKee, J. (1994) Ozone dose and effect in humans and rats. A comparison using oxygen-18 labeling and bronchoalveolar lavage. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150, 676-683.
- Hazbun, M.E., Hamilton, R., Holian, A. & Eschenbacher, W.L. (1993) Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F2 alpha in the airways of human subjects. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*, 9, 568-572.
- Hazucha, M., Silverman, F., Parent, C., Field, S. & Bates, D.V. (1973) Pulmonary function in man after short-term exposure to ozone. *Archives of Environmental Health*, 27, 183-188.
- Hazucha, M.J. (1987) Relationship between ozone exposure and pulmonary function changes. *Journal of Applied Physiology*, 62, 1671-1680.
- Hazucha, M.J., Bates, D.V. & Bromberg, P.A. (1989) Mechanism of action of ozone on the human lung. *Journal of Applied Physiology*, 67, 1535-1541.
- Hazucha, M.J., Folinsbee, L.J. & Bromberg, P.A. (2003) Distribution and reproducibility of spirometric response to ozone by gender and age. *Journal of Applied Physiology*, 95, 1917-1925.
- Hazucha, M.J., Folinsbee, L.J. & Seal, E., Jr. (1992) Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function. *American Review of Respiratory Disease*, 146, 1487-1493.
- Hazucha, M.J., Folinsbee, L.J., Seal, E. & Bromberg, P.A. (1994) Lung function response of healthy women after sequential exposures to NO₂ and O₃. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150, 642-647.
- Hazucha, M.J., Madden, M., Pape, G., Becker, S., Devlin, R., Koren, H.S., Kehrl, H. & Bromberg, P.A. (1996) Effects of cyclo-oxygenase inhibition on ozone-induced respiratory inflammation and lung function changes. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 73, 17-27.

- Henderson, F.W., Dubovi, E.J., Harder, S., Seal, E., Jr. & Graham, D. (1988) Experimental rhinovirus infection in human volunteers exposed to ozone. *American Review of Respiratory Disease*, 137, 1124-1128.
- Hernandez, M., Brickey, W.J., Alexis, N.E., Fry, R.C., Rager, J.E., Zhou, B., Ting, J.P., Zhou, H. & Peden, D.B. (2012) Airway cells from atopic asthmatic patients exposed to ozone display an enhanced innate immune gene profile. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 129, 259-261.e251-252.
- Hernandez, M.L., Harris, B., Lay, J.C., Bromberg, P.A., Diaz-Sanchez, D., Devlin, R.B., Kleeberger, S.R., Alexis, N.E. & Peden, D.B. (2010a) Comparative airway inflammatory response of normal volunteers to ozone and lipopolysaccharide challenge. *Inhalation Toxicology*, 22, 648-656.
- Hernandez, M.L., Lay, J.C., Harris, B., Esther, C.R., Brickey, W.J., Bromberg, P.A., Diaz-Sanchez, D., Devlin, R.B., Kleeberger, S.R., Alexis, N.E. & Peden, D.B. (2010b) Atopic asthmatic subjects but not atopic subjects without asthma have enhanced inflammatory response to ozone. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 126, 537-544.
- Hiltermann, J.T.N., Lapperre, T.S., Van Bree, L., Steerenberg, P.A., Brahim, J.J., Sont, J.K., Sterk, P.J., Hiemstra, P.S. & Stolk, J. (1999) Ozone-induced inflammation assessed in sputum and bronchial lavage fluid from asthmatics: A new noninvasive tool in epidemiologic studies on air pollution and asthma. *Free Radical Biology and Medicine*, 27, 1448-1454.
- Hiltermann, T.J., Peters, E.A., Alberts, B., Kwikkers, K., Borggreven, P.A., Hiemstra, P.S., Dijkman, J.H., van Bree, L.A. & Stolk, J. (1998) Ozone-induced airway hyperresponsiveness in patients with asthma: role of neutrophil-derived serine proteinases. *Free Radical Biology and Medicine*, 24, 952-958.
- Hiltermann, T.J.N., Stolk, J., Hiemstra, P.S., Fokkens, P.H.B., Rombout, P.J.A., Sont, J.K., Sterk, P.J. & Dijkman, J.H. (1995) Effect of ozone exposure on maximal airway narrowing in non-asthmatic and asthmatic subjects. *Clinical Science*, 89, 619-624.
- Hoffmeyer, F., Sucker, K., Monsé, C., Berresheim, H., Jettkant, B., Rosenkranz, N., Brüning, T. & Bünger, J. (2015) *Different patterns in changes of exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide after ozone exposure*. Springer International Publishing: Switzerland, Vol. 834, p 39-47.
- Hoffmeyer, F., Sucker, K., Monsé, C., Berresheim, H., Rosenkranz, N., Jettkant, B., Beine, A., Brüning, T. & Bünger, J. (2013) Relationship of pulmonary function response to ozone exposure and capsaicin cough sensitivity. *Inhalation Toxicology*, 25, 569-576.
- Holland, N., Dave, V., Venkat, S., Wong, H., Donde, A., Balmes, J.R. & Arjomandi, M. (2015) Ozone inhalation leads to a dose-dependent increase of cytogenetic damage in human lymphocytes. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 56, 378-387.
- Holtzman, M.J., Cunningham, J.H., Sheller, J.R., Irsigler, G.B., Nadel, J.A. & Boushey, H.A. (1979) Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic and nonatopic subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 120, 1059-1067.
- Holz, O., Biller, H., Mueller, M., Kane, K., Rosano, M., Hanrahan, J., Hava, D.L. & Hohlfeld, J.M. (2015) Efficacy and safety of inhaled calcium lactate PUR118 in the ozone challenge model--a clinical trial. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 16, 21.
- Holz, O., Jorres, R.A., Timm, P., Mucke, M., Richter, K., Koschyk, S. & Magnussen, H. (1999) Ozone-induced airway inflammatory changes differ between individuals and are reproducible. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 159, 776-784.
- Holz, O., Mucke, M., Paasch, K., Bohme, S., Timm, P., Richter, K., Magnussen, H. & Jorres, R.A. (2002) Repeated ozone exposures enhance bronchial allergen responses in subjects with rhinitis or asthma. *Clinical and Experimental Allergy*, 32, 681-689.
- Holz, O., Tal-Singer, R., Kanniss, F., Simpson, K.J., Gibson, A., Vessey, R.S., Janicki, S., Magnussen, H., Jorres, R.A. & Richter, K. (2005) Validation of the human ozone challenge model as a tool for assessing anti-inflammatory drugs in early development. *Journal of Clinical Pharmacology*, 45, 498-503.

- Horstman, D.H., Ball, B.A., Brown, J., Gerrity, T. & Folinsbee, L.J. (1995) Comparison of pulmonary responses of asthmatic and nonasthmatic subjects performing light exercise while exposed to a low level of ozone. *Toxicology and Industrial Health*, 11, 369-385.
- Horstman, D.H., Folinsbee, L.J., Ives, P.J., Abdul-Salaam, S. & McDonnell, W.F. (1990) Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 ppm. *American Review of Respiratory Disease*, 142, 1158-1163.
- Horvath, S.M., Bedi, J.F. & Drechsler-Parks, D.M. (1986) Effects of peroxyacetyl nitrate alone and in combination with ozone in healthy young women. *Journal of the Air Pollution Control Association*, 36, 265-270.
- Horvath, S.M., Bedi, J.F., Drechsler-Parks, D.M. & Williams, R.E. (1991) Alterations in pulmonary function parameters during exposure to 80 ppb ozone for 6.6 hours in healthy middle aged individuals, In *Tropospheric ozone and the environment: papers from an international conference, Los Angeles, CA, Berglund, R. L., Lawson, D. R. & McKee, D. J., Eds. Air & Waste Management Association; Pittsburgh, PA: Los Angeles, CA; pp 59-70.*
- Horvath, S.M., Folinsbee, L.J. & Bedi, J.F. (1987) Combined effect of ozone and sulfuric acid on pulmonary function in man. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 48, 94-98.
- Horvath, S.M., Gliner, J.A. & Folinsbee, L.J. (1981) Adaptation to ozone: duration of effect. *American Review of Respiratory Disease*, 123, 496-499.
- Horvath, S.M., Gliner, J.A. & Matsen-Twisdale, J.A. (1979) Pulmonary function and maximum exercise responses following acute ozone exposure. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 50, 901-905.
- Hynes, B., Silverman, F., Cole, P. & Corey, P. (1988) Effects of ozone exposure: a comparison between oral and nasal breathing. *Archives of Environmental Health*, 43, 357-360.
- Jenkins, H.S., Devalia, J.L., Mister, R.L., Bevan, A.M., Rusznak, C. & Davies, R.J. (1999) The effect of exposure to ozone and nitrogen dioxide on the airway response of atopic asthmatics to inhaled allergen: dose- and time-dependent effects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160, 33-39.
- Johnson, D.A., Winters, R.S., Lee, K.R. & Smith, C.E. (1990) Oxidant effects on rat and human lung proteinase inhibitors. Health Effects Institute (Research Report, pp 1-39).
- Johnson, D.A., Winters, R.S., Woolley, T., Graham, D. & Henderson, F.W. (1986) Ozone effects on alpha-1-proteinase inhibitor *in vivo*: blood plasma inhibitory activity is unchanged. *Experimental Lung Research*, 11, 95-103.
- Jorres, R., Nowak, D. & Magnussen, H. (1996) The effect of ozone exposure on allergen responsiveness in subjects with asthma or rhinitis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 153, 56-64.
- Jorres, R.A., Holz, O., Zachgo, W., Timm, P., Koschyk, S., Muller, B., Grimminger, F., Seeger, W., Kelly, F.J., Dunster, C., Frischer, T., Lubec, G., Waschewski, M., Niendorf, A. & Magnussen, H. (2000) The effect of repeated ozone exposures on inflammatory markers in bronchoalveolar lavage fluid and mucosal biopsies. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161, 1855-1861.
- Kagawa, J. (1983a) Effects of ozone and other pollutants on pulmonary function in man. In *Advances in Modern Environmental Toxicology, Vol. 5, International Symposium on The Biomedical Effects of Ozone and Related Photochemical Oxidants.*, Ed. By Lee, S. D., Mustafa, M. G. and Mehlman, M. A., (ed.) Princeton Scientific Publishing Inc.: N. J., U.S.A., p. 411-422.
- Kagawa, J. (1983b) Respiratory effects of two-hour exposure with intermittent exercise to ozone, sulfur dioxide and nitrogen dioxide alone and in combination in normal subjects. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 44, 14-20.

- Kagawa, J. (1984) Exposure-effect relationship of selected pulmonary function measurements in subjects exposed to ozone. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 53, 345-358.
- Kagawa, J. (1986) Experimental studies on human health effects of aerosol and gaseous pollutants. In *Aerosols: research, risk assessment and control strategies - proceedings of the second U S -Dutch international symposium; May 1985; Williamsburg, VA Chelsea, MI: Lewis Publishers, Inc; pp.683-697*, Lee, S.D.; Schneider, T. ; Grant, L.D. ; Verkerk, P.J. , (ed.).
- Kagawa, J. & Toyama, T. (1975) Effects of ozone and brief exercise on specific airway conductance in man. *Archives of Environmental Health*, 30, 36-39.
- Kahle, J.J., Neas, L.M., Devlin, R.B., Case, M.W., Schmitt, M.T., Madden, M.C. & Diaz-Sanchez, D. (2015) Interaction effects of temperature and ozone on lung function and markers of systemic inflammation, coagulation, and fibrinolysis: a crossover study of healthy young volunteers. *Environmental Health Perspectives*, 123, 310-316.
- Keefe, M.J., Bennett, W.D., DeWitt, P., Seal, E., Strong, A.A. & Gerrity, T.R. (1991) The effect of ozone exposure on the dispersion of inhaled aerosol boluses in healthy human subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 144, 23-30.
- Kehrl, H., Vincent, L., Kowalsky, R., Horstman, D., O'Neil, J., McCartney, W. & Bromberg, P. (1989) Ozone-induced changes in the pulmonary clearance of ^{99m}Tc-DTPA in man. In *Atmospheric ozone research and its policy implications: proceedings of the 3rd US-Dutch international symposium; May 1988; Nijmegen, The Netherlands Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers; pp 343-351 (Studies in environmental science 35)*, Schneider, T.; Lee, S.D.; Wolters, G.J.R.; Grant, L.D., (ed.).
- Kehrl, H.R., Hazucha, M.J., Solic, J.J. & Bromberg, P.A. (1985) Responses of subjects with chronic obstructive pulmonary disease after exposures to 0.3 ppm ozone. *American Review of Respiratory Disease*, 131, 719-724.
- Kehrl, H.R., Peden, D.B., Ball, B., Folinsbee, L.J. & Horstman, D. (1999) Increased specific airway reactivity of persons with mild allergic asthma after 7.6 hours of exposure to 0.16 ppm ozone. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 104, 1198-1204.
- Kehrl, H.R., Vincent, L.M., Kowalsky, R.J., Horstman, D.H., O'Neil, J.J., McCartney, W.H. & Bromberg, P.A. (1987) Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans. *American Review of Respiratory Disease*, 135, 1124-1128.
- Kerr, H.D., Kulle, T.J., McIlhany, M.L. & Swidersky, P. (1975) Effects of ozone on pulmonary function in normal subjects. An environmental-chamber study. *American Review of Respiratory Disease*, 111, 763-773.
- Kim, C.S., Alexis, N.E., Rappold, A.G., Kehrl, H., Hazucha, M.J., Lay, J.C., Schmitt, M.T., Case, M., Devlin, R.B., Peden, D.B. & Diaz-Sanchez, D. (2011) Lung function and inflammatory responses in healthy young adults exposed to 0.06 ppm ozone for 6.6 hours. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 183, 1215-1221.
- Kjaergaard, S.K., Pedersen, O.F., Miller, M.R., Rasmussen, T.R., Hansen, J.C. & Molhave, L. (2004) Ozone exposure decreases the effect of a deep inhalation on forced expiratory flow in normal subjects. *Journal of Applied Physiology*, 96, 1651-1657.
- Koenig, J., Covert, D., Pierson, W., Hanley, Q., Rebolledo, V., Dumler, K. & McKinney, S. (1994) Oxidant and acid aerosol exposure in healthy subjects and subjects with asthma. Part I: effects of oxidants, combined with sulfuric or nitric acid, on the pulmonary function of adolescents with asthma. Cambridge (MA), Health Effects Institute (Research Report, pp. 1-36).
- Koenig, J.Q., Covert, D.S., Hanley, Q.S., van Belle, G. & Pierson, W.E. (1990) Prior exposure to ozone potentiates subsequent response to sulfur dioxide in adolescent

- asthmatic subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 141, 377-380.
- Koenig, J.Q., Covert, D.S., Marshall, S.G., Van Belle, G. & Pierson, W.E. (1987) The effects of ozone and nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy and in asthmatic adolescents. *American Review of Respiratory Disease*, 136, 1152-1157.
- Koenig, J.Q., Covert, D.S., Morgan, M.S., Horike, M., Horike, N., Marshall, S.G. & Pierson, W.E. (1985) Acute effects of 0.12 ppm ozone or 0.12 ppm nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy and asthmatic adolescents. *American Review of Respiratory Disease*, 132, 648-651.
- Koenig, J.Q., Covert, D.S., Smith, M.S., van Belle, G. & Pierson, W.E. (1988) The pulmonary effects of ozone and nitrogen dioxide alone and combined in healthy and asthmatic adolescent subjects. *Toxicology and Industrial Health*, 4, 521-532.
- Koren, H., Devlin, R., Graham, D., Mann, R. & McDonnell, W. (1989a) The inflammatory response in human lung exposed to ambient levels of ozone. In *Atmospheric ozone research and its policy implications: proceedings of the 3rd US-Dutch international symposium; May 1988; Nijmegen, The Netherlands Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science Publishers; pp 745-753 (Studies in environmental science 35)*, Schneider, T.; Lee, S.D.; Wolters, G.J.R.; Grant, L.D., (ed.).
- Koren, H.S., Devlin, R.B., Becker, S., Perez, R. & McDonnell, W.F. (1991) Time-dependent changes of markers associated with inflammation in the lungs of humans exposed to ambient levels of ozone. *Toxicologic Pathology*, 19, 406-411.
- Koren, H.S., Devlin, R.B., Graham, D.E., Mann, R., McGee, M.P., Horstman, D.H., Kozumbo, W.J., Becker, S., House, D.E., McDonnell, W.F. & Bromberg, P.A. (1989b) Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 139, 407-415.
- Koren, H.S., Hatch, G.E. & Graham, D.E. (1990) Nasal lavage as a tool in assessing acute inflammation in response to inhaled pollutants. *Toxicology*, 60, 15-25.
- Kreit, J.W., Gross, K.B., Moore, T.B., Lorenzen, T.J., D'Arcy, J. & Eschenbacher, W.L. (1989) Ozone-induced changes in pulmonary function and bronchial responsiveness in asthmatics. *Journal of Applied Physiology*, 66, 217-222.
- Krishna, M.T., Blomberg, A., Biscione, G.L., Kelly, F., Sandstrom, T., Frew, A. & Holgate, S. (1997a) Short-term ozone exposure upregulates P-selectin in normal human airways. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 155, 1798-1803.
- Krishna, M.T., Madden, J., Teran, L.M., Biscione, G.L., Lau, L.C., Withers, N.J., Sandstrom, T., Mudway, I., Kelly, F.J., Walls, A., Frew, A.J. & Holgate, S.T. (1998) Effects of 0.2 ppm ozone on biomarkers of inflammation in bronchoalveolar lavage fluid and bronchial mucosa of healthy subjects. *European Respiratory Journal*, 11, 1294-1300.
- Krishna, M.T., Springall, D., Meng, Q.H., Withers, N., Macleod, D., Biscione, G., Frew, A., Polak, J. & Holgate, S. (1997b) Effects of ozone on epithelium and sensory nerves in the bronchial mucosa of healthy humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156, 943-950.
- Kulle, T.J., Milman, J.H., Sauder, L.R., Kerr, H.D., Farrell, B.P. & Miller, W.R. (1984) Pulmonary function adaptation to ozone in subjects with chronic bronchitis. *Environmental Research*, 34, 55-63.
- Kulle, T.J., Sauder, L.R., Hebel, J.R. & Chatham, M.D. (1985) Ozone response relationships in healthy nonsmokers. *American Review of Respiratory Disease*, 132, 36-41.
- Kulle, T.J., Sauder, L.R., Kerr, H.D., Farrell, B.P., Bermel, M.S. & Smith, D.M. (1982) Duration of pulmonary function adaptation to ozone in humans. *American Industrial Hygiene Association Journal*, 43, 832-837.
- Larsen, R.I., McDonnell, W.F., Horstman, D.H. & Folinsbee, L.J. (1991) An air quality data analysis system for interrelating effects, standards, and needed source reductions: Part 11. A lognormal model relating human lung function decrease to O₃ exposure. *Journal of the Air & Waste Management Association*, 41, 455-459.
- Laumbach, R.J., Fiedler, N., Gardner, C.R., Laskin, D.L., Fan, Z.H., Zhang, J., Weschler, C.J., Liroy, P.J., Devlin, R.B., Ohman-Strickland, P., Kelly-McNeil, K. & Kipen,

- H.M. (2005) Nasal effects of a mixture of volatile organic compounds and their ozone oxidation products. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47, 1182-1189.
- Lauritzen, S.K. & Adams, W.C. (1985) Ozone inhalation effects consequent to continuous exercise in females: comparison to males. *Journal of Applied Physiology*, 59, 1601-1606.
- Lay, J.C., Alexis, N.E., Kleeberger, S.R., Roubey, R.A., Harris, B.D., Bromberg, P.A., Hazucha, M.J., Devlin, R.B. & Peden, D.B. (2007) Ozone enhances markers of innate immunity and antigen presentation on airway monocytes in healthy individuals. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 120, 719-722.
- Lazaar, A.L., Sweeney, L.E., Macdonald, A.J., Alexis, N.E., Chen, C. & Tal-Singer, R. (2011) SB-656933, a novel CXCR2 selective antagonist, inhibits *ex-vivo* neutrophil activation and ozone-induced airway inflammation in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 72, 282-293.
- Leroy, P., Tham, A., Wong, H., Tenney, R., Chen, C., Stiner, R., Balmes, J.R., Paquet, A.C. & Arjomandi, M. (2015) Inflammatory and repair pathways induced in human bronchoalveolar lavage cells with ozone inhalation. *PloS One*, 10, e0127283.
- Linn, W.S., Anderson, K.R., Shamoo, D.A., Edwards, S.A., Webb, T.L., Hackney, J.D. & Gong, H., Jr. (1995) Controlled exposures of young asthmatics to mixed oxidant gases and acid aerosol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152, 885-891.
- Linn, W.S., Avol, E.L., Shamoo, D.A., Peng, R.C., Valencia, L.M., Little, D.E. & Hackney, J.D. (1988) Repeated laboratory ozone exposures of volunteer Los Angeles residents: an apparent seasonal variation in response. *Toxicology and Industrial Health*, 4, 505-520.
- Linn, W.S., Avol, E.L., Shamoo, D.A., Spier, C.E., Valencia, L.M., Venet, T.G., Fischer, D.A. & Hackney, J.D. (1986) A dose-response study of healthy, heavily exercising men exposed to ozone at concentrations near the ambient air quality standard. *Toxicology and Industrial Health*, 2, 99-112.
- Linn, W.S., Buckley, R.D., Spier, C.E., Blessey, R.L., Jones, M.P., Fischer, D.A. & Hackney, J.D. (1978) Health effects of ozone exposure in asthmatics. *American Review of Respiratory Disease*, 117, 835-843.
- Linn, W.S., Fischer, D.A., Medway, D.A., Anzar, U.T., Spier, C.E., Valencia, L.M., Venet, T.G. & Hackney, J.D. (1982a) Short-term respiratory effects of 0.12 ppm ozone exposure in volunteers with chronic obstructive pulmonary disease. *American Review of Respiratory Disease*, 125, 658-663.
- Linn, W.S., Gong, H., Jr., Shamoo, D.A., Anderson, K.R. & Avol, E.L. (1997) Chamber exposures of children to mixed ozone, sulfur dioxide, and sulfuric acid. *Archives of Environmental Health*, 52, 179-187.
- Linn, W.S., Jones, M.P., Bachmayer, E.A., Spier, C.E., Mazur, S.F., Avol, E.L. & Hackney, J.D. (1980) Short-term respiratory effects of polluted ambient air: a laboratory study of volunteers in a high-oxidant community. *American Review of Respiratory Disease*, 121, 243-252.
- Linn, W.S., Medway, D.A., Anzar, U.T., Valencia, L.M., Spier, C.E., Tsao, F.S., Fischer, D.A. & Hackney, J.D. (1982b) Persistence of adaptation to ozone in volunteers exposed repeatedly for six weeks. *American Review of Respiratory Disease*, 125, 491-495.
- Linn, W.S., Shamoo, D.A., Anderson, K.R., Peng, R.C., Avol, E.L. & Hackney, J.D. (1994) Effects of prolonged, repeated exposure to ozone, sulfuric acid, and their combination in healthy and asthmatic volunteers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150, 431-440.
- Linn, W.S., Shamoo, D.A., Venet, T.G., Spier, C.E., Valencia, L.M., Anzar, U.T. & Hackney, J.D. (1983) Response to ozone in volunteers with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Environmental Health*, 38, 278-283.
- Liu, L., Leech, J.A., Urch, R.B., Poon, R., Zimmerman, B., Kubay, J.M. & Silverman, F.S. (1999) A comparison of biomarkers of ozone exposure in human plasma, nasal lavage, and sputum. *Inhalation Toxicology*, 11, 657-674.

- Liu, L., Leech, J.A., Urch, R.B. & Silverman, F.S. (1997) *In vivo* salicylate hydroxylation: a potential biomarker for assessing acute ozone exposure and effects in humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156, 1405-1412.
- Madden, M.C., Stevens, T., Case, M., Schmitt, M., Diaz-Sanchez, D., Bassett, M., Montilla, T.S., Berntsen, J. & Devlin, R.B. (2014) Diesel exhaust modulates ozone-induced lung function decrements in healthy human volunteers. *Particle and Fibre Toxicology*, 11, 37.
- McBride, D.E., Koenig, J.Q., Luchtel, D.L., Williams, P.V. & Henderson, W.R., Jr. (1994) Inflammatory effects of ozone in the upper airways of subjects with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149, 1192-1197.
- McDonnell, W. (1996) Individual variability in human lung function responses to ozone exposure. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2, 171-175.
- McDonnell, W.F., 3rd, Chapman, R.S., Leigh, M.W., Strope, G.L. & Collier, A.M. (1985a) Respiratory responses of vigorously exercising children to 0.12 ppm ozone exposure. *American Review of Respiratory Disease*, 132, 875-879.
- McDonnell, W.F., 3rd, Horstman, D.H., Abdul-Salaam, S. & House, D.E. (1985b) Reproducibility of individual responses to ozone exposure. *American Review of Respiratory Disease*, 131, 36-40.
- McDonnell, W.F., Horstman, D.H., Abdul-Salaam, S., Raggio, L.J. & Green, J.A. (1987) The respiratory responses of subjects with allergic rhinitis to ozone exposure and their relationship to nonspecific airway reactivity. *Toxicology and Industrial Health*, 3, 507-517.
- McDonnell, W.F., Horstman, D.H., Hazucha, M.J., Seal, E., Jr., Haak, E.D., Salaam, S.A. & House, D.E. (1983) Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: dose-response characteristics. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 54, 1345-1352.
- McDonnell, W.F., Kehrl, H.R., Abdul-Salaam, S., Ives, P.J., Folinsbee, L.J., Devlin, R.B., O'Neil, J.J. & Horstman, D.H. (1991) Respiratory response of humans exposed to low levels of ozone for 6.6 hours. *Archives of Environmental Health*, 46, 145-150.
- McDonnell, W.F., Muller, K.E., Bromberg, P.A. & Shy, C.M. (1993) Predictors of individual differences in acute response to ozone exposure. *American Review of Respiratory Disease*, 147, 818-825.
- McDonnell, W.F. & Smith, M.V. (1994) Description of acute ozone response as a function of exposure rate and total inhaled dose. *Journal of Applied Physiology*, 76, 2776-2784.
- McDonnell, W.F., Stewart, P.W., Andreoni, S., Seal, E., Jr., Kehrl, H.R., Horstman, D.H., Folinsbee, L.J. & Smith, M.V. (1997) Prediction of ozone-induced FEV₁ changes. Effects of concentration, duration, and ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156, 715-722.
- McDonnell, W.F., Stewart, P.W. & Smith, M.V. (2007) The temporal dynamics of ozone-induced FEV₁ changes in humans: an exposure-response model. *Inhalation Toxicology*, 19, 483-494.
- McDonnell, W.F., Stewart, P.W. & Smith, M.V. (2010) Prediction of ozone-induced lung function responses in humans. *Inhalation Toxicology*, 22, 160-168.
- McDonnell, W.F., Stewart, P.W. & Smith, M.V. (2013) Ozone exposure-response model for lung function changes: an alternate variability structure. *Inhalation Toxicology*, 25, 348-353.
- McDonnell, W.F., Stewart, P.W., Smith, M.V., Kim, C.S. & Schelegle, E.S. (2012) Prediction of lung function response for populations exposed to a wide range of ozone conditions. *Inhalation Toxicology*, 24, 619-633.
- McDonnell, W.F., Stewart, P.W., Smith, M.V., Pan, W.K. & Pan, J. (1999) Ozone-induced respiratory symptoms: exposure-response models and association with lung function. *European Respiratory Journal*, 14, 845-853.

- McGee, M.P., Devlin, R., Saluta, G. & Koren, H. (1990) Tissue factor and factor VII messenger RNAs in human alveolar macrophages: effects of breathing ozone. *Blood*, 75, 122-127.
- McKenzie, D.C., Stirling, D.R., Fadl, S. & Allen, M. (1987) The effects of salbutamol on pulmonary function in cyclists exposed to ozone: a pilot study. *Canadian Journal of Sport Sciences*, 12, 46-48.
- Messineo, T.D. & Adams, W.C. (1990) Ozone inhalation effects in females varying widely in lung size: Comparison with males. *Journal of Applied Physiology*, 69, 96-103.
- Michelson, P.H., Dailey, L., Devlin, R.B. & Peden, D.B. (1999) Ozone effects on the immediate-phase response to allergen in the nasal airways of allergic asthmatic subjects. *Otolaryngology and Head and Neck Surgery*, 120, 225-232.
- Mihevic, P.M., Gliner, J.A. & Horvath, S.M. (1981) Perception of effort and respiratory sensitivity during exposure to ozone. *Ergonomics*, 24, 365-374.
- Molfino, N.A., Wright, S.C., Katz, I., Tarlo, S., Silverman, F., McClean, P.A., Szalai, J.P., Raizenne, M., Slutsky, A.S. & Zamel, N. (1991) Effect of low concentrations of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects. *Lancet*, 338, 199-203.
- Møhlhede, L., Kjaergaard, S.K., Sigsgaard, T. & Lebowitz, M. (2005) Interaction between ozone and airborne particulate matter in office air. *Indoor Air*, 15, 383-392.
- Montuschi, P., Nightingale, J.A., Kharitonov, S.A. & Barnes, P.J. (2002) Ozone-induced increase in exhaled 8-isoprostane in healthy subjects is resistant to inhaled budesonide. *Free Radical Biology and Medicine*, 33, 1403-1408.
- Morrison, D., Rahman, I. & MacNee, W. (2006) Permeability, inflammation and oxidant status in airspace epithelium exposed to ozone. *Respiratory Medicine*, 100, 2227-2234.
- Mudway, I.S., Behndig, A.F., Helleday, R., Pourazar, J., Frew, A.J., Kelly, F.J. & Blomberg, A. (2006) Vitamin supplementation does not protect against symptoms in ozone-responsive subjects. *Free Radical Biology and Medicine*, 40, 1702-1712.
- Mudway, I.S., Blomberg, A., Frew, A.J., Holgate, S.T., Sandstrom, T. & Kelly, F.J. (1999a) Antioxidant consumption and repletion kinetics in nasal lavage fluid following exposure of healthy human volunteers to ozone. *European Respiratory Journal*, 13, 1429-1438.
- Mudway, I.S. & Kelly, F.J. (2004) An investigation of inhaled ozone dose and the magnitude of airway inflammation in healthy adults. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 169, 1089-1095.
- Mudway, I.S., Krishna, M.T., Frew, A.J., MacLeod, D., Sandstrom, T., Holgate, S.T. & Kelly, F.J. (1999b) Compromised concentrations of ascorbate in fluid lining the respiratory tract in human subjects after exposure to ozone. *Occupational and Environmental Medicine*, 56, 473-481.
- Mudway, I.S., Stenfors, N., Blomberg, A., Helleday, R., Dunster, C., Marklund, S.L., Frew, A.J., Sandstrom, T. & Kelly, F.J. (2001) Differences in basal airway antioxidant concentrations are not predictive of individual responsiveness to ozone: a comparison of healthy and mild asthmatic subjects. *Free Radical Biology and Medicine*, 31, 962-974.
- Nadziejko, C., Finkelstein, I. & Balmes, J.R. (1995) Contribution of secretory leukocyte proteinase inhibitor to the antiprotease defense system of the peripheral lung: effect of ozone-induced acute inflammation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152, 1592-1598.
- Newson, E.J., Krishna, M.T., Lau, L.C., Howarth, P.H., Holgate, S.T. & Frew, A.J. (2000) Effects of short-term exposure to 0.2 ppm ozone on biomarkers of inflammation in sputum, exhaled nitric oxide, and lung function in subjects with mild atopic asthma. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 42, 270-277.
- Nightingale, J.A., Rogers, D.F. & Barnes, P.J. (1999) Effect of inhaled ozone on exhaled nitric oxide, pulmonary function, and induced sputum in normal and asthmatic subjects. *Thorax*, 54, 1061-1069.

- Nightingale, J.A., Rogers, D.F., Chung, K.F. & Barnes, P.J. (2000) No effect of inhaled budesonide on the response to inhaled ozone in normal subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161, 479-486.
- Olin, A.C., Stenfors, N., Toren, K., Blomberg, A., Helleday, R., Ledin, M.C., Ljungkvist, G., Ekman, A. & Sandstrom, T. (2001) Nitric oxide (NO) in exhaled air after experimental ozone exposure in humans. *Respiratory Medicine*, 95, 491-495.
- Ostro, B.D., Lipsett, M.J. & Jewell, N.P. (1989) Predicting respiratory morbidity from pulmonary function tests: a reanalysis of ozone chamber studies. *JAPCA*, 39, 1313-1318.
- Passannante, A.N., Hazucha, M.J., Bromberg, P.A., Seal, E., Folinsbee, L. & Koch, G. (1998) Nociceptive mechanisms modulate ozone-induced human lung function decrements. *Journal of Applied Physiology*, 85, 1863-1870.
- Peden, D.B., Boehlecke, B., Horstman, D. & Devlin, R. (1997) Prolonged acute exposure to 0.16 ppm ozone induces eosinophilic airway inflammation in asthmatic subjects with allergies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 100, 802-808.
- Peden, D.B., Setzer, R.W., Jr. & Devlin, R.B. (1995) Ozone exposure has both a priming effect on allergen-induced responses and an intrinsic inflammatory action in the nasal airways of perennially allergic asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151, 1336-1345.
- Peters, E.A., Hiltermann, J.T. & Stolk, J. (2001) Effect of apocynin on ozone-induced airway hyperresponsiveness to methacholine in asthmatics. *Free Radical Biology and Medicine*, 31, 1442-1447.
- Que, L.G., Stiles, J.V., Sundy, J.S. & Foster, W.M. (2011) Pulmonary function, bronchial reactivity, and epithelial permeability are response phenotypes to ozone and develop differentially in healthy humans. *Journal of Applied Physiology*, 111, 679-687.
- Reeser, W.H., Lee, G.M., Taylor, A., Wang, L., Arnold, S.F., Ultman, J.S. & Ben-Jebria, A. (2005) Uptake of ozone in human lungs and its relationship to local physiological response. *Inhalation Toxicology*, 17, 699-707.
- Reisenauer, C.S., Koenig, J.Q., McManus, M.S., Smith, M.S., Kusic, G. & Pierson, W.E. (1988) Pulmonary response to ozone exposures in healthy individuals aged 55 years or greater. *JAPCA*, 38, 51-55.
- Samet, J.M., Hatch, G.E., Horstman, D., Steck-Scott, S., Arab, L., Bromberg, P.A., Levine, M., McDonnell, W.F. & Devlin, R.B. (2001) Effect of antioxidant supplementation on ozone-induced lung injury in human subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164, 819-825.
- Savin, W.M. & Adams, W.C. (1979) Effects of ozone inhalation on work performance and VO₂ max. *Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology*, 46, 309-314.
- Sawyer, K., Brown, J., Hazucha, M. & Bennett, W.D. (2007) The effect of exercise on nasal uptake of ozone in healthy human adults. *Journal of Applied Physiology*, 102, 1380-1386.
- Scannell, C., Chen, L., Aris, R.M., Tager, I., Christian, D., Ferrando, R., Welch, B., Kelly, T. & Balmes, J.R. (1996) Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 154, 24-29.
- Schelegle, E.S. & Adams, W.C. (1986) Reduced exercise time in competitive simulations consequent to low level ozone exposure. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 18, 408-414.
- Schelegle, E.S., Adams, W.C., Giri, S.N. & Siefkin, A.D. (1989) Acute ozone exposure increases plasma prostaglandin F₂ alpha in ozone-sensitive human subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 140, 211-216.

- Schelegle, E.S., Adams, W.C. & Siefkin, A.D. (1987) Indomethacin pretreatment reduces ozone-induced pulmonary function decrements in human subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 136, 1350-1354.
- Schelegle, E.S., Adams, W.C., Walby, W.F. & Marion, M.S. (2012) Modelling of individual subject ozone exposure response kinetics. *Inhalation Toxicology*, 24, 401-415.
- Schelegle, E.S., Eldridge, M.W., Cross, C.E., Walby, W.F. & Adams, W.C. (2001) Differential effects of airway anesthesia on ozone-induced pulmonary responses in human subjects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 163, 1121-1127.
- Schelegle, E.S., Morales, C.A., Walby, W.F., Marion, S. & Allen, R.P. (2009) 6.6-hour inhalation of ozone concentrations from 60 to 87 parts per billion in healthy humans. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 180, 265-272.
- Schelegle, E.S., Siefkin, A.D. & McDonald, R.J. (1991) Time course of ozone-induced neutrophilia in normal humans. *American Review of Respiratory Disease*, 143, 1353-1358.
- Schelegle, E.S., Walby, W.F. & Adams, W.C. (2007) Time course of ozone-induced changes in breathing pattern in healthy exercising humans. *Journal of Applied Physiology*, 102, 688-697.
- Schonfeld, B.R., Adams, W.C. & Schelegle, E.S. (1989) Duration of enhanced responsiveness upon re-exposure to ozone. *Archives of Environmental Health*, 44, 229-236.
- Seal, E., Jr., McDonnell, W.F. & House, D.E. (1996) Effects of age, socioeconomic status, and menstrual cycle on pulmonary response to ozone. *Archives of Environmental Health*, 51, 132-137.
- Seal, E., Jr., McDonnell, W.F., House, D.E., Salaam, S.A., Dewitt, P.J., Butler, S.O., Green, J. & Raggio, L. (1993) The pulmonary response of white and black adults to six concentrations of ozone. *American Review of Respiratory Disease*, 147, 804-810.
- Seltzer, J., Bigby, B.G., Stulbarg, M., Holtzman, M.J., Nadel, J.A., Ueki, I.F., Leikauf, G.D., Goetzel, E.J. & Boushey, H.A. (1986) O₃-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans. *Journal of Applied Physiology*, 60, 1321-1326.
- Shephard, R.J., Urch, B., Silverman, F. & Corey, P.N. (1983) Interaction of ozone and cigarette smoke exposure. *Environmental Research*, 31, 125-137.
- Silverman, F., Folinsbee, L.J., Barnard, J. & Shephard, R.J. (1976) Pulmonary function changes in ozone-interaction of concentration and ventilation. *Journal of Applied Physiology*, 41, 859-864.
- Solic, J.J., Hazucha, M.J. & Bromberg, P.A. (1982) The acute effects of 0.2 ppm ozone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Review of Respiratory Disease*, 125, 664-669.
- Speen, A.M., Kim, H.H., Bauer, R.N., Meyer, M., Gowdy, K.M., Fessler, M.B., Duncan, K.E., Liu, W., Porter, N.A. & Jaspers, I. (2016) Ozone-derived Oxysterols Affect Liver X Receptor (LXR) Signaling: A POTENTIAL ROLE FOR LIPID-PROTEIN ADDUCTS. *The Journal of Biological Chemistry*, 291, 25192-25206.
- Steck-Scott, S., Arab, L., Craft, N.E. & Samet, J.M. (2004) Plasma and lung macrophage responsiveness to carotenoid supplementation and ozone exposure in humans. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58, 1571-1579.
- Steenhof, M., Janssen, N.A., Strak, M., Hoek, G., Gosens, I., Mudway, I.S., Kelly, F.J., Harrison, R.M., Pieters, R.H., Cassee, F.R. & Brunekreef, B. (2014) Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition, oxidative potential and gaseous pollutants - the RAPTES project. *Inhalation Toxicology*, 26, 141-165.
- Stenfors, N., Bosson, J., Helleday, R., Behndig, A.F., Pourazar, J., Tornqvist, H., Kelly, F.J., Frew, A.J., Sandstrom, T., Mudway, I.S. & Blomberg, A. (2010) Ozone exposure enhances mast-cell inflammation in asthmatic airways despite inhaled corticosteroid therapy. *Inhalation Toxicology*, 22, 133-139.

- Stenfors, N., Pourazar, J., Blomberg, A., Krishna, M.T., Mudway, I., Helleday, R., Kelly, F.J., Frew, A.J. & Sandstrom, T. (2002) Effect of ozone on bronchial mucosal inflammation in asthmatic and healthy subjects. *Respiratory Medicine*, 96, 352-358.
- Stiegel, M.A., Pleil, J.D., Sobus, J.R. & Madden, M.C. (2016) Inflammatory cytokines and white blood cell counts response to environmental levels of diesel exhaust and ozone inhalation exposures. *PloS One*, 11, e0152458.
- Stiegel, M.A., Pleil, J.D., Sobus, J.R., Stevens, T. & Madden, M.C. (2017) Linking physiological parameters to perturbations in the human exposome: Environmental exposures modify blood pressure and lung function via inflammatory cytokine pathway. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A: Current Issues*, 80, 485-501.
- Superko, H.R., Adams, W.C. & Daly, P.W. (1984) Effects of ozone inhalation during exercise in selected patients with heart disease. *American Journal of Medicine*, 77, 463-470.
- Tank, J., Biller, H., Heusser, K., Holz, O., Diedrich, A., Framke, T., Koch, A., Grosshennig, A., Koch, W., Krug, N., Jordan, J. & Hohlfeld, J.M. (2011) Effect of acute ozone induced airway inflammation on human sympathetic nerve traffic: a randomized, placebo controlled, crossover study. *PloS One*, 6, e18737.
- Taylor, A.B., Lee, G.M., Nellore, K., Ben-Jebria, A. & Ultman, J.S. (2006) Changes in the carbon dioxide expirogram in response to ozone exposure. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 213, 1-9.
- Torres, A., Utell, M.J., Morow, P.E., Voter, K.Z., Whitin, J.C., Cox, C., Looney, R.J., Speers, D.M., Tsai, Y. & Frampton, M.W. (1997) Airway inflammation in smokers and nonsmokers with varying responsiveness to ozone. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 156, 728-736.
- Trenga, C.A., Koenig, J.Q. & Williams, P.V. (2001) Dietary antioxidants and ozone-induced bronchial hyperresponsiveness in adults with asthma. *Archives of Environmental Health*, 56, 242-249.
- Ultman, J.S., Ben-Jebria, A. & Arnold, S.F. (2004) Uptake distribution of ozone in human lungs: intersubject variability in physiologic response. Health Effects Institute (Research Report, pp. 1-23, discussion pp. 25-30).
- Urch, B., Speck, M., Corey, P., Wasserstein, D., Manno, M., Lukic, K.Z., Brook, J.R., Liu, L., Coull, B., Schwartz, J., Gold, D.R. & Silverman, F. (2010) Concentrated ambient fine particles and not ozone induce a systemic interleukin-6 response in humans. *Inhalation Toxicology*, 22, 210-218.
- Utell, M.J., Frampton, M.W., Morrow, P.E., Cox, C., Levy, P.C., Speers, D.M. & Gibb, F.R. (1994) Oxidant and acid aerosol exposure in healthy subjects and subjects with asthma. Part II: Effects of sequential sulfuric acid and ozone exposures on the pulmonary function of healthy subjects and subjects with asthma. Health Effects Institute (Research Report, pp. 37-93, discussion pp. 95-112).
- Vagaggini, B., Bartoli, M.L., Cianchetti, S., Costa, F., Bacci, E., Dente, F.L., Di Franco, A., Malagrino, L. & Paggiaro, P. (2010) Increase in markers of airway inflammation after ozone exposure can be observed also in stable treated asthmatics with minimal functional response to ozone. *Respiratory Research*, 11, 5.
- Vagaggini, B., Carnevali, S., Macchioni, P., Taccola, M., Fornai, E., Bacci, E., Bartoli, M.L., Cianchetti, S., Dente, F.L., Di Franco, A., Giannini, D. & Paggiaro, P.L. (1999) Airway inflammatory response to ozone in subjects with different asthma severity. *European Respiratory Journal*, 13, 274-280.
- Vagaggini, B., Cianchetti, S., Bartoli, M., Ricci, M., Bacci, E., Dente, F.L., Di Franco, A. & Paggiaro, P. (2007) Prednisone blunts airway neutrophilic inflammatory response due to ozone exposure in asthmatic subjects. *Respiration*, 74, 61-68.
- Vagaggini, B., Taccola, M., Cianchetti, S., Carnevali, S., Bartoli, M.L., Bacci, E., Dente, F.L., Di Franco, A., Giannini, D. & Paggiaro, P.L. (2002) Ozone exposure increases eosinophilic airway response induced by previous allergen challenge. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166, 1073-1077.

- Vagaggini, B., Taccola, M., Conti, I., Carnevali, S., Cianchetti, S., Bartoli, M.L., Bacci, E., Dente, F.L., Di Franco, A., Giannini, D. & Paggiaro, P.L. (2001) Budesonide reduces neutrophilic but not functional airway response to ozone in mild asthmatics. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164, 2172-2176.
- Voter, K.Z., Whitin, J.C., Torres, A., Morrow, P.E., Cox, C., Tsai, Y., Utell, M.J. & Frampton, M.W. (2001) Ozone exposure and the production of reactive oxygen species by bronchoalveolar cells in humans. *Inhalation Toxicology*, 13, 465-483.
- Weinmann, G.G., Bowes, S.M., Gerbase, M.W., Kimball, A.W. & Frank, R. (1995a) Response to acute ozone exposure in healthy men. Results of a screening procedure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 151, 33-40.
- Weinmann, G.G., Liu, M.C., Proud, D., Weidenbach-Gerbase, M., Hubbard, W. & Frank, R. (1995b) Ozone exposure in humans: inflammatory, small and peripheral airway responses. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152, 1175-1182.
- Weinmann, G.G., Weidenbach-Gerbase, M., Foster, W.M., Zacur, H. & Frank, R. (1995c) Evidence for ozone-induced small-airway dysfunction: lack of menstrual-cycle and gender effects. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 152, 988-996.
- Weymer, A.R., Gong, H., Jr., Lyness, A. & Linn, W.S. (1994) Pre-exposure to ozone does not enhance or produce exercise-induced asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 149, 1413-1419.
- Yang, I.A., Holz, O., Jorres, R.A., Magnussen, H., Barton, S.J., Rodriguez, S., Cakebread, J.A., Holloway, J.W. & Holgate, S.T. (2005) Association of tumor necrosis factor-alpha polymorphisms and ozone-induced change in lung function. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171, 171-176.
- Ying, R., Gross, K., Terzo, T. & Eschenbacher, W. (1990) Indomethacin does not inhibit the ozone-induced increase in bronchial responsiveness in human subjects. *American Review of Respiratory Disease*, 142, 817-821.
- 外山敏夫, 角田透, 仲座政宏, 東敏昭 & 中館俊夫 (1981) NO₂, O₃および両者の混合ガスの吸入による気道反応. *産業医学*, 23, 285-293.
- 香川順 & 津留喜恵子 (1979a) オゾンと喫煙単独および両者暴露後のアセチルコリン吸入に対する人の気道反応性への影響. *日本胸部疾患学会雑誌*, 17, 703-709.
- 香川順 & 津留喜恵子 (1979b) 間歇的運動下におけるO₃とNO₂への2時間暴露の人の肺機能への影響. *日本胸部疾患学会雑誌*, 17, 765-774.
- 香川順 & 津留喜恵子 (1979c) 間歇的運動下におけるO₃とSO₂への2時間暴露の人の肺機能への影響. *日本衛生学雑誌*, 34, 690-696.
- 香川順 & 津留喜恵子 (1980) O₃とSO₂への2時間暴露後のアセチルコリン吸入に対する人の気道反応性への影響. *日本胸部疾患学会雑誌*, 18, 61-67.