

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

目次

前書き 1

1. 呼吸器影響 1

 1.1. 呼吸機能 1

 1.2. 気道反応性への影響 157

 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 188

 1.4. 呼吸器への複合曝露影響 270

2. 環境大気への曝露 296

前書き

オゾン (O₃) の健康影響に関して、人志願者実験により調査した文献の概要を抄録文として整理した。抄録文は、年、著者の順に掲載した。呼吸機能と気道反応性への影響等、複数の項目に該当する文献は同じ抄録文をそれぞれの項目の中で再掲した。また、フェイスマスクやマウスピース等、チャンバー曝露以外の曝露方法で実施した研究については、その旨を抄録文中に示した。

1. 呼吸器影響

1.1. 呼吸機能

Bates *et al.* (1972)は、安静または間欠運動下での健康者への 0.75 ppm の O₃ の 2 時間曝露による影響を調べた。被験者は健康な 22~35 歳の男性 10 人であり、喫煙者はそのうちの 2 人であった。被験者 10 人中の 8 人が内科医で、1 人は花粉症、1 人は軽度蕁麻疹と花粉症の病歴があった。安静プロトコルでは、曝露チャンバーで 1 時間安静にした後、ろ過空気ないし 0.75 ppm O₃ 曝露が 2 時間行われた。間欠運動プロトコルは 3 人について実施され、2 時間の曝露中に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を行った。分時換気量は、安静下曝露では 8~10 L/min、運動下曝露 18~20 L/min であった。呼吸機能と CO 吸収率を曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露終了直後、4、24 時間後に測定するとともに、曝露中に各種主観的症状を記録した。

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 Ptp_{max}、V_{max50} の有意な低下、R_L 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、Ptp_{max}、FEV₁、MMFR、VC、C_{dyn} 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。

軽度運動中の 2 時間の 0.75 ppm O₃ 曝露は健康者に悪影響を及ぼしていた。

1
2 Folinsbee *et al.* (1975)は、3段階の濃度の O₃ 曝露による運動能力及び呼吸機能への影響に
3 ついて調査を行った。被験者は健康な男女 28 人 (男性 20 人、平均年齢 24.6 歳。女性 8 人、
4 平均年齢 23 歳) で、身長、体重、肺活量は年齢標準範囲内にあり、 $\dot{V}O_2\max$ から判断され
5 る耐久能力は標準平均より幾分か高かった。男性 7 人及び女性 3 人の喫煙者には曝露前 12 時
6 間は喫煙を控えるよう求めた。被験者を 3 種類の O₃ 濃度 (0.37 ppm、0.50 ppm、0.75 ppm)、
7 2 種類の曝露中の状態 (安静、間欠運動) の計 6 群のいずれかに 5 人ずつ無作為に割り付け、
8 各被験者は安静状態または間欠運動下でろ過空気及び 1 種類の O₃ 濃度へ各 2 時間無作為順
9 に曝露した。ただし 2 人は 2 つの群に割り当てられ、初回と次の群での曝露の間隔は 6 ヶ
10 月以上空けた。間欠運動群では、曝露中に 15 分間の休憩と換気量が安静時の 2.5 倍になる
11 ように負荷を設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を繰り返した。呼吸機能
12 を曝露前及び曝露開始から 1 時間 55 分後に測定した。曝露終了後には、被験者全員が運動
13 負荷試験として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%
14 で 4 分の順に運動を行い、運動中及び運動終了 6 分後まで $\dot{V}O_2$ 、HR、分時換気量、 V_T 、呼
15 吸数、換気当量について測定を行った。

16 被験者の多くは、O₃ 曝露によって咽喉刺激感、咽頭・気管の痛み、咳などの症状が起こっ
17 た。症状は O₃ 濃度により変化し、間欠運動 0.75 ppm O₃ 曝露群で症状の重症度は中程度とな
18 った。症状に男女差、喫煙の有無による差はなかった。運動負荷試験における $\dot{V}O_2$ 、分時換
19 気量は O₃ 濃度に関わらず、曝露による有意な変化はなかった一方、O₃ 濃度上昇に伴い呼吸
20 数は増加、 V_T は低下し、その変化率は安静時曝露群よりも間欠運動曝露群の方が大きかっ
21 た。分時換気量を基に算出した O₃ 用量は、運動負荷試験中の呼吸数の変化率と有意に相関
22 し ($r=0.98, p<0.01$)、 V_T とも相関したが相関係数は若干低下した ($r=0.91, p<0.02$)。呼吸機能
23 については、FVC が O₃ 曝露により低下する傾向にあり、間欠運動下の 0.50 ppm、0.75 ppm
24 の O₃ 曝露、安静状態での 0.75 ppm O₃ 曝露で、ろ過空気曝露時より有意な低下が認められ
25 た。 $\dot{V}max_{50}$ は間欠運動下の全ての濃度の O₃ 曝露で、ろ過空気曝露と比べ有意に減少した。
26 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
27 用量依存的であると結論された。

28
29 Hackney *et al.* (1975)は、O₃ 単独曝露と O₃ と他の大気汚染物質との複合曝露による呼吸
30 機能への影響や症状について調査を行った。被験者は 36~49 歳の健康な男性 4 人であり、
31 過去喫煙者又は喫煙者であった。曝露は 1 日 4 時間、1 週間に 5 日間、3 週連続で行われ、
32 1 週間のうち最初の 3 日間はろ過空気を曝露し、残り 2 日間は 1 週目 0.50 ppm O₃、2 週目
33 0.50 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂、3 週目 0.50 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂ + 30 ppm CO の曝露を行い、
34 呼吸機能検査及び症状のスコア化を行った。その結果、いずれの曝露条件下でも呼吸機能や
35 症状にほとんど変化はなかった。

36 このため、呼吸機能は正常であるが、アレルギーまたは大気汚染への曝露に関連する咳、
37 胸部不快感、または喘鳴の既往歴がある高反応者 4 人を被験者として、健康者と同じ日程で

1 O₃ 単独曝露を行った。高反応者 4 人は 29~41 歳の男性であり、喫煙者 2 人、非喫煙者 2 人
2 であった。週後半の曝露は 1 週目 0.50 ppm O₃、2 週目 0.25 ppm O₃、3 週目 0.37 ppm O₃ と
3 した。

4 高反応者への 0.5 ppm O₃ 曝露で、4 人の被験者すべてがろ過空気曝露と比較し顕著な症
5 状スコアの増加及び呼吸機能の低下を示し、通常の課題を適切に終了することができない
6 ほど身体状態が悪化した。ほとんどの症状は曝露終了後すぐにおさまったが、一部持続した
7 ものもあった。0.25 ppm O₃ 曝露では 0.5 ppm の曝露でみられたような影響は現れなかった。
8 3 週目の 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 1 週目
9 の 0.5 ppm O₃ 曝露よりも高かった。

10
11 Kagawa *et al.* (1975)は、短時間のピーク濃度 O₃ 曝露による運動をしている健常人の SGaw
12 への影響について調査を行った。被験者は健康な 20~25 歳 (平均年齢 23 歳) の男性 4 人で
13 あり、1 人が過去 4 年間、15 本/日の喫煙者であった。曝露条件については、1 日目は安静状
14 態での空気曝露 (対照)、2 日目は運動しながらの空気曝露、3 日目は安静状態での 0.9 ppm
15 O₃ 曝露、4 日目には運動しながらの 0.9 ppm O₃ 曝露を、マウスピースを介し、5 分間おこな
16 った。2 日目と 4 日目の曝露中の運動は、プラスチックモグラフィ内に設置した自転車エルゴメー
17 ターで行い、50 rpm、負荷 100kg・m/min とした。各日、曝露前 5 分間 (ベースライン)、曝
18 露中 5 分間、曝露終了 30 分後までの回復期間中に全身プレチスモグラフィにより Raw と
19 Vtg を測定し、SGaw (Gaw/Vtg) と FRC を計算した。

20 Gaw/Vtg については、空気曝露+運動群では曝露中、1 人を除いてベースラインと比べて
21 有意に上昇し、O₃ 曝露のみ群では 1 人を除いて曝露中、曝露終了後 5 分間の少なくとも一
22 方において、ベースラインと比較し有意な低下がみられ、O₃ 曝露+運動群では曝露終了 5 分
23 後には全ての被験者でベースラインと比べ有意な低下を示した。

24 さらに各曝露条件間での違いについては、空気曝露+運動群と O₃ 曝露+運動群で曝露中の
25 Gaw/Vtg を比較すると、1 人を除いて有意な差が認められ、曝露終了後 5 分間の値では、対
26 照群と O₃ 曝露+運動群、空気曝露+運動群と O₃ 曝露+運動群、O₃ 曝露のみ群と O₃ 曝露+運動
27 群間でそれぞれ有意な差がみられた。

28 FRC については、対照群と O₃ 曝露のみ群はベースラインから曝露終了 30 分後までを通
29 して変化が小さかったが、空気曝露+運動群では回復期間 30 分間を通してベースラインよ
30 りも上昇し、O₃ 曝露+運動では曝露中はベースラインと比べて低下し、曝露終了後 5 分間に
31 ベースラインへの回復がみられた。

32 以上の結果から、0.9 ppm の O₃ に 5 分間曝露された時、軽運動下では有意な呼吸機能へ
33 の影響が生じることがわかった。

34
35 Kerr *et al.* (1975)は、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
36 プも設定して調査を行った。慢性肺疾患または心血管疾患の病歴がない健康な男性 19 人、
37 女性 1 人の計 20 人に対して調査を実施した。うち、喫煙者は 10 人、非喫煙者は 10 人であ

1 った。喫煙者は平均 31.6 ± 12.5 (SD) 歳、非喫煙者は 29.6 ± 7.1 (SD) 歳であった。喫煙者は、
2 実験の 24 時間前から実験中の 3 日間禁煙した。喫煙者群、非喫煙者群はともに 0.5 ppm
3 ($0.49 \sim 0.51$ ppm) O_3 に曝露された。曝露時間は 6 時間/回、実験は 3 日間であった。1 日目
4 は AM8:00~PM4:00 までろ過した空気に曝露、2 日目は AM8:00~PM2:00 まで O_3 曝露、
5 PM2:00~PM4:00 までろ過した空気に曝露、3 日目は PM2:00 に曝露後 24 時間の測定を行っ
6 た。被験者は、曝露中に分時換気量 44 L/min となるよう自転車エルゴメーターで 15 分の中
7 程度の運動を 2 回行った。FVC、Raw、Vtg、FRC、TLC、RV、SGaw、MMEF を観察した。
8 呼吸機能検査は、1 日目と 2 日目の AM8:00 から PM4:00 まで 2 時間間隔、そして 3 日目の
9 PM2:00 (曝露 24 時間後) に実施した。生理学的検査 (肺拡散能、肺抵抗、肺コンプライア
10 ンス) は 1 日目と 2 日目の PM2:00 に実施した。

11 O_3 曝露により、非喫煙者 (特に胸部不快感及び咳のある被験者) では呼吸機能に有意な
12 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}
13 と MMEF で観察された。

14 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
15 被験者では、14%の減少がみられた。喫煙者では O_3 に曝露による SGaw の変化はほとんど
16 みられなかった。なお、喫煙者及び非喫煙者共に SGaw は正午にピークが現れるが、 O_3 曝
17 露により非喫煙者の SGaw の正午のピークが失われたので、日内での変動が消失した。

18 TLC、FRC に有意な変化はなかった。RV については、小さいが有意な増加が確認された。

19 O_3 の臭気は 0.50 ppm の濃度で容易に知覚出来た。一部の被験者は $0.5 \sim 2$ 時間の曝露後に
20 臭気に気づかなくなったと報告したが、11 人は曝露期間を通じて、臭気を認識していた。
21 皮膚や衣服に残った匂いは被験者や周囲の人々が部屋を出た後も近く出来た。しかし、匂い
22 を不快に感じた被験者はいなかった。

23 O_3 への曝露に関連する目の刺激や頭痛はなく、報告されたのは胸部の不快感や、わずかな
24 量の透明な粘液の産生であった。一部の被験者は曝露終了後数時間、わずかな咳が続いた
25 と報告した。胸部の不快感について、許容レベルに近く曝露終了後は不快感がすぐに治まっ
26 たと報告した。また、呼吸困難を報告した被験者はいなかった。

27 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、
28 4 人の年齢は若く、喫煙期間は短かった。

29

30 Hackney *et al.* (1976)は、光化学スモッグの発生で環境大気中の O_3 及びオキシダントが高
31 濃度となるロサンゼルス在住者における O_3 への適応について調べるため、ロサンゼルス
32 在住者と非在住者の O_3 曝露による影響を調査した。被験者は 21~25 歳で、3 年以上のロサ
33 ンゼルス在住者 6 人 (女性 6 人) と非在住者 9 人 (男性 2 人、女性 7 人) で両群とも喫煙者
34 が含まれていた。非在住者はロサンゼルスに到着後 5 日以内に実験に参加し、ロサンゼルス
35 滞在中、環境大気による O_3 曝露を最小限に抑えるため、ロサンゼルス盆地の沿岸地域に留
36 まるか、オキシダントのピーク時間に室内で休憩するように指示された。曝露時間は 2 時間
37 15 分であり、1 日目にろ過空気、2 日目に 0.40 ppm O_3 の曝露を受けた。曝露中、被験者の

1 分時換気量が各自の安静時分時換気量の約 2 倍 (150~200kg-m/min) になるように負荷を設
2 定した自転車エルゴメーターにより 30 分毎に 15 分の間欠運動を行った。曝露期間の最終
3 15 分間に呼吸機能検査を、曝露終了直後に血液検査を行った。また、症状を曝露中、曝露
4 終了後に記録し、スコア化した。

5 呼吸機能においては、ロサンゼルス在住者群は ΔN_2 のわずかな減少を除いて O_3 曝露に対
6 して有意な反応を示さなかった。非在住者群は ΔN_2 の減少を示したが有意な反応ではなく、
7 FVC、FEV₁ 及び MMF では O_3 曝露に対する有意な反応を示した。在住者群と非在住者群の
8 グループ間比較では、MMF は在住者群よりも非在住者群の方が有意な悪化を示したが、FVC
9 はグループ間で有意差はなかった。FEV 低下の反応は、U 検定 ($p = 0.03$) では在住者群よ
10 りも非在住者群が有意に大きかったが、t 検定では有意差はなかった ($p = 0.06$)。両群とも
11 にクロージングボリューム/肺活量 (CV/VC)、 R_T 、症状スコアでは O_3 曝露に対する有意な
12 反応はなかったが、非在住者群において症状スコアの増加傾向がみられた。血液の生化学反
13 応のグループ平均では、在住者群は赤血球脆弱性が低く、血清ビタミン E 濃度が高い傾向
14 を示した。両群とも既存研究と同様に O_3 曝露に対する反応として赤血球脆弱性の増加、ア
15 セチルコリンエステラーゼ活性の低下、及びペントース経路酵素 (pentose pathway enzymes)
16 活性の増加傾向がみられた。生化学的指標の O_3 曝露への反応のグループ間の比較では、LDH
17 活性は非在住者群で増加、在住者群で低下しており、唯一有意差を示した。以上の結果から、
18 光化学汚染地域での高濃度の環境大気中 O_3 への曝露によって、少なくとも一部の在住者に
19 適応が生じることが示唆された。

21 Silverman *et al.* (1976)は、 O_3 が呼吸機能にもたらす影響を調べるため、調査を行った。被
22 験者は喘息の既往のない健康な男性 20 人、女性 8 人の計 28 人であり、男性は平均年齢 24.6
23 歳 (19~29 歳)、女性は平均年齢 23.0 歳 (20~28 歳)であった。被験者のうち 10 人は喫煙
24 者 (男性 7 人、女性 3 人)であった。被験者は大学職員と学生であり、喫煙者は曝露前 12
25 時間は喫煙しないよう指示された。被験者は 1 回のろ過空気曝露と 0.37 ppm、0.50 ppm、
26 0.75 ppm のいずれかの濃度の O_3 曝露を 1 回受けた。曝露時間は 2 時間であり、安静又は分
27 時換気量が安静時の 2.5 倍となるよう 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返す条件で曝露
28 を受けた。肺気量 (VC、FRC、RV、及び TLC)、MEFV 曲線、及び単呼吸室素ウォッシュア
29 ウト (クロージングボリューム CV) 曲線について観察を行った。曝露直前に呼吸機能を観察
30 し、曝露中は 30 分おきに MEFV 曲線、CV 曲線は 1 時間おきに観察を行った。呼吸機能は
31 座位で観察を行った。

32 ろ過空気と O_3 曝露中の最後に測定された呼吸機能項目 (FVC、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25} 、及び FEV_{1.0})
33 の結果については、高 O_3 用量レベルで \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25} 、及び FEV_{1.0} が有意に低下した。安
34 静条件下の 0.37 と 0.50 ppm O_3 曝露では、呼吸機能に影響はみられず、0.70 ppm O_3 曝露で
35 は \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25} 、及び FEV_{1.0} が有意に低下した。 O_3 曝露中に間欠運動を行うと、呼吸機
36 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
37 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

1 0.50 ppm O₃ 曝露での \dot{V}_{max25} 、 \dot{V}_{max50} 、FEV_{1.0}の低下については、曝露濃度による有意な差
2 はなかった。

3 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、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25} 、FEV_{1.0}について、有意な線形相関があった。

4 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
5 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 \dot{V}_{max50}
6 の間に有意な相関関係があった。

7 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、
8 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
9 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
10 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、
11 呼吸機能試験を実施するのが困難となった。

12 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
13 を示した。反応は、濃度、曝露時間、及び曝露中の分時換気量の積から計算された O₃ の有
14 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。

15
16
17 Bell *et al.* (1977)は、O₃ と SO₂ の相互作用について調べたため調査を行った。健康者と
18 呼吸過敏症の病歴のある被験者を対象として 2 つの実験を行った。第一実験では、健康者 4
19 人と呼吸過敏症の病歴のある 4 人を対象に調査を実施した。第二実験では、健康者 4 人と
20 呼吸過敏症の病歴のある 5 人を対象に調査を実施した。被験者は、健康者と呼吸過敏症の病
21 歴のある被験者の 2 群であった。第一実験は 4 日間行い、曝露時間は 2 時間/日であった。
22 被験者は 1、2 日目にろ過空気曝露、3 日目に 0.37 ppm O₃ 曝露、4 日目に 0.37 ppm O₃+0.37
23 ppm SO₂ 曝露を受けた。第二実験は 2 日間行い、曝露時間は 2 時間/日であった。被験者は、
24 1 日目にろ過空気曝露、2 日目に 0.37 ppm O₃+0.37 ppm SO₂ 曝露を受けた。また、被験者は、
25 分時換気量を安静時の 2~2.5 倍に増加させるのに十分なレベルで、30 分ごとに 15 分間運
26 動した。FVC、FEV_{1.0}、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25} 、クロージングキャパシティ (CC)、 ΔN_2 、RV、
27 及び TLC について観察を行った。FVC、FEV_{1.0}、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25} は、曝露中に 30 分間隔で
28 観測した。他の生理学的測定は、2 時間曝露終了時に観察した。

29 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
30 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
31 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
32 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。
33 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
34 減少したが、 ΔN_2 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
35 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
36 値と有意差はなかった。

37 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

1 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。

2 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
3 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。

4 Hazucha と Bates がモント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
5 の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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 られた。

11
12 Delucia *et al.* (1977)は、異なる強度の運動下での O₃ 曝露による呼吸機能、呼吸代謝、換気
13 パターン並びに血液生化学指標への影響について調査を行った。被験者は健康な 22~42 歳
14 の男性 6 人であり、全員が非喫煙者であった。被験者のうち 1 人 (23 歳) は呼吸機能障害
15 の既往歴があり、18 歳まで喘息薬を服用していた。被験者はろ過空気、0.15 ppm O₃、0.30
16 ppm O₃ を各 1 時間曝露の間、安静状態かまたは自転車エルゴメーターによる $\dot{V}O_2\max$ の 25%、
17 45%、65%となる強度の連続運動を、3~5 日の間隔をあけて無作為順・単盲検法で合計 12
18 回行なった。曝露中の平均分時換気量は 10.6~66.6 L/min であった。呼吸機能検査を曝露直
19 前、曝露終了の直後及び 4、24 時間後に、また V_T、呼吸数、分時換気量、 $\dot{V}O_2$ を曝露中に
20 測定した。さらに、静脈血を呼吸機能検査の直前または直後に採取し、非タンパク性スルフ
21 ヒドリル (NPSH) 濃度及び赤血球酵素活性を調べた。

22 換気量と $\dot{V}O_2$ 、血液生化学パラメーターには O₃ 曝露の影響はみられなかった。呼吸機能
23 については、 $\dot{V}O_2\max 65\%$ 運動下の 0.30 ppm O₃ 曝露で、VC、FEV_{1.0}、MMFR がろ過空気曝
24 露と比較し有意に低下した (p<0.005)。曝露終了 4 時間後には VC 及び FEV_{1.0} は回復が認め
25 られた一方、MMFR は曝露前より有意に低下したままであった (p<0.05)。また、 $\dot{V}O_2\max 65\%$
26 運動下の 0.30 ppm O₃ 曝露中、徐々に呼吸が浅くなっていく傾向がみられ、同じ運動強度下
27 のろ過空気曝露と比較し呼吸数の 25%増加 (p<0.01)、V_T の 30%低下 (p<0.01) が認められ
28 た。

29
30 Folinsbee *et al.* (1977a)は、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
31 レスの影響を調べるため、曝露実験を行った。被験者は、大学の 30 人のボランティアの中
32 から、予備スクリーニング試験 (病歴、安静時心電図、臨床肺活量測定検査、最大有酸素能
33 力テスト) により選定された 20~25 歳の健康な非喫煙者の男性 14 人 (グループ A に 8 人、
34 グループ B に 6 人) である。グループ A 及びグループ B のいずれの曝露群も、室温と湿度
35 が異なる 4 種類の環境条件下で、ろ過空気に 1 回、0.5 ppm O₃ (濃度範囲 0.44~0.57 ppm)
36 に 1 回曝露された。曝露は各 2 時間、最低一週間の間隔を空け、計 8 回、曝露を行った。環
37 境条件は、1) 室温 25°C,湿度 45%、2) 室温 31°C,湿度 85%、3) 室温 35°C,湿度 40%、4)

1 室温 40°C、湿度 50%であった。グループ A は座位で 1 時間休憩後、トレッドミルで 30 分間
2 運動、30 分間休憩を行い、グループ B は座位で 30 分間休憩後、トレッドミルで 30 分間運
3 動し、1 時間休憩を行った。室温 40°C、湿度 50%環境条件では換気量 39.7 L/min、その他環
4 境条件では 35.2 L/min となるよう運動負荷をかけた。VC、IC、ERV、FRC、FVC、FEV_{1.0}、
5 FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{50%}、FEF_{75%}、FEF_{25-75%}について、2 時間の曝露期間を 15 分の 8 パート
6 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 ではパート 1、2、5、
7 6、8 で測定した。換気量と HR は曝露期間中、間欠的に測定した。

8 O₃曝露により、VC はグループ A で平均 350 mL、グループ B で平均 388 mL 減少した。
9 IC はグループ A で平均 300 mL、グループ B で平均 254 mL 減少した。ERV、FRC、RV に
10 有意な変化はなかった。TLC はグループ A で 250 mL、グループ B で 213 mL 減少した。両
11 方のグループで、RV/TLC 比は増加する傾向があった。

12 FEV_{1.0}はグループ A で 500 mL、グループ B で 423 mL 減少した。FEV_{3.0}の低下幅は、VC
13 の低下幅と同程度であった。FEF_{25-75%}はグループ A で 0.7 L/s、グループ B で 0.5 L/s 減少し
14 た。運動後の FVC の減少は 826 mL であり、曝露終了時にみられた減少 (388 mL) の 2 倍
15 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 523 mL
16 しか減少しなかった。FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}及び FEF_{75%}の減少は運動後が最大であり、そ
17 の後安静状態での O₃曝露が続いていたにもかかわらず、減少が軽減する傾向があった。

18 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
19 同様であったが、FEF_{50%}及び FEF_{75%}は、O₃曝露による有意な変化を示さなかった。

20 O₃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 O₃の全体的な影
21 響を修飾する可能性がある。

22

23 Folinsbee *et al.* (1977b)は、O₃曝露による最大運動能力への影響について調査を行った。被
24 験者は 19~30 歳 (平均年齢 24.6±2.8 歳) の健康な男性 13 人で、4 人が 1 箱/日未満の喫煙
25 者であった。曝露時間は 2 時間であり、ろ過空気、0.75 ppm O₃を無作為順に曝露した。曝
26 露中、15 分間の休憩と、負荷を 50W、50 rpm に設定した自転車エルゴメーターによる 15 分
27 間の運動を繰り返し、曝露直前、曝露開始 1 時間後、2 時間後に呼吸機能を測定した。曝露
28 終了直後から、最大運動負荷試験として、自転車エルゴメーターを 60 rpm、負荷初期値を各
29 被験者の最大運動能力の 85%に設定し、2 分毎に負荷を 25W 増加させながら疲労の限界に
30 達するまで運動を継続させ、呼吸パターンや HR を運動中及び運動終了 15 分後まで測定し
31 た。

32 呼吸機能については、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{50%}、ERV、IC は O₃曝露開始から 1、2 時間後と
33 もろ過空気と比べて有意な低下が認められ、FEF_{75%}は O₃曝露開始 2 時間後のみ有意な低
34 下がみられた。自覚症状については、咽喉刺激感、深く息を吸った時の不快感、咳、吐き気
35 などが報告された。2 人の被験者は、症状が重く 0.75 ppm O₃曝露下とその後の最大運動負
36 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、ろ過空気曝露後
37 と比べ、VO_{2max} が 10%、最大負荷が 10%、最大分時換気量が 16%、最大 HR が 6%、有意

1 に低下した。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
2 データとろ過空気曝露後の同負荷運動時データを比較したところ、ろ過空気曝露後と比べ、
3 O₃曝露後の分時換気量はわずかながら有意に上昇し、呼吸数は45%有意に増加し、V_Tは
4 29%有意に減少した。

5 以上の結果から、O₃曝露による $\dot{V}O_2\max$ の低下は、呼吸時の不快感と関連して最大努力時
6 の換気が制限されたことによると推測された。

7

8 Hackney *et al.* (1977b)は、O₃曝露による呼吸器反応における適応について調査を行った。
9 被験者はロサンゼルス都市圏に住む23~57歳の男性(喫煙状況記載なし)6人で、ロサン
10 ゼルスのスモッグに関連する呼吸器症状病歴を有する、あるいは1~2日のO₃曝露実験に
11 において通常とは異なる反応を示しており呼吸器過敏反応性があった。一部の被験者には、喘
12 鳴またはアレルギー歴があったが、呼吸機能は全員が正常であった。曝露時間は2時間と測
13 定に必要な約30分を加えた時間で、1日目にろ過空気曝露、翌日から4日連続で0.5 ppm O₃
14 曝露を実施した。曝露中、運動負荷を150~200 kg·m/minに設定した歩行か自転車エルゴメ
15 ーターにより30分毎に15分の軽い間欠運動を行った。スパイロメーターによる呼吸機能
16 の測定を曝露前、曝露開始から2時間後に行い、その他の生化学検査と症状スコアの記録を
17 曝露後に行った。

18 O₃曝露による変化はR_Tを除いてO₃曝露2日目が最大であり、O₃曝露4日目にFVC、
19 FEV_{1.0}、 ΔN_2 、R_t及び症状スコアはろ過空気曝露後と同等に戻ったが、 $\dot{V}\max_{50}$ 及び $\dot{V}\max_{25}$
20 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は曝露前後の比較で5日間に
21 渡って有意差を示し(P=0.01)、O₃曝露2日目の値は、ろ過空気曝露及びO₃曝露3日目、
22 4日目の値よりも有意に低かった。 $\dot{V}\max_{25}$ はO₃曝露後の測定値が曝露日による有意な変化
23 を示し(P<0.05)、ろ過空気曝露後の値と比較してO₃曝露2日目の値が有意に低かった。報
24 告された症状は他のO₃曝露研究で報告されたものと同様であり、気道刺激、乾性咳嗽
25 (nonproductive cough)、不快感、呼吸時の痛みなどが含まれていた。これらの結果は、少な
26 くとも一部の人において、大気汚染エピソードで生じるようなO₃濃度への曝露に対し、明
27 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を示唆している。

28

29 Dillard *et al.* (1978)は、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
30 剤投与が与える影響を調査した。被験者は健康なカリフォルニア大学デービス校の学生
31 であり、実験1は20~28歳(男性5人、女性5人)、実験2は22~27歳(男性4人、女性
32 1人)、実験3は20~25歳(男性3人、女性3人)であり、喫煙者は実験2及び実験3で各
33 1人であった。実験1:0.3 ppm O₃、実験2:ろ過空気と0.3 ppm O₃の組み合わせ、実験3:
34 2週間のビタミン剤投与前及び投与後(O₃曝露なし)で、実験1は1時間曝露、実験2は1
35 時間だが内訳は被験者により異なり被験者11は1時間(ろ過空気、O₃)、被験者12は1回
36 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
37 を20分、被験者13、被験者14はろ過空気20分→O₃を40分、被験者15は1時間(ろ過空

1 気、O₃)、実験3はろ過空気85分曝露であった。実験1は自転車エルゴメーターにより50%
2 $\dot{V}O_2\max$ の強度で連続運動、実験2の運動条件は被験者により異なり、被験者11~14は自
3 転車エルゴメーターにより50% $\dot{V}O_2\max$ の強度で連続運動、被験者15は自転車エルゴメー
4 ターにより25、50、75% $\dot{V}O_2\max$ の運動を20分ずつ実施、実験3は5分間安静→20分ずつ
5 25、50、75% $\dot{V}O_2\max$ の強度で運動→20分間安静となっていた。実験1は安静時、ろ過空気
6 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、実験2では安
7 静時、運動開始から20、40、60分後に、実験3では安静時、運動開始から20、40、60分
8 後、運動後20分後に呼気中ペンタンを測定した。

9 各実験群で、曝露前後に呼吸機能測定、曝露前に血液中ビタミンE濃度、血液中脂肪酸濃
10 度測定を実施した。実験3ではさらに2週間のビタミン剤投与後に血液中ビタミンE濃度、
11 血液中脂肪酸濃度を測定した。

12 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
13 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
14 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
15 が、2週間のビタミン剤投与後の曝露試験では、運動中と安静時の呼気ペンタンに差はみら
16 れなかった。

17 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
18 低下、7人がMMFRの低下を示した。RVは全10人で増加した。呼吸数は運動中45分、
19 15分時と比べ増加し、統計的に有意であった。

20 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、深吸气時の痛み、
21 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
22 投与の前後で、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。

23 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
24 タミンEが十分な成人にdl-a-トコフェロールを1,200IU/日を2週間投与した結果、安静時
25 及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
26 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
27 よりも高くならなかった。

28
29 Folinsbee *et al.* (1978)は、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
30 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。被験者は健康な
31 非喫煙男性40人(18~28歳、11人は過去喫煙者、被験者の半数はO₃高濃度地域に居住歴
32 有)であった。被験者はA~Dの4群にわけられ、A群は安静曝露、B~D群は運動負荷と
33 して分時換気量をそれぞれ30 L/min、50 L/min、70 L/minの間欠運動(休憩15分とトレッ
34 ドミルによる運動15分反復)群として、ろ過空気、0.10、0.30、0.50 ppmのO₃に2時間曝
35 露をそれぞれ1週間以上の間隔を空けて無作為順に行った。曝露前、曝露直後、2時間後(直
36 後に変化のあった被験者のみ)の時点の肺容量、努力性肺活量をスパイロメーターで測定し
37 た。また、ボディプレスティモグラフによってTLCとRawを測定した。ヘリウムを用いた

1 ポウラス法でクロージングボリュームを測定した。
2 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
3 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。最大呼気量 (IC) は運動下の
4 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
5 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
6 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
7 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。
8 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
9 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
10 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
11 れた。

12 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
13 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。

14

15 Linn *et al.* (1978)は、O₃ の大気基準が高リスク集団に対して適切な保護となっているかを
16 調べるため、喘息患者に O₃ を曝露する調査を行った。被験者は米国カリフォルニア州南部
17 の都市部に住み、医学的に喘息と診断されている 19~59 歳の男女 22 人 (男性 20 人、女性
18 2 人) である。被験者全員が少なくとも間欠的な喘鳴を報告し数名は COPD の可能性があっ
19 た。喘息薬使用中の被験者に対し、経口薬は継続使用することとしたが、試験期間中の吸入
20 気管支拡張薬服用を控えるよう指示した。被験者 22 人中、6 人は喫煙者、9 人は過去喫煙
21 者、7 人は非喫煙者であった。被験者は 1 日目にろ過空気 2 時間 (ろ過空気対照)、2 日目に
22 0.08 ppm O₃ を 2 時間中 3 分間、残りの時間はろ過空気 (臭気対照)、3 日目に 0.2~0.25 ppm
23 O₃ 2 時間の曝露を受けた。大気中の O₃ への曝露を抑えるため、実験 3 日間にはできるだけ室
24 内に留まり、運動を避けるよう指示した。実験は 22 か月の期間で間欠的に実施した。曝露
25 中、安静時換気量の 2 倍になるよう 150~300kg-m/min に運動負荷を設定した自転車エルゴ
26 メーターによる 15 分の運動と 15 分の休憩とを繰り返す間欠運動を行った。曝露前、曝露
27 中の各運動/安静期間の終了時に呼吸機能検査を、呼吸機能検査終了直後に曝露チャンバー
28 外にでて血液検査を実施した。また、症状スコアを曝露中、曝露終了後 24 時間記録した。

29 TLC を除く呼吸機能においては、O₃ 曝露はろ過空気対照、臭気対照曝露と比較して、ま
30 た曝露前後で比較しても有意差はなかった。O₃ による影響が小さく明確ではなかったこと
31 から、被験者中 14 人 (男性 12 人、女性 2 人) について、1~23 ヶ月 (平均 10 ヶ月) 後、
32 同様の手順で 2 時間ずつ連続 3 日、ろ過空気を曝露する 3 日間対照調査を実施したが、O₃
33 曝露による呼吸機能変化が対照調査よりも明らかに大きくなることはなかった。症状スコ
34 アは O₃ 曝露日には対照、臭気対照の曝露日より明らかに増加したが有意ではなく、3 日
35 間対照曝露では初日のスコアが最も高かった。血液生化学反応では O₃ 曝露によりわずかで
36 はあるが有意なグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PDH) 及び LDH の活性、赤血球
37 脆弱性の上昇、ヘモグロビン濃度 (Hb)、アセチルコリンエステラーゼ (AChase) 活性の

1 低下が認められた。還元型グルタチオン (GSH) 濃度は臭気対照曝露ではろ過空気対照曝
2 露より低減し、O₃曝露でわずかに上昇したがろ過空気対照曝露よりは低濃度であった。3日
3 間対照曝露ではHb、AChaseのみ辛うじて有意に近い曝露日間の変化が認められたがO₃曝
4 露日とろ過空気対照曝露日の間の変化の方が大きかった。

5
6 Bedi *et al.* (1979)は、O₃とSO₂曝露による相互作用を調べるため、調査を行った。18~27
7 歳(平均22.2歳)の男性9人について調査を実施した。2人はアレルギーの既往があり、内
8 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。被験者は全員スモッグに対して
9 何らかの感受性を持っていた。喫煙に関する記載はなかった。2人の被験者は、ほとんどの
10 生活を比較的汚染物質のない地域で過ごし、残りの被験者は、オキシダント汚染があること
11 が知られている地域の居住者であった。また、全員がこの調査に参加する前に低汚染地域に
12 少なくとも3か月居住していた。ろ過空気、0.40 ppm O₃、0.40 ppm SO₂、0.40 ppm O₃+0.40
13 ppm SO₂への曝露を行った。曝露は2時間、試験の間隔は最低一週間とし、計4回の曝露を
14 無作為順に実施した。曝露は、午前または午後の同じ時間に行われた。被験者は、換気量30
15 L/minとなるよう、曝露中の30分毎に最初の15分、トレッドミル上での歩行を行った。呼
16 吸機能検査(VC、IC、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、FEF_{50%}、FEF_{75%}、MVV、TGV、Raw)、 \dot{V}
17 O₂、呼吸量、HRについて測定を行った。各測定は曝露前と曝露後、及び \dot{V} O₂、呼吸量、HR
18 の測定は曝露中の各運動時に行い、呼吸機能の測定は曝露中の各安静時に行った。

19 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
20 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
21 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
22 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。

23 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ーのいずれにも有意な変化
24 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
25 たはO₃+SO₂で減少した。

26 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
27 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であった。

28 O₃曝露及びO₃+SO₂曝露では、曝露終了時にV_Tが減少し、呼吸数が増加した。時間と汚
29 染物質全体でV_Tとの有意な相互作用効果はなかったが、15分と105分のV_Tの事前比較に
30 より、O₃とO₃+SO₂の両方で105分の曝露でV_Tの有意な減少が明らかになった。

31 曝露中に症状を報告した被験者の数は、O₃及びO₃+SO₂曝露で著しく増加したが、2つ
32 の曝露の間に系統的な違いはなかった。

33 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
34 は認められなかった。

35
36 香川と津留(1979b)は、間欠運動下における大気汚染物質の呼吸機能への影響を調べるた
37 め、健康者6人(19~24歳)の男性を対象に、O₃とNO₂を曝露する実験を行った。被験者

1 は非喫煙者 5 人、喫煙者 1 人で、喫煙者は実験当日は禁煙するようにした。曝露時間は 2 時
2 間、曝露濃度は 0.15 ppm とし、各被験者は週 1 回、第 1 週は control (室内空気)、第 2 週は
3 O₃、第 3 週は control、第 4 週は NO₂、第 5 週は control、第 6 週は O₃+NO₂、第 7 週は control
4 の順に曝露した。曝露中、被験者は間欠運動を行った。運動負荷は、1 分間に 50 回のペダ
5 リングで 50W の負荷で、15 分間運動の運動と 10 分～15 分の休みを繰り返した。曝露終了
6 後、安静下で室内空気呼吸を行った。曝露前、曝露中、曝露後の自覚症状を質問票で確認し、
7 曝露前、曝露開始後 1 時間目 (E1)、2 時間目 (E2)、曝露終了 1 時間後 (R1) に呼吸機能
8 (Gaw/Vtg、FVC、%FEV_{1.0}、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25} 、 ΔN_2) を評価した。

9 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
10 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
11 し、また胸痛や胸部不快感を訴える者もいた。O₃ と NO₂ の混合下では O₃ と同様の症状が認
12 められたが、明らかな自覚症状の増悪はみられなかった。呼吸機能に関しては、Gaw/Vtg に
13 おいて最も多くの者で有意差がみられ、O₃ 単独では 6 人中 5 人、NO₂ 単独では 6 人中 3 人、
14 O₃+NO₂ 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
15 有意な減少を示した。その減少の程度をみると、O₃+NO₂ の影響は、O₃ や NO₂ の影響を比較
16 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。

17
18 香川と津留(1979c)は、間欠運動下における大気汚染物質の呼吸機能への影響を調べるた
19 め、健常な男性志願者 6 人 (19～24 歳) を対象に、0.15 ppm の O₃ と SO₂ の 2 時間の単独及
20 び混合曝露実験を行った。すなわち、被験者は非喫煙者 4 人、喫煙者 2 人で、曝露時間は 2
21 時間、曝露濃度は 0.15 ppm とし、週 1 回、第 1 週は control (室内空気のみ)、第 2 週は O₃、
22 第 3 週は control、第 4 週は SO₂、第 5 週は control、第 6 週は O₃+SO₂、第 7 週は control の順
23 に曝露した。曝露中、被験者は間欠運動を行った。運動負荷は自転車エルゴメーターで行い、
24 50 回/分のペダリングで 50W の負荷で、15 分間の運動と 10 分～15 分の休みを繰り返した。
25 曝露終了後、安静下で室内空気呼吸を行った。曝露前、曝露中、曝露後の自覚症状を質問票
26 で確認し、曝露開始前、曝露開始 1 時間目 (E1)、2 時間目 (E2)、曝露終了 1 時間後 (R1)
27 に呼吸機能 (Gaw/Vtg、 ΔN_2 、FVC、 \dot{V}_{max25} 、 \dot{V}_{max50}) について評価した。その結果、自覚
28 症状としては、2 人の被験者が、O₃ 及び O₃+SO₂ 曝露で深吸気時に咳き込みがみられた。呼
29 吸機能への影響としては、被験者全員に、O₃+SO₂ 曝露において Gaw/Vtg の有意な低下が観
30 察され、O₃ 単独曝露よりも有意な減少傾向を示した。O₃ 曝露では-7.8%、SO₂ 曝露で-2.1%
31 であったのに対し、O₃+SO₂ 曝露で-22.6%と相乗効果がみられた被験者もいた。以上から、
32 0.15 ppm 程度の O₃ 及び SO₂ 存在下で軽い運動をすることは、呼吸機能への影響が相加ない
33 し相乗的に増強することを示唆した。

34
35 Farrell *et al.* (1979)は、O₃ 反復曝露による適応について調査を行った。被験者は慢性呼吸
36 器疾患または心血管疾患の病歴はなく、身体検査で正常な男女 14 人 (男性 10 人、女性 4
37 人。年齢記載なし) であり、全員が非喫煙者であった。曝露は 2 週連続で行われ、1 週目に

1 ろ過空気を5日連続で3時間ずつ曝露し、2週目には0.4 ppm O₃を5日連続で3時間ずつ曝
2 露した。曝露開始から1.5時間後に、60 rpm、100Wの負荷に設定した自転車エルゴメータ
3 ーによる15分間の運動を行い、各曝露後に呼吸機能検査、症状の記録を行った。

4 ろ過空気曝露週とO₃曝露週の間で有意な差が認められたのはFVC、SGaw、FEV₁、FEV₃
5 で、FVCはO₃曝露1～3日目に有意な低下が認められたが、4、5日目には曝露前のレベル
6 に戻った。SGawでは、O₃曝露1、2日目に有意な低下が認められたが、3日目以降は有意
7 差はなかった。FEV₁はO₃曝露1～4日目、FEV₃は1～3日目に有意な低下が認められた。
8 算出されたFEV₁/FVCはO₃曝露2日目にろ過空気曝露と比較して有意な低下が認められた
9 が、FEV₃/FVCについて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
10 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人の被験者のみの報
11 告となった。被験者中11人が症状が最も重かったとした日、FVC、SGawの低下平均値が
12 最大となった日はO₃曝露2日目で一致し、O₃曝露1日目に症状が最も重いとされた被験者3
13 人においては呼吸機能低下も曝露1日目に最大であり、症状と呼吸機能低下との間に相関
14 性がみられた。

15
16 Horvath *et al.* (1979)は、O₃曝露によって低下した呼吸機能が、曝露後の最大運動負荷試験
17 の試行によって換気量を上げることで、曝露後に休憩する場合よりも早く回復するかどうか
18 を調査した。被験者は21歳男性8人と22歳女性5人だった。全被験者に室内空気、0.25
19 ppm O₃、0.50 ppm O₃、0.75 ppm O₃への2時間の曝露を2回ずつ、無作為順、単盲検法で実
20 施した。曝露中は安静にし、曝露前後に呼吸機能を測定した。同じ濃度のO₃曝露を2回繰
21 り返したうちの1回は、O₃曝露後にトレッドミルを用いた最大運動負荷試験を実施し、も
22 う1回は曝露後、最大運動負荷試験での運動時間と同時間の休憩を取り、それぞれ終了後に
23 再度呼吸機能を測定した。呼吸機能検査では、FVC、FEV₁、FEV₂、FEV₃、IC、ERV、MMF
24 を求めた。O₃曝露中及び最大運動負荷試験中に換気量、呼吸交換比、HR、VO₂maxの変化
25 を観察した。

26 ろ過空気曝露時と比較し、0.75 ppm O₃曝露中の呼吸交換比と換気当量が有意に上昇し、
27 VO₂はすべての濃度のO₃曝露下で有意に低減した。0.75 ppm及び0.50 ppmのO₃曝露2時
28 間後にFVC、FEV₁、FEV₂、FEV₃が有意に低減し、0.50 ppm O₃曝露による呼吸機能低下は
29 最大運動負荷試験後または休憩後に回復したが、0.75 ppm O₃曝露による低下は回復がみら
30 れず、また、運動後と休憩後の呼吸機能指標値には差異が無かった。最大中間呼気速度(MMF)
31 は、0.75 ppm O₃曝露2時間後においてのみ有意に低減した。0.75 ppm O₃曝露によるICは、
32 曝露前、曝露後、最大負荷運動または休憩後の計測値を平均すると室内空気または0.25 ppm
33 O₃曝露下と比べて有意に低下した。すべてのO₃曝露濃度で、曝露前のERVは、曝露後、
34 最大運動負荷試験後もしくは休憩後の値と比較して有意に低下した。最大運動負荷試験の
35 成績(VO₂max、HR、運動時間)はO₃曝露によって低下しなかった。

36 以上の結果から、運動によって換気量を上げても呼吸機能の回復には影響しないと考察
37 された。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

Savin and Adams (1979)は O₃ の吸入曝露が運動パフォーマンス及び $\dot{V}O_2\max$ に及ぼす影響について調査を行った。被験者は健康な平均 26.4±7.2 (SD)歳の白人男性 9 人である。全員が非喫煙者で、広範な運動経験があり、調査時には競技走者であったかまたは定期的なジョギングを行っていた。ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.30 ppm O₃ への曝露を単盲検法で無作為な順に実施した。曝露の開始から 6 分間の安静の後、自転車エルゴメーターで 60 rpm、200kg・m/min の負荷で 4 分間、その後、3 分毎に 200kg・m/min ずつ負荷を加えながら運動を継続し、疲労による限界に達した時点で曝露を終了した。曝露前、曝露終了から 20 分以内及び 4 時間後に呼吸機能検査を行い、運動中の $\dot{V}O_2$ 、分時換気量、呼吸数、V_T、HR の最大値、最大呼吸交換比、無酸素性作業閾値、運動持続時間等の運動反応を記録した。また、曝露終了直後に血液を採取し血中の乳酸濃度を調べた。自覚症状については曝露終了から 20 分以内に聞き取り、記録した。

運動持続時間すなわち曝露時間はろ過空気、0.15、0.30 ppm O₃ 曝露でそれぞれ平均 31.5 分、31.1 分、31.0 分であった。O₃ 曝露において、最大分時換気量は用量依存的に減少した (p<0.05) が最大分時換気量以外の運動反応、呼吸機能 (FEV₁、VC、RV、MMFR)、血中乳酸濃度について、O₃ 曝露による有意な影響は認められなかった。曝露する前に予め測定した血漿中ビタミン E と、O₃ 曝露による $\dot{V}O_2\max$ 及び最大分時換気量の変化との有意な相関はみられなかった。自覚症状報告数については、統計解析は行っていないが O₃ 濃度の増加に伴い増加する傾向がみられた。以上の結果から O₃ 曝露に対し、標準的な呼吸機能検査による指標値よりも最大運動負荷における換気量の方が高感度な指標であった。

Folinsbee *et al.* (1980)は、連日の O₃ 曝露による呼吸機能の累積的影響の調査及び O₃ の影響への適応能力の調査を行った。被験者は健康な男性 (18~29 歳) 30 人である。被験者のうち 10 人は過去喫煙者であったが、重度喫煙者はいなかった。実験は 5 日間に渡って行われ、1 日目と 5 日目はろ過空気、2 日目から 4 日目は被験者を無作為に 10 人ずつの三つのグループに分け、グループごとに異なる濃度の O₃ (0.20 ppm、0.35 ppm、0.50 ppm) を毎日 2 時間曝露した。曝露中は換気量が 30 L/min となるよう負荷を設定したトレッドミルによる 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返した。追加実験として、2 人の被験者には、1 日目にろ過空気を曝露した後、4 日間連続で O₃ を曝露した。曝露前と曝露直後に呼吸機能検査 (VC、IC、ERV、FVC、FEV₁、FEV₂、FEV₃、FEF_{50%}、FEF_{75%}、FEF_{25-75%}、FRC、MVV)、運動中には換気量、呼吸数、HR を測定し、曝露後には曝露中の自覚症状をアンケートにより調査した。0.20 ppm のグループでは有意な影響は観測されなかった。0.35 ppm のグループでは 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。機能低下が最大となったのは概ね 3 日目であったが、2 日目あるいは 4 日目と有意な差はなかった。0.50 ppm のグループでは 0.20 ppm、0.35 ppm のグループよりも呼吸機能低下が大きく、2、3 日目の曝露により FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}が大きく低下し、3 日目の低下は 2 日目、4 日目よりも有意に大きく、4 日目の FEV₁、FEF_{25-75%}の低下は有意ではあるが緩和さ

1 れていた。4日間連続でO₃を曝露した追加実験では、O₃曝露1日目の影響が最も大きく、
2 3日目には影響が小さくなり、4日目のO₃曝露による影響はみられなかった。O₃曝露中2
3 時間の間の変化については、0.35 ppmのグループではFVC、FEV₁、FEV₃、FEF_{25-75%}が有意
4 に低下したのは曝露終了直前、終了後のみ、0.50 ppmのグループでは2、3日目のFVC、
5 FEV₁、3日目のFEF_{25-75%}が曝露開始から1時間以内に有意に低下し、全般的には曝露終了
6 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
7 はあったが、曝露開始から1時間以内には有意な低下はみられなかった。曝露中の自覚症状
8 については、0.50 ppmのO₃の曝露1日目と2日目には一部被験者から軽い吐き気、咳、息
9 切れの報告があったが、呼吸機能と同様にO₃曝露3日目には改善した。

10 以上の結果から、急性の影響を及ぼす閾値以下の濃度のO₃では連日の曝露による影響は
11 なかったが、閾値以上の濃度では、曝露2日目の方が曝露1日目よりも影響が早く表れ、か
12 つ大きくなる累積的影響が確認された。その後耐性獲得または適応の期間があり、0.35
13 ppmでは曝露3日目には影響がほとんどなくなり、0.50 ppmでは3日間で完全には適応す
14 ることはできなかったものの影響は緩和した。

15

16 Linn *et al.* (1980)は、オキシダント濃度が高い環境大気への曝露による短期呼吸器影響に
17 ついて調査を行った。被験者は光化学オキシダント汚染が頻繁な米国カリフォルニア州ロ
18 サンゼルス郊外 Duarte に在住または勤労する健康者34人(男性14人、女性20人。平均年
19 齢29歳)及び喘息患者30人(男性12人、女性18人。平均年齢32歳)の計64人である。
20 両群ともに非喫煙者、喫煙者、喫煙歴のあるものが含まれている。健康者群においては喘息
21 及び他の慢性下気道疾患の患者を除外したが、上気道アレルギーは除外条件としていない。
22 移動式実験室を用いた2時間の曝露を、まず環境大気で行い、その後3週間以上をあけて
23 ろ過空気で実施した。曝露は1978年7~10月初旬に正午頃から開始した。曝露中、自転車
24 エルゴメーターで30分毎に15分間の間欠運動を行った。運動負荷は分時換気量が安静時
25 の2倍になるように、150~300kg/minとした。呼吸機能及び症状を曝露前、曝露終了後に測
26 定した。曝露した環境大気中のO₃濃度は平均0.218 ppm、TSP濃度は平均182µg/m³、NO₂
27 濃度は平均0.069 ppm、SO₂濃度は平均0.012 ppmであった。

28 被験者全体では、全ての努力肺活量測定値(FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、PEFR、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25})とTLCが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、減少率は
29 非常に小さかった。健康者群と喘息患者群は全般的には環境大気に対する応答は類似して
30 いた。呼吸機能指標11種類と大気汚染物質7種類との相関を調べたところ、有意となった
31 組み合わせは5組のみで、O₃についてはPEFRと有意な負の相関を認め(r=-0.25)、FEV₁と
32 は有意に近い負の相関がみられた(r=-0.24)。重回帰分析により大気汚染物質、性別、年齢、
33 ベースライン値などの要因の呼吸機能の変化への寄与を評価したところ、健康者のFEV₁、
34 \dot{V}_{max25} においてO₃の寄与が最大となっていた。症状スコアでは、健康者群の平均総スコア
35 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
36 道症状によるものであった。喘息患者群では環境大気曝露とろ過空気曝露の間で有意なス
37

1 コアの差はなかった。
2 環境大気曝露による FEV₁ または FVC の低下がる過空気曝露よりも 200mL 以上大きかつ
3 た被験者 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）を「高反応
4 者」とすると、高反応者が曝露を受けた環境大気中の O₃ 濃度は平均 0.265 ppm で全被験者
5 平均 0.218 ppm と比べて高かった。追加実験として高反応者 9 人（健康者 4 人、喘息患者 5
6 人）に対し、曝露を受けた環境大気と同じ濃度の O₃ をろ過空気に加えて曝露した結果、FEV₁
7 低下幅は環境大気曝露と比べ有意に減少したが、症状スコアは環境大気曝露と有意な差は
8 なかった。この結果は、環境大気中の光化学的汚染物質が同濃度のろ過空気中 O₃ よりも高
9 い毒性を有する可能性を示唆するものの、そうでない可能性も否定できない。
10 全体として、深刻な汚染地域の高リスクと推定される集団においても、環境大気曝露に起
11 因する影響はわずかであった。

12
13 Adams *et al.* (1981) は、連続運動中の被験者における O₃ の毒性の程度を解明するため影響
14 量 (effective dose; ED) について調査を行った。被験者は健康で日常的に有酸素トレーニング
15 を行っている 22~46 歳の白人男性 8 人であり、全員が非喫煙者であった。曝露時間 (30
16 分から 80 分)、O₃ 濃度 (ろ過空気、0.20 ppm O₃、0.30 ppm O₃、0.40 ppm O₃) 及び運動強度
17 (曝露中の連続運動による換気量 33 L/min、66 L/min) の 3 条件を組み合わせた計 18 種類
18 の曝露をそれぞれ 3 日以上の間隔をあけて無作為な順に単盲検で実施した。曝露はマウス
19 ピースを介し、運動は自転車エルゴメーターを用いた。曝露前後に呼吸機能を測定し、呼吸
20 数、V_T、分時換気量を曝露中に記録した。

21 O₃ 濃度と曝露時間、換気量の積である O₃ED に基づき 5 群 (平均 0、400、580、800、1120
22 ppm・L) に分けると、O₃ 曝露による呼吸機能 (RV、FVC、FEV_{1.0}、MMFR、TLC)、呼吸数
23 及び V_T それぞれの変化率に群間の有意な差があった (p<0.01)。しかし、ED と変化率には
24 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。O₃ 濃度、曝露時間
25 及び換気量を従属変数とした重回帰分析では、呼吸機能、呼吸数、換気量の変化率への影響
26 は O₃ 濃度、換気量、曝露時間の順に大きかった。強度の高い (換気量 66 L/min) 運動下
27 において、0.20 ppm O₃ 曝露時には 0 ppm 曝露と比較して曝露時間による FVC、FEV_{1.0}、MMFR
28 への影響に有意差はなかったが、0.30 ppm では曝露時間に伴う呼吸機能低下がみられ、やや
29 重度の運動下において 0.20 ppm から 0.30 ppm の間に O₃ の毒性の閾値があるとみられる。
30 個人の O₃ 毒性の程度の予測にこの影響量 ED の概念はまだ不十分と言わざるを得ないが、
31 有効なアプローチ法であると思われる。

32
33 Hackney *et al.* (1981) は、ビタミン E (dl- α -tocopherol) の補給が、O₃ 曝露に対する短期間の
34 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
35 で調査した。被験者は医療大学院生とその近親者であり、オリジナルグループとフォロー
36 アップグループがある。オリジナルグループは、平均年齢 23.6~23.9 歳の健康な男女 34
37 人 (男性 9 人、女性 23 人、内 5 人は喫煙者) であり、プラセボ又はビタミン E (800 IU dl-

1 a-tocopherol) を9又は10週間毎日摂取し、最終週に1日目にろ過空気、2日目に0.50 ppm
2 O₃を2時間、間欠運動条件下(軽い作業負荷(200~400 kg·m/min)で30分ごとに15分間
3 運動)で曝露した。また、フォローアップとして、平均年齢23.9~24.8歳の健康な男性22
4 人(内1人は喫煙者)を対象とし、プラセボ又は1600 IU dl-a-tocopherolを11又は12週間
5 毎日摂取し、最終週に1日目にろ過空気、2日目と3日目に0.50 ppm O₃を2時間、同様の
6 間欠運動条件下で曝露した。換気量について記載はなかった。オリジナルグループでは、
7 FVC、FEV_{1.0}、ΔN₂、症状が観察された。フォローアップグループでは、オリジナルグルー
8 プの観察項目に追加して、FEF_{50%}、FEF_{25%}、TLC、RV、VCに対するクロージングボリューム
9 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
10 (CC/TLC)、症状が観察された。いずれの項目も曝露前後に観察された。

11 オリジナルグループでは、O₃曝露により、FVCはプラセボ摂取群でのみ、FEV_{1.0}はビタ
12 ミンE摂取群とプラセボ摂取群の両群で有意に低下した。しかし、ビタミンE摂取群とプ
13 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。

14 フォローアップグループでは、全ての努力性呼気指標、ΔN₂、TLCがろ過空気曝露、O₃曝
15 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、
16 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
17 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
18 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。

19 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
20 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。

21 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
22 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
23 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。

24

25 Horvath *et al.* (1981)はO₃曝露の影響への適応にかかる時間と適応した状態を維持できる
26 期間について調査を行った。被験者は18~28歳の男性24人で、直近3カ月は大気汚染の
27 著しい地域に住んでいない非喫煙者である。曝露時間は125分であり、ろ過空気曝露の3~
28 4日後から5日間連続で0.42 ppmのO₃を曝露した。その後、被験者を3つのグループに分
29 けてそれぞれ約1、2、3週間の間隔を空けて0.42 ppmのO₃を1回再曝露した。曝露中は、
30 15分間の休憩の後に、換気量が約30 L/minとなるように運動負荷を設定した自転車エルゴ
31 メーターでの15分間の運動を繰り返す間欠運動を行った。

32 曝露開始直後と最後の運動の5分後に呼吸機能検査を行った結果、O₃連続曝露1日目に
33 FEV₁が有意に低下し、2日目には有意で最大の低下幅となり、3、4、5日目にはFEV₁の低
34 下幅が減少したものの、曝露後のFEV₁はろ過空気曝露後よりも低い値であった。この結果
35 からO₃曝露開始後2日目是最も影響を受けやすく、4日目にはFEV₁低下が5%未満となり
36 O₃に適応することが示された。連続曝露1日目のO₃によるFEV₁低下が10%以上の高感受
37 性、かつ連続曝露によってO₃に適応した被験者について調べると、1週間後に再曝露を行

1 ったグループ 4 人では再曝露による FEV₁ への影響が連続曝露 5 日目より大きく、連続曝露
2 1 日目よりは有意に小さかった。一方、2 週間後及び 3 週間後に再曝露を行ったグループ (各
3 6 人) は再曝露による FEV₁ への影響と連続曝露 1 日目との有意な差がなかったことから、
4 O₃ への適応は 2 週間より短い期間しか持続しないことが示された。連続曝露 1 日目の FEV₁
5 変化と適応までの日数との相関を分析した結果、O₃ の影響を受けやすい被験者ほど O₃ に適
6 応するのに時間がかかることが示された。

7
8 外山ら (1981) は、O₃ と NO₂ への曝露による気道反応を調べるため、健康者 (22~29 歳)
9 の男性 5 人を対象に O₃ と NO₂ を曝露する実験を行った。対象者は、喫煙者 2 人と非喫煙者
10 2 人、過去喫煙者 1 人であり、喫煙者は検査期間中は禁煙させた。各被験者は、少なくとも
11 1 週間の間隔をあげ、可及的単盲検となるよう順序無作為にろ過空気、0.7 ppm O₃、0.7 ppm
12 NO₂、0.5 ppm O₃+NO₂ の曝露を受けた。曝露前 (B1、B2、B3)、曝露 30 分 (E1)、曝露 1 時
13 間 (E2)、曝露終了 30 分後 (R1)、曝露終了 1 時間後 (R2) に、Gaw/Vtg、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25}
14 を測定した。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
15 る影響は、 \dot{V}_{max50} 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、
16 曝露中の Gaw/Vtg 及び \dot{V}_{max50} の軽度の低下として認められた (0.1>p>0.05)。ただし、O₃ と
17 NO₂ の結合により HNO₃ の発生が関与している可能性も考えられた。しかし、これらの影響
18 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。

19
20 Mihevic *et al.* (1981) は、運動中の大気汚染物質 O₃ への曝露が RPE に及ぼす影響を調べ、
21 O₃ 曝露への呼吸器反応の知覚感度を評価することを目的として調査を行った。被験者は、
22 健康な 14 人の男性であり、平均年齢は 26.4±2.59 歳であった。また、被験者の平均身長は
23 178.8 cm (SD=6.07)、平均体重は 76.4 kg (SD=11.08) であった。喫煙歴の有無については
24 記載がなかった。曝露時間は 2 時間であり、曝露濃度は 0.00 ppm、0.30 ppm、0.50 ppm O₃ で
25 あった。被験者は、安静条件、又は、曝露開始 25 分後に換気量が安静時の約 2.5 倍になる
26 運動を 40 分間クイントンモデル 854 電子ブレーキ自転車エルゴメーター (60 rpm) で行う
27 条件で曝露を受けた。合計 6 回の曝露の順はランダムであり、被験者は曝露濃度を知らされ
28 なかった。FVC、FEV₁、MEF₂₅₋₇₅、HR、分時換気量、呼吸数、RPE、知覚指数について観察
29 を行った。知覚指数は IC に対する吸気量の推定と、IC に対し 10、25、50、75、90%の吸気
30 を被験者が主観的に判断し実施する 2 つの試験で調査した。呼吸機能検査 (FVC、FEV₁、
31 MEF₂₅₋₇₅) と知覚指数試験は、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
32 了 10 分後)、曝露終了時に測定した。HR と RPE は運動中 5、15、25、35、40 分に、分時換
33 気量と呼吸数は運動中 37~39 分にそれぞれ測定した。

34 FVC、FEV₁、及び MEF₂₅₋₇₅ は、運動、O₃ 濃度、及び測定時点の有意な影響を受けた。FVC、
35 FEV₁、及び 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
36 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。

37 HR は、40 分間の運動を通じ 124.0 (SD=12.7) から 129.7 (SD=11.0) に有意に増加した。

1 運動中の HR に対する O₃ 曝露の影響はなかった。

2 RPE は、40 分間の運動期間中有意に増加した。0.50 ppm 曝露中の運動 35、40 分に測定し
3 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
4 と下半身をあわせた全身的な RPE は、運動 40 分時点では 0.50 ppm の方が空気曝露よりも
5 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。

6 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
7 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
8 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。

9 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
10 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
11 な不快感の増加と一致していた。

12

13 Bedi *et al.* (1982) は、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
14 検証した。被験者は健康な非喫煙男性 8 人（年齢 19～32 歳）で、大気汚染レベルの低い地
15 域に居住していた。気温 35°C 湿度 85% の条件下で、①ろ過空気 ②SO₂ 0.4 ppm ③O₃ 0.4 ppm
16 ④SO₂ 0.4 ppm + O₃ 0.4 ppm の 4 種類について、2 時間曝露を無作為順に実施した。それぞ
17 れの曝露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
18 じ時間に行われた。曝露中 15 分の運動（換気量 30 L/min。室内でのトレッドミルでの歩行）
19 と 15 分の休憩を繰り返した。曝露直前、曝露中、曝露後に呼吸機能（FVC、FEV_{1.0}、IC、
20 ERV、FRC、RV、TLC、FEF_{25-75%}、FEF_{50%}、FEF_{75%}、MVV、Raw、TGV）、曝露後に症状（咳、
21 胸骨下痛、呼吸困難、胸痛、めまい、頭痛、疲労）を調べた。

22 FEV₁ はろ過空気及び SO₂ の曝露では変化がなく、O₃ 曝露と O₃+SO₂ 曝露では有意な低下
23 がみられたが、O₃ 曝露と O₃+SO₂ 曝露の間に有意な差は認められなかった。FEF_{25-75%} はろ過
24 空気と SO₂ 曝露後に増加し、FEF_{50%} はろ過空気曝露後に増加した。O₃ と O₃+SO₂ 曝露後の
25 FEF_{25-75%} と FEF_{50%} は、清浄吸気曝露、SO₂ 曝露よりも有意に小さかった。しかし、O₃ 曝露と
26 O₃+SO₂ 曝露の間に有意な差は認められなかった。O₃ 曝露後の FEF_{75%} は、ろ過空気曝露、SO₂
27 曝露に比べ有意に小さかった。ERV は O₃ と O₃+SO₂ の曝露後に有意に低下した。曝露中の
28 呼吸機能の経時変化について調査したところ、ろ過空気と SO₂ 曝露では呼吸機能に変化は
29 なかった。O₃ 曝露と O₃+SO₂ 曝露では、曝露終盤（110 分）に FVC と FEV₁ の有意な低下が
30 みられたが、O₃ 曝露と O₃+SO₂ 曝露に差はなかった。曝露後の症状については、O₃ 曝露と
31 O₃+SO₂ 曝露後に症状報告数の増加がみられたが、O₃ 曝露と O₃+SO₂ 曝露に系統的な違いは
32 みられなかった。

33 直腸温度は曝露前平均 37.2 度からろ過空気 38.6、O₃:38.6、SO₂:38.5、O₃+SO₂:38.9 と全曝
34 露条件後に増加したが、条件による違いはみられなかった。

35 気温 25°C、湿度 50% で実施した過去研究（Bedi *et al.* (1979)）と合わせ、温度湿度の影響
36 を分散分析で解析したところ、FRC と FEF_{25-75%} のみ、温度湿度条件による影響を受けてい
37 た。FRC は高温多湿の条件下で有意に増加し、FEF_{25-75%} は気温 25°C、湿度 45% 条件下でよ

1 り大きく低下した。その他の有意な変化はすべて大気汚染によるものであり、 O_3 と O_3+SO_2
2 の間での差はなかった

3 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
4 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
5 ロゾル生成以外の要因が関係していると考えられた。

6
7 Kulle *et al.* (1982)は、 O_3 曝露による呼吸機能、気管支反応性への影響における適応の持続
8 性について調査を行った。被験者は21~47歳の、慢性呼吸器または心血管疾患の病歴の無
9 い、身体検査で正常であった男女24人（男性13人、女性11人）で、全員が非喫煙者であ
10 った。曝露は3週間連続で行われ、13人に対し、1週目に5日連続でろ過空気を、2週目に
11 5日連続で0.4 ppm O_3 、3週目の月曜日から木曜日にろ過空気、金曜日に0.4 ppm O_3 をそれ
12 ぞれ3時間曝露した（Phase I）。曝露終了の1時間前に、分時換気量を安静時の約4~5倍に
13 上昇させるよう、60 rpm、100 Wの負荷に設定した自転車エルゴメーターによる15分間の
14 運動を行い、各曝露後に呼吸機能測定とメサコリン吸入負荷試験を行った。メサコリン吸入
15 負荷試験からSGawを対照から35%低下させるメサコリンの対数量（Log PD₃₅）を導出し
16 た。

17 1週目の同じ曜日のろ過空気曝露後と比較した結果、FVC、FEV₁は O_3 曝露1、2日目には
18 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くなった。最終曝露の7
19 日後となる3週目の金曜日に行った O_3 再曝露では、FVC、FEV₁ともに再び有意な低下とな
20 った。Phase Iで適応が7日間で失われたため、Phase IIとして、11人に対し1、2週目では
21 Phase Iと同じ曝露、3週目の月曜日にろ過空気、火曜日に0.4 ppm O_3 の再曝露を行ったとこ
22 ころ、再曝露によるFVC、FEV₁の低下は有意ではなかった。しかし低下幅は増加の傾向にあ
23 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
24 験では、Phase I、IIともに O_3 連続曝露2、3日目までのLog PD₃₅はろ過空気と比較して有意
25 な増加となったが、 O_3 連続曝露4、5日目には有意差はなくなり、最終曝露から4、7日目
26 の再曝露でも有意な差はなく適応の喪失はみられなかったことから、気管支反応性におけ
27 る適応は7日以上持続すると考えられた。

28
29 Linn *et al.* (1982b)は、 O_3 曝露への順応の持続性について調査を行った。被験者は大気汚染
30 物質の曝露に対し、通常よりも大きな反応を示す11人（男性8人、女性3人）で、平均年
31 齢は31歳で喫煙者2人、過去喫煙者1人が含まれていた。曝露時間は2時間であり、被験
32 者は1週目の月曜日にろ過空気、火曜日から金曜日には0.47 ppm O_3 の曝露を受け、2~6週
33 目はフォローアップ曝露として各週火曜日に0.47 ppm O_3 の曝露を受けた。曝露中、運動負
34 荷を安静時換気量の約3倍になるように設定した自転車エルゴメーターで30分毎の最初の
35 15分間運動し、続く15分間休憩する間欠運動を行った。結果、分時換気量は平均24 L/min、
36 負荷は平均410kg-m/minであった。曝露前、曝露終了5分前に呼吸機能検査と自覚症状の調
37 査（咳等の症状の有無と重症度をスコアで評価）を行い、症状については当日中にもう一度

1 調べた。4人はフォローアップ曝露の一部を受けておらず直近2回の曝露による値の平均値
2 で補完した。

3 曝露前後の呼吸機能の変化には第1週の日間で有意差があり、FEV₁は最初のO₃曝露(第
4 1週、火曜日)の後、曝露前の平均から11%の有意な低下を示し、2日目のO₃曝露(水曜
5 日)では1日目の2倍の低下という累積的な効果を示した。3日目のO₃曝露(木曜日)で
6 は、最初のO₃曝露と同程度の反応を示し、4日目のO₃曝露後の反応はろ過空気曝露と有意
7 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)による
8 FEV₁の反応を比較した結果、有意差はなく、最初の1週間の曝露における順応が持続する
9 という明確な証拠は示されなかった。フォローアップ曝露の中で機能低下が最小となった
10 のは第2週で、第1週金曜日に獲得していた順応がその4日後に一部残存していた可能性
11 を示すものの、第3週以降は順応の残存を示す証拠はなかった。最初のO₃曝露前後の症状
12 スコア変化はろ過空気曝露前後の変化と比較して約4倍の有意な増加で、2日目のO₃曝露
13 では前日より大きく変化した有意差はなく、3、4日目の曝露ではろ過空気曝露前後の
14 変化と有意差はなかった。第2週のフォローアップ曝露による変化は最初のO₃曝露による
15 変化よりも有意に小さく、3日目及び4日目の曝露(4、5日前)と大きな差はなく、4日間
16 のO₃曝露の無い期間後にも順応がみられた。3~6週目の曝露による症状スコアの増加はす
17 べて最初のO₃曝露より少なかったが、4週目でのみ有意差があった。

18
19 Linn *et al.* (1982a)は、COPDの患者に対するO₃曝露による短期的な呼吸器への影響につい
20 て調査を行った。被験者は46~70歳の軽度から中度のCOPD患者25人(男性18人、女性
21 7人)で、酸素吸入なしで軽度の短時間の運動ができ、研究期間中に医学的禁忌がない者と
22 した。このうち喫煙者が8人、過去喫煙者が14人であった。被験者は約1か月の間隔を
23 あけて、ろ過空気、0.12 ppm O₃の曝露を準二重盲検で無作為の順に受けた。曝露時間は1時
24 間であり、曝露中、自転車エルゴメーターで15分毎に間欠運動を行った。体力のある被験
25 者は負荷を200kg-m/minに設定し、体力の低い被験者はフリーホイール状態に設定したと
26 ころ、運動期間中に測定した分時換気量は平均20 L/minであった。曝露直前に呼吸機能検
27 査(FVC、FEV₁、FEV₃、PEF、FEF_{25-75%})、耳酸素計によるSaO₂測定、症状の記録を行った。
28 2回目の15分の運動期間にSaO₂測定を、曝露時間の最終10分間にSaO₂測定と呼吸機能検
29 査を行った。自覚症状は曝露前、曝露中15分のインターバル毎に記録し、曝露1日後及び
30 1週間後にも調査した。呼吸機能、自覚症状スコアともろ過空気とO₃との間で曝露によ
31 る影響の有意差はなかった。O₃曝露前から曝露中までのSaO₂は、ろ過空気曝露よりも有意
32 に低下傾向がみられたが、曝露前後のSaO₂低下(1.3%)は、検出解像度(誤差)範囲に近
33 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。

34
35 Solic *et al.* (1982)はCOPD患者における低濃度のO₃の曝露による影響について調査を行
36 った。被験者は軽度から中程度のCOPD患者である43~69歳の白人男性13人で、不可逆
37 性気道閉塞を有し、FEV₁/FVCが40~70%(平均58%)である。13人中8人は喫煙者、4人

1 は過去喫煙者、1人は非喫煙者であった。曝露時間は2時間であり、ろ過空気曝露及び0.2
2 ppmのO₃曝露を無作為順、単盲検のクロスオーバーにより、2日続けて受けた。曝露中、
3 換気量が20~30 L/minとなるよう運動負荷を設定したトレッドミルで7.5分間の運動を30
4 分毎に行う間欠運動を行った。曝露1時間前と曝露終了直前に呼吸機能検査、各運動時間中
5 に心肺パラメーター検査、最後の運動中にSaO₂検査、曝露前後に自覚症状の調査を行った
6 結果、ろ過空気曝露とO₃曝露では、呼吸機能(FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、FEF₂₀₀₋₁₂₀₀、Vmax₅₀、
7 Vmax₂₅、FRC、Raw、SRaw)、心肺パラメーター、症状への影響については有意な差はみら
8 れなかったが、O₃曝露中のSaO₂はろ過空気曝露中よりも有意に低下した。この結果から、
9 軽度から中程度のCOPD患者は低濃度のO₃曝露に対する感受性が特に高くはないことが示
10 唆された。

11

12 Adams and Schelegle (1983)は、高換気量によるO₃の急性毒性への影響を調べると共に、
13 運動条件による影響の比較を行った。被験者は19~31歳の白人男性の長距離ランナー10人
14 であり、全員が非喫煙者であった。被験者のうち1人は喘息の病歴と呼吸器アレルギー疾患
15 があったが、呼吸機能測定値は全員が正常範囲内であった。被験者は定常運動、競技運動の
16 2種類の運動条件の下、ろ過空気、0.2 ppmのO₃、0.35 ppmのO₃を各1時間、3日以上(平
17 均6.9日)の間隔をあけて合計6回、無作為順・単盲検法でマウスピースを介して曝露され
18 た。運動は自転車エルゴメーターを用い、定常運動条件では換気量80 L/minの負荷で60分
19 間連続運動、競技運動条件では最初の30分ウォームアップで、続く30分は競技を模してV
20 O₂max85%の強負荷で連続運動を行った。競技運動条件の換気量はウォーミングアップで平
21 均52.3 L/min、競技シミュレーションで平均100.4 L/minであった。曝露直前、直後に呼吸
22 機能を測定し、自覚症状を曝露後に記録した。また、V_T、呼吸数、分時換気量、 $\dot{V}O_2$ 、肺胞
23 換気量、機能的死腔、HRを曝露中に測定した。

24 運動を完了できなかった被験者は、0.35 ppm O₃曝露時に4人おり、そのうち3人は定常
25 運動、競技運動条件の両方、1人は競技運動のみ完了することができなかった。呼吸機能計
26 測値の曝露に対する変化は、運動条件間では有意差は認められなかったが、O₃濃度間では
27 FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}で有意差があった(p<0.0002)。その他ろ過空気曝露とO₃曝露との
28 間に有意差がみられたのは定常運動条件での呼吸数とV_Tのみであった。息切れ、咳、喉の
29 違和感等の自覚症状はO₃濃度に伴って増加した。また、ろ過空気曝露では全員最大限の成
30 果を出せたとしたが、0.2 ppm O₃曝露後は4人、0.35 ppmでは9人が実力を出し切れなかつ
31 たと申告した。

32 以上から、統計学的に有意な呼吸機能の低下が0.20 ppmのO₃曝露で観察されており、持
33 久性競技選手は、トレーニングや競技中の平均換気量が高いために通常の若年成人よりも
34 O₃濃度の影響を受けやすいことが示唆される。運動成果の低下は肺における気体交換や酸
35 素輸送の低下よりも、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。

36

37 Gliner et al(1983)は、低濃度のO₃への反復曝露後に高濃度O₃曝露を受けた際、脱感作や

1 適応により呼吸機能への影響が低減されるか調査した。被験者は健康な 18~31 歳の 21 人
2 (女性 13 人、男性 8 人) である。被験者の内、1 人は子供の頃に喘息があり、4 人は何らか
3 のアレルギーを持っていた。また、17 人は喫煙歴なし、4 人は 1 年以内の喫煙なしであっ
4 た。被験者全員が、初日にろ過空気、第 2~4 日に 0.20 ppm O₃、第 5 日に 0.42 ppm O₃ また
5 は 0.50 ppm O₃ の曝露を行う、連続 5 日間の適応曝露試験及び 0.42 ppm O₃ または 0.50 ppm
6 O₃ の単回急性曝露試験を受けた。急性曝露試験は、適応曝露試験の 34~149 日前 (平均 47
7 日、17 人) または 31~58 日後 (平均 40 日、4 人) に行った。各曝露時間は 125 分であり、
8 曝露中は 15 分間の休憩と女性は換気量約 18 L/min、男性は約 30 L/min、HR が 120 回/分と
9 なるよう運動負荷を設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を繰り返す間欠運
10 動を行った。曝露前、曝露開始 45 分、75 分、105 分、125 分後に呼吸機能 (FVC、FEV₁、
11 FEF_{25-75%}) を測定した。

12 FVC について、ろ過空気曝露、低濃度 O₃ 曝露では、有意な低下はみられなかったが、適
13 応試験 5 日目の高濃度 O₃ 曝露では、0.42 ppm、0.50 ppm のいずれも、最初の 75 分間に FVC
14 が大幅に低下し、最後の 50 分間で更に有意に低下した。急性曝露試験の 0.42 ppm O₃ 曝露
15 でも全体的には同程度の低下がみられ、その低下の約 70% は最初の 1 時間におきた。また、
16 0.50 ppm O₃ 曝露においても、0.42 ppm O₃ 曝露と類似の FVC の低下を示した。FEV₁ につい
17 ては、適応曝露試験、急性曝露試験のいずれの高濃度 (0.42 ppm または 0.50 ppm) O₃ 曝露
18 後においても、0.20 ppm O₃ 曝露後と比較して有意な低下が認められた。曝露前後の FEV₁ 変
19 化を適応曝露試験における高濃度 O₃ 曝露と急性曝露試験における高濃度 O₃ 曝露で比較す
20 ると差はほとんどなかった。FEF_{25-75%} についても、FVC、FEV₁ と類似の低下傾向がみられ、
21 適応曝露試験と急性曝露試験の間で高濃度 O₃ 曝露による低下に有意な差はみられなかった。
22 適応あるいは脱感作が生じるのは低濃度曝露において有意な呼吸機能変化が認められる場
23 合のみである可能性について検証するため、被験者の中から、高感受性群 (急性曝露により
24 FEV₁ が 20% 以上低減した 9 人) と低感受性群 (急性曝露による FEV₁ の低下が 10% 以下で
25 あった 8 人) を抽出し、比較した。0.20 ppm の低濃度 O₃ 曝露に対する反応は、高感受性群
26 では曝露 1、2 日目において FVC 及び FEV₁ の低下がみられたが 3 日目には影響はみられな
27 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。高濃度曝露に対しては、高感
28 受性群、低感受性群ともに適応曝露試験と急性曝露試験の間で反応に有意な差はみられな
29 かった。

30 以上の結果から、低濃度 (0.20 ppm) O₃ の反復曝露は、その後の高濃度 (0.42 ppm あるいは
31 0.50 ppm) O₃ 曝露に対し、呼吸機能の適応反応や脱感作を生じさせなかった。

32
33 Kagawa (1983b) は、既存の研究である 0.37 ppm の O₃ 曝露よりも低濃度である 0.15 ppm の
34 O₃ 及び他の汚染物質との混合曝露について毒性学的な相互作用について考察するために、
35 健康な男性志願者 7 人 (19~23 歳) を対象に O₃、SO₂、NO₂ の単独及び複合曝露実験を行
36 った。対象者は、非喫煙者 6 人、喫煙者 1 人で、曝露時間は 2 時間、曝露濃度は各 0.15 ppm
37 とし、1 週間から 2 週間の間隔を置き、以下の順で曝露した：1) ろ過空気、2) O₃、3) ろ

1 過空気、4) SO₂、5) O₃+SO₂、6) ろ過空気、7) NO₂、8) O₃+NO₂、9) ろ過空気、10) SO₂+NO₂、
2 11) O₃+SO₂+NO₂。被験者は曝露中 30 分ごとに 15 分間、負荷 50 W、50 rpm でペダルをこ
3 ぐ断続的な軽い運動を行った。曝露前、1 時間曝露後 (E1)、2 時間曝露後 (E2)、並びに曝
4 露終了後 1 時間の回復期間後 (R1) に呼吸器症状、Gaw/Vtg、ΔN₂、呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}、
5 FEV_{1.0}%、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25}) を測定した。努力性呼気、深吸気時の咳や深呼吸の忌避は O₃
6 単独曝露、O₃+SO₂、O₃+NO₂ 曝露で 3 人、O₃+SO₂+NO₂ 曝露で 2 人みられた。また、深吸
7 気時の胸の痛みは O₃ 単独曝露、O₃+NO₂、O₃+SO₂+NO₂ 曝露で 1 人みられた。これら症状
8 の複合曝露時の重症度は O₃ 単独曝露時と同等であった。測定した指標の内、Gaw/Vtg が O₃
9 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。
10 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
11 験者で Gaw/Vtg の有意な低下が認められた。O₃ 単独曝露よりも O₃ との複合曝露の方がわず
12 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
13 かった。

14
15 Kagawa (1983a)は、1970 年、東京で起きた光化学スモッグ事件について、主に O₃ への曝
16 露に起因していたことが明らかとなった経緯を示すために、健全な男性志願者 6~15 人 (19
17 ~23 歳) を対象に、O₃、SO₂、NO₂、H₂SO₄ を単体あるいは複合曝露する実験を行い、他の
18 いくつかのヒトボランティアへの負荷実験研究も併せて考察した。被験者は、非喫煙者及び
19 喫煙者で、大気汚染濃度が比較的低いと想定される非都市部に居住しているあるいは育っ
20 た人である。曝露時間は 2 時間、週 1 回の間隔で曝露し、コントロール (濾過空気) →O₃→
21 コントロール→H₂SO₄→O₃+H₂SO₄→コントロール等 O₃ と他の汚染物質の曝露間隔が 2 週
22 間空くよう曝露順序を調整した。過去の調査と合わせ、0.15 ppm O₃ 単独、0.15 ppm O₃+SO₂、
23 0.15 ppm O₃+NO₂、0.15 ppm O₃+SO₂+NO₂、0.15 ppm O₃+0.2mg/m³ H₂SO₄、0.15 ppm O₃+0.15
24 ppm NO₂+0.2mg/m³ H₂SO₄、0.3 ppm O₃ 単独の曝露結果について、喫煙者、非喫煙者、全被験
25 者にグループ化し解析した。被験者は曝露中 30 分ごとに自転車エルゴメーターを 15 分間
26 50 rpm、負荷 50W でペダリングを行った。曝露開始 1 時間後 (E1)、曝露開始 2 時間後 (E2)、
27 曝露終了 1 時間後 (R1) に症状の聴取、Gaw/Vtg、ΔN₂、呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0}%、
28 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25}) の測定を行った。O₃ または O₃ と他の物質の複合曝露による最も一般的な
29 症状は努力性呼気における咳、深吸気における咳、深呼吸の忌避であったが、複合曝露時の
30 重症度は単独 O₃ 曝露時と同等であった。SO₂、NO₂、H₂SO₄ の単独曝露については症状はみ
31 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
32 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
33 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
34 び複合曝露において、顕著な減少 (FVC、 \dot{V}_{max50} 、VC)、または増加 (ΔN₂) がみられた。

35 以上から、わが国で光化学大気汚染が認められる季節において、運動を伴った学生に観察
36 された気道刺激症状は、主に O₃ 曝露に起因していることを示す結果だと思われた。気道刺
37 激症状以外の全身症状や神経症状発症のメカニズムは明らかにできなかったが、少なくとも

1 も 0.15 ppm O₃ 曝露での軽い間欠運動下において有意な呼吸器症状が認められた。従って、
2 東京都や他の地方自治体により公布された警告濃度である 0.15 ppm (近年 0.12 ppm) のオ
3 キシダント濃度を受け入れ、屋外での運動は避けるべきであることがわかった。

4
5 Linn *et al.* (1983)は、COPD の患者に対する O₃ 曝露による呼吸機能低下、SaO₂ の変化、呼
6 吸器症状などの影響を確認するため、調査を行った。被験者は 45~68 歳の COPD 患者 28
7 人 (男性 15 人、女性 13 人) であり、疾患の重症度は 12 人が軽度、14 人が中度、2 人が重
8 度であった。28 人中 15 人は喫煙者、11 人は過去喫煙者、2 人は非喫煙者であった。被験者
9 は、ろ過空気、0.18 ppm O₃、0.25 ppm O₃ への 1 時間の曝露をそれぞれ約 1 ヶ月の間隔をあ
10 けて無作為な順に受けた。曝露中、自転車エルゴメーターで運動と休憩をそれぞれ 15 分ず
11 つ繰り返した。体力のある被験者は負荷を 200kg-m/min に、体力の低い被験者はフリーホイ
12 ール状態に設定したところ、分時換気量は安静時で 9.1~9.2 L/min、運動期間中で 18.2~19.0
13 L/min であった。呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、FEV₃、PEF、MMF) を曝露前及び曝
14 露終了直前、耳酸素計による SaO₂ を曝露前、曝露中 2 回目の運動期間、曝露後に測定した。
15 症状については、曝露前 1 週間、曝露直前、曝露中、曝露終了後 24 時間、曝露後 1 週間、
16 それぞれの期間中に自覚した症状をスコア化した。

17 調査の結果、呼吸機能に O₃ 曝露に起因する統計学的に有意な変化はみられなかった。SaO₂
18 平均値については、O₃ とろ過空気の間で曝露による変化に有意な差はみられなかったが、
19 O₃ 曝露前からの経時的変化は有意であった。症状スコアについては、全被験者では O₃ 曝露
20 前後の比較において有意な変化はみられなかったが、非喫煙者では曝露中の総症状スコア
21 (p=0.023)、下気道症状スコア (p=0.039) で O₃ 曝露による有意な変化がみられた。ただし
22 スコアの変化に濃度依存性はなく、O₃ 曝露の影響を表すものではない可能性がある。

23
24 McDonnell *et al.* (1983)は、O₃ 曝露による呼吸機能及び症状への急性影響の用量反応特性
25 について調査を行った。被験者は、3 年以内の喫煙、喘息、アレルギー性鼻炎、心臓疾患、
26 慢性呼吸器疾患、最近の急性呼吸器疾患の病歴、汚染物質への甚大な曝露の経験の無い、18
27 ~30 歳の健康な男性 135 人とした。ただし、3 人について曝露前の呼吸機能の異常値ある
28 いは曝露中の症状により解析から除外した。曝露時間は 2.5 時間であり、清浄空気、0.12、
29 0.18、0.24、0.30、0.40 ppm の O₃ のうち 1 濃度への単回曝露を無作為に行った。曝露濃度別
30 の人数は清浄空気曝露群 20 人、0.12 ppm 曝露群 22 人、0.18 ppm 曝露群 20 人、0.24 ppm O₃
31 曝露群 21 人、0.30 ppm 曝露群 21 人、0.40 ppm 曝露群 29 人であった。曝露中、最初の 2 時
32 間に 15 分の休憩と、換気量が体表面積 1m² あたり 35 L/min になるように負荷を設定したト
33 レッドミルによる 15 分の運動を 4 サイクル繰り返した。曝露前と最後の運動期間終了後に
34 呼吸機能の測定、症状スコアの記録を行い、呼吸数、V_T は各運動期間中に測定した。

35 咳の症状スコアについては、すべての濃度の O₃ 曝露で清浄空気と比較して有意に増加し、
36 0.24 ppm 以上ではより大きな増加となった (p<0.005)。FVC、FEV₁、FEF₂₅₋₇₅ では、清浄空
37 気と比較して 0.12 ppm 及び 0.18 ppm の O₃ 曝露により、わずかであるが有意な変化が認め

1 られ ($p<0.05$)、0.24 ppm 以上ではより大きく有意な変化がみられた ($p<0.005$)。V_Tと呼吸
2 数、SRaw、深吸気時の痛みのスコア及び息切れのスコアは、O₃濃度 0.24 ppm 以上で清浄空
3 気との差が有意となった。FVC 及び FEV₁ の濃度反応関係は S 字型で 0.18~0.24 ppm の間
4 で大きく変化し 0.24 ppm 以上で平坦化した。SRaw は O₃濃度に従って増加し平坦化はみ
5 られなかった。呼吸数、V_Tの濃度反応関係も FEV₁、FVC と類似していた。個人毎の反応を
6 見ると、FEV₁では 0.24 ppm 以上、SRaw では 0.3 ppm 以上で変動が大きくなったが、個人
7 の FEV₁及び FVC 変化と SRaw 変化との相関は低かった。以上の結果から、以前に報告され
8 たものよりもはるかに低いレベルで O₃曝露による呼吸機能への影響が認められると結論し
9 た。

10
11 Avol *et al.* (1984)は、激しい運動中の O₃と環境大気中の光化学オキシダント曝露が呼吸器
12 に与える影響について調査を行った。被験者は平均年齢 26.4 歳の男女 50 人 (男性 42 人、
13 女性 8 人) の自転車競技者で、うち 2 人に軽度な喘息の病歴があった。被験者は 2 週間の間
14 隔をあけ、ろ過空気、環境大気、0.08、0.16、0.24、0.32 ppm O₃を無作為に受けた。調査は
15 米国カリフォルニア州ロサンゼルスにて 1982 年 7~9 月の 13:00~14:30 に行った。環境大
16 気中の平均 O₃濃度は 0.15 ppm、総浮遊微粒子は 295 µg/m³であった。曝露中、ウォームア
17 ップ 10 分、自転車エルゴメーターによる連続運動 60 分、クールダウン 5 分、及び呼吸機能
18 検査約 5 分を行った。運動負荷は被験者の V̇O₂max の約 50%となるように設定した。曝露
19 前及び曝露終了 5 分前、曝露終了後 1 時間の回復期間後に呼吸機能検査を、運動開始から
20 35 分後に分時換気量の測定を行った。また、自覚症状を曝露前、運動期間中 15 分毎、曝露
21 終了後 1 時間の回復期間後に調査した。運動中の分時換気量は平均 57 L/min で、環境大気
22 曝露時の平均値はすべての O₃曝露時の平均値と比較して約 10%低く、差は有意であった。
23 呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}) の平均値の曝露前後の変化は、ろ過空気、0.08 ppm O₃ではほとん
24 どなく、環境大気、0.16 ppm O₃では軽度ではあるが有意な低下が生じた。これらの濃度で
25 は 1 時間の回復期間後、呼吸機能の低下は完全には回復しなかったが、曝露前との差は統計
26 学的に有意ではなかった。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、
27 環境大気中の他の汚染物質からの刺激の兆候はなかった。0.24 ppm O₃曝露では呼吸機能の
28 変化が顕著に大きく、0.32 ppm O₃曝露ではさらに大きくなり、有意な低下が濃度依存的に
29 生じた。これらの濃度では回復期間後の呼吸機能は依然として曝露前よりも有意に低かつ
30 た。個々の環境大気曝露による FEV₁変化について、O₃量反応関係からの変動を見ると、ゼ
31 ロとの有意差が無く、また O₃単独曝露より影響が大きい場合に予測される方向とは逆方向
32 の変動であった。自覚症状については、総スコア、下部気道症状スコアは概ね呼吸機能と同
33 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
34 上昇幅が小さい傾向であった。

35
36 Drechsler-Parks *et al.* (1984)は、若い健康な男性に対する PAN と O₃の複合曝露による呼吸
37 機能、代謝機能への影響について調査を行った。被験者は医学的質問票、安静時心電図、及

1 び呼吸機能検査による事前スクリーニングで参加適性を評価した 18~32 歳の非喫煙男性 10
2 人である。曝露時間は 2 時間であり、被験者はろ過空気、0.30 ppm PAN、0.45 ppm O₃、0.45
3 ppm O₃+0.30 ppm PAN (PAN+O₃) への曝露を無作為な順に受けた。曝露中、15 分の休憩と
4 換気量が 27 L/min となるよう運動負荷を設定した自転車エルゴメーターによる 20 分の運動
5 を繰り返す間欠運動を行った。

6 FRC は曝露前と曝露終了直後に、FVC は曝露前と各運動ピリオドの終了 5 分後に検査を
7 行い、FVC と FRC から FEV_{1.0}、FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{25-75%}、IC、ERV、RV、TLC を算出し
8 た。分時換気量 (\dot{V}_E)、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数 (f_R)、 V_T は各運動ピリオドの最終 2 分間に測定した。

9 代謝機能で変化があったのは、O₃ または PAN+O₃ 曝露中の V_T 減少、 f_R 増加であり、 \dot{V}_E 、
10 $\dot{V}O_2$ 、HR は変化しなかった。呼吸機能については O₃ または PAN+O₃ 曝露により FVC、FEV_{1.0}、
11 FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{25-75%}、IC、TLC が有意に減少した ($p < 0.05$)。PAN+O₃ 曝露は O₃ 曝露
12 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。曝露 110 分目の
13 PAN+O₃ 曝露の FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%} の平均値は O₃ 曝露よりも有意に小さかった。いずれ
14 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。曝
15 露後の身体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
16 82 で、曝露による主観的ストレスが示唆された。PAN 曝露の症状は主に目の刺激と PAN の
17 においによるものであった。以上の結果から、PAN と O₃ の交互作用が示唆されて、全オキ
18 シダントの負荷を説明するものと考えられた。

19

20 Folinsbee et al(1984)は、継続的な激しい運動を低濃度 O₃ 下で行うことにより、呼吸機能が
21 低下するかについて調査した。被験者は健康な 18~27 歳の非喫煙者の男性 6 人と女性 1 人
22 であり、全員が十分な訓練を受けており、男性 1 人を除いては自転車競技者であった。全被
23 験者中 5 人はろ過空気、0.21 ppm O₃ の順、2 人はその逆の順で 1 週間以上の期間を空けて 1
24 時間ずつ曝露を受けた。曝露中は継続的に $\dot{V}O_{2max}$ の 75% となるよう運動負荷を設定した自
25 転車エルゴメーターによる運動を行い、換気量、呼吸回数、 V_T の測定をおこなった。曝露
26 前及び曝露終了直後に呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、MVV) を測定し、曝露終了直後に
27 曝露中の自覚症状について報告を受けた。呼吸機能測定値において、ろ過空気曝露前と O₃
28 曝露前との間に有意な差はみられなかった。ろ過空気下での運動前後で各呼吸機能測定値
29 に変化はなかった一方、O₃ 曝露下での同様の運動後には FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、MVV が有
30 意に低減した。低減率はそれぞれ 6.8%、14.8%、17.6%、16.8% で、既報 (Folinsbee et al.,1978;
31 McDonnell et al.,1983) における、中程度の間欠運動下での 2 時間の 0.24 ppm O₃ 曝露による
32 低下と同程度であった。男性被験者において、ろ過空気下での運動中の換気量、呼吸回数、
33 V_T はそれぞれ 99.7 L/min、43/min、2.35 L、O₃ 曝露下では、89 L/min、39/min、2.3 L で、女
34 性被験者の換気量はろ過空気下で 78 L/min、O₃ 曝露下で 72 L/min であった。自覚症状につ
35 いては、O₃ 曝露中、6 人の被験者から胸部の不快感や圧迫感の訴えがあった。被験者のほと
36 んどが呼吸機能検査中に咳をしていたが、検査中以外の O₃ 曝露中に咳の症状があったのは
37 2 人のみであった。その他、2 人以上からの報告のあった症状は、呼吸困難、吐き気または

1 むかつき、めまいまたは疲労であったが、疲労についてはろ過空気下と O₃ 曝露下において
2 似た頻度で起こっていたため、運動が激しく長時間であったことによるものと思われた。以
3 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 で呼吸機能低下が引き起こさ
4 れると考察された。

5
6 Gibbons and Adams (1984)は、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
7 運動中における O₃ の効果に対する室温の影響を調べることを目的として調査を行った。被
8 験者は、健康で正常範囲内の呼吸機能を持つ平均年齢 22.9±2.5 歳の非喫煙者の白人女性 10
9 人である。なお、1 人のみ喘息の病歴があった。少なくとも直近の 9 か月間は現地域に在住
10 しており、週に 4 回の運動セッションを含む競争的または個人的な有酸素トレーニングプ
11 ログラムに参加していた。運動習慣は研究期間中も継続していた。室温 (24°C 及び 35°C)
12 と O₃ 濃度 (ろ過空気、0.15 ppm O₃、0.30 ppm O₃) の組み合わせで、単回曝露を行った。曝
13 露時間は各 1 時間であり、それぞれの曝露は最低 3 日間の間隔が空けられた。被験者は全
14 員 6 種類の曝露を受け、自転車エルゴメーターによる連続運動を行い、換気量 55 L/min と
15 なるよう運動負荷を設定した。運動機能及び代謝機能の測定は各曝露を通じて 10 分間隔で
16 1 分間測定し、呼吸機能は曝露前と曝露直後に測定した。呼吸数 (fR)、V_T、機能的死腔、
17 肺胞容積、 \dot{V}_E 、 $\dot{V}O_2$ 、HR、直腸温度、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、RV、TLC を測定した。質
18 問票により症状を調査した。

19 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出来なかった。完了できな
20 かったプロトコルは、0.3 ppm×35°C が 3 人、0.3 ppm×24°C が 1 人、0.15 ppm×35°C が 1 人であ
21 り、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
22 めた。O₃ 濃度が増加すると fR が増加し、V_T が減少した。fR には O₃ と室温の相互作用が認
23 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
24 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 $\dot{V}O_2$ が減少した。FVC、
25 FEV_{1.0}、FEF_{25-75%} 及び 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
26 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
27 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
28 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 <
29 0.10) 相互作用が認められた。

30 咳、吸気時の痛み、喉の違和感、めまい、吐き気等の症状は、O₃ 濃度の上昇とともに訴え
31 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
32 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、
33 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
34 が O₃ の存在を認識した。

35 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
36 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
37 ントのエピソードと一貫している。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

Kagawa (1984)は、健康者 (19~23 歳) の男性 17 人を対象に、O₃ を曝露する実験を行った。被験者は非喫煙者 10 人、喫煙者 7 人であり、喫煙者は曝露 12 時間前から喫煙しないよう指示した。被験者を 3 つのグループに分け、曝露時間 2 時間、週 1 回、ろ過空気あるいは O₃ に曝露した。グループ 1 は 0.3 及び 0.5 ppm O₃、グループ 2 は 0.3 及び 0.45 ppm O₃、グループ 3 は 0.15 及び 0.3 ppm O₃ を各 1 回ずつ受けた。運動条件は、グループ 1 は安静、グループ 2 は毎時中ほどに 10 分間負荷 50 W、60 rpm でペダルをこぐ運動、グループ 3 は 0.5 時間ごとに 15 分間負荷 50 W、50 rpm でペダルをこぐ運動を行った。曝露 1 時間目 (E1) 及び曝露 2 時間目 (E2)、またグループ 3 は曝露後 1 時間の回復期間後 (R1) の呼吸器症状、Gaw/Vtg、FRC 等を評価した。いかなる O₃ 濃度においても曝露中運動強度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中に咳がみられた。非喫煙者は O₃ に対してより反応性が高かった。曝露中の運動強度及び喫煙習慣は O₃ の影響を評価するにあたって重要な要因であった。

Kulle *et al.* (1984)は、慢性気管支炎の患者における O₃ への感受性、O₃ 反復曝露による呼吸機能の適応について調査を行った。被験者は慢性気管支炎の 30~51 歳の男女ボルティモア市民 20 人 (男性 17 人、女性 3 人) で、全員が喫煙者である。被験者は、1 日 1 箱以上喫煙しており 10 年以上の喫煙歴のある者、静止心電図が正常、アレルギーがなく、投薬中ではなく、高血圧、心疾患、肺疾患 (慢性気管支炎を除く)、喘息歴、喘鳴歴がない者とした。曝露は環境大気中の O₃ 濃度が低い 11 月から 4 月の間に 3 週間連続で行われ、1 週目の木、金曜日にろ過空気、2 週目の月曜日から金曜日に 5 日連続で 0.41 ppm O₃、3 週目の月曜日にろ過空気、火曜日に 0.41 ppm O₃ をそれぞれ 3 時間曝露した。曝露終了の 1 時間前に、分時換気量を安静時の約 4~5 倍に上昇させるよう、60 rpm、100 W の負荷に設定した自転車エルゴメーターで 15 分間の運動を行った。各曝露後に呼吸機能の測定及び症状の記録を行った。

1 週目のろ過空気曝露 2 日間の平均値と比較した結果、FVC と FEV₃ は O₃ 反復曝露 1 日目において有意な低下がみられた (FVC : -2.6%、FEV₃ : -3.0%) が、2~5 日目には有意な差はなくなり、反復曝露最終日から 4 日後の O₃ 再曝露では、再び有意に低下した。FEV₁ では FVC、FEV₃ と同じパターンのわずかな減少がみられたが有意な反応ではなかった。O₃ 反復曝露 1 日目における FVC 減少率は年齢、喫煙歴 (箱・年) との間に相関がみられ、若い被験者ほど減少率が大きくなる傾向があった。報告された症状は軽度であり、特に報告の多い曝露日はなかった。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、慢性気管支炎の患者は急速に O₃ 曝露に適応するが、4 日以内に適応が消失することを示唆している。

1 Superko *et al.* (1984)は冠動脈性心疾患患者に対する O₃曝露の影響について調査を行った。
2 被験者は 46~64 歳の、症状が限定された冠動脈性心疾患の男性患者 6 人であり、呼吸機能
3 からは運動に制限はなく、3 ヶ月以上、定期的にリハビリに参加していた。被験者のうち 4
4 人は過去喫煙者だが実験までの 2~10 年間は喫煙していなかった。曝露時間は 40 分であり、
5 3 日以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.20 ppm O₃、0.30 ppm O₃ の曝露を二重盲検で無作為な
6 順に実施した。曝露中、被験者のリハビリにおける通常の運動処方を模擬したトレッドミル
7 による運動を行った。最初の 10~15 分は徐々に負荷が増加するウォームアップとし、その
8 後、症候限界よりわずかに低い負荷で 25~30 分の運動を行った。曝露前後に呼吸機能 (RV、
9 FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}) の測定を行い、曝露中に分時換気量、呼吸数、 $\dot{V}O_2$ 、HR、収縮期
10 血圧、心電図を記録した。また、運動中の RPE、運動時呼吸困難、狭心痛についても記録し
11 た。比較のため、平均年齢 48.0 歳の健常者 6 人 (喫煙状況、性別について記載なし) に、
12 換気量 35 L/min の自転車エルゴメーターによる運動下でろ過空気、0.20 ppm O₃、0.30 ppm
13 O₃ を各 1 時間、曝露した。

14 呼吸機能については、O₃ 曝露による反応は有意ではなく、健常者と患者との間には有意
15 な差はなかった。患者の分時換気量、呼吸数、 $\dot{V}O_2$ 、HR、収縮期血圧、HR と収縮期血圧の
16 積である二重積のいずれも統計学的に有意な反応はなかった。症状についても狭心痛の出
17 現や心電図に現れる虚血性変化に、O₃ 濃度依存性はみられなかった。したがって、冠動脈
18 性心疾患患者において O₃ 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
19 吸パターンの変化はみられなかった。これは O₃ の急性毒性が吸入総量と関連しており、患
20 者においては長時間の運動に耐えられず O₃ 吸入総量が少なかったため影響が現れなかった
21 可能性がある。

22
23 Beckett *et al.* (1985) は、健常者における O₃ 曝露に対する急性の気道抵抗増加への副交感
24 神経系の役割を明らかにするための調査を行った。被験者は健康な 18~30 歳の男性 25 人
25 であり、全員非喫煙者であった。なお、アレルギー性鼻炎、不整脈、緑内障、尿閉、強度ト
26 レッドミル運動禁忌、6 週間以内の急性呼吸器疾患、最近服薬のある者は除外した。さらに
27 この 25 人を 50~75 L/min のトレッドミル運動下において 0.4 ppm O₃ に 30 分間曝露した際
28 の、sRaw の変化の大きかった上位 8 人を選出した。曝露は 2 時間の単回曝露であり、4 週
29 連続で同曜日、同時刻 (±35 分) に二重盲検で 4 種類の曝露を実施した。4 種類の曝露の内
30 訳は、生理食塩水エアロゾル+清浄空気、生理食塩水エアロゾル+0.4 ppm O₃、アトロピン
31 エアロゾル+清浄空気、アトロピンエアロゾル+0.4 ppm O₃ であった。O₃ 曝露のあるセッシ
32 ョンは 2 週間以上の間隔を開けて実施した。なお、アトロピン曝露のないセッションでは、
33 最後に 2.25 mg メタプロテレノール (交感神経 β 受容体刺激薬) をネブライザーにより被験
34 者に吸入させた。換気量は、50~75 L/min とし、この換気量となるよう運動負荷を設定した
35 トレッドミルによる 15 分の運動と 15 分の休憩を繰り返した。曝露前、曝露中、曝露終了後
36 に sRaw、FEV₁、FVC、TLC、FRC、RV を、運動中に呼吸数 (f)、V_T を測定した。HR と心
37 電図は曝露中継続してモニターし、各運動ピリオド開始 12 分後の値を採用した。症状 (咳、

1 息切れ、深吸気時の痛み、発汗、頭痛、目のかゆみ) は初回エアロゾル曝露前、曝露開始 65
2 分後、最終運動ピリオド終了後に記録した。

3 曝露による呼吸機能の変化に関して、sRaw は曝露時間 35 分、65 分、95 分、125 分、曝
4 露後の各ポイントにおいて清浄空気曝露に比して O₃ 曝露で有意に大きかった。アトロピン
5 により sRaw は減少し、アトロピンエアロゾル+清浄空気曝露とアトロピンエアロゾル+O₃
6 曝露間で sRaw に有意な差はみられなかった。またアトロピンは第 2 回、第 6 回の測定を除
7 き O₃ 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 O₃ 曝露により増加し
8 た sRaw を、ベースラインを下回る程度まで低減させた。FVC は清浄空気曝露に比して O₃
9 曝露で有意に減少し、曝露開始 2.5 時間後にはベースラインより平均 692 ml (13%) 減少し
10 た。アトロピンは FVC の変化に影響を与えず、O₃ とアトロピンの交互作用もなかった。TLC
11 は FVC と同様に O₃ 曝露で 380 ml 減少し、アトロピン前処理は有意な影響を与えず、O₃ と
12 アトロピンの交互作用もなかった。FRC 及び RV は O₃ 曝露、アトロピンのいずれの影響も
13 受けなかった。呼吸数は O₃ 曝露、アトロピンの両方で有意に増加し、O₃ とアトロピンの交
14 互作用は認められなかった。V_T は O₃ 曝露により有意に減少したが、アトロピンはほぼ影響
15 を与えず、O₃ とアトロピンの交互作用は認められなかった。

16 症状に関して、咳と深吸気時の痛みは清浄空気曝露と比較して O₃ 曝露で運動後に有意に
17 増加した。ま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
18 比較して O₃ 曝露で有意に増加した。

19 O₃ 曝露中の肺抵抗性の増加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
20 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
21 ニズムを介していることが示唆された。

23 Bedi et al(1985)は、O₃ への曝露は O₃ に対するヒトの呼吸機能の感受性を高めるとする先
24 行研究を踏まえ、O₃ 曝露によってもたらされた高感受性状態が曝露終了後 48 時間持続する
25 か調査した。被験者は健康な 18~30 歳の女性 5 人と男性 1 人であり、全員が非喫煙者であ
26 る。全被験者が 2 時間ずつ、1) ろ過空気、2) 0.45 ppm O₃ (初回曝露)、3) O₃ 初回曝露
27 の 2 日後における 2 回目の 0.45 ppm O₃ の曝露を受けた。曝露中は 20 分間の休憩と換気量
28 が約 27 L/min となるよう運動負荷 (200~450 kgm/min) を設定した自転車エルゴメーター
29 による 20 分間の運動とを繰り返す間欠運動を行った。曝露前及び曝露終了直後に FRC を、
30 曝露前、曝露終了後、及び曝露開始から 40 分、75 分、110 分時に FVC を測定した。FEV₁、
31 FEV₃、FEF_{25-75%}、RV、TLC は FVC と FRC から算出した。分時換気量 (\dot{V}_E)、V_T、呼吸数、
32 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、HR については曝露中に測定した。また、曝露中の自覚症状について曝露後に
33 報告を受けた。

34 自覚症状の報告数は初回と 2 回目の O₃ 曝露で同程度であったが、いずれもろ過空気曝露
35 よりも多かった。FVC、FEV₃については、初回の O₃ 曝露では 110 分時点、2 日後の O₃ 曝露
36 では 75 分時点に曝露前からの有意な低減が確認された。FEV₁、FEF_{25-75%}については、初回、
37 2 回目ともに 75 分時点に曝露前と比較して有意な低減が確認された。ろ過空気曝露と比較

1 すると FVC、FEF_{25-75%}は初回、2 回目とも 110 分時点で、FEV₁、FEV₃については初回曝露
2 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。さらに、110 分時点
3 の FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、75 分時点の FEV₃は 2 回目曝露において初回曝露と比較し有意
4 に大きな低下が認められた。FRC 及び RV については有意な変化はみられず、TLC は、初
5 回、2 回目ともに O₃ 曝露後の値は曝露前、ろ過空気曝露後と比較して有意に低かった。2 回
6 目の O₃ 曝露による呼吸機能の低減は、初回曝露による低減より平均 7.2%大きく、有意な差
7 だった。

8

9 Folinsbee *et al.* (1985)は、健康な男性における、閾値に近いレベルでの O₃ 及び SO₂ の複合
10 曝露による相加、相互または相乗効果を明らかにすることを目的として調査を行った。被験
11 者は、健康な 19~28 歳¹ (平均 23.6±8.1 歳) の男性、22 人について調査を実施した。被験者
12 はいずれも非喫煙者で、研究前の数か月間、低汚染地域(カリフォルニア州サンタバーバラ)
13 に居住していた。O₃ ならびに SO₂ への曝露を行った。被験者は 3 グループに分けられ、調
14 査を実施した(グループ A (湿度 40%、SO₂ 濃度 1 ppm、O₃ 濃度 0.3 ppm)、グループ B (湿
15 度 58%、SO₂ 濃度 1 ppm、O₃ 濃度 0.3 ppm)、グループ C (湿度 58%、SO₂ 濃度 1 ppm、O₃ 濃
16 度 0.35 ppm))。いずれも 2 時間の単回曝露であり、ろ過空気、1.0 ppm SO₂、0.3 ppm O₃ また
17 は 1.0 ppm SO₂+0.3 ppm O₃ のいずれかに無作為順で最低 1 週間の間隔をあけてクロスオーバ
18 ー曝露を行った。被験者は、トレッドミル上を 5.6 km/h の速度で 30 分間歩行 + 10 分間休
19 憩の間欠運動を 3 サイクル行い、換気量は 38 L/min (BTPS) となるよう運動負荷を設定し
20 た。各運動時の最初の 5 分間で換気、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数、HR を測定した。呼吸機能検査は曝露
21 の前後に行った。MVV、FRC、TGV、Raw、FVC、IC、ERV、FEV_{1.0}、FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FVC_{50%}、
22 FVC_{75%}、FVC_{25-75%}、呼吸数、HR を測定した。

23 ろ過空気曝露または SO₂ 単独曝露では呼吸機能への影響はみられなかったが、O₃ 単独曝
24 露では FVC、FEV_{1.0} が時間の経過とともに低下した。また O₃+SO₂ 曝露では FEV_{1.0} が低下し
25 た。全体的に O₃ 単独の影響と O₃+SO₂ の影響の間に重要な健康関連の違いはなかった。た
26 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
27 メーターは、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
28 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
29 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
30 つ呼吸数が増加する傾向があった。さらに、O₃ 単独曝露及び O₃+SO₂ 曝露後、V_T が大幅に
31 減少した。

32 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
33 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。

34

35 Kehrl *et al.* (1985)は、COPD 患者における O₃ の曝露による影響について調査を行った。被

¹ 年齢について図と標準偏差から 19~38 歳と思われる

1 験者はノースカロライナ州の大気汚染が深刻ではない地域に在住する、軽度から中程度の
2 COPD 患者である 44~67 歳の白人男性 13 人で、全員に喫煙歴があり 9 人が現在も喫煙者
3 であった。COPD 以外の重大な医学的問題を有する者は除外し、呼吸器感染症感染者は症状
4 がなくなってから 4 週間後に実験を延期した。また、投薬は実験日の朝から実験完了まで、
5 喫煙は曝露当日深夜 0 時以降、控えさせた。ろ過空気、0.3 ppm O₃ を連続した 2 日で無作為
6 順に、単盲検で 2 時間曝露した。曝露中、換気量が 20~30 L/min となるよう負荷を設定し
7 たトレッドミルで 30 分毎に最後の 7.5 分間運動を行い、曝露前後の呼吸機能、曝露中各運
8 動時間の心肺パラメーター、最終運動時間中の SaO₂ について検査し、曝露前後の自覚症状
9 についても調べた。

10 曝露中の運動時間に測定された心肺パラメーターについて、O₃ 曝露とろ過空気曝露との
11 差はなかった。呼吸機能については、O₃ 曝露による変化は Raw、SRaw が最大であったがろ
12 過空気曝露との有意な差はなかった。症状スコアについても O₃ 曝露による変化はなかった。
13 最終運動時間における SaO₂ は 8 人についてのみデータが得られ、O₃ 曝露中はろ過空気曝露
14 中と比べ 0.95% 減少したものの有意な差ではなかった。

15 COPD 患者群への低濃度 O₃ 曝露の結果、動脈酸素脱飽和化が起きた可能性はあるが、本
16 研究より強度の少し高い運動下で O₃ 曝露を受けた健康者では、呼吸機構の変化について約
17 0.3 ppm が閾値として示されており、低濃度 O₃ 曝露の影響について COPD 患者の感度が過
18 度に高くはないことが示された。

19
20 Koenig *et al.* (1985) は、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
21 による呼吸機能への影響の違いを調査した。被験者は健康者 10 人 (13~18 歳) と喘息患者
22 10 人 (11~18 歳) で、各群男性 4 人、女性 6 人である。喘息患者はタイプ 1 の喘息の既往
23 歴があり、可逆性の気道閉塞、血中 IgE 濃度の上昇、ほこり、ダニ、カビ及び花粉に対して
24 の反応が認められた者を対象とした。また、運動誘発性の気管支攣縮 (FEV₁ の 15% 以上の
25 低下・FEF_{25-75%} の 20% 以上の低下がトレッドミルでの 6 分間の運動後にみられる者と定義)
26 がある者とした。すべての喘息患者は実験期間中無症状であり、曝露から 3 週間以前に呼吸
27 器感染症に罹患していなかった。ろ過空気、0.12 ppm O₃、0.12 ppm NO₂ の 3 種類の 1 時間
28 安静時曝露を無作為で割り当てた。曝露はすべて湿度 75% 以上温度 22 度以下で、ノーズク
29 リップを着用し、マウスピースより曝露した。喘息患者は実験日の朝の常備薬の服用が許可
30 された。曝露前、曝露開始から 30 分後、曝露直後に呼吸機能 (ピークフロー、R_T、V_{Tg} (FRC
31 時)、V_{max50}、V_{max75}、FEV₁)、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
32 ークフローを再度測定した。血中酸素濃度を曝露中に測定した。曝露終了から 24 時間に、
33 症状評価スケールを記録した。

34 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
35 はろ過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
36 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
37 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、R_T がベ

1 ースラインと比べて 10%低下した ($p<0.025$) が、この変化はろ過空気曝露と比較して有意
2 な差ではなかった。喘息患者と健康者ともに、 O_3 及び NO_2 の曝露による一貫した呼吸機能
3 の有意な変化は認められなかった。

4 SaO_2 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
5 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。

6 0.12 ppm O_3 、0.12 ppm NO_2 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
7 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
8 なかった。

9
10 Kulle *et al.* (1985)は、 O_3 曝露による呼吸機能への影響における曝露濃度及び曝露時間との
11 関連について調査を行った。被験者は健康な平均年齢 25.3 歳の男性 20 人で、慢性呼吸器疾
12 患や心疾患の病歴がなく、非喫煙者であった (過去 12 か月間喫煙なし、かつ 3pack-years 以
13 下の喫煙歴)。曝露時間は 2 時間であり、1 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.10 ppm
14 O_3 、0.15 ppm O_3 、0.20 ppm O_3 、0.25 ppm O_3 への曝露を無作為な順に実施した。曝露中、分
15 時換気量が FEV_1 の 15 倍となるように運動負荷を設定した自転車エルゴメーターによる 14
16 分の運動 (平均換気量 67.8 L/min) と 16 分の休憩を 4 回繰り返した。プレチスモグラフィ
17 による Raw と Vtg の測定を曝露前後に、スパイロメーターによる呼吸機能の測定を曝露前、
18 曝露中の各運動期間の 9 分後に行った。また、症状を重症度によってスコア化し曝露終了後
19 に記録した。

20 O_3 曝露濃度増加による有意な反応の変化が FVC、 FEV_1 、 $FEF_{25-75\%}$ 、SGaw、IC、TLC で観
21 察され ($P<0.01$)、また、FVC、 FEV_1 、 $FEF_{25-75\%}$ においては曝露時間の経過に伴う有意な反
22 応の変化が 2 時間の曝露全体において認められた。 O_3 曝露への呼吸機能の反応は、全体と
23 して O_3 濃度に対しては指数関数的に、曝露時間の経過に対しては線形的な変化を示した。
24 FVC、 FEV_1 、 $FEF_{25-75\%}$ 、SGaw、IC、TLC においては濃度反応関係に、FVC、 FEV_1 、 $FEF_{25-75\%}$
25 においては時間変化に有意な個人差があった。咳、鼻及び咽喉の刺激感、及び胸の不快
26 感などの症状についても、有意な濃度反応関係がみられた。 O_3 濃度反応曲線及び時間応答
27 曲線から、 O_3 曝露による反応の閾値は 0.15 ppm 以下であることが示唆され、この濃度は 1h
28 値の国家環境大気質基準よりわずかに高い濃度であった。安全な O_3 曝露レベルの立証のた
29 めに作業負荷、曝露の長さ、個人の感受性について考慮しなければならない。

30
31 Lauritzen and Adams (1985)は、 O_3 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
32 調べ、以前の調査で男性から得られたデータと比較した。呼吸機能が正常である非喫煙者の
33 22~29 歳 (25.0 ± 2.7 歳) の女性 6 人に対して調査を行った。被験者はいずれも研究前の 1 年
34 間に高大気汚染地域に住んでおらず、研究前に少なくとも 6 カ月間有酸素トレーニングプ
35 ログラムに調査中にも大きな変化はない運動強度で参加していた。 O_3 曝露濃度は、0.0、0.20、
36 0.30、0.40 ppm であった。各曝露時間は 1 時間で、曝露順は無作為にとし、ろ過空気曝露以
37 外は各濃度 3 回、計 10 回の曝露実験を行った。試験の間隔は最低 3 日とした。被験者は、

1 換気量が 23、35、46 L/min となるよう、自転車エルゴメーターで連続的に運動を行った。
2 曝露の直前と曝露後 15 分以内に FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、RV を測定した。また、運動中は
3 10 分毎に呼吸数 (fR)、V_T、HR を 1 分間測定した。

4 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、 $\dot{V}O_2$ への、O₃ 曝露
5 による影響は認められず、 \dot{V}_E については影響が認められた。また、RV については影響が
6 みられなかったが、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、FR、V_Tについては影響が認められた。

7 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}、及び FEF_{25-75%}の用量依
8 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、V_Tを減少させた。さらに、
9 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
10 予測しなかったことを示した。

11 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
12 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% $\dot{V}O_{2max}$
13 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。

14 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イズの差異に一部起因するが、
15 他の人体測定学的及び生理学的差異も関係することが示唆された。

16

17 McDonnell *et al.* (1985a)は、激しい運動下での O₃ 曝露による子供の呼吸器への影響につい
18 て調査を行った。被験者は 8~11 歳の白人男性 23 人であり、喫煙歴、喘息、アレルギー性
19 鼻炎、心臓病、慢性呼吸器疾患、最近の急性呼吸器疾患、汚染物質への甚大な曝露はなかつ
20 た。曝露時間は 2.5 時間であり、1 週間以上の間隔をあけて清浄空気曝露、0.12 ppm O₃ 曝露
21 を二重盲検で無作為な順に実施した。曝露中、最初の 2 時間に 15 分の休憩と体表面積 1m²
22 当たりの換気量が 35 L/min になるように負荷を設定したトレッドミルによる運動を 4 サイ
23 クル繰り返した。呼吸機能を曝露前と最後の運動期間終了の 5 分後及び 25 分後に測定し、
24 症状の頻度と重症度を曝露前と最後の運動期間終了 10 分後に記録した。呼吸数、V_T、分時
25 換気量は運動期間中に測定した。また、被験者のうち 17 人に対し、曝露の翌朝に追加の呼
26 吸機能検査と症状記録を行った。

27 この結果、FEV₁ は O₃ 曝露後に清浄空気と比べて有意に低下し、曝露翌朝においても O₃
28 曝露による低下がわずかに認められた。PEF についても清浄空気と比較し O₃ 曝露後の低下
29 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%}、
30 SRaw、咳、呼吸数、V_Tには有意な変化はなかった。

31

32 McDonnell *et al.* (1985b)は、個人毎の異なる濃度の O₃ への曝露に対する呼吸機能や症状等
33 の反応の再現性について調査を行った。被験者は、3 年以内の喫煙者、喘息、アレルギー性
34 鼻炎、心臓病、慢性呼吸器疾患、最近の急性呼吸器疾患の病歴、汚染物質への甚大な曝露の
35 経験の無い、18~30 歳の健康な男性 32 人とした。曝露時間は 2.5 時間であり、0.12、0.18、
36 0.24、0.30、0.40 ppm のうち 1 濃度の O₃ を 23 人に 3 回、9 人に 2 回、曝露した。各被験者
37 の最終 2 回の曝露の間隔は平均して 88 日であった。曝露濃度別の人数は 0.12 ppm 8 人、0.18

1 ppm 8 人、0.24 ppm 5 人、0.30 ppm 5 人、0.40 ppm 6 人だった。曝露中、最初の 2 時間に 15
2 分の休憩と、換気量が体表面積 1m² あたり 35 L/min になるように負荷を設定したトレッド
3 ミルによる 15 分の運動を 4 サイクル繰り返した。曝露前と最後の運動期間終了後に呼吸機
4 能の測定、症状スコアの記録を行い、呼吸数、V_Tは各運動期間中に測定した。

5 O₃ 曝露による FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}のベースラインからの低下率は、最終 2 回の曝露間
6 での相関係数が 0.83~0.92、SRaw、咳スコア、息切れスコアの相関係数はこれより低かった
7 が、いずれも統計学的に 0 とは異なっていた。一方、V_T、呼吸数の相関係数は統計学的に
8 0 と異ならなかった。また、回帰直線は、FVC、FEV₁については、勾配は 1、切片は 0 に近
9 く、FEF_{25-75%}、SRaw の勾配、切片については FVC、FEV₁ よりもわずかに低い値であった
10 が、統計学的に 1、0 と異なるものはなかった。0.18 ppm 以上の O₃ 各濃度曝露被験者別の相
11 関係数は、FVC、FEV₁で高く、次に高いのが FEF_{25-75%}、咳スコアであった。0.18 ppm 以上
12 では、濃度別の相関係数は被験者全体での相関係数にほぼ等しかった。曝露間隔 150 日未満
13 (平均 48 日) と、150 日以上 (平均 301 日) で分けると、FEV₁、FVC、FEF_{25-75%}の低下率
14 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全て 0 より
15 有意に大きかった。これらの結果より、O₃ 曝露に誘発された呼吸機能変化は、0.18 ppm 以
16 上の濃度について 10 ヶ月間にわたり再現性が高く、O₃ によって生じる影響の大きさが被験
17 者間で変動するのは、被験者固有の O₃ に対する反応性の違いによるものであると結論した。

18
19 既報において初回 O₃ 曝露から 24 時間後の再曝露により、呼吸機能の低減が初回曝露よ
20 りも大きくなることが報告されている。Folinsbee *et al.* (1986)は、このような反応性亢進が認
21 められる時間を調査した。被験者は健康な男性 19 人及び女性 7 人であり、全員が非喫煙者
22 で、何らかの運動を定期的に行っていた。また、光化学スモッグによる大気汚染レベルが高
23 いとされる地域に過去 3 ヶ月以内に住んでいた被験者はいなかった。全被験者が 1 時間ず
24 つ、0.25 ppm O₃ への曝露を 2 回受けた。被験者を曝露間隔により、12 時間間隔群 (男性 4
25 人、女性 2 人、平均年齢 20.7 歳)、24 時間間隔群 (男性 4 人、女性 2 人、平均年齢 20.5 歳)、
26 48 時間間隔群 (男性 5 人、女性 2 人、平均年齢 22.0 歳)、72 時間間隔群 (男性 6 人、女性
27 1 人、平均年齢 20.3 歳) の 4 群に無作為に割り付けた。曝露中は事前の最大運動負荷試験で
28 求めた $\dot{V}O_{2max}$ の 65%となるよう負荷を設定した自転車エルゴメーターによる運動を継続
29 的に行った。換気量を曝露開始 10 分、30 分、50 分後に測定したところ、平均 63 L/min だ
30 った。呼吸機能は曝露前及び曝露後 10 分以内に測定し、曝露後に曝露中の自覚症状を聞き
31 取り、重症度によりスコア化した。

32 全体の傾向として、曝露後の FVC、FEV₁、MVV は初回 O₃ 曝露よりも 2 回目曝露の方が
33 低くなったが、有意な差があるのは 12、24 時間間隔群のみであった。FVC、FEV₁、MVV に
34 いて、有意な O₃ 反復曝露の主効果が認められ、FEV₁ と MVV において反復曝露と曝露前
35 後の変化との有意な交互作用が認められた。曝露前後、反復曝露、曝露間隔の有意な交互作
36 用が認められたのは MVV だけだった。似たような反応が、FEF_{25-75%}、FEF_{75-85%}、IC にも認
37 められたが、曝露前後の変化のみが有意であった。呼吸機能検査結果の全体的な傾向として、

24 時間以内に 2 回目曝露を受けることで O_3 の影響が増大した。曝露間隔が 48 時間でも同様の傾向はみられたが、統計学的に有意ではなく、曝露間隔が 72 時間では影響の増大はみられなくなった。個々の FEV_1 の変化は再現性があり、初回曝露及び 2 回目曝露における曝露前後の FEV_1 変化には有意な相関があった。

初回曝露での FEV_1 低減が大きい被験者は、影響が持続することで 2 回目曝露の影響がより大きくなるという仮説を立てて検証を行ったものの、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。

自覚症状については、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って、より多くの症状が出ることを示唆された。全被験者中、2 回目曝露の方が辛かったと答えた 11 人の FEV_1 は、2 回目曝露において初回より平均で 701 ml 大きく低下し、2 回目曝露の方が楽だったと答えた 6 人の FEV_1 は、2 回目曝露において初回より平均で 129 ml 小さな低下であった。12 時間間隔群では、6 人中 5 人において初回曝露後の呼吸機能検査時に軽い咳の症状があり、2 回目曝露中にも咳が出て、場合によっては曝露開始 30 分後に咳が増えていた。他の呼吸器系症状は初回曝露よりも 2 回目の曝露中及び曝露後に多かった。24 時間間隔群の症状の傾向は 12 時間間隔群と似ていたが、曝露間隔が 48 時間以上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 O_3 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) は O_3 の反復曝露による最大運動能力と $\dot{V}O_2\max$ への影響について調査を行った。被験者は 19~26 歳の有酸素トレーニングを行っている白人男性 8 人であり、全員が非喫煙者であった。全員が初期曝露としてろ過空気曝露と 0.35 ppm O_3 曝露を各 50 分、3 日以上の間隔をあけて無作為の順に受けたあと、初期曝露 2 回目から 3 日以上の間隔をあけて 0.35 ppm O_3 を 1~3 日目は 60 分、4 日目は 50 分、マウスピースを用いて 4 日間連続で曝露された。曝露中は、換気量が 60 L/min になるように負荷を設定した自転車エルゴメーターによって連続運動をおこなった。曝露直前、直後に呼吸機能を測定し、自覚症状を曝露後に記録した。 V_T 、呼吸数、分時換気量、 $\dot{V}O_2$ は曝露中に測定した。また、初期曝露 2 回と連続曝露 4 日目の各曝露終了後、ろ過空気下で 15 秒毎に運動負荷を 100kg・m/min 増加させる運動能力テストを行い、最大運動時間、 $\dot{V}O_2\max$ 、最大 V_T 、最大分時換気量、最大 HR を調べた。

初期曝露では O_3 曝露により、ろ過空気曝露と比較して有意な自覚症状（息切れ、咳、喉の違和感等の症状の重症度）、呼吸数の増加、 V_T 、呼吸機能の低下、運動能力テストにおける最大運動時間の短縮と $\dot{V}O_2$ 、分時換気量並びに HR の最大値の低下が認められた。その後の 4 日間の反復 O_3 曝露において、呼吸数は 3 日目まで、 V_T は 4 日目までろ過空気との差は有意で、呼吸機能（FVC、 FEV_1 、 $FEF_{25-75\%}$ ）の低下は反復曝露の 3、4 日目に回復傾向はみられたものの初期 O_3 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下したままであった。反復曝露後の自覚症状の重症度は初期 O_3 曝露よりも有意に低くなったが、ろ過空気曝露よりも有意に高かった。

1 反復曝露 4 日目の運動能力テストにおける最大運動時間と $\dot{V}O_2\max$ 、最大分時換気量、最
2 大 HR は初期 O_3 曝露から有意に改善し、ろ過空気曝露との間に有意差はなかった。

3
4 Gong *et al.* (1986)は、比較的低濃度の O_3 曝露による持久競技選手の運動パフォーマンス、
5 呼吸機能への影響について調査を行った。被験者は 19~30 歳の男女長距離自転車競技選手
6 17 人 (男性 15 人、女性 2 人) であり、全員が 11 年以上の非喫煙者であった。1 人が小児喘
7 息歴を有し、別の被験者が冷氣に関連する喘息発作がまれにあると報告し、5 人の被験者は、
8 血清 IgE 濃度が基準値より高く (175~510 IU/ml の範囲) アレルギー性素因を示唆した。室
9 温は 31°C に設定し、ろ過空気、0.12 ppm O_3 、0.20 ppm O_3 を 3~13 日 (平均 6.8 日) あけて
10 無作為な順に、二重盲検法で曝露した。曝露中、自転車エルゴメーターにより最大下運動と
11 して $\dot{V}O_2\max$ の 75% の負荷で 60 分間運動した後、1 分毎に 25W の負荷を加えながら最大運
12 動を行い、75 rpm での運動ができなくなった時点で終了とした (分時換気量 $\dot{V}_E = 89$ L/min)。
13 スパイロメーターによって呼吸機能 (FEV₁、FVC、MVV) を曝露前後に測定し、一酸化炭
14 素拡散能力 (DLco) 検査を曝露前、曝露終了直後、曝露終了 30 分後に、ヒスタミンによる
15 気道過敏性検査を曝露終了 30~40 分後に行った。また、自覚症状を最大下運動中 15 分毎
16 及び最大運動の終了後に調べた。 $\dot{V}O_2$ 、分時換気量、呼吸数、 V_T 、HR、呼吸交換比を運動中
17 に測定した。

18 解析の結果、最大運動において 0.12 ppm O_3 曝露ではろ過空気曝露後の運動関連指標との
19 間に有意差はなかったが、0.20 ppm O_3 曝露時にはろ過空気曝露と比較してピーク時の分時
20 換気量、 $\dot{V}O_2$ 、 V_T 、最大運動時間で有意な差がみられた。最大運動時間 (平均±SD) は、ろ
21 過空気、0.12、0.20 ppm O_3 曝露でそれぞれ、256±85.7 秒、270±93.8 秒、180±94.1 秒であっ
22 た。呼吸機能では、0.12 ppm O_3 曝露では FVC、FEV₁ がろ過空気曝露と比較してわずかでは
23 あるが有意に低下した (FVC : -7.6% (p < 0.001) 、FEV₁ : -5.6% (p < 0.02)) 。0.2 ppm O_3
24 曝露ではより大きな低下となり、FVC、FEV₁、MVV でろ過空気曝露との有意な差がみられ
25 た (p < 0.001)。DLco/肺胞気量については曝露間で有意差はなかった。胸部圧迫感、胸の痛
26 み、息切れ、咳、喉の痛み、吐き気等の自覚症状は O_3 濃度に伴い報告数、報告人数とも増
27 加した。0.12 ppm O_3 曝露時には軽度な症状であったが、0.20 ppm では 13 人の被験者で症状
28 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 O_3 曝露時に 1 人、0.20 ppm
29 O_3 曝露時に 9 人の被験者がろ過空気曝露時と比較してヒスタミンによる気道過敏性増悪を
30 示した。FEV₁ 及び最大運動時の指標の変化は、 O_3 有効用量と弱く相関した (r = 0.25~0.40)。
31 以上の結果から、0.20 ppm O_3 曝露は、高温環境下、連続 60 分間の重負荷運動中の持久競技
32 選手の最大パフォーマンスを有意に低下させる可能性があるが、0.12 ppm O_3 曝露による同
33 じ条件下での運動の制限は認められないため、運動パフォーマンスへの有意な影響がでる
34 閾値は、恐らく 0.12~0.20 ppm O_3 であると考えられる。

35
36 Horvath *et al.* (1986)は、若い健康な女性に対する PAN、 O_3 の単独及び複合曝露による影響
37 について調査を行った。被験者は医学的質問票、安静時心電図、及び呼吸機能検査による事

1 前スクリーニングで参加適性を評価した 19~36 歳の非喫煙女性 10 人である。曝露時間は 2
2 時間で、被験者は 1 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.27 ppm PAN、0.48 ppm O₃、0.27
3 ppm PAN+0.48 ppm O₃ (PAN+O₃) を無作為な順に曝露した。曝露中、15 分の休憩と換気量
4 が 25 L/min になるよう運動負荷を設定した自転車エルゴメーターによる 20 分の運動を繰り返
5 返し間欠運動を行った。

6 FRC は曝露前と曝露終了直後に、FVC は曝露前と各運動ピリオドの終了 5 分後に検査を
7 行い、FVC と FRC から FEV_{1.0}、FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{25-75%}、IC、ERV、RV、TLC を算出し
8 た。分時換気量 (\dot{V}_E)、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数 (f_R)、 V_T は各運動ピリオドの最終 2 分間に測定し
9 た。

10 ろ過空気、PAN の単独曝露においてはいずれの数値も変化がなかった。代謝機能につい
11 ては O₃、PAN+O₃ の曝露中、 V_T は減少、呼吸数 (f_R) は増加し、PAN+O₃ 曝露による変化は
12 O₃ 曝露による変化よりも有意に大きかったが、分時換気量 (\dot{V}_E) は変化しなかった。呼吸
13 機能 (FVC、FEV_{1.0}、FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{25-75%}、IC、ERV、TLC) については O₃、PAN+O₃
14 曝露においては経時的に有意に減少し ($p < 0.05$)、PAN+O₃ の複合曝露による低下幅は O₃ 単
15 独曝露よりも有意に大きかった。

16 観察された 0.45 ppm O₃ と PAN+O₃ での呼吸機能低下平均値の変化と予測式作成時の測定
17 法の相違を考慮した 0.55 ppm、0.90 ppm の O₃ 曝露での呼吸機能低下予測値の変化は類似し
18 ており、PAN+O₃ の複合曝露は、オキシダント総量が影響するとみなすことができるとする
19 仮説が幾許か裏付けられると考えられるが、個人毎の O₃ 及び PAN+O₃ 曝露への反応は変動
20 が大きかった。既報による男性への概ね同条件の曝露の結果と比較すると、O₃、PAN+O₃ 曝
21 露に対する呼吸機能変化 (FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}) に性別による有意な差はみられなかった。
22 以上の結果から PAN と O₃ の相互作用が示唆された。曝露後の症状報告数はろ過空気曝露
23 後 6、PAN 曝露後 30、O₃ 曝露後 54、PAN+O₃ 曝露後 84 で、O₃、PAN+O₃ の曝露による主観
24 的ストレスはろ過空気、PAN 曝露よりも大きかった。PAN 曝露の症状は主に目の刺激であ
25 った。

26
27 Kagawa (1986) は、ガス状及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、
28 呼吸機能、血中及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
29 おける毒性学的交互作用を検討した。被験者は健康な 45 人で喫煙者 20 人、非喫煙者 25 人
30 である。呼吸器系・心血管系疾患の既往歴はなかった。被験者を曝露条件の異なるグループ
31 の少なくともひとつ以上に割り当てた。O₃ 曝露に関係する群はそのうち以下の 6 群であっ
32 た。曝露時間は 2 時間で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した。運動
33 条件は、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 :
34 運動 15 分、休憩 15 分の反復で、運動負荷 50W、グループ 3 のペダル速度 60 rpm、グルー
35 プ 4~8 は 50 rpm であった。

36 ・グループ 1 (6 人うち喫煙者 3 人) : 0.3 ppm O₃、喫煙 (喫煙者は毎分、非喫煙者は 2 分毎
37 に 1 服×10 分/1 時間)、0.3 ppm O₃+喫煙、0.5 ppm O₃ に曝露。最初及びそれぞれの間にろ過

1 空気曝露

2 ・グループ 2 (6 人、うち喫煙者 3 人) : 0.3 ppm O₃、0.3 ppm SO₂、最初及び両曝露の間にろ

3 過空気曝露

4 ・グループ 3 (7 人、うち喫煙者 2 人。3 物質混合は非喫煙者 1 人不参加) : 0.3 ppm O₃、0.2

5 mg/m³ H₂SO₄、0.45 ppm O₃、0.3 ppm O₃+0.3 ppm NO₂+0.2 mg/m³ H₂SO₄。最初及びそれぞれの

6 間にろ過空気曝露

7 ・グループ 4 (7 人、うち喫煙者 1 人) : 0.15 ppm O₃、0.15 ppm SO₂、0.3 ppm SO₂、0.3 ppm

8 O₃。最初及びそれぞれの間にろ過空気曝露

9 ・グループ 5 (7 人、うち喫煙者 2 人。3 物質混合は非喫煙者 1 人不参加。4 物質混合は 3

10 人、うち喫煙者 1 人) : 0.15 ppm O₃、0.2 mg/m³ H₂SO₄、0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2 mg/m³

11 H₂SO₄、0.15 ppm SO₂+0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2 mg/m³ H₂SO₄。最初及びそれぞれの間に

12 ろ過空気曝露

13 ・グループ 6 (9 人、うち喫煙者 6 人) : 0.15 ppm O₃、0.16 mg/m³ (NH₄)₂SO₄。最初及びそ

14 れぞれの間にろ過空気曝露

15 曝露前、曝露開始 1、2 時間後にプレチスモグラフィ、スパイロメトリー、一回呼吸室素

16 洗い出し法で呼吸機能検査を、曝露前、曝露中、曝露後に呼吸器症状調査、曝露前、曝露直

17 後に血液・尿採取、曝露終了から約 30 分後にアセチルコリン負荷による気道反応試験を実

18 施した。

19 O₃ 曝露によって、努力呼気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

20 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

21 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

22 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

23 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

24 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 SO₂ と 0.15

25 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

26 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、

27 0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂ 曝露後の VC、FEV₁、V_{max50}、グループ 5 で O₃+NO₂+SO₂+H₂SO₄

28 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

29 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

30 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、

31 O₃+NO₂+H₂SO₄ の曝露後に有意に上昇した。

32 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

33 O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄)、GSH 低下 (グループ 3 の O₃+H₂SO₄、グループ 5 の O₃、

34 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、

35 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

36 た。

37 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

1 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
2 究を必要とする。

3
4 Linnet *et al.* (1986)は、大気環境レベルでの O₃ 曝露による用量反応性について調査を行った。
5 被験者はロサンゼルス都市圏在住の 18~33 歳（平均年齢 25 歳）の健康な非喫煙者の男性
6 であり、喘息または臨床的に呼吸器系のアレルギーがない。24 人のスクリーニングにおい
7 ては、冷氣による気道過敏性試験（cold air challenge）で 4 人に 6~9%の FEV₁ の低下があ
8 り、他の 2 人にオリーブ花粉のアレルギーがあった以外は正常であった。曝露時間は 2 時
9 間であり、1 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気（0 ppm O₃）、0.08 ppm、0.10 ppm、0.12 ppm、
10 0.14 ppm、0.16 ppm の O₃ 曝露を無作為順に、二重盲検で実施した。曝露中、運動負荷を体
11 表面積 1m² 当たり 35 L/min になるように設定した自転車エルゴメーターで 30 分毎に 15 分
12 運動する間欠運動を行った。曝露前、曝露開始から 1、2 時間後に呼吸機能を測定し、曝露
13 直後に冷氣による気道過敏性試験を行った。また、HR、換気量を曝露中に測定し、症状を
14 曝露前、曝露直後、曝露 7 日後に記録した。

15 呼吸機能では FVC、FEV₁、PEFR、MMFR は O₃ 曝露濃度に関わらず、O₃ 曝露開始から 1
16 時間後には曝露前と比べてわずかであるが一貫して有意に増加し、2 時間後でも 0.16 ppm を
17 除き曝露前と比較しわずかに増加しており、分散分析において時間の主効果で有意であっ
18 た。MMFR、PEFR、FVC も FEV₁ と同様の傾向を示したが、MMFR では O₃ 濃度と時間との
19 交互作用はより大きく有意であった一方、FVC と PEFR では交互作用は有意ではなかった。
20 SRaw は O₃ 濃度に関わらず曝露前よりも常に曝露中の方が高く、増加はわずかだが時間の
21 主効果で有意であったが、O₃ 濃度と時間因子の間の交互作用は有意ではなく、O₃ 濃度間の
22 差は曝露前から存在し用量に関係したものではなかった。換気量、HR、冷氣による気道過
23 敏性には O₃ 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
24 が O₃ 曝露濃度による有意な変化はなかった。以上から、0.08~0.14 ppm 程度の O₃ 曝露では
25 呼吸機能への影響に有意な差は認められず、むしろ、曝露時間が影響した。今回の研究では、
26 0.16 ppm O₃ の 2 時間曝露を除いてはあまり影響がなく、先行研究結果とも異なった結果と
27 なったが、これは、被験者の良好な健康状態、運動負荷パターンや他の要因が関連している
28 可能性があるかもしれない。

29
30 Schelegle and Adams (1986)は、低濃度 O₃ 曝露による競技レベルでの有酸素運動持久力及
31 び関連する生理学的反応、主観的症状への影響について調査を行った。被験者は 19~29 歳
32 の健康な持久性競技男性選手 10 人（長距離ランナー 1 人、自転車競技者 9 人）であった。
33 運動中の曝露はマウスピースを用いて、ろ過空気、0.12 ppm O₃、0.18 ppm O₃ 並びに 0.24 ppm
34 O₃ への曝露を 1 時間、それぞれ 5 日以上（平均 7 日）の間隔をあけて単盲検法で無作為順
35 に実施した。曝露中に自転車エルゴメーターにより、最初の 30 分はウォーミングアップ、
36 その後、VO₂max の 85%を基準に、ろ過空気中での運動が 30 分間継続可能であった最大の
37 負荷を設定し競技シミュレーション運動を 30 分行った。換気量はウォーミングアップで平

1 均 53.6 L/min、競技シミュレーションで平均 119.6 L/min であった。競技シミュレーション
2 を完了できない被験者人数をもって持久性を評価すると共に、曝露の直前、直後に呼吸機能
3 を測定し、自覚症状を曝露後に記録した。また、 V_T 、呼吸数 (fr)、分時換気量、 $\dot{V}O_2$ を曝露
4 中に測定した。

5 競技シミュレーションを完了できなかった被験者はろ過空気曝露では 0 人、0.12 ppm O_3
6 曝露で 1 人、0.18 ppm O_3 曝露で 5 人、0.24 ppm O_3 曝露では 7 人おり、 O_3 濃度の増加に伴っ
7 て完了できない被験者は有意に増加した ($p<0.05$)。呼吸機能については、FVC、FEV₁、FEF₂₅₋
8 75%の O_3 濃度増加に伴う低下がみられ、FVC、FEV₁ は 0.18 ppm 及び 0.24 ppm、FEF_{25-75%} は
9 0.24 ppm の O_3 曝露で、ろ過空気曝露に対する反応よりも有意に大きかった ($p<0.05$)。競技
10 シミュレーション中の HR、 $\dot{V}O_2$ 、 V_T 、分時換気量、呼吸回数の変化は O_3 曝露とろ過空気曝
11 露で有意差はなかったが、自覚症状の報告数は、0.18 ppm 及び 0.24 ppm の O_3 曝露後ではろ
12 過空気曝露後と比較して有意に多かった。

13
14 Adams *et al.* (1987)は NO_2 、 O_3 それぞれの単独曝露及び両者の複合曝露による重負荷連続
15 運動中の若い男女の呼吸機能及び自覚症状への影響について調査を行った。被験者は健康
16 で有酸素トレーニングを受けている 19~30 歳の男女 40 人 (男性 20 人、女性 20 人) であ
17 る。全員が非喫煙者であり、曝露前 3 か月以内に高い大気汚染地域に滞在した者はいなかつ
18 た。曝露時間は 1 時間であり、5 日以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.3 ppm O_3 、0.60 ppm
19 NO_2 、0.30 ppm O_3 +0.60 ppm NO_2 を無作為な順にマウスピースを用いて曝露した。曝露中、
20 換気量が男性 70 L/min、女性 50 L/min となるように負荷を設定した自転車エルゴメーター
21 による連続運動を行った。スパイロメーターによる呼吸機能検査を曝露前後に実施し (FVC、
22 FEV_{1.0}、FEF_{25-75%})、 V_T 、呼吸数、 $\dot{V}O_2$ などの代謝機能を曝露中に記録、自覚症状を曝露開始
23 から 5、30、45、58 分後に記録した。また、男性 20 人、女性 10 人を対象にプレチスモグラ
24 フィによる測定を曝露前後に行い、SRaw を求めた。

25 FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、SRaw、呼吸数、 V_T 、症状の報告数と重症度において、 O_3 曝露に対
26 する反応は、ろ過空気または NO_2 曝露への反応と比較して有意に大きかった ($p<0.05$)。対
27 照的に NO_2 曝露による有意な影響はみられず、 NO_2 と O_3 の組み合わせによる相互作用もな
28 かった。いずれの曝露においても、呼吸機能、症状に関する反応の男女差はみられなかった。

29
30 Drechsler-Parks *et al.* (1987a)は、PAN と O_3 の複合曝露による呼吸器への影響について、反
31 復曝露による適応があるかどうか調査を行った。被験者は平均年齢 24 歳の男女 8 人 (男性
32 3 人、女性 5 人) で、正常な呼吸機能を有し、全員が非喫煙者であった。曝露時間は各々 2
33 時間で、ろ過空気曝露 (C1)、0.45 ppm O_3 曝露 (C2) を受け、その 6~7 日後に 5 日間連続
34 で 0.30 ppm PAN+0.45 ppm O_3 (PAN+ O_3) の曝露 (D1~D5) を受けた。さらに PAN+ O_3 反復
35 曝露の最終日である D5 の 3 日後と 7 日後に適応後の曝露として PAN+ O_3 の曝露 (P1,P2)
36 を受けた。曝露中、20 分の休憩と換気量が 27 L/min になるよう運動負荷を設定した自転車
37 エルゴメーターによる 20 分の運動を繰り返す間欠運動を行った。曝露前と曝露終了直後に

1 FRC を、曝露前と各運動ピリオドの終了 5 分前に FVC を測定した。FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、RV、
2 TLC は FRC と FVC から算出した。C2 曝露と D1 曝露では測定したすべての呼吸機能 (FVC、
3 FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}) について同程度の低下であった。呼吸機能の低下は D2 曝露において最
4 大となり、D3 曝露による低下は D1 曝露と同程度であった。FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}の低下
5 は、C2、D1、D2、D3 曝露の第 2 運動期間 (曝露開始から 75 分後) 以降で統計学的に有意
6 であった (P<0.05)。D4、D5 曝露後の FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}には有意な変化はなく (P>
7 0.05) ろ過空気曝露 (C1) による低下平均との有意差もないが (P>0.05)、4~12%の平均低
8 下が認められ、適応は不完全であった。P1 曝露後の機能低下が有意であったのは FVC のみ
9 だが、P2 曝露後には FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}について有意な低下が認められ、3~7 日の間
10 に適応が消失したことが示された。曝露後の症状報告数は、PAN+O₃ 曝露後 (D1~D5) が、
11 ろ過空気曝露後、O₃ 単独曝露後よりも常に多かった。曝露後の症状報告数は概ね呼吸機能
12 と同様に变化した。

13

14 Drechsler-Parks *et al.* (1987b)は、高齢の男女に対する O₃ 曝露の影響について調査を行った。
15 被験者は 51~76 歳の健康な男女 16 人 (男性 8 人、女性 8 人) であり、全員が非喫煙者であ
16 った。曝露時間は 2 時間であり、1 週間以上の間隔をあけてろ過空気曝露及び 0.45 ppm O₃
17 曝露を無作為な順に受けた。曝露中、20 分の休憩と換気量が 25L/min になるよう運動負荷
18 を設定した自転車エルゴメーターによる 20 分の運動を繰り返した。曝露前と曝露終了直後
19 に FRC を、曝露前と各運動ピリオドの終了 5 分後に FVC を測定し、FEV_{1.0}、FEV_{3.0}、FEF₂₅₋
20 _{75%}、FEF_{75%}、ERV、RV は FRC と FVC から算出した。また、自覚症状を曝露終了後に記録
21 した。ろ過空気曝露、O₃ 曝露による呼吸機能の変化に男性と女性の間で有意差はなかった
22 (p>0.05)。FVC、FEV_{1.0}、FEV_{3.0}については O₃ 曝露による低下率は有意 (いずれも p<0.006)
23 であったが、FEF_{25-75%}、FEF_{75%}については有意な低下はなかった。男性の換気量は女性より
24 も有意に高く (p<0.05)、女性は男性よりも O₃ 吸入量が少ないにも関わらず、呼吸機能の低
25 下は男女で同様となっており、女性は男性よりも O₃ 反応性が高い可能性がある。自覚症状
26 については、ろ過空気曝露後より O₃ 曝露後の方が報告数が多かった。本報における高齢者
27 の結果を若い被験者を対象に行った同様の既存研究 (Drechsler-Parks *et al.* 1984 等) と比較す
28 ると、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。

29

30 Foster *et al.* (1987)は、都市部の大気汚染時に一般的な濃度の O₃ 曝露による気道粘液線毛
31 機能への影響を調べた。被験者は健康な男性 7 人で、平均年齢 27.2±6.0 (SD) 歳、非喫煙者
32 である。ろ過空気、0.2 ppm O₃、0.4 ppm O₃ への 2 時間の曝露をそれぞれ 3~7 日間の間隔を
33 空けて無作為な順、単盲検で実施した。^{99m}Tc 標識 Fe₂O₃ 粒子 (MMAD 4.71~4.81μm) の吸
34 入と胸部放射線画像撮影の直後に O₃ あるいはろ過空気への曝露を開始した。曝露の間、安
35 静と自転車エルゴメーターによる軽運動を 15 分ずつ交互に繰り返し、曝露開始 1 時間後に
36 曝露を中断してスパイロメーターによる呼吸機能 (FVC、FEV₁、MMF) 測定を実施した。
37 呼吸機能は曝露前、曝露終了後、曝露開始から 24 時間後にも測定した。放射線画像は粒子

1 吸入から6時間後まで1時間おきに撮影し、更に吸入から24時間後に撮影した。

2 解析の結果、ろ過空気曝露との比較において、0.2 ppm 及び0.4 ppm のO₃曝露による末
3 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
4 おける吸入2、4時間後の粒子残留率及び平均粒子保持時間の有意な低値が認められた。ろ
5 過空気及び0.2 ppm O₃の曝露前後で呼吸機能の変化は認められなかったが、0.4 ppm O₃曝露
6 終了後は曝露前よりも有意に低下した(FVC:12%、MMFR:16%、FEV₁:5%の低下)。すなわ
7 ち、O₃に対する呼吸機能の反応及び肺気道粘液線毛機能応答は濃度依存的であった。部位
8 別分析によると、遠位気道から主気管支への粘液流量は0.2 ppm O₃によって有意に低下し
9 た(P<0.025)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に粘液輸送全体と
10 してはろ過空気曝露と差がなくなった。以上の結果から、ヒト粘液線毛機能はO₃による急
11 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
12 上皮透過性が変化した結果であると思われると結論している。

13
14 Gong (1987)は、運動能力に対するO₃の影響を既存文献により整理、調査した。健康な非
15 喫煙者であるアスリートに関する8つの既存文献のデータを用いた。被験者人数は、報告1
16 が8人、報告2が10人、報告3が50人、報告4が7人、報告5が9人、報告6が10人、
17 報告7が9人、報告8が17人であった。いずれの報告においても、ろ過空気とO₃について
18 曝露を行った。各報告の曝露時間は、報告1は30~80分、報告2~5は1時間、報告6は連
19 続運動(1時間)・ウォームアップと最高運動量各30分、報告7は31分、報告8は連続運
20 動(1時間)・最高運動量(疲れるまで)であり、いずれも単回曝露であった。O₃曝露濃度
21 は、報告1は0.20, 0.30, 0.40 ppm、報告2は0.15, 0.30 ppm、報告3は0.08, 0.16, 0.24, 0.32
22 ppm、報告4は0.20 ppm、報告5は0.12, 0.18, 0.24 ppm、報告6は0.20, 0.35 ppm、報告7は
23 0.15, 0.30 ppm、報告8は0.12, 0.20 ppmであった。曝露中の運動負荷は、報告1は33 L/min,
24 66 L/min、報告2は54 L/min、報告3は57 L/min、報告4は75% $\dot{V}O_{2max}$ 、報告5は85% \dot{V}
25 O_{2max} 、報告6は連続運動・ウォームアップ時は80 L/min、最高運動時は114 L/min、報告7
26 は0.15 ppm O₃曝露時は140 L/min、0.30 ppm O₃曝露時は136 L/min、報告8は0.12 ppm O₃
27 曝露時は連続運動時88 L/min、最高運動時148 L/min、0.20 ppm O₃曝露時は連続運動時88
28 L/min、最高運動時124 L/minであった。観察したエンドポイントはFEV₁であったが、観察
29 時間、観察期間等に関する記載はなかった。

30 訓練を受けたアスリートを対象に0.08~0.40 ppmのO₃曝露下で中程度から非常に激しい
31 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O₃
32 曝露で症状と呼吸機能の重大な障害(FEV₁の10~20%の低下)を示していた。

33 Adams and Schelegle (報告6)は、0.20 及び0.35 ppmのO₃曝露中に30分のウォームアップ
34 期間(50~80% $\dot{V}O_{2max}$)と30分の持続的な高運動負荷(85% $\dot{V}O_{2max}$)を与えたその結
35 果、ろ過空気曝露と比較して、 $\dot{V}O_2$ は曝露全体を通して変化しなかった。Gong *et al.* (報告
36 8)は、0.12 及び0.20 ppmのO₃と30°Cで40 kmのタイムトライアル(ロードサイクリン
37 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

1 最大運動テストを実行し、0.20 ppm O₃ で $\dot{V}O_2\max$ 、 \dot{V}_E 、及び運動持続時間がそれぞれ 16、
2 18、及び 28% と有意に低下した。0.12 ppm O₃ では、同じ運動及び呼吸機能パラメーターで
3 より小さな低下が観察された。

4 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
5 障害は O₃ 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
6 可能性が非常に高いことを示唆している。

7 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
8 となる可能性があることが示唆された。

9

10 Hazucha *et al.* (1987)は、健康な被験者を対象に O₃ を曝露した際の平均的な呼吸機能低下
11 について、既報を詳細に比較した。1964 年から 1985 年に、査読論文、Proceedings、報告書
12 の形式で発表されたすべての人志願者曝露研究のうち、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、Raw の一つ
13 以上を対象とした 39 研究の中から、最終的に、次の条件を満たした 8 研究所の文献 24 報
14 を抽出した：①健康な成人を対象、②被験者は、曝露中に休憩と運動を交互に実施（元のま
15 たは改変した Bates-Hazucha 運動プロトコルを採用した研究）、③曝露時間 2 時間以上、④
16 曝露 120±15 分に対象エンドポイントの測定がある。

17 曝露濃度は 0.0~0.75 ppm の範囲で、曝露時間は 2 時間、運動強度により 4 群に分けた。
18 ①軽度運動 ($\dot{V}_E \leq 23$ L/min) : 12 報、 \dot{V}_E の中央値=22.5 L/min、②中等度運動 ($\dot{V}_E = 24 \sim$
19 43 L/min) : 8 報、 \dot{V}_E の中央値 = 32.1 L/min、③高度運動 ($\dot{V}_E = 44 \sim 63$ L/min) : 5 報、 \dot{V}_E の
20 中央値=55.1 L/min、④非常に高度運動 ($\dot{V}_E \geq 64$ L/min) : 3 報、 \dot{V}_E の中央値=70.0 L/min に
21 わけた。FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、Raw のいずれかの測定が曝露 120±15 分実施されている文
22 献を解析した。

23 299 人の被験者を含む 24 研究のデータの FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、Raw を換気量（運動負
24 荷）により 4 つのカテゴリ（軽度、中等度、高度、及び非常に高度な換気量レベル）に分類
25 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
26 択した。二次関数は $Y=100-AX^2$ を採用した（Y は FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} または Raw、X は
27 O₃ 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
28 変数（FVC、FEV₁、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
29 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。
30 換気量と呼吸機能の低下程度には強い関連がみられ、FEV₁ について最も低下の程度が小さ
31 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
32 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 O₃ 濃度をグ
33 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
34 気量と逆相関がみられた。

35 呼吸機能と O₃ 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、 \dot{V}_E
36 に反比例した。O₃ 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
37 可能であった。O₃ 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。

1 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。

2
3 Horvath *et al.* (1987)は、O₃ 及び H₂SO₄ の単独、あるいは複合の曝露による呼吸機能、代謝
4 への影響について調査を行った。被験者は医学的質問票、安静時心電図、及び呼吸機能検査
5 による事前スクリーニングで参加適性を評価した 18~27 歳の健康な非喫煙男性 9 人であ
6 る。曝露時間は 2 時間であり、ろ過空気、0.25 ppm O₃、1200~1600 µg/m³ H₂SO₄、0.25 ppm
7 O₃+1200~1600 µg/m³ H₂SO₄ (O₃+H₂SO₄) の 4 種類の曝露を 1 週間以上の間隔を空け、無
8 作為な順に実施した。曝露中、換気量が 30~32 L/min になるよう運動負荷を設定したトレ
9 ッドミルによる 20 分の運動と 20 分の休憩とを繰り返した。FRC、MVV、Raw、TGV を曝
10 露前、曝露終了直後に、FVC を曝露前と各運動期間の終了 5 分後に測定し、分時換気量、 \dot{V}
11 O₂、 \dot{V} CO₂、HR、呼吸数、V_T を各運動期間の最終 2 分間に測定した。

12 O₃、H₂SO₄、O₃+H₂SO₄ のいずれの曝露でも、ろ過空気曝露と比べて有意な呼吸機能 (FVC、
13 FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、Raw)、換気量、代謝への影響はなかった。時間経過による FVC の低下
14 など、一部パラメーターに時間による変化がみられたものの時間と曝露物質との間の有意
15 な相互作用はなかった。

16 以上の結果から、TLV (作業環境許容濃度) を超えるレベルの O₃ 及び H₂SO₄ の複合曝露
17 は呼吸機能障害を引き起こさないと結論する。

18
19 Kehrl *et al.* (1987)は、健康な成人の呼吸機能に影響を与えうる濃度の O₃ への曝露 (0.4 ppm)
20 が、肺上皮の透過性に影響を与えるか調査を行った。被験者は健康な 20~30 歳の男性 8 人
21 で、反復性肺感染症、喘息、花粉症の罹患歴及び喫煙歴がある者は除外した。曝露時間は 2.25
22 時間であり、2 週間以上の間隔を空けてろ過空気、0.4 ppm の O₃ への曝露を二重盲検による
23 クロスオーバーで行った。曝露中、15 分間の休憩と体表面積 1m² あたりの分時換気量が 35
24 L/min となるよう設定したトレッドミルによる 15 分間の運動を繰り返す間欠運動を行った。
25 被験者平均でトレッドミル速度は毎時 3.5 マイル、分時換気量はろ過空気曝露中 66.1 L/min、
26 O₃ 曝露中 67.4 L/min であった。曝露前及び曝露中の最後の運動の終了後にプレスチモグラ
27 フィーとスパイロメーターによって呼吸機能を測定し、曝露前後に自覚症状を調査した。ま
28 た、曝露終了 75 分後にエアロゾル化した ^{99m}Tc-DTPA を 2 分間吸入し、吸入中及びその後
29 20 分間の肺のクリアランスをガンマ線カメラで観察することで、肺上皮透過性を測定した。

30 O₃ 曝露によって、全被験者に呼吸器症状が認められ、ろ過空気と比較し曝露前後の SRaw
31 変化がわずかだが有意に増加した。FVC は O₃ 曝露によって全員、曝露前より低下し、ろ過
32 空気曝露による変化との有意な差がみられた。また、ろ過空気曝露後 (0.59±0.08%/min) と
33 比べて O₃ 曝露後 (1.75±0.43%/min) の方が ^{99m}Tc-DTPA のクリアランスが有意に速くなって
34 いた (p=0.03)。また、肺上皮透過性を示す K 値 (透過定数) は 1 人を除き、ろ過空気曝露
35 後よりも O₃ 曝露後の方が有意に大きかった。しかし、O₃ 曝露による FVC 低下と K 値のろ
36 過空気曝露と O₃ 曝露との差との間及び SRaw の変化と K 値の差との間において、いずれも
37 相関関係は確認されなかった。以上の結果から、呼吸機能の低下をもたらす O₃ 曝露は ^{99m}Tc-

1 DTPA のクリアランスの増加を引き起こすことが示された。

2

3 McDonnell *et al.* (1987)は、アレルギー性鼻炎患者の O₃ 曝露に対する呼吸機能や症状の反
4 応を明らかにし、健康者における反応と比較すること、非特異的気道反応性との関連を調べ
5 ることを目的として調査を行った。被験者は前年に季節性アレルギー性鼻炎の症状があっ
6 た 18~30 歳の健康な男性 26 人であり、全員が非喫煙者であった。喘息、運動誘発胸部圧
7 迫、夜間の咳、アレルギー性鼻炎以外の慢性呼吸器疾患、心臓病、その他の重大な病気の既
8 往歴や兆候のあるものは除外した。全員が、くしゃみ、鼻漏などの複数の季節性の症状のた
9 め服薬したが、実験前 4 週間にはこれらの症状はなかった。また、実験前 4 週間に上気道感
10 染の症状はなかった。1 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気曝露、0.18 ppm O₃ 曝露を無作為
11 な順、二重盲検で実施し、2 時間の曝露中、15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m² あたり
12 35 L/min になるように負荷を設定したトレッドミルによる 15 分間の運動を繰り返した。ス
13 パイロメーターによる呼吸機能の測定を曝露前、曝露開始から 65 分、125 分、210 分、315
14 分後に、プレチスモグラフィによる測定を曝露前、曝露開始から 125 分、210 分、315 分後
15 に行い、症状をスパイロメーター検査の 5 分後、重症度によりスコア化して記録した。ま
16 た、分時換気量、V_T、呼吸数、HR を運動中に測定した。ヒスタミン吸入負荷試験を曝露開
17 始から 330 分後に実施し、ヒスタミン濃度 0 mg/mL 吸入時と比較し S_{Raw} が 50%上昇する
18 ヒスタミン濃度 (PC₅₀) で評価した。

19 2 時間の O₃ 曝露によって、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、S_{Raw}、及び評価した全ての症状にお
20 いて、ろ過空気と比べて有意な変化が認められた。これらの指標では O₃ 曝露に対する反応
21 は曝露開始から 1 時間の時点で起こっていた。曝露後の回復期間 60 分経過後、依然として
22 呼吸機能の有意な低下や症状の増加がみられ、これらの影響はわずかながら曝露終了から
23 165 分後まで持続した。ヒスタミン吸入負荷試験における PC₅₀ は、O₃ 曝露ではろ過空気曝
24 露と比較して約半量となり、有意な低下であった。実験開始前に測定した PC₅₀ と O₃ に対す
25 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
26 *et al.*, 1983) における正常者での結果との比較では、アレルギー性鼻炎患者は正常者と比べ
27 S_{Raw} が大きかったがその他の反応は類似していた。

28

29 Bedi *et al.* (1988)は、高齢者における O₃ 曝露による呼吸機能への影響の再現性について調
30 査を行った。被験者は健康な 51~76 歳の男女 16 人 (男性 8 人、女性 8 人) で、スクリーニ
31 ングテストで過去または現在における心肺機能障害がある者は除外した。被験者は全員が
32 少なくとも調査の 3 年前からの非喫煙者であった。曝露時間は 2 時間であり、1 週間以上の
33 間隔をあけて 3 回、0.45 ppm の O₃ 曝露を受けた。曝露中、分時換気量が 26 L/min となるよ
34 う運動負荷を設定した自転車エルゴメーターで 20 分間の運動と 20 分間の休憩を繰り返す
35 間欠運動を行った。曝露前と最後の運動終了の 5 分後に呼吸機能検査を行った結果、3 回の
36 曝露の間で呼吸機能の低下の平均値に有意差はみられなかった。個々の曝露前後の呼吸機
37 能変化の再現性を線形近似及び曝露間の相関係数で評価した結果、FVC 及び FEV₁ におい

1 て、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。以上の結果
2 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
3 れた。

4
5 Koenig *et al.* (1988)は、運動負荷をかけた青少年へのO₃とNO₂の複合曝露による呼吸機能
6 への影響を調べるため、12~17歳の健康者12人(男性5人、女性7人)、喘息患者12人
7 (男性9人、女性3人)を被験者として、ろ過空気、0.12 ppm O₃単独、0.30 ppm NO₂単独、
8 0.12 ppm O₃+0.30 ppm NO₂複合の4種類の曝露を1時間ずつ、無作為順、二重盲検で実施し
9 た。曝露中は15分間の休憩とトレッドミルによる15分間の運動を反復した。休憩中の平
10 均分時換気量は健康者8.8 L/min、喘息患者9.5 L/min、運動中はそれぞれ32.8、35.2 L/min
11 であった。各群曝露前及び曝露終了2~3、7~8、22~23分後にそれぞれ呼吸機能(FEV₁、
12 FVC、R_T、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} 、FRC、V_{tg})を、曝露前、曝露終了20分後、1~6時間後にPEF
13 を測定し、自覚症状の重症度は曝露直後、曝露当日夜、翌日夜に評価した。

14 その結果、健康者ではいずれの曝露に対しても影響は認められなかった。喘息患者では、
15 O₃曝露後の \dot{V}_{max50} の有意な低下、NO₂曝露後のFVCの有意な低下が認められたが、FEV₁、
16 RT、PEF、症状重症度についての有意な変化はみられなかった。また、O₃+NO₂複合曝露に
17 対する有意な反応は認められなかった(但し、患者被験者の1人では大きな変化がみられ
18 た)。

19
20 Folinsbee *et al.*(1988)はO₃の延長曝露による呼吸器及び呼吸機能への影響の時間変化につ
21 いて調査を行った。被験者は健康な18~33歳の非喫煙者の男性10人で、ハウスダストや
22 花粉等のアレルギー試験において、4人は少なくとも1種類に反応を示し、1人はサルファ
23 剤のアレルギーであった。曝露時間は6.6時間であり、ろ過空気曝露及び0.12 ppmのO₃曝
24 露を無作為順に1週間以上の間隔を空けて実施した。曝露中は、負荷をFVC 1L当たり8
25 L/minになるよう設定したトレッドミル又は自転車エルゴメーターによる50分間の運動と
26 10分間の休憩を6回繰り返し、3回目の運動の後には35分間の昼食時間を設けた。運動中
27 の換気量、V_T、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数、HRを測定するとともに、曝露前、各休憩中及び曝露後にプ
28 レスチモグラフとスパイロメトリーによる呼吸機能検査と咳、深呼吸時の不快感(DDI)、
29 目の刺激、脚の痛み・不快感の4種類の自覚症状のスコア化を行った。メサコリン誘発試験
30 を曝露終了後に行った。

31 O₃の曝露後には呼吸機能(FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、FIVC、FIV_{0.5}、MVV)が曝露前と比
32 較して低下した。特に、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}それぞれの平均のO₃曝露とろ過空気曝露と
33 の差は、曝露時間に応じて直線的に低下し、個人毎の値では4.6、5.6、6.6時間後にO₃曝露
34 とろ過空気曝露で有意な差が認められ、差の時間変化は直線やロジスティック関数で近似
35 することができた。運動中のV_T、呼吸数には有意な変化はなかった。また、O₃曝露によっ
36 てSRawの増加が確認され、メサコリン誘発試験では、2倍のSRawを示すために空気曝露
37 後はO₃曝露後の2倍のメサコリン用量を要した。自覚症状については、O₃曝露によって咳

1 と深呼吸時の不快感の症状を訴える被験者が増加し、深呼吸時の不快感のスコアと FVC 及
2 び FEV_{1.0} との有意な関連、咳スコアとは SRaw との関連が確認された。個人レベルでは、O₃
3 によるメサコリンへの気道反応性の変化と FVC と FEV₁ の変化との間に明白な関連はみら
4 れなかった。以上の結果から、0.12 ppm の O₃ は 1 時間程度の短時間の曝露では影響がなく
5 とも、5 時間の運動を含む 6.6 時間の曝露では呼吸機能の進行性低下、気道反応性の上昇、
6 症状の増加といった影響を及ぼすと結論した。

7
8 Linn *et al.* (1988) は、環境大気中 O₃ への曝露や近年の急性呼吸器疾患への罹患が O₃ 曝
9 露に対する反応を変化させるかについて調査し、O₃ への感受性の個人差の解明を目的とし
10 て行った。大気環境中の O₃ 濃度が高くなる前の春に 59 人の成人ロサンゼルス在住者にス
11 クリーニング試験を行い、2 時間の O₃ 曝露に対する FEV₁ の変化により反応者 12 人（男性
12 5 人、女性 7 人）と非反応者 13 人（男性 8 人、女性 5 人）を被験者として選択した。被験
13 者は 18~39 歳で、病歴、呼吸機能、アレルギーなどに基づき反応者のうち 6 人がアトピー
14 性、2 人が喘息、他の被験者は正常と分類された。選ばれた被験者は O₃ 濃度が高い時期が
15 終わる秋、O₃ 濃度が低い冬の 2 回、フォローアップ曝露実験を実施した。曝露実験におい
16 ては、ろ過空気、0.18 ppm O₃、それぞれ 2 時間の曝露を 1 週間の間隔をあけて、無作為順、
17 二重盲検で実施した。曝露中、運動負荷を体表面積 1m² 当たり 35 L/min になるように設定
18 した自転車エルゴメーターによる運動を 30 分毎に 15 分行い、曝露前、曝露開始から 1、2
19 時間後に呼吸機能検査を行った。また、症状を曝露前、曝露直後、曝露 7 日後に記録した。
20 曝露前に静脈血を採取し、IgE、総細胞数、細胞分画等、急性呼吸器疾患罹患を示す指標を
21 調べた。

22 解析の結果、被験者全体では、O₃ 曝露時間による変化は FEV₁ では有意であったが、FVC
23 では有意差はなく、秋冬の実験において呼吸機能に非反応者群と反応者群間の有意差はな
24 かった。春のスクリーニング、秋、冬の 3 季節間での O₃ 曝露による呼吸機能の変化では、
25 反応者群において春の初期スクリーニング時と比較して、秋冬の反応は小さかった。症状ス
26 コアについても呼吸機能と類似の結果であり、反応者群では秋冬の O₃ 曝露時よりも春のス
27 クリーニング曝露時の総スコアが有意に大きく、これは下部気道の症状が主要因であった。
28 非反応者群でも同様の季節変化がみられたが、各 O₃ 曝露による症状スコアの変化は反応者
29 と比較して小さかった。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、
30 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にはならなかった。

31 秋冬間の反応の差が小さかったため、8 人の反応者と 9 人の非反応者に対して翌春に追加
32 曝露実験を行ったところ、反応者群では翌春には O₃ 曝露による反応性が回復し有意な季節
33 変動があった一方、非反応者群では反応は小さく、反応者群と非反応者群では大きく異なっ
34 ていた。個人毎の O₃ 曝露による呼吸機能の反応は 1 年前の春の反応と有意に相関していた。
35 全体として呼吸機能が夏の間に“適応”し、冬まで持続、しかし春には消失したと考えられた。
36 O₃ 反応性の持続は個人により差はあるが、慢性的に大気環境中で曝露されると適応し緩和
37 される可能性が示唆された。

1
2 Reisenauer *et al.* (1988)は、高齢者の O₃ 曝露による影響について調査を行った。被験者は
3 健康な 55 歳～74 歳の男女 19 人（男性 9 人、女性 10 人）である。事前のスクリーニング試
4 験においてメサコリン吸入負荷試験（MCCT）の検査陽性となった者、3 年以内に喫煙した
5 者、喘息、アレルギー性鼻炎、心臓病、慢性呼吸器疾患の病歴のある者、ベータブロッカー
6 やコリン作動薬等の薬が処方されている患者は対象から除外した。曝露時間は 1 時間であ
7 り、マウスピースにより、ろ過空気、0.2 ppm、0.3 ppm O₃ を無作為な順に受けた。最初の
8 7 人の男性被験者は 50 分間の安静ののち 10 分間トレッドミルによる中程度の運動を行い、
9 残りの被験者は 20 分間の安静と 10 分間の軽い運動を交互に行った。運動負荷は、安静時
10 換気量の 3 倍となるよう調整した。曝露前、曝露終了直後（PE1）と 20 分後（PE2）に呼吸
11 機能検査（R_T、FRC、FVC、FEV₁）を行った。男性被験者においてはいずれの O₃ 濃度にお
12 いても呼吸機能に有意な差はみられなかったが、女性被験者では R_T がベースラインと比較
13 して PE1 で 13%（ $p<0.027$ ）、PE2 でも 13%（ $p<0.035$ ）の有意な増加がみられた。

14
15 Adams *et al.* (1989)は、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
16 に対する反応に及ぼす吸入経路の影響を調べた。被験者は健康な大学生 6 人（年齢 23～30
17 歳、非喫煙、白人男性）で、呼吸機能は正常で、顕著なアレルギー歴無く、過去 3 ヶ月、高
18 大気汚染地域に在住していない者を選んだ。0.40 ppm の O₃ について、5 種類の曝露（1.口鼻
19 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
20 呼吸 30 分、5.マウスピース使用口呼吸 30 分）を無作為順に実施した。曝露中、自転車エル
21 ゴメーターによる 30 分は換気量 75 L/min の運動負荷で、75 分は 30 L/min の運動負荷を加
22 えた。曝露前、曝露後（曝露終了から 3 分以上 10 分以内）に呼吸機能（FEV₁、FVC、FEF₂₅₋
23 75%、RV）、曝露後（曝露終了から 12 分以内）に主観症状、曝露中 10 分毎に換気指標（呼吸
24 回数、V_T、 $\dot{V}O_2$ 、O₂ 割合、CO₂ 割合）を測定した。

25 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
26 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
27 による曝露との間では FEV₁、FVC、呼吸回数について有意な相違が認められた。マウスピ
28 ースによる曝露での FEV₁ 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。

29 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
30 連続運動中の呼吸経路によって O₃ 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
31 た。

32
33 Bedi *et al.* (1989)は比較的汚染の少ない air basin において、連続 3 日間の O₃ 曝露に対する
34 健康な高齢男女の呼吸機能の反応を調べ、O₃ に対する反応の低下が曝露のない 2 日を超え
35 て持続するか否かを確認した。

36 60～89 歳の健康な非喫煙者 16 人（男性 10 人、女性 6 人）を被験者とし、1 日 2 時間ず
37 つ連続 3 日間、更に 2 日間間隔を空けた 1 日、0.45 ppm O₃ を曝露した。O₃ 曝露初日の前日

1 にはろ過空気を2時間曝露し、対照とした。曝露中は自転車エルゴメーターまたはトレッド
2 ミルによる分時換気量 25 L/min の運動 20 分間と休憩 20 分間を反復した。曝露前、曝露中
3 の休憩期間、曝露直後に呼吸機能の測定、曝露前後に症状の有無と程度についての質問票へ
4 の回答を行った。

5 O₃ への反応に性別による差はなかった。FEV₁、FEV₃ の低下量は、O₃ 曝露初日とろ過空気
6 曝露日との間で有意な差があった。FVC、FEV₁、FEV₃ には、曝露日と測定時間との間に有
7 意な交互作用が観察され、O₃ 曝露第 1、2 日の曝露前から曝露後の FVC、FEV₁、FEV₃ の低
8 下量はろ過空気曝露日、O₃ 曝露第 3、4 日と有意に異なっていた。また O₃ 曝露第 1 日の曝
9 露前から第 1 休憩期間までの低下とも異なった。FEV₁、FEV₃ は第 3 休憩期間での測定後 (曝
10 露開始後 105 分) に有意に低下し、O₃ 曝露第 1、2 日のベースラインに対する第 3 休憩期間
11 での反応は、第 1 休憩期間での反応よりも有意に高く、ろ過空気曝露日と異なった。第 3、
12 4 日には、FVC、FEV₁、FEV₃ の反応において、ろ過空気曝露と O₃ 曝露との間に有意差はみ
13 られなかった。その他の呼吸機能指標に有意な変化は認められなかった。

14 O₃ 曝露初日の曝露前後の FEV₁ 変化率がろ過空気曝露と比べ 5% 以上大きい被験者を高感
15 受性群 (8 人)、5% 未満を非反応群と分類すると、FEV₁ は曝露日と感受性に有意な交互作
16 用があり、高感受性群でのみ O₃ 曝露第 1、2 日とろ過空気曝露日との間で FEV₁ 低下に有意
17 差が認められた (FEV₁ 低下は高感受性群で第 1 日 320 mL、第 2 日 306 mL、非反応群で 21
18 mL、22 mL)。FVC、FEV₃ についても、高感受性群において O₃ 曝露第 1、2 日の曝露後の低
19 下はその他の曝露日と有意な差があった。FEF_{25-75%} には感受性による明確な影響はみられず、
20 曝露日の影響のみ認められ O₃ 曝露第 1 日の反応はろ過空気曝露日より大きかった。感受性
21 は O₃ への反応の大きさに対してのみ影響し、反応のパターンには影響しなかった。被験者
22 全体で認められた影響には、高感受性群が寄与していた。

23 いずれの症状についても曝露日による明確な差異はみられなかったが、O₃ 曝露日の症状
24 報告総数はろ過空気曝露日の 3 倍に増加した。報告された症状の 66% は高感受性群による
25 ものであった。

26 結論として、0.45 ppm O₃ の連続曝露の第 1、2 日目において FVC、FEV₁、FEV₃ は平均と
27 してわずかであるが有意に低下するが、若齢者を対象とした既存報告と異なり第 2 日目の
28 反応増大は示されなかった。曝露第 3 日の馴化は曝露の無い 72 時間持続した。高感受性群
29 における FVC、FEV₁、FEV₃ の低下が全体の平均の変化に寄与しているが、反応の大きさを
30 除き全体としての結論を変化させることはなかった。認められた反応パターンは、刺激物質
31 受容体活性化を経由しない、O₃ に対する小気道反応によって説明できるだろう。

32

33 Brookes *et al.* (1989) は O₃ の反復曝露による影響及び過敏性誘発の可能性について調査を
34 行った。被験者は有酸素トレーニングを受けた 19~34 歳の男性 15 人であり、全員が非喫
35 煙者で、重大なアレルギー歴、3 か月以内の高大気汚染地域滞在歴のある者はいなかった。
36 1 時間の曝露を 24 時間の間隔をあけて 2 回実施する連続曝露 3 セットを、1 週間以上の間
37 隔をあけて無作為順に実施した。連続曝露はそれぞれ 1 日目 0.20 ppm O₃、2 日目 0.20 ppm

1 O₃ (set1)、1日目 0.35 ppm O₃、2日目 0.20 ppm O₃ (set2)、1日目 0.35 ppm O₃、2日目 0.35
2 ppm O₃ (set3) で、更に3セットのうち無作為に選択した1セットの1日目曝露の24時間
3 前に1時間のろ過空気曝露を行い、計7回の曝露を被験者全員が受けた。曝露にはマウス
4 ピースを用い、曝露中、換気量が60L/minになるように負荷を設定した自転車エルゴメータ
5 ーによる連続運動を行った。呼吸機能を曝露前後に測定し、分時換気量、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数、V_T
6 を曝露中に記録した。また、曝露開始から5、15、30、45、58分後に自覚症状の有無とその
7 重症度を記録した。

8 すべてのO₃曝露による呼吸機能(FVC、FEV₁、FEF_{25-75%})、呼吸数、V_T、症状の報告数と
9 重症度の反応において、ろ過空気曝露による反応との有意な差が認められた。再曝露の影響
10 について見ると、0.35 ppm O₃の連続曝露(set3)では、FVC、FEV₁、呼吸数、V_T及び症状
11 報告数、重症度の反応について1日目と2日目で有意な差がみられ、再曝露による過敏性
12 が示された。0.35 ppm O₃曝露の24時間後の0.20 ppm O₃曝露(set2)と0.20 ppm 連続曝露
13 の1日目(set1)とを比較すると、FEV₁、呼吸数、V_Tのみが再曝露による有意な増強反応を
14 示し、0.20 ppm O₃連続曝露(set1)の1日目と2日目の比較では、FEV₁の増強傾向がみら
15 れたのみであった。

16 以上の結果から、0.35 ppm O₃への曝露は、その後の0.35 ppmあるいは0.20 ppmでのO₃
17 再曝露による反応性増強を引き起こすことが示された。

18

19 Drechsler-Parks *et al.* (1989)は、O₃単独曝露と、O₃とPANよびNO₂との混合物曝露との間
20 で曝露後の呼吸機能検査指標値を比較すること、O₃やO₃を含む混合物への曝露に対する反
21 応を若年者と中高年者で比較することを目的として研究を行った。

22 18~26歳及び51~76歳の健康な非喫煙者32人(各年齢層男女8人ずつ)を被験者とし
23 て、(i)ろ過空気、(ii)O₃、(iii)PANとO₃の混合物質(PAN+O₃)、(iv)NO₂とO₃の混合
24 物質(NO₂+O₃)、(v)PAN、NO₂、O₃の混合物質(PAN+NO₂+O₃)の5種類の曝露を1週間
25 以上の間隔を空けて無作為順に実施した。PAN、NO₂、O₃の濃度はそれぞれ0.13 ppm、0.60
26 ppm、0.45 ppmで、曝露時間はいずれも2時間とした。曝露中は休憩20分と自転車エルゴ
27 メーターによる運動20分とを交互に3回繰り返し行った。運動の負荷は、運動中最後の2
28 分間の分時換気量が25 L/minとなるレベルとし、曝露直前と曝露中の運動期間5分後に呼
29 吸機能(FVC、FEV₁、FEV₃、FEF_{25-75%}、FRC、RV、ERV)を調べた。また、自覚症状の有無
30 を曝露後に調べた。

31 FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}について、年齢、曝露、時間の有意な三元交互作用が認められた。
32 O₃を含む曝露後のFVC、FEV₁、FEF_{25-75%}低下は中高年者よりも若齢者で大きかった。また、
33 呼吸機能低下を認めた中高年被験者は、若齢被験者よりも少なかった。若齢者におけるFVC、
34 FEV₁、FEF_{25-75%}は、PAN+O₃曝露中の1回目運動後、及びO₃、NO₂+O₃、PAN+NO₂+O₃曝露
35 中の2回目運動後に有意に低下したが、曝露終了後までの低下率はO₃を含む4種類の曝露
36 の間で有意差が無かった。中高年者では、FVCはO₃を含む曝露終了後に有意に低下したが、
37 O₃曝露とO₃混合物曝露との間で低下率に有意差はなかった。FEV₁についてはPAN+O₃、

1 NO₂+O₃ 曝露中の 3 回目運動後、FEF_{25-75%}は NO₂+O₃ 曝露中の 2 回目運動直後に有意な低下
2 が認められた。

3 FEV₃、FEF_{25%}については、若齢者では FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}の変化と概ね同様の変化が
4 みられたが、中高年者では変化はなかった。FRC、ERV、RV はいずれの曝露でも有意な変
5 化はなかった。また、性別により呼吸機能変化に差異はなかった。

6 症状については、全被験者を合わせると、O₃ 及び O₃ 混合物の曝露後に異臭、咳、呼吸困
7 難、目の刺激、胸部圧迫感について自覚症状の訴えの有意な増加が認められた。中高年者で
8 は O₃ 単独及び混合曝露後に、ろ過空気曝露後と比較して異臭、咳が増加し、若齢者では PAN
9 の混合曝露後に目の刺激が増加し、異臭、咳、呼吸困難、胸部圧迫感は O₃ 単独及び混合曝
10 露後に増加した。

11 これらの結果から、O₃ と PAN、NO₂ の一方または両方との混合物への曝露により呼吸機
12 能低下が誘発されるが、O₃ 単独曝露による影響との差は認められず、少なくとも大気環境
13 中の濃度範囲内では、これら 3 物質の間で検証可能な交互作用はないことが示唆された。若
14 齢者と比較し中高年者における呼吸機能低下が小さいことから、O₃ 反応性が加齢によって
15 鈍化することが示唆される。自覚症状については、中高年者では咳を除き、O₃ や O₃ 混合物
16 への曝露によって誘発される呼吸機能影響の予測可能因子とはなり得なかった。

17
18 Folinsbee and Hazucha (1989)は、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
19 続性について検討した。健康な女性 28 人 (19~28 歳、喫煙歴記載なし) をリクルートし、
20 そのうち 19 人が O₃ 曝露とその後の検査を完了した。ろ過空気と 0.35 ppm O₃ に無作為順で
21 65 分曝露を行い、その間に 30 分運動を 2 回とその間に呼吸機能測定 5 分を行った。曝露
22 前、曝露開始 30 分 (第 1 運動期間終了後)、曝露直後、18、42 時間後に呼吸機能検査を、
23 曝露終了から 1 時間以上経過後、18、42 時間後にメサコリン負荷による気道過敏性試験を
24 行った。運動負荷は換気量 40.3±6.9 L/min (35~45 L/min) として、トレッドミルによる運動
25 を行った。

26 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-
27 31%、MVV が-17%の変化があり、曝露終了 18 時間後においても FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}は
28 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
29 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 人でろ過空気曝露と比較して
30 O₃ 曝露中の呼吸数の増加、V_T 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
31 は平均では O₃ 曝露の 1 時間後、18 時間後の PD100 (ベースライン SRaw を 100%増加させ
32 るメサコリン量) 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 PD100
33 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
34 のは 5 人のみであった。

35 メサコリンに対する気道反応性は O₃ 曝露直後には亢進したが、それが 18 時間持続する
36 か否かは明確ではなかった。

37

1 Hackney *et al.* (1989)は、O₃ に対する呼吸器系の反応に関する個人差に関わる要因を検討
2 した。被験者は、米国ロサンゼルス住民で、1986 年春季に調査した 59 人中、O₃ に対する
3 FEV₁ の反応の大きさに上位 16 人を O₃ 反応群 (平均年齢 26 歳)、下位 16 人を非反応群 (平
4 均年齢 28 歳) とした。清浄空気曝露後、2 時間 0.18 ppm の O₃ 曝露を行った。曝露中、換気
5 量 35 L/min/m² の負荷で運動 15 分と休憩 15 分の間欠運動を行った。環境 O₃ への適応を評
6 価するため、1986 年春 (環境大気中 O₃ が高濃度になる前)、秋 (高 O₃ 終盤期)、冬 (低 O₃
7 期)、1987 年春に同様の実験を実施した。アレルギー皮膚テスト、メサコリン吸入による気
8 道反応性試験、呼吸器系疾患既往歴を調べるとともに、O₃ 曝露前に血清 IgE、血球数、呼吸
9 器ウィルス抗体価を測定した。FEV₁ は曝露前後に測定した。

10 O₃ 非反応群では O₃ 曝露による FEV₁ 変化はいずれの季節においてもほとんどなかった。
11 O₃ 反応群では季節による O₃ 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
12 の O₃ 曝露に対する FEV₁ の変化は著しく小さく、1987 年春季には 1986 年春季と同様、大き
13 な FEV₁ 低下が認められた。1987 年春季調査を行った 17 人の個人別 FEV₁ の変化は 1986 年
14 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
15 ンに対する気道反応性は O₃ 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
16 群において非反応群よりも多かった。

17 ロサンゼルス住民の一部は、夏期の環境 O₃ 曝露への適応によって O₃ 反応性の季節変動
18 を示すことが示唆される。しかし、実験室での O₃ 曝露への適応が数日で失われている既存
19 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 O₃ 反応性のリス
20 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
21 られる訳ではなかった。

23 Hazucha *et al.* (1989)は、O₃ による呼吸機能変化とその後の肺容積変化に関与する因子につ
24 いて詳細に検討すること、O₃ による変化のうち局所麻酔薬であるリドカイン吸入によって
25 回復可能なものを調べることを目的とした研究を行った。

26 20~30 歳の健康な非喫煙者の白人男性 14 人を被験者として、ろ過空気及び 0.5 ppm の O₃
27 への 2 時間曝露を 1 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施した。曝露中は休
28 憩 15 分間と 40 L/min となる負荷のトレッドミルによる運動 15 分間を反復し、曝露前と曝
29 露終了直後に呼吸機能 (VC、RV、FRC、TLC、C_{dyn}、C_{st}、Raw、sRaw)、fR、V_T、呼気・
30 吸気最大口腔内圧 (P_{I,max}、P_{E,max})、肺内外圧差 (P_{st,L}) 最大肺内外圧差 (P_{st,max})、自覚症状
31 を調べた。また、曝露終了 55 分後に局所麻酔薬のリドカインを吸入させ、O₃ による影響の
32 回復について調べた。

33 自覚症状について、O₃ 曝露後、咳、吸気時の胸痛、呼吸困難が認められ、O₃ 曝露後の複
34 数回呼吸中の胸痛、咽頭通、深吸気時の痛み、咳、息切れの平均スコアはろ過空気曝露後よ
35 りも高かった。リドカイン吸入後は、全被験者で症状が改善した。

36 呼吸機能については、O₃ 曝露後に VC は有意に低下し (p<0.01)、リドカイン吸入後には
37 部分的に回復したものの曝露前よりは有意に低い値であった。TLC の変化は VC とほぼ同

1 様であった。RV は O₃ 曝露後有意に上昇したものの上昇幅は 10%以下で、リドカイン吸入
2 による回復はみられなかった。FRC はろ過空気、O₃ のいずれの曝露でも変化しなかった。
3 これらの結果から O₃ 曝露後の VC、TLC の変化は RV 上昇または空気トラッピングによる
4 ものではないと言える。Raw は O₃ 曝露後わずかに上昇しリドカイン吸入後に通常値に回復
5 した。FRC に変化がないため sRaw の変化は Raw と同様であった。

6 呼吸パターンについては、O₃ 曝露後の fR 上昇、V_T 低下はわずかだが有意であった。

7 C_{dyn} は O₃ 曝露、リドカイン吸入による変化はみられず、C_{st} は C_{dyn} よりは変化が大き
8 かったものの有意ではなかった。

9 P_{st,max} は O₃ 曝露後に有意に低下し、O₃ 曝露後の P_{st,L} は曝露前よりも有意に高かった。こ
10 のような変化は、同じ肺容積にするために静的反跳圧力が上昇することを示している。しか
11 し TLC を除き変化は有意ではなかった。P_{I,max}、P_{E,max} は状況によってわずかに異なるもの
12 の、RV、FRC のいずれでも O₃ 曝露による有意な吸気力低下はみられなかった。従って、O₃
13 による VC、TLC の変化は吸気筋力低下に起因するものではない

14 以上の結果から、O₃ 曝露は気道受容体/神経末端を刺激し、全吸入の不随意的阻害、TLC
15 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
16 とが示唆された。リドカイン吸入は VC のみ部分的な回復をもたらした。

17
18 Koren *et al.* (1989a)は、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
19 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
20 時間後に炎症を検出できるかどうかを調べた。被験者は、18~35 歳の健康な非喫煙男性 (i)
21 11 人と (ii) 10 人である。ろ過空気または O₃ ((i) では 0.4 ppm、(ii) では 0.1 ppm) に無
22 作為順に、二重盲検で 5 週間以上間隔を空けて (i) 2 時間、(ii) 7 時間曝露した。運動条件
23 は (i) では休憩 15 分と換気量 35 L/min/m² の運動 15 分を反復する間欠運動とし、(ii) では
24 換気量 40 L/min の運動 50 分と休憩 10 分を 6 回反復し、途中昼食休憩 35 分間を挟んだ。エ
25 ンドポイントは (i) FEV₁、BALF 中の PMN、マクロファージ、リンパ球の割合、総タンパ
26 ク質、アルブミン、IgG、エラスターゼ、フィブロンекチン、C3a、PGE₂、LTB₄、U-PA 及び
27 (ii) BALF 中 PMN であり、FEV₁ は曝露直後に測定し、BALF は曝露 18 時間後に採取した。

28 0.4 ppm O₃ を 2 時間曝露した直後の FEV₁ はろ過空気曝露と比較し 960±180 mL 低下した。
29 0.4 ppm O₃ を 2 時間曝露した 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
30 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
31 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
32 ずかながら有意に減少し (87.3±1.6% vs. 79.2±2.3%)、リンパ球の割合は有意な差はなかつ
33 た。0.1 ppm O₃ を 7 時間曝露した後に採取した BALF 中の PMN の割合はろ過空気曝露後の
34 4.8±1.8 倍と有意に増加したが、その他の細胞分画の差は小さかった。O₃ 曝露後ろ過空気
35 曝露後の BALF 中の PMN の割合の比は、0.4 ppm の 2 時間曝露と 0.1 ppm の 7 時間曝露で
36 有意な差があった (p=0.006)。したがって、0.1 ppm O₃ の 7 時間曝露では PMN の割合は増
37 加したが、その程度は 0.4 ppm O₃ の 2 時間曝露ほどではなかった。0.4 ppm O₃ を 2 時間曝露

1 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)、
2 IgG (2.25 ± 0.29 倍) はろ過空気曝露後と比較し有意に増加し、 O_3 曝露後の下気道血管透過性
3 の亢進が示された。0.4 ppm O_3 を 2 時間曝露した 18 時間後に採取した BALF 中の U-PA
4 (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)、
5 C3a (1.7 ± 0.1 倍)、 PGE_2 (1.9 ± 0.2 倍) はろ過空気曝露後と比較し有意に上昇した。

6 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 O_3 の急性 (2 時間)
7 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。

8

9 Kehrl *et al.* (1989)は、 O_3 による呼吸器上皮透過性を評価した。被験者は 20~30 歳の健康
10 な非喫煙の白人男性 16 人である。5 分間の 0.1 ppm O_3 曝露後、無作為順、二重盲検で清浄
11 空気または O_3 (0.4 ppm) を 2 週間以上の間隔を空けてクロスオーバーデザインで 2.25 時間
12 曝露した。運動条件は休憩 15 分、トレッドミルによる運動 15 分を反復する間欠運動で、換
13 気量は 35 L/min/m^2 に設定した。呼吸機能 (FVC 及び sRAW) は曝露前 (清浄空気環境)、曝
14 露後 (曝露気体。最終運動期間から 10 分以内) に測定した。自覚症状は曝露前後に質問票
15 にて調査した。分時換気量は各運動期間開始 11~12 分後に測定し、 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 肺クリアラ
16 ンスは曝露終了 75 分後に $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ エアロゾルを 2 分間吸入し、吸入中及びその後 20 分
17 間ガンマカメラによって肺を撮影した。

18 O_3 曝露により FVC 平均値はベースライン (0.3 L) から 0.49 L (10%) 低下し、有意に関
19 連した ($p=0.007$)。また、sRaw 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 ± 0.4
20 $\text{cm H}_2\text{O} \cdot \text{sec}$) の方が清浄空気曝露後 (3.9 ± 0.4 から $4.1 \pm 0.3 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{sec}$) よりも有意に大き
21 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。

22 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ 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
23 く、平均値は O_3 曝露後 $1.16 \pm 0.08 \text{ \%}/\text{min}$ で空気曝露後 ($0.71 \pm 0.08 \text{ \%}/\text{min}$) と比較し 60%
24 以上大きかった ($p < 0.001$)。

25 O_3 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 O_3 曝露後、
26 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
27 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
28 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。

29

30 Kreit *et al.* (1989)は、高い有効用量の O_3 による呼吸機能及び気管支反応性の変化を喘息患
31 者と非喘息患者で比較すること、 O_3 による呼吸機能変化の時間的推移を定めることを目的
32 として研究を行った。被験者は非喫煙者で、可逆性の胸部圧迫感及び喘鳴の症歴及び医師に
33 による喘息の診断があり、sRaw を 100%上昇させるメサコリン量 $PC_{100sRaw} < 1.5 \text{ mg/mL}$ の喘
34 息患者 9 人 (18~34 歳、男性 4 人、女性 5 人) と可逆性気管支痙攣を示唆する病歴が無く、
35 呼吸機能試験のベースライン値が正常、 $PC_{100sRaw} > 5.0 \text{ mg/mL}$ の非喘息患者 9 人 (19~31
36 歳、男性 4 人、女性 5 人) を被験者とし、ろ過空気、0.4 ppm O_3 を 3 週間以上の間隔を空け
37 て無作為順にそれぞれ 2 時間曝露した。曝露中は、15 分間の休憩と自転車エルゴメーター

1 による体表面積 1m²あたり 30 L/min の 15 分間の運動とを反復し、曝露前及び各休憩期間
2 中、曝露直後に呼吸機能試験を実施した。更に曝露終了から 90 分後に気管支誘発試験を実
3 施した。曝露前後に自覚症状についても調査を行った。

4 O₃ 曝露と FVC、FEV₁、FEV_{1%}、FEF_{25-75%}、IC 低下との有意な関連が喘息患者、非喘息患
5 者で共に認められた。O₃ 曝露後の sRaw の有意な上昇は喘息患者のみで認められた。ろ過空
6 気曝露による有意な変化は喘息患者における sRaw 上昇を除き認められなかった。O₃ 曝露
7 による FEV₁、FEV₁/FVC、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
8 かった。FEV₁、FEV₁/FVC は第 2 運動期間後に、FEF_{25-75%}は第 3 運動期間後に差が有意とな
9 った。FVC はいずれの時点でも有意差は認められなかった。

10 気管支反応性については、喘息患者、非喘息患者いずれも O₃ 曝露後に PC₁₀₀ は有意に低
11 下し、低下率は両者で同程度であった。ろ過空気曝露後の PC₁₀₀ の有意な低下は喘息患者は
12 でのみ認められた。

13 咳、息切れ、胸部不快感、深呼吸の困難の症状は O₃ 曝露後の喘息患者、非喘息患者で有
14 意に増加した。症状スコアは喘息患者と非喘息患者で有意差はみられなかった。

15
16 Ostro *et al.* (1989)は、O₃ 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
17 に、既報 4 報の実験研究データを再解析した。既報 4 報 (Avol *et al.* (1984)、Kulle *et al.* (1985)、
18 Linn *et al.* (1986)、McDonnell *et al.* (1983)) の再解析であり、Avol *et al.* (1984)は自転車競技者
19 の男女 50 人、Kulle *et al.* (1985)、Linn *et al.* (1986)、McDonnell *et al.* (1983)は健康な男性、そ
20 れぞれ 20 人、24 人、120 人を対象とした。平均年齢はそれぞれ 26.4、25.3、25、22.8 歳で
21 あった。Avol *et al.* (1984)は O₃ 濃度 0~0.32 ppm の範囲で 5 段階、連続運動下 (換気量 57
22 L/min) 1 時間曝露、Kulle *et al.* (1985)は 0~0.30 ppm の範囲で 6 段階、間欠運動下 (換気量
23 68 L/min) 2 時間曝露、Linn *et al.* (1986)は 0~0.16 ppm の範囲で 5 段階、間欠運動下 (換気
24 量 65 L/min) 2 時間曝露、McDonnell *et al.* (1983)は 0~0.32 ppm の範囲で 5 段階、間欠運動
25 下 (換気量 65 L/min) 2 時間曝露を行った。FEV₁、下気道症状について解析した。症状の評
26 価尺度は研究により異なったため標準化した。

27 ロジスティック回帰モデルを使用し、FEV₁ の変化と軽度または中等度の下気道症状との
28 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、
29 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、
30 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
31 (subject-specific) の両者を求めた。すべての回帰結果において、FEV₁ の低下と、個人が軽
32 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が示さ
33 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
34 在することを示した。回帰推定を使用し、FEV₁ が 10%低下した際の症状について推定した
35 結果、FEV₁ が 10%低下すると、軽度、中等度、または重度の下呼吸症状の予測率が 15 パ
36 ーセントポイント増加し、中等度または重度の下呼吸症状の予測率が 6 パーセントポイン
37 ト増加した。

1

2 Schelegle *et al.* (1989)は、血漿 $\text{PGF}_{2\alpha}$ の値が急性の O_3 曝露による肺の炎症の指標となるか
3 否か、また、 O_3 への感受性の異なる対象者群における急性の O_3 曝露による呼吸機能低下と
4 $\text{PGF}_{2\alpha}$ との関連について調査を行った。以前実施した、0.35 ppm の O_3 を 1 時間曝露する実
5 験に参加した健康な男性 75 人のうち、 FEV_1 の減少が 11%以下だった「非反応者群」20 人
6 及び 24%以上減少した「反応者群」20 人の合計 40 人を被験者とした。被験者となったのは
7 18~39 歳の健康な男性で、呼吸機能が正常、かつ喘息、重度のアレルギー性鼻炎の既往が
8 ない者とした。実験前 3 ヶ月以内に高大気汚染地域に居住した者はいなかった。曝露時間は
9 80 分とし、ろ過空気曝露、0.20 ppm O_3 曝露、0.35 ppm O_3 曝露を無作為な順に、単盲検で実
10 施した。曝露中、換気量が 50 L/min になるように負荷を設定した自転車エルゴメーターに
11 よる 40 分の連続運動を実施し、続けて 4~10 分の検査を行うサイクルを 2 回繰り返した。
12 40 分の各曝露期間の直前直後に呼吸機能検査及び採血を行い、 V_T 、呼吸数、分時換気量、
13 $\dot{V}\text{O}_2$ の測定及び自覚症状の記録を各曝露中に行った。

14 解析の結果、FVC、 FEV_1 、 V_T 、呼吸数、症状の重症度、症状報告数は被験者の O_3 反応性、
15 O_3 曝露濃度、曝露経過時間により、それぞれ有意な差があった。FVC と FEV_1 では、0.20
16 ppm O_3 曝露後、0.35 ppm O_3 曝露中及び曝露後の反応に、反応者群と非反応者群で有意な差
17 があった。反応者群ではろ過空気曝露と O_3 曝露で FVC、 FEV_1 、 SGaw の反応に有意差があ
18 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 FEV_1 、FVC において、 O_3
19 曝露中と曝露後との間に有意差がみられた。血漿 $\text{PGF}_{2\alpha}$ は O_3 濃度間で有意な反応差があり、
20 また、反応者群の 0.35 ppm O_3 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
21 おける反応と比較して有意に上昇した。反応者群、非反応者群のいずれにおいても $\text{PGF}_{2\alpha}$ と
22 他の指標との間に有意な関連は認められなかった。

23 O_3 への感受性のある反応者群では、0.35 ppm の急性の曝露によって血漿 $\text{PGF}_{2\alpha}$ が有意に上
24 昇した。

25

26 Schonfeld *et al.* (1989)は O_3 再曝露による反応の増大とその持続性について調査を行った。
27 被験者は 19~35 歳の健康な男性 40 人であり、全員が非喫煙者であった。被験者を無作為
28 に 4 群各 10 人に分け、第 1 群は 24 時間、第 2 群 48 時間、第 3 群 72 時間、第 4 群 120 時
29 間の曝露間隔で、曝露時間を 1 時間として、ろ過空気曝露 (P1) と 2 回の 0.3 ppm O_3 (P2~
30 P3) 曝露を実施した。曝露にはマウスピースを用い、曝露中、換気量が 60L/min になるよう
31 に負荷を設定した自転車エルゴメーターで 10 分間の運動を行った後に呼吸機能を測定する
32 サイクルを 6 回繰り返した。曝露前、各運動期間の終了後にスパイロメーター、曝露前後に
33 プレチスモグラフによる呼吸機能検査を行い、 V_T 、呼吸数、分時換気量、 $\dot{V}\text{O}_2$ を運動期間中
34 に測定した。また、曝露中に自覚した症状をスコア化し、2 回の O_3 曝露終了後に曝露中の
35 運動が前回の曝露中と比べて困難であったか否かを報告した。

36 全ての曝露間隔群において、ろ過空気曝露と O_3 曝露との間で FVC、 $\text{FEV}_{1.0}$ 、 $\text{FEF}_{25-75\%}$ 、
37 Sraw 、呼吸数、 V_T 、症状スコアに有意差があった ($p<0.05$)。2 回の O_3 曝露 (P2,P3) 間の

1 比較では、曝露間隔 24 時間の第 1 群では O₃ 再曝露によって呼吸機能、症状スコアの反応
2 性が有意に強まった ($p < 0.05$)。曝露間隔 48 時間の第 2 群では O₃ 再曝露による呼吸機能の
3 反応は曝露間隔が 72 時間、120 時間の第 3、4 群よりも大きかったが、有意な差ではなかつ
4 た。第 3、4 群の O₃ 再曝露による反応と O₃ 初回曝露による反応との有意差はなかった。

5
6 Drechsler-Parks *et al.* (1990)は、高齢者の O₃ 曝露による呼吸機能低下に関し、O₃ 有効用量
7 の要因である O₃ 濃度、換気量、曝露時間の重要性を評価するための調査を行った。被験者
8 は健康な 60~79 歳の男女 12 人 (男性 7 人、女性 5 人) であり、全員が非喫煙者であった。
9 曝露する気体、曝露中の運動条件の異なる 4 種類の曝露をそれぞれ 1 週間以上の間隔をあ
10 けて実施した。曝露気体はろ過空気及び 0.45 ppm O₃ で、それぞれ、連続運動をしながら 1
11 時間の曝露及び 20 分間の休憩と自転車エルゴメーターまたはトレッドミルによる (被験者
12 が選択) 20 分間の運動を繰り返す 2 時間の曝露の両方を実施した。運動時の分時換気量は
13 連続運動が平均 25.3 L/min、間欠運動が平均 25.2 L/min であった。曝露前と曝露終了直後に
14 FRC、FVC、MVV の測定、自覚症状の調査を行った。換気量、HR、呼吸速度等の代謝パラ
15 メーターは各運動ピリオドの最終 3 分間に測定した。

16 呼吸機能において、曝露前後、曝露気体 (ろ過空気/O₃)、運動条件 (連続/間欠) の 3 要因
17 の交互作用 (three-way interaction) は、統計学的に有意ではなかった ($p > 0.05$)。FEV_{0.5}、FEV_{1.0}、
18 FEV_{3.0}、PEFR については曝露前後と曝露気体の 2 要因の交互作用 (two-way interaction) が
19 有意であり、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。FVC はろ過空気
20 曝露と O₃ 曝露の間で差はなかった。FEF_{25-75%}、FEF_{50%}、FEF_{25%}、MVV については曝露気
21 体、運動条件に関わらず、4 回の曝露全てで曝露後の有意な低下 ($p < 0.01$) が認められた。
22 代謝に関しては、測定時点、曝露気体、運動条件に関わらず、有意な生化学的変化はなかつ
23 た。自覚症状についても曝露前後、曝露気体、運動条件による差はなかった。

24
25 Horstman *et al.* (1990)は、健康な成人 (18~32 歳) の男性の非喫煙者 22 人を対象として濃
26 度を制御した曝露実験を行なった。各被験者に、ろ過空気、0.08 ppm、0.10 ppm、0.12 ppm
27 の O₃ を、1 週間の間隔を空けてランダムな順番で曝露した。サンプル数は各群 22 人とし、
28 0.12 ppm 曝露群のみ 21 人であった。1 回の曝露を 6.6 時間行った。曝露中に間欠運動 (運
29 動 50 分間と休憩 10 分間を反復、昼食休憩 35 分間) を行い、各曝露群の分時換気量を約 39
30 L/min とした。呼吸機能をスパイロメトリーにより、曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了時、
31 曝露終了 1 日後に測定した。また、臨床症状を曝露前と曝露中 1 時間毎、SRaw を曝露前と
32 曝露中 3 時間毎に測定し、曝露終了 15~20 分後にメサコリン負荷試験を実施した。その結
33 果、FEV₁ は O₃ 曝露により有意に低下し、その低下の幅は 0.08 ppm で -0.31 L、0.10 ppm で
34 -0.30 L、0.12 ppm で -0.54 L であった。深吸気時の胸痛と咳も O₃ 曝露 (全濃度) により有意
35 に増加した。ただし、スコアは大きなものではなかった。SRaw を 100%増加させるために
36 必要なメサコリン量 PD100 は、O₃ 曝露により有意に低下した。0 ppm で 58 CIU であったの
37 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。FEV₁ の

1 有意な低下は高濃度曝露群でより早く認められた。O₃ 曝露により有意に低下した FEV₁ は、
2 曝露翌日には曝露前と同程度に戻っていた。

3
4 Koenig *et al.* (1990)は、SO₂ に対する喘息患者の気道反応性が、先行して O₃ を曝露するこ
5 とによって促進されるか否かを調べた。12~18 歳のアレルギー性喘息患者で、運動誘発性
6 の気管支痙攣を有する 13 人（男性 8 人、女性 5 人）を被験者として、(i) 空気を 45 分曝露
7 した後、0.100 ppm SO₂ を 15 分曝露（空気-SO₂）、(ii) 0.120 ppm O₃ を 45 分曝露した後、
8 0.120 ppm O₃ を 15 分曝露（O₃-O₃）、(iii) 0.120 ppm O₃ を 45 分曝露した後、0.100 ppm SO₂
9 を 15 分曝露（O₃-SO₂）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
10 実施した。曝露中は休憩 15 分とトレッドミルによる換気量 30 L/min の運動 15 分を反復し
11 た。曝露前及び曝露終了 2~3 分後及び 7~8 分後に呼吸機能（FEV₁、R_T、 \dot{V}_{max50} 、FRC）
12 を測定し、曝露直後、曝露当日夜、翌日夜に症状の重症度を自己評価し、スコア化した。

13 FEV₁ はベースラインと比較し空気-SO₂ 曝露 2~3 分後に 3%、O₃-O₃ 2%、O₃-SO₂ 8%低下
14 し、R_T はそれぞれ 14%、0%、20%の上昇、 \dot{V}_{max50} は 5%、8%、15%の低下であった。FEV₁、
15 R_T、 \dot{V}_{max50} いずれについても O₃-SO₂ 曝露による変化は有意であり（FEV₁:p=0.046、R_T:
16 p=0.048、 \dot{V}_{max50} : p=0.008）、空気-SO₂ 曝露、O₃-O₃ 曝露での変化率より有意に大きかった。
17 各自覚症状の平均評価スコアに有意差はなかったが、総計スコアは O₃-SO₂ 曝露後に最も高
18 くなった。

19 以上の結果から、O₃ 先行曝露により気管支過敏性が亢進し、通常の閾値よりも低い濃度
20 の SO₂ に反応したと結論した。

21
22 Messineo and Adams (1990)は、若齢成人女性における O₃ 曝露への急性反応に、肺容量の違
23 いがどのような影響を及ぼすかを定めることを目的とする研究を行った。被験者は 19~24
24 歳の健康な非喫煙女性で、FVC が有意に異なる 2 群（小肺容量群 14 人：平均 3.74L、大肺
25 容量群 14 人：平均 5.11L）で、ろ過空気、0.18 ppm O₃、0.30 ppm O₃ を 4 日間以上間隔を空
26 けて単盲検、無作為順にそれぞれ 1 時間ずつ曝露した。曝露中は自転車エルゴメーターによ
27 る換気量 47 L/min の連続運動を行うと共に呼吸代謝及び換気指標（ \dot{V}_E 、V_T、fR、 $\dot{V}O_2$ ）を
28 測定し、曝露前及び曝露終了直後に呼吸機能（FEV₁、FVC、FEF_{25-75%}）を測定した。また、
29 曝露開始から 5、30、45 分後及び曝露終了前に自覚症状の評価を行った。

30 呼吸機能については、大肺容量群、小肺容量群のいずれも、ろ過空気と 0.18 ppm O₃、ろ
31 過空気と 0.30 ppm O₃、0.18 ppm と 0.30 ppm O₃ との間で FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}低下の有意
32 差が認められた。O₃ の RV への有意な影響はみられなかった。肺容量による呼吸機能指標
33 への有意な影響、肺容量と O₃ 濃度との有意な交互作用は認められなかった。

34 呼吸代謝及び換気指標に関しては、両群とも O₃ 濃度上昇に伴う fR の上昇、V_T の低下が
35 認められ、ろ過空気と 0.30 ppm O₃ との間、0.18 ppm O₃ と 0.30 ppm O₃ との間に有意な変化
36 があつた。ろ過空気、0.3 ppm O₃ 曝露による変化に、群による有意な差はみられなかったが、
37 0.18 ppm O₃ 曝露による V_T 低下は小肺容量群の方が大容量群よりも有意に大きかった。 $\dot{V}O_2$

1 には O_3 の影響はみられず、 \dot{V}_E については大肺容量群で $0.30 \text{ ppm } O_3$ の影響が有意に大きか
2 った。

3 自覚症状に関しては報告数、咳の重度は両群とも O_3 濃度に依存して上昇したが、ろ過空
4 気曝露時よりも有意に上昇していたのは $0.30 \text{ ppm } O_3$ 曝露の時のみであった。両群の総症状
5 重度スコアは $0.30 \text{ ppm } O_3$ 曝露時の方がろ過空気、 $0.18 \text{ ppm } O_3$ 曝露時よりも有意に大きかった。
6 ろ過空気、 $0.18 \text{ ppm } O_3$ 曝露時の深吸気痛の重度を除き、肺容量による有意差はなかった。

7 本研究結果では、呼吸機能、運動時換気指標、呼吸代謝指標の O_3 に対する反応の肺容量
8 による有意な相違はみられなかった。しかし、本研究において $0.30 \text{ ppm } O_3$ 曝露に対する若
9 齢成人女性の FEV_1 の反応は両群平均で -23.6% となり、既報における O_3 総吸入用量が等し
10 い若齢成人男性の反応 -13.8% の約 2 倍であった。このため、呼吸機能低下率及び運動時呼
11 吸パターンの変化の性差は肺サイズの相違によるものではないと結論する。

12
13 Ying *et al.* (1990)は、 O_3 誘導性のメサコリン反応性亢進及び呼吸機能低下がシクロオキシ
14 ゲナーゼ阻害剤であるインドメタシンの投与によって変化するかどうか確認することを目
15 的とした研究を行った。18~31 歳の非喫煙者の健康な男性 13 人を被験者として、インドメ
16 タシン投与、プラセボ投与、投与物質無しの 3 種類の処置 (2 回/日×4 日及び O_3 曝露当日 1
17 回) を 2 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施した。処置後はいずれも 0.4 ppm
18 O_3 を 2 時間曝露した。 O_3 曝露中は、休憩 15 分と自転車エルゴメーターによる体表面積 1m^2
19 あたりの分時換気量 30 L/min の運動 15 分を反復した。曝露を実施する会場到着後、呼吸機
20 能測定、 $PC_{100}SRaw$ 評価を行い、90 分以上時間をおいて再度呼吸機能測定を実施した後、
21 O_3 を曝露した。曝露終了直後に呼吸機能測定、終了から 90 分後に $PC_{100}SRaw$ ($SRaw$ がベ
22 ースライン値から 100%上昇するのに要するメサコリン濃度) の評価を行った。

23 メサコリン反応性亢進の予防におけるインドメタシンの有効性評価という目的に照らし、
24 O_3 曝露前投与物質無しでの $PC_{100}SRaw$ が O_3 曝露後に 50%以上低下し、かつインドメタシ
25 ン投与後の血清中にインドメタシンが検出された被験者 7 人のデータについて分析を行っ
26 た。

27 O_3 曝露による $PC_{100}SRaw$ 変化率は、インドメタシン投与、プラセボ投与、投与物質無し、
28 それぞれ $-64.5 \pm 6.3\%$ 、 $-48.9 \pm 12.2\%$ 、 $-78.4 \pm 5.3\%$ でインドメタシン投与とプラセボ投与あるい
29 は投与物質無しとの間に有意差は認められなかった。一方、 O_3 曝露による FEV_1 変化率は
30 $4.8 \pm 3.7\%$ 、 $-19.2 \pm 6.3\%$ 、 $-20.7 \pm 7.5\%$ 、FVC 変化率は $-4.1 \pm 1.8\%$ 、 $-17.5 \pm 3.8\%$ 、 $-20.5 \pm$
31 3.4% で、インドメタシン投与時の FEV_1 、FVC の変化率はプラセボ投与時あるいは無投与
32 時よりも有意に低かった。

33 以上の結果から、 O_3 誘導の呼吸機能変化にはシクロオキシゲナーゼ産生物が一部介在し
34 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。

35
36 Aris *et al.* (1991)は、運動中の健康な被験者において呼吸機能及びメサコリン反応性への
37 O_3 曝露の影響が酸性ミストへの先行曝露によって増強されるという仮説を確かめるための

1 研究を行った。
2 O₃ 高感受性者のスクリーニングのため、21~39 歳の健康な非喫煙者 39 人に 0.20 ppm の
3 O₃ を 3 時間曝露した。曝露中、被験者はチャンバー内でトレッドミル、自転車エルゴメー
4 ターの両方または一方による換気量 40 L/min となる運動 50 分と計測/休憩 10 分を反復し
5 た。呼吸機能を曝露の 5~10 分前及び曝露中 50 分の運動直後に計測し、メサコリン反応性
6 (SRaw を 100%増加させるメサコリン濃度 PC₁₀₀) の評価は曝露前日午後と曝露終了 1 時間
7 以内に実施した。また、曝露前後に自覚症状質問票スコアを評価し、曝露中の運動期間 10、
8 40 分時点で fR、V_Tを調べた。その結果、21 人に FEV₁ の 10%以上の低下が、また、37 人
9 に FVC 低下が認められた。SRaw については 40%の被験者で 100%以上の上昇が認められ
10 た。FEV₁が 10%以上低下した O₃ 高感受性者 18 人において fR は 9.4±0.5 回/min(平均±SEM)
11 上昇し、V_Tは平均 0.38±0.02L 低下した一方、非感受性の被験者では fR は 4.2±0.5 回/分の上
12 昇、V_Tは 0.22±0.02L の低下がみられ、高感受性者とは有意な差があった。また、高感受性
13 者の fR 変化と V_T変化は負の相関関係 (r=0.55、p<0.03) があり、FEV₁ 変化と SRaw 変化と
14 は弱い負の相関傾向があった (r=-0.25、p>0.5)。メサコリン反応性については、高感受性者
15 の方が非感受性者よりも有意に高かった (低感受性者 PC₁₀₀ 平均±SEM=18.67±4.54mg/mL、
16 高感受性者 2.95±0.80 mg/mL)。

17 高感受性者のうち 10 人 (男性 6 人、女性 4 人。21~31 歳) に HNO₃ 含有ミスト、H₂O ミ
18 スト、空気のいずれかを 2 時間曝露し 1 時間の休憩後、0.20 ppm O₃ を 3 時間曝露する連続
19 曝露を計 3 回、2 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施した。ミストまたは空
20 気の曝露中、及び O₃ の曝露中はスクリーニング時と同様の反復運動を行い、呼吸機能、メ
21 サコリン反応性、自覚症状スコア、fR、V_T の評価についてもスクリーニング時と同様に行
22 った。ミストまたは空気曝露の前後で FEV₁、FVC、SRaw、自覚症状スコアに変化はなかつ
23 た。O₃ 曝露中には FEV₁、FVC の低下が進行したが、先行曝露がミストの場合の FEV₁ 低下
24 は、空気の場合よりも小さく (平均±SEM として、H₂O : -17.1±3.7%、HNO₃ : -18.0±4.3%、
25 空気 : -26.4±5.3%)、先行曝露が H₂O ミストと空気間の比較でのみ有意な差があった。FVC
26 についても先行曝露がミストの方が空気より低下が小さい傾向にあったが (平均±SEM とし
27 て、H₂O : -13.6±2.8%、HNO₃ : -13.6±4.2%、空気 : -19.9±4.7%)、有意差はなかった。SRaw、
28 メサコリン反応性、症状スコア、fR、V_T に先行曝露による有意差はなかった。先行曝露の
29 種類によらず FEV₁ 変化と FVC 変化との間には高い相関 (R=0.82~0.97) がみられた。fR
30 変化と V_T 変化との間の負の相関は、先行曝露が空気の場合は高かったが (R=0.88)、ミス
31 トでは有意ではなかった。FEV₁ 変化と SRaw 変化との相関関係は弱かった。

32 これらの結果は、HNO₃ または H₂O のミストへの先行曝露によって O₃ 誘発の呼吸機能低
33 下が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
34 被験者においてメサコリン反応性が亢進していることから、健常な無症状の運動選手でさ
35 えも、気道過敏性の亢進が 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。

36

37 Emmons *et al.* (1991) は、禁煙による気道反応性の変化を調べることを目的とした研究を行

1 った。被験者は24～58歳の健康な喫煙者34人（男性8人、女性26人）で、そのうち18人
2 に0.40 ppmのO₃（曝露群）を、性別、年齢、喫煙歴、呼吸機能をマッチングした対照群16
3 人にはろ過空気を、それぞれ2時間曝露した。曝露開始90分後から5分間、自転車エルゴ
4 メーターによる150 kpm/minの運動を行い、曝露前後に呼吸機能（FVC、FEV₁、MMF）の
5 測定及び主観的症状の調査を実施した。6ヶ月間の禁煙に成功した曝露群9人、対照群6人
6 には、禁煙前と同様の曝露を再度実施した。

7 禁煙前のO₃、ろ過空気の曝露による変化率はそれぞれMMF: +0.27±5.3%、+4.99±3.4%、
8 FEV₁: -2.72±2.2%、+2.53±4.2%、FVC: -3.56±2.6%、-1.24±3.2%で、O₃とろ過空気と
9 の有意な差は認められなかった。禁煙後の曝露前のベースライン値は禁煙前と比較し、禁煙
10 に成功した15人全員の平均としてFEV₁は2.6%、MMFは22.9%上昇し、MMFの上昇は有
11 意であった。禁煙後、体重の増加が認められたが、FVC、ERVとの関連は認められなかつ
12 た。

13 禁煙前後で曝露群の気道反応を比較すると、禁煙前はO₃曝露によるFVC、FEV₁、MMF
14 の有意な変化はなかったが、禁煙後にはO₃への感受性が亢進し、MMFはO₃曝露後に曝露
15 前と比較し22.5%の有意な低減（3.86±1.32から2.99±0.94 L/s）がみられた。FEV₁は曝露に
16 よって低減したが有意ではなく、FVCはほぼ変化がなかった。禁煙後のMMFベースライ
17 ン値上昇とO₃曝露による低下との間には相関が認められ（r=0.88）、MMFベースライン上
18 昇の大きい被験者はO₃曝露によるMMF低下も大きかった。なお、禁煙のできなかった5
19 人について6ヶ月後の呼吸機能を調べた結果、ベースライン値の有意な変化はみられず、O₃
20 曝露に対する呼吸機能反応も認められなかった。

21 対照群においては、ろ過空気曝露前後で禁煙前3%、禁煙後12%のMMF低下がみられた
22 が、有意な差ではなく、FVC、FEV₁は禁煙前、禁煙後ともに有意な変化はみられなかつた。

23 快適感（乾性の咳、眩暈の増加で評価）については、禁煙前にはO₃、ろ過空気の曝露に
24 よる有意な変化は報告されなかったが、禁煙後にはO₃曝露による快適感の概ね有意な低下
25 が認められた。

26 以上の結果から、無症状の喫煙者においてO₃への呼吸機能の反応及び症状の感受性は抑
27 制されている、あるいは存在しないこと、6ヶ月の禁煙と呼吸機能の改善の後にO₃への気
28 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
29 露に対する一般的な反応であるものの、6ヶ月の禁煙では回復しなかった。

31 Horvath *et al.* (1991)は、健康な成人で平均37.2歳、30～43歳の男性6人と女性5人の非喫
32 煙者11人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。被験者に対して、ろ過空気の
33 単回曝露と0.080 ppm O₃の2日間の反復曝露を無作為順に1週間以上あけ行った。11人の
34 被験者のうち、ろ過空気の単回曝露とO₃反復曝露1日目の参加者は11人、O₃反復曝露2
35 日目の参加者は8人であった。曝露時間は6.6時間であり、曝露中に50分間の運動と10分
36 間の休憩を繰り返す間欠運動（昼食休憩30分間）を行い、分時換気量を35～38 L/minとし
37 た。観察は、曝露直前と曝露期間内の1時間毎に行い、呼吸機能（FVC、FEV_{0.5}、FEV₁、FEV₃、

1 FEF_{25-75%}、PEF、MVV) を測定し、呼吸器の臨床症状を観察した。O₃ 曝露 1 日目では FVC
2 と FEV₃ 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。

3
4 Keefe *et al.* (1991) は、健康な男性を対象として、O₃ 曝露による末梢気道への潜在的な急
5 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。被験者は健康な 18~35 歳の男性
6 22 人であり、1 年以内に喫煙歴がなく、それ以前にも喫煙量は 0.2 箱/年未満であった。被験
7 者は急性及び慢性心肺疾患、花粉症、喘息、最近の呼吸器感染症、ウイルス性疾患の罹患は
8 なかった。曝露時間は 1 時間であり、それぞれ 2 週間以上の間隔をあけて清浄空気及び 0.4
9 ppm O₃ の単回曝露を二重盲検で順序無作為に実施した。曝露中、換気量が 20 L/min/m² とな
10 るよう負荷を設定したトレッドミルによる運動を行った。曝露前または曝露直後にスパイ
11 ロメトリーによる FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の測定、プレチスモグラフィによる Raw、sRaw の
12 測定を実施した。また運動開始 10 分後及び終了 10 分前に分時換気量 (\dot{V}_E)、呼吸数 (f)、
13 V_T、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、HR を測定した。エアロゾル分散試験は曝露前後に実施し、呼気の最大エ
14 アロゾル濃度の 1/2 における体積幅 (HW)、吸気と呼気のエアロゾルピーク濃度比 % 値 (PR)、
15 体積変化 (VS)、回収エアロゾル割合 (RC) を測定した。なお V_T を 2L に保ちながら、3 種
16 類の深度 (深度 A : FRC から清浄空気 1.6L の注入後、深度 B : FRC から清浄空気 1.2L 注入
17 後、深度 C : RV から清浄空気 1.2L 注入後) で O₃ 曝露の影響を評価した。

18 呼吸数、FEV₁、FVC、FEF_{25-75%} は清浄空気曝露に比して O₃ 曝露で有意に低下していたが、
19 \dot{V}_E 、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ 、HR、Raw、sRaw、V_T は有意な変化はなかった。

20 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
21 に増加した。また PR 及び 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
22 全ての深度で有意な変化はみられなかった。O₃ 曝露によるボーラス分散の変化と呼吸機能
23 の変化の相関関係について検討した結果、深度 B 及び C において HW と FVC に弱い相関
24 がみられた。なお Raw 及び sRaw では HW との相関はみられなかった。

25 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
26 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
27 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
28 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
29 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。

30
31 McDonnell *et al.* (1991) は、健康な 18~30 歳の成人男性の非喫煙者 38 人を対象として、濃
32 度を制御した曝露実験を行なった。28 人 (平均 24.7 歳) の被験者は、清浄空気と 0.08 ppm
33 の O₃ に、それぞれ 6.6 時間曝露した。その他の 10 人 (平均 25.2 歳) の被験者は、清浄空
34 気、0.08 ppm 及び 0.10 ppm の O₃ に、それぞれ 6.6 時間曝露した。各曝露には 2 週間以上
35 の間隔を設けた。曝露中に間欠運動 (トレッドミルを 25 分、自転車エルゴメーターを 25 分、
36 休憩 10 分を 6 回繰り返す) を行い、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とした。曝
37 露の前、曝露中 1 時間毎、最後の運動終了直後に呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、PEF)

1 の測定と症状（咳、深吸気時胸痛、息切れ）を調査した。曝露の前、曝露中3時間目の運動
2 後、最後の運動終了直後に SRaw を測定し、最後の運動終了 30 分後に PC₁₀₀（SRaw を倍に
3 するのに必要なメサコリン濃度）を測定した。FEV₁ と PC₁₀₀ は、0.08 ppm の O₃ 曝露により
4 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つ
5 た。FEV₁ は、曝露期間が進行すると共に低下した。0.10 ppm の曝露でも、結果はほぼ同様
6 であつた。FVC、FEV₁ とともに、曝露期間の反応パターンは 0.08 ppm とほぼ同様であつた。
7 濃度-反応関係が観察された。

8
9 Molfino *et al.* (1991)は、アトピー性喘息患者において、低濃度の O₃ 曝露による気道のアレ
10 ルゲン反応が亢進するか否かを確かめることを目的とした研究を行った。

11 被験者は 21~64 歳の季節的な喘息症状のある、ブタクサまたは芝に対する皮膚テストが
12 陽性の軽度、安定的なアトピー性喘息患者 7 人（男性 4 人、女性 3 人）であり、過去喫煙者
13 1 人を含め非喫煙者である。各被験者に対し、(i) 空気曝露後プラセボ吸入、(ii) 0.12 ppm
14 O₃ 曝露後プラセボ吸入、(iii) 空気曝露後アレルギー吸入、(iv) 0.12 ppm O₃ 曝露後アレ
15 ルゲン吸入の 4 種類の曝露を (iv) の O₃-アレルギーを最後とし（1 人を除く）、(i) ~ (iii)
16 については無作為順に、単盲検で 1~36 週間の間隔を空けて実施した。O₃ または空気の曝
17 露時間は 1 時間で、その間、被験者は曝露チャンバー内で安静にしていた。アレルギーにつ
18 いては O₃ または空気の曝露後、FEV₁ を 15%低下させるアレルギー量（アレルギー PC₁₅）
19 を求め、呼吸機能を O₃ または空気の曝露前及びアレルギーまたはプラセボ吸入の 10 分後
20 から 6 時間後まで測定した。また、O₃ または空気の曝露前日及び翌日にメサコリンチャレ
21 ンジを実施し、FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度（メサコリン PC₂₀）、VC の 40%の時
22 の流量を 40%低下させるメサコリン濃度（メサコリン PC_{40V_{40p}}）を求めた。

23 その結果、O₃ 曝露による FEV₁ の有意な変化、曝露前日と比較した曝露翌日のメサコリン
24 PC₂₀、PC_{40V_{40p}} の有意な変化は認められなかった。空気曝露後のアレルギー PC₁₅ の平均値
25 ±SD は 0.013±0.017 mg/mL、O₃ 曝露後は 0.0056±0.0062 mg/mL (p= 0.041)、空気、O₃ 曝露後
26 のメサコリン PC_{40V_{40p}} はそれぞれ 0.011±0.014 mg/mL、0.0053±0.0059 mg/mL (p=0.032) で
27 O₃ 曝露による有意な低下が認められた。

28 アレルギー吸入から 1 時間以内の FEV₁ 低下は、空気曝露後の方が O₃ 曝露後よりも大き
29 かったが、有意な主影響は認められなかった。いずれの曝露でも、変化の平均はゼロと有意
30 な差はなかった。アレルギー吸入から 3~6 時間後の FEV₁ の 15%低下という遅発反応が空
31 気曝露後、O₃ 曝露後、それぞれ 3 人に認められた。

32 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 O₃ はアトピー性喘息患者の
33 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
34 ン値が変化した結果とは考えられない。

35
36 Schelegle *et al.* (1991)は O₃ 曝露後の気道の好中球の経時的な増加率と呼吸機能低下が関連
37 を調べることを目的とした。呼吸機能低下が大きいほど好中球の増加率が高く、O₃ 曝露に

1 よる気道損傷のリスクが高くなると仮説を立てた。O₃曝露に対して感受性（FEV₁の低下率
2 を指標）が異なる5人を被験者とした。O₃曝露後の呼吸機能変化及びBALF中の好中球の
3 経時的な増加率を調べた。

4 被験者は、健康な男性20人とし、0.35 ppmのO₃を60 L/minの連続運動下で1時間曝露
5 させた。曝露後のFEV₁低下率 <8%、8~15%、15~21%、21~28%、28%<のそれぞれか
6 ら各1人、合計5人を選択した。被験者はろ過空気1時間曝露と曝露後1時間以内のBALF
7 採取、0.30 ppmのO₃を1時間曝露と曝露後1時間以内、6時間、24時間のいずれかの時点
8 でのBALF採取の計4回の試験を、2週間以上の間隔を空けて無作為順、単盲検で実施し
9 た。曝露中は60 L/minの連続運動を行った。BALF採取時に気管支鏡で気道の紅斑を観察し
10 た。BALFは近位気道（PA）、遠位気道肺胞表面（DAAS）に分けて調べ、両者を統合した全
11 BALFについても調べた。FVC、FEV₁、S_{Raw}を曝露前と曝露後のBALF採取前に測定し、
12 曝露開始から5、15、30、45、60分時点でHR、V_T、V_E、f_R、症状（咳、深吸気時の胸の
13 不快感、喉の違和感、息切れ、全体的な症状評価を被験者自身が0から40のスケールで評
14 価したもの）を調べた。

15 O₃曝露直後のFVC、FEV₁は、ろ過空気と比較し有意に低下し（平均±SDとして、FVC O₃:
16 -12.0±13.1%、ろ過空気2.7±2.3%。FEV₁ O₃:-12.8±10.3%、ろ過空気4.3±1.8%）、曝露6、24
17 時間後には曝露直後より有意に低下（FVC 6、24時間後：0.4±3.2%、-1.4±1.55%。FEV₁ :-
18 1.1±2.1%、-1.7±2.5）し、ろ過空気との比較では有意差はみられなかった。S_{Raw}はO₃曝露
19 直後には、ろ過空気と比較し有意に上昇（O₃:68.6±51.2%、ろ過空気：13.6±18.6%）してい
20 いた。6時間後には上昇していたが（35.1±42.1%）、ろ過空気との有意差はなく、24時間後
21 には有意に低下していた（-35.2±18.2%）。これは、FEV₁、FVCとは異なる時間経過を辿った。
22 症状スコアについては、曝露直後にピークがあり、6、24時間後と徐々に低下した。

23 気道内の紅斑の観察では、O₃曝露の1時間後に重度の紅斑が気管、主気管支、亜区域気
24 管支で認められた。6時間後には主気管支遠位末端と亜区域気管支のみに認められ、24時間
25 後には1人を除き概ね消失し亜区域気管支に残るのみであった。

26 BALF中の総細胞数、リンパ球の割合、マクロファージの割合は、PA、DAAS、BALF全
27 体のいずれにおいても採取時点に関わらずO₃曝露による有意な影響はなかった。PA、DAAS、
28 BALF全体の好中球の割合はO₃曝露により有意に上昇していた。DAASではO₃曝露6、24
29 時間後の好中球の割合は、ろ過空気曝露後、O₃曝露1時間後と比較して有意に上昇（ろ過
30 空気:1.1±0.9、O₃1時間後:1.8±0.9、6時間後:4.7±1.4、24時間後:5.1±2.6）していた。BALF全
31 体の好中球の割合はO₃曝露6、24時間後に有意に上昇した（6時間後:7.6±2.0、24時間
32 後:5.8±2.7）。PAではO₃曝露1時間後にはろ過空気と比較して有意に上昇し（ろ過空気:1.1±1.1、
33 O₃1時間後:3.7±2.7）、6時間後にピークに達し（16.5±7.0）、24時間後にはベースラインに戻
34 る方向だった（9.2±3.4）。6時間後の観察値は1時間後、24時間後と有意に大きかった。PA
35 における好中球の割合は6、24時間時点で、DAASまたはBALF全体より有意に上昇して
36 いたが、DAASにおける好中球はBALF全体と比較し有意な差はみられなかった。タンパ
37 ク質については、PAにおいて曝露6時間後の濃度はろ過空気曝露後、O₃曝露1時間後、24

1 時間後と比較し上昇しており、同時点の DAAS、BALF 全体と比較し有意に上昇していた。

2 O₃ 曝露直後の O₃ 誘導 FEV₁ 低下最大値と、O₃ 曝露 1、6、24 時間後の PA、DAAS におけ
3 る好中球反応を回帰分析した結果、有意な相関は認められなかった。FEV₁ 低下最大値と O₃
4 曝露 6 時間後の PA の好中球割合のピーク値との間には負の相関がみられた (r=0.813、
5 p<0.10)。

6 以上の結果から、急性の気道好中球増加のピークは曝露後 6~24 時間の間にあり、近位
7 BALF サンプルは小気道の急性炎症を BALF 全体よりもよく表していることが示された。ま
8 た O₃ 感受性が低い被験者の方が気道の好中球の増加率が高い可能性が示唆された。

9 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
10 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
11 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
12 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
13 ことを示唆している。

14
15 Hazucha *et al.* (1992)は、C (O₃ 濃度) × T (曝露時間) × V (換気量) で表される曝露量の
16 評価において、換気量や曝露時間よりも濃度に重点を置く傾向があるとし、O₃ の濃度や曝
17 露のパターンにかかわらず、同じ O₃ 曝露量ならば同じ呼吸器系反応を引き起こすという仮
18 説を立てて実験を行った。健康な成人 (20~35 歳) の男性の非喫煙者 (過去 5 年間は喫煙
19 していない、アレルギー性鼻炎や喘息、慢性呼吸器疾患、心疾患ではない、普段、高濃度の
20 大気汚染物質の曝露を受けていない) 23 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なっ
21 た。各被験者に対して清浄空気曝露、O₃ 曝露を一定濃度とした定常曝露、O₃ を経時的に濃
22 度を変化させた三角波曝露を行った。それぞれの曝露の間隔は少なくとも 7 日は空けた。曝
23 露時間は 8 時間であった。三角波曝露では、最初の 4 時間で O₃ 濃度を 0.00 ppm から 0.24
24 ppm まで上げ、次の 4 時間で 0.00 ppm まで下げる曝露方法であり、平均濃度は 0.12 ppm で
25 あった。曝露中に間欠運動 (曝露中 30 分間の運動と 30 分間の休憩を交互に繰り返す) を行
26 い、分時換気量を 40 L/min とした。曝露中 1 時間毎に呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁%, FEF₂₅₋
27 75%)、分時換気量 (\dot{V}_E)、V_T、呼吸数 (fB)、HR、 $\dot{V}O_2$ 、 $\dot{V}CO_2$ を測定し、曝露前と曝露終了
28 後に呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₁%, FEF_{25-75%})、Raw、SRaw、症状を観察した。その結果、
29 O₃ への 8 時間曝露による呼吸機能 (FVC 及び FEV₁) の反応パターンは、相互に統計学的な
30 有意差が認められた。例えば FEV₁ を比較すると、清浄空気-O₃ 定常曝露、清浄空気-O₃ 三
31 角波曝露、O₃ 定常曝露-O₃ 三角波曝露には統計学的な有意差が認められた (それぞれの P
32 値は、0.017、0.002、P=0.037)。O₃ 定常曝露では、初めの 4~5 時間で、FVC、FEV₁、FEF₂₅₋
33 75%の減少がみられた。しかし、O₃ 三角波曝露では、O₃ 濃度の最大値が 4 時間後であったに
34 も関わらず、FEV₁%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 (ppm×L×h
35 r) を計算したところ、FEV₁ の反応パターンと類似しており、FEV₁%変化量は 4 時間の累積
36 移動平均と最も良い相関 (R² = 0.920) がみられた。結論としては、O₃ 曝露と呼吸機能・
37 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、

1 単純に一般化できないとしている。低濃度の O₃ 曝露においては、呼吸器系への影響の主な
2 要因は、平均曝露率 (ppm×L×h⁻¹) であるとしている。

3
4 Aris *et al.* (1993b)は、O₃ が気道に損傷及び炎症を生じさせるとの仮説を検証することを目
5 的に研究を行った。被験者は21～39歳の健康な非喫煙者18人(男性14人、女性4人)と
6 した。被検者は、心臓や肺の既往歴、実験開始前6週間の呼吸器系感染症罹患、1週間以内
7 のテオフィリン、吸入βアドレナリン作動薬、抗ヒスタミン剤、プロスタグランジン阻害
8 剤、ビタミンC、Eの服用、4時間以内のコーヒー、お茶、ホットチョコレートの飲用は無
9 かった。O₃の曝露時間は4時間とし、18人中4人は0.20 ppmのO₃のみ曝露、6人はろ過空
10 気のみ曝露、8人は無作為な順で5週間の間隔をあけて両方を単盲検で曝露した。曝露中、
11 トレッドミル、自転車エルゴメーターの一方または両方による分時換気量40 L/minの運動
12 50分と呼吸機能(SRaw、FEV₁、FVC)計測及び休憩10分とを反復した。呼吸機能の計測
13 は曝露開始前にも行った。各運動期間の開始10、40分時点で呼吸数(fR)、V_Tを測定し、
14 曝露前後に呼吸器症状、呼吸器に関連しない症状の自己評価を行った。曝露終了から18時
15 間後にBALF及びPALFを採取し、気管支生検を行った。

16 O₃曝露とろ過空気曝露で比較した結果、曝露前後の呼吸機能(FEV₁、FVC、sRaw)の変
17 化率には、各々FEV₁ (+1.1 vs -10.2%)、FVC (-1.0 vs -8.7%)、sRaw (11.4 vs 37.1%)と有
18 意な差(p<0.0005)があり、O₃曝露によりfRは有意に上昇し(11.8 vs 4.9回/分)、V_T低下
19 幅(345 vs 125 mL)は大きくなった。また、12の自覚症状に関するスコアは、O₃曝露の方
20 がろ過空気曝露よりも有意に高く、その要因としては呼吸器症状のスコアが高いことによ
21 るものであった。

22 PALF中の総細胞数、好中球数、上皮細胞数、LDH濃度、IL-8濃度、BALF中の好中球の
23 割合、LDH、総タンパク質、アルブミン、フィブロネクチン、GM-CSF、α1-アンチトリプシ
24 ンの濃度はO₃曝露後の方がろ過空気曝露後よりも高い値を示した。

25 個人毎のFEV₁低下率とBALF中の好中球の割合との間には負の相関がみられた。一方、
26 FEV₁低下率とLDH、総タンパク質、アルブミン、フィブロネクチン、IL-8、GM-CSFとの
27 間には有意な関連はみられなかった。スパイロメトリの検査結果と炎症を反映する細胞的、
28 生化学的指標との相関は乏しいことが示された。気管支生検の標本からは、O₃曝露によっ
29 て誘導された好中球の気管支組織への浸潤が認められた。

30 以上の結果から、大気環境濃度のO₃の吸入は健康なヒトの気道に損傷や炎症を生じさせ
31 ることが示された。

32
33 Foster *et al.* (1993)は、O₃曝露が領域内換気を変化させるという仮説について試験し、直径
34 3.5 μm粒子エアロゾルの全気道及び領域別の沈着効率がO₃曝露によって向上するか否かを
35 定めることを目的とした研究を行った。26.7±7歳の健康な非喫煙男性で、FVC、FEV₁、FEV₃
36 が予測値の98%であった被験者9人にろ過空気、0.33 ppm O₃を4～7日の間隔を空けて無
37 作為順にそれぞれ2時間曝露した。曝露中は休憩15分と600 kpm/minの自転車エルゴメー

1 ターによる運動15分を反復した。曝露直後に呼吸機能及び肺容積を測定すると共に、 ^{133}Xe 、
2 直径 $3.5\mu\text{m}$ の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ラベル付 Fe_2O_3 粒子エアロゾルを吸入させ、 γ カメラによる画像から吸
3 入した時点と平衡に達した時点における肺全体及び肺上部、中部、下部の各領域の ^{133}Xe 、
4 エアロゾルのカウントをそれぞれ求めた。 ^{133}Xe 、エアロゾルのカウントの各領域対全肺比
5 の吸入時対平衡時比を各領域の換気指標、粒子分布指標とする。また、曝露終了24時間後
6 のエアロゾル沈着から肺遠位領域保持率を求め、吸入エアロゾルと呼出エアロゾルから沈
7 着率を求めた。

8 O_3 曝露後、FVC はベースラインの93%に有意に低下し、IC は平均15%低下した。MMF
9 は O_3 曝露後に平均 0.56L/s 低下し、ろ過空気曝露後の平均 MMF から18%低下したが、FRC
10 はろ過空気でも O_3 でも同程度であった。

11 ^{133}Xe と γ カメラで評価した左右の肺中のガス容積の比は O_3 曝露後0.85、ろ過空気曝露後
12 0.90 で、 O_3 の影響はなかった。ろ過空気曝露後の垂直方向のガス容積分布は中部肺領域が
13 最も多く(43%)、上部、下部肺領域の分布はそれぞれ26%、31%で、 O_3 曝露後の分布も同
14 様であった。

15 領域内換気について、最初の ^{133}Xe 吸入後、平衡後の左右肺領域への ^{133}Xe 輸送に O_3 は影
16 響しなかった。一方、肺垂直方向の Xe 分布は、肺領域間で明確な差があった。9人中7人
17 では O_3 曝露によって上部、中部領域の Xe 換気指標はろ過空気と比較して8%、6%上昇し、
18 下部では14%低下し、いずれも有意な変化であった。残り2人は、ろ過空気曝露後の中部、
19 上部領域の換気指標は肺基底の換気指標より大きくなったが、 O_3 曝露後には逆に基底部で
20 上昇した。

21 エアロゾル吸入による肺への粒子沈着については、ろ過空気曝露後と O_3 曝露後で類似し
22 ており、左右肺の粒子カウントと総カウントの比は、ろ過空気曝露後には0.90、 O_3 曝露後
23 には0.87であった。ろ過空気、 O_3 の曝露終了24時間後の粒子負荷は、曝露直後の沈着に対
24 し、それぞれ $51.6\pm 7.6\%$ 、 $46.8\pm 7.4\%$ であり、これは気管気管支と肺泡領域の間のエアロゾ
25 ル沈着分布が O_3 曝露によって変化しないことを意味している。垂直分布については、上部
26 領域で粒子分布指標が最低、中部領域で最高となった。 O_3 曝露後の指標はろ過空気と比較
27 し、肺中部領域ではわずかだが有意に上昇し、上部領域では低下の傾向がみられたが有意で
28 はなく、肺基底部では差がなかった。エアロゾル沈着率はろ過空気曝露後は平均80.4%、 O_3
29 曝露後は84.0%で、有意差があった。

30 肺の総粒子沈着率は概ね換気と密接に関連するが領域機能指標とエアロゾル沈着との相
31 関はみられなかった。しかし、MMF は換気の領域分布と関連し、 O_3 曝露後の換気指標は肺
32 中部領域で上昇し、この変化と O_3 による MMF 低下との関連がみられた ($r=0.76, p<0.05$)。

33 以上の結果から、短期 O_3 曝露は健康者の呼吸機能、領域機能を変化させ、肺吸入エアロ
34 ゾルの総負荷及び領域内負荷を増加させることが分かった。この結果は、オキシダント汚染
35 のある状況で、実験室で生成したエアロゾル、大気中浮遊粒子状物質が同様に肺の特定領域
36 に選択的に沈着するかもしれないという点で重要である。

37

1 Fox *et al.* (1993)は、月経周期中、プロゲステロン濃度が異なる卵胞期及び黄体期における、
2 O₃ 曝露による若い成人女性の呼吸機能低下への影響を調査した。被験者は、定期的に有酸
3 素運動を行っており、正常な卵巣機能及び呼吸機能を有し、アレルギーがない非喫煙者の健
4 康な女性 (26.9±5.3 歳) 9 人とした。曝露時間は 1 時間であり、2~4 回の各月経周期中の卵
5 胞期と黄体期それぞれにおいて、ろ過空気曝露と 0.30 ppm の O₃ 曝露を無作為順に実施し
6 た。曝露中、換気量が約 50 L/min となるように運動を行った。曝露前後に呼吸機能検査を
7 行った結果、O₃ 曝露による、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}低下は、ろ過空気曝露と比べて有意に大
8 きかった。O₃ 曝露による FEV₁ と FEF_{25-75%}の低下は、卵胞期の方が黄体期よりも有意に大き
9 かった。この結果から、若い成人女性は、月経周期中、卵胞期の方が黄体期よりも O₃ 曝露
10 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
11 の増加による抗炎症効果が関連していると考えられる。

12

13 Gerrity *et al.* (1993)は、O₃ 曝露後の粘液線毛輸送の経時変化を調べた。18~35 歳の健康な
14 非喫煙者 15 人 (男性 5 人、女性 10 人) を被験者として、清浄空気及び 0.40 ppm の O₃ を無
15 作為順、単盲検でそれぞれ 1 時間曝露した。曝露中は体表面積 1m² あたり 20 L/min となる
16 負荷でトレッドミルによる連続運動を行い、曝露直前と曝露終了直後、90 分後及び 24 時間
17 後に呼吸機能 (FVC、FEV₁、Vtg、Raw、sRaw) 及び咳の重症度に基づくスコアを調べた。
18 曝露終了 90 分後の呼吸機能測定の終了後に ^{99m}Tc ラベル Fe₂O₃ 粒子エアロゾルを吸入させ、
19 γ カメラを用いて粒子保持率を 186 分間測定し、曝露終了 24 時間後に再度測定を行い、保
20 持率推移曲線を作成して曲線下面積 (AUC) 及び平均保持時間 (MRT) を求めた。

21 O₃ 曝露により FEV₁、FVC は有意に低下し、sRaw は有意に上昇した。曝露終了 90 分後、
22 FEV₁、FVC の回復がみられたものの依然として曝露前よりも有意に低かった一方、sRaw は
23 曝露前との差はなくなっていた。24 時間後には呼吸機能はすべて曝露前のレベルに戻って
24 いた。咳のスコアについては曝露直後に有意に上昇したが、90 分後には曝露前のレベルに
25 戻った。O₃ 曝露終了 2、3、24 時間後の全肺、気管気管支の粒子保持率はいずれも O₃ と清
26 浄空気と有意差はなく、AUC、MRT にも有意差はなかった。

27 以上の結果から、O₃ 曝露の 2~5 時間後の観察では粘液線毛クリアランスへの O₃ の影響
28 は認められなかった。

29

30 Hazbun *et al.* (1993)は、O₃ が気道における中性エンドペプチダーゼ活性を減少させ、その
31 結果、サブスタンス P のような神経ペプチドの濃度を増加させるという仮説を検証するた
32 め、調査を行った。被験者は 22~30 歳の健康な非喫煙者の男女 7 人 (男性 5 人、女性 2 人)
33 である。被験者の背景因子として病歴、身体検査及び血液凝固異常を評価している。なお、
34 O₃ 曝露前 6 週間以内に上気道感染症に罹患した者はいなかった。曝露時間を 1 時間とし、
35 まずは被験者をろ過空気に曝露した。次に、平均 25 日 (14~44 日) 間隔を空けた後、0.25
36 ppm の O₃ に曝露した。曝露中、換気量が体表面積 1m² あたり 30 L/min になるように負荷を
37 設定した自転車エルゴメーターによる 1 時間の連続運動を行い、呼吸機能を O₃ 曝露前後に

1 測定した。また、ろ過空気、O₃それぞれの曝露直後に AL、BALF 及び血液を採取した。AL、
2 及び BALF 中の総タンパク質を定量し、細胞分画については BALF のみ組成を調べた。な
3 お、SP、酸化的フリーラジカル反応のマーカである 8-epi-PGF_{2α}及び補体フラグメント(C3a、
4 C5a)については、AL、BALF 及び血漿中の濃度を定量し、LTB₄については BALF 中の濃度
5 を定量した。

6 O₃曝露前後で FVC 及び FEV₁はそれぞれ 10.7±1.2%、12.4±1.9% (平均±SEM) 減少し、
7 O₃曝露後の自覚症状として、深吸気が困難との訴えがあった。BALF 中の総タンパク質濃度
8 は O₃曝露後にろ過空気曝露と比べて有意に増加した (p<0.05) が、AL 中の総タンパク質濃
9 度に有意差はなかった。メディエーターの分析では AL 中のサブスタンス P 及び 8-epi-PGF_{2α}
10 は O₃曝露によりろ過空気曝露と比べて有意に増加し (p<0.05)、サブスタンス P と 8-epi-
11 PGF_{2α}の間には有意な相関があった (r²=0.89, P<0.05)。BALF 中の C3a は O₃曝露後の方が
12 ろ過空気曝露後と比べて有意に高かった (p<0.05) が、C5a は BALF、AL、血漿中において
13 も変化はなく、また、血漿中のメディエーターはいずれも変化はなかった。

14 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
15 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・活性の増
16 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。

17

18 McDonnell *et al.* (1993)は、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
19 人特性を検討した。被験者は健康な 18~32 歳の非喫煙白人男性で、過去 10 年に米国 EPA
20 臨床研究施設において実施した 5 つの臨床研究の参加者 290 人である。喘息または慢性疾
21 患の病歴がある者、過去 6 週間以内に急性上気道感染症があった者、または最近投薬を受け
22 た者は、被験者から除外された。0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm のいずれかの濃度の O₃
23 に 15 分間の休憩と 15 分間の重負荷運動を繰り返し 2 時間曝露を行った。運動時のターゲ
24 ット換気量 $\dot{V}_E = 35 \text{ L/min/m}^2$ である。曝露前、曝露直後の FEV₁を測定して O₃への FEV₁の
25 反応を曝露前の最大 FEV₁と曝露後の最大 FEV₁の差の絶対値 (DELFEV₁) として求めた。
26 分時換気 (\dot{V}_E)、V_T、呼吸数を 15 分間の運動中に測定した。各被験者は参加前に、病歴ア
27 ンケートと MMPI ミネソタ多面人格目録に回答し、身体検査、アレルギー皮膚検査、血液
28 学的及び血清化学スクリーニング検査を受けた。被験者の一部は、環境曝露と呼吸器病歴に
29 関する追加の質問票への回答、または、採血し、ビタミン E、グルタチオン、グルタチオン
30 レダクターゼ、及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PDH) の血清レベルを測定
31 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
32 フィットネス (Cardiovascular fitness)、換気や呼吸パターンの測定値、呼吸器系の既往歴及
33 び環境や職業曝露歴に関する要素、MMPI ミネソタ多面的人格目録の臨床尺度、血算や臨床
34 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
35 統計学的特性、曝露季節を含む因子の寄与を調査した。

36 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
37 析 (Exploratory data analysis) と検証的データ解析 (Confirmatory data analysis) を行った。探

1 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
2 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
3 索的解析群での解析の結果、O₃、年齢、及びその他 6 つの変数（ベースライン FVC、MMPI
4 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、
5 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
6 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 31% を説明し、
7 年齢がさらに 4% を説明した。O₃ と年齢を含めたモデルは、濃度が 0 以外のすべての O₃ 濃
8 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
9 も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 歳及び 30 歳の被験
10 者の FEV₁ の低下をそれぞれ 1.07 及び 0.47L と予測した。

11 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 O₃ に対す
12 る反応が鈍かった。

13

14 Seal *et al.* (1993) は、性別、人種の違いによる O₃ への反応の相違の有無を定め、相違する
15 場合には性別-人種毎の濃度-反応曲線を作成することを目的として、健康で 5 年以内に 1 箱・
16 年を超える喫煙の無い、18~35 歳の白人及び黒人の男女計 372 人を被験者にした研究を行
17 った。白人男性、白人女性、黒人男性、黒人女性の 4 グループで、それぞれ被験者を 0.0、
18 0.12、0.18、0.24、0.30、0.40 ppm の 6 種類の O₃ 濃度のいずれか 1 濃度に二重盲検で無作為
19 に割りあてた（各グループ、各濃度 15~17 人）。曝露時間は 2.33 時間で、曝露開始から 2 時
20 間、休憩 15 分と体表面積 1m² あたり 25 L/min のトレッドミルによる運動 15 分を反復した。
21 曝露前後に呼吸機能を測定し FEV₁ 及び SRaw を求めた。また、曝露前と曝露終了 30 分後
22 に自覚症状を調べ、咳の程度に基づくスコアを定めた。

23 曝露前後の FEV₁、SRaw、咳スコアの変化率について順位に基づく分散分析を行った結果、
24 FEV₁、咳スコアの変化率に対する O₃ 及びグループの影響は有意であったが、グループと O₃
25 との交互作用は有意ではなかった。SRaw 変化率については、O₃ の影響のみ有意であった。
26 対照群（0.0 ppm）と比較すると、FEV₁ 変化率は 0.12 ppm 以上、SRaw 変化率、咳スコア変
27 化率は 0.18 ppm 以上の O₃ 濃度で有意な差が認められた。

28

29 Basha *et al.* (1994) は、アトピー性喘息患者と健康な成人（18~45 歳、各 5 人）で、男性の
30 非喫煙者を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気曝露、O₃ 曝露をクロ
31 スオーバーで無作為順に 30 日以上あけ曝露した。曝露時間は 6 時間であり、曝露濃度を 0.2
32 ppm とした。曝露中に間欠運動（運動 30 分間、休憩 30 分間）を行い、肺活量（L）当たり
33 の分時換気量を 5 L/min とした。曝露前、曝露中及び曝露終了後に呼吸機能（FVC、IC、FEV₁、
34 FEF_{25-75%}）を、曝露終了 18 時間後に BALF 中の細胞数と細胞分画、アルブミン、炎症性サ
35 イトカイン（TNF、IL-1、IL-6、IL-8）を測定した。結果として、BALF 中の好中球数と割合、
36 IL-6、IL-8 のタンパク質レベルは、喘息患者に O₃ 曝露を行った曝露群で最も増加していた。
37 一方、BALF 中のアルブミン、TNF、IL-1 レベルは曝露群間で有意な差は認められなかった。

1 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、FEF_{25-75%}は、いずれの被験者群、曝露気体においても曝露前後で
2 有意な変化はみられず、FEV₁とFVCの曝露前後の変化率も同様であった。

3
4 Folinsbee *et al.* (1994)は、健康な成人（平均25歳）の男性の非喫煙者17人を対象として
5 濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気の単回曝露とO₃の反復曝露を無作為順に実
6 施した。O₃の曝露濃度を0.12 ppmとし、曝露時間は6.6時間/日×5日とした。曝露中に間欠
7 運動（運動50分間、休憩10分間、昼食休憩35分間）を行い、分時換気量を39 L/minとし
8 た。各曝露日の曝露前、曝露後に呼吸機能の測定とNLFの採取を行い、曝露前、曝露中、
9 曝露後に呼吸器症状を記録した。また、各曝露日の曝露終了75分後にメサコリン負荷試験
10 を行い、気道反応性の指標としてメサコリン吸入後のSRawと生理食塩水エアロゾル吸入後
11 のSRawの比を算出した。その結果、曝露1日目に呼吸機能（FVCやFEV₁）の低下と呼吸
12 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ーの改善を、3日目以降は消失
13 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
14 露により気道反応性が亢進したが、5人は曝露4日目、5日目にはろ過空気曝露後とほぼ変
15 わらなくなった。また、被験者の1人は、O₃曝露による気道反応性の亢進がみられなかつ
16 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。NLF中の好中球数はO₃曝露
17 の影響を受けなかった。0.12 ppm O₃の長時間の反復曝露は、呼吸機能や症状の反応に適応
18 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
19 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
20 には改善しなかった。

21
22 Gerrity *et al.* (1994)は、O₃用量とO₃に対する呼吸機能反応の変動との関連を調べることを
23 目的とした研究を行った。18~35歳の健康な非喫煙男性20人を被験者として、0.40 ppmの
24 O₃を1時間曝露した。曝露中は体表面積1m²あたり20 L/minとなる負荷でトレッドミルに
25 よる連続運動を行い、曝露前と曝露終了直後に呼吸機能（FVC、FEV₁、V_Tg、Raw、sRaw）、
26 曝露開始5分後と終了5分前に上下気道におけるO₃取り込み効率（上気道F_{URT}、下気道
27 F_{LRT}）、V_T、fRを調べた。

28 O₃曝露によりFEV₁、FVC、FEV₁/FVC、V_Tgは有意に低下し、Raw、sRawは有意に上昇し
29 た。運動中、V_Tは有意に低下しfRは有意に上昇した。曝露開始時から終了前までにF_{URT}は
30 上昇したが有意ではなく、F_{LRT}は有意に低下した。

31 FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、Raw、sRaw、V_Tg、V_T、fRについて、F_{LRT}、 \dot{V}_E 、F_{LRT}× \dot{V}_E の項
32 を有する線形モデルで回帰した結果、有意な予測因子となったのはFEV₁のモデルにおける
33 \dot{V}_E のみであった。F_{LRT}、 \dot{V}_E について平均値を用いた線形回帰モデルではFEV₁、FVCのモ
34 デルにおける \dot{V}_E 平均値、V_Tのモデルにおける \dot{V}_E 平均値、F_{LRT}及び \dot{V}_E の平均値の相互作用
35 項が有意な予測因子となった。

36 曝露開始時から終了前までのF_{LRT}変化とV_T変化との間には有意な相関が認められ
37 (r=0.611、p=0.004)、V_T減少が大きくなるほどF_{LRT}減少も大きくなった。また、F_{LRT}と

1 V_T/FVC との相関は曝露開始時には $r=0.483$ 、 $p=0.052$ 、曝露終了前は $r=0.483$ 、 $p=0.031$ であ
2 った。

3 O_3 への呼吸機能反応の個人間変動について下気道 O_3 取り込み用量からは説明できなかつ
4 たが、これは実際に呼吸機能反応に関与している可能性のある下気道 O_3 取り込み量が少な
5 いことと関連している可能性がある。しかし、平均の O_3 取り込み率は曝露中の V_T 低下の
6 予測因子であること、下気道の取り込み効率は V_T に依存しており曝露中 V_T 低下に伴い効
7 率も低下することを示すことができた。これらの結果から O_3 への V_T の反応は、肺気腔へ
8 の取り込み量の制限に効果的で重要な防御機構であることが示唆される。

9
10 環境大気中では、日中 NO_2 濃度がピークとなった数時間後に、 O_3 がピーク濃度となるた
11 め、Hazucha *et al.* (1994)は、 NO_2 に曝露した後、 O_3 に曝露した場合の呼吸機能、症状への影
12 響について調査を行った。被験者は健康な 18~35 歳の女性 21 人であり、全員が非喫煙者
13 であった。被験者は 2 回の曝露実験を行った。一つは、ろ過空気を 2 時間曝露後、環境大気
14 下で 3 時間休憩し、その後、0.3 ppm O_3 を 2 時間曝露する日 (air- O_3) と、もう一つは 0.6 ppm
15 NO_2 を 2 時間曝露後、環境大気下で 3 時間休憩し、その後 0.3 ppm O_3 を 2 時間曝露する日
16 (NO_2 - O_3) であった。曝露は無作為な順で 2 週間以上の間隔を空けた。曝露中、15 分間の
17 休憩と換気量が 35 L/min になるように負荷を設定したトレッドミルによる 15 分間の運動を
18 繰り返した。呼吸機能を各曝露の前後と曝露間の休憩中 1 時間毎に測定し、分時換気量 (\dot{V}_E)、 V_T 、呼吸数 (f_B) は各運動期間の終了間際に測定した。また、メサコリン吸入負荷試験
19 を最初の曝露の 2~6 日前と O_3 曝露終了後に行った。

21 FEV_1 は NO_2 曝露後に曝露前よりわずかに減少する傾向があったが ($p = 0.0502$)、統計的
22 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
23 なく、ろ過空気と NO_2 との間で曝露への反応に有意差はなかった。 O_3 曝露前後の呼吸機能
24 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 ($p=0.023$)
25 及び $FEF_{25-75\%}$ ($p=0.047$) は有意な差があったが、PEF ($p=0.167$)、FVC ($p=0.092$) は有
26 意な差はなかった。Raw と SRaw については O_3 曝露後、曝露前と比較して増加したが、有
27 意ではなかった。

28 ろ過空気または NO_2 の曝露による自覚症状の種類、重度、 \dot{V}_E 、 V_T 、及び f_B の平均値の
29 有意な変化はみられなかった。 O_3 曝露により V_T はわずかに低下したが、air- O_3 と NO_2 - O_3 と
30 の間で有意な差はなかった。メサコリン吸入負荷試験においては、 FEV_1 を 10%低下させる
31 メサコリン用量の中央値 ($PD_{10}FEV_1$) は air- O_3 曝露後の値 (5.6mg/ml) は対照 (14.3mg/ml;
32 $p<0.05$) より有意に低く、 NO_2 - O_3 曝露後 (1.7mg/ml) の値は対照 ($p<0.001$)、air- O_3 ($p<0.05$)
33 のいずれの値と比較しても有意に小さく、 NO_2 への曝露がその後の O_3 曝露に対する気道の
34 反応性を増強したことを示した。

35
36 Koenig *et al.* (1994)は、夏期の酸性の霞を模したオキシダント (O_3 と NO_2) と酸性エアロ
37 ザル (H_2SO_4 または HNO_3) の複合曝露による若年喘息患者の呼吸機能への影響について調

1 査を行った。被験者は 12～19 歳のアレルギー性喘息患者 28 人であり、うち男性が 19 人、
2 女性が 9 人であった。全員がメサコリン負荷試験で陽性で、運動誘発性気管支痙攣があり、
3 曝露前 4 時間は薬の服用を禁止した。1) ろ過空気、2) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂ (O₃+NO₂)、
4 3) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂+H₂SO₄ 70 μg/m³ (O₃+NO₂+H₂SO₄)、4) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm
5 NO₂+0.05 ppm HNO₃ への 2 日連続の 90 分間曝露を、それぞれ 1 週間以上の間隔をあけて二
6 重盲検で、無作為な順に実施した。曝露中、安静時換気量の約 3 倍になるように負荷を調整
7 したトレッドミルによる 15 分の運動と 15 分の休憩を繰り返し、分時換気量を測定した。
8 曝露 1、2 日目、プレチスモグラフィによる呼吸機能の測定を曝露前、曝露終了直後、曝露
9 終了 15 分後に行い、PEFR 測定を曝露前、曝露中各運動期間後、曝露終了後と当日の夕方
10 に行った。また、口内アンモニア濃度を曝露前後に測定し、症状を曝露前後、当日の夕方に
11 記録した。2 日目の曝露翌日に 1、2 日目の曝露前と同じベースライン測定とメサコリン負
12 荷試験を行った。

13 汚染物質曝露後、6 人の被験者（男性 4 人、女性 2 人）が不快な症状のために実験を完了
14 できなかった。呼吸機能 (FEV₁、FVC、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} 、R_T) について、曝露 1 日目、2 日
15 目ともに全ての汚染物質曝露で、ベースラインとの間、ろ過空気との間に統計学的に有意な
16 差はなく、1 日目ベースラインから 2 日目曝露後までの変化にも差は無かった。症状スコア
17 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
18 質曝露でメサコリンへの反応に有意な差はなかった。

19
20 Linn *et al.* (1994)は、米国北東部の広範囲の戸外で起きた「夏季酸性霞 (acid summer haze)」
21 の個人への影響を評価するため、その時発生していたと思われる O₃ と硫酸エアロゾルの短
22 期呼吸刺激の影響を明らかにすることを目的として、喘息患者 (18～50 歳)、健康者成人 (22
23 ～41 歳) の非喫煙者 45 人 (喘息患者では男性 13 人、女性 17 人、健康者では男性 8 人、女
24 性 7 人) を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。曝露は、①清浄空気、②O₃、③
25 硫酸エアロゾル、④O₃ と硫酸エアロゾルの複合曝露の 4 条件とした。各被験者に対して 1
26 週間に 1 条件の曝露を実施し、4 条件への曝露をランダムな順序で、連続した 4 週間に行っ
27 た。曝露時間は 6.5 時間/日、2 日間連続とした。O₃ の曝露濃度を 0.12 ppm とした。硫酸エ
28 アロゾルは、粒径 0.5 μm 以下であり、曝露濃度を 100 μg/m³ とした。曝露中に間欠運動 (50
29 分間の運動と 10 分間の休憩を繰り返し、昼食休憩 30 分間) を行い、分時換気量を 29 L/min
30 とした。曝露前と曝露中毎時に呼吸機能 (FVC、FEV₁、PEFR、SRaw)、呼吸器症状を観察
31 し、曝露後に気管支のメサコリン反応試験を行なった。その結果、硫酸エアロゾル単独曝露
32 では、清浄空気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。
33 O₃ 単独曝露、O₃ と硫酸エアロゾルの混合曝露では、呼吸機能 (FEV₁) の有意な減少がみら
34 れたが、2 日目の反応は 1 日目と比べ減少した。O₃ 曝露による FEV₁ の減少は喘息患者と健
35 康者で有意に異ならなかった。また、気管支反応性は、硫酸エアロゾルの有無に関わらず O₃
36 曝露で増加した。呼吸機能と気管支反応性の平均値の変化は、O₃ 単独曝露より O₃ と硫酸エ
37 アロゾルの混合曝露でわずかに大きかったが、顕著な違いはみられなかった。喘息患者と健

1 康者の両群で、O₃ 単独よりも O₃ と硫酸エアロゾルの混合曝露によって、大幅に呼吸機能が
2 低下する者は少数であった。健康者及び喘息患者において、「夏季酸性霞」の曝露の短期呼
3 吸刺激への要因は、硫酸エアロゾルよりも O₃ が重要であるとした。

4
5 McBride *et al.* (1994) は、喘息患者及び健康者への O₃ 曝露が上下気道における炎症的又は
6 機能的変化を引き起こすどうかを調べることを目的として、研究を実施した。被験者はメサ
7 コリン反応陽性、18~41 歳の喘息患者 10 人（男性 5 人、女性 5 人）及びメサコリン反応陰
8 性、18~35 歳の非喘息患者 8 人（男性 4 人、女性 4 人）で全員が非喫煙者であった。ヘッド
9 ドーム曝露システムを用い、トレッドミルによる 30 分毎 15 分間の間欠運動下（分時換気
10 量は休憩中 7 L/min、運動中 23 L/min）でのろ過空気、0.120 ppm O₃ 及び 0.240 ppm O₃ への
11 90 分間曝露をそれぞれ 1 週間以上の間隔を空けて、二重盲検で無作為な順に実施した。呼
12 吸機能試験、鼻腔通気度検査（ポステリオール法）、鼻洗浄を曝露前、曝露終了直後（2~10
13 分後）、曝露終了 4~6 時間後、曝露終了 24 時間後に実施した。呼吸機能検査では R_T、FRC、
14 FEV₁、FVC、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} を、NLF については白血球数、上皮細胞数、メディエーター
15 （ヒスタミン、LTB₄、PAF、IL-8）の濃度を調べた。

16 解析の結果、喘息群においては、NLF 中白血球数の曝露前と比較して有意な高値 ($p < 0.05$)
17 が 0.240 ppm O₃ 曝露終了直後及び 24 時間後に、上皮細胞数の有意な高値 ($p < 0.05$) が 0.240
18 ppm O₃ 曝露直後に認められた。ろ過空気曝露後の NLF 中白血球の 78.9% が好中球、18.4%
19 がリンパ球で、この割合は O₃ 曝露後、有意な変化はなかった。非喘息群においては、細胞
20 数の有意な変化は認められなかった。メディエーターに関しては、曝露による変化は認めら
21 れなかったが、喘息群において、0.240 ppm O₃ 曝露後の NLF 中 IL-8 濃度と白血球数との間
22 に有意な相関 ($r = 0.76$) が認められた。喘息群、非喘息群のいずれにおいても、呼吸機能 (FEV₁、
23 R_T、FVC、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75})、鼻腔通気度検査 (Nasal work of breathing) に有意な変化は認
24 められなかった。以上の結果から、喘息患者は非喘息者よりも O₃ による炎症影響への感受
25 性が高いことが示される。

26
27 Utell *et al.* (1994) は、実際の気象環境下で曝露し得る濃度の酸性エアロゾルと O₃ を順次曝
28 露したときのヒトの呼吸器における反応を評価した。20~43 歳の健康な非喫煙者 30 人（男
29 性 16 人、女性 14 人）と 20~42 歳の喘息患者の非喫煙者 30 人（男性 10 人、女性 20 人）に
30 対して O₃ の濃度を制御した次のような曝露実験を行なった。Day1 に呼吸機能のベースライ
31 ンを測定し、Day2 には H₂SO₄ か NaCl どちらかのエアロゾルを 3 時間曝露した。その 24 時
32 間後の Day3 に O₃ を 3 時間曝露した。さらに、2~4 週間後の Day4 に最初に曝露したエア
33 ロゾルとは別のエアロゾルを曝露し、その 24 時間後の Day5 に 3 日目と同じ濃度の O₃ を曝
34 露した。さらに、2 週間後曝露する O₃ 濃度を変えて、H₂SO₄ と NaCl と O₃ の曝露を行なっ
35 た。曝露中に間欠運動（30 分毎に運動 10 分）を行い、分時換気量を 33.3~40.4 L/min（健
36 康者）と 30.6~36.2 L/min（喘息患者）とした。エアロゾル曝露の前後、O₃ 曝露の直前、曝
37 露開始 1.5 時間後、曝露終了時、曝露終了 2 時間後、4 時間後に呼吸機能 (FEV、FEV₁) を

1 測定した。また、ベースラインと O₃ 曝露直後に SGaw を測定した。健康者において、エア
2 ロゾル曝露後の O₃ 曝露によって呼吸機能や症状に有意な変化は認めなかった。喘息患者で
3 は、H₂SO₄ の事前曝露は、呼吸機能に対して直接的な影響を及ぼさなかったが、0.18 ppm の
4 O₃ への曝露によって起こる FVC の減少を増強した。喘息患者は、O₃ 曝露に対する個々の喘
5 息患者の反応は変動が大きく、被験者毎に個別にみると FEV₁ が 35% 低下する事例もあっ
6 った。O₃ 曝露直後と 4 時間後の FVC の減少について分散分析を行った結果によると、エアロ
7 ズル曝露と O₃ 曝露が相互作用していることが示唆され、FEV₁ についても同様の効果が示唆
8 された。

9

10 Weymer *et al.* (1994) は、O₃ への曝露が運動誘発性喘息 (EIA: exercise-induced asthma) を誘
11 発又は亢進させるか調査した。被験者は 19~40 歳の喘息患者の非喫煙者 21 人 (男性 12 人、
12 女性 9 人) であり、事前に標準的な運動負荷試験を実施し、運動前後で FEV₁ が 20% 以上低
13 下した被験者を EIA 陽性群 (19~40 歳、男性 5 人、女性 4 人)、FEV₁ の低下が 20% 未満の
14 被験者を EIA 陰性群 (19~32 歳、男性 7 人、女性 5 人) に分類した。ろ過空気、0.1 ppm、
15 0.25 ppm、0.4 ppm の O₃ に 1 時間のクロスオーバー法による曝露実験を行った。0.4 ppm O₃
16 曝露は 12 人のみ実施した。曝露を行う際に間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) を行い、分
17 時換気量を 27 L/min とした。自覚症状を曝露前、曝露中、曝露終了 5 分後に、呼吸機能 (FEV₁、
18 FVC) を曝露前、曝露終了 5 分後から 1 時間後まで測定した。曝露終了 1 時間後に運動負荷
19 試験を実施し、運動負荷試験終了から 1 時間後まで呼吸機能を測定した。ろ過空気、0.1 ppm、
20 0.25 ppm 曝露による FEV₁、FVC の有意な変化は EIA 陽性、陰性にかかわらずみられなかつ
21 った。0.4 ppm の O₃ 曝露を行った 12 人では、曝露終了 5 分後の FEV₁ が有意に低下し (平均
22 -0.35 ± 0.37 (SD) L 又は -9.6%)、呼吸器症状が出現したが、EIA 陽性、陰性による差は認めな
23 かった。FEV₁ は運動負荷試験前 (曝露終了 1 時間後) には曝露前の水準に戻った。曝露終
24 了 1 時間後の運動負荷試験では FEV₁、FVC はいずれの曝露においても運動負荷試験前と比
25 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 陽
26 性、陰性によって分けても認められなかった。軽度喘息患者に対する 1 時間 O₃ 曝露は、運
27 動誘発性喘息を増加も低下もさせなかった。

28

29 Aris *et al.* (1995) は、非特異的気道反応性が O₃ 感受性の予測因子であるという仮説を検証
30 するための調査を行った。被験者は 18~55 歳 (平均 27 歳) の健康な男女 66 人 (男性 42
31 人、女性 24 人) であり、全員が非喫煙者であったが 22 人に軽度の喫煙歴があったが、過去
32 一年以内に 50 本を超えてたばこを吸ってはいなかった。実験前 6 週間以内の呼吸器感染症
33 の罹患、1 週間以内の薬の服用はなかった。曝露時間は 4 時間であり、3 週間以上の間隔を
34 あけてろ過空気曝露、0.2 ppm O₃ 曝露を無作為な順、二重盲検で実施した。曝露中、換気量
35 が体表面積 1m² あたり 25 L/min になるような負荷の 50 分間の運動と 10 分間の測定/休憩を
36 繰り返した。運動は被験者が自転車エルゴメーターまたはトレッドミルの一方、または両方
37 を選択して行われた。曝露前にメサコリン吸入負荷試験による、PC₁₀₀ (SRaw を 100% 増加

1 させたメサコリン濃度) のベースラインの推定及びアレルギーへの皮膚プリック試験を実
2 施した。呼吸機能を曝露前、曝露中の測定/休憩期間、曝露後に測定し、症状を曝露前後に
3 記録しスコア化した。また、運動中の分時換気量、 V_T 、呼吸数、換気速度を測定した。

4 O_3 曝露により全ての測定時間でろ過空気曝露と比べて FEV_1 、 FVC は有意に低下し、 $SRaw$
5 は有意に増加した。ベースライン PC_{100} は O_3 曝露による $SRaw$ の増加最大値との弱い関連
6 があったが、 FEV_1 、 FVC の低下最大値とは関連しなかった。また、 O_3 曝露による $SRaw$ の
7 変化と FEV_1 の変化との間には弱い関連があった。

8 O_3 曝露による FEV_1 変化率の三分位の最高位を O_3 高反応者、最低位を低反応者と分類し
9 たところ、高反応者は低反応者と比べて喫煙歴のある者が多かったが (45%)、喫煙量は少
10 なく、禁煙してから時間もたっていた。また、高反応者は低反応者よりも若い傾向があった。
11 O_3 曝露による FEV_1 低下幅や咳、胸部不快感の症状スコアは高反応者の方が高かった。

12 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
13 と咳、喘鳴、深吸気時の痛み、息切れとの弱い相関、下気道症状総数との相関がみられたが、
14 胸の不快感や圧迫感、痰の生成との相関はみられなかった。

15 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
16 れなかった。

17
18 Drechsler-Parks (1995a)は、健康な成人で、年齢 56~85 歳の男性 6 人、女性 2 人を対象と
19 して、ろ過空気、 NO_2 、 O_3 に 2 時間の曝露を行った。曝露した大気汚染物質とその濃度の組
20 み合わせは、ろ過空気曝露群、 NO_2 0.60 ppm 曝露群、 O_3 0.45 ppm 曝露群、 NO_2 0.60 ppm+ O_3
21 0.45 ppm 曝露群の 4 群で行った。対象者中、4 種の曝露を完了できた者は 6 人、3 種を完了
22 できた者は 1 人、2 種を完了できた者は 1 人であった。全被験者が、2 時間の曝露期間中 20
23 分間運動と安静を交互に繰り返し行い、運動中最後の 5 分間の分時換気量が 25 L/min にな
24 るレベルに統一した。各被験者の運動は、年齢に合わせて自転車エルゴメーターあるいはト
25 レッドミルを選択し、 \dot{V}_E (分時換気量)、HR、 fR (呼吸数)、 Q (心拍出量)、 SV (1 回拍出
26 量) から影響を検討した。運動時の NO_2 曝露群とろ過空気曝露群間の比較では、 \dot{V}_E に統計
27 学的な有意差はあったが、生理学的に意味のある差ではなかった。また、HR と fR (呼吸数)
28 あるいは $\dot{V}O_2$ も、各群間で統計学的な有意差はなかった。安静時の Q (心拍出量) は 4 群で
29 差異がなかったが、運動時では、運動に伴って起こる Q (心拍出量) の増加の程度が、 NO_2
30 + O_3 曝露群がろ過空気曝露群、 O_3 曝露群と比較して低く、統計学的に有意差があった。

31
32 Drechsler-Parks (1995b)は、高齢男性における呼吸機能の O_3 曝露に対する用量反応関係を
33 評価するための調査を行った。被験者は健康な 56~71 歳の男性 9 人であり、実験前 5 年間に
34 喫煙した者はいなかった。被験者は活動的で健康状態は優良であり、運動競技者はいな
35 かったが、定期的な歩行を行っていた。曝露時間は 2 時間であり、それぞれ 1 週間以上の間隔
36 をあけて、ろ過空気曝露及び換気量の異なる 0.45 ppm O_3 曝露 3 回の計 4 回の曝露を無作為
37 な順に実施した。曝露中、換気量は、ろ過空気曝露では 25 L/min、 O_3 曝露では 25、40、55

1 L/min とし、これらの換気量となるよう運動負荷を設定したトレッドミルによる 20 分の運
2 動と 20 分の休憩を繰り返した。曝露前と曝露終了直後に FRC と MVV を、曝露前と各運動
3 ピリオドの終了後、曝露終了後に FVC を測定し、自覚症状を曝露前と曝露終了後に記録し
4 た。

5 曝露前後の呼吸機能変化率は、FVC、FEV_{1.0}については 3 回全ての O₃ 曝露後、ろ過空気
6 曝露後と比較して有意に大きかったが、FEF_{25-75%}変化率の差は有意ではなかった。FVC 低下
7 率は 3 回の O₃ 曝露間で有意な差はなく、FEV_{1.0} 低下率は換気量 40 L/min と 55 L/min の O₃
8 曝露間に有意な差はなかったが、換気量 25 L/min での O₃ 曝露よりは有意に大きかった。
9 MVV については曝露間で有意な差は認められず、RV については 55 L/min の O₃ 曝露によっ
10 て有意に上昇した。症状に関しては、3 回の O₃ 曝露後にろ過空気曝露よりも多くの被験者
11 が報告したが、換気量の増加に伴う症状報告数の増加はなかった。この実験による高齢者の
12 呼吸機能低下は同程度の O₃ 吸入用量の若年者で観察された先行研究で示された結果よりも
13 小さく、高齢者では O₃ 曝露による呼吸機能の反応性が低いことが示唆される。

14
15 Fahy *et al.* (1995)は、O₃ の急性曝露による肺の炎症への影響を解明するため、誘発喀痰の
16 分析が BALF の分析と同様に有用であるか調べた。被験者は平均年齢 30.0±5.0 歳の健康な
17 非喫煙者 10 人（男性 5 人、女性 5 人）とした。曝露試験は、ろ過空気及び 0.4 ppm O₃ への
18 2 時間の曝露を 2 週間の間隔を空けて二重盲検、無作為順に実施し、換気量が体表面積 1m²
19 当たり 25 L/min となるよう負荷を設定した自転車エルゴメーターにより、30 分毎に 15 分
20 間の間欠運動を行った。曝露前後にスパイロメーター及びプレチスモグラフィによる SRaw、
21 FEV₁、FVC、FEF_{25-75%}の測定を行い、曝露終了 4 時間後に誘導痰を採取し、総細胞数、細胞
22 分画及び痰上清中の MPO、IL-6、IL-8 及びムチン様糖タンパク質の濃度を分析した。

23 O₃ 曝露直後には SRaw の上昇、FEV₁、FVC、FEF_{25-75%}の低下が有意みられ (p<0.05)、軽
24 度の気管支収縮があることが示された。ろ過空気曝露後にはこれらはみられなかった。ろ過
25 空気曝露後との比較において O₃ 曝露後の痰中の総非扁平細胞数、そのうちの好中球の細胞
26 数及び割合について有意に高値を認めた。また、O₃ 曝露後の誘発喀痰上清中の MPO 濃度の
27 有意な高値が認められた。IL-6 と IL-8 は O₃ 曝露後、ろ過空気曝露と比べ高値であったが有
28 意ではなかった。ムチン様糖タンパク質は曝露間で有意な差はなかった。

29 以上の結果から、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
30 べる上で有用な非侵襲的方法となり得る。

31
32 Frampton *et al.* (1995)は、健康者と喘息患者を対象として、酸性エアロゾル曝露 24 時間後
33 の O₃ 曝露が呼吸機能に及ぼす影響を調査した。18~45 歳の喘息患者 30 人（男性 10 人、女
34 性 20 人）と健康者 30 人（男性 16 人、女性 14 人）の非喫煙者 60 人を対象として、H₂SO₄
35 若しくは NaCl のエアロゾルを曝露し、その 24 時間後に O₃ を曝露する実験を行なった。曝
36 露したエアロゾルと O₃ の組み合わせは、(A) H₂SO₄ (100 µg/m³) + O₃ (0.08 ppm)、(B)
37 H₂SO₄ (100 µg/m³) + O₃ (0.12 ppm)、(C) H₂SO₄ (100 µg/m³) + O₃ (0.18 ppm)、(D) NaCl

1 (100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) NaCl+O₃ (0.08 ppm)、(E) NaCl (100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) +O₃ (0.12 ppm)、(F) NaCl (100
2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) +O₃ (0.18 ppm) であり、被験者は 6 つの中から 4 つの組み合わせの曝露を受けた。
3 1 日目に呼吸機能のベースラインを測定し、2 日目には H₂SO₄ か NaCl どちらかのエアロゾ
4 ルを 3 時間曝露した。その 24 時間後の 3 日目に O₃ を 3 時間曝露した。さらに、2~4 週間
5 後の 4 日目に最初に曝露したエアロゾルとは別のエアロゾルを曝露し、その 24 時間後の 5
6 日目に 3 日目と同じ濃度の O₃ を曝露した。さらに、2 週間以降に曝露する O₃ 濃度を変え
7 て、H₂SO₄ と O₃ の曝露と、NaCl と O₃ の曝露を行なった。曝露中、30 分に 10 分の割合で間
8 欠運動を実施し、分時換気量を 33.3~40.4 L/min (健康者) 又は 30.6~36.2 L/min (喘息患者)
9 とした。エアロゾル曝露の前後、O₃ 曝露の直前、曝露開始 1.5 時間後、曝露終了時、曝露終
10 了 2 時間後、4 時間後に呼吸機能 (FVC、FEV₁) を測定した。ベースラインと O₃ 曝露直後
11 に SGaw を測定した。また、エアロゾルと O₃ 曝露後に症状を記録した。健康者においては、
12 H₂SO₄ 又は NaCl のエアロゾル曝露後や O₃ 曝露後の呼吸機能 (FVC、FEV₁、SGaw) に影響
13 はみられず、O₃ 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、
14 H₂SO₄ 曝露後の O₃ 曝露では、NaCl 曝露後の O₃ 曝露 (O₃ 濃度 : 0.18 ppm) と比較して、平
15 均 FVC の軽度の低下を認めた。O₃ 曝露に対する個々の喘息患者の反応は変動が大きく、被
16 験者毎に個別にみると O₃ 曝露後 FEV₁ が 35%低下する事例もあった。分散分析により、喘
17 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
18 した。エアロゾルとして NaCl を曝露したケースと H₂SO₄ を曝露したケースでは、O₃ 曝露直
19 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、O₃ 曝露直後の FVC の
20 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
21 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
22 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、
23 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
24 者の反応とは異なることが明らかとなった。

25

26 Gong and Tierney (1995)は、健康者 10 人と COPD 患者 9 人の成人男性を対象として曝露濃
27 度を制御した人志願者実験を行った。健康者の半数と全 COPD 患者が過去に喫煙歴があっ
28 したが、実験を行った時には禁煙後 2 年以上経過していた。O₃ と清浄空気を二重盲検クロス
29 オーバーで無作為順に 7 日以上空け曝露した。1 回 4 時間の単回曝露を行い、O₃ の曝露濃
30 度を 0.24 ppm とした。曝露時間 30 分のうち最初の 15 分間に自転車エルゴメーター又はト
31 レッドミルを用いた間欠運動を行い、運動時の目標換気率を 20~30 L/min とした結果、運
32 動時の換気量は平均 20 L/min であった。高濃度の O₃ 曝露を受ける地域の穏やかな夏の日を
33 再現するため、室温 24°C、湿度 40%とした。曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了直後、曝
34 露終了 30 分後、60 分後に呼吸機能 (FVC、FEV₁) を測定し、曝露前、曝露終了直後に SRaw
35 を調査した。曝露前、曝露中、曝露終了直後に SaO₂ を調査した。曝露前と曝露中毎時に呼
36 吸器症状を記録し症状スコアを算出した。また、健康者についてのみ曝露終了 60 分後にメ
37 サコリン負荷試験を実施し気道反応性を調査した。

1 FEV₁では、O₃が持つ有害な影響が有意にみられた。特に、FEV₁は清浄空気に比してO₃
2 曝露時に減少し、その減少量は時間経過に従って増加する傾向を示した。清浄空気曝露群は、
3 後半に機能回復する傾向にあったが、O₃下では、後半は機能維持あるいは更なる低下を示
4 す傾向にあった。O₃曝露による減少傾向は、FEV₁と同様にFVCでもみられた。また、O₃
5 曝露と清浄空気曝露によるFVCには有意差がみられた。しかし、機能低下が曝露前から生
6 じていた点から、O₃曝露による機能低下に対する影響は明らかとはいえない。重要な統計
7 データであるatmosphere-time相互作用は、FVCについては有意差がなく、FEV₁については
8 有意差があった。また、健康者とCOPD患者の間にも、FVCとFEV₁のいずれにおいても統
9 計学的な有意差がみられなかった。しかし、O₃の影響によるFEV₁平均減少率は、健康群に
10 比してCOPD患者群で2倍以上になり、COPD患者数がより多い実験系であれば、有意な
11 差が生じた可能性がある。O₃によるFEV₁の減少量は、COPD患者に比して健康者で大きか
12 った(COPD患者72 mL、健康成人112 mL)。FVCとFEV₁に関して、COPD患者と健康者
13 間に有意差がみられた(p<0.0001)。測定結果と時間の相互作用は有意差ありであった
14 (p<0.05)。

15 健康成人とCOPD患者群間において、O₃曝露に対する一時的な呼吸機能低下(FEV₁減少)
16 に関する結果は、明らかに異なっていた。また、O₃曝露は、気道抵抗や症状には有意な影響
17 を与えず、SaO₂に関しては僅かかつ一時的な影響のみであった。

18

19 Hiltermann *et al.* (1995)は、環境大気O₃ピーク濃度の翌日に呼吸器疾患入院が増加すること
20 を示す疫学研究があることから、O₃曝露12時間後のメサコリン吸入時の気道狭窄を健康
21 者、喘息患者で調査した。被験者は健康者6人(男性5人、女性1人、20~44歳)と喘息
22 患者6人(男性6人、22~27歳)であり、全員が非喫煙者である。O₃曝露による気道狭窄
23 とその後の経過を調査するため、全被験者がろ過空気(1回目)、0.4 ppm O₃、ろ過空気(2
24 回目)の順で1週間の間隔を空け、各2時間の曝露を単盲検で受けた。曝露中は15分間の
25 休憩と換気量が体表面積1m²当たり20 L/minとなるよう設定した自転車エルゴメーターに
26 よる15分間の運動を繰り返した。FEV₁を曝露前(ベースライン)、曝露後、サルブタモール
27 吸入後、メサコリン吸入負荷試験前に測定した。メサコリン吸入負荷試験は曝露終了12
28 時間後に実施し、FEV₁を20%低下させるメサコリン濃度PC₂₀、メサコリン投与後のFEV₁
29 の最大低下率MFEV₁を推定し、その後、喀痰を採取し、細胞数の測定を実施した。

30 O₃曝露直後のFEV₁は、ベースライン時と比較して健康者群で平均15.3±3.7 (SEM) %、
31 喘息患者群で平均15.2±4.0 (SEM) %低下した。この低下は、直後のサルブタモール吸入に
32 より回復し、メサコリン吸入試験前にはFEV₁の低下はみられなかった。ろ過空気曝露によ
33 るFEV₁への影響はみられなかった。曝露終了12時間後のメサコリン吸入負荷試験では、
34 用量反応曲線は、O₃曝露とろ過空気曝露で有意に異なり、健康者群の方が喘息患者群より
35 も有意に大きな影響を受けた。健康者群、喘息患者群とも、O₃曝露後のMFEV₁はろ過空気
36 曝露後と比較して有意に大きかった(P<0.02)が、健康者群と喘息患者群との間には有意な
37 影響の差はみられなかった。ろ過空気曝露1回目と2回目の比較では、健康者群と喘息患

1 者群ともに有意な差はみられなかった。また、PC₂₀については、健康者群ではろ過空気曝露
2 と比較して O₃ 曝露後に有意に低下したが、喘息患者群では O₃ 曝露後とろ過空気曝露後の
3 差は有意ではなかった。喀痰中細胞については、両群において O₃ 曝露後の好中球の割合は
4 ろ過空気曝露後より有意に上昇した (P<0.02) が、O₃ 曝露 1 週間後のろ過空気曝露後には、
5 すべての変化がベースライン値に戻っていた。

6 短時間の O₃ 曝露は、健康者及び喘息患者両方において、気管支収縮刺激物質に対する気
7 道狭窄を一時的に悪化させるという本研究の結果は、環境中 O₃ 濃度と喘息による入院との
8 関連についての説明となる可能性がある。

9
10 Horstman *et al.* (1995)は、18~35 歳の喘息患者 17 人 (男性 7 人、女性 10 人) と健康者 13
11 人の非喫煙者 30 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。健康者は、慢性の呼
12 吸器疾患や心血管疾患に罹患しておらず、FEV₁/FVC は 75%以上であった。1 週間以上の間
13 隔を空け、ろ過空気と 0.16 ppm O₃ を 7.6 時間曝露した。曝露中に間欠運動 (1 時間にトレッ
14 ドミル: 3.4 km/h (喘息患者)、4.4 km/h (健康者) を 25 分間、自転車エルゴメーター 37.4 W
15 (喘息患者)、41.5 W (健康者) を 25 分間、10 分間休憩、昼食 35 分間) を行い、分時換気
16 量を 26~32 L/min (体表面積当たりの分時換気量: 喘息患者 14.2 L/min/m²、健康者 15.3
17 L/min/m²) とした。曝露前、曝露直後と曝露後 3 日間 (喘息患者のみ) に、FVC、FEV₁、
18 FEV₁/FVC (%)、FEF_{25-75%}、FEF_{max} を測定し、呼吸器症状を観察した。また、曝露前と曝露
19 直後に V_tg、SVC (slow 肺活量)、IC、ERV、FRC、RV、TLC を、曝露中に \dot{V}_E 、HR、 $\dot{V}O_2$
20 を測定した。その結果、FEV₁ 及び FEV₁/FVC%は、O₃ 曝露において、健康者 (-9.8%、-1%)
21 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
22 な差はなかった。喘息患者では、ろ過空気曝露により 17 人中 1 人、O₃ 曝露により 17 人中
23 9 人に喘鳴がみられ、O₃ 曝露により喘鳴が生じた人数が有意に増加した。健康者では、ろ過
24 空気曝露、O₃ 曝露とも喘鳴はみられなかった。喘息患者 17 人中 6 人は、曝露前又は曝露中
25 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
26 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
27 した喘息患者の方が O₃ による FEV₁ と FEV₁/FVC の低下が大きかった。O₃ に高反応性だっ
28 た喘息患者 8 人は低反応性喘息患者 9 人と比べ、ベースラインの予測%FEV₁ と FEV₁/FVC
29 (%) がより低かった。以上の結果から、喘息患者は健康者とは異なり、O₃ による呼吸機能
30 の低下の一部は気管支収縮と関連し、喘息患者の O₃ への反応性は、Baseline airway status に依
31 存していることが示唆される。

32
33 Linn *et al.* (1995)は、夏季の大気汚染による呼吸器への急性影響について調べるため、オキ
34 シダントと酸性エアロゾルの混合気体を若年喘息患者に曝露する調査を行った。被験者は
35 医学的に喘息と診断されている 11~18 歳の非喫煙者 24 人 (男性 17 人、女性 7 人) である。
36 全員が少なくとも間欠的に喘息治療薬を使用していたが、ほとんどの被験者は、スクリーニ
37 ング時に正常または正常に近い呼吸機能を有していた。被験者には、曝露前及び曝露中の喘

1 息薬服用は控えるよう指示した。曝露時間は 90 分であり、被験者は 7 日間以上の間隔をあ
2 けて、1) ろ過空気、2) 0.2 ppm O₃+0.3 ppm NO₂ (O₃+NO₂)、3) 0.2 ppm O₃+0.3 ppm NO₂+約
3 100μg/m³ H₂SO₄ (H₂SO₄+O₃+NO₂) への曝露を二重盲検で無作為な順に受けた。曝露前に 30
4 分間ろ過空気下で休憩を取り、呼吸機能検査と自覚症状の記録を行った。曝露中は、10 分
5 間の休憩、換気量が体表面積 1m² あたり 20 L/min になるように運動負荷を設定した自転車
6 エルゴメーターによる 10 分間の運動、10 分間の呼吸機能検査のサイクルを繰り返し、各 10
7 分間セッションの終了時に自覚症状を記録した。曝露前に口内のアンモニア (NH₃) 濃度を
8 測定し、酸の中和を最小限にするために曝露前、曝露中の運動前 (30 分毎) にレモネード
9 (PH=2.8) を与えた。

10 呼吸機能 (FVC、FEV₁、SRaw) 及び自覚症状スコアは、ろ過空気曝露による変化と比較
11 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
12 外の全ての項目で、曝露中に運動誘発性気管支収縮による有意な悪化がみられた (p<0.01)。
13 個人毎の H₂SO₄+O₃+NO₂ 曝露前後の FEV₁ 変化からろ過空気による FEV₁ 変化を差し引いた
14 値について口内 NH₃ 濃度、H₂SO₄ 濃度または推定 H₂SO₄ 吸入用量で回帰分析したところ、
15 有意な関連は認められなかった。

16

17 Weinmannet *al.* (1995a)は、18~35 歳の健康な非喫煙の男性 64 人に 0.35 ppm O₃ を 130 分
18 間または 150 分間曝露し、O₃ への感受性を検討した。15 人は曝露時間 150 分で、曝露中は
19 30 分間の休憩とトレッドミルによる分時換気量が FVC の約 10 倍となる 30 分間の運動を繰
20 り返し (休憩 3 回、運動 2 回)、49 人については曝露時間 130 分で最後の休憩が 10 分間と
21 なる以外は同様の条件とした。49 人のうち 26 人は、後日、同条件でろ過空気曝露を行った。
22 スパイロメーターによる呼吸機能検査を曝露 150 分の 15 人では曝露前後に、曝露 130 分の
23 49 人では曝露前、曝露中の運動の終了 10 分後、曝露終了から 10 分後、25 分後に実施した。
24 また、曝露中に呼吸パターン (呼吸数、V_T) の測定、曝露中の休憩時に SaO₂ の測定、曝露
25 前後に症状のスコア化を実施した。

26 解析の結果、曝露前との比較において、曝露終了直後の FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、FEF₂₅₋
27 _{75%}、FEF_{25-75%}/FVC の被験者全体の平均値としての低値が認められたが、曝露終了 25 分後
28 には終了直後と比較し FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の有意な回復が認められた。ただし FEF_{25-75%}
29 は回復が弱く曝露終了 25 分後でもベースラインより 19%低い値であった。

30 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に、同時点での FVC を共
31 変数とした多重線形回帰分析、O₃ 曝露直後の FVC 変化率が 5%以下の 9 人の被験者サブグ
32 ループを対象とした分析、曝露後の FVC 変化に対する FEF_{25-75%}容積補正を実施したところ、
33 これらの分析により 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
34 の時間経過とは異なっており、FVC の変化では説明できなかった。運動中の換気パターン
35 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被験者 26 人に
36 いてろ過空気曝露中と O₃ 曝露中で比較すると、呼吸数 (P<0.004) 及び V_T (P<0.0007) の
37 変化には有意な差があり、O₃ による換気パターン変化は曝露中、曝露後の FVC、FEV₁ の変

1 化との弱い相関を示した。症状については、O₃曝露により咳、息切れ、深呼吸時の痛み又は
2 不快感が増加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相関は有
3 意であった。SaO₂はろ過空気と比較しO₃曝露中に有意に大きな低下を示した。

4 これらの結果は、O₃に曝露した被験者間での呼吸機能の反応の変動が大きいことを明示
5 し、呼吸機能の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を示唆して
6 いる。

7
8 Weinmannet al. (1995b)は、O₃曝露によって生じる末梢気道機能障害とBALFにおける炎
9 症性の変化との関連の強さを調べることを目的とした調査を行った。被験者は21~29歳の
10 健康な非喫煙者8人(男性7人、女性1人)である。130分間のろ過空気曝露及び0.35ppm
11 O₃曝露を4~54週間の間隔を空けて無作為順に実施した。曝露中、初めの2時間は30分
12 間の休憩とトレッドミルによる分時換気量がFVCの約10倍となる30分間の運動を繰り返
13 し最後の10分は休憩した。スパイロメーターによる呼吸機能検査(FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、
14 (isoV) FEF_{25-75%}、V_{max50}、V_{max75}、FRC、RV)をスクリーニング時(ベースライン)及び
15 曝露開始前、曝露終了時点、終了25分後、24時間後に行い、最後の呼吸機能検査後に気管
16 支鏡検査によるRp(末梢気道抵抗)測定とBALF、BWの採取を行った。BALFとBWにつ
17 いてそれぞれ好中球等の細胞分画、フィブリノゲン、アルブミン、PGD₂、PGE₂、PGF_{2α}、9α-
18 11βPGF₂、6-keto PGF_{1α}、TxB₂、キニンの濃度を調べた。

19 解析の結果、ベースラインとの比較においてO₃曝露終了時のFVC、FEV₁に、有意な低値
20 が認められたが、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
21 なかった。FEV₁/FVC%については24時間後まで有意な低下が認められ、持続的な閉塞が示
22 された。O₃曝露後のBALF及びBWについては、ろ過空気と比較し好中球の割合、フィブ
23 リノゲン、アルブミン、PGE₂(BALFのみ)、PGF_{2α}、キニン(BALFのみ)の濃度が有意に
24 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)
25 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
26 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については、予
27 測と異なり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
28 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前
29 処理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がある。ろ過空気
30 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。
31 これらの結果は、O₃曝露期間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
32 示唆している。

33
34 Weinmannet al. (1995c)は、FEF_{25-75%}、V_{max50}、V_{max75}、VisoVの体積補正值に基づきO₃曝
35 露による末梢気道への影響を曝露終了24時間後まで観察した。O₃に対する応答の性差の有
36 無を観察するため、予備実験として女性9人を対象に曝露を行い、月経周期段階(卵胞期、
37 黄体期)がO₃への応答に影響しないことを確認した上で健康な非喫煙者の男女各12人(18

1 ~35歳)を被験者とした。ろ過空気または0.35 ppm O₃への130分間の単回曝露を20日間
2 以上の間隔を空けて無作為な順に実施し、曝露中は30分間の休憩と分時換気量がFVCの
3 約10倍となる強度のトレッドミルによる30分間の運動を繰り返し、最後の10分は休憩と
4 した。曝露前、曝露中、曝露終了直後、10分後、25分後、24時間後にスパイロメーターに
5 による呼吸機能測定、曝露前、曝露終了25分後、24時間後にプレチスモグラフィによるFRC、
6 RVの測定、He-O₂曲線、MBNW(多呼吸N₂洗い出し)曲線の記録を行った。SaO₂は曝露
7 開始5分後と終了5分前に測定した。また、曝露前後及び曝露終了24時間後に自覚症状を
8 調査した。

9 解析の結果、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} 、 \dot{V}_{isoV} 、RV及び症状において、ろ
10 過空気、O₃への反応に性差はなく、以降男女合わせて解析を行った。MBNW曲線に関して
11 は、女性のデータを含めると曝露前の値の変動が大きかったため、男性のみで解析した。
12 曝露前との比較において、FVC、FEV₁はO₃曝露中は低下し、曝露終了10分後にはわずかに
13 回復、24時間後には更に回復したものの曝露前より低い値であった。(isoV) FEF_{25-75%}、
14 (isoV) \dot{V}_{max50} 、(isoV) \dot{V}_{max75} はO₃曝露終了25分後に有意な低下がみられ、24時間後で
15 も回復はみられなかった。曝露前との比較で曝露終了25分及び24時間後におけるMBNW
16 曲線からN₂洗い出しの遅延が認められた。SaO₂についてはO₃曝露により、ろ過空気より
17 も有意に大きな低下がみられた。咳の認識と曝露25分後のFVC、(isoV) FEF_{25-75%}、息切れ
18 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
19 関はなかった。

20 以上の結果から、O₃誘導の等容性流速の低下は末梢気道機能障害を示唆しており、O₃急
21 性曝露後に炎症と同様の経時変化をたどり24時間は持続すると考えられる。

22
23 Balmes *et al.* (1996)は、O₃による呼吸機能の低下が気道の傷害や炎症を示す生化学的指標
24 と相関するという仮説を検証するために調査を行った。事前に行われた合計81人のろ過空
25 気と0.2 ppm O₃への曝露において、O₃に対するFEV₁の反応の大きさに基づき三分位に分
26 類した最高位である高感受性群中の8人(男性7人、女性1人)、最低位である低感受性群
27 中の12人(男性7人、女性5人)が被験者となった。被験者は22~38歳で健康、過去1年
28 間の喫煙は50本未満かつ6週間以内の喫煙はなかった。曝露時間は4時間であり、4週間
29 以上の間隔をあけてろ過空気、0.2 ppm O₃を単盲検で無作為の順に受けた。曝露中は、体表
30 面積(m²)当たりの換気量が25 L/minとなるように運動負荷を設定した自転車エルゴメー
31 ターまたはトレッドミルによる50分間の運動と10分間の測定/休憩を繰り返した。曝露前、
32 曝露中の休憩期間、曝露後に呼吸機能検査を、曝露前後に症状のスコア化を行った。また、
33 曝露終了から約18時間後にBALF、BAL気管支画分、PALFを採取した。

34 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との間で統計学的に
35 有意な差があった(いずれもp<0.001)。全被験者におけるSRaw及び下気道症状はO₃曝
36 露前後で有意差があったが(いずれもp<0.001)、高感受性群と低感受性群との間に有意な

1 差はなかった。PALF 中の好中球の割合 ($p=0.01$)、BAL 気管支面分中の好中球の割合、総
2 タンパク質及び IL-8 の濃度 ($p<0.001$ 、 $P<0.001$ 、 $p<0.01$)、BALF 中の好中球の割合、総タ
3 ンパク質、フィブロンネクチン、GM-CSF の濃度 ($p<0.001$ 、 $P<0.001$ 、 $P<0.01$ 、 $P=0.05$) に
4 ついて、 O_3 とろ過空気とで曝露前後の変化に有意差があったが、高感受性群と低感受性群
5 との間に有意差はなかった。BALF 中の好中球の割合及び総タンパク質濃度と FEV₁、FVC
6 との間には有意な相関は認められなかったが、SRaw との間には有意な相関があった ($r =$
7 0.67 、 $r = 0.46$)。

8 以上の結果から、 O_3 が誘発する症状や気道の傷害、炎症は FEV₁ 及び FVC の低下とは相
9 関しないことが示された。

10
11 Coffey *et al.* (1996)は O_3 曝露後の 5-リポキシゲナーゼ代謝物の発生源としての肺胞マクロ
12 ファージの重要性について調査を行った。被験者は 18~35 歳の健康な 11 人で、全員が非喫
13 煙者であった。曝露時間は 2 時間であり、2 週間以上あけて、ろ過空気曝露、0.4 ppm O_3 曝
14 露を無作為な順で実施した。曝露中、15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m² あたり 30 L/min
15 になるように負荷を設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を繰り返した。
16 BALF 採取、呼吸機能検査を曝露終了直後、曝露終了 2 時間後、4 時間後のいずれか 1 回行
17 った。それぞれの人数は曝露終了直後 3 人、曝露終了 2 時間後 3 人、曝露終了 4 時間後 5 人
18 とした。

19 全ての被験者が O_3 曝露後に咳及び呼吸困難を訴え、呼吸機能については O_3 曝露により
20 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 ($p<0.05$)。曝露直
21 後、曝露終了 2 時間後、4 時間後の呼吸機能の間に有意差はなかったが、曝露 2 時間後に変
22 化が最大となり、曝露 4 時間後にはベースラインへ戻る傾向があった。BALF 中の細胞分画
23 では、マクロファージの割合は O_3 曝露 4 時間後に同時点のろ過空気曝露より有意 ($p<0.05$)
24 に減少し、好中球の流入 (割合) は O_3 曝露直後から 4 時間後までろ過空気曝露と比較し有
25 意に増加した。BALF 中のエイコサノイド濃度では、LTC₄ は O_3 曝露によりろ過空気曝露に
26 比べて有意に増加し、LTB₄ は曝露直後、曝露 2 時間後で有意に増加したが、4 時間後にはベ
27 ースラインに戻った。PGE₂、TxB₂ は O_3 曝露で変化しなかった。 O_3 及びろ過空気の曝露終
28 了 4 時間後に採取したうち 4 人の BALF 中の肺胞マクロファージのアラキドン酸代謝を *in*
29 *vitro* で実験したところ、5-リポキシゲナーゼ代謝物は O_3 曝露された肺胞マクロファージに
30 おいて、ろ過空気曝露マクロファージと比べて有意に増加したが ($p<0.05$)、シクロオキシ
31 ゲナーゼ代謝物には差がなかった。

32 これらの結果は、 O_3 曝露後の肺において 5-リポキシゲナーゼ経路が活性化することを示
33 し、肺胞マクロファージが、気道炎症及び閉塞を促進するロイコトリエン の生成に関与し
34 ている可能性を示唆している。

35
36 Foster and Stetkiewicz (1996)は、 O_3 曝露終了から 18~20 時間後、 O_3 曝露による呼吸器上
37 皮の炎症が存在するが、呼吸器上皮の透過性は下気道において一様に変化しない、との仮説

1 を検証した。被験者は健康な非喫煙者の男女9人（男性8人、女性1人）で平均年齢 26 ± 2
2 (SD) 歳とした。5日間以上の間隔を空けて130分間のろ過空気曝露及び O_3 曝露を無作
3 為に順に実施した。 O_3 濃度は初期濃度 0.150 ppm から最大濃度 0.350 ppm まで上昇させ、再
4 び初期濃度まで低下させる三角波曝露を繰り返した。ろ過空気または O_3 の曝露中、休憩と
5 平均換気量が FVC の約8倍となるトレッドミルによる軽運動とを10分毎に交互に繰り返
6 した。曝露終了から 19 ± 1 時間後に $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ をエアロゾル噴霧により上皮表面に沈着さ
7 せ、 γ 線カメラ画像解析によって120分間クリアランス動態を測定した。スパイロメトリ及
8 びボディプレチスモグラフィによる呼吸機能測定を曝露前、曝露直後及び曝露終了 19 ± 1 時
9 間後に行った。

10 解析の結果、ろ過空気との比較において、 O_3 曝露終了から 19 ± 1 時間後、120分間の $^{99m}\text{Tc-}$
11 DTPA 肺クリアランスは有意に増加した（ろ過空気曝露: $0.661\%/分$ 、 O_3 曝露: $0.732\%/分$ 。
12 $P < 0.05$ ）。部位別分析では、末梢（肺門を除く）及び肺尖からのクリアランスは O_3 曝露によ
13 って有意に増加したが、肺基底部では有意差を認めなかった。呼吸機能については、曝露前
14 と比較し O_3 曝露直後の FVC 及び FEV_1 の有意な低下、曝露 19 ± 1 時間後の FEV_1 の軽微だが
15 有意な低下が認められた。 O_3 曝露直後の呼吸機能低下あるいは 19 ± 1 時間後の FEV_1 低下と
16 19 ± 1 時間後の $^{99m}\text{Tc-DTPA}$ クリアランスとの間に関連を認めなかった。以上の結果から、呼
17 吸器上皮の透過性は O_3 曝露から $18 \sim 20$ 時間後に変化し、傷害は局所的であること、肺基
18 底部では O_3 に対する応答の経時変化が異なる、もしくは O_3 に順応することが示唆された。

19
20 Foster *et al.* (1996)は、健康な成人（平均 25.5 ± 3.5 歳）の男性の非喫煙者（白人、気道機能
21 正常、実験中の連続3日間は、ビタミンサプリメント及びカフェイン飲料摂取を制限、食事
22 制限なし）10人を対象として、ろ過空気、 O_3 の順に曝露するクロスオーバー試験を行った。
23 ろ過空気曝露と O_3 曝露の間隔を7日以上とした。ろ過空気又は O_3 への曝露は、130分/日
24 で連続した3日間に行った。1回の曝露において O_3 の曝露濃度を 0.250 ppm から開始し、
25 20分間隔で 0.350 、 0.450 、 0.450 、 0.350 、 0.250 ppm と変化させ、最後に 0.250 ppm で10分
26 曝露し終了した。この曝露方法では、 O_3 を 0.362 ppm の定常濃度で130分曝露したケース
27 と同程度の曝露量であった。曝露中に、休憩とトレッドミル運動を10分ごとに交互に行っ
28 た。運動の強さ・速さは個人に合わせて行い、換気量を累積分時換気量が FVC の約8倍に
29 なるように設定した。曝露1~3日目には曝露直前と直後と、曝露3日目の曝露終了 $18 \sim 20$
30 時間後に Tリンパ球増殖能、血清レチノール・血清 α -トコフェロール、呼吸機能（FVC、
31 FEV_1 、呼吸数、 V_T ）を測定した。 O_3 曝露により血清 α -トコフェロールが、ろ過空気曝露し
32 たときと比較し、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
33 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、ろ過空気曝露又
34 は曝露前に比較して、 O_3 曝露3日目の $18 \sim 20$ 時間後に芽球化活性が61%上昇した。呼吸機
35 能では、 FEV_1 と FVC は、曝露前と比較して、 O_3 曝露後に有意に減少した。 O_3 曝露による
36 呼吸パターンの変化もみられ、運動中の呼吸数は増加し、 V_T は減少した。機能的指標と呼
37 吸パターン、生化学及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。

1
2 Hazucha *et al.* (1996)は、イブプロフェンの事前投与が O₃曝露による呼吸機能変化、生化学的及び細胞的变化を防止するという仮説を検証するための調査を行った。被験者は 20～
3 32 歳の健康な男性 10 人であり、全員が非喫煙者であった。喘息、季節性アレルギー性鼻炎
4 の病歴、喫煙歴、最近の病気罹患、薬物使用のあるものは除外した。曝露時間は 2 時間であ
5 り、5 週間以上の間隔をあけて、抗炎症剤のイブプロフェンの事前投与を伴う 0.4 ppm O₃ 曝
6 露、プラセボ（ショ糖）の事前投与を伴う 0.4 ppm O₃ 曝露を無作為な順、二重盲検で実施し
7 た。事前投与は曝露 1 時間半前に 800mg 及び曝露開始 1 時間後に 200mg、イブプロフェン
8 またはショ糖を投与した。曝露中、15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m² あたり 30 L/min
9 になるように負荷を設定したトレッドミルによる 15 分間の運動を繰り返した。BALF 採取
10 を曝露終了 40 分～1 時間後に行い、細胞分画、可溶性メディエーター濃度、タンパク質濃
11 度について調べた。また、呼吸機能測定を O₃ 曝露前のイブプロフェンまたはプラセボ投与
12 の前、曝露前後、BALF 採取の約 3 時間後に行った。

13
14 呼吸機能については、O₃ 曝露前の FEV₁ は事前投与がイブプロフェンの場合とプラセボの
15 場合で差が無く、O₃ 曝露後にはプラセボでは曝露前と比べ 17% 有意に低下したがイブプロ
16 フェンでは有意な低下はなかった。SRaw は O₃ 曝露後、曝露前と比較しプラセボ投与で 56%、
17 イブプロフェン投与で 47% 有意に増加したが、プラセボとイブプロフェンとの差は有意で
18 はなかった。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
19 事前投与によりプラセボと比べ、PGE₂ は 60.4%、TxB₂ は 25.5% 有意に減少し、BALF 中タ
20 ンパク質については、IL-6 のみがイブプロフェンの事前投与により有意に減少（45%）し
21 た。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有意
22 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。

23 以上の結果から、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
24 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
25 上昇と FEV₁ の反応との直接の関連は無いと考えられる。

26
27 Jorres *et al.* (1996)は、O₃ 曝露によるアレルギー性喘息患者、アレルギー性鼻炎患者におけ
28 るアレルゲンに対する気管支反応性への影響について調査を行った。被験者は軽度の安定
29 したアレルギー性喘息を有する 24 人（男性 13 人、女性 11 人、平均年齢 26 歳）、喘息のな
30 いアレルギー性鼻炎を有する 12 人（男性 6 人、女性 6 人、平均年齢 25 歳）、健康者 10 人
31 （男性 5 人、女性 5 人、平均年齢 23 歳）であり、全員が非喫煙者であった。全ての被験者
32 は実験時点で症状がなく、4 週間以内の上気道感染症罹患、症状の悪化の報告もなかった。
33 季節性アレルギーのある患者は、症状のある季節以外の安定した臨床状態で実験を行った。
34 実験第 1 日にベースラインとなる呼吸機能検査及びメサコリン吸入負荷試験を行い、実験
35 第 2 日に 0.250 ppm O₃ を 3 時間曝露、第 3 日にアレルゲン吸入負荷試験、第 4 及び 5 日に
36 ろ過空気または 0.250 ppm O₃ を無作為順、単盲検で 3 時間曝露した。実験第 2 日と第 3 日
37 の間は 2 週間以上、実験第 3、4、5 日の間は 4 週間以上の間隔をあけた。曝露中、10 分間

1 の休憩と3時間運動が維持できる負荷となる分時換気量での15分間の自転車エルゴメータ
2 ーまたはトレッドミルによる運動、5分間の呼吸機能測定、症状スコア評価を6サイクル繰
3 り返した。各曝露日の運動時の平均換気量は29.7~30.0 L/minであった。メサコリン吸入負
4 荷試験は実験第1日の午後、第2日の曝露終了後、第4、5日の曝露前後の計6回、アレ
5 ゲン吸入負荷試験は第3日の午後、第4、5日の曝露後のメサコリン吸入負荷試験後の計3
6 回実施した。メサコリン反応性は曝露1時間前、曝露終了1時間後、アレゲン反応性は曝
7 露終了3時間後に評価した。呼吸機能検査、症状スコアの評価は曝露中の他、曝露前、曝
8 露終了1時間後、症状に関しては更に曝露終了6、24時間後にも評価した。

9 上気道、下気道、一般の症状スコアは、ろ過空気曝露前後とO₃曝露前後との間で有意に
10 異なっただが、被験者群間で有意差はなかった。呼吸機能検査については、ろ過空気と比較し
11 てO₃曝露でFEV₁は喘息患者群平均12.5±2.2 (SEM) %、鼻炎患者群平均14.1±3.0 (SEM) %、
12 健康者群平均10.2±3.5 (SEM) %の有意な低下が認められたが (p<0.0001)、FEV₁の変化は
13 被験者群間では有意差はなく、呼吸機能変化量は症状変化と相関しなかった。メサコリン吸
14 入負荷試験については、喘息患者ではFEV₁を20%低下させるメサコリン濃度PC₂₀FEV₁は
15 O₃曝露後には有意に低く (p=0.012)、メサコリン用量反応関数勾配は有意に高かった
16 (p=0.003)。また、第2日のO₃曝露後のPC₂₀FEV₁はベースラインとなる第1日の値よりも
17 有意に低く (p=0.041)、用量反応関数勾配は有意に高かった (p=0.045)。アレルギー性鼻炎
18 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。アレゲン吸入負荷試験につ
19 いては、喘息患者群においてO₃曝露後のFEV₁を20%低下させる用量PD₂₀FEV₁がろ過空
20 気曝露後の値 (p<0.0001)、あるいは第3日における値 (対照値) (p=0.0004) より有意に
21 低かった。アレルギー性鼻炎患者群では、O₃曝露後とろ過空気曝露後の間でFEV₁変化に有
22 意な差があったが、健康者群では有意差はなかった。アレルギー性喘息群において、O₃曝
23 露による呼吸機能変化量、メサコリン吸入負荷試験の結果、アレゲン吸入負荷試験の結果
24 は互いに相関せず、O₃曝露によるアレゲン吸入負荷試験でのPD₂₀FEV₁変化とベースライ
25 ンのアレゲン反応性、FEV₁も相関しなかった。アレルギー性鼻炎患者においてもベース
26 ライン値、O₃による呼吸機能低下、メサコリンへの反応性の間の関連はみられなかった。
27 健康者についてはメサコリン、アレゲンへの反応性が十分ではなかったため相関は調べ
28 なかった。

29 これらの結果から、軽度のアレルギー性喘息患者またはアレルギー性鼻炎患者では、短期
30 O₃曝露がアレゲンへの気管支反応性を高めることが示唆される。

31
32 McDonnell (1996)は、O₃曝露へのヒトへの呼吸機能応答には個人差があることから、O₃の
33 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、ヒ
34 トに対する特定の健康影響を引き起こす母集団中の個人の割合を予測する方法を提示する
35 ことを目的として、O₃の曝露濃度、時間、年齢の違いによる呼吸機能減少に対する個人の
36 リスクの方程式を提示した。比較した被験者は、健康な非喫煙者の成人男性 (①18~30歳、
37 ②18~35歳、③18~30歳、④18~35歳、⑤18~34歳) で、被験者数は、それぞれ①130人、

1 ②83人、③32人、④290人、⑤68人であった。これらの被験者に、清浄空気とO₃を曝露し
 2 ており、曝露時間は①③④では2時間であり、②⑤では6.7時間であった。O₃の曝露濃度は
 3 ①③④では0.12、0.18、0.24、0.3、0.4ppmであり、②⑤では0.08、0.1、0.12ppmであった。
 4 曝露中に間欠運動を行っており、それぞれの分時換気量は①65L/min、②⑤40L/min、③④
 5 35L/min、であった。呼吸機能のFEV₁の減少をエンドポイントとした。①と②の文献では、
 6 曝露の濃度、曝露時間と呼吸機能（FEV₁の減少量をパーセントで示した）の反応特性が、
 7 濃度と持続時間に依存して低下することが示され、これをヒストグラムでみると、曝露濃度
 8 や持続時間の増加は、被験者の分布をFEV₁減少の方向にシフトさせるが、対称分布から高
 9 反応側に裾が長い非対称分布に変化した。③では、個々の反応性の違いは、個人特有の違い
 10 なのか、測定ミスなのかを調べる実験が行われた。期間を空け（平均33日）、同条件で再曝
 11 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
 12 が示されたとしている。④では、更に個人の反応性を予測するために公式化し（式1）、高
 13 年齢のほうが、反応が小さい傾向にあるとした。⑤では、C（濃度）、T（時間）、FEV₁変化
 14 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（式2）したところ、年齢とも
 15 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・
 16 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として
 17 いる。

$$18 \quad \Delta FEV_1(L) = \frac{0.855 - 0.053(AGE - 23)}{1 + e^{-14.33(C-0.97)}} \quad (式1)$$

19

$$20 \quad P(C,T) = \frac{0.487}{1 + e^{-13.50(CT-0.40)}} \quad (式2)$$

21 $P(C,T)$ ：濃度C、時間TのO₃曝露によってFEV₁の10%低下を経験するヒトの割合

22 C：濃度 T：時間 AGE：年齢

23

24 Scannell *et al.* (1996)は、O₃曝露による呼吸機能の変化及び気道の炎症、傷害が健康者より
 25 も喘息患者で大きいという仮説を検証する調査を行った。被験者は軽度の喘息患者18人(男
 26 性12人、女性6人)で、平均年齢26歳(18~33歳)である。全員が過去1年間の喫煙は
 27 50本未満で6週間以内の喫煙はなく、検査前から喘息薬の服用を控えた。曝露時間は4時
 28 間で、4週間以上の間隔をあけてろ過空気、0.2ppm O₃を単盲検法で無作為順に受けた。曝
 29 露中、50分間の換気量が体表面積1m²あたり25L/minになるように運動負荷を設定した自
 30 転車エルゴメーターまたはトレッドミルによる運動と10分間の測定/休憩を繰り返した。曝
 31 露前、曝露中の各休憩期間、曝露後に呼吸機能検査を行い、曝露前後に症状を調査しスコア
 32 化した。また、曝露終了から約18時間後にBALF、BAL気管支画分(Bronchial fraction)、
 33 PALFを採取し、総細胞数、細胞分画、総タンパク質やLDH等の生化学成分の濃度を調べ
 34 た。

35 O₃曝露によりFEV₁、FVCは有意に低下(p<0.04)、SRaw(p<0.04)及び下気道症状スコ

1 ア ($p < 0.001$) は有意に増加した。O₃ 曝露後の PALF 中の好中球の割合 ($p < 0.01$)、BAL 気
2 管支画分の好中球の割合 ($p < 0.001$)、総タンパク質、IL-8 の濃度 ($p < 0.05, p < 0.01$)、BALF
3 中の好中球の割合 ($p < 0.001$)、総タンパク質、LDH、フィブロンネクチン、IL-8、GM-CSF、
4 MPO の濃度 ($p < 0.01, p < 0.01, p < 0.001, p < 0.05, p < 0.01, p < 0.001$) はろ過空気曝露後の値と
5 比較して有意に上昇した。

6 同じプロトコルによる Balmes *et al.* (1996) 及び Aris *et al.* (1995) の健康な被験者合計 81 人
7 の呼吸機能、症状に関する結果と比較すると、運動による気管支収縮の影響の調整後、健康
8 な被験者と喘息被験者の間で 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
9 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 ($p < 0.13$)。対
10 照的に、炎症関連のエンドポイントである BALF 中の好中球の割合、総タンパク質濃度の
11 O₃ 曝露による上昇についてろ過空気曝露による変化を調整し健康な被験者 20 人と比較す
12 ると、喘息被験者の方が有意に大きかった ($p < 0.05$)。

13
14 Seal *et al.* (1996) は、O₃ 曝露による呼吸機能の反応に対する年齢、社会経済的地位及び月
15 経周期の影響について Seal *et al.* (1993) のデータセットを用い解析した。被験者は、18~35
16 歳の黒人及び白人の男女 372 人であり、慢性心血管疾患、慢性呼吸器疾患、6 週間以内の急
17 性呼吸器感染症の罹患者、心血管疾患の家族歴、過去 5 年間の 1 箱・年以上の喫煙歴のある
18 者、妊娠中の者は除外した。ろ過空気、0.12 ppm O₃、0.18 ppm O₃、0.24 ppm O₃、0.30 ppm
19 O₃、0.40 ppm O₃ のうち、無作為に選択した 1 濃度に二重盲検で 2.33 時間、曝露した。曝露
20 の最初の 2 時間に 15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m² あたり 25 L/min になるように設定
21 したトレッドミルによる 15 分間の運動を繰り返す間欠運動を行った。曝露前の被験者個人
22 や家族歴についての質問票への回答に基づき、年齢影響分析の対象となったのは 371 人で
23 平均年齢は 23.9 (SD=4.4) 歳、社会経済的地位 (SES) の影響分析では 352 人が対象とな
24 り、父親が少なくとも小学校の教育を受けている低 SES : 15.1%、高等学校教育を何らかは
25 受けている中 SES : 42.0%、大学や専門学校教育を何らかは受けている高 SES : 42.9% に分
26 類された。女性被験者には月経歴、曝露時の月経の状態を尋ね、不規則月経の女性を除外し
27 て曝露直前の月経周期段階を推定したところ、月経周期の影響分析対象は 150 人で月経期
28 12.7%、卵胞期 34.0%、排卵期 12.0%、黄体期 41.3% となった。また、呼吸機能を曝露前、
29 最終運動終了 15 分後に測定した。

30 FEV₁ の O₃ 曝露前後の変化率 (Δ FEV₁%) は O₃ 濃度を含めた 3 パラメーターロジスティ
31 ックモデルに $R^2=0.33$ で適合した。モデルに年齢を含めた分析の結果、被験者が若いほど、
32 FEV₁ は大きく減少し、今回の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
33 付けた。さらに SES を含めた分析によると、父親の教育に反映される社会経済的地位も O₃
34 曝露に対する FEV₁ の反応に影響を与えるとみられ、中 SES 集団が最も反応性が高かった。
35 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。

36
37 Adams and Ollison (1997) は、様々な濃度パターン及び換気量での O₃ の延長曝露 (6.6 時間

1 曝露)が呼吸器機能及び自覚症状に与える影響を調査した。被験者は19~25歳の健康な成
2 人の非喫煙者の男性6人、女性6人の合計12人であり、次の7種類の曝露を単盲検クロス
3 オーバーで無作為順に4日以上あけ受けた：①0.12 ppm O₃の定常曝露、②ろ過空気曝露、
4 ③カリフォルニア州 Azusa の日内濃度変動を模した急性の O₃ 三角波曝露 (0.07 から 0.16
5 ppm に上昇後、0.12 ppm まで低下し、平均 0.12 ppm とする曝露)、④ニュージャージー州の
6 日内濃度変動を模した緩やかな O₃ 三角波曝露 (0.115 ppm から 0.130 ppm に上昇後、0.115
7 ppm に戻り、平均 0.12 ppm とする曝露)、⑤ロサンゼルス屋外建設労働者を模した分時換
8 気量での 0.120 ppm O₃ 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
9 に類似した三角波曝露、⑦郵便配達員を模した分時換気量及び曝露濃度(平均 0.0813 ppm)。
10 いずれの曝露もフェイスマスクで行い、曝露時間は 6.6 時間とした。曝露中、間欠運動 (50
11 分間の運動と 13 分間の休憩を繰り返す、昼食休憩 25 分間) を行った。毎時の分時換気量
12 は、①~④は平均 32.2~34.2 L/min (体表面積当たりの分時換気量 20 L/min/m²)、⑤は平均
13 27.8~42.4 L/min、⑥は平均 18.4~22.1 L/min、⑦は平均 12.8~19.4 L/min とした。曝露直前、
14 曝露中 1 時間毎、曝露直後に、呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}) を測定した。また、曝露
15 中、呼吸器に関する自覚症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) の重症度を評価
16 し、症状スコアを算出した。結果として、分時換気量の大きさは⑤>①②③④>⑥⑦であり、
17 有効 O₃ ドースは、⑤>①③④>⑥⑦>② (ろ過空気曝露) であった。平均 O₃ 曝露濃度がい
18 ずれも 0.120 ppm であった定常曝露 (①) と、0.07~0.16 ppm の濃度範囲の三角波曝露 (③)、
19 0.115~0.13 ppm の濃度範囲の三角波曝露 (④)、及びより分時換気量の高い定常曝露 (⑤)
20 では、ろ過空気曝露 (②) 及び 0.081 ppm の低濃度曝露 (⑦) に対し、FEV₁ が有意に低下し
21 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、FEF₂₅₋
22 _{75%} も同様であった。④と同じ三角波曝露をより低い分時換気量で曝露した⑥、他より低い
23 平均曝露濃度 (0.0813 ppm) と低い分時換気量で曝露した⑦は、呼吸機能、呼吸器症状共に、
24 ろ過空気曝露に対し有意な差はみられなかった。

25

26 Fosteret *al.* (1997)は、過去の研究において用いられてきた放射性同位体の代わりに肺レジ
27 デントガス N₂ 多呼吸洗い出し法 (N₂ 法) を用いて O₃ 曝露後の気道部位による呼吸機能の
28 不均等性を測定した。被験者は肺疾患の罹患歴、他疾患のための服薬、呼吸器感染の無い健
29 康な男性 15 人で、平均年齢は 25.4±2 歳、全員が非喫煙者であった。平均 8 週間の間隔を空
30 けて、ろ過空気と平均 0.351±0.006 ppm の O₃ を各々 130 分間無作為に曝露した。曝露中 2 時
31 間は休憩とトレッドミルによる軽運動 (FVC の約 10 倍の分時換気量を維持) を 30 分ずつ
32 交互に行い、最後 10 分間は休憩した。スパイロメーターによる FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} の測
33 定、プレチスモグラフィによる V_tg の測定、N₂ 多呼吸洗い出しを曝露前後に行い、終末呼
34 出 N₂ ガスの勾配について解析した。

35 解析の結果、曝露前との比較において、O₃ 曝露終了直後の FVC、FEV₁ の有意な低下 (そ
36 れぞれ 12%、14%) 及び肺 N₂ 呼出の有意な遅延 (勾配の 24%低下) が認められたが、FVC、
37 FEV₁、FEF_{25-75%} の変化と N₂ 呼出勾配の変化とは関連しなかった。さらに、15 人中 12 人に

1 対して O₃ 曝露終了 24 時間後に N₂ ガス洗い出し勾配を計測した結果、半数に呼出の遅延が
2 認められた。

3 FVC、FEV₁ 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
4 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
5 気道の傷害、透過性亢進、炎症を示している可能性があり、O₃ 曝露による気道への炎症反
6 応の遅延性を指示する結果であると思われた。

7

8 Frampton *et al.* (1997)は、喫煙者と非喫煙者の O₃ に対する反応性について調査を行った。
9 被験者は健康な 18~40 歳の男女 90 人 (男性 64 人、女性 26 人) であり、喘息の病歴を有す
10 る者は対象から除外した。喫煙者は 34 人 (12.8±9.2 (SD) pack-years)、非喫煙者は 56 人で
11 あり、喫煙者に対しては曝露中の喫煙を禁じたが、曝露前の喫煙を控えるようには指示しな
12 かった。曝露時間は 4 時間であり、全員が 0.22 ppm O₃ の単回曝露を受けた。曝露中、換気
13 量が体表面積 1m² あたり 25 L/min になるように負荷を設定した自転車エルゴメーターによ
14 る運動を 30 分毎に 20 分間行う、間欠運動を行った。曝露前、曝露中、曝露直後に呼吸機能
15 と SGaw の検査、曝露終了後に症状スコアの調査を行った。

16 O₃ 曝露前後の FEV₁ の変化率は喫煙者の方が非喫煙者よりも有意に小さく ($p = 0.0013$)、
17 非喫煙者 56 人中 16 人 (28.6%)、喫煙者 34 人中 4 人 (11.8%) が O₃ への反応性 (FEV₁ が
18 15%以上低下) を示した。非喫煙者では、O₃ による FEV₁ の変化において被験者による変動
19 が大きかった。FVC、FEF_{25-75%} は O₃ 曝露後 FEV₁ と同様の低下を示した。非喫煙者、喫煙者
20 のいずれにおいても FEV₁/FVC の有意な低下はなく、気道狭窄のエビデンスはみられな
21 かった。SGaw については非喫煙者では O₃ 曝露後に O₃ 曝露前と比較してわずかに減少した
22 が、喫煙者ではわずかに増加した。呼吸機能の O₃ 反応性の予測因子を求めるため、多重ロ
23 ジスティック回帰分析を行ったところ、喫煙量 (pack-year) と O₃ 反応性の低下との間に関
24 連がみられた (オッズ比[OR] 0.87, $p = 0.017$)。年齢、性別、及びメサコリン反応性は、O₃
25 反応性の予測因子とはならなかったが、アレルギー歴は全被験者、非喫煙者において O₃ 反
26 応性低下と関連した。O₃ 曝露後に報告された症状は、咳、呼吸困難、胸部圧迫、胸痛、及び
27 咽頭炎が主であり、喫煙者の症状スコアは非喫煙者よりも低かったが、有意な差があったの
28 は咳のみであった ($p = 0.001$)。

29 曝露による FEV₁ 低下が 15%以上の「反応者」と 5%以下の「非反応者」のうち、反応者
30 16 人 (喫煙 3 人、非喫煙 13 人)、非反応者 23 人 (喫煙 11 人、非喫煙 12 人) に追加曝露を
31 行った。追加曝露ではそれぞれ 3 週間以上の間隔をあけて、1 回のろ過空気、2 回の 0.22 ppm
32 O₃ の計 3 回の曝露を二重盲検、無作為な順で実施した。それぞれの曝露条件、調査項目は
33 単回曝露と同様だが、反応者中 15 人に対しては曝露終了 18 時間後の呼吸機能検査を追加
34 で行った。追加曝露における O₃ 反応性と単回曝露での O₃ 反応性とは有意に相関し
35 ($r=0.90, p<0.001$; $r=0.89, p=0.001$)、喫煙者、非喫煙者ともに一貫した反応性であった。また、
36 反応者に対して行った曝露終了 18 時間後の呼吸機能検査の結果、全員が曝露終了直後と比
37 べ呼吸機能が回復していた。症状については、ろ過空気曝露後は喫煙者の症状スコアが非喫

1 煙者よりも有意に高かったが、O₃曝露後の喫煙者スコアは非喫煙者よりも低かった。

2
3 Gong *et al.* (1997b)は、正常以下の一酸化炭素拡散能力をもつ重症 COPD 患者 9 人 (59~
4 71 歳) と、年齢を一致させた健康な成人男性 10 人 (60~69 歳) を対象として濃度を制御し
5 た曝露実験を行なった。重症 COPD 患者は 9 人全員が過去喫煙者であり、健康者は 9 人中
6 4 人は過去喫煙者、5 人は非喫煙者であった。O₃ と清浄空気を二重盲検クロスオーバーで無
7 作為順に 7 日以上空け曝露した。1 回 4 時間の単回曝露を行い、O₃ の曝露濃度を 0.24 ppm
8 とした。曝露期間中、30 分間のうち、はじめの 15 分間に運動を行った。運動は自転車エル
9 ゴメーターと自分のペースでの歩行を行い、運動時の目標換気率を 20~30 L/min とした結
10 果、運動時の換気量は平均 20 L/min であった。曝露前、曝露中毎時 2 回目の運動終了直後、
11 曝露終了直後、曝露終了 30 分後、60 分後に呼吸機能 (FVC、FEV₁) を測定し、曝露前、曝
12 露終了直後に SRaw を調査した。曝露前、曝露中、曝露終了直後に SaO₂ を調査した。曝露
13 前と曝露中 1 時間毎に呼吸器症状を記録し症状スコアを算出した。また、健康者についての
14 み曝露終了 60 分後にメサコリン負荷試験を実施し気道反応性を調査した。

15 健康者と COPD 患者では呼吸機能に違いがあり、COPD 患者群は清浄空気曝露でも FEV₁
16 が大きく低下していた。どちらの群でも、清浄空気に比して O₃ 曝露中に FEV₁ が減少し、
17 その減少は時間とともに増加する傾向にあった。清浄空気曝露での変動 (運動による影響)
18 を差し引いた、4 時間の O₃ 曝露による FEV₁ の低下は、COPD 患者群では平均 8%であった
19 のに対し、健康者群は平均 3%であり、その違いは統計的に有意ではなかった ($p > 0.05$) 。
20 運動による影響も含めると、4 時間の O₃ 曝露による FEV₁ 低下は、COPD 患者群では平均-
21 19%であり、健康者群における平均-2%よりも有意に大きかった ($p = 0.0002$) 。 SRaw は、
22 健康者群に比して、COPD 患者群で統計学的に有意に高く、SaO₂ は、健康者群に比較して、
23 COPD 患者群で統計学的に有意に低い結果が得られた。しかし、健康者群でも COPD 患者
24 群でも、O₃ 曝露は SRaw の曝露前後の変化に対して有意な影響を与えず、SaO₂ の曝露前か
25 ら最小値への低下についても有意な影響を与えなかった。症状スコアは、健康者群に比して
26 COPD 患者群で有意に多い ($p < 0.005$) が、O₃ が症状スコアに有意な影響を与えるものでは
27 なかった。健康者群の気道反応性も清浄空気曝露と O₃ 曝露で有意な差はなかった。これら
28 の結果から、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
29 呼吸機能障害を引き起こしているということを結論づけた。O₃ と運動の呼吸機能障害への
30 複合的な影響は、COPD 患者で明らかに大きかった。

31
32 Gong *et al.* (1997a)は、19~48 歳 (平均 27 歳) の喘息患者の男女 10 人 (男性 8 人、女性 2
33 人、直近 2 年の喫煙なし) を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気を 3
34 時間/日×2 日間反復曝露し、その 4 日後に 0.4 ppm O₃ を 3 時間/日×5 日間反復曝露した後、
35 反復曝露から 4 日後と 7 日後に 0.4 ppm O₃ を各日 3 時間曝露した。曝露中、15 分間の運動
36 と 15 分間の休憩を繰り返す間欠運動を行い、分時換気量を 32 L/min とした。ロサンゼルス
37 の高 O₃ 濃度日を模し、気温 31 度、相対湿度 35%とした。各曝露日の曝露前、曝露中 30 分

1 毎、曝露終了5分後、30分後に呼吸機能（FVC、FEV₁）を測定し、症状を記録した。また、
2 各曝露日の曝露終了後にメサコリン負荷試験により気道反応性を調査しPD₂₀（FEV₁を20%
3 低下させるメサコリン量）を求めた。呼吸機能（FVC、FEV₁）は曝露終了5分後、症状は曝
4 露終了直前が影響のピークであったことからこの時点を中心に解析した。その結果、O₃の
5 反復曝露1日目、2日目までは呼吸器症状やFEV₁の変化などが顕著に認められたが、その
6 後徐々に改善し、5日目にはろ過空気曝露と同じレベルまでに落ち着いた。O₃の反復曝露1
7 日目、2日目、5日目のFEV₁の低下は、曝露前に対しそれぞれ平均-35%、-34%、-6%であっ
8 った。反復曝露から4日後、7日後のO₃の再曝露後のFEV₁の低下は、それぞれ平均-15%と-
9 17%であり、反復曝露5日目にみられた適応反応は一部失われていた。気道反応性はO₃曝
10 露1日目に最高値を示し、その後もろ過空気曝露よりやや高値のまま推移した。O₃への反
11 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
12 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、
13 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。

14

15 環境中の濃度であってもO₃への短期的な曝露により好中球性の気管支炎が起こりうるこ
16 とが知られている。そこで、Krishna *et al.* (1997a)は、O₃曝露による気道における炎症細胞
17 の動員の初期段階で何が起こっているか明らかにするために調査を行った。被験者は平均
18 年齢27.9歳の健康な男女12人（男性9人、女性3人）であり、全員が非喫煙者、かつ喘息
19 または他の肺疾患の病歴、実験前少なくとも6週間の気道感染症罹患がなく正常な呼吸機
20 能を有していた。曝露時間は2時間であり、3週間以上の間隔をあけて、ろ過空気曝露、0.12
21 ppm O₃曝露を無作為な順、単盲検で実施した。曝露中、換気量が体表面積1m²あたり20
22 L/minになるように設定した自転車エルゴメーターによる15分間の運動と15分間の休憩と
23 を繰り返した。呼吸機能検査をろ過空気及びO₃の曝露前、曝露終了直後に行い、曝露終了
24 から1.5時間後にBW、BALF、及び気管支生検検体を採取し、BW及びBALF中の総タン
25 パク質、アルブミン、細胞数の測定を行った。また、気管支生検検体は免疫染色法によって
26 好中球、肥満細胞、総T細胞（CD3）、T細胞サブセット（CD8）、及び白血球内皮接着分子
27 （VCAM-1、ICAM-1、E-セレクトリン、P-セレクトリン）について調べた。

28 O₃曝露とろ過空気曝露との間で、呼吸機能（FEV₁、FVC）に有意な差は認められなかつ
29 った。また、BW及びBALF中の炎症を示す指標についても有意な差は認められなかった。定
30 量に適さない1検体を除く11の生検検体においては、炎症細胞数及びVCAM-1、E-セレク
31 チンまたは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
32 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
33 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
34 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。

35

36 Krishna *et al.* (1997b)はO₃曝露によって気管支上皮が傷害を受け、上皮下層における感覚
37 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

1 一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を行った。被験
2 者は平均年齢 27.6 歳の健康な男女 12 人（男性 10 人、女性 2 人）であり、全員が非喫煙者
3 であった。アレルギー症状または喘息の罹患歴、実験前少なくとも 6 週間の気道感染症罹
4 患、3 週間以内の抗酸化剤補給剤、抗炎症剤または抗ヒスタミン剤の投与はなかった。曝露
5 時間は 2 時間であり、ろ過空気曝露及び 0.2 ppm O₃ 曝露を 6 週間以上の間隔を空けて被験
6 者を無作為に割り付け、二重盲検で実施した。曝露中、換気量が 30 L/min になるように設
7 定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動と 15 分間の休憩とを繰り返した。曝露
8 終了から 6 時間後に BALF 及び気管支生検検体を採取した。また、呼吸機能検査は、曝露前
9 と曝露終了 15 分後に行った。

10 被験者 12 人中適切に検体を得られた 8 人について最終的な解析に使用した。BALF 中の
11 PMN ($p=0.07$) と線毛上皮細胞 ($p=0.05$) の割合は、曝露によりろ過空気と比べて増加傾
12 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
13 過空気と比較して有意に減少したが ($p < 0.05$)、CGRP と PGP 9.5 の免疫反応性、好中球 -
14 エラスターゼ陽性細胞については 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。
15 呼吸機能検査では、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つ
16 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
17 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。

18 これらの結果は、0.2 ppm の 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
19 刺激してサブスタンス P を気道に放出することを示している。サブスタンス P の放出は、
20 気管支収縮及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。

21
22 Liu *et al.* (1997) は、健康な成人 (18~34 歳) の非喫煙者の男性 9 人と女性 7 人を対象とし
23 て濃度を制御した曝露実験を行なった。喘息、アレルギー性鼻炎、心疾患、慢性呼吸器疾患、
24 急性呼吸器疾患の既往がある人、過度の大気汚染曝露の経験のある人、メサコリンのチャレ
25 ンジレスポンスが陽性 (PC₂₀ ≤ 8.0 mg/ml) の人は対象から除外した。被験者は、曝露開始 30
26 分前にアセチルサリチル酸 (ASA) 975 mg 又はプラセボを経口投与した上でろ過空気また
27 は O₃ 曝露を受けた。曝露は、(1) プラセボ+ろ過空気曝露、(2) プラセボ+0.12 ppm O₃ 曝
28 露、(3) プラセボ+0.4 ppm O₃ 曝露、(4) ASA+ろ過空気曝露、(5) ASA+0.12 ppm O₃ 曝露、
29 (6) ASA+0.4 ppm O₃ 曝露の 6 種類であり、全員が前の曝露実験から 2 週間空けて (1) ~
30 (6) の曝露を受けた。曝露時間は 2 時間であり、曝露中、45 L/min の分時換気量で、15 分
31 間安静、15 分間自転車エルゴメーターを用いた間欠運動を行った。曝露前、曝露開始 30 分、
32 60 分、90 分後、曝露終了時に呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEF_{50%}、FEF_{75%}) を測定し、曝露前
33 及び曝露終了後に Raw、PEFR、一酸化炭素拡散能力を測定した。曝露前及び曝露中の症状
34 を記録した。また、経口投与から 3 時間後 (曝露終了 30 分後) に採血を行い、サリチル酸
35 の水酸化物である 2,3-DHBA (2,3-ヒドロキシン安息香酸) と 2,5-DHBA の血漿濃度を調査し
36 た。ろ過空気に比べ、0.4 ppm O₃ 曝露後、FVC、FEV₁、FEF_{50%}、FEF_{75%}、PEFR は有意に減
37 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

1 ppm O₃ 曝露での呼吸機能変化は小さかった。ろ過空気に比べ、0.12 ppm と 0.4 ppm の O₃ 曝
2 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標準化したサ
3 リチル酸水酸化の間には有意な相関があった。この結果は、O₃ 曝露が、生体内でのヒドロ
4 キシルラジカル生成を引き起こす、強力な反応型エージェントであることを示している。サ
5 リチル酸の水酸化物は、亜臨床的なレベルでの O₃ 曝露に関する高感度バイオマーカーとし
6 て使用し得る。

7
8 Peden *et al.* (1997)は、O₃ 曝露が喘息患者の下気道における好酸球性の炎症を誘発するか確
9 認することを目的として、喘息患者に対する濃度をコントロールした O₃ 曝露実験を実施し
10 た。疫学研究では、大気中の O₃ 濃度が高くなると喘息罹患率が増加することが示唆されて
11 いる。喘息は気道炎症によって特徴づけられており、気道刺激物に対する感受性が増すなら
12 ば、喘息患者は、O₃ の影響に特に敏感になると推測されているためである。

13 チリダニ感受性を有する喘息患者 8 人 (年齢、性別、喫煙状況記載なし) を被験者として、
14 間欠運動下 (25 分間のトレッドミル運動、25 分間の自転車エルゴメーター運動、10 分安静
15 の繰り返し、分時換気量 25 L/min) で、ろ過空気と 0.16 ppm の O₃ を、4 週間の間隔を空け
16 て、それぞれ 7.6 時間曝露する二重盲検法を用いたランダム化比較試験を行った。曝露の前
17 後に呼吸機能 (FVC、FEV₁) を測定した。曝露終了 18 時間後に気管支鏡検査を行って ILF
18 (BALF の最初の回収液 20 mL) と BALF を採取し、細胞数、細胞分画、ECP、IL-5、IL-6、
19 IL-8、IL-10、RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted:ランテス、
20 血小板や T 細胞由来の好酸球走化性物質)、フィブリノネクチン、LDH、総タンパク濃度を
21 観察した。その結果、O₃ 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
22 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
23 好酸球と好中球には相関関係はみられなかった。さらに、FVC (-9.2%) と FEV₁ (-13.6%)
24 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
25 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
26 ぼ有意な相関関係 ($r = -0.69$, $n = 7$) がみられた。本研究において、アレルギーを持つ喘息
27 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。

28
29 Christian *et al.* (1998)は、健康な成人で平均 29.1 歳 (23~37 歳) の非喫煙者 15 人 (男性 9
30 人、女性 6 人) を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。曝露時間 4 時間の単回曝
31 露と、4 時間/日を 4 日間繰り返す反復曝露を無作為順に 4 週間以上あけ実施した。O₃ の曝
32 露濃度を 0.2 ppm とした。曝露中に間欠運動 (運動 30 分間、休憩 30 分間) を行い、体表面
33 積当たりの分時換気量を 25 L/min/m² とした。呼吸機能として SRaw、FVC、FEV₁ を曝露前、
34 曝露終了後、曝露終了約 20 時間後に測定した。症状を曝露前、曝露終了後に調査した。ま
35 た、単回曝露及び反復曝露終了約 20 時間後に気道鏡検査を実施し、BF (BALF 気管支画分)
36 及び BALF に含まれる全白血球数、マクロファージ、好中球、総タンパク質、LDH、フィブ
37 ロネクチン、IL-6、IL-8、GM-CSF を測定した。単回 O₃ 曝露により惹起された呼吸機能の

1 低下 (FEV₁、FVC)、sRaw の増加、肺炎症の程度は、4 日間の O₃ 反復曝露では軽減した。
2 FEV₁、FVC は 4 日間の反復曝露では、曝露 1~3 日目は当日の曝露前に比べ有意に低下した
3 が、曝露 4 日目の低下は有意ではなかった。SRaw は曝露 1~3 日目に増加したが有意では
4 なかった。症状についても、曝露 1~2 日目の下気道部の症状スコア (胸部不快感または胸
5 部圧迫感、深吸気時の胸痛、咳、痰または痰の生成、息切れ、喘鳴) は曝露 3~4 日目と比
6 べ有意に高かった。O₃ の単回曝露後と 4 日間の反復曝露後の肺炎症の指標について比較す
7 ると、BF では好中球数とフィブロンネクチン濃度が単回曝露と比べ反復曝露後に有意に減少
8 し、マクロファージ数が増加した (好中球の割合は単回 35.7±4.3% に対し反復 25.3±4.4%、
9 フィブロンネクチン濃度は単回 351.1±82.7 ng/ml に対し反復 204.8±55.7 ng/ml)。BALF では、
10 総細胞数、好中球数、フィブロンネクチン濃度と IL-6 濃度が、それぞれ単回曝露後と比べ反
11 復曝露後に有意に減少し、マクロファージ数が増加した (好中球の割合は単回 16.4±3.0% に
12 対し反復 7.6±1.3%、フィブロンネクチン濃度は単回 364.3±65.1 ng/ml に対し反復 205.7±51.1
13 ng/ml、IL-6 濃度は単回 3.6±0.6 pg/ml に対し反復 2.26±0.3 pg/ml)。O₃ の反復曝露では、近位
14 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。
15

16 Gong *et al.* (1998a) は、高 O₃ 濃度地域における呼吸機能低下について、1977~1978 年 (t1)、
17 1982~1983 年 (t2) の調査対象者への追跡調査 (1986~1987 年; t3) 及び制御曝露実験 1989
18 年 (t4) を行うことで、O₃ 曝露による急性の呼吸器への影響は、O₃ を含む大気汚染の連続
19 曝露による慢性肺障害を予測できるかと仮説をたて、O₃ 曝露による慢性影響と急性影響と
20 の間の関連について検討した。

21 被験者は O₃ 高濃度地域 (カリフォルニア州 Glendora) の中年の非ヒスパニック白人の喫
22 煙者及び喘息患者を除外した住民で、t2 調査では t1 調査と人口統計学的、生理学的に類似
23 するよう選択した。t1、t2 両調査を完了した 1117 人中、164 人 (男性 56 人、女性 108 人。
24 平均年齢 45 歳) を対象に、O₃ の慢性影響を調べるため t3 として呼吸機能検査を行った。さ
25 らに、O₃ の急性影響を調べるため、t4 として 1989 年に O₃ 曝露実験を t3 被験者のうち 45 人
26 (男性 16 人、女性 29 人。平均年齢 45 歳±4 歳 (38~53 歳)) を対象に行った。t4 の曝露時
27 間は 2 時間であり、被験者は 1 週間以上の間隔をあけて、清浄空気、O₃ 0.4 ppm のいずれ
28 かの曝露を無作為な順に受けた。曝露中、定置式自転車により 30 分毎に 15 分間、換気量
29 30L/分の設定で stationary bicycle を用いた間欠運動を行った。曝露直前及び曝露終了 5 分後
30 に呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}) 検査を行い、曝露後の FEV_{1.0} が曝露前の 80% 以上に回復した後
31 にメサコリンに対する気管支反応性を調べた。

32 t3 の呼吸機能検査の結果、慢性曝露影響について、FEV_{1.0} の平均値は t1~t2 間の大きく有
33 意な減少 (約-60mL/年) とは対照的に、t2~t3 間はわずかに上昇しただけで有意差はなかつ
34 た。さらに t1~t3 間の FEV_{1.0} の減少率は t2~t3 間の半分以下であった。FVC についても同
35 様の傾向であった。FEV_{1.0}/FVC の値は安定して減少しており、その変化は分散分析による
36 と 3 時点間すべてにおいて有意であり (p<0.0001)、多重比較によると t2~t3 間の変化は有
37 意であった (p<0.05) が、t1~t2 間では有意差ではなかった。対照的に FEV_{1.0}、FVC の変化

1 は t1~t2 で有意であった。個人の FEV_{1.0} の t2~t3 間の変化は t1~t2 間の変化と小さな負の
2 有意な相関がみられた (r=-0.28, p<0.01)。t4 の O₃ 曝露実験の結果、O₃ 短期曝露後の呼吸機
3 能は曝露前と比較して軽度ではあるが有意に低下し、清浄空気曝露による呼吸機能変化よ
4 りも有意に大きな変化であった。O₃ 曝露後のメサコリンに対する気管支反応性の変化は、
5 清浄空気曝露後と比較して有意ではなかった。

6 以上の結果から、慢性的な O₃ 曝露のある非喫煙者において、O₃ の急性曝露に対する反応
7 性が高いというわけではなく、また慢性曝露によって直ちに肺の機能低下が起こるわけ
8 もないようであり、関係は見いだせなかった。

9

10 Gong *et al.* (1998b)は、42~78 歳の本態性高血圧患者 10 人と 40~49 歳の健康者 6 人の男
11 性で、2 年以上の禁煙者を対象として曝露濃度を制御した人志願者実験を実施した。被験者
12 には、右心と橈骨動脈にカテーテルを挿入した。高血圧群と、対照群（健康者）に対して、
13 1 日目にろ過空気を曝露し、2 日目に O₃ を曝露した。O₃ 濃度は 0.3 ppm であり、曝露時間
14 を 3 時間とした。曝露中に自転車エルゴメーターを用いて間欠運動（運動 15 分間、休憩 15
15 分間）を行い、目標とする分時換気量を 30~40 L/min とした。曝露前、曝露中最初と最後
16 の運動・休憩時と、曝露後 30~60 分以内に、収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）、動脈
17 圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧、HR、心係数、二重積（HR×SBP）を測定した。また、曝露直
18 前と直後、O₃ 曝露翌日に血液を採取し、血清中の心筋酵素（LDH、LDH-3、CK（creatine kinase）、
19 CK-BB、CK-MM、troponin T）、ホルモン（ノルエピネフリン、エピネフリン、心房性ナトリ
20 ウム利尿ペプチド）を測定した。呼吸機能については、FVC、FEV₁、を曝露前、曝露中 1 時
21 間毎、曝露終了後、O₃ 曝露翌日に測定した。また、 \dot{V}_E を曝露中、SaO₂、肺泡気動脈血酸素
22 分圧較差を曝露前、曝露終了後に測定した。さらに、呼吸器及び循環器に関する自覚症状を
23 曝露前、曝露中 30 分毎、曝露終了後、O₃ 曝露翌日に観察した。実験の結果、ろ過空気曝露
24 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、
25 カテコールアミン、心房性ナトリウム利尿ペプチド、SaO₂ に有意な変化はみられなかった。
26 高血圧群や対照群で、O₃ 曝露による急激な心血管系に対する影響は示唆されなかった。し
27 かし、曝露前と比較して O₃ 曝露後に HR や二重積の増加がみられ、かつ高血圧群と対照群
28 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
29 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
30 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った。
31 呼吸状態の変化に関しては、O₃ 曝露により、FVC 及び FEV₁ の有意な減少だけでなく、肺泡
32 気動脈血酸素分圧較差の増加も観察された。この反応も、高血圧患者と健康者による違いは
33 みられなかった。O₃ 曝露により呼吸に関する自覚症状が現れたが、循環に関するものはほ
34 とんどみられなかった。

35

36 先行研究である Molfino *et al.* (1991)は、ボディープレチスモグラフを改良した曝露チャン
37 バー（0.8m³）を用いて、軽症のアレルギー性喘息患者を安静条件下で 0.120 ppm O₃ に 1 時

1 間曝露し、被験者 9 人中 6 人においてアレルギーへの感受性が高まるという結果を得たも
2 のの、この結果は他研究では再現されなかった。そのため、Hanania *et al.* (1998)は、被験者
3 数を増やした上で、曝露濃度をより一定に保てる大きな曝露チャンバーを用いた再試験を
4 実施した。被験者は、18~49 歳、白人の軽度喘息患者 15 人（男性 9 人、女性 6 人）であり、
5 全員が牧草類またはブタクサの花粉アレルギーを持ち、非喫煙者である。曝露時間は 1 時間
6 であり、3 週間以上の間隔を空け、順序無作為、単盲検法により全員がろ過空気、0.120 ppm
7 O₃の曝露を 2.9m³の曝露チャンバー内で、安静状態にて受けた。曝露前後に呼吸機能検査を
8 実施した他、曝露後の呼吸機能検査後にアレルギー負荷試験を実施し、FEV₁を 15%低下さ
9 せるアレルギー濃度であるアレルギー PC₁₅を推定した。

10 Molfino *et al.* (1991)ではチャンバー内の O₃濃度は 0.087~0.175 ppm であったが、本研究
11 では 0.100~0.130 ppm であり、変動は小さくなった。FEV₁、アレルギー PC₁₅とも O₃曝露後
12 とろ過空気曝露後との間で有意な差はみられなかった（FEV₁は O₃曝露後 3.45L、ろ過空気
13 曝露後 3.44L。アレルギー PC₁₅は O₃曝露後希釈度 1/114 に対しろ過空気曝露後 1/119）。個
14 別に O₃曝露後とろ過空気曝露後のアレルギー PC₁₅を比較すると、O₃曝露後のアレルギー
15 PC₁₅の方が低かった被験者が 5 人、高かった被験者 6 人、変化なし 4 人であった。

16 以上の結果から、曝露濃度を安定させ、ピーク濃度が低くなった本研究では、O₃曝露は
17 アレルギー反応性に有意な影響を及ぼさなかった。

18
19 Hiltermann *et al.* (1998)は、O₃曝露により誘発される急性の好中球関連炎症反応と気道過
20 敏性について、好中球由来セリンプロテアーゼの関与を検証するため、肺の主要なセリンプ
21 ロテアーゼ阻害剤の一つである組み換え抗ロイコプロテアーゼ (rALP) が O₃曝露による気
22 道反応性の亢進に与える影響を調査した。スクリーニング試験として、14 人の軽度喘息患
23 者に 0.4 ppm O₃を 2 時間曝露し、曝露後のメサコリン吸入負荷試験においてメサコリン吸
24 入による FEV₁の最大低下率 MFEV₁が曝露前より 7%以上増加し、用量反応曲線の 0.5
25 doubling dose 以上の左方移動が認められる、O₃高反応者を抽出したところ、8 人が該当し、
26 そのうち 6 人（男性 1 人、女性 5 人、18~27 歳、非喫煙者）が以降の実験参加に同意した。
27 被験者は、スクリーニングから 1 ヶ月以上経過後、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー法
28 により、rALP エアロゾル処理後 O₃曝露及びプラセボ処理後 O₃曝露を 1 ヶ月以上の間隔を
29 空けて実施した。O₃は 0.4 ppm を 2 時間曝露し、曝露中は 15 分間の休憩と換気量が体表面
30 積 1m²当たり 20L/min となるよう設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を繰
31 り返した。rALP またはプラセボは O₃曝露前に 2 回、曝露後 6 回、1 時間の間隔で吸入させ
32 た。FEV₁を曝露前日（ベースライン）、曝露直前、曝露直後に測定した。メサコリン吸入負
33 荷試験を曝露前日及び曝露終了 16 時間後に実施し、FEV₁を 20%低下させるメサコリン濃
34 度 PC₂₀、メサコリン吸入による FEV₁の最大低下率 MFEV₁、メサコリン用量反応曲線下面
35 積 AUC を推定した。また、スクリーニング試験時に O₃曝露前、曝露直後、曝露 16 時間後
36 に採血を行い、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 PMN-FDP
37 の血漿中濃度を測定した。

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では O₃ 曝露後は曝露前日と比較し AUC、MFEV₁ が増加し、PC₂₀ が減少したが、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。O₃ 曝露直後の FEV₁ も、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曝露直前と比較して低下したが、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、O₃ 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、O₃ 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 *et al.* (1998) は、O₃ 曝露によって誘発される胸痛に関連する症状や最大吸気は、気道 C 線維の刺激によるものと推測した。もしそうならば、痛みの抑制やオピオイド受容体拮抗薬による阻害が、O₃ によって誘発される症状や呼吸機能の反応を逆転させるのではないかと仮定した。この実験は、O₃ 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 O₃ 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ために行われた。健康な成人の男性と女性の非喫煙者 62 人（男性 28 人、女性 34 人）を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。本実験 2 週間前に 0.42 ppm O₃ を 1.5 時間、間欠運動下（運動 20 分、休憩 10 分）で曝露し、O₃ に対する反応の強弱によって SR（strong responder: FEV₁ が 15% 以上減少した群）42 人と、WR（weak responder: FEV₁ の減少が 5% 以下であった群）20 人に分けた。SR は若年齢者（35 歳未満）が多い傾向がみられたが、性別による違いはみられなかった。実験は、被験者に対し、間欠運動下（体表面積当たりの分時換気量が 17.5 L/min/m² の負荷で 15 分運動 15 分安静の繰り返し）で、ろ過空気又は 0.42 ppm の O₃ 曝露を 2 時間/日、1 週間以上の間隔を空けて 2 回実施した。1 回目、2 回目の曝露の直後に、WR には生理食塩水かナロキソン（naloxone : 0.15 mg/kg）、SR には生理食塩水かスフェンタニル（sufentanil : 0.2 µg/kg）をランダムに静注し、二重盲検法を用いたクロスオーバー試験を行った。検査項目は、呼吸機能（FVC、FEV₁）、疼痛閾値、血漿 β エンドルフィン濃度、呼吸器症状（胸痛、咳の痛み、深吸気時の痛み）を測定しており、疼痛閾値は曝露前、呼吸機能、血漿 β エンドルフィン濃度、呼吸器症状は、曝露前、曝露開始 1 時間後、曝露終了後、ナロキソン又はスフェンタニル又は生理食塩水投与後に調査した。その結果、O₃ 曝露は、全グループにおいて呼吸機能の低下を引き起こした。SR では、生理食塩水に比較しスフェンタニル投与で（完全ではないが）胸痛、FEV₁ 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 O₃ 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 O₃ の反応性には関連しなかったが、皮膚の痛みと個々の O₃ の反応性には弱い関連がみられた。本研究において、WR では、O₃ 曝露により呼吸機能の低下は引き起こされなかったが、侵害受容メカニズムが、O₃ 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 *et al.* (1999) は、O₃ 曝露による気道の炎症や酸化傷害の早期のマーカーを明らか

1 にすることを目的とした。同時に、これらが O₃ 曝露直後の呼吸機能の低下と関連する、あ
2 るいは反対に呼吸機能の低下所見から O₃ 曝露を予測できるか検証した。被験者は 20～31 歳
3 の健康な非喫煙者 13 人（男性 8 人、女性 5 人）とした。曝露時間は 2 時間とし、0.20 ppm
4 の O₃ 曝露とろ過空気曝露を 3 週間以上の間隔を空けて、単盲検で無作為順に行った。自転
5 車エルゴメーターによる 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返す間欠運動を行い、O₃ 曝
6 露中は、換気量が体表面積 1 m² 当たり 20 L/min になるように設定した。

7 呼吸機能検査の曝露前と曝露直後の結果は、ろ過空気曝露に比し、O₃ 曝露によって、FVC、
8 FEV₁、FEF_{25-75%}、FEF_{50%TLC}、FEF_{60%TLC}、AUC（曲線下面積）が有意に低下した。また、
9 曝露の 1.5 時間後の気管支生検標本、BW 及び BALF の結果は、O₃ 曝露による血管内皮にお
10 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
11 パ球数の減少が確認された。BALF については、O₃ 曝露によって、気道のマクロファージの
12 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
13 しており活性化が確認された。一方、O₃ 曝露によって BW 及び BALF 中の還元型グルタチ
14 オン（GSH）の濃度が増加したが、可溶性メディエーター及びサイトカインの濃度には O₃
15 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。さらに抗酸化物質の血漿と
16 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。
17 O₃ 曝露による呼吸機能の低下と、気道の炎症及び RTLTF の酸化還元状態との相関関係は、
18 相関分析を行った結果、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
19 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。

21 Frampton *et al.* (1999) は、健康な被験者において O₃ 曝露が肺の ELF におけるオゾン酸化及
22 び脂質過酸化を引き起こすか否かを調べた。被験者は 18～40 歳、健康な男女の喫煙者 12 人
23 及び非喫煙者 15 人で、非喫煙者は、4 時間の 0.22 ppm O₃ 曝露による FEV₁ 低下が 15% 以上
24 の O₃ 反応者 8 人と FEV₁ 低下 5% 未満の O₃ 非反応者 7 人に分類した。3 週間以上の間隔を
25 空けて、それぞれ 4 時間のろ過空気曝露 1 回及び 0.22 ppm O₃ 曝露 2 回を、二重盲検で無作
26 為な順に実施した。曝露中、体表面積 1m² あたり 25 L/min となるような運動を 30 分毎に 20
27 分間行う間欠運動を行い、曝露前後に呼吸機能の測定、一方の回の O₃ 曝露終了 30 分後、別
28 の回の O₃ 曝露終了 18 時間後、及びろ過空気曝露終了 30 分後または 18 時間後に BALF 採
29 取を実施した。BALF について、脂質過酸化生成アルデヒドであるノナナール（C9）及びヘ
30 キサナール（C6）、上皮透過性マーカーとして総タンパク質、アルブミン、IgM の濃度を調
31 べた。

32 解析の結果、いずれの群においても、ろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露による BALF 中の
33 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 曝露終了の 30
34 分後よりも 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。
35 BALF 中の総タンパク質、アルブミン、IgM の濃度はすべての群で O₃ 曝露後にろ過空気と
36 比較して上昇し、曝露 18 時間後に最大となった。総タンパク質濃度について群間で有意な
37 差はみられなかったが、アルブミンについては非喫煙者群と比較し喫煙者群では反応が遅

1 れた。BALF 中のアルデヒドについては、すべての群で、ろ過空気との比較において O₃ 曝
2 露による早期の C9 濃度の有意な高値が認められ、群間の有意な差はなかった。C9 増加と
3 呼吸機能変化、気道炎症、上皮透過性変化との間には統計学的に有意な相関は認められな
4 かった。C6 濃度の O₃ 曝露による増加はろ過空気曝露と統計学的に有意な差は無く、ろ過空
5 気、O₃ いずれの曝露後も、喫煙者の BALF 中の C6 濃度は非喫煙者よりも低かった。C9 及
6 び C6 の濃度はいずれも曝露終了 18 時間後にはベースラインに戻った。

7 これらの結果から、都市における屋外大気濃度に近い O₃ への運動下の曝露は、ヒトの気
8 道 ELF の脂質をオゾン酸化することが確認された。

9
10 Hiltermann *et al.* (1999)は、O₃ 曝露による、喀痰及び BALF 中の炎症マーカーの変動と相関
11 について調査を実施した。まず、O₃ による喀痰中炎症マーカーへの影響を調査するため、
12 19~35 歳、非喫煙の喘息患者 16 人（男性 10 人、女性 6 人）を 0.4 ppm O₃ に 2 時間曝露し
13 た（曝露①）。3 週間以上経過後、O₃ による BALF 中炎症マーカーへの影響を調査するため、
14 16 人中 14 人から無作為に抽出した 7 人を 0.4 ppm O₃、残りの 7 人をろ過空気に各 2 時間曝
15 露した（曝露②）。曝露はいずれも単盲検法により実施し、曝露中は体表面積 1m² あたりの
16 換気量が 20 L/min となる 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返した。FEV₁ を各曝露の 6
17 日前（ベースライン）、曝露直後、曝露 16 時間後に測定した。また、メサコリン吸入試験を
18 曝露①の 6 日前及び曝露 16 時間後に実施し、FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度 PC₂₀、
19 メサコリン吸入後の FEV₁ の最大低下率 MFEV₁ を推定した。誘発喀痰、BALF は、それぞれ
20 曝露①、曝露②において曝露 6 日前及び曝露 16 時間後に採取し、炎症マーカー（アルブミ
21 ン、ECP、エラスターゼ、IL-8、総細胞数、好中球、好酸球、リンパ球、マクロファージ、
22 上皮細胞の数と対非扁平上皮細胞比）を分析した。

23 O₃ 曝露直後の FEV₁ は、曝露①、曝露②でそれぞれ平均 15.3±2.7%、18.0±4.1%低下した。
24 曝露①における O₃ 曝露 16 時間後のメサコリン吸入試験の用量反応曲線は、曝露前と比べ
25 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 16 時間後の誘
26 発喀痰中の炎症マーカーについては、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、総細胞数が曝露前と比
27 較し有意に増加した。BALF 中の炎症マーカーについては、ろ過空気曝露前後で有意な差は
28 みられないが、O₃ 曝露 16 時間後のアルブミン濃度、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、好中球
29 割合は O₃ 曝露前及びろ過空気曝露後と比較して有意に増加した。

30 曝露②の O₃ 曝露群に割り当てられた 7 人について、曝露①による誘発喀痰中炎症マーカー
31 と曝露②による BALF 中炎症マーカーとの相関を分析したところ、O₃ 曝露後の ECP 濃度、
32 IL-8 濃度、好酸球割合、好酸球数について有意な相関が認められ、O₃ 曝露による好酸球割
33 合の増加は、誘発喀痰と BALF との間で高い相関を示した。なお、ろ過空気曝露群では炎症
34 マーカーについて、誘発喀痰と BALF との間に有意な相関は認められなかった。この結果
35 から、誘発喀痰中の ECP 濃度、IL-8 濃度、好酸球割合は、喘息患者の下気道の炎症反応を
36 反映していることが示唆された。

37 また、O₃ 誘発気道過敏症に関与する炎症マーカーを特定するため、呼吸機能パラメータ

1 一と炎症マーカーとの相関を分析したところ、O₃ 曝露による誘発喀痰中の好酸球割合の変
2 化と PC₂₀ の変化との間には有意な負の相関があったが、好酸球割合の変化と MFEV₁ の変
3 化、好中球割合の変化と PC₂₀ や MFEV₁ の変化については有意な相関はみられなかった。こ
4 の結果から、好酸球割合は、O₃ による気道過敏症に關与する可能性が示唆された。

5
6 Holz *et al.* (1999)は、O₃ 曝露による気道炎症反応の再現性、用量依存性、時間依存性につ
7 いて調査を行った。被験者は軽度の喘息患者群 15 人（男性 5 人、女性 10 人。平均年齢 30
8 歳）と健康者群 21 人（男性 10 人、女性 11 人。平均年齢 28 歳）であり、全員が非喫煙者で
9 あった。喘息患者群は皮膚プリックテストで少なくとも 1 つの大気中アレルゲンに対し陽
10 性反応を示し、実験期間中の吸入コルチコステロイド処方、3 か月以内のステロイド使用は
11 なく、短時間作用型 β₂ - アドレナリン受容体アゴニストは、曝露前 8 時間以上控えた。健
12 康者群では 21 人中 9 人がアレルギー性鼻炎の症状を報告し、少なくとも 1 つの一般的なア
13 レルゲンに対して皮膚プリックテストで陽性であったが、喘息症状歴はなかった。1 週間以
14 上の間隔をあけて、ろ過空気、0.125 ppm O₃、2 回の 0.250 ppm O₃ の計 4 回の 3 時間の曝露
15 を無作為順、単盲検で実施した。曝露中、15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m² 当たり 14
16 L/min になるよう設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を 6 サイクル繰り返し
17 た。呼吸機能を曝露前（ベースライン）、曝露中 1 時間毎、曝露後に測定し、症状を曝露中
18 1 時間毎、曝露終了直後、曝露終了 1、6、24 時間後に記録してスコア化した。また、分時
19 換気量、HR を曝露中に計測し、喀痰採取を曝露終了 1、24 時間後に行った。

20 解析の結果、症状については、0.250 ppm O₃ 曝露とろ過空気曝露の間で下気道の症状スコ
21 アに有意差があった。呼吸機能については、FEV₁ と VC は健康者群、喘息患者群ともに 0.250
22 ppm O₃ 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、曝露終了 24 時間後
23 には O₃ 曝露の影響はみられなかった。O₃ 曝露後の症状、FEV₁ と VC の変化について、被験
24 者群間で有意な差はみられなかった。喀痰中の炎症反応でろ過空気曝露と比較して 0.250
25 ppm O₃ 曝露後に有意な上昇が認められたのは、細胞生存率について被験者全体として 1、24
26 時間後、平均細胞数について健康者群での 24 時間後、好中球の割合について両群で 1、24
27 時間後、好中球数について健康者群で 1、24 時間後、好酸球数について健康者群で 1、24 時
28 間後、リンパ球の割合について被験者全体として 24 時間後、リンパ球数について両群で 24
29 時間後、有意な低下が認められたのは被験者全体として 1、24 時間後におけるマクロファ
30 ージの割合、1 時間後におけるマクロファージ数であった。好中球の割合については喘息患者
31 群で 0.125 ppm O₃ 曝露後（1 時間後と 24 時間後を合わせて）のわずかだが有意な上昇も認
32 められた。さらに IL-8 濃度について被験者全体として 0.125 ppm O₃ 曝露終了 1 時間後、0.250
33 ppm O₃ 曝露終了 1、24 時間後における上昇、アルブミン濃度について両群 0.250 ppm O₃ 曝
34 露終了 24 時間後における上昇も認められた。0.250 ppm O₃ 曝露後の喀痰に関する指標と呼
35 吸機能の変化あるいは症状スコアとの間には相関はなかった。下気道の症状の増加、FEV₁
36 の減少、曝露終了 1、24 時間後の好中球の割合の増加は両群とも 2 回の 0.250 ppm O₃ 曝露
37 における反応に有意な相関があり、O₃ 曝露に対する反応の再現性が認められた。また、IL-

1 8の増加は2回の0.250 ppm O₃曝露24時間後の反応に有意な再現性があった。

2 これらの結果から、O₃に対する炎症反応及び呼吸機能反応において用量依存性及び再現
3 性が示されたが、炎症反応と呼吸機能反応との相互の関連はないことが示された。したがっ
4 て、これらの反応はO₃に対する気道反応性の基盤となる独立した因子を表すと考えられる。

5
6 Jenkins *et al.* (1999)は、軽度の喘息患者の成人で、平均31歳、22~41歳の非喫煙者（白
7 人、アフリカ系カリブ人、アジア人、男性9人、女性2人）を対象として、濃度を制御した
8 O₃とNO₂への曝露実験を行なった。実験1では、11人を対象として、ろ過空気、0.100 ppm
9 のO₃、0.200 ppmのNO₂、0.100 ppmのO₃+0.200 ppmのNO₂の組み合わせのそれぞれに対
10 して6時間の曝露を行った。実験2では10人を対象として、ろ過空気、0.200 ppmのO₃、
11 0.400 ppmのNO₂、0.200 ppmのO₃+0.400 ppmのNO₂の組み合わせのそれぞれに対して3
12 時間の曝露を行った。曝露中に間欠運動（40分毎に運動10分間）を行い、分時換気量を32
13 L/minとした。曝露の直前、直後に呼吸機能（FEV₁、FVC）を測定し、曝露終了後にアレ
14 ルゲンPD₂₀FEV₁（FEV₁を20%減少させるのに必要なアレルゲン量）を測定した。実験1にお
15 いては、FEV₁、FVCに有意な変化はなかった。実験2においては、FEV₁、FVCに有意な変
16 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（Mean % change
17 in FEV₁）に関しては、0.200 ppm O₃曝露と0.200 ppm O₃+0.400 ppm NO₂曝露で有意な低下
18 がみられた。PD₂₀FEV₁に関しては、実験1においては有意な変化はなかったが、0.100 ppm
19 O₃+0.200 ppm NO₂曝露で低下傾向が認められた。実験2においては、0.200 ppm O₃、0.400
20 ppm NO₂、0.200 ppm O₃+0.400 ppm NO₂曝露で有意な低下が認められたが、その影響は相
21 加的ではなかった。FEV₁の平均変化率とPD₂₀FEV₁には有意な相関は認められなかった。

22
23 Kehrl *et al.* (1999)は、O₃曝露により、呼吸機能低下や気道反応性の亢進、肺への炎症が報
24 告されていること、また、疫学調査では大気中O₃レベルと喘息発作や入院との関係が報告
25 されていることから、米国都市部程度の濃度のO₃を曝露することにより、軽度の喘息患者
26 のアレルゲン吸入後の反応を観察した。軽度のアトピー性喘息患者の成人（20~35歳）の
27 男性4人、女性5人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気と0.16 ppm
28 のO₃への7.6時間の単回曝露を実施し、各曝露の間隔を4週間以上とした。曝露中に間欠
29 運動（曝露中に1時間に25分間のトレッドミルと25分間の自転車エルゴメーター運動の7
30 セットを実施、昼食休憩45分間）を行い、分時換気量を25 L/min（体表面積当たりの分時
31 換気量としては13~15 L/min/m²）とした。O₃曝露の前後に呼吸機能（FVC、FEV₁）を測定
32 した。また、曝露の翌朝、ハウスダストの吸入によるアレルゲン反応試験を行い、さらに曝
33 露の翌々朝にヒスタミン気道過敏性反応試験を行い、FEV₁と、チリダニアレルゲン・ヒス
34 タミン吸入によるPC₂₀（FEV₁を20%低減させるアレルゲン・ヒスタミン量）の変化を推定
35 した。その結果、0.16 ppmのO₃を7.6時間曝露すると、ろ過空気曝露と比べ、FEV₁が9.1±2.5%
36 （2~26%）低下した。また、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
37 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、ろ過空気一

1 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
2 ン曝露では変化しなかった。結論として、わずかな呼吸機能低下を引き起こすレベルの O₃
3 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。
4 よって大気中の O₃ 濃度レベルでも、喘息の悪化に寄与する可能性がある。

5
6 McDonnell *et al.* (1999)は、O₃ 曝露に対する症状の曝露反応モデルを特定し、反応と年齢と
7 の関連を決定し、O₃ に対する症状と呼吸機能反応の関係を評価することを目的とした。解
8 析は 1980～1993 年に、米国 EPA 臨床研究施設で行われた 8 研究のデータ 485 人分を用い
9 た。被験者は健康な 18～36 歳の非喫煙男性で、喘息または慢性疾患の病歴がある者、研究
10 開始 4 週間以内に急性呼吸器感染症の症状のあるもの、現在投薬中の者は除外した。いずれ
11 かの濃度 (0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm) の O₃ に、3 種類の運動条件 (安静 (5 L/min/m²),
12 中度の間欠運動 (16.4±1.9 (SD)L/min/m²), 重度の間欠運動条件下 (19.7±1.4 (SD)L/min/m²))
13 のいずれかで 2 時間曝露を行ったものである。これらの研究では、症状 (咳、息切れ、深吸
14 気時の痛みを、無・軽度・中等度・重度で自己評価)、及び FEV₁ の測定を曝露前、曝露 1 時
15 間目、曝露 2 時間目 (曝露終了時) に実施し、曝露前、曝露 1 時間目、2 時間目の各回の最
16 大 FEV₁ 値から曝露後の低下率を求めた。

17 清浄空気への曝露では、中等度または重度の症状を報告したのは 1 人だけであり、15%の
18 FEV₁ 低下を経験した人はいなかった。安静時曝露では、0.4 ppm O₃ 曝露でのみ、深吸気時
19 の痛みと FEV₁ の低下が認められた。FEV₁ の低下または症状を経験した個人の割合は、一般
20 に濃度 C、曝露中の分時換気量 \dot{V}_E 、及び曝露時間 T の増加とともに増加した。曝露 2 時間
21 目では、C 及び \dot{V}_E のレベルの増加とともに FEV₁ の低下あるいは症状を報告した個人の割
22 合はプラトーに近づくように見えた。

23 既報 (McDonnell *et al.*, 1997) で報告した FEV₁ 反応に関する非線形曝露反応モデルを、
24 485 人の O₃ に対する FEV₁ と症状の曝露-反応データにあてはめた結果、中等度または重度
25 の咳、息切れ、深吸気の痛み症状を経験した個人の割合は、濃度、分時換気量、及び時間の
26 関数により正確に示すことができた。FEV₁ が 15%以上低下した人としなかった人で症状の
27 割合を比較した有症率比を症状別に計算した結果、全被験者を対象とした粗有症率比は、い
28 ずれの症状についても 1 を超過した。O₃ に対する息切れ、深吸気時の痛み、咳の反応は、
29 年齢に反比例した。2 時間の 0.40 ppm O₃ 曝露後のデータについて FEV₁ と症状の程度の関連
30 を Spearman の順位相関係数で解析した結果、O₃ に対する症状反応は FEV₁ と弱くではある
31 が有意に関連した。

32 本研究により特定した曝露反応モデルは、O₃ に対する症状を正確に予測し、その反応は
33 年齢に反比例した。

34
35 Mudway *et al.* (1999)は、RTLF の酸化還元状態への O₃ の影響を究明し、炎症を介した O₃
36 の肺への間接的酸化負荷について考察した。被験者は平均年齢 28.1±4.9 歳の健康な男性 9
37 人で全員が非喫煙者であった。6 週間以上の間隔を空けて、ろ過空気及び 0.200 ppm O₃ への

1 2時間の曝露をフェイスマスクを用い、無作為な順、二重盲検で実施した。曝露中は、換気
2 量が約 30 L/min となるよう設定された自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動と 15 分
3 間の休憩を繰り返した。呼吸機能 (FVC、FEV₁) 測定及び採血を曝露前、曝露終了直後及び
4 6 時間後に実施し、BALF を曝露終了 6 時間後に採取した。BALF において炎症の評価 (総
5 細胞数、細胞分画、MPO 濃度)、血漿中及び BALF 中の抗酸化物質 (グルタチオン、アスコ
6 ルビン酸、尿酸、 α -トコフェロール) 及び酸化傷害マーカー (マロンジアルデヒド、カルボ
7 ニル化タンパク質) の濃度を調べ、酸化還元状態を評価した。

8 解析の結果、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
9 高値 (p<0.05, p=0.07)、マクロファージの比率及び数の低値 (p<0.05, p=0.08)、リンパ球数
10 の低値 (p=0.08) 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
11 の相関を示した。O₃ 曝露により BALF 中の MPO 濃度は増加した (p=0.08) が、MPO 濃度/
12 好中球数の比はろ過空気曝露と O₃ 曝露との間に有意差がなく、好中球の活性化は裏付けら
13 れなかった。BALF 中の抗酸化物質、酸化傷害マーカーでは、アスコルビン酸のみ O₃ の影
14 響による濃度低下が認められた (p=0.008)。血漿においてもアスコルビン酸濃度の O₃ によ
15 る低下が曝露終了 6 時間後に認められ (p<0.05)、アスコルビン酸の血漿/BALF 分配率はろ
16 過空気曝露後と比較し O₃ 曝露後が有意に高かった (p<0.05)。O₃ 曝露後の BALF 中の炎症
17 反応と抗酸化物質との相関について見ると、マクロファージ数、総細胞数とアスコルビン酸
18 濃度との有意な相関、これらの細胞数とアスコルビン酸分配率との負の有意な相関、MPO
19 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
20 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
21 クロファージ数、MPO 濃度、好中球数と相関した。呼吸機能については、O₃ による影響は
22 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、好中球また
23 は MPO、尿酸、アスコルビン酸分配率との間に負の相関、アスコルビン酸、マクロファ
24 ージ数、尿酸分配率との間に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
25 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
26 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 との相関より長く持続し
27 6 時間後でも有意であった。

28 以上の結果より、RTLIF 中のアスコルビン酸濃度は O₃ 曝露終了 6 時間後に低減し、同時
29 に好中球数及び MPO 濃度も増加したが明確な関連はみられなかった。O₃ 曝露終了 6 時間
30 後のマクロファージ数の減少は好中球増加性炎症の程度と相関し、アスコルビン酸はこの
31 影響に対して防護的であった。これらの結果は、O₃ が誘導する炎症的酸化ストレスに対し、
32 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している。

33

34 Nightingale *et al.* (1999)は、健康者及び喘息患者の O₃ 吸入曝露に対する炎症反応における
35 一酸化窒素 (NO) の役割を調べるため、O₃ 曝露後の健康者、喘息患者の呼気中及び鼻腔中
36 NO 濃度、EBC 中の亜硝酸塩濃度などについて調査を行った。被験者は喘息患者群 10 人 (男
37 性 4 人、女性 6 人、平均年齢 26.6 歳)、健康者群 10 人 (男性 6 人、女性 4 人、平均年齢 27.3

1 歳)である。全員が5年以上の非喫煙者で、喘息患者群は軽度のアトピー性喘息患者で全員
2 が吸入 β_2 アゴニストのみで症状を制御しており、実験8週間前までに吸入または経口コル
3 チコステロイドを服用していた被験者はいなかった。健康者群は正常な気管支反応性を示
4 し、皮膚プリックテストで一般的な空気アレルゲンに対して反応せず、呼吸器またはアレル
5 ギー疾患の既往歴はなかった。曝露時間は4時間であり、4週間の間隔をあけて、清浄空気、
6 0.200 ppm O_3 を無作為順、二重盲検で曝露した。曝露中、軽-中度の運動を模し50Wの負荷
7 に設定した自転車エルゴメーターにより30分毎に20分間の間欠運動を行った。呼吸機能、
8 FeNO濃度を曝露前、曝露直後、曝露後1、2、3、4、24時間後に測定し、鼻腔中NO濃度測
9 定、EBCの採取、メサコリン吸入負荷試験、喀痰採取を曝露前、曝露4、24時間後に実施
10 した。ただし、健康者群、喘息患者群各1人で適切な喀痰試料の採取ができなかったため、
11 喀痰の解析から除外した。

12 解析の結果、清浄空気曝露と比べて O_3 曝露により FEV_1 は健康者群で平均 6.7 ± 2.2 (SE) %
13 ($p < 0.05$)、喘息患者群で平均 9.3 ± 2.3 (SE) % ($p < 0.005$) 有意に低下した。 O_3 曝露による
14 FEV_1 の低下は曝露終了直後が最大であり、健康者群と喘息患者群で FEV_1 の最大の低下に
15 違いはみられなかった。喀痰中の好中球の割合は健康者群では O_3 曝露4時間後に清浄空気
16 曝露と比べて有意に大きく増加し ($p < 0.05$)、喘息患者群では O_3 曝露4、24時間後に増加幅
17 が有意に大きくなった。(各 $p < 0.005, p < 0.05$)。好中球数は健康者群、喘息患者群ともに O_3
18 曝露4時間後の増加に清浄空気との有意な差が認められた ($p < 0.05$)。好中球反応の大きさ
19 について喘息患者及び健康者の間に違いはみられなかった。喀痰中のマクロファージの割
20 合は健康者群で O_3 曝露4時間後に清浄空気曝露と比べて有意に大きく低下し ($p < 0.05$)、喘
21 息患者群では O_3 曝露4、24時間後の低下に清浄空気との有意な差が認められた(各 $p < 0.005$)。
22 マクロファージ数は健康者群、喘息患者群ともに O_3 曝露による有意な変化はなかった。メ
23 サコリン反応性、呼気または鼻腔中のNO濃度、EBC中の亜硝酸塩濃度、喀痰上清中のIL-
24 8、TNF- α 、GM-CSFはいずれの群でも O_3 曝露による変化がなかった。

25 以上の結果から、0.200 ppm O_3 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
26 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した。

27

28 Vagaggini *et al.* (1999)は、喘息の重症度が異なる被験者における O_3 曝露の影響について調
29 査を行った。被験者は喘息症状のある男女であり、定期的な治療を必要としない軽症間欠型
30 喘息患者をグループA(19~35歳、男性6人、女性1人)、吸入コルチコステロイド(ジブ
31 ロピオン酸ベクロメタゾン500mg1日2回)及び長時間作用型 β_2 アゴニスト(サルメテロ
32 ール50mg1日2回)で定期的に喘息症状をコントロールする必要がある軽症持続型喘息患
33 者をグループB(18~43歳、男性7人)とした。グループBの被験者は、試験72時間前から
34 から投薬を控えた。曝露時間は2時間であり、被験者は1週間以上の間隔をあけて、ろ過空
35 気、0.26 ppm のいずれかの曝露を無作為な順に受けた(ランダム化クロスオーバーデザイン)。
36 曝露中、自転車エルゴメーターにより毎時20分間の間欠運動を行った。運動負荷は、
37 換気量が 25 L/min/m^2 となるよう設定した。曝露前及び曝露開始から1、2時間後に呼吸機

1 能 (FVC、FEV₁) と自覚症状スコアを調査し、曝露終了から 6 時間後に呼吸機能と高張食塩
2 水吸入による誘発痰を調査した。グループ A では、O₃ 曝露により自覚症状スコアがろ過空
3 気と比較して有意に上昇し、FVC 及び FEV₁ は有意に減少した。しかし、グループ B では 2
4 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
5 プにおいて O₃ 曝露後にろ過空気と比較して有意に高くなった。O₃ 曝露 6 時間後の痰中 IL-
6 8 はグループ A でのみろ過空気と比較して高くなった。痰中の好酸球比率、ECP は両グル
7 ープにおいて O₃ 曝露による差はみられなかった。

8
9 Adams (2000a) は、O₃ 曝露による呼吸器系の変化は O₃ 濃度、分時換気量 (\dot{V}_E)、曝露時間
10 (T) に影響されることが示されていたため、分時換気量を体表面積で補正した分時換気率
11 (EVR: equivalent ventilation rate) が O₃ 曝露による呼吸器系への変化に影響を与えるかにつ
12 いて検討した。この研究では、30 人の健康な志願者 (平均 22.3 歳の男性 15 人、平均 22.5
13 歳の女性 15 人の非喫煙者) に対して、体表面積当たりの分時換気量を 17、20、23 L/min/m²
14 に設定した間欠運動 (運動 50 分間、休憩 10 分間) を行い、ろ過空気と 0.12 ppm の O₃ を 6.6
15 時間 (1 時間吸入、3 分間スパイロメトリーの反復)、フェイスマスクを用いて吸入曝露し
16 た。ろ過空気曝露の分時換気量は 23 L/min/m² に設定した。また、体表面積当たりの分時換気
17 量を 17、34 L/min/m² に設定して、0.30 ppm の O₃ を 1 時間曝露した。曝露前、曝露中毎時、
18 曝露終了直後に呼吸機能検査を行い、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%} を測定した。また、曝露開始時
19 と曝露中毎時に自覚呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸气時の痛み) を記録し、そ
20 の重症度をスコア化した TSS (Total symptom severity) を算出した。0.120 ppm の O₃ を 6.6
21 時間曝露した結果、17、20、23 L/min/m² のいずれの体表面積当たりの分時換気量におい
22 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±SD
23 は、17、20、23 L/min/m² の条件でそれぞれ、-9.31±10.67%、-11.72±11.17%、-13.91±13.51%で
24 あり、その差は統計学的に有意ではなかったが、体表面積当たりの分時換気率が大きいほど
25 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様であった。FEV₁ の
26 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
27 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。TSS は、23 L/min/m²
28 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
29 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
30 時間目であった。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
31 いずれも 17 L/min/m² に対し、34 L/min/m² で有意に大きかった。O₃ による FVC、FEV₁、FEF<sub>25-
32 75%</sub> の減少や呼吸器症状は、体表面積当たりの分時換気率が大きいほど高度になる傾向がみ
33 られた。

34
35 Adams (2000b) は、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
36 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。被験者は、
37 21~33 歳の健康な非喫煙者の男女 6 人 (男性 3 人と女性 3 人) である。被験者はマウスピ

1 ースを用いて 0.24 ppm の O₃ の 2 時間曝露を受け、曝露中、分時換気量が 47 L/min となる
2 間欠運動を行った。また、フェイスマスクを用いて、ろ過空気曝露、0.24 ppm の O₃ の 2 時
3 間曝露を分時換気量が 47 L/min となる間欠運動下で行い、更に、ろ過空気曝露、0.18 ppm の
4 O₃ の 4 時間曝露を分時換気量 31 L/min となる間欠運動条件下(運動 50 分間、休憩 10 分間)
5 を行った。被験者は 4 日間以上の間隔を空け全ての曝露を受けた。曝露直前と直後、4 時間
6 曝露についてはさらに曝露 2.87 時間目に、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}などの呼吸機能を測定し
7 た。曝露中、自覚呼吸器症状(喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み)を記録し、その
8 重症度をスコア化した TSS (Total symptom severity) を算出した。また、曝露中、心肺機能
9 指標として分時換気量 (\dot{V}_E)、呼吸数 (f_B)、V_T、 $\dot{V}O_2$ 、HR 測定した。その結果、フェイス
10 マスクによる曝露は、マウスピース法と同様の FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、自覚呼吸器症状、心
11 肺機能指標(分時換気量、呼吸数、V_T、 $\dot{V}O_2$ 、HR)への影響をもたらした。0.24 ppm の O₃
12 の 2 時間曝露による FEV₁ の低下率±SD は、マウスピース-23.9±10.4%、フェイスマスク-
13 25.4±8.0%であり、ろ過空気曝露と比べ有意に低下したが、曝露手法による有意な差は認め
14 られなかった。0.18 ppm の O₃ の曝露 2.87 時間目、曝露 4 時間目の FEV₁ の低下率±SD はそ
15 れぞれ-22.3±10.5%、-29.3±8.2%であり、2.87 時間目の低下率は 0.24 ppm の O₃ の 2 時間曝露
16 による FEV₁ の低下率と有意な差は認められなかった。曝露 4 時間目の FEV₁ の低下率は 2.87
17 時間目の低下率よりも有意に大きかった。FVC と FEF_{25-75%} も FEV₁ と同様であった。TSS は
18 いずれの O₃ 曝露においても有意に増加した。また、マウスピースによる曝露は 2 時間が限
19 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
20 も可能だろうと全被験者が回答した。

21

22 Alexis *et al.* (2000)は、シクロオキシゲナーゼ(COX:cyclooxygenase)代謝産物(主に PGF_{2α})
23 が O₃ 曝露後の健康者の呼吸機能低下に関与することが知られており、喘息患者においても
24 O₃ 曝露後に呼吸機能が同様に低下することから、背景に免疫学的な異常が関与することが
25 知られている喘息患者においても、COX 代謝産物が呼吸機能低下の機序に関与するかどうか
26 を明らかにすることを目的として研究を行った。18~28 歳の喘息患者 13 人(男性 6 人、
27 女性 7 人)と健康者 9 人(男性 5 人、女性 4 人)の非喫煙者 22 人を対象とした。被験者に
28 3 日間(1、2 日目は 75 mg/日、3 日目は曝露 1 時間前に 25 mg)のインドメタシン処置(COX
29 阻害)又はプラセボ処置を行った後、ろ過空気又は 0.4 ppm の O₃ を 2 時間曝露した。実験
30 は二重盲検クロスオーバーで無作為順に 2 週間以上あけ実施した。曝露中に中程度の間欠
31 運動(15 分運動、15 分休憩)を行い、分時換気量を 30 L/min とした。曝露 30 分前、曝露
32 中(30 分間隔)、曝露終了直後及び曝露終了 90 分後に呼吸機能(FVC、FEV₁、FEF_{25%}、FEF_{50%}、
33 FEF_{60p}(最大 VC の 60%時の流量)、FEF_{75%})を調査した。また、曝露前日及び曝露終了約
34 3.5 時間後に喀痰を採取し、痰内の PGF_{2α} 測定と炎症細胞解析(白血球分類)を行った。そ
35 の結果、プラセボ処置後の O₃ 曝露では、喘息患者と健康者で同程度の FVC(喘息患者-12%、
36 健康者-10%)及び FEV₁(喘息患者-13%、健康者-11%)の低下が誘発された。小気道機能を
37 を表す指標は、喘息患者にて最も低下した(FEF_{75%} = -25%)。一方、インドメタシン処置に

1 よる効果は、健康者と喘息患者で異なった。健康者では、インドメタシン処置により FVC
2 及び FEV₁ の低下（拘束型）が抑制された。一方、喘息患者では、インドメタシン処置によ
3 り FVC 及び FEV₁ の低下は抑制されなかったが、FEF_{25%}及び FEF_{60p} の低下（閉塞型）が抑
4 制された。なお、FEF_{25%}及び 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
5 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、O₃ 曝露後の喘息患者
6 では、インドメタシン処置にもかかわらず健康者の PGF_{2α} 値（59 pg/ml）よりも高い PGF_{2α}
7 値（65 pg/ml）がみられた。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
8 と喘息患者では異なると結論付けられた。

9
10 Criqui *et al.* (2000)は、O₃ 曝露により気道に炎症性サイトカイン分泌を伴う化膿性炎症（好
11 中球浸潤）が惹起されるものの、マクロライド系抗生剤が気道上皮細胞による IL-8 産生及
12 び好中球走化性を抑制することが示されたところから、マクロライド系抗生剤であるアジ
13 スロマイシン（azithromycin）抗生剤処置が O₃ 曝露による気道の炎症を抑制するか確認する
14 実験を行った。対象者は、健康な成人で平均 29.6 歳（23～47 歳）の男性 8 人、女 4 人の非
15 喫煙者 12 人であり、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
16 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 O₃ 曝露を行う試験を二重
17 盲検クロスオーバーで 4 週間以上あげ実施した。O₃ の曝露濃度は 0.2 ppm とし、4 時間曝露
18 した。曝露中に間欠運動（運動 30 分間、休憩 30 分間）を行い、体表面積当たり分時換気量
19 を 25 L/min/m² とした。曝露 74 時間前及び曝露終了 18 時間後の痰内の炎症指標（白血球数、
20 好中球数、マクロファージ、リンパ球、好酸球、円柱細胞、IL-6、IL-8、MPO、総タンパク
21 質）を調査した。曝露前後に症状の記録、呼吸機能（FVC、FEV₁）の測定を行った。また曝
22 露前日及び曝露終了後 FEV₁ がベースライン値±5%に回復してから 2 時間後にメサコリン負
23 荷試験を実施し、気道反応性（メサコリンに対する FEV₁ 低下率の用量—反応関係）を調査
24 した。その結果、O₃ 曝露により、白血球数、好中球の割合、IL-8、IL-6 などの指標値は増加
25 し、FVC や FEV₁ は低下した。しかし、今回用いた投与量のアジスロマイシン抗生剤処置と、
26 プラセボ処置（アジスロマイシン抗生剤未処置）の間で、指標の数値に有意差は認められな
27 かった。気道反応性や全症状についても、処置による有意な差はみられなかった。

28
29 Folinsbee and Hazucha (2000)は、O₃ 曝露による急性の呼吸機能への影響の有無と、その影
30 響の持続期間（経時的変化：18 時間後及び 42 時間後）を確認することを目的として、健康
31 な成人で平均 22.1 歳の女性の非喫煙者 19 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行な
32 った。ろ過空気と 0.35 ppm の O₃ に 75 分間曝露した。曝露中に間欠運動（30 分運動、10 分
33 休憩）を行い、分時換気量を 40 L/min とした。呼吸機能検査を曝露前、曝露中、曝露終了直
34 後、曝露終了 18 時間後及び曝露終了 42 時間後に行い、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、PEF、FIVC
35 （forced inspiratory vital capacity）、FIV_{0.5}（inspired volume during the first 0.5 s of an FIVC
36 maneuver）、PIF（peak inspiratory flow）、Raw、TGV を測定した。運動終了の間際に 2 分間マ
37 ウスピースを介して呼吸し、換気、呼吸数、V_T を測定した。曝露前、曝露終了直後に CO₂

1 曝露を行い換気反応を調査した。また、曝露終了1時間後、18時間後、42時間後にメサコ
2 リン負荷試験を実施し、Rawを100%増加させるメサコリン量(PC₁₀₀Raw)を求めた。その
3 結果、これまでの報告と同様、O₃曝露による呼吸機能への影響が認められ、FVC、FEV₁、
4 FEF_{25-75%}、PEFは曝露直後に有意に減少した。また、努力性の吸気系変数であるFICV、FIV_{0.5}、
5 PIFも有意に減少した。RawもO₃曝露終了直後に増加した。O₃曝露によるFVC、FEV₁、
6 FEF_{25-75%}、PEF、Rawへの影響は曝露終了18時間後にも残存した。O₃曝露終了42時間後
7 まで影響が残存した指標はなかった。O₃曝露1時間後、18時間後のPC₁₀₀Rawは、ろ過空
8 気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
9 時間後のPC₁₀₀Rawはろ過空気曝露時と同程度にまで回復した。CO₂への曝露処置を行って
10 も特に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O₃曝露による影響
11 はないと考えられた。結論として、O₃は典型的な急性の気道反応性変化を誘発し、換気(運
12 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。O₃
13 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
14 かった。

15

16 Foster *et al.* (2000)は、初期(1~3時間後)及び後期(18~20時間後)に分けられるO₃曝
17 露後の炎症性変化のうち、後期の炎症性変化に注目した。後期においては、気道内で炎症に
18 伴うタンパク質及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
19 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の反応性が高くな
20 っていることが推察される。この仮説を確認するため、平均26.9歳(24~32歳)の健康
21 な男性5人と女性4人の非喫煙者9人に対して、22°C及び30°Cの2つの気温条件下で、ろ
22 過空気とO₃を130分間曝露した。O₃曝露は三角波曝露であり、0.12 ppmから0.24 ppmに
23 濃度を上げ0.12 ppmに戻し、定常曝露の0.175 ppm相当の曝露とした。各曝露の順番はラ
24 ンダムとし、間隔を10日以上空けた。曝露中に間欠運動(運動10分、休憩10分)を行い、
25 分時換気量は平均36.4~38.7 L/minとした。曝露前、曝露中間時点(FVCとFEV₁のみ)、曝
26 露終了10分後、曝露終了18~20時間後にFVC、FEV₁とSGawを測定し、曝露終了18~20
27 時間後にメサコリン負荷試験を実施しPC₅₀(SGawを50%低下させるメサコリン量)を求め
28 た。

29 その結果、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 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
31 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に有意
32 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
33 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。

34 曝露終了18~20時間後のPC₅₀は、ろ過空気曝露に比べO₃曝露時のPC₅₀は小さく、気管
35 支反応性の亢進が生じていた。22°CでのO₃曝露のPC₅₀はろ過空気曝露よりも20%小さく
36 (27 mg/ml)、30°CでのO₃曝露のPC₅₀はろ過空気曝露よりも70%小さかった(19 mg/ml)。
37 曝露終了直後にみられた呼吸機能の低下と曝露終了18~20時間後にみられた気管の反応性

1 の変化、あるいは FEV₁ との間に相関は認められなかった。これらの結果から、気道内の刺
2 激因子への気管の反応性は、曝露 1 日以内で顕著な変化を示し、その結果として起こる気道
3 の傷害が、大気汚染発生から 1~2 日後に呼吸器疾患の増悪が生じることの背景となってい
4 ると著者らは推察した。

5
6 *Jorres et al.* (2000)は、健康な成人（平均 27.9 歳、21~35 歳）の非喫煙者 23 人（男性 15
7 人、女性 8 人）を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。被験者の 12 人は皮膚 prick
8 テスト陽性、うち 7 人がテスト後、鼻炎の症状を示した。喘息はなく、少なくとも実験開始
9 4 週間前から呼吸器系の感染症には罹患していなかった。ろ過空気の単回曝露、0.2 ppm O₃
10 の単回曝露、0.2 ppm O₃ を 4 日間連続で曝露する反復曝露を 4 週間以上の間隔をあけ無作為
11 順に曝露した。曝露時間は 4 時間であり、曝露中に間欠運動（10 分間の休憩、15 分間の運
12 動の後、5 分間で呼吸機能と呼吸器症状の評価を実施）を行い、分時換気量を 26.2 L/min と
13 した。これは、体面積当たりの分時換気量 14.8±2.1 L/min/m² と同等であった。各曝露の前後
14 に VC と FEV₁ を測定し、20 時間後に気道粘膜生検（細胞組成、macroscopic score）と BALF
15 を採取し、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
16 マーカー濃度、脂質組成）を測定した。また、呼吸器症状を 5 段階スコアで示した。その結
17 果、曝露後の症状については、下気道の症状が O₃ 単回、反復ともに 1 日目で増加したが、
18 反復曝露 3、4 日目には減少していた。O₃ 単回曝露は、ろ過空気曝露と比較し、FEV₁ が減少
19 し、BALF 中の好中球とリンパ球の割合が増加し、総タンパク、IL-6、IL-8、還元型グルタ
20 チオン、尿酸、O-チロシンの濃度が増加していた。しかし、粘膜生検では細胞組成に変化は
21 なかった。また、4 日間の反復曝露では FEV₁ 減少や症状出現はみられたが、1 日目と比べ
22 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 中の細胞分画はろ過空
23 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、
24 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。しかし、気道粘
25 膜では、ろ過空気曝露や O₃ 単回曝露に比べ、好中球数の増加、肉眼的スコアでは、気管支
26 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
27 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
28 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なスコアから気道粘膜の炎症を
29 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つ
30 た。このことは、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こと
31 になり、O₃ への曝露は急性期の呼吸機能応答以外の影響を示す根拠となった。

32
33 *Newson et al.* (2000)は、O₃ 曝露による気道炎症の経時変化を検討するため、21~42 歳（平
34 均 27 歳）のアトピー型喘息患者の非喫煙者 9 人（男性 4 人、女性 5 人）を対象として濃度
35 を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気曝露と O₃ 曝露を単盲検クロスオーバー法により
36 無作為順に 3 週間以上あけ実施した。曝露時間は 2 時間で、O₃ の曝露濃度を 0.2 ppm とし
37 た。曝露中に間欠運動（運動 15 分間、休憩 15 分間）を行い、体表面積あたりの分時換気量

1 を 20 L/min/m²とした。観察したエンドポイントは、呼吸機能、FeNO、喀痰中細胞数、サイ
2 トカインなど生理活性物質の濃度であり、呼吸機能検査は、曝露前、曝露終了直後、FeNO
3 の測定は曝露前、曝露終了直後、6 時間後、24 時間後、喀痰の採取は曝露終了 6 時間後と 24
4 時間後に実施した。その結果、運動直後 (O₃ 曝露直後) の FEV₁ や IC は O₃ の吸入により有
5 意に低下したが、FeNO は曝露直後から 24 時間後までの間、有意な変動は認められなかつ
6 た。曝露終了後 6 時間時点では喀痰中の好中球の割合が増加し、マクロファージの割合が減
7 少した以外にろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露による有意な変動はみられなかった。曝露終
8 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
9 増加した。痰中のヒスタミン、IL-8、growth related oncogene α (GRO α) は O₃ 曝露による有
10 意な変化を示さなかった。短期間の O₃ 曝露は、初期の PMN 流入とそれに続く好酸球及び
11 好中球の血漿溢出及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
12 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
13 カーではなかった。

14

15 Nightingale *et al.* (2000)は、健康な成人 (平均 31.1 歳 \pm 2.1) の男女の非喫煙者で、男性 6 人、
16 女性 9 人の 15 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。2 週間の間、1 日 2 回
17 の頻度でブデソニド 800 μ g、もしくはプラセボを吸入し、その後 O₃ の急性曝露を行う試験
18 を、二重盲検クロスオーバー法により、無作為順に 4 週間以上あけ実施した。O₃ の曝露時
19 間は 2 時間であり、曝露濃度を 0.4 ppm とした。曝露中に自転車エルゴメーターによる 30
20 分中 20 分の間欠運動を行い、運動の強度を 50W とした。観察したエンドポイントは、呼吸
21 機能、FeNO、呼気 CO 濃度、PC₂₀ (FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度)、EBC 中亜硝
22 酸塩濃度、喀痰中細胞数、痰中炎症性サイトカイン濃度であった。呼吸機能及び FeNO、呼
23 気 CO 濃度は、ブデソニドもしくはプラセボの投与開始前 (ベースライン)、O₃ 曝露前、曝
24 露終了直後から 4 時間、メサコリン負荷試験と喀痰は、ベースライン、O₃ 曝露 2 日前、曝
25 露終了 4 時間後、EBC はベースライン、曝露前、曝露終了 4 時間後に観察した。また、メ
26 サコリン負荷試験と FeNO、呼気 CO 濃度は曝露終了 24 時間後にも観察を行った。O₃ 曝露
27 による炎症に対してブデソニド (ステロイド) 吸入が及ぼす炎症への影響について検討した。
28 FEV₁ 及び FVC は、ブデソニド吸入群、プラセボ群ともに O₃ 曝露直後に有意な減少を示し
29 したが、2 群間の有意な差は認められなかった。FeNO、呼気 CO 濃度、EBC 中硝酸塩濃度は、
30 O₃ 曝露による変化が認められなかった。気道反応性は O₃ 曝露によって僅かだが有意に増
31 加したが、2 群の有意な差は認められなかった。気道反応性は曝露終了 24 時間後にはベー
32 スラインと同程度に戻っていた。喀痰中の好中球数及び割合、MPO は O₃ 曝露によって増
33 加したが、2 群の有意な差は認められなかった。その他、リンパ球数、マクロファージ数、
34 上皮細胞、好酸球、サイトカイン濃度 (TNF- α 、IL-8) など、いずれの項目においてもブデ
35 ソニド吸入による顕著な影響は認められなかった。

36

37 Frank *et al.* (2001)は、健康な成人 (25~31 歳) の白人男性 5 人、白人女性 2 人、黒人女性

1 1人の非喫煙者8人を対象として、濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気の反復曝
2 露とO₃の反復曝露をクロスオーバーで無作為順に3週間以上空けて行った。反復曝露は2
3 時間（厳密には130分間）/日×4日であり、O₃の曝露濃度を0.25 ppmとした。曝露中、30
4 分間の運動と30分間の休憩を繰り返す間欠運動を行った。運動時の換気量として、 \dot{V}_E が
5 FVCの8倍になるように調整し、結果として \dot{V}_E の平均値±標準誤差は、ろ過空気曝露で
6 38.6±2.5 L/min、O₃曝露で39.1±2.1 L/min、全体で39.5±2.3 L/minであった。各曝露日の曝露
7 前、曝露終了直後、曝露終了25分後に呼吸機能（FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} ）
8 を測定し、FEF_{25-75%}、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} から細気道機能の単一の指標としてSAWgrp（small
9 airway function）を算出した。運動中、呼吸数（f）とV_Tを測定した。また、反復曝露終了24
10 時間後に末梢気道抵抗（Rp）の測定とBALFの採取を行い、BALF中の総細胞数、好中球
11 数、アルブミン、フィブリノゲン、キニンを調査した。1日もしくは複数日のO₃曝露後、
12 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
13 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
14 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、
15 V_T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の低下や運動中
16 の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
17 露によりBALF中の好中球数は有意に増加したが、他のBALF中の測定項目はろ過空気曝
18 露と有意な差はみられなかった。

19

20 Mudway *et al.* (2001)は、抗酸化防衛反応のネットワークに大きな違いがあるとされる健康
21 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
22 曝露に伴う影響を調べた。また、O₃への反応性だけでなく、RTLFL内の抗酸化物質のベース
23 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いう仮説を立て、気道内
24 RTLFLの抗酸化物質の濃度を比較した。19~32歳の健康な成人男性6人、女性9人と、21~
25 48歳の軽度な喘息患者の成人男性9人、女性6人の白人の非喫煙者、合計で30人を対象と
26 して濃度を制御した曝露実験を行なった。喘息患者及び健康者に、体表面積当たりの分時換
27 気量が20 L/min/m²の負荷で自転車エルゴメーターによる15分の運動と15分の安静を繰り
28 返す間欠運動のもとで、ろ過空気、0.2 ppm O₃を2時間曝露した。曝露前後で呼吸機能（FVC、
29 FEV₁）、曝露前後、曝露開始30分、60分後に症状に関する質問表への回答、曝露終了6時
30 間後にBWとBALFを採取し、細胞数、総タンパク濃度、アルブミン濃度、抗酸化物質（グ
31 ルタチオン、アスコルビン酸、尿酸、 α -トコフェロール）、酸化物質（マロンジアルデヒド、
32 酸化型グルタチオン）、EC-SOD、RTLFL総抗酸化物質について測定した。その結果、健康者
33 群で、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
34 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、喘息患者群では、健康者群
35 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
36 ため、健康者群と同様の反応はみられなかった。喘息患者群及び健康者群ともに、脂質の過
37 酸化関連物質には、O₃曝露による有意差はみられなかった。また、好中球数の増加（健康者

1 群：+20.6%，喘息患者群：+15.2%）や FEV₁ の減少（健康者群中央値：-8.0%，喘息患者群
2 中央値：-3.2%）はみられたが、喘息患者及び健康者の間に違いはみられなかった。結論と
3 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が認められた。また、
4 抗酸化防衛応答や変動は、本来のベースラインの濃度により異なっていたが、群や個人の
5 O₃ 反応性の早期マーカーとして役立つ可能性を示唆した。

6
7 Schelegle *et al.* (2001)は、O₃ を曝露したときの局所麻酔薬、テトラカインの効果を確かめ
8 るため、健康な成人（平均 22.2 歳、18~30 歳）の非喫煙者 22 人（男性 11 人、女性 11 人）
9 を対象として、ろ過空気+生理食塩水、ろ過空気+テトラカイン、O₃+生理食塩水、O₃+テト
10 ラカインの曝露を単盲検クロスオーバーで無作為順に 4 日以上あけ曝露を行った。ろ過空気
11 と 0.3 ppm の O₃ の曝露時間は 1.33 時間（65 分）とした。曝露中、体表面積当たりの換気量
12 を 30 L/min/m² とする運動を 50 分間行った後、15 分間の休憩中にテトラカイン又は生理食
13 塩水を吸入し、更に運動を 15 分間行った。曝露前、曝露開始 50 分時点と 15 分間の追加運
14 動終了時の、FEV₁、呼吸数、V_T、呼吸器症状スコアを調査した。O₃ 曝露開始 50 分後に 24%
15 の FEV₁ の低下、40%の呼吸数の低下、31%の V_T の低下がみられ、ろ過空気曝露で 3.8 だ
16 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
17 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%）、
18 及び深吸気時の痛み（69.4%）が有意に低下した。一方、FEV₁ 及び呼吸数へのテトラカイン
19 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
20 は、O₃ 誘発性の自覚症状の主な原因は気管支支樹の大きな伝導気道内にある求心性終末
21 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
22 存しないことを示す証拠である。

23
24 Vagaggini *et al.* (2001)は、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）
25 がどのように作用するか検討するため、喘息患者の成人（21~50 歳）の非喫煙者 11 人（男性
26 4 人、女性 7 人）を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。実験 1 日目に運動強度
27 を決め、2 日目と 3 日目に O₃ とろ過空気を曝露した。ろ過空気→O₃ の順に曝露を受けた被
28 験者は 6 人、O₃ → ろ過空気の順に曝露を受けたのは 5 人であった。実験 3 日目を降 4 週間
29 の間、被験者はブデソニド（400 µg を 1 日に 2 回）の処置を受けた。その後、被験者は実験
30 2 日目、3 日目と同様の方法で、O₃ 又はろ過空気の曝露を受けた。O₃ の曝露濃度は 0.27 ppm
31 であり、曝露時間 2 時間の急性曝露を行った。曝露中、体表面積当たりの分時換気量を 25
32 L/min/m² とする運動を 1 時間ごとに 20 分間行った。曝露前、曝露開始 1 時間目、曝露終了
33 時に呼吸機能と症状スコアを、曝露 6 時間後に、呼吸機能、痰中細胞数及び比率、IL-8 濃度
34 を測定した。その結果、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つ
35 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。これらのことから、ブデ
36 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
37 有効に作用しなかった。

1
2 Adams (2002)は、O₃曝露の方法としてフェイスマスク法と曝露チャンバー法を比較した。
3 健康な成人（平均 22.4 歳）の男性 15 人、女性 15 人の非喫煙者 30 人を対象として、濃度を
4 制御した曝露実験を行なった。いずれの被験者もカリフォルニア州の O₃大気環境基準 (0.09
5 ppm) を超過する地域に過去 6 か月以上居住していなかった。被験者全員に対し 5 種類の曝
6 露をランダムな順番で、最低 4 日間の間隔を空けて実施した。チャンバー内での曝露では、
7 ろ過空気と 0.12 ppm の O₃を曝露した。フェイスマスクを用いた曝露では、0.04 ppm、0.08
8 ppm、0.12 ppm の O₃を曝露した。曝露時間を 6.6 時間とした。曝露中、間欠運動（運動 50
9 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間）を行い、運動時の体表面積当たりの分時換気量を～
10 20 L/min/m²とした。曝露前、曝露中毎時、曝露終了直後に呼吸機能検査を行い、FVC、FEV₁、
11 FEF_{25-75%}を測定した。また、曝露開始時と曝露中毎時に自覚呼吸器症状（喉の違和感、咳、
12 息切れ、深吸気時の痛み）を記録し、その重症度をスコア化した TSS (total symptoms score)
13 を算出した。その結果、0.12 ppm O₃曝露による FVC、FEV₁ の減少量や呼吸器症状は、フェ
14 イスマスクによる曝露とチャンバー曝露の間に有意差がみられなかった (FEV₁ の低下率
15 ±SD は、フェイスマスク曝露：-13.02±9.21%、チャンバー曝露：-13.25±11.19%)。0.08 ppm、
16 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
17 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 (0.04 ppm O₃曝
18 露による FEV₁ の変化率±SD は、+1.15±4.20%)。0.12 ppm O₃曝露による FVC、FEV₁ の低下
19 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 (0.08 ppm O₃曝露に
20 よる FEV₁ の低下率±SD は、-3.96±7.50%)。0.8 ppm O₃曝露では FEV₁ の低下は 5 時間目、
21 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
22 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。

23
24 Arab *et al.* (2002)は、抗酸化物質（カロチノイド）が O₃による酸化ストレスを軽減するか
25 どうか、肺傷害の保護作用を有するか調査した。被験者は 18～35 歳の健康な非喫煙者 23 人
26 （男性 21 人、女性 2 人）で、野菜ジュース摂取群 11 人、プラセボ群 12 人であった。被験
27 者は、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
28 点でろ過空気曝露を受けた。その後、野菜ジュース摂取群はビタミン C、ビタミン E、野菜
29 ジュースを 2 週間服用し、プラセボ群はプラセボとオレンジソーダを 2 週間服用した後、
30 O₃曝露を受けた。ろ過空気、O₃の曝露時間は 2 時間であり、O₃の曝露濃度を 0.4 ppm とし
31 た。曝露中、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m²とした間欠運動（運動 15 分、休憩
32 15 分）を行った。曝露の前後に呼吸機能 (FEV₁、FVC) を測定し、採血を行い末梢血リン
33 パ球の DNA 傷害 (Comet Assay) を評価した。また、曝露後に BALF を採取し、肺胞マクロ
34 ファージ中のカロチノイド類の含有量と肺上皮細胞の DNA 傷害を評価した。呼吸機能
35 (FEV₁、FVC) と炎症マーカーの結果は Samet *et al.* (2001)で報告したが、野菜ジュース摂取
36 群では、FEV₁ と FVC の低下がそれぞれ 30%と 24%小さかったが、炎症マーカーは野菜ジ
37 ュース摂取群とプラセボ群で差はみられなかった。末梢血リンパ球の DNA 傷害については、

1 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
2 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
3 取群では一本鎖切断に有意な変化はなかった。本研究ではリコピンの効果と他のカロチノ
4 イドや抗酸化物の効果と区別することはできなかったが、野菜ジュースに含まれるカロチ
5 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
6 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
7 有リコピン濃度はベースライン時から 12%増加した。

8
9 Corradi *et al.* (2002)は、イタリア北部における光化学物質曝露が呼吸器炎症物質の増加を
10 引き起こした現象を、非侵襲的手法による室内 O₃曝露実験を用いて再現した最初の研究で
11 ある。実験では、健康な成人 (平均 30.1±2.6 歳) の非喫煙者 22 人 (男性 12 人、女性 10 人)
12 を対象として、*GSTM1* と *NQO1* の遺伝子多型を確認した。*NQO1* 野生型と *GSTM1* 欠損型の
13 組み合わせの被験者は 8 人であり、その他の組み合わせの被験者は 14 人であった。被験者
14 を 0.1 ppm の O₃ に 2 時間曝露し、曝露中に間欠運動を行った。O₃曝露の直前と直後、曝露
15 18 時間後に、呼吸機能 (FEV₁、FVC 等) を測定し、EBC と血液を採取した。EBC 中の H₂O₂、
16 TBARS の濃度、8-イソプロスタニン、LTB₄、pH を測定した。血液中の好中球活性 (好中球の
17 ROS 発生)、TBARS、末梢血リンパ球の DNA に含まれる 8-OHdG、血清中 IL-6、IL-8 を測
18 定した。その結果、*NQO1* 野生型と *GSTM1* 欠損型の組み合わせを持つ被験者では、O₃曝露
19 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
20 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
21 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
22 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。*NQO1* 野生型と
23 *GSTM1* 欠損型の組み合わせを持つ被験者では、他の遺伝子型の被験者と比べ、末梢血リン
24 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
25 曝露による変化はみられなかった。O₃曝露によって炎症と酸化ストレスに関連した指標値
26 が変化し、*NQO1* と *GSTM1* の遺伝子多型はその変化を修飾することが示唆された。

27
28 Holz *et al.* (2002)は、軽度気管支喘息患者の成人 11 人 (20~53 歳、男性 6 人、女性 5 人)
29 と、アレルギー性鼻炎患者の成人 22 人 (19~48 歳、男性 16 人、女性 6 人)、合計 33 人の
30 非喫煙者を対象として、濃度を制御した曝露実験を行なった。被験者は、少なくとも実験開
31 始 3 か月前からコルチコステロイドの吸入はしておらず、曝露実験の 8 時間前から β2-
32 adrenoceptor アゴニストを吸入していなかった。皮膚 prick テスト陽性者を含み、少なくとも
33 実験開始 3 週間前から呼吸器系の感染症には罹患していないなかった。① ろ過空気 3 時間
34 曝露、② 0.125 ppm O₃ への 3 時間曝露、③ 0.25 ppm O₃ への 3 時間曝露、④ 0.125 ppm の
35 O₃ への 3 時間/日、4 日間連続曝露を行った。3 時間の曝露中に 15 分間の休憩と 15 分間の
36 運動を交互に実施する間欠運動を行い、分時換気量を 28.6L/min とした。被験者に対して①
37 ~④の曝露実験をランダムな順序で実施し、各曝露実験の間隔を 4 週間以上とした。曝露

1 前、曝露直後に呼吸機能（VC、FEV₁）と FeNO を測定した。その 1 時間後にメサコリン吸
2 入による PC₁₅FEV₁（FEV₁ を 15%低下させるメサコリン濃度）を測定した。曝露終了 20 時
3 間後にアレルゲン（FEV₁ を 15%低下させるアレルゲン量 PD₁₅FEV₁）を投与し、その 1 時間
4 後及び 6～7 時間後に FeNO を測定した。アレルゲン投与 6～7 時間後には、喀痰誘発試験も
5 実施した。喀痰誘発では、細胞数、細胞分画、LDH、ヒスタミン、トリプターゼ、神経成長
6 因子（NGF : nerve growth factor）を観察した。

7 曝露直後の FEV₁ と VC の反応は両被験者群で類似しており、0.25 ppm への O₃ 曝露によ
8 りろ過空気曝露と比較して有意な低下がみられた。0.125 ppm O₃ の反復曝露については、ア
9 レルギー性鼻炎患者群では FEV₁ についてわずかだが有意な適応反応がみられたが、喘息患
10 者では有意な適応反応はみられなかった。曝露後のメサコリンによる気道反応性について
11 は、アレルギー性鼻炎患者群では 0.250 ppm 曝露後の PC₁₅FEV₁ がろ過空気曝露と比べ有意
12 に低下し、0.125 ppm O₃ の反復曝露により PC₁₅FEV₁ が初日と 4 日目で有意に増加した。喘
13 息患者群では PC₁₅FEV₁ に有意な影響はみられなかった。

14 0.2 ppm 以上の O₃ の単回曝露によって、アレルゲンへの呼吸機能の即時反応が高まると
15 いう既報に基づき、単回曝露と反復曝露で、即時型と遅発型の反応を比較した。その結果、
16 アレルゲン吸入後、即時型反応として FEV₁ が 20%以上低下した人数と平均 FEV₁ 低下率は、
17 アレルギー性鼻炎患者群では、0.25 ppm O₃ の単回曝露と、0.125 ppm O₃ の 4 日間反復曝露
18 で、ろ過空気曝露と比べて有意に増加した。しかし、喘息患者群では曝露による有意差はな
19 かった。また、遅発型反応として FEV₁ が 15%以上低下した被験者は、主に 0.125 ppm O₃ を
20 4 日間反復曝露後のアレルギー性鼻炎患者でみられた。

21 喀痰中パラメーターについては、0.125 ppm O₃ の 4 日間反復曝露後の反応が最も大きく、
22 0.25 ppm O₃ の単回曝露後の反応は、0.125 ppm O₃ の 4 日間反復曝露と概ね類似していたが、
23 ろ過空気曝露に対して統計的に有意ではなく、0.125 ppm O₃ の単回曝露後の反応は反復曝露
24 後よりも弱かった。0.125 ppm O₃ の 4 日間反復曝露後、アレルギー性鼻炎患者群及び喘息患
25 者群で喀痰中の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
26 ゼ、ヒスタミン、LDH 量は、喘息患者群でのみ有意に増加した。

27 FeNO については両被験者群を合わせて解析した結果、ベースライン時と比較して、ろ過
28 空気曝露、0.125 ppm O₃ の単回及び反復曝露の終了 1 時間後、アレルゲン投与 6～7 時間後
29 に有意に上昇したが、アレルゲン投与 1 時間後、0.25 ppm O₃ 曝露では有意に上昇しなかつ
30 た。

31 これらのことから、大気中におけるピークレベルと同等の濃度の O₃ の反復曝露は、アレ
32 ルギー性の呼吸器疾患を持つ者に対しては、アレルゲンを吸入することで機能的・炎症的反
33 応を高める可能性があった。

34

35 Montuschi *et al.* (2002)は、健康な成人（平均 30±2.8 歳）の非喫煙者で、呼吸機能や気管支
36 反応が正常で、呼吸器疾患やアレルギー疾患の既往がなく、実験 8 週間前までに呼吸器感染
37 症を発症していない男性 4 人と女性 5 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行い、EBC

1 中の 8-イソプロスタン濃度に反映される短期間の O₃ 曝露後の肺酸化ストレスの定量化、及
2 びこの反応に与えるブデソニド吸入の影響を調査するプラセボコントロールクロスオーバ
3 ー試験を行った。被験者はプラセボ又はブデソニド (800 µg) を毎日 2 回 2 週間吸入した後
4 O₃ の曝露を受けた。実験は 4 週間の間隔を空けて行なった。曝露時間は 2 時間であり、O₃
5 の曝露濃度は 0.4 ppm とした。曝露中、20 分間の自転車エルゴメーターによる運動 (50W)
6 を 30 分ごとに行なった。呼吸機能 (FVC、FEV₁) を曝露前、曝露終了直後、曝露終了後は 1
7 時間ごとに 4 時間後まで測定した。EBC 中の 8-イソプロスタン濃度は、曝露前と曝露終了
8 4 時間後、喀痰 (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
9 数) は、O₃ 曝露 2 日前と曝露終了 4 時間後に調査した。O₃ 曝露により呼吸機能 (FVC、FEV₁)
10 は、プラセボ群、ブデソニド群共に低下したが両群間で有意な差はなかった。また、喀痰中
11 の細胞数と分画についても両群で有意な差はなかった。曝露終了 4 時間後の EBC 中の 8-イ
12 ソプロスタンの濃度は、曝露前と比べ、プラセボ群 (36.9±3.9 pg/ml vs 16.9±0.7 pg/ml) と
13 ブデソニド群 (33.4±2.6 pg/ml vs 15.8±0.3 pg/ml) の両群で有意に増加した。O₃ 曝露によ
14 る 8-イソプロスタンの濃度の増加量の平均値は、プラセボとブデソニドの群で類似してお
15 り有意差はなかった (20.0 pg/ml vs 17.7pg/ml、SD=3.4 pg/ml、P=0.54)。8-イソプロスタンレ
16 ベルと喀痰の異なる細胞型との相関、あるいは 8-イソプロスタン濃度と FEV₁ 及び FVC と
17 の相関はみられなかった。

18

19 Stenfors *et al.* (2002)は、喘息患者 (21~48 歳、平均 29 歳、男性 9 人、女性 6 人) と健康
20 者成人 (19~31 歳、平均 24 歳、男性 6 人、女性 9 人) の非喫煙者 30 人を対象として濃度
21 を制御した曝露実験を行なった。疫学調査において、健康者と比較して喘息患者は、O₃ 曝
22 露によってアレルギー性気道炎が悪化しやすいことが示されているため、その証明を試み
23 ると共にそのメカニズムの解明を試みた。曝露群の構成は喘息患者 15 人と健康者 15 人と
24 した。ろ過空気、0.2 ppm の O₃ を 2 時間曝露した。曝露中に自転車エルゴメーターを用いた
25 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) を行い、分時換気量を 20 L/min/m² とした。曝露前と曝
26 露終了後に呼吸機能 (FVC、FEV₁)、曝露 6 時間後の BW、BALF、気管支生検中の細胞数、
27 IL-6、IL-8、MPO、ICAM-1、P セレクチン濃度を調べた。O₃ 曝露により、健康者群では FEV₁
28 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 曝露により、両群で
29 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
30 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
31 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
32 なかった。一方、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-
33 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つ
34 た。これらの結果から、今回の条件では喘息患者が健康者より O₃ 曝露に影響を受けやすい
35 という知見は得られなかった。

36

37 Vagaggini *et al.* (2002)は、軽度の喘息患者を対象としてアレルゲンを負荷し、24 時間後に

1 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
2 を検討した。アトピー型喘息を有する（原因抗原はイネ、ダニ又はイラクサ）成人（18～37
3 歳）の非喫煙者 12 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。実験 1 日目に全被
4 験者がアレルギーチャレンジテストを受けた。その 24 時間後に、被験者に対して O₃ 又はろ
5 過空気のどちらかを任意に曝露した。4 週間後に再びアレルギーチャレンジテストを受け、
6 その 24 時間後に、被験者に対して O₃ 又はろ過空気のどちらかを任意に曝露した。O₃ 曝露
7 の濃度は 0.27 ppm であり、2 時間曝露した。曝露中に 1 時間に 20 分の割合で間欠運動を行
8 い、体表面積当たりの分時換気量を 25 L/min/m² とした。O₃ 又はろ過空気に曝露する前と曝
9 露後に、呼吸機能（FVC、FEV₁ など）、喀痰中の好中球、リンパ球、好酸球、マクロファ
10 ージなどの炎症細胞数とその割合、サイトカイン濃度、VC、TSS（total symptom score）を検
11 討した。アレルギー及び O₃ 曝露により呼吸機能（FVC、FEV₁ など）が低下し、痰中の好
12 酸球数も増加した。一方、IL-8 濃度に変動は認められなかった。このことから、喘息患者が
13 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。

14

15 Adams (2003a)は、O₃ の定常濃度（square-wave）曝露法と三角波状（triangular exposure）曝
16 露法による影響及びフェイスマスクを用いた曝露法と曝露チャンバーを用いた曝露法を比
17 較した。健康な成人（18.3～25 歳）の男性 15 人、女性 15 人の非喫煙者 30 人を対象として
18 濃度を制御した曝露実験を行なった。全ての被験者に対して、ろ過空気と O₃ の定常濃度曝
19 露、三角波曝露を行い、それぞれにつきフェイスマスク又は曝露チャンバーを使用した。そ
20 れぞれの曝露方法をランダムな順番で、最低 4 日間の間隔を空けて実施した。曝露時間は
21 6.6 時間であり、O₃ 曝露濃度としては、定常濃度曝露では O₃ 濃度を 0.08 ppm で一定とし、
22 三角波曝露では O₃ 濃度を 1 時間ごとに 0.03、0.07、0.10、0.15、0.08、0.05 ppm と変動させ
23 て、平均濃度が 0.08 ppm になるようにした。曝露中に自転車エルゴメーターとトレッドミ
24 ルによる間欠運動を行い、体表面積当たりの分時換気量を～20 L/min/m² とした。曝露前、
25 曝露中毎時、曝露終了直後に呼吸機能検査を行い、FEV₁、FVC、FEF_{25-75%}を測定した。また、
26 曝露開始時と曝露中毎時に自覚呼吸器症状（喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み）を
27 記録し、その重症度をスコア化した TSS（total symptoms score）を算出した。その結果、フ
28 ェイスマスク法とチャンバー内曝露法の比較では、呼吸機能の低下や呼吸器症状への影響
29 に差はみられなかった。O₃ 曝露終了直後の FEV₁ の低下率（平均±SD）は、チャンバー内曝
30 露による定常曝露で-3.51±7.43%、三角波曝露で-3.12±6.08%、フェイスマスク法による定常
31 曝露で-3.64±7.80%、三角波曝露で-2.95±5.58%であり、呼吸機能は O₃ 曝露により有意に低
32 下したが、曝露終了直後の時点では、定常曝露と三角波曝露で有意な差はみられなかった。
33 FVC の低下も FEV₁ の結果と類似していた。しかしながら定常濃度曝露では 6 時間目まで統
34 計学的に有意な変化がみられなかったのに対し、三角波曝露では呼吸機能の低下の有意な
35 変化が曝露 4 時間目に出現し、その低下率は曝露 6 時間目と統計的に異ならなかった。呼
36 吸器症状についても、O₃ 曝露により TSS が有意に増加した。曝露終了直後の TSS は定常曝
37 露と三角曝露で有意な差はみられなかったが、定常濃度曝露では 5 時間目まで統計学的に

1 有意な増加がみられなかったのに対し、三角波曝露では TSS の有意な増加が曝露 4 時間目
2 に出現し、4 時間目、5 時間目の値は同時点の定常濃度の TSS よりも有意に大きかった。

3
4 Adams (2003b)は、喘息や重度のアレルギー疾患がなく、呼吸機能が正常な健康な成人(18.3
5 ~25.0 歳。Adams (2003a)と同じ被験者) の男女の非喫煙者 30 人を対象として濃度を制御し
6 た曝露実験を行なった。曝露条件は、(1) 0.08 ppm の O₃ を 6.6 時間曝露、間欠運動(運動
7 50 分間、休憩 10 分間) を行い体表面積当たり分時換気量を 20 L/min/m² としたチャンバー
8 曝露、(2) 0.30 ppm の O₃ を 2 時間曝露、間欠運動(運動 15 分間、休憩 15 分間) を行い体
9 表面積当たり分時換気量を 35 L/min/m² としたチャンバー曝露、(3) 0.30 ppm の O₃ を 2 時
10 間曝露、間欠運動(運動 15 分間、休憩 15 分間) を行い体表面積当たり分時換気量を 35
11 L/min/m² としたフェイスマスク曝露とした。被験者全員に、全ての曝露条件で O₃ を曝露し、
12 それぞれの曝露方法をランダムな順番で、最低 4 日間の間隔を空けて実施した。曝露直前、
13 曝露中 1 時間ごと、曝露終了直後に FVC、FEV₁ の測定を行った。また、曝露中 1 時間ごと
14 に、自覚呼吸器症状(喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) を記録し、その重症度を
15 スコア化した TSS (Total symptom severity) を算出した。6.6 時間又は 2 時間のチャンバー曝
16 露では、O₃ 曝露終了後、被験者をチャンバー内でろ過空気に 1.4 時間曝露し、ろ過空気曝露
17 開始から 7 分後、14 分後、30 分後、54 分後(呼吸機能のみ)、84 分後に呼吸機能の測定と
18 呼吸器症状の調査を行い、それぞれの回復についても調査した。0.08 ppm の O₃ を 6.6 時間
19 チャンバー曝露すると、FEV₁ と FVC は有意に減少した。しかし、チャンバー又はフェイス
20 マスクで 0.3 ppm の O₃ 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
21 かった。0.3 ppm の O₃ のチャンバー曝露とフェイスマスク曝露では、FEV₁ や FVC の減少量
22 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
23 ー曝露によって TSS 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
24 ppm の O₃ 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
25 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
26 ンバー曝露後のろ過空気曝露条件における FEV₁ の回復をみると、0.08 ppm の 6.6 時間曝露
27 でも 0.30 ppm の 2 時間曝露でも FEV₁ は回復していくが、0.08 ppm の 6.6 時間曝露では、曝
28 露後 14 分には曝露前の FEV₁ との有意差がなくなった。一方、0.30 ppm の 2 時間曝露では、
29 曝露終了 84 分後にも曝露前の FEV₁ との有意差があった。TSS も FEV₁ の回復と同様に、
30 0.08 ppm の 6.6 時間曝露では、曝露後 30 分には O₃ 曝露初期の値との有意差がなくなった
31 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。

32
33 Blomberg *et al.* (2003)は、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
34 を明らかにする目的で、O₃ 曝露による血清中の CC16 濃度と FEV₁ の変化を比較した。健康
35 な成人(21~43 歳) の男性 10 人と女性 12 人の非喫煙者 22 人を対象として濃度を制御した
36 曝露実験を行なった。ろ過空気と 0.2 ppm の O₃ を単盲検クロスオーバーで無作為順に 3 週
37 間以上あけ曝露した。曝露時間は 2 時間で、曝露中に間欠運動(運動 15 分間、休憩 15 分

1 間) を行い、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とした。曝露 2 時間前、曝露直前、
2 曝露終了直後、曝露終了 2 時間後、4 時間後に、呼吸機能 (FEV₁ と VC) の測定と採血を行
3 い、血清中の CC16 濃度を測定した。また、同じ曝露プロトコルを採用した 2 つの既存研究
4 (Mudway *et al.* (2001)、Stenfors *et al.* (2002)) で採取した、曝露終了 6 時間後、18 時間後の
5 試料を分析し、曝露前から曝露終了 18 時間後までの CC16 濃度の変化を解析した。その結
6 果、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
7 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
8 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 濃度は、曝
9 露終了 6 時間後まで高い値を示し、ろ過空気の 7.1 µg/L に対し、O₃ 曝露では 9.1 µg/L であ
10 った。また、CC16 濃度がベースライン値に回復するまでに 18 時間を要した。なお、曝露終
11 了 6 時間後、18 時間後の BALF 等の洗浄液中の一般的な肺上皮透過性の指標 (アルブミン、
12 総タンパク質) に影響はみられなかった。O₃ 曝露直後にみられた FEV₁ 及び VC の低下は短
13 時間でみられなくなった。また、CC16 濃度と FEV₁ との間の相関性は認められなかった。
14 以上の結果から、著者らは、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
15 害の鋭敏な指標であると結論付けた。

16

17 Hazucha *et al.* (2003) は、年齢及び性別が異なる多数の健康者を対象として 2 年間の期間を
18 かけて、年齢や性による O₃ への感受性に違いがあるかどうかを、O₃ 曝露後の FEV₁ の変動
19 を指標として解析した。被験者は、健康な 18 歳～60 歳の成人男性 146 人と成人女性 94 人
20 の非喫煙者 240 人であり青年層 (18～35 歳) の男性は 125 人、女性は 73 人、中年層 (36～
21 60 歳) の男性は 21 人、女性は 21 人だった。0.42 ppm の O₃ を 1.5 時間曝露し、曝露中に間
22 欠運動 (20 分運動、10 分休憩) を行い、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とし
23 た。その後、被験者の内 47 人に対して、1 週間～25 か月の間隔を空けて 2 回の O₃ への再
24 曝露を行った。再曝露では 0.4 ppm の O₃ を 2 時間曝露し、曝露中に間欠運動 (15 分運動、
25 15 分休憩) を行い、体表面積当たりの分時換気量を 17.5 L/min/m² とした。2 回目と 3 回目
26 の曝露の間は 1～61 週間あけた。全ての O₃ 曝露で、O₃ の曝露用量を 560 ppm × L/m² とし
27 た。曝露前後でスパイロメトリーによる呼吸機能測定 (FEV₁) を行った。その結果、FEV₁
28 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
29 受性が高かった。平均 FEV₁ 低下率 (低下幅) は、青年層の男性が -16.3% (幅 +1～-44%)、
30 青年層の女性が -16.6% (幅 +2～-53%)、中年層の男性が -11.6% (幅 0～-63%)、中年層の女
31 性が -6.4% (幅 +2～-28%) だった。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
32 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、性別による有意な差
33 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
34 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
35 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。

36

37 Chen *et al.* (2004) は、喘息患者において気道内にアレルゲンが曝露されたときの反応 (呼

1 吸機能、炎症)にO₃曝露が影響をもたらすかどうかについては、これまで実験結果が相反
2 していたところから、O₃曝露がダニアレルゲン曝露後の気道の炎症及び呼吸機能(急性気
3 管収縮反応)を増強するか判定する目的で、喘息患者の成人(18~36歳)の男性13人、女
4 性1人の非喫煙者14人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気と0.2
5 ppmのO₃を二重盲検クロスオーバーで無作為順に4週間以上の間隔を間隔を空け曝露した。
6 曝露時間は1時間であり、曝露中に自転車エルゴメーター又はトレッドミルを用いた連続
7 運動を行い、体表面積当たりの分時換気量を25L/min/m²とした。ろ過空気曝露やO₃曝露の
8 前後に、呼吸機能(FEV₁、FVC、SRaw)の測定及び呼吸器症状に関する質問票調査を実施
9 した。曝露30分後にダニ由来アレルゲンを用いたアレルゲン負荷試験を実施し、FEV₁を
10 15%低下させるアレルゲン濃度PC₁₅を求めた。また、アレルゲン負荷試験の6時間後にBAL
11 とPAL、気管粘膜上皮細胞のバイオプシー採取を行った。BALFとPALF中の白血球数、白
12 血球分画、タンパク質量、サイトカイン{IL-5、IL-6、IL-8、GM-CSF、TGFβ)、ECP、MPO、
13 フィブロネクチン、気管粘膜組織内の好酸球数の顕微鏡観察測定を行った。呼吸機能(FEV₁、
14 FVC、SRaw)について、ろ過空気曝露とO₃曝露で有意な差はみられなかった。下気道症状
15 (吸気時の胸の痛み、胸の圧迫感、息切れ、咳、痰の生成)の症状スコアはろ過空気曝露よ
16 りもO₃曝露で有意に高かった。PC₁₅はろ過空気よりもO₃曝露後で低値となる傾向がみら
17 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
18 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
19 増加する傾向にあったが、O₃及びろ過空気曝露の間で炎症に関する指標の有意な差異は認
20 められなかった。以上の結果から、この実験で用いた低濃度のO₃曝露では、ほとんどの喘
21 息患者の被験者で、吸入曝露されたアレルゲンに対しての炎症あるいは気管収縮反応を増
22 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
23 れる可能性が示唆された。

24

25 Kjaergaard *et al.* (2004)は、O₃曝露による炎症がM(最大吸気後呼気流量)/P(部分吸気後
26 呼気流量)比に影響するか、また、酸化剤あるいは抗酸化剤の事前摂取がO₃曝露が引き起
27 こす結果に影響するかについて調査を行った。被験者は21~49歳の男女16人(男性9人、
28 女性7人)であり、スクリーニングテストにより、喫煙者、健康検査不合格者、喘息及びア
29 レルギーの病歴を持つ者、皮膚プリックテスト陽性者、FEV₁またはFVCが予測値の80%
30 以下、ヒスタミン吸入後FEV₁減少が10%以上の者は除外した。ろ過空気または0.300 ppm
31 O₃の曝露前2週間、酸化剤(魚油)または抗酸化剤(マルチビタミン)を摂取し、各事前摂
32 取間には6週間、ろ過空気とO₃の間には1週間の間隔を空けて、二重盲検、無作為な順で
33 5時間の曝露を計4日実施した。曝露中、自転車エルゴメーターで換気量2倍となる運動を
34 15分間行った。呼吸機能検査を曝露前及び曝露後のヒスタミン気道過敏性検査中に、mini-
35 Wright ピークフローメーターによるPEFの測定を曝露前、曝露中5回、曝露翌日から毎日
36 4回ずつ3日間行った。ヒスタミン気道過敏性検査を曝露後、NLF、静脈血の採取を曝露前
37 後に行い、音響鼻孔計測法 Acoustic rhinometry により鼻腔の最小断面積、鼻腔体積を曝露前

1 後、運動前、運動の2時間後に計測した。

2 抗酸化物の指標となる TEAC は血清中では O₃ 曝露による有意な変化はなかった。NLF 中
3 では尿酸塩濃度及び TEAC について O₃ 曝露による有意な低下が認められたが事前摂取の影
4 響はなかった。NLF 中の好中球数、リンパ球数、立方体上皮細胞数、IL-1β、IL-8 濃度は事
5 前摂取にかかわらず O₃ の影響を受けなかった。音響鼻孔計測による鼻腔の最小断面積、体
6 積は曝露前後で有意に減少したが、O₃ 曝露や事前摂取の影響はなかった。

7 呼吸機能については、ろ過空気曝露に対し O₃ 曝露では FVC、FEV₁、PEF が有意に低下し
8 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
9 線で求めた PEF は、魚油摂取群においてのみ有意に減少し、これが事前摂取のうち唯一の
10 有意な効果であった。ピークフローメータで測定した PEF の変化には O₃ 曝露とろ過空気曝
11 露で有意な差があり (p=0.007)、運動後の影響が顕著であったが、曝露後には迅速に通常値
12 に戻った。O₃ 曝露後、ヒスタミン吸入前の 40%FVC 時、30%FVC 時の最大吸気後呼気流量
13 と部分吸気後呼気流量の比 (M/P) はろ過空気曝露と比較して有意に減少したが、事前摂取
14 による有意な差はみられなかった。

15 ヒスタミン気道過敏性検査の結果、O₃ 曝露は気道反応性を有意に亢進させなかった。ヒ
16 スタミン吸入後の 40%FVC 時、30%FVC 時の最大吸気後呼気流量と部分吸気後呼気流量は、
17 ろ過空気曝露、O₃ 曝露にかかわらず低下したが、40%FVC 時部分吸気後呼気流量は、ビタ
18 ミン摂取群よりも魚油摂取群において大きく低下した。40%FVC 時の最大吸気後呼気流量
19 と部分吸気後呼気流量の比 (M/P) はヒスタミン吸入後に上昇し、最高用量のヒスタミン吸
20 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 M/P に影響し
21 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
22 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变化で説明可
23 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。

24
25 Ultman *et al.* (2004)は、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
26 露による影響に差異が生じるかを調査した。被験者は、健康な成人で平均 22.6 歳 ± 0.6 の
27 非喫煙者 60 人 (男性 32 人、女性 28 人) を対象とした。ボーラス法による呼吸回数 50~100
28 回の O₃ 曝露、1 時間連続のろ過空気曝露と 1 時間連続の 0.25 ppm O₃ 曝露の 3 種類の曝露を
29 記載順に実施した。各曝露の間は 2 週間以上あけた。ろ過空気及び O₃ の連続曝露中に連続
30 運動を行い、分時換気量を 30 L/min とした。曝露前、曝露終了直後と 70 分後に呼吸機能
31 (FEV₁、FEV₁ の変化率 (%FEV₁)、FVC、FEF_{25-75%}、気管支断面積変化率 (%Ap)、呼吸量、
32 換気効率など) を調べ、呼吸器への影響を検討した。

33 O₃ の取り込み効率は、全被験者で 0.70 から 0.98 の範囲だった。O₃ の取り込み効率は、男
34 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、V_T と正の相関を示し、
35 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
36 なることから O₃ の取り込み効率を低下させ、V_T の増加は、O₃ を肺の深部へ到達させるた
37 め、O₃ 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

1 VP_{50%}は、全被験者で 67~135 mL の範囲であり、非ガス交換領域の容積と直接関連してい
2 た。これらの結果は、O₃ 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
3 連しないのに対し、気道が大きくなるにつれて O₃ は肺の奥深くまで到達させることを示し
4 た。平均%FEV₁と平均%Apは、O₃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、
5 その個人差は大きく、%FEV₁は全被験者で+4~-56% (平均-13.7%)、%Apは全被験者で+26
6 ~-39% (平均-7.80%) の範囲であった。%FEV₁と%Apは O₃ 取り込み量と同様、女性よりも
7 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。O₃ の取り込み率は、
8 各被験者の%Apと逆相関を示したが、各被験者の%FEV₁とは相関していなかった。また、
9 個々の%APまたは%FEV₁はVP_{50%}と相関しなかった。O₃ の取り込みは、FEV₁の反応の個
10 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
11 ーンと肺の解剖学的構造の違いが O₃ の取り込み効率の個人差を生じさせた。

12

13 Reeser *et al.* (2005)は、健康な非喫煙者 60 人に対し O₃ を曝露する実験を行った。被験者の
14 平均年齢は 22.6 歳 (標準誤差 0.6) で、男性 32 人、女性 28 人であった。最初に清浄空気を
15 曝露し、2 週間以上の間隔をあけて O₃ を曝露した。O₃ 濃度と呼吸数から、O₃ 取り込み量と
16 取り込み効率を算出した。曝露は 1 回、1 時間、0.25 ppm で行い、曝露中は自転車エルゴメ
17 ーターによる軽度から中程度の運動を行った。換気量は 30 L/min であった。曝露前と曝露
18 終了 10 分後に呼吸機能 (FEV₁、FEF_{25-75%}、FVC)、CO₂ expirogram (V_D、A_P (気管支断面積))
19 を観察し、影響を評価した。曝露前後に測定した FEV₁ の変化率 (%ΔFEV₁) や、V_D の変化
20 率 (Δ%V_D) は、O₃ 取り込み量と関連しなかったが、CO₂ 拡散の変化率 (%ΔA_P) と O₃ 取り
21 込み量の間には有意な関連が認められた。個人の O₃ 取り込み量は、肺の末梢の反応性 (ΔA_P)
22 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 (FEV₁、V_D)
23 の個人差に関する説明変数ではない。

24

25 Yang *et al.* (2005)は、O₃ 曝露によって誘発される呼吸機能障害と被験者の遺伝子型との関
26 係を調べるため、過去に喘息患者 (15 人)、鼻炎患者 (25 人)、健康者成人 (11 人) (平均
27 29 歳±6 歳) の男女の非喫煙者 51 人 (男性 26 人、女性 25 人) を対象として実施した、濃度
28 を制御した曝露実験の結果を解析した (Jorres *et al.* (1996)、Jorres *et al.* (2000)、Holz *et al.* (1999)、
29 Holz *et al.* (2002))。曝露条件は、4 人の被験者は 0.2 ppm の O₃ を 3 時間、44 人の被験者は
30 0.25 ppm の O₃ を 3 時間、3 人の被験者は 0.4 ppm を 2 時間曝露だった。曝露を行う際に間
31 欠運動 (運動 15 分間、休憩 15 分間) を行った。各被験者のベースラインとなる呼吸機能
32 (FEV₁、VC) を測定するとともに、O₃ 曝露を行った直後に呼吸機能を測定し、FEV₁ と VC
33 の変化の度合いを確認した。O₃ 誘発性肺障害と *TNF*、*LTA*、*TLR4*、*SOD2*、*GPXI* などの遺
34 伝子多型を調べ、各遺伝子型と O₃ 曝露による FEV₁ や VC の低下率について調べた。その
35 結果、*TNF*-308 の遺伝子多型は、O₃ 曝露後の FEV₁ の低下に関連し、遺伝子型が G/G の場合
36 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 (p=0.024)、
37 性別、年齢、既往歴、O₃ 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

1 多型は、O₃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
2 度が少なく解析できなかった。TNF-1031、LTA+252、GPIXI、SOD2の遺伝子多型は呼吸機能
3 と関連していなかった。

4
5 Adams(2006a)は、健康な成人(男性15人、平均23.5歳、女性15人、平均22.8歳)の非
6 喫煙者30人を対象としてO₃濃度を制御した単盲検法を用いた曝露実験を行なった。曝露
7 群の構成は(1)ろ過空気、(2)0.08ppm O₃定常濃度曝露、(3)0.08ppm O₃三角波曝露(1
8 時間ごとに0.03、0.07、0.10、0.15、0.08、0.05ppmに変更)、(4)0.06ppm定常濃度曝露、
9 (5)0.06ppm O₃三角波曝露(1時間ごとに0.04、0.07、0.09、0.07、0.05、0.04ppmに変
10 更)、(6)0.04ppm O₃三角波曝露(1時間ごとに0.03、0.04、0.05、0.05、0.04、0.03ppmに
11 変更)とし、曝露チャンバー内で曝露した。曝露時間は6.6時間であった。曝露中に50分
12 運動、10分休憩を繰り返す間欠運動(昼食休憩35分間)を行い、体表面積当たりの分時換
13 気量を20L/min/m²とした。各被験者に対して(1)~(6)の曝露条件をランダムな順番で、
14 4日間以上の間隔を空けて曝露実験を行った。曝露開始前、開始1、2、3、4.6、5.6、6.6時
15 間後(曝露終了後の回復期はなし)に、呼吸機能(FVC、FEV₁)を測定し、自覚呼吸器症状
16 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み(PDI))の重症度から症状スコアTSS(total
17 subjective symptoms)を算出した。その結果、曝露終了時のFEV₁の減少率を比較すると、
18 0.08ppm O₃曝露では、ろ過空気や他の曝露濃度と比較して、減少率は有意に大きかった。
19 0.08ppm O₃曝露終了時のFEV₁の減少率は、定常曝露(平均±SD:-4.72±8.65%)と三角波
20 曝露(-5.65±8.08%)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、0.08ppm
21 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
22 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。0.04ppm三角波曝
23 露(+1.17±2.97%)、0.06ppm定常曝露(-1.51±4.24%)、0.06ppm三角波曝露(-1.43±5.95%)
24 ではFEV₁の減少率についてろ過空気曝露(+1.35±2.98%)と有意差はみられなかった。FVC
25 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
26 は、ろ過空気曝露や0.04ppmのO₃曝露では変化しなかった。0.08ppmのO₃を曝露した場
27 合、定常曝露では5.6時間目から、三角波曝露では4.6時間目からTSSの有意な増加が確認
28 された。さらに4.6時間目、5.6時間目の0.08ppm三角波曝露のTSSは、同時点の定常曝露
29 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
30 な差はなくなった。0.06ppm、0.04ppmのO₃曝露では、曝露終了時のPDIやTSSは、ろ
31 過空気曝露と有意差はなかった。0.06ppmのO₃曝露の1時間ごとのTSSは、定常曝露で
32 は有意な増加には至らなかった。三角波曝露では5.6時間目と6.6時間目にTSSの有意な増
33 加がみられたが、0.06ppm 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
34 の変化もTSSと類似していた。

35
36 Adams(2006b)は、20.8~28.7歳の健康者30人(男性15人、女性15人。Adams(2006a)と
37 同じ被験者)を対象にO₃を曝露する実験を行った。被験者はアレルギー症状がなく、呼吸

1 機能は正常である。曝露群の構成は (1) ろ過空気を曝露し 30 分間の運動と 30 分間の休憩
2 を繰り返す。(2) O₃ 濃度を 0.12 ppm 一定として、30 分間の運動と 30 分間の休憩を繰り返
3 す。(3) 三角波曝露で O₃ 濃度を 0.00 ppm から 0.24 ppm に上昇させ、再び 0.00 ppm に戻し
4 て平均 0.12 ppm とする である。8 時間/回、4 日以上の間隔をあけて (1) から (3) の曝
5 露を順不同で実施した。体表面積あたりの換気量は 20 L/min/m² であった。曝露 8 時間前、
6 曝露終了直後、曝露中の休憩開始から 3 分間及び終了前 3 分間の呼吸機能を測定した。呼
7 吸機能 FEV₁、FVC、HR を測定し、影響を評価した。その結果、0.12 ppm 一定で曝露したケ
8 ースでは、曝露後半の 4 時間で、運動直後から 30 分間 (休憩時間) 測定した FEV₁ の平均
9 値は低下し、その休憩後からさらに 30 分間 (運動中) 測定した FEV₁ の平均値は回復して
10 いた。三角波曝露でも後半 4 時間において、30 分ごとの FEV₁ 平均値の低下幅は拡大し、30
11 分休憩後の測定では、若干回復した。

12

13 Mudway *et al.* (2006)は、21~30 歳 (平均年齢 24.1 歳) の健康な非喫煙者 (男性 7 人、女
14 性 8 人) に対し、O₃ を曝露し、ビタミン C と E のサプリメント摂取が O₃ に対して感受性の
15 ある被験者に効果があるか否かを二重盲検法により確かめた。まず被験者を 56 人 (年齢
16 24±3 歳、男性 30 人、女性 26 人) リクルートし、O₃ 曝露 (0.2 ppm、2 時間の単回曝露) 前
17 後で FEV₁ が大きく低下した (呼吸機能は正常で皮膚パッチテストではアレルギーが陰性、
18 肺疾患の既往なし) 15 人を O₃ 高感受性者として選抜した。被験者 1 人が途中で脱落したた
19 め、14 人のデータを解析した。曝露の構成は、ろ過空気、プラセボ剤+O₃、ビタミン C (500
20 mg/m³) +E (100 mg/m³) +O₃ の計 3 群の曝露を 3 週間以上間隔をあけて被験者それぞれに
21 実施した。プラセボ剤又はビタミン C/E を含むサプリメントは O₃ 曝露前の 7 日間服用し
22 た。O₃ の曝露濃度は 0.2 ppm とした。曝露時間は 2 時間であり、曝露中は 15 分間隔で運動
23 (体表面積あたりの換気量は 20 L/min/m²) と休憩を繰り返した。曝露前と曝露直後の呼
24 吸機能検査、曝露終了 6 時間後の BW 及び BALF の炎症マーカー、ビタミン関連物質、曝
25 露前、曝露 1 時間目、曝露終了直後、曝露終了 6 時間後の血中ビタミン関連物質等から影響
26 を評価した。その結果、O₃ 曝露による呼吸機能 (FEV₁) の低下に対して、ビタミンサプ
27 リメントの摂取効果はなく、ビタミン服用群では FEV₁ が 9.1±7.2%、プラセボ服用群では FEV₁
28 が 6.7±7.7%それぞれ低下した。炎症マーカーについても同様に、ろ過空気曝露と比べ O₃ 曝
29 露 6 時間後には BW 中の好中球数、LDH 濃度、BALF 中 IL-6 濃度について有意な増加がみ
30 られたが、ビタミンサプリメントの摂取効果はみられなかった。サプリメントの摂取によっ
31 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、O₃ に対する
32 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 O₃ 曝露による各種症状を
33 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。

34

35 Taylor *et al.* (2006)は、18~33 歳の健康な非喫煙者 47 人 (男性 25 人、女性 22 人) を対象
36 に O₃ を曝露する実験を行った。被験者は花粉症、喘息、呼吸器疾患、あらゆる慢性疾患が
37 なく、努力肺活量測定が標準範囲で、ビタミン剤や経口避妊薬以外の薬物の常習摂取のない

1 者を対象とし、妊娠中の者及び妊娠予定者は除いた。全員に Room air 空気 (RA) での試験
2 を先に行い、2 週間以上の間隔をあけて O₃ 曝露による試験を行った。O₃ 曝露は単回、0.25
3 ppm (0.252±0.0.29) で行い、自転車エルゴメーター (10 rpm) で運動を行った。換気量は 30
4 L/min であった。曝露前、曝露終了 10 分後と 70 分後にカプノグラムによる呼気 CO₂ 濃度測
5 定パラメーター { (V_D, slope (S)、normalized slope (NS)、peripheral cross-sectional area (A_P)、
6 well-mixed peripheral volume (V_{MP}) }、FEV₁、FVC を測定し、影響を評価した。カプノグラ
7 ムによるパラメーターを観察し O₃ 曝露に対する肺の反応について検討するため、FVC の減
8 衰の程度と比較検討した。O₃ 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
9 ーは、O₃ 曝露による有意な変化を示した。また、FEV₁ 減衰に関する評価でも同様に有意に
10 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ーや、FEV₁ 減衰
11 に関する評価では、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
12 ラメーターは、O₃ 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
13 手段として有用であることが示唆された。

14

15 Alfaro *et al.* (2007)は、18~30 歳の健康な非喫煙者 8 人 (男性 4 人、女性 4 人) を対象に
16 O₃ を曝露する実験を行った。被験者は大気汚染が顕著な地域に居住しておらず、O₃ を曝露
17 した際の FEV₁ の変化に基づき、O₃ 曝露に対して感受性があるグループと感受性がないグル
18 ープに区分した。ろ過空気、0.35 ppm O₃ を 60 分間の曝露した。曝露中、自転車エルゴメー
19 ターで連続運動を行った。換気量は 50~55 L/min であった。曝露開始から 6 分、20 分、40
20 分、60 分の自覚症状スコア (SSSs) を記録し、曝露終了 1 時間後、4 時間後、8 時間後に
21 SSSs の記録、EBC の採取と呼吸機能の測定を行った。EBC のアラキドン酸代謝産物 (PGE₂、
22 LTB₄、8-イソプロスタン)、サブスタンス P、IL-8 と総 NO 代謝産物 (硝酸イオンと亜硝酸
23 イオン)、呼吸機能、SSSs から影響の評価を行った。O₃ に対する感受性の高い被験者は、呼
24 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、LTB₄ が
25 増加した。O₃ 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。感受性群で
26 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。

27

28 Bennett *et al.* (2007)は、18~35 歳の健康な非喫煙者 197 人 (男性 122 人、女性 75 人) を対
29 象に BMI と O₃ 曝露による影響との関連性を調べる実験を行った。被験者の BMI は女性が
30 15.7~33.4 kg/m²、男性が 19.1~32.9 kg/m² であった。全員同じ条件で 1 回、1.5 時間、0.42
31 ppm の O₃ を曝露した。運動条件は 20 分間の運動と 10 分間の休憩を繰り返し行い、体表面積
32 あたりの換気量は 20 L/min/m² であった。曝露前と曝露終了直後に呼吸機能 (FEV₁、FVC、
33 FEF_{25-75%}、FEV₁/FVC、FEF_{25-75%}/FVC) を測定し、影響を評価した。O₃ 曝露による FEV₁ の変
34 化量 (Δ FEV₁) は BMI と統計学的に有意な関連があった。BMI と Δ FEV₁ との相関係数は r
35 =-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。
36 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/m² 以上の
37 肥満グループでは、呼吸機能の低下がより強くみられた。BMI 値の高さは、O₃ 曝露による

1 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。

2
3 Lay *et al.* (2007)は、O₃ への曝露が自然免疫の重要な分子の発現及び抗原提示を増加させ
4 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
5 体分子発現について調べた。21~30 歳の健康な非喫煙者 9 人（男性 4 人、女性 5 人）を被
6 験者として、ろ過空気、0.4 ppm O₃ へのそれぞれ 2 時間の曝露を 2 週間以上の間隔を空けて
7 実施した。曝露中は分時換気量 30~40 L/min の間欠運動を行った。ベースライン及び曝露
8 直後（呼吸機能のみ）、曝露終了 6、24 時間後に呼吸機能（FVC、FEV₁ の対予測値%、気道
9 抵抗性）、経口、経鼻の FeNO の測定、喀痰・血液の採取を行った。喀痰・血液中の白血球
10 数と割合、自然免疫関連白血球細胞表面受容体の発現（CD11b、mCD14、CD16）、抗原提示
11 （HLA-DR、CD86）の変化、貪食機能（食作用、酸化バースト）を調べた。また、喀痰上澄
12 み中サイトカイン・ケモカインについて分析した。

13 O₃ 曝露により喀痰中の好中球、単球の数及び割合は有意に増加し、マクロファージの割
14 合は有意に低下した。O₃ 曝露 6 時間後の喀痰中の好中球と単球の相対的増加の間に正の相
15 関がみられた（R=0.75; p=0.05）。喀痰白血球の表面マーカー発現に変化が認められ、その変
16 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 曝露終了 6 又は 24 時間後
17 にろ過空気曝露後と比較して増加した。血液の白血球には変化は認められなかった。サイト
18 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
19 <0.01）。喀痰、血液中の細胞種類によらず、O₃ 曝露後の貪食機能、あるいは酸化バーストに
20 ろ過空気曝露後との有意な差はみられなかった。

21 O₃ 曝露直後、FEV₁、FVC の対予測値比率はそれぞれ 22%、14%の一時的な低下を示した。
22 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。

23 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
24 する細胞表面分子（mCD14、CD11b、CD16）及び抗原提示（CD86、HLA-DR）の有意なア
25 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
26 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
27 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
28 反応性が亢進する可能性がある」と推測された。

29
30 McDonnell *et al.* (2007)は、1980~1993 年にかけて米国 EPA で行われた 15 の O₃ 曝露実験
31 の二次解析を行った。18~35 歳の健康な白人男性の非喫煙者 541 人を対象としている。曝
32 露時間は 2~7.6 時間であり、曝露時間 2~3 時間の研究を短時間曝露、6~7.6 時間の研究を
33 長時間曝露に分類した。曝露濃度は 0~0.4 ppm（0.0、0.08、0.10、0.12、0.16、0.18、0.24、
34 0.30、0.40 ppm）であった。各研究の目標分時換気量は、短時間・長時間安静 5 L/min/m²、
35 短時間中度間欠運動 25 L/min/m²、短時間重度間欠運動 35 L/min/m²、長時間軽度間欠運動 15
36 L/min/m²、長時間中度間欠運動 20 L/min/m²、8 L/min baseline FVC、40 L/min であった。短
37 時間間欠運動では最初の 2 時間は休憩 15 分と運動 15 分を繰り返し、3 時間目は休憩 30~

1 45分とした。長時間間欠運動では運動50分と休憩10分を繰り返し、途中で昼食休憩30分
2 を挟んだ。O₃曝露がFEV₁に与える影響パラメーターについて、過去の研究(被験者数=541
3 人)のデータの二次解析により数学的な曝露-反応モデル(exposure-response model、E-R model)
4 の構築を試みた。その結果、構築したモデルは、清浄空気での回復期間を含む、曝露条件の
5 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
6 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
7 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
8 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
9 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
10 動的O₃曝露-反応モデルを特定した。

11

12 Sawyer *et al.* (2007)は、18~35歳の健康な非喫煙者10人(男性2人、女性8人)を対象に
13 O₃を曝露する実験を行った。被験者は肺疾患歴、鼻手術歴、鼻閉塞歴がなく、吸入、点鼻又
14 は経口の麻薬の常用もなく、試験前4週間~試験中は点鼻ステロイド、抗ヒスタミン、鼻充
15 血緩和薬の摂取を控え、試験の最低4週間以前より深部又は上部呼吸器系感染がなく、最低
16 10秒間喉頭蓋を閉じられる者を対象とした。全被験者に対し、流量10 L/min、20 L/minで
17 の曝露(及び取り込み量の測定)をそれぞれ3回ずつ繰り返した。曝露は運動前10分及び
18 運動後5分に行い、運動は自転車エルゴメーターにて中等度の強度(被験者の最大運動能力
19 の40~60%)で15分間行った。曝露濃度は0.2 ppmとした。NO濃度は、曝露+運動前、
20 運動前+曝露後、運動後+運動後曝露前、運動後+運動後曝露後、鼻腔形状は、曝露+
21 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、O₃濃度は、
22 運動前+運動後の各曝露中に計測した。O₃取り込み量(1-口からの呼気中O₃濃度/鼻か
23 からの吸気O₃濃度)、鼻腔容積、最小鼻腔断面積(MCA)、鼻腔断面積(CSA2及びCSA3)、
24 鼻腔抵抗、鼻腔内NO濃度を観察し、影響を評価した。平均O₃取り込み量については、運
25 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経鼻O₃取り込みは
26 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
27 者の個人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
28 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-鼻甲介間の容積の拡張率の
29 変化、の間に相関が認められた。

30

31 Schelegle *et al.* (2007)は、1986年~2005年にUniversity of California Davis Human Performance
32 Laboratoryで行われた6つの試験のデータを利用し、O₃曝露中の呼吸パターンの時間変化
33 を調査した。被験者は18~45歳の健康な非喫煙者87人(男性66人、女性21人)で、喘息
34 歴のない者である。アレルギー性鼻炎罹患者は試験時無症状で薬物の摂取がない者である。
35 被験者全員が96時間以上の間隔をあけて複数の曝露プロトコルに参加した。曝露プロトコ
36 ルは、以下のとおりである。

37 ① Schelegle *et al.* (1987):男性14人。O₃誘発性反応のメカニズムを調査した10プロトコル

1 (ろ過空気及び 0.350 ppm O₃、60 L/min、1 時間、アトロピン、アトロピン sham、事前
2 投薬なし、インドメタシン、インドメタシンプラセボ)

3 ② 男性 67 人。O₃ 感受性の測定 1 プロトコル (0.350 ppm O₃、60 L/min、1 時間)

4 ③ Schelegle *et al.* (1989):男性 40 人 (O₃ sensitive 20 人、O₃ non sensitive 20 人)。血漿中プロ
5 スタグランジン及び O₃ 感受性を調査した 3 プロトコル (ろ過空気、0.200 ppm または
6 0.350 ppm O₃、40 分間×2 回、50 L/min)

7 ④ Messineo and Adams (1990) : 男性 20 人、女性 20 人。O₃ に対する反応の性差。男性 : 6
8 プロトコル (0、0.180、0.300 ppm O₃、50 及び 70 L/min、1 時間)、女性 : 9 プロトコル
9 (0、0.180、0.300 ppm O₃、50 L/min、1 時間、月経周期の黄体期中期、黄体期後期また
10 は卵胞期初期)

11 ⑤ Schelegle *et al.* (2001):男性 11 人、女性 11 人。O₃ 誘導性呼吸パターン。呼吸機能、自覚
12 症状に対する気道麻酔効果、4 つの 80 分間プロトコル (1) ろ過空気+生理食塩水、(2)
13 ろ過空気+テトラカイン、(3) 0.300 ppm O₃+生理食塩水、(3) 0.300 ppm O₃+テトラカ
14 イン。フェイスマスク使用、換気量~30 L/min/m² で 50 分間運動後の 15 分休憩でテト
15 ラカインまたは生理食塩水を鼻から 5 分間吸入し、休憩後再び 15 分運動

16 ⑥ 男性 4 人、女性 4 人。EBC による O₃ 誘導性気道炎症の非侵襲性測定。2 つの 1 時間プ
17 ロトコル (50 L/min、0 または 0.350 ppm の O₃)

18 1 分又は 5 分平均の呼吸数と分時換気量を用い、累積呼吸数と累積曝露体積の時間変化、
19 累積曝露体積と累積呼吸数のプロットを作成した結果、O₃ 曝露時の呼吸数の反応は 3 つの
20 フェーズに分けられた : 遅れ (反応なし)、発生 (呼吸数が増加し始める)、反応 (呼吸数が
21 安定する)。O₃ による頻呼吸発生時の①発生時間、②呼吸数、③累積 O₃ 吸入量、④呼吸数
22 の変化率、の 4 項目を指標とし、O₃ 濃度や換気量の変化、アトロピンやインドメタシン処
23 置が呼吸パターンに与える影響を検討した。同じ換気量では曝露 O₃ 濃度が低いほど頻呼吸
24 発生時の呼吸数が多い一方、同じ曝露 O₃ 濃度では換気量に変化しても頻呼吸発生時の呼吸
25 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
26 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はどの指標にも影響を
27 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。この結果は、
28 頻呼吸発生時間、頻呼吸時の呼吸数、頻呼吸発生時の累積 O₃ 吸入量は、シクロオキシゲナ
29 ーゼ代謝物の生成・遊離とは、独立している一方、一回換気量及び呼吸数の変化率は、シク
30 ロオキシゲナーゼ代謝物の生成・遊離が一部関連している可能性が示唆された。

31
32 Vagaggini *et al.* (2007)は、平均年齢 25.0±7.4 歳の喘息患者 9 人 (男性 8 人、女性 1 人) に
33 対し、O₃ を曝露し、糖質コルチコステロイド短期経口投与による O₃ 誘発性気道炎症抑止効
34 果について検討した。被験者は非喫煙者で軽度持続性喘息を持ち、必要に応じ β₂ ブロッカ
35 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) の吸入または経口投与は
36 していない。症状は安定しており、試験 6 週間前以降の呼吸器感染がない者である。被験者
37 全員に、O₃ またはろ過空気を曝露した後、1 週間以上の間隔をあけて他方を曝露した。さら

1 に2週間後にO₃またはろ過空気曝露を行い、1週間以上の間隔をあけて他方を曝露した。
2 各曝露前にプラセボまたは25mg プレドニゾロンの投与を4日間（最後は曝露30分前に投
3 与）を行い、結果として全員にプラセボ+O₃曝露、プラセボ+ろ過空気曝露、プレドニゾロン
4 +O₃曝露、プレドニゾロン+ろ過空気曝露という計4群の曝露を行った。O₃曝露濃度は0.27
5 ppmで単回2時間曝露を行い、曝露中は毎時20分間自転車エルゴメーターで運動（体表面
6 積あたりの換気量は25 L/min/m²）を行った。曝露前・曝露開始後1時間/2時間・曝露終了
7 後6時間に呼吸機能検査、曝露前・曝露後2時間のTSS（Total symptom score、総症状スコ
8 ア）、曝露6時間後の高張食塩水（HS）吸入テスト（痰検査）を実施・観察し、呼吸機能、
9 TSS、HS吸入テスト、痰中好中球エステラーゼ濃度から影響を評価した。その結果、プレ
10 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。一方、プラセ
11 ボでのO₃曝露後の喀痰中の好中球の割合はろ過空気曝露と比較して有意に増加したが、こ
12 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
13 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
14 コステロイドは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
15 ないことが示唆された。

16

17 Brown *et al.* (2008)は、Adams (2006a)の別著者による二次的解析であり、被験者の特性や
18 曝露条件は、Adams(2006a)と同じである。健康な被験者30人を対象としたAdams (2006a)の
19 研究から、0.08 ppm定常濃度のO₃への6.6時間曝露と0.06 ppm定常濃度のO₃への6.6時
20 間曝露によって得られたFEV₁のデータセットについて再解析を行い、運動負荷（体表面積
21 当たりの分時換気量20 L/min/m²）下での0.06 ppm定常濃度のO₃への6.6時間曝露が、FEV₁
22 に影響するかについて再評価した。Adams (2006a)は、0.06 ppm定常濃度のO₃への6.6時間
23 曝露を含む6つのプロトコルのFEV₁の低下値についてANOVAを行い、その後の検定につ
24 いてはプロトコルの全組み合わせ（15通り）に対してScheffeの方法による多重性を考慮し
25 た検定を行った。その結果、Adams(2006a)では0.06 ppm定常濃度のO₃曝露のFEV₁への影
26 響は、ろ過空気曝露と比べて有意ではなかった。しかし、0.06 ppm定常濃度のO₃曝露では、
27 曝露時間の進行とともにろ過空気曝露と結果が乖離しており、また、6.6時間目における
28 FEV₁低下のSEがろ過空気曝露のSEと重なっていないことから、Brown *et al.* (2008)は、
29 0.06 ppm定常濃度O₃曝露についてもO₃による低下が生じているのではないかと考え、再
30 解析を行った。その結果、0.06 ppm O₃曝露前後の変化率からろ過空気曝露前後の変化率を
31 差し引くと、30人中24人については-0.23~-14.52%のFEV₁の低下がみられ、6人について
32 は0.43~7.42%のFEV₁の増加がみられた。符号検定（ノンパラメトリック法）、ウィルコク
33 ソンの符号順位検定、対応のあるt検定の3つの統計学的検定を用い評価した結果、軽度
34 （平均±SE=-2.85±0.78%）ではあるが、いずれの検定でも0.06 ppm O₃曝露はろ過空気曝露
35 に対し有意に（p<0.002）FEV₁を低下させると解釈した。極端な外れ値はなかったが、Tukey
36 法による箱ひげ図で外れ値と判定される3人を外した場合も結果に大きな変化はなかった。
37 被験者30人のうち2人には10%を超えるFEV₁の低下がみられたことから、0.06 ppm濃

1 度の O₃ 曝露による呼吸器系への影響は無視し得ないと結論している。

2
3 Alexis *et al.* (2008)は、ヒトへの O₃ 吸入曝露により、健康者の気道炎症及び自然免疫活性
4 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。
5 被験者は、健康な非喫煙の男女それぞれ 8、9 人である。年齢分布は 18～50 歳で、人種は白
6 人、アフリカ系、ヒスパニック、アジア系及びその他がそれぞれ 10、3、2、1、1 人であっ
7 た。そのほか、O₃ 反応性（喀痰中の PMN のベースラインからの変化率 >10%）があり、
8 FEV₁ は同程度の身長、体重の健康者の予測値の 80%以上であった。心血管疾患、慢性呼吸
9 器疾患の病歴、4 週間以内の上下気道感染症履歴はなく、非妊婦、処方薬、カウンター薬（ア
10 スピリン、非ステロイド抗炎症薬）、ビタミン、抗酸化剤、栄養補助食品は研究期間中禁止
11 した。曝露群はプラセボ事前投与群、プロピオン酸フルチカゾン（FP）0.5 mg 事前投与群、
12 2.0 mg 事前投与群の 3 群で、曝露時間は 3 時間だった。3 種類の事前投与 1 時間後の O₃ 曝
13 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した。曝露濃度は 0.25 ppm
14 で、換気量が 12.5 L/min/m² で運動条件は 15 分間運動、15 分間休憩の間欠運動であった。痰
15 の吸引はスクリーニング時、曝露終了から 3 時間後に実施した。呼吸機能はスパイロメトリ
16 ーにより曝露前、曝露直後、曝露終了から 1、2、3 時間後に実施した。また、静脈血は曝露
17 終了から 4～5 時間後に採取した。eNO は曝露前、曝露直後、曝露終了から 1、2、3、4 時間
18 後に測定した。呼吸機能として FEV₁、FVC、R5、X5、Fres を測定した。痰の成分として、
19 総細胞数、細胞生存率、分画、総タンパク質、可溶成分としてサイトカイン、ケモカイン、
20 細胞表面抗原として CD11b/CR3, mCD14/LPS 受容体, CD16/FcγRIII, CD64/FcγRI, HLA-
21 DR/MHC class II, CD86/B7.2 共受容体、さらに食食能を調べた。また、血清中の全身バイオ
22 マーカーとして CCP16、SP-D、TNF-α、INF-γ、IL-6、IL-1β、IL-1Ra、IL-17、eotaxin、IL-12p40
23 を測定した。

24 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
25 間後にはごくわずかな低下であった。0.5、2.0 mg の FP 事前投与はプラセボと比較し O₃ に
26 よる呼吸機能低下に影響しなかった。

27 プラセボ事前投与と比較し、0.5、2.0 mg FP 事前投与によって O₃ による痰中の好中球比
28 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
29 ても FP の影響がみられ、0.5、2.0 mg FP 事前投与群ではプラセボ事前投与群と比較し、O₃
30 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
31 た。マクロファージ比率は 0.5、2.0 mg FP 事前投与では、プラセボ事前投与と比較し、24%、
32 48%上昇した。

33 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
34 トされた。また、プラセボ群と比較し 2.0 mg FP 事前投与群では O₃ による細胞表面マーカー
35 （CD11b/CR3、mCD14、CD64/FcγRI、CD16/FcγRIII、CD86）が有意に減少した。プラセ
36 ボ群と比較すると 0.5 mg FP 事前投与群では、CD64/FcγRI、HLA-DR 及び CD86 が有意に減
37 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

1 発現についてもプラセボと比較し 2 mg FP 事前投与により有意に低減した。

2 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 2 mg FP 事前投与は O₃
3 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。

4 O₃ 誘発の気道炎症及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
5 した。

6
7 Alexis *et al.* (2009)は、18~35 歳の健康な非喫煙者 35 人（男性 15 人、女性 20 人）を対象
8 に O₃ を曝露する実験を行った。ヒトにおいて、*GSTM1* 欠損型が O₃ に対する反応を調整す
9 ることを確認することを目的とした。35 人の被験者の *GSTM1* の遺伝子型を特定し、O₃ を
10 曝露して呼吸機能と炎症反応を確認した。被験者は *GSTM1* 非欠損型 19 人、*GSTM1* 欠損型
11 16 人のメサコリン反応性を示さない者である。女性被験者は妊娠しておらず、慢性的な心
12 疾患や呼吸器疾患に罹患していない。また O₃ 曝露の 4 週間以内に急性呼吸器疾患を発症し
13 ていない。FEV₁ と FVC は予測値の 80%以上であり、FEV₁/FVC は 75%以上である。0.4 ppm
14 の O₃ 曝露を 1 回、2 時間受けながら、トレッドミルで中程度の運動を 15 分、休憩 15 分の
15 サイクルを繰り返した。換気量は 30~40 L/min であった。曝露終了 4 時間後と 24 時間後に
16 喀痰を採取し、呼吸機能 (FEV₁、FVC)、呼吸音、バイタルサイン、喀痰中の総細胞数と細
17 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
18 化バースト活性と食作用、喀痰中のサイトカイン濃度から影響を評価した。FEV₁ と FVC は、
19 O₃ 曝露終了直後に有意に低下したが、*GSTM1* の遺伝子多型による有意な差はみられなかつ
20 た。O₃ 曝露終了 4 時間後の喀痰中の好中球数は、*GSTM1* 非欠損型と *GSTM1* 欠損型で類似
21 していたが、*GSTM1* 欠損型では、曝露 24 時間後の喀痰中の好中球数が増加し、マクロファ
22 ージと樹状細胞の HLA-DR の発現が増加した。また、*GSTM1* 欠損型は、O₃ 曝露 24 時間後
23 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。
24 *GSTM1* 欠損型は O₃ 曝露 24 時間後の気道炎症の増加と関連しており、これは大気中の O₃ 濃
25 度の上昇と肺疾患の悪化が生じるまでに時間差があることとの一貫性がみられた。これら
26 の結果は、*GSTM1* 欠損型が、O₃ に対する好中球及び単球系の炎症反応の増強を促進するこ
27 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。

28
29 Schelegle *et al.* (2009)は、健康な成人 (18~25歳) の男性15人、女性16人の非喫煙者31人を
30 対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。曝露チャンバーを用いて、曝露時間を6.6
31 時間とし、ろ過空気を対照群とした三角波曝露を行った。設定した曝露濃度は、平均濃度 (濃
32 度変化) として、0.060 (1時間ごとに0.040、0.070、0.070、0.090、0.050、0.040 ppmに変更)、
33 0.070 (1時間ごとに0.050、0.070、0.080、0.090、0.080、0.050 ppmに変更)、0.080 (1時間ご
34 とに0.030、0.070、0.100、0.150、0.080、0.050 ppmに変更)、0.087 (1時間ごとに0.040、0.080、
35 0.090、0.120、0.100、0.090 ppmに変更) ppmとした。実測のO₃の平均曝露濃度と濃度変動範
36 囲は0.063 ppm (0.043~0.091 ppm) 、0.072 ppm (0.052~0.092 ppm) 、0.081 ppm (0.033~
37 0.147 ppm) 、0.088 ppm (0.042~0.119 ppm) であった。0.060 ppm曝露はAdams (2006a)を一

1 部改変（3時間目と4時間目の曝露濃度を入れ替えた）、0.80 ppm曝露はAdams (2006a)と同じ
2 曝露である。0.70 ppm曝露はアーカンソー州Little Rock大都市圏、0.87 ppm曝露はカリフォ
3 ルニア州San Bernardino大都市圏の日内変動を模した曝露である。曝露中に、自転車エルゴ
4 メーターとトレッドミルを用いた間欠運動（50分運動、10分休憩、35分昼食休憩）、を行い、
5 体表面積当たりの換気量を20 L/min/m²とした。昼食休憩時は3時間目の曝露濃度での曝露を
6 受けた。各曝露は単盲検法で実施され、最低7日間の間隔を空けた。曝露開始前、開始1、2、
7 3、4.6、5.6、6.6時間後、曝露終了1、4時間後に、呼吸機能（FVC、FEV₁、FEV₁/FVC）を測
8 定し、呼吸器症状（喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み）を観察し、FEV₁を低下させ
9 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。呼吸器症状は呼吸器症状
10 スコア（喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛みの重症度を被験者自身が0（症状なし）
11 から40（重い）のスケールで評価し、4つの症状の合計を合算したもの）で評価した。その
12 結果、0.07 ppm以上の曝露濃度では、曝露開始から4.6時間又は6.6時間から曝露終了1時間
13 かけて、ろ過空気曝露と比べてFEV₁が濃度依存的かつ有意に低下した。同様に呼吸器症状
14 スコアも0.07 ppm以上の濃度で曝露開始から5.6時間、6.6時間後に統計学的に有意な上昇が
15 認められた。0.06 ppmの曝露濃度では空気曝露と比べてFEV₁や呼吸器症状スコアに有意差
16 はみられなかった。また、統計手法を変更しても0.06 ppmの曝露には有意な影響はみられな
17 かった。曝露終了時のFEV₁の変化量±標準誤差は、ろ過空気:+0.80±0.9%、0.06 ppm:-
18 2.72±1.48%、0.07 ppm:-5.34±1.42%、0.08 ppm:-7.02±1.60%、0.87 ppm:-11.4±2.20%であった。
19 また、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
20 分にFEV₁の低下が出現する量）は1,362 µgであった。以上の結果から、0.07 ppmのO₃の6.6時
21 間曝露ではFEV₁が有意に低下することが示された。

22

23 Gomes *et al.* (2010)は、高温多湿条件下のO₃曝露が運動能力及び呼吸機能に及ぼす影響に
24 ついて調査を行った。被験者は、健康な非喫煙者の男性（24±6歳）10人であり、 $\dot{V}O_2\max$ が
25 60 ml/kg/min以上の条件を満たす陸上競技選手である。被験者は、試験前に慣らし走行とし
26 て $\dot{V}O_2\max$ 試験を受けた後、クロスオーバー試験により次の4条件下で8kmのタイムトラ
27 イアル走をトレッドミルで行った：Control群（ろ過空気20°C+相対湿度50%）、Control+0.1
28 ppm O₃群、Heat群（ろ過空気31°C+相対湿度70%）、Heat+0.1 ppm O₃群である。試験は7
29 ~10日間の間隔を空け実施した。走行中のRPE、HR、走行速度、換気量、完走時間の他、
30 運動前及び運動後15分以内の呼吸機能（FVC、FEV₁、PEF）を測定した。完走時間すなわ
31 ち曝露時間は平均30分15秒~33分9秒であった。Heat群及びHeat+0.1 ppm O₃群では、
32 Control群及びControl+0.1 ppm O₃群に比べ8km完走時間が有意に長くなり、Heat+0.1 ppm
33 O₃群は、Control群及びControl+0.1 ppm O₃群よりも有意に高いピークRPEを示した。Control
34 +0.1 ppm O₃群、Heat+0.1 ppm O₃群の間に有効O₃量の差はみられなかった。呼吸機能の測
35 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
36 露は運動能力に影響を及ぼさなかった。

37

1 Hernandez *et al.* (2010a)は、O₃ と LPS の気道における免疫炎症応答パターンが類似してい
2 るという仮説検証のための調査を行った。被験者は平均年齢 25.3 歳の健康な男女 15 人 (男
3 性 6 人、女性 9 人)、全員が非喫煙者であった。被験者はメサコリン吸入負荷試験で陰性だ
4 った。女性被験者に妊婦はいなかった。慢性心血管疾患または呼吸器疾患の者はいなかった。
5 O₃ 曝露前の 4 週間に急性呼吸器疾患に罹患した者はいなかった。4 人の被験者が皮膚プリ
6 ックテストでアトピー陽性であったが、実験時点では症状がなかった。O₃ の曝露濃度は 0.4
7 ppm、曝露時間は 2 時間であり、曝露中、15 分間の休憩と 15 分間のトレッドミルによる中
8 度 (換気量 30~40 L/min) の運動を繰り返した。O₃ 曝露と 1 か月以上 (平均 6 ヶ月) の間
9 隔をあけて Clinical Center Reference Endotoxin (CCRE) 20,000 EU を投与する LPS チャレン
10 ジを実施した。O₃ 曝露では呼吸機能を曝露前、曝露直後、24 時間後に測定し、喀痰を曝露
11 24 時間前、曝露 4~6 時間後に採取した。LPS チャレンジでは、呼吸機能を投与前及び投与
12 6 時間後まで 1 時間毎に測定し、喀痰採取を投与 24 時間前及び投与 6 時間後に行った。採
13 取した喀痰中の細胞分画、喀痰上清のサイトカイン濃度について解析し、細胞表面タンパク
14 質発現をフローサイトメトリーによって定量化した。

15 呼吸機能は、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、
16 24 時間後には回復した。一方、LPS チャレンジによる影響はみられなかった。喀痰中の細
17 胞については、LPS、O₃ の曝露後にベースラインと比べて好中球の割合が有意に上昇したが、
18 好中球数は O₃ 曝露後にのみ有意に増加した。また、O₃ 曝露後、LPS チャレンジ後の好中球
19 の割合の変化は有意に相関していた (R=0.73)。細胞表面のタンパク質発現については、O₃
20 曝露により単球表面の CD14、HLA-DR、CD11b 及びマクロファージ表面の CD11b、HLA-
21 DR の発現にベースラインとの有意な差が認められたが、LPS チャレンジによりベースライ
22 ンとの有意差が認められたのは単球表面上の CD11、HLA-DR のみであった。全体として O₃
23 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。喀痰中の
24 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
25 チャレンジにより IL-1 β 、IL-6、TNF- α が有意に増加した。

26 これらの結果から、O₃ 及び LPS 曝露による健康人の免疫炎症応答パターンは気道におい
27 て同様の好中球応答を誘導するが、O₃ と細菌性大気汚染物質 (LPS) では異なるメカニズム
28 が介在している可能性がある。

29

30 Hernandez *et al.* (2010b)は、健康者、アトピー性だが喘息でない者、アトピー性喘息患者を
31 対象に O₃ を曝露する実験を行った。喘息は、O₃ 曝露による急性呼吸器疾患のリスクファク
32 ターである。O₃ 曝露は、急性的な呼吸機能低下や気道炎症増加の原因となる。アトピー性
33 と喘息が O₃ によって引き起こされる炎症の緩和の中でどのような役割があるのかは決定さ
34 れていない。本研究では、アトピー性体質であることが、O₃ に対して感受性のある遺伝子
35 型を緩和するか検討することを目的とした。被験者は 19~39 歳の健康者 25 人 (平均 23.7 \pm 3.8
36 歳、男性 11 人、女性 14 人)、喘息ではないアトピー患者 14 人 (平均 25.2 \pm 5 歳、男性 7 人、
37 女性 7 人)、アトピー性喘息患者 11 人 (平均 26.3 \pm 5 歳、男性 5 人、女性 6 人) で構成され

1 ており、全員が非喫煙者である。パッチテストでアトピーの有無を確認し、メサコリン反応
2 性テストで喘息の有無を確認した。曝露条件は全員同じで、1回、2時間、0.4 ppm で O₃ 曝
3 露を受けながらトレッドミルによる中程度の運動を 15 分、休憩 15 分を繰り返し行った。
4 換気量は 30~40 L/min であった。曝露前及び曝露終了直後の呼吸機能 (FEV₁、FVC)、曝露
5 前及び曝露後 4~6 時間の喀痰中の細胞数、好中球数、マクロファージ数、好酸球数、マク
6 ロファージと単球の細胞表面の発現 (CD11b、CD14、CD86、TLR4、FcεRI、CD23、HLA-
7 DR)、喀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-
8 13、マクロファージ炎症タンパク質-1α、TNF-α、INF-γ)、喀痰中のヒアルロン酸を観察し、
9 影響を評価した。FEV₁、FVC は、O₃ 曝露終了直後に全ての被験者群で有意に低下し、被験
10 者群の間に差はなかった。喘息ではないアトピー患者群とアトピー性喘息患者群では、喀痰
11 中の好中球数や IL-8 が増加したが、健康者群では有意な変化はみられなかった。アトピー
12 性喘息患者群では、IL-6 と IL-1β、マクロファージの TLR4、FcεRI、CD23 の発現が増加し
13 たが、健康者群、喘息ではないアトピー患者群では、有意な変化はみられなかった。アトピー
14 性喘息患者群は、ベースライン時の IL-10 が健康者群に対して低かったが、IL-10 はいず
15 れの被験者群においても O₃ 曝露による有意な変化はみられなかった。ベースライン時のヒ
16 アルロン酸はいずれの被験者群でも類似していたが、アトピー患者、アトピー性喘息患者で
17 は O₃ 曝露により有意に増加した。すべての被験者群においてマクロファージの CD11b 発現
18 は増加したが、有意であったのは、喘息ではないアトピー性患者群、アトピー性喘息患者群
19 であった。一方、CD14、CD86、HLA-DR については、どの対象者群においても有意な変化
20 は認められなかった。

21

22 McDonnell *et al.* (2010)は、McDonnell *et al.* (2007)で開発した O₃ に対する FEV₁ の曝露-反応
23 モデルの予測能を独立したデータで評価した。また BMI と FEV₁ 反応との関連について、
24 同モデルを開発した際の実データを用い検証した。解析は 2 つのデータセットについて行
25 った。

26 ① EPA データ : McDonnell *et al.* (2007)のモデルの実データであり、米国 EPA が 1980~1992
27 年に、米国 EPA の曝露実験施設で行われた 15 研究のデータ。0.08~0.4 ppm の O₃ 濃度
28 の 1~7.6 時間曝露、運動負荷は実験により異なる。

29 ② 独立データ : McDonnell *et al.* (2007)とは独立の既報 7 報の実験データ。6 報はカリフォル
30 ニア大学デービス校で行われた研究であり、1 報は米国ノースカロライナ州チャペル
31 ヒルの米国 EPA 施設で実施した研究のデータ。0.04~0.12 ppm の O₃ 濃度の 6.6 又は 8
32 時間曝露、間欠運動 (休憩と運動の時間は異なる) を行ったものである。

33 独立データ 7 研究の文献値について、McDonnell *et al.* (2007)のモデルをあてはめ、平均予
34 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
35 のそれぞれの FEV₁ 反応のパターンを正確に再現したが、FEV₁ の低下率を観測値よりも平
36 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 *et al.* (2007)のモデ
37 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

1 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
2 の増加は O₃ に対する FEV₁ 反応の増大に関連することを示した。

3 本モデルは広範囲の曝露条件にわたり FEV₁ の反応を予測可能であり、今後、低濃度の曝
4 露データを追加することで更なる改善が期待できる。

5
6 Stenfors *et al.* (2010)は、治療のため毎日ブデソニドを一定量吸入している喘息患者の成人
7 で平均 33 歳 (21~55 歳) の男性 8 人、女性 5 人の非喫煙者 13 人を対象として曝露濃度を
8 制御した人志願者実験を実施した。被験者は、少なくとも研究前 2 ヶ月間と研究中は、吸入
9 副腎ステロイドである 800~1,200 µg ブデソニドを一定用量、毎日吸入した。長時間の効果
10 がある β2 作動薬を習慣的に使用していた被験者は、研究開始の少なくとも 72 時間前にこ
11 の治療を中止し、必要に応じて短時間の効果がある β2 作動薬を使用した。すべての被験者
12 はアレルギー歴があったが、少なくとも研究前 6 週間と研究期間中に気道炎症はみられな
13 かった。ろ過空気曝露と O₃ 曝露をクロスオーバー法により無作為順に 3 週間以上空けて曝
14 露した。曝露時間は 2 時間/回とし、曝露濃度を 0.2 ± 0.006 ppm (平均±標準誤差) として、
15 定常濃度による急性曝露を行った。曝露を行う際には間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) を
16 行い、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とした。曝露を行う前後で呼吸機能 (FVC、
17 FEV₁、FEF_{25-75%}、SRaw) を測定し、曝露終了 18 時間後に気管支鏡検査によって BW と BAL
18 を採取した。好中球、肥満細胞、好酸球、リンパ球、メチルヒスタミン、タンパク質、MPO、
19 LDH、ECP、分画細胞成分、アルブミン、IL-6、炎症細胞数を観察し、呼吸器への影響を検
20 討した。ろ過空気に比べ、O₃ 曝露では SRaw が増大した。O₃ は、気管支の粘膜肥満細胞数
21 を 4 倍増加させた。BW と BAL におけるメチルヒスタミン濃度に関して O₃ 誘発性の影響は
22 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、BAL における
23 好中球数は O₃ 曝露後に有意に増加した。BAL における好中球数の増加は、BAL における
24 MPO 値の統計学的に有意な増加を伴って起こった {平均 3.4 µg/L (ろ過空気曝露後) 対
25 して 3.6 µg/L (O₃ 曝露後)}。BW、BALF、気管支生検における好酸球数とリンパ球数は、
26 ECP と同様に O₃ 曝露による影響は受けなかった。O₃ 曝露とろ過空気曝露の両方で、曝露 18
27 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 曝露により総タンパク
28 質が有意に増加した {110mg/L (ろ過空気曝露後) に対して 122mg/L (O₃ 曝露後)}。アルブ
29 ミン、IL-6、LDH 値は影響がなかった。O₃ 曝露群で、FVC と FEV₁ の有意な減少とともに、
30 sRaw が有意に増加した。FEF_{25-75%}では、O₃ 誘発性の影響は観察されなかった。本知見は、
31 O₃ が、喘息患者の気道炎症を悪化させることや、環境 O₃ 曝露後の喘息患者における救急薬
32 や入院の必要性を高める疫学的知見に生物学的説明を与える可能性を示した。

33
34 Urch *et al.* (2010)は、健康者 13 人と軽度喘息患者 10 人、合計 23 人を対象に CAPs 及び O₃
35 を曝露し、全身的な炎症反応に及ぼす PM_{2.5} と O₃ のそれぞれ独立した影響と、両者の複合
36 的な影響について検討した。年齢は 18~40 歳 (平均年齢 27±1 歳)、男性 11 人、女性 12 人
37 で全員非喫煙者である。すべての参加者は、曝露前少なくとも 3 週間は気道感染症に罹患し

1 ていない。喘息患者は、陽性メサコリン誘発試験で $PC_{20} \leq 8 \text{ mg/mL}$ だった者で、実験前ま
2 たその間、少なくとも 1 ヶ月間吸入または全身性コルチコステロイドでの治療を行ってい
3 ない。短時間作用性吸入気管支拡張剤は、曝露前夜のみ服用しなかった。健康者で $PC_{20} \leq 8$
4 mg/mL であった者は除外し、循環器疾患や糖尿病に罹患しておらず、呼吸機能 (FVC、 FEV_1)
5 が予測値の 75%以上である者を対象とした。曝露の群構成は O_3 曝露の有無の 2 群である。
6 まず O_3 非曝露群としてはろ過空気、 $CAPs < 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $CAPs \geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 O_3 (0.120 ppm)
7 曝露群としてはろ過空気+ O_3 、 $CAPs < 100 \mu\text{g}/\text{m}^3 + O_3$ 、 $CAPs \geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3 + O_3$ の全部で 6 群
8 の曝露とした。 $CAPs < 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の単独及び O_3 との複合曝露時の平均濃度は $64 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と 68
9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 $CAPs \geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ は $140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と $142 \mu\text{g}/\text{m}^3$ だった。曝露時間は 2 時間であり、2 週
10 間以上の間隔をあけて別条件の曝露を行った。なお、被験者は全ての曝露に参加しているわ
11 けではない。観察項目は、呼吸機能 (スパイロメトリー、肺容量、気道抵抗、一酸化炭素拡
12 散能力等)、喘息患者の気道反応性、曝露 3、20 時間後の喀痰の白血球数と分画、血液中サ
13 イトカイン (IL-6、TNF- α)、曝露後の 30 分間の運動テストである。その結果、 $CAPs \geq 100$
14 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 単独曝露群でのみ血中 IL-6 が増加し、PM の質量濃度 (mass concentration) と有意に
15 相関していた。 $O_3 + CAPs$ 曝露では、一部被験者の呼吸が浅くなり V_T が減少したため、血
16 中 IL-6 反応も減弱した可能性が考えられた。呼吸機能、喀痰中の白血球数と分画、血液中
17 の TNF- α への影響は全ての曝露群で観察されなかった。健康者と喘息患者の反応は類似し
18 ていた。PM_{2.5} 曝露によって血中 IL-6 が増加したことは、環境大気中レベルの粒子曝露が心
19 肺疾患の罹患率や死亡率と関係があるという疫学的知見を支持する証拠となった。

20

21 Vagaggini *et al.* (2010)は、平均 32.6 歳の喘息患者の非喫煙者 23 人 (男性 13 人、女性 10
22 人) を対象として曝露濃度を制御した人志願者実験を実施した。被験者は、良好にコントロ
23 ールされた軽～中程度の喘息患者 23 人で、吸入コルチコステロイド治療中の者であり、投
24 与量は 1 日量の間中値として BDP 500 μg 等量、200～1,000 μg の範囲内とした。曝露 24 時
25 間前から投薬は避けた。被験者の 6 人は *NQO1* 野生型と *GSTM1* 欠損型の両方の遺伝子を持
26 っていた。少なくとも 2 週間の間隔を空けて、 O_3 及びろ過空気を各 2 時間 1 回曝露した。
27 O_3 の曝露濃度を 0.3 ppm とした。曝露中、体表面積当たりの分時換気量を $25 \text{ L}/\text{min}/\text{m}^2$ とす
28 る運動を 1 時間ごとに 20 分間行った。曝露前後と、曝露 6 時間後に呼吸機能 (FVC、VC、
29 FEV_1)、EBC 中のマロンジアルデヒド、FeNO、曝露終了 6 時間後に喀痰の IL-8、好中球エ
30 ラスターゼを観察し、呼吸器への影響を検討した。対象は、反応群 (O_3 曝露とろ過空気を曝
31 露させたときの FEV_1 の変化率が 10%より大きい) 8 人と非反応群 15 人の 2 群に分けた。
32 呼吸機能は、2 群でベースラインに差はなかった。反応群では、 O_3 曝露によってベースライ
33 ンやろ過空気曝露に比べて、 FEV_1 、FVC、VC で統計学的に有意な減少がみられ、6 時間後
34 には回復した。一方、非反応群ではろ過空気曝露と比較して軽度だが統計学的に有意な減少
35 がみられた。炎症反応については、喀痰中の好中球数及び割合は反応群では O_3 曝露後に有
36 意に増加したが、非反応群では有意に増加しなかった。一方、非反応群では、喀痰中の好酸
37 球数及び割合が有意に増加した。非反応群では喀痰中の IL-8 と NE が O_3 曝露後に上昇し

1 た。全ての被験者を合わせると、MDA は、空気曝露に比較し O₃ 曝露直後に統計学的に有意
2 な上昇を示し、6 時間後には有意差はなかった。しかし、反応群別にみると、非反応群での
3 みろ過空気曝露と O₃ 曝露で有意差がみられた。つまり、O₃ に対し FEV₁ の反応が大きくな
4 い非反応群でも、炎症反応や酸化ストレスのマーカーの増加がみられ、O₃ の影響に敏感で
5 あることが示唆された。非反応群では、呼吸機能は臨床的な有意差はみられないものの、好
6 中球ではなく好酸球の数及び割合や IL-8、MDA が O₃ 曝露で上昇した。コントロール良好
7 な喘息患者も、完全に気道炎症や酸化ストレスを防げているわけではなく、その後の喘息悪
8 化の素因になる可能性がある。

9 また、全ての対象者をあわせると、O₃ 曝露による FEV₁ の低下と喀痰中の好中球の割合と
10 の間に、有意な相関がみられた。NQO1 野生型と GSTM1 欠損型の両方の遺伝子を持つ被験
11 者群とその他被験者群で O₃ に対する呼吸機能または炎症反応の差はみられなかった。

12
13 Esther *et al.* (2011)は、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、
14 これらの関連がアトピーや喘息によって変化するかどうかを確認することを目的とした実
15 験を行った。被験者は Hernandez *et al.* (2010)の被験者の一部であり、平均 24.9±5.6 歳の健康
16 者 13 人（男性 6 人、女性 7 人）、喘息でないアトピー患者 8 人（男性 5 人、女性 3 人）、ア
17 トピー性喘息患者 10 人（男性 5 人、女性 5 人）、合計 31 人を対象に O₃ を曝露する実験を行
18 った。パッチテストでアトピーの有無を確認し、メサコリン反応性テストで喘息の有無を確
19 認した。被験者は 1 回、2 時間、0.4 ppm の O₃ 曝露を受けながら中程度の運動を 15 分、休
20 憩 15 分を繰り返して行った。曝露前及び曝露終了 4~6 時間後の喀痰中のプリン代謝物（ア
21 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
22 素、フェニルアラニン、チロシン）、呼吸機能を観察し、影響を評価した。すべての被験者
23 群において、O₃ 曝露により FEV₁ が有意に低下した。喀痰中の代謝物と炎症マーカーについ
24 ては、ベースライン時には、アデノシンーリン酸とヒポキサンチンは、好中球数、IL-6、IL-
25 8、TNF- α 、IL-1 β を含む複数の炎症マーカーと相関していた。O₃ を曝露した後では、アデノ
26 シンーリン酸とヒポキサンチンは、IL-6、IL-8、TNF- α と相関があった。アトピー患者（喘
27 息でない）では、アデノシンーリン酸とヒポキサンチンは、O₃ 曝露によって増加したが、ア
28 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
29 時に好中球数、IL-6 と相関があり、O₃ を曝露した後には、アトピー患者及びアトピー性喘
30 息患者の両方で増加した。健康者ではプリン代謝物、非プリン代謝物のいずれも O₃ 曝露に
31 よる有意な変化はみられなかった。プリン代謝物であるアデノシンーリン酸とヒポキサン
32 チンは、ベースライン時及び O₃ 曝露後に、複数の炎症マーカーと相関していた。しかし、
33 O₃ 曝露後のこれらのプリン代謝物の変化は、他の炎症マーカーとは異なるようであり、喘
34 息ではないアトピー患者と比較してアトピー性喘息患者の反応は小さかった。プリン代謝
35 物は、O₃ 曝露に対するシグナル伝達反応に携わる可能性があるが、その反応は、喘息のあ
36 る被験者では変化する可能性が考えられた。

37

1 Gomes *et al.* (2011a)は、健康で喫煙しない男性 9 人を対象にビタミントリアルまたはプ
2 ラセボトリアルの二重盲検法によるクロスオーバー研究を行った。被験者はよく訓練さ
3 れたランナーで、 $\dot{V}O_2\text{max}$ の最低値が 60 ml/kg/min、平均年齢は 30 ± 2.6 歳であった。被験者
4 に対し、2 週間のビタミントリアル (vitamin C = 500 mg/day + vitamin E = 100 IU/day) 又
5 はプラセボトリアルを任意の順序で行い、8 km のタイムトリアル走を行った。タイム
6 トリアル走は気温 31°C、湿度 70 %、 O_3 による汚染 0.10 ppm の環境室で実施した。ビタ
7 ミントリアルとプラセボトリアルの間には 1 週間以上の期間を設けた。タイムトライ
8 アル走前、直後、6 時間後の NLF 中及び血中のビタミン C、ビタミン E、TEAC、総タンパ
9 ク質量、CC16 (肺の傷害の指標)、呼吸機能、RPE、HR を観察し、影響を評価した。ビタミ
10 ントリアルでは、NLF 及び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
11 較して有意に高かった。平均完走時間 \pm 標準誤差はビタミントリアルが 31 分 05 秒 \pm 37 秒、
12 プラセボトリアルが 31 分 54 秒 \pm 41 秒であり、プラセボトリアルのほうがビタミントラ
13 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。ビタミントリア
14 ルによる被験者の血漿及び 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
15 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。
16 また、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
17 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、曝露前、曝露
18 直後、曝露 6 時間後のいずれの時点においても、ビタミントリアルとプラセボトリアル
19 の間に有意な差はなかった。しかし、プラセボトリアルでは、曝露前と比較して曝露終了
20 直後の NLF 及び血漿中の CC16 濃度が有意に上昇しており、ビタミントリアルでは有意
21 ではなかった。ビタミンの摂取は、悪条件で運動するランナーの肺の傷害を緩和する可能性
22 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。

23

24 Kim *et al.* (2011)は、米国における O_3 大気環境基準 (2008 年制定) 0.075 ppm よりも低い
25 濃度で O_3 を曝露したときの気道への影響や、抗酸化に関わる遺伝子 *GSTM1* を欠損し、 O_3
26 曝露への高い感受性を潜在的に有する個人において、 O_3 曝露の影響がより顕著となる確か
27 めることを目的として、人志願者に対する O_3 曝露実験を行った。実験では、過去 2 年間の
28 喫煙歴のない 19~35 歳の健康な成人 59 人 (男性 27 人、女性 32 人) を対象として、チャン
29 バー内で清浄空気又は 0.06 ppm の O_3 に 6.6 時間曝露させ、曝露の直前、直後に呼吸機能
30 (FEV_1 、FVC) を測定すると共に、主観的症状について調べた。また、24 人については曝
31 露終了の 16~18 時間後に喀痰を採取し、好中球を調べた。曝露中、対象者は中程度の間欠
32 運動 (運動 50 分間、休憩 10 分間の繰り返しと昼食休憩 35 分間) を行った。運動時の体表
33 面積あたりの換気量は 20 L/min/m² だった。遺伝子型については、59 人中、29 人が *GSTM1*
34 欠損型であった。その結果、0.06 ppm の O_3 を 6.6 時間曝露した直後の平均 FEV_1 (\pm 標準誤
35 差) の変化量は $-1.71 \pm 0.50\%$ であり、清浄空気曝露 ($-0.002 \pm 0.46\%$) に対し、その低下は統
36 計学的に有意であった ($P = 0.008$)。FVC についても同様に、清浄空気曝露に対し、その低
37 下は統計学的に有意であった ($-2.32 \pm 0.41\%$ vs $-1.13 \pm 0.34\%$, $P = 0.02$)。被験者が咳、深

1 吸気時の痛み、息切れ、咽喉刺激感の重症度について5段階で評価し、その点数を合計した
2 症状スコアについては、O₃曝露と清浄空気曝露との間に有意な差はみられなかった。喀痰
3 中の好中球の割合についても清浄空気曝露後と比較しO₃曝露後の変化が統計学的に有意に
4 大きかった (P<0.001)。しかし、FEV₁、FVC、好中球の割合の変化は、GSTMI 欠損型の対
5 象者と GSTMI 非欠損型の対象者との間で有意な差はみられなかった。以上の結果より、0.06
6 ppm の O₃ への 6.6 時間曝露は、健康な若年成人に対し、有意な呼吸機能低下及び好中球性
7 の気道炎症亢進を引き起こすが、GSTMI の遺伝子型は、単独では、これらの影響に対する
8 有意な修飾要因とはならないと結論した。

9
10 Que *et al.* (2011)は、人種の違う 18 ~ 35 歳の健康な非喫煙者 138 人 (男性 83 人、女性 55
11 人) に対し、O₃ 曝露実験を行い、曝露直後と曝露 1 日後の呼吸生理への影響を検討した。
12 被験者は、人種組成は白人やアフリカ系アメリカ人などであり、BMI 標準範囲、喘息を示唆
13 する肺疾患・呼吸器症状がなく、4 週間以内の呼吸器感染がない者である。プロトコルに参
14 加する 1 週間前から抗酸化ヒスタミン薬・NSAIDs、抗酸化剤、ビタミン C/E の摂取を禁
15 じた。実験 4 週以内に感染症に罹患した者、妊娠している者、現在過去喫煙者、年齢が 18
16 歳未満や 36 歳以上の者、トレッドミルで 10 分間歩行後に FEV₁ が 10%以上減少する被験
17 者は除外した (3 人)。135 人の被験者全員に対して O₃ とろ過空気を、最低でも 14 日の間隔
18 をあけて、順序を決めずに曝露するクロスオーバー試験を行った。曝露濃度は、O₃ : 0.220 ±
19 0.010 ppm で 135 分間曝露し、曝露中はトレッドミルによる歩行 15 分 (換気量は 6 ~ 8 × FVC
20 L/min) と休憩 15 分を繰り返して行った。曝露直後・1 日後の呼吸機能、曝露直後のメサコリン
21 に対する気道反応性 (AHR、^{99m}Tc-DTPA 上皮透過性) を観察・測定し、FVC 及び FEV₁ の
22 変化、^{99m}Tc-DTPA 上皮透過性、AHR から影響を評価した。その結果、曝露前に対する O₃ 曝
23 露直後の変化率は各々 FEV₁ は 8.8%減少、FVC は 7.18%減少し、ろ過空気曝露に比して有
24 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ろ
25 過空気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の男性に
26 おいて最も影響が強かった。メサコリンに対する気道反応性 AHR はろ過空気曝露が
27 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
28 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、
29 O₃ 曝露後の方が半減時間が有意に短く、クリアランスは速くなった。FEV₁ 減少、AHR 増
30 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
31 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
32 とが示唆された。

33
34 Tank *et al.* (2011)は、O₃ 曝露による気道炎症が筋交感神経活動に及ぼす影響を調査するた
35 め、健康者に O₃ を曝露する実験を行った。対象者は 22~47 歳の健康者 14 人 (男性 11 人、
36 女性 3 人) であり、FEV₁>80%かつ事前のスクリーニング試験において 3 時間の 0.250 ppm
37 O₃ 曝露により曝露開始から 6 時間後に痰中好中球が 10%以上増加する人とした。被験者は、

1 二重盲検法、クロスオーバー試験により、3時間、清浄空気あるいは0.250 ppm O₃の曝露を
2 受けた。曝露中、自転車エルゴメーターによる15分間の運動と15分間の休憩を繰り返し、
3 換気量が20 l/min/m²となる間欠運動を行った。曝露開始から6時間後に痰、5・7・24時間
4 後に血液をそれぞれ採取し、3・6・24時間後に呼吸機能検査を行った。また、曝露終了か
5 ら19~22時間後には、循環器・微小神経電図的検査を行った。O₃曝露により、痰中の好中
6 球数の増加がみられ、好中球による気道炎症が示された。FEV₁及びFVCは、実験チャンバ
7 ー退出直後の測定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。
8 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がみられ
9 た。一方、循環器系の測定値（心電図、血圧（指・上腕）、呼吸量、心拍出量）については
10 有意な変化がみられなかった。また、筋交感神経活動についてもO₃曝露による影響はみら
11 れなかった。

12

13 Devlin *et al.* (2012)は、19歳~33歳の健康な非喫煙者23人（ただし1人は1998年にシガ
14 レットのパック半分を喫煙した経験があった）を対象にO₃を曝露する実験を行った。被験
15 者は男性20人、女性3人で、人種別の人数は白人21人、ヒスパニック1人、黒人1人で、
16 平均年齢は28.8歳であった。全被験者は2週間以上の期間をあけて清浄空気とO₃それぞれ
17 1回ずつ、計2回の曝露を受けた。1回につき2時間、曝露濃度は0.3 ppmで曝露を行い、
18 自転車エルゴメーターを用いて15分間の運動と15分間の休憩を繰り返して行った。体表面積
19 あたりの換気量は25 L/min/m²であった。曝露の直前、曝露終了直後、曝露終了18時間後に
20 静脈血を採取した。ホルター心電計による継続的なモニタリングは曝露直前から24時間行
21 った。呼吸機能測定は曝露直前と曝露終了直後に行った。曝露終了18時間後にはBAL採
22 取を伴う気管支鏡検査を行った。FVC、FEV₁、BALFの好中球の割合、静脈血中の白血球数、
23 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、好中球の割合、CRP、血中脂質、D-ダイマー、vWF、t-PA、PAI-
24 1、プラスミノゲン、心電図、QT間隔から影響を評価した。血中のIL-1β（曝露終了24時間
25 後）、IL-8（曝露終了直後）、CRP（曝露終了24時間後）の有意な増加、TNF-α（曝露終了直
26 後）の増加、プラスミノゲン（曝露終了24時間後）、PAI-1（曝露終了直後、24時間後）の
27 有意な減少がみられた。また、曝露終了直後のHRVのHF（高周波成分）の減少、QT持続
28 時間（QT duration）の増加、QRS複合波の減少がみられた。曝露終了直後のFEV₁の低下と
29 曝露終了24時間後のBALFの好中球割合の有意な増加もみられた。本実験により、O₃曝露
30 は血管の炎症マーカーを増加させること、線維素溶解系マーカー、心拍数と再分極を制御す
31 る自律神経系に影響を及ぼすマーカーを変化させることを示唆した。これらの知見は疫学
32 研究でみられた死亡率の増加という結果に生物学的な妥当性を与える。

33

34 Barath *et al.* (2013)は、DEまたはO₃への曝露がFeNOを増加させ、複数の呼気流量及び時
35 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
36 るとの仮説を検証した。被験者は、健康な非喫煙男性40人で、年齢分布はDE/ろ過空気曝
37 露群：26±2歳（10人）、O₃/ろ過空気曝露群：26±2歳（12人）、26±3歳（追加18人）で、

1 その特性として、アレルギー、喘息の病歴なし、健診、スパイロメトリーで正常、空気中に
2 おける 10 種の一般的なアレルゲンについて皮膚プリックテスト陰性であった。曝露前 24 時
3 間のアルコール含有飲料、4 時間のコーヒーは禁止し、夜 12 時から絶食し曝露後は低硝酸
4 食とした。曝露群は DE とろ過空気曝露群 10 人、O₃ とろ過空気曝露群 30 人であり、曝露
5 時間は DE : 1 時間、O₃ : 75 分である。二重盲検、無作為順に 2 週間以上の間隔を空けて午
6 前中に DE とろ過空気、または O₃ とろ過空気のクロスオーバー曝露を実施した。曝露濃度
7 は DE、O₃ それぞれ 300 µg/m³、0.300 ppm であった。換気量は 20 L/min/m² で曝露中は自転
8 車エルゴメーターによる運動 15 分と休憩 15 分を反復している。呼吸機能は曝露前後 (2 時
9 間後) にスパイロメトリーで測定した。FeNO は呼気流量 10、50、100、270 mL/s で曝露前、
10 曝露後 6、24 時間の時点で測定している。呼吸機能として FVC、FEV₁ をエンドポイントと
11 した。

12 とろ過空気と比較し、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
13 流量、測定時点の FeNO にも影響しなかった。

14 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
15 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
16 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。

17

18 Bartoli *et al.* (2013) は、喘息患者の O₃ に対する呼吸機能反応及び気道炎症反応の予測因子
19 について調査を行った。被験者は、平均年齢 32.9±12.9 歳の中等度の喘息患者 120 人 (男性
20 86 人、女性 34 人) であり、被験者のうち喫煙者は 18 人、過去喫煙者は 22 人、非喫煙者は
21 80 人であった。吸入コルチコステロイド治療中の被験者は 79 人であり、曝露の 2 週間前か
22 ら通常の喘息治療を中断した。曝露の群構成は、1 回 2 時間のろ過空気または O₃ (0.3 ppm)
23 曝露を 4 週間以上の間隔を空け、順番は被験者ごとにランダムに行った。曝露中、毎時 20
24 分間、自転車エルゴメーターで運動 (体表面積あたりの換気量は 25 L/min/m²) させた。曝
25 露前と曝露直後、曝露 6 時間後に呼吸機能 (FEV₁)、アトピー、炎症反応の検査を実施した。
26 その結果、FEV₁ 応答者 (ΔFEV₁ が 10% 以上) は 47 人であり、好中球応答者 (痰中の好中
27 球数増加率 20% 以上) 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
28 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
29 球数、好中球の割合、好酸球数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
30 った。年齢、ベースライン FEV₁、吸入コルチコステロイド治療歴、ベースライン喀痰好中
31 球、ベースライン喀痰好酸球、メタコリン反応性、アトピー、喫煙習慣を反応予測因子とし
32 て検討した。多変量ロジスティック解析の結果、FEV₁ のベースライン値が低く、吸入コル
33 チコステロイド治療を受けていない喘息患者では、O₃ に対する FEV₁ の機能的な反応が強い
34 傾向があった。また、多変量ロジスティック解析の結果、好中球数と好酸球数のベースライ
35 ン値が低い喘息患者では、O₃ に対する好中球の炎症性反応が強い傾向があった。

36 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ない喘息患者で
37 は、O₃ に対する FEV₁ の機能的な反応が強い傾向があった一方、気道炎症のベースラインが

1 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
2 なる可能性がわかった。つまり、O₃ 曝露による機能的及び炎症性反応の要因はそれぞれ異
3 なった。

4
5 Hatch *et al.* (2013)は、吸入 O₃ の肺に到達する用量及び O₃ 曝露による毒性影響を調べるた
6 め、安静時 O₃ 曝露後の O₃ 用量及び O₃ 毒性影響関連バイオマーカーを調べ、既報における
7 運動中被験者への O₃ 曝露後の値と比較した。更にラットにおける安静時 O₃ 曝露後の肺胞
8 O₃ 用量との比較を行った。実験は2つに分けて行われ、第1の実験では8人を被験者とし、
9 空気、0.40 ppm の ¹⁸O₃ を2週間以上の間隔をあげ、フェイスマスクを用いて安静状態で2
10 時間曝露し、曝露終了後1時間以内に NLF、BW、BALF を採取し、¹⁸O 濃度や細胞数、生
11 化学的マーカーを調べた。また、曝露中には分時換気量、吸気量等の換気関連指標を測定し、
12 曝露前及び曝露終了1時間以内に静脈血を採取した。第2の実験では68人の被験者を5群
13 に分け、チャンバー内安静状態で空気または0.40 ppm までの4濃度の O₃ のいずれかを無作
14 為、二重盲検法で割り当てて2時間曝露し、曝露前、曝露開始から1時間後、2時間後に呼
15 吸機能を検査した。いずれの実験も被験者は18~35歳の健康な非喫煙者の男性で、喘息ま
16 たはアレルギー性鼻炎の既往歴、過去6週間の風邪やインフルエンザ様の症状がなく、環境
17 汚染が比較的低い準工業地域に住んでいた。

18 第1の実験の結果、¹⁸O₃ 取り込み率は79.9%で、分時換気量、吸気量、吸気時間、呼気時
19 間には O₃ 曝露と空気曝露で有意な差はなかった。O₃ 曝露時の分時換気量は平均 8.3 L/min
20 であり、Hatch *et al.* (1994)における間欠運動中被験者の休憩時換気量 (13.5 L/min) よりも低
21 く、呼吸空気量も間欠運動下曝露では安静時曝露より 4.7 倍高かった。BALF 細胞中 ¹⁸O 濃
22 度は安静時曝露では間欠運動下曝露の 1/5 であり、曝露中に呼吸により吸入した O₃ 量に正
23 比例した。Hatch *et al.* (1994)におけるラットでの安静時曝露実験と比較すると、ラットとヒ
24 トではほぼ同じ濃度の ¹⁸O を BALF 細胞中に蓄積しており、肺胞 O₃ 用量は同程度となるこ
25 とが分かった。血漿及び赤血球では、¹⁸O の増加はみられず、Hatch *et al.* (1994)における運
26 動下曝露での結果と同様であった。BALF 中の細胞及び生化学的マーカーでは、O₃ 曝露によ
27 り空気曝露と比較して総細胞数について19%の有意な減少、PMN 割合についてわずかなが
28 ら有意な増加が認められたが、その他の細胞割合、BALF 上清中のサイトカイン、酵素、抗
29 酸化物質については、有意な変化は認められなかった。BALF 中の菌食食マクロファージ割
30 合は空気曝露後と比較し O₃ 曝露後に約 20%低下したが、菌の細胞数比には O₃ 曝露の影響
31 はなかった。

32 第2の実験で得られた、曝露開始から1時間(曝露中間)及び2時間(曝露終了時点)の
33 FEV₁ 値の変化率について線形回帰を行ったところ、いずれも O₃ 1 ppm 当たり約 6.5%減少
34 の傾きとなったが、O₃ 曝露1時間後では勾配はゼロと有意差がなく、O₃ 曝露2時間後では
35 辛うじて勾配はゼロではなくなった (p=0.053)。McDonnell *et al.* (1983)における運動時曝露
36 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
37 いずれの濃度でも空気曝露との有意差はなかった。

1 以上の安静時曝露の結果と既報の運動下曝露での O₃ 曝露影響を比較すると、FEV₁ の変化
2 率、BALF 中の好中球割合の増加は安静時 O₃ 曝露よりも運動下曝露での値が約 5 倍大きか
3 ったが、BALF 中総細胞数の減少については運動下 O₃ 曝露と安静時 O₃ 曝露で同程度であっ
4 た。BALF 中タンパク質は運動下 O₃ 曝露では 2 倍に増加したのに対し、安静時 O₃ 曝露では
5 変化しなかった。既存研究の運動下曝露で認められた肺胞 O₃ 用量、O₃ 毒性影響は安静時曝
6 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。ヒトとラットでは安静時 O₃
7 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
8 付けられた。

9
10 Hoffmeyer *et al.* (2013) は、C 線維反応性と O₃ 誘発性反応パターン の関係を調べるため、調
11 査を行った。健康な非喫煙者 16 人を対象として調査を実施したが、内 1 人については、片
12 方の曝露試験のみを受けたため、分析に含めなかった。よって、男性 8 人、女性 7 人につい
13 て分析、解析を行った。被験者の年齢は 23.5~27.5 歳であった。調査対象者の選定にあたっ
14 ては、胃食道逆流症、喘息の病歴、アレルギー性鼻炎、呼吸器疾患、不整脈などの心臓病の
15 罹患者、喫煙者、処方薬の服用者は除外した。被験者は 0.040 ppm O₃ (疑似曝露として) と
16 0.240 ppm O₃ に曝露された。各曝露時間は 4 時間で、少なくとも 1 週間空けて 2 回目の試験
17 が実施された。O₃ 曝露濃度 0.240 ppm か 0.040 ppm を盲検クロスオーバー試験で実施した。
18 被験者は、曝露中、2 時間目と 4 時間目に自転車エルゴメーターにより、体表面積あたりの
19 換気量 15 L/min/m² の中程度の運動を 20 分間行った。FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、PEF、MEF₇₅、
20 MEF₅₀、MEF₂₅、sRaw、RV、カプサイシンに誘発される咳反射閾値の観察を行った。呼吸機
21 能は曝露直前及び曝露直後、呼吸機能測定、メサコリン負荷試験、カプサイシン誘発試験 (咳
22 反射閾値)、スピロエルゴメトリーは曝露前に観察等を行った。

23 0.240 ppm 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
24 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 及び MEF₅₀
25 の変化との関連が示唆された。O₃ 反応性の被験者 (0.240 ppm O₃ 曝露後の FEV₁ の低下が 5%
26 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、
27 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
28 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。

29
30 Bates *et al.* (2014) は、吸入 O₃ の肺での分布を調査した過去の研究において、喫煙歴の短い
31 喫煙者集団では、極短時間のボースでの O₃ 曝露においても FEV₁ の僅かな低下等の反応
32 がみられたことから、同じ集団の O₃ 曝露への感受性について評価した。健康な 24±4 歳の
33 喫煙者の男女 30 人 (男性 19 人、女性 11 人、喫煙歴 6±4 年 (SD)、4±2 箱/週 (SD)) と 25±6
34 歳の非喫煙者の男女 30 人 (男性 17 人、女性 13 人) に対し、1 時間の自転車エルゴメータ
35 ー運動中 (換気量 15 L/min/m²)、室内空気または 0.30 ppm の O₃ を曝露した際の呼吸機能影
36 響をクロスオーバー研究により調査した。喫煙歴 1~15 pack-years の自己申告者を喫煙者
37 とし、コチニン水準とニコチン代謝量半減期を 2 回測定により整合性を確認した。喫煙歴

1 なしと自己申告し、血漿中コチニンがネガティブとなった者を非喫煙者とした。曝露前後に
2 肺活量計、カプノグラフによる測定を行った。FVC、FEV₁ は標準化された手法により最低
3 3回、最大値が0.15L以内になるまで測定を繰り返した。V_D、S_N (カプノグラムの第III相 (肺
4 胞プラトー) の傾き: normalized slope of the alveolar plateau of the capnogram) は呼吸量をコ
5 ントロールし、安静時呼吸の状態に変動量を最小化して測定した。S_N は呼気中 CO₂ で標準
6 化し、V_D/V_T を定常運動の V_T (曝露中 20~50 分の V_T 平均値) を使って求めた。呼吸機能
7 の変化は t テストで、アウトカムに対するリスク因子の影響はピアソン相関係数及び線形回
8 帰モデルで推定した。また、分散、共分散解析で個人、時間、曝露法、喫煙状態の有意性を
9 チェックした。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
10 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
11 煙者では V_D の有意な低下と、S_N の有意な増加がみられた。非喫煙者に比べ、喫煙者では
12 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
13 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
14 なかった。V_T 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
15 の O₃ 用量、取り込み効率に有意差はなく、FEV₁、V_D、S_N との間に相関はなかった。一方、
16 死腔率 (V_D/V_T) 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
17 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。以上より、喫煙者は
18 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 S_N 増加を誘
19 導すると結論した。

20

21 Ghio *et al.* (2014) は、細胞、モデル動物及びヒトにおいて鉄濃度の増加が O₃ 曝露の生物学
22 的作用に影響を与えるという仮説を検証するため、正常ヒト気管上皮細胞を用いた *in vitro*
23 実験、マウスを用いた動物毒性学実験、人志願者と対象とした曝露実験を実施した。人志願
24 者実験の被験者は、18~35 歳の健康な非喫煙者 19 人 (男性 14 人、女性 5 人) であった。
25 ろ過空気、0.3 ppm O₃ を無作為順に 2 週間以上空け曝露した。曝露時間は 2 時間であり、体
26 表面積当たりの換気量を 25L/m² とした自転車運動 15 分と休憩 15 分を繰り返す間欠運動を
27 行った。曝露前に採血を行い、血漿フェリチン濃度と血漿鉄濃度を測定した。また、曝露前
28 及び曝露終了直後に呼吸機能 (FEV₁、FVC) を測定した。

29 人志願者について、ろ過空気と O₃ 曝露前後の FEV₁ の平均変化率±SD は、それぞれ
30 +2.19±2.82% と -5.66±4.50% だった。被験者を O₃ による FEV₁ の低下が、5% 以下の集団と、
31 5% を超える集団に分けて解析したところ、血漿フェリチンは、FEV₁ の低下が大きい集団で
32 有意に低かった。被験者全員を対象とし、血漿フェリチン濃度と O₃ 曝露後の FEV₁ 低下率
33 の関係を調査したところ、R=0.67 の有意な負の相関関係を示した (p=0.03)。血漿鉄濃度と
34 O₃ 曝露後の FEV₁ 低下率の回帰は有意ではなかった。

35 ろ過空気と O₃ 曝露前後の FVC の平均変化率 (±SD) は、それぞれ -0.32±1.61% 及び
36 4.92±4.11% だった。被験者を O₃ による FVC の低下が、5% 以下の集団と、5% を超える集団
37 に分けて解析したところ、血漿鉄は、FVC の低下が大きい集団で有意に低かった。被験者

1 全員を対象とし、血漿鉄濃度と O₃ 曝露後の FVC 低下率の関係を調査したところ、R=0.48 の
2 有意な負の相関関係を示した (p=0.05)。フェリチンと O₃ 曝露後の FVC 低下率の回帰は有
3 意ではなかった。

4 生体内の利用可能な鉄分の増加は、細胞、動物、及びヒトにおける O₃ 曝露の生物学的影
5 響を軽減させた。

6
7 Madden *et al.* (2014)は、O₃ と DE の呼吸機能に及ぼす影響や相互作用について調べるため、
8 調査を行った。喘息、慢性呼吸器疾患の既往がなく、4 週間以内に急性疾患の病歴のない、
9 健康な男性 11 人、女性 4 人の計 15 人について調査を実施した。被験者はいずれも非喫煙
10 者で、平均年齢は 27 歳 (23~36 歳) であった。また、被験者は、各曝露の 48 時間前の非
11 ステロイド性抗炎症薬の服用を控え、曝露前の 2 週間のビタミン C と E の使用を禁止した。
12 被験者の *GSTM1* 遺伝子多型の解析も行ったところ、*GSTM1* 欠損型は 5 人、*GSTM1* 非欠損
13 型は 9 人、未測定 1 人だった。

14 実験 A (1 日目ろ過空気曝露、2 日目 O₃ 曝露)、実験 B (1 日目 DE 曝露、2 日目 O₃ 曝
15 露)、実験 C (1 日目 O₃ 曝露、2 日目 O₃ 曝露)、実験 D (1 日目 O₃+DE 曝露、2 日目 O₃ 曝
16 露) の 4 つ実験を設定し、無作為順、単盲検のクロスオーバーにより曝露した。曝露濃度は
17 O₃ は 0.3 ppm、DE は 300 µg/m³ であり、曝露時間は各曝露日ともに 2 時間であった。被験者
18 は、分時換気量 25 L/min/m² となるよう、リカンベント自転車エルゴメーターで曝露開始 15
19 分後から 15 分間の運動と 15 分間の休憩を 4 回繰り返した。1 日目及び 2 日目の曝露前、曝
20 露終了直後、曝露終了後 4 時間 (1 回/時間)、そしてフォローアップとして 3 日目の朝に呼
21 吸機能検査を行い、FVC、FEV₁ を測定した。

22 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
23 露では、曝露直後の測定で平均±SEM として FEV₁ の -9.9±2.5% の低下がみられた。O₃+DE の
24 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。
25 O₃ 曝露及び 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
26 った。

27 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 曝露及び
28 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
29 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
30 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。

31 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
32 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
33 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%、
34 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
35 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
36 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
37 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

1 (-10.3±3.3%) 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
2 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
3 であり、FVC も同様であった。

4 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。

5 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。
6 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
7 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
8 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。

9
10 Arjomandi *et al.* (2015) は、O₃ への短期曝露が、有害な急性の心血管応答を用量依存的に引
11 き起こすか調査した。被験者は平均 31.8±7.6 歳の非喫煙者の健康者 16 人 (男性 9 人、女性
12 7 人) 及び軽度喘息患者 10 人 (男性 4 人、女性 6 人) の合計 26 人であるが、本調査では心
13 血管系への影響を対象としたため、健康者と軽度の喘息患者の結果を合わせて解析した。曝
14 露時間は 4 時間であり、全員が 0、0.100 及び 0.200 ppm O₃ への曝露を順序無作為に受けた。
15 曝露中は、30 分間の運動と休憩を交互に繰り返す間欠運動をトレッドミルあるいは自転車
16 エルゴメーターで行った。曝露前 (0 時間)、曝露終了直後 (4 時間) 及び曝露終了 20 時間
17 後 (曝露開始から 24 時間後) に HRV 測定、採血、呼吸機能検査を行い、曝露終了 20 時間
18 後に BAL を伴う気管支鏡検査を実施した。血液は、全身性の炎症系マーカー (CRP、IL-6、
19 IL-8 等) と線溶・凝固系バイオマーカー (フィブリノゲン、PAI-1 等)、BALF は気道の炎症
20 マーカー (白血球、IL-6、IL-8 等) を調査した。

21 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)
22 及び炎症反応 (BALF 中好中球、好酸球の数及び割合、IL-6、IL-8 の増加) がみられた。O₃
23 曝露による用量依存的な好酸球数の増加は、被験者の喘息やアトピーの有無について調整
24 した後も有意であった。また、直線回帰分析の結果、曝露終了 20 時間後の血清中 CRP は O₃
25 曝露に対し、用量依存的に増加していた。HRV について直線回帰分析を行った結果、O₃ 曝
26 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と高周波数成分の比率 (LF/HF)
27 との間に有意な関係がみられ、O₃ 濃度が高くなるにつれ LF/HF は有意に上昇した。また、
28 O₃ 曝露濃度と曝露終了 20 時間後の高周波数成分 (HF) の補正值との間にも関連がみられ、
29 O₃ 濃度が高くなるにつれ 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
30 感神経緊張を増加させることが示唆された。一方、血圧及び凝固系バイオマーカーについて
31 は、O₃ 曝露の影響はみられなかった。影響のみられた各エンドポイント間の関係を解析し
32 た結果、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、
33 HRV 周波数指数の変化との間には有意な関連はみられなかった。しかし、HRV と CRP につ
34 いては、年齢と O₃ 濃度を調整後は関連を示した。

35
36 Frampton *et al.* (2015) は、O₃ 曝露による、肺、全身の血管機能及び心機能の変化が *GSTMI*
37 欠損型の遺伝子多型により強い影響が生じると仮説を立て、実験を行った。被験者は 18~

1 40歳の健康な非喫煙者の男女24人（男性15人、女性9人）であり、12人が*GSTM1*欠損
2 型であった。二重盲検ランダム化ケースクロスオーバーデザインにより、ろ過空気、 O_3 濃
3 度0.100 ppm、0.200 ppmの3種類の曝露を体表面積当たりの分時換気量25 L/min/m²の間欠
4 運動条件下（運動15分間、休憩15分間）でそれぞれ3時間曝露した。各曝露は2週間以上
5 空けて実施した。実験期間中の抗炎症剤の服薬、実験24時間前のカフェイン、過度の食事
6 （脂質が多い食事）の摂取、激しい運動は制限した。呼吸機能を曝露前、曝露終了直後、曝
7 露終了4時間後、血圧と心拍数を曝露前、曝露中、曝露終了直後、曝露終了2.5時間後、呼
8 気NO、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
9 皮機能（末梢動脈トノメトリ）、肺毛細血管血液量、血小板活性化、血中マイクロパーティ
10 クルを曝露前と曝露終了4時間後に測定した。0.200 ppm O_3 曝露では、総症状スコア、胸部
11 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、 O_3 曝露に
12 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
13 FEF₂₅₋₇₅も O_3 曝露により低下した。曝露終了直後の血圧に関して、0.200 ppm O_3 曝露では終
14 了直前の運動による血圧の上昇が有意に抑えられたが、その臨床上的意味は不明であった。
15 その他の調査項目については、 O_3 曝露による影響はなかった。また、いずれの調査項目も
16 *GSTM1*遺伝子型とは関連がなかった。以上から、若い健康な成人を対象とした O_3 曝露によ
17 る心血管系の初期急性影響に*GSTM1*遺伝子が関与するという納得のいくエビデンスはみら
18 れないと結論した。

19

20 Kahle *et al.* (2015)は、高温条件下（熱波）での O_3 曝露が呼吸機能や炎症、凝固系、線溶系
21 マーカーに与える影響を調査した。被験者は、21~36人の健康な男女16人（男性14人、
22 女性2人）であり、全員が非喫煙者であった。曝露時間は2時間であり、全員が適温（22°C）、
23 条件下でろ過空気、0.3 ppm O_3 への曝露を順序無作為に受けた後、高温（32.5°C）条件下で
24 同様の曝露を受けた。同じ温度条件下での曝露は1週間以上、高温条件下での試験は、適温
25 条件下の曝露から8週間以上空けた。曝露中、15分間の運動と休憩を繰り返す間欠運動を
26 行い、運動中の換気量が $\dot{V}_E = 25$ L/min/体表面積で一定となるよう自転車のW数を調整した。
27 曝露前、曝露終了直後、曝露開始24時間後（翌朝）に呼吸機能（FVC、FEV₁）を測定した。
28 また、曝露前、曝露終了1時間後、曝露開始24時間後（翌朝）に採血を行い、凝固・線溶
29 系マーカー（PAI-1、D-ダイマー、t-PA、vWF、プラスミノゲン）、炎症マーカー（IL-1 β 、IL-
30 6、IL-8、TNF- α 、CRP）を測定した。

31 実験の結果、 O_3 曝露が線溶系マーカーに及ぼす影響は、温度により異なった。22°Cでの
32 O_3 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た。曝露翌朝のPAI-1及
33 びプラスミノゲンは曝露前と比べ、それぞれ51.8%及び12.1%減少し、D-ダイマーは17.8%
34 増加した。一方、32.5°Cでの O_3 曝露の反応は22°Cでの曝露と有意に異なり、曝露翌朝のPAI-
35 1及びプラスミノゲンは曝露前と比べ、それぞれ44.9%及び27.9%増加し、D-ダイマーは
36 12.5%減少した。対照的に、 O_3 曝露による呼吸機能の低下は、22°Cと32.5°Cで有意な差はみ
37 られなかった（FEV₁は、22°Cで-12.4%（95%CI:-17.0,-6.1）、32.5°Cで-7.5%（95%CI:-13.1,-

2.3)、FVCは22°Cで-7.5% (95%CI:-10.4, -3.5)、32.5°Cで-5.9% (95%CI:-9.3, -2.4))。また、炎症マーカーは、どの温度でのO₃曝露、ろ過空気曝露によらず、曝露前と比べて変化は観察されなかった。本研究の結果は、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を示唆した。

Bennett *et al.* (2016)は、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。被験者は健康な成人女性(18~35歳、非喫煙者)で、肥満(BMI>30~40、腰囲≥35インチ)、正常体重(BMI<25、腰囲≤29.5インチ)は各19人であった。ろ過空気と0.4 ppm O₃をそれぞれ2時間の曝露を、2週~6ヶ月の間隔を空けて、二重盲検法によるクロスオーバー法で行った。曝露中は換気量20~30 L/minの軽度間欠運動(15分トレッドミル運動、15分着席安静を4回)を行った。呼吸パターンを曝露中に観察するとともに、呼吸機能はトレーニング時、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)、曝露20時間後(スパイロメトリ)に測定した。曝露直後に症状スコア(15症状を0~4でスコア評価した総和)を求めた。また、メサコリン反応性をトレーニング時(曝露、運動無し)、曝露3時間後に測定した。トレーニング時と曝露4時間後に喀痰採取、曝露前、曝露4、20時間後に採血を行い、炎症マーカー・肥満マーカー(血漿、喀痰のCRP、レプチン、アディポネクチン、IL-6、IL-1β、IL-8、TNF-α、喀痰の細胞分画)を測定した。

肥満群、正常体重群ともにO₃曝露により、FVC、FEV₁、IC、SGawはろ過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、正常体重群ともにメサコリン反応者数はO₃曝露後6人、ろ過空気曝露後2人で両群に差は無く、反応者のPD₂₀(FEV₁低下率20%となる用量)にも差は認められなかった。呼吸パターンについて、O₃運動時のsigh(V_T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。O₃曝露後の平均総症状スコアは両群ともに低く、差はなかった。O₃曝露中の咳回数がろ過空気よりも増加したのは正常体重群のみであった。

喀痰の好中球数と割合はO₃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O₃曝露後の喀痰中のIL-6がろ過空気曝露後よりも有意に上昇し、肥満群ではO₃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、ろ過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。

Frampton *et al.* (2017)は、複数の拠点でのO₃のヒト制御曝露研究であるMOSES(Multicenter

1 Ozone Study in oldEr Subjects) として、健康な高齢者について、O₃ 短期曝露の呼吸器及び心
2 血管系への影響を評価するため、調査を行った。健康な男性 35 人、女性 52 人に対して調査
3 を実施した。いずれも非喫煙者であった。被験者は全員健康体であり、正常な呼吸機能と心
4 電図 (ECG) を示した。また、運動療法を完了し、各曝露セッション前の 1 週間、指定され
5 た薬剤を控えた。被験者の年齢は 55~70 歳であった。被験者の 57%が *GSTM1* 欠損型であ
6 った。被験者は 3 つの O₃ 濃度は無作為順に曝露された。曝露群は、0 ppm、0.070 ppm、0.120
7 ppm であった。各曝露時間は 3 時間であり、3 濃度を無作為順に 2 週間以上の間隔を空けて
8 曝露、各濃度につき 1 回曝露を行った。被験者は、換気量が 15~17 L/min/m² となるよう、
9 曝露中、エアロバイクまたはトレッドミルでの中度運動 15 分間と休憩 15 分間を反復した。
10 HRV、再分極、ST 部分の変化、不整脈、全身性炎症及び酸化ストレスマーカー (血漿中 CRP、
11 IL-6、8-イソプロスタニン、ニトロチロシン、及び P-セレクチン)、血管機能 (上腕動脈の血
12 圧、血流依存性血管拡張反応[FMD]、及び血漿中エンドセリン-1 [ET-1])、血中の単球-血小
13 板抱合体数と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、及
14 びマイクロパーティクル関連組織因子活性[MP-TFA])、呼吸機能 (FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、
15 FEF_{25-75%})、気道上皮細胞損傷マーカー (血漿中 CC16 及び喀痰総タンパク質の増加)、喀痰
16 中の肺炎症マーカー (PMN、IL-6、IL-8、及び TNF- α) の観察を行った。

17 心血管系及び呼吸器のエンドポイントは、各曝露について前日、当日、曝露後 22 時間の
18 時点まで測定を行った。喀痰は曝露後 22 時間の時点で採取した。統計処理の有意水準は
19 $p < 0.05$ とした。

20 O₃ 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
21 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。また、O₃ 曝露は全身性炎症
22 の主要エンドポイント (CRP) 及び血管機能の主要エンドポイント (収縮期血圧及び FMD)
23 または全身性炎症及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、及び 8-
24 イソプロスタニン) に有意な変化を引き起こさなかった。O₃ 曝露は血漿中 ET-1 の有意な増加
25 とニトロチロシンの有意な減少を引き起こした。また、O₃ 曝露は血栓形成促進の主要エン
26 ドポイントである MP-TFA 及び単球-血小板抱合体数や、血栓形成促進の副次的エンドポイ
27 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
28 響を及ぼさなかった。

29 FEV₁ と FVC は、0 ppm 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
30 たままだった。FEV₁ 及び FVC の増加は、0.070 及び 0.120 ppm の O₃ への曝露では用量依存
31 的に減衰した。0.120 ppm O₃ 曝露により、曝露終了 22 時間後の喀痰中 PMN の割合が 0 ppm
32 と比較して有意に増加した。血漿中 CC16 も 0.120 ppm O₃ 曝露後に有意に増加した。喀痰中
33 IL-6、IL-8、及び TNF- α 濃度に有意な変化はみられなかった。被験者の性別、年齢、*GSTM1*
34 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
35 えなかった。

36 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
37 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

1 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
2 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
3 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
4 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
5 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
6 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
7 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
8 能性を排除することはできない。

9
10 Stiegel *et al.* (2017)は、O₃ と DE 曝露が炎症反応、呼吸機能の変化、血圧の変化に与える影
11 響とその関係性を調査した。実験データは、Madden *et al.* (2014)、Stiegel *et al.* (2016)と同じ
12 である。被験者は健康な非喫煙者の男性 11 人、女性 4 人の計 15 人であり、男性は平均年齢
13 27.3 歳 (24.4~30.5 歳)、女性は平均年齢 26.2 歳 (22.9~29.9 歳)であった。被験者は、曝
14 露研究の前に、非ステロイド性抗炎症薬、ビタミン C、及びビタミン E の使用を中止した。
15 また、*GSTM1* 遺伝子を解析したところ、*GSTM1* 非欠損型は 15 人中 9 人であった。O₃ と DE
16 について曝露調査を実施した。曝露は、ろ過空気、300 µg/m³ DE、0.3 ppm O₃、300 µg/m³ DE+0.3
17 ppm O₃ の 4 つであった。曝露時間は 2 時間/回であり、それぞれ 2 週間の間隔を空けて無作
18 為順に 4 種類の曝露を行った。被験者は、リカンベントバイクで 2 時間の間に 4 回、15 分/
19 回の運動を行った。FEV₁、FVC、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、及び血中炎症性
20 サイトカイン (IL-1β、2、4、5、8、10、12p70 及び 13、IFN-γ、及び TNF-α) を調査した。
21 曝露前、曝露直後に呼吸機能、心拍、血中炎症性サイトカインを観察した。

22 呼吸機能への影響については、Madden *et al.* (2014)で報告のとおり、ろ過空気曝露と DE
23 曝露では、呼吸機能測定値に有意な変化はなかったが、O₃ 及び O₃+DE 曝露について、FEV₁
24 と FVC の有意な低下がみとめられた。また、*GSTM1* 遺伝子型による呼吸機能の反応の違い
25 はみられなかった。

26 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
27 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
28 かった。

29 血中炎症性サイトカインへの影響については、Stiegel *et al.* (2016)で報告のとおり、O₃+
30 DE 曝露では、IL-4、IL-5、IL-12p70、IFN-γ、及び TNF-α が曝露後に減少し、IL-2、IL-8 は
31 増加した。IL-5 は、ろ過空気曝露後も減少した。IFN-γ は、ろ過空気、DE 曝露、O₃+DE 曝
32 露で減少したが、曝露間で有意な差はなかった。TNF-α は、DE 曝露及び O₃+DE 曝露後に
33 平均で-11.9%及び 16.7%の有意な減少を示した。IL-12p70 は、O₃+DE 曝露後に平均-14.4%
34 の有意な減少を示した。

35 DE、O₃、及び O₃+DE 曝露時の SBP と DBP の間、または呼吸機能測定値と血圧測定値と
36 の間に有意な相関関係はなかった。DE 曝露は DBP と IL-12p70 の間に負の相関を示し、O₃
37 +DE 曝露は SBP と IL-8 及び IFN-γ の両方の間に負の相関を示した。3 つの Th1 サイトカ

1 イン (IL-8、IL-12p70、及び IFN- γ) は、血圧測定値と負の相関が認められた。Th1 サイトカ
2 インと血圧測定値の間に顕著な相関は O₃ 曝露中に認められなかったが、Th2 サイトカイン
3 (IL-5) と DBP の間に有意な負の関連が検出された。O₃ 曝露は、呼吸機能測定値と IFN- γ
4 の両方とも正の相関を示した。

5 O₃ 曝露後の血漿 IFN- γ の発現が FEV₁ 及び FVC の呼吸機能測定値との間に有意な正の相
6 関を示し、O₃ による FEV₁ 及び FVC の低下が IFN- γ の発現と関連している可能性が示唆さ
7 れた。O₃+DE 曝露が SBP と呼吸機能の変化を誘発したが、これらの反応は互いに独立して
8 いた。O₃+DE 曝露後の血漿中炎症性サイトカイン反応と呼吸機能反応との間に相関はみら
9 れなかったが、SBP の変化とは関連がみられた。

10 今回の調査は 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ることを
11 示した。これらの結果は、2つの Th1 由来サイトカイン (IL-8 及び IFN- γ) が血圧の変化を
12 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
13 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
14 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
15 証が必要である。

16
17 Arjomandi *et al.* (2018)は、複数の拠点での O₃ のヒト制御曝露研究である MOSES
18 (Multicenter Ozone Study in oldEr Subjects) の一環として、高齢の健康者に対する O₃ 曝露に
19 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。被験者は健康な非
20 喫煙者の男女 87 人 (55~70 歳、平均 (SD) =59.9 (4.5) 歳、男性 35 人、女性 52 人、18≤
21 BMI≤35。スパイロメトリで正常。88%が白人。57%が GSTMI 欠損型。) であり、ロチェ
22 スター大学医学センター、ノースカロライナ大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校
23 の医療センターで曝露実験が実施された。ろ過空気、0.070 ppm O₃、0.120 ppm O₃ の 3 種類
24 の曝露をそれぞれ 3 時間、各曝露セッションの間隔を 2 週間以上空けて、無作為順で二重
25 盲検クロスオーバー曝露を行った。曝露中、換気量 15~17 L/min/m² の強度の中度運動 15 分
26 と休憩 15 分を反復した。曝露 10 分前、曝露 15 分後、曝露翌日 (22 時間後) に呼吸機能検
27 査を、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) に呼吸器症状、
28 曝露翌日に痰採取、曝露前日、曝露 4 時間後、曝露翌日に採血を行い、気道炎症マーカー
29 (痰中の好中球数、割合、IL-6、IL-8、TNF- α 、総タンパク質)、気道上皮傷害マーカー (血
30 漿中の CC16) を測定した。

31 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
32 濃度に依存して抑制され、曝露 22 時間後にも同様の濃度依存性の上昇抑制が認められた。
33 混合影響モデルによる解析ではろ過空気曝露と比較し 0.070 ppm O₃ 曝露の FEV₁、FVC への
34 影響は有意ではなく、0.120 ppm O₃ 曝露の影響は有意であった。

35 曝露翌日の痰中の好中球割合は O₃ 濃度に依存した上昇を示した。混合影響モデルによる
36 回帰解析では 0.120 ppm 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、
37 0.070 ppm ではろ過空気曝露と有意な差は無かった。好中球数は O₃ 濃度依存性の有意では

1 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
2 は無かった。血漿中 CC16 は曝露前と比較し、曝露 4 時間後 0.070 ppm、0.120 ppm O₃ では
3 上昇したが、ろ過空気では差が無く、曝露 22 時間後はすべての濃度で上昇した。混合影響
4 モデルによる解析では、曝露 4 時間後の血漿中 CC16 は O₃ 濃度依存性の有意な上昇を示し
5 た。これらの O₃ 曝露の影響に年齢、性別、*GSTM1* の遺伝子型による差はみられなかった。
6 環境大気中の濃度に近い O₃ 曝露によって、高齢健常者の呼吸機能変化、気道傷害、気道
7 炎症が引き起こされていた。

9 1.2. 気道反応性への影響

10 Golden *et al.* (1978)は、O₃ 曝露によるヒスタミンへの気道反応性増大及び硫酸アトロピン
11 による、その阻害効果について調べた。被験者は 22~30 歳の健康な非喫煙者 8 人 (男性 3
12 人、女性 5 人) である。着席した被験者に 0.6 ppm O₃ を 2 時間曝露し、曝露前、曝露終了の
13 直後、1 日後、1、2、3 週間後にヒスタミンニリン酸含有エアロゾル (1.6%、10 呼吸) 吸入
14 が誘導する Raw 上昇を測定した。O₃ 曝露前のヒスタミン吸入による Raw 上昇平均値は
15 0.6 \pm 0.2cm H₂O/L/s、曝露終了直後の Raw 上昇平均値は 1.9 \pm 0.4 cm H₂O/L/s で曝露前と比較し
16 有意な高値が認められた。O₃ 曝露終了 1 日後のヒスタミン吸入による Raw 上昇平均値は曝
17 露前と有意な差が無くなっていたが、被験者別では 2 人においてヒスタミンに対する反応
18 性の有意な亢進が 1 週間以上持続した。被験者 4 人について、O₃ 曝露終了 6 時間後、硫酸
19 アトロピン含有エアロゾル吸入後にヒスタミンに対する気管支反応性を調べたところ、Raw
20 上昇はわずかであり、アトロピン前処理により気管支反応性増大は阻害された。O₃ 曝露終
21 了 6 週間後には気道反応性は曝露前のレベルに戻ると考えられるが、アトロピン前処理後
22 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
23 ppm O₃ の短時間曝露は、おそらく気道上皮を損傷し刺激受容体感作することによって、
24 コリン作動性節後経路を介して気道過敏性を生じさせると結論している。

26 Holtzman *et al.* (1979)は、健康者において喘息患者と同様に O₃ 短時間曝露によりコリン作
27 動性経路を介した気管支反応性増大が認められるか、また、アトピーの有無が、O₃ 曝露後
28 の反応性増大に関与しているかについて検討した。被験者は 21~35 歳、健康で呼吸機能が
29 正常な非喫煙者 16 人 (男性 11 人、女性 5 人) で、既往歴及びアレルギー皮膚試験から、7
30 人を非アトピー群、9 人をアトピー群として分類した。1 日目にはろ過空気を 2 時間曝露し、
31 曝露前後にヒスタミン含有エアロゾル (非アトピー群:16mg/mL 溶液,アトピー群:2~8mg/mL
32 溶液) の 10 呼吸吸入による SRaw 上昇を測定、非アトピー群ではヒスタミン吸入 1 時間後
33 にメサコリン含有エアロゾル (10mg/mL 溶液) 10 呼吸吸入による SRaw 上昇を測定し、更
34 に全被験者で硫酸アトロピン前処理 (ヒスタミン吸入 30 分前、体重 1kg 当たり 0.1mg) に
35 よるヒスタミンに対する反応性への影響を評価した。2 日目には 0.6 ppm O₃ を 2 時間曝露
36 し、曝露終了 1 時間後にヒスタミンへの反応性、非アトピー群では更にメサコリンへの反応
37 性を 1 日目と同様に評価し、非アトピー群、アトピー群それぞれ O₃ 曝露後の反応性増大の

1 大きな 5 人について硫酸アトロピン前処理の影響について評価した。O₃ 曝露による反応性
2 増大がみられた被験者については、O₃ 曝露終了 24 時間後にヒスタミン、メサコリンに対す
3 る反応性を評価した。曝露中は 15 分間の休憩と換気量が休憩時の 2 倍となるよう設定した
4 自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を繰り返した。解析の結果、いずれの群におい
5 てもろ過空気曝露によるヒスタミンへの反応性の変化はなかった ($p>0.5$)。非アトピー群に
6 おいては、O₃ 曝露後のヒスタミン及びメサコリンによる SRaw 上昇平均値±SEM (それぞれ
7 6.57 ± 1.43 , 8.94 ± 2.12 cm H₂O/L/s•L) は、ろ過空気曝露後の上昇平均値±SEM (それぞれ
8 3.42 ± 0.64 , 3.62 ± 0.61 cm H₂O/L/s•L) よりも有意に大きかった ($p<0.02$)。アトピー群でも、
9 O₃ 曝露後のヒスタミンによる SRaw 上昇平均値±SEM (10.44 ± 3.32 cm H₂O/L/s•L) は、ろ過空
10 気曝露後 (4.02 ± 1.12 cm H₂O/L/s•L) よりも有意に大きく ($p<0.05$)、O₃ 曝露後のヒスタミン
11 による SRaw 上昇平均値にアトピー群と非アトピー群で有意な差はなかった。ヒスタミン又
12 はメサコリンへの気管支反応性増大時、ベースラインの SRaw は O₃ 曝露による有意な変化
13 は無く、翌日にはろ過空気曝露時と同レベルにまで反応性は回復した。各群とも硫酸アトロ
14 ピン前処理によってベースラインの SRaw は低下し、O₃ 曝露によるヒスタミンへの気管支
15 反応性増大は阻害された。以上の結果から、0.6 ppm O₃ への短時間曝露は、コリン作動性節
16 後経路を介して気管支反応性を増大させるが、O₃ 曝露による気管支過敏性はアトピーとは
17 関係しないと結論している。

18

19 香川と津留(1979a)は、O₃、喫煙及び両者への曝露が人の気道の反応性を亢進させるかを
20 調べるため、健康な成人 (20~23 歳) の男性 6 人を対象に O₃ とたばこ煙を曝露する実験を
21 行った。対象者は、喫煙者 3 人及び非喫煙者 3 人であり、喫煙者は、曝露日は禁煙するよう
22 にした。各被験者は、1 週間の間隔をあげ、次の順に曝露を受けた：1) ろ過空気 (対照)、
23 2) 0.3 ppm O₃、3) ろ過空気、4) 喫煙、5) ろ過空気、6) 0.3 ppm O₃+喫煙、7) ろ過
24 空気、8) 0.5 ppm O₃。曝露時間は 2 時間。喫煙は、喫煙者は曝露中 1 時間の中の 10 分間の
25 間に 1 分間に 1 回の割合で 10 回ハイライトを深く吸入し数秒間息をこらえる方法で喫煙し
26 た。非喫煙者は 10 分間の間に 2 分に 1 回の割合で 5 回喫煙した。曝露開始前、曝露 1 時間
27 目と 2 時間目に Gaw/Vtg、気道反応性 (Ach 吸入後の Gaw/Vtg%変化率) を測定し、呼吸器
28 への急性影響を評価した。ほとんどの被験者において、対照に比しこれらの曝露後に有意な
29 Gaw/Vtg の減少がみられた。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
30 こなく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 の方で
31 影響が強くみられた。上記の曝露後の 0.25, 0.5, 1.0 及び 2.0% の Ach 吸入に対する気道の反応
32 性については、6 人のうち 5 人が O₃ 曝露後に control に比し全ての濃度の Ach に対し Gaw/Vtg
33 の減少傾向を示し、気道反応性の亢進が示唆された。しかし喫煙と O₃ の混合曝露で反応が
34 増強される傾向はみられなかった。

35

36 香川と津留(1980)は、O₃ と SO₂ への曝露後に人の気道反応性が亢進するかを調べるため、
37 健康な男性志願者 (19~24 歳) 6 人 (喫煙者 3 人と非喫煙者 3 人) を対象に、0.3 ppm の O₃、

1 SO₂の2時間の単独及び混合曝露実験を行った。すなわち、曝露濃度は0.3 ppm、曝露時間
2 は2時間とし、各被験者を安静下で週1回、第1週 Control (室内空気のみ)、第2週 O₃、
3 第3週 Control、第4週 SO₂、第5週 Control、第6週 O₃+SO₂の順で曝露した。曝露1時間
4 後と曝露2時間後に Gaw/Vtg を測定した。また、気道反応性は曝露2時間後にアセチルコ
5 リン・エーロゾル (Ach0.25~2.0%) を吸入させ、Gaw/Vtg を測定し評価した。その結果、
6 control に比し O₃ 曝露では6人中4人に、SO₂ 曝露では2人に、O₃+SO₂ 曝露では3人に、い
7 ずれかの濃度の Ach で気道反応性の亢進がみられた。気道反応性の亢進の程度は、O₃ 単
8 曝露が最も大きく、O₃+SO₂ 曝露では O₃ または SO₂ の単独曝露に比し明らかな増強効果はみ
9 られず、むしろ反応の減弱がみられた。また、喫煙者の方が非喫煙者に比して気道反応性の
10 亢進の程度が強かった。一般には、混合曝露の方が呼吸機能への増強効果が期待されるが、
11 これに反し Ach 吸入による気道反応性の減弱傾向が示された点や、喫煙者の方が気道反応
12 性の亢進が強い傾向がみられたメカニズムは不明であり、今後の検討課題である。

13

14 Dimeo *et al.* (1981)は、ヒスタミンへの気管支反応性増大を引き起こす閾値を定め、また、
15 このような O₃ 影響に対する適応反応が反復曝露によって生じるか否かを判定するための検
16 討を行った。被験者は21~32歳の健康で非喫煙のサンフランシスコ住民19人(男性12人、
17 女性7人)で、O₃ 曝露なしで午前9:00及び午前11:30に4日間連続で気管支反応性を測定
18 する5人(I群、男性4人、女性1人)、気管支反応性を1~3日目の午前9:00及び午前11:30、
19 4日目の午前9:00に評価し、3日目の午前9:30から11:30にかけて0.2 ppm O₃ 単回曝露を行
20 う7人(II群、男性3人、女性4人)、1~2日目には気管支反応性を午前9:00及び午前11:30
21 に評価し、3~5日目、3日間連続で午前9:30から午前11:30まで0.4 ppm O₃ を曝露し、曝
22 露前及び曝露後10分毎ベースライン値に戻るまで、更に曝露最終日の翌日(6日目)と1
23 週間後(12日目)の午前9:00に気管支反応性を評価する7人(III群、男性5人、女性2人)
24 に分けた。曝露中は、15分の休憩と自転車エルゴメーターによる15分の運動を繰り返し、
25 運動中の分時換気量を安静時の2倍とした。気管支反応性はヒスタミン含有エアロゾル
26 (1.6%溶液)10呼吸吸入後のSRaw上昇(ΔSRaw)を測定し評価した。

27 解析の結果、曝露前の気管支反応性には群による差はなく、O₃ 曝露なしで反復評価したI
28 群で気管支反応性の変化は起きなかった。ヒスタミンによるΔSRawは0.4 ppm O₃ 初回曝露
29 後、曝露前と比較して増大が認められたが(p<0.025)が、0.2 ppm では曝露によるΔSRaw
30 増大は認められなかった。3日間連続での0.4 ppm O₃ 曝露では、ヒスタミンによるΔSRaw
31 増大は次第に低下し、3回目の曝露後は曝露開始前の値まで戻った。ただし、この反応性低
32 下は有意ではなかった。そこで毎日のΔSRaw変化を線形回帰すると、勾配は負で有意に零
33 とは異なる値となった一方、I群で同様の線形回帰を行うと回帰係数は零との有意な相違は
34 なくIII群における回帰係数とは有意な相違があったことから、0.4 ppm O₃ 反復曝露によっ
35 て気管支反応性は低下すると言える。

36 以上の結果から、健康な被験者において気管支反応性増大を引き起こすO₃ 閾値濃度は0.2
37 から0.4 ppm の間にあり、このO₃ 影響に対する適応が反復曝露によって生じることが示さ

1 れる。

2

3 Kulle *et al.* (1982)は、O₃曝露による呼吸機能、気管支反応性への影響における適応の持続
4 性について調査を行った。被験者は21~47歳の、慢性呼吸器または心血管疾患の病歴の無
5 い、身体検査で正常であった男女24人（男性13人、女性11人）で、全員が非喫煙者であ
6 った。曝露は3週間連続で行われ、13人に対し、1週目に5日連続でろ過空気を、2週目に
7 5日連続で0.4 ppm O₃、3週目の月曜日から木曜日にろ過空気、金曜日に0.4 ppm O₃をそれ
8 ぞれ3時間曝露した（Phase I）。曝露終了の1時間前に、分時換気量を安静時の約4~5倍に
9 上昇させるよう、60rpm、100Wの負荷に設定した自転車エルゴメーターによる15分間の運
10 動を行い、各曝露後に呼吸機能測定とメサコリン吸入負荷試験を行った。メサコリン吸入負
11 荷試験からSGawを対照から35%低下させるメサコリンの対数量（Log PD₃₅）を導出した。

12 1週目の同じ曜日のろ過空気曝露後と比較した結果、FVC、FEV₁はO₃曝露1、2日目
13 には有意な低下がみられたが、O₃曝露3、4、5日目には有意な差はなくなった。最終曝露の7
14 日後となる3週目の金曜日に行ったO₃再曝露では、FVC、FEV₁ともに再び有意な低下とな
15 った。Phase Iで適応が7日間で失われたため、Phase IIとして、11人に対し1、2週目では
16 Phase Iと同じ曝露、3週目の月曜日にろ過空気、火曜日に0.4 ppm O₃の再曝露を行ったところ、
17 再曝露によるFVC、FEV₁の低下は有意ではなかった。しかし低下幅は増加の傾向にあり、
18 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
19 験では、Phase I、IIともにO₃連続曝露2、3日目までのLog PD₃₅はろ過空気と比較して有意
20 な増加となったが、O₃連続曝露4、5日目には有意差はなくなり、最終曝露から4、7日目
21 の再曝露でも有意な差はなく適応の喪失はみられなかったことから、気管支反応性におけ
22 る適応は7日以上持続すると考えられた。

23

24 Gong *et al.* (1986)は、比較的低濃度のO₃曝露による持久競技選手の運動パフォーマンス、
25 呼吸機能への影響について調査を行った。被験者は19~30歳の男女長距離自転車競技選手
26 17人（男性15人、女性2人）であり、全員が11年以上の非喫煙者であった。1人が小児喘
27 息歴を有し、別の被験者が冷氣に関連する喘息発作がまれにあると報告し、5人の被験者は、
28 血清IgE濃度が基準値より高く（175~510 IU/mlの範囲）アレルギー性素因を示唆した。室
29 温は31°Cに設定し、ろ過空気、0.12 ppm O₃、0.20 ppm O₃を3~13日（平均6.8日）あけて
30 無作為な順に、二重盲検法で曝露した。曝露中、自転車エルゴメーターにより最大下運動と
31 して $\dot{V}O_{2max}$ の75%の負荷で60分間運動した後、1分毎に25Wの負荷を加えながら最大運
32 動を行い、75 rpmでの運動ができなくなった時点で終了とした（分時換気量 $\dot{V}_E=89$ L/min）。
33 スパイロメーターによって呼吸機能（FEV₁、FVC、MVV）を曝露前後に測定し、一酸化炭
34 素拡散能力（DLco）検査を曝露前、曝露終了直後、曝露終了30分後に、ヒスタミンによる
35 気道過敏性検査を曝露終了30~40分後に行った。また、自覚症状を最大下運動中15分毎
36 及び最大運動の終了後に調べた。 $\dot{V}O_2$ 、分時換気量、呼吸数、V_T、HR、呼吸交換比を運動中
37 に測定した。

1 解析の結果、最大運動において 0.12 ppm O₃ 曝露ではろ過空気曝露後の運動関連指標との
2 間に有意差はなかったが、0.20 ppm O₃ 曝露時にはろ過空気曝露と比較してピーク時の分時
3 換気量、 $\dot{V}O_2$ 、 V_T 、最大運動時間で有意な差がみられた。最大運動時間（平均±SD）は、ろ
4 過空気、0.12、0.20 ppm O₃ 曝露でそれぞれ、256±85.7 秒、270±93.8 秒、180±94.1 秒であっ
5 た。呼吸機能では、0.12 ppm O₃ 曝露では FVC、FEV₁ がろ過空気曝露と比較してわずかでは
6 あるが有意に低下した（FVC : -7.6% (p < 0.001) 、FEV₁ : -5.6% (p < 0.02))。0.2 ppm O₃
7 曝露ではより大きな低下となり、FVC、FEV₁、MVV でろ過空気曝露との有意な差がみられ
8 た (p < 0.001)。DLco/肺胞気量については曝露間で有意差はなかった。胸部圧迫感、胸の痛
9 み、息切れ、咳、喉の痛み、吐き気等の自覚症状は O₃ 濃度に伴い報告数、報告人数とも増
10 加した。0.12 ppm O₃ 曝露時には軽度な症状であったが、0.20 ppm では 13 人の被験者で症状
11 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 曝露時に 1 人、0.20 ppm
12 O₃ 曝露時に 9 人の被験者がろ過空気曝露時と比較してヒスタミンによる気道過敏性増悪を
13 示した。FEV₁ 及び最大運動時の指標の変化は、O₃ 有効用量と弱く相関した (r = 0.25~0.40)。
14 以上の結果から、0.20 ppm O₃ 曝露は、高温環境下、連続 60 分間の重負荷運動中の持久競技
15 選手の最大パフォーマンスを有意に低下させる可能性があるが、0.12 ppm O₃ 曝露による同
16 じ条件下での運動の制限は認められないため、運動パフォーマンスへの有意な影響がでる
17 閾値は、恐らく 0.12~0.20 ppm O₃ であると考えられる。

18

19 Kagawa (1986) は、ガス状及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、
20 呼吸機能、血中及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
21 おける毒性学的交互作用を検討した。被験者は健康な 45 人で喫煙者 20 人、非喫煙者 25 人
22 である。呼吸器系・心血管系疾患の既往歴はなかった。被験者を曝露条件の異なるグループ
23 の少なくともひとつ以上に割り当てた。O₃ 曝露に関係する群はそのうち以下の 6 群であっ
24 た。曝露時間は 2 時間で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した。運動
25 条件は、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 :
26 運動 15 分、休憩 15 分の反復で、運動負荷 50W、グループ 3 のペダル速度 60 rpm、グルー
27 プ 4~8 は 50 rpm であった。

28 ・グループ 1 (6 人うち喫煙者 3 人) : 0.3 ppm O₃、喫煙 (喫煙者は毎分、非喫煙者は 2 分毎
29 に 1 服×10 分/1 時間)、0.3 ppm O₃+喫煙、0.5 ppm O₃ に曝露。最初及びそれぞれの間にろ過
30 空気曝露

31 ・グループ 2 (6 人、うち喫煙者 3 人) : 0.3 ppm O₃、0.3 ppm SO₂、最初及び両曝露の間にろ
32 過空気曝露

33 ・グループ 3 (7 人、うち喫煙者 2 人。3 物質混合は非喫煙者 1 人不参加) : 0.3 ppm O₃、0.2
34 mg/m³ H₂SO₄、0.45 ppm O₃、0.3 ppm O₃+0.3 ppm NO₂+0.2 mg/m³ H₂SO₄。最初及びそれぞれの
35 間にろ過空気曝露

36 ・グループ 4 (7 人、うち喫煙者 1 人) : 0.15 ppm O₃、0.15 ppm SO₂、0.3 ppm SO₂、0.3 ppm
37 O₃。最初及びそれぞれの間にろ過空気曝露

1 ・グループ 5 (7 人、うち喫煙者 2 人。3 物質混合は非喫煙者 1 人不参加。4 物質混合は 3
2 人、うち喫煙者 1 人) : 0.15 ppm O₃、0.2 mg/m³ H₂SO₄、0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2 mg/m³
3 H₂SO₄、0.15 ppm SO₂+0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2 mg/m³ H₂SO₄。最初及びそれぞれの間に
4 ろ過空気曝露

5 ・グループ 6 (9 人、うち喫煙者 6 人) : 0.15 ppm O₃、0.16 mg/m³ (NH₄)₂SO₄。最初及びそ
6 れぞれの間にろ過空気曝露

7 曝露前、曝露開始 1、2 時間後にプレチスモグラフィ、スパイロメトリー、一回呼吸室素
8 洗い出し法で呼吸機能検査を、曝露前、曝露中、曝露後に呼吸器症状調査、曝露前、曝露直
9 後に血液・尿採取、曝露終了から約 30 分後にアセチルコリン負荷による気道反応試験を実
10 施した。

11 O₃ 曝露によって、努力呼気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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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 SO₂ と 0.15
17 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
18 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、
19 0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂ 曝露後の VC、FEV₁、 \dot{V}_{max50} 、グループ 5 で O₃+NO₂+SO₂+H₂SO₄
20 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 Δ N₂、グル
21 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
22 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、
23 O₃+NO₂+H₂SO₄ の曝露後に有意に上昇した。

24 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
25 O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄)、GSH 低下 (グループ 3 の O₃+H₂SO₄、グループ 5 の O₃、
26 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、
27 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
28 た。

29 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
30 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
31 究を必要とする。

32

33 Seltzer *et al.* (1986)は、健康なヒトにおいて、ろ過空気または O₃ への曝露後に得られた
34 BALF 中の細胞種変化を調査することによって、既報においてイヌで認められたようにヒト
35 でも O₃ 誘導性の気道過敏性が気道炎症と関連するか否かを検討した。被験者は 23~41 歳
36 の健康な非喫煙者 10 人 (男性 7 人、女性 3 人) で、1 人はアトピー性疾患の既往があった。
37 5 人にろ過空気及び 0.4 ppm O₃、5 人にろ過空気及び 0.6 ppm O₃ をそれぞれ 2 時間、0.4 ppm

1 群には無作為な順に曝露し、曝露中は30分毎に男性100W、女性83Wの自転車エルゴメー
2 ターによる15分間の運動を行った。曝露前日、曝露直前、曝露終了直後、1~2時間後にメ
3 サコリン吸入によるSRawの変化を観察し、曝露終了3時間後にBALFを採取しBALF中
4 の総細胞数、上皮細胞数、好中球数、マクロファージ/単球細胞数比、リンパ球数、好酸球
5 数、アラキドン酸シクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼ代謝物濃度を調べた。

6 解析の結果、ろ過空気曝露前後でメサコリン誘導性の気道反応性に変化はないが、0.4 ppm
7 O₃ 曝露では曝露前と比較し気道反応性はわずかだが有意に増大し、0.6 ppm O₃ では更なる
8 増大がみられた。BALF中の細胞については、ろ過空気曝露後と比較し、O₃ 曝露後のマクロ
9 ファージ/単球細胞数比の有意な低値、好中球割合の有意な高値が認められ、好中球割合の
10 増加はO₃ 曝露による気道反応性増大が大きかった被験者において特に顕著であった。また、
11 O₃ 曝露後のBALF中PGE₂、PGF_{2α}、TxB₂濃度にも、ろ過空気曝露後と比較し有意な高値が
12 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
13 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と関連することが
14 示されるとしている。

15
16 McDonnell *et al.* (1987)は、アレルギー性鼻炎患者のO₃ 曝露に対する呼吸機能や症状の反
17 応を明らかにし、健康者における反応と比較すること、非特異的気道反応性との関連を調べ
18 ることを目的として調査を行った。被験者は前年に季節性アレルギー性鼻炎の症状があっ
19 た18~30歳の健康な男性26人であり、全員が非喫煙者であった。喘息、運動誘発胸部圧
20 迫、夜間の咳、アレルギー性鼻炎以外の慢性呼吸器疾患、心臓病、その他の重大な病気の既
21 往歴や兆候のあるものは除外した。全員が、くしゃみ、鼻漏などの複数の季節性の症状のた
22 め服薬したが、実験前4週間にはこれらの症状はなかった。また、実験前4週間に上気道感
23 染の症状はなかった。1週間以上の間隔をあけて、ろ過空気曝露、0.18 ppm O₃ 曝露を無作為
24 な順、二重盲検で実施し、2時間の曝露中、15分間の休憩と換気量が体表面積1m²あたり
25 35 L/minになるように負荷を設定したトレッドミルによる15分間の運動を繰り返した。ス
26 パイロメーターによる呼吸機能の測定を曝露前、曝露開始から65分、125分、210分、315
27 分後に、プレチスモグラフィによる測定を曝露前、曝露開始から125分、210分、315分後
28 に行い、症状をスパイロメーター検査の5分後、重症度によりスコア化して記録した。ま
29 た、分時換気量、V_T、呼吸数、HRを運動中に測定した。ヒスタミン吸入負荷試験を曝露開
30 始から330分後に実施し、ヒスタミン濃度0 mg/mL吸入時と比較しSRawが50%上昇する
31 ヒスタミン濃度(PC₅₀)で評価した。

32 2時間のO₃ 曝露によって、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、SRaw、及び評価した全ての症状にお
33 いて、ろ過空気と比べて有意な変化が認められた。これらの指標ではO₃ 曝露に対する反応
34 は曝露開始から1時間の時点で起こっていた。曝露後の回復期間60分経過後、依然として
35 呼吸機能の有意な低下や症状の増加がみられ、これらの影響はわずかながら曝露終了から
36 165分後まで持続した。ヒスタミン吸入負荷試験におけるPC₅₀は、O₃ 曝露ではろ過空気曝
37 露と比較して約半量となり、有意な低下であった。実験開始前に測定したPC₅₀とO₃ に対す

1 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
2 *et al.*, 1983) における正常者での結果との比較では、アレルギー性鼻炎患者は正常者と比べ
3 SRaw が大きかったがその他の反応は類似していた。

4
5 Folinsbee *et al.* (1988)は O₃ の延長曝露による呼吸器及び呼吸機能への影響の時間変化につ
6 いて調査を行った。被験者は健康な 18~33 歳の非喫煙者の男性 10 人で、ハウスダストや
7 花粉等のアレルギー試験において、4 人は少なくとも 1 種類に反応を示し、1 人はサルファ
8 剤のアレルギーであった。曝露時間は 6.6 時間であり、ろ過空気曝露及び 0.12 ppm の O₃ 曝
9 露を無作為順に 1 週間以上の間隔を空けて実施した。曝露中は、負荷を FVC 1L 当たり 8
10 L/min になるよう設定したトレッドミル又は自転車エルゴメーターによる 50 分間の運動と
11 10 分間の休憩を 6 回繰り返し、3 回目の運動の後には 35 分間の昼食時間を設けた。運動中
12 の換気量、V_T、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数、HR を測定するとともに、曝露前、各休憩中及び曝露後にプ
13 レスチモグラフとスパイロメトリーによる呼吸機能検査と咳、深呼吸時の不快感 (DDI)、
14 目の刺激、脚の痛み・不快感の 4 種類の自覚症状のスコア化を行った。メサコリン誘発試験
15 を曝露終了後に行った。

16 O₃ の曝露後には呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、FIVC、FIV_{0.5}、MVV) が曝露前と比
17 較して低下した。特に、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}それぞれの平均の O₃ 曝露とろ過空気曝露と
18 の差は、曝露時間に応じて直線的に低下し、個人毎の値では 4.6、5.6、6.6 時間後に O₃ 曝露
19 とろ過空気曝露で有意な差が認められ、差の時間変化は直線やロジスティック関数で近似
20 することができた。運動中の V_T、呼吸数には有意な変化はなかった。また、O₃ 曝露によっ
21 て SRaw の増加が確認され、メサコリン誘発試験では、2 倍の SRaw を示すために空気曝露
22 後は O₃ 曝露後の 2 倍のメサコリン用量を要した。自覚症状については、O₃ 曝露によって咳
23 と深呼吸時の不快感の症状を訴える被験者が増加し、深呼吸時の不快感のスコアと FVC 及
24 び FEV_{1.0} との有意な関連、咳スコアとは SRaw との関連が確認された。個人レベルでは、O₃
25 によるメサコリンへの気道反応性の変化と FVC と FEV₁ の変化との間に明白な関連はみら
26 れなかった。以上の結果から、0.12 ppm の O₃ は 1 時間程度の短時間の曝露では影響がなく
27 とも、5 時間の運動を含む 6.6 時間の曝露では呼吸機能の進行性低下、気道反応性の上昇、
28 症状の増加といった影響を及ぼすと結論した。

29
30 Folinsbee and Hazucha (1989)は、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
31 続性について検討した。健康な女性 28 人 (19~28 歳、喫煙歴記載なし) をリクルートし、
32 そのうち 19 人が O₃ 曝露とその後の検査を完了した。ろ過空気と 0.35 ppm O₃ に無作為順で
33 65 分曝露を行い、その間に 30 分運動を 2 回とその間に呼吸機能測定 5 分を行った。曝露
34 前、曝露開始 30 分 (第 1 運動期間終了後)、曝露直後、18、42 時間後に呼吸機能検査を、
35 曝露終了から 1 時間以上経過後、18、42 時間後にメサコリン負荷による気道過敏性試験を
36 行った。運動負荷は換気量 40.3±6.9 L/min (35~45 L/min) として、トレッドミルによる運動
37 を行った。

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% の変化があり、曝露終了 18 時間後においても FVC、FEV₁、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 人でろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露中の呼吸回数上昇、V_T 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 O₃ 曝露の 1 時間後、18 時間後の PD100 (ベースライン SRaw を 100% 増加させるメサコリン量) 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 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 O₃ 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 *et al.* (1989) は、高い有効用量の O₃ による呼吸機能及び気管支反応性の変化を喘息患者と非喘息患者で比較すること、O₃ による呼吸機能変化の時間的推移を定めることを目的として研究を行った。被験者は非喫煙者で、可逆性の胸部圧迫感及び喘鳴の症歴及び医師による喘息の診断があり、sRaw を 100% 上昇させるメサコリン量 PC₁₀₀sRaw < 1.5 mg/mL の喘息患者 9 人 (18~34 歳、男性 4 人、女性 5 人) と可逆性気管支痙攣を示唆する病歴が無く、呼吸機能試験のベースライン値が正常、PC₁₀₀sRaw > 5.0 mg/mL の非喘息患者 9 人 (19~31 歳、男性 4 人、女性 5 人) を被験者とし、ろ過空気、0.4 ppm O₃ を 3 週間以上の間隔を空けて無作為順にそれぞれ 2 時間曝露した。曝露中は、15 分間の休憩と自転車エルゴメーターによる体表面積 1m² あたり 30 L/min の 15 分間の運動とを反復し、曝露前及び各休憩期間中、曝露直後に呼吸機能試験を実施した。更に曝露終了から 90 分後に気管支誘発試験を実施した。曝露前後に自覚症状についても調査を行った。

O₃ 曝露と FVC、FEV₁、FEV_{1%}、FEF_{25-75%}、IC 低下との有意な関連が喘息患者、非喘息患者で共に認められた。O₃ 曝露後の sRaw の有意な上昇は喘息患者のみで認められた。ろ過空気曝露による有意な変化は喘息患者における sRaw 上昇を除き認められなかった。O₃ 曝露による FEV₁、FEV₁/FVC、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。FEV₁、FEV₁/FVC は第 2 運動期間後に、FEF_{25-75%} は第 3 運動期間後に差が有意となった。FVC はいずれの時点でも有意差は認められなかった。

気管支反応性については、喘息患者、非喘息患者いずれも O₃ 曝露後に PC₁₀₀ は有意に低下し、低下率は両者で同程度であった。ろ過空気曝露後の PC₁₀₀ の有意な低下は喘息患者でのみ認められた。

咳、息切れ、胸部不快感、深呼吸の困難の症状は O₃ 曝露後の喘息患者、非喘息患者で有意に増加した。症状スコアは喘息患者と非喘息患者で有意差はみられなかった。

Horstman *et al.* (1990) は、健康な成人 (18~32 歳) の男性の非喫煙者 22 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。各被験者に、ろ過空気、0.08 ppm、0.10 ppm、0.12 ppm

1 の O₃ を、1 週間の間隔を空けてランダムな順番で曝露した。サンプル数は各群 22 人とし、
2 0.12 ppm 曝露群のみ 21 人であった。1 回の曝露を 6.6 時間行った。曝露中に間欠運動（運
3 動 50 分間と休憩 10 分間を反復、昼食休憩 35 分間）を行い、各曝露群の分時換気量を約 39
4 L/min とした。呼吸機能をスパイロメトリーにより、曝露前、曝露中 1 時間毎、曝露終了時、
5 曝露終了 1 日後に測定した。また、臨床症状を曝露前と曝露中 1 時間毎、SRaw を曝露前と
6 曝露中 3 時間毎に測定し、曝露終了 15~20 分後にメサコリン負荷試験を実施した。その結
7 果、FEV₁ は O₃ 曝露により有意に低下し、その低下の幅は 0.08 ppm で -0.31 L、0.10 ppm で
8 0.30 L、0.12 ppm で -0.54 L であった。深吸気時の胸痛と咳も O₃ 曝露（全濃度）により有意
9 に増加した。ただし、スコアは大きなものではなかった。SRaw を 100% 増加させるために
10 必要なメサコリン量 PD100 は、O₃ 曝露により有意に低下した。0 ppm で 58 CIU であったの
11 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。FEV₁ の
12 有意な低下は高濃度曝露群でより早く認められた。O₃ 曝露により有意に低下した FEV₁ は、
13 曝露翌日には曝露前と同程度に戻っていた。

14

15 Ying *et al.* (1990) は、O₃ 誘導性のメサコリン反応性亢進及び呼吸機能低下がシクロオキシ
16 ゲナーゼ阻害剤であるインドメタシンの投与によって変化するかどうか確認することを目
17 的とした研究を行った。18~31 歳の非喫煙者の健康な男性 13 人を被験者として、インドメ
18 タシン投与、プラセボ投与、投与物質無しの 3 種類の処置（2 回/日×4 日及び O₃ 曝露当日 1
19 回）を 2 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施した。処置後はいずれも 0.4 ppm
20 O₃ を 2 時間曝露した。O₃ 曝露中は、休憩 15 分と自転車エルゴメーターによる体表面積 1m²
21 あたりの分時換気量 30 L/min の運動 15 分を反復した。曝露を実施する会場到着後、呼吸機
22 能測定、PC₁₀₀SRaw 評価を行い、90 分以上時間をおいて再度呼吸機能測定を実施した後、
23 O₃ を曝露した。曝露終了直後に呼吸機能測定、終了から 90 分後に PC₁₀₀SRaw（SRaw がベ
24 ースライン値から 100% 上昇するのに要するメサコリン濃度）の評価を行った。

25 メサコリン反応性亢進の予防におけるインドメタシンの有効性評価という目的に照らし、
26 O₃ 曝露前投与物質無しでの PC₁₀₀SRaw が O₃ 曝露後に 50% 以上低下し、かつインドメタシ
27 ン投与後の血清中にインドメタシンが検出された被験者 7 人のデータについて分析を行っ
28 た。

29 O₃ 曝露による PC₁₀₀SRaw 変化率は、インドメタシン投与、プラセボ投与、投与物質無し、
30 それぞれ -64.5±6.3%、-48.9±12.2%、-78.4±5.3% でインドメタシン投与とプラセボ投与あるい
31 は投与物質無しとの間に有意差は認められなかった。一方、O₃ 曝露による FEV₁ 変化率は
32 4.8±3.7%、-19.2±6.3%、-20.7±7.5%、FVC 変化率は -4.1±1.8%、-17.5±3.8%、-20.5±
33 3.4% で、インドメタシン投与時の FEV₁、FVC の変化率はプラセボ投与時あるいは無投与
34 時よりも有意に低かった。

35 以上の結果から、O₃ 誘導の呼吸機能変化にはシクロオキシゲナーゼ産生物が一部介在し
36 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。

37

1 Aris *et al.* (1991)は、運動中の健康な被験者において呼吸機能及びメサコリン反応性への
2 O₃ 曝露の影響が酸性ミストへの先行曝露によって増強されるという仮説を確かめるための
3 研究を行った。

4 O₃ 高感受性者のスクリーニングのため、21~39歳の健康な非喫煙者 39 人に 0.20 ppm の
5 O₃ を 3 時間曝露した。曝露中、被験者はチャンバー内でトレッドミル、自転車エルゴメー
6 ターの両方または一方による換気量 40 L/min となる運動 50 分と計測/休憩 10 分を反復し
7 た。呼吸機能を曝露の 5~10 分前及び曝露中 50 分の運動直後に計測し、メサコリン反応性
8 (SRaw を 100%増加させるメサコリン濃度 PC₁₀₀) の評価は曝露前日午後と曝露終了 1 時間
9 以内に実施した。また、曝露前後に自覚症状質問票スコアを評価し、曝露中の運動期間 10、
10 40 分時点で fR、V_Tを調べた。その結果、21 人に FEV₁ の 10%以上の低下が、また、37 人
11 に FVC 低下が認められた。SRaw については 40%の被験者で 100%以上の上昇が認められ
12 た。FEV₁が 10%以上低下した O₃ 高感受性者 18 人において fR は 9.4±0.5 回/min(平均±SEM)
13 上昇し、V_Tは平均 0.38±0.02L 低下した一方、非感受性の被験者では fR は 4.2±0.5 回/分の上
14 昇、V_Tは 0.22±0.02L の低下がみられ、高感受性者とは有意な差があった。また、高感受性
15 者の fR 変化と V_T変化は負の相関関係 (r=0.55、p<0.03) があり、FEV₁ 変化と SRaw 変化と
16 は弱い負の相関傾向があった (r=-0.25、p>0.5)。メサコリン反応性については、高感受性者
17 の方が非感受性者よりも有意に高かった (低感受性者 PC₁₀₀ 平均±SEM=18.67±4.54mg/mL、
18 高感受性者 2.95±0.80 mg/mL)。

19 高感受性者のうち 10 人 (男性 6 人、女性 4 人。21~31 歳) に HNO₃ 含有ミスト、H₂O ミ
20 スト、空気のいずれかを 2 時間曝露し 1 時間の休憩後、0.20 ppm O₃ を 3 時間曝露する連続
21 曝露を計 3 回、2 週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施した。ミストまたは空
22 気の曝露中、及び O₃ の曝露中はスクリーニング時と同様の反復運動を行い、呼吸機能、メ
23 サコリン反応性、自覚症状スコア、fR、V_T の評価についてもスクリーニング時と同様に行
24 った。ミストまたは空気曝露の前後で FEV₁、FVC、SRaw、自覚症状スコアに変化はなかつ
25 た。O₃ 曝露中には FEV₁、FVC の低下が進行したが、先行曝露がミストの場合の FEV₁ 低下
26 は、空気の場合よりも小さく (平均±SEM として、H₂O : -17.1±3.7%、HNO₃ : -18.0±4.3%、
27 空気 : -26.4±5.3%)、先行曝露が H₂O ミストと空気間の比較でのみ有意な差があった。FVC
28 についても先行曝露がミストの方が空気より低下が小さい傾向にあったが (平均±SEM とし
29 て、H₂O : -13.6±2.8%、HNO₃ : -13.6±4.2%、空気 : -19.9±4.7%)、有意差はなかった。SRaw、
30 メサコリン反応性、症状スコア、fR、V_T に先行曝露による有意差はなかった。先行曝露の
31 種類によらず FEV₁ 変化と FVC 変化との間には高い相関 (R=0.82~0.97) がみられた。fR
32 変化と V_T 変化との間の負の相関は、先行曝露が空気の場合は高かったが (R=0.88)、ミス
33 トでは有意ではなかった。FEV₁ 変化と SRaw 変化との相関関係は弱かった。

34 これらの結果は、HNO₃ または H₂O のミストへの先行曝露によって O₃ 誘発の呼吸機能低
35 下が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
36 被験者においてメサコリン反応性が亢進していることから、健常な無症状の運動選手でさ
37 えも、気道過敏性の亢進が 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。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

McDonnell *et al.* (1991)は、健康な 18~30 歳の成人男性の非喫煙者 38 人を対象として、濃度を制御した曝露実験を行なった。28 人（平均 24.7 歳）の被験者は、清浄空気と 0.08 ppm の O₃ に、それぞれ 6.6 時間曝露した。その他の 10 人（平均 25.2 歳）の被験者は、清浄空気、0.08 ppm 及び 0.10 ppm の O₃ に、それぞれ 6.6 時間曝露した。各曝露には 2 週間以上の間隔を設けた。曝露中に間欠運動（トレッドミルを 25 分、自転車エルゴメーターを 25 分、休憩 10 分を 6 回繰り返す）を行い、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とした。曝露の前、曝露中 1 時間毎、最後の運動終了直後に呼吸機能（FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、PEF）の測定と症状（咳、深吸気時胸痛、息切れ）を調査した。曝露の前、曝露中 3 時間目の運動後、最後の運動終了直後に SRaw を測定し、最後の運動終了 30 分後に PC₁₀₀（SRaw を倍にするのに必要なメサコリン濃度）を測定した。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。0.10 ppm の曝露でも、結果はほぼ同様であった。FVC、FEV₁ ともに、曝露期間の反応パターンは 0.08 ppm とほぼ同様であった。濃度-反応関係が観察された。

Molfino *et al.* (1991)は、アトピー性喘息患者において、低濃度の O₃ 曝露による気道のアレルギー反応が亢進するか否かを確かめることを目的とした研究を行った。

被験者は 21~64 歳の季節的な喘息症状のある、ブタクサまたは芝に対する皮膚テストが陽性の軽度、安定的なアトピー性喘息患者 7 人（男性 4 人、女性 3 人）であり、過去喫煙者 1 人を含め非喫煙者である。各被験者に対し、(i) 空気曝露後プラセボ吸入、(ii) 0.12 ppm O₃ 曝露後プラセボ吸入、(iii) 空気曝露後アレルギー吸入、(iv) 0.12 ppm O₃ 曝露後アレルギー吸入の 4 種類の曝露を (iv) の O₃-アレルギーを最後とし（1 人を除く）、(i) ~ (iii) については無作為順に、単盲検で 1~36 週間の間隔を空けて実施した。O₃ または空気の曝露時間は 1 時間で、その間、被験者は曝露チャンバー内で安静にしていた。アレルギーについては O₃ または空気の曝露後、FEV₁ を 15%低下させるアレルギー量（アレルギー PC₁₅）を求め、呼吸機能を O₃ または空気の曝露前及びアレルギーまたはプラセボ吸入の 10 分後から 6 時間後まで測定した。また、O₃ または空気の曝露前日及び翌日にメサコリンチャレンジを実施し、FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度（メサコリン PC₂₀）、VC の 40%の時の流量を 40%低下させるメサコリン濃度（メサコリン PC_{40V_{40p}}）を求めた。

その結果、O₃ 曝露による FEV₁ の有意な変化、曝露前日と比較した曝露翌日のメサコリン PC₂₀、PC_{40V_{40p}} の有意な変化は認められなかった。空気曝露後のアレルギー PC₁₅ の平均値 ±SD は 0.013±0.017 mg/mL、O₃ 曝露後は 0.0056±0.0062 mg/mL (p= 0.041)、空気、O₃ 曝露後のメサコリン PC_{40V_{40p}} はそれぞれ 0.011±0.014 mg/mL、0.0053±0.0059 mg/mL (p=0.032) で O₃ 曝露による有意な低下が認められた。

アレルギー吸入から 1 時間以内の FEV₁ 低下は、空気曝露後の方が O₃ 曝露後よりも大きかったが、有意な主影響は認められなかった。いずれの曝露でも、変化の平均はゼロと有意

1 な差はなかった。アレルギー吸入から3~6時間後のFEV₁の15%低下という遅発反応が空
2 気曝露後、O₃曝露後、それぞれ3人に認められた。

3 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O₃はアトピー性喘息患者の
4 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
5 ン値が変化した結果とは考えられない。

6
7 *Fernandes et al.* (1994)は、喘息患者において低濃度のO₃曝露が曝露後の運動誘発性の気管
8 支収縮を変化させるか、冬期のカナダ、トロント市で調査を行った。被験者は軽症安定の喘
9 息患者15人(男性7人、女性8人、平均年齢25.6歳)であり、全員が非喫煙者であった。
10 実験前6週間の急性呼吸器疾患症状、前年のコルチコステロイド使用は無く、気管支拡張薬
11 は実験前12時間、テオフィリンと抗ヒスタミン薬は48時間控えられた。曝露時間は1時
12 間であり、1週間以上の間隔をあけて、空気曝露、0.12 ppm O₃曝露を無作為な順、二重盲検
13 で実施した。曝露中は安静にし、曝露後、運動負荷試験として各被験者における最大運動能
14 力となるスピードと傾斜に設定したトレッドミルによる運動を6分間または疲労や息切れ
15 による中止まで行い、呼吸機能を曝露前後と運動負荷試験終了5、10、15、20、30、60分後
16 に測定した。

17 解析の結果、曝露後の運動におけるFEV₁、V_{40p}(VCの40%の時のpartial expiratory flow)
18 の低下率の時間変化、FEV₁、V₄₀の最大低下率はO₃曝露と空気曝露の間で有意な差はなか
19 った。

20
21 *Folinsbee et al.* (1994)は、健康な成人(平均25歳)の男性の非喫煙者17人を対象として
22 濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気の単回曝露とO₃の反復曝露を無作為順に実
23 施した。O₃の曝露濃度を0.12 ppmとし、曝露時間は6.6時間/日×5日とした。曝露中に間欠
24 運動(運動50分間、休憩10分間、昼食休憩35分間)を行ない、分時換気量を39 L/minとし
25 た。各曝露日の曝露前、曝露後に呼吸機能の測定とNLFの採取を行い、曝露前、曝露中、
26 曝露後に呼吸器症状を記録した。また、各曝露日の曝露終了75分後にメサコリン負荷試験
27 を行ない、気道反応性の指標としてメサコリン吸入後のSRawと生理食塩水エアロゾル吸入後
28 のSRawの比を算出した。その結果、曝露1日目に呼吸機能(FVCやFEV₁)の低下と呼吸
29 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ーの改善を、3日目以降は消失
30 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
31 露により気道反応性が亢進したが、5人は曝露4日目、5日目にはろ過空気曝露後とほぼ変
32 わらなくなった。また、被験者の1人は、O₃曝露による気道反応性の亢進がみられなかつ
33 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。NLF中の好中球数はO₃曝露
34 の影響を受けなかった。0.12 ppm O₃の長時間の反復曝露は、呼吸機能や症状の反応に適応
35 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
36 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
37 には改善しなかった。

1
2 環境大気中では、日中 NO₂ 濃度がピークとなった数時間後に、O₃ がピーク濃度となるた
3 め、Hazucha *et al.* (1994)は、NO₂ に曝露した後、O₃ に曝露した場合の呼吸機能、症状への影
4 響について調査を行った。被験者は健康な 18~35 歳の女性 21 人であり、全員が非喫煙者
5 であった。被験者は 2 回の曝露実験を行った。一つは、ろ過空気を 2 時間曝露後、環境大気
6 下で 3 時間休憩し、その後、0.3 ppm O₃ を 2 時間曝露する日 (air-O₃) と、もう一つは 0.6 ppm
7 NO₂ を 2 時間曝露後、環境大気下で 3 時間休憩し、その後 0.3 ppm O₃ を 2 時間曝露する日
8 (NO₂-O₃) であった。曝露は無作為な順で 2 週間以上の間隔を空けた。曝露中、15 分間の
9 休憩と換気量が 35 L/min になるように負荷を設定したトレッドミルによる 15 分間の運動を
10 繰り返した。呼吸機能を各曝露の前後と曝露間の休憩中 1 時間毎に測定し、分時換気量 (\dot{V}_E)、 V_T 、呼吸数 (f_B) は各運動期間の終了間際に測定した。また、メサコリン吸入負荷試験
11 を最初の曝露の 2~6 日前と O₃ 曝露終了後に行った。

12
13 FEV₁ は NO₂ 曝露後に曝露前よりわずかに減少する傾向があったが ($p = 0.0502$)、統計的
14 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
15 なく、ろ過空気と NO₂ との間で曝露への反応に有意差はなかった。O₃ 曝露前後の呼吸機能
16 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 ($p = 0.023$)
17 及び FEF_{25-75%} ($p = 0.047$) は有意な差があったが、PEF ($p = 0.167$)、FVC ($p = 0.092$) は有
18 意な差はなかった。Raw と SRaw については O₃ 曝露後、曝露前と比較して増加したが、有
19 意ではなかった。

20 ろ過空気または NO₂ の曝露による自覚症状の種類、重度、 \dot{V}_E 、 V_T 、及び f_B の平均値の
21 有意な変化はみられなかった。O₃ 曝露により V_T はわずかに低下したが、air-O₃ と NO₂-O₃ と
22 の間で有意な差はなかった。メサコリン吸入負荷試験においては、FEV₁ を 10%低下させる
23 メサコリン用量の中央値 (PD₁₀FEV₁) は air-O₃ 曝露後の値 (5.6mg/ml) は対照 (14.3mg/ml;
24 $p < 0.05$) より有意に低く、NO₂-O₃ 曝露後 (1.7mg/ml) の値は対照 ($p < 0.001$)、air-O₃ ($p < 0.05$)
25 のいずれの値と比較しても有意に小さく、NO₂ への曝露がその後の O₃ 曝露に対する気道の
26 反応性を増強したことを示した。

27
28 Koenig *et al.* (1994)は、夏期の酸性の霞を模したオキシダント (O₃ と NO₂) と酸性エアロ
29 ゴル (H₂SO₄ または HNO₃) の複合曝露による若年喘息患者の呼吸機能への影響について調
30 査を行った。被験者は 12~19 歳のアレルギー性喘息患者 28 人であり、うち男性が 19 人、
31 女性が 9 人であった。全員がメサコリン負荷試験で陽性で、運動誘発性気管支痙攣があり、
32 曝露前 4 時間は薬の服用を禁止した。1) ろ過空気、2) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂ (O₃+NO₂)、
33 3) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂+H₂SO₄ 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (O₃+NO₂+H₂SO₄)、4) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm
34 NO₂+0.05 ppm HNO₃ への 2 日連続の 90 分間曝露を、それぞれ 1 週間以上の間隔をあけて二
35 重盲検で、無作為な順に実施した。曝露中、安静時換気量の約 3 倍になるように負荷を調整
36 したトレッドミルによる 15 分の運動と 15 分の休憩を繰り返し、分時換気量を測定した。
37 曝露 1、2 日目、プレチスモグラフィによる呼吸機能の測定を曝露前、曝露終了直後、曝露

1 終了 15 分後に行い、PEFR 測定を曝露前、曝露中各運動期間後、曝露終了後と当日の夕方
2 に行った。また、口内アンモニア濃度を曝露前後に測定し、症状を曝露前後、当日の夕方に
3 記録した。2 日目の曝露翌日に 1、2 日目の曝露前と同じベースライン測定とメサコリン負
4 荷試験を行った。

5 汚染物質曝露後、6 人の被験者（男性 4 人、女性 2 人）が不快な症状のために実験を完了
6 できなかった。呼吸機能（FEV₁、FVC、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} 、R_T）について、曝露 1 日目、2 日
7 目ともに全ての汚染物質曝露で、ベースラインとの間、ろ過空気との間に統計学的に有意な
8 差はなく、1 日目ベースラインから 2 日目曝露後までの変化にも差は無かった。症状スコア
9 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
10 質曝露でメサコリンへの反応に有意な差はなかった。

11

12 Linn *et al.* (1994)は、米国北東部の広範囲の戸外で起きた「夏季酸性霞 (acid summer haze)」
13 の個人への影響を評価するため、その時発生していたと思われる O₃ と硫酸エアロゾルの短
14 期呼吸刺激の影響を明らかにすることを目的として、喘息患者 (18~50 歳)、健康者成人 (22
15 ~41 歳) の非喫煙者 45 人 (喘息患者では男性 13 人、女性 17 人、健康者では男性 8 人、女
16 性 7 人) を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。曝露は、①清浄空気、②O₃、③
17 硫酸エアロゾル、④O₃ と硫酸エアロゾルの複合曝露の 4 条件とした。各被験者に対して 1
18 週間に 1 条件の曝露を実施し、4 条件への曝露をランダムな順序で、連続した 4 週間に行っ
19 た。曝露時間は 6.5 時間/日、2 日間連続とした。O₃ の曝露濃度を 0.12 ppm とした。硫酸エ
20 アロゾルは、粒径 0.5 μm 以下であり、曝露濃度を 100 μg/m³ とした。曝露中に間欠運動 (50
21 分間の運動と 10 分間の休憩を繰り返し、昼食休憩 30 分間) を行い、分時換気量を 29 L/min
22 とした。曝露前と曝露中毎時に呼吸機能 (FVC、FEV₁、PEFR、SRaw)、呼吸器症状を観察
23 し、曝露後に気管支のメサコリン反応試験を行なった。その結果、硫酸エアロゾル単独曝露
24 では、清浄空気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。
25 O₃ 単独曝露、O₃ と硫酸エアロゾルの混合曝露では、呼吸機能 (FEV₁) の有意な減少がみら
26 れたが、2 日目の反応は 1 日目と比べ減少した。O₃ 曝露による FEV₁ の減少は喘息患者と健
27 康者と有意に異ならなかった。また、気管支反応性は、硫酸エアロゾルの有無に関わらず O₃
28 曝露で増加した。呼吸機能と気管支反応性の平均値の変化は、O₃ 単独曝露より O₃ と硫酸エ
29 アロゾルの混合曝露でわずかに大きかったが、顕著な違いはみられなかった。喘息患者と健
30 康者の両群で、O₃ 単独よりも O₃ と硫酸エアロゾルの混合曝露によって、大幅に呼吸機能が
31 低下する者は少数であった。健康者及び喘息患者において、「夏季酸性霞」の曝露の短期呼
32 吸刺激への要因は、硫酸エアロゾルよりも O₃ が重要であるとした。

33

34 Weymer *et al.* (1994)は、O₃ への曝露が運動誘発性喘息 (EIA : exercise-induced asthma) を誘
35 発又は亢進させるか調査した。被験者は 19~40 歳の喘息患者の非喫煙者 21 人 (男性 12 人、
36 女性 9 人) であり、事前に標準的な運動負荷試験を実施し、運動前後で FEV₁ が 20%以上低
37 下した被験者を EIA 陽性群 (19~40 歳、男性 5 人、女性 4 人)、FEV₁ の低下が 20%未満の

1 被験者を EIA 陰性群 (19~32 歳、男性 7 人、女性 5 人) に分類した。ろ過空気、0.1 ppm、
2 0.25 ppm、0.4 ppm の O₃ に 1 時間のクロスオーバー法による曝露実験を行った。0.4 ppm O₃
3 曝露は 12 人のみ実施した。曝露を行う際に間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) を行い、分
4 時換気量を 27 L/min とした。自覚症状を曝露前、曝露中、曝露終了 5 分後に、呼吸機能 (FEV₁、
5 FVC) を曝露前、曝露終了 5 分後から 1 時間後まで測定した。曝露終了 1 時間後に運動負荷
6 試験を実施し、運動負荷試験終了から 1 時間後まで呼吸機能を測定した。ろ過空気、0.1 ppm、
7 0.25 ppm 曝露による FEV₁、FVC の有意な変化は EIA 陽性、陰性にかかわらずみられなかつ
8 った。0.4 ppm の O₃ 曝露を行った 12 人では、曝露終了 5 分後の FEV₁ が有意に低下し (平均
9 -0.35±0.37 (SD) L 又は-9.6%)、呼吸器症状が出現したが、EIA 陽性、陰性による差は認めな
10 かった。FEV₁ は運動負荷試験前 (曝露終了 1 時間後) には曝露前の水準に戻った。曝露終
11 了 1 時間後の運動負荷試験では FEV₁、FVC はいずれの曝露においても運動負荷試験前と比
12 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 陽
13 性、陰性によって分けても認められなかった。軽度喘息患者に対する 1 時間 O₃ 曝露は、運
14 動誘発性喘息を増加も低下もさせなかった。

15

16 Aris *et al.* (1995) は、非特異的気道反応性が O₃ 感受性の予測因子であるという仮説を検証
17 するための調査を行った。被験者は 18~55 歳 (平均 27 歳) の健康な男女 66 人 (男性 42
18 人、女性 24 人) であり、全員が非喫煙者であったが 22 人に軽度の喫煙歴があったが、過去
19 一年以内に 50 本を超えてたばこを吸ってはいなかった。実験前 6 週間以内の呼吸器感染症
20 の罹患、1 週間以内の薬の服用はなかった。曝露時間は 4 時間であり、3 週間以上の間隔を
21 あけてろ過空気曝露、0.2 ppm O₃ 曝露を無作為な順、二重盲検で実施した。曝露中、換気量
22 が体表面積 1m² あたり 25 L/min になるような負荷の 50 分間の運動と 10 分間の測定/休憩を
23 繰り返した。運動は被験者が自転車エルゴメーターまたはトレッドミルの一方、または両方
24 を選択して行われた。曝露前にメサコリン吸入負荷試験による、PC₁₀₀ (SRaw を 100% 増加
25 させたメサコリン濃度) のベースラインの推定及びアレルギーへの皮膚プリック試験を実
26 施した。呼吸機能を曝露前、曝露中の測定/休憩期間、曝露後に測定し、症状を曝露前後に
27 記録しスコア化した。また、運動中の分時換気量、V_T、呼吸数、換気速度を測定した。

28 O₃ 曝露により全ての測定時間でろ過空気曝露と比べて FEV₁、FVC は有意に低下し、SRaw
29 は有意に増加した。ベースライン PC₁₀₀ は O₃ 曝露による SRaw の増加最大値との弱い関連
30 があったが、FEV₁、FVC の低下最大値とは関連しなかった。また、O₃ 曝露による SRaw の
31 変化と FEV₁ の変化との間には弱い関連があった。

32 O₃ 曝露による FEV₁ 変化率の三分位の最高位を O₃ 高反応者、最低位を低反応者と分類し
33 たところ、高反応者は低反応者と比べて喫煙歴のある者が多かったが (45%)、喫煙量は少
34 なく、禁煙してから時間もたっていた。また、高反応者は低反応者よりも若い傾向があった。
35 O₃ 曝露による FEV₁ 低下幅や咳、胸部不快感の症状スコアは高反応者の方が高かった。

36 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
37 と咳、喘鳴、深吸気時の痛み、息切れとの弱い相関、下気道症状総数との相関がみられたが、

1 胸の不快感や圧迫感、痰の生成との相関はみられなかった。

2 以上の結果から、非特異的気道反応性が O₃ 感受性の予測因子であるという仮説は支持さ
3 れなかった。

4
5 Hiltermann *et al.* (1995)は、環境大気 O₃ ピーク濃度の翌日に呼吸器疾患入院が増加するこ
6 とを示す疫学研究があることから、O₃ 曝露 12 時間後のメサコリン吸入時の気道狭窄を健康
7 者、喘息患者で調査した。被験者は健康者 6 人（男性 5 人、女性 1 人、20~44 歳）と喘息
8 患者 6 人（男性 6 人、22~27 歳）であり、全員が非喫煙者である。O₃ 曝露による気道狭窄
9 とその後の経過を調査するため、全被験者がろ過空気（1 回目）、0.4 ppm O₃、ろ過空気（2
10 回目）の順で 1 週間の間隔を空け、各 2 時間の曝露を単盲検で受けた。曝露中は 15 分間の
11 休憩と換気量が体表面積 1m² 当たり 20 L/min となるよう設定した自転車エルゴメーターに
12 よる 15 分間の運動を繰り返した。FEV₁ を曝露前（ベースライン）、曝露後、サルブタモール
13 吸入後、メサコリン吸入負荷試験前に測定した。メサコリン吸入負荷試験は曝露終了 12
14 時間後に実施し、FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度 PC₂₀、メサコリン投与後の FEV₁
15 の最大低下率 MFEV₁ を推定し、その後、喀痰を採取し、細胞数の測定を実施した。

16 O₃ 曝露直後の FEV₁ は、ベースライン時と比較して健康者群で平均 15.3±3.7 (SEM) %、
17 喘息患者群で平均 15.2±4.0 (SEM) %低下した。この低下は、直後のサルブタモール吸入に
18 より回復し、メサコリン吸入試験前には FEV₁ の低下はみられなかった。ろ過空気曝露によ
19 る FEV₁ への影響はみられなかった。曝露終了 12 時間後のメサコリン吸入負荷試験では、
20 用量反応曲線は、O₃ 曝露とろ過空気曝露で有意に異なり、健康者群の方が喘息患者群より
21 も有意に大きな影響を受けた。健康者群、喘息患者群とも、O₃ 曝露後の MFEV₁ はろ過空気
22 曝露後と比較して有意に大きかった (P<0.02) が、健康者群と喘息患者群との間には有意な
23 影響の差はみられなかった。ろ過空気曝露 1 回目と 2 回目の比較では、健康者群と喘息患
24 者群ともに有意な差はみられなかった。また、PC₂₀ については、健康者群ではろ過空気曝露
25 と比較して O₃ 曝露後に有意に低下したが、喘息患者群では O₃ 曝露後とろ過空気曝露後の
26 差は有意ではなかった。喀痰中細胞については、両群において O₃ 曝露後の好中球の割合は
27 ろ過空気曝露後より有意に上昇した (P<0.02) が、O₃ 曝露 1 週間後のろ過空気曝露後には、
28 すべての変化がベースライン値に戻っていた。

29 短時間の O₃ 曝露は、健康者及び喘息患者両方において、気管支収縮刺激物質に対する気
30 道狭窄を一時的に悪化させるという本研究の結果は、環境中 O₃ 濃度と喘息による入院との
31 関連についての説明となる可能性がある。

32
33 Ball *et al.* (1996)は、安静条件下での 1 時間の 0.12 ppm O₃ 曝露によって、アトピー性喘息
34 患者の吸入アレルゲンに対する感受性が高まるかを調査した。被験者は、軽度のアトピー性
35 喘息患者 15 人で、被験者のアレルギー発症時期を避けて実験を行った。全被験者が 4 週間
36 以上の間隔をあけ、安静条件下で、ろ過空気、0.12 ppm O₃ への 1 時間曝露を無作為な順、
37 二重盲検で受けた。牧草 (meadow fescue) を用いたアレルゲン負荷試験を曝露直後に実施

1 し、アレルギー PC₂₀ (FEV₁ を 20% 低下させるアレルギー濃度) を推計した。また、ヒスタ
2 ミンを用いた同様の試験を曝露 2 日前及び曝露翌日に実施し、ヒスタミン PC₂₀ を推計した。
3 曝露前後及び曝露翌日 (アレルギー負荷試験の 20 時間後) に呼吸機能検査 (FEV₁, FVC, SRaw)
4 及び自覚症状スコアの調査を実施した。さらに、遅発型喘息反応についてアレルギー負荷試
5 験終了 4 時間後以降、症状緩和のための投薬までの間の FEV₁ の最大低下率を評価した。

6 被験者のうち 3 人はアレルギー負荷試験において、アレルギー最大用量でも FEV₁ 低下が
7 20% に達しなかったため、解析対象から除外した。残る 19~34 歳の男性 6 人、女性 6 人に
8 ついて解析した結果、ろ過空気曝露と O₃ 曝露との間で呼吸機能に有意な差は認められな
9 かった。ろ過空気及び O₃ 曝露後のアレルギー PC₂₀ の平均値を比較した結果、O₃ 曝露後の PC₂₀
10 の方が低い傾向がみられたものの有意な差ではなかった ($p = 0.124$)。曝露翌日のヒスタミ
11 ン PC₂₀ については、曝露前のヒスタミン PC₂₀ と比較すると O₃、ろ過空気のいずれにおいて
12 も有意に低下したが、ろ過空気曝露と O₃ 曝露との間に差はみられなかった。総症状スコア
13 は曝露直前と直後では変化せず O₃ とろ過空気との差もみられなかったが、曝露翌日にはい
14 ずれの曝露についても増加がみられ、増加幅はろ過空気の方が大きかった。遅発型喘息反応
15 における FEV₁ の最大低下率及び FEV₁ 最大低下率が 15% 以上となった人数については、ろ
16 過空気曝露と O₃ 曝露との間に有意な差は認められなかった。

17 以上の結果から、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の気管支収縮
18 応答は、安静条件下での 1 時間の 0.12 ppm O₃ 曝露により増強しなかった。

19
20 *Jorres et al. (1996)* は、O₃ 曝露によるアレルギー性喘息患者、アレルギー性鼻炎患者におけ
21 るアレルギーに対する気管支反応性への影響について調査を行った。被験者は軽度の安定
22 したアレルギー性喘息を有する 24 人 (男性 13 人、女性 11 人、平均年齢 26 歳)、喘息のな
23 いアレルギー性鼻炎を有する 12 人 (男性 6 人、女性 6 人、平均年齢 25 歳)、健康者 10 人
24 (男性 5 人、女性 5 人、平均年齢 23 歳) であり、全員が非喫煙者であった。全ての被験者
25 は実験時点で症状がなく、4 週間以内の上気道感染症罹患、症状の悪化の報告もなかった。
26 季節性アレルギーのある患者は、症状のある季節以外の安定した臨床状態で実験を行った。
27 実験第 1 日にベースラインとなる呼吸機能検査及びメサコリン吸入負荷試験を行い、実験
28 第 2 日に 0.250 ppm O₃ を 3 時間曝露、第 3 日にアレルギー吸入負荷試験、第 4 及び 5 日に
29 ろ過空気または 0.250 ppm O₃ を無作為順、単盲検で 3 時間曝露した。実験第 2 日と第 3 日
30 の間は 2 週間以上、実験第 3、4、5 日の間は 4 週間以上の間隔をあけた。曝露中、10 分間
31 の休憩と 3 時間運動が維持できる負荷となる分時換気量での 15 分間の自転車エルゴメータ
32 ーまたはトレッドミルによる運動、5 分間の呼吸機能測定、症状スコア評価を 6 サイクル繰
33 り返した。各曝露日の運動時の平均換気量は 29.7~30.0 L/min であった。メサコリン吸入負
34 荷試験は実験第 1 日の午後、第 2 日の曝露終了後、第 4、5 日の曝露前後の計 6 回、アレル
35 ゲン吸入負荷試験は第 3 日の午後、第 4、5 日の曝露後のメサコリン吸入負荷試験後の計 3
36 回実施した。メサコリン反応性は曝露 1 時間前、曝露終了 1 時間後、アレルギー反応性は曝
37 露終了 3 時間後に評価した。呼吸機能検査、症状スコアの評価は曝露中の他、曝露前、曝露

1 終了1時間後、症状に関しては更に曝露終了6、24時間後にも評価した。

2 上気道、下気道、一般の症状スコアは、ろ過空気曝露前後とO₃曝露前後との間で有意に
3 異なったが、被験者群間で有意差はなかった。呼吸機能検査については、ろ過空気と比較し
4 てO₃曝露でFEV₁は喘息患者群平均12.5±2.2 (SEM) %、鼻炎患者群平均14.1±3.0 (SEM) %、
5 健康者群平均10.2±3.5 (SEM) %の有意な低下が認められたが (p<0.0001)、FEV₁の変化は
6 被験者群間では有意差はなく、呼吸機能変化量は症状変化と関連しなかった。メサコリン吸
7 入負荷試験については、喘息患者ではFEV₁を20%低下させるメサコリン濃度PC₂₀FEV₁は
8 O₃曝露後には有意に低く (p=0.012)、メサコリン用量反応関数勾配は有意に高かった
9 (p=0.003)。また、第2日のO₃曝露後のPC₂₀FEV₁はベースラインとなる第1日の値よりも
10 有意に低く (p=0.041)、用量反応関数勾配は有意に高かった (p=0.045)。アレルギー性鼻炎
11 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。アレルギー吸入負荷試験につ
12 いては、喘息患者群においてO₃曝露後のFEV₁を20%低下させる用量PD₂₀FEV₁がろ過空
13 気曝露後の値 (p<0.0001)、あるいは第3日における値 (対照値) (p=0.0004) より有意に
14 低かった。アレルギー性鼻炎患者群では、O₃曝露後とろ過空気曝露後の間でFEV₁変化に有
15 意な差があったが、健康者群では有意差はなかった。アレルギー性喘息群において、O₃曝
16 露による呼吸機能変化量、メサコリン吸入負荷試験の結果、アレルギー吸入負荷試験の結果
17 は互いに相関せず、O₃曝露によるアレルギー吸入負荷試験でのPD₂₀FEV₁変化とベースライ
18 ンのアレルギー反応性、FEV₁も相関しなかった。アレルギー性鼻炎患者においてもベース
19 ライン値、O₃による呼吸機能低下、メサコリンへの反応性の間の関連はみられなかった。
20 健康者についてはメサコリン、アレルギーへの反応性が十分ではなかったため相関は調べ
21 なかった。

22 これらの結果から、軽度のアレルギー性喘息患者またはアレルギー性鼻炎患者では、短期
23 O₃曝露がアレルギーへの気管支反応性を高めることが示唆される。

24
25 Gong *et al.* (1997a)は、19~48歳 (平均27歳) の喘息患者の男女10人 (男性8人、女性2
26 人、直近2年の喫煙なし) を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気を3
27 時間/日×2日間反復曝露し、その4日後に0.4 ppm O₃を3時間/日×5日間反復曝露した後、
28 反復曝露から4日後と7日後に0.4 ppm O₃を各日3時間曝露した。曝露中、15分間の運動
29 と15分間の休憩を繰り返す間欠運動を行い、分時換気量を32 L/minとした。ロサンゼルス
30 の高O₃濃度日を模し、気温31度、相対湿度35%とした。各曝露日の曝露前、曝露中30分
31 毎、曝露終了5分後、30分後に呼吸機能 (FVC、FEV₁) を測定し、症状を記録した。また、
32 各曝露日の曝露終了後にメサコリン負荷試験により気道反応性を調査しPD₂₀ (FEV₁を20%
33 低下させるメサコリン量) を求めた。呼吸機能 (FVC、FEV₁) は曝露終了5分後、症状は曝
34 露終了直前が影響のピークであったことからこの時点を中心に解析した。その結果、O₃の
35 反復曝露1日目、2日目までは呼吸器症状やFEV₁の変化などが顕著に認められたが、その
36 後徐々に改善し、5日目にはろ過空気曝露と同じレベルまでに落ち着いた。O₃の反復曝露1
37 日目、2日目、5日目のFEV₁の低下は、曝露前に対しそれぞれ平均-35%、-34%、-6%であっ

1 た。反復曝露から4日後、7日後のO₃の再曝露後のFEV₁の低下は、それぞれ平均-15%と-
2 17%であり、反復曝露5日目にみられた適応反応は一部失われていた。気道反応性はO₃曝
3 露1日目に最高値を示し、その後もろ過空気曝露よりやや高値のまま推移した。O₃への反
4 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
5 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、
6 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。

7
8 Gong *et al.* (1998a)は、高O₃濃度地域における呼吸機能低下について、1977~1978年 (t1)、
9 1982~1983年 (t2) の調査対象者への追跡調査 (1986~1987年; t3) 及び制御曝露実験 1989
10 年 (t4) を行うことで、O₃曝露による急性の呼吸器への影響は、O₃を含む大気汚染の連続
11 曝露による慢性肺障害を予測できるかと仮説をたて、O₃曝露による慢性影響と急性影響と
12 の間の関連について検討した。

13 被験者はO₃高濃度地域 (カリフォルニア州 Glendora) の中年の非ヒスパニック白人の喫
14 煙者及び喘息患者を除外した住民で、t2調査ではt1調査と人口統計学的、生理学的に類似
15 するよう選択した。t1、t2両調査を完了した1117人中、164人 (男性56人、女性108人。
16 平均年齢45歳) を対象に、O₃の慢性影響を調べるためt3として呼吸機能検査を行った。さ
17 らに、O₃の急性影響を調べるため、t4として1989年にO₃曝露実験をt3被験者のうち45人
18 (男性16人、女性29人) を対象に行った。t4の曝露時間は2時間であり、被験者は1週間
19 以上の間隔をあけて、清浄空気、O₃ 0.4 ppm のいずれかの曝露を無作為な順に受けた。曝
20 露中、定置式自転車により30分毎に15分間、換気量30L/分の設定でstationary bicycleを
21 用いた間欠運動を行った。曝露直前及び曝露終了5分後に呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}) 検査を
22 行い、曝露後のFEV_{1.0}が曝露前の80%以上に回復した後にメサコリンに対する気管支反応
23 性を調べた。

24 t3の呼吸機能検査の結果、慢性曝露影響について、FEV_{1.0}の平均値はt1~t2間の大きく有
25 意な減少 (約-60mL/年) とは対照的に、t2~t3間はわずかに上昇しただけで有意差はなかつ
26 た。さらにt1~t3間のFEV_{1.0}の減少率はt2~t3間の半分以下であった。FVCについても同
27 様の傾向であった。FEV_{1.0}/FVCの値は安定して減少しており、その変化は分散分析による
28 と3時点間すべてにおいて有意であり (p<0.0001)、多重比較によるとt2~t3間の変化は有
29 意であった (p<0.05) が、t1~t2間では有意差ではなかった。対照的にFEV_{1.0}、FVCの変化
30 はt1~t2で有意であった。個人のFEV_{1.0}のt2~t3間の変化はt1~t2間の変化と小さな負の
31 有意な相関がみられた (r=-0.28, p<0.01)。t4のO₃曝露実験の結果、O₃短期曝露後の呼吸機
32 能は曝露前と比較して軽度ではあるが有意に低下し、清浄空気曝露による呼吸機能変化よ
33 りも有意に大きな変化であった。O₃曝露後のメサコリンに対する気管支反応性の変化は、
34 清浄空気曝露後と比較して有意ではなかった。

35 以上の結果から、慢性的なO₃曝露のある非喫煙者において、O₃の急性曝露に対する反応
36 性が高いというわけではなく、また慢性曝露によって直ちに肺の機能低下が起こるわけ
37 もないようであり、関係は見いだせなかった。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

先行研究である Molfino *et al.* (1991)は、ボディープレチスモグラフを改良した曝露チャンパー (0.8m³) を用いて、軽症のアレルギー性喘息患者を安静条件下で 0.120 ppm O₃に 1 時間曝露し、被験者 9 人中 6 人においてアレルギーへの感受性が高まるという結果を得たものの、この結果は他研究では再現されなかった。そのため、Hanania *et al.* (1998)は、被験者数を増やした上で、曝露濃度をより一定に保てる大きな曝露チャンパーを用いた再試験を実施した。被験者は、18~49 歳、白人の軽度喘息患者 15 人 (男性 9 人、女性 6 人) であり、全員が牧草類またはブタクサの花粉アレルギーを持ち、非喫煙者である。曝露時間は 1 時間であり、3 週間以上の間隔を空け、順序無作為、単盲検法により全員がろ過空気、0.120 ppm O₃の曝露を 2.9m³の曝露チャンパー内で、安静状態にて受けた。曝露前後に呼吸機能検査を実施した他、曝露後の呼吸機能検査後にアレルギー負荷試験を実施し、FEV₁を 15%低下させるアレルギー濃度であるアレルギー PC₁₅を推定した。

Molfino *et al.* (1991)ではチャンパー内の O₃濃度は 0.087~0.175 ppm であったが、本研究では 0.100~0.130 ppm であり、変動は小さくなった。FEV₁、アレルギー PC₁₅とも O₃曝露後とろ過空気曝露後との間で有意な差はみられなかった (FEV₁は O₃曝露後 3.45L、ろ過空気曝露後 3.44 L。アレルギー PC₁₅は O₃曝露後希釈度 1/114 対しろ過空気曝露後 1/119)。個別に O₃曝露後とろ過空気曝露後のアレルギー PC₁₅を比較すると、O₃曝露後のアレルギー PC₁₅の方が低かった被験者が 5 人、高かった被験者 6 人、変化なし 4 人であった。

以上の結果から、曝露濃度を安定させ、ピーク濃度が低くなった本研究では、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 *et al.* (1998)は、O₃曝露により誘発される急性の好中球関連炎症反応と気道過敏性について、好中球由来セリンプロテアーゼの関与を検証するため、肺の主要なセリンプロテアーゼ阻害剤の一つである組み換え抗ロイコプロテアーゼ (rALP) が O₃曝露による気道反応性の亢進に与える影響を調査した。スクリーニング試験として、14 人の軽度喘息患者に 0.4 ppm O₃を 2 時間曝露し、曝露後のメサコリン吸入負荷試験においてメサコリン吸入による FEV₁の最大低下率 MFEV₁が曝露前より 7%以上増加し、用量反応曲線の 0.5 doubling dose 以上の左方移動が認められる、O₃高反応者を抽出したところ、8 人が該当し、そのうち 6 人 (男性 1 人、女性 5 人、18~27 歳、非喫煙者) が以降の実験参加に同意した。被験者は、スクリーニングから 1 ヶ月以上経過後、二重盲検プラセボ対照クロスオーバー法により、rALP エアロゾル処理後 O₃曝露及びプラセボ処理後 O₃曝露を 1 ヶ月以上の間隔を空けて実施した。O₃は 0.4 ppm を 2 時間曝露し、曝露中は 15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m²当たり 20 L/min となるよう設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を繰り返した。rALP またはプラセボは O₃曝露前に 2 回、曝露後 6 回、1 時間の間隔で吸入させた。FEV₁を曝露前日 (ベースライン)、曝露直前、曝露直後に測定した。メサコリン吸入負荷試験を曝露前日及び曝露終了 16 時間後に実施し、FEV₁を 20%低下させるメサコリン濃度 PC₂₀、メサコリン吸入による FEV₁の最大低下率 MFEV₁、メサコリン用量反応曲線下面

1 積 AUC を推定した。また、スクリーニング試験時に O₃ 曝露前、曝露直後、曝露 16 時間後
2 に採血を行い、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 PMN-FDP
3 の血漿中濃度を測定した。

4 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
5 験では O₃ 曝露後は曝露前日と比較し AUC、MFEV₁ が増加し、PC₂₀ が減少したが、スクリ
6 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。O₃ 曝露直後の FEV₁
7 も、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曝露直前と比較して低
8 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。
9 血漿中 PMN-FDP については、O₃ 曝露前後で有意な差は認められなかった。

10 以上の結果から、好中球由来セリンプロテアーゼは、O₃ 曝露により誘発される気道過敏
11 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。

12
13 Hiltermann *et al.* (1999) は、O₃ 曝露による、喀痰及び BALF 中の炎症マーカーの変動と相関
14 について調査を実施した。まず、O₃ による喀痰中炎症マーカーへの影響を調査するため、
15 19~35 歳、非喫煙の喘息患者 16 人（男性 10 人、女性 6 人）を 0.4 ppm O₃ に 2 時間曝露し
16 た（曝露①）。3 週間以上経過後、O₃ による BALF 中炎症マーカーへの影響を調査するため、
17 16 人中 14 人から無作為に抽出した 7 人を 0.4 ppm O₃、残りの 7 人をろ過空気に各 2 時間曝
18 露した（曝露②）。曝露はいずれも単盲検法により実施し、曝露中は体表面積 1m² あたりの
19 換気量が 20 L/min となる 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返した。FEV₁ を各曝露の 6
20 日前（ベースライン）、曝露直後、曝露 16 時間後に測定した。また、メサコリン吸入試験を
21 曝露①の 6 日前及び曝露 16 時間後に実施し、FEV₁ を 20% 低下させるメサコリン濃度 PC₂₀、
22 メサコリン吸入後の FEV₁ の最大低下率 MFEV₁ を推定した。誘発喀痰、BALF は、それぞれ
23 曝露①、曝露②において曝露 6 日前及び曝露 16 時間後に採取し、炎症マーカー（アルブミ
24 ン、ECP、エラスターゼ、IL-8、総細胞数、好中球、好酸球、リンパ球、マクロファージ、
25 上皮細胞の数と対非扁平上皮細胞比）を分析した。

26 O₃ 曝露直後の FEV₁ は、曝露①、曝露②でそれぞれ平均 15.3±2.7%、18.0±4.1% 低下した。
27 曝露①における O₃ 曝露 16 時間後のメサコリン吸入試験の用量反応曲線は、曝露前と比べ
28 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 16 時間後の誘
29 発喀痰中の炎症マーカーについては、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、総細胞数が曝露前と比
30 較し有意に増加した。BALF 中の炎症マーカーについては、ろ過空気曝露前後で有意な差は
31 みられないが、O₃ 曝露 16 時間後のアルブミン濃度、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、好中球
32 割合は O₃ 曝露前及びろ過空気曝露後と比較して有意に増加した。

33 曝露②の O₃ 曝露群に割り当てられた 7 人について、曝露①による誘発喀痰中炎症マーカー
34 と曝露②による BALF 中炎症マーカーとの相関を分析したところ、O₃ 曝露後の ECP 濃度、
35 IL-8 濃度、好酸球割合、好酸球数について有意な相関が認められ、O₃ 曝露による好酸球割
36 合の増加は、誘発喀痰と BALF との間で高い相関を示した。なお、ろ過空気曝露群では炎症
37 マーカーについて、誘発喀痰と BALF との間に有意な相関は認められなかった。この結果

1 から、誘発喀痰中の ECP 濃度、IL-8 濃度、好酸球割合は、喘息患者の下気道の炎症反応を
2 反映していることが示唆された。

3 また、O₃ 誘発気道過敏症に関与する炎症マーカーを特定するため、呼吸機能パラメータ
4 ーと炎症マーカーとの相関を分析したところ、O₃ 曝露による誘発喀痰中の好酸球割合の変
5 化と PC₂₀ の変化との間には有意な負の相関があったが、好酸球割合の変化と MFEV₁ の変
6 化、好中球割合の変化と PC₂₀ や MFEV₁ の変化については有意な相関はみられなかった。こ
7 の結果から、好酸球割合は、O₃ による気道過敏症に関与する可能性が示唆された。

8
9 Jenkins *et al.* (1999)は、軽度の喘息患者の成人で、平均 31 歳、22~41 歳の非喫煙者（白
10 人、アフリカ系カリブ人、アジア人、男性 9 人、女性 2 人）を対象として、濃度を制御した
11 O₃ と NO₂ への曝露実験を行なった。実験 1 では、11 人を対象として、ろ過空気、0.100 ppm
12 の O₃、0.200 ppm の NO₂、0.100 ppm の O₃ + 0.200 ppm の NO₂ の組み合わせのそれぞれに対
13 して 6 時間の曝露を行った。実験 2 では 10 人を対象として、ろ過空気、0.200 ppm の O₃、
14 0.400 ppm の NO₂、0.200 ppm の O₃ + 0.400 ppm の NO₂ の組み合わせのそれぞれに対して 3
15 時間の曝露を行った。曝露中に間欠運動（40 分毎に運動 10 分間）を行い、分時換気量を 32
16 L/min とした。曝露の直前、直後に呼吸機能（FEV₁、FVC）を測定し、曝露終了後にアレ
17 ルゲン PD₂₀FEV₁（FEV₁ を 20%減少させるのに必要なアレルゲン量）を測定した。実験 1 にお
18 いては、FEV₁、FVC に有意な変化はなかった。実験 2 においては、FEV₁、FVC に有意な変
19 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（Mean % change
20 in FEV₁）に関しては、0.200 ppm O₃ 曝露と 0.200 ppm O₃ + 0.400 ppm NO₂ 曝露で有意な低下
21 がみられた。PD₂₀FEV₁ に関しては、実験 1 においては有意な変化はなかったが、0.100 ppm
22 O₃ + 0.200 ppm NO₂ 曝露で低下傾向が認められた。実験 2 においては、0.200 ppm O₃、0.400
23 ppm NO₂、0.200 ppm O₃ + 0.400 ppm NO₂ 曝露で有意な低下が認められたが、その影響は相加
24 的ではなかった。FEV₁ の平均変化率と PD₂₀FEV₁ には有意な相関は認められなかった。

25
26 Kehrl *et al.* (1999)は、O₃ 曝露により、呼吸機能低下や気道反応性の亢進、肺への炎症が報
27 告されていること、また、疫学調査では大気中 O₃ レベルと喘息発作や入院との関係が報告
28 されていることから、米国都市部程度の濃度の O₃ を曝露することにより、軽度の喘息患者
29 のアレルゲン吸入後の反応を観察した。軽度のアトピー性喘息患者の成人（20~35 歳）の
30 男性 4 人、女性 5 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気と 0.16 ppm
31 の O₃ への 7.6 時間の単回曝露を実施し、各曝露の間隔を 4 週間以上とした。曝露中に間欠
32 運動（曝露中に 1 時間に 25 分間のトレッドミルと 25 分間の自転車エルゴメーター運動の 7
33 セットを実施、昼食休憩 45 分間）を行い、分時換気量を 25 L/min（体表面積当たりの分時
34 換気量としては 13~15 L/min/m²）とした。O₃ 曝露の前後に呼吸機能（FVC、FEV₁）を測定
35 した。また、曝露の翌朝、ハウスダストの吸入によるアレルゲン反応試験を行い、さらに曝
36 露の翌々朝にヒスタミン気道過敏性反応試験を行い、FEV₁ と、チリダニアレルゲン・ヒス
37 タミン吸入による PC₂₀（FEV₁ を 20%低減させるアレルゲン・ヒスタミン量）の変化を推定

1 した。その結果、0.16 ppm の O₃ を 7.6 時間曝露すると、ろ過空気曝露と比べ、FEV₁ が 9.1±2.5%
2 (2~26%) 低下した。また、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
3 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、ろ過空気-
4 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
5 曝露では変化しなかった。結論として、わずかな呼吸機能低下を引き起こすレベルの O₃
6 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。
7 よって大気中の O₃ 濃度レベルでも、喘息の悪化に寄与する可能性がある。

8
9 Nightingale *et al.* (1999)は、健康者及び喘息患者の O₃ 吸入曝露に対する炎症反応における
10 一酸化窒素 (NO) の役割を調べるため、O₃ 曝露後の健康者、喘息患者の呼気中及び鼻腔中
11 NO 濃度、EBC 中の亜硝酸塩濃度などについて調査を行った。被験者は喘息患者群 10 人 (男
12 性 4 人、女性 6 人、平均年齢 26.6 歳)、健康者群 10 人 (男性 6 人、女性 4 人、平均年齢 27.3
13 歳) である。全員が 5 年以上の非喫煙者で、喘息患者群は軽度のアトピー性喘息患者で全員
14 が吸入 β₂ アゴニストのみで症状を制御しており、実験 8 週間前までに吸入または経口コル
15 チコステロイドを服用していた被験者はいなかった。健康者群は正常な気管支反応性を示
16 し、皮膚プリックテストで一般的な空気アレルギーに対して反応せず、呼吸器またはアレルギー
17 疾患の既往歴はなかった。曝露時間は 4 時間であり、4 週間の間隔をあけて、清浄空気、
18 0.200 ppm O₃ を無作為順、二重盲検で曝露した。曝露中、軽-中度の運動を模し 50W の負荷
19 に設定した自転車エルゴメーターにより 30 分毎に 20 分間の間欠運動を行った。呼吸機能、
20 FeNO 濃度を曝露前、曝露直後、曝露後 1、2、3、4、24 時間後に測定し、鼻腔中 NO 濃度測
21 定、EBC の採取、メサコリン吸入負荷試験、喀痰採取を曝露前、曝露 4、24 時間後に実施
22 した。ただし、健康者群、喘息患者群各 1 人で適切な喀痰試料の採取ができなかったため、
23 喀痰の解析から除外した。

24 解析の結果、清浄空気曝露と比べて O₃ 曝露により FEV₁ は健康者群で平均 6.7±2.2 (SE) %
25 (p<0.05)、喘息患者群で平均 9.3±2.3 (SE) % (p<0.005) 有意に低下した。O₃ 曝露による
26 FEV₁ の低下は曝露終了直後が最大であり、健康者群と喘息患者群で FEV₁ の最大の低下に
27 違いはみられなかった。喀痰中の好中球の割合は健康者群では O₃ 曝露 4 時間後に清浄空気
28 曝露と比べて有意に大きく増加し (p<0.05)、喘息患者群では O₃ 曝露 4、24 時間後に増加幅
29 が有意に大きくなった。(各 p<0.005, p<0.05)。好中球数は健康者群、喘息患者群ともに O₃
30 曝露 4 時間後の増加に清浄空気との有意な差が認められた (p<0.05)。好中球反応の大きさ
31 について喘息患者及び健康者の間に違いはみられなかった。喀痰中のマクロファージの割
32 合は健康者群で O₃ 曝露 4 時間後に清浄空気曝露と比べて有意に大きく低下し (p<0.05)、喘
33 息患者群では O₃ 曝露 4、24 時間後の低下に清浄空気との有意な差が認められた (各 p<0.005)。
34 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
35 サコリン反応性、呼気または鼻腔中の NO 濃度、EBC 中の亜硝酸塩濃度、喀痰上清中の IL-
36 8、TNF-α、GM-CSF はいずれの群でも O₃ 曝露による変化がなかった。

37 以上の結果から、0.200 ppm O₃ 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

1 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した。

2
3 Folinsbee and Hazucha (2000)は、O₃曝露による急性の呼吸機能への影響の有無と、その影
4 響の持続期間（経時的変化：18時間後及び42時間後）を確認することを目的として、健康
5 な成人で平均 22.1 歳の女性の非喫煙者 19 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行な
6 った。ろ過空気と 0.35 ppm の O₃に 75 分間曝露した。曝露中に間欠運動（30分運動、10分
7 休憩）を行い、分時換気量を 40 L/min とした。呼吸機能検査を曝露前、曝露中、曝露終了直
8 後、曝露終了 18 時間後及び曝露終了 42 時間後に行い、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、PEF、FIVC
9 （forced inspiratory vital capacity）、FIV_{0.5}（inspired volume during the first 0.5 s of an FIVC
10 maneuver）、PIF（peak inspiratory flow）、Raw、TGV を測定した。運動終了の間際に 2 分間マ
11 ウスピースを介して呼吸し、換気、呼吸数、V_Tを測定した。曝露前、曝露終了直後に CO₂
12 曝露を行い換気反応を調査した。また、曝露終了 1 時間後、18 時間後、42 時間後にメサコ
13 リン負荷試験を実施し、Raw を 100%増加させるメサコリン量（PC₁₀₀Raw）を求めた。その
14 結果、これまでの報告と同様、O₃曝露による呼吸機能への影響が認められ、FVC、FEV₁、
15 FEF_{25-75%}、PEF は曝露直後に有意に減少した。また、努力性の吸気系変数である FICV、FIV_{0.5}、
16 PIF も有意に減少した。Raw も O₃曝露終了直後に増加した。O₃曝露による FVC、FEV₁、
17 FEF_{25-75%}、PEF、Raw への影響は曝露終了 18 時間後にも残存した。O₃曝露終了 42 時間後
18 まで影響が残存した指標はなかった。O₃曝露 1 時間後、18 時間後の PC₁₀₀Raw は、ろ過空
19 気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
20 時間後の PC₁₀₀Raw はろ過空気曝露時と同程度にまで回復した。CO₂への曝露処置を行って
21 も特に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 O₃曝露による影響
22 はないと考えられた。結論として、O₃は典型的な急性の気道反応性変化を誘発し、換気（運
23 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。O₃
24 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
25 かった。

26
27 Foster *et al.* (2000)は、初期（1～3 時間後）及び後期（18～20 時間後）に分けられる O₃曝
28 露後の炎症性変化のうち、後期の炎症性変化に注目した。後期においては、気道内で炎症に
29 伴うタンパク質及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
30 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の反応性が高く
31 なっていることが推察される。この仮説を確認するため、平均 26.9 歳（24～32 歳）の健康
32 な男性 5 人と女性 4 人の非喫煙者 9 人に対して、22°C及び 30°Cの 2 つの気温条件下で、ろ
33 過空気と O₃を 130 分間曝露した。O₃曝露は三角波曝露であり、0.12 ppm から 0.24 ppm に
34 濃度を上げ 0.12 ppm に戻し、定常曝露の 0.175 ppm 相当の曝露とした。各曝露の順番はラ
35 ンダムとし、間隔を 10 日以上空けた。曝露中に間欠運動（運動 10 分、休憩 10 分）を行い、
36 分時換気量は平均 36.4～38.7 L/min とした。曝露前、曝露中間時点（FVC と FEV₁のみ）、曝
37 露終了 10 分後、曝露終了 18～20 時間後に FVC、FEV₁と SGaw を測定し、曝露終了 18～20

1 時間後にメサコリン負荷試験を実施し PC₅₀ (SGaw を 50%低下させるメサコリン量) を求め
2 た。

3 その結果、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
4 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
5 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に有意
6 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
7 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。

8 曝露終了 18~20 時間後の PC₅₀ は、ろ過空気曝露に比べ O₃ 曝露時の PC₅₀ は小さく、気管
9 支反応性の亢進が生じていた。22°C での O₃ 曝露の PC₅₀ はろ過空気曝露よりも 20% 小さく
10 (27 mg/ml)、30°C での O₃ 曝露の PC₅₀ はろ過空気曝露よりも 70% 小さかった (19 mg/ml)。
11 曝露終了直後にみられた呼吸機能の低下と曝露終了 18~20 時間後にみられた気管の反応性
12 の変化、あるいは FEV₁ との間に相関は認められなかった。これらの結果から、気道内の刺
13 激因子への気管の反応性は、曝露 1 日以内で顕著な変化を示し、その結果として起こる気道
14 の傷害が、大気汚染発生から 1~2 日後に呼吸器疾患の増悪が生じることの背景となってい
15 ると著者らは推察した。

16

17 Nightingale *et al.* (2000) は、健康な成人 (平均 31.1 歳±2.1) の男女の非喫煙者で、男性 6 人、
18 女性 9 人の 15 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。2 週間の間、1 日 2 回
19 の頻度でブデソニド 800 µg、もしくはプラセボを吸入し、その後 O₃ の急性曝露を行う試験
20 を、二重盲検クロスオーバー法により無作為順に 4 週間以上あけ実施した。O₃ の曝露時間
21 は 2 時間であり、曝露濃度を 0.4 ppm とした。曝露中に自転車エルゴメーターによる 30 分
22 中 20 分の間欠運動を行い、運動の強度を 50W とした。観察したエンドポイントは、呼吸機
23 能、FeNO、呼気 CO 濃度、PC₂₀ (FEV₁ を 20% 低下させるメサコリン濃度)、EBC 中亜硝酸
24 塩濃度、喀痰中細胞数、痰中炎症性サイトカイン濃度であった。呼吸機能及び FeNO、呼気
25 CO 濃度は、ブデソニドもしくはプラセボの投与開始前 (ベースライン)、O₃ 曝露前、曝露
26 終了直後から 4 時間、メサコリン負荷試験と喀痰は、ベースライン、O₃ 曝露 2 日前、曝露
27 終了 4 時間後、EBC はベースライン、曝露前、曝露終了 4 時間後に観察した。また、メサ
28 コリン負荷試験と FeNO、呼気 CO 濃度は曝露終了 24 時間後にも観察を行った。O₃ 曝露に
29 による炎症に対してブデソニド (ステロイド) 吸入が及ぼす炎症への影響について検討した。
30 FEV₁ 及び FVC は、ブデソニド吸入群、プラセボ群ともに O₃ 曝露直後に有意な減少を示し
31 たが、2 群間の有意な差は認められなかった。FeNO、呼気 CO 濃度、EBC 中硝酸塩濃度は、
32 O₃ 曝露による変化が認められなかった。気道反応性は O₃ 曝露によって僅かだが有意に増
33 加したが、2 群の有意な差は認められなかった。気道反応性は曝露終了 24 時間後にはベー
34 スラインと同程度に戻っていた。喀痰中の好中球数及び割合、MPO は O₃ 曝露によって増
35 加したが、2 群の有意な差は認められなかった。その他、リンパ球数、マクロファージ数、
36 上皮細胞、好酸球、サイトカイン濃度 (TNF-α、IL-8) など、いずれの項目においてもブデ
37 ソニド吸入による顕著な影響は認められなかった。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

Peters *et al.* (2001)は、O₃曝露により生じる気道過敏性に対し、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型喘息を既往歴として有する 7 人のボランティアで検討した。被験者は、アトピー型喘息患者の成人（平均 22 歳、19～26 歳）の非喫煙者の男性 1 人、女性 6 人だった。アポシニン+O₃曝露とプラセボ+O₃曝露を二重盲検クロスオーバーで 1 か月以上あけ曝露した。アポシニン又はプラセボは O₃曝露前に 2 回、曝露終了後に 6 回、1 時間毎に投与した。O₃の曝露時間は 2 時間であり、曝露濃度を 0.4 ppm とした。曝露中間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）を行い、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とした。曝露 36 時間前、曝露終了 16 時間後にメサコリン吸入負荷試験を行い、FEV₁を 20% 低下させるメサコリン濃度（PC₂₀）と、ベースラインからの最大低下 FEV₁（MFEV₁）を求めた。また、O₃曝露直前と曝露終了後に FEV₁を測定した。その結果、メサコリン刺激下において、プラセボ群と比較すると、アポシニンの吸入により、O₃曝露による PC₂₀ 変化量 ΔPC₂₀が低下し（気道過敏性を抑制）、ΔMFEV₁も低下した（最大気道狭窄を抑制）。O₃曝露直後の FEV₁にはアポシニンによる変化は認められなかった。これらの低下は、メサコリン刺激による気道狭窄の誘発、O₃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。

Holz *et al.* (2002)は、軽度気管支喘息患者の成人 11 人（20～53 歳、男性 6 人、女性 5 人）と、アレルギー性鼻炎患者の成人 22 人（19～48 歳、男性 16 人、女性 6 人）、合計 33 人の非喫煙者を対象として、濃度を制御した曝露実験を行なった。被験者は、少なくとも実験開始 3 か月前からコルチコステロイドの吸入はしておらず、曝露実験の 8 時間前から β₂-adrenoceptor アゴニストを吸入していなかった。皮膚 prick テスト陽性者を含み、少なくとも実験開始 3 週間前から呼吸器系の感染症には罹患していないなかった。① ろ過空気 3 時間曝露、② 0.125 ppm O₃への 3 時間曝露、③ 0.25 ppm O₃への 3 時間曝露、④ 0.125 ppm の O₃への 3 時間/日、4 日間連続曝露を行った。3 時間の曝露中に 15 分間の休憩と 15 分間の運動を交互に実施する間欠運動を行い、分時換気量を 28.6 L/min とした。被験者に対して①～④の曝露実験をランダムな順序で実施し、各曝露実験の間隔を 4 週間以上とした。曝露前、曝露直後に呼吸機能（VC、FEV₁）と FeNO を測定した。その 1 時間後にメサコリン吸入による PC₁₅FEV₁（FEV₁を 15%低下させるメサコリン濃度）を測定した。曝露終了 20 時間後にアレルギー（FEV₁を 15%低下させるアレルギー量 PD₁₅FEV₁）を投与し、その 1 時間後及び 6～7 時間後に FeNO を測定した。アレルギー投与 6～7 時間後には、喀痰誘発試験も実施した。喀痰誘発では、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 : nerve growth factor）を観察した。

曝露直後の FEV₁と VC の反応は両被験者群で類似しており、0.25 ppm への O₃曝露によりろ過空気曝露と比較して有意な低下がみられた。0.125 ppm O₃の反復曝露については、アレルギー性鼻炎患者群では FEV₁についてわずかだが有意な適応反応がみられたが、喘息患者では有意な適応反応はみられなかった。曝露後のメサコリンによる気道反応性については、アレルギー性鼻炎患者群では 0.250 ppm 曝露後の PC₁₅FEV₁がろ過空気曝露と比べ有意

1 に低下し、0.125 ppm O₃の反復曝露により PC₁₅FEV₁が初日と4日目では有意に増加した。喘
2 息患者群では PC₁₅FEV₁に有意な影響はみられなかった。

3 0.2 ppm 以上の O₃の単回曝露によって、アレルゲンへの呼吸機能の即時反応が高まると
4 いう既報に基づき、単回曝露と反復曝露で、即時型と遅発型の反応を比較した。その結果、
5 アレルゲン吸入後、即時型反応として FEV₁が20%以上低下した人数と平均 FEV₁低下率は、
6 アレルギー性鼻炎患者群では、0.25 ppm O₃の単回曝露と、0.125 ppm O₃の4日間反復曝露
7 で、ろ過空気曝露と比べて有意に増加した。しかし、喘息患者群では曝露による有意差はな
8 かった。また、遅発型反応として FEV₁が15%以上低下した被験者は、主に0.125 ppm O₃を
9 4日間反復曝露後のアレルギー性鼻炎患者でみられた。

10 喀痰中パラメーターについては、0.125 ppm O₃の4日間反復曝露後の反応が最も大きく、
11 0.25 ppm O₃の単回曝露後の反応は、0.125 ppm O₃の4日間反復曝露と概ね類似していたが、
12 ろ過空気曝露に対して統計的に有意ではなく、0.125 ppm O₃の単回曝露後の反応は反復曝露
13 後よりも弱かった。0.125 ppm O₃の4日間反復曝露後、アレルギー性鼻炎患者群及び喘息患
14 者群で喀痰中の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
15 ゼ、ヒスタミン、LDH量は、喘息患者群でのみ有意に増加した。

16 FeNOについては両被験者群を合わせて解析した結果、ベースライン時と比較して、ろ過
17 空気曝露、0.125 ppm O₃の単回及び反復曝露の終了1時間後、アレルゲン投与6~7時間後
18 に有意に上昇したが、アレルゲン投与1時間後、0.25 ppm O₃曝露では有意に上昇しなかつ
19 た。

20 これらのことから、大気中におけるピークレベルと同等の濃度の O₃の反復曝露は、ア
21 ルギー性の呼吸器疾患を持つ者に対しては、アレルゲンを吸入することで機能的・炎症的反
22 応を高める可能性があった。

23

24 Chen *et al.* (2004)は、喘息患者において気道内にアレルゲンが曝露されたときの反応（呼
25 吸機能、炎症）に O₃曝露が影響をもたらすかどうかについては、これまで実験結果が相反
26 していたところから、O₃曝露がダニアレルゲン曝露後の気道の炎症及び呼吸機能（急性気
27 管収縮反応）を増強するか判定する目的で、喘息患者の成人（18~36歳）の男性13人、女
28 性1人の非喫煙者14人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気と0.2
29 ppmのO₃を二重盲検クロスオーバーで無作為順に4週間以上の間隔を間隔を空け曝露した。
30 曝露時間は1時間であり、曝露中に自転車エルゴメーター又はトレッドミルを用いた連続
31 運動を行い、体表面積当たりの分時換気量を25 L/min/m²とした。ろ過空気曝露やO₃曝露の
32 前後に、呼吸機能（FEV₁、FVC、SRaw）の測定及び呼吸器症状に関する質問票調査を実施
33 した。曝露30分後にダニ由来アレルゲンを用いたアレルゲン負荷試験を実施し、FEV₁を
34 15%低下させるアレルゲン濃度 PC₁₅を求めた。また、アレルゲン負荷試験の6時間後に BAL
35 と PAL、気管粘膜上皮細胞のバイオプシー採取を行った。BALF と PALF 中の白血球数、白
36 血球分画、タンパク質量、サイトカイン {IL-5、IL-6、IL-8、GM-CSF、TGFβ}、ECP、MPO、
37 フィブロネクチン、気管粘膜組織内の好酸球数の顕微鏡観察測定を行った。呼吸機能（FEV₁、

1 FVC、SRaw) について、ろ過空気曝露と O₃ 曝露で有意な差はみられなかった。下気道症状
2 (吸気時の胸の痛み、胸の圧迫感、息切れ、咳、痰の生成) の症状スコアはろ過空気曝露よ
3 りも O₃ 曝露で有意に高かった。PC₁₅ はろ過空気よりも O₃ 曝露後で低値となる傾向がみら
4 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
5 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
6 増加する傾向にあったが、O₃ 及びろ過空気曝露の間で炎症に関する指標の有意な差異は認
7 められなかった。以上の結果から、この実験で用いた低濃度の O₃ 曝露では、ほとんどの喘
8 息患者の被験者で、吸入曝露されたアレルゲンに対しての炎症あるいは気管収縮反応を増
9 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
10 れる可能性が示唆された。

11

12 Kjaergaard *et al.* (2004) は、O₃ 曝露による炎症が M (最大吸気後呼気流量) / P (部分吸気後
13 呼気流量) 比に影響するか、また、酸化剤あるいは抗酸化剤の事前摂取が O₃ 曝露が引き起
14 こす結果に影響するかについて調査を行った。被験者は 21~49 歳の男女 16 人 (男性 9 人、
15 女性 7 人) であり、スクリーニングテストにより、喫煙者、健康検査不合格者、喘息及びア
16 レルギーの病歴を持つ者、皮膚プリックテスト陽性者、FEV₁ または FVC が予測値の 80%
17 以下、ヒスタミン吸入後 FEV₁ 減少が 10% 以上の者は除外した。ろ過空気または 0.300 ppm
18 O₃ の曝露前 2 週間、酸化剤 (魚油) または抗酸化剤 (マルチビタミン) を摂取し、各事前摂
19 取間には 6 週間、ろ過空気と O₃ の間には 1 週間の間隔を空けて、二重盲検、無作為な順で
20 5 時間の曝露を計 4 日実施した。曝露中、自転車エルゴメーターで換気量 2 倍となる運動を
21 15 分間行った。呼吸機能検査を曝露前及び曝露後のヒスタミン気道過敏性検査中に、mini-
22 Wright ピークフローメーターによる PEF の測定を曝露前、曝露中 5 回、曝露翌日から毎日
23 4 回ずつ 3 日間行った。ヒスタミン気道過敏性検査を曝露後、NLF、静脈血の採取を曝露前
24 後に行い、音響鼻孔計測法 Acoustic rhinometry により鼻腔の最小断面積、鼻腔体積を曝露前
25 後、運動前、運動の 2 時間後に計測した。

26 抗酸化物の指標となる TEAC は血清中では O₃ 曝露による有意な変化はなかった。NLF 中
27 では尿酸塩濃度及び TEAC について O₃ 曝露による有意な低下が認められたが事前摂取の影
28 響はなかった。NLF 中の好中球数、リンパ球数、立方体上皮細胞数、IL-1 β 、IL-8 濃度は事
29 前摂取にかかわらず O₃ の影響を受けなかった。音響鼻孔計測による鼻腔の最小断面積、体
30 積は曝露前後で有意に減少したが、O₃ 曝露や事前摂取の影響はなかった。

31 呼吸機能については、ろ過空気曝露に対し O₃ 曝露では FVC、FEV₁、PEF が有意に低下し
32 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
33 線で求めた PEF は、魚油摂取群においてのみ有意に減少し、これが事前摂取のうち唯一の
34 有意な効果であった。ピークフローメータで測定した PEF の変化には O₃ 曝露とろ過空気曝
35 露で有意な差があり (p=0.007)、運動後の影響が顕著であったが、曝露後には迅速に通常値
36 に戻った。O₃ 曝露後、ヒスタミン吸入前の 40%FVC 時、30%FVC 時の最大吸気後呼気流量
37 と部分吸気後呼気流量の比 (M/P) はろ過空気曝露と比較して有意に減少したが、事前摂取

1 による有意な差はみられなかった。

2 ヒスタミン気道過敏性検査の結果、O₃ 曝露は気道反応性を有意に亢進させなかった。ヒ
3 スタミン吸入後の40%FVC時、30%FVC時の最大吸気後呼気流量と部分吸気後呼気流量は、
4 ろ過空気曝露、O₃ 曝露にかかわらず低下したが、40%FVC 時部分吸気後呼気流量は、ビタ
5 ミン摂取群よりも魚油摂取群において大きく低下した。40%FVC 時の最大吸気後呼気流量
6 と部分吸気後呼気流量の比 (M/P) はヒスタミン吸入後に上昇し、最高用量のヒスタミン吸
7 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 M/P に影響し
8 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
9 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变化で説明可
10 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。

11
12 Urch *et al.* (2010)は、健康者 13 人と軽度喘息患者 10 人、合計 23 人を対象に CAPs 及び O₃
13 を曝露し、全身的な炎症反応に及ぼす PM_{2.5} と O₃ のそれぞれ独立した影響と、両者の複合
14 的な影響について検討した。年齢は 18~40 歳 (平均年齢 27±1 歳)、男性 11 人、女性 12 人
15 で全員非喫煙者である。すべての参加者は、曝露前少なくとも 3 週間は気道感染症に罹患し
16 ていない。喘息患者は、陽性メサコリン誘発試験で PC₂₀ ≤ 8 mg/mL だった者で、実験前ま
17 たその間、少なくとも 1 ヶ月間吸入または全身性コルチコステロイドでの治療を行ってい
18 ない。短時間作用性吸入気管支拡張剤は、曝露前夜のみ服用しなかった。健康者で PC₂₀ ≤ 8
19 mg/mL であった者は除外し、循環器疾患や糖尿病に罹患しておらず、呼吸機能 (FVC、FEV₁)
20 が予測値の 75%以上である者を対象とした。曝露の群構成は O₃ 曝露の有無の 2 群である。
21 まず O₃ 非曝露群としてはろ過空気、CAPs < 100 µg/m³、CAPs ≥ 100 µg/m³、O₃ (0.120 ppm)
22 曝露群としてはろ過空気+O₃、CAPs < 100 µg/m³+O₃、CAPs ≥ 100 µg/m³+O₃ の全部で 6 群
23 の曝露とした。CAPs < 100 µg/m³ の単独及び O₃ との複合曝露時の平均濃度は 64 µg/m³ と 68
24 µg/m³、CAPs ≥ 100 µg/m³ は 140 µg/m³ と 142 µg/m³ だった。曝露時間は 2 時間であり、2 週
25 間以上の間隔をあけて別条件の曝露を行った。なお、被験者は全ての曝露に参加しているわ
26 けではない。観察項目は、呼吸機能 (スパイロメトリー、肺容量、気道抵抗、一酸化炭素拡
27 散能力等)、喘息患者の気道反応性、曝露 3、20 時間後の喀痰の白血球数と分画、血液中サ
28 イトカイン (IL-6、TNF-α)、曝露後の 30 分間の運動テストである。その結果、CAPs ≥ 100
29 µg/m³ 単独曝露群でのみ血中 IL-6 が増加し、PM の質量濃度 (mass concentration) と有意に
30 相関していた。O₃+CAPs 曝露では、一部被験者の呼吸が浅くなり V_T が減少したため、血
31 中 IL-6 反応も減弱した可能性が考えられた。呼吸機能、喀痰中の白血球数と分画、血液中
32 の TNF-α への影響は全ての曝露群で観察されなかった。健康者と喘息患者の反応は類似し
33 ていた。PM_{2.5} 曝露によって血中 IL-6 が増加したことは、環境大気中レベルの粒子曝露が心
34 肺疾患の罹患率や死亡率と関係があるという疫学的知見を支持する証拠となった。

35
36 Que *et al.* (2011)は、人種の違う 18 ~ 35 歳の健康な非喫煙者 138 人 (男性 83 人、女性 55
37 人) に対し、O₃ 曝露実験を行い、曝露直後と曝露 1 日後の呼吸生理への影響を検討した。

1 被験者は、人種組成は白人やアフリカ系アメリカ人などであり、BMI 標準範囲、喘息を示唆
2 する肺疾患・呼吸器症状がなく、4 週間以内の呼吸器感染がない者である。プロトコルに参
3 加する 1 週間前から抗酸化ヒスタミン薬・NSAIDs、抗酸化剤、ビタミン C/E の摂取を禁
4 じた。実験 4 週以内に感染症に罹患した者、妊娠している者、現在過去喫煙者、年齢が 18
5 歳未満や 36 歳以上の者、トレッドミルで 10 分間歩行後に FEV₁ が 10%以上減少する被験
6 者は除外した (3 人)。135 人の被験者全員に対して O₃ とろ過空気を、最低でも 14 日の間隔
7 をあけて、順序を決めずに曝露するクロスオーバー試験を行った。曝露濃度は、O₃ : 0.220 ±
8 0.010 ppm で 135 分間曝露し、曝露中はトレッドミルによる歩行 15 分 (換気量は 6 ~ 8 × FVC
9 L/min) と休憩 15 分を繰返し行った。曝露直後・1 日後の呼吸機能、曝露直後のメサコリン
10 に対する気道反応性 (AHR、^{99m}Tc-DTPA 上皮透過性) を観察・測定し、FVC 及び FEV₁ の
11 変化、^{99m}Tc-DTPA 上皮透過性、AHR から影響を評価した。その結果、曝露前に対する O₃ 曝
12 露直後の変化率は各々 FEV₁ は 8.8%減少、FVC は 7.18%減少し、ろ過空気曝露に比して有
13 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ろ
14 過空気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の男性に
15 おいて最も影響が強かった。メサコリンに対する気道反応性 AHR はろ過空気曝露が
16 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
17 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、
18 O₃ 曝露後の方が半減時間が有意に短く、クリアランスは速くなった。FEV₁ 減少、AHR 増
19 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
20 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
21 とが示唆された。

22

23 Bennett *et al.* (2016)は、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
24 肥満の影響について検討した。被験者は健康な成人女性 (18~35 歳、非喫煙者) で、肥満
25 (BMI>30~40、腰囲 ≥ 35 インチ)、正常体重 (BMI<25、腰囲 ≤ 29.5 インチ) は各 19 人であ
26 った。ろ過空気と 0.4 ppm O₃ をそれぞれ 2 時間の曝露を、2 週~6 ヶ月の間隔を空けて、二
27 重盲検法によるクロスオーバー法で行った。曝露中は換気量 20~30 L/min の軽度間欠運動
28 (15 分トレッドミル運動、15 分着席安静を 4 回) を行った。呼吸パターンを曝露中に観察
29 するとともに、呼吸機能はトレーニング時、曝露前、曝露直後 (ボディプレチスモグラフィ、
30 スパイロメトリ)、曝露 20 時間後 (スパイロメトリ) に測定した。曝露直後に症状スコア
31 (15 症状を 0~4 でスコア評価した総和) を求めた。また、メサコリン反応性をトレーニン
32 グ時 (曝露、運動無し)、曝露 3 時間後に測定した。トレーニング時と曝露 4 時間後に喀痰
33 採取、曝露前、曝露 4、20 時間後に採血を行い、炎症マーカー・肥満マーカー (血漿、喀痰
34 の CRP、レプチン、アディポネクチン、IL-6、IL-1β、IL-8、TNF-α、喀痰の細胞分画) を測
35 定した。

36 肥満群、正常体重群ともに O₃ 曝露により、FVC、FEV₁、IC、SGaw はろ過空気曝露と比
37 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。

1 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
2 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 O₃ 曝露後 6 人、
3 ろ過空気曝露後 2 人で両群に差は無く、反応者の PD₂₀ (FEV₁ 低下率 20%となる用量) にも
4 差は認められなかった。呼吸パターンについて、O₃ 運動時の sigh (V_T が中央値の 2.5 倍以
5 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。O₃ 曝露後の平均総
6 症状スコアは両群ともに低く、差はなかった。O₃ 曝露中の咳回数がろ過空気よりも増加し
7 たのは正常体重群のみであった。

8 喀痰の好中球数と割合は O₃ 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
9 群において O₃ 曝露後の喀痰中の IL-6 がろ過空気曝露後よりも有意に上昇し、肥満群では O₃
10 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 O₃ 曝露
11 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
12 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
13 O₃、ろ過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。

14 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
15 ものであった。

17 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

18 Dillard *et al.* (1978) は、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
19 ミン剤摂取が与える影響を調査した。被験者は健康なカリフォルニア大学デービス校の学
20 生であり、実験 1 は 20~28 歳 (男性 5 人、女性 5 人)、実験 2 は 22~27 歳 (男性 4 人、女
21 性 1 人)、実験 3 は 20~25 歳 (男性 3 人、女性 3 人) であり、喫煙者は実験 2 及び実験 3 で
22 各 1 人であった。実験 1 : 0.3 ppm O₃、実験 2 : ろ過空気と 0.3 ppm O₃ の組み合わせ、実験
23 3 : 2 週間のビタミン剤摂取前及び摂取後 (O₃ 曝露なし) で、実験 1 は 1 時間曝露、実験 2
24 は 1 時間だが内訳は被験者により異なり被験者 11 は 1 時間 (ろ過空気、O₃)、被験者 12 は
25 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
26 →O₃ を 20 分、被験者 13、被験者 14 はろ過空気 20 分→O₃ を 40 分、被験者 15 は 1 時間 (ろ
27 過空気、O₃)、実験 3 はろ過空気 85 分曝露であった。実験 1 は自転車エルゴメーターによ
28 り 50% $\dot{V}O_{2max}$ の強度で連続運動、実験 2 の運動条件は被験者により異なり、被験者 11~
29 14 は自転車エルゴメーターにより 50% $\dot{V}O_{2max}$ の強度で連続運動、被験者 15 は自転車エル
30 ゴメーターにより 25、50、75% $\dot{V}O_{2max}$ の運動を 20 分ずつ実施、実験 3 は 5 分間安静→20
31 分ずつ 25、50、75% $\dot{V}O_{2max}$ の強度で運動→20 分間安静となっていた。実験 1 は安静時、ろ
32 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、実験 2 で
33 は安静時、運動開始から 20、40、60 分後に、実験 3 では安静時、運動開始から 20、40、60
34 分後、運動後 20 分後に呼気中ペンタンを測定した。

35 各実験群で、曝露前後に呼吸機能測定、曝露前に血液中ビタミン E 濃度、血液中脂肪酸濃
36 度測定を実施した。実験 3 ではさらに 2 週間のビタミン剤摂取後に血液中ビタミン E 濃度、
37 血液中脂肪酸濃度を測定した。

1 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
2 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
3 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
4 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
5 れなかった。

6 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
7 低下、7人がMMFRの低下を示した。RVは全10人で増加した。呼吸数は運動中45分時、
8 15分時と比べ増加し、統計的に有意であった。

9 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、深吸気時の痛み、
10 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
11 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。

12 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
13 タミンEが十分な成人にdl-a-トコフェロールを1,200IU/日を2週間投与した結果、安静時
14 及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
15 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
16 よりも高くならなかった。

17
18 Johnson *et al.* (1986)は、O₃曝露による血漿α1-プロテアーゼ阻害剤（α1-アンチトリプシ
19 ン）の不活性化の可能性について調査を行った。被験者は非喫煙者の男性21人であり、0.5
20 ppm O₃曝露群11人、ろ過空気曝露群10人に分け、それぞれ1日4時間、2日連続の曝露を
21 実施した。1日目、2日目の曝露前後及び2日目曝露の翌朝に血漿サンプルを採取し、総α1-
22 アンチトリプシン、総タンパク質、エラスターゼ阻害活性を分析した。エラスターゼ阻害活
23 性は豚膵臓由来エラスターゼ（PPE）に血漿の量を増加させながら滴定し、PPE活性率と血
24 漿量の線形近似式の切片から定めた。

25 得られたデータを用いて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
26 出の増加を示す総α1-アンチトリプシン/総タンパク質、及びα1-アンチトリプシン不活性化
27 の尺度となるエラスターゼ阻害活性/総α1-アンチトリプシンを計算した結果、O₃曝露群と
28 ろ過空気曝露群で有意な差はいずれの時点においても認められず、O₃曝露は血漿α1-アンチ
29 トリプシンの活性を有意に低下させなかった。しかし、この結果は肺におけるα1-アンチト
30 リプシンの不活性化の可能性を排除するものではない。

31
32 Seltzer *et al.* (1986)は、健康なヒトにおいて、ろ過空気またはO₃への曝露後に得られた
33 BALF中の細胞種変化を調査することによって、既報においてイヌで認められたようにヒト
34 でもO₃誘導性の気道過敏性が気道炎症と関連するか否かを検討した。被験者は23~41歳
35 の健康な非喫煙者10人（男性7人、女性3人）で、1人はアトピー性疾患の既往があった。
36 5人にろ過空気及び0.4 ppm O₃、5人にろ過空気及び0.6 ppm O₃をそれぞれ2時間、0.4 ppm
37 群には無作為な順に曝露し、曝露中は30分毎に男性100W、女性83Wの自転車エルゴメー

1 ターによる 15 分間の運動を行った。曝露前日、曝露直前、曝露終了直後、1~2 時間後にメ
2 サコリン吸入による SRaw の変化を観察し、曝露終了 3 時間後に BALF を採取し BALF 中
3 の総細胞数、上皮細胞数、好中球数、マクロファージ/単球細胞数比、リンパ球数、好酸球
4 数、アラキドン酸シクロオキシゲナーゼ及びリポキシゲナーゼ代謝物濃度を調べた。

5 解析の結果、ろ過空気曝露前後でメサコリン誘導性の気道反応性に変化はないが、0.4 ppm
6 O₃ 曝露では曝露前と比較し気道反応性はわずかだが有意に増大し、0.6 ppm O₃ では更なる
7 増大がみられた。BALF 中の細胞については、ろ過空気曝露後と比較し、O₃ 曝露後のマク
8 ロファージ/単球細胞数比の有意な低値、好中球割合の有意な高値が認められ、好中球割合の
9 増加は O₃ 曝露による気道反応性増大が大きかった被験者において特に顕著であった。また、
10 O₃ 曝露後の BALF 中 PGE₂、PGF_{2α}、TxB₂ 濃度にも、ろ過空気曝露後と比較し有意な高値が
11 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
12 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と関連すること
13 が示されるとしている。

14
15 Foster *et al.* (1987)は、都市部の大気汚染時に一般的な濃度の O₃ 曝露による気道粘液線毛
16 機能への影響を調べた。被験者は健康な男性 7 人で、平均年齢 27.2±6.0 (SD) 歳、非喫煙者
17 である。ろ過空気、0.2 ppm O₃、0.4 ppm O₃ への 2 時間の曝露をそれぞれ 3~7 日間の間隔を
18 空けて無作為な順、単盲検で実施した。^{99m}Tc 標識 Fe₂O₃ 粒子 (MMAD 4.71~4.81µm) の吸
19 入と胸部放射線画像撮影の直後に O₃ あるいはろ過空気への曝露を開始した。曝露の間、安
20 静と自転車エルゴメーターによる軽運動を 15 分ずつ交互に繰り返し、曝露開始 1 時間後に
21 曝露を中断してスパイロメーターによる呼吸機能 (FVC、FEV₁、MMF) 測定を実施した。
22 呼吸機能は曝露前、曝露終了後、曝露開始から 24 時間後にも測定した。放射線画像は粒子
23 吸入から 6 時間後まで 1 時間おきに撮影し、更に吸入から 24 時間後に撮影した。

24 解析の結果、ろ過空気曝露との比較において、0.2 ppm 及び 0.4 ppm の O₃ 曝露による末
25 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
26 おける吸入 2、4 時間後の粒子残留率及び平均粒子保持時間の有意な低値が認められた。ろ
27 過空気及び 0.2 ppm O₃ の曝露前後で呼吸機能の変化は認められなかったが、0.4 ppm O₃ 曝露
28 終了後は曝露前よりも有意に低下した (FVC:12%、MMFR:16%、FEV₁:5%の低下)。すなわ
29 ち、O₃ に対する呼吸機能の反応及び肺気道粘液線毛機能応答は濃度依存的であった。部位
30 別分析によると、遠位気道から主気管支への粘液流量は 0.2 ppm O₃ によって有意に低下し
31 た (P<0.025) 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に粘液輸送全体と
32 してはろ過空気曝露と差がなくなった。以上の結果から、ヒト粘液線毛機能は O₃ による急
33 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
34 上皮透過性が変化した結果であると思われる結論している。

35
36 Graham *et al.* (1988)は、O₃ 曝露による急性の上気道炎症の指標として NLF 中の好中球数
37 が有用であるか調査を行った。被験者は 18~35 歳の健康な男性 41 人であり、全員が非喫

1 煙者であった。スクリーニングにより、3年以内の喫煙者、喘息、アレルギー性鼻炎、心臓
2 病、慢性呼吸器疾患の病歴、最近の急性呼吸器疾患、汚染物質への広範な曝露がある者は除
3 外した。被験者をろ過空気曝露群 21人、0.5 ppm O₃曝露群 20人に無作為に分け、二重盲
4 検で1日目は午後、2日目は朝、4時間の曝露を2日連続で行った。曝露中運動は行わず、
5 両日の曝露直前、直後、2日目曝露終了から22時間後にNLF及び血液の採取を行った。2
6 日目曝露直前は、最初の曝露から16時間後であり、動物実験で血管、上皮透過性が最大と
7 なったタイミングに相当する。

8 実験開始後の感染症罹患、アレルギー歴の判明によりろ過空気曝露群、O₃曝露群、各1人
9 を除外して解析を行った結果、NLF中の好中球数はろ過空気曝露による変化はなく、0.5 ppm
10 O₃曝露群ではろ過空気曝露群と比較して1日目曝露直後で3.5倍、1日目曝露終了から16
11 時間後(2日目曝露直前)で6.5倍、2日目曝露直後で3.9倍となり、いずれも有意な増加し
12 ていた(p=0.005)。NLF中の細胞生存率はO₃曝露群とろ過空気曝露群との間、曝露前後と
13 もに有意差はなかった。NLF中全タンパク質量、末梢血中好中球数はろ過空気曝露群、O₃
14 曝露群の間、曝露前後間で有意差はなかった。

15 これらの結果から、O₃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
16 による炎症を評価するのに有用な指標であることが分かった。

17
18 Henderson *et al.* (1988)は、気道のウイルス感染の過程におけるO₃曝露による影響につい
19 て調査を行った。被験者はアトピー性の呼吸器症状がなく、ライノウイルス39型の抗体価
20 が1:2以下の健康な若い非喫煙者の男性24人とした。被験者はライノウイルス39型を点
21 鼻投与された後、ろ過空気曝露群12人とO₃曝露群12人に分割されてウイルス投与翌日か
22 ら連続5日間の曝露を受けた。1日のO₃曝露スケジュールは、0.3 ppmの濃度で9:00~12:00
23 及び14:00~17:00の6時間、0.15 ppmの濃度で12:00~14:00の2時間とした。試験中はト
24 レッドミルで軽度の間欠運動を行った。NLF採取をウイルス投与の2日前、曝露期間中(ウ
25 イルス投与1日後から5日後)、8日後、15日後、30日後に行い、静脈血採取をウイルス投
26 与の2日前、3日後、5日後、8日後、15日後、30日後に行った。鼻汁中のウイルスの抗体
27 価、アルブミン、インターフェロン濃度並びに好中球遊走、血清中の抗体濃度、抗原等に対
28 する*in vitro*でのリンパ球増殖反応、循環T-リンパ球濃度について調べた結果、O₃曝露群と
29 ろ過空気曝露群との間に有意な差は確認されなかった。この結果から、0.15~0.3 ppm程度
30 のO₃の短期曝露では、上気道におけるライノウイルス感染への免疫応答に対する悪影響は
31 ないことが示唆された。

32
33 Hatch *et al.* (1989)は、BALF中のタンパク質を測定することにより、O₃毒性の指標とする
34 ことの実現可能性を調べるため、調査を行った。健康な非喫煙者の男性10人に対して調査
35 を行った。被験者は18~35歳(平均25.4±3.5歳)であった。被験者はO₃もしくはろ過空気
36 に曝露された。O₃の曝露濃度は0.4 ppmであった。各曝露時間は2時間であり、6週間間隔
37 で2回目の曝露をダブルブラインドで行った。被験者は、曝露中、体表面積当たりの分時換

1 気量を $34.6 \pm 2.2 \text{ L/min/m}^2$ とするトレッドミルによる激しい運動を 15 分間行い、30 分間休憩
2 をとる間欠運動を行った。各曝露の 16 時間後に BAL を実施し、BALF 中のタンパク質濃度
3 について測定した。

4 O_3 曝露により BALF 中のタンパク質濃度は有意に増加した。 $(\text{O}_3 \text{ 曝露}: 145.3 \pm 23.7 \mu\text{g/mL}$ 、
5 コントロール: $88.1 \pm 4.3 \mu\text{g/mL})$ 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
6 である。

7
8 *Kehrl et al.* (1989)は、 O_3 による呼吸器上皮透過性を評価した。被験者は 20~30 歳の健康
9 な非喫煙の白人男性 16 人である。5 分間の 0.1 ppm O_3 曝露後、無作為順、二重盲検で清浄
10 空気または O_3 (0.4 ppm) を 2 週間以上の間隔を空けてクロスオーバーデザインで 2.25 時間
11 曝露した。運動条件は休憩 15 分、トレッドミルによる運動 15 分を反復する間欠運動で、換
12 気量は 35 L/min/m^2 に設定した。呼吸機能 (FVC 及び sRAW) は曝露前 (清浄空気環境)、曝
13 露後 (曝露気体。最終運動期間から 10 分以内) に測定した。自覚症状は曝露前後に質問票
14 にて調査した。分時換気量は各運動期間開始 11~12 分後に測定し、 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ 肺クリアラ
15 ンスは曝露終了 75 分後に $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ エアロゾルを 2 分間吸入し、吸入中及びその後 20 分
16 間ガンマカメラによって肺を撮影した。

17 O_3 曝露により FVC 平均値はベースライン (0.3 L) から 0.49 L (10%) 低下し、有意に関
18 連した ($p=0.007$)。また、sRaw 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 ± 0.4
19 $\text{cm H}_2\text{O} \cdot \text{sec}$) の方が清浄空気曝露後 (3.9 ± 0.4 から $4.1 \pm 0.3 \text{ cm H}_2\text{O} \cdot \text{sec}$) よりも有意に大き
20 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。

21 $^{99\text{m}}\text{Tc-DTPA}$ 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
22 く、平均値は O_3 曝露後 $1.16 \pm 0.08 \text{ \%/min}$ で空気曝露後 ($0.71 \pm 0.08 \text{ \%/min}$) と比較し 60%
23 以上大きかった ($p < 0.001$)。

24 O_3 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 O_3 曝露後、
25 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
26 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
27 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。

28
29 *Koren et al.* (1989b)は、 O_3 曝露による下気道の炎症と関連する細胞及び生化学的な変化に
30 ついて調査を行った。被験者は 18~35 歳 (平均 25.4 歳) の健康な男性 11 人であり、全員
31 が非喫煙者であった。スクリーニングにより喘息、アレルギー性鼻炎、心臓病、慢性呼吸器
32 疾患の病歴、最近の急性呼吸器疾患、汚染物質への広範な曝露がある者は除外した。曝露時
33 間は 2 時間であり、6 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気曝露、 0.40 ppm O_3 曝露を無作為な
34 順、二重盲検で実施した。曝露中、15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m^2 あたり 35 L/min
35 になるように負荷を設定したトレッドミルによる 15 分間の運動を繰り返す間欠運動を行い、
36 BAL を曝露終了から約 18 時間後の翌朝に行った。

37 O_3 曝露後にはろ過空気曝露後と比較して、BALF 中の PMN の割合は約 8.2 倍となり有意

1 に増加 ($p=0.009$) し、マクロファージの割合はわずかであるが有意に減少 ($p<0.001$) した。
2 炎症及び肺損傷と関連することが多い免疫反応性好中球エラスターゼは BALF 中で O_3 曝露
3 により 3.8 倍に増加し、BALF 中細胞におけるエラスターゼ活性は 20.6 倍となり有意に増加
4 した。また、BALF 中の U-PA は 3.6 倍に増加した。BALF 中のタンパク質、アルブミン、
5 IgG は O_3 曝露により約 2 倍に増加し、肺の血管透過性の増加が示唆された。炎症反応とし
6 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は、 O_3 曝露後において
7 ろ過空気曝露後と比較して C_{3a} は 1.7 倍に、 PGE_2 は 2 倍にそれぞれ増加したが、走化性 LTB_4
8 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、
9 BALF 中及び細胞中のいずれにおいても増加しなかった。さらに BALF 中の炎症関連分子の
10 量を評価したところ、 O_3 曝露でろ過空気と比較してフィブロネクチンは 6.4 倍、組織因子は
11 2.1 倍、第 VII 因子は 1.8 倍に増加した。これらの結果から、0.4 ppm O_3 への急性曝露により
12 下気道に損傷をもたらす可能性がある炎症細胞や可溶性因子が上昇することが示された。

13

14 Koren *et al.* (1989a)は、 O_3 のヒトへの曝露による細胞、生化学的変化、特に BALF 中の走
15 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
16 時間後に炎症を検出できるかどうかを調べた。被験者は、18~35 歳の健康な非喫煙男性 (i)
17 11 人と (ii) 10 人である。ろ過空気または O_3 ((i) では 0.4 ppm、(ii) では 0.1 ppm) に無
18 作為順に、二重盲検で 5 週間以上間隔を空けて (i) 2 時間、(ii) 7 時間曝露した。運動条件
19 は (i) では休憩 15 分と換気量 35 L/min/m² の運動 15 分を反復する間欠運動とし、(ii) では
20 換気量 40 L/min の運動 50 分と休憩 10 分を 6 回反復し、途中昼食休憩 35 分間を挟んだ。エ
21 ンドポイントは (i) FEV_1 、BALF 中の PMN、マクロファージ、リンパ球の割合、総タンパ
22 ク質、アルブミン、IgG、エラスターゼ、フィブロネクチン、 C_{3a} 、 PGE_2 、 LTB_4 、U-PA 及び
23 (ii) BALF 中 PMN であり、 FEV_1 は曝露直後に測定し、BALF は曝露 18 時間後に採取した。

24 0.4 ppm O_3 を 2 時間曝露した直後の FEV_1 はろ過空気曝露と比較し 960 ± 180 mL 低下した。
25 0.4 ppm O_3 を 2 時間曝露した 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
26 後と差が無かった ($65.7\times 10^6\pm 5.1$ vs $68.7\times 10^6\pm 7.0$)。 O_3 曝露後の BALF 中の総細胞数に対す
27 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
28 ずかながら有意に減少し ($87.3\pm 1.6\%$ vs $79.2\pm 2.3\%$)、リンパ球の割合は有意な差はなかつ
29 た。0.1 ppm O_3 を 7 時間曝露した後に採取した BALF 中の PMN の割合はろ過空気曝露後の
30 4.8 ± 1.8 倍と有意に増加したが、その他の細胞分画の差は小さかった。 O_3 曝露後とろ過空気
31 曝露後の BALF 中の PMN の割合の比は、0.4 ppm の 2 時間曝露と 0.1 ppm の 7 時間曝露で
32 有意な差があった ($p=0.006$)。したがって、0.1 ppm O_3 の 7 時間曝露では PMN の割合は増
33 加したが、その程度は 0.4 ppm O_3 の 2 時間曝露ほどではなかった。0.4 ppm O_3 を 2 時間曝露
34 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)、
35 IgG (2.25 ± 0.29 倍) はろ過空気曝露後と比較し有意に増加し、 O_3 曝露後の下気道血管透過性
36 の亢進が示された。0.4 ppm O_3 を 2 時間曝露した 18 時間後に採取した BALF 中の U-PA
37 (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)、

1 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。

2 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)
3 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。

4
5 Schelegle *et al.* (1989)は、血漿 PGF_{2α} の値が急性の O₃ 曝露による肺の炎症の指標となるか
6 否か、また、O₃ への感受性の異なる対象者群における急性の O₃ 曝露による呼吸機能低下と
7 PGF_{2α} との関連について調査を行った。以前実施した、0.35 ppm の O₃ を 1 時間曝露する実
8 験に参加した健康な男性 75 人のうち、FEV₁ の減少が 11%以下だった「非反応者群」20 人
9 及び 24%以上減少した「反応者群」20 人の合計 40 人を被験者とした。被験者となったのは
10 18~39 歳の健康な男性で、呼吸機能が正常、かつ喘息、重度のアレルギー性鼻炎の既往が
11 ない者とした。実験前 3 ヶ月以内に高大気汚染地域に居住した者はいなかった。曝露時間は
12 80 分とし、ろ過空気曝露、0.20 ppm O₃ 曝露、0.35 ppm O₃ 曝露を無作為な順に、単盲検で実
13 施した。曝露中、換気量が 50 L/min になるように負荷を設定した自転車エルゴメーターに
14 よる 40 分の連続運動を実施し、続けて 4~10 分の検査を行うサイクルを 2 回繰り返した。
15 40 分の各曝露期間の直前直後に呼吸機能検査及び採血を行い、V_T、呼吸数、分時換気量、
16 $\dot{V}O_2$ の測定及び自覚症状の記録を各曝露中に行った。

17 解析の結果、FVC、FEV₁、V_T、呼吸数、症状の重症度、症状報告数は被験者の O₃ 反応性、
18 O₃ 曝露濃度、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
19 ppm O₃ 曝露後、0.35 ppm O₃ 曝露中及び曝露後の反応に、反応者群と非反応者群で有意な差
20 があった。反応者群ではろ過空気曝露と O₃ 曝露で FVC、FEV₁、SGaw の反応に有意差があ
21 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 FEV₁、FVC において、O₃
22 曝露中と曝露後との間に有意差がみられた。血漿 PGF_{2α} は O₃ 濃度間で有意な反応差があり、
23 また、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
24 おける反応と比較して有意に上昇した。反応者群、非反応者群のいずれにおいても PGF_{2α} と
25 他の指標との間に有意な関連は認められなかった。
26 O₃ への感受性のある反応者群では、0.35 ppm の急性の曝露によって血漿 PGF_{2α} が有意に上
27 昇した。

28
29 Bascom *et al.* (1990)は、無症状のアレルギー患者における O₃ 吸入に対する上気道反応の特
30 徴、O₃ 先行曝露による抗原の鼻チャレンジへの急性反応の亢進の有無を調べることを目的
31 として、アレルギー性鼻炎罹患歴があり現在は症状が出ていない 12 人 (男性 6 人、女性 6
32 人。平均年齢 31.4±2.0 歳、喫煙状況記載なし) を、アレルギー症状の出る季節外に、安静条
33 件下でろ過空気及び 0.5 ppm O₃ を 4 時間、2 週間の間隔を空け無作為クロスオーバーで曝露
34 した。曝露後に鼻への抗原 (ブタクサまたはイネ科植物 1~1000PNU) チャレンジを 4 回
35 行った。曝露前及び曝露開始 2、4 時間後、抗原チャレンジ前後に上気道、下気道症状、く
36 しゃみの回数を記録し、曝露前後及び抗原チャレンジ前後に NLF を採取しヒスタミン及び
37 アルブミンの濃度、TAME エステラーゼ活性、総細胞数、細胞分画について調べた。

1 上気道症状総スコア、下気道症状総スコアは O₃ 曝露日にのみ有意に上昇し、上気道症状
2 総スコアは曝露前 0.9±0.5、曝露開始 2 時間後 0.9±0.3、曝露開始 4 時間後 1.8±0.6、下気道症
3 状総スコアは曝露前 0.2±0.2、曝露開始 2 時間後 0.8±0.4、曝露開始 4 時間後 2.6±0.9 であっ
4 た。ヒスタミン濃度は O₃ 曝露後よりもろ過空気曝露後が有意に高かった (O₃:4.8±1.4、ろ過
5 空気:7.3±2.1 ng/mL)。O₃ 曝露により TAME エステラーゼ活性は 3.3 倍、アルブミン濃度は
6 2.5 倍になったが、ろ過空気曝露による変化はなかった。O₃ 曝露後の個人別の TAME エステ
7 ラーゼ活性とアルブミン濃度は有意に相関した (r=0.86、p<0.005)。NLF 中の好中球数、好
8 酸球数、単核細胞数は O₃ 曝露により有意に増加したが (それぞれ 7、20、10 倍)、ろ過空気
9 曝露による変化はみられなかった。上皮細胞数はろ過空気曝露により 1/6.6 に低減するが、
10 O₃ 曝露によりわずかに増加し、ろ過空気と O₃ との差は有意であった。

11 抗原チャレンジにより、ろ過空気、O₃ のいずれの先行曝露でも上気道症状が増加したが、
12 下気道症状の有意な変化はみられなかった。ろ過空気、O₃ 先行曝露後の抗原チャレンジで
13 ヒスタミンはそれぞれ 3 倍、7.5 倍、TAME エステラーゼ活性は 9 倍、10 倍、アルブミン濃
14 度は 10 倍、12 倍に上昇した。抗原チャレンジに対する症状、NLF 中の好中球数、好酸球数、
15 単核細胞数、上皮細胞数、メディエーターの反応は、先行曝露が O₃ の場合とろ過空気の場合
16 で有意な差はなかった。

17 これらの結果から、無症状のアレルギー患者への 0.5 ppm、4 時間の O₃ 曝露により、上気
18 道炎症反応が認められるものの、抗原の鼻チャレンジに対する急性反応には変化がないこ
19 とが示された。

21 Devlin and Koren (1990)は、O₃ 急性曝露による肺の炎症や傷害に伴うマクロファージのタン
22 パク質の合成速度について調べることを目的とした。肺胞マクロファージが合成するタン
23 パク質のスペクトルの変化について二次元ゲル電気泳動法による調査を行った。被験者
24 は 18~35 歳の健康な男性 8 人で、全員が非喫煙者であった。曝露時間は 2 時間であり、6
25 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.40 ppm O₃ を無作為な順、二重盲検で曝露した。曝
26 露中、15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m² あたり 35L/min になるように設定したトレッ
27 ドミルによる 15 分間の運動を繰り返した。曝露終了から約 18 時間後に BALF を採取、細
28 胞を培養し、高分解能二次元ゲル電気泳動によって分析し、880 種のタンパク質合成の変化
29 をコンピュータ処理密度測定で定量化した。

30 O₃ 曝露後の BALF とろ過空気曝露後の BALF でマクロファージの総タンパク質合成速度
31 には有意差はみられなかった。880 種類のマクロファージタンパク質のうち 45 種類 (5.1%)
32 は O₃ 曝露後の BALF 中の細胞において合成速度が有意に増加し、78 種類 (8.8%) は合成速
33 度が有意に減少した。

34 これらの結果は、急性の O₃ 曝露によるマクロファージのタンパク質の合成速度は、タン
35 パク質の種類によって違いがあり、タンパク質のスペクトルに広範な変化を引き起こすこ
36 とが示唆された。

1 Devlin *et al.* (1990)は、健康な成人 (18~35 歳) の男性の非喫煙者 20 人を対象として濃度
2 を制御した曝露実験を行なった。被験者 10 人を、ろ過空気、0.08 ppm O₃、0.10 ppm O₃ に二
3 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。また、別の被験者 10 人をろ
4 過空気と 0.08 ppm O₃ に同様に曝露した。曝露時間は 6.6 時間とした。曝露中、自転車エル
5 ゴメーターとトレッドミルを用いた間欠運動 (運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分
6 間) を行い、分時換気量を 40 L/min とした。観察は曝露終了から 16 時間後に行い、BALF
7 を採取して、LDH 活性、PGE₂、総タンパク濃度、C3a、プラスミノゲン活性化因子活性、フ
8 イブロンectin、 α 1-アンチトリプシン、IL-6、マクロファージの貪食能を測定した。BALF
9 中の好中球数、タンパク質濃度、LDH、PGE₂、IL-6、 α 1-アンチトリプシンは、O₃ の濃度に
10 依存して増加した。また、BALF 中のマクロファージの補体結合カンジダに対する貪食能は、
11 O₃ 曝露者ではろ過空気曝露群に比べて低下していた。

12

13 Graham and Koren(1990)は、上部気道と下部気道における O₃ 曝露による細胞の変性につい
14 て検証することを目的とした。ろ過空気及び O₃ 曝露後の各被験者の NLF と BALF との細
15 胞の変性について調査した。被験者は 18~35 歳の健康な非喫煙者の男性 10 人とした。ろ
16 過空気、0.4 ppm O₃ をそれぞれ 2 時間、6 週間以上空けて、無作為順、二重盲検で曝露させ
17 た。曝露中、休憩 15 分と自転車エルゴメーターによる体表面積 1m² 当たり 35 L/min の運動
18 15 分を反復した。NLF 及び BALF は曝露前、曝露直後、曝露 18 時間後に採取し、好中球数
19 を調べた。NLF についてはアルブミン濃度、C3a、PGE₂、LTC₄、LTD₄、LTE₄、U-PA、光学
20 密度についても調べた。

21 各個人の NLF 中の好中球数は、ろ過空気曝露直後に低下したが、O₃ 曝露直後は増加し、
22 その値はろ過空気曝露直後の約 8 倍であった (ろ過空気:7.9×10⁴、O₃:61.2×10⁴。p=0.003)。
23 NLF 中の好中球数は O₃ 曝露 18 時間後も引き続き上昇し (ろ過空気:29.8±11.4×10⁴、O₃:184.2
24 ±56.2×10⁴。p<0.001)、被験者全員、O₃ に対し有意な反応を示した。

25 曝露 18 時間後の BALF から、O₃ 曝露が下部気道においても好中球数を上昇させることが
26 示された (ろ過空気:1.1±0.26×10⁶、O₃:6.6±0.66×10⁶;p<0.001)。BALF 中の好中球数は O₃ 曝
27 露後には全被験者で上昇が認められたが (4.0~10.3×10⁶)、ろ過空気曝露 18 時間後に 2.5×10⁶
28 以上の好中球数であったのは 1 人だけだった。

29 各被験者の同時点で収集した NLF と BALF を比較したところ、ろ過空気曝露 18 時間後
30 には好中球数の有意な相関が認められた (r=0.741、p=0.014)。一方、O₃ 曝露 18 時間後
31 には NLF、BALF とともに好中球数の有意な上昇は認められたが、有意な相関は認められなかつ
32 た (r=0.408、p=0.243)。

33 NLF 中、C3a、アルブミン、PGE₂、LTC₄、LTD₄、LTE₄、U-PA はいずれの時点においても
34 検出された。一方、アルブミンのみは O₃ 曝露 18 時間後に上昇が確認された (ろ過空
35 気:35.4±11.1 µg/mL、O₃:140.2±43.1 µg/mL; p=0.002)。

36 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を評
37 価するためには NLF 中の好中球数が有用であることを示された。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

Johnson *et al.* (1990)は、O₃曝露による BALF 中のプロテアーゼ阻害剤 (α1-アンチトリプシン) の機能活性、NLF 中の気管支白血球プロテアーゼ阻害剤 (BLPI) の機能的、免疫学的濃度、BALF 及び NLF 中の肥満細胞脱顆粒のマーカであるトリプターゼ濃度への影響について調査を行った。曝露時間は2時間であり、6週間以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.40 ppm O₃ を無作為な順で曝露した。曝露中、15分間の休憩と換気量が体表面積 1m² あたり 35L/ min、HR 160 回/ min になるように設定したトレッドミルによる15分間の運動を繰り返した。NLF を曝露直前、直後、曝露終了から18時間後に、BALF を曝露終了から約18時間後に採取し、NLF 中の BLPI、肥満細胞トリプターゼ、BALF 中の肥満細胞トリプターゼ、α1-アンチトリプシンについて解析した。

6人について得られた 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を解析すると、O₃曝露後の濃度はろ過空気曝露後と比べて有意に高かったが、α1-アンチトリプシン機能的活性 (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 active:immuno)、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 immuno:protein) には有意な差はなかった。この結果からは、O₃吸入が肺の α1-アンチトリプシンの不活性化につながるとの仮説は支持されなかった。

NLF 中の BLPI の解析の結果、機能的活性 (活性 BLPI と免疫 BLPI の比 active:immuno) は O₃曝露終了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 O₃曝露終了直後の低下が認められた。免疫学的濃度 (免疫 BLPI と総タンパク質の比 immuno:protein) は、O₃曝露とろ過空気曝露との差がなかった。免疫学的濃度の結果から、BLPI は O₃に反応して放出されるのではなく、O₃曝露直後の BLPI 活性低下は Koren *et al.* (1990)で認められた O₃曝露による NLF 中の好中球増加の結果と整合しており、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曝露終了直後の NLF 中でろ過空気と比べて有意に上昇し、全データの得られた5人に限定した解析では O₃曝露終了直後及び18時間後に有意な上昇がみられた。O₃曝露終了18時間後の BALF 中のトリプターゼは9人のデータを解析したところ、ろ過空気と比較し有意な上昇が認められた。これらの結果は、O₃曝露が肥満細胞脱顆粒をもたらすことを示している。

Koren *et al.* (1990)は、O₃曝露による下気道における急性炎症反応の指標として、NLF が有用であるか調査を行った。被験者は18~35歳の健康な男性10人であり、全員が非喫煙者であった。スクリーニングにより喘息、アレルギー性鼻炎、心臓疾患、慢性呼吸器疾患の病歴、最近の急性呼吸器疾患、汚染物質への広範な曝露がある者は除外した。曝露時間は2時間であり、6週間以上の間隔をあけて、ろ過空気曝露、0.40 ppm O₃曝露を無作為な順、二重盲検で実施した。曝露中、15分間の休憩と換気量が体表面積 1m² あたり 35 L/min になるように負荷を設定したトレッドミルによる15分間の運動を繰り返し、鼻腔洗浄を曝露直前、

1 直後、曝露終了から 18 時間後に、BAL を曝露終了から約 18 時間後に行った。

2 NLF 中の好中球数は O₃ 曝露終了直後、18 時間後にろ過空気曝露との比較で有意な増加を
3 示した（それぞれろ過空気曝露の 7.7 倍；p<0.003、6 倍；p<0.001）。BALF でも O₃ 曝露終了
4 18 時間後の好中球数はろ過空気曝露と比べて有意な増加を示した（6 倍；p<0.001）。NLF 中
5 の生化学的メディエーターのうち、O₃ 曝露終了 18 時間後にろ過空気と比較して有意な変化
6 があつたのは上皮細胞透過性の指標であるアルブミンのみであつた（1.5 倍；p<0.05）。肥満
7 細胞から放出されるトリプターゼは NLF 中で O₃ 曝露直後には有意に増加したが、曝露終了
8 18 時間後にはろ過空気曝露と有意な差はなかつた。急性炎症マーカーの PGE₂、C3a、U-PA
9 は O₃ 曝露終了 18 時間後の BALF 中ではろ過空気曝露と比べて有意に増加（それぞれ 2.0
10 倍、1.7 倍、3.6 倍；p<0.05）したが、NLF 中では O₃ 曝露終了直後、18 時間後ともにろ過空
11 気曝露に比し変化はなく、有意な差はなかつた。重要な抗酸化分子であると考えられる尿酸
12 は、NLF 中濃度は O₃ 曝露とろ過空気曝露の有意な差はなかつたが、BALF 中では O₃ 曝露に
13 による有意な上昇が認められた（2.2 倍；p<0.05）。

14 これらの結果から、NLF は O₃ 曝露による上気道の急性炎症反応の検出において感受性、
15 信頼性の高い手法となりうることが示唆された。さらに、曝露終了 18 時間後の好中球数、
16 アルブミン濃度は下気道の炎症反応を反映する指標となりえそうである。

17
18 McGee *et al.* (1990)は、O₃ 吸入時における、生体内の肺胞マクロファージの組織因子 mRNA、
19 第 VII 因子 mRNA の発現と制御について調査した。被験者は 18~35 歳の健康な男性 10 人
20 であり、6 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.40 ppm O₃ を無作為な順で 2 時間曝露させ
21 た。曝露中、15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m² あたり 35 L/min になるように設定した
22 トレッドミルによる 15 分間の運動を繰り返す間欠運動を行った。BALF を曝露終了から 18
23 時間後に採取した。

24 BALF から単離されたマクロファージ中の組織因子 mRNA 濃度は、O₃ 曝露後はろ過空気
25 曝露後の 2.6 倍に増加した。第 VII 因子 mRNA 濃度は 0.64 倍に減少した（7 人について解
26 析結果）。マクロファージ総数は O₃ 曝露後とろ過空気曝露後で有意な差はみられなかつた。
27 細胞遠心分離によりマクロファージ核と細胞質（cytoplasmic area）の面積比を調べた結果、
28 O₃ 曝露後にはろ過空気曝露後と比べて 24.8%増加しており、未成熟細胞の増加が示された。
29 BALF 中の組織因子活性、第 VII 因子活性及びフィブリノペプチド A 濃度は O₃ 曝露後、ろ
30 過空気曝露後の約 2 倍に増加したが、リン脂質量と BALF 量推定値には有意な変化はみら
31 れなかつた。

32 迅速に単離された非培養細胞を用いたこれらの結果は、組織因子及び第 VII 因子の mRNA
33 が肺胞マクロファージにおいて生体内で合成されることを示している。さらに O₃ 吸入によ
34 り、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
35 ド A の形成と関連して肺胞マクロファージの成熟に変化が起こることが認められた。

36
37 Devlin *et al.* (1991)は、健康な成人（18~35 歳）の男性の非喫煙者 18 人を対象として濃度

1 を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気と 0.08 ppm O₃ を二重盲検クロスオーバーで無作
2 為順に 5 週間以上あけ曝露し、10 人については追加的に、ろ過空気と 0.1 ppm O₃ を同様に
3 曝露した。曝露時間は 6.6 時間であった。曝露中に間欠運動（運動 50 分間、休憩 10 分間、
4 昼食休憩 35 分間）を行い、分時換気量を 40 L/min とした。呼吸機能と臨床症状を 1 時間毎
5 に観察し、曝露終了 16 時間後に BAL を行い、BALF 中の細胞分画、LDH、プラスミノゲン
6 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、
7 総タンパク質、フィブロネクチン、C3a、 α 1-アンチトリプシン、IL-1、TNF- α 、IL-6、肺胞マ
8 クロファージの貪食能を調べた。0.10 ppm の曝露では、BALF 中の好中球の割合、LDH、
9 PGE₂、総タンパク質、フィブロネクチン、IL-6 が有意に増加し、肺胞マクロファージの補
10 体レセプターを介した貪食能が有意に低下した。0.08 ppm の曝露では、BALF 中の好中球の
11 割合、LDH、PGE₂、IL-6、 α 1-アンチトリプシンが有意に増加し、肺胞マクロファージの補
12 レセプターを介した貪食能が有意に低下した。フィブロネクチンと総タンパク質には有意
13 な差はなかった。一方、肺胞マクロファージのスーパーオキシドアニオン生成能力には差は
14 みられなかった。

15

16 Koren *et al.* (1991)は、O₃ 曝露後の炎症変化が比較的迅速に起こるのか、ある程度の時間を
17 要するのかを調べるため、18~35 歳の健康な非喫煙者の男性 10 人に、ろ過空気及び 0.4 ppm
18 O₃ を 4 週間以上空けてそれぞれ 2 時間曝露した。曝露中、休憩 15 分とトレッドミルによる
19 体表面積 1m² あたりの分時換気量 35 L/min の運動 15 分を反復した。曝露終了 1 時間後に
20 BALF を採取し U-PA、PGE₂、総タンパク質、フィブロネクチン、組織因子、IL-6 の濃度及
21 び細胞分画について調べた。この結果を、同条件で曝露を行い曝露終了 18 時間後に BALF
22 を採取した Koren *et al.* (1989)の結果と比較した。

23 BALF 中の急性炎症マーカーである好中球の割合、炎症誘発性サイトカイン IL-6、炎症メ
24 ディエーターである PGE₂ の濃度は曝露 1 時間後の方が 18 時間後よりもそれぞれ 2.3、2.9、
25 5.7 倍高かった。一方、線維形成、線維素溶解と関連し炎症指標であるフィブロネクチン、
26 U-PA は 18 時間後の方が 1 時間後よりもそれぞれ 3.2、3.0 倍高かった。血管透過性変化を
27 示すタンパク質、フィブリン沈着と関連する組織因子は O₃ 曝露終了 1 時間後、18 時間後と
28 も、ろ過空気曝露後と比較すると上昇していたが、1 時間後と 18 時間後との間に有意差は
29 みられなかった。

30 以上の結果から、炎症指標には曝露終了 1 時間後には既に上昇が認められるものがある
31 が、肺において最大濃度に達する時間は様々であり、炎症のカスケード現象を示唆するもの
32 と考えられた。

33

34 Schelegle *et al.* (1991)は O₃ 曝露後の気道の好中球の経時的な増加率と呼吸機能低下が関連
35 を調べることを目的とした。呼吸機能低下が大きいほど好中球の増加率が高く、O₃ 曝露に
36 よる気道損傷のリスクが高くなると仮説を立てた。O₃ 曝露に対して感受性 (FEV₁ の低下率
37 を指標) が異なる 5 人を被験者とした。O₃ 曝露後の呼吸機能変化及び BALF 中の好中球の

1 経時的な増加率を調べた。

2 被験者は、健康な男性 20 人とし、0.35 ppm の O₃ を 60 L/min の連続運動下で 1 時間曝露
3 させた。曝露後の FEV₁ 低下率 <8%、8~15%、15~21%、21~28%、28%< のそれぞれから
4 各 1 人、合計 5 人を選択した。被験者はろ過空気 1 時間曝露と曝露後 1 時間以内の BALF 採
5 取、0.30 ppm の O₃ を 1 時間曝露と曝露後 1 時間以内、6 時間、24 時間のいずれかの時点で
6 の BALF 採取の計 4 回の試験を、2 週間以上の間隔を空けて無作為順、単盲検で実施した。
7 曝露中は 60 L/min の連続運動を行った。BALF 採取時に気管支鏡で気道の紅斑を観察した。
8 BALF は近位気道 (PA)、遠位気道肺胞表面 (DAAS) に分けて調べ、両者を統合した全 BALF
9 についても調べた。FVC、FEV₁、SRaw を曝露前と曝露後の BALF 採取前に測定し、曝露開
10 始から 5、15、30、45、60 分時点で HR、V_T、V_E、fR、症状 (咳、深吸気時の胸の不快感、
11 喉の違和感、息切れ、全体的な症状評価を被験者自身が 0 から 40 のスケールで評価したも
12 の) を調べた。

13 O₃ 曝露直後の FVC、FEV₁ は、ろ過空気と比較し有意に低下し (平均±SD として、FVC O₃:
14 -12.0±13.1%、ろ過空気 2.7±2.3%。FEV₁ O₃: -12.8±10.3%、ろ過空気 4.3±1.8%)、曝露 6、24
15 時間後には曝露直後より有意に低下 (FVC 6、24 時間後: 0.4±3.2%、-1.4±1.55%。FEV₁: -
16 1.1±2.1%、-1.7±2.5) し、ろ過空気との比較では有意差はみられなかった。SRaw は O₃ 曝露
17 直後には、ろ過空気と比較し有意に上昇 (O₃: 68.6±51.2%、ろ過空気: 13.6±18.6%) してい
18 いた。6 時間後には上昇していたが (35.1±42.1%)、ろ過空気との有意差はなく、24 時間後
19 には有意に低下していた (-35.2±18.2%)。これは、FEV₁、FVC とは異なる時間経過を辿った。
20 症状スコアについては、曝露直後にピークがあり、6、24 時間後と徐々に低下した。

21 気道内の紅斑の観察では、O₃ 曝露の 1 時間後に重度の紅斑が気管、主気管支、亜区域気
22 管支で認められた。6 時間後には主気管支遠位末端と亜区域気管支のみに認められ、24 時間
23 後には 1 人を除き概ね消失し亜区域気管支に残るのみであった。

24 BALF 中の総細胞数、リンパ球の割合、マクロファージの割合は、PA、DAAS、BALF 全
25 体のいずれにおいても採取時点に関わらず O₃ 曝露による有意な影響はなかった。PA、DAAS、
26 BALF 全体の好中球の割合は O₃ 曝露により有意に上昇していた。DAAS では O₃ 曝露 6、24
27 時間後の好中球の割合は、ろ過空気曝露後、O₃ 曝露 1 時間後と比較して有意に上昇 (ろ過
28 空気: 1.1±0.9、O₃ 1 時間後: 1.8±0.9、6 時間後: 4.7±1.4、24 時間後: 5.1±2.6) していた。BALF 全
29 体の好中球の割合は O₃ 曝露 6、24 時間後に有意に上昇した (6 時間後: 7.6±2.0、24 時間
30 後: 5.8±2.7)。PA では O₃ 曝露 1 時間後にはろ過空気と比較して有意に上昇し (ろ過空気: 1.1±1.1、
31 O₃ 1 時間後: 3.7±2.7)、6 時間後にピークに達し (16.5±7.0)、24 時間後にはベースラインに戻
32 る方向だった (9.2±3.4)。6 時間後の観察値は 1 時間後、24 時間後と有意に大きかった。PA
33 における好中球の割合は 6、24 時間時点で、DAAS または BALF 全体より有意に上昇して
34 いたが、DAAS における好中球は BALF 全体と比較し有意な差はみられなかった。タンパ
35 ク質については、PA において曝露 6 時間後の濃度はろ過空気曝露後、O₃ 曝露 1 時間後、24
36 時間後と比較し上昇しており、同時点の DAAS、BALF 全体と比較し有意に上昇していた。

37 O₃ 曝露直後の O₃ 誘導 FEV₁ 低下最大値と、O₃ 曝露 1、6、24 時間後の PA、DAAS におけ

1 　　る好中球反応を回帰分析した結果、有意な相関は認められなかった。FEV₁低下最大値と O₃
2 　　曝露 6 時間後の PA の好中球割合のピーク値との間には負の相関がみられた (r=0.813、
3 　　p<0.10)。

4 　　以上の結果から、急性の気道好中球増加のピークは曝露後 6~24 時間の間にあり、近位
5 　　BALF サンプルは小気道の急性炎症を BALF 全体よりもよく表していることが示された。ま
6 　　た O₃ 感受性が低い被験者の方が気道の好中球の増加率が高い可能性が示唆された。

7 　　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
8 　　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
9 　　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
10 　　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
11 　　ことを示唆している。

12
13 　　Aris *et al.* (1993b)は、O₃ が気道に損傷及び炎症を生じさせるとの仮説を検証することを目
14 　　的に研究を行った。被験者は 21~39 歳の健康な非喫煙者 18 人 (男性 14 人、女性 4 人) と
15 　　した。被検者は、心臓や肺の既往歴、実験開始前 6 週間の呼吸器系感染症罹患、1 週間以内
16 　　のテオフィリン、吸入 β アドレナリン作動薬、抗ヒスタミン剤、プロスタグランジン阻害
17 　　剤、ビタミン C、E の服用、4 時間以内のコーヒー、お茶、ホットチョコレートの飲用は無
18 　　かった。O₃ の曝露時間は 4 時間とし、18 人中 4 人は 0.20 ppm の O₃ のみ曝露、6 人はろ過空
19 　　気のみ曝露、8 人は無作為な順で 5 週間の間隔をあけて両方を単盲検で曝露した。曝露中、
20 　　トレッドミル、自転車エルゴメーターの一方または両方による分時換気量 40 L/min の運動
21 　　50 分と呼吸機能 (SRaw、FEV₁、FVC) 計測及び休憩 10 分とを反復した。呼吸機能の計測
22 　　は曝露開始前にも行った。各運動期間の開始 10、40 分時点で呼吸数 (fR)、V_T を測定し、
23 　　曝露前後に呼吸器症状、呼吸器に関連しない症状の自己評価を行った。曝露終了から 18 時
24 　　間後に BALF 及び PALF を採取し、気管支生検を行った。

25 　　O₃ 曝露とろ過空気曝露で比較した結果、曝露前後の呼吸機能 (FEV₁、FVC、sRaw) の変
26 　　化率には、各々 FEV₁ (+1.1 vs -10.2 %)、FVC (-1.0 vs -8.7 %)、sRaw (11.4 vs 37.1 %) と有
27 　　意な差 (p<0.0005) があり、O₃ 曝露により fR は有意に上昇し (11.8 vs 4.9 回/分)、V_T 低下
28 　　幅 (345 vs 125 mL) は大きくなった。また、12 の自覚症状に関するスコアは、O₃ 曝露の方
29 　　がろ過空気曝露よりも有意に高く、その要因としては呼吸器症状のスコアが高いことによ
30 　　るものであった。

31 　　PALF 中の総細胞数、好中球数、上皮細胞数、LDH 濃度、IL-8 濃度、BALF 中の好中球の
32 　　割合、LDH、総タンパク質、アルブミン、フィブロネクチン、GM-CSF、α1-アンチトリプシ
33 　　ンの濃度は O₃ 曝露後の方がろ過空気曝露後よりも高い値を示した。

34 　　個人毎の FEV₁ 低下率と BALF 中好中球の割合との間には負の相関がみられた。一方、
35 　　FEV₁ 低下率と LDH、総タンパク質、アルブミン、フィブロネクチン、IL-8、GM-CSF との
36 　　間には有意な関連はみられなかった。スパイロメトリの検査結果と炎症を反映する細胞的、
37 　　生化学的指標との相関は乏しいことが示された。気管支生検の標本からは、O₃ 曝露によっ

1 て誘導された好中球の気管支組織への浸潤が認められた。

2 以上の結果から、大気環境濃度の O₃ の吸入は健康なヒトの気道に損傷や炎症を生じさせ
3 ることが示された。

4
5 Gerrity *et al.* (1993)は、O₃ 曝露後の粘液線毛輸送の経時変化を調べた。18～35 歳の健康な
6 非喫煙者 15 人（男性 5 人、女性 10 人）を被験者として、清浄空気及び 0.40 ppm の O₃ を無
7 作為順、単盲検でそれぞれ 1 時間曝露した。曝露中は体表面積 1m² あたり 20 L/min となる
8 負荷でトレッドミルによる連続運動を行い、曝露直前と曝露終了直後、90 分後及び 24 時間
9 後に呼吸機能（FVC、FEV₁、Vtg、Raw、sRaw）及び咳の重症度に基づくスコアを調べた。
10 曝露終了 90 分後の呼吸機能測定の終了後に ^{99m}Tc ラベル Fe₂O₃ 粒子エアロゾルを吸入させ、
11 γ カメラを用いて粒子保持率を 186 分間測定し、曝露終了 24 時間後に再度測定を行い、保
12 持率推移曲線を作成して曲線下面積（AUC）及び平均保持時間（MRT）を求めた。

13 O₃ 曝露により FEV₁、FVC は有意に低下し、sRaw は有意に上昇した。曝露終了 90 分後、
14 FEV₁、FVC の回復がみられたものの依然として曝露前よりも有意に低かった一方、sRaw は
15 曝露前との差はなくなっていた。24 時間後には呼吸機能はすべて曝露前のレベルに戻って
16 いた。咳のスコアについては曝露直後に有意に上昇したが、90 分後には曝露前のレベルに
17 戻った。O₃ 曝露終了 2、3、24 時間後の全肺、気管気管支の粒子保持率はいずれも O₃ と清
18 浄空気と有意差はなく、AUC、MRT にも有意差はなかった。

19 以上の結果から、O₃ 曝露の 2～5 時間後の観察では粘液線毛クリアランスへの O₃ の影響
20 は認められなかった。

21
22 Hazbun *et al.* (1993)は、O₃ が気道における中性エンドペプチダーゼ活性を減少させ、その
23 結果、サブスタンス P のような神経ペプチドの濃度を増加させるという仮説を検証するた
24 め、調査を行った。被験者は 22～30 歳の健康な非喫煙者の男女 7 人（男性 5 人、女性 2 人）
25 である。被験者の背景因子として病歴、身体検査及び血液凝固異常を評価している。なお、
26 O₃ 曝露前 6 週間以内に上気道感染症に罹患した者はいなかった。曝露時間を 1 時間とし、
27 まずは被験者をろ過空気に曝露した。次に、平均 25 日（14～44 日）間隔を空けた後、0.25
28 ppm の O₃ に曝露した。曝露中、換気量が体表面積 1m² あたり 30 L/min になるように負荷を
29 設定した自転車エルゴメーターによる 1 時間の連続運動を行い、呼吸機能を O₃ 曝露前後に
30 測定した。また、ろ過空気、O₃ それぞれの曝露直後に AL、BALF 及び血液を採取した。AL、
31 及び BALF 中の総タンパク質を定量し、細胞分画については BALF のみ組成を調べた。な
32 お、サブスタンス P、酸化のフリーラジカル反応のマーカーである 8-epi-PGF_{2α} 及び補体フ
33 ラグメント（C3a、C5a）については、AL、BALF 及び血漿中の濃度を定量し、LTB₄ につい
34 ては BALF 中の濃度を定量した。

35 O₃ 曝露前後で FVC 及び FEV₁ はそれぞれ 10.7±1.2%、12.4±1.9%（平均±SEM）減少し、
36 O₃ 曝露後の自覚症状として、深吸気が困難との訴えがあった。BALF 中の総タンパク質濃度
37 は O₃ 曝露後にろ過空気曝露と比べて有意に増加した（p<0.05）が、AL 中の総タンパク質濃

1 度に有意差はなかった。メディエーターの分析では AL 中のサブスタンス P 及び 8-epi-PGF_{2α}
2 は O₃ 曝露によりろ過空気曝露と比べて有意に増加し (p<0.05)、サブスタンス P と 8-epi-
3 PGF_{2α}の間には有意な相関があった (r²=0.89, P<0.05)。BALF 中の C3a は O₃ 曝露後の方が
4 ろ過空気曝露後と比べて有意に高かった (p<0.05) が、C5a は BALF、AL、血漿中においても
5 も変化はなく、また、血漿中のメディエーターはいずれも変化はなかった。
6 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
7 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・活性の増
8 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。

9

10 Basha *et al.* (1994)は、アトピー性喘息患者と健康な成人 (18~45 歳、各 5 人) で、男性の
11 非喫煙者を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気曝露、O₃ 曝露をクロ
12 スオーバーで無作為順に 30 日以上あげ曝露した。曝露時間は 6 時間であり、曝露濃度を 0.2
13 ppm とした。曝露中に間欠運動 (運動 30 分間、休憩 30 分間) を行い、肺活量 (L) 当たり
14 の分時換気量を 5 L/min とした。曝露前、曝露中及び曝露終了後に呼吸機能 (FVC、IC、FEV₁、
15 FEF_{25-75%}) を、曝露終了 18 時間後に BALF 中の細胞数と細胞分画、アルブミン、炎症性サ
16 イトカイン (TNF、IL-1、IL-6、IL-8) を測定した。結果として、BALF 中の好中球数と割合、
17 IL-6、IL-8 のタンパク質レベルは、喘息患者に O₃ 曝露を行った曝露群で最も増加していた。
18 一方、BALF 中のアルブミン、TNF、IL-1 レベルは曝露群間で有意な差は認められなかった。
19 FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、FEF_{25-75%}は、いずれの被験者群、曝露気体においても曝露前後で
20 有意な変化はみられず、FEV₁ と FVC の曝露前後の変化率も同様であった。

21

22 Folinsbee *et al.* (1994)は、健康な成人 (平均 25 歳) の男性の非喫煙者 17 人を対象として
23 濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気の単回曝露と O₃ の反復曝露を無作為順に実
24 施した。O₃ の曝露濃度を 0.12 ppm とし、曝露時間は 6.6 時間/日×5 日とした。曝露中に間欠
25 運動 (運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間) を行い、分時換気量を 39 L/min とし
26 た。各曝露日の曝露前、曝露後に呼吸機能の測定と NLF の採取を行い、曝露前、曝露中、
27 曝露後に呼吸器症状を記録した。また、各曝露日の曝露終了 75 分後にメサコリン負荷試験
28 を行い、気道反応性の指標としてメサコリン吸入後の SRaw と生理食塩水エアロゾル吸入後
29 の SRaw の比を算出した。その結果、曝露 1 日目に呼吸機能 (FVC や FEV₁) の低下と呼吸
30 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ーの改善を、3 日目を以降は消失
31 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
32 露により気道反応性が亢進したが、5 人は曝露 4 日目、5 日目にはろ過空気曝露後とほぼ変
33 わらなくなった。また、被験者の 1 人は、O₃ 曝露による気道反応性の亢進がみられなかつ
34 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。NLF 中の好中球数は O₃ 曝露
35 の影響を受けなかった。0.12 ppm O₃ の長時間の反復曝露は、呼吸機能や症状の反応に適応
36 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
37 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

1 には改善しなかった。

2
3 McBride *et al.* (1994)は、喘息患者及び健康者への O₃ 曝露が上下気道における炎症的又は
4 機能的変化を引き起こすどうかを調べることを目的として、研究を実施した。被験者はメサ
5 コリン反応陽性、18~41 歳の喘息患者 10 人（男性 5 人、女性 5 人）及びメサコリン反応陰
6 性、18~35 歳の非喘息者 8 人（男性 4 人、女性 4 人）で全員が非喫煙者であった。ヘッド
7 ドーム曝露システムを用い、トレッドミルによる 30 分毎 15 分間の間欠運動下（分時換気
8 量は休憩中 7 L/min、運動中 23 L/min）でのろ過空気、0.120 ppm O₃ 及び 0.240 ppm O₃ への
9 90 分間曝露をそれぞれ 1 週間以上の間隔を空けて、二重盲検で無作為な順に実施した。呼
10 吸機能試験、鼻腔通気度検査（ポステリオール法）、鼻洗浄を曝露前、曝露終了直後（2~10
11 分後）、曝露終了 4~6 時間後、曝露終了 24 時間後に実施した。呼吸機能検査では R_T、FRC、
12 FEV₁、FVC、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} を、NLF については白血球数、上皮細胞数、メディエーター
13 （ヒスタミン、LTB₄、PAF、IL-8）の濃度を調べた。

14 解析の結果、喘息群においては、NLF 中白血球数の曝露前と比較して有意な高値 ($p<0.05$)
15 が 0.240 ppm O₃ 曝露終了直後及び 24 時間後に、上皮細胞数の有意な高値 ($p<0.05$) が 0.240
16 ppm O₃ 曝露直後に認められた。ろ過空気曝露後の NLF 中白血球の 78.9%が好中球、18.4%
17 がリンパ球で、この割合は O₃ 曝露後、有意な変化はなかった。非喘息群においては、細胞
18 数の有意な変化は認められなかった。メディエーターに関しては、曝露による変化は認めら
19 れなかったが、喘息群において、0.240 ppm O₃ 曝露後の NLF 中 IL-8 濃度と白血球数との間
20 に有意な相関 ($r=0.76$) が認められた。喘息群、非喘息群のいずれにおいても、呼吸機能、
21 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
22 ら、喘息患者は非喘息者よりも O₃ による炎症影響への感受性が高いことが示される。

23
24 Fahy *et al.* (1995)は、O₃ の急性曝露による肺の炎症への影響を解明するため、誘発喀痰の
25 分析が BALF の分析と同様に有用であるか調べた。被験者は平均年齢 30.0±5.0 歳の健康な
26 非喫煙者 10 人（男性 5 人、女性 5 人）とした。曝露試験は、ろ過空気及び 0.4 ppm O₃ への
27 2 時間の曝露を 2 週間の間隔を空けて二重盲検、無作為順に実施し、換気量が体表面積 1m²
28 当たり 25 L/min となるよう負荷を設定した自転車エルゴメーターにより、30 分毎に 15 分
29 間の間欠運動を行った。曝露前後にスパイロメーター及びプレチスモグラフィによる SRaw、
30 FEV₁、FVC、FEF_{25-75%} の測定を行い、曝露終了 4 時間後に誘導痰を採取し、総細胞数、細胞
31 分画及び痰上清中の MPO、IL-6、IL-8 及びムチン様糖タンパク質の濃度を分析した。

32 O₃ 曝露直後には SRaw の上昇、FEV₁、FVC、FEF_{25-75%} の低下が有意みられ ($p<0.05$)、軽
33 度の気管支収縮があることが示された。ろ過空気曝露後にはこれらはみられなかった。ろ過
34 空気曝露後との比較において O₃ 曝露後の痰中の総非扁平細胞数、そのうちの好中球の細胞
35 数及び割合について有意に高値を認めた。また、O₃ 曝露後の誘発喀痰上清中の MPO 濃度の
36 有意な高値が認められた。IL-6 と IL-8 は O₃ 曝露後、ろ過空気曝露と比べ高値であったが有
37 意ではなかった。ムチン様糖タンパク質は曝露間で有意な差はなかった。

1 以上の結果から、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
2 べる上で有用な非侵襲的方法となり得る。

3
4 Hiltermann *et al.* (1995)は、環境大気 O₃ ピーク濃度の翌日に呼吸器疾患入院が増加すること
5 を示す疫学研究があることから、O₃ 曝露 12 時間後のメサコリン吸入時の気道狭窄を健康
6 者、喘息患者で調査した。被験者は健康者 6 人（男性 5 人、女性 1 人、20~44 歳）と喘息
7 患者 6 人（男性 6 人、22~27 歳）であり、全員が非喫煙者である。O₃ 曝露による気道狭窄
8 とその後の経過を調査するため、全被験者がろ過空気（1 回目）、0.4 ppm O₃、ろ過空気（2
9 回目）の順で 1 週間の間隔を空け、各 2 時間の曝露を単盲検で受けた。曝露中は 15 分間の
10 休憩と換気量が体表面積 1m² 当たり 20 L/min となるよう設定した自転車エルゴメーターに
11 よる 15 分間の運動を繰り返した。FEV₁ を曝露前（ベースライン）、曝露後、サルブタモール
12 吸入後、メサコリン吸入負荷試験前に測定した。メサコリン吸入負荷試験は曝露終了 12
13 時間後に実施し、FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度 PC₂₀、メサコリン投与後の FEV₁
14 の最大低下率 MFEV₁ を推定し、その後、喀痰を採取し、細胞数の測定を実施した。

15 O₃ 曝露直後の FEV₁ は、ベースライン時と比較して健康者群で平均 15.3±3.7 (SEM) %、
16 喘息患者群で平均 15.2±4.0 (SEM) %低下した。この低下は、直後のサルブタモール吸入に
17 より回復し、メサコリン吸入試験前には FEV₁ の低下はみられなかった。ろ過空気曝露によ
18 る FEV₁ への影響はみられなかった。曝露終了 12 時間後のメサコリン吸入負荷試験では、
19 用量反応曲線は、O₃ 曝露とろ過空気曝露で有意に異なり、健康者群の方が喘息患者群より
20 も有意に大きな影響を受けた。健康者群、喘息患者群とも、O₃ 曝露後の MFEV₁ はろ過空気
21 曝露後と比較して有意に大きかった (P<0.02) が、健康者群と喘息患者群との間には有意な
22 影響の差はみられなかった。ろ過空気曝露 1 回目と 2 回目の比較では、健康者群と喘息患
23 者群ともに有意な差はみられなかった。また、PC₂₀ については、健康者群ではろ過空気曝露
24 と比較して O₃ 曝露後に有意に低下したが、喘息患者群では O₃ 曝露後とろ過空気曝露後の
25 差は有意ではなかった。喀痰中細胞については、両群において O₃ 曝露後の好中球の割合は
26 ろ過空気曝露後より有意に上昇した (P<0.02) が、O₃ 曝露 1 週間後のろ過空気曝露後には、
27 すべての変化がベースライン値に戻っていた。

28 短時間の O₃ 曝露は、健康者及び喘息患者両方において、気管支収縮刺激物質に対する気
29 道狭窄を一時的に悪化させるという本研究の結果は、環境中 O₃ 濃度と喘息による入院との
30 関連についての説明となる可能性がある。

31
32 分泌型白血球プロテアーゼ阻害物質 (SLPI) 及びエラフィン¹は肺で産生される低分子量抗
33 プロテアーゼであり、構造的に類似している。Nadziejko *et al.* (1995)は、肺洗浄液中におけ
34 るこれら 2 つの抗プロテアーゼ活性を α1-アンチトリプシンによる抗プロテアーゼ活性と判
35 別する簡易方法を開発したため、これを用いて BALF 中の SLPI 及びエラフィン活性を定量
36 した。被験者は 22~38 歳の健康な非喫煙者 23 人（男性 15 人、女性 8 人）で、5 週間の間
37 隔を置いて 0.2 ppm O₃、ろ過空気への 4 時間の曝露を単盲検、無作為の順で実施した。曝露

1 中は、換気量が体表面積 1m² あたり 25 L/min になるよう設定したトレッドミル又は自転車
2 エルゴメーターによる 50 分間の運動と 10 分間の休憩を繰り返し、曝露終了 18±2 時間後に
3 BALF を採取し、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、低分子量エ
4 ラスターゼ阻害活性、SLPI 及びエラフィンの濃度、抗プロテアーゼ活性を調べた。

5 解析の結果、BALF 中総好中球エラスターゼ阻害活性の 22±2%は低分子量好中球エラス
6 ターゼによるものであり、エラフィン活性は検出下限値未満であった。BALF における低分
7 子量抗プロテアーゼ活性のうちの 72±4%が SLPI 活性によるものであり、BALF 中の SLPI
8 濃度は概ね阻害活性に占める割合と一致することから、BALF 中の SLPI は完全に活性化し
9 ていると考えられた。

10 O₃ 曝露後、BALF 中の好中球割合はろ過空気曝露後と比較し有意に上昇し、O₃ 曝露が急
11 性の炎症反応を起こすことが示された。総エラスターゼ阻害能はろ過空気曝露後よりも平
12 均で 86±27%、タンパク質は 74±17%増加した。またろ過空気曝露及び O₃ 曝露のいずれに
13 おいても、総エラスターゼ阻害能とタンパク質量は相関していた。BALF 中のタンパク質の
14 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-アンチトリ
15 プシン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
16 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（ろ過空気曝露後
17 9.0±0.8 pmol/mL、O₃ 曝露後 7.0±0.6pmol/mL; p<0.05)。SLPI の活性は O₃ 曝露後 15 人で低下
18 し、平均 SLPI 濃度は 7±9%低下していた。SLPI の活性低下が O₃ や炎症細胞由来の酸化物
19 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
20 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。エラフ
21 イン活性は O₃ 曝露後の BALF からは検出されなかった。以上の結果から、活性 SLPI が正
22 常な成人の肺末梢部に存在し、肺被覆層の総エラスターゼ阻害能に寄与することが示され
23 た。SLPI は肺で合成され細胞内貯留するとは考えられていないため、O₃ による好中球の肺
24 末梢部短期的流入は一時的に活性 SLPI 量を低下させる可能性があり、本研究結果において
25 短期 O₃ 曝露による活性 SLPI の低下が認められたものの、更なる研究による検証が必要で
26 ある。

27
28 Peden *et al.* (1995)は、O₃ 曝露がアレルゲンへの反応に対するプライミング効果及びアレル
29 ギー性喘息患者の鼻粘膜に対する炎症作用を有するか調査を行った。被験者は 18~35 歳の
30 イエダニ抽出物に対する皮膚試験陽性の軽度喘息の男女 11 人である。全員が 5 年以上喫煙
31 がなく、アレルギー性喘息以外は正常で、実験前の薬の服用は控えた。曝露時間は 2 時間で
32 あり、4 週間以上の間隔をあけてろ過空気曝露、0.40 ppm O₃ 曝露を無作為な順、二重盲検で
33 実施した。曝露終了後に片方の鼻腔にアレルゲンを、もう片方の鼻腔に生理食塩水を噴霧し
34 アレルゲン誘発を行い、アレルゲン投与量は鼻症状のスコアが 5 を超えるまで増加させる
35 ことで決定した。鼻腔洗浄を曝露直前、アレルゲン誘発直前、アレルゲン誘発 4 時間後、18
36 時間後に行い NLF を採取し、NLF 中の細胞分画として生存細胞数、死亡細胞数、好中球、
37 好酸球を、好酸球活性化マーカーとして ECP を、メディエーターとしてアルブミン、IL-8、

1 α 1-アンチトリプシンを調べた。

2 解析の結果、症状を引き起こすアレルゲン量は統計学的に有意には達しなかったが、O₃曝
3 露後、ろ過空気曝露と比較して減少し、アレルゲンに対する鼻腔感受性の増加傾向がみられ
4 た。アレルゲン誘導性鼻炎に対する O₃のプライミング効果については、O₃曝露に続くアレ
5 ルゲン誘発の4時間後、18時間後のNLF中の流入生存細胞数がろ過空気曝露と比較して有
6 意に増加したが、死亡細胞数にはいずれの時点においてもO₃曝露とろ過空気曝露との間で
7 有意差はなかった。好中球数はO₃曝露に続く、アレルゲン誘発18時間後、ろ過空気曝露後
8 と比較して有意に増加したが、好酸球数には有意差はみられなかった。しかし、アレルゲン
9 誘発4時間後にECPは有意に増加し、O₃曝露後のアレルゲン誘発による好酸球生成物の放
10 出が増加したことが示された。メディエーターのアルブミン、 α 1-アンチトリプシンのアレ
11 ルゲン誘発後濃度はO₃曝露とろ過空気曝露の間で有意差はなかったが、IL-8はO₃曝露に
12 続くアレルゲン誘発4時間後、ろ過空気より有意に増加した。生理食塩水投与の鼻腔から回
13 収したNLFの分析による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
14 4時間後、18時間後の間の好酸球数増加はろ過空気と比較して有意に大きかった。ECPも
15 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の上昇を示
16 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
17 意な変化はなかった。 α 1-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
18 後、O₃曝露4時間後の間の増加が有意に大きく、既報(Devlin *et al.*,1991)における正常被
19 験者のBALFで観察された結果と一致している。O₃誘導性鼻腔炎症に対するアレルゲン誘
20 発の効果については、O₃曝露後のアレルゲン誘発は対照の生理食塩水投与後の変化と比較
21 して4時間後、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
22 増加したものの有意差はなかった。しかし、ECPはアレルゲン誘発4時間後に対照と比較
23 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
24 においては、アレルゲン誘発が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。

25 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、アレルゲ
26 ン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。

27
28 Weinmann *et al.* (1995b)は、O₃曝露によって生じる末梢気道機能障害とBALFにおける炎
29 症性の変化との関連の強さを調べることを目的とした調査を行った。被験者は21~29歳の
30 健康な非喫煙者8人(男性7人、女性1人)である。130分間のろ過空気曝露及び0.35 ppm
31 O₃曝露を4~54週間の間隔を空けて無作為順に実施した。曝露中、初めの2時間は30分
32 間の休憩とトレッドミルによる分時換気量がFVCの約10倍となる30分間の運動を繰り返
33 し最後の10分は休憩した。スパイロメーターによる呼吸機能検査(FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、
34 (isoV) FEF_{25-75%}、V_{max50}、V_{max75}、FRC、RV)をスクリーニング時(ベースライン)及び
35 曝露開始前、曝露終了時点、終了25分後、24時間後に行い、最後の呼吸機能検査後に気管
36 支鏡検査によるRp(末梢気道抵抗)測定とBALF、BWの採取を行った。BALFとBWにつ
37 いてそれぞれ好中球等の細胞分画、フィブリノゲン、アルブミン、PGD₂、PGE₂、PGF_{2 α} 、9 α -

1 11 β PGF₂、6-keto PGF_{1 α} 、TxB₂、キニンの濃度を調べた。
2 解析の結果、ベースラインとの比較において O₃ 曝露終了時の FVC、FEV₁ に、有意な低値
3 が認められたが、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
4 なかった。FEV₁/FVC%については 24 時間後まで有意な低下が認められ、持続的な閉塞が示
5 された。O₃ 曝露後の BALF 及び BW については、ろ過空気と比較し好中球の割合、フィブ
6 リノゲン、アルブミン、PGE₂ (BALF のみ)、PGF_{2 α} 、キニン (BALF のみ) の濃度が有意に
7 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)
8 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
9 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 については、予
10 測と異なり 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
11 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前
12 処理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がある。ろ過空気
13 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。
14 これらの結果は、O₃ 曝露期間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
15 示唆している。

16
17 Balmes *et al.* (1996)は、O₃ による呼吸機能の低下が気道の傷害や炎症を示す生化学的指標
18 と相関するという仮説を検証するために調査を行った。事前に行われた合計 81 人のろ過空
19 気と 0.2 ppm O₃ への曝露において、O₃ に対する FEV₁ の反応の大きさに基づき三分位に分
20 類した最高位である高感受性群中の 8 人 (男性 7 人、女性 1 人)、最低位である低感受性群
21 中の 12 人 (男性 7 人、女性 5 人) が被験者となった。被験者は 22~38 歳で健康、過去 1 年
22 間の喫煙は 50 本未満かつ 6 週間以内の喫煙はなかった。曝露時間は 4 時間であり、4 週間
23 以上の間隔をあけてろ過空気、0.2 ppm O₃ を単盲検で無作為の順に受けた。曝露中は、体表
24 面積 (m²) 当たりの換気量が 25 L/min となるように運動負荷を設定した自転車エルゴメー
25 ターまたはトレッドミルによる 50 分間の運動と 10 分間の測定/休憩を繰り返した。曝露前、
26 曝露中の休憩期間、曝露後に呼吸機能検査を、曝露前後に症状のスコア化を行った。また、
27 曝露終了から約 18 時間後に BALF、BAL 気管支画分、PALF を採取した。

28 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との間で統計学的に
29 有意な差があった (いずれも p < 0.001)。全被験者における SRaw 及び下気道症状は O₃ 曝
30 露前後で有意差があったが (いずれも p < 0.001)、高感受性群と低感受性群との間に有意な
31 差はなかった。PALF 中の好中球の割合 (p = 0.01)、BAL 気管支画分中の好中球の割合、総
32 タンパク質及び IL-8 の濃度 (p < 0.001、P < 0.001、p < 0.01)、BALF 中の好中球の割合、総
33 タンパク質、フィブロネクチン、GM-CSF の濃度 (p < 0.001、P < 0.001、P < 0.01、P = 0.05) に
34 ついて、O₃ とろ過空気とで曝露前後の変化に有意差があったが、高感受性群と低感受性群
35 との間に有意差はなかった。BALF 中の好中球の割合及び総タンパク質濃度と FEV₁、FVC
36 との間には有意な相関は認められなかったが、SRaw との間には有意な相関があった (r =
37 0.67、r = 0.46)。

1 以上の結果から、O₃が誘発する症状や気道の傷害、炎症はFEV₁及びFVCの低下とは相
2 関しないことが示された。

3
4 Coffey *et al.* (1996)はO₃曝露後の5-リポキシゲナーゼ代謝物の発生源としての肺胞マクロ
5 ファージの重要性について調査を行った。被験者は18~35歳の健康な11人で、全員が非喫
6 煙者であった。曝露時間は2時間であり、2週間以上あけて、ろ過空気曝露、0.4 ppm O₃曝
7 露を無作為な順で実施した。曝露中、15分間の休憩と換気量が体表面積1m²あたり30L/min
8 になるように負荷を設定した自転車エルゴメーターによる15分間の運動を繰り返した。
9 BALF採取、呼吸機能検査を曝露終了直後、曝露終了2時間後、4時間後のいずれか1回行
10 った。それぞれの人数は曝露終了直後3人、曝露終了2時間後3人、曝露終了4時間後5人
11 とした。

12 全ての被験者がO₃曝露後に咳及び呼吸困難を訴え、呼吸機能についてはO₃曝露により
13 ろ過空気と比べてFEV₁、FVCは有意に低下し、S_Rawは有意に増加した(p<0.05)。曝露直
14 後、曝露終了2時間後、4時間後の呼吸機能の間で有意差はなかったが、曝露2時間後に変
15 化が最大となり、曝露4時間後にはベースラインへ戻る傾向があった。BALF中の細胞分画
16 では、マクロファージの割合はO₃曝露4時間後に同時点のろ過空気曝露より有意(p<0.05)
17 に減少し、好中球の流入(割合)はO₃曝露直後から4時間後までろ過空気曝露と比較し有
18 意に増加した。BALF中の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
19 比べて有意に増加し、LTB₄は曝露直後、曝露2時間後で有意に増加したが、4時間後にはベ
20 ースラインに戻った。PGE₂、TxB₂はO₃曝露で変化しなかった。O₃及びろ過空気の曝露終
21 了4時間後に採取したうち4人のBALF中の肺胞マクロファージのアラキドン酸代謝を*in*
22 *vitro*で実験したところ、5-リポキシゲナーゼ代謝物はO₃曝露された肺胞マクロファージに
23 おいて、ろ過空気曝露マクロファージと比べて有意に増加したが(p<0.05)、シクロオキシ
24 ゲナーゼ代謝物には差がなかった。

25 これらの結果は、O₃曝露後の肺において5-リポキシゲナーゼ経路が活性化することを示
26 し、肺胞マクロファージが、気道炎症及び閉塞を促進するロイコトリエンの生成に関与して
27 いる可能性を示唆している。

28
29 Devlin *et al.* (1996)は、O₃曝露による肺の炎症性メディエーターの経時変化について調査
30 を行った。被験者は18~35歳の健康な男性8人、全員が非喫煙者だった。被験者のいずれ
31 も喘息、アレルギー性鼻炎、慢性呼吸器疾患、慢性心臓疾患の病歴はなかった。急性呼吸器
32 疾患の罹患歴がある者は除外、また、被験者にはタバコの煙や塗料等の物質への曝露を避け
33 るように求めた。曝露時間は2時間とし、4週間以上の間隔をあけて、ろ過空気曝露、0.40
34 ppm O₃曝露を無作為な順、二重盲検で実施した。曝露中、15分間の休憩と換気量が66L/min
35 になるように負荷を設定したトレッドミルによる15分間の運動を繰り返す間欠運動を行い、
36 BALを曝露終了から約1時間後に行った。

37 O₃曝露後は、ろ過空気曝露と比べ、BALF中の好中球の割合、総タンパク質、LDH、α1-

1 アンチトリプシン、フィブロンネクチン、PGE₂、TxB₂、IL-6、組織因子、第 VII 因子が有意に
2 増加し、総細胞数、肺胞マクロファージの割合は有意に減少した。また、O₃ 曝露後は、ろ過
3 空気曝露後と比較し BALF 中の肺胞マクロファージの酵母貪食能の低下がみられた。

4 同一の曝露条件で 18 時間後に BALF 採取を行った Koren *et al.* (1989)と比較すると、IL-6
5 及び PGE₂は曝露 18 時間後よりも曝露 1 時間後に高く、フィブロンネクチン及び t-PA は曝露
6 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。

7 これらの結果より、複数の肺の炎症性メディエーターは O₃ 曝露後 1 時間後に増加してい
8 ること、最大値に達する時間が異なるものがあること、が示された。このことは、炎症反応
9 過程は複雑であり、時間の影響を受けることから、各炎症性メディエーターの反応に適した
10 時間にサンプリングする必要がある。

11
12 Foster *et al.* (1996)は、健康な成人（平均 25.5±3.5 歳）の男性の非喫煙者（白人、気道機能
13 正常、実験中の連続 3 日間は、ビタミンサプリメント及びカフェイン飲料摂取を制限、食事
14 制限なし）10 人を対象として、ろ過空気、O₃ の順に曝露するクロスオーバー試験を行った。
15 ろ過空気曝露と O₃ 曝露の間隔を 7 日以上とした。ろ過空気又は O₃ への曝露は、130 分/日
16 で連続した 3 日間に行った。1 回の曝露において O₃ の曝露濃度を 0.250 ppm から開始し、
17 20 分間隔で 0.350、0.450、0.450、0.350、0.250 ppm と変化させ、最後に 250 ppm で 10 分曝
18 露し終了した。この曝露方法では、O₃ を 0.362 ppm の定常濃度で 130 分曝露したケースと
19 同程度の曝露量であった。曝露中に、休憩とトレッドミル運動を 10 分ごとに交互に行った。
20 運動の強さ・速さは個人に合わせて行い、換気量を累積分時換気量が FVC の約 8 倍になる
21 ように設定した。曝露 1~3 日目には曝露直前と直後と、曝露 3 日目の曝露終了 18~20 時
22 間後に T リンパ球増殖能、血清レチノール・血清 α-トコフェロール、呼吸機能 (FVC、FEV₁、
23 呼吸数、V_T) を測定した。O₃ 曝露により血清 α-トコフェロールが、ろ過空気曝露したとき
24 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
25 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、ろ過空気曝露又は曝露
26 前に比較して、O₃ 曝露 3 日目の 18~20 時間後に芽球化活性が 61%上昇した。呼吸機能で
27 は、FEV₁ と FVC は、曝露前と比較して、O₃ 曝露後に有意に減少した。O₃ 曝露による呼吸
28 パターンの変化もみられ、運動中の呼吸数は増加し、V_T は減少した。機能的指標と呼吸パ
29 ターン、生化学及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。

30
31 Hazucha *et al.* (1996)は、イブプロフェンの事前投与が O₃ 曝露による呼吸機能変化、生化学
32 的及び細胞的变化を防止するという仮説を検証するための調査を行った。被験者は 20~
33 32 歳の健康な男性 10 人であり、全員が非喫煙者であった。喘息、季節性アレルギー性鼻炎
34 の病歴、喫煙歴、最近の病気罹患、薬物使用のあるものは除外した。曝露時間は 2 時間であ
35 り、5 週間以上の間隔をあけて、抗炎症剤のイブプロフェンの事前投与を伴う 0.4 ppm O₃ 曝
36 露、プラセボ (ショ糖) の事前投与を伴う 0.4 ppm O₃ 曝露を無作為な順、二重盲検で実施し
37 た。事前投与は曝露 1 時間半前に 800mg 及び曝露開始 1 時間後に 200mg、イブプロフェン

1 またはショ糖を投与した。曝露中、15分間の休憩と換気量が体表面積 1m²あたり 30 L/min
2 になるように負荷を設定したトレッドミルによる 15分間の運動を繰り返した。BALF 採取
3 を曝露終了 40分～1時間後に行い、細胞分画、可溶性メディエーター濃度、タンパク質濃
4 度について調べた。また、呼吸機能測定を O₃曝露前のイブプロフェンまたはプラセボ投与
5 の前、曝露前後、BALF 採取の約 3時間後に行った。

6 呼吸機能については、O₃曝露前の FEV₁は事前投与がイブプロフェンの場合とプラセボの
7 場合で差が無く、O₃曝露後にはプラセボでは曝露前と比べ 17%有意に低下したがイブプロ
8 フェンでは有意な低下はなかった。SRawは O₃曝露後、曝露前と比較しプラセボ投与で 56%、
9 イブプロフェン投与で 47%有意に増加したが、プラセボとイブプロフェンとの差は有意で
10 はなかった。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
11 事前投与によりプラセボと比べ、PGE₂は 60.4%、TxB₂は 25.5%有意に減少し、BALF 中タ
12 ンパク質については、IL-6のみがイブプロフェンの事前投与により有意に減少 (45%) し
13 した。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有意
14 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。

15 以上の結果から、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
16 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、好中球の割合上
17 昇と FEV₁の反応との直接の関連は無いと考えられる。

18

19 Scannell *et al.* (1996)は、O₃曝露による呼吸機能の変化及び気道の炎症、傷害が健康者より
20 も喘息患者で大きいという仮説を検証する調査を行った。被験者は軽度の喘息患者 18人 (男
21 性 12人、女性 6人) で、平均年齢 26歳 (18～33歳) である。全員が過去 1年間の喫煙は
22 50本未満で 6週間以内の喫煙はなく、検査前から喘息薬の服用を控えた。曝露時間は 4時
23 間で、4週間以上の間隔をあけてろ過空気、0.2 ppm O₃を単盲検法で無作為順に受けた。曝
24 露中、50分間の換気量が体表面積 1m²あたり 25 L/min になるように運動負荷を設定した自
25 転車エルゴメーターまたはトレッドミルによる運動と 10分間の測定/休憩を繰り返した。曝
26 露前、曝露中の各休憩期間、曝露後に呼吸機能検査を行い、曝露前後に症状を調査しスコア
27 化した。また、曝露終了から約 18時間後に BALF、BAL 気管支画分 (Bronchial fraction)、
28 PALF を採取し、総細胞数、細胞分画、総タンパク質や LDH 等の生化学成分の濃度を調べ
29 た。

30 O₃曝露により FEV₁、FVC は有意に低下 (p<0.04)、SRaw (p<0.04) 及び下気道症状スコ
31 ア (p<0.001) は有意に増加した。O₃曝露後の PALF 中の好中球の割合 (p<0.01)、BAL 気
32 管支画分の好中球の割合 (p<0.001)、総タンパク質、IL-8 の濃度 (p<0.05, p<0.01)、BALF
33 中の好中球の割合 (p<0.001)、総タンパク質、LDH、フィブロンectin、IL-8、GM-CSF、
34 MPO の濃度 (p<0.01, p<0.01, p<0.001, p<0.05, p<0.01, p<0.001) はろ過空気曝露後の値と
35 比較して有意に上昇した。

36 同じプロトコルによる Balmes *et al.* (1996)及び Aris *et al.* (1995)の健康な被験者合計 81人
37 の呼吸機能、症状に関する結果と比較すると、運動による気管支収縮の影響の調整後、健康

1 な被験者と喘息被験者の間で 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
2 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 (p<0.13)。対
3 照的に、炎症関連のエンドポイントである BALF 中の好中球の割合、総タンパク質濃度の
4 O₃ 曝露による上昇について過空気曝露による変化を調整し健康な被験者 20 人と比較す
5 ると、喘息被験者の方が有意に大きかった (p<0.05)。

6
7 Devlin *et al.* (1997)は、健康な成人男性 16 人 (直近 2 年以上非喫煙) を対象とした過空
8 気と O₃ のクロスオーバー反復曝露試験を行った。曝露時間は 2 時間/日、5 日間の反復曝露
9 を行い、さらに、被験者の半数は 10 日後、残り半数は 20 日後に単回の 2 時間曝露を行っ
10 た。O₃ の曝露濃度を 0.4 ppm とした。曝露中に間欠運動 (運動 15 分間、休憩 15 分間) を行
11 い、分時換気量を 60 L/min とした。反復曝露 5 日目の曝露終了 1 時間後と 10 日後又は 20
12 日後に行った単回曝露の 1 時間後に BALF を採取した。肺炎症、炎症性サイトカインの肺
13 内レベルとして BALF 中の LDH 活性、t-PA 活性、エラスターゼ活性、IL-6、IL-8、PGE₂ レ
14 ベル、総タンパク質量、フィブロネクチン、α1-アンチトリプシンレベル、グルタチオンや
15 尿酸塩、アスコルビン酸などの抗酸化作用の指標、BALF 細胞の酸化バースト、マクロファ
16 ージ貪食能等を調べた。また、類似の条件で単回曝露を行った Devlin *et al.* (1996)のデータ
17 と比較した。

18 O₃ の 5 日間の反復曝露により、Devlin *et al.* (1996)の単回曝露で認められた肺炎症やそれ
19 に関連する幾つかのメディエーターの増強 (PMN の割合、IL-6、PGE₂、エラスターゼ、フ
20 イブロネクチンの増加) は軽減した。O₃ 曝露による BALF 中の生存細胞数の減少、マクロ
21 フェージ貪食能の低下も軽減した。一方、LDH、IL-8、総タンパク質、α1-アンチトリプシン、
22 上皮細胞率の増加は軽減されなかった。10 日又は 20 日後の再曝露では、一部のメディエ
23 ター (PMN の割合、IL-6、PGE₂、フィブロネクチン、生存細胞数) は、単回曝露後と同程
24 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
25 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。一方、総タンパク質、α1-
26 アンチトリプシンは 10 日又は 20 日後の再曝露では単回曝露後とは異なり増加しなかった。

27 O₃ の単回曝露にみられた炎症細胞及び関連メディエーターの増加について、その多くは、
28 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
29 の適応反応と類似していた。しかし、細胞傷害のマーカー (上皮細胞、LDH、総タンパク質
30 の増加) 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
31 が考えられた。

32
33 環境中の濃度であっても O₃ への短期的な曝露により好中球性の気管支炎が起こりうるこ
34 とが知られている。そこで、Krishna *et al.* (1997a)は、O₃ 曝露による気道における炎症細胞
35 の動員の初期段階で何が起きているか明らかにするために調査を行った。被験者は平均
36 年齢 27.9 歳の健康な男女 12 人 (男性 9 人、女性 3 人) であり、全員が非喫煙者、かつ喘息
37 または他の肺疾患の病歴、実験前少なくとも 6 週間の気道感染症罹患がなく正常な呼吸機

1 能を有していた。曝露時間は2時間であり、3週間以上の間隔をあけて、ろ過空気曝露、0.12
2 ppm O₃ 曝露を無作為な順、単盲検で実施した。曝露中、換気量が体表面積 1m² あたり 20
3 L/min になるように設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動と 15 分間の休憩と
4 を繰り返した。呼吸機能検査をろ過空気及び O₃ の曝露前、曝露終了直後に行い、曝露終了
5 から 1.5 時間後に BW、BALF、及び気管支生検検体を採取し、BW 及び BALF 中の総タン
6 パク質、アルブミン、細胞数の測定を行った。また、気管支生検検体は免疫染色法によって
7 好中球、肥満細胞、総 T 細胞 (CD3)、T 細胞サブセット (CD8)、及び白血球内皮接着分子
8 (VCAM-1、ICAM-1、E-セレクトリン、P-セレクトリン) について調べた。

9 O₃ 曝露とろ過空気曝露との間で、呼吸機能 (FEV₁、FVC) に有意な差は認められなかつ
10 た。また、BW 及び BALF 中の炎症を示す指標についても有意な差は認められなかった。定
11 量に適さない 1 検体を除く 11 の生検検体においては、炎症細胞数及び VCAM-1、E-セレクト
12 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
13 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
14 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
15 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。

16
17 Krishna *et al.* (1997b) は O₃ 曝露によって気管支上皮が傷害を受け、上皮下層における感覚
18 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
19 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を行った。被験
20 者は平均年齢 27.6 歳の健康な男女 12 人 (男性 10 人、女性 2 人) であり、全員が非喫煙者
21 であった。アレルギー症状または喘息の罹患歴、実験前少なくとも 6 週間の気道感染症罹
22 患、3 週間以内の抗酸化剤補給剤、抗炎症剤または抗ヒスタミン剤の投与はなかった。曝露
23 時間は 2 時間であり、ろ過空気曝露及び 0.2 ppm O₃ 曝露を 6 週間以上の間隔を空けて被験
24 者を無作為に割り付け、二重盲検で実施した。曝露中、換気量が 30 L/min になるように設
25 定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動と 15 分間の休憩とを繰り返した。曝露
26 終了から 6 時間後に BALF 及び気管支生検検体を採取した。また、呼吸機能検査は、曝露前
27 と曝露終了 15 分後に行った。

28 被験者 12 人中適切に検体を得られた 8 人について最終的な解析に使用した。BALF 中の
29 PMN (p=0.07) と線毛上皮細胞 (p=0.05) の割合は、曝露によりろ過空気と比べて増加傾
30 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
31 過空気と比較して有意に減少したが (p < 0.05)、CGRP と PGP 9.5 の免疫反応性、好中球 -
32 エラスターゼ陽性細胞については 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。
33 呼吸機能検査では、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つ
34 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
35 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。

36 これらの結果は、0.2 ppm の 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
37 刺激してサブスタンス P を気道に放出することを示している。サブスタンス P の放出は、

1 気管支収縮及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。

2
3 Liu *et al.* (1997)は、健康な成人（18～34歳）の非喫煙者の男性9人と女性7人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。喘息、アレルギー性鼻炎、心疾患、慢性呼吸器疾患、急性呼吸器疾患の既往がある人、過度の大気汚染曝露の経験のある人、メサコリンのチャレンジレスポンスが陽性（PC₂₀ ≤ 8.0 mg/ml）の人は対象から除外した。被験者は、曝露開始30分前にアセチルサリチル酸（ASA）975 mg 又はプラセボを経口投与した上でろ過空気またはO₃曝露を受けた。曝露は、(1) プラセボ+ろ過空気曝露、(2) プラセボ+0.12 ppm O₃曝露、(3) プラセボ+0.4 ppm O₃曝露、(4) ASA+ろ過空気曝露、(5) ASA+0.12 ppm O₃曝露、(6) ASA+0.4 ppm O₃曝露の6種類であり、全員が前の曝露実験から2週間空けて(1)～(6)の曝露を受けた。曝露時間は2時間であり、曝露中、45 L/minの分時換気量で、15分間安静、15分間自転車エルゴメーターを用いた間欠運動を行った。曝露前、曝露開始30分、60分、90分後、曝露終了時に呼吸機能（FVC、FEV₁、FEF_{50%}、FEF_{75%}）を測定し、曝露前及び曝露終了後にRaw、PEFR、一酸化炭素拡散能力を測定した。曝露前及び曝露中の症状を記録した。また、経口投与から3時間後（曝露終了30分後）に採血を行い、サリチル酸の水酸化物である2,3-DHBA（2,3-ヒドロキシ安息香酸）と2,5-DHBAの血漿濃度を調査した。ろ過空気に比べ、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。ろ過空気に比べ、0.12 ppmと0.4 ppmの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標準化したサリチル酸水酸化の間には有意な相関があった。この結果は、O₃曝露が、生体内でのヒドロキシルラジカル生成を引き起こす、強力な反応型エージェントであ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曝露に関する高感度バイオマーカーとして使用し得る。

25
26 Peden *et al.* (1997)は、O₃曝露が喘息患者の下気道における好酸球性の炎症を誘発するか確認することを目的として、喘息患者に対する濃度をコントロールしたO₃曝露実験を実施した。疫学研究では、大気中のO₃濃度が高くなると喘息罹患率が増加することが示唆されている。喘息は気道炎症によって特徴づけられており、気道刺激物に対する感受性が増すならば、喘息患者は、O₃の影響に特に敏感になると推測されているためである。

31 チリダニ感受性を有する喘息患者8人（年齢、性別、喫煙状況記載なし）を被験者として、
32 間欠運動下（25分間のトレッドミル運動、25分間の自転車エルゴメーター運動、10分安静
33 の繰り返し、分時換気量25 L/min）で、ろ過空気と0.16 ppmのO₃を、4週間の間隔を空けて、
34 それぞれ7.6時間曝露する二重盲検法を用いたランダム化比較試験を行った。曝露の前
35 後に呼吸機能（FVC、FEV₁）を測定した。曝露終了18時間後に気管支鏡検査を行ってILF
36 （BALFの最初の回収液20 mL）とBALFを採取し、細胞数、細胞分画、ECP、IL-5、IL-6、
37 IL-8、IL-10、RANTES（regulated on activation, normal T cell expressed and secreted:ランテス、

1 血小板や T 細胞由来の好酸球走化性物質)、フィブリノネクチン、LDH、総タンパク濃度を
2 観察した。その結果、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
3 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
4 好酸球と好中球には相関関係はみられなかった。さらに、FVC (-9.2%) と FEV₁ (-13.6%)
5 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
6 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 の低下率との間にはほ
7 ぼ有意な相関関係 (r=-0.69, n=7) がみられた。本研究において、アレルギーを持つ喘息
8 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。

9

10 Torres *et al.* (1997)は、O₃に対する呼吸機能の反応性や喫煙が、気道炎症への感受性と関係
11 しているかについて調査を行った。18~40 歳の健康な 90 人に対してスクリーニングとして
12 0.22 ppm O₃ を 4 時間曝露し、O₃曝露前からの FEV₁ の低下が 15%以上の者を「反応者」、5%
13 以下の者を「非反応者」として非喫煙-非反応者 (12 人)、非喫煙-反応者 (13 人)、喫煙者
14 (13 人、うち 2 人が反応者) の 3 グループ、合計 38 人 (男性 31 人、女性 7 人) を被検者
15 とした。喫煙者は曝露中には喫煙できなかったが、曝露前の喫煙を控えるようには指示され
16 なかった。曝露時間は 4 時間で、それぞれ 3 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気曝露を 1
17 回、0.22 ppm O₃ 曝露を 2 回、計 3 回の曝露を二重盲検で無作為な順に受けた。曝露中、換
18 気量が体表面積 1m²あたり 25 L/min になるように負荷を設定した自転車エルゴメーターに
19 より 30 分毎に 20 分間の間欠運動を行ったところ、分時換気量の平均値は非喫煙者で 39.4
20 ~45.3 L/min、喫煙者で 42.6~45.6 L/min であった。BALF、NLF の採取を、被験者の半分は
21 ろ過空気曝露の直後、残りは曝露終了の 18 時間後に行い、さらに、2 回中一方の O₃曝露の
22 直後、他方の O₃曝露の 18 時間後にも行った。

23 BALF 中の BW、肺胞洗浄液ともにすべての被験者グループで、総細胞数は O₃曝露の直
24 後には減少したが、18 時間後には増加した。喫煙者では 18 時間後の総細胞数はろ過空気曝
25 露後より少なかったが、非喫煙者ではろ過空気曝露後よりも多くなっており喫煙者とは有
26 意に異なっていた。PMN 数は、FEV₁ の反応の大きさによらずすべての被験者グループで O₃
27 曝露後、増加が進み、O₃曝露 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。炎
28 症性サイトカインについては、ろ過空気と比較して O₃曝露直後の IL-6 は 10 倍、IL-8 は 2
29 倍の増加であり、18 時間後にはベースライン値に戻った。O₃曝露 18 時間後の PMN 数を従
30 属変数とし、O₃曝露後の IL-6 及び IL-8 変化を独立変数とした共分散分析を行ったところ、
31 IL-6 及び IL-8 の O₃曝露直後の増加は、PMN 数の O₃曝露 18 時間後の増加と有意に相関し
32 た (p=0.002,p=0.007)。独立変数を年齢、性別、メサコリン反応性、アレルギー歴、被験者
33 グループとすると、被験者グループは PMN 数の増加と辛うじて関連したが (p=0.045)、こ
34 れはろ過空気曝露後の喫煙者における PMN 数の上昇を反映していると考えられ、この結果
35 から、O₃曝露による気道炎症は、喫煙または O₃への気道反応性とは無関係であると結論付
36 けた。PMN 数増加と曝露中の症状との相関は認められなかった。NLF 中の PMN 数につい
37 ては、O₃曝露とは独立しており、グループ間で有意な差はみられず、BALF 中の PMN 数と

1 の相関も認められなかった。

2
3 Christian *et al.* (1998)は、健康な成人で平均 29.1 歳 (23~37 歳) の非喫煙者 15 人 (男性 9
4 人、女性 6 人) を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。曝露時間 4 時間の単回曝
5 露と、4 時間/日を 4 日間繰り返す反復曝露を無作為順に 4 週間以上あけ実施した。O₃ の曝
6 露濃度を 0.2 ppm とした。曝露中に間欠運動 (運動 30 分間、休憩 30 分間) を行い、体表面
7 積当たりの分時換気量を 25 L/min/m² とした。呼吸機能として SRaw、FVC、FEV₁ を曝露前、
8 曝露終了後、曝露終了約 20 時間後に測定した。症状を曝露前、曝露終了後に調査した。ま
9 た、単回曝露及び反復曝露終了約 20 時間後に気道鏡検査を実施し、BF (BALF 気管支画分)
10 及び BALF に含まれる全白血球数、マクロファージ、好中球、総タンパク質、LDH、フィブ
11 ロネクチン、IL-6、IL-8、GM-CSF を測定した。単回 O₃ 曝露により惹起された呼吸機能の
12 低下 (FEV₁、FVC)、sRaw の増加、肺炎症の程度は、4 日間の O₃ 反復曝露では軽減した。
13 FEV₁、FVC は 4 日間の反復曝露では、曝露 1~3 日目は当日の曝露前に比べ有意に低下した
14 が、曝露 4 日目の低下は有意ではなかった。SRaw は曝露 1~3 日目に増加したが有意では
15 なかった。症状についても、曝露 1~2 日目の下気道部の症状スコア (胸部不快感または胸
16 部圧迫感、深吸気時の胸痛、咳、痰または痰の生成、息切れ、喘鳴) は曝露 3~4 日目と比
17 べ有意に高かった。O₃ の単回曝露後と 4 日間の反復曝露後の肺炎症の指標について比較す
18 ると、BF では好中球数とフィブロネクチン濃度が単回曝露と比べ反復曝露後に有意に減少
19 し、マクロファージ数が増加した (好中球の割合は単回 35.7±4.3%に対し反復 25.3±4.4%、
20 フィブロネクチン濃度は単回 351.1±82.7 ng/ml に対し反復 204.8±55.7 ng/ml)。BALF では、
21 総細胞数、好中球数、フィブロネクチン濃度と IL-6 濃度が、それぞれ単回曝露後と比べ反
22 復曝露後に有意に減少し、マクロファージ数が増加した (好中球の割合は単回 16.4±3.0%に
23 対し反復 7.6±1.3%、フィブロネクチン濃度は単回 364.3±65.1 ng/ml に対し反復 205.7±51.1
24 ng/ml、IL-6 濃度は単回 3.6±0.6 pg/ml に対し反復 2.26±0.3 pg/ml)。O₃ の反復曝露では、近位
25 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。

26
27 Hamilton *et al.* (1998)は、人志願者を対象とした O₃ の吸入曝露による肺細胞への急性影響
28 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。
29 被験者は 4 人の健康な非喫煙者 (22~30 歳) である。14~44 日の間隔をあけて、ろ過空気
30 曝露及び 0.4 ppm O₃ の 1 時間曝露を無作為な順に実施した。曝露中、換気量が 30 L/min/m²
31 となるよう自転車エルゴメーターで運動負荷を連続して行った。曝露 6 時間後、AL、BALF
32 を採取して、AL 中細胞のアポトーシス、BALF 中細胞のアポトーシス、細胞分画、ウェス
33 タンブロット法による HNE タンパク付加体 (32-kDa タンパク付加体)、ストレスタンパク
34 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
35 ーゼ-1、フェリチン) の測定が行われた。

36 O₃ 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
37 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

1 タンパク質及びフェリチン増加が認められ、*in vitro* での肺胞マクロファージへの HNE 曝露
2 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。AL 中の肺細胞においてアポトー
3 シス性細胞傷害が認められたが、BALF 中の細胞については O₃ とろ過空気では有意な差はみ
4 られなかった。*in vitro* 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
5 た。

6 ヒトへの O₃ 曝露は肺細胞にストレス反応及びアポトーシスを誘導することが示された。
7 O₃ 曝露後に 32-kDaHNE タンパク付加体が検出され、O₃ 曝露後に HNE が産生することが確
8 認された。これらの O₃ 曝露後の反応は *in vitro* での HNE 曝露でも認められ、反応性アルデ
9 ヒドが O₃ 曝露の生物学的影響を仲介している可能性を示していた。

10

11 Krishna *et al.* (1998)は、O₃ 曝露による好中球誘導のメカニズム、急性炎症反応における T
12 細胞の役割について調査を行った。被験者は平均年齢 27.6±6.2 歳 (±SD) の健康な男女 12
13 人 (男性 10 人、女性 2 人) であり、全員が非喫煙者であった。アレルギー症状または喘息
14 の既往歴はなく、実験前少なくとも 6 週間の気道感染の罹患はなく、抗炎症薬、抗ヒスタミ
15 ン薬の服用または抗酸化作用栄養補助食品の摂取はなかった。曝露時間は 2 時間であり、ろ
16 過空気曝露、0.2 ppm O₃ 曝露を無作化二重盲検クロスオーバー方式で実施した。曝露中、15
17 分間の休憩と換気量が 30 L/min になるように設定した自転車エルゴメーターによる運動を
18 15 分繰り返し、曝露終了から 6 時間後に BALF 及び気管支粘膜検体を採取し、BALF 中の
19 細胞分画、可溶性メディエーターを、検体中の炎症マーカーを調べた。また、フローサイト
20 メトリーにより BALF 中の T リンパ球について調べた。

21 調査を完了できなかった 3 人のデータを除外した解析の結果、O₃ 曝露後の BALF 中マク
22 ロファージの相互変化に伴う好中球及び上皮細胞の割合が、ろ過空気曝露の約 3 倍となっ
23 た (p=0.07, p<0.05)。可溶性メディエーターでは、BALF 中の IL-8 (p=0.01) が 4 倍、Gro-
24 α (p=0.05) が 1.8 倍増加し、総タンパク質 (p=0.058) が増加傾向を示した。O₃ 曝露後の BALF
25 中の好中球の割合と Gro-α (r=0.80,p=0.015) 及び、好中球の割合と IL-8 (r=0.71,p=0.047) と
26 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 (p =
27 0.05)、活性化 CD4+T 細胞 (p=0.01) 及び活性化 CD8+T 細胞 (p=0.04) の割合が有意に減
28 少し、CD3+の BALF 中比率の低下傾向 (p=0.09) がみられた。気管支粘膜検体中の炎症マ
29 ーカーについては O₃ 曝露とろ過空気曝露との間で有意な差はなかった。

30 これらの結果により、O₃ 曝露は末梢気道において好中球遊走を誘発したが、近位気道に
31 において明らかな炎症反応は引き起こさなかったことが示された。この反応は少なくとも部
32 分的には IL-8 と Gro-α によって媒介されるようである。更に、O₃ 曝露は T 細胞サブセット
33 及び活性化に影響したが、その重要性については不明確である。これらの知見は、中濃度か
34 ら高濃度の O₃ が気道炎症を誘発することを確認し、喘息や他の関連気道疾患において説明
35 される炎症応答とは異なるパターンを示した。

36

37 Blomberg *et al.* (1999)は、O₃ 曝露による気道の炎症や酸化傷害の早期のマーカーを明らか

1 にすることを目的とした。同時に、これらが O₃ 曝露直後の呼吸機能の低下と関連する、あ
2 るいは反対に呼吸機能の低下所見から O₃ 曝露を予測できるか検証した。被験者は 20～31 歳
3 の健康な非喫煙者 13 人（男性 8 人、女性 5 人）とした。曝露時間は 2 時間とし、0.20 ppm
4 の O₃ 曝露とろ過空気曝露を 3 週間以上の間隔を空けて、単盲検で無作為順に行った。自転
5 車エルゴメーターによる 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返す間欠運動を行い、O₃ 曝
6 露中は、換気量が体表面積 1 m² 当たり 20 L/min になるように設定した。

7 呼吸機能検査の曝露前と曝露直後の結果は、ろ過空気曝露に比し、O₃ 曝露によって、FVC、
8 FEV₁、FEF_{25-75%}、FEF_{50%TLC}、FEF_{60%TLC}、AUC（曲線下面積）が有意に低下した。また、
9 曝露の 1.5 時間後の気管支生検標本、BW 及び BALF の結果は、O₃ 曝露による血管内皮にお
10 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
11 パ球数の減少が確認された。BALF については、O₃ 曝露によって、気道のマクロファージの
12 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
13 しており活性化が確認された。一方、O₃ 曝露によって BW 及び BALF 中の還元型グルタチ
14 オン（GSH）の濃度が増加したが、可溶性メディエーター及びサイトカインの濃度には O₃
15 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。さらに抗酸化物質の血漿と
16 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。
17 O₃ 曝露による呼吸機能の低下と、気道の炎症及び RTLTF の酸化還元状態との相関関係は、
18 相関分析を行った結果、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
19 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。

21 Frampton *et al.* (1999) は、健康な被験者において O₃ 曝露が肺 ELF におけるオゾン酸化及び
22 脂質過酸化を引き起こすか否かを調べた。被験者は 18～40 歳、健康な男女の喫煙者 12 人
23 及び非喫煙者 15 人で、非喫煙者は、4 時間の 0.22 ppm O₃ 曝露による FEV₁ 低下が 15% 以上
24 の O₃ 反応者 8 人と FEV₁ 低下 5% 未満の O₃ 非反応者 7 人に分類した。3 週間以上の間隔を
25 空けて、それぞれ 4 時間のろ過空気曝露 1 回及び 0.22 ppm O₃ 曝露 2 回を、二重盲検で無作
26 為な順に実施した。曝露中、体表面積 1m² あたり 25 L/min となるような運動を 30 分毎に 20
27 分間行う間欠運動を行い、曝露前後に呼吸機能の測定、一方の回の O₃ 曝露終了 30 分後、別
28 の回の O₃ 曝露終了 18 時間後、及びろ過空気曝露終了 30 分後または 18 時間後に BALF 採
29 取を実施した。BALF について、脂質過酸化生成アルデヒドであるノナナール（C9）及びヘ
30 キサナール（C6）、上皮透過性マーカーとして総タンパク質、アルブミン、IgM の濃度を調
31 べた。

32 解析の結果、いずれの群においても、ろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露による BALF 中の
33 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 曝露終了の 30
34 分後よりも 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。
35 BALF 中の総タンパク質、アルブミン、IgM の濃度はすべての群で O₃ 曝露後にろ過空気と
36 比較して上昇し、曝露 18 時間後に最大となった。総タンパク質濃度について群間で有意な
37 差はみられなかったが、アルブミンについては非喫煙者群と比較し喫煙者群では反応が遅

1 れた。BALF 中のアルデヒドについては、すべての群で、ろ過空気との比較において O₃ 曝
2 露による早期の C9 濃度の有意な高値が認められ、群間の有意な差はなかった。C9 増加と
3 呼吸機能変化、気道炎症、上皮透過性変化との間には統計学的に有意な相関は認められな
4 かった。C6 濃度の O₃ 曝露による増加はろ過空気曝露と統計学的に有意な差は無く、ろ過空
5 気、O₃ いずれの曝露後も、喫煙者の BALF 中の C6 濃度は非喫煙者よりも低かった。C9 及
6 び C6 の濃度はいずれも曝露終了 18 時間後にはベースラインに戻った。

7 これらの結果から、都市における屋外大気濃度に近い O₃ への運動下の曝露は、ヒトの気
8 道 ELF 中の脂質をオゾン酸化することが確認された。

9
10 Hiltermann *et al.* (1999)は、O₃ 曝露による、喀痰及び BALF 中の炎症マーカーの変動と相関
11 について調査を実施した。まず、O₃ による喀痰中炎症マーカーへの影響を調査するため、
12 19~35 歳、非喫煙の喘息患者 16 人（男性 10 人、女性 6 人）を 0.4 ppm O₃ に 2 時間曝露し
13 た（曝露①）。3 週間以上経過後、O₃ による BALF 中炎症マーカーへの影響を調査するため、
14 16 人中 14 人から無作為に抽出した 7 人を 0.4 ppm O₃、残りの 7 人をろ過空気に各 2 時間曝
15 露した（曝露②）。曝露はいずれも単盲検法により実施し、曝露中は体表面積 1m² あたりの
16 換気量が 20 L/min となる 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返した。FEV₁ を各曝露の 6
17 日前（ベースライン）、曝露直後、曝露 16 時間後に測定した。また、メサコリン吸入試験を
18 曝露①の 6 日前及び曝露 16 時間後に実施し、FEV₁ を 20%低下させるメサコリン濃度 PC₂₀、
19 メサコリン吸入後の FEV₁ の最大低下率 MFEV₁ を推定した。誘発喀痰、BALF は、それぞれ
20 曝露①、曝露②において曝露 6 日前及び曝露 16 時間後に採取し、炎症マーカー（アルブミ
21 ン、ECP、エラスターゼ、IL-8、総細胞数、好中球、好酸球、リンパ球、マクロファージ、
22 上皮細胞の数と対非扁平上皮細胞比）を分析した。

23 O₃ 曝露直後の FEV₁ は、曝露①、曝露②でそれぞれ平均 15.3±2.7%、18.0±4.1%低下した。
24 曝露①における O₃ 曝露 16 時間後のメサコリン吸入試験の用量反応曲線は、曝露前と比べ
25 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 16 時間後の誘
26 発喀痰中の炎症マーカーについては、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、総細胞数が曝露前と比
27 較し有意に増加した。BALF 中の炎症マーカーについては、ろ過空気曝露前後で有意な差は
28 みられないが、O₃ 曝露 16 時間後のアルブミン濃度、ECP 濃度、エラスターゼ濃度、好中球
29 割合は O₃ 曝露前及びろ過空気曝露後と比較して有意に増加した。

30 曝露②の O₃ 曝露群に割り当てられた 7 人について、曝露①による誘発喀痰中炎症マーカー
31 と曝露②による BALF 中炎症マーカーとの相関を分析したところ、O₃ 曝露後の ECP 濃度、
32 IL-8 濃度、好酸球割合、好酸球数について有意な相関が認められ、O₃ 曝露による好酸球割
33 合の増加は、誘発喀痰と BALF との間で高い相関を示した。なお、ろ過空気曝露群では炎症
34 マーカーについて、誘発喀痰と BALF との間に有意な相関は認められなかった。この結果
35 から、誘発喀痰中の ECP 濃度、IL-8 濃度、好酸球割合は、喘息患者の下気道の炎症反応を
36 反映していることが示唆された。

37 また、O₃ 誘発気道過敏症に関与する炎症マーカーを特定するため、呼吸機能パラメータ

1 一と炎症マーカーとの相関を分析したところ、O₃ 曝露による誘発喀痰中の好酸球割合の変
2 化と PC₂₀ の変化との間には有意な負の相関があったが、好酸球割合の変化と MFEV₁ の変
3 化、好中球割合の変化と PC₂₀ や MFEV₁ の変化については有意な相関はみられなかった。こ
4 の結果から、好酸球割合は、O₃ による気道過敏症に關与する可能性が示唆された。

5
6 Holz *et al.* (1999)は、O₃ 曝露による気道炎症反応の再現性、用量依存性、時間依存性につ
7 いて調査を行った。被験者は軽度の喘息患者群 15 人（男性 5 人、女性 10 人。平均年齢 30
8 歳）と健康者群 21 人（男性 10 人、女性 11 人。平均年齢 28 歳）であり、全員が非喫煙者で
9 あった。喘息患者群は皮膚プリックテストで少なくとも 1 つの大気中アレルゲンに対し陽
10 性反応を示し、実験期間中の吸入コルチコステロイド処方、3 か月以内のステロイド使用は
11 なく、短時間作用型 β₂ - アドレナリン受容体アゴニストは、曝露前 8 時間以上控えた。健
12 康者群では 21 人中 9 人がアレルギー性鼻炎の症状を報告し、少なくとも 1 つの一般的なア
13 レルゲンに対して皮膚プリックテストで陽性であったが、喘息症状歴はなかった。1 週間以
14 上の間隔をあけて、ろ過空気、0.125 ppm O₃、2 回の 0.250 ppm O₃ の計 4 回の 3 時間の曝露
15 を無作為順、単盲検で実施した。曝露中、15 分間の休憩と換気量が体表面積 1m² 当たり 14
16 L/min になるよう設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を 6 サイクル繰り返し
17 た。呼吸機能を曝露前（ベースライン）、曝露中 1 時間毎、曝露後に測定し、症状を曝露中
18 1 時間毎、曝露終了直後、曝露終了 1、6、24 時間後に記録してスコア化した。また、分時
19 換気量、HR を曝露中に計測し、喀痰採取を曝露終了 1、24 時間後にに行った。

20 解析の結果、症状については、0.250 ppm O₃ 曝露とろ過空気曝露の間で下気道の症状スコ
21 アに有意差があった。呼吸機能については、FEV₁ と VC は健康者群、喘息患者群ともに 0.250
22 ppm O₃ 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、曝露終了 24 時間後
23 には O₃ 曝露の影響はみられなかった。O₃ 曝露後の症状、FEV₁ と VC の変化について、被験
24 者群間で有意な差はみられなかった。喀痰中の炎症反応でろ過空気曝露と比較して 0.250
25 ppm O₃ 曝露後に有意な上昇が認められたのは、細胞生存率について被験者全体として 1、24
26 時間後、平均細胞数について健康者群での 24 時間後、好中球の割合について両群で 1、24
27 時間後、好中球数について健康者群で 1、24 時間後、好酸球数について健康者群で 1、24 時
28 間後、リンパ球の割合について被験者全体として 24 時間後、リンパ球数について両群で 24
29 時間後、有意な低下が認められたのは被験者全体として 1、24 時間後におけるマクロファ
30 ージの割合、1 時間後におけるマクロファージ数であった。好中球の割合については喘息患者
31 群で 0.125 ppm O₃ 曝露後（1 時間後と 24 時間後を合わせて）のわずかだが有意な上昇も認
32 められた。さらに IL-8 濃度について被験者全体として 0.125 ppm O₃ 曝露終了 1 時間後、0.250
33 ppm O₃ 曝露終了 1、24 時間後における上昇、アルブミン濃度について両群 0.250 ppm O₃ 曝
34 露終了 24 時間後における上昇も認められた。0.250 ppm O₃ 曝露後の喀痰に関する指標と呼
35 吸機能の変化あるいは症状スコアとの間には相関はなかった。下気道の症状の増加、FEV₁
36 の減少、曝露終了 1、24 時間後の好中球の割合の増加は両群とも 2 回の 0.250 ppm O₃ 曝露
37 における反応に有意な相関があり、O₃ 曝露に対する反応の再現性が認められた。また、IL-

1 8の増加は2回の0.250 ppm O₃曝露24時間後の反応に有意な再現性があった。

2 これらの結果から、O₃に対する炎症反応及び呼吸機能反応において用量依存性及び再現
3 性が示されたが、炎症反応と呼吸機能反応との相互の関連はないことが示された。したがっ
4 て、これらの反応はO₃に対する気道反応性の基盤となる独立した因子を表すと考えられる。

5
6 Liu *et al.* (1999)は、健康な成人で、平均年齢24.1歳(18~31歳)の男性13人と、平均年
7 齢28.0歳(23~34歳)の女性7人の非喫煙者を対象として、濃度を制御した曝露実験を行
8 った。被験者からは、喘息、アレルギー性鼻炎、心疾患、慢性呼吸器疾患の既往のある者、
9 最近、急性呼吸器疾患を患った者を除外した。また、8.0 mg/ml未満のメサコリン負荷試験
10 においてPC₂₀(FEV₁が20%減少)や汚染物質曝露に過敏な者を除外した。被験者は、曝露
11 開始30分前にアセチルサリチル酸(ASA)975 mg又はプラセボを経口投与した上でろ過空
12 気またはO₃曝露を受けた。曝露は、①プラセボ+ろ過空気、②プラセボ+0.12 ppm O₃、③
13 プラセボ+0.4 ppm O₃、④ASA+ろ過空気、⑤ASA+0.12 ppm O₃、⑥ASA+0.4 ppm O₃の6
14 種類であり無作為順に2週間あけて曝露した。曝露時間は2時間であり、曝露中、自転車エ
15 ルゴメーターによる間欠運動(15分運動、15分安静)を行い、分時換気量は45 L/minであ
16 った。曝露終了30分後に喀痰誘発及び鼻洗浄を行い、喀痰とNLF中の好中球、マクロファ
17 ージ、リンパ球、気管支上皮細胞、気管支扁平上皮細胞、好酸球の細胞分画及び絶対数、タ
18 ンパク質及びIL-8の濃度、リソソーム酵素NAGA(*N*-acetyl-β-D glycosaminidase)の活性、
19 サリチル酸の水酸化代謝物(2,3-DHBA(ヒドロキシ安息香酸)と2,5-DHBA)を調べた。ま
20 た、曝露終了から4時間後まで、1時間ごとに採血を行い、血漿中の2,3-DHBA、2,5-DHBA
21 を測定した。その結果、喀痰の好中球の比率は、ろ過空気や0.12 ppm O₃曝露に比べ、0.4 ppm
22 O₃曝露で統計学的に有意に高かったが、0.12 ppm O₃曝露では、ろ過空気群と比べて有意な
23 変化はみられなかった。マクロファージの絶対数も、0.4 ppm O₃曝露群でろ過空気群と比べ
24 て有意に減少した一方、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。NLFに
25 において、0.12 ppm及び0.4 ppmのO₃曝露による好酸球の絶対数と細胞分画の有意な変化は
26 認められなかった。ASAは、O₃によって引き起こされる、喀痰やNLF中で観察される細胞
27 反応に影響を及ぼさなかった。喀痰及びNLF中のタンパク質、IL-8の濃度、NAGA活性は、
28 ろ過空気と比べてO₃曝露による有意な変化は認められなかった。しかし、全体的な喀痰の
29 IL-8濃度は、プラセボに比較しASA治療によって有意に減少した。血漿2,3-DHBA濃度は、
30 ろ過空気(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
31 両方で増加した。NLF中や喀痰中の2,3-DHBAと2,5-DHBAは、O₃曝露による有意な増加
32 はみられなかった。

33
34 Michelson *et al.* (1999)は、アレルギー性喘息患者において、鼻気道におけるアレルゲン誘
35 発早期応答に対するO₃曝露の影響について調査を行った。被験者は18~35歳、イエダニ抽
36 出物に対する皮膚試験陽性の軽度喘息患者15人(性別記載なし)で、このうちろ過空気、
37 O₃の両方の曝露を完了したのは12人である。全員、アレルギー性喘息以外は正常で、5年

1 以上喫煙が無く、実験前には薬の服用を控えた。曝露時間は2時間であり、安静条件下で、
2 ろ過空気曝露、0.40 ppm O₃曝露を無作為な順、二重盲検で実施した。曝露終了後に片方の
3 鼻腔にアレルギーを、もう片方の鼻腔に生理食塩水を噴霧しアレルギー誘発を行い、アレル
4 ゲン投与量は1度目の曝露終了後、鼻症状のスコアが5を超えるまで増加させることで決
5 定し、2度目の曝露後も同量を投与した。鼻腔洗浄を曝露直前、アレルギー誘発直前、アレ
6 ルゲン誘発15分後に行いNLFを採取し、NLF中の細胞分画として生存細胞数、死亡細胞
7 数、好中球数、好酸球数を、可溶性肥満細胞メディエーターとしてトリプターゼ、PGD₂、
8 ヒスタミンを、可溶性サイトカインとしてTNF- α を、また、粘膜透過性マーカーとしてア
9 ルブミンを解析した。

10 トリプターゼ及び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
11 露の影響はなく、アレルギーは肥満細胞由来の初期のメディエーター放出を増加させたが、
12 O₃曝露による増強は認められなかった。好酸球数はO₃曝露によりろ過空気と比較してアレ
13 ルゲン誘発後の流入に有意な増強がみられた。TNF- α はアレルギー誘発、O₃曝露のいずれ
14 によっても有意な増加はなかった。アルブミンは、アレルギー誘発による有意ではない増加
15 の傾向がみられたが、O₃曝露による有意な増加はみられず、アレルギー誘発による透過性
16 増加をO₃が促進するとの示唆はなかった。O₃曝露のみでは、トリプターゼ及びPGD₂の放
17 出、好中球数、好酸球数、TNF- α 、アルブミンのいずれについても、ろ過空気と比較して有
18 意な変化はなかった。これらの結果から、O₃曝露によって外因性喘息患者の鼻気道におけ
19 るアレルギー誘発に対する初期応答メディエーターの放出が促進されたり、反応が増強さ
20 れることはないことが示された。しかし、O₃曝露は炎症細胞流入を促進し、喘息患者にと
21 ってより重要な後期反応を誘導する可能性がある。

22
23 Mudway *et al.* (1999a)は、健康な成人（年齢の中央値は23歳、20歳～31歳）の非喫煙者
24 で、男性8人、女性5人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気及び
25 0.20 ppm のO₃をランダムな順序で、単盲検クロスオーバー試験により三週間以上の間隔を
26 空けて曝露した。1回の曝露時間は2時間/日で、単回曝露を行った。ろ過空気及びO₃曝露
27 中に、運動（自転車エルゴメーター使用）を実施した。運動を15分間、安静を15分間の繰
28 り返しとした。体表面積当たりの分時換気量を20 L/min/m²とした。曝露前、曝露開始1時
29 間後、曝露終了直後、曝露終了1時間後に鼻洗浄を行ってRTLTFを採取し、抗酸化物質（グ
30 ルタチオン、アスコルビン酸、尿酸、 α -トコフェロール、EC-SOD）、酸化マーカー（マロン
31 ジアルデヒド、グルタチオンジスルフィド）、可溶性メディエーター（総タンパク質、アル
32 ブミン、MPO）、炎症マーカー（好中球）を観察した。また、血漿中の抗酸化物質（アスコ
33 ルビン酸、尿酸、 α -トコフェロール、総チオール）、酸化マーカー（マロンジアルデヒド、
34 タンパク質カルボニル）を調べた。曝露終了1.5時間後に気管支生検を行った。ろ過空気及
35 びO₃曝露によるRTLTF中の好中球数の増加反応は、曝露中及び曝露後1.5時間経過後でも
36 認められなかった。鼻の上皮組織の透過性を総タンパク質及びアルブミン濃度で評価した
37 が、O₃曝露後の変化は認められなかった。また、マロンジアルデヒドは、O₃曝露後有意な

1 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、曝露開始1時間後、曝露
2 終了直後、曝露終了1.5時間後に調べたRTLTF中のグルタチオン、アスコルビン酸、EC-SOD、
3 そしてMPOに関して有意な流出がみられる結果となった。対照的に、RTLTF中の尿酸、総
4 タンパク質、アルブミンでは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
5 みがO₃曝露による明らかな減少を示したが、曝露2時間目まで持続的に減少することはな
6 く、曝露前よりも70%低い値で疑似安定状態となった。血漿中のアスコルビン酸、総チオー
7 ル、 α -トコフェロールは、O₃曝露後に変化を示さなかった。一方、血漿中尿酸は、O₃曝露
8 終了直後から1時間後まで増加し続けた。血漿中マロンジアルデヒド及びタンパク質カル
9 ボニル濃度は、曝露の影響を受けなかった。血漿中における個々人の尿酸の増加は、RTLTF
10 中の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
11 しているわけではないことが示唆された。

12

13 Mudway *et al.* (1999b)は、RTLTFの酸化還元状態へのO₃の影響を究明し、炎症を介したO₃
14 の肺への間接的酸化負荷について考察した。被験者は平均年齢28.1 \pm 4.9歳の健康な男性9
15 人で全員が非喫煙者であった。6週間以上の間隔を空けて、ろ過空気及び0.200 ppm O₃への
16 2時間の曝露をフェイスマスクを用い、無作為な順、二重盲検で実施した。曝露中は、換気
17 量が約30 L/minとなるよう設定された自転車エルゴメーターによる15分間の運動と15分
18 間の休憩を繰り返した。呼吸機能(FVC、FEV₁)測定及び採血を曝露前、曝露終了直後及び
19 6時間後に実施し、BALFを曝露終了6時間後に採取した。BALFにおいて炎症の評価(総
20 細胞数、細胞分画、MPO濃度)、血漿中及びBALF中の抗酸化物質(グルタチオン、アスコ
21 ルビン酸、尿酸、 α -トコフェロール)及び酸化傷害マーカー(マロンジアルデヒド、カルボ
22 ニル化タンパク質)の濃度を調べ、酸化還元状態を評価した。

23 解析の結果、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
24 高値(p<0.05, p=0.07)、マクロファージの比率及び数の低値(p<0.05, p=0.08)、リンパ球数
25 の低値(p=0.08)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
26 の相関を示した。O₃曝露によりBALF中のMPO濃度は増加した(p=0.08)が、MPO濃度/
27 好中球数の比はろ過空気曝露とO₃曝露との間に有意差がなく、好中球の活性化は裏付けら
28 れなかった。BALF中の抗酸化物質、酸化傷害マーカーでは、アスコルビン酸のみO₃の影
29 響による濃度低下が認められた(p=0.008)。血漿においてもアスコルビン酸濃度のO₃によ
30 る低下が曝露終了6時間後に認められ(p<0.05)、アスコルビン酸の血漿/BALF分配率はろ
31 過空気曝露後と比較しO₃曝露後が有意に高かった(p<0.05)。O₃曝露後のBALF中の炎症
32 反応と抗酸化物質との相関について見ると、マクロファージ数、総細胞数とアスコルビン酸
33 濃度との有意な相関、これらの細胞数とアスコルビン酸分配率との負の有意な相関、MPO
34 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
35 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
36 クロファージ数、MPO濃度、好中球数と相関した。呼吸機能については、O₃による影響は
37 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、好中球また

1 は MPO、尿酸、アスコルビン酸分配率との間に負の相関、アスコルビン酸、マクロファージ数、尿酸分配率との間に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 FEV₁ との相関より長く持続し
5 6 時間後でも有意であった。

6 以上の結果より、RTLF 中のアスコルビン酸濃度は O₃ 曝露終了 6 時間後に低減し、同時に好中球数及び MPO 濃度も増加したが明確な関連はみられなかった。O₃ 曝露終了 6 時間後のマクロファージ数の減少は好中球増加性炎症の程度と相関し、アスコルビン酸はこの影響に対して防護的であった。これらの結果は、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している。

11

12 Nightingale *et al.* (1999)は、健康者及び喘息患者の O₃ 吸入曝露に対する炎症反応における一酸化窒素 (NO) の役割を調べるため、O₃ 曝露後の健康者、喘息患者の呼気中及び鼻腔中 NO 濃度、EBC 中の亜硝酸塩濃度などについて調査を行った。被験者は喘息患者群 10 人 (男性 4 人、女性 6 人、平均年齢 26.6 歳)、健康者群 10 人 (男性 6 人、女性 4 人、平均年齢 27.3 歳) である。全員が 5 年以上の非喫煙者で、喘息患者群は軽度のアトピー性喘息患者で全員が吸入 β₂ アゴニストのみで症状を制御しており、実験 8 週間前までに吸入または経口コルチコステロイドを服用していた被験者はいなかった。健康者群は正常な気管支反応性を示し、皮膚プリックテストで一般的な空気アレルゲンに対して反応せず、呼吸器またはアレルギー疾患の既往歴はなかった。曝露時間は 4 時間であり、4 週間の間隔をあけて、清浄空気、
21 0.200 ppm O₃ を無作為順、二重盲検で曝露した。曝露中、軽-中度の運動を模し 50W の負荷に設定した自転車エルゴメーターにより 30 分毎に 20 分間の間欠運動を行った。呼吸機能、FeNO 濃度を曝露前、曝露直後、曝露後 1、2、3、4、24 時間後に測定し、鼻腔中 NO 濃度測定、EBC の採取、メサコリン吸入負荷試験、喀痰採取を曝露前、曝露 4、24 時間後に実施した。ただし、健康者群、喘息患者群各 1 人で適切な喀痰試料の採取ができなかったため、
26 喀痰の解析から除外した。

27 解析の結果、清浄空気曝露と比べて O₃ 曝露により FEV₁ は健康者群で平均 6.7±2.2 (SE) % (p<0.05)、喘息患者群で平均 9.3±2.3 (SE) % (p<0.005) 有意に低下した。O₃ 曝露による FEV₁ の低下は曝露終了直後が最大であり、健康者群と喘息患者群で FEV₁ の最大の低下に違いはみられなかった。喀痰中の好中球の割合は健康者群では O₃ 曝露 4 時間後に清浄空気曝露と比べて有意に大きく増加し (p<0.05)、喘息患者群では O₃ 曝露 4、24 時間後に増加幅が有意に大きくなった。(各 p<0.005, p<0.05)。好中球数は健康者群、喘息患者群ともに O₃ 曝露 4 時間後の増加に清浄空気との有意な差が認められた (p<0.05)。好中球反応の大きさについて喘息患者及び健康者の間に違いはみられなかった。喀痰中のマクロファージの割合は健康者群で O₃ 曝露 4 時間後に清浄空気曝露と比べて有意に大きく低下し (p<0.05)、喘息患者群では O₃ 曝露 4、24 時間後の低下に清浄空気との有意な差が認められた (各 p<0.005)。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

1 サコリン反応性、呼気または鼻腔中の NO 濃度、EBC 中の亜硝酸塩濃度、喀痰上清中の IL-
2 8、TNF- α 、GM-CSF はいずれの群でも O₃ 曝露による変化がなかった。

3 以上の結果から、0.200 ppm O₃ 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
4 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した。

5
6 Vagaggini *et al.* (1999)は、喘息の重症度が異なる被験者における O₃ 曝露の影響について調
7 査を行った。被験者は喘息症状のある男女であり、定期的な治療を必要としない軽症間欠型
8 喘息患者をグループ A (19~35 歳、男性 6 人、女性 1 人)、吸入コルチコステロイド (ジブ
9 ロピオン酸ベクロメタゾン 500mg 1 日 2 回) 及び長時間作用型 β 2 アゴニスト (サルメテロ
10 ール 50mg 1 日 2 回) で定期的に喘息症状をコントロールする必要がある軽症持続型喘息患
11 者をグループ B (18~43 歳、男性 7 人) とした。グループ B の被験者は、試験 72 時間前か
12 ら投薬を控えた。曝露時間は 2 時間であり、被験者は 1 週間以上の間隔をあけて、ろ過空
13 気、0.26 ppm のいずれかの曝露を無作為な順に受けた (ランダム化クロスオーバーデザイ
14 ン)。曝露中、自転車エルゴメーターにより毎時 20 分間の間欠運動を行った。運動負荷は、
15 換気量が 25 L/min/m² となるよう設定した。曝露前及び曝露開始から 1、2 時間後に呼吸機
16 能 (FVC、FEV₁) と自覚症状スコアを調査し、曝露終了から 6 時間後に呼吸機能と高張食塩
17 水吸入による誘発痰を調査した。グループ A では、O₃ 曝露により自覚症状スコアがろ過空
18 気と比較して有意に上昇し、FVC 及び FEV₁ は有意に減少した。しかし、グループ B では 2
19 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
20 プにおいて O₃ 曝露後にろ過空気と比較して有意に高くなった。O₃ 曝露 6 時間後の痰中 IL-
21 8 はグループ A でのみろ過空気と比較して高くなった。痰中の好酸球比率、ECP は両グル
22 ープにおいて O₃ 曝露による差はみられなかった。

23
24 Alexis *et al.* (2000)は、シクロオキシゲナーゼ (COX: cyclooxygenase) 代謝産物 (主に PGF_{2 α})
25 が O₃ 曝露後の健康者の呼吸機能低下に関与することが知られており、喘息患者においても
26 O₃ 曝露後に呼吸機能が同様に低下することから、背景に免疫学的な異常が関与することが
27 知られている喘息患者においても、COX 代謝産物が呼吸機能低下の機序に関与するかどうか
28 を明らかにすることを目的として研究を行った。18~28 歳の喘息患者 13 人 (男性 6 人、
29 女性 7 人) と健康者 9 人 (男性 5 人、女性 4 人) の非喫煙者 22 人を対象とした。被験者に
30 3 日間 (1、2 日目は 75 mg/日、3 日目は曝露 1 時間前に 25 mg) のインドメタシン処置 (COX
31 阻害) 又はプラセボ処置を行った後、ろ過空気又は 0.4 ppm の O₃ を 2 時間曝露した。実験
32 は二重盲検クロスオーバーで無作為順に 2 週間以上あけ実施した。曝露中に中程度の間欠
33 運動 (15 分運動、15 分休憩) を行い、分時換気量を 30 L/min とした。曝露 30 分前、曝露
34 中 (30 分間隔)、曝露終了直後及び曝露終了 90 分後に呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEF_{25%}、FEF_{50%}、
35 FEF_{60p} (最大 VC の 60%時の流量)、FEF_{75%}) を調査した。また、曝露前日及び曝露終了約
36 3.5 時間後に喀痰を採取し、痰内の PGF_{2 α} 測定と炎症細胞解析 (白血球分類) を行った。そ
37 の結果、プラセボ処置後の O₃ 曝露では、喘息患者と健康者で同程度の FVC (喘息患者-12%、

1 健康者-10%) 及び FEV₁ (喘息患者-13%、健康者-11%) の低下が誘発された。小気道機能
2 を表す指標は、喘息患者にて最も低下した (FEF_{75%} = -25%)。一方、インドメタシン処置に
3 よる効果は、健康者と喘息患者で異なった。健康者では、インドメタシン処置により FVC
4 及び FEV₁ の低下 (拘束型) が抑制された。一方、喘息患者では、インドメタシン処置によ
5 り FVC 及び FEV₁ の低下は抑制されなかったが、FEF₂₅ 及び FEF_{60p} の低下 (閉塞型) が抑制
6 された。なお、FEF_{25%} 及び 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
7 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、O₃ 曝露後の喘息患者で
8 は、インドメタシン処置にもかかわらず健康者の PGF_{2α} 値 (59 pg/ml) よりも高い PGF_{2α} 値
9 (65 pg/ml) がみられた。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
10 喘息患者では異なると結論付けられた。

11

12 Avissar *et al.* (2000)は、健康な成人 (18~40 歳) の男女の非喫煙者 25 人を対象として、O₃
13 と NO₂ の濃度を制御した曝露実験を行なった。O₃ 曝露実験では、3 週間以上の間隔を空け
14 て、ろ過空気、2 回の O₃ 曝露を行い、O₃ の濃度を 0.22 ppm として 4 時間曝露した。NO₂ 曝
15 露では、ろ過空気、0.6 ppm と 1.5 ppm の NO₂ を 3 時間曝露した。曝露中に 20 分間の運動
16 と 10 分の休憩を繰り返す間欠運動を行い、分時換気量を 40 L/min とした。O₃ 曝露実験で
17 は、2 回の O₃ 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 BALF 及び
18 血液を採取した。NO₂ 曝露では、曝露 3.5 時間後に BALF を採取した。採取した BALF 中の
19 白血球数及び白血球分画を測定し、GPX 活性及び GPX タンパク質濃度を測定した。ELF 中
20 に存在する GPX をはじめとする抗酸化物質が、O₃ や NO₂ による酸化ストレスを介した肺
21 組織傷害への防御作用を有することが知られているので、O₃ 曝露前後の BALF 中の炎症指
22 標及び GPX を測定し、炎症 (傷害) と GPX との関連性を検討し、炎症の強さと GPX 消費
23 量の関係から GPX の酸化ストレス由来肺組織傷害への防御能を判定した。その結果、酸化
24 ストレスの傷害力が比較的弱い NO₂ 曝露では GPX 値に変化はみられなかったのに対し、O₃
25 曝露では GPX 活性及び GPX タンパク質濃度が、それぞれ 40%、30%低下した。この結果か
26 ら、著者らは、GPX が O₃ 曝露後の気道の炎症に防御的に作用すると結論付けた。

27

28 Criqui *et al.* (2000)は、O₃ 曝露により気道に炎症性サイトカイン分泌を伴う化膿性炎症 (好
29 中球浸潤) が惹起されるものの、マクロライド系抗生剤が気道上皮細胞による IL-8 産生及
30 び好中球走化性を抑制することが示されたところから、マクロライド系抗生剤であるアジ
31 スロマイシン (azithromycin) 抗生剤処置が O₃ 曝露による気道の炎症を抑制するか確認する
32 実験を行った。対象者は、健康な成人で平均 29.6 歳 (23~47 歳) の男性 8 人、女 4 人の非
33 喫煙者 12 人であり、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
34 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 O₃ 曝露を行う試験を二重
35 盲検クロスオーバーで 4 週間以上あけ実施した。O₃ の曝露濃度は 0.2 ppm とし、4 時間曝露
36 した。曝露中に間欠運動 (運動 30 分間、休憩 30 分間) を行い、体表面積当たり分時換気量
37 を 25 L/min/m² とした。曝露 74 時間前及び曝露終了 18 時間後の痰内の炎症指標 (白血球数、

1 好中球数、マクロファージ、リンパ球、好酸球、円柱細胞、IL-6、IL-8、MPO、総タンパク
2 質)を調査した。曝露前後に症状の記録、呼吸機能(FVC、FEV₁)の測定を行った。また曝
3 露前日及び曝露終了後FEV₁がベースライン値±5%に回復してから2時間後にメサコリン負
4 荷試験を実施し、気道反応性(メサコリンに対するFEV₁低下率の用量—反応関係)を調査
5 した。その結果、O₃曝露により、白血球数、好中球の割合、IL-8、IL-6などの指標値は増加
6 し、FVCやFEV₁は低下した。しかし、今回用いた投与量のアジスロマイシン抗生剤処置と、
7 プラセボ処置(アジスロマイシン抗生剤未処置)の間で、指標の数値に有意差は認められな
8 かった。気道反応性や全症状についても、処置による有意な差はみられなかった。

9

10 *Jorres et al.* (2000)は、健康な成人(平均27.9歳、21~35歳)の非喫煙者23人(男性15
11 人、女性8人)を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。被験者の12人は皮膚prick
12 テスト陽性、うち7人がテスト後、鼻炎の症状を示した。喘息はなく、少なくとも実験開始
13 4週間前から呼吸器系の感染症には罹患していなかった。ろ過空気の単回曝露、0.2 ppm O₃
14 の単回曝露、0.2 ppm O₃を4日間連続で曝露する反復曝露を4週間以上の間隔をあけ無作為
15 順に曝露した。曝露時間は4時間であり、曝露中に間欠運動(10分間の休憩、15分間の運
16 動の後、5分間で呼吸機能と呼吸器症状の評価を実施)を行い、分時換気量を26.2 L/minと
17 した。これは、体面積当たりの分時換気量14.8±2.1 L/min/m²と同等であった。各曝露の前後
18 にVCとFEV₁を測定し、20時間後に気道粘膜生検(細胞組成、macroscopic score)とBALF
19 を採取し、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
20 マーカー濃度、脂質組成)を測定した。また、呼吸器症状を5段階スコアで示した。その結
21 果、曝露後の症状については、下気道の症状がO₃単回、反復ともに1日目で増加したが、
22 反復曝露3、4日目には減少していた。O₃単回曝露は、ろ過空気曝露と比較し、FEV₁が減少
23 し、BALF中の好中球とリンパ球の割合が増加し、総タンパク、IL-6、IL-8、還元型グルタ
24 チオン、尿酸、O-チロシンの濃度が増加していた。しかし、粘膜生検では細胞組成に変化は
25 なかった。また、4日間の反復曝露ではFEV₁減少や症状出現はみられたが、1日目と比べ
26 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中の細胞分画はろ過空
27 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、
28 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。しかし、気道粘
29 膜では、ろ過空気曝露やO₃単回曝露に比べ、好中球数の増加、肉眼的スコアでは、気管支
30 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
31 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
32 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なスコアから気道粘膜の炎症を
33 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つ
34 た。このことは、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こと
35 になり、O₃への曝露は急性期の呼吸機能応答以外の影響を示す根拠となった。

36

37 *Newson et al.* (2000)は、O₃曝露による気道炎症の経時変化を検討するため、21~42歳(平

1 均 27 歳) のアトピー型喘息患者の非喫煙者 9 人 (男性 4 人、女性 5 人) を対象として濃度
2 を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気曝露と O₃ 曝露を単盲検クロスオーバー法により
3 無作為順に 3 週間以上あけ実施した。曝露時間は 2 時間で、O₃ の曝露濃度を 0.2 ppm とし
4 た。曝露中に間欠運動 (運動 15 分間、休憩 15 分間) を行い、体表面積あたりの分時換気量
5 を 20 L/min/m² とした。観察したエンドポイントは、呼吸機能、FeNO、喀痰中細胞数、サイ
6 トカインなど生理活性物質の濃度であり、呼吸機能検査は、曝露前、曝露終了直後、FeNO
7 の測定は曝露前、曝露終了直後、6 時間後、24 時間後、喀痰の採取は曝露終了 6 時間後と 24
8 時間後に実施した。その結果、運動直後 (O₃ 曝露直後) の FEV₁ や IC は O₃ の吸入により
9 有意に低下したが、FeNO は曝露直後から 24 時間後までの間、有意な変動は認められな
10 かった。曝露終了後 6 時間時点では喀痰中の好中球の割合が増加し、マクロファージの割合が
11 減少した以外にろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露による有意な変動はみられなかった。曝露
12 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
13 が増加した。痰中のヒスタミン、IL-8、growth related oncogene α (GRO α) は O₃ 曝露による
14 有意な変化を示さなかった。短期間の O₃ 曝露は、初期の PMN 流入とそれに続く好酸球及
15 び好中球の血漿溢出及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
16 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
17 ーカーではなかった。

18

19 Nightingale *et al.* (2000) は、健康な成人 (平均 31.1 歳 \pm 2.1) の男女の非喫煙者で、男性 6 人、
20 女性 9 人の 15 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。2 週間の間、1 日 2 回
21 の頻度でブデソニド 800 μ g、もしくはプラセボを吸入し、その後 O₃ の急性曝露を行う試験
22 を、二重盲検クロスオーバー法により無作為順に 4 週間以上あけ実施した。O₃ の曝露時間
23 は 2 時間であり、曝露濃度を 0.4 ppm とした。曝露中に自転車エルゴメーターによる 30 分
24 中 20 分の間欠運動を行い、運動の強度を 50W とした。観察したエンドポイントは、呼吸機
25 能、FeNO、呼気 CO 濃度、PC₂₀ (FEV₁ を 20% 低下させるメサコリン濃度)、EBC 中亜硝酸
26 塩濃度、喀痰中細胞数、痰中炎症性サイトカイン濃度であった。呼吸機能及び FeNO、呼気
27 CO 濃度は、ブデソニドもしくはプラセボの投与開始前 (ベースライン)、O₃ 曝露前、曝露
28 終了直後から 4 時間、メサコリン負荷試験と喀痰は、ベースライン、O₃ 曝露 2 日前、曝露
29 終了 4 時間後、EBC はベースライン、曝露前、曝露終了 4 時間後に観察した。また、メサ
30 コリン負荷試験と FeNO、呼気 CO 濃度は曝露終了 24 時間後にも観察を行った。O₃ 曝露に
31 よる炎症に対してブデソニド (ステロイド) 吸入が及ぼす炎症への影響について検討した。
32 FEV₁ 及び FVC は、ブデソニド吸入群、プラセボ群ともに O₃ 曝露直後に有意な減少を示し
33 したが、2 群間の有意な差は認められなかった。FeNO、呼気 CO 濃度、EBC 中硝酸塩濃度は、
34 O₃ 曝露による変化が認められなかった。気道反応性は O₃ 曝露によって僅かだが有意に増
35 加したが、2 群の有意な差は認められなかった。気道反応性は曝露終了 24 時間後にはベー
36 スラインと同程度に戻っていた。喀痰中の好中球数及び割合、MPO は O₃ 曝露によって増
37 加したが、2 群の有意な差は認められなかった。その他、リンパ球数、マクロファージ数、

1 上皮細胞、好酸球、サイトカイン濃度 (TNF- α 、IL-8) など、いずれの項目においてもブデ
2 ソニド吸入による顕著な影響は認められなかった。

3
4 Frank *et al.* (2001)は、健康な成人 (25~31 歳) の白人男性 5 人、白人女性 2 人、黒人女性
5 1 人の非喫煙者 8 人を対象として、濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気の反復曝
6 露と O₃ の反復曝露をクロスオーバーで無作為順に 3 週間以上空けて行った。反復曝露は 2
7 時間 (厳密には 130 分間) /日×4 日であり、O₃ の曝露濃度を 0.25 ppm とした。曝露中、30
8 分間の運動と 30 分間の休憩を繰り返す間欠運動を行った。運動時の換気量として、 \dot{V}_E が
9 FVC の 8 倍になるように調整し、結果として \dot{V}_E の平均値±標準誤差は、ろ過空気曝露で
10 38.6±2.5 L/min、O₃ 曝露で 39.1±2.1 L/min、全体で 39.5±2.3 L/min であった。各曝露日の曝露
11 前、曝露終了直後、曝露終了 25 分後に呼吸機能 (FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75})
12 を測定し、FEF_{25-75%}、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} から細気道機能の単一の指標として SAWgrp (small
13 airway function) を算出した。運動中、呼吸数 (f) と V_Tを測定した。また、反復曝露終了 24
14 時間後に末梢気道抵抗 (R_p) の測定と BALF の採取を行い、BALF 中の総細胞数、好中球
15 数、アルブミン、フィブリノゲン、キニンを調査した。1 日もしくは複数日の O₃ 曝露後、
16 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
17 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
18 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、
19 V_T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 の低下や運動中
20 の頻呼吸の増悪の形で認められた。R_p は O₃ の反復曝露による影響を受けなかった。O₃ 曝
21 露により BALF 中の好中球数は有意に増加したが、他の BALF 中の測定項目はろ過空気曝
22 露と有意な差はみられなかった。

23
24 Mudway *et al.* (2001)は、抗酸化防衛反応のネットワークに大きな違いがあるとされる健康
25 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
26 曝露に伴う影響を調べた。また、O₃ への反応性だけでなく、RTLFL 内の抗酸化物質のベース
27 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いう仮説を立て、気道内
28 RTLFL の抗酸化物質の濃度を比較した。19~32 歳の健康な成人男性 6 人、女性 9 人と、21~
29 48 歳の軽度な喘息患者の成人男性 9 人、女性 6 人の白人の非喫煙者、合計で 30 人を対象と
30 して濃度を制御した曝露実験を行なった。喘息患者及び健康者に、体表面積当たりの分時換
31 気量が 20 L/min/m² の負荷で自転車エルゴメーターによる 15 分の運動と 15 分の安静を繰り
32 返す間欠運動のもとで、ろ過空気、0.2 ppm O₃ を 2 時間曝露した。曝露前後で呼吸機能 (FVC、
33 FEV₁)、曝露前後、曝露開始 30 分、60 分後に症状に関する質問表への回答、曝露終了 6 時
34 間後に BW と BALF を採取し、細胞数、総タンパク濃度、アルブミン濃度、抗酸化物質 (グ
35 ルタチオン、アスコルビン酸、尿酸、 α -トコフェロール)、酸化物質 (マロンジアルデヒド、
36 酸化型グルタチオン)、EC-SOD、RTLFL 総抗酸化物質について測定した。その結果、健康者
37 群で、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

1 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、喘息患者群では、健康者群
2 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
3 ため、健康者群と同様の反応はみられなかった。喘息患者群及び健康者群ともに、脂質の過
4 酸化関連物質には、O₃曝露による有意差はみられなかった。また、好中球数の増加（健康者
5 群：+20.6%，喘息患者群：+15.2%）や FEV₁ の減少（健康者群中央値：-8.0%，喘息患者群
6 中央値：-3.2%）はみられたが、喘息患者及び健康者の間に違いはみられなかった。結論と
7 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が認められた。また、
8 抗酸化防衛応答や変動は、本来のベースラインの濃度により異なっていたが、群や個人の
9 O₃ 反応性の早期マーカーとして役立つ可能性を示唆した。

10
11 Olin *et al.* (1999)は、環境大気レベルでの O₃ の影響のモニタリングにあたり FeNO が有用
12 なバイオマーカーであるかどうか、調査を行った。被験者は平均年齢 24 歳（20～29 歳）の
13 健康な男女 11 人（男性 6 人、女性 5 人）である。全員が非喫煙者で、喘息やその他の肺疾
14 患の既往、初回曝露前 3 週間または試験中の上気道感染症の罹患が無く、正常な呼吸機能を
15 有していた。1 人の被験者は、皮膚プリックテストでカビに対して陽性であったが症状はな
16 かった。曝露時間は 2 時間であり、被験者を無作為に半数ずつに分け、一方は 2 週間以上の
17 間隔をあけてろ過空気、0.2 ppm O₃ の順、もう一方は逆の順で単盲検で曝露した。曝露中、
18 換気量が体表面積 1m² あたり 20 L/min になるように負荷を設定した自転車エルゴメーター
19 による 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返した。FeNO、鼻腔中 NO 濃度を曝露前、曝
20 露終了直後、0.5、1、1.5、6、24 時間後に測定し、末梢血を曝露前、曝露 6、24 時間後に採
21 取し、好中球及び MPO を測定した。

22 ろ過空気曝露による変化を調整し、O₃ 曝露の影響を解析した結果、呼気中及び鼻腔中の
23 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 時間後において
24 も有意な変化はなかった。末梢血中の好中球数、MPO についても O₃ 曝露とろ過空気曝露と
25 の間に有意な差はなかった。

26 本研究においては、気道炎症を誘発することが立証されている濃度の O₃ を曝露しても呼
27 気または鼻腔 NO 濃度に有意な変化は生じず、O₃ 誘導性酸化ストレス及び気道炎症のマ
28 ーカーとしての FeNO の有用性は裏付けられなかった。これは高濃度 O₃ に繰り返し曝露され
29 た労働者に関する既存報告と対照的であり、酸化ストレスマーカーとしての FeNO の有用
30 性については、更なる解明が必要である。

31
32 Vagaggini *et al.* (2001)は、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）
33 がどの様に作用するか検討するため、喘息患者の成人（21～50 歳）の非喫煙者 11 人（男性
34 4 人、女性 7 人）を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。実験 1 日目に運動強度
35 を決め、2 日目と 3 日目に O₃ とろ過空気を曝露した。ろ過空気→O₃ の順に曝露を受けた被
36 験者は 6 人、O₃ → ろ過空気の順に曝露を受けたのは 5 人であった。実験 3 日目以降 4 週間
37 の間、被験者はブデソニド（400 µg を 1 日に 2 回）の処置を受けた。その後、被験者は実験

2 日目、3 日目と同様の方法で、O₃ 又はろ過空気の曝露を受けた。O₃ の曝露濃度は 0.27 ppm であり、曝露時間 2 時間の急性曝露を行った。曝露中、体表面積当たりの分時換気量を 25 L/min/m² とする運動を 1 時間ごとに 20 分間行った。曝露前、曝露開始 1 時間目、曝露終了時に呼吸機能と症状スコアを、曝露 6 時間後に、呼吸機能、痰中細胞数及び比率、IL-8 濃度を測定した。その結果、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。これらのことから、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。

Voter *et al.* (2001) は、O₃ 曝露が喫煙者と非喫煙者に及ぼす影響の差について、気道の損傷への活性酸素の関与の視点から調査した。被験者は、健康な成人 (18~40 歳) の非喫煙者 25 人と喫煙者 13 人 (性別記載なし) であり、Frampton *et al.* (1997) の研究において、0.22 ppm の O₃ を 4 時間曝露した後の FEV₁ 低下が 15% 以上の「反応者」と 5% 以下の「非反応者」を対象とした。したがって、被験者を非喫煙者-非反応者 12 人、非喫煙者-反応者 13 人、喫煙者 13 人 (非反応者 12 人、反応者 1 人) の 3 群に分け解析を行った。ろ過空気と 0.22 ppm の O₃ を 4 時間曝露する、二重盲検クロスオーバー試験を行った。曝露中に間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) を行い、体表面積当たりの分時換気量を 25 L/min/m² とした。O₃ 曝露は 2 回行い、片方は曝露終了 30 分後、もう片方は曝露終了 18 時間後に観察を行うこととし、BALF 中の細胞数、O₂ 産生量、PMA (phorbol ester: ホルボールエステル) 誘導活性酸素量、タンパク質量、α₂-マクログロブリン量などを調べた。喫煙者の BALF 中肺胞マクロファージ数は、非喫煙者と比較して約 3 倍多かった。PMN 数は、非喫煙者、喫煙者ともに O₃ 曝露によって増加したが、総細胞数、リンパ球数は非喫煙者でのみ増加した。一方、O₃ 曝露による喫煙者の O₂ 産生量は、非喫煙者と比較して有意に高かった。しかし、PMA で刺激を行うと、非喫煙者と喫煙者間で O₂ 産生量に有意差は認められなかった。また、BALF 中の総タンパク質量、アルブミン量、α₂-マクログロブリン量は、非喫煙者では O₃ 曝露によって増加したが、喫煙者では O₃ 曝露による影響は認められなかった。これらのことから、活性酸素の産生量が呼吸機能に影響を及ぼすという関連性は認められなかった。しかし、非喫煙者では O₃ 曝露によって α₂-マクログロブリンが増加し、マクロファージの活性化が抑制され、活性酸素産生が抑制された。一方、喫煙者では、このような変動が認められなかったことから、α₂-マクログロブリンが O₃ 曝露による気道の損傷に関与している可能性が示唆された。

Arab *et al.* (2002) は、抗酸化物質 (カロチノイド) 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調査した。被験者は 18~35 歳の健康な非喫煙者 23 人 (男性 21 人、女性 2 人) で、野菜ジュース摂取群 11 人、プラセボ群 12 人であった。被験者は、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 週間経過時点でろ過空気曝露を受けた。その後、野菜ジュース摂取群はビタミン C、ビタミン E、野菜ジュースを 2 週間服用し、プラセボ群はプラセボとオレンジソーダを 2 週間服用した後、

1 O₃曝露を受けた。ろ過空気、O₃の曝露時間は2時間であり、O₃の曝露濃度を0.4 ppmとし
2 た。曝露中、体表面積当たりの分時換気量を20 L/min/m²とした間欠運動(運動15分、休憩
3 15分)を行った。曝露の前後に呼吸機能(FEV₁、FVC)を測定し、採血を行い末梢血リン
4 パ球のDNA傷害(Comet Assay)を評価した。また、曝露後にBALFを採取し、肺胞マクロ
5 ファージ中のカロチノイド類の含有量と肺上皮細胞のDNA傷害を評価した。呼吸機能
6 (FEV₁、FVC)と炎症マーカーの結果はSamet *et al.* (2001)で報告したが、野菜ジュース摂取
7 群では、FEV₁とFVCの低下がそれぞれ30%と24%小さかったが、炎症マーカーは野菜ジ
8 ュース摂取群とプラセボ群で差はみられなかった。末梢血リンパ球のDNA傷害については、
9 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
10 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
11 取群では一本鎖切断に有意な変化はなかった。本研究ではリコピンの効果と他のカロチノ
12 イドや抗酸化物の効果と区別することはできなかったが、野菜ジュースに含まれるカロチ
13 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
14 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
15 有リコピン濃度はベースライン時から12%増加した。

16

17 Corradi *et al.* (2002)は、イタリア北部における光化学物質曝露が呼吸器炎症物質の増加を
18 引き起こした現象を、非侵襲的手法による室内O₃曝露実験を用いて再現した最初の研究で
19 ある。実験では、健康な成人(平均30.1±2.6歳)の非喫煙者22人(男性12人、女性10人)
20 を対象として、*GSTM1*と*NQO1*の遺伝子多型を確認した。*NQO1*野生型と*GSTM1*欠損型の
21 組み合わせの被験者は8人であり、その他の組み合わせの被験者は14人であった。被験者
22 を0.1 ppmのO₃に2時間曝露し、曝露中に間欠運動を行った。O₃曝露の直前と直後、曝露
23 18時間後に、呼吸機能(FEV₁、FVC等)を測定し、EBCと血液を採取した。EBC中のH₂O₂、
24 TBARSの濃度、8-イソプロスタン、LTB₄、pHを測定した。血液中の好中球活性(好中球の
25 ROS発生)、TBARS、末梢血リンパ球のDNAに含まれる8-OHdG、血清中IL-6、IL-8を測
26 定した。その結果、*NQO1*野生型と*GSTM1*欠損型の組み合わせを持つ被験者では、O₃曝露
27 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
28 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
29 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
30 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。*NQO1*野生型と
31 *GSTM1*欠損型の組み合わせを持つ被験者では、他の遺伝子型の被験者と比べ、末梢血リン
32 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
33 曝露による変化はみられなかった。O₃曝露によって炎症と酸化ストレスに関連した指標値
34 が変化し、*NQO1*と*GSTM1*の遺伝子多型はその変化を修飾することが示唆された。

35

36 Holz *et al.* (2002)は、軽度気管支喘息患者の成人11人(20~53歳、男性6人、女性5人)
37 と、アレルギー性鼻炎患者の成人22人(19~48歳、男性16人、女性6人)、合計33人の

1 非喫煙者を対象として、濃度を制御した曝露実験を行なった。被験者は、少なくとも実験開
2 始 3 か月前からコルチコステロイドの吸入はしておらず、曝露実験の 8 時間前から β -
3 adrenoceptor アゴニストを吸入していなかった。皮膚 prick テスト陽性者を含み、少なくとも
4 実験開始 3 週間前から呼吸器系の感染症には罹患していないなかった。① ろ過空気 3 時間
5 曝露、② 0.125 ppm O_3 への 3 時間曝露、③ 0.25 ppm O_3 への 3 時間曝露、④ 0.125 ppm の
6 O_3 への 3 時間/日、4 日間連続曝露を行った。3 時間の曝露中に 15 分間の休憩と 15 分間の
7 運動を交互に実施する間欠運動を行い、分時換気量を 28.6 L/min とした。被験者に対して①
8 ~④の曝露実験をランダムな順序で実施し、各曝露実験の間隔を 4 週間以上とした。曝露
9 前、曝露直後に呼吸機能 (VC、FEV₁) と FeNO を測定した。その 1 時間後にメサコリン吸
10 入による PC₁₅FEV₁ (FEV₁ を 15%低下させるメサコリン濃度) を測定した。曝露終了 20 時
11 間後にアレルゲン (FEV₁ を 15%低下させるアレルゲン量 PD₁₅FEV₁) を投与し、その 1 時間
12 後及び 6~7 時間後に FeNO を測定した。アレルゲン投与 6~7 時間後には、喀痰誘発試験も
13 実施した。喀痰誘発では、細胞数、細胞分画、LDH、ヒスタミン、トリプターゼ、神経成長
14 因子 (NGF : nerve growth factor) を観察した。

15 曝露直後の FEV₁ と VC の反応は両被験者群で類似しており、0.25 ppm への O_3 曝露によ
16 りろ過空気曝露と比較して有意な低下がみられた。0.125 ppm O_3 の反復曝露については、ア
17 レルギー性鼻炎患者群では FEV₁ についてわずかだが有意な適応反応がみられたが、喘息患
18 者では有意な適応反応はみられなかった。曝露後のメサコリンによる気道反応性について
19 は、アレルギー性鼻炎患者群では 0.250 ppm 曝露後の PC₁₅FEV₁ がろ過空気曝露と比べ有意
20 に低下し、0.125 ppm O_3 の反復曝露により PC₁₅FEV₁ が初日と 4 日目で有意に増加した。喘
21 息患者群では PC₁₅FEV₁ に有意な影響はみられなかった。

22 0.2 ppm 以上の O_3 の単回曝露によって、アレルゲンへの呼吸機能の即時反応が高まると
23 いう既報に基づき、単回曝露と反復曝露で、即時型と遅発型の反応を比較した。その結果、
24 アレルゲン吸入後、即時型反応として FEV₁ が 20%以上低下した人数と平均 FEV₁ 低下率は、
25 アレルギー性鼻炎患者群では、0.25 ppm O_3 の単回曝露と、0.125 ppm O_3 の 4 日間反復曝露
26 で、ろ過空気曝露と比べて有意に増加した。しかし、喘息患者群では曝露による有意差はな
27 かった。また、遅発型反応として FEV₁ が 15%以上低下した被験者は、主に 0.125 ppm O_3 を
28 4 日間反復曝露後のアレルギー性鼻炎患者でみられた。

29 喀痰中パラメーターについては、0.125 ppm O_3 の 4 日間反復曝露後の反応が最も大きく、
30 0.25 ppm O_3 の単回曝露後の反応は、0.125 ppm O_3 の 4 日間反復曝露と概ね類似していたが、
31 ろ過空気曝露に対して統計的に有意ではなく、0.125 ppm O_3 の単回曝露後の反応は反復曝露
32 後よりも弱かった。0.125 ppm O_3 の 4 日間反復曝露後、アレルギー性鼻炎患者群及び喘息患
33 者群で喀痰中の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
34 ゼ、ヒスタミン、LDH 量は、喘息患者群でのみ有意に増加した。

35 FeNO については両被験者群を合わせて解析した結果、ベースライン時と比較して、ろ過
36 空気曝露、0.125 ppm O_3 の単回及び反復曝露の終了 1 時間後、アレルゲン投与 6~7 時間後
37 に有意に上昇したが、アレルゲン投与 1 時間後、0.25 ppm O_3 曝露では有意に上昇しなかつ

1 た。

2 これらのことから、大気中におけるピークレベルと同等の濃度の O₃ の反復曝露は、アレ
3 ルギー性の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
4 応を高める可能性があった。

5

6 Montuschi *et al.* (2002)は、健康な成人（平均 30±2.8 歳）の非喫煙者で、呼吸機能や気管支
7 反応が正常で、呼吸器疾患やアレルギー疾患の既往がなく、実験 8 週間前までに呼吸器感染
8 症を発症していない男性 4 人と女性 5 人を対象として濃度を制御した曝露実験を行い、EBC
9 中の 8-イソプロスタン濃度に反映される短期間の O₃ 曝露後の肺酸化ストレスの定量化、及
10 びこの反応に与えるブデソニド吸入の影響を調査するプラセボコントロールクロスオーバ
11 ー試験を行った。被験者はプラセボ又はブデソニド（800 µg）を毎日 2 回 2 週間吸入した後
12 O₃ の曝露を受けた。実験は 4 週間の間隔を空けて行なった。曝露時間は 2 時間であり、O₃
13 の曝露濃度は 0.4 ppm とした。曝露中、20 分間の自転車エルゴメーターによる運動（50W）
14 を 30 分ごとに行なった。呼吸機能（FVC、FEV₁）を曝露前、曝露終了直後、曝露終了後は 1
15 時間ごとに 4 時間後まで測定した。EBC 中の 8-イソプロスタン濃度は、曝露前と曝露終了
16 4 時間後、喀痰（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
17 数）は、O₃ 曝露 2 日前と曝露終了 4 時間後に調査した。O₃ 曝露により呼吸機能（FVC、FEV₁）
18 は、プラセボ群、ブデソニド群共に低下したが両群間で有意な差はなかった。また、喀痰中
19 の細胞数と分画についても両群で有意な差はなかった。曝露終了 4 時間後の EBC 中の 8-イ
20 ソプロスタンの濃度は、曝露前と比べ、プラセボ群（36.9±3.9 pg/ml vs 16.9±0.7 pg/ml）と
21 ブデソニド群（33.4±2.6 pg/ml vs 15.8±0.3 pg/ml）の両群で有意に増加した。O₃ 曝露によ
22 る 8-イソプロスタンの濃度の増加量の平均値は、プラセボとブデソニドの群で類似してお
23 り有意差はなかった（20.0 pg/ml vs 17.7pg/ml、SD=3.4 pg/ml、P=0.54）。8-イソプロスタンレ
24 ベルと喀痰の異なる細胞型との相関、あるいは 8-イソプロスタン濃度と FEV₁ 及び FVC と
25 の相関はみられなかった。

26

27 Stenfors *et al.* (2002)は、喘息患者（21~48 歳、平均 29 歳、男性 9 人、女性 6 人）と健康
28 者成人（19~31 歳、平均 24 歳、男性 6 人、女性 9 人）の非喫煙者 30 人を対象として濃度
29 を制御した曝露実験を行なった。疫学調査において、健康者と比較して喘息患者は、O₃ 曝
30 露によってアレルギー性気道炎が悪化しやすいことが示されているため、その証明を試み
31 ると共にそのメカニズムの解明を試みた。曝露群の構成は喘息患者 15 人と健康者 15 人と
32 した。ろ過空気、0.2 ppm の O₃ を 2 時間曝露した。曝露中に自転車エルゴメーターを用いた
33 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）を行い、分時換気量を 20 L/min/m² とした。曝露前と曝
34 露終了後に呼吸機能（FVC、FEV₁）、曝露 6 時間後の BW、BALF、気管支生検中の細胞数、
35 IL-6、IL-8、MPO、ICAM-1、P セレクチン濃度を調べた。O₃ 曝露により、健康者群では FEV₁
36 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 曝露により、両群で
37 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

1 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
2 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
3 なかった。一方、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-
4 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つ
5 た。これらの結果から、今回の条件では喘息患者が健康者よりO₃曝露に影響を受けやすい
6 という知見は得られなかった。

7
8 Vagaggini *et al.* (2002)は、軽度の喘息患者を対象としてアレルゲンを負荷し、24時間後に
9 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
10 を検討した。アトピー型喘息を有する(原因抗原はイネ、ダニ又はイラクサ)成人(18~37
11 歳)の非喫煙者12人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。実験1日目に全被
12 験者がアレルゲンチャレンジテストを受けた。その24時間後に、被験者に対してO₃又はろ
13 過空気のどちらかを任意に曝露した。4週間後に再びアレルゲンチャレンジテストを受け、
14 その24時間後に、被験者に対してO₃又はろ過空気のどちらかを任意に曝露した。O₃曝露
15 の濃度は0.27 ppmであり、2時間曝露した。曝露中に1時間に20分の割合で間欠運動を行
16 い、体表面積当たりの分時換気量を25 L/min/m²とした。O₃又はろ過空気に曝露する前と曝
17 露後に、呼吸機能(FVC、FEV₁など)、喀痰中の好中球、リンパ球、好酸球、マクロファージ
18 などの炎症細胞数とその割合、サイトカイン濃度、VC、TSS(total symptom score)を検討
19 した。アレルゲン及びO₃曝露により呼吸機能(FVC、FEV₁など)が低下し、痰中の好酸球
20 数も増加した。一方、IL-8濃度に変動は認められなかった。このことから、喘息患者がO₃
21 とアレルゲンの曝露を受けると、相乗的に症状が悪化する可能性が示唆された。

22
23 Blomberg *et al.* (2003)は、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
24 を明らかにする目的で、O₃曝露による血清中のCC16濃度とFEV₁の変化を比較した。健康
25 な成人(21~43歳)の男性10人と女性12人の非喫煙者22人を対象として濃度を制御した
26 曝露実験を行なった。ろ過空気と0.2 ppmのO₃を単盲検クロスオーバーで無作為順に3週
27 間以上あけ曝露した。曝露時間は2時間で、曝露中に間欠運動(運動15分間、休憩15分
28 間)を行い、体表面積当たりの分時換気量を20 L/min/m²とした。曝露2時間前、曝露直前、
29 曝露終了直後、曝露終了2時間後、4時間後に、呼吸機能(FEV₁とVC)の測定と採血を行
30 い、血清中のCC16濃度を測定した。また、同じ曝露プロトコルを採用した2つの既存研究
31 (Mudway *et al.* (2001)、Stenfors *et al.* (2002))で採取した、曝露終了6時間後、18時間後の
32 試料を分析し、曝露前から曝露終了18時間後までのCC16濃度の変化を解析した。その結
33 果、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
34 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
35 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濃度は、曝
36 露終了6時間後まで高い値を示し、ろ過空気の7.1 µg/Lに対し、O₃曝露では9.1 µg/Lであ
37 った。また、CC16濃度がベースライン値に回復するまでに18時間を要した。なお、曝露終

1 了6時間後、18時間後のBALF等の洗浄液中の一般的な肺上皮透過性の指標(アルブミン、
2 総タンパク質)に影響はみられなかった。O₃曝露直後にみられたFEV₁及びVCの低下は短
3 時間でみられなくなった。また、CC16濃度とFEV₁との間の相関性は認められなかった。
4 以上の結果から、著者らは、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
5 害の鋭敏な指標であると結論付けた。

6
7 Bosson *et al.* (2003)は、O₃をはじめとする大気汚染物質への感受性は健康者と喘息患者で
8 は異なっており、喘息患者はより傷害を受けやすいと考えられるところから、O₃曝露後の
9 気道粘膜上の炎症性サイトカインの発現を健康者と喘息患者間で比較し、喘息患者でより
10 感受性が高いことの機序の一端を明らかにすることを目的として、21~48歳の喘息患者15
11 人(男性9人、女性6人)と、19~31歳の健康者15人(男性6人、女性9人)の非喫煙者
12 30人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気と0.2ppmのO₃に2時間
13 曝露した。全ての被験者にろ過空気とO₃を、単盲検法を用いたクロスオーバー法によって
14 ランダムな順番で曝露した。各曝露の間隔を3週間以上とした。曝露中に間欠運動(運動15
15 分、休憩15分)を行い、体表面当たりの分時換気量を20L/min/m²とした。ろ過空気又はO₃
16 曝露の6時間後に気管粘膜上皮組織に発現した炎症性サイトカインを、バイオプシー採取
17 組織を用いた免疫組織化学的な方法で検出した。ベースラインとなるろ過空気曝露後にお
18 いて、喘息患者では健康者に比べ、IL-4、IL-5の値が有意に高かった。また、O₃曝露の結果、
19 喘息患者では、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-
20 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
21 息患者群、健康者群ともに影響がみられなかった。喘息患者群と健康者群で比較すると、
22 GRO- α 、ENA-78、IL-8、IL-5、GM-CSFは喘息患者群が健康者群に対し有意に増加していた。
23 以上の結果から、喘息患者におけるベースライン及びO₃曝露後のサイトカイン発現の違い
24 が、喘息患者でのO₃によ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
25 結論付けた。

26
27 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
28 炎症が起こる際、血中循環単球及び好中球の細胞表面の血管接着分子(CD11b)及び痰マク
29 ロファージの異物へのレセプター(mCD14)のベースライン時の発現が高いほど、気道内の
30 炎症(好中球浸潤)が強いことが示されている。Alexis *et al.* (2004)は、O₃曝露に関しても、
31 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
32 を人志願者に対する曝露実験により確認した。18~40歳の軽度アトピー性喘息患者9人と
33 健康者15人の非喫煙者24人を対象として、ろ過空気と0.4ppm O₃を2時間曝露した。1回
34 目の曝露から2週間以内に2回目の曝露を実施した。曝露中に間欠運動(運動15分間、休
35 憩15分間)を行い、体表面積当たり換気量を25L/min/m²とした。痰の採取を曝露24~48
36 時間前と4~6時間後、採血(白血球)を曝露24時間前と曝露24時間後に行った。その結
37 果、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

1 生じた。被験者別に喀痰中の好中球の割合と好中球数の変化を比べると喘息患者と健康者
2 で類似していた。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。
3 O₃曝露は喀痰及び血液の単球及び好中球の CD11b 発現に影響を与えなかったが、ベースラ
4 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
5 った。よって、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
6 物学的指標となる可能性がある。

7
8 Chen *et al.* (2004)は、喘息患者において気道内にアレルゲンが曝露されたときの反応（呼
9 吸機能、炎症）に O₃曝露が影響をもたらすかどうかについては、これまで実験結果が相反
10 していたところから、O₃曝露がダニアレルゲン曝露後の気道の炎症及び呼吸機能（急性気
11 管収縮反応）を増強するか判定する目的で、喘息患者の成人（18～36歳）の男性13人、女
12 性1人の非喫煙者14人を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。ろ過空気と0.2
13 ppmのO₃を二重盲検クロスオーバーで無作為順に4週間以上の間隔を間隔を空け曝露した。
14 曝露時間は1時間であり、曝露中に自転車エルゴメーター又はトレッドミルを用いた連続
15 運動を行い、体表面積当たりの分時換気量を25 L/min/m²とした。ろ過空気曝露やO₃曝露の
16 前後に、呼吸機能（FEV₁、FVC、SRaw）の測定及び呼吸器症状に関する質問票調査を実施
17 した。曝露30分後にダニ由来アレルゲンを用いたアレルゲン負荷試験を実施し、FEV₁を
18 15%低下させるアレルゲン濃度PC₁₅を求めた。また、アレルゲン負荷試験の6時間後にBAL
19 とPAL、気管粘膜上皮細胞のバイオプシー採取を行った。BALFとPALF中の白血球数、白
20 血球分画、タンパク質量、サイトカイン{IL-5、IL-6、IL-8、GM-CSF、TGFβ}、ECP、MPO、
21 フィブロネクチン、気管粘膜組織内の好酸球数の顕微鏡観察測定を行った。呼吸機能（FEV₁、
22 FVC、SRaw）について、ろ過空気曝露とO₃曝露で有意な差はみられなかった。下気道症状
23 （吸気時の胸の痛み、胸の圧迫感、息切れ、咳、痰の生成）の症状スコアはろ過空気曝露よ
24 りもO₃曝露で有意に高かった。PC₁₅はろ過空気よりもO₃曝露後で低値となる傾向がみら
25 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
26 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
27 増加する傾向にあったが、O₃及びろ過空気曝露の間で炎症に関する指標の有意な差異は認
28 められなかった。以上の結果から、この実験で用いた低濃度のO₃曝露では、ほとんどの喘
29 息患者の被験者で、吸入曝露されたアレルゲンに対しての炎症あるいは気管収縮反応を増
30 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
31 れる可能性が示唆された。

32
33 Kjaergaard *et al.* (2004)は、O₃曝露による炎症がM（最大吸気後呼気流量）/P（部分吸気後
34 呼気流量）比に影響するか、また、酸化剤あるいは抗酸化剤の事前摂取がO₃曝露が引き起
35 こす結果に影響するかについて調査を行った。被験者は21～49歳の男女16人（男性9人、
36 女性7人）であり、スクリーニングテストにより、喫煙者、健康検査不合格者、喘息及びア
37 レルギーの病歴を持つ者、皮膚プリックテスト陽性者、FEV₁またはFVCが予測値の80%

1 以下、ヒスタミン吸入後 FEV₁ 減少が 10%以上の者は除外した。ろ過空気または 0.300 ppm
2 O₃ の曝露前 2 週間、酸化剤（魚油）または抗酸化剤（マルチビタミン）を摂取し、各事前摂
3 取間には 6 週間、ろ過空気と O₃ の間には 1 週間の間隔を空けて、二重盲検、無作為な順で
4 5 時間の曝露を計 4 日実施した。曝露中、自転車エルゴメーターで換気量 2 倍となる運動を
5 15 分間行った。呼吸機能検査を曝露前及び曝露後のヒスタミン気道過敏性検査中に、mini-
6 Wright ピークフローメーターによる PEF の測定を曝露前、曝露中 5 回、曝露翌日から毎日
7 4 回ずつ 3 日間行った。ヒスタミン気道過敏性検査を曝露後、NLF、静脈血の採取を曝露前
8 後に行い、音響鼻孔計測法 Acoustic rhinometry により鼻腔の最小断面積、鼻腔体積を曝露前
9 後、運動前、運動の 2 時間後に計測した。

10 抗酸化物の指標となる TEAC は血清中では O₃ 曝露による有意な変化はなかった。NLF 中
11 では尿酸塩濃度及び TEAC について O₃ 曝露による有意な低下が認められたが事前摂取の影
12 響はなかった。NLF 中の好中球数、リンパ球数、立方体上皮細胞数、IL-1β、IL-8 濃度は事
13 前摂取にかかわらず O₃ の影響を受けなかった。音響鼻孔計測による鼻腔の最小断面積、体
14 積は曝露前後で有意に減少したが、O₃ 曝露や事前摂取の影響はなかった。

15 呼吸機能については、ろ過空気曝露に対し O₃ 曝露では FVC、FEV₁、PEF が有意に低下し
16 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
17 線で求めた PEF は、魚油摂取群においてのみ有意に減少し、これが事前摂取のうち唯一の
18 有意な効果であった。ピークフローメータで測定した PEF の変化には O₃ 曝露とろ過空気曝
19 露で有意な差があり (p=0.007)、運動後の影響が顕著であったが、曝露後には迅速に通常値
20 に戻った。O₃ 曝露後、ヒスタミン吸入前の 40%FVC 時、30%FVC 時の最大吸気後呼気流量
21 と部分吸気後呼気流量の比 (M/P) はろ過空気曝露と比較して有意に減少したが、事前摂取
22 による有意な差はみられなかった。

23 ヒスタミン気道過敏性検査の結果、O₃ 曝露は気道反応性を有意に亢進させなかった。ヒ
24 スタミン吸入後の 40%FVC 時、30%FVC 時の最大吸気後呼気流量と部分吸気後呼気流量は、
25 ろ過空気曝露、O₃ 曝露にかかわらず低下したが、40%FVC 時部分吸気後呼気流量は、ビタ
26 ミン摂取群よりも魚油摂取群において大きく低下した。40%FVC 時の最大吸気後呼気流量
27 と部分吸気後呼気流量の比 (M/P) はヒスタミン吸入後に上昇し、最高用量のヒスタミン吸
28 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 M/P に影響し
29 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
30 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变化で説明可
31 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。

32

33 Mudway *et al.* (2004)は、O₃ 曝露の用量と炎症反応との関連を、ヒトボランティアに曝露
34 した 21 件 (23 曝露実験) の研究を対象としたメタ解析に基づいて、BALF 中の好中球数、
35 上皮の透過性 (総タンパク質量、アルブミン量) への影響をモデル化した。対象文献の参加
36 者は 18~40 歳の健康者で男性が多く、非喫煙者である。曝露群の構成としては、ろ過空気
37 と O₃ へのクロスオーバー曝露を行った研究を対象とした。曝露時間は 1 回 60~396 分間、

1 2回の曝露実験の間には2～6週間の間隔をあけている。O₃曝露濃度は、0.08～0.6 ppmで、
2 組織に達するO₃量の推定は、簡易の代替指標としてCVT（運動時と休憩時の換気量の差を
3 考慮し、濃度と換気量と時間から吸入したO₃の用量を推計する方法、ここでは運動時の換
4 気量は引用論文の数値を用い休憩時の換気量として4 L/min/m²を用いた）を用いて算出し
5 た。曝露中の運動条件は運動（体表面積あたりの換気量は14.8～35 L/min/m²）と休憩の繰返
6 しである。その結果、O₃の用量（CVT）とBALF中の好中球の割合との比較的シンプルな
7 線形モデルの関係を示す知見が得られた。O₃曝露後0～6時間に観察されたBALF中の好中
8 球とCVTの回帰分析では $r^2 = 0.44$ （ $p < 0.01$ ）であった。ろ過空気曝露後0～6時間の好中
9 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645 mg/m²（408～883）で
10 あった。O₃曝露後18～24時間後に観察したBALF中好中球とCVTの回帰分析では $r^2 = 0.51$
11 （ $p < 0.01$ ）であった。ろ過空気曝露18～24時間後の好中球は2.1%（1.4～2.8）であったこ
12 とから閾値を推計するとCVTで810 mg/m²（491～1130）と推計された。上皮の透過性につ
13 いては、アルブミンを測定した研究は限られていたため、総タンパク質についてのみ解析し
14 た。その結果、O₃の用量とO₃曝露後0～6時間及びO₃曝露後18～24時間後のBALF中の
15 総タンパク質量との間にも線形の関係が認められた。洗浄液の希釈率が研究によって異な
16 るため、閾値の推計は行えなかったが、CVTが800 mg/m²以下の曝露では総タンパク質又
17 はアルブミン量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-気道反応
18 性との関連が存在することを意味し、適切にデザインされた大規模な曝露実験によってO₃
19 曝露による影響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。

20

21 Steck-Scott *et al.* (2004)は、健康な成人（18歳～35歳）の非喫煙者23人を対象として、野
22 菜ジュース摂取とO₃曝露による血中のカロチノイド濃度への影響を調べた。調査開始1週
23 間後から実験を開始した。被験者は野菜と果物の摂取量を少なく制限した食生活を全体と
24 して3週間続け、1週間経過時点で、初回実験として被験者を疑似大気（ろ過空気）に2時
25 間、換気量が20 L/min/m²となる間欠運動を行いながら曝露し、その後BALを行った。血液
26 サンプルは、曝露実験前後、曝露3時間後に採取した。その後、被験者を無作為に野菜ジュ
27 ース摂取群（野菜ジュース1缶とビタミンCとE剤を毎日摂取）11人とプラセボ群（オレ
28 ンジソーダ1缶とプラセボを毎日摂取）12人に分け、残り2週間の食事調整後に2回目の
29 実験を実施した。2回目の実験は、0.4 ppmのO₃を2時間、初回と同じ手順で曝露した。肺
30 胞マクロファージと血液中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
31 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、
32 ルテイン、ゼアキササンチン、全カロチノイド）を調査した。2週間にわたる食事調整の結果、
33 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
34 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
35 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
36 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
37 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

1 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
2 を示さなかった。なお、呼吸機能 (FEV₁、FVC) と炎症マーカーへの影響は Samet *et al.* (2001)
3 で報告した。

4
5 Holz *et al.* (2005)は、O₃ 曝露後に生ずることが知られている気道の炎症を O₃ 曝露前の消炎
6 剤処置が軽減するという報告があるものの、用いた薬物の種類、濃度、投薬期間や曝露され
7 た O₃ の濃度などの実験条件が異なるため、その結果が一定していないところから、消炎剤
8 の有効性を評価する方法を確立することを目的として実験を行った。実験では、健康な成人
9 (平均 31 歳±8) の男性 14 人と女性 4 人の非喫煙者 (O₃ 反応性) 18 人に、0.25 ppm の O₃ を
10 3 時間、間欠運動条件下 (運動 15 分間、休憩 15 分間) で曝露した。O₃ 曝露の 1 時間前に、
11 吸入 (プロピオン酸フルチカゾン : fluticasone propionate, 2mg) あるいは経口 (プレドニゾ
12 ロン : prednisolone 50mg) で、消炎剤として選択したコルチコステロイド又はプラセボを投
13 与した。O₃ 曝露 3 週間前と曝露終了 3 時間後に痰を採取し、痰内の白血球数、白血球分画、
14 MPO 活性を測定した。また、O₃ 曝露 3 週間前と曝露終了 2 時間後に EBC を採取し、IL-8、
15 IL-6、硝酸塩、8-イソプロスタン、総タンパク質を測定した。その結果、痰内の好中球数は、
16 プラセボを投与した対照群に比し、吸入で 62%、経口で 64%低下した。痰内の MPO 活性低
17 下は、対照群に比し、吸入で 55%、経口で 42%低下がみられた。EBC の IL-8、IL-6、硝酸
18 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。
19 CXCL-1 及び 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、今回実施
20 した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。

21
22 Morrison *et al.* (2006)は、健康な非喫煙者 15 人 (男性 12 人、女性 3 人) に対し、O₃ を曝
23 露し、健康者への O₃ の環境中曝露濃度と上皮傷害のメカニズムの関係を検討するため、肺
24 からの ^{99m}Tc-DTPA クリアランスあるいは血漿、BALF 成分を比較した。被験者は重篤な健
25 康問題がなく、調査中の 6 週間、呼吸器疾患への罹患がない者である。曝露群の構成は、ろ
26 過空気群 5 人、0.100 ppm O₃ 曝露群 6 人、0.400 ppm O₃ 曝露群 7 人で、うち 3 人は 2 種類の
27 曝露を 5 日以上の間隔をあけて行った。曝露は、1 時間行い、曝露中は自転車エルゴメータ
28 ーで運動 (吸気分時換気量は 40 L/min) 15 分と休憩 15 分を繰り返して行った。その結果、^{99m}Tc-
29 DTPA クリアランスは、各群間で有意差は認められなかった。O₃ 0.400 ppm 曝露後 6 時間で
30 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
31 オン産生は O₃ 0.100 ppm 曝露後 1 時間、0.400 ppm 曝露後 6 時間に減少した。ELF 中の脂
32 質過酸化物は O₃ 0.400 ppm 曝露後 1 時間、6 時間でろ過空気群に比べて有意に産生が減少
33 した。抗酸化能や酸化型グルタチオン濃度に変化は認められなかった。O₃ は上皮透過性を
34 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
35 遊走と関連していることが示唆された。

36
37 Mudway *et al.* (2006)は、21~30 歳 (平均年齢 24.1 歳) の健康な非喫煙者 (男性 7 人、女

1 性 8 人) に対し、O₃ を曝露し、ビタミン C と E のサプリメント摂取が O₃ に対して感受性の
2 ある被験者に効果があるか否かを二重盲検法により確かめた。まず被験者を 56 人 (年齢
3 24±3 歳、男性 30 人、女性 26 人) リクルートし、O₃ 曝露 (0.2 ppm、2 時間の単回曝露) 前
4 後で FEV₁ が大きく低下した (呼吸機能は正常で皮膚パッチテストではアレルギーが陰性、
5 肺疾患の既往なし) 15 人を O₃ 高感受性者として選抜した。被験者 1 人が途中で脱落したた
6 め、14 人のデータを解析した。曝露の構成は、ろ過空気、プラセボ剤+O₃、ビタミン C (500
7 mg/m³) +E (100 mg/m³) +O₃ の計 3 群の曝露を 3 週間以上間隔をあけて被験者それぞれに
8 実施した。プラセボ剤又はビタミン C/E を含むサプリメントは O₃ 曝露前の 7 日間服用し
9 た。O₃ の曝露濃度は 0.2 ppm とした。曝露時間は 2 時間であり、曝露中は 15 分間隔で運動
10 (体表面積あたりの換気量は 20 L/min/m²) と休憩を繰返し行った。曝露前と曝露直後の呼
11 吸機能検査、曝露終了 6 時間後の BW 及び BALF の炎症マーカー、ビタミン関連物質、曝
12 露前、曝露 1 時間目、曝露終了直後、曝露終了 6 時間後の血中ビタミン関連物質等から影響
13 を評価した。その結果、O₃ 曝露による呼吸機能 (FEV₁) の低下に対して、ビタミンサプ
14 リメントの摂取効果はなく、ビタミン服用群では FEV₁ が 9.1±7.2%、プラセボ服用群では FEV₁
15 が 6.7±7.7%それぞれ低下した。炎症マーカーについても同様に、ろ過空気曝露と比べ O₃ 曝
16 露 6 時間後には BW 中の好中球数、LDH 濃度、BALF 中 IL-6 濃度について有意な増加がみ
17 られたが、ビタミンサプリメントの摂取効果はみられなかった。サプリメントの摂取によ
18 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、O₃ に対する
19 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 O₃ 曝露による各種症状を
20 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。

21

22 Alfaró *et al.* (2007)は、18~30 歳の健康な非喫煙者 8 人 (男性 4 人、女性 4 人) を対象に
23 O₃ を曝露する実験を行った。被験者は大気汚染が顕著な地域に居住しておらず、O₃ を曝露
24 した際の FEV₁ の変化に基づき、O₃ 曝露に対して感受性があるグループと感受性がないグル
25 ープに区分した。ろ過空気、0.35 ppm O₃ を 60 分間の曝露した。曝露中、自転車エルゴメ
26 ターで連続運動を行った。換気量は 50~55 L/min であった。曝露開始から 6 分、20 分、40
27 分、60 分の自覚症状スコア (SSSs) を記録し、曝露終了 1 時間後、4 時間後、8 時間後に
28 SSSs の記録、EBC の採取と呼吸機能の測定を行った。EBC のアラキドン酸代謝産物 (PGE₂、
29 LTB₄、8-イソプロスタニン)、サブスタンス P、IL-8 と総 NO 代謝産物 (硝酸イオンと亜硝酸
30 イオン)、呼吸機能、SSSs から影響の評価を行った。O₃ に対する感受性の高い被験者は、呼
31 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
32 増加した。O₃ 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。感受性群で
33 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。

34

35 Lay *et al.* (2007)は、O₃ への曝露が自然免疫の重要な分子の発現及び抗原提示を増加させ
36 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
37 体分子発現について調べた。21~30 歳の健康な非喫煙者 9 人 (男性 4 人、女性 5 人) を被

1 験者として、ろ過空気、0.4 ppm O₃ へのそれぞれ 2 時間の曝露を 2 週間以上の間隔を空けて
2 実施した。曝露中は分時換気量 30~40 L/min の間欠運動を行った。ベースライン及び曝露
3 直後（呼吸機能のみ）、曝露終了 6、24 時間後に呼吸機能（FVC、FEV₁ の対予測値%、気道
4 抵抗性）、経口、経鼻の FeNO の測定、喀痰・血液の採取を行った。喀痰・血液中の白血球
5 数と割合、自然免疫関連白血球細胞表面受容体の発現（CD11b、mCD14、CD16）、抗原提示
6（HLA-DR、CD86）の変化、食食機能（食作用、酸化バースト）を調べた。また、喀痰上澄
7 み中サイトカイン・ケモカインについて分析した。

8 O₃ 曝露により喀痰中の好中球、単球の数及び割合は有意に増加し、マクロファージの割
9 合は有意に低下した。O₃ 曝露 6 時間後の喀痰中の好中球と単球の相対的増加の間に正の相
10 関がみられた（R=0.75; p=0.05）。喀痰白血球の表面マーカー発現に変化が認められ、その変
11 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 曝露終了 6 又は 24 時間後
12 にろ過空気曝露後と比較して増加した。血液の白血球には変化は認められなかった。サイト
13 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
14 <0.01）。喀痰、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
15 ろ過空気曝露後との有意な差はみられなかった。

16 O₃ 曝露直後、FEV₁、FVC の対予測値比率はそれぞれ 22%、14%の一時的な低下を示した。
17 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。

18 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
19 する細胞表面分子（mCD14、CD11b、CD16）及び抗原提示（CD86、HLA-DR）の有意なア
20 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
21 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
22 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
23 反応性が亢進する可能性があるかと推測された。

24
25 Vagaggini *et al.* (2007)は、平均年齢 25.0±7.4 歳の喘息患者 9 人（男性 8 人、女性 1 人）に
26 対し、O₃ を曝露し、糖質コルチコステロイド短期経口投与による O₃ 誘発性気道炎症抑止効
27 果について検討した。被験者は非喫煙者で軽度持続性喘息を持ち、必要に応じ β2 ブロッカ
28 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）の吸入または経口投与は
29 していない。症状は安定しており、試験 6 週間前以降の呼吸器感染がない者である。被験者
30 全員に、O₃ またはろ過空気曝露した後、1 週間以上の間隔をあけて他方を曝露した。さらに
31 2 週間後に O₃ またはろ過空気曝露を行い、1 週間以上の間隔をあけて他方を曝露した。各曝
32 露前にプラセボまたは 25mg プレドニゾロンの投与を 4 日間（最後は曝露 30 分前に投与）
33 行い、結果として全員にプラセボ+O₃ 曝露、プラセボ+ろ過空気曝露、プレドニゾロン+
34 O₃ 曝露、プレドニゾロン+ろ過空気曝露という計 4 群の曝露を行った。O₃ 曝露濃度は 0.27
35 ppm で単回 2 時間曝露を行い、曝露中は毎時 20 分間自転車エルゴメーターで運動（体表面
36 積あたりの換気量は 25 L/min/m²）を行った。曝露前・曝露開始後 1 時間/2 時間・曝露終了
37 後 6 時間に呼吸機能検査、曝露前・曝露後 2 時間の TSS（Total symptom score、総症状スコ

1 ア)、曝露 6 時間後の高張食塩水 (HS) 吸入テスト (痰検査) を実施・観察し、呼吸機能、
2 TSS、HS 吸入テスト、痰中好中球エステラーゼ濃度から影響を評価した。その結果、プレ
3 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。一方、プラセ
4 ボでの O₃ 曝露後の喀痰中の好中球の割合はる過空気曝露と比較して有意に増加したが、こ
5 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
6 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
7 コステロイドは 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
8 ないことが示唆された。

9
10 Alexis *et al.* (2008)は、ヒトへの O₃ 吸入曝露により、健康者の気道炎症及び自然免疫活性
11 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。
12 被験者は、健康な非喫煙の男女それぞれ 8、9 人である。年齢分布は 18~50 歳で、人種は白
13 人、アフリカ系、ヒスパニック、アジア系及びその他がそれぞれ 10、3、2、1、1 人であっ
14 た。そのほか、O₃ 反応性 (喀痰中の PMN のベースラインからの変化率 >10%) があり、
15 FEV₁ は同程度の身長、体重の健康者の予測値の 80%以上であった。心血管疾患、慢性呼吸
16 器疾患の病歴、4 週間以内の上下気道感染症履歴はなく、非妊婦、処方薬、カウンター薬 (ア
17 スピリン、非ステロイド抗炎症薬)、ビタミン、抗酸化剤、栄養補助食品は研究期間中禁止
18 した。曝露群はプラセボ事前投与群、プロピオン酸フルチカゾン (FP) 0.5 mg 事前投与群、
19 2.0 mg 事前投与群の 3 群で、曝露時間は 3 時間だった。3 種類の事前投与 1 時間後の O₃ 曝
20 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した。曝露濃度は 0.25 ppm
21 で、換気量が 12.5 L/min/m² で運動条件は 15 分間運動、15 分間休憩の間欠運動であった。痰
22 の吸引はスクリーニング時、曝露終了から 3 時間後に実施した。呼吸機能はスパイロメトリ
23 ーにより曝露前、曝露直後、曝露終了から 1、2、3 時間後に実施した。また、静脈血は曝露
24 終了から 4~5 時間後に採取した。eNO は曝露前、曝露直後、曝露終了から 1、2、3、4 時間
25 後に測定した。呼吸機能として FEV₁、FVC、R5、X5、Fres を測定した。痰の成分として、
26 総細胞数、細胞生存率、分画、総タンパク質、可溶成分としてサイトカイン、ケモカイン、
27 細胞表面抗原として CD11b/CR3, mCD14/LPS 受容体, CD16/FcγRIII, CD64/FcγRI, HLA-
28 DR/MHC class II, CD86/B7.2 共受容体、さらに食能を調べた。また、血清中の全身バイオ
29 マーカーとして CCP16、SP-D、TNF-α、INF-γ、IL-6、IL-1β、IL-1Ra、IL-17、eotaxin、IL-12p40
30 を測定した。

31 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
32 間後にはごくわずかな低下であった。0.5、2.0 mg の FP 事前投与はプラセボと比較し O₃ に
33 による呼吸機能低下に影響しなかった。

34 プラセボ事前投与群と比較し、0.5、2.0 mg FP 事前投与によって O₃ による痰中の好中球
35 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
36 いても FP の影響がみられ、0.5、2.0 mg FP 事前投与群ではプラセボ事前投与群と比較し、
37 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

1 れた。マクロファージ比率は 0.5、2.0 mg FP 事前投与では、プラセボ事前投与と比較し、
2 24%、48%上昇した。

3 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
4 トされた。また、プラセボ群と比較し 2.0 mg FP 事前投与群では O₃ による細胞表面マーカ
5 ー (CD11b/CR3、mCD14、CD64/FcγRI、CD16/FcγRIII、CD86) が有意に減少した。プラセ
6 ボ群と比較すると 0.5 mg FP 事前投与群では、CD64/FcγRI、HLA-DR 及び CD86 が有意に減
7 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
8 発現についてもプラセボと比較し 2 mg FP 事前投与により有意に低減した。

9 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 2 mg FP 事前投与は O₃
10 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。

11 O₃ 誘発の気道炎症及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
12 した。

13
14 Alexis *et al.* (2009)は、18~35 歳の健康な非喫煙者 35 人 (男性 15 人、女性 20 人) を対象
15 に O₃ を曝露する実験を行った。ヒトにおいて、*GSTM1* 欠損型が O₃ に対する反応を調整す
16 ることを確認することを目的とした。35 人の被験者の *GSTM1* の遺伝子型を特定し、O₃ を
17 曝露して呼吸機能と炎症反応を確認した。被験者は *GSTM1* 非欠損型 19 人、*GSTM1* 欠損型
18 16 人のメサコリン反応性を示さない者である。女性被験者は妊娠しておらず、慢性的な心
19 疾患や呼吸器疾患に罹患していない。また O₃ 曝露の 4 週間以内に急性呼吸器疾患を発症し
20 ていない。FEV₁ と FVC は予測値の 80%以上であり、FEV₁/FVC は 75%以上である。0.4 ppm
21 の O₃ 曝露を 1 回、2 時間受けながら、トレッドミルで中程度の運動を 15 分、休憩 15 分の
22 サイクルを繰り返した。換気量は 30~40 L/min であった。曝露終了 4 時間後と 24 時間後に
23 喀痰を採取し、呼吸機能 (FEV₁、FVC)、呼吸音、バイタルサイン、喀痰中の総細胞数と細
24 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
25 化バースト活性と食作用、喀痰中のサイトカイン濃度から影響を評価した。FEV₁ と FVC は、
26 O₃ 曝露終了直後に有意に低下したが、*GSTM1* の遺伝子多型による有意な差はみられなかつ
27 た。O₃ 曝露終了 4 時間後の喀痰中の好中球数は、*GSTM1* 非欠損型と *GSTM1* 欠損型で類似
28 していたが、*GSTM1* 欠損型では、曝露 24 時間後の喀痰中の好中球数が増加し、マクロファ
29 ージと樹状細胞の HLA-DR の発現が増加した。また、*GSTM1* 欠損型は、O₃ 曝露 24 時間後
30 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。
31 *GSTM1* 欠損型は O₃ 曝露 24 時間後の気道炎症の増加と関連しており、これは大気中の O₃ 濃
32 度の上昇と肺疾患の悪化が生じるまでに時間差があることの一貫性がみられた。これら
33 の結果は、*GSTM1* 欠損型が、O₃ に対する好中球及び単球系の炎症反応の増強を促進するこ
34 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。

35
36 Bosson *et al.* (2009)は、20~31 歳 (中央値は 23 歳) の健康な非喫煙者 11 人 (男性 7 人、
37 女性 4 人) を対象に O₃ を曝露する実験を行った。被験者はアトピー性ではなく、気道感染

1 に過去 6 週間罹患していない。すべての試験が終了するまで、抗酸化サプリメントと抗炎症
2 剤の摂取は控えた。曝露群の構成はろ過空気または 0.2 ppm の O₃ を 2 時間、単回曝露した。
3 1 回目の実験から 3 週間以上間隔をあけて 2 種類目の被験物質を曝露した。曝露中、自転車
4 エルゴメーターによる運動 15 分と休憩 15 分を繰り返した。体表面積あたりの換気量は 20
5 L/min/m² であった。曝露終了から 1.5 時間後に気管支鏡検査、粘膜生検による免疫組織化学
6 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-
7 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
8 子及び MAPKs の定量を行い、影響を評価した。機能粘膜における好中球の浸潤は、酸化還
9 元に関連する転写因子の発現と好中球の化学誘導因子を制御するキナーゼの増加を反映し
10 ているという仮説を確かめることを目的とした。ろ過空気を曝露した場合と比較し O₃ を曝
11 露した後では NF κ B、p-C-jun の低下、IL-8 の発現低下がみられ、O₃ 曝露による気道上皮で
12 の炎症が認められた。健康な被験者の気道上皮細胞では、NF κ B やアクティバータープロテ
13 イン 1 経路は、初期の炎症細胞の増強経路に関わっていないことが示唆された。

14
15 Alexis *et al.* (2010)は、健康な成人への低濃度 O₃ の曝露が気道炎症を誘導するか否か、免
16 疫細胞表面における表現型を変化させるか否かを調べるため、人志願者への O₃ 曝露実験を
17 実施した。実験では、喫煙歴の無い 19~35 歳の健康な成人 15 人 (男性 7 人、女性 8 人) を
18 対象に 0.08 ppm の O₃ に 6.6 時間曝露させた。曝露中、対象者は中程度の運動 (体表面積あ
19 たりの換気量 20 L/min/m²) 50 分と休憩 10 分を繰り返す間欠運動を行った。対象者の人種
20 構成は、男女各 6 人が白人、男性 1 人、女性 2 人がアフリカ系米国人であった。曝露 24 時
21 間前及び曝露終了 18 時間後に対象者の喀痰を採取し、顕微鏡による観察を行うとともに、
22 フローサイトメトリによる細胞数及び分画を調べた。その結果、喀痰中の好中球数と樹状細
23 胞数は O₃ 曝露によって有意に増加した (O₃ 曝露前はそれぞれ 349 \pm 109 個/mg、6.0 \pm 2 個
24 /mg、曝露後は 895 \pm 217 個/mg、11 \pm 5 個/mg)。また、細胞表面の表現型については、単球
25 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
26 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
27 少した。単球、マクロファージ共、CD11b、CD16、及び CD64 の発現は、有意に変化しなかつ
28 った。O₃ 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つ
29 った。喀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
30 が認められた。活性化樹状細胞から分泌され、抗原提示及び免疫応答に重要な役割を果たす
31 IL-12p70 については、樹状細胞の増加との間に有意な相関を認めた。以上の結果より、0.08
32 ppm の O₃ 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。ただし、この実
33 験では対照となる曝露を行っていないため、O₃ と共に対照として清浄空気の曝露も含めた
34 同様の実験を行い、再現性を見る必要があるとしている。

35
36 Hernandez *et al.* (2010a)は、O₃ と LPS の気道における免疫炎症応答パターンが類似してい
37 るという仮説検証のための調査を行った。被験者は平均年齢 25.3 歳の健康な男女 15 人 (男

1 性6人、女性9人)、全員が非喫煙者であった。被験者はメサコリン吸入負荷試験で陰性だ
2 った。女性被験者に妊婦はいなかった。慢性心血管疾患または呼吸器疾患の者はいなかった。
3 O₃曝露前の4週間に急性呼吸器疾患に罹患した者はいなかった。4人の被験者が皮膚プリ
4 ックテストでアトピー陽性であったが、実験時点では症状がなかった。O₃の曝露濃度は0.4
5 ppm、曝露時間は2時間であり、曝露中、15分間の休憩と15分間のトレッドミルによる中
6 度(換気量30~40 L/min)の運動を繰り返した。O₃曝露と1か月以上(平均6ヶ月)の間
7 隔をあけて Clinical Center Reference Endotoxin (CCRE) 20,000 EU を投与する LPS チャレン
8 ジを実施した。O₃曝露では呼吸機能を曝露前、曝露直後、24時間後に測定し、喀痰を曝露
9 24時間前、曝露4~6時間後に採取した。LPS チャレンジでは、呼吸機能を投与前及び投与
10 6時間後まで1時間毎に測定し、喀痰採取を投与24時間前及び投与6時間後に行った。採
11 取した喀痰中の細胞分画、喀痰上清のサイトカイン濃度について解析し、細胞表面タンパク
12 質発現をフローサイトメトリーによって定量化した。

13 呼吸機能は、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、
14 24時間後には回復した。一方、LPS チャレンジによる影響はみられなかった。喀痰中の細
15 胞については、LPS、O₃の曝露後にベースラインと比べて好中球の割合が有意に上昇したが、
16 好中球数はO₃曝露後にのみ有意に増加した。また、O₃曝露後、LPS チャレンジ後の好中球
17 の割合の変化は有意に相関していた(R=0.73)。細胞表面のタンパク質発現については、O₃
18 曝露により単球表面のCD14、HLA-DR、CD11b及びマクロファージ表面のCD11b、HLA-
19 DRの発現にベースラインとの有意な差が認められたが、LPS チャレンジによりベースライ
20 ンとの有意差が認められたのは単球表面上のCD11、HLA-DRのみであった。全体としてO₃
21 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。喀痰中の
22 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
23 チャレンジによりIL-1β、IL-6、TNF-αが有意に増加した。

24 これらの結果から、O₃及びLPS曝露による健康人の免疫炎症応答パターンは気道におい
25 て同様の好中球応答を誘導するが、O₃と細菌性大気汚染物質(LPS)では異なるメカニズム
26 が介在している可能性がある。

27

28 Hernandez *et al.* (2010b)は、健康者、アトピー性だが喘息でない者、アトピー性喘息患者を
29 対象にO₃を曝露する実験を行った。喘息は、O₃曝露による急性呼吸器疾患のリスクファク
30 ターである。O₃曝露は、急性的な呼吸機能低下や気道炎症増加の原因となる。アトピー性
31 と喘息がO₃によって引き起こされる炎症の緩和の中でどのような役割があるのかは決定さ
32 れていない。本研究では、アトピー性体質であることが、O₃に対して感受性のある遺伝子
33 型を緩和するか検討することを目的とした。被験者は19~39歳の健康者25人(平均23.7±3.8
34 歳、男性11人、女性14人)、喘息ではないアトピー患者14人(平均25.2±5歳、男性7人、
35 女性7人)、アトピー性喘息患者11人(平均26.3±5歳、男性5人、女性6人)で構成され
36 ており、全員が非喫煙者である。パッチテストでアトピーの有無を確認し、メサコリン反応
37 性テストで喘息の有無を確認した。曝露条件は全員同じで、1回、2時間、0.4 ppmでO₃曝

1 露を受けながらトレッドミルによる中程度の運動を 15 分、休憩 15 分を繰り返した。
2 換気量は 30~40 L/min であった。曝露前及び曝露終了直後の呼吸機能 (FEV₁、FVC)、曝露
3 前及び曝露後 4~6 時間の喀痰中の細胞数、好中球数、マクロファージ数、好酸球数、マク
4 ロファージと単球の細胞表面の発現 (CD11b、CD14、CD86、TLR4、FcεRI、CD23、HLA-
5 DR)、喀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-
6 13、マクロファージ炎症タンパク質-1α、TNF-α、INF-γ)、喀痰中のヒアルロン酸を観察し、
7 影響を評価した。FEV₁、FVC は、O₃ 曝露終了直後に全ての被験者群で有意に低下し、被験
8 者群の間に差はなかった。喘息ではないアトピー患者群とアトピー性喘息患者群では、喀痰
9 中の好中球数や IL-8 が増加したが、健康者群では有意な変化はみられなかった。アトピー
10 性喘息患者群では、IL-6 と IL-1β、マクロファージの TLR4、FcεRI、CD23 の発現が増加し
11 たが、健康者群、喘息ではないアトピー患者群では、有意な変化はみられなかった。アトピー
12 性喘息患者群は、ベースライン時の IL-10 が健康者群に対して低かったが、IL-10 はいず
13 れの被験者群においても O₃ 曝露による有意な変化はみられなかった。ベースライン時のヒ
14 アルロン酸はいずれの被験者群でも類似していたが、アトピー患者、アトピー性喘息患者で
15 は O₃ 曝露により有意に増加した。すべての被験者群においてマクロファージの CD11b 発現
16 は増加したが、有意であったのは、喘息ではないアトピー性患者群、アトピー性喘息患者群
17 であった。一方、CD14、CD86、HLA-DR については、どの対象者群においても有意な変化
18 は認められなかった。

19
20 Stenfors *et al.* (2010)は、治療のため毎日ブデソニドを一定量吸入している喘息患者の成人
21 で平均 33 歳 (21~55 歳) の男性 8 人、女性 5 人の非喫煙者 13 人を対象として曝露濃度を
22 制御した人志願者実験を実施した。被験者は、少なくとも研究前 2 ヶ月間と研究中は、吸入
23 副腎ステロイドである 800~1,200 μg ブデソニドを一定用量、毎日吸入した。長時間の効果
24 がある β2 作動薬を習慣的に使用していた被験者は、研究開始の少なくとも 72 時間前にこ
25 の治療を中止し、必要に応じて短時間の効果がある β2 作動薬を使用した。すべての被験者
26 はアレルギー歴があったが、少なくとも研究前 6 週間と研究期間中に気道炎症はみられな
27 かった。ろ過空気曝露と O₃ 曝露をクロスオーバー法により無作為順に 3 週間以上空けて曝
28 露した。曝露時間は 2 時間/回とし、曝露濃度を 0.2 ± 0.006 ppm (平均±標準誤差) として、
29 定常濃度による急性曝露を行った。曝露を行う際には間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) を
30 行い、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m² とした。曝露を行う前後で呼吸機能 (FVC、
31 FEV₁、FEF_{25-75%}、sRaw) を測定し、曝露終了 18 時間後に気管支鏡検査によって BW と BAL
32 を採取した。好中球、肥満細胞、好酸球、リンパ球、メチルヒスタミン、タンパク質、MPO、
33 LDH、ECP、分画細胞成分、アルブミン、IL-6、炎症細胞数を観察し、呼吸器への影響を検
34 討した。ろ過空気に比べ、O₃ 曝露では sRaw が増大した。O₃ は、気管支の粘膜肥満細胞数
35 を 4 倍増加させた。BW と BAL におけるメチルヒスタミン濃度に関して O₃ 誘発性の影響は
36 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、BAL における
37 好中球数は O₃ 曝露後に有意に増加した。BAL における好中球数の増加は、BAL における

1 MPO 値の統計学的に有意な増加を伴って起こった {平均 3.4 $\mu\text{g/L}$ (ろ過空気曝露後) に対
2 して 3.6 $\mu\text{g/L}$ (O_3 曝露後)}。BW、BALF、気管支生検における好酸球数とリンパ球数は、
3 ECP と同様に O_3 曝露による影響は受けなかった。 O_3 曝露とろ過空気曝露の両方で、曝露 18
4 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 曝露により総タンパク
5 質が有意に増加した {110mg/L (ろ過空気曝露後) に対して 122mg/L (O_3 曝露後)}。アルブ
6 ミン、IL-6、LDH 値は影響がなかった。 O_3 曝露群で、FVC と FEV_1 の有意な減少とともに、
7 sRaw が有意に増加した。FEF_{25-75%}では、 O_3 誘発性の影響は観察されなかった。本知見は、
8 O_3 が、喘息患者の気道炎症を悪化させることや、環境 O_3 曝露後の喘息患者における救急薬
9 や入院の必要性を高める疫学的知見に生物学的説明を与える可能性を示した。

10
11 Urch *et al.* (2010)は、健康者 13 人と軽度喘息患者 10 人、合計 23 人を対象に CAPs 及び O_3
12 を曝露し、全身的な炎症反応に及ぼす $\text{PM}_{2.5}$ と O_3 のそれぞれ独立した影響と、両者の複合
13 的な影響について検討した。年齢は 18~40 歳 (平均年齢 27 \pm 1 歳)、男性 11 人、女性 12 人
14 で全員非喫煙者である。すべての参加者は、曝露前少なくとも 3 週間は気道感染症に罹患し
15 ていない。喘息患者は、陽性メサコリン誘発試験で $\text{PC}_{20} \leq 8 \text{ mg/mL}$ だった者で、実験前ま
16 たその間、少なくとも 1 ヶ月間吸入または全身性コルチコステロイドでの治療を行ってい
17 ない。短時間作用性吸入気管支拡張剤は、曝露前夜のみ服用しなかった。健康者で $\text{PC}_{20} \leq 8$
18 mg/mL であった者は除外し、循環器疾患や糖尿病に罹患しておらず、呼吸機能 (FVC、 FEV_1)
19 が予測値の 75%以上である者を対象とした。曝露の群構成は O_3 曝露の有無の 2 群である。
20 まず O_3 非曝露群としてはろ過空気、 $\text{CAPs} < 100 \mu\text{g/m}^3$ 、 $\text{CAPs} \geq 100 \mu\text{g/m}^3$ 、 O_3 (0.120 ppm)
21 曝露群としてはろ過空気+ O_3 、 $\text{CAPs} < 100 \mu\text{g/m}^3 + \text{O}_3$ 、 $\text{CAPs} \geq 100 \mu\text{g/m}^3 + \text{O}_3$ の全部で 6 群
22 の曝露とした。 $\text{CAPs} < 100 \mu\text{g/m}^3$ の単独及び O_3 との複合曝露時の平均濃度は 64 $\mu\text{g/m}^3$ と 68
23 $\mu\text{g/m}^3$ 、 $\text{CAPs} \geq 100 \mu\text{g/m}^3$ は 140 $\mu\text{g/m}^3$ と 142 $\mu\text{g/m}^3$ だった。曝露時間は 2 時間であり、2 週
24 間以上の間隔をあけて別条件の曝露を行った。なお、被験者は全ての曝露に参加しているわ
25 けではない。観察項目は、呼吸機能 (スパイロメトリー、肺容量、気道抵抗、一酸化炭素拡
26 散能力等)、喘息患者の気道反応性、曝露 3、20 時間後の喀痰の白血球数と分画、血液中サ
27 イトカイン (IL-6、TNF- α)、曝露後の 30 分間の運動テストである。その結果、 $\text{CAPs} \geq 100$
28 $\mu\text{g/m}^3$ 単独曝露群でのみ血中 IL-6 が増加し、PM の質量濃度 (mass concentration) と有意に
29 相関していた。 $\text{O}_3 + \text{CAPs}$ 曝露では、一部被験者の呼吸が浅くなり V_T が減少したため、血
30 中 IL-6 反応も減弱した可能性が考えられた。呼吸機能、喀痰中の白血球数と分画、血液中
31 の TNF- α への影響は全ての曝露群で観察されなかった。健康者と喘息患者の反応は類似し
32 ていた。 $\text{PM}_{2.5}$ 曝露によって血中 IL-6 が増加したことは、環境大気中レベルの粒子曝露が心
33 肺疾患の罹患率や死亡率と関係があるという疫学的知見を支持する証拠となった。

34
35 Vagaggini *et al.* (2010)は、平均 32.6 歳の喘息患者の非喫煙者 23 人 (男性 13 人、女性 10
36 人) を対象として曝露濃度を制御した人志願者実験を実施した。被験者は、良好にコントロ
37 ールされた軽~中程度の喘息患者 23 人で、吸入コルチコステロイド治療中の者であり、投

1 与量は1日量の間中値としてBDP 500 μg 等量、200~1,000 μg の範囲内とした。曝露24時
2 間前から投薬は避けた。被験者の6人は*NQO1* 野生型と*GSTM1* 欠損型の両方の遺伝子を持
3 っていた。少なくとも2週間の間隔を空けて、 O_3 及びろ過空気を各2時間1回曝露した。
4 O_3 の曝露濃度を0.3 ppmとした。曝露中、体表面積当たりの分時換気量を25 L/min/m² とす
5 る運動を1時間ごとに20分間行った。曝露前後と、曝露6時間後に呼吸機能(FVC、VC、
6 FEV₁)、EBC中のマロンジアルデヒド、FeNO、曝露終了6時間後に喀痰のIL-8、好中球エ
7 ラスターゼを観察し、呼吸器への影響を検討した。対象は、反応群(O_3 曝露とろ過空気を曝
8 露させたときのFEV₁の変化率が10%より大きい)8人と非反応群15人の2群に分けた。
9 呼吸機能は、2群でベースラインに差はなかった。反応群では、 O_3 曝露によってベースライ
10 ンやろ過空気曝露に比べて、FEV₁、FVC、VCで統計学的に有意な減少がみられ、6時間後
11 には回復した。一方、非反応群ではろ過空気曝露と比較して軽度だが統計学的に有意な減少
12 がみられた。炎症反応については、喀痰中の好中球数及び割合は反応群では O_3 曝露後に有
13 意に増加したが、非反応群では有意に増加しなかった。一方、非反応群では、喀痰中の好酸
14 球数及び割合が有意に増加した。非反応群では喀痰中のIL-8とNEが O_3 曝露後に上昇し
15 た。全ての被験者を合わせると、MDAは、空気曝露と比較し O_3 曝露直後に統計学的に有意
16 な上昇を示し、6時間後には有意差はなかった。しかし、反応群別にみると、非反応群での
17 みろ過空気曝露と O_3 曝露で有意差がみられた。つまり、 O_3 に対しFEV₁の反応が大きくな
18 い非反応群でも、炎症反応や酸化ストレスのマーカーの増加がみられ、 O_3 の影響に敏感で
19 あることが示唆された。非反応群では、呼吸機能は臨床的な有意差はみられないものの、好
20 中球ではなく好酸球の数及び割合やIL-8、MDAが O_3 曝露で上昇した。コントロール良好
21 な喘息患者も、完全に気道炎症や酸化ストレスを防げているわけではなく、その後の喘息悪
22 化の素因になる可能性がある。

23 また、全ての対象者をあわせると、 O_3 曝露によるFEV₁の低下と喀痰中の好中球の割合と
24 の間に、有意な相関がみられた。*NQO1* 野生型と*GSTM1* 欠損型の両方の遺伝子を持つ被験
25 者群とその他被験者群で O_3 に対する呼吸機能または炎症反応の差はみられなかった。

26
27 Biller *et al.* (2011)は、Electronic nose (eNose) による呼気特性分析を用いて、 O_3 吸入によ
28 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するために調査を実施した。健康
29 な非喫煙者である男性11人、女性3人の計14人を対象として調査を実施した。被験者の
30 平均年齢は33.1 \pm 9.5歳であった。被験者は、 O_3 反応性があり、尿中コチニン検査で禁煙の
31 有無を確認した。いずれも4週間以上、上気道または下気道の感染がなく、一般的なエアロ
32 アレルゲンに対するプリックテスト陰性であった。また、鎮痛薬、経口避妊薬、ホルモン補
33 充療法、食事とビタミンのサプリメント以外の処方薬あるいは市販薬の定期的な摂取は無
34 かった。被験者は、ろ過空気と0.250 ppm O_3 に曝露された。各曝露時間は3時間であり、14
35 日以上空け、先とは別の曝露物質に曝露/1回ずつ、二重盲検クロスオーバー試験を実施し
36 た。被験者は、換気量が20 L/min/m² となるよう、曝露中、自転車エルゴメーターによる運
37 動15分と休憩15分を反復した。FeNO、呼気CO濃度、Cyrano320®による呼気特性分析、

1 喀痰中の細胞数、血液バイオマーカーについて観察を行った。FeNO、呼気 CO 濃度、
2 Cyranose320[®]による呼気特性分析は曝露前、曝露直後、曝露終了 3、21 時間後の時点で測定
3 した。喀痰は曝露後 3 時間の時点で採取し、血液は曝露前、曝露終了 2、4、21 時間後の時
4 点で採取した。

5 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
6 有意に増加した。Cyranose320[®]の eNose シグナルは曝露間で差がなく、好中球性気道炎症と
7 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
8 クタント蛋白 D (SP-D) との有意な相関が認められた。

9 Cyranose320[®]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。
10 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
11 たことを示唆した。eNose シグナルと全身性炎症及び肺透過性のマーカー（血中好中球と血
12 清 SP-D）との相関関係は、Cyranose320[®]が全身性の反応に由来する揮発性有機化合物を検
13 出できる可能性を示唆した。

14

15 Esther *et al.* (2011)は、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、
16 これらの関連がアトピーや喘息によって変化するかどうかを確認することを目的とした実
17 験を行った。被験者は Hernandez *et al.* (2010)の被験者の一部であり、平均 24.9±5.6 歳の健康
18 者 13 人（男性 6 人、女性 7 人）、喘息でないアトピー患者 8 人（男性 5 人、女性 3 人）、ア
19 トピー性喘息患者 10 人（男性 5 人、女性 5 人）、合計 31 人を対象に O₃ を曝露する実験を行
20 った。パッチテストでアトピーの有無を確認し、メサコリン反応性テストで喘息の有無を確
21 認した。被験者は 1 回、2 時間、0.4 ppm の O₃ 曝露を受けながら中程度の運動を 15 分、休
22 憩 15 分を繰り返して行った。曝露前及び曝露終了 4~6 時間後の喀痰中のプリン代謝物（ア
23 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
24 素、フェニルアラニン、チロシン）、呼吸機能を観察し、影響を評価した。すべての被験者
25 群において、O₃ 曝露により FEV₁ が有意に低下した。喀痰中の代謝物と炎症マーカーについ
26 ては、ベースライン時には、アデノシンーリン酸とヒポキサンチンは、好中球数、IL-6、IL-
27 8、TNF- α 、IL-1 β を含む複数の炎症マーカーと相関していた。O₃ を曝露した後では、アデノ
28 シンーリン酸とヒポキサンチンは、IL-6、IL-8、TNF- α と相関があった。アトピー患者（喘
29 息でない）では、アデノシンーリン酸とヒポキサンチンは、O₃ 曝露によって増加したが、ア
30 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
31 時に好中球数、IL-6 と相関があり、O₃ を曝露した後には、アトピー患者及びアトピー性喘
32 息患者の両方で増加した。健康者ではプリン代謝物、非プリン代謝物のいずれも O₃ 曝露に
33 よる有意な変化はみられなかった。プリン代謝物であるアデノシンーリン酸とヒポキサン
34 チンは、ベースライン時及び O₃ 曝露後に、複数の炎症マーカーと相関していた。しかし、
35 O₃ 曝露後のこれらのプリン代謝物の変化は、他の炎症マーカーとは異なるようであり、喘
36 息ではないアトピー患者と比較してアトピー性喘息患者の反応は小さかった。プリン代謝
37 物は、O₃ 曝露に対するシグナル伝達反応に携わる可能性があるが、その反応は、喘息のあ

1 　　る被験者では変化する可能性が考えられた。

2
3 　　Gao *et al.* (2011)は、22～40 歳の健康な非喫煙者を対象に O₃ を曝露する実験を行った。抗
4 　　酸化作用のある植物性油が O₃ 曝露による上気道の炎症を修復するという仮説を検証するこ
5 　　とを目的とした。慢性の呼吸器疾患あるいは循環器疾患罹患者、4 週間以内に上気道の感染
6 　　症の病歴がある者、喫煙者、一日に少なくとも 30 分の継続した軽運動が不可能な者は除外
7 　　した。9 人が登録し、うち 7 人（男性 6 人、女性 1 人）を研究対象者とした。1 回目の曝露
8 　　ではペパーミントオイルを 0.75%含む水溶液 50 μL をそれぞれの鼻腔にスプレーしてから
9 　　O₃ 曝露を行った。2 回目の曝露では Oil-based test agent を鼻にスプレーした。単盲検法でラ
10 　　ンダム化しない研究デザインで O₃ 曝露を行った。1 回あたり 2 時間の曝露を 2 回行い、2 回
11 　　の曝露の間に 7～10 日の間隔を空けた。曝露濃度は 0.25 ppm とし、曝露中は 30 分間隔で休
12 　　憩とトレッドミル上をゆっくり歩行する軽運動を繰り返し行った。鼻腔洗浄とアンケート
13 　　調査は曝露 1 日前と曝露 18 時間後に実施した。遺伝子解析用の生検は曝露直前とオイルを
14 　　曝露してから 8 時間後に採取した。NLF 中の炎症細胞として白血球の数量、IL-6、IL-8、1
15 　　回目 O₃ 曝露と 2 回目 O₃ 曝露の前と曝露 18 時間後に行ったアンケート調査による鼻の症状
16 　　をスコア化した指標、鼻腔上皮における遺伝子発現 (*HO-1*: Human heme oxygenase-1、*NQO1*、
17 　　*GCLm* : glutamate cysteine ligase-modulatory subunit、*GCLc* : glutamate cysteine ligase-catalytic
18 　　subunit、*TNF-α*) を観察し、影響を評価した。植物性油を処理しないケースでは O₃ 曝露によ
19 　　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
20 　　され、さらに細胞数が減少した。この観察結果は、O₃ が組織に達することや O₃ 曝露によっ
21 　　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
22 　　ことを示唆した。IL-6 や IL-8 については、観察する時間が遅すぎて検出できなかった。症
23 　　状としては植物性油で事前処理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
24 　　れた。また、O₃ 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
25 　　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-
26 　　2B Cell) と肺細胞 (NIH-H23 Cell) による細胞学研究を実施している。

27
28 　　Gomes *et al.* (2011a)は、健康で喫煙しない男性 9 人を対象にビタミンライアルまたはプ
29 　　ラセボトライアルの二重盲検法によるクロスオーバー研究を行った。被験者はよく訓練さ
30 　　れたランナーで、VO₂max の最低値が 60 ml/kg/min、平均年齢は 30±2.6 歳であった。被験者
31 　　に対し、2 週間のビタミンライアル (vitamin C = 500 mg/day + vitamin E = 100 IU/day) 又
32 　　はプラセボトライアルを任意の順序で行い、8 km のタイムトライアル走を行った。タイム
33 　　トライアル走は気温 31°C、湿度 70 %、O₃ による汚染 0.10 ppm の環境室で実施した。ビタ
34 　　ミントライアルとプラセボトライアルの間には 1 週間以上の期間を設けた。タイムトライ
35 　　アル走前、直後、6 時間後の NLF 中及び血中のビタミン C、ビタミン E、TEAC、総タンパ
36 　　ク質量、CC16 (肺の傷害の指標)、呼吸機能、RPE、HR を観察し、影響を評価した。ビタミ
37 　　ントライアルでは、NLF 及び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

1 較して有意に高かった。平均完走時間±標準誤差はビタミントリアルが31分05秒±37秒、
2 プラセボトリアルが31分54秒±41秒であり、プラセボトリアルのほうがビタミントラ
3 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。ビタミントリアル
4 による被験者の血漿及び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
5 みられた。走行速度、RPE、HR、有効O₃ドースはトリアル間で有意な差はなかった。ま
6 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
7 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、曝露前、曝露直
8 後、曝露6時間後のいずれの時点においても、ビタミントリアルとプラセボトリアルの
9 間に有意な差はなかった。しかし、プラセボトリアルでは、曝露前と比較して曝露終了直
10 後のNLF及び血漿中のCC16濃度が有意に上昇しており、ビタミントリアルでは有意で
11 はなかった。ビタミンの摂取は、悪条件で運動するランナーの肺の傷害を緩和する可能性が
12 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。

13

14 Gomes *et al.* (2011b)は、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O₃曝露
15 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。被験者は健康
16 な長距離走者の男性10人であり、年齢24±6歳、身長180.8±8.5cm（平均±標準偏差）、 \dot{V}
17 O₂max 60 ml/kg/min以上、運動誘発性気道攣縮及び喘息なしであった。なお喫煙に関する記
18 載はなかった。クロスオーバー試験として、4種類の曝露条件（(1) control群：ろ過空気
19 +20°C湿度50%・曝露時間30分15秒（2）control+0.1 ppm O₃群：0.1 ppm O₃+20°C湿度
20 50%・曝露時間30分27秒（3）Heat群：ろ過空気+31°C湿度70%・曝露時間32分35秒
21 （4）Heat+0.1 ppm O₃群：0.1 ppm O₃+31°C湿度70%・曝露時間33分9秒）にてトレッド
22 ミルによる8kmの運動をそれぞれ7～10日間の間隔をあけて単盲検で順序無作為に実施し
23 た。曝露直後に採取した血液からCC16濃度を、曝露15分後に採取したNLFから好中球、
24 IL-8、IL-6、CC16濃度、アルブミン濃度、GSH/タンパク濃度、尿酸濃度、総抗酸化物質濃
25 度を測定した。

26 Heat+0.1 ppm O₃群においてControl群と比してNLF中のCC16及びGSH/タンパク質濃度
27 の有意な上昇が認められた。またNLF中の好中球数、IL-8、アルブミン、尿酸濃度及び血漿
28 中CC16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 O₃群間
29 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。

30 Heat+0.1 ppm O₃群において、完走時間とNLF中TEAC、NLF中GSH/タンパク質濃度の
31 間に有意な負の相関がそれぞれ認められた。

32 高温多湿でのO₃曝露条件下における運動は気道内のCC16濃度を上昇させるとともに初
33 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
34 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
35 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。

36

37 Kim *et al.* (2011)は、米国におけるO₃大気環境基準（2008年制定）0.075 ppmよりも低い

1 濃度で O₃ を曝露したときの気道への影響や、抗酸化に関わる遺伝子 *GSTM1* を欠損し、O₃
2 曝露への高い感受性を潜在的に有する個人において、O₃ 曝露の影響がより顕著となる確か
3 めることを目的として、人志願者に対する O₃ 曝露実験を行った。実験では、過去 2 年間の
4 喫煙歴のない 19~35 歳の健康な成人 59 人（男性 27 人、女性 32 人）を対象として、チャン
5 ーバー内で清浄空気又は 0.06 ppm の O₃ に 6.6 時間曝露させ、曝露の直前、直後に呼吸機能
6 (FEV₁、FVC) を測定すると共に、主観的症状について調べた。また、24 人については曝
7 露終了の 16~18 時間後に喀痰を採取し、好中球を調べた。曝露中、対象者は中程度の間欠
8 運動（運動 50 分間、休憩 10 分間の繰り返しと昼食休憩 35 分間）を行った。運動時の体表
9 面積あたりの換気量は 20 L/min/m² だった。遺伝子型については、59 人中、29 人が *GSTM1*
10 欠損型であった。その結果、0.06 ppm の O₃ を 6.6 時間曝露した直後の平均 FEV₁ (±標準誤
11 差) の変化量は $-1.71 \pm 0.50\%$ であり、清浄空気曝露 ($-0.002 \pm 0.46\%$) に対し、その低下は統
12 計学的に有意であった ($P=0.008$)。FVC についても同様に、清浄空気曝露に対し、その低
13 下は統計学的に有意であった ($-2.32 \pm 0.41\%$ vs $-1.13 \pm 0.34\%$ 、 $P=0.02$)。被験者が咳、深
14 吸気時の痛み、息切れ、咽喉刺激感の重症度について 5 段階で評価し、その点数を合計した
15 症状スコアについては、O₃ 曝露と清浄空気曝露との間に有意な差はみられなかった。喀痰
16 中の好中球の割合についても清浄空気曝露後と比較し O₃ 曝露後の変化が統計学的に有意に
17 大きかった ($P<0.001$)。しかし、FEV₁、FVC、好中球の割合の変化は、*GSTM1* 欠損型の対
18 象者と *GSTM1* 非欠損型の対象者との間で有意な差はみられなかった。以上の結果より、0.06
19 ppm の O₃ への 6.6 時間曝露は、健康な若年成人に対し、有意な呼吸機能低下及び好中球性
20 の気道炎症亢進を引き起こすが、*GSTM1* 遺伝子型は、単独では、これらの影響に対する有
21 意な修飾要因とはならないと結論した。

22

23 *Que et al.* (2011)は、人種の違う 18~35 歳の健康な非喫煙者 138 人（男性 83 人、女性 55
24 人）に対し、O₃ 曝露実験を行い、曝露直後と曝露 1 日後の呼吸生理への影響を検討した。
25 被験者は、人種組成は白人やアフリカ系アメリカ人などであり、BMI 標準範囲、喘息を示唆
26 する肺疾患・呼吸器症状がなく、4 週間以内の呼吸器感染がない者である。プロトコルに参
27 加する 1 週間前から抗酸化ヒスタミン薬・NSAIDs、抗酸化剤、ビタミン C/E の摂取を禁
28 じた。実験 4 週以内に感染症に罹患した者、妊娠している者、現在過去喫煙者、年齢が 18
29 歳未満や 36 歳以上の者、トレッドミルで 10 分間歩行後に FEV₁ が 10%以上減少する被験
30 者は除外した (3 人)。135 人の被験者全員に対して O₃ とろ過空気を、最低でも 14 日の間隔
31 をあけて、順序を決めずに曝露するクロスオーバー試験を行った。曝露濃度は、O₃ : $0.220 \pm$
32 0.010 ppm で 135 分間曝露し、曝露中はトレッドミルによる歩行 15 分（換気量は $6 \sim 8 \times$ FVC
33 L/min) と休憩 15 分を繰り返し行った。曝露直後・1 日後の呼吸機能、曝露直後のメサコリン
34 に対する気道反応性 (AHR、^{99m}Tc-DTPA 上皮透過性) を観察・測定し、FVC 及び FEV₁ の
35 変化、^{99m}Tc-DTPA 上皮透過性、AHR から影響を評価した。その結果、曝露前に対する O₃ 曝
36 露直後の変化率は各々 FEV₁ は 8.8%減少、FVC は 7.18%減少し、ろ過空気曝露に比して有
37 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ろ

1 過空気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の男性に
2 おいて最も影響が強かった。メサコリンに対する気道反応性 AHR は過空気曝露が
3 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
4 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、
5 O₃ 曝露後の方が半減時間が有意に短く、クリアランスは速くなった。FEV₁ 減少、AHR 増
6 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
7 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
8 とが示唆された。

9
10 Tank *et al.* (2011)は、O₃ 曝露による気道炎症が筋交感神経活動に及ぼす影響を調査するた
11 め、健康者に O₃ を曝露する実験を行った。対象者は 22~47 歳の健康者 14 人 (男性 11 人、
12 女性 3 人) であり、FEV₁>80%かつ事前のスクリーニング試験において 3 時間の 0.250 ppm
13 O₃ 曝露により曝露開始から 6 時間後に痰中好中球が 10%以上増加する人とした。被験者は、
14 二重盲検法、クロスオーバー試験により、3 時間、清浄空気あるいは 0.250 ppm O₃ の曝露を
15 受けた。曝露中、自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返し、
16 換気量が 20 l/min/m² となる間欠運動を行った。曝露開始から 6 時間後に痰、5・7・24 時間
17 後に血液をそれぞれ採取し、3・6・24 時間後に呼吸機能検査を行った。また、曝露終了か
18 ら 19~22 時間後には、循環器・微小神経電図的検査を行った。O₃ 曝露により、痰中の好中
19 球数の増加がみられ、好中球による気道炎症が示された。FEV₁ 及び FVC は、実験チャンバ
20 ー退出直後の測定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。
21 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がみられ
22 した。一方、循環器系の測定値 (心電図、血圧 (指・上腕)、呼吸量、心拍出量) については
23 有意な変化がみられなかった。また、筋交感神経活動についても O₃ 曝露による影響はみら
24 れなかった。

25
26 Devlin *et al.* (2012)は、19 歳~33 歳の健康な非喫煙者 23 人 (ただし 1 人は 1998 年にシガ
27 レットのパック半分を喫煙した経験があった) を対象に O₃ を曝露する実験を行った。被験
28 者は男性 20 人、女性 3 人で、人種別の人数は白人 21 人、ヒスパニック 1 人、黒人 1 人で、
29 平均年齢は 28.8 歳であった。全被験者は 2 週間以上の期間をあけて清浄空気と O₃ それぞれ
30 1 回ずつ、計 2 回の曝露を受けた。1 回につき 2 時間、曝露濃度は 0.3 ppm で曝露を行い、
31 自転車エルゴメーターを用いて 15 分間の運動と 15 分間の休憩を繰り返し行った。体表面積
32 あたりの換気量は 25 L/min/m² であった。曝露の直前、曝露終了直後、曝露終了 18 時間後に
33 静脈血を採取した。ホルター心電計による継続的なモニタリングは曝露直前から 24 時間行
34 った。呼吸機能測定は曝露直前と曝露終了直後に行った。曝露終了 18 時間後には BAL 採
35 取を伴う気管支鏡検査を行った。FVC、FEV₁、BALF の好中球の割合、静脈血中の血球数、
36 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α、好中球の割合、CRP、血中脂質、D-ダイマー、vWF、t-PA、PAI-
37 1、プラスミノゲン、心電図、QT 間隔から影響を評価した。血中の IL-1β (曝露終了 24 時間

1 後)、IL-8 (曝露終了直後)、CRP (曝露終了 24 時間後) の有意な増加、TNF- α (曝露終了直
2 後) の増加、プラスミノゲン (曝露終了 24 時間後)、PAI-1 (曝露終了直後、24 時間後) の
3 有意な減少がみられた。また、曝露終了直後の HRV の HF (高周波成分) の減少、QT 持続
4 時間 (QT duration) の増加、QRS 複合波の減少がみられた。曝露終了直後の FEV₁ の低下と
5 曝露終了 24 時間後の BALF の好中球割合の有意な増加もみられた。本実験により、O₃ 曝露
6 は血管の炎症マーカーを増加させること、線維素溶解系マーカー、心拍数と再分極を制御す
7 る自律神経系に影響を及ぼすマーカーを変化させることを示唆した。これらの知見は疫学
8 研究でみられた死亡率の増加という結果に生物学的な妥当性を与える。

9
10 Fry *et al.* (2012) は、O₃ に対して炎症反応性を持つ成人について、O₃ に対する免疫炎症反応
11 のベースラインの予測因子と曝露後の識別因子を決定するため、調査を行った。

12 過去 10 年間非喫煙者の男性 12 人、女性 15 人の計 27 人を対象に調査を実施した。被験
13 者の年齢は 21~35 歳であった。被験者の内訳は、健康者 13 人 (男性 5 人、女性 8 人)、ア
14 トピー性非喘息患者 4 人 (男性 4 人)、アトピー性喘息患者 10 人 (男性 3 人、女性 7 人) で
15 あった。被験者は全員身体検査、全血球計算による定期的な血液検査、一般的なアレルゲン
16 (猫、ゴキブリ、ほこり、草、ダニ、甲殻類、樹木、雑草) 皮膚検査を受けた。慢性心血管
17 疾患または喘息を除く呼吸器疾患、O₃ 曝露の 4 週間以内に急性呼吸器疾患を患っていない
18 者を調査対象とした。

19 健康な被験者は、メサコリン負荷試験で陰性であった。喘息の被験者については、病歴及
20 びメサコリン負荷試験陽性 (≥ 8 mg/ml) であることを確認、喘息患者は経口または吸入コル
21 チコステロイド療法を受けていないが、必要に応じてアルブテロールを使用していた。O₃ 曝
22 露の 4 週間以内に、コルチコステロンの経口または吸入を必要とする症状の悪化が無いこ
23 とを確認した。また、女性被験者は尿妊娠検査結果が陰性であった。

24 全被験者は、0.4 ppm O₃ に 2 時間曝露された。曝露は 1 回のみであった。被験者は、曝露
25 中、換気量が 30~40 L/min となるようトレッドミルによる運動 15 分と休憩 15 分を反復した。
26 曝露直前と曝露直後に呼吸機能・呼吸音・バイタルサインを測定した。また、曝露前、曝露
27 終了 5 時間後に喀痰を採取し、喀痰中の自然免疫機能、炎症細胞、サイトカインレベル、細
28 胞表面免疫表現型を調査した。

29 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 18 人を炎症反応者、それ
30 以外の 9 人を非炎症反応者に分類した。曝露前の喀痰中の好中球の割合は炎症反応者と非
31 炎症反応者で差はみられなかった。また、曝露後の喀痰中の好中球の割合は、アトピーや喘
32 息の有無とは関連しなかった。O₃ 曝露前及び曝露後の予測%FEV₁ は、炎症反応者と非炎症
33 反応者で有意差はなかった。

34 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
35 発現、IL-8、IL-1 β 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
36 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
37 細胞輸送経路のシグナル伝達が活性化された。

1 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
2 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
3 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。

4
5 Hernandez *et al.* (2012)は、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
6 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。被験者は、健康な男性 14 人
7 と女性 20 人、アトピー性喘息患者の男性 7 人と女性 10 人の計 51 人であり、Hernandez *et al.*
8 (2010)に健康者を 9 人、アトピー性喘息患者を 6 人追加し、調査した。被験者の喫煙状況に
9 ついては記載がなかった。各グループの内訳は、健康群が白人 27 人、アフリカ系アメリカ
10 人 4 人、アジア人 3 人、アトピー性喘息患者群は白人 13 人、アフリカ系アメリカ人 3 人、
11 アジア人 1 人であった。健康群の平均年齢は 24.2±3.9 歳、アトピー性喘息患者群の平均年
12 齢は 24.4±5.5 歳であった。実験方法は Hernandez *et al.* (2010)と同じであり、被験者は 0.2 ppm
13 O₃ に 2 時間曝露された。曝露中、トレッドミルによる中程度の運動を 15 分、休憩 15 分を
14 繰り返し行った。換気量は 30~40 L/min であった。曝露前及び曝露終了 4~6 時間後に喀痰
15 を採取し、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
16 球、マクロファージ)、免疫遺伝子プロファイルを調査した。

17 ベースライン条件と比較して O₃ 曝露後に発現に変化を示した合計 102 個の遺伝子が見つ
18 かった。55 の遺伝子は、健康者群で、47 の遺伝子は、アトピー性喘息患者群で、O₃ 曝露に
19 より遺伝子発現に有意な変化があった。2 つのコホート間で重複した遺伝子は 1 種類 (オー
20 ロラキナーゼ B) だった。健康者群の O₃ 誘発性変化を示した 55 遺伝子のセットは、10⁻¹⁶ から
21 10⁻⁴⁴ までの主要範囲の 4 つのネットワークに統合でき、最も重要であったのは、*ERBB2*
22 経路 (HER-2 経路) のタンパク質に関係するものであった。アトピー性喘息患者群での O₃
23 曝露に関連する 47 遺伝子のセットは、10⁻⁹ から 10⁻⁴⁵ までの主要範囲の 4 つのネットワーク
24 に統合でき、最も重要であったのは、免疫応答シグナルに関する遺伝子であった。

25 *ERBB2*、サイクリン D1 (*CCND1*)、マトリックスメタロプロテアーゼ II (*MMP2*) などの
26 HER-2 経路遺伝子の発現レベルは、健康者群と比較してアトピー性喘息患者群で有意に増
27 加した。さらに、アトピー性喘息患者群は、酸化ストレス後の細胞解毒に関与する遺伝子
28 (*GPX3*、*GSTM4*、*NQO1*) 及び好中球酸化バーストに関与する遺伝子 (neutrophil cytosolic
29 factor 2 [*NCF2*]) の発現を有意に増加させた。MHC クラス II 分子 *HLA-DPA1*、*ICAM1*、炎症
30 誘発性サイトカイン *IL6*、*IL8*、*IL18*、及び *TNFA* などのいくつかの自然免疫遺伝子の発現レ
31 ベルは、アトピー性喘息患者群で健康者群と比較して有意に増加した。

32 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
33 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
34 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
35 イトカインレベルの増加、及び HER-2 遺伝子ネットワークの発現のアップレギュレーション
36 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
37 者群は健康者とは異なり、O₃ 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

1 とを示唆した。

2
3 Alexis *et al.* (2013)は、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
4 との仮説を検討するため、Kim *et al.* (2011)が採取した喀痰について追加調査を行った。被
5 験者は健康な非喫煙成人男女 24 人（年齢 20～33 歳）であり、*GSTMI* 欠損型があるものは
6 12 人であった。清浄空気と 0.06 ppm O₃ の 6.6 時間曝露を行った。曝露中は換気量 20 L/min/m²
7 の運動を間欠的に行った（運動 50 分間、休憩 10 分間の繰り返しと昼食休憩 35 分間）。曝露
8 の直前と直後に FEV₁ の測定、曝露終了 18 時間後に喀痰中の好中球、自然免疫受容体 (CD11b、
9 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
10 カイン (IL-8、IL-1β、IL-6、ヒアルロン酸、TNF-α) の測定を行った。

11 O₃ 曝露後の好中球割合が清浄空気曝露後と比べ 10%以上増加した被験者を O₃ 反応群 (13
12 人)、10%未満であった被験者を非反応群 (11 人) に分類した。O₃ に対する好中球の反応の
13 平均値は、O₃ 反応群において非反応群と比較して有意な上昇が認められた。一方、O₃ に対
14 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
15 差は無かった。ロジスティック回帰分析の結果、O₃ 非反応群と比較して O₃ 反応群が *GSTMI*
16 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。
17 *NQO1* の遺伝子多型、*TNEA* の遺伝子多型と好中球の反応との有意な関連は認められなかつ
18 たら。清浄空気曝露後、O₃ 反応群において非反応群と比較し、炎症性サイトカインである IL-
19 8、IL-6、TNF-α の有意な上昇が認められた。O₃ 曝露後の反応群において、これらの炎症性
20 サイトカイン及びヒアルロン酸は非反応群と比較して有意な上昇がみられたが、清浄空気
21 と比較した有意な上昇が認められたのは反応群、非反応群とも IL-8 のみであった。清浄空
22 気曝露後の痰中のマクロファージの貪食能は、O₃ 反応群において非反応群よりも有意に高
23 かった。炎症性サイトカインの結果とあわせ、反応群における O₃ 曝露が無い状態での免疫
24 炎症反応の刺激が示唆された。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
25 面免疫受容体発現 (マクロファージ: CD11b、CD14、CD16。単球: HLA-DR、CD86、CD54)
26 の亢進が認められたが、非反応群では認められなかった。

27 *GSTMI* 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
28 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。

29
30 Barath *et al.* (2013)は、DE または O₃ への曝露が FeNO を増加させ、複数の呼気流量及び時
31 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
32 るとの仮説を検証した。被験者は、健康な非喫煙男性 40 人で、年齢分布は DE/ろ過空気曝
33 露群: 26±2 歳 (10 人)、O₃/ろ過空気曝露群: 26±2 歳 (12 人)、26±3 歳 (追加 18 人) で、
34 その特性として、アレルギー、喘息の病歴なし、健診、スパイロメトリーで正常、空気中
35 における 10 種の一般的なアレルゲンについて皮膚プリックテスト陰性であった。曝露前 24 時
36 間のアルコール含有飲料、4 時間のコーヒーは禁止し、夜 12 時から絶食し曝露後は低硝酸
37 食とした。曝露群は DE とろ過空気曝露群 10 人、O₃ とろ過空気曝露群 30 人であり、曝露

1 時間は DE : 1 時間、O₃ : 75 分である。二重盲検、無作為順に 2 週間以上の間隔を空けて午
2 前中に DE とろ過空気、または O₃ とろ過空気のクロスオーバー曝露を実施した。曝露濃度
3 は DE、O₃ それぞれ 300 µg/m³、0.300 ppm であった。換気量は 20 L/min/m² で曝露中は自転
4 車エルゴメーターによる運動 15 分と休憩 15 分を反復している。呼吸機能は曝露前後 (2 時
5 間後) にスパイロメトリーで測定した。FeNO は呼気流量 10、50、100、270 mL/s で曝露前、
6 曝露後 6、24 時間の時点に測定している。呼吸機能として FVC、FEV₁ をエンドポイントと
7 した。

8 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
9 流量、測定時点の FeNO にも影響しなかった。

10 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
11 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
12 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。

13
14 Bartoli *et al.* (2013) は、喘息患者の O₃ に対する呼吸機能反応及び気道炎症反応の予測因子
15 について調査を行った。被験者は、平均年齢 32.9±12.9 歳の中等度の喘息患者 120 人 (男性
16 86 人、女性 34 人) であり、被験者のうち喫煙者は 18 人、過去喫煙者は 22 人、非喫煙者は
17 80 人であった。吸入コルチコステロイド治療中の被験者は 79 人であり、曝露の 2 週間前か
18 ら通常の喘息治療を中断した。曝露の群構成は、1 回 2 時間のろ過空気または O₃ (0.3 ppm)
19 曝露を 4 週間以上の間隔を空け、順番は被験者ごとにランダムに行った。曝露中、毎時 20
20 分間、自転車エルゴメーターで運動 (体表面積あたりの換気量は 25 L/min/m²) させた。曝
21 露前と曝露直後、曝露 6 時間後に呼吸機能 (FEV₁)、アトピー、炎症反応の検査を実施した。
22 その結果、FEV₁ 応答者 (ΔFEV₁ が 10% 以上) は 47 人であり、好中球応答者 (痰中の好中
23 球数増加率 20% 以上) 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
24 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
25 球数、好中球の割合、好酸球数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
26 った。年齢、ベースライン FEV₁、吸入コルチコステロイド治療歴、ベースライン喀痰好中
27 球、ベースライン喀痰好酸球、メタコリン反応性、アトピー、喫煙習慣を反応予測因子とし
28 て検討した。多変量ロジスティック解析の結果、FEV₁ のベースライン値が低く、吸入コル
29 チコステロイド治療を受けていない喘息患者では、O₃ に対する FEV₁ の機能的な反応が強い
30 傾向があった。また、多変量ロジスティック解析の結果、好中球数と好酸球数のベースライ
31 ン値が低い喘息患者では、O₃ に対する好中球の炎症性反応が強い傾向があった。

32 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ない喘息患者で
33 は、O₃ に対する FEV₁ の機能的な反応が強い傾向があった一方、気道炎症のベースラインが
34 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
35 なる可能性がわかった。つまり、O₃ 曝露による機能的及び炎症性反応の要因はそれぞれ異
36 なった。

37

1 Bosson *et al.* (2013)は、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
2 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。健康な非喫煙者を対象に調査
3 を実施した。被験者は、広告によって募集し、曝露前の少なくとも6週間に気道感染の病歴
4 なしであった。被験者は3群からなり、グループ1はBlomberg *et al.* (1999)の男性8人、女
5 性5人であり、平均年齢24.6歳(19~31歳)であった。グループ2はStenfors *et al.* (2002)
6 の男性6人、女性9人であり、平均年齢25.0歳(19~32歳)であった。グループ3は男性
7 10人、女性5人であり、平均年齢23.0歳(21~27歳)であった。また、性別による影響を
8 評価する追加実験では、グループ2にMudway *et al.* (2006)の14人を追加し、男性13人、女
9 性16人、平均年齢24.5歳(19~32歳)とした。曝露はBlomberg *et al.* (1999)の手法に沿っ
10 て行われ、ろ過空気と0.2 ppm O₃について二重盲検クロスオーバー試験を実施した。曝露時
11 間は各2時間であった。被験者は曝露中、自転車エルゴメーターによる15分間の運動と15
12 分間の休憩を繰り返す中程度の間欠運動を行い、換気量が体表面積1 m²当たり20 L/minに
13 なるように設定した。末梢血中の好中球数、単球数、リンパ球数、血小板数等及び生検サン
14 プリングと気管支鏡検査を行った。グループ1は曝露終了1.5時間後に観察、グループ2は
15 曝露終了6時間後に観察、グループ3は曝露終了18時間後に観察を行った。

16 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
17 たが(-1.1×10⁹ cells/L)、曝露終了6時間後では有意に増加した(+1.2×10⁹ cells/L)。なお、
18 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
19 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
20 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+)
21 の割合にも変化はなかった。

22 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
23 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
24 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中及びBALF中の好中
25 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
26 露終了1.5時間後及び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。

27 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
28 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
29 組織の好中球数の間に正の相関がみられた。

30 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
31 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
32 も男女間で有意な差はみられなかった。

33 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
34 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
35 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。

36

37 Hatch *et al.* (2013)は、吸入O₃の肺に到達する用量及びO₃曝露による毒性影響を調べるた

1 め、安静時 O₃ 曝露後の O₃ 用量及び O₃ 毒性影響関連バイオマーカーを調べ、既報における
2 運動中被験者への O₃ 曝露後の値と比較した。更にラットにおける安静時 O₃ 曝露後の肺胞
3 O₃ 用量との比較を行った。実験は2つに分けて行われ、第1の実験では8人を被験者とし、
4 空気、0.40 ppm の ¹⁸O₃ を2週間以上の間隔をあけ、フェイスマスクを用いて安静状態で2
5 時間曝露し、曝露終了後1時間以内に NLF、BW、BALF を採取し、¹⁸O 濃度や細胞数、生
6 化学的マーカーを調べた。また、曝露中には分時換気量、吸気量等の換気関連指標を測定し、
7 曝露前及び曝露終了1時間以内に静脈血を採取した。第2の実験では68人の被験者を5群
8 に分け、チャンバー内安静状態で空気または0.40 ppm までの4濃度の O₃ のいずれかを無作
9 為、二重盲検法で割り当てて2時間曝露し、曝露前、曝露開始から1時間後、2時間後に呼
10 吸機能を検査した。いずれの実験も被験者は18~35歳の健康な非喫煙者の男性で、喘息ま
11 たはアレルギー性鼻炎の既往歴、過去6週間の風邪やインフルエンザ様の症状がなく、環境
12 汚染が比較的低い準工業地域に住んでいた。

13 第1の実験の結果、¹⁸O₃ 取り込み率は79.9%で、分時換気量、吸気量、吸気時間、呼気時
14 間には O₃ 曝露と空気曝露で有意な差はなかった。O₃ 曝露時の分時換気量は平均 8.3 L/min
15 であり、Hatch *et al.* (1994)における間欠運動中被験者の休憩時換気量 (13.5 L/min) よりも低
16 く、呼吸空気量も間欠運動下曝露では安静時曝露より4.7倍高かった。BALF 細胞中 ¹⁸O 濃
17 度は安静時曝露では間欠運動下曝露の1/5であり、曝露中に呼吸により吸入した O₃ 量に正
18 比例した。Hatch *et al.* (1994)におけるラットでの安静時曝露実験と比較すると、ラットとヒ
19 トではほぼ同じ濃度の ¹⁸O を BALF 細胞中に蓄積しており、肺胞 O₃ 用量は同程度となるこ
20 とが分かった。血漿及び赤血球では、¹⁸O の増加はみられず、Hatch *et al.* (1994)における運
21 動下曝露での結果と同様であった。BALF 中の細胞及び生化学的マーカーでは、O₃ 曝露によ
22 り空気曝露と比較して総細胞数について19%の有意な減少、PMN 割合についてわずかなが
23 ら有意な増加が認められたが、その他の細胞割合、BALF 上清中のサイトカイン、酵素、抗
24 酸化物質については、有意な変化は認められなかった。BALF 中の菌貪食マクロファージ割
25 合は空気曝露後と比較し O₃ 曝露後に約20%低下したが、菌の細胞数比には O₃ 曝露の影響
26 はなかった。

27 第2の実験で得られた、曝露開始から1時間(曝露中間)及び2時間(曝露終了時点)の
28 FEV₁ 値の変化率について線形回帰を行ったところ、いずれも O₃ 1 ppm 当たり約6.5%減少
29 の傾きとなったが、O₃ 曝露1時間後では勾配はゼロと有意差がなく、O₃ 曝露2時間後では
30 辛うじて勾配はゼロではなくなった (p=0.053)。McDonnell *et al.* (1983)における運動時曝露
31 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
32 いずれの濃度でも空気曝露との有意差はなかった。

33 以上の安静時曝露の結果と既報の運動下曝露での O₃ 曝露影響を比較すると、FEV₁ の変化
34 率、BALF 中の好中球割合の増加は安静時 O₃ 曝露よりも運動下曝露での値が約5倍大きか
35 ったが、BALF 中総細胞数の減少については運動下 O₃ 曝露と安静時 O₃ 曝露で同程度であっ
36 った。BALF 中タンパク質は運動下 O₃ 曝露では2倍に増加したのに対し、安静時 O₃ 曝露では
37 変化しなかった。既存研究の運動下曝露で認められた肺胞 O₃ 用量、O₃ 毒性影響は安静時曝

1 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。ヒトとラットでは安静時 O₃
2 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
3 付けられた。

4
5 Dokic and Trajkovska-Dokic (2013)は、鼻気道に対する環境中の O₃ の影響について、特にア
6 レルギー性粘膜に対する O₃ の影響を評価するため、調査を行った。非喫煙者の男性 5 人、
7 女性 5 人の計 10 人を対象に調査を行った。被験者の年齢は 19~43 歳であった。被験者全
8 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ったが、その他は健康者と変わ
9 りなかった。被験者は、0.400 ppm O₃ もしくはろ過空気に、2 時間曝露された。草花粉のシ
10 ーズン前とシーズン中のそれぞれで曝露を行い、無作為二重盲検で 2 種類の曝露をランダ
11 ム順に実施した。曝露中、被験者は運動をしなかった。換気量については記載がなかった。

12 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）及
13 び細胞数（好中球、好酸球、上皮細胞）を調査した。炎症メディエーターは曝露直前、曝露
14 後 0、30、60、120、240、及び 360 分に観察を行った。また、細胞数は曝露直前と曝露後 0、
15 360 分に観察を行った。

16 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
17 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。
18 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及
19 びアルブミンレベルが有意に増加した。

20 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 分及
21 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、好酸球及び上皮細胞は、
22 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
23 球はろ過空気曝露と比較して O₃ 曝露後 0 分及び 360 分の時点で有意に増加したが、上皮細
24 胞は O₃ 曝露後 360 分の時点でのみ有意に増加した。

25 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
26 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
27 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
28 せる。

29
30 Arjomandi *et al.* (2015)は、O₃ への短期曝露が、有害な急性の心血管応答を用量依存的に引
31 き起こすか調査した。被験者は平均 31.8±7.6 歳の非喫煙者の健康者 16 人（男性 9 人、女性
32 7 人）及び軽度喘息患者 10 人（男性 4 人、女性 6 人）の合計 26 人であるが、本調査では心
33 血管系への影響を対象としたため、健康者と軽度の喘息患者の結果を合わせて解析した。曝
34 露時間は 4 時間であり、全員が 0、0.100 及び 0.200 ppm O₃ への曝露を順序無作為に受けた。
35 曝露中は、30 分間の運動と休憩を交互に繰り返す間欠運動をトレッドミルあるいは自転車
36 エルゴメーターで行った。曝露前（0 時間）、曝露終了直後（4 時間）及び曝露終了 20 時間
37 後（曝露開始から 24 時間後）に HRV 測定、採血、呼吸機能検査を行い、曝露終了 20 時間

1 後に BAL を伴う気管支鏡検査を実施した。血液は、全身性の炎症系マーカー (CRP、IL-6、
2 IL-8 等) と線溶・凝固系バイオマーカー (フィブリノゲン、PAI-1 等)、BALF は気道の炎症
3 マーカー (白血球、IL-6、IL-8 等) を調査した。

4 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)
5 及び炎症反応 (BALF 中好中球、好酸球の数及び割合、IL-6、IL-8 の増加) がみられた。O₃
6 曝露による用量依存的な好酸球数の増加は、被験者の喘息やアトピーの有無について調整
7 した後も有意であった。また、直線回帰分析の結果、曝露終了 20 時間後の血清中 CRP は O₃
8 曝露に対し、用量依存的に増加していた。HRV について直線回帰分析を行った結果、O₃ 曝
9 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と高周波数成分の比率 (LF/HF)
10 との間に有意な関係がみられ、O₃ 濃度が高くなるにつれ LF/HF は有意に上昇した。また、
11 O₃ 曝露濃度と曝露終了 20 時間後の高周波数成分 (HF) の補正值との間にも関連がみられ、
12 O₃ 濃度が高くなるにつれ 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
13 感神経緊張を増加させることが示唆された。一方、血圧及び凝固系バイオマーカーについて
14 は、O₃ 曝露の影響はみられなかった。影響のみられた各エンドポイント間の関係を解析し
15 た結果、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、
16 HRV 周波数指数の変化との間には有意な関連はみられなかった。しかし、HRV と CRP につ
17 いては、年齢と O₃ 濃度を調整後は関連を示した。

18
19 Hoffmeyer *et al.* (2015) は、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
20 表す EBC の pH (EBC-pH) と FeNO を評価した。Hoffmeyer *et al.* (2013) の被験者 16 人の中
21 から健康な男性 5 人、女性 5 人の非喫煙者について、追加的に EBC-pH 及び FeNO を調査し
22 た。被験者の年齢は 21~29 歳であった。胃食道逆流症、喘息の病歴、アレルギー性鼻炎、
23 呼吸器疾患、不整脈などの心臓病の罹患者、喫煙者、処方薬の服用者は対象者より除外した。
24 O₃ 曝露濃度は、0.040 ppm (擬似曝露として) と 0.240 ppm である。曝露時間は 4 時間で、
25 少なくとも次の曝露までに 1 週間空けて、計 2 回、ランダム化盲検クロスオーバー試験で
26 実施した。被験者は、曝露中、2 時間目と 4 時間目に自転車エルゴメーターによる 20 分間
27 の中程度の運動 (体表面積あたりの換気量 15 L/min/m²) を行った。FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、
28 カプサイシンに誘発される咳反射閾値、EBC-pH、FeNO の観察を行った。曝露前に、呼吸機
29 能測定、メサコリン負荷試験、カプサイシン誘発試験 (咳反射閾値)、スピロエルゴメトリ
30 ーを行った。EBC-pH 及び FeNO は曝露前、曝露直後、曝露 16 時間後に観察を行った。pH
31 と FeNO は、曝露開始時と比較した曝露後の変化率として算出した。また、net- Δ pH 及び net-
32 Δ FeNO は補正後の値を示した。

33 O₃ 曝露直後、EBC-pH は曝露前と比較して擬似曝露群と曝露群の両群で上昇した。一方 16
34 時間後では変化はみられなかった。擬似曝露で調整した EBC-pH は、曝露前と比較して O₃
35 曝露直後及び 16 時間後の両条件で有意に低下した (net Δ pHpost -0.38%、net Δ pH16h -
36 0.23%)。擬似曝露で調整した FeNO 値は、曝露前と比較して O₃ 曝露直後に有意に低下した
37 が 16 時間後の低下は有意ではなかった (net- Δ FeNOpost -17.5%、net- Δ FeNO16h -9.4%)。

1 O₃ 曝露は酸化負荷を与え、ROS と NO 間の反応が FeNO レベル低下の原因となる可能
2 性がある。

3
4 Holland *et al.* (2015)は、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
5 が生じるか否かを検討した。被験者は健康な男性 10 人、女性 12 人（うち軽度喘息患者 10
6 人、18～50 歳。平均年齢 33.0±7.4 歳、非喫煙者、心血管系、血液系、軽度喘息を除く肺疾
7 患の病歴なし）であった。ろ過空気、0.100 ppm O₃、0.200 ppm O₃ の 3 種類の 4 時間曝露を
8 3 週間以上の間隔を空けて無作為に実施した。曝露中はトレッドミルまたは自転車エルゴメ
9 ーターによる運動 30 分と休憩 30 分を反復する間欠運動を行った。運動負荷は換気量 20
10 L/min/m² となるように設定された。曝露直前、及び曝露終了後 20 時間時点で採血し、
11 cytokinesis-block micronucleus Cytome assay を行い、小核、核質架橋の頻度を計測した。血圧、
12 HR、心電図検査を曝露前、曝露直後、曝露終了 20 時間後に行った。また、BAL 採取、気管
13 支鏡検査は曝露終了 20 時間後に実施した。

14 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
15 ポトーシス細胞数の上昇がみられた。ベースラインから曝露後の小核誘発変化は 0.100 ppm
16 O₃ ではろ過空気の約 2 倍、0.200 ppm O₃ では約 7 倍であった。BALF 中の好中球数はろ過空
17 気曝露と比較し 0.100 ppm O₃ 曝露では統計学的に有意ではないものの増加し、0.200 ppm で
18 は有意に増加した。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
19 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
20 の有意な関連がみられたが互いに独立した影響であった。

21 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
22 上昇がみられ、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
23 る濃度依存性の細胞遺伝学的傷害が示された。

24
25 Leroy *et al.* (2015) は、O₃ 曝露により誘発される酸化ストレス及び損傷に関する生物学的
26 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。被
27 験者は 32.5±7.6 歳の男女 19 人（男性 10 人、女性 9 人）であった。参加条件として、年齢
28 18～50 歳、中程度の運動可能、心血管疾患・血液疾患・軽度の喘息を除いた肺疾患の既往
29 なし、調査開始 6 週間以内の急性感染症の罹患なし、6 ヶ月以内の喫煙がなく喫煙歴が一生
30 涯で 1/2 箱未満、違法薬物使用歴なしを満たす者が選出された。なお 19 人中 7 人が軽度喘
31 息、15 人がアトピーであった。曝露時間は 4 時間であり、それぞれ 3 週間以上の間隔をあ
32 けて、ろ過空気、0.100 ppm O₃、0.200 ppm O₃ の 3 種類の曝露を二重盲検で無作為に実
33 施した。曝露中、換気量は 20 L/min/m² とし、トレッドミルまたは自転車エルゴメーターに
34 による 30 分の運動と 30 分の休憩を繰り返した。曝露終了 20 時間後、BAL により検体を採取
35 し、炎症細胞数、BALF 細胞の遺伝子発現、BALF 細胞におけるオステオポンチンの遺伝子
36 及びタンパク発現を観察した。

37 O₃ 曝露により BAL で採取した好中球数及び好酸球数は直線的に増加したが、マクロファ

1 ージ、リンパ球、上皮細胞、扁平上皮細胞、赤血球の数に変化はみられなかった。

2 O₃ 曝露による BALF 細胞の遺伝子発現解析において発現変動した遺伝子は 45 種であり、
3 その内、ろ過空気 vs 0.100 ppm O₃、0.100 ppm O₃ vs 0.200 ppm O₃、ろ過空気 vs 0.200 ppm O₃
4 の全ての比較で発現のアップレギュレーションがみられたのは SPP1 (secreted
5 phosphoprotein1)、CCL2 など 30 種であった。

6 遺伝子オントロジーエンリッチメント解析において、O₃ 曝露により発現変動した 45 種の
7 遺伝子中 38 種がケモカイン及びサイトカインの分泌、活性、受容体結合、接着、転移及び
8 遊走カスケード、炎症反応、細胞外活性、細胞増殖、腫瘍形成制御などの 20 の生物学的プ
9 ロセスへの関与が認められた。加えてろ過空気と 0.200 ppm O₃ 曝露での発現変動遺伝子
10 (DEG) を比較した結果、サイトカイン結合と相互作用、走化性と自発運動、炎症反応、細
11 胞外間隙及び細胞外領域、創傷反応などの 16 経路の生物学的プロセスへ 18 種の DEG が関
12 与していた。この結果に加えて遺伝子セット解析によりメタロプロテアーゼ活性及び組織
13 修復やリモデリングに関わる上皮増殖プロセスなど 17 経路への関与も明らかになった。

14 喘息及び呼吸機能による層別化解析を実施した結果、それぞれ O₃ 曝露によりほとんどの
15 DEG で遺伝子発現のアップレギュレーションが認められた。

16 O₃ 曝露で最も発現変動したのはオステオポンチンの遺伝子である SPP1 であり、SPP1 発
17 現はろ過空気に比して 0.100 ppm O₃ で 2.1 倍、0.200 ppm O₃ で 6.0 倍のアップレギュレーシ
18 ョンがみられた。O₃ 曝露後に採取した BALF 中の総オステオポンチンタンパク質発現はモノ
19 マー (分子量~60kDa)、ポリマー (分子量>60kDa) とともに用量依存的に増加した。なお
20 BALF 中の総オステオポンチンタンパクレベルは O₃ 曝露レベルと関連していた。

21 O₃ 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
22 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
23 昇を促す多数の遺伝子発現の上昇がみられた。また O₃ 曝露により最もアップレギュレーシ
24 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 O₃
25 曝露によりタンパク質レベルで用量依存的に増加した。

26
27 Bennett *et al.* (2016)は、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
28 肥満の影響について検討した。被験者は健康な成人女性 (18~35 歳、非喫煙者) で、肥満
29 (BMI>30~40、腰囲≥35 インチ)、正常体重 (BMI<25、腰囲≤29.5 インチ) は各 19 人であ
30 った。ろ過空気と 0.4 ppm O₃ をそれぞれ 2 時間の曝露を、2 週~6 ヶ月の間隔を空けて、二
31 重盲検法によるクロスオーバー法で行った。曝露中は換気量 20~30 L/min の軽度間欠運動
32 (15 分トレッドミル運動、15 分着席安静を 4 回) を行った。呼吸パターンを曝露中に観察
33 するとともに、呼吸機能はトレーニング時、曝露前、曝露直後 (ボディプレチスモグラフィ、
34 スパイロメトリ)、曝露 20 時間後 (スパイロメトリ) に測定した。曝露直後に症状スコア
35 (15 症状を 0~4 でスコア評価した総和) を求めた。また、メサコリン反応性をトレーニング
36 時 (曝露、運動無し)、曝露 3 時間後に測定した。トレーニング時と曝露 4 時間後に喀痰
37 採取、曝露前、曝露 4、20 時間後に採血を行い、炎症マーカー・肥満マーカー (血漿、喀痰

1 の CRP、レプチン、アディポネクチン、IL-6、IL-1 β 、IL-8、TNF- α 、喀痰の細胞分画) を測
2 定した。

3 肥満群、正常体重群ともに O₃ 曝露により、FVC、FEV₁、IC、SGaw はろ過空気曝露と比
4 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。
5 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
6 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 O₃ 曝露後 6 人、
7 ろ過空気曝露後 2 人で両群に差は無く、反応者の PD₂₀ (FEV₁ 低下率 20%となる用量) にも
8 差は認められなかった。呼吸パターンについて、O₃ 運動時の sigh (V_T が中央値の 2.5 倍以
9 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。O₃ 曝露後の平均総
10 症状スコアは両群ともに低く、差はなかった。O₃ 曝露中の咳回数がる過空気よりも増加し
11 たのは正常体重群のみであった。

12 喀痰の好中球数と割合は O₃ 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
13 群において O₃ 曝露後の喀痰中の IL-6 がろ過空気曝露後よりも有意に上昇し、肥満群では O₃
14 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 O₃ 曝露
15 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
16 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
17 O₃、ろ過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。

18 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
19 ものであった。

20

21 Frush *et al.* (2016)は、環境レベルの O₃ の吸入がリポ多糖 (LPS) によるバクテリア刺激に
22 対するヒト肺胞マクロファージの免疫能を増強させるとの仮説を検証することを目的とし
23 て、O₃ 急性曝露後の健康な被験者由来のマクロファージの LPS 刺激に対する免疫応答を生
24 体外反応で実施した。18~35 歳で BMI \leq 28.0 の健康な非喫煙者 34 人 (男性 28 人、女性 6
25 人) を被験者とし、ろ過空気、0.200 ppm O₃ への 135 分間の曝露をクロスオーバーで 21 日
26 以上の間隔を空けて無作為順に実施した。曝露中は 2~3miles/時のトレッドミル歩行運動を
27 間欠的に行った。曝露終了 20 時間後に BALF を採取し、肺胞マクロファージを単離した。
28 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-
29 13-acetate (PMA) で刺激し 2 時間後に TNF- α 、CD14、TLR4 の mRNA を分析した。

30 O₃ 吸入後に単離した肺胞マクロファージの TNF- α の mRNA 発現はろ過空気吸入後と比
31 較して亢進し、LPS チャレンジ、PMA チャレンジに対する反応の増強が認められた。また、
32 O₃ 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
33 吸入後と比較し亢進した。これらの O₃ への生物学的反応には大きな個人差が認められた。
34 これらの結果から O₃ が健康者において肺の自然免疫を増強することが裏付けられた。

35

36 Stiegel *et al.* (2016)はディーゼルエンジン排ガス (DE)、O₃ 及びその複合曝露が炎症性サイ
37 トカインや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調査

1 した。被験者は健康な非喫煙者 15 人（男性 11 人、平均年齢 27.3 歳。女性 4 人、平均年齢
2 26.2 歳）とした。曝露時間は 2 時間とし、1 日目に 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の DE、0.3 ppm の O_3 、DE+ O_3 、
3 ろ過空気のいずれかを曝露、2 日目に 0.3 ppm O_3 を曝露、3 日目に健康診断を行う曝露プロ
4 トコル 4 種類をそれぞれ 13 日以上の間隔をあけて被験者全員にクロスオーバーで実施し
5 た。曝露中、体表面積当たりの分時換気量の目標値を 25 L/min/m² とする運動 15 分を 4 回
6 反復した。各曝露 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）に採血
7 し、血漿中の炎症性サイトカイン濃度（IL-1 β 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-8、IL-10、IL-12p70、
8 IL-13、IFN- γ 、TNF- α ）、白血球（リンパ球、単球、好中球）数及び割合を調べた。

9 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
10 意（ $p \leq 0.05$ ）または低下傾向（ $p < 0.10$ ）を示したが、曝露 22 時間後には IL-2 以外は曝露前
11 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
12 な差はなかった（直後 0.169 pg/mL vs. 22 時間後 0.143 pg/mL）。DE 曝露後、IL-5、IFN- γ 、
13 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
14 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
15 露 22 時間後まで持続した。

16 血漿中白血球数については、リンパ球数及び単球数は全ての曝露で有意な変化はみられ
17 なかった。好中球数は DE、DE+ O_3 の曝露後の増加は有意であった。白血球中の割合につ
18 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
19 れ、好中球はすべての曝露で曝露後の有意な増加がみられた。ろ過空気、 O_3 、DE の曝露 22
20 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
21 な低下、好中球割合の有意な増加が認められた。

22 DE+ O_3 曝露について血漿中サイトカイン、白血球間の相関を調べたところ、IFN- γ は IL-
23 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
24 球割合と負の相関があり、曝露後及び曝露 22 時間後の TNF- α は曝露後及び曝露 22 時間後
25 の単球割合と負の相関があった。

26 環境曝露と心肺への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
27 可能性が示唆された。

28
29 Frampton *et al.* (2017)は、複数の拠点での O_3 のヒト制御曝露研究である MOSES (Multicenter
30 Ozone Study in oldEr Subjects) として、健康な高齢者について、 O_3 短期曝露の呼吸器及び心
31 血管系への影響を評価するため、調査を行った。健康な男性 35 人、女性 52 人に対して調査
32 を実施した。いずれも非喫煙者であった。被験者は全員健康体であり、正常な呼吸機能と心
33 電図 (ECG) を示した。また、運動療法を完了し、各曝露セッション前の 1 週間、指定され
34 た薬剤を控えた。被験者の年齢は 55~70 歳であった。被験者の 57%が *GSTM1* 欠損型であ
35 った。被験者は 3 つの O_3 濃度は無作為順に曝露された。曝露群は、0 ppm、0.070 ppm、0.120
36 ppm であった。各曝露時間は 3 時間であり、3 濃度は無作為順に 2 週間以上の間隔を空けて
37 曝露、各濃度につき 1 回曝露を行った。被験者は、換気量が 15~17 L/min/m² となるよう、

1 曝露中、エアロバイクまたはトレッドミルでの中度運動 15 分間と休憩 15 分間を反復した。
2 HRV、再分極、ST 部分の変化、不整脈、全身性炎症及び酸化ストレスマーカー（血漿中 CRP、
3 IL-6、8-イソプロスタン、ニトロチロシン、及び P-セレクトイン）、血管機能（上腕動脈の血
4 圧、血流依存性血管拡張反応[FMD]、及び血漿中エンドセリン-1 [ET-1]）、血中の単球-血小
5 板抱合体数と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、及
6 びマイクロパーティクル関連組織因子活性[MP-TFA]）、呼吸機能（FEV₁、FVC、FEV₁/FVC、
7 FEF_{25-75%}）、気道上皮細胞損傷マーカー（血漿中 CC16 及び喀痰総タンパク質の増加）、喀痰
8 中の肺炎症マーカー（PMN、IL-6、IL-8、及び TNF- α ）の観察を行った。

9 心血管系及び呼吸器のエンドポイントは、各曝露について前日、当日、曝露後 22 時間の
10 時点まで測定を行った。喀痰は曝露後 22 時間の時点で採取した。統計処理の有意水準は
11 $p < 0.05$ とした。

12 O₃ 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
13 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。また、O₃ 曝露は全身性炎症
14 の主要エンドポイント（CRP）及び血管機能の主要エンドポイント（収縮期血圧及び FMD）
15 または全身性炎症及び酸化ストレスの副次的エンドポイント（IL-6、P-セレクトイン、及び 8-
16 イソプロスタン）に有意な変化を引き起こさなかった。O₃ 曝露は血漿中 ET-1 の有意な増加
17 とニトロチロシンの有意な減少を引き起こした。また、O₃ 曝露は血栓形成促進の主要エン
18 ドポイントである MP-TFA 及び単球-血小板抱合体数や、血栓形成促進の副次的エンドポイ
19 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
20 響を及ぼさなかった。

21 FEV₁ と FVC は、0 ppm 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
22 たままだった。FEV₁ 及び FVC の増加は、0.070 及び 0.120 ppm の O₃ への曝露では用量依存
23 的に減衰した。0.120 ppm O₃ 曝露により、曝露終了 22 時間後の喀痰中 PMN の割合が 0 ppm
24 と比較して有意に増加した。血漿中 CC16 も 0.120 ppm O₃ 曝露後に有意に増加した。喀痰中
25 IL-6、IL-8、及び TNF- α 濃度に有意な変化はみられなかった。被験者の性別、年齢、*GSTM1*
26 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
27 えなかった。

28 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
29 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
30 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
31 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
32 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
33 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
34 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
35 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
36 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
37 能性を排除することはできない。

1
2 Stiegel *et al.* (2017)は、O₃ と DE 曝露が炎症反応、呼吸機能の変化、血圧の変化に与える影
3 響とその関係性を調査した。実験データは、Madden *et al.* (2014)、Stiegel *et al.* (2016)と同じ
4 である。被験者は健康な非喫煙者の男性 11 人、女性 4 人の計 15 人であり、男性は平均年齢
5 27.3 歳 (24.4~30.5 歳)、女性は平均年齢 26.2 歳 (22.9~29.9 歳)であった。被験者は、曝
6 露研究の前に、非ステロイド性抗炎症薬、ビタミン C、及びビタミン E の使用を中止した。
7 また、*GSTM1* 遺伝子を解析したところ、*GSTM1* 非欠損型は 15 人中 9 人であった。O₃ と DE
8 について曝露調査を実施した。曝露は、ろ過空気、300 µg/m³ DE、0.3 ppm O₃、300 µg/m³ DE+0.3
9 ppm O₃ の 4 つであった。曝露時間は 2 時間/回であり、それぞれ 2 週間の間隔を空けて無作
10 為順に 4 種類の曝露を行った。被験者は、リカンベントバイクで 2 時間の間に 4 回、15 分/
11 回の運動を行った。FEV₁、FVC、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、及び血中炎症性
12 サイトカイン (IL-1β、2、4、5、8、10、12p70 及び 13、IFN-γ、及び TNF-α) を調査した。
13 曝露前、曝露直後に呼吸機能、心拍、血中炎症性サイトカインを観察した。
14 呼吸機能への影響については、Madden *et al.* (2014)で報告のとおり、ろ過空気曝露と DE
15 曝露では、呼吸機能測定値に有意な変化はなかったが、O₃ 及び O₃+DE 曝露について、FEV₁
16 と FVC の有意な低下がみとめられた。また、*GSTM1* 遺伝子型による呼吸機能の反応の違い
17 はみられなかった。
18 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
19 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
20 った。
21 血中炎症性サイトカインへの影響については、Stiegel *et al.* (2016)で報告のとおり、O₃+
22 DE 曝露では、IL-4、IL-5、IL-12p70、IFN-γ、及び TNF-α が曝露後に減少し、IL-2、IL-8 は
23 増加した。IL-5 は、ろ過空気曝露後も減少した。IFN-γ は、ろ過空気、DE 曝露、O₃+DE 曝
24 露で減少したが、曝露間で有意な差はなかった。TNF-α は、DE 曝露及び O₃+DE 曝露後に
25 平均で-11.9%及び 16.7%の有意な減少を示した。IL-12p70 は、O₃+DE 曝露後に平均-14.4%
26 の有意な減少を示した。
27 DE、O₃、及び O₃+DE 曝露時の SBP と DBP の間、または呼吸機能測定値と血圧測定値と
28 の間に有意な相関関係はなかった。DE 曝露は DBP と IL-12p70 の間に負の相関を示し、O₃
29 +DE 曝露は SBP と IL-8 及び IFN-γ の両方の間に負の相関を示した。3 つの Th1 サイトカ
30 イン (IL-8、IL-12p70、及び IFN-γ) は、血圧測定値と負の相関がみられた。Th1 サイトカ
31 インと血圧測定値の間に顕著な相関は O₃ 曝露中にみられなかったが、Th2 サイトカイン (IL-
32 5) と DBP の間に有意な負の関連が検出された。O₃ 曝露は、呼吸機能測定値と IFN-γ の両
33 方とも正の相関を示した。
34 O₃ 曝露後の血漿 IFN-γ の発現が FEV₁ 及び FVC の呼吸機能測定値との間に有意な正の相
35 関を示し、O₃ による FEV₁ 及び FVC の低下が IFN-γ の発現と関連している可能性が示唆さ
36 れた。O₃+DE 曝露が SBP と呼吸機能の変化を誘発したが、これらの反応は互いに独立して
37 いた。O₃+DE 曝露後の血漿中炎症性サイトカイン反応と呼吸機能反応との間に相関はみら

1 れなかったが、SBP の変化とは関連がみられた。

2 今回の調査は 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ることを
3 示した。これらの結果は、2つの Th1 由来サイトカイン (IL-8 及び IFN- γ) が血圧の変化を
4 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
5 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
6 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
7 証が必要である。

8
9 Arjomandi *et al.* (2018)は、複数の拠点での O₃ のヒト制御曝露研究である MOSES
10 (Multicenter Ozone Study in oldEr Subjects) の一環として、高齢の健康者に対する O₃ 曝露に
11 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。被験者は健康な非
12 喫煙者の男女 87 人 (55~70 歳、平均 (SD) =59.9 (4.5) 歳、男性 35 人、女性 52 人、18 \leq
13 BMI \leq 35。スパイロメトリで正常。88%が白人。57%が GSTMI 欠損型。) であり、ロチェ
14 スター大学医学センター、ノースカロライナ大学、カリフォルニア大学サンフランシスコ校
15 の医療センターで曝露実験が実施された。ろ過空気、0.070 ppm O₃、0.120 ppm O₃ の 3 種類
16 の曝露をそれぞれ 3 時間、各曝露セッションの間隔を 2 週間以上空けて、無作為順で二重
17 盲検クロスオーバー曝露を行った。曝露中、換気量 15~17 L/min/m² の強度の中度運動 15 分
18 と休憩 15 分を反復した。曝露 10 分前、曝露 15 分後、曝露翌日 (22 時間後) に呼吸機能検
19 査を、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) に呼吸器症状、
20 曝露翌日に痰採取、曝露前日、曝露 4 時間後、曝露翌日に採血を行い、気道炎症マーカー
21 (痰中の好中球数、割合、IL-6、IL-8、TNF- α 、総タンパク質)、気道上皮傷害マーカー (血
22 漿中の CC16) を測定した。

23 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
24 濃度に依存して抑制され、曝露 22 時間後にも同様の濃度依存性の上昇抑制が認められた。
25 混合影響モデルによる解析ではろ過空気曝露と比較し 0.070 ppm O₃ 曝露の FEV₁、FVC への
26 影響は有意ではなく、0.120 ppm O₃ 曝露の影響は有意であった。

27 曝露翌日の痰中の好中球割合は O₃ 濃度に依存した上昇を示した。混合影響モデルによる
28 回帰解析では 0.120 ppm ではろ過空気と比較し 8.16% (95%CI: 2.84, 13.48) 上昇したが、
29 0.070 ppm ではろ過空気曝露と有意な差は無かった。好中球数は O₃ 濃度依存性の有意では
30 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
31 は無かった。血漿中 CC16 は曝露前と比較し、曝露 4 時間後 0.070、0.120 ppm O₃ では上昇
32 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
33 モデルによる解析では、曝露 4 時間後の血漿中 CC16 は O₃ 濃度依存性の有意な上昇を示し
34 た。これらの O₃ 曝露の影響に年齢、性別、GSTMI の遺伝子型による差はみられなかった。

35 環境大気中の濃度に近い O₃ 曝露によって、高齢健常者の呼吸機能変化、気道傷害、気道
36 炎症が引き起こされていた。

37

1 1.4. 呼吸器への複合曝露影響

2 Hackney *et al.* (1975)は、O₃ 単独曝露と O₃ と他の大気汚染物質との複合曝露による呼吸
3 機能への影響や症状について調査を行った。被験者は 36～49 歳の健康な男性 4 人であり、
4 過去喫煙者又は喫煙者であった。曝露は 1 日 4 時間、1 週間に 5 日間、3 週連続で行われ、
5 1 週間のうち最初の 3 日間はろ過空気を曝露し、残り 2 日間は 1 週目 0.50 ppm O₃、2 週目
6 0.50 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂、3 週目 0.50 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂ + 30 ppm CO の曝露を行い、
7 呼吸機能検査及び症状のスコア化を行った。その結果、いずれの曝露条件下でも呼吸機能や
8 症状にほとんど変化はなかった。

9 このため、呼吸機能は正常であるが、アレルギーまたは大気汚染への曝露に関連する咳、
10 胸部不快感、または喘鳴の既往歴がある高反応者 4 人を被検者として、健康者と同じ日程で
11 O₃ 単独曝露を行った。高反応者 4 人は 29～41 歳の男性であり、喫煙者 2 人、非喫煙者 2 人
12 であった。週後半の曝露は 1 週目 0.50 ppm O₃、2 週目 0.25 ppm O₃、3 週目 0.37 ppm O₃ と
13 した。

14 高反応者への 0.5 ppm O₃ 曝露で、4 人の被験者すべてがろ過空気曝露と比較し顕著な症
15 状スコアの増加及び呼吸機能の低下を示し、通常の課題を適切に終了することができない
16 ほど身体状態が悪化した。ほとんどの症状は曝露終了後すぐにおさまったが、一部持続した
17 ものもあった。0.25 ppm O₃ 曝露では 0.5 ppm の曝露でみられたような影響は現れなかった。
18 3 週目の 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 1 週目
19 の 0.5 ppm O₃ 曝露よりも高かった。

20

21 Bell *et al.* (1977)は、O₃ と SO₂ の相互作用について調べたため調査を行った。健康者と
22 呼吸過敏症の病歴のある被験者を対象として 2 つの実験を行った。第一実験では、健康者 4
23 人と呼吸過敏症の病歴のある 4 人を対象に調査を実施した。第二実験では、健康者 4 人と
24 呼吸過敏症の病歴のある 5 人を対象に調査を実施した。被験者は、健康者と呼吸過敏症の病
25 歴のある被験者の 2 群であった。第一実験は 4 日間行い、曝露時間は 2 時間/日であった。
26 被験者は 1、2 日目にろ過空気曝露、3 日目に 0.37 ppm O₃ 曝露、4 日目に 0.37 ppm O₃+0.37
27 ppm SO₂ 曝露を受けた。第二実験は 2 日間行い、曝露時間は 2 時間/日であった。被験者は、
28 1 日目にろ過空気曝露、2 日目に 0.37 ppm O₃+0.37 ppm SO₂ 曝露を受けた。また、被験者は、
29 分時換気量を安静時の 2～2.5 倍に増加させるのに十分なレベルで、30 分ごとに 15 分間運
30 動した。FVC、FEV_{1.0}、V_{max50}、V_{max25}、クロージングキャパシテイ (CC)、△N₂、RV、
31 及び TLC について観察を行った。FVC、FEV_{1.0}、V_{max50}、V_{max25} は、曝露中に 30 分間隔で
32 観測した。他の生理学的測定は、2 時間曝露終了時に観察した。

33 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
34 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
35 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
36 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。
37 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

1 減少したが、 ΔN_2 はわずかな有意性を示した。FVCについて、 O_3+SO_2 曝露の平均値は、ろ
2 過空気曝露の平均値よりも大幅に低かったが、 O_3 単独曝露の平均値はろ過空気曝露の平均
3 値と有意差はなかった。

4 O_3 単独の連続曝露と、 SO_2 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 SO_2
5 単独曝露に違いはなかった。しかし O_3 曝露では、呼吸機能の明確な低下が示された。

6 第二実験については、 $0.37\text{ ppm }O_3+0.37\text{ ppm }SO_2$ への曝露の急性影響は、HazuchaとBates
7 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。

8 HazuchaとBatesがモント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
9 の環境制御チャンバーで実施した結果、 O_3+SO_2 の複合曝露影響は、 O_3 単独曝露よりもわず
10 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
11 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
12 含有エアロゾルが、モントリオール研究で報告された O_3+SO_2 への反応に寄与した可能性が
13 示された。ロサンゼルス住民の環境中 O_3 への適応も、反応の違いに寄与した可能性が考え
14 られた。

15
16 Bedi *et al.* (1979)は、 O_3 と SO_2 曝露による相互作用を調べるため、調査を行った。18~27
17 歳(平均22.2歳)の男性9人について調査を実施した。2人はアレルギーの既往があり、内
18 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。被験者は全員スモッグに対して
19 何らかの感受性を持っていた。喫煙に関する記載はなかった。2人の被験者は、ほとんどの
20 生活を比較的汚染物質のない地域で過ごし、残りの被験者は、オキシダント汚染があること
21 が知られている地域の居住者であった。また、全員がこの調査に参加する前に低汚染地域に
22 少なくとも3か月居住していた。ろ過空気、 $0.40\text{ ppm }O_3$ 、 $0.40\text{ ppm }SO_2$ 、 $0.40\text{ ppm }O_3+0.40$
23 $\text{ppm }SO_2$ への曝露を行った。曝露は2時間、試験の間隔は最低一週間とし、計4回の曝露を
24 無作為順に実施した。曝露は、午前または午後の同じ時間に行われた。被験者は、換気量30
25 L/minとなるよう、曝露中の30分毎に最初の15分、トレッドミル上での歩行を行った。呼
26 吸機能検査(VC、IC、FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、FEF_{50%}、FEF_{75%}、MVV、TGV、Raw)、 \dot{V}
27 O_2 、呼吸量、HRについて測定を行った。各測定は曝露前と曝露後、及び $\dot{V}O_2$ 、呼吸量、HR
28 の測定は曝露中の各運動時に行い、呼吸機能の測定は曝露中の各安静時に行った。

29 O_3 のみ、 SO_2 のみ、 O_3+SO_2 のいずれも曝露後にFVCは減少した。この減少は曝露の終
30 了時に大きかった。FEV_{1.0}、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
31 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
32 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。

33 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ーのいずれにも有意な変化
34 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
35 たは O_3+SO_2 で減少した。

36 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
37 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であった。

1 O₃曝露及び O₃+SO₂曝露では、曝露終了時に V_Tが減少し、呼吸数が増加した。時間と汚
2 染物質全体で V_Tとの有意な相互作用効果はなかったが、15分と105分の V_Tの事前比較に
3 より、O₃と O₃+SO₂の両方で105分の曝露で V_Tの有意な減少が明らかになった。

4 曝露中に症状を報告した被験者の数は、O₃及び O₃+SO₂曝露で著しく増加したが、2つ
5 の曝露の間に系統的な違いはなかった。

6 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
7 は認められなかった。

8
9 香川と津留(1979b)は、間欠運動下における大気汚染物質の呼吸機能への影響を調べるた
10 め、健康者6人(19~24歳)の男性を対象に、O₃と NO₂を曝露する実験を行った。被験者
11 は非喫煙者5人、喫煙者1人で、喫煙者は実験当日は禁煙するようにした。曝露時間は2時
12 間、曝露濃度は0.15 ppmとし、各被験者は週1回、第1週は control(室内空気)、第2週は
13 O₃、第3週は control、第4週は NO₂、第5週は control、第6週は O₃+NO₂、第7週は control
14 の順に曝露した。曝露中、被験者は間欠運動を行った。運動負荷は、1分間に50回のペダ
15 リングで50Wの負荷で、15分間運動の運動と10分~15分の休みを繰り返した。曝露終了
16 後、安静下で室内空気呼吸を行った。曝露前、曝露中、曝露後の自覚症状を質問票で確認し、
17 曝露前、曝露開始後1時間目(E1)、2時間目(E2)、曝露終了1時間後(R1)に呼吸機能
18 (Gaw/Vtg、FVC、%FEV_{1.0}、 \dot{V} max₅₀、 \dot{V} max₂₅、 Δ N₂)を評価した。

19 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
20 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
21 し、また胸痛や胸部不快感を訴える者もいた。O₃と NO₂の混合下では O₃と同様の症状が認
22 められたが、明らかな自覚症状の増悪はみられなかった。呼吸機能に関しては、Gaw/Vtgに
23 おいて最も多くの者で有意差がみられ、O₃単独では6人中5人、NO₂単独では6人中3人、
24 O₃+NO₂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
25 有意な減少を示した。その減少の程度をみると、O₃+NO₂の影響は、O₃や NO₂の影響を比較
26 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。

27
28 香川と津留(1979c)は、間欠運動下における大気汚染物質の呼吸機能への影響を調べるた
29 め、健康な男性志願者6人(19~24歳)を対象に、0.15 ppmの O₃と SO₂の2時間の単独及
30 び混合曝露実験を行った。すなわち、被験者は非喫煙者4人、喫煙者2人で、曝露時間は2
31 時間、曝露濃度は0.15 ppmとし、週1回、第1週は control(室内空気のみ)、第2週は O₃、
32 第3週は control、第4週は SO₂、第5週は control、第6週は O₃+SO₂、第7週は control の順
33 に曝露した。曝露中、被験者は間欠運動を行った。運動負荷は自転車エルゴメーターで行い、
34 50回/分のペダリングで50Wの負荷で、15分間の運動と10分~15分の休みを繰り返した。
35 曝露終了後、安静下で室内空気呼吸を行った。曝露前、曝露中、曝露後の自覚症状を質問票
36 で確認し、曝露開始前、曝露開始1時間目(E1)、2時間目(E2)、曝露終了1時間後(R1)
37 に呼吸機能(Gaw/Vtg、 Δ N₂、FVC、 \dot{V} max₂₅、 \dot{V} max₅₀)について評価した。その結果、自覚

1 症状としては、2人の被験者が、O₃及びO₃+SO₂曝露で深吸気時に咳き込みがみられた。呼
2 吸機能への影響としては、被験者全員に、O₃+SO₂曝露においてGaw/Vtgの有意な低下が観
3 察され、O₃単独曝露よりも有意な減少傾向を示した。O₃曝露では-7.8%、SO₂曝露で-2.1%
4 であったのに対し、O₃+SO₂曝露で-22.6%と相乗効果がみられた被験者もいた。以上から、
5 0.15 ppm程度のO₃及びSO₂存在下で軽い運動をすることは、呼吸機能への影響が相加ない
6 し相乗的に増強することを示唆した。

7
8 香川と津留(1979a)は、O₃、喫煙及び両者への曝露が人の気道の反応性を亢進させるかを
9 調べるため、健康な成人(20~23歳)の男性6人を対象にO₃とたばこ煙を曝露する実験を
10 行った。対象者は、喫煙者3人及び非喫煙者3人であり、喫煙者は、曝露日は禁煙するよう
11 にした。各被験者は、1週間の間隔をあけ、次の順に曝露を受けた：1)ろ過空気(対照)、
12 2)0.3 ppm O₃、3)ろ過空気、4)喫煙、5)ろ過空気、6)0.3 ppm O₃+喫煙、7)ろ過
13 空気、8)0.5 ppm O₃。曝露時間は2時間。喫煙は、喫煙者は曝露中1時間の中の10分間の
14 間に1分間に1回の割合で10回ハイライトを深く吸入し数秒間息をこらえる方法で喫煙し
15 た。非喫煙者は10分間の間に2分に1回の割合で5回喫煙した。曝露開始前、曝露1時間
16 目と2時間目にGaw/Vtg、気道反応性(Ach吸入後のGaw/Vtg%変化率)を測定し、呼吸器
17 への急性影響を評価した。ほとんどの被験者において、対照に比しこれらの曝露後に有意な
18 Gaw/Vtgの減少がみられた。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
19 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の方で
20 影響が強くみられた。上記の曝露後の0.25,0.5,1.0及び2.0%のAch吸入に対する気道の反応
21 性については、6人のうち5人がO₃曝露後にcontrolに比し全ての濃度のAchに対しGaw/Vtg
22 の減少傾向を示し、気道反応性の亢進が示唆された。しかし喫煙とO₃の混合曝露で反応が
23 増強される傾向はみられなかった。

24
25 香川と津留(1980)は、O₃とSO₂への曝露後に人の気道反応性が亢進するかを調べるため、
26 健康な男性志願者(19~24歳)6人(喫煙者3人と非喫煙者3人)を対象に、0.3 ppmのO₃、
27 SO₂の2時間の単独及び混合曝露実験を行った。すなわち、曝露濃度は0.3 ppm、曝露時間
28 は2時間とし、各被験者を安静下で週1回、第1週Control(室内空気のみ)、第2週O₃、
29 第3週Control、第4週SO₂、第5週Control、第6週O₃+SO₂の順で曝露した。曝露1時間
30 後と曝露2時間後にGaw/Vtgを測定した。また、気道反応性は曝露2時間後にアセチルコ
31 リン・エーロゾル(Ach0.25~2.0%)を吸入させ、Gaw/Vtgを測定し評価した。その結果、
32 controlに比しO₃曝露では6人中4人に、SO₂曝露では2人に、O₃+SO₂曝露では3人に、い
33 ずれかの濃度のAchで気道反応性の亢進がみられた。気道反応性の亢進の程度は、O₃単独
34 曝露が最も大きく、O₃+SO₂曝露ではO₃またはSO₂の単独曝露に比し明らかな増強効果はみ
35 られず、むしろ反応の減弱がみられた。また、喫煙者の方が非喫煙者に比して気道反応性の
36 亢進の程度が強かった。一般には、混合曝露の方が呼吸機能への増強効果が期待されるが、
37 これに反しAch吸入による気道反応性の減弱傾向が示された点や、喫煙者の方が気道反応

1 性の亢進が強い傾向がみられたメカニズムは不明であり、今後の検討課題である。

2
3 Folinsbee *et al.* (1981)は、O₃ と NO₂ の複合曝露が呼吸器機能に及ぼす影響を、複数の温度・
4 湿度条件で調べることを目的として調査を行った。健康な 19~24 歳 (平均 21±2.1 歳) の男
5 性 8 人を対象として調査を実施した。1 人を除いていずれも非喫煙者であった。1 人は調査
6 前 6 カ月間は非喫煙で軽い喫煙者、残る 7 人は生涯非喫煙者であった。被験者はオキシダ
7 ントによる大気汚染が高い地域に居住していたことがなく、1 人はアレルギー歴があり、ス
8 モッグに対し敏感であると申告した。ろ過空気、0.5 ppm O₃+0.5 ppm NO₂ の複合曝露を 2 時
9 間、4 つの実験室内温度と湿度の条件で行った (1) 室温 25°C、湿度 45% ; 2) 室温 30°C、
10 湿度 85% ; 3) 室温 35°C、湿度 40% ; 4) 室温 40°C、湿度 50%)。被験者は全員、最低一
11 週間の間隔で、計 8 回曝露を受けた。また、曝露中、60 分間安静後、40 L/min の換気量と
12 なるよう、30 分間トレッドミルでの歩行運動を行い、その後 30 分間安静とした。曝露実験
13 はできるだけ同じ時刻に実施した。呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}、FEF_{50%}、FEF_{75%}、FEF_{25-75%}、
14 VC、ERV、IC、TLC、MVV、Raw) の測定を曝露前、曝露中 (10 分後、25 分後、55 分後、
15 95 分後、115 分後)、及び曝露の終了後に行った。代謝機能 (換気量、 $\dot{V}O_2$) の測定は曝露前
16 と、曝露中の 30 分の運動中の最後の 15 分間に行った。呼吸器症状については曝露後に観
17 察を行った。

18 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。

19 O₃+NO₂ の複合曝露では、いくつかの呼吸機能パラメーターに有意な影響がみられた。VC
20 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
21 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
22 たところ、気温と O₃+NO₂ 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。
23 FEV_{1.0} は、どの温度・湿度条件においても、O₃+NO₂ への曝露により FVC よりも大きく低下
24 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
25 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、
26 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 O₃+NO₂ への曝
27 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 O₃+NO₂ への曝露及び
28 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
29 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。

30 O₃+NO₂ を単独で曝露した類似の既存研究と比較した結果、O₃+NO₂ の複合曝露の影響は、
31 O₃ の単独曝露に対する影響と類似していた。

32 換気量、 $\dot{V}O_2$ 、V_T、呼吸数は、O₃+NO₂ 曝露の影響を受けなかった。

33 O₃+NO₂ 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
34 場合、咳及び/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
35 条件下の O₃+NO₂ 曝露でわずかな吐き気を訴えた。また、O₃+NO₂ 曝露時に症状がなかった
36 被験者は 8 人中 2 人だった。

37 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

1 と NO₂による影響の相乗効果はみられなかった。

2
3 外山ら(1981)は、O₃とNO₂への曝露による気道反応を調べるため、健康者(22~29歳)
4 の男性5人を対象にO₃とNO₂を曝露する実験を行った。対象者は、喫煙者2人と非喫煙者
5 2人、過去喫煙者1人であり、喫煙者は検査期間中は禁煙させた。各被験者は、少なくとも
6 1週間の間隔をあけ、可及的単盲検となるよう順序無作為にろ過空気、0.7 ppm O₃、0.7 ppm
7 NO₂、0.5 ppm O₃+NO₂の曝露を受けた。曝露前(B1、B2、B3)、曝露30分(E1)、曝露1時
8 間(E2)、曝露終了30分後(R1)、曝露終了1時間後(R2)に、Gaw/Vtg、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25}
9 を測定した。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
10 る影響は、 \dot{V}_{max50} 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、
11 曝露中のGaw/Vtg及び \dot{V}_{max50} の軽度の低下として認められた(0.1>p>0.05)。ただし、O₃と
12 NO₂の結合によりHNO₃の発生が関与している可能性も考えられた。しかし、これらの影響
13 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。

14
15 Bedi *et al.* (1982)は、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
16 検証した。被験者は健康な非喫煙男性8人(年齢19~32歳)で、大気汚染レベルの低い地
17 域に居住していた。気温35°C湿度85%の条件下で、①ろ過空気 ②SO₂ 0.4 ppm ③O₃ 0.4 ppm
18 ④SO₂ 0.4 ppm+O₃ 0.4 ppmの4種類について、2時間曝露を無作為順に実施した。それぞれ
19 の曝露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
20 じ時間に行われた。曝露中15分の運動(換気量30 L/min。室内でのトレッドミルでの歩行)
21 と15分の休憩を繰り返した。曝露直前、曝露中、曝露後に呼吸機能(FVC、FEV_{1.0}、IC、
22 ERV、FRC、RV、TLC、FEF_{25-75%}、FEF_{50%}、FEF_{75%}、MVV、Raw、TGV)、曝露後に症状(咳、
23 胸骨下痛、呼吸困難、胸痛、めまい、頭痛、疲労)を調べた。

24 FEV₁はろ過空気及びSO₂の曝露では変化がなく、O₃曝露とO₃+SO₂曝露では有意な低下
25 がみられたが、O₃曝露とO₃+SO₂曝露の間に有意な差は認められなかった。FEF_{25-75%}はろ過
26 空気とSO₂曝露後に増加し、FEF_{50%}はろ過空気曝露後に増加した。O₃とO₃+SO₂曝露後の
27 FEF_{25-75%}とFEF_{50%}は、清浄吸気曝露、SO₂曝露よりも有意に小さかった。しかし、O₃曝露と
28 O₃+SO₂曝露の間に有意な差は認められなかった。O₃曝露後のFEF_{75%}は、ろ過空気曝露、SO₂
29 曝露に比べ有意に小さかった。ERVはO₃とO₃+SO₂の曝露後に有意に低下した。曝露中の
30 呼吸機能の経時変化について調査したところ、ろ過空気とSO₂曝露では呼吸機能に変化は
31 なかった。O₃曝露とO₃+SO₂曝露では、曝露終盤(110分)にFVCとFEV₁の有意な低下が
32 みられたが、O₃曝露とO₃+SO₂曝露に差はなかった。曝露後の症状については、O₃曝露と
33 O₃+SO₂曝露後に症状報告数の増加がみられたが、O₃曝露とO₃+SO₂曝露に系統的な違いは
34 みられなかった。

35 直腸温度は曝露前平均37.2度からろ過空気38.6、O₃:38.6、SO₂:38.5、O₃+SO₂:38.9と全曝
36 露条件後に増加したが、条件による違いはみられなかった。

37 気温25°C、湿度50%で実施した過去研究(Bedi *et al.* (1979))と合わせ、温度湿度の影響

1 を分散分析で解析したところ、FRC と FEV_{25-75%}のみ、温度湿度条件による影響を受けてい
2 た。FRC は高温多湿の条件下で有意に増加し、FEV_{25-75%}は気温 25°C、湿度 45%条件下でよ
3 り大きく低下した。その他の有意な変化はすべて大気汚染によるものであり、O₃ と O₃+SO₂
4 の間での差はなかった

5 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
6 効果は認められなかった。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
7 ロゾル生成以外の要因が関係していると考えられた。

8
9 Kagawa (1983b)は、既存の研究である 0.37 ppm の O₃曝露よりも低濃度である 0.15 ppm の
10 O₃及び他の汚染物質との混合曝露について毒性学的な相互作用について考察するために、
11 健常な男性志願者 7 人 (19~23 歳)を対象に O₃、SO₂、NO₂の単独及び複合曝露実験を行
12 った。対象者は、非喫煙者 6 人、喫煙者 1 人で、曝露時間は 2 時間、曝露濃度は各 0.15 ppm
13 とし、1 週間から 2 週間の間隔を置き、以下の順で曝露した：1) ろ過空気、2) O₃、3) ろ
14 過空気、4) SO₂、5) O₃+SO₂、6) ろ過空気、7) NO₂、8) O₃+NO₂、9) ろ過空気、10) SO₂+NO₂、
15 11) O₃+SO₂+NO₂。被験者は曝露中 30 分ごとに 15 分間、負荷 50 W、50 rpm でペダルをこ
16 ぐ断続的な軽い運動を行った。曝露前、1 時間曝露後 (E1)、2 時間曝露後 (E2)、並びに曝
17 露終了後 1 時間の回復期間後 (R1) に呼吸器症状、Gaw/Vtg、 ΔN_2 、呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}、
18 FEV_{1.0}%、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25}) を測定した。努力性呼気、深吸気時の咳や深呼吸の忌避は O₃
19 単独曝露、O₃+SO₂、O₃+NO₂曝露で 3 人、O₃+SO₂+NO₂曝露で 2 人みられた。また、深吸
20 気時の胸の痛みは O₃単独曝露、O₃+NO₂、O₃+SO₂+NO₂曝露で 1 人みられた。これら症状
21 の複合曝露時の重症度は O₃単独曝露時と同等であった。測定した指標の内、Gaw/Vtg が O₃
22 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。
23 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
24 験者で Gaw/Vtg の有意な低下が認められた。O₃単独曝露よりも O₃との複合曝露の方がわず
25 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
26 った。

27
28 Kagawa (1983a)は、1970 年、東京で起きた光化学スモッグ事件について、主に O₃への曝
29 露に起因していたことが明らかとなった経緯を示すために、健常な男性志願者 6~15 人 (19
30 ~23 歳)を対象に、O₃、SO₂、NO₂、H₂SO₄を単体あるいは複合曝露する実験を行い、他の
31 いくつかのヒトボランティアへの負荷実験研究も併せて考察した。被験者は、非喫煙者及び
32 喫煙者で、大気汚染濃度が比較的低いと想定される非都市部に居住しているあるいは育っ
33 た人である。曝露時間は 2 時間、週 1 回の間隔で曝露し、コントロール (濾過空気) →O₃→
34 コントロール→H₂SO₄→O₃+H₂SO₄→コントロール等 O₃ と他の汚染物質の曝露間隔が 2 週
35 間空くよう曝露順序を調整した。過去の調査と合わせ、0.15 ppm O₃単独、0.15 ppm O₃+SO₂、
36 0.15 ppm O₃+NO₂、0.15 ppm O₃+SO₂+NO₂、0.15 ppm O₃+0.2mg/m³ H₂SO₄、0.15 ppm O₃+0.15
37 ppm NO₂+0.2mg/m³ H₂SO₄、0.3 ppm O₃単独の曝露結果について、喫煙者、非喫煙者、全被験

1 者にグループ化し解析した。被験者は曝露中 30 分ごとに自転車エルゴメーターを 15 分間
2 50 rpm、負荷 50W でペダリングを行った。曝露開始 1 時間後 (E1)、曝露開始 2 時間後 (E2)、
3 曝露終了 1 時間後 (R1) に症状の聴取、Gaw/Vtg、 ΔN_2 、呼吸機能 (FVC、FEV_{1.0}、FEV_{1.0%}、
4 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25}) の測定を行った。O₃ または O₃ と他の物質の複合曝露による最も一般的な
5 症状は努力性呼気における咳、深吸気における咳、深呼吸の忌避であったが、複合曝露時の
6 重症度は単独 O₃ 曝露時と同等であった。SO₂、NO₂、H₂SO₄ の単独曝露については症状はみ
7 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
8 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
9 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
10 び複合曝露において、顕著な減少 (FVC、 \dot{V}_{max50} 、VC)、または増加 (ΔN_2) がみられた。
11 以上から、わが国で光化学大気汚染が認められる季節において、運動を伴った学生に観察
12 された気道刺激症状は、主に O₃ 曝露に起因していることを示す結果だと思われた。気道刺
13 激症状以外の全身症状や神経症状発症のメカニズムは明らかにできなかったが、少なくと
14 も 0.15 ppm O₃ 曝露での軽い間欠運動下において有意な呼吸器症状が認められた。従って、
15 東京都や他の地方自治体により公布された警告濃度である 0.15 ppm (近年 0.12 ppm) のオ
16 キシダント濃度を受け入れ、屋外での運動は避けるべきであることがわかった。

17

18 Drechsler-Parks *et al.* (1984) は、若い健康な男性に対する PAN と O₃ の複合曝露による呼吸
19 機能、代謝機能への影響について調査を行った。被験者は医学的質問票、安静時心電図、及
20 び呼吸機能検査による事前スクリーニングで参加適性を評価した 18~32 歳の非喫煙男性 10
21 人である。曝露時間は 2 時間であり、被験者はろ過空気、0.30 ppm PAN、0.45 ppm O₃、0.45
22 ppm O₃+0.30 ppm PAN (PAN+O₃) への曝露を無作為な順に受けた。曝露中、15 分の休憩と
23 換気量が 27 L/min となるよう運動負荷を設定した自転車エルゴメーターによる 20 分の運動
24 を繰り返す間欠運動を行った。

25 FRC は曝露前と曝露終了直後に、FVC は曝露前と各運動ピリオドの終了 5 分後に検査を
26 行い、FVC と FRC から FEV_{1.0}、FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{25-75%}、IC、ERV、RV、TLC を算出し
27 た。分時換気量 (\dot{V}_E)、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数 (f_R)、 V_T は各運動ピリオドの最終 2 分間に測定した。

28 代謝機能で変化があったのは、O₃ または PAN+O₃ 曝露中の V_T 減少、 f_R 増加であり、 \dot{V}_E 、
29 $\dot{V}O_2$ 、HR は変化しなかった。呼吸機能については O₃ または PAN+O₃ 曝露により FVC、FEV_{1.0}、
30 FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{25-75%}、IC、TLC が有意に減少した ($p < 0.05$)。PAN+O₃ 曝露は O₃ 曝露
31 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。曝露 110 分目の
32 PAN+O₃ 曝露の FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%} の平均値は O₃ 曝露よりも有意に小さかった。いずれ
33 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。曝
34 露後の身体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
35 82 で、曝露による主観的ストレスが示唆された。PAN 曝露の症状は主に目の刺激と PAN の
36 においによるものであった。以上の結果から、PAN と O₃ の交互作用が示唆されて、全オキ
37 シダントの負荷を説明するものと考えられた。

1

2 Folinsbee *et al.* (1985)は、健康な男性における、閾値に近いレベルでの O₃ 及び SO₂ の複合
3 曝露による相加、相互または相乗効果を明らかにすることを目的として調査を行った。被験
4 者は、健康な 19~28 歳² (平均 23.6±8.1 歳) の男性、22 人について調査を実施した。被験者
5 はいずれも非喫煙者で、研究前の数か月間、低汚染地域 (カリフォルニア州サンタバーバラ)
6 に居住していた。O₃ ならびに SO₂ への曝露を行った。被験者は 3 グループに分けられ、調
7 査を実施した (グループ A (湿度 40%、SO₂ 濃度 1 ppm、O₃ 濃度 0.3 ppm)、グループ B (湿
8 度 58%、SO₂ 濃度 1 ppm、O₃ 濃度 0.3 ppm)、グループ C (湿度 58%、SO₂ 濃度 1 ppm、O₃ 濃
9 度 0.35 ppm))。いずれも 2 時間の単回曝露であり、ろ過空気、1.0 ppm SO₂、0.3 ppm O₃ また
10 は 1.0 ppm SO₂+0.3 ppm O₃ のいずれかに無作為順で最低 1 週間の間隔をあけてクロスオーバ
11 ー曝露を行った。被験者は、トレッドミル上を 5.6 km/h の速度で 30 分間歩行 + 10 分間休
12 憩の間欠運動を 3 サイクル行い、換気量は 38 L/min (BTPS) となるよう運動負荷を設定し
13 た。各運動時の最初の 5 分間で換気、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数、HR を測定した。呼吸機能検査は曝露
14 の前後に行った。MVV、FRC、TGV、Raw、FVC、IC、ERV、FEV_{1.0}、FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FVC_{50%}、
15 FVC_{75%}、FVC_{25-75%}、呼吸数、HR を測定した。

16 ろ過空気曝露または SO₂ 単独曝露では呼吸機能への影響はみられなかったが、O₃ 単独曝
17 露では FVC、FEV_{1.0} が時間の経過とともに低下した。また O₃+SO₂ 曝露では FEV_{1.0} が低下し
18 た。全体的に O₃ 単独の影響と O₃+SO₂ の影響の間に重要な健康関連の違いはなかった。た
19 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
20 メーターは、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
21 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
22 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
23 つ呼吸数が増加する傾向があった。さらに、O₃ 単独曝露及び O₃+SO₂ 曝露後、V_T が大幅に
24 減少した。

25 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
26 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。

27

28 Horvath *et al.* (1986)は、若い健康な女性に対する PAN、O₃ の単独及び複合曝露による影響
29 について調査を行った。被験者は医学的質問票、安静時心電図、及び呼吸機能検査による事
30 前スクリーニングで参加適性を評価した 19~36 歳の非喫煙女性 10 人である。曝露時間は 2
31 時間で、被験者は 1 週間以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.27 ppm PAN、0.48 ppm O₃、0.27
32 ppm PAN+0.48 ppm O₃ (PAN+O₃) を無作為な順に曝露した。曝露中、15 分の休憩と換気量
33 が 25 L/min になるよう運動負荷を設定した自転車エルゴメーターによる 20 分の運動を繰り
34 返し間欠運動を行った。

35 FRC は曝露前と曝露終了直後に、FVC は曝露前と各運動ピリオドの終了 5 分後に検査を

² 年齢について図と標準偏差から 19~38 歳と思われる

1 行い、FVC と FRC から FEV_{1.0}、FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{25-75%}、IC、ERV、RV、TLC を算出し
2 た。分時換気量 (\dot{V}_E)、 $\dot{V}O_2$ 、呼吸数 (f_R)、 V_T は各運動ピリオドの最終 2 分間に測定した。
3 ろ過空気、PAN の単独曝露においてはいずれの数値も変化がなかった。代謝機能につい
4 ては O₃、PAN+O₃ の曝露中、 V_T は減少、呼吸数 (f_R) は増加し、PAN+O₃ 曝露による変化は
5 O₃ 曝露による変化よりも有意に大きかったが、分時換気量 (\dot{V}_E) は変化しなかった。呼吸
6 機能 (FVC、FEV_{1.0}、FEV_{2.0}、FEV_{3.0}、FEF_{25-75%}、IC、ERV、TLC) については O₃、PAN+O₃
7 曝露においては経時的に有意に減少し ($p < 0.05$)、PAN+O₃ の複合曝露による低下幅は O₃ 単
8 独曝露よりも有意に大きかった。

9 観察された 0.45 ppm O₃ と PAN+O₃ での呼吸機能低下平均値の変化と予測式作成時の測定
10 法の相違を考慮した 0.55 ppm、0.90 ppm の O₃ 曝露での呼吸機能低下予測値の変化は類似し
11 ており、PAN+O₃ の複合曝露は、オキシダント総量が影響するとみなすことができるとする
12 仮説が幾許か裏付けられると考えられるが、個人毎の O₃ 及び PAN+O₃ 曝露への反応は変動
13 が大きかった。既報による男性への概ね同条件の曝露の結果と比較すると、O₃、PAN+O₃ 曝
14 露に対する呼吸機能変化 (FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}) に性別による有意な差はみられなかった。
15 以上の結果から PAN と O₃ の相互作用が示唆された。曝露後の症状報告数はろ過空気曝露
16 後 6、PAN 曝露後 30、O₃ 曝露後 54、PAN+O₃ 曝露後 84 で、O₃、PAN+O₃ の曝露による主観
17 的ストレスはろ過空気、PAN 曝露よりも大きかった。PAN 曝露の症状は主に目の刺激であ
18 った。

19
20 Kagawa (1986) は、ガス状及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、
21 呼吸機能、血中及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
22 おける毒性学的交互作用を検討した。被験者は健康な 45 人で喫煙者 20 人、非喫煙者 25 人
23 である。呼吸器系・心血管系疾患の既往歴はなかった。被験者を曝露条件の異なるグループ
24 の少なくともひとつ以上に割り当てた。O₃ 曝露に関係する群はそのうち以下の 6 群であっ
25 た。曝露時間は 2 時間で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した。運動
26 条件は、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 :
27 運動 15 分、休憩 15 分の反復で、運動負荷 50W、グループ 3 のペダル速度 60 rpm、グルー
28 プ 4~8 は 50 rpm であった。

29 ・グループ 1 (6 人うち喫煙者 3 人) : 0.3 ppm O₃、喫煙 (喫煙者は毎分、非喫煙者は 2 分毎
30 に 1 服×10 分/1 時間)、0.3 ppm O₃+喫煙、0.5 ppm O₃ に曝露。最初及びそれぞれの間にろ過
31 空気曝露

32 ・グループ 2 (6 人、うち喫煙者 3 人) : 0.3 ppm O₃、0.3 ppm SO₂、最初及び両曝露の間にろ
33 過空気曝露

34 ・グループ 3 (7 人、うち喫煙者 2 人。3 物質混合は非喫煙者 1 人不参加) : 0.3 ppm O₃、0.2
35 mg/m³ H₂SO₄、0.45 ppm O₃、0.3 ppm O₃+0.3 ppm NO₂+0.2 mg/m³ H₂SO₄。最初及びそれぞれの
36 間にろ過空気曝露

37 ・グループ 4 (7 人、うち喫煙者 1 人) : 0.15 ppm O₃、0.15 ppm SO₂、0.3 ppm SO₂、0.3 ppm

1 O₃。最初及びそれぞれの間にろ過空気曝露
2 ・グループ 5 (7 人、うち喫煙者 2 人。3 物質混合は非喫煙者 1 人不参加。4 物質混合は 3
3 人、うち喫煙者 1 人) : 0.15 ppm O₃、0.2 mg/m³ H₂SO₄、0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2 mg/m³
4 H₂SO₄、0.15 ppm SO₂+0.15 ppm O₃+0.15 ppm NO₂+0.2 mg/m³ H₂SO₄。最初及びそれぞれの間に
5 ろ過空気曝露
6 ・グループ 6 (9 人、うち喫煙者 6 人) : 0.15 ppm O₃、0.16 mg/m³ (NH₄)₂SO₄。最初及びそ
7 れぞれの間にろ過空気曝露
8 曝露前、曝露開始 1、2 時間後にプレチスモグラフィ、スパイロメトリー、一回呼吸室素
9 洗い出し法で呼吸機能検査を、曝露前、曝露中、曝露後に呼吸器症状調査、曝露前、曝露直
10 後に血液・尿採取、曝露終了から約 30 分後にアセチルコリン負荷による気道反応試験を実
11 施した。
12 O₃ 曝露によって、努力呼気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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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 SO₂ と 0.15
18 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
19 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、
20 0.15 ppm O₃+0.3 ppm SO₂ 曝露後の VC、FEV₁、V_{max50}、グループ 5 で O₃+NO₂+SO₂+H₂SO₄
21 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
22 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
23 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、
24 O₃+NO₂+H₂SO₄ の曝露後に有意に上昇した。
25 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
26 O₃+H₂SO₄、O₃+NO₂+H₂SO₄)、GSH 低下 (グループ 3 の O₃+H₂SO₄、グループ 5 の O₃、
27 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、
28 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
29 た。
30 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
31 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
32 究を必要とする。
33
34 Adams *et al.* (1987)は NO₂、O₃ それぞれの単独曝露及び両者の複合曝露による重負荷連続
35 運動中の若い男女の呼吸機能及び自覚症状への影響について調査を行った。被験者は健康
36 で有酸素トレーニングを受けている 19~30 歳の男女 40 人 (男性 20 人、女性 20 人) であ
37 る。全員が非喫煙者であり、曝露前 3 か月以内に高い大気汚染地域に滞在した者はいなかつ

1 た。曝露時間は1時間であり、5日以上の間隔をあけて、ろ過空気、0.3 ppm O₃、0.60 ppm
2 NO₂、0.30 ppm O₃+0.60 ppm NO₂を無作為な順にマウスピースを用いて曝露した。曝露中、
3 換気量が男性 70 L/min、女性 50 L/min となるように負荷を設定した自転車エルゴメーター
4 による連続運動を行った。スパイロメーターによる呼吸機能検査を曝露前後に実施し(FVC、
5 FEV_{1.0}、FEF_{25-75%})、V_T、呼吸数、 $\dot{V}O_2$ などの代謝機能を曝露中に記録、自覚症状を曝露開始
6 から5、30、45、58分後に記録した。また、男性20人、女性10人を対象にプレチスモグラ
7 フィによる測定を曝露前後に行い、SRawを求めた。
8 FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、SRaw、呼吸数、V_T、症状の報告数と重症度において、O₃曝露に対
9 する反応は、ろ過空気またはNO₂曝露への反応と比較して有意に大きかった (p<0.05)。対
10 照的に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
11 かった。いずれの曝露においても、呼吸機能、症状に関する反応の男女差はみられなかった。
12

13 Drechsler-Parks *et al.* (1987a)は、PANとO₃の複合曝露による呼吸器への影響について、反
14 復曝露による適応があるかどうか調査を行った。被験者は平均年齢24歳の男女8人(男性
15 3人、女性5人)で、正常な呼吸機能を有し、全員が非喫煙者であった。曝露時間は各々2
16 時間で、ろ過空気曝露(C1)、0.45 ppm O₃曝露(C2)を受け、その6~7日後に5日間連続
17 で0.30 ppm PAN+0.45 ppm O₃(PAN+O₃)の曝露(D1~D5)を受けた。さらにPAN+O₃反復
18 曝露の最終日であるD5の3日後と7日後に適応後の曝露としてPAN+O₃の曝露(P1,P2)
19 を受けた。曝露中、20分の休憩と換気量が27 L/minになるよう運動負荷を設定した自転車
20 エルゴメーターによる20分の運動を繰り返す間欠運動を行った。曝露前と曝露終了直後に
21 FRCを、曝露前と各運動ピリオドの終了5分前にFVCを測定した。FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、RV、
22 TLCはFRCとFVCから算出した。C2曝露とD1曝露では測定したすべての呼吸機能(FVC、
23 FEV_{1.0}、FEF_{25-75%})について同程度の低下であった。呼吸機能の低下はD2曝露において最
24 大となり、D3曝露による低下はD1曝露と同程度であった。FVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}の低下
25 は、C2、D1、D2、D3曝露の第2運動期間(曝露開始から75分後)以降で統計学的に有意
26 であった(P<0.05)。D4、D5曝露後のFVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}には有意な変化はなく(P>
27 0.05)ろ過空気曝露(C1)による低下平均との有意差もないが(P>0.05)、4~12%の平均低
28 下が認められ、適応は不完全であった。P1曝露後の機能低下が有意であったのはFVCのみ
29 だが、P2曝露後にはFVC、FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}について有意な低下が認められ、3~7日の間
30 に適応が消失したことが示された。曝露後の症状報告数は、PAN+O₃曝露後(D1~D5)が、
31 ろ過空気曝露後、O₃単独曝露後よりも常に多かった。曝露後の症状報告数は概ね呼吸機能
32 と同様に变化した。
33

34 Horvath *et al.* (1987)は、O₃及びH₂SO₄の単独、あるいは複合の曝露による呼吸機能、代謝
35 への影響について調査を行った。被験者は医学的質問票、安静時心電図、及び呼吸機能検査
36 による事前スクリーニングで参加適性を評価した18~27歳の健康な非喫煙男性9人であ
37 る。曝露時間は2時間であり、ろ過空気、0.25 ppm O₃、1200~1600 µg/m³ H₂SO₄、0.25 ppm

1 O₃+1200~1600 μg/m³ H₂SO₄ (O₃+H₂SO₄) の4種類の曝露を1週間以上の間隔を空け、無
2 作為な順に実施した。曝露中、換気量が30~32 L/minになるよう運動負荷を設定したトレ
3 ッドミルによる20分の運動と20分の休憩とを繰り返した。FRC、MVV、Raw、TGVを曝
4 露前、曝露終了直後に、FVCを曝露前と各運動期間の終了5分後に測定し、分時換気量、 \dot{V}
5 O₂、CO₂排出量、HR、呼吸数、V_Tを各運動期間の最終2分間に測定した。

6 O₃、H₂SO₄、O₃+H₂SO₄のいずれの曝露でも、ろ過空気曝露と比べて有意な呼吸機能(FVC、
7 FEV_{1.0}、FEF_{25-75%}、Raw)、換気量、代謝への影響はなかった。時間経過によるFVCの低下
8 など、一部パラメーターに時間による変化がみられたものの時間と曝露物質との間の有意
9 な相互作用はなかった。

10 以上の結果から、TLV(作業環境許容濃度)を超えるレベルのO₃及びH₂SO₄の複合曝露
11 は呼吸機能障害を引き起こさないと結論する。

12
13 Koenig *et al.* (1988)は、運動負荷をかけた青少年へのO₃とNO₂の複合曝露による呼吸機能
14 への影響を調べるため、12~17歳の健康者12人(男性5人、女性7人)、喘息患者12人
15 (男性9人、女性3人)を被験者として、ろ過空気、0.12 ppm O₃単独、0.30 ppm NO₂単独、
16 0.12 ppm O₃+0.30 ppm NO₂複合の4種類の曝露を1時間ずつ、無作為順、二重盲検で実施し
17 た。曝露中は15分間の休憩とトレッドミルによる15分間の運動を反復した。休憩中の平
18 均分時換気量は健康者8.8 L/min、喘息患者9.5 L/min、運動中はそれぞれ32.8、35.2 L/min
19 であった。各群曝露前及び曝露終了2~3、7~8、22~23分後にそれぞれ呼吸機能(FEV₁、
20 FVC、R_T、 \dot{V} max₅₀、 \dot{V} max₇₅、FRC、V_{Tg})を、曝露前、曝露終了20分後、1~6時間後にPEF
21 を測定し、自覚症状の重症度は曝露直後、曝露当日夜、翌日夜に評価した。

22 その結果、健康者ではいずれの曝露に対しても影響は認められなかった。喘息患者では、
23 O₃曝露後の \dot{V} max₅₀の有意な低下、NO₂曝露後のFVCの有意な低下が認められたが、FEV₁、
24 R_T、PEF、症状重症度についての有意な変化はみられなかった。また、O₃+NO₂複合曝露に
25 対する有意な反応は認められなかった(但し、患者被験者の1人では大きな変化がみられ
26 た)。

27
28 Drechsler-Parks *et al.* (1989)は、O₃単独曝露と、O₃とPAN及びNO₂との混合物曝露との間
29 で曝露後の呼吸機能検査指標値を比較すること、O₃やO₃を含む混合物への曝露に対する反
30 応を若年者と中高年者で比較することを目的として研究を行った。

31 18~26歳及び51~76歳の健康な非喫煙者32人(各年齢層男女8人ずつ)を被験者とし
32 て、(i)ろ過空気、(ii)O₃、(iii)PANとO₃の混合物質(PAN+O₃)、(iv)NO₂とO₃の混合
33 物質(NO₂+O₃)、(v)PAN、NO₂、O₃の混合物質(PAN+NO₂+O₃)の5種類の曝露を1週間
34 以上の間隔を空けて無作為順に実施した。PAN、NO₂、O₃の濃度はそれぞれ0.13 ppm、0.60
35 ppm、0.45 ppmで、曝露時間はいずれも2時間とした。曝露中は休憩20分と自転車エルゴ
36 メーターによる運動20分とを交互に3回繰り返し行った。運動の負荷は、運動中最後の2
37 分間の分時換気量が25 L/minとなるレベルとし、曝露直前と曝露中の運動期間5分後に呼

1 吸機能 (FVC、FEV₁、FEV₃、FEF_{25-75%}、FRC、RV、ERV) を調べた。また、自覚症状の有無
2 を曝露後に調べた。

3 FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}について、年齢、曝露、時間の有意な三元交互作用が認められた。
4 O₃を含む曝露後のFVC、FEV₁、FEF_{25-75%}低下は中高年者よりも若齢者で大きかった。また、
5 呼吸機能低下を認めた中高年被験者は、若齢被験者よりも少なかった。若齢者におけるFVC、
6 FEV₁、FEF_{25-75%}は、PAN+O₃曝露中の1回目運動後、及びO₃、NO₂+O₃、PAN+NO₂+O₃曝露
7 中の2回目運動後に有意に低下したが、曝露終了後までの低下率はO₃を含む4種類の曝露
8 の間で有意差が無かった。中高年者では、FVCはO₃を含む曝露終了後に有意に低下したが、
9 O₃曝露とO₃混合物曝露との間で低下率に有意差はなかった。FEV₁についてはPAN+O₃、
10 NO₂+O₃曝露中の3回目運動後、FEF_{25-75%}はNO₂+O₃曝露中の2回目運動直後に有意な低下
11 が認められた。

12 FEF₃、FEF_{25%}については、若齢者ではFVC、FEV₁、FEF_{25-75%}の変化と概ね同様の変化が
13 みられたが、中高年者では変化はなかった。FRC、ERV、RVはいずれの曝露でも有意な変
14 化はなかった。また、性別により呼吸機能変化に差異はなかった。

15 症状については、全被験者を合わせると、O₃及びO₃混合物の曝露後に異臭、咳、呼吸困
16 難、目の刺激、胸部圧迫感について自覚症状の訴えの有意な増加が認められた。中高年者で
17 はO₃単独及び混合曝露後に、ろ過空気曝露後と比較して異臭、咳が増加し、若齢者ではPAN
18 の混合曝露後に目の刺激が増加し、異臭、咳、呼吸困難、胸部圧迫感はO₃単独及び混合曝
19 露後に増加した。

20 これらの結果から、O₃とPAN、NO₂の一方または両方との混合物への曝露により呼吸機
21 能低下が誘発されるが、O₃単独曝露による影響との差は認められず、少なくとも大気環
22 中の濃度範囲内では、これら3物質の間で検証可能な交互作用はないことが示唆された。若
23 齢者と比較し中高年者における呼吸機能低下が小さいことから、O₃反応性が加齢によって
24 鈍化することが示唆される。自覚症状については、中高年者では咳を除き、O₃やO₃混合物
25 への曝露によって誘発される呼吸機能影響の予測可能因子とはなり得なかった。

26
27 Koenig *et al.* (1990)は、SO₂に対する喘息患者の気道反応性が、先行してO₃を曝露するこ
28 とによって促進されるか否かを調べた。12~18歳のアレルギー性喘息患者で、運動誘発性
29 の気管支痙攣を有する13人(男性8人、女性5人)を被験者として、(i)空気を45分曝露
30 した後、0.100 ppm SO₂を15分曝露(空気-SO₂)、(ii)0.120 ppm O₃を45分曝露した後、
31 0.120 ppm O₃を15分曝露(O₃-O₃)、(iii)0.120 ppm O₃を45分曝露した後、0.100 ppm SO₂
32 を15分曝露(O₃-SO₂)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
33 実施した。曝露中は休憩15分とトレッドミルによる換気量30 L/minの運動15分を反復し
34 た。曝露前及び曝露終了2~3分後及び7~8分後に呼吸機能(FEV₁、R_T、V_{max50}、FRC)
35 を測定し、曝露直後、曝露当日夜、翌日夜に症状の重症度を自己評価し、スコア化した。

36 FEV₁はベースラインと比較し空気-SO₂曝露2~3分後に3%、O₃-O₃2%、O₃-SO₂8%低下
37 し、R_Tはそれぞれ14%、0%、20%の上昇、V_{max50}は5%、8%、15%の低下であった。FEV₁、

1 R_T 、 \dot{V}_{max50} いずれについても O_3 - SO_2 曝露による変化は有意であり (FEV_1 : $p=0.046$ 、 R_T :
2 $p=0.048$ 、 \dot{V}_{max50} : $p=0.008$)、空気- SO_2 曝露、 O_3 - O_3 曝露での変化率より有意に大きかった。
3 各自覚症状の平均評価スコアに有意差はなかったが、総計スコアは O_3 - SO_2 曝露後に最も高
4 くなった。

5 以上の結果から、 O_3 先行曝露により気管支過敏性が亢進し、通常の閾値よりも低い濃度
6 の SO_2 に反応したと結論した。

7

8 Aris *et al.* (1991)は、運動中の健康な被験者において呼吸機能及びメサコリン反応性への
9 O_3 曝露の影響が酸性ミストへの先行曝露によって増強されるという仮説を確かめるための
10 研究を行った。

11 O_3 高感受性者のスクリーニングのため、21~39歳の健康な非喫煙者39人に0.20 ppmの
12 O_3 を3時間曝露した。曝露中、被験者はチャンバー内でトレッドミル、自転車エルゴメー
13 ターの両方または一方による換気量40 L/minとなる運動50分と計測/休憩10分を反復し
14 た。呼吸機能を曝露の5~10分前及び曝露中50分の運動直後に計測し、メサコリン反応性
15 ($SRaw$ を100%増加させるメサコリン濃度 PC_{100})の評価は曝露前日午後と曝露終了1時間
16 以内に実施した。また、曝露前後に自覚症状質問票スコアを評価し、曝露中の運動期間10、
17 40分時点で fR 、 V_T を調べた。その結果、21人に FEV_1 の10%以上の低下が、また、37人
18 にFVC低下が認められた。 $SRaw$ については40%の被験者で100%以上の上昇が認められ
19 た。 FEV_1 が10%以上低下した O_3 高感受性者18人において fR は 9.4 ± 0.5 回/min(平均 \pm SEM)
20 上昇し、 V_T は平均 0.38 ± 0.02 L低下した一方、非感受性の被験者では fR は 4.2 ± 0.5 回/分の上
21 昇、 V_T は 0.22 ± 0.02 Lの低下がみられ、高感受性者とは有意な差があった。また、高感受性
22 者の fR 変化と V_T 変化は負の相関関係($r=0.55$ 、 $p<0.03$)があり、 FEV_1 変化と $SRaw$ 変化と
23 は弱い負の相関傾向があった($r=-0.25$ 、 $p>0.5$)。メサコリン反応性については、高感受性者
24 の方が非感受性者よりも有意に高かった(低感受性者 PC_{100} 平均 \pm SEM= 18.67 ± 4.54 mg/mL、
25 高感受性者 2.95 ± 0.80 mg/mL)。

26 高感受性者のうち10人(男性6人、女性4人。21~31歳)に HNO_3 含有ミスト、 H_2O ミ
27 スト、空気のいずれかを2時間曝露し1時間の休憩後、0.20 ppm O_3 を3時間曝露する連続
28 曝露を計3回、2週間以上の間隔を空けて無作為順、二重盲検で実施した。ミストまたは空
29 気の曝露中、及び O_3 の曝露中はスクリーニング時と同様の反復運動を行い、呼吸機能、メ
30 サコリン反応性、自覚症状スコア、 fR 、 V_T の評価についてもスクリーニング時と同様に行
31 った。ミストまたは空気曝露の前後で FEV_1 、FVC、 $SRaw$ 、自覚症状スコアに変化はなかつ
32 た。 O_3 曝露中には FEV_1 、FVCの低下が進行したが、先行曝露がミストの場合の FEV_1 低下
33 は、空気の場合よりも小さく(平均 \pm SEMとして、 H_2O : $-17.1\pm 3.7\%$ 、 HNO_3 : $-18.0\pm 4.3\%$ 、
34 空気: $-26.4\pm 5.3\%$)、先行曝露が H_2O ミストと空気間の比較でのみ有意な差があった。FVC
35 についても先行曝露がミストの方が空気より低下が小さい傾向にあったが(平均 \pm SEMとし
36 て、 H_2O : $-13.6\pm 2.8\%$ 、 HNO_3 : $-13.6\pm 4.2\%$ 、空気: $-19.9\pm 4.7\%$)、有意差はなかった。 $SRaw$ 、
37 メサコリン反応性、症状スコア、 fR 、 V_T に先行曝露による有意差はなかった。先行曝露の

1 種類によらず FEV₁ 変化と FVC 変化との間には高い相関 (R=0.82~0.97) がみられた。fR
2 変化と V_T 変化との間の負の相関は、先行曝露が空気の場合は高かったが (R=0.88)、ミス
3 トでは有意ではなかった。FEV₁ 変化と sRaw 変化との相関関係は弱かった。

4 これらの結果は、HNO₃ または H₂O のミストへの先行曝露によって O₃ 誘発の呼吸機能低
5 下が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
6 被験者においてメサコリン反応性が亢進していることから、健常な無症状の運動選手でさ
7 えも、気道過敏性の亢進が 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。

8
9 Aris *et al.* (1993a)は、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
10 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。被験者は 19~41
11 歳の健康な非喫煙の競技選手の男性 13 人と女性 4 人であり、心肺疾患歴なし、6 週間以内
12 の呼吸器感染症罹患無し、1 週間以内のテオフィリン、吸入 β アドレナリン拮抗薬、抗ヒス
13 タミン剤、プロスタグランジン阻害剤、ビタミン C、E、4 時間以内の茶、コーヒー、ホッ
14 トチョコレート摂取なしであった。曝露群は HNO₃、ろ過空気曝露群 10 人、HNO₃+O₃、
15 O₃ 曝露群 10 人で 3 人は重複していた。曝露濃度は HNO₃、O₃ それぞれ 500 μg/m³, 0.20 ppm
16 であった。曝露時間は 4 時間で、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
17 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
18 たため間隔を延長) した。換気量は 40 L/min であり、運動条件は運動 50 分と休憩/測定 10
19 分を反復し、内容としてトレッドミル、自転車エルゴメーターのいずれか、あるいは両方を
20 被験者が選択することができた。休憩/測定期間中は曝露チャンバーを退出した。呼吸機能
21 は曝露前、休憩/測定期間、曝露後に測定した。呼吸回数及び V_T については運動期間開始 10、
22 40 分後に測定した。症状は曝露前、曝露後に調査票を用い、12 症状について 0~10 で評価
23 した。BAL、PAL 及び気管支サンプル採取は曝露終了 18±2 時間後に実施した。呼吸機能と
24 して sRaw、FEV₁ 及び FVC を、BALF 及び PALF については、総細胞数、細胞分画 (好中
25 球、マクロファージ、好酸球、リンパ球、上皮細胞)、LDH、フィブロネクチン、アルブミ
26 ン、α1-アンチトリプシン及び総タンパク質を測定した。他のエンドポイントとしては、BALF
27 細胞のオートラジオグラフィー、気管支サンプル、BALF 細胞のヒートショックプロテイン、
28 気管支サンプルの組織学的観察、呼吸回数、V_T 及び症状 (自記式質問紙) があつた。

29 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
30 意に低下した。sRaw は上昇したが有意ではなかった。しかし、HNO₃+O₃ 曝露と O₃ 曝露と
31 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
32 意に上昇したが、HNO₃+O₃ と O₃ との間には有意差はなかった。

33 PALF 及び BALF の細胞、生化学成分、BALF 細胞のオートラジオグラフィー、ヒートシ
34 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+O₃ と O₃ とで有意
35 な差は無かった。

36 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
37 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。

1
2 環境大気中では、日中 NO₂ 濃度がピークとなった数時間後に、O₃ がピーク濃度となるた
3 め、Hazucha *et al.* (1994)は、NO₂ に曝露した後、O₃ に曝露した場合の呼吸機能、症状への影
4 響について調査を行った。被験者は健康な 18~35 歳の女性 21 人であり、全員が非喫煙者
5 であった。被験者は 2 回の曝露実験を行った。一つは、ろ過空気を 2 時間曝露後、環境大気
6 下で 3 時間休憩し、その後、0.3 ppm O₃ を 2 時間曝露する日 (air-O₃) と、もう一つは 0.6 ppm
7 NO₂ を 2 時間曝露後、環境大気下で 3 時間休憩し、その後 0.3 ppm O₃ を 2 時間曝露する日
8 (NO₂-O₃) であった。曝露は無作為な順で 2 週間以上の間隔を空けた。曝露中、15 分間の
9 休憩と換気量が 35 L/min になるように負荷を設定したトレッドミルによる 15 分間の運動を
10 繰り返した。呼吸機能を各曝露の前後と曝露間の休憩中 1 時間毎に測定し、分時換気量 (\dot{V}_E)、 V_T 、呼吸数 (f_B) は各運動期間の終了間際に測定した。また、メサコリン吸入負荷試験
11 を最初の曝露の 2~6 日前と O₃ 曝露終了後に行った。

12
13 FEV₁ は NO₂ 曝露後に曝露前よりわずかに減少する傾向があったが ($p = 0.0502$)、統計的
14 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
15 なく、ろ過空気と NO₂ との間で曝露への反応に有意差はなかった。O₃ 曝露前後の呼吸機能
16 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 ($p = 0.023$)
17 及び FEF_{25-75%} ($p = 0.047$) は有意な差があったが、PEF ($p = 0.167$)、FVC ($p = 0.092$) は有
18 意な差はなかった。Raw と SRaw については O₃ 曝露後、曝露前と比較して増加したが、有
19 意ではなかった。

20 ろ過空気または NO₂ の曝露による自覚症状の種類、重度、 \dot{V}_E 、 V_T 、及び f_B の平均値の
21 有意な変化はみられなかった。O₃ 曝露により V_T はわずかに低下したが、air-O₃ と NO₂-O₃ と
22 の間で有意な差はなかった。メサコリン吸入負荷試験においては、FEV₁ を 10%低下させる
23 メサコリン用量の中央値 (PD₁₀FEV₁) は air-O₃ 曝露後の値 (5.6mg/ml) は対照 (14.3mg/ml;
24 $p < 0.05$) より有意に低く、NO₂-O₃ 曝露後 (1.7mg/ml) の値は対照 ($p < 0.001$)、air-O₃ ($p < 0.05$)
25 のいずれの値と比較しても有意に小さく、NO₂ への曝露がその後の O₃ 曝露に対する気道の
26 反応性を増強したことを示した。

27
28 Koenig *et al.* (1994)は、夏期の酸性の霞を模したオキシダント (O₃ と NO₂) と酸性エアロ
29 ザル (H₂SO₄ または HNO₃) の複合曝露による若年喘息患者の呼吸機能への影響について調
30 査を行った。被験者は 12~19 歳のアレルギー性喘息患者 28 人であり、うち男性が 19 人、
31 女性が 9 人であった。全員がメサコリン負荷試験で陽性で、運動誘発性気管支痙攣があり、
32 曝露前 4 時間は薬の服用を禁止した。1) ろ過空気、2) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂ (O₃+NO₂)、
33 3) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm NO₂+H₂SO₄ 70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (O₃+NO₂+H₂SO₄)、4) 0.12 ppm O₃ + 0.30 ppm
34 NO₂+0.05 ppm HNO₃ への 2 日連続の 90 分間曝露を、それぞれ 1 週間以上の間隔をあけて二
35 重盲検で、無作為な順に実施した。曝露中、安静時換気量の約 3 倍になるように負荷を調整
36 したトレッドミルによる 15 分の運動と 15 分の休憩を繰り返し、分時換気量を測定した。
37 曝露 1、2 日目、プレチスモグラフィによる呼吸機能の測定を曝露前、曝露終了直後、曝露

1 終了 15 分後に行い、PEFR 測定を曝露前、曝露中各運動期間後、曝露終了後と当日の夕方
2 に行った。また、口内アンモニア濃度を曝露前後に測定し、症状を曝露前後、当日の夕方に
3 記録した。2 日目の曝露翌日に 1、2 日目の曝露前と同じベースライン測定とメサコリン負
4 荷試験を行った。

5 汚染物質曝露後、6 人の被験者（男性 4 人、女性 2 人）が不快な症状のために実験を完了
6 できなかった。呼吸機能（FEV₁、FVC、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max75} 、R_T）について、曝露 1 日目、2 日
7 目ともに全ての汚染物質曝露で、ベースラインとの間、ろ過空気との間に統計学的に有意な
8 差はなく、1 日目ベースラインから 2 日目曝露後までの変化にも差は無かった。症状スコア
9 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
10 質曝露でメサコリンへの反応に有意な差はなかった。

11

12 Linn *et al.* (1994)は、米国北東部の広範囲の戸外で起きた「夏季酸性霞 (acid summer haze)」
13 の個人への影響を評価するため、その時発生していたと思われる O₃ と硫酸エアロゾルの短
14 期呼吸刺激の影響を明らかにすることを目的として、喘息患者 (18~50 歳)、健康者成人 (22
15 ~41 歳) の非喫煙者 45 人 (喘息患者では男性 13 人、女性 17 人、健康者では男性 8 人、女
16 性 7 人) を対象として濃度を制御した曝露実験を行なった。曝露は、①清浄空気、②O₃、③
17 硫酸エアロゾル、④O₃ と硫酸エアロゾルの複合曝露の 4 条件とした。各被験者に対して 1
18 週間に 1 条件の曝露を実施し、4 条件への曝露をランダムな順序で、連続した 4 週間に行っ
19 た。曝露時間は 6.5 時間/日、2 日間連続とした。O₃ の曝露濃度を 0.12 ppm とした。硫酸エ
20 アロゾルは、粒径 0.5 μm 以下であり、曝露濃度を 100 μg/m³ とした。曝露中に間欠運動 (50
21 分間の運動と 10 分間の休憩を繰り返し、昼食休憩 30 分間) を行い、分時換気量を 29 L/min
22 とした。曝露前と曝露中毎時に呼吸機能 (FVC、FEV₁、PEFR、SRaw)、呼吸器症状を観察
23 し、曝露後に気管支のメサコリン反応試験を行なった。その結果、硫酸エアロゾル単独曝露
24 では、清浄空気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。
25 O₃ 単独曝露、O₃ と硫酸エアロゾルの混合曝露では、呼吸機能 (FEV₁) の有意な減少がみら
26 れたが、2 日目の反応は 1 日目と比べ減少した。O₃ 曝露による FEV₁ の減少は喘息患者と健
27 康者と有意に異ならなかった。また、気管支反応性は、硫酸エアロゾルの有無に関わらず O₃
28 曝露で増加した。呼吸機能と気管支反応性の平均値の変化は、O₃ 単独曝露より O₃ と硫酸エ
29 アロゾルの混合曝露でわずかに大きかったが、顕著な違いはみられなかった。喘息患者と健
30 康者の両群で、O₃ 単独よりも O₃ と硫酸エアロゾルの混合曝露によって、大幅に呼吸機能が
31 低下する者は少数であった。健康者及び喘息患者において、「夏季酸性霞」の曝露の短期呼
32 吸刺激への要因は、硫酸エアロゾルよりも O₃ が重要であるとした。

33

34 Utell *et al.* (1994)は、実際の大气環境下で曝露し得る濃度の酸性エアロゾルと O₃ を順次曝
35 露したときのヒトの呼吸器における反応を評価した。20~43 歳の健康な非喫煙者 30 人 (男
36 性 16 人、女性 14 人) と 20~42 歳の喘息患者の非喫煙者 30 人 (男性 10 人、女性 20 人) に
37 対して O₃ の濃度を制御した次のような曝露実験を行なった。Day1 に呼吸機能のベースライ

1 ンを測定し、Day2にはH₂SO₄かNaClどちらかのエアロゾルを3時間曝露した。その24時
2 間後のDay3にO₃を3時間曝露した。さらに、2~4週間後のDay4に最初に曝露したエア
3 ロゾルとは別のエアロゾルを曝露し、その24時間後のDay5に3日目と同じ濃度のO₃を曝
4 露した。さらに、2週間後曝露するO₃濃度を変えて、H₂SO₄とNaClとO₃の曝露を行なっ
5 た。曝露中に間欠運動(30分毎に運動10分)を行い、分時換気量を33.3~40.4 L/min(健
6 康者)と30.6~36.2 L/min(喘息患者)とした。エアロゾル曝露の前後、O₃曝露の直前、曝
7 露開始1.5時間後、曝露終了時、曝露終了2時間後、4時間後に呼吸機能(FEV、FEV₁)を
8 測定した。また、ベースラインとO₃曝露直後にSGawを測定した。健康者において、エア
9 ロゾル曝露後のO₃曝露によって呼吸機能や症状に有意な変化は認めなかった。喘息患者で
10 は、H₂SO₄の事前曝露は、呼吸機能に対して直接的な影響を及ぼさなかったが、0.18 ppmの
11 O₃への曝露によって起こるFVCの減少を増強した。喘息患者は、O₃曝露に対する個々の喘
12 息患者の反応は変動が大きく、被験者毎に個別にみるとFEV₁が35%低下する事例もあっ
13 た。O₃曝露直後と4時間後のFVCの減少について分散分析を行った結果によると、エアロ
14 ゾル曝露とO₃曝露が相互作用していることが示唆され、FEV₁についても同様の効果が示唆
15 された。

16

17 Drechsler-Parks (1995a)は、健康な成人で、年齢56~85歳の男性6人、女性2人を対象と
18 して、ろ過空気、NO₂、O₃に2時間の曝露を行った。曝露した大気汚染物質とその濃度の組
19 み合わせは、ろ過空気曝露群、NO₂ 0.60 ppm 曝露群、O₃ 0.45 ppm 曝露群、NO₂ 0.60 ppm+O₃
20 0.45 ppm 曝露群の4群で行った。対象者中、4種の曝露を完了できた者は6人、3種を完了
21 できた者は1人、2種を完了できた者は1人であった。全被験者が、2時間の曝露期間中20
22 分間運動と安静を交互に繰り返し行い、運動中最後の5分間の分時換気量が25 L/minにな
23 るレベルに統一した。各被験者の運動は、年齢に合わせて自転車エルゴメーターあるいはト
24 レッドミルを選択し、 \dot{V}_E (分時換気量)、HR、fR(呼吸数)、Q(心拍出量)、SV(1回拍出
25 量)から影響を検討した。運動時のNO₂曝露群とろ過空気曝露群間の比較では、 \dot{V}_E に統計
26 学的な有意差はあったが、生理学的に意味のある差ではなかった。また、HRとfR(呼吸数)
27 あるいは $\dot{V}O_2$ も、各群間で統計学的な有意差はなかった。安静時のQ(心拍出量)は4群で
28 差異がなかったが、運動時では、運動に伴って起こるQ(心拍出量)の増加の程度が、NO₂
29 +O₃曝露群がろ過空気曝露群、O₃曝露群と比較して低く、統計学的に有意差があった。

30

31 Frampton *et al.* (1995)は、健康者と喘息患者を対象として、酸性エアロゾル曝露24時間後
32 のO₃曝露が呼吸機能に及ぼす影響を調査した。18~45歳の喘息患者30人(男性10人、女
33 性20人)と健康者30人(男性16人、女性14人)の非喫煙者60人を対象として、H₂SO₄
34 若しくはNaClのエアロゾルを曝露し、その24時間後にO₃を曝露する実験を行なった。曝
35 露したエアロゾルとO₃の組み合わせは、(A) H₂SO₄ (100 µg/m³) +O₃ (0.08 ppm)、(B)
36 H₂SO₄ (100 µg/m³) +O₃ (0.12 ppm)、(C) H₂SO₄ (100 µg/m³) +O₃ (0.18 ppm)、(D) NaCl
37 (100 µg/m³) NaCl+O₃ (0.08 ppm)、(E) NaCl (100 µg/m³) +O₃ (0.12 ppm)、(F) NaCl (100

1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) + O_3 (0.18 ppm) であり、被験者は 6 つの中から 4 つの組み合わせの曝露を受けた。
2 1 日目に呼吸機能のベースラインを測定し、2 日目には H_2SO_4 か NaCl どちらかのエアロゾ
3 ルを 3 時間曝露した。その 24 時間後の 3 日目に O_3 を 3 時間曝露した。さらに、2~4 週間
4 後の 4 日目に最初に曝露したエアロゾルとは別のエアロゾルを曝露し、その 24 時間後の 5
5 日目に 3 日目と同じ濃度の O_3 を曝露した。さらに、2 週間以降に曝露する O_3 濃度を変え
6 て、 H_2SO_4 と O_3 の曝露と、 NaCl と O_3 の曝露を行なった。曝露中、30 分に 10 分の割合で間
7 欠運動を実施し、分時換気量を 33.3~40.4 L/min (健康者) 又は 30.6~36.2 L/min (喘息患者)
8 とした。エアロゾル曝露の前後、 O_3 曝露の直前、曝露開始 1.5 時間後、曝露終了時、曝露終
9 了 2 時間後、4 時間後に呼吸機能 (FVC、 FEV_1) を測定した。ベースラインと O_3 曝露直後
10 に SGaw を測定した。また、エアロゾルと O_3 曝露後に症状を記録した。健康者においては、
11 H_2SO_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
12 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、
13 H_2SO_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
14 均 FVC の軽度の低下を認めた。 O_3 曝露に対する個々の喘息患者の反応は変動が大きく、被
15 験者毎に個別にみると O_3 曝露後 FEV_1 が 35%低下する事例もあった。分散分析により、喘
16 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
17 した。エアロゾルとして NaCl を曝露したケースと H_2SO_4 を曝露したケースでは、 O_3 曝露直
18 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
19 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
20 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
21 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められず、
22 O_3 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
23 者の反応とは異なることが明らかとなった。

24

25 Linn *et al.* (1995)は、夏季の大気汚染による呼吸器への急性影響について調べるため、オキ
26 シダントと酸性エアロゾルの混合気体を若年喘息患者に曝露する調査を行った。被験者は
27 医学的に喘息と診断されている 11~18 歳の非喫煙者 24 人 (男性 17 人、女性 7 人) である。
28 全員が少なくとも間欠的に喘息治療薬を使用していたが、ほとんどの被験者は、スクリーニ
29 ング時に正常または正常に近い呼吸機能を有していた。被験者には、曝露前及び曝露中の喘
30 息薬服用は控えるよう指示した。曝露時間は 90 分であり、被験者は 7 日間以上の間隔をあ
31 けて、1) ろ過空気、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
32 $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ H_2SO_4 ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{O}_3/\text{NO}_2$) への曝露を二重盲検で無作為な順に受けた。曝露前に 30
33 分間ろ過空気下で休憩を取り、呼吸機能検査と自覚症状の記録を行った。曝露中は、10 分
34 間の休憩、換気量が体表面積 1m^2 あたり 20 L/min になるように運動負荷を設定した自転車
35 エルゴメーターによる 10 分間の運動、10 分間の呼吸機能検査のサイクルを繰り返し、各 10
36 分間セッションの終了時に自覚症状を記録した。曝露前に口内のアンモニア (NH_3) 濃度を
37 測定し、酸の中和を最小限にするために曝露前、曝露中の運動前 (30 分毎) にレモネード

1 (PH=2.8) を与えた。

2 呼吸機能 (FVC、FEV₁、SRaw) 及び自覚症状スコアは、ろ過空気曝露による変化と比較し
3 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
4 の全ての項目で、曝露中に運動誘発性気管支収縮による有意な悪化がみられた (p<0.01)。
5 個人毎の H₂SO₄+O₃+NO₂ 曝露前後の FEV₁ 変化からろ過空気による FEV₁ 変化を差し引いた
6 値について口内 NH₃ 濃度、H₂SO₄ 濃度または推定 H₂SO₄ 吸入用量で回帰分析したところ、
7 有意な関連は認められなかった。

8
9 Linn *et al.* (1997)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チャ
10 ンバーで若年者に O₃ を含む空気をチャンバーで曝露し、呼吸機能や呼吸器の自覚症状への
11 影響を調べた。高度にフィルターをかけた空気を曝露する条件を対照群として、非盲検化無
12 作為化試験を行った。対象者は子供 (9~12 歳) であり、男性 19 人、女性 22 人の合計 41 人
13 であり、全員が非喫煙者であると申告した。対象者は、喘息患者 (5 人)、アレルギー性疾
14 患 (21 人)、健康者 (15 人) から成っていた。対象者は 14 日間の症状日記と朝夕の PEFR
15 の自己測定を行った。この間、4 日目と 11 日目に 2 回のチャンバーによる曝露を行い、こ
16 のうち一方はろ過空気曝露であり、もう一方は、0.1 ppm の O₃ と、H₂SO₄ (100 µg/m³)、SO₂
17 (0.10 ppm) を混合した空気に曝露した。曝露を行う際には間欠運動 (運動 15 分、休憩 15
18 分) を実施して呼吸の苦しみの程度を記録した。分時換気量は、12~36 L/min であり平均 22
19 L/min であった。チャンバーでの曝露を実施する直前と曝露 2 時間後、4 時間後に呼吸機能
20 (FVC、FEV₁、PEFR) を測定した。また、O₃ 曝露前と曝露中に自覚症状に関する質問を行
21 なった。健康者、喘息患者、アレルギー性患者全体では、ろ過空気と O₃+SO₂+H₂SO₄ 曝露の
22 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
23 ギー患者では症状と推定吸入 H₂SO₄ ドースとの間に有意な正の相関が認められたが、健康
24 者では有意な相関は認められなかった。

25
26 Jenkins *et al.* (1999)は、軽度の喘息患者の成人で、平均 31 歳、22~41 歳の非喫煙者 (白
27 人、アフリカ系カリブ人、アジア人、男性 9 人、女性 2 人) を対象として、濃度を制御した
28 O₃ と NO₂ への曝露実験を行なった。実験 1 では、11 人を対象として、ろ過空気、0.100 ppm
29 の O₃、0.200 ppm の NO₂、0.100 ppm の O₃ + 0.200 ppm の NO₂ の組み合わせのそれぞれに対
30 して 6 時間の曝露を行った。実験 2 では 10 人を対象として、ろ過空気、0.200 ppm の O₃、
31 0.400 ppm の NO₂、0.200 ppm の O₃ + 0.400 ppm の NO₂ の組み合わせのそれぞれに対して 3
32 時間の曝露を行った。曝露中に間欠運動 (40 分毎に運動 10 分間) を行い、分時換気量を 32
33 L/min とした。曝露の直前、直後に呼吸機能 (FEV₁、FVC) を測定し、曝露終了後にアレル
34 ゲン PD₂₀FEV₁ (FEV₁ を 20%減少させるのに必要なアレルゲン量) を測定した。実験 1 にお
35 いては、FEV₁、FVC に有意な変化はなかった。実験 2 においては、FEV₁、FVC に有意な変
36 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 (Mean % change
37 in FEV₁) に関しては、0.200 ppm O₃ 曝露と 0.200 ppm O₃ + 0.400 ppm NO₂ 曝露で有意な低下

1 がみられた。PD₂₀FEV₁に関しては、実験 1 においては有意な変化はなかったが、0.100 ppm
2 O₃ + 0.200 ppm NO₂ 曝露で低下傾向が認められた。実験 2 においては、0.200 ppm O₃、0.400
3 ppm NO₂、0.200 ppm O₃ + 0.400 ppm NO₂ 曝露で有意な低下が認められたが、その影響は相加
4 的ではなかった。FEV₁の平均変化率と PD₂₀FEV₁には有意な相関は認められなかった。

5
6 Laumbach *et al.* (2005)は、低濃度 VOC とそのオゾン酸化生成物の混合物が、制御された曝
7 露条件下で鼻の炎症を引き起こすか調査した。被験者は健康な非喫煙女性 130 人（平均年齢
8 27 歳）で、重度の疾患や化学物質過敏症者は除外した。曝露 1 週間以内に上気道疾患（喘
9 息、感染）のある者や、呼吸器疾患やアレルギーのため服薬している者は除外した。実験参
10 加前に RAST 検査により、家ダニ二種類、アルテルナリア、猫皮膚屑、ブタクサに対する反応
11 を検査した。空気、VOC、VOC+O₃の 3 種類の安静時 135 分曝露を最低一週間の間隔を空
12 けて無作為順に行った。VOC 濃度は 25mg/m³、O₃濃度は 0.040 ppm であり、空気曝露の際
13 は最初の 1 分間、2.5 mg/m³の VOC を曝露させ、曝露種類を隠すようにした。VOC は 23 物
14 質の混合物であり、d-Limonene (0.125 ppm)、 α -pinene (0.160 ppm) を含む。

15 曝露チャンバー入室前、入室 10 分後、曝露開始 20 分、50 分、70 分、85 分後、曝露終了
16 直後に鼻腔症状を調べ、曝露チャンバー入室前及び曝露終了直後に NLF を採取して IL-6、
17 IL-8、タンパク質レベル、PMN 数を測定した。

18 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
19 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+O₃曝露群と比べ低
20 かったが有意差は認められなかった。

21 PMN 数増加のオッズ比は、空気曝露よりも、VOC 単独曝露及び VOC+O₃曝露時に高か
22 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、
23 曝露による有意な影響を受けなかった。

24 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。

25
26 Mølhave *et al.* (2005)は、O₃ 及びハウスダストによる大気汚染がヒトに影響し、O₃ とダス
27 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
28 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。被験者
29 は健康な（ただしアトピー有）23~35 歳の男女それぞれ 4 人である。被験者はチリダニへ
30 の皮膚プリックテスト陰性であり、言語障害、重度の身体障害または精神障害、リスクを高
31 める基礎疾患（例：心血管疾患、一年以内の痙攣を伴うてんかん）、曝露に対する反応を高
32 める可能性のある基礎疾患（糖尿病、神経学的及びリウマチ障害）を持たない。また、曝露
33 に対する反応性を高める可能性のある薬物の定期的使用、国内の屋内気候で頻繁に不快感
34 を感じる、妊娠のいづれもない者である。ただし、喫煙の有無については明記されていない。
35 曝露時間は 3 時間であり、3 種類の曝露（SPM, O₃, SPM+O₃）をラテン方格法に二重盲検で
36 毎週同曜日に実施している。曝露濃度の設定は 75 μ g/m³ SPM、O₃:0.300 ppm であり、これら
37 の実測値（O₃のみ、ダストのみ、両方）は、ダスト（カッコ内は範囲）（5（n.d.~13）, 76

1 (sd=32, 34~148), 80 (sd=26, 57~131)) $\mu\text{g}/\text{m}^3$, O_3 (0.305 \pm 0.068, 0.0077 \pm 0.011, 0.308 \pm 0.051)
2 ppmであった。なお、曝露中の運動は実施しておらず、曝露チャンバーの換気率は 291 m^3/h
3 であった。NLF は曝露前後に採取し、スパイロメトリーも曝露前後で測定した。PEF は曝露
4 前、曝露中に測定した。気管支過敏性 (PD₂₀: FEV₁ が 20% 低下するメサコリン量) 及び鼻
5 腔形状は曝露後及び後日に追加測定した。一般的な刺激症状及び症状は曝露前、曝露開始 30
6 分後、曝露終了前にビジュアルアナログスケールで評価した。具体的なエンドポイントとし
7 ては NLF 中の IL-8 及び細胞 (好酸球、好中球、リンパ球、上皮細胞)、呼吸機能 (PEF、
8 FEV₁)、メサコリンに対する気管支反応性、鼻腔形状、不快症状、刺激の時間変化である。

9 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 (-13.2 \pm 54.5) で
10 は単独曝露 (O_3 : -21.8 \pm 36.0、ダスト: -42.2 \pm 58.7) よりも変化が小さく有意ではない交互作
11 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 ($p = 0.044$)、好中球数、リン
12 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
13 された。

14 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 ($p < 0.05$)、ダスト単独曝露
15 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
16 相違が認められた。FEV₁ 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
17 リンに対する気管支反応性に曝露間の差は曝露終了後、曝露なしの追加調査日ともにみら
18 れなかった。

19 「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
20 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 の単独曝露では影響
21 はないが、複合曝露では曝露時間による影響が明確にあった。

22 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
23 を示していると解釈される。

24
25 Urch *et al.* (2010) は、健康者 13 人と軽度喘息患者 10 人、合計 23 人を対象に CAPs 及び O_3
26 を曝露し、全身的な炎症反応に及ぼす PM_{2.5} と O_3 のそれぞれ独立した影響と、両者の複合
27 的な影響について検討した。年齢は 18~40 歳 (平均年齢 27 \pm 1 歳)、男性 11 人、女性 12 人
28 で全員非喫煙者である。すべての参加者は、曝露前少なくとも 3 週間は気道感染症に罹患し
29 ていない。喘息患者は、陽性メサコリン誘発試験で PC₂₀ \leq 8 mg/mL だった者で、実験前ま
30 たその間、少なくとも 1 ヶ月間吸入または全身性コルチコステロイドでの治療を行ってい
31 ない。短時間作用性吸入気管支拡張剤は、曝露前夜のみ服用しなかった。健康者で PC₂₀ \leq 8
32 mg/mL であった者は除外し、循環器疾患や糖尿病に罹患しておらず、呼吸機能 (FVC、FEV₁)
33 が予測値の 75% 以上である者を対象とした。曝露の群構成は O_3 曝露の有無の 2 群である。
34 まず O_3 非曝露群としてはろ過空気、CAPs $< 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、CAPs $\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、 O_3 (0.120 ppm)
35 曝露群としてはろ過空気+ O_3 、CAPs $< 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ + O_3 、CAPs $\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ + O_3 の全部で 6 群
36 の曝露とした。CAPs $< 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の単独及び O_3 との複合曝露時の平均濃度は 64 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と 68
37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、CAPs $\geq 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ は 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と 142 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ だった。曝露時間は 2 時間であり、2 週

1 間以上の間隔をあけて別条件の曝露を行った。なお、被験者は全ての曝露に参加しているわ
2 けではない。観察項目は、呼吸機能（スパイロメトリー、肺容量、気道抵抗、一酸化炭素拡
3 散能力等）、喘息患者の気道反応性、曝露 3、20 時間後の喀痰の白血球数と分画、血液中サ
4 イトカイン（IL-6、TNF- α ）、曝露後の 30 分間の運動テストである。その結果、CAPs \geq 100
5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 単独曝露群でのみ血中 IL-6 が増加し、PM の質量濃度（mass concentration）と有意に
6 相関していた。O₃+CAPs 曝露では、一部被験者の呼吸が浅くなり V_T が減少したため、血
7 中 IL-6 反応も減弱した可能性が考えられた。呼吸機能、喀痰中の白血球数と分画、血液中
8 の TNF- α への影響は全ての曝露群で観察されなかった。健康者と喘息患者の反応は類似し
9 ていた。PM_{2.5} 曝露によって血中 IL-6 が増加したことは、環境大気中レベルの粒子曝露が心
10 肺疾患の罹患率や死亡率と関係があるという疫学的知見を支持する証拠となった。

11

12 Madden *et al.* (2014)は、O₃ と DE の呼吸機能に及ぼす影響や相互作用について調べるため、
13 調査を行った。喘息、慢性呼吸器疾患の既往がなく、4 週間以内に急性疾患の病歴のない、
14 健康な男性 11 人、女性 4 人の計 15 人について調査を実施した。被験者はいずれも非喫煙
15 者で、平均年齢は 27 歳（23~36 歳）であった。また、被験者は、各曝露の 48 時間前の非
16 ステロイド性抗炎症薬の服用を控え、曝露前の 2 週間のビタミン C と E の使用を禁止した。
17 被験者の GSTM1 遺伝子多型の解析も行ったところ、GSTM1 欠損型は 5 人、GSTM1 非欠損
18 型は 9 人、未測定 1 人だった。

19 実験 A（1 日目ろ過空気曝露、2 日目 O₃ 曝露）、実験 B（1 日目 DE 曝露、2 日目 O₃ 曝
20 露）、実験 C（1 日目 O₃ 曝露、2 日目 O₃ 曝露）、実験 D（1 日目 O₃+DE 曝露、2 日目 O₃ 曝
21 露）の 4 つ実験を設定し、無作為順、単盲検のクロスオーバーにより曝露した。曝露濃度は
22 O₃ は 0.3 ppm、DE は 300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、曝露時間は各曝露日ともに 2 時間であった。被験者
23 は、分時換気量 25 L/min/m² となるよう、リカンベント自転車エルゴメーターで曝露開始 15
24 分後から 15 分間の運動と 15 分間の休憩を 4 回繰り返した。1 日目及び 2 日目の曝露前、曝
25 露終了直後、曝露終了後 4 時間（1 回/時間）、そしてフォローアップとして 3 日目の朝に呼
26 吸機能検査を行い、FVC、FEV₁ を測定した。

27 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
28 露では、曝露直後の測定で平均 \pm SEM として FEV₁ の -9.9 \pm 2.5% の低下がみられた。O₃+DE の
29 複合曝露では -17.6 \pm 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。
30 O₃ 曝露及び 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
31 った。

32 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 曝露及び
33 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
34 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
35 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。

36 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
37 露前と比較して有意に低下した（FEV₁ : -10.9 \pm 2.6%、FVC : -7.8 \pm 1.8%）。1 日目に DE に曝露

1 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%、
2 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
3 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
4 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
5 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
6 (-10.3±3.3%) 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
7 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
8 であり、FVC も同様であった。

9 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。

10 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。
11 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
12 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
13 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。

14
15 *Stiegel et al. (2016)*はディーゼルエンジン排ガス (DE)、O₃ 及びその複合曝露が炎症性サイ
16 トカインや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調査
17 した。被験者は健康な非喫煙者 15 人 (男性 11 人、平均年齢 27.3 歳。女性 4 人、平均年齢
18 26.2 歳) とした。曝露時間は 2 時間とし、1 日目に 300 µg/m³ の DE、0.3 ppm の O₃、DE+O₃、
19 ろ過空気のいずれかを曝露、2 日目に 0.3 ppm O₃ を曝露、3 日目に健康診断を行う曝露プロ
20 トコル 4 種類をそれぞれ 13 日以上の間隔をあけて被験者全員にクロスオーバーで実施し
21 た。曝露中、体表面積当たりの分時換気量の目標値を 25 L/min/m² とする運動 15 分を 4 回
22 反復した。各曝露 1 日目の曝露前後、2 日目の O₃ 曝露前 (1 日目の曝露 22 時間後) に採血
23 し、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、
24 IL-13、IFN-γ、TNF-α)、白血球 (リンパ球、単球、好中球) 数及び割合を調べた。

25 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
26 意 (p≤0.05) または低下傾向 (p<0.10) を示したが、曝露 22 時間後には IL-2 以外は曝露前
27 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
28 な差はなかった (直後 0.169 pg/mL vs.22 時間後 0.143 pg/mL)。DE 曝露後、IL-5、IFN-γ、
29 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
30 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
31 露 22 時間後まで持続した。

32 血漿中白血球数については、リンパ球数及び単球数は全ての曝露で有意な変化はみられ
33 なかった。好中球数は DE、DE+O₃ の曝露後の増加は有意であった。白血球中の割合につ
34 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
35 れ、好中球はすべての曝露で曝露後の有意な増加がみられた。ろ過空気、O₃、DE の曝露 22
36 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
37 な低下、好中球割合の有意な増加が認められた。

1 DE+O₃ 曝露について血漿中サイトカイン、白血球間の相関を調べたところ、IFN- γ は IL-
2 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
3 球割合と負の相関があり、曝露後及び曝露 22 時間後の TNF- α は曝露後及び曝露 22 時間後
4 の単球割合と負の相関があった。

5 環境曝露と心肺への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
6 可能性が示唆された。

7
8 Stiegel *et al.* (2017)は、O₃ と DE 曝露が炎症反応、呼吸機能の変化、血圧の変化に与える影
9 響とその関係性を調査した。実験データは、Madden *et al.* (2014)、Stiegel *et al.* (2016)と同じ
10 である。被験者は健康な非喫煙者の男性 11 人、女性 4 人の計 15 人であり、男性は平均年齢
11 27.3 歳 (24.4~30.5 歳)、女性は平均年齢 26.2 歳 (22.9~29.9 歳)であった。被験者は、曝
12 露研究の前に、非ステロイド性抗炎症薬、ビタミン C、及びビタミン E の使用を中止した。
13 また、*GSTM1* 遺伝子を解析したところ、*GSTM1* 非欠損型は 15 人中 9 人であった。O₃ と DE
14 について曝露調査を実施した。曝露は、ろ過空気、300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ DE、0.3 ppm O₃、300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ DE+0.3
15 ppm O₃ の 4 つであった。曝露時間は 2 時間/回であり、それぞれ 2 週間の間隔を空けて無作
16 為順に 4 種類の曝露を行った。被験者は、リカンベントバイクで 2 時間の間に 4 回、15 分/
17 回の運動を行った。FEV₁、FVC、収縮期血圧 (SBP)、拡張期血圧 (DBP)、及び血中炎症性
18 サイトカイン (IL-1 β 、2、4、5、8、10、12p70 及び 13、IFN- γ 、及び TNF- α) を調査した。
19 曝露前、曝露直後に呼吸機能、心拍、血中炎症性サイトカインを観察した。

20 呼吸機能への影響については、Madden *et al.* (2014)で報告のとおり、ろ過空気曝露と DE
21 曝露では、呼吸機能測定値に有意な変化はなかったが、O₃ 及び O₃+DE 曝露について、FEV₁
22 と FVC の有意な低下がみとめられた。また、*GSTM1* 遺伝子型による呼吸機能の反応の違い
23 はみられなかった。

24 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
25 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
26 かった。

27 血中炎症性サイトカインへの影響については、Stiegel *et al.* (2016)で報告のとおり、O₃+
28 DE 曝露では、IL-4、IL-5、IL-12p70、IFN- γ 、及び TNF- α が曝露後に減少し、IL-2、IL-8 は
29 増加した。IL-5 は、ろ過空気曝露後も減少した。IFN- γ は、ろ過空気、DE 曝露、O₃+DE 曝
30 露で減少したが、曝露間で有意な差はなかった。TNF- α は、DE 曝露及び O₃+DE 曝露後に
31 平均で-11.9%及び 16.7%の有意な減少を示した。IL-12p70 は、O₃+DE 曝露後に平均-14.4%
32 の有意な減少を示した。

33 DE、O₃、及び O₃+DE 曝露時の SBP と DBP の間、または呼吸機能測定値と血圧測定値と
34 の間に有意な相関関係はなかった。DE 曝露は DBP と IL-12p70 の間に負の相関を示し、O₃
35 +DE 曝露は SBP と IL-8 及び IFN- γ の両方の間に負の相関を示した。3 つの Th1 サイトカ
36 イン (IL-8、IL-12p70、及び IFN- γ) は、血圧測定値と負の相関がみられた。Th1 サイトカ
37 インと血圧測定値の間に顕著な相関は O₃ 曝露中にみられなかったが、Th2 サイトカイン (IL-

5) と DBP の間に有意な負の関連が検出された。O₃ 曝露は、呼吸機能測定値と IFN- γ の両方とも正の相関を示した。

O₃ 曝露後の血漿 IFN- γ の発現が FEV₁ 及び FVC の呼吸機能測定値との間に有意な正の相関を示し、O₃ による FEV₁ 及び FVC の低下が IFN- γ の発現と関連している可能性が示唆された。O₃+DE 曝露が SBP と呼吸機能の変化を誘発したが、これらの反応は互いに独立していた。O₃+DE 曝露後の血漿中炎症性サイトカイン反応と呼吸機能反応との間に相関はみられなかったが、SBP の変化とは関連がみられた。

今回の調査は 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ることを示した。これらの結果は、2つの Th1 由来サイトカイン (IL-8 及び 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。

2. 環境大気への曝露

Linn *et al.* (1980)は、オキシダント濃度が高い環境大気への曝露による短期呼吸器影響について調査を行った。被験者は光化学オキシダント汚染が頻繁な米国カリフォルニア州ロサンゼルス郊外 Duarte に在住または勤労する健康者 34 人 (男性 14 人、女性 20 人。平均年齢 29 歳) 及び喘息患者 30 人 (男性 12 人、女性 18 人。平均年齢 32 歳) の計 64 人である。両群ともに非喫煙者、喫煙者、喫煙歴のあるものが含まれている。健康者群においては喘息及び他の慢性下気道疾患の患者を除外したが、上気道アレルギーは除外条件としていない。移動式実験室を用いた 2 時間の曝露を、まず環境大気で行い、その後 3 週間以上をあけてろ過空気で実施した。曝露は 1978 年 7~10 月初旬に正午頃から開始した。曝露中、自転車エルゴメーターで 30 分毎に 15 分間の間欠運動を行った。運動負荷は分時換気量が安静時の 2 倍になるように、150~300kg/min とした。呼吸機能及び症状を曝露前、曝露終了後に測定した。曝露した環境大気中の O₃ 濃度は平均 0.218 ppm、TSP 濃度は平均 182 μ g/m³、NO₂ 濃度は平均 0.069 ppm、SO₂ 濃度は平均 0.012 ppm であった。

被験者全体では、全ての努力肺活量測定値 (FVC、FEV₁、FEV₁/FVC、PEFR、 \dot{V}_{max50} 、 \dot{V}_{max25}) と TLC が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、減少率は非常に小さかった。健康者群と喘息患者群は全般的には環境大気に対する応答は類似していた。呼吸機能指標 11 種類と大気汚染物質 7 種類との相関を調べたところ、有意となった組み合わせは 5 組のみで、O₃ については PEFR と有意な負の相関を認め ($r=-0.25$)、FEV₁ とは有意に近い負の相関がみられた ($r=-0.24$)。重回帰分析により大気汚染物質、性別、年齢、ベースライン値などの要因の呼吸機能の変化への寄与を評価したところ、健康者の FEV₁、 \dot{V}_{max25} において O₃ の寄与が最大となっていた。症状スコアでは、健康者群の平均総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。喘息患者群では環境大気曝露とろ過空気曝露の間で有意なス

1 コアの差はなかった。

2 環境大気曝露による FEV₁ または FVC の低下がる過空気曝露よりも 200mL 以上大きかつ
3 た被験者 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）を「高反応
4 者」とすると、高反応者が曝露を受けた環境大気中の O₃ 濃度は平均 0.265 ppm で全被験者
5 平均 0.218 ppm と比べて高かった。追加実験として高反応者 9 人（健康者 4 人、喘息患者 5
6 人）に対し、曝露を受けた環境大気と同じ濃度の O₃ をろ過空気に加えて曝露した結果、FEV₁
7 低下幅は環境大気曝露と比べ有意に減少したが、症状スコアは環境大気曝露と有意な差は
8 なかった。この結果は、環境大気中の光化学的汚染物質が同濃度のろ過空気中 O₃ よりも高
9 い毒性を有する可能性を示唆するものの、そうでない可能性も否定できない。

10 全体として、深刻な汚染地域の高リスクと推定される集団においても、環境大気曝露に起
11 因する影響はわずかであった。

12

13 Avol *et al.* (1983)は、米国カリフォルニア州ロサンゼルス郊外において光化学スモッグの
14 大人への急性影響について調査を行った。調査は光化学スモッグ発生が多くなる夏期（6～
15 10 月）に、1980 年と 1981 年の 2 回行った。1980 年の被験者は健康状態が良好な 60 人（平
16 均 30±11 (SD) 歳、女性率 25%）で、7 人は喘息や軽度の呼吸器系疾患の病歴があったが、
17 その反応の範囲は健康な被験者と同等であった。1981 年は男女 98 人で健康者 48 人（平均
18 29±8 歳、女性率 44%）、喘息患者 50 人（平均 27±7 歳、女性率 40%）であった。被験者は
19 ろ過空気、環境大気の曝露をオキシダント濃度のピークが予測される平日昼間（13～15 時）、
20 単盲検で無作為順に受けた。曝露時間は 1 時間であり、曝露中、自転車エルゴメーターまた
21 はトレッドミルで 1 時間の継続的な運動を行った。運動形式はスクリーニング時の個人の
22 パフォーマンスにより決定し、運動負荷は安静時換気量の 5 倍に設定したところ、1980 年
23 の平均 42 L/min、1981 年平均 38 L/min であった。1980 年の曝露環境大気中の平均 O₃ 濃度
24 は 0.165 ppm、TSP 濃度 227 µg/m³ であり、1981 年は平均 O₃ 濃度 0.156 ppm、TSP 166 µg/m³
25 であった。1980 年は曝露前、運動終了直後、曝露終了後 1 時間の安静後に呼吸機能検査を
26 行い、1981 年は 1980 年の検査に加えて曝露終了の 2、3 時間後にも検査を行った。質問票
27 に基づく自覚症状調査は呼吸機能検査時に加えて曝露中にも実施し、各症状を重症度に従
28 ってスコア化し総スコアを求めた。

29 1980 年の調査の結果、FVC、FEV₁ は環境大気曝露中約 3%の機能低下となり、ろ過空気
30 と比較して有意に大きく変化した。また、1 時間の回復期間後も曝露前の水準まで戻らなかつ
31 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。健康者では環境大
32 気曝露による有意な呼吸機能変化はみられなかった一方、喘息患者では環境大気曝露によ
33 る FEV₁ と V_{max50} の有意な変化がみられた。曝露後の機能低下はろ過空気曝露の方が環境
34 大気曝露よりも大きかったが、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
35 に戻ったのに対し、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。1980 年の環
36 境大気曝露に対する個々の FEV₁ の反応（環境大気曝露前後の変化とろ過空気曝露前後の
37 変化との差）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

1 反応関係が示唆された。一方、1981 年は量反応関係の示唆はなかった。自覚症状スコアに
2 ついては、1980 年の曝露中の総スコア、下部気道症状スコアの平均値の上昇は、ろ過空気
3 と比較して環境大気で有意に大きかったが、曝露終了 1 時間後には差はなくなった。1981
4 年の健康者で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 時間後のス
5 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
6 れなかった。

7
8 Avol *et al.* (1984)は、激しい運動中の O₃ と環境大気中の光化学オキシダント曝露が呼吸器
9 に与える影響について調査を行った。被験者は平均年齢 26.4 歳の男女 50 人（男性 42 人、
10 女性 8 人）の自転車競技者で、うち 2 人に軽度な喘息の病歴があった。被験者は 2 週間の間
11 隔をあげ、ろ過空気、環境大気、0.08、0.16、0.24、0.32 ppm O₃ を無作為に受けた。調査は
12 米国カリフォルニア州ロサンゼルスにて 1982 年 7~9 月の 13:00~14:30 に行った。環境大
13 気中の平均 O₃ 濃度は 0.15 ppm、総浮遊微粒子は 295 µg/m³ であった。曝露中、ウォームア
14 ップ 10 分、自転車エルゴメーターによる連続運動 60 分、クールダウン 5 分、及び呼吸機能
15 検査約 5 分を行った。運動負荷は被験者の $\dot{V}O_{2max}$ の約 50%となるように設定した。曝露
16 前及び曝露終了 5 分前、曝露終了後 1 時間の回復期間後に呼吸機能検査を、運動開始から
17 35 分後に分時換気量の測定を行った。また、自覚症状を曝露前、運動期間中 15 分毎、曝露
18 終了後 1 時間の回復期間後に調査した。運動中の分時換気量は平均 57 L/min で、環境大気
19 曝露時の平均値はすべての O₃ 曝露時の平均値と比較して約 10%低く、差は有意であった。
20 呼吸機能（FVC、FEV_{1.0}）の平均値の曝露前後の変化は、ろ過空気、0.08 ppm O₃ ではほとん
21 どなく、環境大気、0.16 ppm O₃ では軽度ではあるが有意な低下が生じた。これらの濃度で
22 は 1 時間の回復期間後、呼吸機能の低下は完全には回復しなかったが、曝露前との差は統計
23 学的に有意ではなかった。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、
24 環境大気中の他の汚染物質からの刺激の兆候はなかった。0.24 ppm O₃ 曝露では呼吸機能の
25 変化が顕著に大きく、0.32 ppm O₃ 曝露ではさらに大きくなり、有意な低下が濃度依存的に
26 生じた。これらの濃度では回復期間後の呼吸機能は依然として曝露前よりも有意に低かつ
27 た。個々の環境大気曝露による FEV₁ 変化について、O₃ 量反応関係からの変動を見ると、ゼ
28 ロとの有意差が無く、また O₃ 単独曝露より影響が大きい場合に予測される方向とは逆方向
29 の変動であった。自覚症状については、総スコア、下部気道症状スコアは概ね呼吸機能と同
30 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
31 上昇幅が小さい傾向であった。

32
33 Avol *et al.* (1985b)は、12~15 歳の男女における光化学オキシダントの呼吸器への影響につ
34 いて調査を行った。被験者は 59 人（男性 46 人、女性 13 人）で、男性 11 人、女性 4 人には
35 アレルギーの病歴、男性 2 人には最近の喘息症状はないが小児喘息の病歴があった。全員、
36 習慣的な喫煙はないと回答した。被験者は米国カリフォルニア州ロサンゼルス郡 Duarte に
37 おいて 1983 年 6~9 月初旬の平日午後早い時間に、2 週間以上の間隔をあげ、ろ過空気、環

1 境大気の曝露を無作為の順に受けた。曝露中、ウォームアップ 10 分、自転車エルゴメータ
2 ーによる連続運動 60 分、クールダウン 5 分、及び呼吸機能検査約 5 分を行った。運動負荷
3 は被験者の $\dot{V}O_2\max$ の約 50%となるように設定したところ、運動中の分時換気量平均値は
4 ろ過空気曝露で 32.8 L/min、環境大気曝露で 31.2 L/min であった。環境大気中の平均 O_3 濃
5 度は 0.144 ppm、TSP の平均濃度は 153 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。曝露前及び曝露終了 5 分前、曝露
6 終了後 1 時間の回復期間後に呼吸機能検査を行い、 FEV_1 、 $FEV_{0.75}$ 、FVC、PEFR、MMFR を
7 調べた。また、自覚症状を曝露前、運動期間中 15 分毎、曝露終了後 1 時間の回復期間後、
8 1 日後、7 日後に調査し、重症度に従ってスコア化した。

9 呼吸機能については、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
10 有意な機能低下を示した。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
11 れたが、曝露前と比較して低下したままであった。個々の FEV_1 の反応を線形回帰分析し
12 た結果、環境大気中の O_3 濃度と負の相関があり ($r = -0.37$ 、 $p < 0.01$)、環境大気曝露中の機
13 能低下は、より O_3 濃度の高い日ほど大きくなる傾向があった。自覚症状スコアの曝露前後
14 の変化はろ過空気曝露と環境大気曝露の間で有意差はなかった。

15
16 Avol *et al.* (1987)は、子供に対する光化学オキシダント短期曝露の呼吸器影響について調
17 査を行った。被験者は 8~11 歳の健康な男女 66 人 (男性 33 人、女性 33 人) で、呼吸機能
18 検査結果及び運動負荷テストにおける心機能が正常だった者を対象とした。被験者はカリ
19 フォルニア州ロサンゼルス郡 Duarte において 1984 年 6~9 月の平日午後早い時間に、2 週
20 間以上の間隔をあげ、ろ過空気、環境大気の曝露を無作為な順に受けた。曝露時間は 1 時間
21 である。曝露前にろ過空気下で休憩を取り、曝露中、自転車エルゴメーターで被験者の \dot{V}
22 $O_2\max$ の約 50%に設定した運動を 1 時間継続的に行った。曝露前、曝露終了直後、曝露終
23 了から 1 時間のろ過空気下回復期間後に呼吸機能検査を実施し、また、呼吸機能検査時、曝
24 露翌日、1 週間後に、呼吸器及び非呼吸器症状の回数及び重度に基づくスコアを求めた。平
25 均換気量はろ過空気下で 22.7 L/min、環境大気で 22.1 L/min であり、曝露中の環境大気
26 の平均 O_3 濃度 ($\pm SD$) は 0.113 ± 0.003 ppm、平均 TSP 濃度は 188 ± 62 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、平均 NO_2 濃度は 0.040 ± 0.008
27 ppm、平均 SO_2 濃度は 0.003 ± 0.002 ppm であった。

28 ろ過空気と比較して環境大気への曝露に対する呼吸機能 (FVC、 FEV_1 、 $FEF_{75\%}$ 、PEFR)
29 の統計学的に有意な有害反応は示されず、性別間の有意な差も示されなかった。個々の曝露
30 による O_3 吸入用量 (O_3 濃度 \times 換気量 \times 曝露分数 / 被験者体重) に対する FEV_1 変化の回帰分析
31 では、 O_3 吸入用量の増加に伴い有意な低下傾向を示した。

32 症状については、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/
33 ろ過空気のいずれでも曝露後の症状総スコアは曝露前よりも有意に高くなったが、環境大
34 気曝露とろ過空気曝露では平均スコアに有意な差は無かった。

35
36 Bergamaschi *et al.* (2001)は、被験者の NADPH キノン酸化還元酵素を発現する遺伝子 *NQO1*
37 と、グルタチオン-S 転移酵素を発現する遺伝子 *GSTM1* の遺伝子多型が、 O_3 曝露による急性

1 的な反応に及ぼす影響を調べるため、イタリアはエミリア＝ロマーニャ州の屋外で実験を
2 行った。被験者は健康な成人（平均 28.5 ± 3.4 歳）の非喫煙者 24 人（男性 9 人、女性 15 人）
3 であり、*NQO1* 野生型 (wt/wt) は 14 人、*NQO1* のヌル対立遺伝子を持つ (wt/na または na/na)
4 被験者は 10 人、*GSTMI* 非欠損型は 11 人、*GSTMI* 欠損型は 13 人であった。被験者は屋外
5 大気中 O_3 濃度が 0.080 ppm 以上の時、また、0.080 ppm 未満の時の合計 2 回、屋外で 2 時間
6 自転車走行をさせた。実験時の屋外大気中の平均 O_3 濃度は 0.032～0.103 ppm だった。自転
7 車走行の前後に呼吸機能 (FVC、FEV₁、PEF、MEF₂₅、MEF₅₀、MEF₇₅) の測定と採血を行い、
8 血清中 CC16 濃度を測定した。また被験者のうち 16 人について末梢血白血球の 8-OHdG 付
9 加物を測定した。 O_3 濃度 0.080 ppm 以上の曝露条件における自転車走行により、呼吸機能の
10 低下と、肺上皮細胞の透過性亢進を表す血清中 CC16 濃度の増加がみられた。*NQO1* 野生型
11 と *GSTMI* 欠損型の両方の遺伝子を持つ被験者群では O_3 急性曝露後の呼吸機能 (FEV₁、PEF、
12 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
13 プロタイプを持つ被験者群では呼吸機能の変化はみられず、血清中 CC16 濃度の上昇のみが
14 みられた。*NQO1* 野生型と *GSTMI* 欠損型の両方の遺伝子を持つ被験者群は O_3 濃度 0.080
15 ppm 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群よりも大き
16 かった。*NQO1* 野生型と *GSTMI* 欠損型の両方の遺伝子を持つ被験者は、ヒドロキノンが多
17 い事から、他のハプロタイプと比べてヒドロキノンと O_3 との反応が起こりやすく、ヒドロ
18 キシラジカルが生じやすいと考えられるため、8-OHdG の増加がこのハプロタイプで増大し
19 たことは一貫性のある結果と考えられた。

20

21 Steenhof *et al.* (2014) は、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。対
22 象者はユトレヒト大学の学生寮に住む健康な 19～26 歳の非喫煙者の男女 31 人（男性 10 人、
23 女性 21 人）とした。被験者にはオランダの 5 つの異なる場所（連続交通量の多い場所、信
24 号の多い場所、地下駅、農場、都市）の大気を 2009 年 3～11 月の午前 09:00～09:30 頃から
25 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。被験者は 1 時間ごと
26 に 20 分間、自転車エルゴメーターでサイクリングをさせ、試験開始前に設定した 20 L/min/m²
27 の換気量に相当する HR を保つようにした。 O_3 濃度の幾何平均（最小値～最大値）は、地下
28 駅が 0.001 ppm (0～0.006 ppm)、他の屋外地点が 0.0183 ppm (0.0058～0.032 ppm) であった。
29 O_3 濃度の他、粒子数濃度、PM₁₀ と PM_{2.5} の組成と粒子酸化能、NO₂ を測定した。その他汚
30 染物質の全地点の幾何平均（最小値～最大値）は、粒子数濃度は 23.0 (7.0～74.7) 10³/cm³、
31 PM₁₀ 濃度は 76 (18～450) μg/m³、PM_{2.5} は 39 (8～167) μg/m³、NO₂ は 0.020 (0.009～0.034)
32 ppm であった。曝露前、曝露終了 2 時間後、翌朝（曝露終了 18 時間後）に採血を行い、血
33 球数（総白血球、好中球、単球、リンパ球、好酸球）を計測した。

34 曝露 2 時間後、18 時間後の総白血球数、曝露 2 時間後の好中球数、曝露 18 時間後の単球
35 の増加は、地下駅にて高濃度でみられ、PM の特性と正の関連を示した。これらの時間依存
36 的な変化は炎症反応を反映しているが、これらの影響を及ぼした汚染物質や粒子の特性を
37 特定することはできなかった。リンパ球と好酸球は減少がみられ、NO₂ 曝露との間には独立

- 1 した影響が観察されたが、O₃曝露と血球数との間に関連はみられなかった。
- 2 結論として、短期間（5時間）の大気汚染物質への曝露が、健康な若年者の血中白血球数
- 3 の変化を引き起こす可能性があることが示された。