

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

目次

7	図表目次 .....	3
8	1. 呼吸器影響 .....	6
9	1.1. 呼吸機能及び症状への影響 .....	6
10	1.1.1. 健康者への影響 .....	7
11	1.1.1.1. 曝露時間の影響 .....	7
12	1.1.1.1.1. 2時間以下の曝露 .....	7
13	1.1.1.1.1.1 安静条件下での2時間以下の曝露 .....	7
14	1.1.1.1.1.2 激しい運動条件下での2時間以下の曝露 .....	12
15	1.1.1.1.2. 6～8時間の曝露 .....	23
16	1.1.1.1.1.3 定常濃度曝露 .....	32
17	1.1.1.1.1.4 三角波濃度曝露 .....	33
18	1.1.1.1.3. 影響持続時間 .....	37
19	1.1.1.2. 反応の再現性と個人差 .....	38
20	1.1.1.3. 反復曝露の影響 .....	38
21	1.1.1.3.1. 高濃度地域在住者への影響 .....	38
22	1.1.1.3.2. 反復曝露の影響 .....	39
23	1.1.1.4. O <sub>3</sub> 取り込み効率と肺の換気分布への影響 .....	47
24	1.1.1.4.1. 取り込み効率、呼吸パターン .....	47
25	1.1.1.4.2. 肺の換気分布への影響 .....	47
26	1.1.1.5. 健康者への影響を修飾する因子 .....	51
27	1.1.1.5.1. 年齢 .....	51
28	1.1.1.5.2. 性別 .....	57
29	1.1.1.5.3. 人種、民族、社会経済的地位 .....	61
30	1.1.1.5.4. 遺伝子多型 .....	61
31	1.1.1.5.5. 体格指数 (BMI)と血中鉄関連指標 .....	64
32	1.1.1.5.6. 喫煙 .....	66
33	1.1.1.5.7. 抗酸化サプリメント .....	70
34	1.1.1.5.8. 気象（高温多湿条件下での影響） .....	72
35	1.1.2. 呼吸器症状と呼吸機能の低下のメカニズム .....	75
36	1.1.3. 運動能力への影響 .....	78
37	1.1.4. 既存疾患患者への影響 .....	82

1	1.1.4.1.	喘息患者への影響.....	82
2	1.1.4.2.	慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者への影響.....	90
3	1.1.4.3.	その他既存疾患への影響.....	93
4	1.2.	気道反応性への影響.....	96
5	1.2.1.	健康者への影響.....	96
6	1.2.1.1.	健康者への影響.....	96
7	1.2.1.2.	影響持続時間.....	99
8	1.2.1.3.	反復曝露の影響.....	102
9	1.2.2.	喘息患者への影響.....	102
10	1.2.2.1.	喘息患者と健康者の比較.....	102
11	1.2.2.2.	喘息患者の運動による気道反応性の亢進に与える影響.....	103
12	1.2.2.3.	喘息患者への反復曝露の影響.....	103
13	1.2.3.	抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響.....	104
14	1.2.4.	気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係.....	107
15	1.3.	炎症、肺損傷、酸化ストレスへの影響.....	110
16	1.3.1.	健康者への影響.....	110
17	1.3.1.1.	上気道の炎症反応、酸化ストレスへの影響.....	110
18	1.3.1.2.	下気道の炎症反応、酸化ストレスへの影響.....	111
19	1.3.1.3.	肺胞透過性への影響.....	113
20	1.3.2.	喘息患者への影響.....	114
21	1.3.2.1.	喘息患者の上気道の炎症反応への影響.....	114
22	1.3.2.2.	喘息患者の下気道の炎症反応への影響.....	115
23	1.3.3.	呼気一酸化窒素濃度への影響.....	116
24	1.3.4.	反復曝露による炎症の適応.....	117
25	1.3.5.	炎症反応の経時変化.....	117
26	1.3.6.	炎症反応と呼吸機能反応の関係.....	118
27	1.3.7.	O <sub>3</sub> 曝露による炎症や酸化ストレスへの影響を修飾する因子.....	119
28	1.3.7.1.	遺伝子多型と炎症反応、酸化ストレスとの関係.....	119
29	1.3.7.2.	喘息の重症度、アトピー、肥満等.....	120
30	1.3.7.3.	抗酸化サプリメント、抗炎症剤、抗生物質の投与.....	121
31	1.3.7.4.	喫煙.....	123
32	1.4.	肺の生体防御反応への影響.....	152
33	1.4.1.	粘液線毛機能への影響.....	152
34	1.4.2.	肺胞マクロファージの機能への影響.....	152
35	1.4.3.	免疫反応への影響.....	154
36	1.4.4.	ウイルス感染への影響.....	156
37	1.4.5.	アレルギー及び喘息関連反応への影響.....	156

1	1.5. 複合曝露影響.....	159
2	1.5.1. PAN との複合曝露.....	159
3	1.5.2. NO <sub>2</sub> との複合曝露.....	162
4	1.5.3. その他の複合曝露.....	167
5	2. 環境大気への曝露 .....	175
6		
7	<b>図表目次</b>	
8	表 1 若い健康な成人を対象とした O <sub>3</sub> の人志願者曝露実験で採用されている主な運動	
9	条件 .....	6
10	表 2 健康な被験者を安静条件下で 2 時間 O <sub>3</sub> に曝露した研究における FEV <sub>1</sub> 変化率又	
11	は FEV <sub>1</sub> 変化量 (曝露濃度順) .....	11
12	表 3 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O <sub>3</sub> に曝露した研究における	
13	FEV <sub>1</sub> 変化率 (曝露時間、曝露濃度順) .....	17
14	表 4 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O <sub>3</sub> に曝露した研究における FEV <sub>1</sub>	
15	変化量 (曝露時間、曝露濃度順) .....	19
16	表 5 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O <sub>3</sub> に曝露した研究における FVC	
17	変化率 (曝露時間、曝露濃度順) .....	20
18	表 6 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O <sub>3</sub> に曝露した研究における FVC	
19	変化量 (曝露時間、曝露濃度順) .....	22
20	表 7 健康な被験者を間欠運動条件下で 6.6 時間 O <sub>3</sub> に曝露した研究における FEV <sub>1</sub> 変	
21	化率 (曝露濃度順) .....	24
22	表 8 健康な被験者を間欠運動条件下で 6.6 時間 O <sub>3</sub> に曝露した研究における FVC 変	
23	化率 (曝露濃度順) .....	27
24	表 9 健康な被験者を 6、6.5、7.6、8 時間 O <sub>3</sub> に曝露した研究における FEV <sub>1</sub> 、FVC の	
25	変化率又は曝露前後の平均値 (曝露時間、曝露濃度順) .....	30
26	表 10 6~8 時間の定常濃度と三角波曝露を比較し、FEV <sub>1</sub> への影響を調査した研究	
27	(平均曝露濃度順に記載) .....	36
28	表 11 1~4 時間の O <sub>3</sub> 反復曝露による FEV <sub>1</sub> の変化 (曝露時間、曝露濃度順) .....	42
29	表 12 6.5 時間又は 6.6 時間の O <sub>3</sub> 反復曝露による FEV <sub>1</sub> の変化 (曝露時間、曝露濃度	
30	順) .....	45
31	表 13 O <sub>3</sub> の肺への取り込み効率と肺の換気分布への影響を調査した研究 (曝露濃	
32	度、曝露時間、運動順) .....	48
33	表 14 年齢が O <sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究 (年齢順) .....	52
34	表 15 未成年層、中高年層に対する O <sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状を調査した研究 (年齢	
35	順) .....	53
36	表 16 性別が O <sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究 (年齢、曝露濃	
37	度順) .....	58

1	表 17 遺伝子多型が O <sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順） .....	63
2		
3	表 18 体格指数（BMI）と血中関連指標が O <sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を	
4	調査した研究（曝露濃度、曝露時間順） .....	65
5	表 19 喫煙が O <sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究（曝露濃度順） .	67
6	表 20 抗酸化サプリメントが O <sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究	
7	（曝露濃度順） .....	71
8	表 21 気象（高温多湿条件下）が O <sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した	
9	研究（曝露濃度、運動順） .....	73
10	表 22 O <sub>3</sub> 曝露による呼吸器症状の発生と呼吸機能の低下のメカニズムを調査した研	
11	究（曝露濃度、曝露時間順） .....	76
12	表 23 O <sub>3</sub> 曝露による運動能力への影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順） ....	79
13	表 24 喘息患者への呼吸機能の影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間、運動	
14	順） .....	84
15	表 25 COPD 患者、慢性気管支炎患者への影響を調査した研究（曝露濃度順） .....	91
16	表 26 アレルギー性鼻炎患者、アトピー患者、循環器系疾患患者への影響を調査し	
17	た研究（曝露濃度、運動順） .....	94
18	表 27 健康な被験者の気道反応性への影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間	
19	順） .....	97
20	表 28 健康な被験者の気道反応性への影響の持続時間を調査した研究（曝露濃度、	
21	曝露時間順） .....	100
22	表 29 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響を調査した研究（曝露濃度、曝露	
23	時間順） .....	105
24	表 30 O <sub>3</sub> 曝露による気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係を調査した研究 ....	108
25	表 31 O <sub>3</sub> 曝露による炎症、肺損傷、酸化ストレス影響を調査した研究（曝露濃度、	
26	曝露時間、運動条件順） .....	124
27	表 32 O <sub>3</sub> 曝露による肺胞マクロファージの機能への影響を調査した研究（曝露濃	
28	度、運動順） .....	153
29	表 33 O <sub>3</sub> と PAN との複合曝露の影響を調査した研究 .....	160
30	表 34 O <sub>3</sub> と NO <sub>2</sub> との複合曝露の影響を調査した研究 .....	163
31	表 35 O <sub>3</sub> と SO <sub>2</sub> 、HNO <sub>3</sub> 、たばこ煙、VOC との反応生成物、ハウスダスト、CAPs、	
32	ディーゼル排ガスとの複合曝露の影響を調査した研究 .....	168
33	表 36 環境大気への曝露による影響を調査した研究 .....	176
34		
35		
36		
37		

1 前書き

2 人志願者実験とは、実験への協力に同意した志願者（被験者）に対して、曝露チャンバー  
3 等の器具により、制御された濃度にて調査対象物質を一定時間曝露し、調査対象物質のヒト  
4 への直接的な影響を評価する研究である。

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

9 ①曝露濃度については、一定濃度の O<sub>3</sub> を曝露する定常濃度曝露（square-wave）と曝露期  
10 間中に濃度を上昇・下降させる三角波曝露（triangular）の 2 種類の曝露パターンがある。実  
11 環境中において O<sub>3</sub> 濃度は一定ではなく、日中に上昇することが知られていることから、三  
12 角波曝露は、この濃度変動を模し、日中の O<sub>3</sub> 濃度の上昇が与える影響を調査する目的で行  
13 われるものである。

14 ②曝露時の分時換気量については、被験者が安静条件下、あるいは運動条件下で曝露され  
15 るのかにより規定される。安静条件下では、着席した状態で、運動条件下では、設定された  
16 強度での運動をエルゴメーターやトレッドミル等で行いながら曝露を受けるのが一般的で  
17 ある。若い健康な成人を対象とした O<sub>3</sub> の人志願者実験で採用されている主な運動条件を表  
18 1 に示した。運動強度の指標としては、主に分時換気量（単位 L/min）又は体表面積当たり  
19 の分時換気量（単位 L/min/m<sup>2</sup>）が用いられているが、最大酸素摂取量やエルゴメーターのワ  
20 ット数等を用いる場合もある。運動のパターンについては、曝露中連続的に運動を行う連続  
21 運動と、運動と休憩を繰り返す間欠運動がある。運動強度や運動時間は研究により異なる。

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

25 これまでの O<sub>3</sub> の人志願者実験の結果、被験者の健康状態や喫煙歴、年齢等が O<sub>3</sub> の健康影  
26 響評価において重要であることが明らかとなってきた。したがって、こうした被験者特性に  
27 関する情報の記載がない知見については、結果の解釈に注意を要する。

28

1

2 表 1 若い健康な成人を対象とした O<sub>3</sub> の人志願者曝露実験で採用されている主な運動条件

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

3 a 運動を行う条件の場合、分時換気量と心拍数は運動中のものである。

4 b 本表の元となった O<sub>3</sub> の人志願者実験に参加した若い健康な成人の平均体表面積は、女性  
5 は約 1.7 m<sup>2</sup>、男性は約 2.0 m<sup>2</sup>であった。

6 n.a. データ無し

7 (出典 : U.S. EPA (2013)<sup>1</sup>より Table 6-1 を一部改変)

8

## 9 1. 呼吸器影響

10 人志願者を対象とした O<sub>3</sub> の呼吸器影響については、深吸気時の痛みや咳等の症状、呼吸  
11 機能、気道反応性や気道の炎症、肺の生体防御反応への影響等が調査されている。

12 O<sub>3</sub> のヒトへの曝露方法としては、マウスピース曝露、フェイスマスク曝露、曝露チャン  
13 バー法がある。これらの曝露方法を比較した研究 (Adams *et al.* (1989)、Adams (2000b)、Adams  
14 *et al.* (2002)、Adams (2003a)、Adams (2003b)) では、Adams *et al.* (1989)を除き、呼吸機能や  
15 呼吸器症状について、短時間曝露、長時間曝露共に、曝露方法による差はみられていない。

16

### 17 1.1. 呼吸機能及び症状への影響

18 O<sub>3</sub> の呼吸機能及び症状への影響を調査した人志願者実験としては、1 日あたり 1 時間未  
19 満の短時間の曝露から、最長 8 時間の長時間の曝露を行った研究がある。2 時間以下の比較  
20 的曝露時間が短い研究においては、分時換気量が小さい安静条件下と、分時換気量を意図的  
21 に大きく設定した運動条件下で行った研究がある。曝露濃度と曝露時間が同じであれば、分  
22 時換気量の大きい条件、つまり、激しい運動を行う条件での曝露の方が、分時換気量の小さ  
23 い安静条件や軽い運動を行う条件よりも O<sub>3</sub> 吸入量は多くなるため、より低い O<sub>3</sub> 濃度で呼  
24 吸機能への影響が生じる。6~8 時間と比較的曝露時間が長い研究では、運動と休憩を繰り返

<sup>1</sup> U.S. EPA (2013) Integrated Science Assessment (ISA) for Ozone and Related Photochemical Oxidants (Final Report, Feb 2013). U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA/600/R-10/076F.

1 返す間欠運動条件下での曝露が行われているが、曝露時間が長いため、曝露時間の短い研究  
2 よりも低い O<sub>3</sub> 濃度において呼吸機能への影響が生じうる。

3 人志願者を対象に呼吸機能や症状を調査した研究には、呼吸機能や呼吸器症状への影響  
4 が生じる最低曝露濃度や曝露濃度反応関係を調査した研究の他、曝露により生じた影響の  
5 持続時間、連日の曝露（反復曝露）等の曝露パターンが及ぼす影響や、被験者の既存疾患や  
6 年齢等の修飾因子の影響について調査した研究がある。

7 したがってここでは、呼吸機能及び呼吸器症状について、まず、O<sub>3</sub> による影響が生じる  
8 最低曝露濃度を整理する目的で、健康者を対象とし、分時換気量が少ない安静条件下で 2 時  
9 間以下の曝露を行った研究（1.1.1.1.1.1）、分時換気量の大きい激しい運動条件下で 2 時間以  
10 下の曝露を行った研究（1.1.1.1.1.2）、そして、間欠運動条件下で 6～8 時間の長時間の曝露  
11 を行った研究（1.1.1.1.2）についてその概要を整理した。次に、反応の再現性と個人差、影  
12 響の持続時間、連日の曝露（反復曝露）等の曝露パターンが及ぼす影響や、被験者の年齢や  
13 既存疾患等の修飾因子の影響について調査した研究の概要を整理した。なお、気道反応性や  
14 呼吸器の炎症等、呼吸機能と症状以外の影響の調査を主な目的とした研究については、1.2  
15 以降の各章でそれぞれ紹介した。

## 17 1.1.1. 健康者への影響

### 18 1.1.1.1. 曝露時間の影響

#### 19 1.1.1.1.1. 2 時間以下の曝露

##### 20 1.1.1.1.1.1 安静条件下での 2 時間以下の曝露

21 健康な成人を対象に、O<sub>3</sub> を安静条件下で 2 時間以下曝露し、呼吸機能や自覚症状を評価  
22 した研究としては、Bates *et al.* (1972)、Folinsbee *et al.* (1975)、Silverman *et al.* (1976)、Delucia  
23 *et al.* (1977)、Folinsbee *et al.* (1978)、Horvath *et al.* (1979)、外山ら (1981)、Kagawa (1984)、  
24 McDonnell *et al.* (1999)、Hatch *et al.* (2013)がある。

25 Delucia *et al.* (1977)、外山ら (1981)、Kagawa (1984)、Hatch *et al.* (2013)は、安静条件下で 1  
26 ～2 時間、0.15 ppm～0.7 ppm の O<sub>3</sub> への曝露を実施した結果、O<sub>3</sub> による FEV<sub>1</sub> の低下や Gaw/Vtg  
27 の変化等の呼吸機能や症状への影響はみられなかったとしている。また、未成年を対象にし  
28 た Koenig *et al.* (1985)も影響はみられなかったとしている。

29 Bates *et al.* (1972)、Folinsbee *et al.* (1975)、Silverman *et al.* (1976)、Folinsbee *et al.* (1978)、  
30 Horvath *et al.* (1979)、McDonnell *et al.* (1999)は、安静条件下で 1～2 時間、0.4～0.75 ppm の  
31 O<sub>3</sub> への曝露を実施した結果、O<sub>3</sub> による呼吸機能や症状への影響を報告している。

32 これら研究の内容を以下に概説する。

33 Delucia *et al.* (1977)は、22～42 歳の健康な非喫煙者の男性 6 人をろ過空気、0.15、0.30 ppm  
34 O<sub>3</sub> に 1 時間、安静状態かまたは自転車エルゴメーターによる  $\dot{V}O_{2max}$  の 25%、45%、65%  
35 となる強度の連続運動条件下（曝露中の平均分時換気量は 10.6～66.6 L/min）で曝露した。  
36 その結果、安静条件下では、VC、FEV<sub>1.0</sub>、MMFR について影響はみられなかった。

37 外山ら (1981)は、健康な 22～29 歳の男性 5 人（喫煙者 2 人と非喫煙者 2 人、過去喫煙者

1 1人)を対象にろ過空気、0.7 ppm O<sub>3</sub>、0.7 ppm NO<sub>2</sub>、0.5 ppm O<sub>3</sub>+NO<sub>2</sub>を1時間曝露した結果、  
2 O<sub>3</sub>曝露による影響は、 $\dot{V}_{max50}$ の軽度の低下がみられたが、その影響は反応の大きさからみ  
3 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と結論づけた。

4 Kagawa(1984)は、19~23歳の健康な男性17人(非喫煙者10人、喫煙者7人)を対象に、  
5 O<sub>3</sub>を曝露する実験を行った。被験者を3つのグループに分け、週1回、ろ過空気あるいは  
6 O<sub>3</sub>を2時間曝露した。グループ1は0.3及び0.5 ppm O<sub>3</sub>を安静条件下、グループ2は0.3及  
7 び0.45 ppm O<sub>3</sub>を毎時中ほどに10分間負荷50 W、60 rpmでペダルをこぐ運動条件、グルー  
8 プ3は0.15及び0.3 ppm O<sub>3</sub>を0.5時間ごとに15分間負荷50 W、50 rpmでペダルをこぐ運  
9 動をする条件で行った。その結果、いかなるO<sub>3</sub>濃度においても曝露中運動強度は呼吸機能  
10 (Gaw/Vtg)の変化や呼吸器症状(深吸気時の咳等)の発現に関連していたが、安静条件下  
11 の0.5 ppm O<sub>3</sub>曝露はほとんど影響を示さなかった。安静条件下の0.3 ppmで症状(咳、深吸  
12 気時の咳又は努力呼気中の咳、胸の不快感)を示したのは11人中1人、0.5 ppmで症状(深  
13 吸気時の咳又は努力呼気中の咳、胸の不快感)を示したのは6人中2人であった。安静条件  
14 下のGaw/Vtgのベースライン値の平均値±SDは0.278±0.036 L/cm H<sub>2</sub>O・sであり、曝露前  
15 後の変化率の平均値±SDは、ろ過空気曝露+3.37±1.87%、0.3 ppm曝露+2.08±4.33%、0.5  
16 ppm曝露-3.36±7.02%であった。

17 Hatch *et al.* (2013)では、18~35歳の健康な非喫煙者の男性68人の被験者を5群に分け、  
18 安静状態で空気または0.40 ppmまでの4濃度のO<sub>3</sub>のいずれかを無作為、二重盲検法で割り  
19 当てて2時間曝露したが、いずれの濃度でも曝露前後のFEV<sub>1</sub>に影響はみられなかった。  
20 0.40 ppm曝露前後のFEV<sub>1</sub>の変化率からろ過空気曝露前後のFEV<sub>1</sub>の変化率を引いた値は-  
21 2%だった。

22 Koenig *et al.* (1985)は、13~18歳の健康者10人と11~18歳の喘息患者10人(各群男性4  
23 人、女性6人)をろ過空気、0.12 ppm O<sub>3</sub>、0.12 ppm NO<sub>2</sub>に1時間、安静条件下で曝露した結  
24 果、喘息患者群と健康者群ともに、O<sub>3</sub>及びNO<sub>2</sub>の曝露による一貫した呼吸機能の変化はみ  
25 られなかった。健康者群のベースライン、曝露後の測定値の平均値±SDはR<sub>T</sub>はろ過空気  
26 曝露3.30±0.70、3.56±0.58 cm/H<sub>2</sub>O/L/s、O<sub>3</sub>曝露3.68±0.75、3.85±0.91 cm/H<sub>2</sub>O/L/s、FRCは  
27 ろ過空気曝露3.31±0.64、3.13±0.63 L、O<sub>3</sub>曝露2.99±0.76、2.82±0.60 L、 $\dot{V}_{max50}$ はろ過空  
28 気曝露3.62±0.86、3.60±0.76 L/s、O<sub>3</sub>曝露3.80±0.90、4.01±0.98 L/s、 $\dot{V}_{max75}$ はろ過空気曝  
29 露1.47±0.45、1.44±0.35 L/s、O<sub>3</sub>曝露1.56±0.47、1.70±0.50 L/s、FEV<sub>1</sub>はろ過空気曝露3.52  
30 ±0.86、3.48±0.79 L、O<sub>3</sub>曝露3.59±0.90、3.59±0.90 Lであった。

31 Bates *et al.* (1972)は、22~35歳の健康な男性10人(喫煙者2人)を対象に、安静条件下  
32 または間欠運動条件下でろ過空気、0.75 ppmのO<sub>3</sub>を2時間曝露した。安静条件下での分時  
33 換気量は8~10 L/minであった。ろ過空気曝露と比較しO<sub>3</sub>曝露直後には被験者全体の平均  
34 でPtp<sub>max</sub>、 $\dot{V}_{max50}$ の低下(Ptp<sub>max</sub>は、ろ過空気曝露群41.3 cm H<sub>2</sub>Oに対し、O<sub>3</sub>曝露群 36.9  
35 cm H<sub>2</sub>O、 $\dot{V}_{max50}$ は、ろ過空気曝露群41.3 cm H<sub>2</sub>Oに対し、O<sub>3</sub>曝露群 36.9 cm H<sub>2</sub>O)、R<sub>L</sub>の  
36 上昇(ろ過空気曝露群1.44 cm H<sub>2</sub>O/liter per sec、O<sub>3</sub>曝露群 1.76 cm H<sub>2</sub>O/liter per sec)がみら  
37 れた。フローボリューム曲線は安静条件下でのO<sub>3</sub>曝露開始1時間では変化がないが2時間曝



1 露後には変化がみられた。

2 Folinsbee *et al.* (1975) は、健康者 28 人（男性 20 人、平均年齢 24.6 歳。女性 8 人、平均年  
3 齢 23 歳。男性 7 人及び女性 3 人は喫煙者。）を対象とし、被験者を 3 種類の O<sub>3</sub> 濃度（0.37、  
4 0.50、0.75 ppm）、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  
5 無作為に割り付け、安静条件下または間欠運動条件下でろ過空気及び 1 種類の O<sub>3</sub> 濃度へ各  
6 2 時間曝露した。その結果、安静条件下では、0.75ppm の O<sub>3</sub> 曝露で、FVC がろ過空気曝露  
7 時より低下がみられた。

8 Silverman *et al.* (1976)は、19～29 歳の健康者 28 人（男性 20 人、女性 8 人であり、10 人は  
9 喫煙者）をろ過空気と 0.37、0.50、0.75 ppm のいずれかの濃度の O<sub>3</sub> 曝露に 2 時間、安静条  
10 件又は分時換気量が安静時の 2.5 倍となる間欠運動条件のいずれかで曝露した。その結果、  
11 安静条件下の 0.37 と 0.50 ppm O<sub>3</sub> 曝露では、呼吸機能に影響はみられず、0.70 ppm O<sub>3</sub> 曝露  
12 では $\dot{V}_{max50}$ 、 $\dot{V}_{max25}$ 、および FEV<sub>1.0</sub> が低下した。平均値±標準誤差は、 $\dot{V}_{max50}$  はろ過空気  
13 曝露群 3.73±0.48 L/s、0.70 ppm O<sub>3</sub> 曝露群 3.21±0.48 L/s、 $\dot{V}_{max25}$  はろ過空気曝露群 1.73±  
14 0.29 L/s、0.70 ppm O<sub>3</sub> 曝露群 1.37±0.20 L/s、FEV<sub>1.0</sub> はろ過空気曝露群 3.53±0.40 L、0.70  
15 ppm O<sub>3</sub> 曝露群 3.21±0.39 L であった。

16 Folinsbee *et al.* (1978)は、18～28 歳の健康な非喫煙男性 40 人（11 人は過去喫煙者、被験者  
17 の半数は O<sub>3</sub> 高濃度地域に居住歴有）を A～D の 4 群にわけ、A 群は安静条件下曝露、B～D  
18 群は運動負荷群としてそれぞれ 30、50、70 L/min の分時換気量の間欠運動を行いながら、  
19 ろ過空気、0.10、0.30、0.50 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間曝露した。安静条件下では、0.3 ppm 以下の O<sub>3</sub>  
20 曝露では影響はみられず、0.50 ppm の O<sub>3</sub> 曝露により FEV<sub>1</sub> が低下した。FEV<sub>1</sub> の平均値±SD  
21 は、ろ過空気の曝露前 5016±629 mL、曝露後 4966±702 mL、0.50 ppm の O<sub>3</sub> 曝露前 4972±  
22 745 mL、曝露後 4602±791 mL であった。

23 Horvath *et al.* (1979)は、21～22 歳の男性 8 人と女性 5 人（健康状態、喫煙状況に関する記  
24 載なし）を対象に、室内空気、0.25、0.50、0.75 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、安静条件下で曝露し、  
25 O<sub>3</sub> 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た。その結果、0.75 および 0.50  
26 ppm の O<sub>3</sub> 曝露終了直後に FVC、FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>2</sub>、FEV<sub>3</sub> が低減した。FVC の平均値は、男性被  
27 験者群におけるろ過空気の曝露前 5876 mL、曝露後 5762 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 5855  
28 mL、曝露後 5608 mL、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 5839 mL、曝露後 5358 mL、女性被験者群にお  
29 けるろ過空気の曝露前 4025 mL、曝露後 4031 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 4028 mL、曝露後  
30 3823 mL、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 4067 mL、曝露後 3564 mL であった。FEV<sub>1</sub> の平均値は、男  
31 性被験者群におけるろ過空気の曝露前 4421 mL、曝露後 4465 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 4353  
32 mL、曝露後 4217 mL、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 4426 mL、曝露後 3950 mL、女性被験者群にお  
33 けるろ過空気の曝露前 3285 mL、曝露後 3360 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 3291 mL、曝露後  
34 3007 mL、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 3357 mL、曝露後 2719 mL であった。FEV<sub>2</sub> の平均値は、男  
35 性被験者群におけるろ過空気の曝露前 5555 mL、曝露後 5416 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 5532  
36 mL、曝露後 5267 mL、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 5503 mL、曝露後 4981 mL、女性被験者群にお  
37 けるろ過空気の曝露前 3805 mL、曝露後 3838 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 3817 mL、曝露後

1 3559 mL、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 3810 mL、曝露後 3206 mL であった。FEV<sub>3</sub> の平均値は、男  
2 性被験者群におけるろ過空気の曝露前 5758 mL、曝露後 5613 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 5730  
3 mL、曝露後 5496 mL、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 5717 mL、曝露後 5216 mL、女性被験者群にお  
4 けるろ過空気の曝露前 3946 mL、曝露後 3964 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 3940 mL、曝露後  
5 3664 mL、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 3987 mL、曝露後 3441 mL であった。最大中間呼気速度  
6 (MMF) は、0.75 ppm O<sub>3</sub> 曝露 2 時間後においてのみ低減した。MMF の平均値は男性被験者  
7 群におけるろ過空気の曝露前 4.21、曝露後 4.42、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 4.06、曝露後 3.64、  
8 女性被験者群におけるろ過空気の曝露前 3.61、曝露後 3.80、0.75 ppm O<sub>3</sub> の曝露前 3.58、曝  
9 露後 2.83 であった。0.50 ppm O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能低下は最大運動負荷試験後または休憩  
10 後に回復したが、0.75 ppm O<sub>3</sub> 曝露による低下は回復が見られず、また、運動後と休憩後の呼  
11 吸機能指標値には差異が無かった。

12 McDonnell *et al.* (1999)は、1980～1993 年に米国 EPA 臨床研究施設で行われた 8 研究のデ  
13 ータを解析し、O<sub>3</sub> に対する症状と呼吸機能反応の関係を評価した。解析した被験者は 18～  
14 36 歳の健康な非喫煙男性 485 人であり、いずれかの濃度 (0.0, 0.12, 0.18, 0.24, 0.30, 0.40 ppm)  
15 の O<sub>3</sub> に、3 種類の運動条件 (安静、中度の間欠運動、重度の間欠運動条件下) のいずれか  
16 で 2 時間曝露を行った。安静条件下では、0.4 ppm O<sub>3</sub> 曝露でのみ、深吸気時の痛みとベース  
17 ライン時と比較して 15%以上の FEV<sub>1</sub> の低下がみられた被験者が 22 人中 5%でみられた。

18 健康な被験者を安静条件下で 1～2 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究において、最も調査されてい  
19 る指標は FEV<sub>1</sub> である。ろ過空気曝露前後と O<sub>3</sub> 曝露前後での FEV<sub>1</sub> の変化率又は変化量が  
20 比較可能な研究を表 2 に示した。これら研究においては、曝露濃度の増加に伴い O<sub>3</sub> 曝露  
21 前後の FEV<sub>1</sub> の低下幅が増加する傾向がみられた。

1 表 2 健康な被験者を安静条件下で 2 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FEV<sub>1</sub> 変化率又は FEV<sub>1</sub> 変化量 (曝露濃度順)

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

2

1

#### 2 1.1.1.1.1.2 激しい運動条件下での2時間以下の曝露

3 運動競技者を含む健康な成人を対象に、激しい運動条件下で O<sub>3</sub> を 1～2 時間曝露し、呼吸  
4 機能や自覚症状を評価した研究としては、Folinsbee *et al.* (1978)、Adams and Schelegle (1983)、  
5 McDonnell *et al.* (1983)、Avol *et al.* (1984)、Folinsbee *et al.* (1984)、Gibbons and Adams (1984)、  
6 Kulle *et al.* (1985)、Gong *et al.* (1986)、Linn *et al.* (1986)があり、これらの内の4報を再解析し  
7 た Ostro *et al.* (1989)がある。また間欠運動条件下での2時間曝露が呼吸機能に及ぼす影響に  
8 ついて、既報を再解析した研究としては、Hazucha *et al.* (1987)がある。

9 連続した激しい運動条件下で1時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究としては、Adams and Schelegle  
10 (1983)、Avol *et al.* (1984)、Folinsbee *et al.* (1984)、Gong *et al.* (1986)がある。Gong *et al.* (1986)  
11 は 0.12 ppm 及び 0.20 ppm、Gibbons and Adams (1984)は 0.15 ppm 及び 0.30 ppm、Adams and  
12 Schelegle (1983)は 0.20 ppm 及び 0.35 ppm、Folinsbee *et al.* (1984)は 0.21 ppm の O<sub>3</sub> 曝露を行  
13 った結果、呼吸機能の低下や自覚症状がみられたと報告している。

14 激しい間欠運動条件下で2時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究としては、Folinsbee *et al.* (1978)、  
15 McDonnell *et al.* (1983)、Kulle *et al.* (1985)、Linn *et al.* (1986)がある。Linn *et al.* (1986)は 0.08  
16 ～0.14 ppm の O<sub>3</sub> 曝露では呼吸機能や呼吸器症状に影響はみられなかったと報告しており、  
17 Folinsbee *et al.* (1978)は 0.1 ppm の O<sub>3</sub> 曝露では、呼吸機能への影響はみられなかったと報告  
18 している。McDonnell *et al.* (1983)は、0.12 ppm 及び 0.18 ppm の O<sub>3</sub> 曝露により、わずかであ  
19 るが清浄空気と比較して FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>の変化がみられると報告している。また、  
20 Kulle *et al.* (1985)は 0.10～0.25 ppm の O<sub>3</sub> 曝露により O<sub>3</sub> の濃度反応曲線および時間応答曲線  
21 から、O<sub>3</sub> 曝露による反応の閾値は 0.15 ppm 以下であることが示唆されると報告している。

22 既報の再解析を行った Hazucha *et al.* (1987)と Ostro *et al.* (1989)については、Hazucha *et al.*  
23 (1987)は、分時換気量と呼吸機能の低下程度には強い関連がみられたと報告している。また、  
24 Ostro *et al.* (1989)は、FEV<sub>1</sub>の低下と、個人が軽度、中等度、または重度の呼吸器症状を報告  
25 する予測率との間に関係が示されたと報告している。

26 曝露中の一時的な運動が呼吸機能に及ぼす影響を評価した研究としては、Folinsbee *et al.*  
27 (1977a)があり、より短時間のピーク濃度 O<sub>3</sub> 曝露による影響を調査した事例としては、  
28 Kagawa *et al.* (1975)がある。Folinsbee *et al.* (1977a)は、途中30分間の運動を1回行う条件で  
29 2時間の O<sub>3</sub> 曝露を行った結果、呼吸機能が最も低下したのは途中30分間の運動の後であっ  
30 たと報告している。Kagawa *et al.* (1975)は 0.9 ppm の O<sub>3</sub> を5分間曝露した結果、運動条件下  
31 での O<sub>3</sub> 曝露では曝露前と比較して Gaw/Vtg の低下が生じたと報告している。

32 これら研究の内容を以下に概説する。

33 Adams and Schelegle (1983)は、19～31歳の非喫煙者の白人男性10人の長距離ランナー(1  
34 人は喘息の病歴と呼吸器アレルギー疾患があった)を対象に、定常運動、競技運動の2種類  
35 の運動条件下、ろ過空気、0.2、0.35 ppm の O<sub>3</sub> を各1時間曝露した。定常運動条件では換  
36 気量 80 L/min の負荷で60分間連続運動、競技運動条件では最初の30分ウォームアップで、  
37 続く30分は競技を模して VO<sub>2</sub>max85%の強負荷で連続運動を行った。競技運動条件の分時換

1 気量はウォーミングアップで平均 52.3 L/min、競技シミュレーションで平均 100.4 L/min で  
2 あった。運動を完了できなかった被験者は、0.35 ppm O<sub>3</sub> 曝露時に 4 人おり、そのうち 3 人  
3 は定常運動、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。運動  
4 条件間で呼吸機能の変化に差はみられなかったが、O<sub>3</sub> 濃度間では FVC、FEV<sub>1.0</sub>、FEF<sub>25-75%</sub> で  
5 差があった。運動前後の FVC の差は、定常運動時のろ過空気、0.20 ppm、0.35 ppm が -0.11、  
6 -0.43、-1.13 L、連続運動時のろ過空気、0.20 ppm、0.35 ppm が -0.01、-0.58、-1.02 L であり、  
7 運動前後の FEV<sub>1.0</sub> の差は、定常運動時のろ過空気、0.20 ppm、0.35 ppm が 0.08、-0.27、-0.99  
8 L、連続運動時のろ過空気、0.20 ppm、0.35 ppm が 0.09、-0.35、-0.88 L であり、運動前後の  
9 FEF<sub>25-75%</sub> の差は、定常運動時のろ過空気、0.20 ppm、0.35 ppm が 0.13、-0.18、-1.05 L/s、連  
10 続運動時のろ過空気、0.20 ppm、0.35 ppm が 0.28、-0.12、-0.93 L/s だった。その他、ろ過空  
11 気曝露と O<sub>3</sub> 曝露との間に差がみられたのは定常運動条件での呼吸数と V<sub>T</sub> のみであり、曝  
12 露開始時と終了時の呼吸数はろ過空気曝露群で 31.4 と 33.8 回/min、0.20 ppm 曝露群で 31.6  
13 と 39.4 回、0.35 ppm 曝露群で 31.7 と 45.9 回、V<sub>T</sub> はろ過空気曝露群で 2.46 と 2.39 L、0.20  
14 ppm 曝露群で 2.42 と 2.14 L、0.35 ppm 曝露群で 2.42 と 1.84 L であった。自覚症状は O<sub>3</sub> 濃  
15 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果を出せたとしたが、0.2 ppm  
16 O<sub>3</sub> 曝露後は 4 人、0.35 ppm O<sub>3</sub> 曝露後は 9 人が実力を出し切れなかったと申告した。

17 Gong *et al.* (1986) は、19~30 歳の長距離自転車競技選手 17 人（男性 15 人、女性 2 人、全  
18 員が 11 年以上の非喫煙者）を対象に、31°C の高温条件下で激しい連続運動（分時換気量 89  
19 L/min）を行いながら、ろ過空気、0.12、0.20 ppm O<sub>3</sub> を 1 時間曝露し呼吸機能への影響を評  
20 価した。その結果、0.12 ppm にて FVC、FEV<sub>1</sub> がろ過空気群と比較してわずかであるが低下  
21 し（曝露前後の変化について、ろ過空気曝露群は FVC+2.1%、FEV<sub>1</sub>+4.1% に対し、0.12 ppm  
22 O<sub>3</sub> 曝露群は FVC -7.6%、FEV<sub>1</sub> -5.6%、0.20 ppm O<sub>3</sub> 曝露群は FVC -19.1%、FEV<sub>1</sub> -21.6%）、自  
23 覚症状についても軽度な症状（胸部絞扼感、胸痛等）が一部被験者にみられた。

24 Avol *et al.* (1984) は、平均年齢 26.4 歳の自転車競技者 50 人（男性 42 人、女性 8 人、うち  
25 2 人に軽度な喘息の病歴があった。喫煙者 3 人、過去喫煙者 6 人、非喫煙者 41 人）をろ過  
26 空気、環境大気（平均 O<sub>3</sub> 濃度は 0.15 ppm、総浮遊微粒子は 295 µg/m<sup>3</sup>）、0.08、0.16、0.24、  
27 0.32 ppm O<sub>3</sub> に激しい運動条件下で曝露した。曝露中、ウォームアップ 10 分、自転車エルゴ  
28 メーターによる連続運動 60 分、クールダウン 5 分、および呼吸機能検査約 5 分を行った。  
29 運動負荷は被験者の VO<sub>2</sub>max の約 50% となるように設定し、運動中の分時換気量は平均 57  
30 L/min であった。その結果、呼吸機能（FVC、FEV<sub>1.0</sub>）の平均値の曝露前後の変化は、ろ過  
31 空気、0.08 ppm O<sub>3</sub> ではほとんどなく、環境大気、0.16 ppm O<sub>3</sub> では軽度ではあるが低下し、  
32 0.24、0.32 ppm O<sub>3</sub> 曝露ではさらに大きな低下が濃度依存的に生じた。ろ過空気、0.08 ppm、  
33 環境大気、0.16、0.24、0.32 ppm 曝露前後の FVC の平均変化量±SD は +22±166、+11±178、  
34 -177±404、-244±364、-727±692、-1048±806 mL、FEV<sub>1</sub> の平均変化量±SD は +24±231、+64±192、  
35 -205±383、-235±383、-741±691、-1027±692 mL であった。自覚症状については、総スコア、  
36 下部気道症状スコアは概ね呼吸機能と同様の反応であった。

37 Folinsbee *et al.* (1984) は、18~27 歳の健康な非喫煙者の自転車競技者又は訓練された被験

1 者7人(男性6人、女性1人)を対象に、ろ過空気、0.21 ppm O<sub>3</sub>を1時間、継続的に $\dot{V}O_{2max}$   
2 の75%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運動を行いながら曝露  
3 した。O<sub>3</sub>曝露下での運動中の分時換気量は、男性89 L/min、女性72 L/minであった。その  
4 結果、O<sub>3</sub>曝露下での運動後にはFVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>、MVVが低減し、低減率はそれぞれ  
5 6.8%、14.8%、17.6%、16.8%であった。自覚症状については、O<sub>3</sub>曝露中、6人の被験者か  
6 ら胸部の不快感や圧迫感の訴えがあった。

7 Gibbons and Adams (1984)は、平均年齢22.9±2.5歳の健康な有酸素トレーニングプログラ  
8 ムに参加している非喫煙者の白人女性10人を対象に、24℃及び35℃の2つの室温条件下  
9 で、ろ過空気、0.15、0.30 ppm O<sub>3</sub>を1時間、分時換気量55 L/minの連続運動条件下で曝露  
10 した。10人のうち3人は0.3 ppm O<sub>3</sub>×35℃を含む一部の実験プロトコルを完了することが  
11 出来ず、曝露開始38～53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  
12 含めた。その結果、O<sub>3</sub>濃度0.15 ppm曝露では呼吸機能低下の傾向はあるものの、ろ過空気  
13 曝露直後と比較して差を示したものはなかった。O<sub>3</sub>濃度が増加すると呼吸数が増加し、V<sub>T</sub>  
14 が減少した。呼吸数にはO<sub>3</sub>と室温の相互作用効果がみられたが、0.30 ppm O<sub>3</sub>濃度では明ら  
15 かではなかった。肺胞容積はO<sub>3</sub>濃度と室温の相互作用により、O<sub>3</sub>曝露中に減少した。O<sub>3</sub>濃  
16 度が増加するにつれて $\dot{V}O_2$ が減少した。FVC、FEV<sub>1.0</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>およびTLCの減少は、O<sub>3</sub>濃  
17 度と関連していた。RVに対するO<sub>3</sub>の影響はなかった。24℃条件でのろ過空気、0.30 ppm曝  
18 露前後のFVCの平均値±SDはろ過空気曝露前4.023±0.55、ろ過空気曝露後3.962±0.54、  
19 O<sub>3</sub>曝露前4.004±0.54、O<sub>3</sub>曝露後3.455±0.77 L、FEV<sub>1</sub>の平均値±SDはろ過空気曝露前3.215  
20 ±0.41、ろ過空気曝露後3.233±0.43、O<sub>3</sub>曝露前3.203±0.36、O<sub>3</sub>曝露後2.674±0.70 L、FEF<sub>25-</sub>  
21 <sub>75</sub>の平均値±SDはろ過空気曝露前3.383±0.56、ろ過空気曝露後3.629±0.66、O<sub>3</sub>曝露前3.445  
22 ±0.53、O<sub>3</sub>曝露後2.776±1.02 L/s、TLCの平均値±SDはろ過空気曝露前5.030±0.79、ろ過  
23 空気曝露後5.029±0.75、O<sub>3</sub>曝露前5.020±0.78、O<sub>3</sub>曝露後4.628±0.88 Lであった。35℃条  
24 件でのろ過空気、0.30 ppm曝露前後のFVCの平均値±SDはろ過空気曝露前4.000±0.50、  
25 ろ過空気曝露後3.900±0.59、O<sub>3</sub>曝露前4.104±0.49、O<sub>3</sub>曝露後3.287±0.90 L、FEV<sub>1</sub>の平均  
26 値±SDはろ過空気曝露前3.190±0.32、ろ過空気曝露後3.234±0.39、O<sub>3</sub>曝露前3.259±0.33、  
27 O<sub>3</sub>曝露後2.582±0.95 L、FEF<sub>25-75</sub>の平均値±SDはろ過空気曝露前3.437±0.55、ろ過空気曝  
28 露後3.738±0.54、O<sub>3</sub>曝露前3.480±0.59、O<sub>3</sub>曝露後2.756±0.95 L/s、TLCの平均値±SDは  
29 ろ過空気曝露前4.986±0.77、ろ過空気曝露後4.983±0.75、O<sub>3</sub>曝露前5.050±0.71、O<sub>3</sub>曝露  
30 後4.689±0.90 Lであった。症状については、O<sub>3</sub>濃度の上昇とともに訴えの数の増加がみら  
31 れた。

32 Folinsbee *et al.* (1978)は、18～28歳の健康な非喫煙男性40人(11人は過去喫煙者、被験者  
33 の半数はO<sub>3</sub>高濃度地域に居住歴有)をA～Dの4群にわけ、A群は安静条件下曝露、B、  
34 C、D群は運動負荷群としてそれぞれ30、50、70 L/minの分時換気量の間欠運動(運動15  
35 分、休憩15分)を行いながら、ろ過空気、0.10、0.30、0.50 ppm O<sub>3</sub>を2時間曝露した結果、  
36 運動群(B、C、D)ではFEV<sub>1</sub>が0.3、0.5 ppm O<sub>3</sub>曝露後に低下し、運動負荷の高いC、D群  
37 ではO<sub>3</sub>濃度による差がみられた。FEV<sub>1</sub>の平均値±SDは、C群のろ過空気の曝露前4899±

1 693 mL、曝露後 4939±702 mL、0.30 ppm O<sub>3</sub> 曝露前 4921±605 mL、曝露後 4613±874 mL、  
2 0.50 ppm O<sub>3</sub> 曝露前 4933±757 mL、曝露後 4234±972 mL であり、D 群のろ過空気の曝露前  
3 4968±527 mL、曝露後 4953±652 mL、0.30 ppm O<sub>3</sub> 曝露前 4972±528 mL、曝露後 4589±604  
4 mL、0.50 ppm O<sub>3</sub> 曝露前 5021±685 mL、曝露後 3826±524 mL であった。0.10 ppm では高運  
5 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。

6 McDonnell *et al.* (1983) は、18～30 歳の健康な非喫煙者の男性 135 人を 6 群（各群 20 人  
7 ～29 人）に分け、0、0.12、0.18、0.24、0.30、0.40 ppm の O<sub>3</sub> 曝露を 2 時間、運動時の体表  
8 面積あたりの分時換気量を 35 L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で  
9 行った。その結果、FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>は、清浄空気と比較して 0.12 ppm 及び 0.18 ppm  
10 の O<sub>3</sub> 曝露により、わずかであるが変化がみられ、0.24 ppm 以上ではより大きな変化がみら  
11 れた。清浄空気、0.12、0.18、0.24、0.30、0.40 ppm 曝露前後の FVC の平均変化量±標準誤  
12 差は、-0.05±0.02、-0.17±0.06、-0.23±0.07、-0.53±0.08、-0.66±0.10、-0.64±0.09 L、FEV<sub>1</sub>  
13 の平均変化量±標準誤差は、-0.05±0.02、-0.21±0.05、-0.29±0.08、-0.59±0.10、-0.74±0.11、  
14 -0.76±0.09 L、FEF<sub>25-75%</sub>は-0.02±0.07、-0.35±0.11、-0.54±0.18、-0.93±0.17、-1.09±0.23、  
15 -1.24±0.14 L/s であった。咳の症状スコアについては、すべての濃度の O<sub>3</sub> 曝露で清浄空気  
16 と比較して増加し、0.24 ppm 以上ではより大きな増加となった。V<sub>T</sub>と呼吸数、SRaw、深吸  
17 気時の痛みのスコアおよび息切れのスコアは、O<sub>3</sub> 濃度 0.24 ppm 以上で清浄空気との差がみ  
18 られた。

19 Kulle *et al.* (1985) は、平均 25.3 歳の健康な非喫煙者の男性 20 人を対象とし、ろ過空気、  
20 0.10、0.15、0.20、0.25 ppm の O<sub>3</sub> 曝露を 2 時間、運動時の平均分時換気量を 67.8 L/min とし  
21 た間欠運動条件下（運動 14 分、休憩 16 分）で行った結果、O<sub>3</sub> の濃度反応曲線および時間  
22 応答曲線から、O<sub>3</sub> 曝露による反応の閾値は 0.15 ppm 以下であることが示唆されると報告し  
23 ている。ろ過空気、0.10、0.15、0.20、0.25 ppm 曝露の FVC の平均値±SD は、曝露前 5.39  
24 ±0.77、5.39±0.70、5.41±0.72、5.45±0.74、5.47±0.74 L、曝露後 5.36±0.74、5.37±0.72、  
25 5.34±0.70、5.25±0.74、5.08±0.74 L、FEV<sub>1</sub> の平均値±SD は、曝露前 4.58±0.65、4.58±0.58、  
26 4.58±0.61、4.61±0.63、4.62±0.60 L、曝露後 4.64±0.62、4.63±0.60、4.55±0.58、4.46±0.63、  
27 4.31±0.63L、FEF<sub>25-75%</sub>の平均値±SD は、曝露前 5.19±1.16、5.12±1.09、5.16±1.22、5.08±  
28 1.10、5.19±1.14 L、曝露後 5.06±1.04、4.93±1.14、4.84±1.11、4.68±1.14、4.60±1.26 L/s  
29 であった（曝露後はいずれも曝露開始 113 分時点）。

30 一方、Linn *et al.* (1986) は、18～33 歳の健康な非喫煙者の男性 24 人を対象とし、ろ過空  
31 気、0.08、0.10、0.12、0.14、0.16 ppm の O<sub>3</sub> に運動時の体表面積当たりの分時換気量を 35  
32 L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露した結果、影響はみられな  
33 かったとしている。ろ過空気、0.08、0.10、0.12、0.14、0.16 ppm 曝露の FVC の平均値は、  
34 曝露前 5170、5133、5198、5146、5139、5130 mL、曝露後 5216、5165、5216、5211、5176、  
35 5015 mL、FEV<sub>1</sub> の平均値は、曝露前 4093、4117、4124、4106、4107、4114 mL、曝露後 4134、  
36 4216、4193、4219、4174、4020 mL、PEFR の平均値は、曝露前 8245、8114、8513、8439、  
37 8370、8405、曝露後 8506、8370、8651、8583、8387、8224 mL/s、MMFR の平均値は、曝露

1 前 4255、4259、4234、4213、4297、4280、曝露後 4308、4522、4426、4491、4463、4097 mL/s、  
2 SRaw の平気値は、曝露前 4.42、3.91、4.18、4.12、4.39、4.73、曝露後 5.31、4.36、4.80、4.74、  
3 5.13、5.12 cm H<sub>2</sub>O s であった。

4 Ostro *et al.* (1989)は、既報 4 報 (Avol *et al.* (1984)、Kulle *et al.* (1985)、Linn *et al.* (1986)、  
5 McDonnell *et al.* (1983)) の実験研究データを再解析した。ロジスティック回帰モデルを使用  
6 し、FEV<sub>1</sub> の変化と軽度または中等度の下気道症状との間の量反応関係を求めた。すべての  
7 回帰結果において、FEV<sub>1</sub> の低下と、個人が軽度、中等度、または重度の呼吸器症状を報告  
8 する予測率との間に関係が示された。これは、呼吸機能の変化と呼吸器症状の予測率との間  
9 に強い一貫した量反応関係が存在することを示した。回帰推定を使用し、FEV<sub>1</sub> が 10%低下  
10 した際の症状について推定した結果、FEV<sub>1</sub> が 10%低下すると、軽度、中等度、または重度  
11 の下気道呼吸器症状の予測率が 15 パーセントポイント増加し、中等度または重度の下気道呼  
12 吸症状の予測率が 6 パーセントポイント増加した。

13 Hazucha *et al.* (1987)は、1964 年から 1985 年に発表された健康な成人を対象とした人志願  
14 者曝露研究 24 報 299 人の実験データを再解析した。曝露濃度は 0.0~0.75 ppm の範囲で、  
15 曝露 120±15 分の FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>、Raw の測定値を対象とした。対象研究のデータ  
16 を運動負荷により、軽度運動 (分時換気量 ≤ 23 L/min)、中等度運動 (分時換気量 24~43  
17 L/min)、高度運動 (分時換気量 44~63 L/min)、非常に高度運動 (分時換気量 ≥ 64 L/min) の  
18 4 つのカテゴリに分類し、換気量レベルごとに、各種関数をあてはめ、その中から二次関数  
19 を最適な関数として選択した。分時換気量と呼吸機能の低下程度には強い関連がみられ、  
20 FEV<sub>1</sub> について最も低下の程度が小さかったのは軽度運動グループであり、最大の低下は非  
21 常に高度な運動グループであった。同様のパターンは FVC、FEF<sub>25-75%</sub>でもみられた。

22 曝露中の一時的な運動が呼吸機能に及ぼす影響を評価した研究としては、Folinsbee *et al.*  
23 (1977a)は、20~25 歳の健康な非喫煙者の男性 14 人を、ろ過空気、0.5ppm O<sub>3</sub> に 2 時間曝露  
24 した。8 人は曝露開始 1 時間後、6 人は曝露開始 30 分後に分時換気量 35.2~39.7 L/min の運  
25 動を 30 分行い、他の時間は安静にしていた。FVC、FEV<sub>1.0</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>および FEF<sub>75%</sub>は 2 時  
26 間の O<sub>3</sub> 曝露でろ過空気曝露に対し低下した。曝露中最も低下したのは曝露終了時ではなく、  
27 曝露開始 1 時間後又は 30 分後に行った 30 分間の運動の後であり、その後安静状態で O<sub>3</sub> 曝  
28 露が続いたにも関わらず、低下が軽減する傾向があったが、2 時間の曝露終了時点ではろ過  
29 空気と比べて低下したままであった。

30 より短時間のピーク濃度 O<sub>3</sub> 曝露による影響を調査した事例としては、Kagawa *et al.* (1975)  
31 は、20~25 歳の健康な男性 4 人 (1 人が過去 4 年間、15 本/日の喫煙者) を対象に、空気ま  
32 たは 0.9 ppm の O<sub>3</sub> を 5 分間、安静条件下または 50 rpm、負荷 100kg・m/min の運動条件下で  
33 曝露した。その結果、運動条件下での O<sub>3</sub> 曝露では曝露前と比較して Gaw/Vtg が低下した。

34 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O<sub>3</sub> に曝露し、ろ過空気曝露前後と O<sub>3</sub> 曝露  
35 前後での FEV<sub>1</sub> の変化率が比較可能な研究を表 3、FEV<sub>1</sub> の変化量が比較可能な研究を表 4  
36 に示した。また、FVC についても同様に、表 5、表 6 に示した。これら研究においては、  
37 曝露濃度の増加に伴い O<sub>3</sub> 曝露前後の FEV<sub>1</sub> 及び FVC の低下幅が増加する傾向がみられた。



1 表 3 健康な被験者を激しい運動条件下で1~2時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FEV<sub>1</sub> 変化率 (曝露時間、曝露濃度順)

文献	被験者	曝露時間、運動の概要、分時換気量	曝露濃度 (ppm)	曝露前の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露後の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露前後の平均 FEV <sub>1</sub> 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O <sub>3</sub> )	Δ %O <sub>3</sub> - Δ%ろ過空気
Gong <i>et al.</i> (1986)	19~30 歳 男性 15 人、女性 2 人 非喫煙者 長距離自転車競技選手	1 時間 連続運動 89 L/min 室温 31°C	0	4.44±0.66 (SD)	4.62±0.68 (SD)	+4.05%	—
			0.12	4.58±0.54 (SD)	4.32±0.64 (SD)	-5.68%	-9.73%
			0.20	4.40±0.58 (SD)	3.45±0.86 (SD)	-21.59%	-25.64%
Gibbons and Adams (1984)	平均 22.9±2.5 歳 女性 10 人 非喫煙者 有酸素トレーニングプログラムに参加	1 時間 連続運動 55 L/min 室温 24°C	0	3.215±0.41 (SD)	3.233±0.43 (SD)	+0.56%	—
			0.15	3.239±0.40 (SD)	3.093±0.51 (SD)	-4.51%	-5.07%
			0.30	3.203±0.36 (SD)	2.674±0.70 (SD)	-16.52%	-17.08%
Gibbons and Adams (1984)	平均 22.9±2.5 歳 女性 10 人* 非喫煙者 有酸素トレーニングプログラムに参加	1 時間 連続運動 55 L/min 室温 35°C	0	3.19±0.32 (SD)	3.234±0.39 (SD)	+1.38%	—
			0.15	3.195±0.39 (SD)	3.115±0.50 (SD)	-2.50%	-3.88%
			0.30	3.259±0.33 (SD)	2.582±0.95 (SD)	-20.77%	-22.15%
Folinsbee <i>et al.</i> (1984)	18~27 歳 男性 6 人、女性 1 人 非喫煙者 自転車競技者又は訓練された被験者	1 時間 連続運動 男性 89 L/min、女性 72 L/min	0	4.83±0.46 (SD)	4.92±0.51 (SD)	+1.86%	—
			0.21	4.87±0.52 (SD)	4.15±0.52 (SD)	-14.78%	-16.65%
Linn <i>et al.</i> (1986)	18~33 歳 男性 24 人 非喫煙者	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 平均 68 L/min 35 L/min/m <sup>2</sup> (設定値)	0	4.093	4.134	+1.00%	—
			0.08	4.117	4.216	+2.40%	+1.40%
			0.10	4.124	4.193	+1.67%	+0.67%
			0.12	4.106	4.219	+2.75%	+1.75%
			0.14	4.107	4.174	+1.63%	+0.63%
			0.16	4.114	4.020	-2.28%	-3.29%
Kulle <i>et al.</i> (1985)	平均 25.3 歳 男性 20 人 非喫煙者	2 時間 間欠運動 (運動 14 分、休憩 16 分)	0	4.58±0.65 (SD)	4.64±0.62 (SD)	+1.31%	—
			0.10	4.58±0.58 (SD)	4.63±0.60 (SD)	+1.09%	-0.22%

文献	被験者	曝露時間、運動の概要、分時換気量	曝露濃度 (ppm)	曝露前の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露後の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露前後の平均 FEV <sub>1</sub> 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O <sub>3</sub> )	Δ %O <sub>3</sub> - Δ%ろ過空気
		平均 67.8 L/min	0.15	4.58±0.61 (SD)	4.55±0.58 (SD)	-0.66%	-1.97%
			0.20	4.61±0.63 (SD)	4.46±0.63 (SD)	-3.25%	-4.56%
			0.25	4.62±0.60 (SD)	4.31±0.63 (SD)	-6.71%	-8.02%
Folinsbee <i>et al.</i> (1978)	18~28 歳 男性 10 人 (C 群) 非喫煙者 (全被験者 40 人中 11 人は過去喫煙者)	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 50 L/min	0	4.899±0.693 (SD)	4.939±0.702 (SD)	+0.82%	—
			0.10	4.946±0.706 (SD)	4.971±0.695 (SD)	+0.51%	-0.31%
			0.30	4.921±0.605 (SD)	4.613±0.874 (SD)	-6.26%	-7.08%
			0.50	4.933±0.757 (SD)	4.234±0.972 (SD)	-14.17%	-14.99%
Folinsbee <i>et al.</i> (1978)	18~28 歳 男性 10 人 (D 群) 非喫煙者 (全被験者 40 人中 11 人は過去喫煙者)	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 70 L/min	0	4.968±0.527 (SD)	4.953±0.652 (SD)	-0.30%	—
			0.10	4.898±0.642 (SD)	4.773±0.850 (SD)	-2.55%	-2.25%
			0.30	4.972±0.528 (SD)	4.589±0.604 (SD)	-7.70%	-7.40%
			0.50	5.021±0.685 (SD)	3.826±0.524 (SD)	-23.80%	-23.50%
McDonnell <i>et al.</i> (1983)	18~30 歳 男性 132 人を 20 人 (0.00 ppm、0.18 ppm、0.30 ppm)、22 人 (0.12 ppm)、21 人 (0.24 ppm)、29 人 (0.40 ppm) の 6 つの曝露区に分けた 非喫煙者	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.42±0.10 (SE)	4.37±0.09 (SE)	-1.13%	—
			0.12	4.64±0.12 (SE)	4.44±0.14 (SE)	-4.31%	-3.18%
			0.18	4.50±0.15 (SE)	4.21±0.13 (SE)	-6.44%	-5.31%
			0.24	4.10±0.11 (SE)	3.51±0.14 (SE)	-14.39%	-13.26%
			0.30	4.41±0.14 (SE)	3.67±0.17 (SE)	-16.78%	-15.65%
			0.40	4.46±0.12 (SE)	3.7±0.17 (SE)	-17.04%	-15.91%

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

2

1

2

表 4 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FEV<sub>1</sub> 変化量 (曝露時間、曝露濃度順)

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

3

4

5

1 表 5 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FVC 変化率 (曝露時間、曝露濃度順)

文献	被験者	曝露時間、運動の概要、分時換気量	曝露濃度 (ppm)	曝露前の FVC 平均値 (L)	曝露後の FVC 平均値 (L)	曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又は Δ%O <sub>3</sub> )	Δ%O <sub>3</sub> - Δ%ろ過空気
Gong <i>et al.</i> (1986)	19~30 歳 男性 15 人、女性 2 人 非喫煙者 長距離自転車競技選手	1 時間 連続運動 89 L/min 室温 31°C	0	5.66±1.02 (SD)	5.78±1.04 (SD)	2.12%	—
			0.12	5.83±0.89 (SD)	5.39±0.96 (SD)	-7.55%	-9.67%
			0.20	5.66±0.86 (SD)	4.58±1.09 (SD)	-19.08%	-21.20%
Gibbons and Adams (1984)	平均 22.9±2.5 歳 女性 10 人 非喫煙者 有酸素トレーニングプログラムに参加	1 時間 連続運動 55 L/min 室温 24°C	0	4.023±0.55 (SD)	3.962±0.54 (SD)	-1.52%	—
			0.15	4.051±0.52 (SD)	3.892±0.49 (SD)	-3.92%	-2.41%
			0.30	4.004±0.54 (SD)	3.455±0.77 (SD)	-13.71%	-12.20%
Gibbons and Adams (1984)	平均 22.9±2.5 歳 女性 10 人* 非喫煙者 有酸素トレーニングプログラムに参加	1 時間 連続運動 55 L/min 室温 35°C	0	4.000±0.50 (SD)	3.900±0.59 (SD)	-2.50%	—
			0.15	4.052±0.52 (SD)	3.847±0.52 (SD)	-5.06%	-2.56%
			0.30	4.104±0.49 (SD)	3.287±0.90 (SD)	-19.91%	-17.41%
Folinsbee <i>et al.</i> (1984)	18~27 歳 男性 6 人、女性 1 人 非喫煙者 自転車競技者又は訓練された被験者	1 時間 連続運動 男性 89 L/min、女性 72 L/min	0	5.97±0.66 (SD)	5.96±0.60 (SD)	-0.17%	—
			0.21	5.92±0.63 (SD)	5.52±0.53 (SD)	-6.76%	-6.59%
Linn <i>et al.</i> (1986)	18~33 歳 男性 24 人 非喫煙者	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 平均 68 L/min 35 L/min/m <sup>2</sup> (設定値)	0	5.170	5.216	0.89%	—
			0.08	5.133	5.165	0.62%	-0.27%
			0.10	5.198	5.216	0.35%	-0.54%
			0.12	5.146	5.211	1.26%	+0.37%
			0.14	5.139	5.176	0.72%	-0.17%
			0.16	5.130	5.015	-2.24%	-3.13%
Kulle <i>et al.</i> (1985)	平均 25.3 歳 男性 20 人 非喫煙者	2 時間 間欠運動 (運動 14 分、休憩 16 分)	0	5.39±0.77 (SD)	5.36±0.74 (SD)	-0.56%	—
			0.10	5.39±0.70 (SD)	5.37±0.72 (SD)	-0.37%	0.19%

文献	被験者	曝露時間、運動の概要、分時換気量	曝露濃度 (ppm)	曝露前の FVC 平均値 (L)	曝露後の FVC 平均値 (L)	曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O <sub>3</sub> )	Δ%O <sub>3</sub> - Δ%ろ過空気
		平均 67.8 L/min	0.15	5.41±0.72 (SD)	5.34±0.70 (SD)	-1.29%	-0.74%
	0.20		5.45±0.74 (SD)	5.25±0.74 (SD)	-3.67%	-3.11%	
	0.25		5.47±0.74 (SD)	5.08±0.74 (SD)	-7.13%	-6.57%	
Folinsbee <i>et al.</i> (1978)	18~28 歳 男性 10 人 (C 群) 非喫煙者 (全体被験者 40 人中 11 人は過去喫煙者)	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 50 L/min	0	5.828±0.773 (SD)	5.822±0.799 (SD)	-0.10%	—
			0.10	5.909±0.789 (SD)	5.900±0.803 (SD)	-0.15%	-0.05%
			0.30	5.863±0.680 (SD)	5.571±0.968 (SD)	-4.98%	-4.88%
			0.50	5.915±0.801 (SD)	5.330±0.967 (SD)	-9.89%	-9.79%
Folinsbee <i>et al.</i> (1978)	18~28 歳 男性 10 人 (D 群) 非喫煙者 (全体被験者 40 人中 11 人は過去喫煙者)	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 70 L/min	0	5.968±0.532 (SD)	5.876±0.583 (SD)	-1.54%	—
			0.10	5.965±0.561 (SD)	5.851±0.586 (SD)	-1.91%	-0.37%
			0.30	5.944±0.507 (SD)	5.540±0.550 (SD)	-6.80%	-5.26%
			0.50	5.981±0.610 (SD)	4.963±1.104 (SD)	-17.02%	-15.48%
McDonnell <i>et al.</i> (1983)	18~30 歳 男性 132 人を 20 人 (0.00 ppm、0.18 ppm、0.30 ppm)、22 人 (0.12 ppm)、21 人 (0.24 ppm)、29 人 (0.40 ppm) の 6 つの曝露区に分けた 非喫煙者	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0	5.34±0.15 (SE)	5.30±0.14 (SE)	-0.75%	—
			0.12	5.61±0.16 (SE)	5.44±0.18 (SE)	-3.03%	-2.28%
			0.18	5.49±0.19 (SE)	5.26±0.17 (SE)	-4.19%	-3.44%
			0.24	5.02±0.17 (SE)	4.49±0.19 (SE)	-10.56%	-9.81%
			0.30	5.38±0.20 (SE)	4.72±0.22 (SE)	-12.27%	-11.52%
			0.40	5.41±0.15 (SE)	4.77±0.19 (SE)	-11.83%	-11.08%

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

2

1

2

表 6 健康な被験者を激しい運動条件下で 1~2 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FVC 変化量 (曝露時間、曝露濃度順)

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

3

4

5

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

#### 1.1.1.1.2. 6～8時間の曝露

健康な成人を対象に、 $O_3$ の呼吸機能及び呼吸器症状への影響を調査した人志願者実験としては、最長8時間までの曝露を実施した研究がある。ここでは、1日6～8時間の比較的長時間の曝露を行った研究についてまとめた。

6時間以上の曝露研究の多くは、Folinsbee *et al.* (1988)が考案した6.6時間の実験プロトコルを採用している。このプロトコルは、体表面積当たりの分時換気量を20 L/min/m<sup>2</sup>とした運動を50分間行った後、10分間の休憩及び測定を行うセットを6回繰り返すものであり、3セット目の後には35分間の昼食休憩が挟まれる。Folinsbee *et al.* (1988)は、本プロトコルについて、当時は2時間以下の短い曝露研究が主流であったが、米国のニューヨーク州やニュージャージー州の一部地域では、0.12 ppmを超過する濃度が1～3時間程度の短時間出現する南カリフォルニア程の高濃度ではないものの大気中  $O_3$  濃度が比較的高い状態が5～6時間以上続く状況が生じていたため、より長時間の曝露研究が必要と考え、若い男性が重い肉体労働を1日行った場合 (performance of heavy physical labor for a full workday) を想定し、設定したとしている。

Folinsbee *et al.* (1988)の6.6時間のプロトコルを採用した研究について、FEV<sub>1</sub>の変化率を表7、FVCの変化率を表8にそれぞれ整理した。また、6、6.5、7.6、8時間の曝露を行った研究のFEV<sub>1</sub>及びFVCの変化率等を表9に整理した。これら研究においては、曝露濃度の増加に伴い  $O_3$  曝露前後のFEV<sub>1</sub>及びFVCの低下幅が増加する傾向がみられた。

表 7 健康な被験者を間欠運動条件下で 6.6 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FEV<sub>1</sub> 変化率 (曝露濃度順)

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



文献	被験者	分時換気量	曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm)	曝露前の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露後の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露前後の平均 FEV <sub>1</sub> 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O <sub>3</sub> )	Δ%O <sub>3</sub> -Δ%ろ過空気
			0.081 : 0.033 ~ 0.0147	—	—	-7.02±1.60% (SE)	-7.82%
			0.088 : 0.042 ~ 0.0119	—	—	-11.42±2.20% (SE)	-12.22%
Adams (2003a)	18.3~25 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.061±0.568 (SD)	—	+2.65±3.43% (SD) (チャンバー法)	—
			0.08	4.082±0.655 (SD)	—	-3.51±7.43% (SD) (チャンバー法)	-6.16%
			0.08 : 0.03~0.15	4.061±0.565 (SD)	—	-3.12±6.08% (SD) (チャンバー法)	-5.77%
			0	4.079±0.600 (SD)	—	+2.50±3.61% (SD) (フェイスマスク法)	—
			0.08	4.085±0.659 (SD)	—	-3.64±7.80% (SD) (フェイスマスク法)	-6.14%
			0.08 : 0.03~0.15	4.097±0.612 (SD)	—	-2.95±5.58% (SD) (フェイスマスク法)	-5.45%
Horvath <i>et al.</i> (1991)	30~43 歳 男性 6 人、女性 5 人 非喫煙者	35~38 L/min	0	3.68±0.61 (SD)	3.73±0.64 L (SD)	+1.36	—
			0.08	3.66±0.60 (SD)	3.58±0.60 L (SD)	-2.19	-3.54%
Horstman <i>et al.</i> (1990)	18~32 歳 男性 22 人 非喫煙者	約 39 L/min	0	4.40±0.12 (SD)	4.43±0.12 L (SD)	+0.6%	—
			0.08	4.39±0.13 (SD)	4.08±0.13 L (SD)	-7.0%	-7.60%
			0.1	4.38±0.12 (SD)	4.07±0.14 L (SD)	-7.0%	-7.60%
			0.12	4.38±0.13 (SD)	3.84±0.16 L (SD)	-12.3%	-12.90%
McDonnell <i>et al.</i> (1991)	18~30 歳 男性 38 人 非喫煙者	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.54±0.09 L (SE)	4.51±0.09 L (SE)	-0.66%	—
			0.08	4.52±0.09 L (SE)	4.13±0.11 L (SE)	-8.63%	-7.97%
	18~30 歳	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.54±0.14 L (SE)	4.65±0.17 L (SE)	+2.42%	—

文献	被験者	分時換気量	曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm)	曝露前の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露後の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露前後の平均 FEV <sub>1</sub> 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O <sub>3</sub> )	Δ%O <sub>3</sub> -Δ%ろ過空気
	男性 10 人 非喫煙者		0.1	4.57±0.13 L (SE)	4.04±0.23 L (SE)	-11.6%	-14.02%
Folinsbee <i>et al.</i> (1988)	18～33 歳 男性 10 人 非喫煙者	FVC 1L 当 り 8 L/min	0	4.238±0.317 L (SD)	4.312±0.342 L (SD)	+1.9±6.0% (SD)	—
			0.12	4.262±0.293 L (SD)	3.721±0.787 L (SD)	-13.0±15.4% (SD)	-14.90%
Folinsbee <i>et al.</i> (1994)	平均 25 歳 男性 17 人 非喫煙者	39 L/min	0	4.43±0.63 L (SD)	4.48±0.65 L (SD)	+1.13%	—
			0.12	4.44±0.64 L (SD)	3.88±0.53 L (SD)	-12.61%	-13.74%
Adams (2000a)	平均 22.3 歳 (男性)、 平均 22.5 歳 (女性) 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	23 L/min/m <sup>2</sup>	0	3.756±0.840 L (SD)	—	+1.97±3.72% (SD)	—
		17 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	3.776±0.815 L (SD)	—	-11.72±11.17% (SD)	-13.69%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	3.737±0.795 L (SD)	—	-9.31±10.67% (SD)	-11.28%
		23 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	3.711±0.779 L (SD)	—	-13.91±13.51% (SD)	-15.88%
Adams and Ollison (1997)	19～25 歳 男性 6 人、女性 6 人 非喫煙者	23 L/min/m <sup>2</sup>	0	3.922±0.965 L (SD)	—	+1.90±3.99% (SD)	—
		27.8 ~ 42.4 L/min	0.12	3.819±0.891 L (SD)	—	-11.78±11.12% (SD)	-13.68%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	3.854±0.916 L (SD)	—	-9.10±8.15% (SD)	-11.00%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12 : 0.07~0.16	3.885±0.961 L (SD)	—	-12.06±8.92% (SD)	-13.96%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12 : 0.115~0.13	3.873±0.931 L (SD)	—	-8.41%	-10.31%

1  
2

1  
2

表 8 健康な被験者を間欠運動条件下で 6.6 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FVC 変化率 (曝露濃度順)

文献	被験者	分時換気量	曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm)	曝露前の FVC 平均値 (L)	曝露後の FVC 平均値 (L)	曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又は Δ%O <sub>3</sub> )	Δ%O <sub>3</sub> -Δ%ろ過空気
Adams (2006a)	平均 23.5、22.8 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	5.033±1.044 (SD)	—	-0.44±2.15 % (SD)	—
			0.04 : 0.030~0.050	5.038±1.105 (SD)	—	-0.74±2.05 % (SD)	-0.3%
			0.06	5.066±0.988 (SD)	—	-0.89±3.12 % (SD)	-0.45%
			0.06 : 0.040~0.090	5.047±0.991 (SD)	—	-1.72±5.15 % (SD)	-1.28%
			0.08	5.112±1.015 (SD)	—	-4.46±7.26 % (SD)	-4.02%
			0.08 : 0.030~0.150	5.077±1.046 (SD)	—	-4.78±6.23 % (SD)	-4.34%
Adams (2002)	平均 22.4 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	~20 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.657±1.045 (SD)	—	+0.27±2.95 % (SD) (チャンバー法)	—
			0.04	4.550±1.024 (SD)	—	-1.24±4.23 % (SD) (フェイスマスク法)	-1.51%
			0.08	4.551±0.980 (SD)	—	-4.34±5.25 % (SD) (フェイスマスク法)	-4.61%
			0.12	4.615±1.004 (SD)	—	-10.74±8.24 % (SD) (チャンバー法)	-11.01%
			0.12	4.563±0.992 (SD)	—	-10.95±7.88 % (SD) (フェイスマスク法)	-11.22%
Kim <i>et al.</i> (2011)	19~35 歳 男性 27 人、女性 32 人 非喫煙者	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	—	—	-1.13±0.34 % (SE) (95%CI: -1.8, -0.5)	—
			0.06	—	—	-2.32±0.41 % (SE) (95%CI: -3.1, -1.5)	-1.19±0.51 (SE) (95%CI: -2.2, -0.2)
Adams (2003a)	18.3~25 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	5.018±0.847 (SD)	—	-0.59±3.18 % (SD) (チャンバー法)	—
			0.08	5.041±0.935 (SD)	—	-3.67±6.64 % (SD) (チャンバー法)	-3.08%

文献	被験者	分時換気量	曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm)	曝露前の FVC 平均値 (L)	曝露後の FVC 平均値 (L)	曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O <sub>3</sub> )	Δ%O <sub>3</sub> -Δ%ろ過空気
			0.08 : 0.03~0.15	5.033±0.851 (SD)	—	-3.91±5.72 % (SD) (チャンバー法)	-3.32%
			0	5.011±0.894 (SD)	—	-0.19±2.84 % (SD) (フェイスマスク法)	—
			0.08	4.987±0.938 (SD)	—	-4.07±6.61 % (SD) (フェイスマスク法)	-3.88%
			0.08 : 0.03~0.15	4.994±0.893 (SD)	—	-3.10±3.95 % (SD) (フェイスマスク法)	-2.91%
Horvath <i>et al.</i> (1991)	30~43 歳 男性 6 人、女性 5 人 非喫煙者	35~38 L/min	0	4.82±1.20 (SD)	4.85±1.27 (SD)	+0.006%	—
			0.08	4.83±1.19 (SD)	4.73±1.22 (SD)	-0.021%	-0.027%
Horstman <i>et al.</i> (1990)	18~32 歳 男性 22 人 非喫煙者	約 39 L/min	0	5.58±0.20 (SD)	5.54±0.19 (SD)	-0.72%	—
			0.08	5.53±0.19 (SD)	5.26±0.20 (SD)	-4.88%	-4.17%
			0.1	5.53±0.20 (SD)	5.23±0.23 (SD)	-5.42%	-4.71%
			0.12	5.56±0.19 (SD)	5.03±0.23 (SD)	-9.53%	-8.82%
McDonnell <i>et al.</i> (1991)	18~30 歳 男性 38 人 非喫煙者	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	5.74±0.13 (SE)	5.72±0.13 (SE)	-0.35%	—
			0.08	5.66±0.14 (SE)	5.39±0.13 (SE)	-4.77%	-4.42%
	18~30 歳 男性 10 人 非喫煙者	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	5.89±0.22 (SE)	5.91±0.24 (SE)	+0.34%	—
			0.1	5.88±0.20 (SE)	5.38±0.27 (SE)	-8.50%	-8.84%
Folinsbee <i>et al.</i> (1988)	18~33 歳 男性 10 人 非喫煙者	FVC 1L 当たり 8 L/min	0	5.424±0.475 (SD)	5.417±0.447 (SD)	-0.13%	—
			0.12	5.472±0.518 (SD)	5.017±0.582 (SD)	-8.32%	-8.19%
Folinsbee <i>et al.</i> (1994)	平均 25 歳 男性 17 人 非喫煙者	39 L/min	0	5.64±0.80 (SD)	5.66±0.81 (SD)	+0.35%	—
			0.12	5.63±0.86 (SD)	5.11±0.74 (SD)	-9.24%	-9.59%

文献	被験者	分時換気量	曝露濃度：三角曝露は幅 (ppm)	曝露前の FVC 平均値 (L)	曝露後の FVC 平均値 (L)	曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又は Δ%O <sub>3</sub> )	Δ%O <sub>3</sub> -Δ%ろ過空気
Adams (2000a)	平均 22.3 歳 (男性)、 平均 22.5 歳 (女性) 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	23 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.588 ± 1.024 (SD)	—	-0.47 ± 3.07% (SD)	—
		17 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	4.574 ± 1.007 (SD)	—	-7.57 ± 9.52% (SD)	-7.10%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	4.576 ± 1.016 (SD)	—	-9.11 ± 8.70 % (SD)	-8.64%
		23 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	4.553 ± 0.997 (SD)	—	-11.17 ± 9.17 % (SD)	-10.70%
Adams and Ollison (1997)	19～25 歳 男性 6 人、女性 6 人 非喫煙者	23 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.760 ± 1.224 (SD)	—	+0.20 ± 3.88 % (SD)	—
		27.8 ~ 42.4 L/min	0.12	4.689 ± 1.176 (SD)	—	-11.28 ± 10.49 % (SD)	-11.48%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	4.664 ± 1.169 (SD)	—	-9.35 ± 9.61 % (SD)	-9.55%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12 : 0.07~0.16	4.681 ± 1.164 (SD)	—	-10.13 ± 9.22 % (SD)	-10.33%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12 : 0.115~0.13	4.725 ± 1.172 (SD)	—	-7.79 ± 7.56 % (SD)	-7.99%

1  
2

1

2 表 9 健康な被験者を 6、6.5、7.6、8 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FEV<sub>1</sub>、FVC の変化率又は曝露前後の平均値 (曝露時間、曝露濃度順)

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

文献	被験者年齢・人数等	曝露時間、運動の概要、分 時換気量	平均曝露濃度：三角 波は濃度の変動範囲 (ppm)	曝露前後のFEV <sub>1</sub> 変化率又は、曝 露前後、曝露後の平均値	曝露前後のFVC変化率又は、曝露 前後、曝露後の平均値
Hazucha <i>et al.</i> (1992)	20～35 歳 男性 23 人 非喫煙者	8 時間 間欠運動（運動 30 分、休 憩 30 分） 40 L/min	0.12	平均値±SE 清浄空気： 曝露前：4.47±0.12 L 曝露後：4.44±0.13 L 定常濃度： 曝露前：4.43±0.12 L 曝露後：4.22±0.13 L	平均値±SE 清浄空気： 曝露前：5.62±0.13 L 曝露後：5.52±0.14 L 定常濃度： 曝露前：5.57±0.13 L 曝露後：5.37±0.15 L
			0.12 : 0～0.240	平均値±SE 三角波： 曝露前：4.45±0.14 L 曝露後：4.17±0.14 L	平均値±SE 三角波： 曝露前：5.57±0.14 L 曝露後：5.32±0.14 L
Adams (2006b)	20.8～28.7 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者 (Adams (2006a) と同じ被 験者)	8 時間 間欠運動（運動 30 分、休 憩 30 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	平均値±SD ろ過空気：2.39±2.84% 定常濃度：-5.74±8.15%	平均値±SD ろ過空気：-0.19±2.18% 定常濃度：-5.08±7.69%
			0.12 : 0～0.24	平均値±SD 三角波：-4.34±7.66%	平均値±SD 三角波：-3.49±6.63%

1

2

### 1 1.1.1.1.1.3 定常濃度曝露

2 6.6 時間の実験プロトコルを採用し、定常濃度曝露を行った研究で調査された曝露濃度は  
3 0.04~0.12 ppm である。0.04 ppm を定常濃度で 6.6 時間曝露した研究は Adams (2002) であり、  
4 0.06 ppm を定常濃度で 6.6 時間曝露した研究は、Kim *et al.* (2011) 、Adams (2006a) である。  
5 Adams (2002) は、6.6 時間の 0.04 ppm 定常濃度曝露では呼吸機能や呼吸器症状に影響はみら  
6 れなかったと報告している。Kim *et al.* (2011) は、6.6 時間の 0.06 ppm 定常濃度曝露で FEV<sub>1</sub>  
7 の低下がみられたと報告しているが、Adams (2006a) は、0.06 ppm 定常濃度曝露では、ろ過  
8 空気曝露との差はみられなかったと報告している。なお、Adams (2006a) の結果について統  
9 計手法を変更し、再解析を行った Brown *et al.* (2008) は低下がみられたと報告している。

10 これら研究の内容を以下に概説する。

11 Adams (2002) は、平均 22.4 歳の健康な非喫煙者 30 人 (男性 15 人、女性 15 人) を対象に、  
12 ろ過空気と 0.12 ppm O<sub>3</sub> をチャンバー曝露、0.04 ppm、0.08 ppm、0.12 ppm の O<sub>3</sub> をフェイス  
13 マスクを用い曝露した。曝露時間は 6.6 時間であり、体表面積当たりの分時換気量を ~20  
14 L/min/m<sup>2</sup> とする間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) を行いながら曝露した。  
15 その結果、0.08 ppm、0.12 ppm O<sub>3</sub> 曝露では、FVC、FEV<sub>1</sub> の低下、自覚呼吸器症状 (喉の違  
16 和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) の重症度をスコア化した総症状スコアの増加がみられ  
17 たが、0.04 ppm O<sub>3</sub> 曝露では、影響はみられなかったと報告している (0.04 ppm O<sub>3</sub> 曝露によ  
18 る FEV<sub>1</sub> の変化率±SD は、+1.15±4.20%)。0.12 ppm O<sub>3</sub> 曝露による FVC、FEV<sub>1</sub> の低下や総症  
19 状スコアの増加は 0.08 ppm O<sub>3</sub> 曝露による変化よりも大きかったと報告している (0.08 ppm  
20 O<sub>3</sub> 曝露による FEV<sub>1</sub> の低下率±SD は、-3.96±7.50 %)。0.8 ppm O<sub>3</sub> 曝露では FEV<sub>1</sub> の低下は曝  
21 露 5 時間目、総症状スコアの増加は曝露 6 時間目まで差はみられなかったのに対し、0.12  
22 ppm O<sub>3</sub> 曝露では FEV<sub>1</sub> の低下と総症状スコアの増加が曝露 3 時間目から出現したと報告し  
23 ている。

24 Kim *et al.* (2011) は、19~35 歳の健康者 59 人 (男性 27 人、女性 32 人、過去 2 年間の喫  
25 煙歴なし) を対象に、清浄空気、0.06 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、体表面積当たりの分時換気量  
26 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) を行いながら曝露した。  
27 その結果、FEV<sub>1</sub> の平均変化量±標準誤差は、清浄空気曝露群-0.002 ± 0.46%、O<sub>3</sub> 曝露群-1.71  
28 ± 0.50% であり、FVC は、清浄空気曝露群-2.32 ± 0.41%、O<sub>3</sub> 曝露群-1.13 ± 0.34% であった。  
29 被験者が咳、深吸気時の痛み、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  
30 点数を合計した症状スコアについては、O<sub>3</sub> 曝露と清浄空気曝露との間に差はみられなかつ  
31 た。

32 Adams (2006a) は、健康な非喫煙者 30 人 (平均 23.5 歳の男性 15 人、平均 22.8 歳の女性 15  
33 人) を対象として、ろ過空気、0.06、0.08 ppm の O<sub>3</sub> の定常濃度曝露を 6.6 時間、体表面積当  
34 当たりの分時換気量を 20 L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動条件下 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩  
35 35 分) で曝露した結果、曝露前後の FEV<sub>1</sub> の減少率を比較すると、0.06 ppm 定常濃度曝露  
36 (平均±SD で-1.51±4.24%) ではろ過空気曝露 (+1.35±2.98%) との差はみられなかった  
37 が、0.08 ppm O<sub>3</sub> 曝露では、ろ過空気や他の曝露濃度と比較して、減少率は大きかった (-4.72



1 ±8.65%) と報告している。O<sub>3</sub> 曝露による呼吸器症状への影響に関しては、自覚呼吸器症状  
2 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) の重症度をスコア化した総症状スコアは、0.06  
3 ppm の定常濃度曝露ではいずれの時点においても増加には至らなかったが、0.08 ppm の定  
4 常濃度曝露では曝露 5.6 時間目から増加が確認されたと報告している。

5 しかし、Brown *et al.* (2008)は、前述の Adams (2006a)の 0.06 ppm 定常濃度の O<sub>3</sub> への 6.6 時  
6 間曝露によって得られた FEV<sub>1</sub> のデータセットについて、O<sub>3</sub> 曝露前後の変化率からろ過空気  
7 曝露前後の変化率を差し引き、符号検定 (ノンパラメトリック法)、ウィルコクソンの符号  
8 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、Adams (2006a)<sup>2</sup>で  
9 は、ろ過空気曝露と比べて差はないとした 0.06 ppm の O<sub>3</sub> 曝露の FEV<sub>1</sub> への影響は、軽度  
10 (0.06 ppm O<sub>3</sub> 曝露前後の変化率からろ過空気曝露前後の変化率を差し引いた平均値±標準  
11 誤差で-2.85±0.78%) ではあるが、いずれの検定でも 0.06 ppm O<sub>3</sub> 曝露はろ過空気曝露に対  
12 し FEV<sub>1</sub> を低下させると解釈した。Brown *et al.* (2008)はまた、被験者 30 人のうち 2 人には  
13 10%を超える FEV<sub>1</sub> の低下がみられたことから、0.06 ppm 濃度の O<sub>3</sub> 曝露による呼吸器系  
14 への影響は無視し得ないと報告している。

#### 16 1.1.1.1.1.4 三角波濃度曝露

17 6.6 時間の実験プロトコルを採用し、三角波曝露を行った研究で調査された曝露濃度 (6.6  
18 時間の平均濃度) は 0.04~0.12 ppm である。平均 0.04 ppm を三角波曝露で 6.6 時間曝露し  
19 た研究は Adams (2006a)であり、0.06 ppm を三角波曝露で 6.6 時間曝露した研究は Schelegle  
20 *et al.* (2009) と Adams (2006a)である。Schelegle *et al.* (2009)は、平均 0.072 ppm、Adams (2006a)  
21 は平均 0.080 ppm の曝露で FEV<sub>1</sub> の低下や呼吸器症状の増加を報告している。

22 6~8 時間の定常濃度曝露と三角波曝露を実施し、FEV<sub>1</sub> の変化を比較した研究を表 10 に  
23 示す。Hazucha *et al.* (1992)、Adams (2003a) 、Adams (2006a) 、Adams (2006b) は、定常濃度  
24 曝露と三角波曝露について、6~8 時間の曝露時間の平均曝露濃度が同じならば、曝露終了  
25 時の FEV<sub>1</sub> の低下は、定常濃度曝露と三角波曝露で差はないものの、曝露中の変化を時系列  
26 で追うと、三角波曝露では曝露中ほどの高濃度での曝露の後に定常濃度曝露と比べて強い  
27 低下が一時的にみられたと報告している。

28 これら研究の内容を以下に概説する。

29 Adams (2006a) は、健康な非喫煙者 30 人 (平均 23.5 歳の男性 15 人、平均 22.8 歳の女性  
30 15 人) を対象として (1) ろ過空気、(2) 0.08 ppm O<sub>3</sub> 定常濃度曝露、(3) 0.08 ppm O<sub>3</sub> 三角  
31 波曝露 (1 時間ごとに 0.03、0.07、0.10、0.15、0.08、0.05 ppm に変化)、(4) 0.06 ppm O<sub>3</sub> 定  
32 常濃度曝露、(5) 0.06 ppm O<sub>3</sub> 三角波曝露 (1 時間ごとに 0.04 、0.07、0.09、0.07、0.05、0.04  
33 ppm に変化)、(6) 0.04 ppm O<sub>3</sub> 三角波曝露 (1 時間ごとに 0.03、0.04、0.05、0.05、0.04、0.03  
34 ppm に変化) を 6.6 時間、体表面積当たりの分時換気量 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下 (運

<sup>2</sup> Adams (2006a)では、0.06 ppm 定常濃度の O<sub>3</sub> への 6.6 時間曝露を含む 6 つのプロトコルの FEV<sub>1</sub> の低下値について ANOVA を行い、その後の検定についてはプロトコルの全組み合わせ (15 通り) に対して Scheffe の方法による多重性を考慮した検定を行った。

1 動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) で曝露した。その結果、曝露前後の FEV<sub>1</sub> の減少率  
2 を比較すると、0.04 ppm 三角波曝露 (+1.17±2.97%)、0.06 ppm 三角波曝露 (-1.43±5.95%) で  
3 は FEV<sub>1</sub> の減少率についてろ過空気曝露 (+1.35±2.98%) と差はみられなかった。曝露終了時  
4 の FEV<sub>1</sub> 減少率がろ過空気と比較して大きかった 0.08 ppm O<sub>3</sub> 曝露では、曝露終了時の FEV<sub>1</sub>  
5 の減少率は、定常濃度曝露 (平均値±SD: -4.72±8.65%) と三角波曝露 (-5.65±8.08%) で  
6 差はみられなかったが、三角波曝露では 4.6 時間目から FEV<sub>1</sub> の低下がみられ、定常濃度曝  
7 露では 6.6 時間になるまで FEV<sub>1</sub> の低下は観察されなかった。呼吸器症状 (喉の違和感、咳、  
8 息切れ、深吸気時の痛み) の重症度をスコア化した総症状スコアについて、0.04 ppm、0.06  
9 ppm の O<sub>3</sub> 曝露では、曝露終了時の総症状スコアは、ろ過空気曝露と差はなかった。0.08 ppm  
10 の O<sub>3</sub> 曝露では、定常曝露では 5.6 時間目から、三角波曝露では 4.6 時間目から総症状スコ  
11 アの増加が確認され、さらに 4.6 時間目、5.6 時間目の 0.08 ppm 三角波曝露の総症状スコア  
12 は、同時点の定常曝露よりも大きかったが、6.6 時間目には三角波曝露と定常曝露の間で総  
13 症状スコアに差はなくなった。

14 Schelegle *et al.* (2009) は、18~25 歳の健康な非喫煙者 31 人 (男性 15 人、女性 16 人) を  
15 対象に、ろ過空気曝露あるいは O<sub>3</sub> の三角波曝露を 6.6 時間曝露した。O<sub>3</sub> の平均曝露濃度と  
16 濃度変動範囲は 0.063 ppm (0.043~0.091 ppm)、0.072 ppm (0.052~0.092 ppm)、0.081 ppm  
17 (0.033~0.147 ppm)、0.088 ppm (0.042~0.119 ppm) であり、曝露中は体表面積当たりの  
18 分時換気量を 20 L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) を行っ  
19 た。その結果、平均濃度 0.072 ppm の三角波曝露では曝露開始 6.6 時間後に FEV<sub>1</sub> が低下し、  
20 平均濃度 0.081 ppm 以上では曝露開始 4.6 時間後から曝露終了 1 時間後にかけて、ろ過空気  
21 曝露と比べて FEV<sub>1</sub> が濃度依存的に低下した。呼吸器症状スコア (喉の違和感、咳、息切れ、  
22 深吸気時の痛み) の重症度を被験者自身が 0 から 40 のスケールで評価したもの) も平均濃度  
23 0.072 ppm 以上の曝露濃度で上昇がみられた。一方、平均濃度 0.063 ppm 曝露時の FEV<sub>1</sub> 低下  
24 や呼吸器症状スコアはろ過空気曝露時と比べて差はなかった。曝露前後の FEV<sub>1</sub> (平均値±標  
25 準誤差) の変化率は、ろ過空気:+0.80±0.90%、0.063 ppm: -2.72±1.48%、0.072 ppm: -5.34±1.42%、  
26 0.081 ppm: -7.02±1.60%、0.088 ppm: -11.42±2.20%であった。

27 Hazucha *et al.* (1992)は、20~35 歳の健康な非喫煙者の男性 23 人に対し、清浄空気曝露と  
28 O<sub>3</sub> の定常濃度曝露、三角波曝露を行った。曝露時間は 8 時間であり、O<sub>3</sub> 曝露濃度としては、  
29 定常濃度曝露では 0.12 ppm で一定とし、三角波曝露では最初の 4 時間で 0.00 ppm から 0.24  
30 ppm まで上げ、次の 4 時間で 0.00 ppm まで下げ、平均濃度が 0.12 ppm になるようにした。  
31 曝露中、分時換気量 40 L/min の間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) を行った。その結果、  
32 O<sub>3</sub> 曝露に対する呼吸機能 (FVC 及び FEV<sub>1</sub>) の反応パターンに差がみられた。例えば FEV<sub>1</sub>  
33 を比較すると、清浄空気-O<sub>3</sub> 定常濃度曝露、清浄空気-O<sub>3</sub> 三角波曝露、O<sub>3</sub> 定常濃度曝露-O<sub>3</sub>  
34 O<sub>3</sub> 三角波曝露に差がみられた。O<sub>3</sub> 定常濃度曝露では、曝露 4~5 時間目で FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-</sub>  
35 75%の減少がみられた。しかし、O<sub>3</sub> 三角波曝露では、O<sub>3</sub> 濃度の最大値は曝露 4 時間目であつ  
36 たにも関わらず、FEV<sub>1</sub>%の最大減少 (-10.2%) は曝露 6 時間目にみられた。曝露量の移動平  
37 均 (ppm×L×h<sup>-1</sup>) を計算したところ、FEV<sub>1</sub> の反応パターンと類似しており、FEV<sub>1</sub>%変化量は

1 4時間の累積移動平均と最も良い相関 ( $R^2 = 0.920$ ) がみられた。

2 Adams (2003a) は、18.3~25.0歳の健康な非喫煙者30人(男性15人、女性15人)を対象  
3 に、ろ過空気とO<sub>3</sub>の定常濃度曝露、三角波曝露を行った。曝露時間は6.6時間であり、O<sub>3</sub>  
4 曝露濃度としては、定常濃度曝露ではO<sub>3</sub>濃度を0.08 ppmで一定とし、三角波曝露ではO<sub>3</sub>  
5 濃度を1時間ごとに0.03、0.07、0.10、0.15、0.08、0.05 ppmと変動させて、平均濃度が0.08  
6 ppmになるようにした。曝露中、体表面積当たりの分時換気量が20 L/min/m<sup>2</sup>を超えないよ  
7 うにした間欠運動(運動50分、休憩10分、昼食休憩35分)を行った。その結果、曝露終  
8 了直後は、呼吸機能(FEV<sub>1</sub>、FVC)の低下や自覚呼吸器症状(喉の違和感、咳、息切れ、深  
9 吸気時の痛み)の重症度をスコア化した指標の増加は定常濃度曝露と三角波曝露で差はみ  
10 られなかったが、三角波曝露ではFEV<sub>1</sub>の低下と総症状スコアの増加が曝露4時間目から出  
11 現したのに対し、定常濃度曝露ではFEV<sub>1</sub>の低下は6時間目、総症状スコアの増加は5時間  
12 目まで変化がみられなかった。

13 Adams (2006b) は、20.8~28.7歳の健康な非喫煙者30人(男性15人、女性15人。Adams  
14 (2006a)と同じ被験者)を対象に(1)ろ過空気、(2)0.12 ppm O<sub>3</sub>定常濃度曝露、(3)三角  
15 波曝露でO<sub>3</sub>濃度を0.00 ppmから0.24 ppmに上昇させ、再び0.00 ppmに戻して平均0.12  
16 ppmとする曝露を行った。曝露時間は8時間であり、体表面積当たりの分時換気量20  
17 L/min/m<sup>2</sup>の間欠運動(運動30分、休憩30分)を行った。その結果、0.12 ppm O<sub>3</sub>定常濃度  
18 曝露では、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FEV<sub>1</sub>の平均  
19 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FEV<sub>1</sub>の平均値は回復して  
20 いた。三角波曝露でも後半4時間において、30分ごとのFEV<sub>1</sub>平均値の低下幅は拡大し、30  
21 分休憩後の測定では、若干回復した。

表 10 6～8 時間の定常濃度と三角波曝露を比較し、FEV<sub>1</sub> への影響を調査した研究（平均曝露濃度順に記載）

文献	被験者	曝露時間、運動条件、分時換気量	変動	平均濃度：三角波の濃度変動範囲 (ppm)	定常濃度曝露と三角波曝露の比較結果
Adams (2006a)	平均 23.5、22.8 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	定常濃度	0.06 0.08	0.06 ppm ではろ過空気曝露との差はみられなかった。0.08 ppm では 6.6 時間目（平均値±SD：-4.72±8.65%）まで FEV <sub>1</sub> の低下は観察されなかった。
			三角波	0.06：0.04～0.09 0.08：0.03～0.15	0.06 ppm ではろ過空気曝露との差はみられなかった。0.08 ppm では 4.6 時間目以降から FEV <sub>1</sub> の低下がみられたが、6.6 時間目の FEV <sub>1</sub> の低下（平均値±SD：-5.65±8.08%）は定常濃度曝露（平均値±SD：-4.72±8.65%）と差はみられなかった。
Adams (2003a)	18.3～25 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） ～20 L/min/m <sup>2</sup>	定常濃度	0.08	FEV <sub>1</sub> の低下は、曝露 6 時間目までみられなかった。（平均値±SD：チャンバー法-3.51±7.43%、フェイスマスク法-3.64±7.80%）
			三角波	0.08：0.03～0.15	FEV <sub>1</sub> の低下は、曝露 4 時間目から出現し、曝露 4 時間目から曝露 6 時間目（平均値±SD：チャンバー法-3.12±6.08%、フェイスマスク法-2.95±5.58%）の間に差はみられなかった。
Hazucha et al. (1992)	20～35 歳 男性 23 人 非喫煙者	8 時間 間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 40 L/min	定常濃度	0.12	FEV <sub>1</sub> は 5 時間目までに最大 5%低下し、その後同じレベルのままであった。
			三角波	0.12：0～0.24	1～3 時間目までの FEV <sub>1</sub> の低下はわずかであったが、4～6 時間目にかけて FEV <sub>1</sub> は急激に低下し、6 時間目に FEV <sub>1</sub> の最大低下（-10.2%）がみられた。その後、7～8 時間目には FEV <sub>1</sub> は回復し、8 時間目の FEV <sub>1</sub> 低下は-6.3%であった。
Adams and Ollison (1997)	19～25 歳 男性 6 人、女性 6 人 非喫煙者	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	定常濃度	0.12	三角波曝露、定常濃度曝露で影響に差はみられなかった。
			三角波	0.12：0.07～0.16 0.12：0.115～0.13	
Adams (2006b)	20.8～28.7 歳 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	8 時間 間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	定常濃度	0.12	FEV <sub>1</sub> は 3 時間目からろ過空気と比べて低下し、8 時間目（-5.74%）まで低下し続けた。
			三角波	0.12：0～0.24	FEV <sub>1</sub> は 4 時間目からろ過空気と比べて低下し、5.5 時間目に FEV <sub>1</sub> の最大低下（-7.88%）がみられた。FEV <sub>1</sub> は、5～7 時間目は定常濃度曝露より低かったが、8 時間目（-4.34%）には定常濃度曝露（-5.74%）との差はなくなった。

1

### 2 1.1.1.1.3. 影響持続時間

3 O<sub>3</sub> への曝露により生じた呼吸機能変化及び症状の持続時間について調査した研究として  
4 は、Folinsbee and Hazucha (1989)、Schelegle *et al.* (1991)、Folinsbee and Hazucha (2000)等があ  
5 り、その影響は曝露終了後から減衰し、6~48 時間程度で消失する傾向がみられている。こ  
6 れら研究の内容を以下に概説する。

7 Folinsbee and Hazucha (1989)は、19~28 歳の健康な女性 19 人（喫煙歴記載なし）につい  
8 て、ろ過空気、0.35 ppm O<sub>3</sub> を 65 分曝露し、曝露中、分時換気量 40.3±6.9 L/min (35~45  
9 L/min) の運動 30 分を 2 回とその間に呼吸機能測定 5 分を行った。呼吸機能はベースライ  
10 ンと比較し、曝露終了直後に FVC が-14%、FEV<sub>1</sub> が-21%、FEF<sub>25-75%</sub>が-31%、MVV が-17%  
11 の変化があり、曝露終了 18 時間後においても FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>はそれぞれ 2%、4%、  
12 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  
13 差はみられなくなった。18 人中 11 人でろ過空気曝露と比較して O<sub>3</sub> 曝露中の呼吸数の増  
14 加、V<sub>T</sub> 低下がみられ、4 人で変化がなかった。

15 Schelegle *et al.* (1991)は、O<sub>3</sub> 曝露に対する感受性（FEV<sub>1</sub> の低下率を指標）が異なる健康者  
16 5 人（年齢、喫煙状況に関する記載なし）を対象に 0.35 ppm の O<sub>3</sub> を 1 時間、分時換気量 60  
17 L/min の連続運動下で曝露し、曝露後 1 時間以内、6 時間後、24 時間後に呼吸機能、症状ス  
18 コア（咳、深吸気時の胸の不快感、喉の違和感、息切れ、全体的な症状評価を被験者自身が  
19 0 から 40 のスケールで評価したもの）等を測定した。その結果、O<sub>3</sub> 曝露直後の FVC、FEV<sub>1</sub>  
20 は、ろ過空気曝露と比較し低下し（平均値±SD として、FVC : O<sub>3</sub> -12.0±13.1%、ろ過空気  
21 2.7±2.3%。FEV<sub>1</sub> : O<sub>3</sub> -12.8±10.3%、ろ過空気 4.3±1.8%）、曝露 6、24 時間後には曝露直後よ  
22 り低下（FVC 6、24 時間後 : 0.4±3.2%、-1.4±1.55%。FEV<sub>1</sub> : -1.1±2.1%、-1.7±2.5）し、ろ過  
23 空気との比較では差はみられなかった。S<sub>Raw</sub>（特異的気道抵抗）も O<sub>3</sub> 曝露直後には、ろ過  
24 空気と比較し上昇（O<sub>3</sub>:68.6±51.2%、ろ過空気 : 13.6±18.6%）し、6 時間後も上昇していたが  
25 （35.1±42.1%）ろ過空気との差はなく、24 時間後には低下していた（-35.2±18.2%）。症状ス  
26 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。

27 Folinsbee and Hazucha (2000)は、平均 22.1 歳の健康な非喫煙者の女性 19 人を対象に、ろ  
28 過空気、0.35 ppm の O<sub>3</sub> を 75 分間、分時換気量 40 L/min の間欠運動条件下（運動 30 分、休  
29 憩 10 分）で曝露し、曝露直後、18 時間後、42 時間後に呼吸機能等を測定した。その結果、  
30 O<sub>3</sub> 曝露終了直後に FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>、PEF は減少し（O<sub>3</sub> 曝露前後の平均低下率はそれ  
31 ぞれ 13.2%、19.9%、29.9%、22.8%）、Raw は増加した。O<sub>3</sub> 曝露による FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-</sub>  
32 <sub>75%</sub>、PEF、Raw への影響は曝露終了 18 時間後にも残存したが、O<sub>3</sub> 曝露終了 42 時間後まで  
33 影響が残存した指標はなかった。FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub>、PEF、Raw の平均値±SD は O<sub>3</sub> 曝  
34 露前 3.94±0.15 L、3.21±0.12 L、2.04±0.17 L、7.31±0.34 L/s、1.48±0.11 cm H<sub>2</sub>O/L/s、O<sub>3</sub> 曝  
35 露直後 3.42±0.17 L、2.57±0.15 L、1.43±0.12 L、5.64±0.45 L/s、1.73±0.14 cm H<sub>2</sub>O/L/s、O<sub>3</sub>  
36 曝露 18 時間後 3.85±0.15 L、3.05±0.12 L、1.86±0.17 L、6.92±0.32 L/s、1.84±0.16 cm H<sub>2</sub>O/L/s、  
37 O<sub>3</sub> 曝露 48 時間後 3.87±0.15 L、3.12±0.12 L、1.96±0.17 L、7.07±0.32 L/s、1.63±0.14 cm

1 H<sub>2</sub>O/L/s であり、ろ過空気曝露前 3.89±0.16 L、3.18±0.12 L、2.05±0.15 L、7.05±0.35 L/s、  
2 1.58±0.16 cm H<sub>2</sub>O/L/s、ろ過空気曝露直後 3.90±0.16 L、3.18±0.14 L、2.03±0.16 L、6.98±  
3 0.36 L/s、1.53±0.14 cm H<sub>2</sub>O/L/s、ろ過空気曝露 18 時間後 3.93±0.16 L、3.19±0.13 L、2.02±  
4 0.16 L、7.21±0.29 L/s、1.72±0.18 cm H<sub>2</sub>O/L/s、ろ過空気曝露 42 時間後 3.88±0.15 L、3.13±  
5 0.12 L、1.96±0.16 L、7.11±0.30 L/s、1.63±0.15 cm H<sub>2</sub>O/L/s であった。

#### 6 7 1.1.1.2. 反応の再現性と個人差

8 O<sub>3</sub> に対する反応性は個人差が大きいことが報告されている (Kagawa (1984)、McDonnell *et al.*  
9 (1985b)、Weinmann *et al.* (1995a)、Hazucha *et al.* (2003)等)。個人差の要因については、呼  
10 吸機能の決定要因・修飾要因の影響に関する検討を数理モデルによって行い評価した  
11 McDonnell *et al.* (1993)があり、年齢が予測因子として検討されている (1.1.1.5.1 参照)。

12 この呼吸機能・自覚症状に関する反応性の個人差の再現性については、McDonnell *et al.*  
13 (1985b)、Hazucha *et al.* (2003)等が調査しており、それらの研究の中では、一定の再現性がみ  
14 られている。McDonnell *et al.* (1985b)と Hazucha *et al.* (2003)の内容を以下に概説する。

15 McDonnell *et al.* (1985b)は、18~30 歳の健康な 3 年以内の喫煙のない男性 32 人を対象と  
16 し、0.12、0.18、0.24、0.30、0.40 ppm のうち 1 濃度の O<sub>3</sub> を 2 時間、体表面積当たりの分時  
17 換気量 35 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩 15 分) で曝露する実験を平均 88 日  
18 の間隔をあけ、2 回ないし 3 回実施した。個人における結果の再現性を評価した結果、O<sub>3</sub> 曝  
19 露後の FVC、FEV<sub>1</sub>、FEF<sub>25-75%</sub> のベースラインからの低下率は、0.18 ppm 以上の濃度につい  
20 て 10 ヶ月間にわたり再現性が高く、O<sub>3</sub> によって生じる影響の大きさが被験者間で変動する  
21 のは、被験者固有の O<sub>3</sub> に対する反応性の違いによるものであるとした。

22 Hazucha *et al.* (2003)は、18~60 歳の健康な非喫煙者の男女 47 人を対象に、0.42 ppm の O<sub>3</sub>  
23 を 1.5 時間、体表面積当たりの分時換気量 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下 (運動 20 分、休憩  
24 10 分) で曝露した後、1 週間~25 か月の間隔を空けて、0.4 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、体表面積  
25 あたりの換気量 17.5 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩 15 分) で曝露する再実  
26 験を 2 回実施した。その結果、3 回の O<sub>3</sub> 曝露実験における FEV<sub>1</sub> の低下はほぼ一貫してい  
27 た。

#### 28 29 1.1.1.3. 反復曝露の影響

30 繰り返しの O<sub>3</sub> 曝露が呼吸機能や自覚症状等に及ぼす影響について調査した研究としては、  
31 O<sub>3</sub> が比較的高濃度となる地域の住民を対象に O<sub>3</sub> を曝露した実験や、実験室で O<sub>3</sub> を連日曝  
32 露しその影響を評価した研究 (反復曝露研究) がある。

##### 33 34 1.1.1.3.1. 高濃度地域在住者への影響

35 O<sub>3</sub> が比較的高濃度となる地域の住民を対象に O<sub>3</sub> を曝露し、環境大気中の慢性的な O<sub>3</sub> 曝  
36 露が被験者の O<sub>3</sub> 曝露に対する感受性に与える影響を調査した実験としては、Hackney *et al.*  
37 *et al.* (1976)、Linn *et al.* (1988)、Hackney *et al.* (1989)、Gong *et al.* (1998a)がある。これらの研究

1 では、米国ロサンゼルス地域の住民を対象としている。Hackney *et al.* (1976)は高濃度地域在  
2 住者には一部適応が生じている可能性があるとしたが、Gong *et al.* (1998a)は関係は見いだせ  
3 なかったと報告している。また、Linn *et al.* (1988)と Hackney *et al.* (1989)は大気中 O<sub>3</sub> 濃度の  
4 季節変化が及ぼす影響を調査している。これら研究の内容を以下に概説する。

5 Hackney *et al.* (1976)は、21～25 歳のロサンゼルス在住者の女性 6 人と非在住者 9 人（男  
6 性 2 人、女性 7 人）、（両グループとも喫煙者を含む）を対象に 0.40 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、間  
7 欠運動を行いながら曝露する実験を行った結果、高濃度地域である米国ロサンゼルスに在  
8 住者は、非在住者と比べ、O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能や症状の悪化が比較的にまれにくく、一  
9 部適応が生じている可能性があるとした。一方、Gong *et al.* (1998a)は、38～53 歳の健康な非  
10 喫煙者 45 人（男性 16 人、女性 29 人）を対象とし、清浄空気、0.4 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠  
11 運動条件下で曝露した結果、慢性的な O<sub>3</sub> 曝露のある非喫煙者において、O<sub>3</sub> の急性曝露に対  
12 する反応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  
13 るわけでもないようであり、関係は見いだせなかった。

14 Linn *et al.* (1988)は、18～39 歳の O<sub>3</sub> に対し強い反応を示す男女 8 人（反応者群）と反応の  
15 弱い男女 9 人（非反応者群）（いずれも喫煙状況に関する記載なし）を対象に、春、O<sub>3</sub> 濃度  
16 が高い時期が終わる秋、O<sub>3</sub> 濃度が低い冬、翌春に 0.18 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運動を行  
17 ながら曝露した。その結果、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  
18 の呼吸機能の反応は小さかったが、翌春には O<sub>3</sub> 曝露による反応性が回復し季節変動があっ  
19 た。一方、非反応者群では反応は小さかった。

20 また、Hackney *et al.* (1989)は、O<sub>3</sub> に対する FEV<sub>1</sub> の反応の大きい O<sub>3</sub> 反応群 16 人（平均年  
21 齢 26 歳）、反応の小さい非反応群 16 人（平均年齢 28 歳）（いずれも喫煙状況に関する記載  
22 なし）を対象とし、1986 年春（環境大気中 O<sub>3</sub> が高濃度になる前）、秋（高 O<sub>3</sub> 終盤期）、冬  
23 （低 O<sub>3</sub> 期）、1987 年春に、清浄空気曝露後、0.18 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運動条件下で曝露  
24 した。その結果、O<sub>3</sub> 反応群では季節による O<sub>3</sub> に対する反応の相違がみられ、1986 年春季と  
25 比較し秋季、冬季の O<sub>3</sub> 曝露に対する FEV<sub>1</sub> の変化は著しく小さく、1987 年春季には 1986 年  
26 春季と同様、大きな FEV<sub>1</sub> 低下がみられた。1987 年春季調査を行った 17 人の個人別 FEV<sub>1</sub> の  
27 変化は 1986 年春季の変化と強い相関があったが、秋季、冬季との相関は弱かった。一方、  
28 O<sub>3</sub> 非反応群では O<sub>3</sub> 曝露による FEV<sub>1</sub> 変化はいずれの季節においてもほとんどなかった。

#### 30 1.1.1.3.2. 反復曝露の影響

31 数日間にわたる O<sub>3</sub> の反復曝露による FEV<sub>1</sub> の変化を調査した研究について、各曝露日に  
32 おける曝露前後の FEV<sub>1</sub> の変化を表 11（1～4 時間曝露）、表 12（6.5～6.6 時間曝露）に整理  
33 した。

34 1～2 時間程度の O<sub>3</sub> 曝露を 2 日間行い、呼吸機能への影響を調査した研究としては、  
35 Folinsbee and Horvath (1986)、Brookes *et al.* (1989)、Schonfeld *et al.* (1989)、Madden *et al.* (2014)  
36 があり、3 日間以上の反復曝露を調査した研究としては、Hackney *et al.* (1977b)（被験者の喫  
37 煙状況に関する記載なし）、Folinsbee *et al.* (1980)、Horvath *et al.* (1981)、Linn *et al.* (1982b)、

1 Foxcroft and Adams (1986)、Frank *et al.* (2001)がある。これらの研究では、曝露 1 日目と比べ、  
2 曝露 2 日目にはより強い反応 (FEV<sub>1</sub> 等の呼吸機能のより大きな低下) がみられたが、曝露  
3 3 日目から 5 日目には呼吸機能の反応が減弱する傾向 (曝露に対する適応反応が生じた傾  
4 向) がみられたと報告している。

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

10 3~4 時間の O<sub>3</sub> 曝露を複数日間行い、呼吸機能や症状への影響を調査した研究としては、  
11 Farrell *et al.* (1979) (5 日間)、Kulle *et al.* (1982) (5 日間)、Christian *et al.* (1998) (4 日間)、が  
12 あるが、その結果は、2 時間以下の反復曝露と類似している。

13 6~6.6 時間の O<sub>3</sub> 曝露を 2 日間又は 5 日間行い、呼吸機能への影響を調査した研究として  
14 は、Horvath *et al.* (1991)、Linn *et al.* (1994)、Folinsbee *et al.* (1994)があるが、その傾向は前述  
15 のより短時間の反復曝露におけるものと異なり、曝露 2 日目には反応の軽減がみられたと  
16 報告している。

17 3~4 時間及び 6~6.6 時間の反復曝露を行った研究の内容を以下に概説する。

18 Farrell *et al.* (1979)は、健康な非喫煙者 14 人 (男性 10 人、女性 4 人。年齢記載なし。) を  
19 対象に 0.4 ppm O<sub>3</sub> を 3 時間/日で 5 日間曝露する反復曝露を行った。曝露開始から 1.5 時間  
20 後に、60 rpm、100W の負荷に設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を行っ  
21 た。その結果、FVC、FEV<sub>3</sub> は O<sub>3</sub> 曝露 1~3 日目、FEV<sub>1</sub> は O<sub>3</sub> 曝露 1~4 日目、SGaw (特異  
22 的気道コンダクタンス) は 1~2 日目は、ろ過空気曝露と比較して低下がみられたが、以降  
23 はみられなかった。また、症状も全ての被験者が O<sub>3</sub> 曝露 1、2 日目に胸部不快感、咳などを  
24 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告となった。

25 Kulle *et al.* (1982)は、21~47 歳の健康者な非喫煙者 24 人 (男性 13 人、女性 11 人) をろ  
26 過空気、0.4 ppm O<sub>3</sub> に 3 時間、分時換気量を安静時の約 4~5 倍に上昇させるよう、60 rpm、  
27 100 W の負荷に設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を曝露終了の 1 時間前  
28 に行う条件の曝露を行った。1 週目は 5 日間のろ過空気曝露、2 週目は 5 日間の O<sub>3</sub> 曝露と  
29 し、更に 3 週目に 1 回 O<sub>3</sub> を曝露した。1 週目の同じ曜日のろ過空気曝露後と比較した結果、  
30 FVC、FEV<sub>1</sub> は O<sub>3</sub> 曝露 1、2 日目には低下がみられたが、O<sub>3</sub> 曝露 3、4、5 日目には差はな  
31 くなった。3 週目の再曝露については、被験者のうち 11 人を最終曝露の 4 日後、13 人を最終  
32 曝露の 7 日後に O<sub>3</sub> 再曝露を実施したところ、最終曝露の 4 日後の再曝露による FVC、FEV<sub>1</sub>  
33 の低下はなかったが、7 日後の再曝露では FVC、FEV<sub>1</sub> とともに再び低下した。

34 Christian *et al.* (1998)は、23~37 歳の健康な非喫煙者 15 人 (男性 9 人、女性 6 人) を対象  
35 とし、0.2 ppm の O<sub>3</sub> を 4 時間曝露する単回曝露と 4 時間/日を 4 日間曝露する反復曝露を体  
36 表面積当たりの分時換気量 25 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下 (運動 30 分間、休憩 30 分間) で  
37 行った。その結果、単回 O<sub>3</sub> 曝露により惹起された呼吸機能の低下 (FEV<sub>1</sub>、FVC) 、sRaw の



1 増加は、4日間のO<sub>3</sub>反復曝露では軽減した。FEV<sub>1</sub>、FVCは曝露1～3日目は低下したが、  
2 曝露4日目の低下しなかった。SRawは曝露1～3日目に増加した。症状についても、曝露1  
3 ～2日目の下気道部の症状スコア（胸部不快感または胸部圧迫感、深い吸気時の胸痛、咳、  
4 痰または痰の生成、息切れ、喘鳴）は曝露3～4日目と比べ高かった。

5 Horvath *et al.* (1991)は、30～43歳の健康な非喫煙者の男女8人を対象とし、0.080 ppmの  
6 O<sub>3</sub>を6.6時間、分時換気量を35～38 L/minとした間欠運動条件下（運動50分、休憩10分  
7 間、昼食休憩30分）で2日間反復曝露した結果、O<sub>3</sub>曝露によって、曝露1日目はFVCと  
8 FEV<sub>3</sub>のみに変化がみられたが、曝露2日目では呼吸機能に変化はみられなかった。

9 Linn *et al.* (1994)は、22～41歳の健康な非喫煙者15人（男性8人、女性7人）と18～50  
10 歳の喘息患者30人（男性13人、女性17人）を対象とし、0.12 ppmのO<sub>3</sub>を6.5時間、分  
11 時換気量を29 L/minとした間欠運動条件下（運動50分、休憩10分間、昼食休憩30分）  
12 で2日間反復曝露した結果、曝露1日目は呼吸機能（FEV<sub>1</sub>）の低下がみられたが、曝露2  
13 日目の反応は曝露1日目と比べ減少した。

14 Folinsbee *et al.* (1994)は、平均25±4歳の健康な非喫煙者の男性17人を対象とし、0.12  
15 ppmのO<sub>3</sub>を6.6時間、分時換気量を39 L/minとした間欠運動条件下（運動50分間、休憩  
16 10分間、昼食休憩35分間）で5日間反復曝露した結果、曝露1日目に呼吸機能（FVCや  
17 FEV<sub>1</sub>）の低下と呼吸器症状（咳や深吸気時の痛み）の増加を認めたが、同2日目にはそれ  
18 らのパラメーターの改善を、3日目以降は消失を認めた。

19

表 11 1～4 時間の O<sub>3</sub> 反復曝露による FEV<sub>1</sub> の変化 (曝露時間、曝露濃度順)

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

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

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

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

1  
2

表 12 6.5時間又は6.6時間のO<sub>3</sub>反復曝露によるFEV<sub>1</sub>の変化（曝露時間、曝露濃度順）

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

3

1 前述のとおり、初回 O<sub>3</sub> 曝露からの再曝露により、呼吸機能の低減が初回曝露よりも大き  
2 くなることが報告されているが、この O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能反応の亢進は、2 回目の曝露  
3 までの間隔にも依存している。2 回目の曝露までの間隔が O<sub>3</sub> 曝露に対する反応性の亢進に  
4 与える影響を調査するため、Folinsbee and Horvath (1986)は 12、24、48、72 時間、Schonfeld  
5 *et al.* (1989)は 24、48、72、120 時間、Bedi *et al.* (1985)は 48 時間の間隔をあけた反復曝露実  
6 験を行った。その結果、反応の亢進は 12 時間でもみられ、間隔が 24 時間の時に反応性が最  
7 も高く、48 時間の間隔では反応性の亢進がみられたとする報告 (Bedi *et al.* (1985)) と反応  
8 が亢進する傾向はみられたとする報告 (Folinsbee and Horvath (1986)、Schonfeld *et al.* (1989))  
9 があり、間隔が 72 時間を超えると反応の亢進は起こらなかった。自覚症状については、  
10 Folinsbee and Horvath (1986)と Schonfeld *et al.* (1989)は、24 時間以内の再曝露では、初回の曝  
11 露よりも症状の増加や症状スコアの増加がみられたと報告しており、Bedi *et al.* (1985)は 48  
12 時間の間隔では、自覚症状の報告数は初回と 2 回目の O<sub>3</sub> 曝露で同程度であったと報告して  
13 いる。

14 この初回 O<sub>3</sub> 曝露からの再曝露による呼吸機能への反応の亢進について、Horvath *et al.*  
15 (1981)は、18~28 歳の健康な非喫煙者の男性 24 人にろ過空気、0.42 ppm O<sub>3</sub> を 5 日間連続で  
16 125 分間、換気量約 30L/min の間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩 15 分) で曝露した実験を  
17 行い、曝露 1 日目の FEV<sub>1</sub> 変化と適応までの日数との相関を分析した結果、O<sub>3</sub> の影響を受け  
18 やすい被験者ほど O<sub>3</sub> に適応するのに時間がかかると報告している。

19 O<sub>3</sub> への反復曝露による呼吸機能低下に対する適応の持続期間については、Horvath *et al.*  
20 (1981)、Kulle *et al.* (1982)、Linn *et al.* (1982b)が調査している。これらの研究では、O<sub>3</sub> への反  
21 復曝露を行った後、4 日から約 3 週間の期間を空けて O<sub>3</sub> を再度曝露し、その影響を調査し  
22 た。その結果、4 日又は 5 日間の反復曝露でみられた、O<sub>3</sub> による呼吸機能の低下への適応  
23 は、反復曝露の最終日から 1 週間未満 (Linn *et al.* (1982b)、Kulle *et al.* (1982))、あるいは 2  
24 週間未満 (Horvath *et al.* (1981)) しか維持されなかった。

25 初回の O<sub>3</sub> 曝露濃度がその後の別の O<sub>3</sub> 濃度での曝露に対する反応に影響を及ぼすか調査  
26 した研究としては、Gliner *et al.* (1983)と Brookes *et al.* (1989)がある。、Gliner *et al.* (1983)と  
27 Brookes *et al.* (1989)の内容を以下に概説する。

28 Gliner *et al.* (1983)は、18~31 歳の健康な非喫煙者 21 人 (男性 8 人、女性 13 人。4 人は 1  
29 年以内の喫煙なし) を対象に 0.20 ppm O<sub>3</sub> を 125 分間/日、間欠運動条件下 (運動 15 分間、  
30 休憩 15 分、分時換気量は男性約 30 L/min、女性約 18 L/min) で 3 日間反復曝露し、その翌  
31 日に 0.42 ppm または 0.50 ppm の O<sub>3</sub> を 125 分間、間欠運動条件下で曝露する実験を行った。  
32 その結果、低濃度 (0.20ppm) O<sub>3</sub> の反復曝露は、その後の高濃度 (0.42 ppm あるいは 0.50  
33 ppm) O<sub>3</sub> 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。

34 一方、Brookes *et al.* (1989)は、19~34 歳の有酸素トレーニングを受けた非喫煙者の男性 15  
35 人を対象とし、初日に高濃度 (0.35 ppm) O<sub>3</sub>、2 日目に低濃度 (0.20 ppm) O<sub>3</sub> を 1 時間、分  
36 時換気量 60 L/min の運動条件下で曝露し、同じ濃度を 2 日間曝露した場合との違いについ  
37 て調査した。その結果、高濃度 (0.35 ppm) の O<sub>3</sub> 曝露は、その後の高濃度 (0.35 ppm) ある

1 いは低濃度 (0.20 ppm) での O<sub>3</sub> 再曝露に対する反応性の増強を引き起こすことが示された。

2 O<sub>3</sub> の反復曝露が細気道機能に及ぼす影響を調査した研究としては、Frank *et al.* (2001)が  
3 ある。Frank *et al.* (2001)は、25~31 歳の健康な非喫煙者 8 人 (男性 5 人、女性 3 人) を対  
4 象とし、0.25 ppm O<sub>3</sub> を 130 分間/日で 4 日間曝露する反復曝露を行った。曝露中、運動時  
5 の分時換気量が FVC の 8 倍になるよう間欠運動を行った。その結果、FEF<sub>25-75%</sub>、 $\dot{V}_{max50}$ 、  
6  $\dot{V}_{max75}$  から算出した細気道機能の指標である SAWgrp は、O<sub>3</sub> 曝露前後の低下幅は曝露 1  
7 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、O<sub>3</sub> 曝露による影響は 2 日  
8 目以降も持続し、各日の曝露前の SAWgrp は低下していた。なお 4 日間の O<sub>3</sub> 曝露終了 24  
9 時間後の末梢気道抵抗は O<sub>3</sub> の反復曝露による影響を受けなかった。

10 高齢者を対象とした O<sub>3</sub> の反復曝露研究としては、Bedi *et al.* (1989)があり、若い被験者を  
11 対象とした知見と異なり第 2 日目の反応増大は示されていない。(1.1.1.5.1 の表 14 参照)

#### 13 1.1.1.4. O<sub>3</sub> 取り込み効率と肺の換気分布への影響

##### 14 1.1.1.4.1. 取り込み効率、呼吸パターン

15 ヒトが吸入する O<sub>3</sub> 量は濃度 (C)、分時換気量 ( $\dot{V}_E$ )、曝露時間 (時間) に依存するが、そ  
16 の吸入した O<sub>3</sub> 量のうち、呼吸器の対象領域に到達する O<sub>3</sub> 量を把握する研究がある。これら  
17 の研究では、吸気中 O<sub>3</sub> が、どの程度除去されたのか、つまり取り込まれたのかを調査して  
18 いる。そして、特定領域で吸収された O<sub>3</sub> を、特定領域に到達した O<sub>3</sub> の総量に対する割合と  
19 して取り込み効率が求められる。

20 O<sub>3</sub> の取り込み効率と O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能低下との関係を調査した研究としては、  
21 Adams *et al.* (1981)、Gerrity *et al.* (1994)、Ultman *et al.* (2004)、Reeser *et al.* (2005)、Taylor *et al.*  
22 (2006)がある (表 13)。Adams *et al.* (1981)は、呼吸機能、呼吸数、分時換気量の変化率への  
23 影響は O<sub>3</sub> 濃度、分時換気量、曝露時間の順に大きいとしており、Gerrity *et al.* (1994)は O<sub>3</sub> へ  
24 の呼吸機能反応の個人間変動は、主に分時換気量 ( $\dot{V}_E$ ) により決定され、O<sub>3</sub> 用量は一部関  
25 係すると報告している。Ultman *et al.* (2004)、Reeser *et al.* (2005)、Taylor *et al.* (2006)は、O<sub>3</sub> の  
26 取り込み効率の違いや肺の構造・機能の違いによって、O<sub>3</sub> 曝露による影響に差異が生じる  
27 か検討した結果、呼吸パターンと肺の解剖学的構造の違いが O<sub>3</sub> の取り込み効率の個人差を  
28 生じさせていたと報告している。

29 Schelegle *et al.* (2007)は、O<sub>3</sub> 曝露が呼吸パターンに及ぼす影響について調査している。ま  
30 た、Sawyer *et al.* (2007)は運動が鼻からの O<sub>3</sub> 吸入量に及ぼす影響を調査している。

##### 32 1.1.1.4.2. 肺の換気分布への影響

33 O<sub>3</sub> の肺の換気分布への影響を調査した研究としては、Keefe *et al.* (1991)、Foster *et al.* (1993)、  
34 Foster *et al.* (1997)があり、O<sub>3</sub> 曝露による影響を報告している (表 13)。

表 13 O<sub>3</sub>の肺への取り込み効率と肺の換気分布への影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間、運動順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概 要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
取り込み効率					
Adams <i>et al.</i> (1981)	健康者 非喫煙者	22~46 歳 男性 8 人 日常的に有酸素トレーニングを行っている白人	30~80 分 連続運動 33 L/min、66 L/min	0 0.20 0.30 0.40	O <sub>3</sub> 濃度と曝露時間、換気量の積である O <sub>3</sub> の影響量 (effective dose, ED) に基づき 5 群 (平均 0、400、580、800、1120 ppm・L) に分けると、O <sub>3</sub> 曝露による呼吸機能 (RV、FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、MMFR、TLC)、呼吸数および V <sub>T</sub> それぞれの変化率に群間の差があった。しかし、ED と変化率には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。O <sub>3</sub> 濃度、曝露時間およ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は O <sub>3</sub> 濃度、換気量、曝露時間の順に大きかった。
Ultman <i>et al.</i> (2004)、 Reeser <i>et al.</i> (2005)、 Taylor <i>et al.</i> (2006)	健康者 非喫煙者	平均 22.6±0.6 歳 男性 32 人、 女性 28 人	1 時間 連続運動 30 L/min ボース投与による O <sub>3</sub> 曝露 (50~100 回呼吸) も実施	0 0.25	O <sub>3</sub> の取り込み効率の違いや肺の構造・機能の違いによって、O <sub>3</sub> 曝露による影響が生じるか検討した結果、呼吸パターンと肺の解剖学的構造の違いが O <sub>3</sub> の取り込み効率の個人差を生じさせていた。O <sub>3</sub> の取り込み効率は、呼吸数と逆相関し、一回換気量 (V <sub>T</sub> ) と正の相関を示し、非ガス交換領域の容積とは相関しなかった。呼吸数の増加は、各吸気の O <sub>3</sub> 吸収時間が短くなることから O <sub>3</sub> の取り込み効率を低下させ、V <sub>T</sub> の増加は、O <sub>3</sub> を肺の深部へ到達させるため、O <sub>3</sub> の取り込み効率が上昇したと考えられた。ボースの 50%を取り込んだ侵入容積 VP <sub>50%</sub> は、非ガス交換領域の容積と直接相関していた。これらの結果は、O <sub>3</sub> の全体的な取り込みは呼吸数に関連するが、気道の大きさとは関連しないのに対し、気道が大きくなるにつれて O <sub>3</sub> は肺の奥深くまで到達させることを示した。曝露前後に測定した FEV <sub>1</sub> の変化率 (%ΔFEV <sub>1</sub> ) や、解剖学的死腔の変化率 (%ΔV <sub>D</sub> ) は、O <sub>3</sub> 取り込み量と関連しなかったが、CO <sub>2</sub> 拡散の変化率 (%ΔAP) と O <sub>3</sub> 取り込み量の間には関連がみられた。O <sub>3</sub> の取り込みは、FEV <sub>1</sub> の反応の個人差を説明しなかったが、ガス拡散が可能な末梢肺の断面積の差を一部説明した。男女 47 人について、O <sub>3</sub> 曝露に対するカプノグラムによるパラメーターを調査した結果、CO <sub>2</sub> 濃度測定によるパラメーターは、O <sub>3</sub> 曝露によるガス輸送に対する影響を評価する指標として FVC を補完する手段として有用であることが示唆された。
Gerrity <i>et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 20 人	1 時間 連続運動 20 L/min/m <sup>2</sup>	0.40	O <sub>3</sub> 曝露により FEV <sub>1</sub> 、FVC、FEV <sub>1</sub> /FVC、V <sub>T</sub> は低下し、Raw、sRaw は上昇した。運動中、V <sub>T</sub> は低下し fR は上昇した。曝露開始時から終了前までに上気道における O <sub>3</sub> 摂取効率 (F <sub>URT</sub> ) は上昇し、下気道における O <sub>3</sub> 摂取効率 (F <sub>LRT</sub> ) は低下した。呼吸機能と呼吸パターン反応の関係について解析した結果、初期 V <sub>E</sub> と平均 V <sub>E</sub> が FEV <sub>1</sub> 低下の予測因子であり、F <sub>LRT</sub> ×平均 V <sub>E</sub> は V <sub>T</sub> 低下の予測因子であった。O <sub>3</sub> への呼吸機能反応の個人間変動は、主に V <sub>E</sub> により決定され、O <sub>3</sub> 用量は一部関係することが示唆され



文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概 要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
					た。O <sub>3</sub> への V <sub>T</sub> の反応は、肺気腔への摂取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た。
呼吸パターン等					
Schelegle <i>et al.</i> (2007)	健康者 非喫煙者	18~45 歳 男性 66 人、 女性 21 人	1 時間、80 分 連続運動、間欠運動 50、60、70 L/min、~30 L/min/m <sup>2</sup>  Schelegle <i>et al.</i> (1989)、 Messineo and Adams (1990)、Schelegle <i>et al.</i> (2001)を含む 6 つの試 験のデータの再解析。 アトロピンやインド メタシン処置の試験 データあり。	0.180 0.200 0.300 0.350	O <sub>3</sub> 曝露による頻呼吸発生時の①発生時間、②呼吸数、③累積 O <sub>3</sub> 吸入量、④呼吸数の変化率、の 4 項目を指標とし、曝露 O <sub>3</sub> 濃度や換気量、アトロピンやインドメタシン処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 O <sub>3</sub> 濃度が低いほど頻呼吸発生時の呼吸数は多い一方、同じ曝露 O <sub>3</sub> 濃度では換気量を変えても頻呼吸発生時の呼吸数に変化はなかった。O <sub>3</sub> による頻呼吸発生時の累積 O <sub>3</sub> 吸入量は常に一定であり、呼吸数の変化率による変動はみられなかった。 O <sub>3</sub> 曝露前のアトロピン処置はどの指標にも影響を与えなかったのに対し、インドメタシン処置は呼吸数の変化率を減少させたことから、一回換気量および呼吸数の変化率には、シク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。
Sawyer <i>et al.</i> (2007)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 2 人、女 性 8 人	流量 10 L/min、20 L/min で曝露	0.2	平均 O <sub>3</sub> 摂取量 (1-口からの呼気中 O <sub>3</sub> 濃度/鼻からの吸気 O <sub>3</sub> 濃度) については、運動前と運動後との間で差はみられなかった。流量を減少させると経鼻 O <sub>3</sub> 摂取は増加したが、各被験者の鼻腔容積や断面積、内因性一酸化窒素の産生といった各被験者の個人差により摂取量を予測することはできなかった。しかし、運動後の O <sub>3</sub> 摂取率の変化は被験者 1 人当たり、鼻腔容積率の変化、鼻弁-鼻甲介間の容積の拡張率の変化、の間で相関がみられた。
肺の換気分布					
Foster <i>et al.</i> (1993)	健康者 非喫煙者	26.7±7 歳 男性 9 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、 休憩 15 分) 600 kpm/min	0 0.33	曝露直後に <sup>133</sup> Xe を吸入させ、吸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 <sup>133</sup> Xe のカウントを調査した結果、 <sup>133</sup> Xe 吸入後、平衡後の左右肺領域への <sup>133</sup> Xe 輸送に O <sub>3</sub> は影響しなかった。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 人では O <sub>3</sub> 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、下部では 14%低下した。
Foster <i>et al.</i> (1997)	健康者 非喫煙者	平均 25.4±2 歳 男性 15 人	130 分間 間欠運動 (運動 30 分、 休憩 30 分、最後 10 分 休憩)	0 平均 0.351± 0.006	肺レジデントガス N <sub>2</sub> 多呼吸洗い出し法 (N <sub>2</sub> 法) を用い、O <sub>3</sub> 曝露後の気道部位による呼吸機能の不均等性を測定した。曝露前との比較において、O <sub>3</sub> 曝露終了直後の FVC、FEV <sub>1</sub> の低下 (それぞれ 12%、14%) 及び肺 N <sub>2</sub> 呼出の遅延 (勾配の 24%低下) がみられたが、FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> の変化と N <sub>2</sub> 呼出勾配の変化とは相関しなかった。さら

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概 要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
			FVC の約 10 倍		に、15 人中 12 人に対して O <sub>3</sub> 曝露終了 24 時間後に N <sub>2</sub> ガス洗い出し勾配を計測した結果、半数に呼出の遅延がみられた。
Keefe <i>et al.</i> (1991)	健康者 1 年以内の 喫煙なし	18～35 歳 男性 22 人	1 時間 連続運動 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	曝露前後にエアロゾル分散試験を実施し、3 種類の深度（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 注入後、深度 C:RV から清浄空気 1.2L 注入後）で O <sub>3</sub> 曝露の影響を評価した結果、O <sub>3</sub> 曝露により呼気の最大エアロゾル濃度の 1/2 における体積幅（HW）は全ての深度で清浄空気と比して増加し、深度 B および C において HW と FVC に弱い相関がみられた。

1

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

## 1.1.1.5. 健康者への影響を修飾する因子

### 1.1.1.5.1. 年齢

O<sub>3</sub> を対象とした人志願者実験分野の研究は 18～35 歳の比較的若い成人を対象とした研究が主だが、年齢が O<sub>3</sub> への感受性に及ぼす影響を調査するため、8～18 歳の未成年、45 歳以上の中高年層を対象とした研究がある。また数理モデルを用いて年齢の影響を評価した研究がある。

年齢の影響を評価した研究を表 14 に示した。18～36 歳の比較的若い成人層を対象とした実験データを用い、O<sub>3</sub> 曝露に対する呼吸機能や症状の反応の決定要因、修飾要因の影響に関する検討を数理モデルによって行い、年齢の影響を評価した研究としては、McDonnell *et al.* (1993) (18～32 歳)、Seal *et al.* (1996) (18～35 歳)、McDonnell *et al.* (1999) (18～36 歳)、McDonnell *et al.* (2007) (18～35 歳) がある。また、18～60 歳の被験者を対象とし、被験者の年齢が O<sub>3</sub> への感受性に与える影響について調査した研究としては、Passannante *et al.* (1998) (18～59 歳)、Hazucha *et al.* (2003) (18～60 歳) がある。これらの研究では、調査対象とした 18～60 歳においては、年齢が O<sub>3</sub> 曝露に対する反応性に影響を及ぼし、被験者の年齢が若いほど O<sub>3</sub> 曝露に対する FEV<sub>1</sub> や呼吸器症状の反応性が高いと報告している。

8～18 歳の未成年層、45 歳以上の中高年層を対象とした研究を表 15 に示した。

8～18 歳の未成年層を対象とし、O<sub>3</sub> を曝露した実験としては、McDonnell *et al.* (1985a)、Koenig *et al.* (1985)、Koenig *et al.* (1988) があり、8～11 歳の男児を 0.12 ppm O<sub>3</sub> に 2.5 時間、間欠運動条件で曝露した研究 (McDonnell *et al.* (1985a)) では O<sub>3</sub> 曝露による FEV<sub>1</sub> の低下が報告されている。

45～89 歳の中高年層を対象とした研究としては、Superko *et al.* (1984)、Drechsler-Parks *et al.* (1987b)、Drechsler-Parks *et al.* (1990)、Drechsler-Parks (1995b)、Bedi *et al.* (1988)、Bedi *et al.* (1989)、Reisenauer *et al.* (1988)、Gong *et al.* (1997b)、Frampton *et al.* (2017)、Arjomandi *et al.* (2018) がある。これらの研究では、より若い成人層を対象に行った同様の曝露研究と比較すると、高齢者は若年者よりも O<sub>3</sub> に対する呼吸機能の反応が鈍い傾向がみられたと報告している。

高齢者における影響の持続性については、Bedi *et al.* (1989) が 60～89 歳の健康な非喫煙者 16 人を対象に、3 日間の O<sub>3</sub> の反復曝露による O<sub>3</sub> への適応が曝露のない 2 日を超えて持続するか否かを調査した結果、曝露第 3 日にみられた適応は曝露の無い 72 時間持続していたと報告している。

なお、中高年層における O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能への影響の再現性については、Bedi *et al.* (1988) が、51～76 歳の健康な非喫煙者 16 人を対象に同じ曝露を 1 週間以上の間隔をあけて 3 回曝露を行った結果、中高年は同様の O<sub>3</sub> 曝露に対して一貫した反応を示さない可能性があるとしている。

表 14 年齢が O<sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究 (年齢順)

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

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	年齢に関する主な結果
McDonnell <i>et al.</i> (2007)	健康者 非喫煙者 白人 1980～1993年に 米国EPAで行われ た O <sub>3</sub> 曝露実 験の二次解析	18～35 歳 男性 541 人	2～3 時間、6～7.6 時間 安静 短時間間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分、3 時間目は休憩 30～45 分） 長時間間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 30 分） 5 L/min/m <sup>2</sup> ～35 L/min/m <sup>2</sup>	0.0	O <sub>3</sub> 曝露が FEV <sub>1</sub> に与える影響パラメータについて、データの二 次解析により数学的な曝露-反応モデルの構築を試みた。その結 果、O <sub>3</sub> に対する反応性は、年齢とともに減少すること、体の大 きさ（体表面積）と関係すること、分時換気量よりも O <sub>3</sub> 濃度 の変化により影響されることが示された。
				0.08	
				0.10	
				0.12	
				0.16	
				0.18	
				0.24	
0.30					
0.40					
18～60 歳					
Passannante <i>et al.</i> (1998)	健康者 非喫煙者	18～59 歳 男性 28 人、女性 34 人	1.5 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 17.5 L/min/m <sup>2</sup>	0.42	O <sub>3</sub> に対する反応の強弱によって高反応群（FEV <sub>1</sub> が 15%以上減少 した群）42 人と、弱反応群（FEV <sub>1</sub> の減少が 5%以下であった群） 20 人に分けたところ、35 歳未満は高反応群に多く分類された。
Hazucha <i>et al.</i> (2003)	健康者 非喫煙者	青年層（18～35 歳） 男性 125 人、女性 73 人  中年層（36～60 歳） 男性 21 人、女性 21 人	1.5 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0.42	平均 FEV <sub>1</sub> 低下率（低下幅）は、青年層（18～35 歳）の男性が- 16.3%（幅+1～-44%）、青年層の女性が-16.6%（幅+2～-53%）、 中年層（36～60 歳）の男性が-11.6%（幅 0～-63%）、中年層の 女性が-6.4%（幅+2～-28%）であり、FEV <sub>1</sub> の大幅な低下は青年 層にほぼ限られ、中年層よりも青年層のほうがばらつき（感受 性の違い）が大きかった。

1  
2  
3

表 15 未成年層、中高年層に対する O<sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状を調査した研究（年齢順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	年齢層別の主な結果
8～18 歳					
McDonnell <i>et al.</i> (1985a)	健康者 喫煙状況記載な し	8～11 歳 男性 23 人	2.5 時間 間欠運動（最初の 2 時間に休憩 15 分と運動 15 分を反復）	0 0.12	FEV <sub>1</sub> は O <sub>3</sub> 曝露後に清浄空気と比べて低下し、曝露翌朝におい ても O <sub>3</sub> 曝露による低下がわずかにみられた。PEF についても清 浄空気と比較し O <sub>3</sub> 曝露後の低下がみられ、FVC の低下、息切

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	年齢層別の主な結果
	白人		35 L/min/m <sup>2</sup>		れ、深吸気時の痛みが増加した。FEF <sub>25-75%</sub> 、SRaw、咳、呼吸数、V <sub>T</sub> には変化はなかった。
Koenig <i>et al.</i> (1988)	健康者 喫煙状況記載なし  喘息患者 喫煙状況記載なし	12~17歳 男性5人、女性7人  12~17歳 男性9人、女性3人	1時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 32.8 L/min(健康者群)、35.2 L/min (喘息患者群) 0.30 ppm NO <sub>2</sub> との複合曝露あり	0 0.12	健康者群では呼吸機能(FEV <sub>1</sub> 、FVC、R <sub>T</sub> 、V <sub>max50</sub> 、V <sub>max75</sub> 、FRC、V <sub>tg</sub> )への影響はみられなかった。喘息患者群では、O <sub>3</sub> 曝露後のV <sub>max50</sub> の低下がみられたが、FEV <sub>1</sub> 、RT、PEF、症状重症度についての変化はみられなかった。
Koenig <i>et al.</i> (1985)	健康者 喫煙状況記載なし  喘息患者 喫煙状況記載なし	13~18歳 男性4人、女性6人  11~18歳 男性4人、女性6人	1時間 安静 0.12 ppm NO <sub>2</sub> 曝露あり	0 0.12	曝露前、曝露開始から30分後、曝露直後に呼吸機能(ピークフロー、R <sub>T</sub> 、V <sub>tg</sub> 、V <sub>max50</sub> 、V <sub>max75</sub> 、FEV <sub>1</sub> )、また、曝露日の夕方から夜にかけて3から4時間ごとにピークフローを再度測定したが、喘息患者群、健康者群ともに、O <sub>3</sub> 及びNO <sub>2</sub> の曝露による一貫した呼吸機能の変化はみられず、曝露中のSaO <sub>2</sub> も曝露による変化はみられなかった。曝露後24時間以内に顕著な自覚症状の報告はなかったが、喘息患者群は健康者群と比べ自覚症状のスケールが大きかった。
45~89歳					
Superko <i>et al.</i> (1984)	健康者 喫煙状況記載なし	平均48.0歳 6人(性別記載なし)	1時間 連続運動 35 L/min	0 0.20 0.30	呼吸機能(RV、FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> )について、O <sub>3</sub> 曝露による反応はなかった。
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1987b)	健康者 非喫煙者	51~76歳 男性8人、女性8人	2時間 間欠運動(運動20分、休憩20分) 25 L/min	0 0.45	FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEV <sub>3.0</sub> についてはO <sub>3</sub> 曝露により低下したが、FEF <sub>25-75%</sub> 、FEF <sub>75%</sub> については低下はなかった。自覚症状については、ろ過空気曝露後よりO <sub>3</sub> 曝露後の方が報告数が多かった。本報における高齢者の結果を若い被験者を対象に行った同様の既存研究(Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1984)等)と比較すると、高齢者は若年者よりもO <sub>3</sub> に対する反応性が低いことが示唆された。
Bedi <i>et al.</i> (1988)	健康者 少なくとも調査の3年前からの非喫煙者	51~76歳 男性8人、女性8人	2時間 間欠運動(運動20分、休憩20分) 26 L/min 1週間以上の間隔をあけて3回曝露	0.45	曝露前と最後の運動終了の5分後に呼吸機能検査を行った結果、3回の曝露の間で呼吸機能の低下の平均値に差はみられなかった。個々の曝露前後の呼吸機能変化の再現性を線形近似および曝露間の相関係数で評価した結果、FVCおよびFEV <sub>1</sub> において、近似関数の傾きは1と異なり、相関係数はゼロと差はなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	年齢層別の主な結果
					以上の結果から、高齢者は同様の O <sub>3</sub> 曝露に対して一貫した反応を示さない可能性があることが示唆された。
Frampton <i>et al.</i> (2017)、Arjomandi <i>et al.</i> (2018)	健康者 非喫煙者	55～70 歳 男性 35 人、女性 52 人	3 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 15～17 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.070 0.120	FEV <sub>1</sub> 、FVC は曝露前と比較してろ過空気曝露後に増加し曝露終了 22 時間後も増加したままだった。O <sub>3</sub> 曝露直後の増加は O <sub>3</sub> 濃度に依存して抑制され、曝露 22 時間後にも同様の濃度依存性の増加抑制がみられた。混合影響モデルによる解析ではろ過空気曝露と比較し 0.070 ppm O <sub>3</sub> 曝露の FEV <sub>1</sub> 、FVC への影響はみられず、0.120 ppm O <sub>3</sub> 曝露では影響がみられた。これらの O <sub>3</sub> 曝露の影響に年齢、性別による差はみられなかった。
Reisenaucr <i>et al.</i> (1988)	健康者 3 年以内喫煙なし	55～74 歳 男性 9 人、女性 10 人	1 時間 一時的な運動（休憩 50 分、運動 10 分）7 人 間欠運動（休憩 20 分、運動 10 分）12 人 安静時換気量の 3 倍	0 0.20 0.30	男性被験者においてはいずれの O <sub>3</sub> 濃度においても呼吸機能 (R <sub>T</sub> 、FRC、FVC、FEV <sub>1</sub> ) に差はみられなかったが、女性被験者では R <sub>T</sub> （全呼吸抵抗）がベースラインと比較して増加した。
Drechsler-Parks (1995b)	健康者 5 年以内喫煙なし	56～71 歳 男性 9 人	2 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 25、40、55 L/min ろ過空気曝露は 25 L/min	0 0.45	曝露前後の呼吸機能変化率は、FVC、FEV <sub>1.0</sub> については 3 回全ての O <sub>3</sub> 曝露後、ろ過空気曝露後と比較して大きかったが、FEF <sub>25-75%</sub> 変化率の差はみられなかった。FVC 低下率は 3 回の O <sub>3</sub> 曝露間で差はなく、FEV <sub>1.0</sub> 低下率は換気量 40L/min と 55L/min の O <sub>3</sub> 曝露間に差はなかったが、換気量 25L/min での O <sub>3</sub> 曝露よりは大きかった。MVV については曝露間で差はみられず、RV については 55L/min の O <sub>3</sub> 曝露によって上昇した。症状に関しては、3 回の O <sub>3</sub> 曝露後にろ過空気曝露よりも多くの被験者が報告したが、換気量の増加に伴う症状報告数の増加はなかった。この実験による高齢者の呼吸機能低下は同程度の O <sub>3</sub> 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小さく、高齢者では O <sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の反応性が低いことが示唆される。
Bedi <i>et al.</i> (1989)	健康者 非喫煙者	60～89 歳 男性 10 人、女性 6 人	2 時間/日×3 日間の後、2 日間間隔をあけ 2 時間の再曝露 間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 25 L/min ろ過空気曝露は単回曝露	0 0.45	反復曝露第 1、2 日目において FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEV <sub>3</sub> は平均としてわずかに低下するが、若齢者を対象とした既存報告と異なり第 2 日目の反応増大は示されなかった。曝露第 3 日の適応は曝露の無い 72 時間持続した。 いずれの症状についても曝露日による明確な差異はみられなかったが、O <sub>3</sub> 曝露日の症状報告総数はろ過空気曝露日の 3 倍に増

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	年齢層別の主な結果
					加した。
Drechsler-Parks <i>et al.</i> (1990)	健康者 非喫煙者	60～79 歳 男性 7 人、女性 5 人	1 時間 連続運動 25.3 L/min  2 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 20 分） 25.2 L/min	0  0.45	FEV <sub>0.5</sub> 、FEV <sub>1.0</sub> 、FEV <sub>3.0</sub> 、PEFR については曝露前後と曝露気体の 2 要因の交互作用（two-way interaction）がみられ、運動条件に関わらず O <sub>3</sub> 曝露後の影響があることが示された。FVC は過空気曝露と O <sub>3</sub> 曝露の間で差はなかった。FEF <sub>25-75%</sub> 、FEF <sub>50%</sub> 、FEF <sub>25%</sub> 、MVV については曝露気体、運動条件に関わらず、4 回の曝露全てで曝露後の低下がみられた。自覚症状についても曝露前後、曝露気体、運動条件による差はなかった。
Gong <i>et al.</i> (1997b)	健康者 半数は過去喫煙者	平均 65 歳 男性 10 人	4 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min	0  0.24	清浄空気に比して O <sub>3</sub> 曝露中に FEV <sub>1</sub> が減少し、その減少は時間とともに増加する傾向にあった。

1  
2



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

#### 1.1.1.5.2. 性別

性別が呼吸機能影響に及ぼす影響について調査した研究としては、Horvath *et al.* (1986)、Lauritzen and Adams (1985)、Adams *et al.* (1987)、Drechsler-Parks *et al.* (1987b)、Reisenauer *et al.* (1988)、Bedi *et al.* (1989)、Messineo and Adams (1990)、Seal *et al.* (1993)、Weinmann *et al.* (1995c)、Passannante *et al.* (1998)、Hazucha *et al.* (2003)、Ultman *et al.* (2004) がある (表 16)。

Horvath *et al.* (1986)、Adams *et al.* (1987)、Bedi *et al.* (1989)、Seal *et al.* (1993)、Weinmann *et al.* (1995c)、Passannante *et al.* (1998)、Hazucha *et al.* (2003)、Ultman *et al.* (2004)は、いずれもO<sub>3</sub>曝露による呼吸機能への影響に性差はないとしている。

一方、Lauritzen and Adams (1985)、Drechsler-Parks *et al.* (1987b)、Reisenauer, *et al.* (1988)、Messineo and Adams (1990)は、男性よりも女性の方がより大きな機能低下を受ける傾向にあると報告している。

女性のホルモン周期が呼吸機能影響に及ぼす影響について調査した研究としては、Fox *et al.* (1993)、Weinmann *et al.* (1995c)、Seal *et al.* (1996) がある。Fox *et al.* (1993) は、調査した26.9±5.3歳の女性について、月経周期中、卵胞期の方が黄体期よりもO<sub>3</sub>曝露によるFEV<sub>1</sub>とFEF<sub>25-75%</sub>の低下が大きかったと報告しているが、Weinmann *et al.* (1995c)、Seal *et al.* (1996)は、調査した18~35歳の女性について、月経周期段階はO<sub>3</sub>への呼吸機能の反応に影響を及ぼさなかったと報告している。

表 16 性別が O<sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究 (年齢、曝露濃度順)

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概 要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	性別の影響に関する主な結果
18～36 歳					
Seal <i>et al.</i> (1993)	健康者 5年以内に1 箱・年を超 える喫煙な し	18～35 歳 男女 372 人  白人男性、白人女性、黒人男 性、黒人女性の各グループ、 各濃度 15～17 人	2.33 時間 間欠運動 (運動 15 分、 休憩 15 分) 25 L/min/m <sup>2</sup> 無作為に選択した 1 濃 度に曝露	0.0 0.12 0.18 0.24 0.30 0.40	対照群 (0.0ppm) と比較すると、FEV <sub>1</sub> 変化率は 0.12ppm 以上、SRaw 変 化率、咳スコア変化率は 0.18ppm 以上の O <sub>3</sub> 濃度で差がみられた。曝露 前後の FEV <sub>1</sub> 、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、FEV <sub>1</sub> 、咳スコアの変化率に対する O <sub>3</sub> 及びグループ (白 人男性、白人女性、黒人男性、黒人女性) の影響はみられたが、グルー プと O <sub>3</sub> との交互作用はみられなかった。SRaw 変化率については、O <sub>3</sub> の 影響のみみられた。
Seal <i>et al.</i> (1996)	健康者 5年以内に1 箱・年を超 える喫煙な し	18～35 歳 女性 150 人 (Seal <i>et al.</i> (1993)の一部) 月経期 12.7%、卵胞期 34.0%、 排卵期 12.0%、黄体期 41.3%	2.33 時間 間欠運動 (運動 15 分、 休憩 15 分) 25 L/min/m <sup>2</sup> 無作為に選択した 1 濃 度に曝露	0 0.12 0.18 0.24 0.30 0.40	月経周期は O <sub>3</sub> 曝露に対する反応性に影響を及ぼさなかった。
Messineo and Adams (1990)	健康者 非喫煙者	19～24 歳 女性 28 人  小肺容量群 14 人：平均 3.74L 大肺容量群 14 人：平均 5.11L	1 時間 連続運動 47 L/min	0 0.18 0.30	0.30ppm の O <sub>3</sub> 曝露に対する若齢成人女性の FEV <sub>1</sub> の反応は両群平均で -23.6%となり、既報における O <sub>3</sub> 総吸入用量が等しい若齢成人男性の反 応 -13.8%の約 2 倍であった。
Lauritzen and Adams (1985)	健康者 非喫煙者	22～29 歳 女性 6 人 有酸素トレーニングプログ ラムに参加	1 時間 連続運動 23、35、46 L/min	0.0 0.20 0.30 0.40	本研究の女性のデータを O <sub>3</sub> 有効用量 (O <sub>3</sub> 濃度、分時換気量、曝露時間 の積) が同じ男性のデータと比較したところ、女性は男性よりも FVC、 FEV <sub>1.0</sub> の低下、fR の増加が大きかった。女性は男性と比べ肺の大きさ (TLC) が小さいことを考慮し、同程度の%VO <sub>2</sub> max 運動負荷で比較し た結果、この差は小さくはなったが、なくならなかったことから、O <sub>3</sub> に 対する女性のより大きな反応は、性別間の肺サイズの差異に一部起因す るが、他の人体測定学のおよび生理学的差異も関係することが示唆され た。
Ultman <i>et al.</i> (2004)	健康者 非喫煙者	平均 22.6 歳 男性 32 人、女性 28 人	1 時間 連続曝露 30 L/min	0 0.25	FEV <sub>1</sub> の変化率 (%FEV <sub>1</sub> ) と気管支断面積変化率 (%Ap) は O <sub>3</sub> 取り込み 量と同様、女性よりも男性で大きかったが、性別による差はなかった。
Adams <i>et</i>	健康者	18～30 歳	1 時間	0	呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、SRaw)、症状に関する反応の男女

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概 要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	性別の影響に関する主な結果
<i>al.</i> (1987)	非喫煙者	男性 20 人  19~25 歳 女性 20 人	連続運動 男性 70L/min、女性 50L/min 0.60 ppm NO <sub>2</sub> との複合 曝露あり	0.3	差はみられなかった。
<i>Fox et al.</i> (1993)	健康者 非喫煙者	26.9±5.3 歳 女性 9 人	1 時間 連続曝露 約 50 L/min	0 0.30	O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> と FEF <sub>25-75%</sub> の低下は、卵胞期の方が黄体期よりも大きかった。O <sub>3</sub> への反応の差には黄体期のプロゲステロン濃度の増加による抗炎症効果が関連していると考えられる。
<i>Weinmann et al.</i> (1995c)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 12 人、女性 12 人	130 分間 間欠運動 (運動 30 分、 休憩 30 分、最後 10 分 休憩) FVC の約 10 倍	0 0.35	O <sub>3</sub> に対する応答の性差の有無を観察するため、月経周期段階が O <sub>3</sub> への応答に影響しないことを確認した上で実験を行った。 FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、Vmax <sub>50</sub> 、Vmax <sub>75</sub> 、Visov、RV 及び症状において、ろ過空気、O <sub>3</sub> への反応に性差はなかった。
<i>Horvath et al.</i> (1986)	健康者 非喫煙者	19~36 歳 女性 10 人	2 時間 間欠運動 (運動 20 分、 休憩 15 分) 25 L/min 0.27 ppm PAN との複 合曝露あり	0 0.48	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、O <sub>3</sub> 、PAN+O <sub>3</sub> 曝露に対する呼吸機能変化 (FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> ) に性別による差はみられなかった。
18~60 歳					
<i>Passannante et al.</i> (1998)	健康者 非喫煙者	18~59 歳 男性 28 人、女性 34 人	1.5 時間 間欠運動 (運動 20 分、 休憩 10 分) 17.5 L/min/m <sup>2</sup>	0.42	O <sub>3</sub> に対する反応の強弱によって高反応群 (FEV <sub>1</sub> が 15% 以上減少した群) 42 人と、弱反応群 (FEV <sub>1</sub> の減少が 5% 以下であった群) 20 人に分けたところ、性別による違いはみられなかった。
<i>Hazucha et al.</i> (2003)	健康者 非喫煙者	青年層 (18~35 歳) 男性 125 人、女性 73 人  中年層 (36~60 歳) 男性 21 人、女性 21 人	1.5 時間 間欠運動 (運動 20 分、 休憩 10 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0.42	平均 FEV <sub>1</sub> 低下率 (低下幅) は、青年層 (18~35 歳) の男性が -16.3% (幅 +1~-44%)、青年層の女性が -16.6% (幅 +2~-53%)、中年層 (36~60 歳) の男性が -11.6% (幅 0~-63%)、中年層の女性が -6.4% (幅 +2~-28%) であり、青年層では女性の方が男性よりも 2.5 倍も年齢の影響を受けやすかったが、この傾向は中年層では逆転した。青年層において、性別による差はみられなかった。
51~89 歳					
<i>Reisenauer</i>	健康者	55 歳~74 歳	1 時間	0	男性被験者においてはいずれの O <sub>3</sub> 濃度においても呼吸機能 (R <sub>T</sub> 、FRC、

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概 要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	性別の影響に関する主な結果
<i>et al.</i> (1988)	3 年以内喫 煙なし	男性 9 人、女性 10 人	一時的な運動(休憩 50 分、運動 10 分) 7 人 間欠運動(休憩 20 分、 運動 10 分) 12 人 安静時換気量の 3 倍	0.20 0.30	FVC、FEV <sub>1</sub> ) に差はみられなかったが、女性被験者では R <sub>T</sub> (全呼吸抵 抗) がベースラインと比較して曝露終了直後で 13%、曝露終了 20 分後 でも 13%の増加がみられた。
Drechsler- Parks <i>et al.</i> (1987b)	健康者 非喫煙者	51~76 歳 男性 8 人、女性 8 人	2 時間 間欠運動(運動 20 分、 休憩 20 分) 25L/min	0 0.45	男性の換気量は女性よりも高く、女性は男性よりも O <sub>3</sub> 吸入量が少ない にも関わらず、呼吸機能(FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEV <sub>3.0</sub> ) の低下は男女で同様と なっており、女性は男性よりも O <sub>3</sub> 反応性が高い可能性がある。
Bedi <i>et al.</i> (1989)	健康者 非喫煙者	60~89 歳 男性 10 人、女性 6 人	2 時間/日×3 日間の 後、2 日間間隔をあげ 2 時間の再曝露 間欠運動(運動 20 分、 休憩 20 分) 25 L/min ろ過空気は単回曝露	0 0.45	O <sub>3</sub> への反応に性別による差はなかった。

1

#### 2 1.1.1.5.3. 人種、民族、社会経済的地位

3 人種が O<sub>3</sub> の呼吸機能への影響に及ぼす影響について調査した研究としては、Seal *et al.*  
4 (1993)、Que *et al.* (2011)がある。また、社会経済的地位が及ぼす影響については、Seal *et al.*  
5 (1996) が検討を行っている。これら研究の内容を以下に概説する。

6 Seal *et al.* (1993) は、18～35 歳の健康な黒人及び白人の男女 372 人（5 年以内に 1 箱・年  
7 を超える喫煙歴のある者は除外）を対象とし、性別、人種の違いによる O<sub>3</sub> への反応の相違  
8 の有無を調査した。白人男性、白人女性、黒人男性、黒人女性の 4 グループで、0.0、0.12、  
9 0.18、0.24、0.30、0.40ppm の 6 種類の O<sub>3</sub> 濃度のいずれか 1 濃度に 2.33 時間、体表面積当  
10 りの分時換気量を 25 L/min/m<sup>2</sup> に設定した間欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）曝露し  
11 た。各グループ、各濃度の人数は 15～17 人であった。曝露前後の FEV<sub>1</sub>、SRaw、咳の程度  
12 に基づく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、FEV<sub>1</sub>、咳スコア  
13 の変化率に対する O<sub>3</sub> 及びグループの影響はみられたが、グループと O<sub>3</sub> との交互作用はみ  
14 られなかった。SRaw 変化率については、O<sub>3</sub> の影響のみみられた。

15 Que *et al.* (2011) は、18～35 歳の健康な非喫煙者の白人及びアフリカ系アメリカ人の男女  
16 135 人を対象とし、ろ過空気、0.220 ppm O<sub>3</sub> を 135 分間、換気量 6～8×FVC L/min の間欠運  
17 動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露し、曝露直後と曝露 1 日後の呼吸機能への影響を  
18 調査した。O<sub>3</sub> 曝露により曝露直後の FEV<sub>1</sub> 及び FVC はろ過空気曝露に対し低下し、O<sub>3</sub> 曝露  
19 終了 24 時間後においても、FEV<sub>1</sub> と FVC 値は回復していたがろ過空気曝露と比較すると低  
20 かった。この O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の低下は、アフリカ系アメリカ人男性において最も強  
21 くみられた。

22 Seal *et al.* (1996) は、Seal *et al.* (1993) と同じ実験データについて、社会経済的地位の影響  
23 を解析した結果、父親の最終学歴は、O<sub>3</sub> 曝露に対する FEV<sub>1</sub> の反応に影響を与えるとみら  
24 れ、父親が何らかの高等学校教育を受けている中程度の社会経済的地位集団が最も反応性  
25 が高かった。

26

#### 27 1.1.1.5.4. 遺伝子多型

28 被験者の遺伝子多型が O<sub>3</sub> の呼吸機能への影響に与える影響を評価した研究としては、  
29 Yang *et al.* (2005)、Alexis *et al.* (2009)、Kim *et al.* (2011)、Madden *et al.* (2014)、Frampton *et al.*  
30 (2015)、Arjomandi *et al.* (2018)がある（表 17）。

31 Alexis *et al.* (2009)、Kim *et al.* (2011)、Madden *et al.* (2014)、Frampton *et al.* (2015)、Arjomandi  
32 *et al.* (2018)は、被験者のグルタチオン S 転移酵素を発現する *GSTM1* 遺伝子の欠損が O<sub>3</sub> の  
33 呼吸機能影響の感受性に及ぼす影響を調査したが、いずれの研究も O<sub>3</sub> 曝露により FEV<sub>1</sub> や  
34 FVC は低下したが、*GSTM1* 欠損型と *GSTM1* 非欠損型の間に差はみられなかったと報告し  
35 ている。

36 また、Yang *et al.* (2005)は、被験者の *TNF*、*LTA*、*TLR4*、*SOD2*、*GPX1* の遺伝子多型と O<sub>3</sub>  
37 曝露による FEV<sub>1</sub> や VC の低下率について調査した結果、*TNF*-308 の遺伝子多型は、O<sub>3</sub> 曝露

- 1 後の FEV<sub>1</sub> の低下と VC の低下に関連していた。TNF-1031、LTA+252、GPXI、SOD2 の遺伝
- 2 子多型は呼吸機能と関連せず、TLR4 の遺伝子多型は、被験者の中に頻度が少なく解析でき
- 3 なかったと報告している。
- 4
- 5

1 表 17 遺伝子多型が O<sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究 (曝露濃度、曝露時間順)

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	遺伝子多型の影響に関する主な結果
Kim <i>et al.</i> (2011)	健康者 過去2年間の喫煙歴なし	19~35歳 男性27人、女性32人	6.6時間 間欠運動(運動50分、休憩10分、 昼食休憩35分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.060	被験者59人中29人が GSTMI 欠損型であった。O <sub>3</sub> 曝露により、FEV <sub>1</sub> 及び FVC は、清浄空気曝露と比較し低下したが、FEV <sub>1</sub> 、FVC の変化は、GSTMI 欠損型と GSTMI 非欠損型の被験者で差はみられなかった。
Frampton <i>et al.</i> (2017)、 Arjomandi <i>et al.</i> (2018)	健康者 非喫煙者	55~70歳 男性35人、女性52人	3時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 15~17 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.070 0.120	被験者の57%が GSTMI 欠損型だった。FEV <sub>1</sub> 、FVC は曝露前と比較してろ過空気曝露後に上昇し、O <sub>3</sub> 曝露後においても上昇したが、その程度は O <sub>3</sub> 濃度に依存して抑制された。この呼吸器機能への影響に GSTMI 遺伝子多型による差はみられなかった。
Frampton <i>et al.</i> (2015)	健康者 非喫煙者	18~40歳 男性15人、女性9人	3時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.100 0.200	被験者24人中12人が GSTMI 欠損型であった。O <sub>3</sub> 曝露により、FEV <sub>1</sub> と FVC は濃度依存的に低下したが、GSTMI 遺伝子多型による差はみられなかった。
Yang <i>et al.</i> (2005)	喘息患者15人 非喫煙者  鼻炎患者25人 非喫煙者  健康者11人 非喫煙者	平均29±6 (SD)歳 男性26人、女性25人  Jorres <i>et al.</i> (1996)、 Jorres <i>et al.</i> (2000)、Holz <i>et al.</i> (1999)、 Holz <i>et al.</i> (2002)の解析	3時間 (0.2、0.25 ppm)、2時間 (0.4 ppm) 間欠運動(運動15分、休憩15分)  0.2 ppm 4人、0.25 ppm 44人、0.4 ppm 3人	0.2 0.25 0.4	TNF、LTA、TLR4、SOD2、GPXI の遺伝子多型と O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> や VC の低下率について調査した結果、TNF-308 の遺伝子多型は、O <sub>3</sub> 曝露後の FEV <sub>1</sub> の低下と VC の低下に関連していた。TNF-1031、LTA+252、GPXI、SOD2 の遺伝子多型は呼吸機能と関連せず、TLR4 の遺伝子多型は、被験者の中に頻度が少なく解析できなかった。
Madden <i>et al.</i> (2014)	健康者 非喫煙者	23~36歳 男性11人、女性4人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 25 L/min/m <sup>2</sup>  300 µg/m <sup>3</sup> ディーゼル排ガスとの複 合曝露あり	0 0.3	被験者15人中、GSTMI 欠損型は5人、GSTMI 非欠損型は9人だった。O <sub>3</sub> 曝露により FEV <sub>1</sub> は低下したが、GSTMI 遺伝子多型は FEV <sub>1</sub> の低下度合に影響を与えなかった。
Alexis <i>et al.</i> (2009)	健康者 非喫煙者	18~35歳 男性15人、女性20人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 30~40 L/min	0.4	被験者35人の GSTMI 遺伝子多型を特定したところ、GSTMI 非欠損型は19人、GSTMI 欠損型は16人であった。FEV <sub>1</sub> と FVC は、O <sub>3</sub> 曝露終了直後に低下したが、GSTMI の遺伝子多型による差はみられなかった。

2

1

2 1.1.1.5.5. 体格指数 (BMI)と血中鉄関連指標

3 被験者の体格指数 (BMI) が呼吸機能や自覚症状に与える影響を評価した研究としては、  
4 Bennett *et al.* (2007)と Bennett *et al.* (2016)があり、O<sub>3</sub> 曝露に対する呼吸機能反応の決定要因  
5 や修飾要因に関する検討を数理モデルによって行い、BMI の影響を評価した研究としては、  
6 McDonnell *et al.* (2010)がある。Bennett *et al.* (2007)と McDonnell *et al.* (2010)は、被験者の BMI  
7 が O<sub>3</sub> による呼吸機能の低下と関連するとしたが、Bennett *et al.* (2016)は、BMI の影響はわ  
8 ずかであると報告している (表 18)。

9 また、肥満以外の被験者の生理的な特性の影響としては、Ghio *et al.* (2014)が血中鉄関連  
10 指標と O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能低下との関係を調査しており、被験者の血漿フェリチン濃  
11 度または血漿鉄濃度と O<sub>3</sub> 曝露による FEV<sub>1</sub> または FVC の低下率との間に関連がみられた  
12 と報告している (表 18)。

13



1 表 18 体格指数 (BMI) と血中関連指標が O<sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究 (曝露濃度、曝露時間順)

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換 気量	O <sub>3</sub> (ppm)	肥満や血漿中鉄成分の影響に関する主な結果
<b>BMI</b>					
McDonnell <i>et al.</i> (2010)	健康者 非喫煙者 白人	18~35 歳 男性 541 人	1~7.6 時間曝露 運動負荷は実験により異なる  元データは、米国 EPA が 1980 ~1992 年に、米国 EPA の曝露 実験施設で実施した 15 研究の データの解析	0.08~0.4	呼吸機能の決定要因・修飾要因の影響に関する検討を数理モデルによって行い BMI の影響について、McDonnell <i>et al.</i> (2007) が FEV <sub>1</sub> の曝露-反応モデルを開発した際の実験データを用いて検証した。モデルに BMI を独立変数として含め、データをあてはめた結果、モデルにおける BMI の係数が異なったことから、元データである 18~35 歳の健康な男性の集団において、BMI の増加は O <sub>3</sub> に対する FEV <sub>1</sub> 反応の増大に関連することを示した。
Bennett <i>et al.</i> (2016)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 女性 38 人  肥満群 (BMI>30~40、腰 囲≥35 インチ) 19 人 正常体重群 (BMI<25、腰 囲≤29.5 インチ) 19 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20~30 L/min	0 0.4	肥満群、正常体重群ともに O <sub>3</sub> 曝露により、FVC、FEV <sub>1</sub> 、IC、sGaw はろ過空気曝露と比較し低下したが、両群間の差がみられたのは FVC のみで肥満群で低下した。O <sub>3</sub> 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。
Bennett <i>et al.</i> (2007)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 122 人、女性 75 人  BMI : 男性 19.1~32.9 kg/m <sup>2</sup> 女性 15.7~33.4 kg/m <sup>2</sup>	1.5 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 10 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0.42	O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> の変化量 (ΔFEV <sub>1</sub> ) は BMI と関連があった。特に女性ではより強い相関がみられ、女性のうち、BMI > 25 kg/m <sup>2</sup> 以上の肥満グループでは、呼吸機能の低下がより強くみられた。
<b>血中鉄関連指標</b>					
Ghio <i>et al.</i> (2014)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 14 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/m <sup>2</sup>	0 0.3	O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> の低下率と FVC の低下率は、曝露前の血漿フェリチン濃度と血漿鉄濃度とそれぞれ相関関係がみられ、FEV <sub>1</sub> または FVC の低下率が大きいほど、血漿フェリチン濃度または血漿鉄濃度がそれぞれ低かった。

2

1 1.1.1.5.6. 喫煙

2 喫煙が O<sub>3</sub> に対する呼吸機能反応や自覚症状に与える影響を評価した研究としては、Kerr  
3 *et al.* (1975)、Folinsbee *et al.* (1975)、Kagawa (1983a)、Kagawa (1984)、Emmons *et al.* (1991)、  
4 Frampton *et al.* (1997)、Bates *et al.* (2014)がある (表 19)。

5 Kerr *et al.* (1975)、Kagawa (1983a)、Kagawa (1984)、Emmons *et al.* (1991)、Frampton *et al.*  
6 (1997)は、喫煙者は非喫煙者よりも O<sub>3</sub> に対する反応性が低い (影響を受けにくい) 傾向が  
7 あると報告している。また、Emmons *et al.* (1991)は、6 カ月の禁煙に成功した被験者に O<sub>3</sub> へ  
8 の再曝露を行った結果、禁煙前は O<sub>3</sub> 曝露による FVC、FEV<sub>1</sub>、MMF や快適感 (乾性の咳、  
9 眩暈の増加で評価) の変化はなかったが、禁煙後には O<sub>3</sub> への感受性が亢進し、O<sub>3</sub> 曝露前後  
10 での MMF、FEV<sub>1</sub>、快適感の低下がみられたが、FVC はほぼ変化がなかったと報告してい  
11 る。

12 Bates *et al.* (2014)は、喫煙歴の短い被験者を喫煙者群とし、非喫煙者群と比較した結果、  
13 喫煙者群、非喫煙者群とも O<sub>3</sub> 曝露により FEV<sub>1</sub> は低下したが、喫煙者群と非喫煙者群の反  
14 応差に相違はみられなかったと報告している。Folinsbee *et al.* (1975)は、O<sub>3</sub> 曝露による症状  
15 について喫煙の有無による差はなかったと報告している。

16

表 19 喫煙が O<sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究（曝露濃度順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	喫煙の影響に関する主な結果
Kagawa (1983a)	健康者 非喫煙者 喫煙者	19～23 歳 男性 6～15 人  過去の調査と合わせ、喫煙者、非喫煙者、全被験者にグループ化し解析	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） SO <sub>2</sub> 、NO <sub>2</sub> 、H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> との複合曝露あり	0 0.15 0.3	Gaw/Vtg の低下は、非喫煙者への 0.15ppm O <sub>3</sub> 単独曝露、全被験者の O <sub>3</sub> 単独及び O <sub>3</sub> 複合曝露時にみられた。
Kagawa (1984)	健康者 非喫煙者 10 人 喫煙者 7 人	19～23 歳 男性 17 人	2 時間 安静、間欠運動（運動 10 分、休憩 50 分）、間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 50W 60 rpm 又は 50 rpm  被験者を 3 つのグループに分け 2 つの濃度に曝露	0 0.15 0.3 0.45 0.5	非喫煙者は O <sub>3</sub> に対してより呼吸機能（Gaw/Vtg）への反応性が高かった。
Frampton <i>et al.</i> (1997)	健康者 非喫煙者 56 人 喫煙者 34 人 (12.8 ± 9.2 (SD) pack-years)	18～40 歳 男性 64 人、女性 26 人	4 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.22	O <sub>3</sub> 曝露前後の FEV <sub>1</sub> の変化率は喫煙者の方が非喫煙者よりも小さく、非喫煙者 56 人中 16 人 (28.6%)、喫煙者 34 人 (11.8%) 中 4 人が O <sub>3</sub> への反応性 (FEV <sub>1</sub> が 15% 以上低下) を示した。呼吸機能の O <sub>3</sub> 反応性の予測因子を求めため、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、喫煙量 (pack-yr) と O <sub>3</sub> 反応性の低下との間に関連がみられた (オッズ比 [OR] 0.87)。O <sub>3</sub> 曝露後に報告された症状は、咳、呼吸困難、胸部圧迫、胸痛、および咽頭炎が主であり、喫煙者の症状スコアは非喫煙者よりも低かったが、差があったのは咳のみであった。 曝露による FEV <sub>1</sub> 低下が 15% 以上の「反応者」と 5% 以下の「非反応者」のうち、反応者 16 人 (喫煙 3 人、非喫煙 13 人)、非反応者 23 人 (喫煙 11 人、非喫煙 12 人) に追加の曝露試験 (ろ過空気、0.22 ppm O <sub>3</sub> ) を行ったところ、喫煙者群、非喫煙者群ともに反応は一貫していた。反応者に対し曝露終了 18 時間後に呼吸機能検査を行った結果、全員が曝露終了直後と比べ呼吸機能が回復していた。症状については、ろ過空気曝露後は喫煙者群の症状ス

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	喫煙の影響に関する主な結果
					コアが非喫煙者群よりも高かったが、O <sub>3</sub> 曝露後の喫煙者群のスコアは非喫煙者群よりも低かった。
Bates <i>et al.</i> (2014)	健康者 非喫煙者  健康者 喫煙者（喫煙歴 6±4年）	25±6歳 男性17人、女性13人  24±4歳 男性19人、女性11人	1時間 連続運動 15 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.30	喫煙群、非喫煙者群とも FEV <sub>1</sub> は減少したが、喫煙者群と非喫煙者群の反応差に相違はみられなかった。一方、喫煙者群では死腔換気量 (V <sub>D</sub> ) の低下とカプノグラムの第Ⅲ相（肺泡プラトー）の傾き (S <sub>N</sub> ) の増加がみられた。非喫煙者群に比べ、喫煙者群では FEV <sub>1</sub> が大きく低下した被験者は少なく、S <sub>N</sub> 大きく増加した被験者が多かった。非喫煙者群と喫煙者群で O <sub>3</sub> 取り込み量に差はなかったが、死腔率 (V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> ) は非喫煙者群でのみ O <sub>3</sub> 曝露中に増加したことから、喫煙者群では非喫煙者群に比べ吸入した O <sub>3</sub> が死腔周辺に分配される傾向が示唆された。
Folinsbee <i>et al.</i> (1975)	健康者 非喫煙者 喫煙者（男性7人、女性3人）	平均24.6歳（男性）、 平均23歳（女性） 男性20人、女性8人	2時間 安静、間欠運動（運動15分、休憩15分） 安静時の2.5倍  計6群、各群5人	0 0.37 0.50 0.75	被験者の多くは、O <sub>3</sub> 曝露によって咽喉刺激感、咽頭・気管の痛み、咳などの症状が起こった。症状に男女差、喫煙状況による差はなかった。
Kerr <i>et al.</i> (1975)	健康者 非喫煙者  健康者 喫煙者	平均29.6±7.1 (SD) 歳 男性10人  平均31.6±12.5 (SD) 歳 男性9人、女性1人	6時間 間欠運動（運動15分を2回） 換気量44 L/min	0 0.5	非喫煙者（特に胸部不快感および咳のある被験者）について呼吸機能に低下がみられ、特に FVC と FEV <sub>3.0</sub> で顕著であった。SGaw は大幅に低下し、一部の症状のある非喫煙者、咳や胸部の不快感を経験している被験者では、14%の低下がみられた。O <sub>3</sub> 曝露に対し喫煙者の SGaw にほとんど変化はみられなかった。また、非喫煙者は10人全員が1つ以上の症状を訴えたのに対し、喫煙者で症状を訴えたのは10人中4人であり、この4人の年齢は若く、喫煙期間は短かった。
Emmons <i>et al.</i> (1991)	健康者 喫煙者  6ヶ月間の禁煙に成功した曝露群9人、対照群6人には、禁煙前と同様の曝露を再度実	24～58歳 男性8人、女性26人	2時間 一時的な運動（曝露開始90分後から5分間運動） 自転車エルゴメーター150kpm/min O <sub>3</sub> 曝露群18人、 ろ過空気曝露群（対照群）16人	0 0.40	禁煙前は O <sub>3</sub> 曝露による FVC、FEV <sub>1</sub> 、MMF の変化はなかったが、禁煙後には O <sub>3</sub> への感受性が亢進し、MMF は O <sub>3</sub> 曝露後に曝露前と比較し 22.5%の低減 (3.86±1.32 から 2.99±0.94 L/s) がみられた。FEV <sub>1</sub> は曝露によって低減し、FVC はほぼ変化がなかった。禁煙後の MMF ベースライン値上昇と O <sub>3</sub> 曝露による低下との間には相関がみられ (r=0.88)、MMF ベースライン上昇の大きい被験者は O <sub>3</sub> 曝露による MMF 低下も大きかった。快適感（乾性の咳、眩暈の増加で評価）については、禁煙前には

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	喫煙の影響に関する主な結果
	施				O <sub>3</sub> 、ろ過空気の曝露による変化は報告されなかったが、禁煙後には O <sub>3</sub> 曝露による快適感の低下がみられた。

1  
2

1

2 1.1.1.5.7. 抗酸化サプリメント

3 ビタミンCやE等の抗酸化サプリメントの摂取がO<sub>3</sub>の呼吸機能や自覚症状への影響を緩  
4 和するか、評価した研究としては、Hackney *et al.* (1981)、Kjaergaard *et al.* (2004)、Mudway *et*  
5 *al.* (2006)がある (表 20)。

6 ビタミンCやEによる保護的な効果を評価したHackney *et al.* (1981)、Mudway *et al.* (2006)、  
7 酸化剤 (魚油) または抗酸化剤 (マルチビタミン) の摂取効果を調査した Kjaergaard *et al.*  
8 (2004)は、いずれもビタミンCやE、酸化剤の摂取は、O<sub>3</sub>曝露による呼吸機能への悪影響を  
9 緩和する効果はなかったと報告している。

10 (運動能力への悪影響の緩和効果については 1.1.3、炎症の緩和効果については 1.3.7.3 を  
11 それぞれ参照。)

12

1

表 20 抗酸化サプリメントが O<sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究（曝露濃度順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	抗酸化サプリメントの摂取効果に関する主な結果
Mudway <i>et al.</i> (2006)	健康者 非喫煙者	21～30 歳 男性 7 人、女性 8 人 (内 1 人脱落)  O <sub>3</sub> 曝露前後で FEV <sub>1</sub> が大きく低下した O <sub>3</sub> 高感受性者	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup> ろ過空気曝露はビタミン・プラセボの事前摂取なし  ビタミン C と E またはプラセボを 1 週間摂取	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露直後の FEV <sub>1</sub> の低下について、ビタミン摂取の効果はなく、O <sub>3</sub> 曝露後の FEV <sub>1</sub> は、ビタミン摂取群では 9.1±7.2%、プラセボ摂取群では 6.7±7.7%低下した。
Kjaergaard <i>et al.</i> (2004)	健康者 非喫煙者	21～49 歳 男性 9 人、女性 7 人	5 時間 一時的な運動（15 分） 換気量 2 倍  酸化剤（魚油）または抗酸化剤（マルチビタミン）を 2 週間摂取	0 0.300	音響鼻孔計測による鼻腔の最小断面積、体積は曝露前後で減少したが、O <sub>3</sub> 曝露や事前摂取の影響はなかった。呼吸機能については、ろ過空気曝露に対し O <sub>3</sub> 曝露では FVC、FEV <sub>1</sub> 、PEF が低下した。FVC、FEV <sub>1</sub> の低下については、事前摂取による差はみられなかったが、MEFV 曲線で求めた PEF は、魚油摂取群においてのみ減少した。O <sub>3</sub> 曝露後の 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の比（M/P）はろ過空気曝露と比較して減少したが、事前摂取による差はみられなかった。
Hackney <i>et al.</i> (1981)	健康者 非喫煙者 喫煙者 5 人  フォローアップ： 健康者 非喫煙者 21 人 喫煙者 1 人	平均 23.6～23.9 歳 男性 9 人、女性 23 人  フォローアップ： 平均年齢 23.9～24.8 歳 男性 22 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 200～400 kg・m/min  ビタミン E 又はプラセボを 9 又は 10 週間摂取  フォローアップ： ビタミン E 又はプラセボを 11 又は 12 週間摂取	0 0.50	オリジナルグループ、フォローアップグループ共に、O <sub>3</sub> 曝露により呼吸機能（FVC、FEV <sub>1.0</sub> 等）の低下や症状スコアの増加がみられたが、ビタミン E 摂取群とプラセボ摂取群との間に意味のある差はみられなかった。

2

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14

#### 1.1.1.5.8. 気象（高温多湿条件下での影響）

大気中 O<sub>3</sub> 濃度が比較的高濃度となる夏場の曝露を想定し、30°Cを超える高温条件下での O<sub>3</sub> への曝露が呼吸機能に及ぼす影響を評価した研究としては、Folinsbee *et al.* (1977a)、Bedi *et al.* (1982)、Gibbons and Adams (1984)、Gong *et al.* (1986)、Foster *et al.* (2000)、Gomes *et al.* (2010)、Kahle *et al.* (2015)があり、このうち適温と高温の結果を比較した研究は Folinsbee *et al.* (1977a) (25°C、31°C、35°C、40°C)、Bedi *et al.* (1982) (25°Cと 35°C)、Gibbons and Adams (1984) (24°Cと 35°C)、Foster *et al.* (2000) (22°Cと 30°C)、Gomes *et al.* (2010) (20°Cと 31°C) と Kahle *et al.* (2015) (22°Cと 32.5°C) である (表 21)。これらの研究では、30°Cを超える高温条件下での O<sub>3</sub> への曝露が呼吸機能に及ぼす影響について一貫した結果は得られていない。(Gong *et al.* (1986)については 1.1.1.1.1.2 参照。また、運動能力への影響 (Gong *et al.* (1986)、Gomes *et al.* (2010)) については 1.1.3、炎症への影響 (Gomes *et al.* (2011b)) については 1.3.1.1 をそれぞれ参照。)



1 表 21 気象（高温多湿条件下）が O<sub>3</sub> の呼吸機能影響や症状に与える影響を調査した研究（曝露濃度、運動順）

文献	被験者の年齢、性別、人数、健康状態、喫煙歴、その他特性	曝露時間、運動の概要、分時換気量	温度、湿度条件	O <sub>3</sub> (ppm)	気象の影響に関する主な結果
Gomes <i>et al.</i> (2010)	24±6 歳 男性 10 人 健康者 非喫煙者  VO <sub>2</sub> max が 60 ml/kg/min 以上の陸上競技選手	平均 30 分 15 秒～33 分 9 秒 8 km タイムトライアル走	1) Control 群 (ろ過空気 20°C+相対湿度 50%) 2) Control+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群 3) Heat 群 (ろ過空気 31°C+ 相 対 湿 度 70%)、 4) Heat+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群	0 0.1	呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1</sub> 、PEF) は、運動前後また条件による差はみられなかった。
Foster <i>et al.</i> (2000)	24～32 歳 男性 5 人、女性 4 人 健康者 非喫煙者	130 分間 間欠運動 (運動 10 分、休憩 10 分) 36.4～38.7 L/min	1) 22°C 2) 30°C	0 0.12 ～ 0.24 (三角波曝露)	曝露直後に関しては、FEV <sub>1</sub> は両温度条件ともに低下し、その低下幅は 22°C より 30°C で大きかったが、FVC は 20°C 条件下、sGaw は 30°C 条件下でそれぞれ低下がみられた。FEV <sub>1</sub> は曝露終了 18～20 時間後も軽度 (2.3%) な低下がみられたが温度条件による差はなかった。
Gibbons and Adams (1984)	平均年齢 22.9±2.5 歳 女性 10 人 健康者 非喫煙者  有酸素トレーニングプログラム参加者 3 人は 0.3 ppm O <sub>3</sub> ×35°C を含む一部の実験プロトコルを完了することが出来ず、曝露開始 38 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解析に含まれている。	1 時間 連続運動 55 L/min	1) 24°C 2) 35°C	0 0.15 0.30	O <sub>3</sub> 濃度が増加すると呼吸数が増加し、V <sub>T</sub> が減少した。呼吸数には O <sub>3</sub> と室温の相互作用効果がみられたが、0.30 ppm O <sub>3</sub> 濃度では明らかではなかった。肺容積は O <sub>3</sub> 濃度と室温の相互作用により、O <sub>3</sub> 曝露中に減少した。O <sub>3</sub> 濃度が増加するにつれて VO <sub>2</sub> が減少した。FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> および TLC の減少は、O <sub>3</sub> 濃度と関連していた。O <sub>3</sub> 濃度 0.15 ppm 曝露では呼吸機能低下の傾向はあるものの、ろ過空気曝露直後と比較して差を示したものはなかった。RV に対する O <sub>3</sub> の影響はなかった。FVC と RV で熱との関連がみられた。また、FVC と FEV <sub>1.0</sub> について、O <sub>3</sub> と室温の相互作用がみられた。症状については、O <sub>3</sub> 濃度の上昇とともに訴えの数の増加がみられた。どの O <sub>3</sub> 曝露レベルでも高温により被験者の不快感が高まっていたが、O <sub>3</sub> と室温との相互作用はなかった。
Kahle <i>et al.</i> (2015)	21～36 歳 男性 14 人、女性 2 人 健康者	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分)	1) 22°C 2) 32.5°C	0 0.3	O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> 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) であ

文献	被験者の年齢、性別、人数、健康状態、喫煙歴、その他特性	曝露時間、運動の概要、分時換気量	温度、湿度条件	O <sub>3</sub> (ppm)	気象の影響に関する主な結果
	非喫煙者	25 L/min/体表面積			り、22°Cと 32.5°Cで差はみられなかった。
Bedi <i>et al.</i> (1982)	19～32 歳 男性 8 人 健康者 非喫煙者	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30 L/minSO <sub>2</sub> 0.4ppm との複合曝露あり	1) 35°C、湿度 85%	0 0.4	25°C、湿度 50%で実施した過去研究 (Bedi <i>et al.</i> (1979)) と合わせ、温度湿度の影響を分散分析で解析したところ、FRC は 35°C、湿度 85%の条件下で増加し、FEF <sub>25-75%</sub> は 25°C、湿度 45%条件下でより大きく低下した。
Folinsbee <i>et al.</i> (1977a)	20～25 歳 男性 14 人 健康者 非喫煙者	2 時間 一時的な運動（曝露開始 1 時間又は 30 分後に運動 30 分） 39.7 L/min (室温 40°C、湿度 50%) 35.2 L/min (その他)	1)25°C、湿度 45% 2)31°C、湿度 85% 3)35°C、湿度 40% 4)40°C、湿度 50%	0 0.5	O <sub>3</sub> と温熱ストレスの組み合わせにおいて、肺機能がより低下する傾向が VC にみられた。

1  
2

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

### 1.1.2. 呼吸器症状と呼吸機能の低下のメカニズム

O<sub>3</sub> 曝露による呼吸器症状、呼吸機能の低下のメカニズムを検討した研究としては、Beckett *et al.* (1985)、Hazucha *et al.* (1989)、Passannante *et al.* (1998)、Ying *et al.* (1990)、Alexis *et al.* (2000)、Schelegle *et al.* (2001)、Hoffmeyer *et al.* (2013)がある (表 22)。

Ying *et al.* (1990)と Alexis *et al.* (2000)は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメタシンを投与した結果、O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の低下が抑制されたと報告している。Beckett *et al.* (1985)は、副交感神経ムスカリン受容体遮断薬であるアトロピンは、O<sub>3</sub> 曝露による sRaw の増加を防いだが、O<sub>3</sub> 曝露による FVC、VT の低下、症状の増加に影響を与えなかったと報告している。また、Schelegle *et al.* (2001)と Hazucha *et al.* (1989)は、麻酔薬の投与により O<sub>3</sub> 曝露に対する自覚症状は軽減したと報告しており、Passannante *et al.* (1998)と Hoffmeyer *et al.* (2013)は、O<sub>3</sub> による症状や呼吸機能の低下について、気道 C 線維の関与を指摘している。

(刺激に応じて気道 C 線維末端から放出される神経ペプチドであるサブスタンス P を調査した Krishna *et al.* (1997b)、Hazbun *et al.* (1993)については、表 31 参照。)

表 22 O<sub>3</sub>曝露による呼吸器症状の発生と呼吸機能の低下のメカニズムを調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時 換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
Hoffmeyer <i>et al.</i> (2013)	健康者 非喫煙者	23.5～27.5 歳 男性 8 人、女性 7 人	4 時間 一時的な運動（2 時間目と 4 時間目に運動を 20 分） 15 L/min/m <sup>2</sup>	0.040（疑似 曝露） 0.240	0.240 ppm 曝露において、O <sub>3</sub> 曝露前と比較して曝露後に FEV <sub>1</sub> 、FVC、 PEF、MEF <sub>50</sub> が低下した。被験者の C 線維反応性についてカプサイ シン誘発試験によりカプサイシンへの感度を評価したところ、O <sub>3</sub> によって引き起こされる FEV <sub>1</sub> 、PEF および MEF <sub>50</sub> の変化との関連 が示唆された。また O <sub>3</sub> 反応性の被験者（0.240 ppm O <sub>3</sub> 曝露後の FEV <sub>1</sub> の低下が 5%以上）は、非反応者と比較してカプサイシンに誘発さ れる咳反射閾値が低かった。
Schelegle <i>et al.</i> (2001)	健康者 非喫煙者	18～30 歳 男性 11 人、女性 11 人	1.33 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 15 分、運動 15 分） 30 L/min/m <sup>2</sup>  15 分間の休憩中にテトラカ イン又は生理食塩水を投与	0 0.3	50 分間の O <sub>3</sub> 曝露により呼吸器症状の増悪、FEV <sub>1</sub> の低下、呼吸数 の低下がみられた。その後、呼吸器麻酔薬であるテトラカインの投 与により、O <sub>3</sub> 誘発性呼吸器症状（喉のくすぐりおよび/または刺激、 咳、息切れ、深い吸気時の痛み）は軽快したが、FEV <sub>1</sub> の低下、呼 吸数は生理食塩水投与時とほぼ変わらなかった。この結果から、O <sub>3</sub> による最大吸気の障害は、吸気時の不快感により意識的に呼吸を止 めるせいではないことが示された。
Beckett <i>et al.</i> (1985)	健康者 非喫煙者	18～30 歳 男性 8 人  0.4 ppm O <sub>3</sub> を 30 分 間、50～75 L/min の 運動条件下で曝露し た 25 人から sRaw の 変化の大きかった上 位 8 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 50～75 L/min  曝露前・曝露中にアトロピン エアロゾル又は生理食塩水 エアロゾルを吸入	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露により FVC、TLC、V <sub>T</sub> は清浄空気曝露に比して減少し、 sRaw、呼吸数、症状は増加した。 副交感神経ムスカリン受容体遮断薬であるアトロピンは、O <sub>3</sub> 曝露 による sRaw の増加を防いだが、O <sub>3</sub> 曝露による FVC、V <sub>T</sub> の低下、 症状の増加に影響を与えなかった。O <sub>3</sub> 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、その他の変化は少なくと も部分的に副交感神経系のムスカリン性アセチルコリン受容体に 依存しないメカニズムを介していることが示唆された。
Ying <i>et al.</i> (1990)	健康者 非喫煙者	18～31 歳 男性 13 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30 L/min/m <sup>2</sup> インドメタシン又はプラセ ボを投与	0.4	インドメタシンは、O <sub>3</sub> 誘導性のメサコリン反応性亢進には効果が みられなかったが、O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> 変化率は、インドメタシン 投与時の方がプラセボ投与時あるいは無投与時よりも低く O <sub>3</sub> 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て いるが、気道反応性亢進は別の機構で生じることが示唆された。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時 換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
Alexis <i>et al.</i> (2000)	喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	18～28 歳 男性 6 人、女性 7 人  男性 5 人、女性 4 人	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 30 L/min インドメタシン又はプラセボを投与	0 0.4	健康者では、インドメタシン投与によって FVC 及び FEV <sub>1</sub> の低下(拘束型)が抑制された。一方、喘息患者では、インドメタシン投与によって FEF <sub>25%</sub> 及び FEF <sub>60p</sub> (最大 VC の 60%時の流量)の低下(閉塞型)が抑制された。喀痰中のシクロオキシゲナーゼ代謝産物(PGF <sub>2α</sub> )を調査したところ、O <sub>3</sub> 曝露後の喘息患者では、インドメタシン投与にもかかわらず健康者の PGF <sub>2α</sub> 値よりも高い PGF <sub>2α</sub> 値がみられた。以上の結果から、シクロオキシゲナーゼ代謝産物の呼吸機能への作用は、健康者と喘息患者では異なる。
Hazucha <i>et al.</i> (1989)	健康者 非喫煙者 白人	20～30 歳 男性 14 人	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分)  曝露終了 55 分後にリドカインを吸入	0 0.5	O <sub>3</sub> 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いて詳細に検討すること、O <sub>3</sub> 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回復可能なものを調べることを目的とした。その結果、リドカインの吸入により O <sub>3</sub> による自覚症状(咳、吸気時の胸痛、呼吸困難等)が改善し、VC の低下が部分的に回復した。また、O <sub>3</sub> 曝露による静肺・動肺コンプライアンス、呼気・吸気最大口腔内圧、最大肺内外圧差への影響の有無から、O <sub>3</sub> 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 及び VC 低下、最大呼気流量の低下、そして恐らく運動による呼吸数の増加をもたらしたことが示唆された。
Passannante <i>et al.</i> (1998)	健康者 非喫煙者	18～59 歳 男性 28 人、女性 34 人  O <sub>3</sub> 曝露により FEV <sub>1</sub> が 15%以上減少した群 42 人(高反応群) FEV <sub>1</sub> の減少が 5%以下であった群 20 人(弱反応群)	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 17.5 L/min/m <sup>2</sup>  高反応群にはスフェンタニル(麻薬性鎮痛薬)またはプラセボ、弱反応群にはナロキソン(麻薬拮抗薬)またはプラセボを投与	0.42	O <sub>3</sub> 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、痛みの抑制やオピオイド受容体拮抗薬による阻害が、O <sub>3</sub> 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。O <sub>3</sub> 曝露による胸痛が、最大吸気を制限しているのか、内因性オピオイドが O <sub>3</sub> 曝露による呼吸機能への影響を調節しているのかを調査した。その結果、O <sub>3</sub> 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。高反応群では、スフェンタニル投与で(完全ではないが)胸痛、FEV <sub>1</sub> の著しい回復がみられた。しかし弱反応者のナロキソン投与では O <sub>3</sub> の影響の変化はみられなかった。血漿中の β エンドルフィン濃度(強力な疼痛抑制物質)は、O <sub>3</sub> の反応性には関連しなかった。

1

2

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

### 1.1.3. 運動能力への影響

O<sub>3</sub> への曝露が被験者の運動能力に及ぼす影響について調査した研究としては、Folinsbee *et al.* (1977b)、Mihevic *et al.* (1981)、Horvath *et al.* (1979)、Savin and Adams (1979)、Adams and Schelegle (1983)、Foxcroft and Adams (1986)、Gong *et al.* (1986)、Schelegle and Adams (1986)、Gong (1987)、Gomes *et al.* (2010)、Gomes *et al.* (2011a)がある (表 23)。これらの知見では、主に $\dot{V}O_2\text{max}$  や主観的運動強度 (RPE)、高負荷運動の完遂又は完遂までの所要時間等を指標として、被験者の運動能力への影響を評価している。

Folinsbee *et al.* (1977b)、Mihevic *et al.* (1981)、Adams and Schelegle (1983)、Schelegle and Adams (1986)、Foxcroft and Adams (1986)、Gong *et al.* (1986)、Gong (1987)は、0.12~0.75ppm の O<sub>3</sub> 曝露により、 $\dot{V}O_2\text{max}$  の低下、自覚症状の増加、RPE の増加、運動成績の低下や運動が完遂できない被験者数の増加等の影響があったと報告している。また、Foxcroft and Adams (1986) は4日間の反復曝露の結果、運動能力テストにおける最大運動時間と $\dot{V}O_2\text{max}$ 、最大分時換気量、最大心拍数の指標に適応が生じ、単回の O<sub>3</sub> 曝露から改善し、ろ過空気曝露との間に差はなかったと報告している。

一方、Horvath *et al.* (1979)と Savin and Adams (1979)は、O<sub>3</sub> 曝露による $\dot{V}O_2\text{max}$  や運動能力への影響はみられなかったと報告している。

その他、Gomes *et al.* (2010)は高温多湿条件、Gomes *et al.* (2011a)はビタミン C と E の摂取が、0.1 ppm O<sub>3</sub> 下での 8 km のタイムトライアル走の完走時間に与える影響を調査しているが、高温多湿条件やビタミン C と E の摂取は平均完走時間に影響を与えなかったと報告している。

表 23 O<sub>3</sub>曝露による運動能力への影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量、	O <sub>3</sub> (ppm)	運動能力への影響に関する主な結果
Gong (1987)	健康者 非喫煙者	7～50 人 アスリート	30～80 分 中程度から非常に激しい運動を行った 8つの研究の結果をまとめた	0.08 ～ 0.40	最も激しい運動をした被験者は、0.20～0.40 ppm の O <sub>3</sub> 曝露で症状と呼吸機能の重大な障害（FEV <sub>1</sub> の 10～20% の低下）を示していた。1 時間以上の激しい運動を行うアスリートでは、運動パフォーマンスの障害は O <sub>3</sub> 濃度が 0.12 ppm から始まり、0.20 ppm ではほとんどのアスリートで影響が生じる可能性が非常に高いことが示唆された。
Gomes <i>et al.</i> (2011a)	非喫煙者	平均年齢 30±2.6 歳 男性 9 人  良く訓練されたランナー	約 30 分 (8 km タイムトライアル走) 高温多湿条件 (室温 31°C、湿度 70%)  ビタミン C と E またはプラセボを 2 週間摂取	0.10	平均完走時間±標準誤差はビタミントライアルが 31 分 05 秒±37 秒、プラセボトライアルが 31 分 54 秒±41 秒であり、平均完走時間はビタミントライアルよりもプラセボトライアルのほうが遅かった。
Gomes <i>et al.</i> (2010)	健康者 非喫煙者	24±6 歳 男性 10 人  V O <sub>2</sub> max が 60 ml/kg/min 以上の陸上競技選手	約 30 分 (8 km タイムトライアル走) 1) Control 群 (ろ過空気 20°C+相対湿度 50%) 2) Control+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群 3) Heat 群 (ろ過空気 31°C+相対湿度 70%)、 4) Heat+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群	0 0.1	平均完走時間は 30 分 15 秒～33 分 9 秒であり、Heat 群及び Heat+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群では、Control 群及び Control+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群に比べ 8 km 完走時間が長かった。Heat+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群は、Control 及び Control+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群よりも高いピーク主観的運動強度 (RPE) を示した。呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1</sub> 、PEF) は、運動前後また条件による差はみられなかった。
Schelegle and Adams (1986)	健康者 喫煙状況記載なし	19～29 歳 男性 10 人  持久性競技選手 (長距離ランナー 1 人、自転車競技者 9 人)	1 時間 一時的な運動 (ウォーミングアップ 30 分、VO <sub>2</sub> max85%の競技シミュレーション運動 30 分) 53.6 L/min (ウォーミングアップ平均)、競技シミュレーション (平均 119.6 L/min)	0 0.12 0.18 0.24	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 <sub>3</sub> 曝露で 1 人、0.18 ppm O <sub>3</sub> 曝露で 5 人、0.24 ppm O <sub>3</sub> 曝露では 7 人おり、O <sub>3</sub> 濃度の増加に伴って完了できない被験者は増加した。FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> の O <sub>3</sub> 濃度増加に伴う低下がみられ、FVC、FEV <sub>1</sub> は 0.18 ppm 及び 0.24 ppm、FEF <sub>25-75%</sub> は 0.24 ppm の O <sub>3</sub> 曝露で、ろ過空気曝露に対する反応よりも大きかった。競技シミュレーション中の心拍数、VO <sub>2</sub> 、V <sub>T</sub> 、分時換気量、呼吸回数の変化は O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露で差はなかったが、自覚症状の報告数は、0.18 ppm 及び 0.24 ppm の O <sub>3</sub> 曝露後ではろ過空気曝露と比較して多かった。
Gong <i>et al.</i> (1986)	健康者 (小児喘息歴 1)	19～30 歳 男性 15 人、女性 2	約 1 時間 連続運動 (最大下運動として V	0 0.12	最大運動において 0.12 ppm O <sub>3</sub> 曝露ではろ過空気曝露後の運動関連指標との間に差はなかったが、0.20 ppm O <sub>3</sub> 曝露時にはろ過空気曝露と比較

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量、	O <sub>3</sub> (ppm)	運動能力への影響に関する主な結果
	人、冷気関連喘息発作1人) 非喫煙者	人 長距離自転車競技選手	O <sub>2</sub> max75%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動を行い、75rpmでの運動ができなくなった時点で終了) 89 L/min  室温 31°C	0.20	してピーク時の分時換気量、VO <sub>2</sub> 、V <sub>T</sub> 、最大運動時間で差がみられた。呼吸機能では、0.12 ppm の O <sub>3</sub> 曝露では FVC、FEV <sub>1</sub> がろ過空気曝露と比較してわずかではあるが低下した。0.20 ppm の O <sub>3</sub> 曝露ではより大きな低下となり、FVC、FEV <sub>1</sub> 、MVV でろ過空気曝露との差がみられた。自覚症状は O <sub>3</sub> 濃度に伴い報告数、報告人数とも増加した。0.12 ppm の O <sub>3</sub> 曝露時には軽度な症状であったが、0.20 ppm では13人の被験者で症状が悪化し、最大運動能力が制限された可能性があった。FEV <sub>1</sub> および最大運動時の指標の変化は、O <sub>3</sub> 有効用量と弱く相関した (r = 0.25 ~ 0.40)。
Savin and Adams (1979)	健康者 非喫煙者 白人	平均 26.4 歳 男性 9 人  競技走者又は定期的なジョギングを行っている	平均 31.0~31.5 分 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	0 0.15 0.30	O <sub>3</sub> 曝露において、用量依存的に最大分時換気量は減少したが、最大分時換気量以外の運動反応 (運動中の VO <sub>2</sub> 、呼吸数、V <sub>T</sub> 、心拍数の最大値、最大呼吸交換比、無酸素性作業閾値、運動持続時間等)、呼吸機能 (FEV <sub>1</sub> 、VC、RV、MMFR)、血中乳酸濃度については、O <sub>3</sub> 曝露による影響はみられなかった。自覚症状報告数については、統計解析は行っていないが O <sub>3</sub> 濃度の増加に伴い増加する傾向がみられた。
Adams and Schelegle (1983)	健康者 (呼吸機能正常範囲の喘息既往 1 人) 非喫煙者 白人	19~31 歳 男性 10 人 長距離ランナー	1 時間 定常運動条件 (連続運動) 競技運動条件 (ウォーミングアップ 30 分、VO <sub>2</sub> max85%の競技シミュレーション運動 30 分) 定常運動条件 80 L/min、 競技運動条件 52.3 L/min (ウォーミングアップ平均)、100.4 L/min (競技シミュレーション平均)	0 0.2 0.35	運動を完了できなかった被験者は、0.35 ppm の O <sub>3</sub> 曝露時に 4 人おり、そのうち 3 人は定常運動、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。呼吸機能への影響は、運動条件間では差はみられなかったが、O <sub>3</sub> 濃度間では FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> で差があった。自覚症状は O <sub>3</sub> 濃度に伴って増加した。ろ過空気曝露では全員最大限の成果を出せたとしたが、0.2 ppm O <sub>3</sub> 曝露後は 4 人、0.35 ppm では 9 人が実力を出し切れなかったと申告した。運動成果の低下は肺におけるガス交換や酸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。
Horvath et al. (1979)	健康状態記載なし 喫煙状況記載なし	21~22 歳 男性 8 人と女性 5 人	2 時間 安静	0 0.25 0.50 0.75	0.75 ppm および 0.50 ppm O <sub>3</sub> 曝露終了直後の FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEV <sub>2</sub> 、FEV <sub>3</sub> は低減したが、曝露終了後の最大運動負荷試験の成績 (VO <sub>2</sub> max、心拍数、運動時間) は O <sub>3</sub> 曝露によって低下しなかった。
Mihevic et al. (1981)	健康者 喫煙状況記載なし	26.4±2.59 歳 男性 14 人	2 時間 安静 一時的な運動 (曝露開始 25 分後に換	0.00 0.30 0.50	0.50 ppm 曝露中の運動 35、40 分時点で測定した上半身の RPE は 0.3 ppm または空気曝露時と比較して大きかった。また、上半身と下半身を合わせた全身的な RPE は、運動 40 分時点では 0.50 ppm の方が空気曝露よ



文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量、	O <sub>3</sub> (ppm)	運動能力への影響に関する主な結果
			気量が安静時換気量の約 2.5 倍になる運動 40 分)		りも大きかった。
Foxcroft <i>et al.</i> (1986)	非喫煙者白人	19～26 歳 男性 8 人 有酸素トレーニングを行っている	単回：50 分 反復：60 分/日×3 日間の後 50 分/日×1 日間 連続運動 60 L/min ろ過空気は単回曝露のみ	0 0.35	曝露後、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実施した。 単回曝露では O <sub>3</sub> 曝露により、ろ過空気曝露と比較して自覚症状、呼吸数の増加、V <sub>T</sub> 、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 VO <sub>2</sub> 、分時換気量並びに心拍数の最大値の低下がみられた。 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 VO <sub>2max</sub> 、最大分時換気量、最大心拍数は単回の O <sub>3</sub> 曝露から改善し、ろ過空気曝露との間に差はなかった。 なお、呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> ) 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単回の O <sub>3</sub> 曝露による低下と差はなく、ろ過空気曝露よりも低下したままであった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1977b)	健康者 非喫煙者 9 人 喫煙者 4 人	19～30 歳 男性 13 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 50W、50 rpm	0 0.75	曝露後、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達するまで運動を継続した。 呼吸機能については、FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>50%</sub> 、ERV、IC は O <sub>3</sub> 曝露開始から 1、2 時間後ともにろ過空気と比べて低下がみられ、FEF <sub>75%</sub> は O <sub>3</sub> 曝露開始 2 時間後のみ低下がみられた。自覚症状については、喉の刺激、深く息を吸った時の不快感、咳、吐き気などが報告された。2 人の被験者は、症状が重く 0.75ppmO <sub>3</sub> 曝露下とその後の最大運動負荷試験のいずれも完了できなかった。 O <sub>3</sub> 曝露後の最大運動負荷試験では、ろ過空気曝露後と比べ、VO <sub>2max</sub> が 10%、最大負荷が 10%、最大分時換気量が 16%、最大心拍数が 6% 低下した。O <sub>3</sub> 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、O <sub>3</sub> 曝露後の分時換気量はわずかながら上昇し、呼吸数は 45% 増加し、V <sub>T</sub> は 29% 減少した。 O <sub>3</sub> 曝露による VO <sub>2max</sub> の低下は、呼吸時の不快感と関連して最大努力時の換気が制限されたことによると推測された。

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

#### 1.1.4. 既存疾患患者への影響

##### 1.1.4.1. 喘息患者への影響

喘息患者を対象に呼吸機能や症状への影響を調査した研究を表 24 に示した。

喘息患者を対象に安静条件下で短時間の曝露を行い、呼吸機能への影響を調査した研究としては、Koenig *et al.* (1988)、Molfino *et al.* (1991)、Hanania *et al.* (1998)がある。成人を対象とした Molfino *et al.* (1991)、Hanania *et al.* (1998)、11～18 歳を対象とした Koenig *et al.* (1988) は、いずれも 0.12 ppm O<sub>3</sub> を 1 時間安静条件下で曝露したが、O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の低下はみられなかったと報告している。

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

成人の喘息患者を対象に 6～8 時間の O<sub>3</sub> 曝露を行った研究としては、Horstman *et al.* (1995)、Basha *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1994)があり、Horstman *et al.* (1995)は 0.16 ppm O<sub>3</sub> を 7.6 時間、Linn *et al.* (1994)は 0.12 ppm O<sub>3</sub> を 6.5 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、呼吸機能の低下を報告している。一方、Basha *et al.* (1994)は 0.2 ppm O<sub>3</sub> を 6 時間、間欠運動条件下で曝露しているが、呼吸機能に曝露前後で変化はみられなかったと報告している。

喘息患者への O<sub>3</sub> 曝露に対する感受性を評価するため、喘息患者群と健康者群を O<sub>3</sub> に曝露し、その呼吸機能への影響を比較した研究では、喘息患者群は健康者群と比べると FEV<sub>1</sub> が低下するとした報告 (Kreit *et al.* (1989)、Horstman *et al.* (1995))、喘息患者群と健康者群で FEV<sub>1</sub> の低下については、差はないとする報告 (Basha *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1994)、McBride *et al.* (1994)、Hiltermann *et al.* (1995)、Jorres *et al.* (1996)、Scannell *et al.* (1996)、Holz *et al.* (1999)、Nightingale *et al.* (1999)、Mudway *et al.* (2001)、Stenfors *et al.* (2002)) がある。また、11～19 歳の若い被験者を対象に調査した研究としては、Koenig *et al.* (1985)、Koenig *et al.* (1988)があるが、0.12 ppm O<sub>3</sub> を安静条件下で 1 時間曝露した Koenig *et al.* (1985)では、喘息患者群、健康者群ともに O<sub>3</sub> 曝露による一貫した呼吸機能の変化みられず、0.12 ppm O<sub>3</sub> を間欠運動条件下で 1 時間曝露した Koenig *et al.* (1988)では、喘息患者群において V<sub>max50</sub> の低下のみがみられたと報告している。

1 吸入コルチコステロイド治療中の成人喘息患者を対象とした研究では、Stenfors *et al.*  
2 (2010)、Vagaggini *et al.* (2010)、Bartoli *et al.* (2013)は、0.2 又は 0.3 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運  
3 動条件下で曝露した結果、呼吸機能の低下がみられたと報告している。一方 Vagaggini *et al.*  
4 (1999)は定期的な治療を必要としない軽症間欠型喘息患者群と吸入コルチコステロイドお  
5 よび長時間作用型  $\beta$ 2 アゴニスト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  
6 持続型喘息患者群とを対象とし、0.26 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、  
7 定期的な治療を必要としない軽症間欠型喘息患者群では O<sub>3</sub> 曝露により自覚症状スコアがろ  
8 過空気曝露と比較して上昇し、FVC 及び FEV<sub>1</sub> は減少したが、投薬により定期的に喘息症状  
9 をコントロールする必要がある軽症持続型喘息患者群では曝露終了直後の FEV<sub>1</sub> を除いて差  
10 はみられなかったと報告している。

11 また、喘息患者への反復曝露影響を調査した研究としては、Linn *et al.* (1994)、Gong *et al.*  
12 (1997a)、Holz *et al.* (2002)がある。Gong *et al.* (1997a)は 0.4 ppm O<sub>3</sub> を 3 時間/日で 5 日間反復  
13 曝露した結果、曝露 1 日目、2 日目までは呼吸器症状や FEV<sub>1</sub> の変化などが顕著にみられた  
14 が、その後徐々に改善し、5 日目にはる過空気曝露と同じレベルまでに落ち着いたと報告し  
15 ており、喘息患者においても健康者と同様に反復曝露に対し適応が生じていることを報告  
16 している。一方、Holz *et al.* (2002)は、0.125 ppm O<sub>3</sub> を 3 時間/日で 4 日間反復曝露した結果、  
17 喘息患者では適応反応はみられなかったと報告している。

18 (喘息患者の運動による気道反応性の亢進への影響については 1.2.2.2 参照)

19

表 24 喘息患者への呼吸機能の影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間、運動順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
Weymer <i>et al.</i> (1994)	喘息患者（運動誘発性喘息群 9 人、非運動誘発性喘息群 12 人） 非喫煙者	19～40 歳 男性 12 人、女性 9 人  0.4 ppm 曝露は 12 人	1 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 27 L/min	0 0.1 0.25 0.4	ろ過空気、0.1、0.25 ppm O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> 、FVC の変化は被験者の運動誘発性喘息の有無にかかわらずみられなかった。0.4 ppm O <sub>3</sub> 曝露では、曝露終了 5 分後の FEV <sub>1</sub> が低下し（平均-0.35 ± 0.37 (SD) L 又は-9.6%）、呼吸器症状が出現したが、運動誘発性喘息の有無による差はみられなかった。
Koenig <i>et al.</i> (1985)	健康者 喫煙状況記載なし  喘息患者 喫煙状況記載なし	13～18 歳 男性 4 人、女性 6 人  11～18 歳 男性 4 人、女性 6 人	1 時間 安静 0.12 ppm NO <sub>2</sub> 曝露あり	0 0.12	曝露前、曝露開始から 30 分後、曝露直後に呼吸機能（ピークフロー、R <sub>T</sub> 、V <sub>tg</sub> 、V <sub>max50</sub> 、V <sub>max75</sub> 、FEV <sub>1</sub> ）、また、曝露日の夕方から夜にかけて 3 から 4 時間ごとにピークフローを再度測定したが、喘息患者群、健康者群ともに、O <sub>3</sub> 及び NO <sub>2</sub> の曝露による一貫した呼吸機能の変化はみられず、曝露中の SaO <sub>2</sub> も曝露による変化はみられなかった。曝露後 24 時間以内に顕著な自覚症状の報告はなかったが、喘息患者群は健康者群と比べ自覚症状のスケールが大きかった。
Molfino <i>et al.</i> (1991)	季節的な喘息症状のある軽度アトピー性喘息患者 非喫煙者 6 人 過去喫煙者 1 人	21～64 歳 男性 4 人、女性 3 人	1 時間 安静	0 0.12	O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> の変化はみられなかった。
Hanania <i>et al.</i> (1998)	軽度喘息患者（花粉アレルギー有） 非喫煙者	18～49 歳 男性 9 人、女性 6 人	1 時間 安静	0 0.12	O <sub>3</sub> 曝露後とろ過空気曝露後との間で FEV <sub>1</sub> に差はみられなかった。
Koenig <i>et al.</i> (1988)	健康者 喫煙状況記載なし  喘息患者 喫煙状況記載なし	12～17 歳 男性 5 人、女性 7 人  12～17 歳 男性 9 人、女性 3 人	1 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 32.8 L/min（健康者群）、35.2 L/min（喘息患者群） 0.30 ppm NO <sub>2</sub> との複合曝露あり	0 0.12	健康者群では呼吸機能（FEV <sub>1</sub> 、FVC、R <sub>T</sub> 、V <sub>max50</sub> 、V <sub>max75</sub> 、FRC、V <sub>tg</sub> ）への影響はみられなかった。喘息患者群では、O <sub>3</sub> 曝露後の V <sub>max50</sub> の低下がみられたが、FEV <sub>1</sub> 、RT、PEF、症状重症度についての変化はみられなかった。
McBride <i>et al.</i>	健康者	18～35 歳	90 分	0	健康者群、喘息群のいずれにおいても、呼吸機能（FEV <sub>1</sub> 、R <sub>T</sub> 、

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
<i>al.</i> (1994)	非喫煙者  喘息患者 非喫煙者	男性4人、女性4人 メサコリン反応陰性  18~41歳 男性5人、女性5人 メサコリン反応陽性	間欠運動（運動15分、休憩15分） 23 L/min/m <sup>2</sup>	0.120 0.240	FVC、Vmax <sub>50</sub> 、Vmax <sub>75</sub> に変化はみられなかった。
<i>Linn et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者  喘息患者 非喫煙者	22~41歳 男性8人、女性7人  18~50歳 男性13人、女性17人	6.5時間×2日間 間欠運動（運動50分、休憩10分、 昼食休憩30分） 29 L/min 100 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> との複合曝露あり人	0 0.12	O <sub>3</sub> 単独曝露、O <sub>3</sub> とH <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> の混合曝露では、呼吸機能（FEV <sub>1</sub> ）の減少がみられたが、2日目の反応は1日目と比べ減少した。O <sub>3</sub> 曝露によるFEV <sub>1</sub> の減少は喘息患者群と健康者群で異ならなかった。
<i>Holz et al.</i> (1999)	軽度喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	平均30歳 男性5人、女性10人  平均28歳 男性10人、女性11人	3時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 14 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.125 0.250	症状については、0.250 ppm O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露の間で下気道の症状スコアに差があった。 呼吸機能については、FEV <sub>1</sub> とVCは健康者群、喘息患者群ともに0.250 ppm O <sub>3</sub> 曝露終了1時間後にベースラインと比較して減少したが、曝露終了24時間後にはO <sub>3</sub> 曝露の影響はみられなかった。 O <sub>3</sub> 曝露後の症状、FEV <sub>1</sub> とVCの変化について、被験者群間で差はみられなかった。
<i>Holz et al.</i> (2002)	軽度喘息患者 非喫煙者  アレルギー性鼻炎患者 非喫煙者	20~53歳 男性6人、女性5人  19~48歳 男性16人、女性6人	3時間（0.125、0.25 ppm） 3時間/日×4日間（0.125 ppm） 間欠運動（運動15分、休憩15分） 28.6 L/min	0 0.125 0.25	曝露直後のFEV <sub>1</sub> とVCの反応は両被験者群で類似しており、0.25 ppmへのO <sub>3</sub> 曝露によりろ過空気曝露と比較して低下がみられた。0.125 ppm O <sub>3</sub> の反復曝露では、アレルギー性鼻炎患者群ではFEV <sub>1</sub> についてわずかだが適応反応がみられたが、喘息患者では適応反応はみられなかった。
<i>Horstman et al.</i> (1995)	喘息患者 非喫煙者  健康者	18~35歳 男性7人、女性10人  13人（性別記載なし）	7.6時間 間欠運動（運動50分、休憩10分、 昼食休憩35分） 喘息患者 14.2 L/min/m <sup>2</sup> 健康者 15.3 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.16	FEV <sub>1</sub> 及びFEV <sub>1</sub> /FVC%は、O <sub>3</sub> 曝露において、健康者群（-9.8%、-1%）より喘息患者群（-19.4%、-6.2%）で顕著に減少した。また、喘息患者群では喘鳴が生じた人数がろ過空気曝露（17人中1人）に対しO <sub>3</sub> 曝露後（17人中9人）で増加したが、健康者群ではろ過空気曝露、O <sub>3</sub> 曝露ともに喘鳴はみられなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
	非喫煙者	し)			O <sub>3</sub> に高反応性だった喘息患者8人は低反応性喘息患者9人と比べ、ベースラインの予測%FEV <sub>1</sub> とFEV <sub>1</sub> /FVC(%)がより低かった。また、喘息患者群17人中6人は、曝露前又は曝露中又は両方で気管支拡張剤の吸入を要望したため投薬したところ、呼吸機能低下の一時的な緩和がみられたが、曝露終了時の測定では、投薬をしなかった喘息患者よりも、投薬をした喘息患者の方がO <sub>3</sub> によるFEV <sub>1</sub> とFEV <sub>1</sub> /FVCの低下が大きかった。
Chen <i>et al.</i> (2004)	喘息患者 非喫煙者	18~36歳 男性13人、女性1人	1時間 連続運動 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	呼吸機能(FEV <sub>1</sub> 、FVC、SRaw)について、ろ過空気曝露とO <sub>3</sub> 曝露で差はみられなかった。下気道症状(吸気時の胸の痛み、胸の圧迫感、息切れ、咳、痰の生成)の症状スコアはろ過空気曝露よりもO <sub>3</sub> 曝露で高かった。
Linn <i>et al.</i> (1975)	喘息患者(COPDの可能性がある患者数人) 非喫煙者7人 喫煙者6人 過去喫煙者9人	19~59歳 男性20人、女性2人	2時間 間欠運動(運動15分間、休憩15分間) 安静時換気量の2倍 臭気対照あり(0.08 ppm O <sub>3</sub> を3分間)	0 0.2 ~ 0.25	呼吸機能については、TLCを除き、O <sub>3</sub> 曝露はろ過空気、臭気対照曝露と比較して、また曝露前後で比較しても差はなかった。症状スコアはO <sub>3</sub> 曝露日にはろ過空気、臭気対照の曝露日よりもわずかに増加した。
Newson <i>et al.</i> (2000)	アトピー型喘息患者 非喫煙者	21~42歳 男性4人、女性5人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	運動直後(O <sub>3</sub> 曝露直後)のFEV <sub>1</sub> やICはO <sub>3</sub> の吸入により低下した。
Mudway <i>et al.</i> (2001)	軽度喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	21~48歳 男性9人、女性6人  19~32歳 男性6人、女性9人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露によりFEV <sub>1</sub> の減少(健康者群中央値:-8.0%、喘息患者群中央値:-3.2%)はみられたが、喘息患者群及び健康者群の間に違いはみられなかった。
Stenfors <i>et al.</i> (2002)	喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	21~48歳 男性9人、女性6人  19~31歳 男性6人、女性9人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露により、健康者群ではFEV <sub>1</sub> とFVCが、喘息患者ではFVCが減少した。健康者群と喘息患者群でO <sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の低下に顕著な差はみられなかった。
Stenfors <i>et al.</i> (2010)	喘息患者 非喫煙者	21~55歳 男性8人、女性5人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露により、FVCとFEV <sub>1</sub> が減少し、sRawが増加した。O <sub>3</sub> によるFEF <sub>25-75%</sub> への影響は観察されなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気 量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
	ブデソニドを一定用量、毎日投与				
Scannell <i>et al.</i> (1996)	軽度喘息患者 非喫煙者(過去1年間に50本以下、6週間以内に喫煙していない)	18~33歳 男性12人、女性6人	4時間 間欠運動(運動50分、休憩10分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露によりFEV <sub>1</sub> 、FVCは低下、SRawおよび下気道症状スコアは増加した。 健康者81人の呼吸機能、症状に関する結果(Balmes <i>et al.</i> (1996)、Aris <i>et al.</i> (1995))と比較すると、運動による気管支収縮の影響の調整後、健康者群と喘息患者群の間でO <sub>3</sub> 曝露前後の呼吸機能や下気道の症状スコアの変化に差はなかったが、喘息患者群ではSRawの増加がより大きくなる傾向があった。
Nightingale <i>et al.</i> (1999)	軽度アトピー性喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	平均26.6歳 男性4人、女性6人  平均27.3歳 男性6人、女性4人	4時間 間欠運動(運動20分、休憩10分) エルゴメーター50W	0 0.2	清浄空気曝露と比べてO <sub>3</sub> 曝露によりFEV <sub>1</sub> は健康者群で平均6.7±2.2(SE)%、喘息患者群で平均9.3±2.3(SE)%に低下した。O <sub>3</sub> 曝露によるFEV <sub>1</sub> 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 <sub>1</sub> の最大の低下に違いはみられなかった。
Basha <i>et al.</i> (1994)	喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	18~45歳 男性5人  男性5人	6時間 間欠運動(運動30分、休憩30分) 5 L/min/L VC	0 0.2	FEV <sub>1</sub> 、FVC、FEV <sub>1</sub> /FVC、FEF <sub>25-75%</sub> は、いずれの被験者群、曝露気体においても曝露前後で変化はみられず、FEV <sub>1</sub> とFVCの曝露前後の変化率も同様であった。
Jorres <i>et al.</i> (1996)	軽度アレルギー性喘息患者 非喫煙者  喘息のないアレルギー性鼻炎患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	平均26歳 男性13人、女性11人  平均25歳 男性6人、女性6人  平均23歳 男性5人、女性5人	3時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 平均29.7~30.0 L/min	0 0.250	上気道、下気道、一般の症状スコアは、ろ過空気曝露前後とO <sub>3</sub> 曝露前後との間で異なったが、被験者群間で差はなかった。ろ過空気と比較してO <sub>3</sub> 曝露でFEV <sub>1</sub> は喘息患者群平均12.5±2.2(SEM)%、鼻炎患者群平均14.1±3.0(SEM)%、健康者群平均10.2±3.5(SEM)%の低下がみられたが、FEV <sub>1</sub> の変化は被験者群間では差はなく、呼吸機能変化量は症状変化と関連しなかった。

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



文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
(1989)	非喫煙者  健康者 非喫煙者	男性4人、女性5人  19～31歳 男性4人、女性5人	間欠運動（運動15分、休憩15分） 30 L/min/m <sup>2</sup>	0.4	息患者群、非喘息患者群で共にみられた。O <sub>3</sub> 曝露後のsRawの上昇は喘息患者群のみでみられた。O <sub>3</sub> 曝露によるFEV <sub>1</sub> 、FEV <sub>1</sub> /FVC、FEF <sub>25-75%</sub> の低下率は喘息患者群の方が非喘息患者群よりも大きかった。咳、息切れ、胸部不快感、深呼吸の困難の症状はO <sub>3</sub> 曝露後の喘息患者群、非喘息患者群で増加した。症状スコアは喘息患者群と非喘息患者群で差はみられなかった。
Hiltermann <i>et al.</i> (1995)	健康者 非喫煙者  喘息患者 非喫煙者	20～44歳 男性5人、女性1人  22～27歳 男性6人	2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 20L/min/m <sup>2</sup> ろ過空気2回曝露	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露直後のFEV <sub>1</sub> は、ベースライン時と比較して健康者群で平均15.3±3.7 (SEM) %、喘息患者群で平均15.2±4.0 (SEM) %低下した。
Gong <i>et al.</i> (1997a)	喘息患者 直近2年の喫煙なし	19～48歳 男性8人、女性2人	3時間/日×5日間 反復曝露最終日から4日後と7日後に再曝露 間欠運動（運動15分、休憩15分） 32 L/min ろ過空気曝露は3時間/日×2日間	0 0.4	曝露開始1日目、2日目までは呼吸器症状やFEV <sub>1</sub> の変化などが顕著にみられたが、その後徐々に改善し、5日目にはろ過空気曝露と同じレベルまでに落ち着いた。O <sub>3</sub> の反復曝露1日目、2日目、5日目のFEV <sub>1</sub> の低下は、曝露前に対しそれぞれ平均-35%、-34%、-6%であった。反復曝露から4日後、7日後のO <sub>3</sub> の再曝露後のFEV <sub>1</sub> の低下は、それぞれ平均-15%と-17%であり、反復曝露5日目にみられた適応反応は一部失われていた。

1  
2

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22

#### 1.1.4.2. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者への影響

COPD 患者、慢性気管支炎患者を対象に呼吸機能や症状への影響を調査した研究を表 25 に示した。

43～70 歳の軽度～中程度の COPD 患者を対象とし、軽度～中程度の間欠運動を行いながら 0.12～0.3 ppm の O<sub>3</sub> を 1～2 時間曝露した研究では、O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の低下はみられていない (Linn *et al.* (1982a)、Solic *et al.* (1982) 、Linn *et al.* (1983) 、Kehrl *et al.* (1985) )。

59～71 歳の重度 COPD 患者 9 人と健康者 10 人の男性を比較した研究 (Gong and Tierney (1995)、Gong *et al.* (1997b) ) では、0.24 ppm O<sub>3</sub> を 4 時間、換気量 20 L/min の間欠運動を行いながら曝露した結果、健康者群、COPD 患者群とも O<sub>3</sub> 曝露により FEV<sub>1</sub> は低下した。COPD 患者群では、平均 19%、健康者群では平均 2%の低下であり、COPD 患者のグループの FEV<sub>1</sub> 低下は大きかったが、清浄空気曝露での変動 (運動による影響) を差し引いた O<sub>3</sub> 曝露による FEV<sub>1</sub> の低下は、COPD 患者群では 8%、健康者群では 3%であったと報告している。

また、30～51 歳の慢性気管支炎患者を対象とした研究 (Kulle *et al.* (1984) ) では、0.41 ppm の O<sub>3</sub> を 3 時間曝露した結果、ろ過空気曝露と比べてわずかだが FVC と FEV<sub>3</sub> の低下がみられた (FVC : -2.6%、FEV<sub>3</sub> : -3.0%) 。同曝露を 5 日間反復曝露した結果、2～5 日目には差はなくなり、更に反復曝露最終日から 4 日後に再曝露を行った結果、再び低下したことから、慢性気管支炎の患者は急速に O<sub>3</sub> 曝露に適応するが、4 日以内に適応が消失することが示唆されたと報告している。

表 25 COPD 患者、慢性気管支炎患者への影響を調査した研究（曝露濃度順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の 概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
Linn <i>et al.</i> (1982a)	軽度～中度 COPD 患者 喫煙者 8 人 過去喫煙者 14 人 非喫煙者 3 人	46～70 歳 男性 18 人、女性 7 人	1 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 平均 20 L/min	0 0.12	呼吸機能（FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEV <sub>3</sub> 、PEF、FEF <sub>25-75%</sub> ）、自覚症状スコアとも ろ過空気と O <sub>3</sub> との間で曝露による影響の差はなかった。O <sub>3</sub> 曝露前 から曝露中までの SaO <sub>2</sub> は、ろ過空気曝露よりも低下傾向がみられたが、 曝露前後の SaO <sub>2</sub> 低下（1.3%）は、検出解像度（誤差）範囲に近く、生 理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。
Linn <i>et al.</i> (1983)	軽度～重度 COPD 患者 （軽度 12 人、中度 14 人、重度 2 人） 喫煙者 15 人 過去喫煙者 11 人 非喫煙者 2 人	45～68 歳 男性 15 人、女性 13 人	1 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 18.2～19.0 L/min	0 0.18 0.25	呼吸機能（FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEV <sub>1</sub> /FVC、FEV <sub>3</sub> 、PEF、MMF）と SaO <sub>2</sub> 平均値 について、O <sub>3</sub> 曝露に起因する変化はみられなかった。症状スコアにつ いては、全被験者では O <sub>3</sub> 曝露前後の比較において変化はみられなかつ た。非喫煙者では曝露中の総症状スコア、下気道症状スコアで O <sub>3</sub> 曝露 による変化がみられたがスコアの変化に濃度依存性はなく、O <sub>3</sub> 曝露の影 響を表すものではない可能性がある。
Solic <i>et al.</i> (1982)	軽度～中度 COPD 患者 喫煙者 8 人 過去喫煙者 4 人 非喫煙者 1 人 白人	43～69 歳 男性 13 人  不可逆性気道閉塞を 有し、FEV <sub>1</sub> /FVC が 40 ～70%（平均 58%）	2 時間 間欠運動（運動 7.5 分、休憩 22.5 分） 20～30 L/min	0 0.2	ろ過空気曝露と O <sub>3</sub> 曝露では、呼吸機能（FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEV <sub>1</sub> /FVC、FEF <sub>25-75%</sub> 、 FEF <sub>200-1200</sub> 、Vmax <sub>50</sub> 、Vmax <sub>25</sub> 、FRC、Raw、SRaw）、心肺パラメータ、 症状への影響については差はみられなかったが、O <sub>3</sub> 曝露中の SaO <sub>2</sub> は ろ過空気曝露中よりも低下した。
Gong and Tierney (1995)、 Gong <i>et al.</i> (1997b)	重度 COPD 患者 過去喫煙者  健康者 非喫煙者 5 人 過去喫煙者 5 人	59～71 歳 男性 9 人  60～69 歳 男性 10 人	4 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 平均 20 L/min	0 0.24	両被験者群とも、清浄空気に比して O <sub>3</sub> 曝露中に FEV <sub>1</sub> が減少し、その減 少は時間とともに増加する傾向にあった。清浄空気曝露での変動（運動 による影響）を差し引いた、O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> の低下は、COPD 患者 群では平均 8%であったのに対し、健康者群は平均 3%であった。運動に よる影響も含めると、O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> 低下は、COPD 患者群では平 均 19%であり、健康者群の平均 2%よりも大きかった。 健康者群でも COPD 患者群でも、O <sub>3</sub> 曝露は SRaw の曝露前後の変化に 対して影響を与えず、SaO <sub>2</sub> の曝露前から最小値への低下についても影 響を与えなかった。 症状スコアは、健康者群に比して COPD 患者群で多いが、健康者群でも COPD 患者群でも、O <sub>3</sub> は症状スコアに影響を与えなかった。
Kehrl <i>et al.</i> (1985)	軽度～中度 COPD 患者 喫煙者 9 人 過去喫煙者 4 人	44～67 歳 男性 13 人	2 時間 間欠運動（運動 7.5 分、休憩 22.5 分）	0 0.3	呼吸機能については、O <sub>3</sub> 曝露による変化は Raw、SRaw が最大であつた がろ過空気曝露との差はなかった。症状スコア、曝露中の運動時間に測 定された心肺パラメータについても O <sub>3</sub> 曝露による変化はなかった。最

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の 概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
	白人		20~30 L/min		終運動時間における SaO <sub>2</sub> は 8 人についてのみデータが得られ、O <sub>3</sub> 曝露中はろ過空気曝露中と比べ 0.95% 減少した。
Kulle <i>et al.</i> (1984)	慢性気管支炎患者 喫煙者 (1 日 1 箱以上、 10 年以上の喫煙歴)	30~51 歳 男性 17 人、女性 3 人	3 時間/日×5 日間 反復曝露最終日から 4 日後に再曝露 安静時の約 4~5 倍	0 0.41	FVC と FEV <sub>3</sub> はろ過空気曝露と比べ O <sub>3</sub> 反復曝露 1 日目において低下 (FVC: -2.6%, FEV <sub>3</sub> : -3.0%) がみられたが、2~5 日目には差はなくなり、反復曝露最終日から 4 日後の O <sub>3</sub> 再曝露では、再び低下した。FEV <sub>1</sub> では FVC、FEV <sub>3</sub> と同じパターンのおよそ 1/3 のわずかな減少がみられた。 O <sub>3</sub> 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。自覚症状は軽度であり、特に報告の多い曝露日はなかった。症状と呼吸機能低下との間に関連は観察されなかった。

1

1

2 1.1.4.3. その他既存疾患への影響

3 喘息、COPD 以外の既存疾患患者を対象に O<sub>3</sub> の呼吸機能及び症状への影響を調査した研  
4 究としては、アレルギー性鼻炎患者、アトピー患者、循環器系疾患患者を対象とした研究が  
5 ある (表 26)。

6 アレルギー性鼻炎患者を対象とし、O<sub>3</sub> を曝露した研究としては、McDonnell *et al.* (1987)、  
7 Jorres *et al.* (1996)、Holz *et al.* (2002)があり、アトピー患者を対象とし、O<sub>3</sub> を曝露した研究と  
8 しては、Hernandez *et al.* (2010b)がある。McDonnell *et al.* (1987)、Jorres *et al.* (1996)は、アレ  
9 ルギー性鼻炎患者と健康者、Hernandez *et al.* (2010b)はアトピー患者と健康者の呼吸機能や  
10 症状の反応は類似していたと報告している。Holz *et al.* (2002)は、軽度喘息患者とアレルギー  
11 性鼻炎患者を対象とした結果、0.125、0.25 ppm O<sub>3</sub> を 3 時間単回曝露した際の呼吸機能の  
12 反応は両被験者群で類似していたが、0.125 ppm O<sub>3</sub> を 3 時間/日で 4 日間反復曝露した結果、  
13 アレルギー性鼻炎患者では FEV<sub>1</sub> についてわずかな適応反応がみられたと報告している。

14 循環器系疾患患者を対象とし、O<sub>3</sub> を曝露した研究としては、Superko *et al.* (1984) 、Gong  
15 *et al.* (1998b)があるが、呼吸機能への影響について健康者との間に違いはみられていない。

16

1 表 26 アレルギー性鼻炎患者、アトピー患者、循環器系疾患患者への影響を調査した研究（曝露濃度、運動順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換 気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
アレルギー性鼻炎患者					
Holz <i>et al.</i> (2002)	軽度喘息患者 非喫煙者  アレルギー性鼻炎 患者 非喫煙者	20～53 歳 男性 6 人、女性 5 人  19～48 歳 男性 16 人、女性 6 人	3 時間 (0.125、0.25 ppm) 3 時間/日×4 日間 (0.125 ppm) 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 28.6 L/min	0 0.125 0.25	曝露直後の FEV <sub>1</sub> と VC の反応は両被験者群で類似しており、0.25 ppm への O <sub>3</sub> 曝露によりろ過空気曝露と比較して低下がみられた。0.125 ppm O <sub>3</sub> の反復曝露では、アレルギー性鼻炎患者群では FEV <sub>1</sub> についてわずかな適応反応がみられたが、喘息患者では適応反応はみられなかった。
McDonnell <i>et al.</i> (1987)	アレルギー性鼻炎 患者 非喫煙者	18～30 歳 男性 26 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.18	O <sub>3</sub> 曝露により、FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、SRaw、及び評価した全ての症状において、ろ過空気と比べて変化がみられた。既報 (McDonnell <i>et al.</i> , 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 SRaw が大きかったがその他の反応は類似していた。
Jorres <i>et al.</i> (1996)	軽度アレルギー性 喘息患者 非喫煙者  喘息のないアレル ギー性鼻炎患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	平均 26 歳 男性 13 人、女性 11 人  平均 25 歳 男性 6 人、女性 6 人  平均 23 歳 男性 5 人、女性 5 人	3 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 平均 29.7～30.0 L/min	0 0.250	上気道、下気道、一般の症状スコアは、ろ過空気曝露前後と O <sub>3</sub> 曝露前後との間で異なったが、被験者群間で差はなかった。ろ過空気と比較して O <sub>3</sub> 曝露で FEV <sub>1</sub> は喘息患者群平均 12.5±2.2 (SE) %、鼻炎患者群平均 14.1±3.0 (SE) %、健康者群平均 10.2±3.5 (SE) % の低下がみられたが、FEV <sub>1</sub> の変化は被験者群間では差はなく、呼吸機能変化量は症状変化と関連しなかった。
Hernandez <i>et al.</i> (2010b)	健康者 非喫煙者  喘息ではないアト ピー患者 非喫煙者  アトピー性喘息患	19～39 歳 男性 11 人、女性 14 人  男性 7 人、女性 7 人  男性 5 人、女性 6 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 30～40 L/min	0.4	O <sub>3</sub> 曝露終了直後、全ての被験者群で FEV <sub>1</sub> 、FVC が低下し、被験者群間に差はなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換 気量	O <sub>3</sub> (ppm)	主な結果
	者 非喫煙者				
循環器系疾患患者					
Superko <i>et al.</i> (1984)	冠動脈性心疾患患者 過去喫煙者 4 人 非喫煙者 2 人  健康者 喫煙状況記載なし	46～64 歳 男性 6 人  平均 48.0 歳 6 人 (性別記載なし)	40 分間 (冠動脈性疾患患者)、 1 時間 (健康者) 連続運動 (冠動脈性疾患患者: ウォームアップ 10～15 分、症 候限界よりわずかに低い負荷 の運動 25～30 分) 連続運動 (健康者) 35 L/min (健康者)	0 0.20 0.30	呼吸機能 (RV、FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> ) については、O <sub>3</sub> 曝露に よる反応はなく、健康者群と冠動脈性疾患患者群との間には差は なかった。冠動脈性疾患患者群の分時換気量、呼吸数、VO <sub>2</sub> のい ずれも反応はなく、症状についても狭心痛の出現や心電図に現れ る虚血性変化に、O <sub>3</sub> 濃度依存性はみられなかった。
Gong <i>et al.</i> (1998b)	本態性高血圧患者 2 年以上の禁煙者  健康者 2 年以上の禁煙者	42～78 歳 男性 10 人  40～49 歳 男性 6 人	3 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 30～40 L/min	0 0.3	O <sub>3</sub> 曝露により、FVC 及び FEV <sub>1</sub> の減少、肺泡気動脈血酸素分圧較 差の増加が観察されたが、高血圧患者と健康者による違いはみら れなかった。O <sub>3</sub> 曝露により呼吸に関する自覚症状が現れた。

1

2

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

**1.2. 気道反応性への影響**

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

気道過敏性の程度は、一定の気道収縮を誘発するのに必要な刺激物質の量や濃度で表すのが一般的である。刺激物質としては、アセチルコリン、メサコリン、ヒスタミン等が用いられる。刺激物質を低濃度より順次高濃度まで吸入投与することにより生じる気道狭窄反応をスパイロメーターや連続呼吸抵抗測定装置を用いて計測する。

**1.2.1. 健康者への影響**

**1.2.1.1. 健康者への影響**

健康者を対象に O<sub>3</sub> を曝露し、気道反応性の亢進を調査した研究としては、香川と津留 (1980)、Gong *et al.* (1986)、Folinsbee *et al.* (1988)、Horstman *et al.* (1990)がある。Horstman *et al.* (1990)は、0.08 ppm、0.10 ppm、0.12ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間曝露した結果、0.08 ppm 以上の曝露濃度で PD<sub>100</sub> (特異的気道抵抗 (SRaw) を 100%増加させるために必要なメサコリン量) が減少を示したと報告しており、Folinsbee *et al.* (1988)も 0.12 ppm O<sub>3</sub> を 6.6 時間曝露した結果、気道反応性の亢進がみられたと報告している。その他、0.12~0.3 ppm O<sub>3</sub> を 1~2 時間曝露した香川と津留 (1980)、Gong *et al.* (1986)についても、O<sub>3</sub> 曝露による気道反応性の亢進を報告している (表 27)。



表 27 健康な被験者の気道反応性への影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分 時換気量、誘発刺激物質	O <sub>3</sub> (ppm)	気道反応性に関する主な結果
Horstman <i>et al.</i> (1990)	健康者 非喫煙者	18～32 歳 男性 22 人	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 約 39 L/min メサコリン	0 0.08 0.10 0.12	PD <sub>100</sub> (SRaw を 100%増加させるために必要なメサコリン量) が、 0.08 ppm 以上の曝露濃度で減少を示した。
Folinsbee <i>et al.</i> (1988)	健康者 非喫煙者	18～33 歳 男性 10 人	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） FVC 1L 当たり 8 L/min メサコリン	0 0.12	O <sub>3</sub> 曝露により SRaw が増加し、メサコリン誘発試験では、O <sub>3</sub> 曝 露後は、ろ空気曝露後の半量のメサコリンで 2 倍の SRaw 誘発 が観察された。
Gong <i>et al.</i> (1986)	長距離自転車 競技選手 非喫煙者（11 年以上）	19～30 歳 男性 15 人、女性 2 人	1 時間 連続運動 89 L/min 31℃の高温条件下 ヒスタミン	0 0.12 0.20	0.12 ppm O <sub>3</sub> 曝露時に 1 人、0.20 ppm O <sub>3</sub> 曝露時に 9 人の被験者が ろ過空気曝露時と比較してヒスタミンによる気道過敏性増悪を 示した。
香川と津 留 (1980)	健康者 喫煙者 3 人、 非喫煙者 3 人	19～24 歳 男性 6 人	2 時間 安静 分時換気量記載なし 0.3 ppm SO <sub>2</sub> あり アセチルコリン	0 0.3	曝露 2 時間後に 0.25～2.0%のアセチルコリンを吸入し、Gaw/Vtg を測定した結果、室内空気に比し O <sub>3</sub> 単独曝露では 6 人中 4 人 について、いずれかの濃度のアセチルコリンで気道反応性の亢進 がみられ、喫煙者の方が非喫煙者に比して気道反応性の亢進の 程度が強かった。
Kjaergaard <i>et al.</i> (2004)	健康者 非喫煙者	21～49 歳 男性 9 人、女性 7 人	5 時間 途中換気量が安静時の 2 倍 となる運動を 15 分 曝露前に酸化剤（魚油）ま たは抗酸化剤（マルチビタ ミン）を 2 週間摂取 ヒスタミン	0 0.300	曝露後にヒスタミン気道過敏性検査を行った結果、O <sub>3</sub> 曝露は気 道反応性を亢進させなかった。ヒスタミン吸入後の 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、ろ 過空気曝露、O <sub>3</sub> 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 のヒスタミン吸入後の 40%FVC 時 M/P は、ろ過空気曝露と O <sub>3</sub> 曝露で差はなく、事前摂取は M/P に影響しなかった。
Bennett <i>et al.</i> (2016)	健康 非喫煙者	18～35 歳 女性	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩	0 0.4	被験者の肥満が気道反応性に及ぼす影響を調査した結果、肥満 群、正常体重群ともにメサコリン反応者数は O <sub>3</sub> 曝露後 6 人、ろ

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分 時換気量、誘発刺激物質	O <sub>3</sub> (ppm)	気道反応性に関する主な結果
		肥満群 (BMI>30~40、腰囲≥ 35 インチ) 19 人 正常体重群 (BMI<25、腰囲≤ 29.5 インチ) 19 人	15 分) 20~30L/min メサコリン		過空気曝露後 2 人で両群に差は無く、反応者の PD <sub>20</sub> (FEV <sub>1</sub> 低下率 20%となる用量) にも差はみられなかった。上記の結果から、著者らは O <sub>3</sub> 曝露によって生ずる気道反応性に対する肥満の影響は極わずかなものであったとした。

1  
2  
3

1

2 1.2.1.2. 影響持続時間

3 O<sub>3</sub>曝露による気道反応性の亢進の持続時間について調査した研究としては、Golden *et al.*  
4 (1978)、Holtzman *et al.* (1979)、Folinsbee and Hazucha (1989)、Folinsbee and Hazucha (2000)、  
5 Foster *et al.* (2000)がある。Holtzman *et al.* (1979)、Folinsbee and Hazucha (1989)は、O<sub>3</sub>曝露に  
6 より誘発された気道反応性の亢進は曝露後 24 時間以内に解消する可能性があることを報告  
7 している。一方、Golden *et al.* (1978)、Folinsbee and Hazucha (2000)、Foster *et al.* (2000)は、O<sub>3</sub>  
8 曝露 18～20 時間後にも気道反応性の亢進がみられたと報告している。

9

表 28 健康な被験者の気道反応性への影響の持続時間を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換 気量、誘発刺激物質	O <sub>3</sub> (ppm)	気道反応性への影響の持続時間に関する主な結果
Foster <i>et al.</i> (2000)	健康者 非喫煙者	24～32 歳 男性 5 人、女性 4 人	130 分間 間欠運動（運動 10 分、休憩 10 分） 平均分時換気量 36.4～38.7 L/min 22°C及び 30°C メサコリン	0 0.12～0.24 （三角波曝 露）	曝露終了 18～20 時間後にメサコリン負荷試験を実施した結果、 ろ過空気曝露に比べ O <sub>3</sub> 曝露時の PC <sub>50</sub> (sGaw を 50%低下させる メサコリン量) は小さく、22°C条件ではろ過空気曝露に対し- 20%、30°C条件では-70%であり、気管支反応性の亢進がみられ た。
Folinsbee and Hazucha (1989)	健康者 喫煙歴記載なし	19～28 歳 女性 19 人	65 分間 曝露中、分時換気量 40.3±6.9 L/min (35～45 L/min) の運動 30 分を 2 回とその間に呼吸機能 測定 5 分を行った。 メサコリン	0 0.35	曝露終了から 1 時間後、18 時間後、42 時間後にメサコリン負 荷による気道過敏性試験を行った結果、気道反応性については 平均では O <sub>3</sub> 曝露の 1 時間後、18 時間後の PD <sub>100</sub> （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。被験者別には 18 人中 10 人の PD <sub>100</sub> はろ過 空気曝露よりも明らかに低下したが、18 時間後にも明らかな気 道反応性亢進がみられたのは 5 人のみであった。メサコリンに 対する気道反応性は O <sub>3</sub> 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。
Folinsbee and Hazucha (2000)	健康者 非喫煙者	平均 22.1 歳 女性 19 人	75 分間 間欠運動（運動 30、休憩 10 分） 40 L/min メサコリン	0 0.35	曝露終了 1 時間後、18 時間後、42 時間後にメサコリン負荷試 験を実施した。その結果、O <sub>3</sub> 曝露 1 時間後の PC <sub>100Raw</sub> (Raw を 100%増加させるメサコリン量) は、ろ過空気曝露時と比較して 値が低く、18 時間後の PC <sub>100Raw</sub> は低い傾向がみられた。O <sub>3</sub> 曝露 終了 42 時間後の PC <sub>100Raw</sub> はろ過空気曝露時と同程度にまで回 復した。
Golden <i>et al.</i> (1978)	健康者 非喫煙者	22～30 歳 男性 3 人、女性 5 人	2 時間 安静 ヒスタミンニリン酸含有エア ロゾル	0.6	O <sub>3</sub> 曝露終了 1 日後のヒスタミン吸入時の Raw の上昇 (ΔRaw) 平均値は曝露前と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性の亢進が 1 週間以上持続して いた。
Holtzman <i>et al.</i> (1979)	健康者 非喫煙者  非アトピー群 7 人 アトピー群 9 人	21～35 歳 男性 11 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量が休憩時の 2 倍 ヒスタミン、メサコリン	0 0.6	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性を評価し、O <sub>3</sub> 曝露による反応性亢進 がみられた被験者については、O <sub>3</sub> 曝露終了 24 時間後にヒスタ ミン、メサコリンに対する反応性を評価した。その結果、O <sub>3</sub> 曝 露後のヒスタミンによる SRaw 上昇平均値にアトピー群と非ア

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換 気量、誘発刺激物質	O <sub>3</sub> (ppm)	気道反応性への影響の持続時間に関する主な結果
	(既往歴及びア レルゲン皮膚試 験)				トピー群で差はなかった。ヒスタミン又はメサコリンへの気道 反応性亢進時、ベースラインの SRaw に O <sub>3</sub> 曝露による変化は無 く、翌日にはる過空気曝露時と同レベルにまで反応性は回復し たことから、O <sub>3</sub> 曝露により誘発される気道反応性の亢進は曝露 後 24 時間以内に解消する可能性があることが示唆された。

1  
2

1

### 2 1.2.1.3. 反復曝露の影響

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

10 Dimeo *et al.* (1981)は、21~32 歳の健康な非喫煙者 7 人 (男性 5 人、女性 2 人) を 0.4 ppm の O<sub>3</sub> に 2 時間、3 日間、分時換気量を安静時の 2 倍とする間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩 15 分) で曝露し、気道反応性を評価した。その結果、ヒスタミン含有エアロゾル吸入後の SRaw 上昇 ( $\Delta$ SRaw) の増大は、曝露回数を重ねる毎に次第に低下し、3 回目の曝露後は曝露開始前の値まで戻った。毎日の  $\Delta$ SRaw 変化を線形回帰し、O<sub>3</sub> 曝露を行わなかった群と比較したところ、O<sub>3</sub> 曝露を行わなかった群の回帰係数と相違があったことから、適応が生じたと報告している。

17 Kulle *et al.* (1982)は、21~47 歳の健康な非喫煙者 24 人 (男性 13 人、女性 11 人) をろ過空気、0.4 ppm O<sub>3</sub> に 3 時間、分時換気量を安静時の約 4~5 倍に上昇させるよう、60rpm、100W の負荷に設定した自転車エルゴメーターによる 15 分間の運動を曝露終了の 1 時間前に行う条件で、5 日間連続で曝露し、メサコリン吸入負荷試験を行った。O<sub>3</sub> 連続曝露 2、3 日目までの Log PD<sub>35</sub> (SGaw を対照から 35%低下させるメサコリンの対数量) はろ過空気曝露と比較して増加したが、O<sub>3</sub> 反復曝露 4、5 日目には差はなくなったことから適応が生じたと著者らは考えた。また、最終曝露から 4、7 日後に再曝露を行ったところ、差はなく適応の喪失はみられなかったことから、気道反応性における適応は 7 日以上持続すると著者らは考えた。

26 Folinsbee *et al.* (1994)は、平均 25±4 歳の健康な非喫煙者の男性 17 人を対象とし、0.12 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、分時換気量を 39 L/min とした間欠運動条件下 (運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間) で 5 日間反復曝露した結果、気道反応性は O<sub>3</sub> 曝露により上昇し、一部被験者については連日の曝露により改善する傾向がみられたが、全体としては曝露 5 日目にも完全には改善しなかった。

31

### 32 1.2.2. 喘息患者への影響

#### 33 1.2.2.1. 喘息患者と健康者の比較

34 喘息患者と健康者を対象に O<sub>3</sub> を曝露し、O<sub>3</sub> 誘発性の気道反応性の亢進を調査した研究としては、Kreit *et al.* (1989)、Hiltermann *et al.* (1995)がある。これら研究の内容を以下に概説する。

37 Kreit *et al.* (1989)は、18~34 歳の喘息患者の非喫煙者 9 人 (男性 4 人、女性 5 人) 及び 19

1 ~31 歳の健康な非喫煙者 9 人（男性 4 人、女性 5 人）を対象に、ろ過空気、0.4 ppm の O<sub>3</sub>  
2 を 2 時間、体表面積当たりの分時換気量を 30 L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動条件下（運動 15 分、  
3 休憩 15 分）で曝露する実験を行った。その結果、両被験者群とも O<sub>3</sub> 曝露後に sRaw を 100%  
4 上昇させるメサコリン量 PC<sub>100</sub> が低下し、低下率は両者で同程度であった。

5 Hiltermann *et al.* (1995) は、20~44 歳の健康な非喫煙者 6 人（男性 5 人、女性 1 人）と 22~  
6 27 歳の喘息患者の非喫煙者の男性 6 人を対象とし、ろ過空気（1 回目）、0.4 ppm O<sub>3</sub>、ろ過空  
7 気（2 回目）の曝露を 1 週間の間隔を空け行った。曝露時間は各 2 時間であり、体表面積当  
8 当たりの分時換気量を 20 L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で行い、  
9 曝露後サルブタモールを吸入し、曝露終了 12 時間後にメサコリン吸入負荷試験を実施した。  
10 その結果、曝露終了 12 時間後のメサコリン吸入負荷試験では、用量反応曲線は、O<sub>3</sub> 曝露と  
11 ろ過空気曝露で異なり、健康者群の方が喘息患者群よりも大きな影響を受けた。健康者群、  
12 喘息患者群とも、O<sub>3</sub> 曝露後のメサコリン投与後の FEV<sub>1</sub> の最大低下率 MFEV<sub>1</sub> はろ過空気曝  
13 露後と比較して大きかったが、健康者群と喘息患者群との間には影響の差はみられなかつ  
14 った。ろ過空気曝露 1 回目と 2 回目の比較では、健康者群と喘息患者群ともに差はみられな  
15 かった。また、FEV<sub>1</sub> を 20% 低下させるメサコリン濃度 PC<sub>20</sub> については、健康者群ではろ過  
16 空気曝露と比較して O<sub>3</sub> 曝露後に低下したが、喘息患者群では O<sub>3</sub> 曝露後とろ過空気曝露後  
17 の差はなかった。

#### 19 1.2.2.2. 喘息患者の運動による気道反応性の亢進に与える影響

20 O<sub>3</sub> の曝露が喘息患者の運動による気道反応性の亢進に与える影響を調査した研究として  
21 は、Fernandes *et al.* (1994)、Weymer *et al.* (1994) がある。これら研究の内容を以下に概説する。

22 Fernandes *et al.* (1994) は、平均 25.6 歳の軽症安定の喘息患者の非喫煙者 15 人（男性 7 人、  
23 女性 8 人）を対象に空気、0.12 ppm の O<sub>3</sub> を 1 時間、安静条件下で曝露し、曝露後、6 分間  
24 の運動負荷試験を実施した。その結果、曝露後の運動における FEV<sub>1</sub>、V<sub>40p</sub> の低下率の時間  
25 変化、FEV<sub>1</sub>、V<sub>40p</sub> の最大低下率は O<sub>3</sub> 曝露と空気曝露の間で差はなかった。

26 Weymer *et al.* (1994) は、軽度喘息患者の非喫煙者 21 人について、事前に運動負荷試験を  
27 実施し、運動前後で FEV<sub>1</sub> が 20% 以上低下した被験者を運動誘発性喘息陽性群（19~40 歳、  
28 男性 5 人、女性 4 人）、FEV<sub>1</sub> の低下が 20% 未満の被験者を運動誘発性喘息陰性群（19~32  
29 歳、男性 7 人、女性 5 人）に分類した。ろ過空気、0.1、0.25、0.4 ppm の O<sub>3</sub> を 1 時間、分時  
30 換気量 27 L/min の間欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露した 1 時間後に運動負  
31 荷試験を実施し、運動誘発性喘息が誘発されるか調査した。その結果、軽度喘息患者に対す  
32 る 1 時間 O<sub>3</sub> 曝露は、運動誘発性喘息を増加も低下もさせなかった。

#### 34 1.2.2.3. 喘息患者への反復曝露の影響

35 喘息患者への O<sub>3</sub> の反復曝露が気道反応性に及ぼす影響を調査した研究としては、Gong *et*  
36 *al.* (1997a)、Holz *et al.* (2002) がある。これら研究の内容を以下に概説する。

37 Gong *et al.* (1997a) は、19~48 歳の喘息患者 10 人（男性 8 人、女性 2 人、直近 2 年の喫煙

なし)を対象とし、ろ過空気、0.4 ppm の O<sub>3</sub> を 3 時間/日で 5 日間、分時換気量 32 L/min の間欠運動条件下(運動 15 分、休憩 15 分)で反復曝露した。その結果、気道反応性は O<sub>3</sub> 曝露 1 日目に最高値を示し、その後もろ過空気曝露よりやや高値のまま推移した。

Holz *et al.* (2002)は、20~53 歳の軽度気管支喘息患者 11 人(男性 6 人、女性 5 人、非喫煙者)を対象とし、ろ過空気、0.125 ppm O<sub>3</sub> を 3 時間/日で 4 日間、分時換気量 28.6 L/min の間欠運動条件下(運動 15 分、休憩 15 分)で反復曝露し、各日の曝露終了 1 時間後にメサコリン吸入による PC<sub>15</sub>FEV<sub>1</sub> (FEV<sub>1</sub> を 15%低下させるメサコリン濃度)を調査した結果、喘息患者では PC<sub>15</sub>FEV<sub>1</sub> に影響はみられなかった。

### 1.2.3. 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響

O<sub>3</sub> の曝露が抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響を調査した研究としては、Molfino *et al.* (1991)、Ball *et al.* (1996)、Jorres *et al.* (1996)、Hanania *et al.* (1998)、Kehrl *et al.* (1999)、Holz *et al.* (2002)、Chen *et al.* (2004)がある(表 29)。Molfino *et al.* (1991)はアトピー性喘息患者を安静条件下で 0.12 ppm O<sub>3</sub> に 1 時間曝露した結果、O<sub>3</sub> 曝露によりアレルゲンへの気道反応性を亢進する可能性が示唆されたと報告している。一方で、その再試験である Hanania *et al.* (1998)や、同様の実験を行った Ball *et al.* (1996)は、O<sub>3</sub> 曝露はアレルゲンへの気道反応性に影響を及ぼさなかったと報告している。Chen *et al.* (2004)は喘息患者を 0.2 ppm O<sub>3</sub> に連続運動条件下で 1 時間した結果、O<sub>3</sub> 曝露はアレルゲンへの気道反応性に影響を及ぼさなかったと報告している。一方、Jorres *et al.* (1996)はアレルギー性喘息患者とアレルギー性鼻炎患者を 0.250 ppm O<sub>3</sub> を間欠運動条件下で 3 時間、Kehrl *et al.* (1999)は軽度のアトピー性喘息患者に 0.16 ppm O<sub>3</sub> を間欠運動条件下で 7.6 時間、それぞれ曝露した結果、O<sub>3</sub> 曝露がアレルゲンへの気道反応性を高めたと報告している。また、Holz *et al.* (2002)は、アレルギー性鼻炎患者に 0.125 ppm O<sub>3</sub> を間欠運動条件下で 3 時間/日、4 日間反復曝露した 20 時間後にアレルゲンを投与した結果、O<sub>3</sub> 曝露がアレルゲンへの気道反応性を高めたと報告している。



表 29 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間順）

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

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

1

2

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

#### 1.2.4. 気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係

O<sub>3</sub> による気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係について調査した研究を表 30 に示した。

O<sub>3</sub> による気道反応性の変化と FVC または FEV<sub>1</sub> の変化との関係については、Folinsbee *et al.* (1988)、Ying *et al.* (1990)、Aris *et al.* (1995)、Que *et al.* (2011)が調査しており、いずれも、O<sub>3</sub> による気道反応性の変化と FVC または FEV<sub>1</sub> の変化との間に関連はみられなかったと報告している。

O<sub>3</sub> による気道反応性の変化と炎症との関係については、Seltzer *et al.* (1986)、Hiltermann *et al.* (1998)、Nightingale *et al.* (1999)、Criqui *et al.* (2000)、Nightingale *et al.* (2000)、Peters *et al.* (2001)、Que *et al.* (2011)が調査しているがその関連は明確ではない。

前述の研究の内、Ying *et al.* (1990)はシクロオキシゲナーゼ阻害剤であるインドメタシン、Nightingale *et al.* (2000)はコルチコステロイドであるブデソニド、Criqui *et al.* (2000)は気道上皮細胞による IL-8 産生及び好中球走化性を抑制するアジスロマイシン、Hiltermann *et al.* (1998)は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、Peters *et al.* (2001)は炎症細胞中の活性酸素合成酵素阻害剤であるアポシニンをそれぞれ用い調査している。

表 30 O<sub>3</sub>曝露による気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係を調査した研究

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	気道反応性の亢進と、呼吸機能、炎症との関連に関する主な結果
Folinsbee <i>et al.</i> (1988)	健康者 非喫煙者	18～33 歳 男性 10 人	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、 昼食休憩 35 分） FVC 1L 当たり 8 L/min	0 0.12	被験者個人レベルでは、O <sub>3</sub> によるメサコリンへの気道反応性の変化と FVC と FEV <sub>1</sub> の変化との間に明白な関連はみられなかった。
Aris <i>et al.</i> (1995)	健康者 非喫煙者 (22 人 に軽度の喫煙歴 あり)	18～55 歳 男性 42 人、女性 24 人	4 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分） 25 L/min/ m <sup>2</sup>	0 0.2	曝露前にメサコリン吸入負荷試験による PC <sub>100</sub> (SRaw を 100% 増加させたメサコリン濃度) のベースラインの推定を行った結果、ベースライン PC <sub>100</sub> は O <sub>3</sub> 曝露による SRaw の増加最大値との弱い関連があったが、FEV <sub>1</sub> 、FVC の低下最大値とは関連しなかった。
Nightingale <i>et al.</i> (1999)	喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	平均 26.6 歳 男性 4 人、女性 6 人  平均 27.3 歳 男性 6 人、女性 4 人	4 時間 間欠運動（運動 20 分、休憩 10 分） エルゴメーター 50W	0 0.200	O <sub>3</sub> 曝露により FEV <sub>1</sub> 、喀痰中の好中球、マクロファージの割合は変化した。マクロファージ数、メサコリン反応性、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-8、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF はいずれの群でも O <sub>3</sub> 曝露による変化がなかった。
Criqui <i>et al.</i> (2000)	健康者 非喫煙者	23～47 歳 男性 8 人、女 4 人	4 時間 間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 25 L/min/ m <sup>2</sup> アジスロマイシン又はプラセボを 投与	0.2	曝露終了後 FEV <sub>1</sub> がベースライン値 $\pm$ 5%に回復してから 2 時間後に実施したメサコリン負荷試験の結果について、投与群の間で差はみられず、O <sub>3</sub> 曝露終了 18 時間後の喀痰の炎症性指標や曝露終了後の FVC や FEV <sub>1</sub> も投与群の間で差はみられなかった。
Que <i>et al.</i> (2011)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男女 135 人	135 分間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 6～8 $\times$ FVC L/min	0 0.220	曝露直後と 1 日後の呼吸機能、曝露直後のメサコリンに対する気道反応性（気道過敏性、 <sup>99m</sup> Tc-DTPA 上皮透過性）を観察・測定した。その結果、FEV <sub>1</sub> 減少、気道過敏性の亢進、 <sup>99m</sup> Tc-DTPA 上皮透過性増強のうち被験者が示したエンドポイントの重複率は限られており、この 3 つのエンドポイントはそれぞれが O <sub>3</sub> 曝露の影響として独立した応答であることが示唆された。
Ying <i>et al.</i> (1990)	健康者 非喫煙者	18～31 歳 男性 13 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30 L/min/ m <sup>2</sup> インドメタシン又はプラセボを投 与	0.4	インドメタシンは、曝露終了 90 分後に調査した O <sub>3</sub> 誘導性のメサコリン反応性亢進には効果がみられなかったが、O <sub>3</sub> 曝露による FEV <sub>1</sub> 変化率は、インドメタシン投与時の方がプラセボ投与時あるいは無投与時よりも低く O <sub>3</sub> 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ているが、気道反応性亢進は別の機構で生じることが示唆された。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	気道反応性の亢進と、呼吸機能、炎症との関連に関する主な結果
Hiltermann <i>et al.</i> (1998)	軽度喘息患者 非喫煙者	18~27 歳 男性 1 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup> 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) 又はプラセ ボを吸入	0.4	曝露終了 16 時間後に、メサコリン吸入負荷試験を実施した。そ の結果、プラセボ処理、rALP 処理のいずれにおいても、O <sub>3</sub> 曝露 後は曝露前日と比較しメサコリン用量反応曲線下面積、メサコ リン吸入による FEV <sub>1</sub> の最大低下率が増加し、FEV <sub>1</sub> を 20% 低下 させるメサコリン濃度 PC <sub>20</sub> が減少したが、プラセボ処理、rALP 処理間で差はみられず、O <sub>3</sub> 曝露により誘発される気道過敏性 において好中球由来セリンプロテアーゼは重要なメディエーター ではないことが示唆された。
Nightingale <i>et al.</i> (2000)	健康者 非喫煙者	平均 31.1 歳 男性 6 人、女性 9 人	2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 10 分) エルゴメーター 50W ブデソニド又はプラセボを 2 週間投 与	0.4	O <sub>3</sub> への曝露は、FEV <sub>1</sub> 及び FVC の低下、ならびに曝露終了 4 時間 後のメサコリン反応性の僅かな増加、痰の好中球数及び割合、 MPO の増加をもたらしたが、ブデソニド吸入群とプラセボ群の 間に差はみられなかった。
Peters <i>et al.</i> (2001)	アトピー型喘息 患者 非喫煙者	19~26 歳 男性 1 人、女性 6 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0.4	曝露終了 16 時間後にメサコリン吸入負荷試験を実施した。O <sub>3</sub> 曝 露の前後にプラセボ又は炎症細胞中の活性酸素合成酵素阻害剤 であるアポシニンを投与し、アポシニンが O <sub>3</sub> 曝露により生じる 気道過敏性に及ぼす効果を検討した。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、 O <sub>3</sub> 曝露による PC <sub>20</sub> (FEV <sub>1</sub> を 20% 低下させるメサコリン濃度) の 変化量 ΔPC <sub>20</sub> が減少し (気道過敏性を抑制)、ベースラインからの 最大低下 FEV <sub>1</sub> の変化量 ΔMFEV <sub>1</sub> も減少した (最大気道狭窄を抑制) 。O <sub>3</sub> 曝露直後の FEV <sub>1</sub> にはアポシニンによる変化はみられな かった。
Seltzer <i>et al.</i> (1986)	健康者 (アトピー 性疾患の既往 1 人)  非喫煙者	23~41 歳 男性 7 人、女性 3 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 男性 100W、女性 83W の自転車エル ゴメーター	0 0.4 0.6	メサコリン吸入による SRaw の変化と曝露終了 3 時間後の BALF を調査した。その結果、O <sub>3</sub> 曝露後の BALF 中の好中球割合の増加 は O <sub>3</sub> 曝露による気道反応性亢進が大きかった被験者において特 に顕著であった。

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

### 1.3. 炎症、肺損傷、酸化ストレスへの影響

O<sub>3</sub> 曝露が上気道の炎症反応に及ぼす影響について調査した研究では、O<sub>3</sub> への曝露後に鼻腔洗浄を行い、NLF 中の炎症関連細胞数や炎症誘発性サイトカイン、炎症メディエーター、鼻粘膜上皮透過性の指標となる NLF 中のアルブミン濃度等が調査されている。

O<sub>3</sub> 曝露が下気道の炎症反応に及ぼす影響について調査した研究では、O<sub>3</sub> への曝露後に喀痰の誘発や気管支肺胞洗浄、気管支生検を行い、誘発喀痰や BALF や気管支生検試料について、炎症関連細胞数や炎症誘発性サイトカイン、炎症メディエーターの調査等が行われている。また、O<sub>3</sub> 曝露が肺上皮透過性に及ぼす影響を調査するため、O<sub>3</sub> 曝露後に吸入した<sup>99m</sup>Tc-DTPA のクリアランスや BALF 中に流入したタンパク質濃度の調査等が行われている。

ここでは、O<sub>3</sub> による影響が生じる最低曝露濃度を整理する目的で、日本の注意報レベル (0.12 ppm 以下) の知見について、健康者と喘息患者に分けて概要を説明した。なお、0.12 ppm を超過する濃度での曝露研究については本項末尾の表 31 に曝露濃度、曝露時間、運動の順に記載した。また、呼吸器の炎症や酸化ストレスの研究には、血液中の炎症マーカーや酸化ストレスマーカーを調査し、O<sub>3</sub> 曝露が全身性炎症に及ぼす影響を調査した研究もあることから、全身性炎症に関する研究も合わせて示した。

#### 1.3.1. 健康者への影響

##### 1.3.1.1. 上気道の炎症反応、酸化ストレスへの影響

健康者を対象に 0.12 ppm 以下での曝露を行い、O<sub>3</sub> 曝露による上気道の炎症反応や酸化ストレスの誘発を調査した研究としては、Folinsbee *et al* (1994)、Liu *et al.* (1999)、Gomes *et al.* (2011b)があるが、O<sub>3</sub> 曝露による上気道の炎症反応や酸化ストレスの誘発はほとんどみられていない。これら研究の内容を以下に概説する。

Folinsbee *et al* (1994)は、平均 25±4 歳の健康な非喫煙者の男性 17 人を対象とし、0.12 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、分時換気量を 39 L/min とした間欠運動条件下 (運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間) で 5 日間反復曝露した結果、各曝露日の NLF 中の好中球数は O<sub>3</sub> 曝露の影響を受けなかった。

Gomes *et al.* (2011b)は、 $\dot{V}O_{2max}$  が 60 ml/kg/min 以上の条件を満たす 24±6 歳の健康な非喫煙者の男性陸上競技選手 10 人を対象とし、次の 4 条件下で 8km のタイムトライアル走をトレッドミルで行った。すなわち、Control 群 (ろ過空気 20°C+相対湿度 50%)、Control+0.1 ppm O<sub>3</sub> 群、Heat 群 (ろ過空気 31°C+相対湿度 70%)、Heat+0.1 ppm O<sub>3</sub> 群である。完走時間すなわち曝露時間は平均 30 分 15 秒~33 分 9 秒であった。曝露後の NLF と血液を調査したところ、Control 群と Control+0.1 ppm O<sub>3</sub> 群間では NLF 中の CC16、GSH/タンパク質濃度、好中球数、IL-8、アルブミン、尿酸濃度および血漿中 CC16 濃度に差はみられなかった。Heat+0.1 ppm O<sub>3</sub> 群において Control 群と比して NLF 中の CC16 および GSH/タンパク質濃度の上昇がみられ、完走時間と NLF の TEAC、NLF の GSH/タンパク質濃度の間に負の相関がそれぞれみられた。

1 Liu *et al.* (1999)は、18～34 歳の健康な非喫煙者 20 人（男性 13 人、女性 7 人）を対象と  
2 し、ろ過空気、0.12、0.4 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、分時換気量 45 L/min の間欠運動条件下（運動 15  
3 分、休憩 15 分）で曝露した。曝露開始 30 分前にアセチルサリチル酸又はプラセボを経口投  
4 与した。その結果、0.12 ppm O<sub>3</sub> 曝露では、喀痰の好中球の比率や、NLF の好酸球数と細胞  
5 分画、喀痰及び NLF 中のタンパク質、IL-8 の濃度、リソソーム酵素（*N*-acetyl-β-D  
6 glycosaminidase）の活性は、ろ過空気に対し変化はみられず、アセチルサリチル酸の投与も  
7 影響を与えなかった。

8 その他、健康者を 0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> に曝露し、O<sub>3</sub> による上気道の炎症反応や  
9 酸化ストレスの誘発を調査した研究としては、Graham *et al.* (1988)、Graham and Koren(1990)、  
10 Johnson *et al.* (1990)、Koren *et al.* (1990)、Torres *et al.* (1997)、Liu *et al.* (1999)、Mudway *et al.*  
11 (1999a)、Kjaergaard *et al.* (2004)、Gao *et al.* (2011)があり、O<sub>3</sub> 曝露直後や 18 時間後等に採取  
12 した NLF 中の好中球数やアルブミン等が増加したとする報告と、増加を示さなかったとす  
13 る報告がある。

14 また、O<sub>3</sub> への曝露後、NLF と BALF に含まれる好中球等の炎症マーカーの関係を比較し  
15 た研究としては、Koren *et al.* (1990)、Graham and Koren(1990)、Torres *et al.* (1997)がある。  
16 Koren *et al.* (1990)は、O<sub>3</sub> 曝露 18 時間後の NLF の好中球数、アルブミン濃度は下気道の炎症  
17 反応を反映する指標となりえとしたが、Graham and Koren(1990)と Torres *et al.* (1997)は、  
18 O<sub>3</sub> 曝露 18 時間後の NLF の好中球数または PMN 数と BALF の好中球数または PMN 数に相  
19 関はみられなかったと報告している。

#### 21 1.3.1.2. 下気道の炎症反応、酸化ストレスへの影響

22 健康者を対象に 0.12 ppm 以下での曝露を行い、O<sub>3</sub> による下気道の炎症反応や酸化ストレ  
23 スの誘発を調査した研究としては、Koren *et al.* (1989a)、Devlin *et al.* (1990)、Devlin *et al.* (1991)、  
24 Krishna *et al.* (1997a)、Alexis *et al.* (2010)、Kim *et al.* (2011)、Alexis *et al.* (2013)、Mudway *et al.*  
25 *et al.* (2004)、Frampton *et al.* (2017)、Arjomandi *et al.* (2018)があり、O<sub>3</sub> 曝露による下気道の炎症  
26 反応や酸化ストレスの誘発を報告している。これら研究の内容を以下に概説する。

27 Koren *et al.* (1989a)は、18～35 歳の健康な非喫煙男性 10 人を対象とし、ろ過空気、0.1 ppm  
28 O<sub>3</sub> を 7 時間、分時換気量 40 L/min の間欠運動条件下（運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休  
29 憩 35 分間）で曝露した結果、曝露終了 18 時間後の BALF 中の PMN 割合はろ過空気曝露の  
30 4.8±1.8 倍に増加した。

31 Devlin *et al.* (1990)は、18～35 歳の健康な非喫煙者の男性 20 人を対象とし、ろ過空気、0.08  
32 ppm O<sub>3</sub>、0.1 ppm O<sub>3</sub> を 6.6 時間、分時換気量 40 L/min の間欠運動条件下（運動 50 分間、休  
33 憩 10 分間、昼食休憩 35 分間）で曝露し、曝露終了 16 時間後に BALF を採取した。その結  
34 果、BALF 中の好中球数、タンパク質濃度、LDH、PGE<sub>2</sub>、IL-6、α1-アンチトリプシンは、O<sub>3</sub>  
35 の濃度に依存して増加した。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  
36 貪食能は、O<sub>3</sub> 曝露者ではろ過空気曝露群に比べて低下していた。

37 Devlin *et al.* (1991)は、18～35 歳の健康な非喫煙者の男性 18 人を対象とし、0 ppm、0.08

1 ppm 又は 0.10 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、分時換気量 40 L/min の間欠運動条件下（運動 50 分間、  
2 休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間）で曝露し、曝露終了 16 時間後に BALF を採取した。0.08  
3 ppm の曝露では、BALF 中の好中球の割合、LDH、PGE<sub>2</sub>、IL-6、 $\alpha$ 1-アンチトリプシンが増加  
4 し、肺胞マクロファージの補体レセプターを介した貪食能が低下した。フィブロネクチンと  
5 総タンパク質には差はなかった。0.10 ppm の曝露では、BALF 中の好中球の割合、LDH、  
6 PGE<sub>2</sub>、総タンパク質、フィブロネクチン、IL-6 が増加し、肺胞マクロファージの補体レセ  
7 プターを介した貪食能が低下した。

8 Krishna *et al.* (1997a)は、平均 27.9 歳の健康な非喫煙者 12 人（男性 9 人、女性 3 人）を対  
9 象とし、ろ過空気、0.12 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、体表面積あたりの分時換気量が 20 L/min/m<sup>2</sup> の間  
10 欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露した。その結果、O<sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露と  
11 の間で、呼吸機能（FEV<sub>1</sub>、FVC）、曝露終了 1.5 時間後の BW 及び BALF 中の炎症を示す指  
12 標、気管支生検検体の炎症細胞数及び VCAM-1、E-セレクトリンまたは ICAM-1 を発現した血  
13 管の割合については、全てに差はみられなかったが、気管支生検検体の P-セレクトリンを発  
14 現している血管の割合は O<sub>3</sub> 曝露後に上昇した。

15 Mudway *et al.* (2004)は、18~40 歳の健康な非喫煙者を対象に、さまざまな曝露時間（1 回  
16 60~396 分）、O<sub>3</sub> 曝露濃度（0.08~0.6 ppm）、運動条件で実験を行った 21 件（23 曝露実験）  
17 の人志願者曝露研究のメタ解析を行った。解析の結果、O<sub>3</sub> の用量（曝露濃度 C、換気量 V、  
18 曝露時間 T の積）と BALF 中の好中球の割合との間に線形モデルの関係が示されたと報告  
19 した。すなわち、BALF 中の好中球の割合と CVT の回帰分析では、O<sub>3</sub> 曝露 0~6 時間後では  
20  $r^2 = 0.44$ 、O<sub>3</sub> 曝露 18~24 時間後では  $r^2 = 0.51$  であったと報告している。

21 Kim *et al.* (2011)は、19~35 歳の健康者 59 人（男性 27 人、女性 32 人、過去 2 年間の喫煙  
22 歴なし）を対象とし、清浄空気、0.06 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、体表面積あたりの分時換気量  
23 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動（運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間）を行いながら曝露  
24 した。24 人について曝露終了 16~18 時間後に喀痰を採取し、好中球を調べた結果、O<sub>3</sub> 曝露  
25 後の喀痰の好中球の割合は清浄空気曝露後に対し高値を示した。

26 Alexis *et al.* (2013)は、Kim *et al.* (2011)が採取した喀痰について、追加的に喀痰中の好中球、  
27 炎症サイトカイン（IL-8、IL-1 $\beta$ 、IL-6、ヒアルロン酸、TNF- $\alpha$ ）等を調査した。O<sub>3</sub> に対する  
28 好中球の反応の強さ（好中球割合の増加）から被験者を O<sub>3</sub> 反応群 13 人、非反応群 11 人に  
29 分類したところ、O<sub>3</sub> 反応群は、清浄空気曝露後であっても、炎症性サイトカインや喀痰中  
30 のマクロファージの貪食能が非反応群と比べて高く、清浄空気曝露においても免疫炎症反  
31 応の刺激が示唆された。O<sub>3</sub> 曝露後の反応群において、炎症性サイトカインである IL-8、IL-  
32 6、TNF- $\alpha$  およびヒアルロン酸は非反応群と比較して上昇したが、清浄空気と比較して上昇  
33 がみられたのは反応群、非反応群とも IL-8 のみであった。

34 Alexis *et al.* (2010)は、19~35 歳の健康な非喫煙者 15 人（男性 7 人、女性 8 人）を対象と  
35 し、0.08 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、分時換気量 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動下（運動 50 分間、休憩  
36 10 分間、昼食休憩 35 分間）で曝露した。その結果、O<sub>3</sub> 曝露終了 18 時間後の喀痰中の好中  
37 球数と樹状細胞数、喀痰上清中の IL-6、IL-8、IL-12p70、TNF- $\alpha$  が曝露 24 時間前と比較して



1 増加した。

2 Frampton *et al.* (2017)と Arjomandi *et al.* (2018)は、55～70歳の健康な非喫煙者 87 人（男性  
3 35 人、女性 52 人）を対象とし、ろ過空気、0.070、0.120 ppm O<sub>3</sub> の 3 種類の曝露をそれぞれ  
4 3 時間、換気量 15～17 L/min/m<sup>2</sup>の間欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露した。  
5 曝露翌日の喀痰中の好中球割合は O<sub>3</sub> 濃度に依存した上昇を示し、混合影響モデルによる回  
6 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、  
7 0.070 ppm ではろ過空気曝露と差は無かった。喀痰中炎症性サイトカイン（IL-6、IL-8、TNF-  
8 α）、総タンパク質には差は無かった。血漿中 CC16 は曝露前と比較し、曝露 4 時間後 0.070、  
9 0.120 ppm O<sub>3</sub> では上昇したが、ろ過空気曝露では差が無く、曝露 22 時間後はすべての濃度  
10 で上昇した。混合影響モデルによる解析では、曝露 4 時間後の血漿中 CC16 は O<sub>3</sub> 濃度依存  
11 性の上昇を示した。O<sub>3</sub> 曝露は全身性炎症および酸化ストレスのマーカーである CRP、IL-6、  
12 P-セレクチン、8-イソプロスタンの血漿中濃度には影響を与えず、ニトロチロシンの血漿中  
13 濃度のみが O<sub>3</sub> 曝露により低下した。これらの O<sub>3</sub> 曝露の影響に年齢、性別による差はみられ  
14 なかった。

15 Morrison *et al.* (2006)は、健康な非喫煙者 15 人（男性 12 人、女性 3 人）を対象に、ろ過空  
16 気、0.100、0.400 ppm O<sub>3</sub> を 1 時間、分時換気量を 40 L/min とした間欠運動条件下（運動 15  
17 分、休憩 15 分）で曝露した。その結果、0.100 ppm O<sub>3</sub> では、曝露 1 時間後の BALF の混合  
18 白血球のスーパーオキシドアニオン産生が減少した。0.100 ppm O<sub>3</sub> では、曝露終了 1、6 時  
19 間後の BALF 中の好中球数や割合の増加はみられず、脂質過酸化物の産生の低下もみられ  
20 なかった。また、抗酸化能や酸化型グルタチオン濃度に変化はみられなかった。

21 その他、健康者を 0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> に曝露し、O<sub>3</sub> による下気道の炎症反応や  
22 酸化ストレスの誘発を調査した研究としては、McGee *et al.* (1980)、Seltzer *et al.* (1986)、Hatch  
23 *et al.* (1989)、Koren *et al.* (1989a)、Devlin and Koren (1990)、Schelegle *et al.* (1991)、Aris *et al.*  
24 (1993b)、Hazbun *et al.* (1993)、Nadziejko *et al.* (1995)、Weinmann *et al.* (1995b)、Fahy *et al.* (1995)、  
25 Hiltermann *et al.* (1995)、Balmes *et al.* (1996)、Coffey *et al.* (1996)、Krishna *et al.* (1998)、Hamilton  
26 *et al.* (1998)、Blomberg *et al.* (1999)、Holz *et al.* (1999)、Mudway *et al.* (1999b)、Avissar *et al.*  
27 (2000)、Alfaro *et al.* (2007)、Lay *et al.* (2007)、Bossion *et al.* (2009)、Biller *et al.* (2011)、Bossion  
28 *et al.* (2013)がある。

29

### 30 1.3.1.3. 肺胞透過性への影響

31 肺胞透過性の評価方法としては、<sup>99m</sup>Tc-DTPA のクリアランスにより直接的に評価する方  
32 法と、BALF 中のタンパク質から間接的に評価する方法がある。0.12 ppm 以下で曝露を行っ  
33 た研究としては、Morrison *et al.* (2006)があり、また、0.12 ppm を超過した濃度の曝露も含む  
34 複数研究のメタ解析を行った研究として Mudway *et al.* (2004)がある。これら研究の内容を  
35 以下に概説する。

36 Morrison *et al.* (2006)は、健康な非喫煙者 15 人（男性 12 人、女性 3 人）を対象に、ろ過空  
37 気、0.100 ppm O<sub>3</sub>、0.400 ppm O<sub>3</sub> を 1 時間、分時換気量を 40 L/min とした間欠運動条件下（運

1 動 15 分、休憩 15 分) で曝露し、曝露 1 時間後及び 6 時間後に  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  クリアランスを  
2 評価した。その結果、 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  クリアランスは、各群間で差はみられなかった。

3 Mudway *et al.* (2004)は、18~40 歳の健康な非喫煙者を対象に、さまざまな曝露時間 (1 回  
4 60~396 分)、 $\text{O}_3$  曝露濃度 (0.08~0.6 ppm)、運動条件で実験を行った 21 件 (23 曝露実験)  
5 の人志願者曝露研究のメタ解析を行った。解析の結果、 $\text{O}_3$  の用量 (曝露濃度 C、換気量 V、  
6 曝露時間 T の積) と  $\text{O}_3$  曝露 0~6 時間後及び  $\text{O}_3$  曝露 18~24 時間後の BALF 中の総タンパ  
7 ク質との間に線形関係が示されたと報告した。また、CVT が  $800 \text{ mg/m}^2$  以下の曝露では総  
8 タンパク質又はアルブミン量の増加を報告した例はなかった。

9 0.12 ppm を超過する  $\text{O}_3$  への曝露が肺胞透過性に与える影響について、 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  のク  
10 リアランスに基づいた肺胞透過性を評価した研究は、Kehrl *et al.* (1987)、Kehrl *et al.* (1989)、  
11 Foster and Stetkiewicz (1996)、Morrison *et al.* (2006)、Que *et al.* (2011)がある。これらの研究で  
12 は Morrison *et al.* (2006)を除き、 $\text{O}_3$  曝露により  $^{99m}\text{Tc-DTPA}$  のクリアランスは増加したと報  
13 告している。また、BALF 中のタンパク質により評価した研究は、Koren *et al.* (1989b)、Koren  
14 *et al.* (1991)、Balmes *et al.* (1996)、Frampton *et al.* (1999)があり、これらの研究では、 $\text{O}_3$  への  
15 曝露後 1 時間後および 18 時間後に BALF 中の総タンパク質が増加したと報告している。ま  
16 た、Blomberg (2003)は、血清中の CC16 は、BALF 等の洗浄液中の一般的な肺胞透過性の指  
17 標 (アルブミン、総タンパク質) よりも鋭敏な指標であるとしている。

### 18 1.3.2. 喘息患者への影響

#### 19 1.3.2.1. 喘息患者の上気道の炎症反応への影響

20 喘息患者を対象に 0.12 ppm 以下での曝露を行い、 $\text{O}_3$  曝露による上気道の炎症反応の誘発  
21 を調査した研究としては、McBride *et al.* (1994)がある。McBride *et al.* (1994)の内容を以下に  
22 概説する。  
23

24 McBride *et al.* (1994)は、18~41 歳のメサコリン反応陽性の喘息患者 10 人 (男性 5 人、女  
25 性 5 人、非喫煙者) 及び 18~35 歳のメサコリン反応陰性の非喘息者 8 人 (男性 4 人、女性  
26 4 人、非喫煙者) を対象に、ろ過空気、0.120、0.240 ppm の  $\text{O}_3$  を 90 分、分時換気量  $23 \text{ L/min}$   
27 の間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩 15 分) で曝露した。0.120 ppm 曝露では、喘息群、非  
28 喘息群のいずれにおいても、呼吸機能、NLF 中の細胞分画、細胞数、メディエーターに変化  
29 はみられなかった。

30 その他、喘息患者を 0.12 ppm を超過する濃度の  $\text{O}_3$  に曝露し、 $\text{O}_3$  による上気道の炎症反応  
31 の誘発を調査した研究としては、Peden *et al.* (1995)と Michelson *et al.* (1999)がある。Peden *et al.*  
32 *et al.* (1995)と Michelson *et al.* (1999)は、 $\text{O}_3$  への曝露が軽度喘息患者のアレルギー反応に及ぼす  
33 影響を NLF 中の細胞数や炎症メディエーターで調査しており、Peden *et al.* (1995)は、 $\text{O}_3$  曝  
34 露が、アレルギー性喘息患者の鼻気道における炎症作用、アレルギー誘発反応に対するプラ  
35 イミング効果の両方を有することを示した。Michelson *et al.* (1999)は、Peden *et al.* (1995)の後  
36 続研究であり、アレルギー性喘息患者において  $\text{O}_3$  曝露は遅延型反応である好酸球の流入を  
37 促進したと報告している。

### 1.3.2.2. 喘息患者の下気道の炎症反応への影響

喘息患者を対象に 0.12 ppm 以下での曝露を行い、O<sub>3</sub> 曝露による下気道の炎症反応の誘発を調査した研究としては、Urch *et al.* (2010)、Arjomandi *et al.* (2015)、Leroy *et al.* (2015)がある。これら研究の内容を以下に概説する。

Urch *et al.* (2010)は、18~40 歳の非喫煙者の健康者 13 人と軽度喘息患者 10 人（男性 11 人、女性 12 人）を対象とし、ろ過空気、0.120 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間曝露した。曝露 3、20 時間後に喀痰中の白血球数と分画、血液中サイトカイン濃度（IL-6、TNF- $\alpha$ ）を調査したが影響はみられなかった。

Arjomandi *et al.* (2015)は、平均 31.8 歳の非喫煙者の健康者 16 人（男性 9 人、女性 7 人）及び軽度喘息患者 10 人（男性 4 人、女性 6 人）を対象に、0、0.100 および 0.200 ppm の O<sub>3</sub> を 4 時間、体表面積当たりの分時換気量を 20L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動条件下（運動 30 分、休憩 30 分）で曝露し、曝露終了直後に採血、曝露終了 20 時間後に採血と BAL を伴う気管支鏡検査を実施した。その結果、用量依存的な、呼吸機能の低下、気道の損傷（BALF 中タンパク質の増加）及び炎症反応（BALF 中好中球、好酸球の数及び割合、IL-6、IL-8 の増加）がみられた。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 O<sub>3</sub> 曝露に対し、用量依存的に増加していた。曝露終了 20 時間後にみられた、O<sub>3</sub> 曝露による用量依存的な BALF 中の好酸球数の増加は、被験者の喘息やアトピーの有無について調整した後もみられ、喘息の有無は BALF の好酸球数の増加に影響を与えなかった。

Holland *et al.* (2015)は、18~50 歳の健康な非喫煙者の男性 10 人と女性 12 人（うち軽度喘息患者 10 人）をろ過空気、0.100、0.200 ppm O<sub>3</sub>、に 4 時間、分時換気量 20L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下（運動 30 分、休憩 30 分）で曝露した。その結果、0.100 ppm O<sub>3</sub> 曝露では、曝露終了 20 時間後の BALF 中の好中球数がろ過空気曝露と比較して増加した。

Leroy *et al.* (2015)は、32.5 $\pm$ 7.6 歳の非喫煙者の軽度喘息患者 7 人、アトピー患者 15 人の合計 19 人（男性 10 人、女性 9 人）を対象とし、ろ過空気、0.100、0.200 ppm O<sub>3</sub> の 3 種類の曝露を 4 時間、換気量 20L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下（運動 30 分、休憩 30 分）で曝露した。O<sub>3</sub> 曝露により曝露終了 20 時間後に採取した BALF の好中球数および好酸球数は直線的に増加したが、マクロファージ、リンパ球、上皮細胞、扁平上皮細胞、赤血球の数に変化はみられなかった。BALF 細胞の遺伝子発現を解析した結果、O<sub>3</sub> 曝露は用量依存的にケモカインやサイトカインの分泌、活性、受容体結合といった生物学的経路を亢進させ、喘息の被験者では炎症誘発、基質分解、リモデリングシグナルの上昇を促す多数の遺伝子発現の上昇がみられた。また O<sub>3</sub> 曝露により最もアップレギュレーションがみられたのはオステオポンチンの遺伝子であり、BALF 中のオステオポンチンは O<sub>3</sub> 曝露によりタンパク質レベルで用量依存的に増加した。

喘息患者と健康者を同じ条件で O<sub>3</sub> に曝露し、O<sub>3</sub> 曝露により誘発される炎症反応について比較した研究としては、前述の Urch *et al.* (2010)、Arjomandi *et al.* (2015)の他、0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> を曝露した研究として Basha *et al.* (1994)、Hiltermann *et al.* (1995)、Scannell

1 *et al.* (1996)、*Holz et al.* (1999)、*Nightingale et al.* (1999)、*Mudway et al.* (2001)、*Stenfors et al.*  
2 (2002)、*Bosson et al.* (2003)、*Alexis et al.* (2004)、*Hernandez et al.* (2010b)、*Esther et al.* (2011)、  
3 *Fry et al.* (2012)がある。

4 *Basha et al.* (1994)、*Scannell et al.* (1996)、*Hernandez et al.* (2010b)は、喘息患者が健康者に  
5 比べて BALF や喀痰中の好中球の割合や数、IL-6、IL-8、総タンパク質濃度等が高値であっ  
6 たと報告している。*Holz et al.* (1999)では、健康者群では変化がみられなかった 0.125 ppm O<sub>3</sub>  
7 曝露において、喀痰中の好中球の割合のわずかな上昇がみられたとした。*Bosson et al.* (2003)  
8 は、O<sub>3</sub> への曝露により喘息患者では、曝露 6 時間後の気管粘膜上皮組織において、IL-5、  
9 GM-CSF、ENA-78、IL-8 の増加がみられたと報告している。また、*Esther et al.* (2011)は、喀  
10 痰に含まれるプリン代謝物と非プリン代謝物に違いがあったと報告している。

11 一方、*Hiltermann et al.* (1995)、*Nightingale et al.* (1999)、*Alexis et al.* (2004)、*Fry et al.* (2012)  
12 は、O<sub>3</sub> 曝露による喀痰中の好中球の割合や数の増加等について喘息患者群と健康者群の間  
13 に差はみられなかったと報告している。*Mudway et al.* (2001)は、健康者群と喘息患者群では  
14 BW と BALF に含まれるアスコルビン酸濃度等に違いがあったものの、O<sub>3</sub> 曝露による好中  
15 球数の増加に差はなかったと報告している。また、*Stenfors et al.* (2002)は、O<sub>3</sub> 曝露により、  
16 健康者群及び喘息患者群ともに BW 中の好中球の割合が増加し、2 群間で顕著な差はみられな  
17 かったが、気管粘膜上皮組織の好中球数、肥満細胞数、接着因子 (P セクレチン、ICAM-1)  
18 は O<sub>3</sub> 曝露により健康者群で増加したが、喘息患者群では変化はみられなかったと報告して  
19 いる。

20 その他、喘息患者を 0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> に曝露し、O<sub>3</sub> による下気道の炎症反応  
21 の誘発を調査した研究としては、*Peden et al.* (1997)、*Hiltermann et al.* (1999)、*Newson et al.*  
22 (2000)、*Stenfors et al.* (2010)、*Vagaggini et al.* (1999)、*Vagaggini et al.* (2001)、*Vagaggini et al.*  
23 (2007)、*Vagaggini et al.* (2010)、*Bartoli et al.* (2013)、*Holland et al.* (2015)がある。

### 24 25 1.3.3. 呼気一酸化窒素濃度への影響

26 O<sub>3</sub> 曝露が呼気一酸化窒素濃度 (FeNO) に及ぼす影響について調査した研究としては、*Olin*  
27 *et al.* (1999)、*Nightingale et al.* (2000)、*Lay et al.* (2007)、*Barath et al.* (2013)、*Hoffmeyer et al.*  
28 (2015)が健康者を、*Newson et al.* (2000)が喘息患者を、*Nightingale et al.* (1999)が健康者と喘息  
29 患者の両者を対象に調査をしている。これらの研究はいずれも 0.12 ppm を超過する濃度の  
30 O<sub>3</sub> に曝露した研究であるが、*Nightingale et al.* (1999)、*Nightingale et al.* (2000)、*Olin et al.* (1999)、  
31 *Newson et al.* (2000)、*Lay et al.* (2007)、*Barath et al.* (2013)は、O<sub>3</sub> 曝露による呼気又は鼻腔中  
32 の NO 濃度の変化はみられなかったと報告しており、*Hoffmeyer et al.* (2015)は、曝露前と比  
33 較して O<sub>3</sub> 曝露直後に FeNO が低下したと報告している。

34 関連して、*Alfaro et al.* (2007)は、呼気凝縮液 (EBC) 中の NO 代謝産物を調査しており、  
35 O<sub>3</sub> 曝露により EBC 中の NO 代謝産物が増加したと報告している。また、*Holz et al.* (2002)  
36 は、O<sub>3</sub> 曝露終了 20 時間後にアレルゲンを投与した後の FeNO の変化を調査しているがその  
37 結果は明確ではない。

1

#### 2 1.3.4. 反復曝露による炎症の適応

3 0.12 ppm 以下での曝露を行い、O<sub>3</sub> への反復曝露による炎症への影響を調査した研究はな  
4 い。0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> への反復曝露による炎症への影響を調査した研究として  
5 は、Graham *et al.* (1988)、Devlin *et al.* (1997)、Christian *et al.* (1998)、Jorres *et al.* (2000)、Frank  
6 *et al.* (2001)がある。また、O<sub>3</sub> への反復曝露後にアレルゲンを投与した際の炎症反応につい  
7 ては、Holz *et al.* (2002)が調査している。

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

23 一方、反復曝露による軽減 (適応) がみられなかった炎症反応もある。前述の Devlin *et al.*  
24 (1997)の研究では、BALF 中の LDH、IL-8、総タンパク質、α1-アンチトリプシン、上皮細  
25 胞率の増加は反復曝露後も軽減されなかったと報告している。また、Jorres *et al.* (2000)は、  
26 曝露終了 20 時間後に採取した気道粘膜生検について、O<sub>3</sub> 単回曝露では、ろ過空気曝露と比  
27 較し、細胞組成に差はなかったが、4 日間の反復曝露後は、ろ過空気曝露や O<sub>3</sub> 単回曝露に  
28 比べ、好中球数の増加、肉眼的スコアでは、気管支炎や紅斑、脆弱性が著しく増加しており、  
29 気道粘膜の炎症が生じていたと報告している。

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

#### 34 1.3.5. 炎症反応の経時変化

35 0.12 ppm 以下での曝露を行い、O<sub>3</sub> 曝露により誘発される炎症反応について、曝露後経時  
36 変化を調査した研究としては、McBride *et al.* (1994) (NLF)、Morrison *et al.* (2006) (BALF)、  
37 Urch *et al.* (2010) (喀痰と血液)、Frampton *et al.* (2017)、Arjomandi *et al.* (2018) (血漿) があ

1 るが、McBride *et al.* (1994)、Morrison *et al.* (2006)、Urch *et al.* (2010)は、0.12 ppm 以下の曝露  
2 では曝露後のどの時点においても炎症に関する影響はみられなかったと報告している。  
3 Frampton *et al.* (2017)と Arjomandi *et al.* (2018)は、ろ過空気、0.07、0.12ppm O<sub>3</sub> 曝露 4 時間後  
4 に血漿中 CC16 の O<sub>3</sub> 濃度依存的な上昇がみられたが、曝露 22 時間後にはろ過空気、0.07、  
5 0.12ppm O<sub>3</sub> のすべての曝露濃度で血漿中 CC16 が曝露前に比べて上昇していたと報告して  
6 いる。

7 0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> に曝露し、曝露終了直後～24 時間後の BALF から O<sub>3</sub> 曝露  
8 により誘発される炎症反応の経時変化を調査した研究としては、Schelegle *et al.* (1991)、  
9 Devlin *et al.* (1996)、Coffey *et al.* (1996)、Torres *et al.* (1997)、Frampton *et al.*(1999)、Bosson  
10 *et al.* (2013)がある。BALF の好中球または PMN の割合や数のピークは、曝露終了後比較的  
11 すぐ (1 時間程度) であるとする報告 (Koren *et al.* (1991)) と曝露終了 4～18 時間後等のよ  
12 り遅い時間である (Schelegle *et al.* (1991)、Coffey *et al.* (1996)、Torres *et al.* (1997)、Bosson  
13 *et al.* (2013)) とする報告がある。BALF 中の炎症性メディエーター等の変化も調査されており、  
14 ピークの出現時間はマーカーにより様々である。

15 0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> に曝露し、曝露終了直後～24 時間後の喀痰から O<sub>3</sub> 曝露に  
16 より誘発される炎症反応の経時変化を調査した研究としては、Newson *et al.* (2000)、Alexis *et al.*  
17 *et al.* (2009)、Holz *et al.* (1999)、Nightingale *et al.* (1999)がある。その他、曝露終了 1 時間～24 時  
18 間後の NLF や末梢血から O<sub>3</sub> 曝露により誘発される炎症反応の経時変化を調査した研究も  
19 ある。

### 21 1.3.6. 炎症反応と呼吸機能反応の関係

22 0.12 ppm 以下での曝露を行い、O<sub>3</sub> 曝露により誘発される炎症反応と FEV<sub>1</sub> 等の呼吸機能の  
23 低下との関係について調査した研究としては、Alexis *et al.* (2013)がある。Alexis *et al.* (2013)  
24 の内容を以下に概説する。

25 Alexis *et al.* (2013)は、20～33 歳の健康な非喫煙者の男女 24 人について、清浄空気、0.06  
26 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、体表面積当たりの分時換気量 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動 (運動 50 分間、  
27 休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間) を行いながら曝露した。曝露終了 18 時間後の喀痰につい  
28 て、O<sub>3</sub> に対する好中球の反応の強さから被験者を O<sub>3</sub> 反応群 13 人、非反応群 11 人に分類し  
29 たところ、O<sub>3</sub> に対する FEV<sub>1</sub> の反応 (清浄空気に対する反応からの変化率) は O<sub>3</sub> 反応群と  
30 非反応群で差は無かった。

31 0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> に曝露し、O<sub>3</sub> 曝露により誘発される炎症反応と FEV<sub>1</sub> 等の  
32 呼吸機能の低下との関係について調査した研究としては、Schelegle *et al.* (1991)、Balmes *et al.*  
33 *et al.* (1996)、Peden *et al.* (1997)、Torres *et al.* (1997)、Blomberg *et al.* (1999)、Holz *et al.* (1999)、  
34 Vagaggini *et al.* (2010)、Bartoli *et al.* (2013)、Stiegel *et al.* (2017)がある。

35 健康者を対象とした Schelegle *et al.* (1991)、Balmes *et al.* (1996)、Torres *et al.* (1997)、Blomberg  
36 *et al.* (1999)は、O<sub>3</sub> 曝露に対する BALF 中の好中球の割合や PMN 数の増加等の炎症反応と  
37 FEV<sub>1</sub> 低下等の呼吸機能反応との間に関連はみられなかったと報告している。一方、Stiegel

1 *et al.* (2017)は O<sub>3</sub> 曝露後の血漿 IFN- $\gamma$  の発現と呼吸機能反応との間に関連がみられたと報告  
2 している。

3 健康者と喘息患者の両者を対象とした Holz *et al.* (1999)、Fry *et al.* (2012)も、喀痰中の好中  
4 球の割合やサイトカイン等の炎症マーカーと呼吸機能反応との間に関連はみられなかった  
5 と報告している。また、喘息患者を対象とした Peden *et al.* (1997)においても、BALF 中の好  
6 中球の割合と FEV<sub>1</sub> 低下等の呼吸機能反応との間に関連はみられなかったと報告している。

7 中等度の喘息患者を対象とした Bartoli *et al.* (2013)は、FEV<sub>1</sub> のベースライン値が低い喘息  
8 患者と吸入コルチコステロイド治療を受けていない喘息患者では、O<sub>3</sub> に対する FEV<sub>1</sub> の反応  
9 が強い傾向がみられた一方、喀痰中の好中球数、好中球の割合、好酸球数等の気道炎症のベ  
10 ースライン値が低い喘息患者では、O<sub>3</sub> に対する好中球性の気道炎症性反応が強い傾向がみ  
11 られたことから、O<sub>3</sub> 曝露による機能的および炎症性反応の要因はそれぞれ異なると報告し  
12 ている。

13 一方、吸入コルチコステロイド治療中であり、良好にコントロールされた軽～中程度の喘  
14 息患者を対象とした Vagaggini *et al.* (2010)は、対象を反応群 (O<sub>3</sub> 曝露とろ過空気を曝露させ  
15 たときの FEV<sub>1</sub> の変化率が 10%より大きい) と非反応群の 2 群に分け、解析した結果、O<sub>3</sub> 曝  
16 露により喀痰中の好中球数及び割合は反応群では増加したが、非反応群では増加しなかつ  
17 た。一方、非反応群では、喀痰中の好酸球数及び割合が増加した。さらに、全ての対象者を  
18 あわせると、O<sub>3</sub> 曝露による FEV<sub>1</sub> の低下と喀痰中の好中球の割合との間に、相関がみられた  
19 と報告している。

### 21 1.3.7. O<sub>3</sub> 曝露による炎症や酸化ストレスへの影響を修飾する因子

#### 22 1.3.7.1. 遺伝子多型と炎症反応、酸化ストレスとの関係

23 0.12 ppm 以下での曝露を行い、被験者の遺伝子多型の違いが O<sub>3</sub> 曝露により誘発される炎  
24 症反応や酸化ストレスに与える影響を調査した研究としては、Corradi *et al.* (2002)、Kim *et al.*  
25 (2011)、Alexis *et al.* (2013)、Frampton *et al.* (2017)、Arjomandi *et al.* (2018)があるがその関連は  
26 明確ではない。Corradi *et al.* (2002)は、*NQO1* と *GSTM1* の遺伝子多型は O<sub>3</sub> 曝露による炎症  
27 や酸化ストレス関連指標の変化を修飾すると報告している。Kim *et al.* (2011)、Frampton *et al.*  
28 (2017)、Arjomandi *et al.* (2018)は *GSTM1* の遺伝子多型は炎症反応の影響を修飾しないと報告  
29 しているが、Alexis *et al.* (2013)は、被験者の喀痰の好中球反応と *GSTM1* の遺伝子多型との  
30 間に関連を報告している。これら研究の内容を以下に概説する。

31 Corradi *et al.* (2002)は、平均 30.1 $\pm$ 2.6 歳の健康な非喫煙者 22 人 (男性 12 人、女性 10 人)  
32 を対象に 0.1 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運動条件下で曝露した。被験者の *GSTM1* と *NQO1* の  
33 遺伝子多型を確認したところ、*NQO1* 野生型と *GSTM1* 欠損型の組み合わせの遺伝子を持つ  
34 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。O<sub>3</sub> 曝露の結果、*NQO1*  
35 野生型と *GSTM1* 欠損型の組み合わせの遺伝子を持つ被験者群においてのみ、O<sub>3</sub> 曝露で EBC  
36 中の 8-イソプロスタンが曝露終了直後に増加し、LTB<sub>4</sub> と TBARS レベルが曝露終了 18 時間  
37 後に増加した。また、*NQO1* 野生型と *GSTM1* 欠損型の組み合わせの遺伝子を持つ被験者群

1 では、他の被験者群と比べ、末梢血リンパ球の DNA に含まれる 8-ヒドロキシ-2'-デオキシ  
2 グアノシン (8-OHdG) の増加が大きかった。この結果から、*NQO1* と *GSTMI* の遺伝子多型  
3 は  $O_3$  曝露による炎症や酸化ストレス関連指標の変化を修飾することが示唆された。

4 *Kim et al.* (2011) は、19~35 歳の健康者 59 人 (男性 27 人、女性 32 人。過去 2 年間の喫  
5 煙歴なし、29 人が *GSTMI* 欠損型) を対象に、清浄空気あるいは 0.06 ppm の  $O_3$  を 6.6 時間、  
6 体表面積当たりの分時換気量 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動 (運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休  
7 憩 35 分間) を行いながら曝露した。24 人については曝露終了の 16~18 時間後に喀痰を採  
8 取し、好中球を調べた。 $O_3$  曝露により呼吸機能低下及び好中球性の気道炎症亢進が生じた  
9 が、FEV<sub>1</sub>、FVC、好中球の割合の変化は、*GSTMI* 欠損型の対象者と *GSTMI* 非欠損型の対象  
10 者との間で差はみられず、*GSTMI* の遺伝子多型は、単独では、これらの影響に対する修飾  
11 要因とはならないと結論した。

12 *Alexis et al.* (2013)は、*Kim et al.* (2011)が採取した喀痰について、追加的に調査を行った。  
13 20~33 歳の健康な非喫煙者の男女 24 人 (12 人が *GSTMI* 欠損型) の曝露終了 18 時間後の  
14 喀痰を調査し、 $O_3$  に対する好中球の反応から、被験者を  $O_3$  反応群 13 人、非反応群 11 人に  
15 分類した結果、 $O_3$  非反応群と比較して  $O_3$  反応群で *GSTMI* 欠損型のオッズ比は 13 (95% CI:  
16 1.071, 157.8) と推定された。*NQO1* 遺伝子多型、*TNFA* 遺伝子多型と好中球の反応との関連  
17 はみられなかった。

18 *Frampton et al.* (2017)と *Arjomandi et al.* (2018)は、55~70 歳の健康な非喫煙者 87 人 (男性  
19 35 人、女性 52 人。57%が *GSTMI* 欠損型) を対象とし、ろ過空気、0.070、0.120 ppm  $O_3$  の 3  
20 種類の曝露をそれぞれ 3 時間、換気量 15~17 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下で曝露した。その  
21 結果、0.120 ppm  $O_3$  曝露において、曝露翌日の喀痰中の好中球割合の増加、血漿中 CC16 濃  
22 度の上昇がみられたが、*GSTMI* の遺伝子多型による差はみられなかった。

23 その他、0.12 ppm を超過する濃度の  $O_3$  に曝露し、被験者の遺伝子多型が  $O_3$  曝露により誘  
24 発される炎症反応に与える影響を調査した研究としては *Alexis et al.* (2009)と *Vagaggini et al.*  
25 (2010)がある。*Vagaggini et al.* (2010)は  $O_3$  曝露終了 6 時間後の喀痰中炎症反応について、  
26 *NQO1* 野生型と *GSTMI* 欠損型の両方の遺伝子を持つ被験者群とその他被験者群に差はみら  
27 れなかったと報告しているが、*Alexis et al.* (2009)は、曝露 24 時間後の喀痰中の炎症反応に  
28 ついて *GSTMI* 遺伝子多型による違いがみられたと報告している。

### 30 1.3.7.2. 喘息の重症度、アトピー、肥満等

31 喘息の重症度、アトピーの有無、肥満等の因子が  $O_3$  曝露により誘発された炎症等に及ぼ  
32 す影響を評価した研究としては、*Vagaggini et al.* (1999)、*Hernandez et al.* (2010b)、*Esther et*  
33 *al.* (2011)、*Bartoli et al.* (2013)、*Fry et al.* (2012)、*Bennett et al.* (2016)があるが、いずれも  
34 0.12 ppm を超過する濃度の  $O_3$  に曝露した研究である。

35 *Vagaggini et al.* (1999)は、喘息症状を定期的に投薬でコントロールしている軽症持続型喘  
36 息患者群と定期治療のない軽症間欠型喘息患者群とを比較した結果、 $O_3$  曝露 6 時間後の喀  
37 痰中 IL-8 は、軽症間欠型喘息患者群でのみろ過空気と比較して高くなったと報告してい



1 る。Bartoli *et al.* (2013)は、吸入コルチコステロイド治療歴、アトピー等の因子を気道炎症  
2 反応の予測因子として検討した結果、気道炎症のベースラインが低く、気管支過敏性を持  
3 つ喘息患者では、O<sub>3</sub>曝露による好中球の気道反応性が予測因子となる可能性があるとして報告  
4 している。Hernandez *et al.* (2010b)、Esther *et al.* (2011)は、喘息やアトピーの有無により喀  
5 痰中の好中球数やサイトカイン、プリン代謝物等の反応に違いがみられたと報告している  
6 が、Fry *et al.* (2012)はアトピーの有無は曝露後の喀痰中の好中球の割合と関連しなかった  
7 と報告している。Bennett *et al.* (2016)は、O<sub>3</sub>曝露によって生ずる炎症反応に対する肥満の  
8 影響は極わずかなものであったと報告している。

### 9 10 1.3.7.3. 抗酸化サプリメント、抗炎症剤、抗生物質の投与

11 抗酸化サプリメント又は抗炎症剤の投与が、0.12 ppm 以下の O<sub>3</sub>曝露により誘発された炎  
12 症等に及ぼす影響を評価した研究としては、Gomes *et al.* (2011a)、Liu *et al.* (1997)、Liu *et al.*  
13 (1999)がある。これら研究の内容を以下に概説する。

14 Gomes *et al.* (2011a)は、平均年齢 30±2.6 歳の良く訓練されたランナーの非喫煙者の男性  
15 9人を対象とし、2週間ビタミンCとEまたはプラセボを摂取した後、0.10 ppm O<sub>3</sub>を高温  
16 多湿条件(室温 31°C、湿度 70%)で曝露する条件下で、8 kmのタイムトライアル走を行っ  
17 た。その結果、NLF及び血漿中のCC16濃度は、曝露前、曝露直後、曝露6時間後のいずれ  
18 の時点においても、ビタミンCとEとプラセボとの間に差はなかった。しかし、  
19 プラセボトライアルでは、曝露前と比較して曝露終了直後のNLF及び血漿中のCC16濃度  
20 が上昇しており、ビタミンCとEではみられなかったことから、ビタミンの摂取がO<sub>3</sub>  
21 による肺の傷害を緩和することが示唆された。

22 Liu *et al.* (1997)は、18~34歳の健康な非喫煙者16人(男性9人、女性7人)を対象とし、  
23 ろ過空気、0.12 ppm、0.4 ppm O<sub>3</sub>を2時間、分時換気量45 L/minの間欠運動条件下(運動15  
24 分、休憩15分)で曝露した。曝露開始30分前にアセチルサリチル酸又はプラセボを経口投  
25 与した。その結果、ろ過空気に比べ、0.12 ppmと0.4 ppmのO<sub>3</sub>曝露後、サリチル酸の水酸  
26 化代謝物である2,3-ジヒドロキシ安息香酸の血漿濃度が増加し、O<sub>3</sub>曝露が、生体内でのヒ  
27 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であることを示した。

28 Liu *et al.* (1999)は、18~34歳の健康な非喫煙者20人(男性13人、女性7人)を対象と  
29 し、ろ過空気、0.12 ppm、0.4 ppm O<sub>3</sub>を2時間、分時換気量45 L/minの間欠運動条件下(運  
30 動15分、休憩15分)で曝露した。曝露開始30分前にアセチルサリチル酸又はプラセボを  
31 経口投与した。その結果、0.12 ppm O<sub>3</sub>曝露では、喀痰の好中球の比率や、NLFの好酸球数  
32 と細胞分画、喀痰及びNLF中のタンパク質、IL-8の濃度、リソソーム酵素(N-acetyl-β-D  
33 glycosaminidase)の活性は、ろ過空気に対し変化はみられず、アセチルサリチル酸の投与も  
34 影響を与えなかった。サリチル酸の水酸化代謝物については、血漿2,3-ジヒドロキシ安息香  
35 酸濃度は、ろ過空気(ピークは曝露開始30分後)と0.12 ppm O<sub>3</sub>曝露(ピークは曝露終了30  
36 分後)の両方で増加したが、NLF中や喀痰中の2,3-ジヒドロキシ安息香酸と2,5-ジヒドロキ  
37 シ安息香酸は、O<sub>3</sub>曝露による増加はみられなかった。

1 その他、0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> に曝露し、抗酸化サプリメント、非ステロイド型  
2 抗炎症剤や抗生物質、コルチコステロイド等の投与が O<sub>3</sub> 曝露により誘発された炎症等に及  
3 ぼす影響を評価した研究としては、以下がある。

4 抗酸化サプリメントの摂取や抗酸化作用のある植物性油の鼻へのスプレーの効果を調査  
5 した研究としては、Mudway *et al.* (2006)、Kjaergaard *et al.* (2004)、Gao *et al.* (2011)がある。  
6 Mudway *et al.* (2006)、Kjaergaard *et al.* (2004)は抗酸化サプリメントの摂取による炎症反応の  
7 抑制効果はみられなかったとしているが、Gao *et al.* (2011)は、抗酸化作用のある植物性油の  
8 鼻へのスプレーによる炎症抑制効果がみられたと報告している。

9 非ステロイド型抗炎症剤や抗生物質の投与が O<sub>3</sub> 曝露により誘発された炎症等に及ぼす影  
10 響を評価した研究としては、Hazucha *et al.* (1996) (イブプロフェン)、Liu *et al.* (1999) (アセ  
11 チルサリチル酸)、Criqui *et al.* (2000) (アジスロマイシン) がある。Hazucha *et al.* (1996)はイ  
12 ブプロフェンによる O<sub>3</sub> 誘発炎症の抑制効果を報告しているが、Liu *et al.* (1999)と Criqui *et al.*  
13 (2000)はアセチルサリチル酸又はアジスロマイシンについて効果はみられなかったと報告  
14 している。

15 コルチコステロイドの投与が O<sub>3</sub> 曝露により誘発された炎症等の影響に及ぼす影響を評価  
16 した知見としては、健康者を対象とした知見は Nightingale *et al.* (2000)、Montuschi *et al.* (2002)、  
17 Holz *et al.* (2005)、Alexis *et al.* (2008)があり、喘息患者を対象とした知見は Vagaggini *et al.*  
18 (2001)、Vagaggini *et al.* (2007)、Stenfors *et al.* (2010)がある。健康者を対象にブデソニドの効  
19 果を調査した Nightingale *et al.* (2000)、Montuschi *et al.* (2002)はブデソニドによる O<sub>3</sub> 曝露影  
20 響の抑制効果はみられなかったと報告しているが、プロピオン酸フルチカゾン又はプレド  
21 ニゾロンの効果を調査した Holz *et al.* (2005)、Alexis *et al.* (2008)は抑制効果がみられたと報  
22 告している。喘息患者を対象にブデソニドの効果を調査した Vagaggini *et al.* (2001)、プレド  
23 ニゾロンの効果を調査した Vagaggini *et al.* (2007)は、コルチコステロイドは、喘息患者にお  
24 いて、O<sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の低下を抑制しないが、気道の炎症反応を抑制するとしてい  
25 る。

26 関連して、Vagaggini *et al.* (1999)、Vagaggini *et al.* (2010)、Stenfors *et al.* (2010)、Bartoli *et al.*  
27 (2013)は、治療のためコルチコステロイドを定期的に吸入している喘息患者を対象とした研  
28 究を行っている。Stenfors *et al.* (2010)、Vagaggini *et al.* (2010)は、治療のためコルチコステロ  
29 イドを定期的に吸入している喘息患者を曝露した結果、O<sub>3</sub> 曝露により BALF や喀痰等にお  
30 いて炎症反応や酸化ストレスマーカーの増加がみられたと報告している。Vagaggini *et al.*  
31 (1999)は、喘息症状を定期的に投薬でコントロールしている軽症持続型喘息患者群と定期治  
32 療のない軽症間欠型喘息患者群とを比較した結果、O<sub>3</sub> 曝露 6 時間後の喀痰中の好中球の割  
33 合は両被験者群でにおいて O<sub>3</sub> 曝露後にろ過空気と比較して高くなったが、IL-8 は定期治療  
34 のない軽症間欠型喘息患者群でのみろ過空気と比較して高くなったと報告している。Bartoli  
35 *et al.* (2013)は、喘息患者の O<sub>3</sub> に対する気道炎症反応の予測因子について調査した結果、吸  
36 入コルチコステロイド治療歴と O<sub>3</sub> に対する FEV<sub>1</sub> の機能的な反応との間に関連はみられた  
37 が、炎症反応との関連はみられていない。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

#### 1.3.7.4. 喫煙

被験者の喫煙歴が O<sub>3</sub> 曝露による炎症に与える影響を調査した研究としては、Torres *et al.* (1997)、Frampton *et al.* (1999)、Voter *et al.* (2001)があるが、いずれも 0.12 ppm を超過する濃度の O<sub>3</sub> に曝露した研究である。Torres *et al.* (1997)、Frampton *et al.* (1999)は、O<sub>3</sub> 曝露による気道の炎症反応と喫煙の有無との間に関連はみられなかったと報告している。Voter *et al.* (2001)は、BALF 中 PMN 数は非喫煙者群、喫煙者群ともに O<sub>3</sub> 曝露により増加したが、総細胞数、総タンパク質量、アルブミン量、 $\alpha_2$ -マクログロブリン量は、非喫煙者群でのみ増加し、喫煙者群では O<sub>3</sub> 曝露による影響はみられなかったと報告している。

表 31 O<sub>3</sub>曝露による炎症、肺損傷、酸化ストレス影響を調査した研究（曝露濃度、曝露時間、運動条件順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
Kim <i>et al.</i> (2011) 、 Alexis <i>et al.</i> (2013)	健康者 過去2年間の喫煙歴 なし	19～35歳 男性27人、女性32人 <i>GSTM1</i> 欠損型29人  炎症の追加解析 20～33歳 男女24人 <i>GSTM1</i> 欠損型12人	6.6時間 間欠運動（運動50分間、 休憩10分間、昼食休憩 35分間） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.06	24人について曝露終了16～18時間後に喀痰を採取し、好中球を調べた結果、O <sub>3</sub> 曝露後の喀痰の好中球の割合は清浄空気曝露後に対し高値を示した。 O <sub>3</sub> に対する好中球の反応の強さ（好中球割合の増加）から被験者をO <sub>3</sub> 反応群13人、非反応群11人に分類したところ、O <sub>3</sub> 反応群は、清浄空気曝露後であっても、炎症性サイトカインや喀痰中のマクロファージの貪食能が非反応群と比べて高く、清浄空気曝露においても免疫炎症反応の刺激が示唆された。O <sub>3</sub> 曝露後の反応群において、炎症性サイトカインであるIL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ およびヒアルロン酸は非反応群と比較して上昇したが、清浄空気と比較して上昇がみられたのは反応群、非反応群ともIL-8のみであった。 O <sub>3</sub> に対するFEV <sub>1</sub> の反応（清浄空気に対する反応からの変化率）はO <sub>3</sub> 反応群と非反応群で差は無かった。 Kim <i>et al.</i> (2011)では、FEV <sub>1</sub> 、FVC、好中球の割合の変化は、 <i>GSTM1</i> 欠損型の対象者と <i>GSTM1</i> 非欠損型の対象者との間で差はみられなかったが、Alexis <i>et al.</i> (2013)は、O <sub>3</sub> 非反応群と比較してO <sub>3</sub> 反応群で <i>GSTM1</i> 欠損型のオッズ比は13（95%CI: 1.071, 157.8）と推定された。 <i>NQO1</i> 遺伝子多型、 <i>TNFA</i> 遺伝子多型と好中球の反応との関連はみられなかったとした。
Frampton <i>et al.</i> (2017)、 Arjomandi <i>et al.</i> (2018)	健康者 非喫煙者	55～70歳 男性35人、女性52人 57%が <i>GSTM1</i> 欠損型	3時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 15～17 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.070 0.120	曝露翌日の喀痰中の好中球割合はO <sub>3</sub> 濃度に依存した上昇を示し、混合影響モデルによる回帰解析では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、0.070 ppmではろ過空気曝露と差は無かった。喀痰中炎症性サイトカイン（IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ ）、総タンパク質には差は無かった。血漿中CC16は曝露前と比較し、曝露4時間後0.070、0.120 ppm O <sub>3</sub> では上昇したが、ろ過空気曝露では差が無く、曝露22時間後はすべての濃度で上昇した。混合影響モデルによる解析では、曝露4時間後の血漿中CC16はO <sub>3</sub> 濃度依存性の上昇を示した。O <sub>3</sub> 曝露は全身性炎症および酸化ストレスのマーカーであるCRP、IL-6、P-セレクチン、8-イソプロスタンの血漿中濃度には影響を与えず、ニトロチロシンの血漿中濃度のみがO <sub>3</sub> 曝露により低下した。これらのO <sub>3</sub> 曝露の影響に年齢、性別、 <i>GSTM1</i> の遺

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
					伝子型による差はみられなかった。
Alexis <i>et al.</i> (2010)	健康者 非喫煙者	19～35 歳 男性 7 人、女性 8 人	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分間、 休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0.08	O <sub>3</sub> 曝露終了 18 時間後の喀痰中の好中球数と樹状細胞数、喀痰上清中の IL-6、IL-8、IL-12p70、TNF- $\alpha$ が曝露 24 時間前と比較して増加した。
Devlin <i>et al.</i> (1990)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 20 人  0.08 ppm 曝露 20 人、 0.1 ppm 曝露 10 人	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分間、 休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間） 40 L/min	0 0.08 0.10	曝露終了 16 時間後に BALF を採取した。その結果、BALF 中の好中球数、タンパク質濃度、LDH、PGE <sub>2</sub> 、IL-6、 $\alpha$ 1-アンチトリプシンは、O <sub>3</sub> の濃度に依存して増加した。
Devlin <i>et al.</i> (1991)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 18 人  0.08 ppm 曝露 18 人、 0.1 ppm 曝露 10 人	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分間、 休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間） 40 L/min	0 0.08 0.10	曝露終了 16 時間後に BALF を採取した。0.08 ppm の曝露では、BALF 中の好中球の割合、LDH、PGE <sub>2</sub> 、IL-6、 $\alpha$ 1-アンチトリプシンが増加した。フィブロネクチンと総タンパク質には差はなかった。0.10 ppm の曝露では、BALF 中の好中球の割合、LDH、PGE <sub>2</sub> 、総タンパク質、フィブロネクチン、IL-6 が増加した。
Mudway <i>et al.</i> (2004)	健康者 非喫煙者	18～40 歳	60～396 分 間欠運動 14.8～35 L/min/m <sup>2</sup> 21 件 (23 曝露実験) の人 志願者曝露研究のメタ 解析	0 0.08 ～0.6	解析の結果、O <sub>3</sub> の用量（曝露濃度 C、換気量 V、曝露時間 T の積）と BALF 中の好中球の割合との間に線形モデルの関係が示されたと報告した。すなわち、BALF 中の好中球の割合と CVT の回帰分析では、O <sub>3</sub> 曝露 0～6 時間後では $r^2 = 0.44$ 、O <sub>3</sub> 曝露 18～24 時間後では $r^2 = 0.51$ であったと報告している。また、O <sub>3</sub> の用量と O <sub>3</sub> 曝露 0～6 時間後及び O <sub>3</sub> 曝露 18～24 時間後の BALF 中の総タンパク質との間に線形関係が示されたと報告した。なお、CVT が 800 mg/m <sup>2</sup> 以下の曝露では総タンパク質又はアルブミン量の増加を報告した例はなかった。
Gomes <i>et al.</i> (2011b)	健康者 非喫煙者	24±6 歳 男性 10 人  陸上競技選手（V O <sub>2</sub> max が 60 ml/kg/min 以上）	平均 30 分 15 秒～33 分 9 秒（完走時間） 8km タイムトライアル 走  Control 群（ろ過空気 20°C+相対湿度 50%）、 Control+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群、	0 0.1	曝露後の NLF と血液を調査したところ、Control 群と Control+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群間では NLF 中の CC16、GSH/タンパク質濃度、好中球数、IL-8、アルブミン、尿酸濃度および血漿中 CC16 濃度に差はみられなかった。Heat+0.1 ppm O <sub>3</sub> 群において Control 群と比して NLF 中の CC16 および GSH/タンパク質濃度の上昇がみられ、完走時間と NLF の TEAC、NLF の GSH/タンパク質濃度の間に負の相関がそれぞれみられた。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
			Heat 群 (ろ過空気 31°C+ 相対湿度 70%)、Heat+ 0.1 ppm O <sub>3</sub> 群		
Gomes <i>et al.</i> (2011a)	非喫煙者	平均年齢 30±2.6 歳 男性 9 人  良く訓練されたラン ナー	約 30 分 (8 km タイムト ライアル走) 高温多湿条件 (室温 31°C、湿度 70%)  ビタミン C と E または プラセボを 2 週間摂取	0.10	NLF 及び血漿中の CC16 濃度は、曝露前、曝露直後、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間に差はなかった。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後の NLF 及び血漿中の CC16 濃度が上昇しており、ビタミントリアルではみられなかったことから、ビタミンの摂取が O <sub>3</sub> による肺の傷害を緩和することが示唆された。
Corradi <i>et al.</i> (2002)	健康者 非喫煙者	平均 30.1±2.6 歳 男性 12 人、女性 10 人  NQO1 野生型と GSTM1 欠損型の組み 合わせ 8 人、その他の 組み合わせ 14 人	2 時間 間欠運動	0.1	O <sub>3</sub> 曝露の結果、NQO1 野生型と GSTM1 欠損型の組み合わせの遺伝子を持つ被験者群においてのみ、O <sub>3</sub> 曝露で EBC 中の 8-イソプロスタンが曝露終了直後に増加し、LTB <sub>4</sub> と TBARS レベルが曝露終了 18 時間後に増加した。また、NQO1 野生型と GSTM1 欠損型の組み合わせの遺伝子を持つ被験者群では、他の被験者群と比べ、末梢血リンパ球の DNA に含まれる 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) の増加が大きかった。この結果から、NQO1 と GSTM1 の遺伝子多型は O <sub>3</sub> 曝露による炎症や酸化ストレス関連指標の変化を修飾することが示唆された。
Koren <i>et al.</i> (1989a)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 10 人	7 時間 間欠運動 (運動 50 分間、 休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間) 40 L/min	0 0.1	曝露終了 18 時間後の BALF 中の PMN 割合はろ過空気曝露の 4.8±1.8 倍に増加した。
Arjomandi <i>et al.</i> (2015)	健康者 非喫煙者  軽度喘息患者 非喫煙者	平均 31.8 歳 男性 9 人、女性 7 人  男性 4 人、女性 6 人	4 時間 間欠運動 (運動 30 分、休 憩 30 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.100 0.200	曝露終了直後に採血、曝露終了 20 時間後に採血と BAL を伴う気管支鏡検査を実施した。その結果、用量依存的な、呼吸機能の低下、気道の損傷 (BALF 中タンパク質の増加) 及び炎症反応 (BALF 中好中球、好酸球の数及び割合、IL-6、IL-8 の増加) がみられた。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 O <sub>3</sub> 曝露に対し、用量依存的に増加していた。曝露終了 20 時間後にみられた、O <sub>3</sub> 曝露による用量依存的な BALF 中の好酸球数の増加は、被験者の喘息やアトピーの有無について調整した後もみられ、喘息の有無は BALF の好酸球数の増加に影響を与えなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
Holland <i>et al.</i> (2015)	健康者 (軽度喘息患者 10 人含む) 非喫煙者	18~50 歳 男性 10 人、女性 12 人	4 時間 間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.100 0.200	曝露終了 20 時間後の BALF 中の好中球数はろ過空気曝露と比較し 0.100 ppm O <sub>3</sub> 曝露では増加傾向がみられ、0.200 ppm O <sub>3</sub> 曝露では増加した。
Leroy <i>et al.</i> (2015)	軽度喘息患者 7 人、 アトピー患者 15 人 非喫煙者	32.5±7.6 歳 男性 10 人、女性 9 人	4 時間 間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.100 0.200	O <sub>3</sub> 曝露により曝露終了 20 時間後に採取した BALF の好中球数および好酸球数は直線的に増加したが、マクロファージ、リンパ球、上皮細胞、扁平上皮細胞、赤血球の数に変化はみられなかった。BALF 細胞の遺伝子発現を解析した結果、O <sub>3</sub> 曝露は用量依存的にケモカインやサイトカインの分泌、活性、受容体結合といった生物学的経路を亢進させ、喘息の被験者では炎症誘発、基質分解、リモデリングシグナルの上昇を促す多数の遺伝子発現の上昇がみられた。また O <sub>3</sub> 曝露により最もアップレギュレーションがみられたのはオステオポンチンの遺伝子であり、BALF 中のオステオポンチンは O <sub>3</sub> 曝露によりタンパク質レベルで用量依存的に増加した。
Morrison <i>et al.</i> (2006)	健康者 非喫煙者	平均 33.2~37.2 歳 男性 12 人、女性 3 人  ろ過空気群 5 人、0.100 ppm O <sub>3</sub> 曝露群 6 人、0.400 ppm O <sub>3</sub> 曝露群 7 人	1 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 40 L/min	0 0.100 0.400	0.400 ppm O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の BALF 中の好中球数及び割合が増加した。BALF の混合白血球のスーパーオキシドアニオン産生は 0.100 ppm O <sub>3</sub> 曝露 1 時間後、0.400 ppm O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後に減少した。脂質過酸化物は 0.400 ppm O <sub>3</sub> 曝露 1 時間後、6 時間後でろ過空気群に比べて産生が減少した。抗酸化能や酸化型グルタチオン濃度に変化はみられなかった。曝露 1 時間後及び 6 時間後に <sup>99m</sup> Tc-DTPA クリアランスを評価した結果、 <sup>99m</sup> Tc-DTPA クリアランスは、各群間で差はみられなかった。
Urch <i>et al.</i> (2010)	健康者 13 人 軽度喘息患者 10 人 非喫煙者	18~40 歳 男性 11 人、女性 12 人	2 時間 安静 (運動の記載なし) CAPS との複合曝露あり	0 0.120	曝露 3、20 時間後に喀痰中の白血球数と分画、血液中サイトカイン濃度 (IL-6、TNF-α) を調査したが影響はみられなかった。
Krishna <i>et al.</i> (1997a)	健康者 非喫煙者	平均 27.9 歳 男性 9 人、女性 3 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.12	O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露との間で、呼吸機能 (FEV <sub>1</sub> 、FVC)、曝露終了 1.5 時間後の BW 及び BALF 中の炎症を示す指標、気管支生検体の炎症細胞数及び VCAM-1、E-セレクトリンまたは ICAM-1 を発現した血管の割合については、全てに差はみられなかったが、気管支生検体の P-セレクトリンを発現している血管の割合は O <sub>3</sub> 曝露後に上昇した。
Folinsbee <i>et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者	平均 25 歳 男性 17 人	6.6 時間/日×5 日間 間欠運動 (運動 50 分間、	0 0.12	5 日間反復曝露した結果、各曝露日の NLF 中の好中球数は O <sub>3</sub> 曝露の影響を受けなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
			休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間) 39 L/min ろ過空気曝露は単回曝 露のみ		
McBride <i>et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者  喘息患者 非喫煙者	18～35 歳 男性 4 人、女性 4 人 メサコリン反応陰性  18～41 歳 男性 5 人、女性 5 人 メサコリン反応陽性	90 分 間欠運動(運動 15 分、休 憩 15 分) 23 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.120 0.240	0.120 ppm 曝露では、喘息群、非喘息群のいずれにおいても、NLF 中の細胞分画、細胞数、メディエーターに変化はみられなかった。0.240 ppm O <sub>3</sub> 曝露では、喘息群においては、O <sub>3</sub> 曝露終了直後及び 24 時間後に曝露前と比較して NLF 中白血球数が高値を示し、O <sub>3</sub> 曝露直後に上皮細胞数が高値を示した。非喘息群においては、細胞数の変化はみられなかった。メディエーター(ヒスタミン、LTB <sub>4</sub> 、PAF、IL-8)に関しては、曝露による変化はみられなかったが、喘息群において、0.240 ppm O <sub>3</sub> 曝露後の NLF 中 IL-8 濃度と白血球数との間に相関(r=0.76)がみられた。
Liu <i>et al.</i> (1997)	健康者 非喫煙者	18～34 歳 男性 9 人、女性 7 人	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休 憩 15 分) 45 L/min アセチルサリチル酸又 はプラセボを投与	0 0.12 0.4	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-ジヒドロキシ安息香酸と 2,5-ジヒドロキシ安息香酸の血漿濃度を調査した結果、ろ過空気に比べ、0.12 ppm と 0.4 ppm の O <sub>3</sub> 曝露後、2,3-ジヒドロキシ安息香酸の血漿濃度が増加し、O <sub>3</sub> 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た。
Liu <i>et al.</i> (1999)	健康者 非喫煙者	18～34 歳 男性 13 人、女性 7 人	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休 憩 15 分) 45 L/min アセチルサリチル酸又 はプラセボを投与	0 0.12 0.4	0.12 ppm O <sub>3</sub> 曝露では、喀痰の好中球の比率や、NLF の好酸球数と細胞分画、喀痰及び NLF 中のタンパク質、IL-8 の濃度、リソソーム酵素(N-acetyl-β-D glycosaminidase)の活性は、ろ過空気に対し変化はみられず、アセチルサリチル酸の投与も影響を与えなかった。0.4 ppm O <sub>3</sub> 曝露では、ろ過空気曝露に比べ曝露終了 30 分後の喀痰の好中球の比率は高く、マクロファージ数は減少した。好中球数やリンパ球数に変化はみられなかった。曝露終了 30 分後の NLF において、O <sub>3</sub> 曝露による好酸球数と細胞分画の変化はみられなかった。喀痰及び NLF 中のタンパク質、IL-8 の濃度、リソソーム酵素(N-acetyl-β-D glycosaminidase)の活性は、ろ過空気と比べて O <sub>3</sub> 曝露による変化はみられなかった。アセチルサリチル酸は、O <sub>3</sub> によって引き起こされる、喀痰や NLF 中で観察される細胞反応に影響を及ぼさなかった。



文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
					サリチル酸の水酸化代謝物については、血漿 2,3-ジヒドロキシ安息香酸濃度は、ろ過空気（ピークは曝露開始 30 分後）と 0.12 ppm O <sub>3</sub> 曝露（ピークは曝露終了 30 分後）の両方で増加したが、NLF 中や喀痰中の 2,3-ジヒドロキシ安息香酸と 2,5-ジヒドロキシ安息香酸は、O <sub>3</sub> 曝露による増加はみられなかった。
Holz <i>et al.</i> (1999)	軽度喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	平均 30 歳 男性 5 人、女性 10 人  平均 28 歳 男性 10 人、女性 11 人	3 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 14 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.125 0.250	0.125 ppm 曝露では、喀痰中の好中球の割合（喘息患者群で 1 時間後と 24 時間後を合わせて）のわずかな上昇、喀痰中 IL-8 濃度（被験者全体 1 時間後）の上昇がみられた。 0.250 ppm 曝露では喀痰の細胞生存率（被験者全体 1、24 時間後）、平均細胞数（健康者群 24 時間後）、好中球の割合（両群 1、24 時間後）、好中球数（健康者群 1、24 時間後）、好酸球数（健康者群 1、24 時間後）、リンパ球の割合（被験者全体 24 時間後）、リンパ球数（両群 24 時間後）、IL-8 濃度（被験者全体 1、24 時間後）、アルブミン濃度（両群 24 時間後）の上昇がみられた。また、喀痰のマクロファージの割合（被験者全体 1、24 時間後）、マクロファージ数（1 時間後）の低下がみられた。喀痰の細胞分画やサイトカイン等の炎症マーカーと FEV <sub>1</sub> 等の呼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。 0.250 ppm 曝露を 2 回実施したところ、下気道の症状、FEV <sub>1</sub> 、曝露終了 1、24 時間後の喀痰中の好中球の割合は健康者、喘息患者とも 2 回の曝露における反応に相関があり、O <sub>3</sub> 曝露に対する反応の再現性がみられた。また、IL-8 では 2 回の曝露 24 時間後の反応に再現性があった。
Holz <i>et al.</i> (2002)	軽度喘息患者 非喫煙者  アレルギー性鼻炎患者 非喫煙者	20～53 歳 男性 6 人、女性 5 人  19～48 歳 男性 16 人、女性 6 人	3 時間、3 時間/日×4 日間（反復曝露は 0.125 ppm のみ） 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 28.6 L/min 単回又は反復曝露の終了 20 時間後にアレルギーを吸入	0 0.125 0.250	曝露終了 20 時間後にアレルギーを吸入し、その 6～7 時間後の喀痰中の細胞を調査した結果、0.125 ppm の 4 日間の反復曝露後では、好酸球数の増加がアレルギー性鼻炎群及び軽度喘息患者群の両群でみられた。喘息患者群では更にリンパ球数、肥満細胞由来のトリプターゼ、ヒスタミン、LDH 量の増加がみられた。0.125 ppm の単回曝露後の反応は反復曝露後よりも弱かった。0.25 ppm の単回曝露の反応は 0.125 ppm の 4 日間の反復曝露と類似の傾向がみられた。 FeNO は両被験者群を合わせて解析した結果、ベースライン時と比較して、ろ過空気曝露、0.125 ppm O <sub>3</sub> の単回及び反復曝露の終了 1 時間後、アレルギー投与 6～7 時間後に上昇したが、アレルギー投与 1 時

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
					間後、0.25 ppm O <sub>3</sub> 曝露では上昇しなかった。
Foster and Stetkiewicz (1996)	健康者 非喫煙者	平均 26 歳 男性 8 人、女性 1 人	130 分間 間欠運動 (運動 10 分、休憩 10 分) FVC の約 8 倍	0 0.150 ～ 0.350 (三角波 曝露)	O <sub>3</sub> 曝露終了から 19±1 時間後、120 分間の <sup>99m</sup> Tc-DTPA 肺クリアランスは増加。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 <sub>3</sub> 曝露によって増加したが、肺基底部分では差はみられなかった。
Peden <i>et al.</i> (1997)	喘息患者 (チリダニ 感受性有) 喫煙状況記載なし	年齢、性別記載なし 8 人	7.6 時間 間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分) 25 L/min	0 0.16	O <sub>3</sub> 曝露終了 18 時間後の ILF (BALF の始めの回収液)、BALF ともに、好酸球や好中球の割合が増加し、ILF の方が特に好酸球の割合が顕著に増加した。 O <sub>3</sub> 曝露後にみられた好中球の流入と呼吸機能の低下との間に相関は観察されなかった。しかしながら、ILF 中の好酸球の割合の増加と FEV <sub>1</sub> の低下率との間に相関関係 (r = -0.69, n = 7) の傾向がみられた。
Schelegle <i>et al.</i> (1989)	健康者 喫煙状況記載なし	18～39 歳 男性 40 人  0.35 ppm O <sub>3</sub> 1 時間曝露により FEV <sub>1</sub> の減少が 11% 以下だった「非反応者群」20 人、24% 以上減少した「反応者群」20 人	80 分 運動 40 分、検査 4～10 分 を 2 回 50 L/min	0 0.20 0.35	血漿 PGF <sub>2α</sub> の値が急性の O <sub>3</sub> 曝露による肺の炎症の指標となるか否か調査した結果、O <sub>3</sub> への感受性のある反応者群では、0.35 ppm の曝露によって血漿 PGF <sub>2α</sub> が上昇した。
Krishna <i>et al.</i> (1998)	健康者 非喫煙者	平均 27.6 歳 男性 10 人、女性 2 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 30 L/min	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の BALF 中の好中球および上皮細胞の割合、IL-8、Gro-α、総タンパク質が増加又は増加傾向を示した。 BALF 中の T リンパ球の解析では、CD4/CD8 比、活性化 CD4+T 細胞および活性化 CD8+T 細胞の割合が減少し、CD3+ の BALF 中比率の低下傾向がみられた。 O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の気管支粘膜検体中の炎症マーカーについては O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露との間で差はなかった。
Krishna <i>et al.</i> (1997b)	健康者 非喫煙者	平均 27.6 歳 男性 10 人、女性 2 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分)	0 0.2	曝露終了 6 時間後の BALF 中の PMN と線毛上皮細胞の割合は、ろ過空気と比べて増加傾向。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
		※最終的に 8 人を解析	憩 15 分) 30 L/min		曝露終了 6 時間後の気管支粘膜下層の検体において、サブスタンス P 免疫反応性は O <sub>3</sub> 曝露後にろ過空気と比較して減少。 O <sub>3</sub> 曝露が上皮の脱落を引き起こし、上皮感覚神経を刺激してサブスタンス P を気道に放出したことを示した。
Blomberg <i>et al.</i> (1999)	健康者 非喫煙者	20~31 歳 男性 8 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	ろ過空気曝露に比し、O <sub>3</sub> 曝露によって、FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、FEF <sub>50%</sub> TLC、FEF <sub>60%</sub> TLC、AUC (曲線下面積) が低下した。 曝露 1.5 時間後の気管支生検標本、BW 及び BALF から、O <sub>3</sub> 曝露による血管内皮における P-セレクチンと ICAM-1 の発現の増加、粘膜下層の肥満細胞の増加及び T-リンパ球数の減少が確認された。BALF については、O <sub>3</sub> 曝露によって、気道のマクロファージの減少による総細胞数の減少が確認されたが、残存マクロファージは HLA-DR+ の比率が上昇しており活性化が確認された。一方、O <sub>3</sub> 曝露によって BW 及び BALF 中の還元型グルタチオンの濃度が増加したが、可溶性メチエーター及びサイトカインの濃度には O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露との間に差は確認されなかった。抗酸化物質の血漿と RTLFL との分配率については、尿酸塩は減少し、 $\alpha$ -トコフェロールは増加した。 O <sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の低下と、気道の炎症及び RTLFL の酸化還元状態との相関関係は、確認されなかった。O <sub>3</sub> 曝露による呼吸機能の低下は O <sub>3</sub> 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。
Mudway <i>et al.</i> (1999a)	健康者 非喫煙者	20~31 歳 男性 8 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.20	O <sub>3</sub> 曝露中及び曝露後 1.5 時間の NLF の好中球数の増加はみられず、曝露前から曝露終了 1 時間後にかけて NLF 中の総タンパク質、アルブミン、マロンジアルデヒド濃度も増加を示さなかった。NLF 中の抗酸化物質 (グルタチオン、アスコルビン酸、尿酸、 $\alpha$ -トコフェロール、EC-SOD) では尿酸のみが O <sub>3</sub> 曝露による明らかな減少を示した。血漿中のアスコルビン酸、総チオール、 $\alpha$ -トコフェロール、マロンジアルデヒド、タンパク質カルボニル濃度は O <sub>3</sub> 曝露後に変化を示さなかったが、尿酸は O <sub>3</sub> 曝露終了直後から 1 時間後まで増加し続けた。
Mudway <i>et al.</i> (1999b)	健康者 非喫煙者	平均 28.1 歳 男性 9 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 約 30 L/min	0 0.2	曝露終了 6 時間後の BALF 中のアスコルビン酸濃度は O <sub>3</sub> 曝露後に低減し、同時に好中球数及び MPO 濃度が増加した。O <sub>3</sub> 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、O <sub>3</sub> が誘導する炎症的酸化ストレスに対し、アスコルビン酸

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
					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。
Olin <i>et al.</i> (1999)	健康者 非喫煙者	20～29 歳 男性 6 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休 憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	呼気中および鼻腔中の NO 濃度は、O <sub>3</sub> 曝露直後にわずかに減少する 傾向がみられたが、曝露 6、24 時間後においても変化はなかった。 末梢血中の好中球数、MPO についても O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露との 間に差はなかった。
Newson <i>et al.</i> (2000)	アトピー型喘息患 者 非喫煙者	21～42 歳 男性 4 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分間、 休憩 15 分間） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	FeNO は O <sub>3</sub> 曝露直後、6 時間後、24 時間後と変動はみられなかった。 曝露終了後 6 時間時点では喀痰中の好中球の割合が増加し、マクロ ファージの割合が減少した。曝露終了 24 時間後には、好中球の割合 は低下したが、アルブミン、総タンパク質、ECP や MPO が増加し た。痰中のヒスタミン、IL-8、GRO $\alpha$ は O <sub>3</sub> 曝露による変化を示さな かった。
Mudway <i>et al.</i> (2001)	軽度喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	21～48 歳 男性 9 人、女性 6 人  19～32 歳 男性 6 人、女性 9 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休 憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	健康者では、O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の BW と BALF のアスコルビン酸の 顕著な減少がみられ、酸化型グルタチオン濃度と負の相関がみられ た。しかし、喘息患者では、健康者に比べ、ベースラインのアスコ ルビン酸濃度が低く、酸化型グルタチオン濃度は高めであるため、 健康者と同様の反応はみられなかった。喘息患者及び健康者とも に、脂質の過酸化関連物質には、O <sub>3</sub> 曝露による差はみられなかつ た。 喘息患者及び健康者とも、好中球数の増加がみられたが、喘息患者 及び健康者の間に違いはみられなかった。
Stenfors <i>et al.</i> (2002)	喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	21～48 歳 男性 9 人、女性 6 人  19～31 歳 男性 6 人、女性 9 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休 憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露により、健康者及び喘息患者ともに曝露 6 時間後の BW 中の 好中球の割合が増加した。しかし、健康者と喘息患者の 2 群間で顕 著な差はみられなかった。また、IL-6、IL-8、MPO 濃度も、健康者と 喘息患者の 2 群間で O <sub>3</sub> 曝露による影響に差はみられなかった。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-1）は O <sub>3</sub> 曝露により、健康者群で増加したが、喘息患者 群では変化はみられなかった。
Blomberg (2003)	健康者 非喫煙者	21～43 歳 男性 10 人、女性 12 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休 憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露による血清中の CC16 濃度と FEV <sub>1</sub> の変化を曝露終了 4 時間 後まで調査した。また、同じ曝露プロトコルを採用した既存研究 （Mudway <i>et al.</i> (2001)、Stenfors <i>et al.</i> (2002)）の試料を分析し、曝露終 了 6 時間後、18 時間後も解析した。その結果、血清中 CC16 濃度は O <sub>3</sub> 曝露により上昇し、曝露終了 6 時間後まで高い値を示した。曝露 終了 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

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
					過性の指標（アルブミン、総タンパク質）に影響はみられなかったことから、血清中の CC16 値は O <sub>3</sub> を含めた大気汚染物質による肺上皮傷害の鋭敏な指標であると結論付けた。
Bosson <i>et al.</i> (2003)	喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	21～48 歳 男性 9 人、女性 6 人  19～31 歳 男性 6 人、女性 9 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/ m <sup>2</sup>	0 0.2	喘息患者群では、O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の気管粘膜上皮組織の IL-5、GM-CSF、ENA-78、IL-8 が増加した。健康者群では IL-10 の低下を除き影響はみられなかった。IL-4、TNF- $\alpha$ 、IL-6、フラクタルカインは喘息患者群、健康者群とも影響がみられなかった。
Mudway <i>et al.</i> (2006)	健康者 非喫煙者	21～30 歳 男性 7 人、女性 8 人 (内 1 人脱落)  O <sub>3</sub> 曝露前後で FEV <sub>1</sub> が大きく低下した O <sub>3</sub> 高感受性者	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup> ビタミン C と E またはプラセボを 1 週間摂取。 ろ過空気曝露はビタミン・プラセボの事前摂取なし	0 0.2	ろ過空気曝露と比べ O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の BW では、好中球数、LDH 濃度、BALF では IL-6 濃度について、増加がみられたが、ビタミン C と E の摂取による緩和効果はみられなかった。ビタミン C と E の摂取によって血漿中のビタミン C/E が増加し、BW のビタミン C が増加してはいたが、O <sub>3</sub> に対する防御機能を高める効果はみられなかった。
Bosson <i>et al.</i> (2009)	健康者 非喫煙者	20～31 歳 男性 7 人、女性 4 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> を曝露した曝露終了 1.5 時間後の気管支鏡検査、粘膜生検では NF $\kappa$ B、p-C-jun の低下、IL-8 の発現低下がみられ、O <sub>3</sub> 曝露による気道上皮での炎症がみられた。
Stenfors <i>et al.</i> (2010)	喘息患者 非喫煙者  ブデソニドを一定用量、毎日投与	21～55 歳 男性 8 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> は、気管支の粘膜肥満細胞数を 4 倍増加させた。BW と BALF におけるメチルヒスタミン濃度に関して O <sub>3</sub> 誘発性の影響はみられなかった。BW と気管支生検における好中球数に変化はなかったが、BALF の好中球数は O <sub>3</sub> 曝露後に増加した。BALF の MPO も増加した。BW、BALF、気管支生検における好酸球数とリンパ球数は、ECP と同様に O <sub>3</sub> 曝露による影響は受けなかった。 O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露の両方で、曝露 18 時間後の血管接着分子の発現に変化はなかった。BW において、O <sub>3</sub> 曝露により総タンパク質が増加した。アルブミン、IL-6、LDH 値は影響がなかった。
Bosson <i>et al.</i> (2013)	健康者 非喫煙者	19～32 歳 男性 13 人、女性 16 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分）	0 0.2	Blomberg <i>et al.</i> (1999)、Stenfors <i>et al.</i> (2002) と Mudway <i>et al.</i> (2006) とあわせて解析。 末梢血中の好中球数は O <sub>3</sub> 曝露終了 1.5 時間後ではろ過空気曝露と比

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
			20 L/min/m <sup>2</sup>		<p>較して減少、曝露終了 6 時間後では増加、曝露終了 18 時間後では差はみられなかった。O<sub>3</sub> 曝露の影響は、末梢血の単球、リンパ球、血小板の数にはみられなかった。O<sub>3</sub> 曝露後の末梢血リンパ球サブセット (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) の割合にも変化はなかった。</p> <p>BW、BALF、上皮、粘膜下組織の好中球数について、曝露終了 1.5 時間後ではろ過空気曝露と O<sub>3</sub> 曝露で差はみられなかったが、曝露終了 6 時間後ではろ過空気曝露と比較して O<sub>3</sub> 曝露で全て増加していた。曝露終了 18 時間後では BW 中および BALF 中の好中球数が O<sub>3</sub> 曝露で増加していた。血管内皮の P-セレクチンと ICAM-1 は、両方とも曝露終了 1.5 時間後および 6 時間後にろ過空気曝露と比較して O<sub>3</sub> 曝露で増加していた。</p> <p>末梢血と BW の好中球数は、曝露終了 1.5 時間後で負の相関がみられ、血液から気道への好中球の流入が示唆された。曝露終了 1.5 時間後と 6 時間後の両方で、末梢血と粘膜下組織の好中球数の間に正の相関がみられた。</p> <p>曝露終了 6 時間後の末梢血、BW、BALF、気管支上皮、気管支粘膜下組織の好中球数について男女間で差はみられなかった。</p>
Aris <i>et al.</i> (1993b)	健康者 非喫煙者	21~39 歳 男性 14 人、女性 4 人 ※O <sub>3</sub> とろ過空気の両 曝露は 8 人	4 時間 間欠運動 (運動 50 分、休 憩 10 分) 40 L/min	0 0.2	<p>曝露終了 18 時間後の PALF 中の総細胞数、好中球数、上皮細胞数、LDH 濃度、IL-8 濃度、BALF 中の好中球の割合、LDH、総タンパク質、アルブミン、フィブロネクチン、GM-CSF、<math>\alpha</math>1-アンチトリプシンの濃度が O<sub>3</sub> 曝露後の方がろ過空気曝露後よりも高い値を示した。気管支生検の標本からは、O<sub>3</sub> 曝露によって誘導された好中球の気管支組織への浸潤がみられた。</p>
Nadziejko <i>et al.</i> (1995)	健康者 非喫煙者	22~38 歳 男性 15 人、女性 8 人	4 時間 間欠運動 (運動 50 分、休 憩 10 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	<p>曝露終了 18±2 時間後の BALF 中の好中球の割合はろ過空気曝露後と比較し上昇した。総エラスターゼ阻害能はろ過空気曝露後よりも平均で 86±27%、タンパク質は 74±17% 増加した。</p>
Balmes <i>et al.</i> (1996)	健康者 非喫煙者 (過去 1 年 間の喫煙は 50 本未 満)	22~38 歳 O <sub>3</sub> への FEV <sub>1</sub> 反応高感 受性群: 男性 7 人、女 性 1 人 O <sub>3</sub> への FEV <sub>1</sub> 反応低感 受性群: 男性 7 人、女	4 時間 間欠運動 (運動 50 分、休 憩 10 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	<p>曝露終了約 18 時間後の PALF 中の好中球の割合、BAL 気管支面分中の好中球の割合、総タンパク質及び IL-8 の濃度、BALF 中の好中球の割合、総タンパク質、フィブロネクチン、GM-CSF の濃度について、O<sub>3</sub> とろ過空気とで曝露前後の変化に差があった。</p> <p>BALF 中の好中球の割合および総タンパク質濃度と SRaw との間には相関があったが、FEV<sub>1</sub>、FVC との間には相関はみられなかった。</p>

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
		性 5 人			
Scannell <i>et al.</i> (1996)	軽度喘息患者 非喫煙者 (過去 1 年間に 50 本以下、6 週間以内に喫煙していない)	18~33 歳 男性 12 人、女性 6 人	4 時間 間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	O <sub>3</sub> 曝露 18 時間後の PALF 中の好中球の割合、BAL 気管支画分の好中球の割合、総タンパク質、IL-8 の濃度、BALF 中の好中球の割合、総タンパク質、LDH、フィブロンネクチン、IL-8、GM-CSF、MPO の濃度はろ過空気曝露後の値と比較して上昇した。 健康者 20 人の結果 (Balmes <i>et al.</i> (1996)、Aris <i>et al.</i> (1995)) と比較すると、BALF 中の好中球の割合、総タンパク質濃度の O <sub>3</sub> 曝露による上昇は喘息被験者の方が大きかった。
Nightingale <i>et al.</i> (1999)	軽度アトピー性喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	平均 26.6 歳 男性 4 人、女性 6 人  平均 27.3 歳 男性 6 人、女性 4 人	4 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 10 分) エルゴメーター 50W	0 0.2	喀痰中の好中球の割合は O <sub>3</sub> 曝露 4 時間後 (健康者群、喘息患者群)、24 時間後 (喘息患者群) に、好中球数は O <sub>3</sub> 曝露 4 時間後 (健康者群、喘息患者群) に清浄空気曝露と比べて増加した。好中球反応の大きさについて喘息患者及び健康者の間に違いはみられなかった。喀痰中のマクロファージの割合は O <sub>3</sub> 曝露 4 時間後 (健康者群、喘息患者群)、24 時間後 (喘息患者群) に清浄空気曝露と比べて低下した。マクロファージ数は O <sub>3</sub> 曝露による変化はなかった。 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-8、TNF- $\alpha$ 、GM-CSF は O <sub>3</sub> 曝露による変化がなかった。
Criqui <i>et al.</i> (2000)	健康者 非喫煙者	23~47 歳 男性 8 人、女性 4 人	4 時間 間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 25 L/min/m <sup>2</sup> アジスロマイシン又はプラセボを投与	0.2	O <sub>3</sub> 曝露による曝露終了 18 時間後の喀痰中の白血球数、好中球の割合、IL-8、IL-6 等の指標値の上昇に対し、アジスロマイシンは影響を及ぼさなかった。
Christian <i>et al.</i> (1998)	健康者 非喫煙者	23~37 歳 男性 9 人、女性 6 人	4 時間/日×1 日間 4 時間/日×4 日間 間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0.2	曝露終了約 20 時間後の BALF の気管支画分では好中球数とフィブロンネクチンが、BALF では、好中球数、フィブロンネクチンと IL-6 がそれぞれ単回曝露と比べ 4 日間の反復曝露後に減少した。
Jorres <i>et al.</i> (2000)	健康者 非喫煙者	21~35 歳 男性 15 人、女性 8 人	4 時間/日×1 日間 4 時間/日×4 日間 間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.2	曝露終了 20 時間後に採取した BALF と粘膜生検について、O <sub>3</sub> 単回曝露では、ろ過空気曝露と比較し、BALF 中の好中球とリンパ球の割合が増加し、総タンパク質、IL-6、IL-8、還元型グルタチオン、尿酸、O-チロシンの濃度が増加していたが、粘膜生検の細胞組成に差はなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
			ろ過空気曝露は単回曝露のみ		4日間の反復曝露終了20時間後に採取したBALF中の細胞分画は単回のろ過空気曝露と比較して差はなかったが、総タンパク、IL-6、IL-8、還元型グルタチオン、O-チロシン濃度はわずかに増加した。一方、4日間の反復曝露終了20時間後の気道粘膜生検については、ろ過空気曝露やO <sub>3</sub> 単回曝露に比べ、好中球数の増加、肉眼的スコアでは、気管支炎や紅斑、脆弱性が著しく増加しており、気道粘膜の炎症が生じていた。
Basha <i>et al.</i> (1994)	喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	18～45歳 男性5人  男性5人	6時間 間欠運動(運動30分、休憩30分) 5 L/min/L VC	0 0.2	曝露終了18時間後のBALF中の好中球数と割合、IL-6、IL-8のタンパク質レベルは、喘息患者にO <sub>3</sub> 曝露を行った曝露群が他と比べ増加していた。BALF中のアルブミン、TNF、IL-1レベル及び呼吸機能(FEV <sub>1</sub> 、FVC、FEV <sub>1</sub> /FVC)は曝露群間で差はみられなかった。
Que <i>et al.</i> (2011)	健康者 非喫煙者	18～35歳 男性83人、女性55人 ※最終的な解析は135人	135分間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 6～8×FVC L/min	0 0.22	曝露直後の <sup>99m</sup> Tc-DTPA クリアランス(半減時間)はO <sub>3</sub> 曝露後の方が半減時間が短く、クリアランスは速くなった。また、O <sub>3</sub> 曝露によるFEV <sub>1</sub> 減少・気道過敏性の亢進・ <sup>99m</sup> Tc-DTPA 上皮透過性増強のうち被験者が示したエンドポイントの重複率は限られており、この3つのエンドポイントはそれぞれがO <sub>3</sub> 曝露の影響として独立した応答であることが示唆された。
Torres <i>et al.</i> (1997)	健康者 喫煙者  非喫煙者	18～40歳 男性31人、女性7人 喫煙者13人(反応者2人)  非喫煙-非反応者12人 非喫煙-反応者13人  O <sub>3</sub> 曝露前からのFEV <sub>1</sub> の低下が15%以上の者を「反応者」、5%以下の者を「非反応者」	4時間 間欠運動(運動20分、休憩10分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.22	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O <sub>3</sub> 曝露の直後には減少したが、18時間後には増加した。喫煙者群では18時間後の総細胞数はろ過空気曝露後より少なかったが、非喫煙者群ではろ過空気曝露後よりも多くなっており喫煙者群とは異なっていた。PMN数は、FEV <sub>1</sub> の反応の大きさによらずすべての被験者群でO <sub>3</sub> 曝露後、増加が進み、O <sub>3</sub> 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。炎症性サイトカインについては、ろ過空気と比較してO <sub>3</sub> 曝露直後のIL-6は10倍、IL-8は2倍の増加であり、18時間後にはベースライン値に戻った。IL-6およびIL-8のO <sub>3</sub> 曝露直後の増加は、O <sub>3</sub> 曝露18時間後のPMN数の増加と関連した。年齢、性別、メサコリン反応性、アレルギー歴、被験者群のうち、被験者群はO <sub>3</sub> 曝露18時間後のBALF中PMN数の増加と辛うじて関連したが、これはろ過空気曝露後の喫煙者におけるPMN数上昇を反映したものと考えられ、O <sub>3</sub> 曝露による気道炎症は、喫煙状態やO <sub>3</sub>



文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
					への気道反応性と無関係であった。PMN 数の増加と曝露中の症状との相関はみられなかった。O <sub>3</sub> 曝露直後、18 時間後の NLF 中の PMN 数については、O <sub>3</sub> 曝露とは独立しており、被験者群間で差はみられず、BALF 中の PMN 数との相関もみられなかった。
Frampton <i>et al.</i> (1999)	健康者 喫煙者 非喫煙者	18~40 歳 男女 12 人 男女 15 人 (FEV <sub>1</sub> 低下が 15% 以上の O <sub>3</sub> 反応者 8 人、FEV <sub>1</sub> 低下 5% 未満の O <sub>3</sub> 非反応者 7 人)	4 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 10 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.22	すべての被験者群において、ろ過空気曝露と比較して O <sub>3</sub> 曝露による BALF 中の PMN 数、リンパ球数の上昇がみられた。細胞流入は O <sub>3</sub> 曝露終了の 30 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差はなかった。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 O <sub>3</sub> 曝露後にろ過空気と比較して上昇し、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れた。BALF 中の脂質過酸化生成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 O <sub>3</sub> 曝露による早期のノナール濃度の高値がみられ、群間の差はなかった。ノナール増加と呼吸機能変化、気道炎症、上皮透過性変化との間には相関はみられなかった。ヘキサナール濃度の O <sub>3</sub> 曝露による増加はろ過空気曝露と差は無く、ろ過空気、O <sub>3</sub> いずれの曝露後も、喫煙者の BALF 中のヘキサナール濃度は非喫煙者よりも低かった。ノナール及びヘキサナール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。
Avissar <i>et al.</i> (2000)	健康者 非喫煙者	18~40 歳 男女 25 人 (性別内訳記載なし)	4 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 10 分) 40 L/min	0 0.22	曝露終了直後及び 18 時間後の BALF について、O <sub>3</sub> 曝露では、酸化ストレスを介した肺組織傷害への防御作用を有する抗酸化物質である GPX の活性及び GPX タンパク質濃度が、それぞれ 40%、30% 低下した。GPX は O <sub>3</sub> 曝露後の気道の炎症に防御的に作用する。
Voter <i>et al.</i> (2001)	健康者 非喫煙者 喫煙者	18~40 歳 25 人 (性別記載なし) 13 人 (性別記載なし) 非喫煙者-非反応者 (O <sub>3</sub> 曝露後の FEV <sub>1</sub> 低下が 5% 以下) 12 人、	4 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.22	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 O <sub>3</sub> 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。BALF 中の総タンパク質量、アルブミン量、α <sub>2</sub> -マクログロブリン量は、非喫煙者では O <sub>3</sub> 曝露によって増加したが、喫煙者では O <sub>3</sub> 曝露による影響はみられなかった。O <sub>3</sub> 曝露による喫煙者の BALF 中細胞の O <sub>2</sub> 産生量は、非喫煙者と比較して高かったが、ホルボールエステルで刺激を行うと、非喫煙者と喫煙者間で O <sub>2</sub> 産生量に差はみられなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
		非喫煙者-反応者 (O <sub>3</sub> 曝露後の FEV <sub>1</sub> 低下が 15%以上) 13 人、喫煙者 13 人 (非反応者 12 人、反応者 1 人)			
Hoffmeyer <i>et al.</i> (2015)	健康者 非喫煙者	21～29 歳 男性 5 人、女性 5 人	4 時間 間欠運動 (2 時間目と 4 時間目に運動 20 分間) 15 L/min/m <sup>2</sup> 0.040 ppm O <sub>3</sub> は疑似曝露	0.040 0.240	呼気凝縮液の pH (EBC-pH) は O <sub>3</sub> 曝露直後、曝露前と比較して疑似曝露群と曝露群の両群で上昇し、16 時間後には変化はみられなかった。疑似曝露で調整した EBC-pH は、曝露前と比較して O <sub>3</sub> 曝露直後および 16 時間後の両条件で低下した。疑似曝露で調整した FeNO 値は、曝露前と比較して O <sub>3</sub> 曝露直後に低下したが 16 時間後の低下はみられなかった。
Hazbun <i>et al.</i> (1993)	健康者 非喫煙者	22～30 歳 男性 5 人、女性 2 人	1 時間 連続運動 30 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.25	曝露終了直後の AL、BALF、血液を調査した。O <sub>3</sub> 曝露により BALF 中の総タンパク質濃度は増加したが、AL はろ過空気と差はなかった。メディエーターの分析では神経ペプチドであるサブスタンス P および酸化的フリーラジカル反応のマーカーである 8-epi-PGF <sub>2α</sub> は O <sub>3</sub> 曝露により AL 中で増加し、サブスタンス P と 8-epi-PGF <sub>2α</sub> の間には相関があった (r <sup>2</sup> = 0.89)。補体フラグメント (C3a、C5a) については、BALF 中の C3a は O <sub>3</sub> 曝露後の方がろ過空気曝露後と比べて高かったが、C5a は BALF、AL、血漿中においても変化はなく、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。これらの結果は、O <sub>3</sub> による肺への作用メカニズムは、酸化反応を介した気道における中性エンドペプチダーゼの活性低下およびそのことによるサブスタンス P の濃度・活性の増加によるという、先行研究における動物実験の結果をヒトでも支持するものである。
Foster <i>et al.</i> (1996)	健康者 非喫煙者	平均 25.5 歳 男性 10 人	130 分/日×3 日間 間欠運動 (運動 10 分、休憩 10 分) 累積分時換気量を FVC の約 8 倍	0 0.250 ～ 450 (三角波曝露)	O <sub>3</sub> 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と比較し、曝露 3 日目の曝露終了 20 時間後において減少した。T リンパ球の増殖能において、マイトジェン活性 (ConA による) された T リンパ球は、ろ過空気曝露又は曝露前に比較して、O <sub>3</sub> 曝露 3 日目の 18～20 時間後に芽球化活性が 61% 上昇した。
Frank <i>et al.</i> (2001)	健康者 非喫煙者	25～31 歳 男性 5 人、女性 3 人	130 分間/日×4 日 間欠運動 (運動 30 分、休憩 30 分)	0 0.25	O <sub>3</sub> 曝露により反復曝露終了 24 時間後の BALF 中の好中球数は増加したが、他の BALF 中の測定項目 (BALF 中の総細胞数、アルブミン、フィブリノゲン、キニン) はろ過空気曝露と差はみられなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
			FVCの8倍(VEの平均値±標準誤差 39.5±2.3 L/min)		た。
Gao <i>et al.</i> (2011)	健康者 非喫煙者	22～40歳 男性6人、女性1人	2時間 間欠運動(運動30分、休憩30分) 換気量記載なし(ゆっくり歩行) 抗酸化作用のある植物性油(ペパーミントオイル)を0.75%含む水溶液を鼻腔にスプレーした後曝露	0.25	植物性油で処理しないケースではO <sub>3</sub> 曝露により曝露18時間後のNLF中の炎症細胞が増加したが、植物性油で事前に処理したケースでは炎症細胞の増加が抑制され、その細胞数は曝露前日のベースライン時以下にまで減少した。
Holz <i>et al.</i> (2005)	健康 非喫煙者	平均31歳 男性14人、女性4人	3時間 間欠運動(運動15分間、休憩15分間) 換気量記載なし 消炎剤(プロピオン酸フルチカゾン又はプレドニゾロン)又はプラセボを投与	0.25	O <sub>3</sub> 曝露3時間後の痰の好中球数、MPO活性は、プラセボを投与した対照群に比し、消炎剤投与群で低下した。O <sub>3</sub> 曝露2時間後のEBCのIL-8、IL-6、硝酸塩、8-イソプロスタン、総タンパク質は、消炎剤とプラセボで差はなかった。CXCL-1およびIL-6はEBCからは検出されなかった。
Alexis <i>et al.</i> (2008)	健康者 非喫煙者	18～50歳 男性8人、女性9人 O <sub>3</sub> 反応者(喀痰中のPMNのベースラインからの変化率>10%)	3時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 12.5 L/min/m <sup>2</sup> プロピオン酸フルチカゾン0.5 mg、2.0 mg、又はプラセボを投与	0.25	O <sub>3</sub> 曝露終了3時間後の痰中の好中球比率の上昇、好中球数はプロピオン酸フルチカゾンにより用量依存的に抑制され、マクロファージ比率は上昇した。 O <sub>3</sub> 曝露により痰中の細胞表面マーカーがベースライン時よりもアップレギュレートされた。0.5 mg プロピオン酸フルチカゾン前処理群では、CD64/FcγRI、HLA-DRおよびCD86が、2.0 mg プロピオン酸フルチカゾン前処理群では CD11b/CR3、mCD14、CD64/FcγRI、CD16/FcγRIII、CD86、好中球表面のCD16発現が、プラセボ群と比較し減少した。 O <sub>3</sub> 曝露終了4～5時間後の静脈血血清中のCCP16はO <sub>3</sub> 曝露後に上昇し、プラセボと比較し2 mg FP前処理はO <sub>3</sub> の影響を阻害し、FPの影響には用量依存性がみられた。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
Biller <i>et al.</i> (2011)	健康者 非喫煙者	平均年齢 33.1 歳 男性 11 人、女性 3 人	3 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.250	O <sub>3</sub> 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 中好中球数が増加した。
Tank <i>et al.</i> (2011)	健康者 喫煙記載なし	22~47 歳 男性 11 人、女性 3 人  FEV <sub>1</sub> >80% かつ 事 前のスクリーニング試 験 (0.250 ppm O <sub>3</sub> ×3 時 間曝露) にて曝露開始 6 時間後の痰中好中 球が 10%以上増加し た人	3 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.250	O <sub>3</sub> 曝露により、O <sub>3</sub> 曝露開始 6 時間後の痰中の好中球数の増加がみら れ、好中球による気道炎症が示された。O <sub>3</sub> 曝露開始 5 時間後の血中 好中球数の増加がみられた。
Vagaggini <i>et al.</i> (1999)	軽症間欠型喘息患 者 (定期治療なし) 喫煙記載なし  軽症持続型喘息患 者 (喘息症状を定期 的に投薬でコント ロール) 喫煙記載なし	19~35 歳 男性 6 人、女性 1 人  18~43 歳 男性 7 人	2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休 憩 40 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.26	曝露終了 6 時間後の喀痰の好中球の割合は両被験者群において O <sub>3</sub> 曝露後にろ過空気と比較して高くなった。O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の喀痰中 IL-8 は軽症間欠型喘息患者群でのみろ過空気と比較して高くなっ た。喀痰中の好酸球の割合、ECP は両被験者群において O <sub>3</sub> 曝露に よる差はみられなかった。
Vagaggini <i>et al.</i> (2001)	喘息患者 非喫煙者	21~50 歳 男性 4 人、女性 7 人	2 時間 間欠運動 (運動 20 分間、 休憩 40 分間) 25 L/min/m <sup>2</sup> ブデソニド投与無し、有 り	0 0.27	ブデソニドは O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の喀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。
Vagaggini <i>et al.</i> (2007)	軽度持続性喘息患 者 非喫煙者	平均 25.0 歳 男性 8 人、女性 1 人	2 時間 間欠運動 (運動 20 分間、 休憩 40 分間) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.27	プラセボ群では、O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の喀痰中の好中球の割合と好中球 エステラーゼがろ過空気曝露と比較して増加したが、プレドニゾロ ン群では増加しなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
	糖質コルチコイド を定期的に吸引ま たは経口投与はし ていない		プラセボ又はプレドニ ゾロンを投与		
Dillard <i>et al.</i> (1978)	健康者 喫煙者 1 人含む	22～27 歳 男性 4 人、女性 1 人	1 時間 連続運動又は間欠運動 50%VO <sub>2max</sub> での連続運 動又は 25、50、75%V O <sub>2max</sub> の運動を 20 分ず つ実施	0 0.3	呼気中ペンタンは、ろ過空気曝露、ないし O <sub>3</sub> 曝露にかかわらず、安 静時よりも運動中に高くなり、ペンタンの生成は O <sub>3</sub> の吸入ではなく 運動によるものとみられた。
Schelegle <i>et al.</i> (1991)	健康者 (喫煙状況に関す る記載なし)	年齢記載なし 男性 5 人	1 時間 連続運動 60 L/min	0 0.30	BALF の好中球の割合は O <sub>3</sub> 曝露により上昇し、近位気道区分では O <sub>3</sub> 曝露 1、6、24 時間後 (3.7%、16.5%、9.2%)、遠位気道肺胞表面区分 では O <sub>3</sub> 曝露 6、24 時間後 (4.7%、5.1%)、BALF 全体では O <sub>3</sub> 曝露 6、 24 時間後 (7.6%、5.8%) にろ過空気と比較して上昇した。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、O <sub>3</sub> 曝露の 影響を受けなかった。 O <sub>3</sub> 曝露 1 時間後には、重度の紅斑が気管、主気管支、亜区域気管支 でみられた。6 時間後には主気管支遠位末端と亜区域気管支のみにみ られ、24 時間後には 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。 O <sub>3</sub> 曝露直後の O <sub>3</sub> 誘導 FEV <sub>1</sub> 低下最大値と、O <sub>3</sub> 曝露 1、6、24 時間後 の近位気道、遠位気道肺胞表面における BALF 中の好中球反応を回 帰分析した結果、相関はみられなかった。FEV <sub>1</sub> 低下最大値と O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の近位気道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)。
Barath <i>et al.</i> (2013)	健康者 非喫煙者	平均 26 歳 男性 30 人	75 分間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.300	O <sub>3</sub> は曝露後 6、24 時間の時点のいずれの測定時点、10、50、100、270 mL/s のいずれの呼気流量の FeNO 濃度にも影響しなかった。O <sub>3</sub> は健 康者における FeNO 濃度に影響を及ぼさず、炎症反応が主として中 心部気道で生じていることが示唆された。
Vagaggini <i>et al.</i> (2010)	軽～中程度の喘息 患者 非喫煙者	平均 32.6 歳 男性 13 人、女性 10 人  反応群 (O <sub>3</sub> 曝露とろ	2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休 憩 40 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.3	反応群では O <sub>3</sub> 曝露終了 6 時間後の喀痰中の好中球数及び割合が増加 したが、非反応群では増加しなかった。一方、非反応群では、喀痰中 の好酸球数及び割合、IL-8、好中球エラスターゼ、マロンジアルデヒ ドが O <sub>3</sub> 曝露後に上昇した。したがって、コントロール良好な喘息患

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
	吸入コルチコステロイド治療中(曝露24時間前から投薬中断)	過空気曝露のFEV <sub>1</sub> の変化率が10%より大きい) 8人、非反応群15人  NQO1 野生型 GSTM1 欠損型6人			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、O <sub>3</sub> 曝露はその後の喘息悪化の素因になる可能性がある。全被験者ではO <sub>3</sub> 曝露によるFEV <sub>1</sub> の低下と喀痰中の好中球の割合との間に、相関がみられた。NQO1 野生型と GSTM1 欠損型の遺伝子を持つ被験者群とその他被験者群でO <sub>3</sub> 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。
Devlin <i>et al.</i> (2012)	健康者 非喫煙者	19~33歳 男性20人、女性3人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.3	血中のIL-1β(曝露終了24時間後)、IL-8(曝露終了直後)、CRP(曝露終了24時間後)の増加、TNF-α(曝露終了直後)の増加傾向がみられた。曝露終了24時間後のBALFの好中球割合の増加がみられた。
Bartoli <i>et al.</i> (2013)	中等度の喘息患者 非喫煙者80人 喫煙者18人 過去喫煙者22人  吸入コルチコステロイド治療中79人(曝露の2週間前から通常の喘息治療を中断)	平均年齢32.9±12.9歳 男性86人、女性34人  FEV <sub>1</sub> 応答者(ΔFEV <sub>1</sub> が10%以上)47人 好中球応答者(痰中の好中球数増加率20%以上)71人	2時間 間欠運動(運動20分、休憩40分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.3	年齢、ベースラインFEV <sub>1</sub> 、吸入コルチコステロイド治療歴、ベースライン喀痰好中球、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て検討した。好中球数、好酸球数のベースライン値が低い喘息患者では、O <sub>3</sub> に対する好中球の炎症性反応が強い傾向があった。FEV <sub>1</sub> 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は、O <sub>3</sub> に対するFEV <sub>1</sub> の機能的な反応が強い傾向があった一方、好中球数、好中球の割合、好酸球数等の気道炎症のベースライン値が低く、気管支過敏性を持つ喘息患者では、O <sub>3</sub> に対する好中球性の気道炎症性反応が強い傾向がみられた。つまり、O <sub>3</sub> 曝露による機能的および炎症性反応の要因はそれぞれ異なった。
Stiegel <i>et al.</i> (2016)	健康者 非喫煙者	平均27.3歳、平均26.2歳 男性11人、女性4人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.3	O <sub>3</sub> 曝露後、血漿中IL-2、IL-5、IFN-γ、TNF-α濃度の中央値が低下または低下傾向を示したが、曝露22時間後にはIL-2以外は曝露前のレベルに戻った。曝露22時間後のIL-2濃度は曝露前より低く、曝露直後との差はなかった。O <sub>3</sub> 曝露後、曝露前と比較して、血漿中リンパ球数は減少傾向、好中球数、単球数は増加傾向を示した。血漿中白血球中の割合については、リンパ球は減少がみられ、好中球は増加がみられたが、O <sub>3</sub> 曝露22時間後には変化はみられなかった。
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	健康者 非喫煙者	22.9~30.5歳 男性11人、女性4人	2時間/日×2日間 間欠運動(運動15分、休憩15分)	0 0.3	Madden <i>et al.</i> (2014)と Stiegel <i>et al.</i> (2016)のデータを解析した結果、O <sub>3</sub> 曝露によるTh1 サイトカインと血圧測定値の顕著な相関関係はみられなかったが、Th2 サイトカイン(IL-5)と拡張期血圧の間に負の関

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
			25 L/min/m <sup>2</sup> 300 µg/m <sup>3</sup> ディーゼル排 ガスとの複合曝露あり		連が検出された。O <sub>3</sub> 曝露後の血漿 IFN-γ の発現が FEV <sub>1</sub> および FVC の呼吸機能測定値との間に正の相関を示し、O <sub>3</sub> による FEV <sub>1</sub> および 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。
Kjaergaard <i>et al.</i> (2004)	健康者 非喫煙者	21～49 歳 男性 9 人、女性 7 人	5 時間 一時的な運動 (15 分) 換気量 2 倍 酸化剤 (魚油) または抗 酸化剤 (マルチビタミン) を 2 週間摂取	0 0.300	TEAC は血清中では O <sub>3</sub> 曝露による変化はなかった。NLF 中では尿酸 塩濃度及び TEAC について O <sub>3</sub> 曝露による低下がみられたが事前摂 取の影響はなかった。NLF 中の好中球数、リンパ球数、立方体上皮 細胞数、IL-1β、IL-8 濃度は事前摂取にかかわらず O <sub>3</sub> の影響を受けな かった。
Alfaro <i>et al.</i> (2007)	健康者 非喫煙者	18～30 歳 男性 4 人、女性 4 人	60 分間 連続運動 50～55 L/min	0 0.35	O <sub>3</sub> に対する FEV <sub>1</sub> 低下の感受性の高い被験者は、EBC 中の 8-イソプ ロスタン、LTB <sub>4</sub> が増加した。O <sub>3</sub> 曝露によって感受性の程度に関わら ず NO 代謝産物 (硝酸イオンと亜硝酸イオン) が増加した。感受性群 ではアラキドン酸代謝産物が非感受性群よりも高くなった。
Weinmann <i>et al.</i> (1995b)	健康者 非喫煙者	21～29 歳 男性 7 人、女性 1 人	130 分間 間欠運動 (運動 30 分、休 憩 30 分、最後 10 分休 憩) FVC の約 10 倍	0 0.35	O <sub>3</sub> 曝露終了 24 時間後の BALF 及び BW については、ろ過空気と比 較し好中球の割合、フィブリノゲン、アルブミン、PGE <sub>2</sub> (BALF の み)、PGF <sub>2α</sub> 、キニン (BALF のみ) の濃度が高く、マクロファージの 割合は低かった。
Hamilton <i>et al.</i> (1998)	健康者 非喫煙者	22～30 歳 4 人 (性別記載なし)	1 時間 連続運動 換気量 30 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露 6 時間後の BALF 中の肺胞マクロファージにおいて 32-kDa 4- ヒドロキシノネナールタンパク付加体が増加傾向を示し、72-kDa ヒ ートショックタンパク質及びフェリチンが増加した。AL 中の肺細胞 においてアポトーシス性細胞傷害がみられたが、BALF 中の細胞に ついては O <sub>3</sub> とろ過空気では差はみられなかった。
Peden <i>et al.</i> (1995)	軽度喘息患者 (イエ ダニにアレルギー 反応)	18～35 歳 男女 11 人 (性別内訳 記載なし)	2 時間 安静 曝露終了後、片方の鼻腔 でアレルギー誘発試験 を実施	0 0.40	O <sub>3</sub> 単独の影響では、NLF の好酸球数の曝露前からの増加 (4、18 時 間後)、α1-アンチトリプシンの曝露前からの増加 (曝露直後、4 時間 後)、ECP (4 時間後)、アルブミン (18 時間後) がろ過空気と比較し て大きかった。IL-8 は変化はなかった。 O <sub>3</sub> 曝露に続くアレルギー誘発後の NLF 中では、流入生存細胞数 (4、 18 時間後)、好中球数 (18 時間後)、ECP (4 時間後)、IL-8 (4 時間 後) がろ過空気曝露後と比較し増加した。アレルギー誘発後の NLF の死亡細胞、好酸球数、アルブミン、α1-アンチトリプシンは O <sub>3</sub> 曝露 とろ過空気曝露との間で差はなかった。 O <sub>3</sub> 曝露後のアレルギー誘発は、対照の生理食塩水投与後の変化と比

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
					較して、NLFの好中球数(4、18時間後)、ECP(4、18時間後)の増加がみられた。
Dokic and Trajkovska-Dokic (2013)	草花粉アレルギー性鼻炎患者 非喫煙者	19～43歳 男性5人、女性5人	2時間 安静 草花粉シーズン前とシーズン中に実施	0 0.4	NLF中の総タンパク質およびアルブミン、好中球数、上皮細胞数は、花粉シーズン及び花粉シーズン外の両方でそれぞれろ過空気曝露と比較してO <sub>3</sub> 曝露に増加したが、花粉シーズンでは、更にヒスタミン、MPO、ECP、好酸球数が増加した。
Michelson <i>et al.</i> (1999)	軽度喘息患者(イエダニにアレルギー反応)	18～35歳 15人(性別記載なし) ろ過空気、O <sub>3</sub> の両方の曝露を完了したのは12人	2時間 安静 曝露終了後、鼻腔からアレルギー誘発	0 0.40	O <sub>3</sub> 曝露直後のNLF中のトリプターゼ、PGD <sub>2</sub> 、好中球数、好酸球数、TNF- $\alpha$ 、アルブミンのいずれについても、ろ過空気曝露と比較して変化はなかった。 アレルギー誘発後のNLF中のトリプターゼ、PGD <sub>2</sub> 、TNF- $\alpha$ 、アルブミンは、O <sub>3</sub> 曝露による放出促進や反応増強はみられなかった。好酸球数はO <sub>3</sub> 曝露によりろ過空気曝露と比較してアレルギー誘発後の流入に増強がみられた。
Hatch <i>et al.</i> (2013)	健康者 非喫煙者	18～35歳 男性8人	2時間 <sup>18</sup> O <sub>3</sub> 安静 平均8.3L/min	0 0.40	曝露終了後1時間以内のBALF細胞中 <sup>18</sup> O濃度は安静時曝露では既報の間欠運動下曝露の1/5であり、曝露中に呼吸により吸入したO <sub>3</sub> 量に正比例した。曝露終了後1時間以内の血漿および赤血球では、 <sup>18</sup> Oの増加はみられなかった。BALF中の細胞および生化学的マーカーでは、O <sub>3</sub> 曝露により空気曝露と比較して総細胞数について19%の減少、PMN割合についてわずかな増加がみられたが、その他の細胞割合、BALF上清中のサイトカイン、酵素、抗酸化物質については、変化はみられなかった。BALF中細胞の貪食能については、菌貪食マクロファージ割合は空気曝露後と比較しO <sub>3</sub> 曝露後に約20%低下したが、菌の細胞数比にはO <sub>3</sub> 曝露の影響はなかった。
McGee <i>et al.</i> (1980)	健康者(喫煙状況に関する記載なし)	18～35歳 男性10人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露終了18時間後のBALF中の組織因子活性、第VII因子活性およびフィブリノペプチドA濃度、BALFから単離されたマクロファージ中の組織因子mRNA濃度はろ過空気曝露後よりも増加し、第VII因子mRNA濃度は減少した。マクロファージ総数、リン脂質量、BALF量推定値は変化はみられなかった。O <sub>3</sub> 曝露後のマクロファージ核と細胞質の面積比がろ過空気曝露後と比べて増加しており、未成熟細胞の増加が示された。
Seltzer <i>et al.</i> (1986)	健康者 (アトピー性疾患1人)	23～41歳 男性7人、女性3人	2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分)	0 0.4 0.6	O <sub>3</sub> 曝露3時間後のBALF中では、ろ過空気曝露と比較し、好中球の割合の高値がみられ、O <sub>3</sub> 曝露による気道反応性増大の大きな被験者において特に顕著であった。マクロファージ/単球細胞数比の低値、



文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
	非喫煙者		分時換気量記載なし(男性 100W、女性 83W)		PGE <sub>2</sub> 、PGF <sub>2</sub> α、Tx <sub>B2</sub> 濃度の高値もみられた。
Hatch <i>et al.</i> (1989)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 10 人	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休憩 30 分) 34.6±2.2 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露終了 16 時間後の BALF 中タンパク質濃度はろ過空気曝露に対し増加した。
Devlin and Koren (1990)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 8 人	2 時間、 間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	曝露終了 18 時間後の BALF の細胞を培養し、タンパク質合成の変化を調査した結果、O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露でマクロファージの総タンパク質合成速度には差はみられなかったが、880 種類のマクロファージタンパク質のうち 5.1%は O <sub>3</sub> 曝露後の BALF 中の細胞において合成速度が増加し、8.8%は合成速度が減少した。
Graham and Koren(1990)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 10 人	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	NLF 中の好中球数は、O <sub>3</sub> 曝露直後、ろ過空気曝露に対し増加し、O <sub>3</sub> 曝露 18 時間後も増加したままだった。曝露 18 時間後の BALF 中の好中球数は O <sub>3</sub> 曝露後、ろ過空気曝露に対し増加した。O <sub>3</sub> 曝露 18 時間後の NLF、BALF に相関はみられなかった。NLF 中、C3a、アルブミン、PGE <sub>2</sub> 、LTC <sub>4</sub> 、LTD <sub>4</sub> 、LTE <sub>4</sub> 、U-PA は、アルブミンのみが O <sub>3</sub> 曝露 18 時間後に増加した。
Johnson <i>et al.</i> (1990)	健康状態、喫煙状況 の記載なし	年齢記載なし エンドポイントにより 5~9 人(性別記載なし)	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.40	O <sub>3</sub> 曝露終了約 18 時間後の 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、トリプターゼ濃度はろ過空気曝露後と比べて高かった。NLF 中の気管支白血球プロテアーゼ阻害剤(BLPI)の機能的活性は O <sub>3</sub> 曝露終了直後にろ過空気と比較して低下したが、18 時間後には影響はみられなかった。肥満細胞トリプターゼの総タンパク質比は、O <sub>3</sub> 曝露終了直後の NLF 中でろ過空気と比べて上昇した。
Koren <i>et al.</i> (1990)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 10 人	2 時間 間欠運動(運動 15 分、休憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.40	NLF 中の好中球数(O <sub>3</sub> 曝露終了直後、18 時間後)、アルブミン(O <sub>3</sub> 曝露終了 18 時間後)、トリプターゼ(O <sub>3</sub> 曝露直後)は、ろ過空気曝露に対し増加した。NLF 中の PGE <sub>2</sub> 、C3a、U-PA、尿酸は、O <sub>3</sub> 曝露終了直後、18 時間後ともろ過空気曝露に比し変化はなく、差はなかった。 O <sub>3</sub> 曝露終了 18 時間後の BALF の好中球数、PGE <sub>2</sub> 、C3a、U-PA、尿酸はろ過空気曝露と比べて増加した。 NLF の曝露終了 18 時間後の好中球数、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る。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
Fahy <i>et al.</i> (1995)	健康者 非喫煙者	平均 30 歳 男性 5 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露終了 4 時間後の誘発喀痰中の総非扁平細胞数、そのうちの好 中球の細胞数及び割合、誘発喀痰上清中の MPO 濃度は、ろ過空気曝 露と比較して高値を認めた。IL-6 と IL-8 は O <sub>3</sub> 曝露後、ろ過空気曝露 と比べ高値の傾向がみられた。ムチン様糖タンパク質は曝露間で差 はなかった。
Hiltermann <i>et al.</i> (1995)	健康者 非喫煙者  喘息患者 非喫煙者	20~44 歳 男性 5 人、女性 1 人  22~27 歳 男性 6 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 20L/min/m <sup>2</sup> ろ過空気 2 回曝露	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露終了 12 時間後の喀痰中細胞については、両群において O <sub>3</sub> 曝 露後の好中球の割合はろ過空気曝露後より上昇したが、O <sub>3</sub> 曝露 1 週 間後のろ過空気曝露後には、すべての変化がベースライン値に戻っ ていた。
Coffey <i>et al.</i> (1996)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 11 人 (性別記載なし)	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 30 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	BALF 中のマクロファージの割合はろ過空気曝露と比較して、O <sub>3</sub> 曝 露終了 4 時間後に減少し、好中球の割合は O <sub>3</sub> 曝露直後から 4 時間後 まで増加した。BALF 中の LTC <sub>4</sub> はろ過空気曝露に比べて O <sub>3</sub> 曝露に より増加し、LTB <sub>4</sub> は曝露直後、曝露 2 時間後で増加したが、4 時間 後にはベースラインに戻った。PGE <sub>2</sub> 、TxB <sub>2</sub> は O <sub>3</sub> 曝露で変化しなかつ た。 曝露終了 4 時間後の BALF 中の肺胞マクロファージのアラキドン酸 代謝を <i>in vitro</i> で実験したところ、5-リポキシゲナーゼ代謝物は O <sub>3</sub> 曝 露された肺胞マクロファージにおいて増加したが、シクロオキシゲ ナーゼ代謝物には差がなかった。
Hiltermann <i>et al.</i> (1999)	喘息患者 非喫煙者	19~35 歳 男性 10 人、女性 6 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 20 L/min/m <sup>2</sup> BALF のみろ過空気曝露 群を設定	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露終了 16 時間後の誘発喀痰中の ECP 濃度、エラスターゼ濃度、 総細胞数は、曝露前と比較し増加した。 O <sub>3</sub> 曝露終了 16 時間後の BALF 中のアルブミン濃度、ECP 濃度、エ ラスターゼ濃度、好中球割合は O <sub>3</sub> 曝露前及びろ過空気曝露後と比較 して増加した。 O <sub>3</sub> 曝露終了 16 時間後の誘発喀痰と BALF 中の ECP 濃度、IL-8 濃度、 好酸球割合の間には相関がみられた。
Koren <i>et al.</i> (1989a) 、 Koren <i>et al.</i> (1989b)	健康者 非喫煙者	18~35 歳 男性 11 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.40	O <sub>3</sub> 曝露 18 時間後の BALF の PMN の割合、免疫反応性好中球エラス ターゼ、BALF 中細胞におけるエラスターゼ活性、U-PA、タンパク 質、アルブミン、IgG、C <sub>3a</sub> 、PGE <sub>2</sub> 、フィブロンectin、組織因子、第 VII 因子はろ過空気曝露後と比較して増加し、マクロファージの割合 は減少した。走化性 LTB <sub>4</sub> 、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変化しなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
Koren <i>et al.</i> (1991)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 10 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	BALF 中の好中球の割合、IL-6、PGE <sub>2</sub> の濃度は、曝露 1 時間後の 方が 18 時間後 (Koren <i>et al.</i> (1989b)) よりも高かった。一方、フィブ ロネクチン、U-PA は 18 時間後の方が 1 時間後よりも高かった。タン パク質、フィブリン沈着と関連する組織因子は O <sub>3</sub> 曝露終了 1 時間 後、18 時間後とも、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 時間後との間に差はみられなかった。
Devlin <i>et al.</i> (1996)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 8 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 66 L/min	0 0.40	曝露終了 1 時間後の BALF 中の好中球の割合、総タンパク質、LDH、 α1-アンチトリプシン、フィブロネクチン、PGE <sub>2</sub> 、TxB <sub>2</sub> 、IL-6、組織 因子、第 VII 因子が増加し、総細胞数、肺胞マクロファージの割合は 減少した。同一の曝露条件で 18 時間後に BALF 採取を行った Koren <i>et al.</i> (1989b) と比較すると、IL-6 および PGE <sub>2</sub> は曝露 18 時間後よりも 曝露 1 時間後に高く、フィブロネクチンおよび t-PA は曝露 18 時間 後の方が高かった。好中球の割合、タンパク質、C3a は同等であっ た。
Hazucha <i>et al.</i> (1996)	健康者 非喫煙者	20～32 歳 男性 10 人	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 30 L/min/m <sup>2</sup> イブプロフェン又はプ ラセボを投与	0.4	イブプロフェン前処理によりプラセボと比べ、O <sub>3</sub> 曝露終了 10 分～1 時間後の BALF 中の PGE <sub>2</sub> 、TxB <sub>2</sub> 、IL-6 が減少した。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前処理の間に差 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。
Nightingale <i>et al.</i> (2000)	健康者 非喫煙者	平均 31.1 歳 男性 6 人、女性 9 人	2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休 憩 10 分) エルゴメーター 50W ブデソニド又はプラセ ボを投与	0.4	曝露終了直後から 4 時間の FeNO、呼気 CO 濃度、曝露終了 4 時間後 の EBC 中硝酸塩濃度は、O <sub>3</sub> 曝露による変化がみられなかった。曝露 終了 4 時間後の喀痰中の好中球数及び割合、MPO は O <sub>3</sub> 曝露によっ て増加したが、2 群の差はみられなかった。その他、リンパ球数、マ クロファージ数、上皮細胞、好酸球、サイトカイン濃度 (TNF-α、IL- 8) など、いずれの項目においてもブデソニド吸入による顕著な影響 はみられなかった。
Montuschi <i>et al.</i> (2002)	健康者 非喫煙者	平均 30 歳 男性 4 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休 憩 10 分) エルゴメーター 50W ブデソニド又はプラセ ボ投与	0.4	曝露 4 時間後の喀痰中の細胞数と分画について両群で差はなかった。 O <sub>3</sub> 曝露により曝露 4 時間後の EBC 中の 8-イソプロスタンの濃度は 増加したが、増加量の平均値はプラセボとブデソニドの群で類似し ており差はなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
Alexis <i>et al.</i> (2004)	軽度アトピー性喘息患者 非喫煙者  健康者 非喫煙者	18～40歳 9人（性別記載なし）  15人（性別記載なし）	2時間 間欠運動（運動15分間、 休憩15分間） 25 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露により、曝露終了4～6時間後の喀痰中の好中球の割合と好中球数の上昇が生じた。喀痰中の好中球の割合や好中球数の変化は喘息患者と健康者で類似していた。 リポ多糖（LPS）の気道曝露時と同様に、ベースラインの血中の単球及び好中球のCD11b発現が強い人ほど曝露後に気道内での炎症が強くなる生じた。また、O <sub>3</sub> 曝露により喀痰中マクロファージのmCD14発現が増加した。
Steck-Scott <i>et al.</i> (2004)	健康 非喫煙者	18～35歳 男性20人、女性3人  野菜ジュース摂取群 11人、プラセボ群12人	2時間 間欠運動 20 L/min/m <sup>2</sup> 野菜ジュース又はプラセボを2週間摂取	0 0.4	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の血漿濃度が増加した。 野菜ジュース摂取群の肺胞マクロファージのカロチノイド濃度は、 $\alpha$ カロテン濃度が増加し、トランスリコペン濃度、シスリコペン濃度は僅かに増加したが、他のカロチノイド類は減少傾向がみられた。 O <sub>3</sub> 曝露により血漿カロチノイド濃度は、プラセボ群では $\beta$ クリプトキサチン、ルテイン、ゼアキサチン、トランスリコペン、全カロチノイド濃度が減少したが、野菜ジュース摂取群では減少を示さなかった。
Lay <i>et al.</i> (2007)	健康者 非喫煙者	21～30歳 男性4人、女性5人	2時間 間欠運動 30～40L/min	0 0.4	O <sub>3</sub> 曝露により、喀痰中の好中球、単球の数および割合は上昇し、マクロファージの割合は低下した。 O <sub>3</sub> 曝露6時間後又は24時間後の喀痰の主に単球上の自然免疫（mCD14、CD11b、CD16）および抗原提示（CD86、HLA-DR）に関連する細胞表面分子のアップレギュレーションが生じた。血液の白血球には変化はみられなかった。 喀痰のサイトカイン、ケモカインの分析では、IL-6のみO <sub>3</sub> 曝露6時間後の上昇がみられた。 喀痰、血液中の細胞種類によらず、O <sub>3</sub> 曝露後の食食機能、あるいは酸化バーストに曝露空気曝露後との差はみられなかった。 経口、経鼻のFeNOはO <sub>3</sub> 曝露終了6、24時間後のいずれの時点でも変化がなかった。
Alexis <i>et al.</i> (2009)	健康者 非喫煙者	18～35歳 男性15人、女性20人  GSTMI非欠損型19人、GSTMI欠損型16人	2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 30～40 L/min	0.4	O <sub>3</sub> 曝露終了4時間後、24時間後の喀痰を調査したところ、O <sub>3</sub> 曝露終了4時間後の喀痰の好中球数は、GSTMI非欠損型とGSTMI欠損型で類似していたが、GSTMI欠損型では、曝露24時間後の喀痰の好中球数が増加し、マクロファージと樹状細胞のHLA-DRの発現が増加した。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
		人			
Hernandez <i>et al.</i> (2010b)	健康者 非喫煙者  喘息ではないアトピー患者 非喫煙者  アトピー性喘息患者 非喫煙者	19～39 歳 男性 11 人、女性 14 人  男性 7 人、女性 7 人  男性 5 人、女性 6 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30～40 L/min	0.4	アトピー性喘息患者群では、曝露 4～6 時間後の喀痰中の好中球数、IL-8、IL-6、IL-1β、ヒアルロン酸、マクロファージの TLR4、FcεRI、CD23、CD11b の発現が O <sub>3</sub> 曝露により増加した。 喘息ではないアトピー患者群では、喀痰中の好中球数、IL-8、ヒアルロン酸、マクロファージの CD11b の発現が増加した。IL-6 と IL-1β、マクロファージの TLR4、FcεRI、CD23 発現の変化はみられなかった。 健康者群では、上記の変化はみられなかった。 CD14、CD86、HLA-DR は、どの対象者群においても変化はみられなかった。
Esther <i>et al.</i> (2011)	健康者 非喫煙者  喘息ではないアトピー患者 非喫煙者  アトピー性喘息患者 非喫煙者	平均 24.9 歳 男性 6 人、女性 7 人  男性 5 人、女性 3 人  男性 5 人、女性 5 人  Hernandez <i>et al.</i> (2010b) の被験者の一部	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 換気量記載なし	0.4	曝露終了 4～6 時間後の喀痰中のプリン代謝物、非プリン代謝物について、健康者ではいずれも O <sub>3</sub> 曝露による変化はみられなかった。 アトピー患者では、O <sub>3</sub> 曝露によりプリン代謝物であるアデノシンーリン酸とヒポキサンチン、非プリン代謝物であるタウリンが曝露終了 4～6 時間後の喀痰中で増加したが、アトピー性喘息患者ではタウリンのみが増加した。
Fry <i>et al.</i> (2012)	健康者 非喫煙者  喘息ではないアトピー患者 非喫煙者	21～35 歳 男性 5 人、女性 8 人  男性 4 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30～40 L/min	0.4	O <sub>3</sub> 曝露前の喀痰中の好中球の割合は炎症反応者と非炎症反応者で差はみられなかった。曝露終了 5 時間の喀痰中の好中球の割合は、アトピーや喘息の有無とは関連しなかった。O <sub>3</sub> 曝露前および曝露後の予測%FEV1 は、炎症反応者と非炎症反応者で差はなかった。 O <sub>3</sub> に対する炎症反応者は、O <sub>3</sub> 曝露後に自然免疫が活性化され (CD16、CD11b、CD80 の発現、IL-8、IL-1β 濃度)、免疫細胞輸送経路のシグナル伝達は抑制された。逆に、O <sub>3</sub> に対する非炎症反応者は、O <sub>3</sub> 曝露後に自然免疫活性が低下し (CD16、CD80 の発現、食食)、免疫細胞

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
	アトピー性喘息患者 非喫煙者	男性3人、女性7人  炎症反応者: 喀痰中の好中球の割合が O <sub>3</sub> 曝露前に対し 12%以上増加した 18人  非炎症反応者: 上記以外 9人。			輸送経路のシグナル伝達が活性化された。
Bennett <i>et al.</i> (2016)	健康者 非喫煙者	18~35歳 女性 38人  肥満群 (BMI>30~40、 腰囲≥35 インチ) 19人、 正常体重群 (BMI<25、 腰囲≤29.5 インチ) 19人	2時間 間欠運動 (運動 15分、 休憩 15分) 20~30 L/min	0 0.4	曝露 4時間後の喀痰の好中球数と割合は O <sub>3</sub> 曝露後に両群で上昇したが、群間の差はなかった。正常体重群において O <sub>3</sub> 曝露後の喀痰中の IL-6 がろ過空気曝露後よりも上昇し、肥満群では O <sub>3</sub> 曝露後に上昇の傾向がみられたが、群間の差は無かった。両群とも血漿中の IL-6 は O <sub>3</sub> 曝露 4時間後、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高かった。血漿中のレプチン、TNF-α 濃度は肥満群でのみ O <sub>3</sub> 、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。O <sub>3</sub> 曝露によって生ずる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。
Devlin <i>et al.</i> (1997)	健康者 直近2年以上非喫煙	若い成人 男性 16人	2時間/日×5日間 10日又は20日後に再曝露 間欠運動 (運動 15分、 休憩 15分) 60 L/min	0 0.4	5日間の反復曝露により、Devlin <i>et al.</i> (1996) の単回曝露でみられた肺炎症やそれに関連する幾つかのメディエーターの増強 (曝露終了 1時間後の BALF 中の PMN の割合、IL-6、PGE <sub>2</sub> 、エラスターゼ、フィブロネクチンの増加) は軽減し、BALF 中の生存細胞数の減少、マクロファ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、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、一部のメディエーター (PMN の割合、IL-6、PGE <sub>2</sub> 、フィブロネクチン、生存細胞数) は、単回曝露後と同程度の反応 (反復曝露による軽減適応の消失) か、単回曝露後と5日間の反復曝露後の間のレベルでの反応 (反復曝露による軽減適応の一部消失) を示した。一方、総タンパク質、α1-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。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量、その他条件	O <sub>3</sub> (ppm)	炎症に関する主な結果
Kehrl <i>et al.</i> (1987)	健康者 非喫煙者	20～30 歳 男性 8 人	2.25 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	曝露終了 75 分後に吸入した <sup>99m</sup> Tc-DTPA の肺クリアランスは、ろ過 空気曝露後と比べて O <sub>3</sub> 曝露後の方が速く、肺上皮透過性を示す透過 定数は 1 人を除き、ろ過空気曝露後よりも O <sub>3</sub> 曝露後の方が大きかつ た。
Kehrl <i>et al.</i> (1989)	健康者 非喫煙者	20～30 歳 男性 16 人	2.25 時間 間欠運動 (運動 15 分、休 憩 15 分) 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	曝露終了 75 分後に吸入した <sup>99m</sup> Tc-DTPA の肺クリアランスは 16 人 中 15 人で O <sub>3</sub> 曝露後の方がろ過空気曝露後よりも大きく、平均値は 60%以上大きかった。
Bascom <i>et al.</i> (1990)	アレルギー性鼻炎 罹患歴があり、現在 は症状が出ていな いアレルギー患者 (喫煙状況に関す る記載なし)	平均 31.4 歳 男性 6 人、女性 6 人	4 時間 安静 曝露後に鼻への抗原チ ャレンジを実施	0 0.5	曝露後の NLF 中の好中球数、好酸球数、単核細胞数、アルブミン、 TAME エステラーゼ活性は O <sub>3</sub> 曝露により増加した。ろ過空気曝露で はヒスタミンのみ増加した。上皮細胞数はろ過空気曝露では低減、 O <sub>3</sub> 曝露ではわずかに増加し、ろ過空気と O <sub>3</sub> 曝露で差がみられた。 抗原チャレンジに対する NLF 中の好中球数、好酸球数、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 O <sub>3</sub> の場合とろ過 空気の場合で差はなかった。
Johnson <i>et al.</i> (1986)	健康状態記載なし 非喫煙者	年齢記載なし 男性 21 人 (ろ過空気 曝露 10 人、O <sub>3</sub> 曝露 11 人)	4 時間/日×2 日間 安静 (運動の記載なし)	0 0.5	O <sub>3</sub> 曝露による血漿 α-1-プロテアーゼ阻害剤 (α1-アンチトリプシン) の不活性化について調査した結果、O <sub>3</sub> 曝露は血漿 α1-アンチトリプ シンの活性を低下させなかった。
Graham <i>et al.</i> (1988)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 39 人 (ろ過空気 曝露 20 人、O <sub>3</sub> 曝露 19 人)	4 時間/日×2 日間 安静	0 0.5	NLF 中の好中球数は、ろ過空気曝露では変化はなく、O <sub>3</sub> 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 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、いずれも増加していた。NLF 中の細胞生存率、全タンパ ク質量、末梢血中好中球数は O <sub>3</sub> 曝露群とろ過空気曝露群との間、曝 露前後ともに差はなかった。

1

2

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

## 1.4. 肺の生体防御反応への影響

### 1.4.1. 粘液線毛機能への影響

O<sub>3</sub> への曝露が粘液線毛機能に与える影響について調査した研究は、Foster *et al.* (1987)、Gerrity *et al.* (1993)がある。これら研究の内容を以下に概説する。

Foster *et al.* (1987)は、平均 27.2 歳の健康な非喫煙者の男性 7 人を、ろ過空気、0.2、0.4 ppm の O<sub>3</sub> に 2 時間、間欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露した。ろ過空気または O<sub>3</sub> の曝露前に <sup>99m</sup>Tc ラベル Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 粒子を吸入し、粒子吸入から 1～6 時間後、24 時間後のクリアランスを測定した。その結果、ろ過空気曝露との比較において、0.2 ppm 及び 0.4 ppm の O<sub>3</sub> 曝露による末梢気管支における粒子吸入 2 時間後の残留率の低値、0.4 ppm O<sub>3</sub> 曝露による気管支における吸入 2、4 時間後の粒子残留率及び平均粒子保持時間の低値がみられた。

Gerrity *et al.* (1993)は、18～35 歳の健康な非喫煙者 15 人（男性 5 人、女性 10 人）を清浄空気、0.40 ppm の O<sub>3</sub> に 1 時間、運動条件下（体表面積当たりの分時換気量 20 L/min/m<sup>2</sup>）で曝露し、曝露 90 分後に <sup>99m</sup>Tc ラベル Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 粒子エアロゾルを吸入させ、粒子保持率を測定した。その結果、O<sub>3</sub> 曝露 2～5 時間後の観察では粘液線毛クリアランスへの O<sub>3</sub> の影響はみられなかった。

### 1.4.2. 肺胞マクロファージの機能への影響

O<sub>3</sub> への曝露が肺胞マクロファージの機能（食作用、oxidative burst activity 等）に与える影響について調査した研究としては、Koren *et al.* (1989b)、Devlin *et al.* (1990)、Devlin *et al.* (1991)、Devlin *et al.* (1996)、Devlin *et al.* (1997)、Lay *et al.* (2007)、Alexis *et al.* (2009)、Hatch *et al.* (2013)がある（表 32）。Devlin *et al.* (1990)、Devlin *et al.* (1991)、Devlin *et al.* (1996)、Hatch *et al.* (2013)は、O<sub>3</sub> 曝露が肺胞マクロファージの機能を低下させ、Devlin *et al.* (1997)は反復曝露により反応の適応が生じたと報告している。Alexis *et al.* (2009)は O<sub>3</sub> 曝露後の肺胞マクロファージの機能について *GSTM1* 遺伝子多型による差がみられたと報告している。一方、Koren *et al.* (1989b)、Lay *et al.* (2007)は O<sub>3</sub> 曝露による影響はみられなかったと報告している。



1

表 32 O<sub>3</sub> 曝露による肺胞マクロファージの機能への影響を調査した研究（曝露濃度、運動順）

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、分時換気 量、ろ過空気曝露の有無	O <sub>3</sub> (ppm)	肺胞マクロファージの機能への影響に関する主な結果
Devlin <i>et al.</i> (1990)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 20 人 (0.1 ppm 曝露は 10 人)	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間） 40 L/min	0 0.08 0.1	曝露終了 16 時間後の 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、O <sub>3</sub> 曝露者ではろ過空気曝露群に比べて低下していた。
Devlin <i>et al.</i> (1991)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 18 人 (0.08 ppm 曝露は 8 人)	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間） 40 L/min	0 0.08 0.10	曝露終了 16 時間後に BALF を採取した。0.08、0.10 ppm のいずれの曝露においても、BALF 中の肺胞マクロファージの補体レセプターを介した貪食能が低下した一方、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みられなかった。
Hatch <i>et al.</i> (2013)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 8 人	2 時間 <sup>18</sup> O <sub>3</sub> 安静 平均 8.3L/min	0 0.40	曝露終了後 1 時間以内に NLF、BW、BALF を採取した。その結果、BALF 中の菌貪食マクロファージ割合は空気曝露後と比較し O <sub>3</sub> 曝露後に約 20%低下したが、菌の細胞数比には O <sub>3</sub> 曝露の影響はなかった。
Koren <i>et al.</i> (1989b)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 11 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 35 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.40	曝露終了約 18 時間後に BAL を行った。その結果、リソソーム酵素である酸性ホスファターゼ、β-グルクロニダーゼは、BALF 中および細胞中のいずれにおいても増加せず、マクロファージのスーパーオキシドアニオン濃度にも差はみられなかった。
Devlin <i>et al.</i> (1996)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 8 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 66 L/min	0 0.40	曝露 1 時間後に BAL を行った。その結果、O <sub>3</sub> 曝露後は、ろ過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。
Lay <i>et al.</i> (2007)	健康者 非喫煙者	21～30 歳 男性 4 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動 30～40L/min	0 0.4	曝露終了 6、24 時間後に痰と血液を採取した。その結果、喀痰、血液中の細胞種類によらず、O <sub>3</sub> 曝露後の貪食機能、あるいは酸化バーストにろ過空気曝露後との差はみられなかった。
Alexis <i>et al.</i> (2009)	健康者 非喫煙者	18～35 歳 男性 15 人、女性 20 人  GSTM1 非欠損型 19 人、 GSTM1 欠損型 16 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30～40 L/min	0.4	曝露終了 4 時間後と 24 時間後に痰を採取した。その結果、GSTM1 欠損型では、曝露終了 24 時間後の気道マクロファージの酸化バースト活性と食作用が GSTM1 非欠損型よりも増加した。
Devlin <i>et al.</i> (1997)	健康 直近 2 年以上 非喫煙	若い成人 男性 16 人	2 時間/日×5 日間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 60 L/min	0 0.4	反復曝露 5 日目の曝露終了 1 時間後に BALF を採取した。その結果、5 日間の反復曝露により Devlin <i>et al.</i> (1996) の単回曝露と比較して、マクロファージ貪食能の低下が軽減した。

2

1

### 2 1.4.3. 免疫反応への影響

3 O<sub>3</sub>への曝露が免疫反応に及ぼす影響を調査した研究としては、Lay *et al.* (2007)、Alexis *et*  
4 *al.* (2009)、Alexis *et al.* (2010)、Hernandez *et al.* (2010b)、Hernandez *et al.* (2010a)、Hernandez *et*  
5 *al.* (2012)、Fry *et al.* (2012)、Alexis *et al.* (2013)がある。これらの研究では、O<sub>3</sub>への曝露がマ  
6 クロファージの抗原提示に関する HLA-DR や CD80、CD86 等の抗原提示細胞が持つ共刺激  
7 物質の発現に及ぼす影響を調査している。また、Frush *et al.* (2016)は、O<sub>3</sub> 曝露がリポ多糖  
8 (LPS) によるバクテリア刺激に対するヒト肺胞マクロファージの免疫応答を *ex vivo* で実  
9 験している。これら研究の内容を以下に概説する。

10 Lay *et al.* (2007)は、21~30 歳の健康な非喫煙者 9 人 (男性 4 人、女性 5 人) を対象に、ろ  
11 過空気、0.4 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運動条件下で曝露し、曝露終了 6、24 時間後に喀痰と血  
12 液を採取した。その結果、O<sub>3</sub> 曝露により、気道単球数の増加、気道単球の自然免疫に関連す  
13 る細胞表面分子 (mCD14, CD11b, CD16) および抗原提示 (CD86, HLA-DR) のアップレギュ  
14 レーションが生じ、O<sub>3</sub> が気道単球の自然免疫プライミング、CD4+T 細胞へのプロセッシング  
15 された抗原の提示能の上昇、気道における抗原提示細胞の増加を生じさせることが示唆さ  
16 れた。

17 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  
18 に、0.4 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、分時換気量 30~40 L/min の間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩  
19 15 分) で曝露し、曝露終了 4 時間後と 24 時間後に痰を採取した。その結果、*GSTM1* 欠損  
20 型では、マクロファージと樹状細胞の HLA-DR の発現が増加した。

21 Alexis *et al.* (2010)は、19~35 歳の健康な非喫煙者 15 人 (男性 7 人、女性 8 人) を対象に、  
22 0.08 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、体表面積あたりの分時換気量 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動条件下 (運  
23 動 50 分間、休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間) で曝露し、曝露 24 時間前及び曝露終了 18 時  
24 間後に喀痰を採取した。その結果、細胞表面の表現型について、O<sub>3</sub> 曝露後、単球では、CD14、  
25 CD86、HLA-DR の発現が増加し、CD80 の発現は減少した。気道マクロファージでは、CD14  
26 の発現が増加し、CD80 と HLA-DR の発現は減少した。単球、マクロファージ共、CD11b、  
27 CD16、および CD64 の発現は、変化しなかった。O<sub>3</sub> 曝露後の好中球または樹状細胞上の細  
28 胞表面表現型は変化がみられなかった。また、活性化樹状細胞から分泌され、抗原提示およ  
29 び免疫応答に重要な役割を果たす IL-12p70 については、喀痰上清中の IL-12p70 に増加がみ  
30 られ、IL-12p70 と樹状細胞の増加との間に相関を認めた。

31 ただし、Alexis *et al.* (2009)、Alexis *et al.* (2010)は対照となる曝露を行っていないため、O<sub>3</sub>  
32 と共に対照として清浄空気の曝露も含めた同様の実験を行い、再現性を見る必要があると  
33 している。

34 Hernandez *et al.* (2010b)は、19~39 歳の非喫煙者である健康者 25 人 (男性 11 人、女性 14  
35 人)、喘息ではないアトピー患者 14 人 (男性 7 人、女性 7 人)、アトピー性喘息患者 11 人  
36 (男性 5 人、女性 6 人) を対象とし、0.4 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、分時換気量 30~40 L/min の  
37 間欠運動条件下 (運動 15 分、休憩 15 分) で曝露し、曝露前及び曝露終了 4~6 時間の痰を

1 調査した。その結果、アトピー性喘息患者群では、マクロファージ細胞表面の TLR4、FcεRI、  
2 CD23 の発現が増加した。また、CD11b は喘息でないアトピー患者群、アトピー性喘息患者  
3 群で増加し、健康者群では増加傾向がみられた。一方、CD14、CD86、HLA-DR については、  
4 どの被験者群においても変化はみられなかった。また、Hernandez *et al.* (2012)は、Hernandez  
5 *et al.* (2010b)に被験者を追加し、平均 24.2±3.9 歳の健康者（男性 14 人と女性 20 人）と平均  
6 24.4±5.5 歳のアトピー性喘息患者（男性 7 人と女性 10 人）の曝露前及び曝露終了 4～6 時間  
7 後の喀痰の免疫遺伝子プロファイルを調査したところ、健康者群とアトピー性喘息患者群  
8 で O<sub>3</sub> 曝露後の好中球とマクロファージの比率は類似しているにもかかわらず、喀痰細胞の  
9 遺伝子発現プロファイルは明らかに異なり、アトピー性喘息患者群は、健康者群と比較して、  
10 免疫シグナル伝達の増加、炎症誘発性サイトカインレベルの増加、および HER-2 遺伝子ネ  
11 ットワークの発現のアップレギュレーションを示した。これは上皮細胞増殖の増強を示し  
12 ており、アトピー性喘息患者群は健康者とは異なり O<sub>3</sub> 誘発酸化ストレス後の上皮細胞の増  
13 殖反応を制限できないことを示唆した。

14 Hernandez *et al.* (2010a)は、平均 25.3 歳の健康な非喫煙者 15 人（男性 6 人、女性 9 人）を  
15 対象に 0.4 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、分時換気量 30～40L/min の間欠運動条件下（運動 15 分、休  
16 憩 15 分）で曝露する実験と、後日、Clinical Center Reference Endotoxin 20,000 EU を投与す  
17 るリポ多糖（LPS）チャレンジを実施し、O<sub>3</sub> と LPS の気道における免疫炎症応答パターン  
18 を比較した。その結果、喀痰中の細胞については、LPS、O<sub>3</sub> の曝露後にベースラインと比べ  
19 て好中球の割合が上昇した。細胞表面のタンパク質発現については、O<sub>3</sub> 曝露により単球表  
20 面の CD14、HLA-DR、CD11b およびマクロファージ表面の CD11b、HLA-DR の発現にベー  
21 スラインと差がみられたが、LPS チャレンジで差がみられたのは単球表面上の CD11、HLA-  
22 DR のみであった。喀痰中のサイトカインについては O<sub>3</sub> 曝露では変化はなかったが、LPS チ  
23 ャレンジでは IL-1β、IL-6、TNF-α が増加した。これらの結果から、O<sub>3</sub> および LPS 曝露によ  
24 る健康者の免疫炎症応答パターンは気道において同様の好中球応答を誘導するが、O<sub>3</sub> と細  
25 菌性大気汚染物質では異なるメカニズムが介在している可能性が示された。

26 Fry *et al.* (2012)は、21～35 歳の非喫煙者の健康者 13 人（男性 5 人、女性 8 人）、喘息では  
27 ないアトピー患者 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）の合  
28 計 27 人（男性 12 人、女性 15 人）を 0.4 ppm O<sub>3</sub> に 2 時間、換気量が 30～40 L/min となる間  
29 欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露した。曝露終了 5 時間後に採取した喀痰を調  
30 査し、喀痰中の好中球の割合が O<sub>3</sub> 曝露前に対し 12%以上増加した被験者を炎症反応者、そ  
31 れ以外を非炎症反応者に分類した。その結果、O<sub>3</sub> に対する炎症反応者は、O<sub>3</sub> 曝露後に自然  
32 免疫が活性化され（CD16、CD11b、CD80 の発現、IL-8、IL-1β 濃度）、免疫細胞輸送経路の  
33 シグナル伝達は抑制された。逆に、O<sub>3</sub> に対する非炎症反応者は、O<sub>3</sub> 曝露後に自然免疫活性  
34 が抑制され（CD16、CD80 の発現、貪食）、免疫細胞輸送経路のシグナル伝達が活性化され  
35 た。

36 Alexis *et al.* (2013)は、20～33 歳の健康な非喫煙者の男女 24 人について、清浄空気、0.06  
37 ppm の O<sub>3</sub> を 6.6 時間、体表面積当たりの分時換気量 20 L/min/m<sup>2</sup> の間欠運動（運動 50 分間、

1 休憩 10 分間、昼食休憩 35 分間) を行いながら曝露した。曝露終了 18 時間後の喀痰中の好  
2 中球、自然免疫受容体 (CD11b、CD14、CD16、CD86、HLA-DR、CD54) 細胞表面発現等を  
3 調査した。O<sub>3</sub> に対する好中球の反応の強さから被験者を O<sub>3</sub> 反応群 13 人、非反応群 11 人に  
4 分類したところ、反応群において O<sub>3</sub> によるマクロファージ及び単球の細胞表面免疫受容体  
5 発現 (マクロファージ : CD11b、CD14、CD16。単球 : HLA-DR、CD86、CD54) の亢進がみ  
6 られたが、非反応群ではみられなかった。

7 Frush *et al.* (2016) は、18~35 歳の健康な非喫煙者 34 人 (男性 28 人、女性 6 人) を対象に、  
8 ろ過空気、0.2 ppm O<sub>3</sub> を 135 分間、間欠運動条件下 (2~3 miles/h の歩行と休憩) で曝露し、  
9 曝露終了 20 時間後に採取した BALF から肺胞マクロファージを単離した。単離したマクロ  
10 ファージを生理食塩水、LPS、phorbol-12-myristate-13-acetate (PMA) で刺激し、TNF- $\alpha$ 、CD14、  
11 TLR4 の mRNA 発現量を分析した。その結果、O<sub>3</sub> 吸入後に単離した肺胞マクロファージの  
12 TNF- $\alpha$  の mRNA 発現はろ過空気吸入後と比較して亢進し、LPS 及び PMA チャレンジに対  
13 する反応の増強がみられた。また、O<sub>3</sub> 吸入後に単離した肺胞マクロファージの TLR4、CD14  
14 の mRNA 発現もろ過空気吸入後と比較して亢進した。これらの結果から O<sub>3</sub> が健康者において  
15 肺の自然免疫を増強することが裏付けられた。

#### 17 1.4.4. ウイルス感染への影響

18 O<sub>3</sub> への曝露が気道のウイルス感染に与える影響について調査した研究としては、  
19 Henderson *et al.* (1988) がある。Henderson *et al.* (1988) の内容を以下に概説する。

20 Henderson *et al.* (1988) は、ライノウイルス 39 型の抗体価が 1 : 2 以下の健康な若い非喫煙  
21 者の男性 24 人を対象とし、ライノウイルス 39 型を点鼻投与した後、ろ過空気又は O<sub>3</sub> 曝露  
22 (0.3 ppm を合計 6 時間、あるいは、0.15 ppm を 2 時間) をウイルス投与翌日から連続 5 日  
23 間、軽い間欠運動を行いながら曝露した。鼻汁中のウイルスの抗体価、アルブミン、インタ  
24 ーフェロン濃度並びに好中球遊走、血清中の抗体濃度、抗原等に対する *in vitro* でのリンパ  
25 球増殖反応、循環 T-リンパ球濃度について調べた結果、O<sub>3</sub> 曝露群とろ過空気曝露群との間  
26 に差は確認されなかった。この結果から、0.15~0.3 ppm 程度の O<sub>3</sub> の短期曝露では、上気道  
27 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ないことが示唆された。

#### 29 1.4.5. アレルギー及び喘息関連反応への影響

30 O<sub>3</sub> への曝露がアレルギー及び喘息に関連する免疫反応に与える影響を調査した研究とし  
31 ては、Peden *et al.* (1997)、Bosson *et al.* (2003)、Lay *et al.* (2007)、Hernandez *et al.* (2010b)、が  
32 ある。これらの研究では、気道中の好酸球や好酸球の増殖、遊走、活性化を促す IL-5、IgE  
33 生成を補助するアレルギー誘発性サイトカインである IL-4、IL-13 の変動等を調査している。  
34 O<sub>3</sub> 曝露が喘息患者のアレルゲンに対する炎症反応に及ぼす影響について調査した研究とし  
35 ては、Holz *et al.* (2002)、Vagaggini *et al.* (2002)、Chen *et al.* (2004) があり、O<sub>3</sub> 曝露がアレルギー  
36 一性鼻炎の罹患歴があり現在は症状が出ていないアレルギー患者のアレルゲンに対する炎  
37 症反応に及ぼす影響について調査した研究としては、Bascom *et al.* (1990) がある。これら研

1 究の内容を以下に概説する。

2 Peden *et al.* (1997)は、喘息患者 8 人（年齢、性別、喫煙状況記載なし）を対象にろ過空気  
3 と 0.16 ppm の O<sub>3</sub> を 7.6 時間、分時換気量 25 L/min の間欠運動条件下（運動 50 分、休憩 10  
4 分）で曝露し、曝露終了 18 時間後に気管支鏡検査を行って ILF (BALF の始めの回収液) と  
5 BALF を採取し、調査した。その結果、O<sub>3</sub> 曝露後、ILF、BALF とともに、好酸球や好中球の  
6 割合が増加したが、ILF の方が特に好酸球の割合が顕著に増加した。

7 一方、Hernandez *et al.* (2010b)は、19～39 歳の健康者 25 人（男性 11 人、女性 14 人）、喘  
8 息ではないアトピー患者 14 人（男性 7 人、女性 7 人）、アトピー性喘息患者 11 人（男性 5  
9 人、女性 6 人）の非喫煙者を対象に 0.4 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、分時換気量 30～40 L/min の間  
10 欠運動条件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露し、曝露前及び曝露後 4～6 時間の痰を調査  
11 した。その結果、O<sub>3</sub> 曝露後、好酸球数はアトピーまたはアトピー性喘息患者で変化を示さ  
12 ず、健康者では非常に低いままであった。また、喘息ではないアトピー患者は IL-5 が増加  
13 した。Hernandez *et al.* (2010b)は、IgE 依存性炎症を増進する可能性のある、IgE 生成を補助  
14 するアレルギー誘発性サイトカインである IL-4、IL-13 の変動も調査しており、O<sub>3</sub> 曝露後、  
15 健康者、喘息ではないアトピー患者、アトピー性喘息患者のいずれにおいても、痰中の IL-  
16 4、IL-13 量に変化はみられなかった。

17 Bosson *et al.* (2003)は、21～48 歳の喘息患者 15 人（男性 9 人、女性 6 人）と、19～31 歳  
18 の健康者 15 人（男性 6 人、女性 9 人）の非喫煙者 30 人を対象に、ろ過空気と 0.2 ppm の O<sub>3</sub>  
19 を 2 時間、体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動条件下（運動 15 分、  
20 休憩 15 分）で曝露し、曝露終了 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、  
21 バイオプシー採取組織を用いた免疫組織化学的な方法で検出した。その結果、O<sub>3</sub> 曝  
22 露の結果、喘息患者では、IL-5 の増加がみられたが、IL-4 の変動はみられなかった。健康者  
23 では、IL-4、IL-5 とも変動はみられなかった。

24 Lay *et al.* (2007)は、21～30 歳の健康な非喫煙者 9 人（男性 4 人、女性 5 人）を対象に、ろ  
25 過空気、0.4 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運動条件下で曝露し、曝露終了 6、24 時間後に痰と血液  
26 を採取した。その結果、O<sub>3</sub> 曝露により、気道単球数の上昇、気道単球の自然免疫に関連する  
27 細胞表面分子 (mCD14, CD11b, CD16) および抗原提示 (CD86, HLA-DR) のアップレギュレ  
28 ーションが生じ、O<sub>3</sub> が気道単球の自然免疫プライミング、CD4+T 細胞へのプロセッシングさ  
29 れた抗原の提示能の上昇、気道における抗原提示細胞の増加を生じさせることが示唆され  
30 た。

31 Holz *et al.* (2002)は、20～53 歳の軽度気管支喘息患者 11 人（男性 6 人、女性 5 人）と、19  
32 ～48 歳のアレルギー性鼻炎患者 22 人（男性 16 人、女性 6 人）、合計 33 人の非喫煙者の男  
33 女を対象に、ろ過空気、0.125、0.25 ppm O<sub>3</sub> を 3 時間、分時換気量 28.6 L/min の間欠運動条  
34 件下（運動 15 分、休憩 15 分）で曝露した。また、0.125 ppm O<sub>3</sub> の 3 時間/日、4 日間反復曝  
35 露を行った。曝露終了 20 時間後に FEV<sub>1</sub> を 15%低下させるアレルギー量を投与し、その 6  
36 ～7 時間後に喀痰誘発試験を実施した。その結果、0.125 ppm O<sub>3</sub> への反復曝露により、喀痰  
37 中の好酸球数がアレルギー性鼻炎患者群及び軽度気管支喘息患者群の両群で増加し、リン

1 パ球数、肥満細胞由来のトリプターゼ、ヒスタミン、LDH 量が、喘息患者群でのみ増加し  
2 た。

3 Vagaggini *et al.* (2002)は、18～37 歳のアトピー型喘息患者の非喫煙者 12 人を対象とし、ア  
4 レルゲン負荷試験 24 時間後に、ろ過空気、0.27 ppm の O<sub>3</sub> を 2 時間、体表面積当たりの分時  
5 換気量を 25 L/min/m<sup>2</sup> とした間欠運動条件下（運動 20 分、休憩 40 分）で曝露し、O<sub>3</sub> 曝露が  
6 遅発性気道反応で誘発される気道好酸球性炎症にどのような影響を与えるかを検討した。そ  
7 の結果、アレルギー及び O<sub>3</sub> 曝露により呼吸機能（FVC、FEV<sub>1</sub> など）が低下し、痰中の好酸  
8 球数も増加した。一方、IL-8 濃度に変動はみられなかった。このことから、喘息患者が O<sub>3</sub>  
9 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。

10 Chen *et al.* (2004)は、18～36 歳の喘息患者の非喫煙者 14 人（男性 13 人、女性 1 人）を  
11 対象に、ろ過空気、0.2 ppm の O<sub>3</sub> を 1 時間、体表面積当たりの分時換気量を 25 L/min/m<sup>2</sup>  
12 とした連続運動条件下で曝露した。O<sub>3</sub> 曝露 30 分後にダニ由来アレルギーを用いたアレル  
13 ゲン負荷試験を実施し、その 6 時間後に BALF と PALF、気管粘膜上皮細胞のバイオプシ  
14 ー採取を行った。その結果、O<sub>3</sub> 曝露において、PALF の浸潤好中球数がやや増加する傾向  
15 にあったが、O<sub>3</sub> 及びろ過空気曝露の間で炎症に関する指標（BALF と PALF の白血球数、  
16 白血球分画、タンパク質量、IL-5、IL-6、IL-8、GM-CSF、TGFβ、ECP、MPO、気管粘膜組  
17 織内の好酸球数等）に差異はみられなかった。

18 Bascom *et al.* (1990)は、平均年齢 31.4 歳のアレルギー性鼻炎の罹患歴があり現在は症状が  
19 出ていない 12 人（男性 6 人、女性 6 人。喫煙状況記載なし）を、ろ過空気及び 0.5 ppm O<sub>3</sub>  
20 に 4 時間、安静条件下で曝露した。曝露後に鼻への抗原（ブタクサまたはイネ科植物 1～  
21 1000PNU）チャレンジを行った結果、ろ過空気、O<sub>3</sub> 曝露後の抗原チャレンジで NLF 中のヒ  
22 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、アルブミン濃度  
23 は 10 倍、12 倍に上昇した。抗原チャレンジに対する症状、曝露後の NLF 中の好中球数、  
24 好酸球数、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 O<sub>3</sub> の場合とろ  
25 過空気の場合で差はなかった。

26

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

## 1.5. 複合曝露影響

環境大気中には O<sub>3</sub> 以外にも様々な大気汚染物質が共存していることを考慮し、PAN や NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 等の共存汚染物質と O<sub>3</sub> を複合的に被験者に曝露し、その呼吸器への影響を調査した研究がある。

ここでは、光化学オキシダントとしてかかわりの深い PAN と NO<sub>2</sub> との複合曝露の影響を 1.5.1 と 1.5.2 に、その他物質との複合曝露の影響については、1.5.3 に整理した。

### 1.5.1. PAN との複合曝露

O<sub>3</sub> と PAN との複合曝露が呼吸器に及ぼす影響を調査した研究としては、Drechsler-Parks *et al.* (1984)、Horvath *et al.* (1986)、Drechsler-Parks *et al.* (1987a)、Drechsler-Parks *et al.* (1989) がある (表 33)。

Drechsler-Parks *et al.* (1984) と Horvath *et al.* (1986) は、PAN との複合曝露が O<sub>3</sub> による呼吸器への影響を増強したと報告しているが、Drechsler-Parks *et al.* (1987a) と Drechsler-Parks *et al.* (1989) は、O<sub>3</sub> 単独曝露による影響との間に差はみられなかったと報告している。また、PAN と O<sub>3</sub> の複合曝露への反復曝露に対する適応反応については、Drechsler-Parks *et al.* (1987a) が調査しており、不完全ではあるものの適応が生じると報告している。

表 33 O<sub>3</sub> と PAN との複合曝露の影響を調査した研究

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露 物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時 換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
Drechsler- Parks <i>et al.</i> (1984)	健康者 非喫煙者	18～32 歳 男性 10 人	PAN	ろ過空気 0.30 ppm PAN 0.45 ppm O <sub>3</sub> 0.45 ppm O <sub>3</sub> +0.30 ppm PAN (PAN+O <sub>3</sub> )  2 時間 間欠運動条件 (運動 20 分、休憩 15 分) 27 L/min	ろ過空気、PAN の単独曝露において呼吸機能への影響はみられなかったが、O <sub>3</sub> または PAN+O <sub>3</sub> の曝露により、呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEV <sub>2.0</sub> 、FEV <sub>3.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、IC、TLC) の低下がみられ、PAN+O <sub>3</sub> の複合曝露による低下幅は O <sub>3</sub> 単独曝露よりも大きかった。曝露後の身体症状報告数についても、O <sub>3</sub> 、PAN+O <sub>3</sub> の曝露による主観的ストレスはろ過空気、PAN 曝露よりも大きかった。
Horvath, <i>et al.</i> (1986)	健康者 非喫煙者	19～36 歳 女性 10 人	PAN	ろ過空気 0.27 ppm PAN 0.48 ppm O <sub>3</sub> 0.27 ppm PAN+0.48 ppm O <sub>3</sub> (PAN+O <sub>3</sub> )  2 時間 間欠運動条件 (運動 20 分、休憩 15 分) 25 L/min	ろ過空気、PAN の単独曝露において呼吸機能への影響はみられなかったが、O <sub>3</sub> または PAN+O <sub>3</sub> の曝露により、呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEV <sub>2.0</sub> 、FEV <sub>3.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、IC、TLC) の低下がみられ、PAN+O <sub>3</sub> の複合曝露による低下幅は O <sub>3</sub> 単独曝露よりも大きかった。曝露後の身体症状報告数についても、O <sub>3</sub> 、PAN+O <sub>3</sub> の曝露による主観的ストレスはろ過空気、PAN 曝露よりも大きかった。
Drechsler- Parks <i>et al.</i> (1987a)	健康者 非喫煙者	平均 24 歳 男性 3 人、女性 5 人	PAN	ろ過空気 0.45 ppm O <sub>3</sub> 0.30 ppm PAN + 0.45 ppm O <sub>3</sub> (PAN+O <sub>3</sub> )  2 時間 (ろ過空気、0.45 ppm O <sub>3</sub> ) 2 時間/日 × 5 日間、反復曝露最終日から 3 日後と 7 日後に 2 時間 (PAN+O <sub>3</sub> )  間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 27 L/min	0.45 ppm O <sub>3</sub> の単独曝露と PAN+O <sub>3</sub> 反復曝露初日の呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> ) については、同程度の低下がみられた。PAN+O <sub>3</sub> の反復曝露による呼吸機能の低下は曝露 2 日目において最大となり、曝露 3 日目の低下は曝露初日と同程度であった。FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> の低下は、0.45 ppm O <sub>3</sub> の単独曝露、PAN+O <sub>3</sub> の反復曝露 1～3 日目の曝露開始 75 分後 (第 2 運動期間) 以降にみられた。反復曝露 4 日目、5 日目の曝露後の FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> には変化はなく、ろ過空気曝露による低下平均との差もないが、4～12% の平均低下がみられ、適応は不完全であった。適応の持続期間については、PAN+O <sub>3</sub> 反復曝露最終日から 3 日後の再曝露後に低下がみられたのは FVC のみだが、PAN+O <sub>3</sub> 反復曝露最終日から 7 日後の再曝露後には FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> について低下がみられ、PAN+O <sub>3</sub> 反復曝露に対する適応は 3～7 日の間に消失したことが示された。曝露後の症状報告数は概ね呼吸機能と同様に变化した。



文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露 物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時 換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
Drechsler- Parks <i>et al.</i> (1989)	健康者 非喫煙者	18～26 歳 男性 8 人、女性 8 人  51～76 歳 男性 8 人、女性 8 人	PAN NO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.45 ppm O <sub>3</sub> 0.13 ppm PAN+0.45 ppm O <sub>3</sub> (PAN+O <sub>3</sub> ) 0.60 ppm NO <sub>2</sub> +0.45 ppm O <sub>3</sub> (NO <sub>2</sub> +O <sub>3</sub> ) 0.13 ppm PAN+0.60 ppm NO <sub>2</sub> +0.45 ppm O <sub>3</sub> (PAN+NO <sub>2</sub> +O <sub>3</sub> )  2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 25 L/min	若齢群における FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> は、PAN+O <sub>3</sub> 曝露中の 1 回 目運動後、および O <sub>3</sub> 、NO <sub>2</sub> +O <sub>3</sub> 、PAN+NO <sub>2</sub> +O <sub>3</sub> 曝露中の 2 回目運動 後に低下したが、曝露終了後までの低下率は O <sub>3</sub> を含む 4 種類の曝 露の間で差が無かった。中高年群では、FVC は O <sub>3</sub> を含む曝露終了 後に低下したが、O <sub>3</sub> 曝露と O <sub>3</sub> 混合物曝露との間で低下率に差はな かった。FEV <sub>1</sub> については PAN+O <sub>3</sub> 、NO <sub>2</sub> +O <sub>3</sub> 曝露中の 3 回目運動 後、FEF <sub>25-75%</sub> は NO <sub>2</sub> +O <sub>3</sub> 曝露中の 2 回目運動直後に低下がみられ た。O <sub>3</sub> と PAN、NO <sub>2</sub> の一方または両方との混合物への曝露により 呼吸機能の低下は誘発されるが、O <sub>3</sub> 単独曝露による影響との差は みられなかった。

1  
2  
3

1

## 2 1.5.2. NO<sub>2</sub> との複合曝露

3 O<sub>3</sub> と NO<sub>2</sub> の複合曝露が呼吸器に及ぼす影響を調査した研究としては、Hackney *et al.* (1975)、  
4 香川と津留(1979b)、Folinsbee *et al.* (1981)、外山ら(1981)、Kagawa (1983a)、Kagawa (1983b)、  
5 Kagawa(1986)、Adams *et al.* (1987)、Koenig *et al.* (1988)、Drechsler-Parks *et al.* (1989)、Koenig  
6 *et al.* (1994)、Drechsler-Parks (1995a)、Linn *et al.* (1995)、Jenkins *et al.* (1999)がある (表 34)。

7 香川と津留(1979b)は、O<sub>3</sub> と NO<sub>2</sub> との複合曝露による相加ないし相乗的な増強効果を報  
8 告しており、Hazucha *et al.* (1994)は、NO<sub>2</sub> に曝露した後、O<sub>3</sub> に曝露した場合に呼吸機能の  
9 低下、気道反応性の増強がみられたと報告している。

10 一方、Hackney *et al.* (1975)、外山ら(1981)、Koenig *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1995)は、O<sub>3</sub>  
11 と NO<sub>2</sub> との複合曝露による呼吸機能や症状等への影響はほとんどみられなかったと報告し  
12 ている。(Koenig *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1995)は、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> との複合曝露結果と合わせて表  
13 35 参照。)

14 また、Folinsbee *et al.* (1981)、Kagawa (1983b)、Kagawa (1983a)、Kagawa (1986)、Adams *et*  
15 *al.* (1987)、Koenig *et al.* (1988)、Drechsler-Parks *et al.* (1989)、Drechsler-Parks (1995a)、Jenkins  
16 *et al.* (1999)は、O<sub>3</sub> の単独曝露と O<sub>3</sub> と NO<sub>2</sub> との複合曝露による影響を比較した場合に、呼  
17 吸機能や症状等について相加的又は相乗的な影響はみられなかったと報告している。

18 (Drechsler-Parks *et al.* (1989)は 1.5.1 参照。Kagawa(1986)は、SO<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> との複合曝露結果  
19 と合わせて表 35 参照。)

表 34 O<sub>3</sub> と NO<sub>2</sub> との複合曝露の影響を調査した研究

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露 物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時 換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
Hackney <i>et al.</i> (1975)	健康者 喫煙者又は 過去喫煙者	36～49 歳 男性 4 人	NO <sub>2</sub> CO	ろ過空気 0.50 ppm O <sub>3</sub> 0.50 ppm O <sub>3</sub> +0.30 ppm NO <sub>2</sub> 0.50 ppm O <sub>3</sub> +0.30 ppm NO <sub>2</sub> +30 ppm CO  4 時間×2 日間	いずれの曝露条件下でも呼吸機能や症状にほとんど変化はみられなかった。
香川と津留 (1979b)	健康者 非喫煙者 5 人、喫煙者 1 人	19～24 歳 男性 6 人	NO <sub>2</sub>	室内空気 0.15 ppm O <sub>3</sub> 0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub>  2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 10～15 分） 1 分間に 50 回のペダリングで 50W	自覚症状に関しては、NO <sub>2</sub> 単独では何らみられなかったが、O <sub>3</sub> 単独では深吸気時にせきこみそうになったりせきこんだりし、また胸痛や胸部不快感を訴える者もいた。O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> では O <sub>3</sub> と同様の症状がみられたが、明らかな自覚症状の増悪はみられなかった。Gaw/Vtg については、その減少の程度をみると、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> の影響は、O <sub>3</sub> や NO <sub>2</sub> の影響を比較すると相加ないし相乗的な増強効果を示す者が 6 人中 3 人にみられた。
外山ら(1981)	健康者 喫煙者 2 人 と非喫煙者 2 人、過去喫 煙者 1 人	22～29 歳 男性 5 人	NO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.7 ppm O <sub>3</sub> 0.7 ppm NO <sub>2</sub> 0.5 ppm O <sub>3</sub> +0.5 ppm NO <sub>2</sub>  2 時間 安静	NO <sub>2</sub> 曝露による影響はみられなかったが O <sub>3</sub> 曝露による影響は、Vmax <sub>50</sub> の軽度の低下としてみられた。O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 曝露による影響は、曝露中の Gaw/Vtg および Vmax <sub>50</sub> の軽度の低下としてみられた。しかし、これらの影響はいずれも反応の大きさからみて正常変動内の急性一過性の可逆的で軽微なものであった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1981)	健康者 非喫煙者 7 人と軽度の 過去喫煙者 1 人	19～24 歳 男性 8 人	NO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.5ppm O <sub>3</sub> +0.5ppm NO <sub>2</sub>  2 時間 安静 60 分間、運動 30 分間、安静 30 分間 運動時 40 L/min  室温と湿度が異なる 4 種類の環境条件： 1) 室温 25℃、湿度 45%；2) 室温 30℃、	0.5 ppm O <sub>3</sub> +0.5 ppm NO <sub>2</sub> の複合曝露で、VC、FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、IC に影響がみられたが、O <sub>3</sub> と NO <sub>2</sub> を単独で曝露した類似の既存研究と比較した結果、O <sub>3</sub> と NO <sub>2</sub> との複合曝露の影響は、O <sub>3</sub> の単独曝露に対する影響と類似しており、O <sub>3</sub> と NO <sub>2</sub> による影響の相乗効果はみられなかった。0.5ppm O <sub>3</sub> +0.5ppm NO <sub>2</sub> の複合曝露への温度の影響については、FVC は、高温条件での曝露のほうがより大きく低下する傾向があり、同条件のろ過空気曝露時の結果と比較したところ、室温と O <sub>3</sub> と NO <sub>2</sub> 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。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露 物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時 換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
				湿度 85% ; 3) 室温 35℃、湿度 40% ; 4) 室温 40℃、湿度 50%	
Kagawa (1983b)	健康者 非喫煙者 6 人、喫煙者 1 人	19～23 歳 男性 7 人	NO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.15 ppm O <sub>3</sub> 0.15 ppm SO <sub>2</sub> 0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm SO <sub>2</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub>  2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 負荷 50 W、50 rpm でペダルをこぐ	努力性呼気、深吸气時の咳や深呼吸の忌避は O <sub>3</sub> 単独曝露、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 曝露で 3 人、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> +NO <sub>2</sub> 曝露で 2 人みられた。また、深吸气時の胸の痛みは O <sub>3</sub> 単独曝露、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> +NO <sub>2</sub> 曝露で 1 人みられた。これら症状の複合曝露時の重症度は O <sub>3</sub> 単独曝露時と同等であった。O <sub>3</sub> 単独曝露では 6 人、O <sub>3</sub> との複合曝露 (O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> +NO <sub>2</sub> ) では全 7 人の被験者で Gaw/Vtg の低下がみられた。O <sub>3</sub> 単独曝露よりも O <sub>3</sub> との複合曝露の方がわずかに大きな Gaw/Vtg の低下を示したが、複合曝露による影響の増強はみられなかった。
Kagawa (1983a)	健康者	19～23 歳 男性 6～15 人  過去の調査と 合わせた解析	NO <sub>2</sub> SO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ろ過空気 0.15 ppm O <sub>3</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.2mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> +0.2 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.3 ppm O <sub>3</sub> 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 負荷 50W、50 rpm でペダルをこぐ	O <sub>3</sub> または O <sub>3</sub> と他の物質の複合曝露による最も一般的な症状は努力性呼気における咳、深吸气における咳、深呼吸の忌避であったが、複合曝露時の重症度は単独 O <sub>3</sub> 曝露時と同等であった。O <sub>3</sub> と他の物質との複合曝露は、O <sub>3</sub> 単独に比べてわずかに大きな Gaw/Vtg の減少傾向がみられた。
Adams <i>et al.</i> (1987)	健康者 非喫煙者 40 人  有酸素トレ ーニングを 受けている	19～30 歳 男性 20 人、女 性 20 人	NO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.30 ppm O <sub>3</sub> 0.60 ppm NO <sub>2</sub> 0.30 ppm O <sub>3</sub> +0.60 ppm NO <sub>2</sub> 1 時間 連続運動 男性 70 L/min、女性 50 L/min	FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、Sraw、呼吸数、V <sub>T</sub> 、症状の報告数と重症度において、O <sub>3</sub> 曝露に対する反応は、ろ過空気または NO <sub>2</sub> 曝露への反応と比較して大きかった。NO <sub>2</sub> 曝露による影響はみられず、NO <sub>2</sub> と O <sub>3</sub> の組み合わせによる相互作用もなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露 物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時 換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
Koenig <i>et al.</i> (1988)	健康者 (喫煙状況 に関する記 載なし)  喘息患者 (喫煙状況 に関する記 載なし)	12~17歳 男性5人、女性 7人  男性9人、女性 3人	NO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.12 ppm O <sub>3</sub> 0.30 ppm NO <sub>2</sub> 0.12 ppm O <sub>3</sub> +0.30 ppm NO <sub>2</sub>  1時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 健康者 32.8 L/min、喘息患者 35.2 L/min	喘息患者では、O <sub>3</sub> 曝露後のVmax <sub>50</sub> の低下、NO <sub>2</sub> 曝露後のFVCの低下がみられたが、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 複合曝露に対する反応はみられなかった(但し、患者被験者の1人では大きな変化がみられた)。なお、健康者ではいずれの曝露に対しても呼吸機能への影響はみられなかった。
Hazucha <i>et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者	18~35歳 女性21人	NO <sub>2</sub>	ろ過空気を2時間曝露後、環境大気下で3時間休憩し、その後、0.3 ppm O <sub>3</sub> を2時間曝露する実験(air-O <sub>3</sub> )  0.6 ppm NO <sub>2</sub> 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 <sub>3</sub> を2時間曝露する実験(NO <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> )  2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 分時換気量 35 L/min	O <sub>3</sub> 曝露前後の呼吸機能の平均低下率は、air-O <sub>3</sub> よりもNO <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> で大きく、air-O <sub>3</sub> とNO <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> の間でFEV <sub>1</sub> およびFEF <sub>25-75%</sub> は差があったが、PEF、FVCは差はなかった。PD <sub>10</sub> FEV <sub>1</sub> (FEV <sub>1</sub> を10%低下させるメサコリン用量の中央値)はair-O <sub>3</sub> 曝露後の値(5.6 mg/ml)は曝露数日前の対照(14.3 mg/ml)より低く、NO <sub>2</sub> -O <sub>3</sub> 曝露後(1.7 mg/ml)の値は対照、air-O <sub>3</sub> のいずれの値と比較しても小さく、NO <sub>2</sub> への曝露がその後のO <sub>3</sub> 曝露に対する気道の反応性を増強したことを示した。
Drechsler- Parks (1995a)	健康者 非喫煙者	56~85歳 男性6人、女性 2人	NO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.45 ppm O <sub>3</sub> 0.60 ppm NO <sub>2</sub> 0.45 ppm O <sub>3</sub> +0.60 ppm NO <sub>2</sub>  2時間 間欠運動(運動20分、休憩20分) 25 L/min	分時換気量については生理学的に意味のある差はなく、呼吸数あるいはVO <sub>2</sub> も、各群間で差はなかった。
Jenkins <i>et al.</i> (1999)	軽度喘息患 者 非喫煙者	22~41歳 男性9人、女性 2人	NO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.100 ppm O <sub>3</sub> 0.200 ppm NO <sub>2</sub> 0.100 ppm O <sub>3</sub> +0.200 ppm NO <sub>2</sub>	0.100 ppm O <sub>3</sub> と0.200 ppm NO <sub>2</sub> の単独又は複合6時間曝露では、FEV <sub>1</sub> 、FVC、アレルギーPD <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub> (FEV <sub>1</sub> を20%減少させるのに必要なアレルギー量)に変化はなかった。0.200 ppm O <sub>3</sub> 、0.400 ppm NO <sub>2</sub> の単独又は複合3時間曝露では、曝露直前

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露 物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時 換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
				6時間 間欠運動（運動10分、休憩30分） 32 L/min  10人のみ ろ過空気 0.200 ppm O <sub>3</sub> 0.400 ppm NO <sub>2</sub> 0.200 ppm O <sub>3</sub> + 0.400 ppm NO <sub>2</sub> 3時間 間欠運動（運動10分、休憩30分）	のFEV <sub>1</sub> に対する曝露直後のFEV <sub>1</sub> の平均変化率（Mean % change in FEV <sub>1</sub> ）に関して、0.200 ppm O <sub>3</sub> と0.200 ppm O <sub>3</sub> + 0.400 ppm NO <sub>2</sub> 曝露で低下がみられた。また、0.200 ppm O <sub>3</sub> 、0.400 ppm NO <sub>2</sub> 、0.200 ppm O <sub>3</sub> + 0.400 ppm NO <sub>2</sub> でアレルギーPD <sub>20</sub> FEV <sub>1</sub> の低下がみられたが、相加的な影響はみられなかった。

- 1
- 2
- 3

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

### 1.5.3. その他の複合曝露

PAN と NO<sub>2</sub> 以外に、O<sub>3</sub> との複合曝露が呼吸器に及ぼす影響を調査した研究としては、SO<sub>2</sub>、硫酸エアロゾル (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、HNO<sub>3</sub>、たばこ煙、VOC とその O<sub>3</sub> 酸化生成物の混合物、ハウスダスト、CAPs、ディーゼル排ガスの調査事例がある (表 35)。

SO<sub>2</sub> との複合曝露を調査した研究としては、Bell *et al.* (1977)、Bedi *et al.* (1979)、Bedi *et al.* (1982)、香川と津留(1979c)、香川と津留(1980)、Kagawa (1983b)、Kagawa (1983a)、Kagawa(1986)、Folinsbee *et al.* (1985)があるが、SO<sub>2</sub> の複合曝露が O<sub>3</sub> による呼吸器への影響を増強したとする報告は限られている。また、Koenig *et al.* (1990)は、O<sub>3</sub> 曝露を先行して受けることにより、SO<sub>2</sub> に対する喘息患者の気道反応性が亢進したと報告している。

O<sub>3</sub> と硫酸エアロゾル (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) の複合曝露が呼吸器に及ぼす影響を調査した研究としては、Kagawa (1983a)、Horvath *et al.*(1987)、Linn *et al.* (1994)がある。Horvath *et al.*(1987)は O<sub>3</sub> と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> への複合曝露による呼吸機能等への影響はみられなかったと報告しており、Kagawa (1983a)、Linn *et al.* (1994)は、O<sub>3</sub> 単独曝露と O<sub>3</sub> と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> への複合曝露の間に顕著な違いはみられなかったと報告している。O<sub>3</sub> と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と NO<sub>2</sub> の複合影響については、Kagawa (1983a)、Kagawa(1986)、Koenig *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1995)が調査しているが、Koenig *et al.* (1994)と Linn *et al.* (1995)は、O<sub>3</sub> と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と NO<sub>2</sub> の複合曝露による呼吸機能等への影響はみられなかったと報告しており、Kagawa (1983a)と Kagawa(1986)は O<sub>3</sub> 単独曝露との顕著な違いはみられなかったと報告している。米国東部における夏の酸性ヘイズを模した O<sub>3</sub> と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と SO<sub>2</sub> の複合影響については Linn *et al.* (1997)が、H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 曝露 24 時間後の O<sub>3</sub> 曝露の影響については、Utell *et al.* (1994)と Frampton *et al.* (1995)がそれぞれ調査している。米国東部における夏の酸性ヘイズを模した O<sub>3</sub> と H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> と SO<sub>2</sub> の複合影響について、Linn *et al.* (1997)は、健康者、喘息患者、アレルギー性患者を含む被験者全体では呼吸機能、症状、間欠運動時の息苦しさなどに影響はみられなかったと報告している。H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 曝露 24 時間後の O<sub>3</sub> 曝露の影響について、Utell *et al.* (1994)と Frampton *et al.* (1995)は、喘息患者群では軽度の平均 FVC の低下の増強を認めたと報告している。

その他の組み合わせとしては、HNO<sub>3</sub> との複合曝露 (Aris *et al.* (1993a))、HNO<sub>3</sub> 含有の酸性ミストの先行曝露による影響 (Aris *et al.* (1991))、たばこ煙との複合曝露 (香川と津留 (1979a))、VOC とその O<sub>3</sub> 酸化生成物の混合物の影響 (Laumbach *et al.* (2005))、ハウスダストとの複合曝露 (Mølhav *et al.* (2005))、CAPs との複合曝露 (Urch *et al.* (2010))、ディーゼル排ガスとの複合曝露 (Madden *et al.* (2014)、Stiegel *et al.* (2016)、Stiegel *et al.* (2017)) 等がある。これらについては、ハウスダストとの複合曝露 (Mølhav *et al.* (2005)) とディーゼル排ガスとの複合曝露 (Madden *et al.* (2014)) を除き、相加的又は相乗的な影響はみられていない。

1 表 35 O<sub>3</sub>とSO<sub>2</sub>、HNO<sub>3</sub>、たばこ煙、VOCとの反応生成物、ハウスダスト、CAPs、ディーゼル排ガスとの複合曝露の影響を調査した研究

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量 又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
Bell <i>et al.</i> (1977)	健康者  呼吸過敏症 の病歴あり  喫煙状況記 載なし	年齢記載なし 男性4人  男性4人	SO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.37 ppm O <sub>3</sub> 0.37 ppm O <sub>3</sub> +0.37 ppm SO <sub>2</sub>  2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 安静時換気量の2~2.5倍	ろ過空気、O <sub>3</sub> 単独、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> の間の平均呼吸機能または症 状の変化は差を示さなかったが、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露中にO <sub>3</sub> 曝露 と比較して1人、努力性呼吸機能の低下がみられた。
Bedi <i>et al.</i> (1979)	スモッグに 対して何ら かの感受性 を持つ 喫煙状況記 載なし	18~27歳 男性9人	SO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.40 ppm O <sub>3</sub> 0.40 ppm SO <sub>2</sub> 0.40 ppm O <sub>3</sub> +0.40 ppm SO <sub>2</sub>  2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 換気量30 L/min	O <sub>3</sub> 単独とO <sub>3</sub> とSO <sub>2</sub> の曝露の間で呼吸機能や症状の反応に差 はなく、相乗効果はみられなかった。
Bedi <i>et al.</i> (1982)	健康者 非喫煙者	19~32歳 男性8人	SO <sub>2</sub>	ろ過空気 SO <sub>2</sub> 0.4 ppm O <sub>3</sub> 0.4 ppm SO <sub>2</sub> 0.4ppm+O <sub>3</sub> 0.4ppm 2時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 30 L/min  ※室温35℃湿度85%の高温多湿条件下	FEV <sub>1</sub> は、O <sub>3</sub> 曝露とO <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露では低下がみられたが、O <sub>3</sub> 曝露とO <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露の間に差はみられなかった。 O <sub>3</sub> 曝露とO <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露後に症状報告数の増加がみられたが、 O <sub>3</sub> 曝露とO <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露に系統的な違いはみられなかった。 O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露でみられた呼吸機能への影響は、O <sub>3</sub> 曝露による ものであり、SO <sub>2</sub> による相乗効果はみられなかった。
Folinsbee <i>et al.</i> (1985)	健康者 非喫煙者	19~28歳 男性22人	SO <sub>2</sub>	グループA: 0.3 ppm O <sub>3</sub> +1 ppm SO <sub>2</sub> 、湿度40% グループB: 0.3 ppm O <sub>3</sub> +1 ppm SO <sub>2</sub> 、湿度58% グループC: 0.35 ppm O <sub>3</sub> +1 ppm SO <sub>2</sub> 、湿度58%  2時間 間欠運動(運動30分、休憩10分)	O <sub>3</sub> 単独曝露ではFVC、FEV <sub>1.0</sub> が時間の経過とともに低下し、 O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露ではFEV <sub>1.0</sub> が低下した。全体的にO <sub>3</sub> 単独の影響 とO <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> の影響の間に重要な健康関連の違いはなく、呼 吸機能パラメーターは、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> よりも、O <sub>3</sub> 単独曝露の方が 大きな変化を示した。呼吸機能に対するO <sub>3</sub> とSO <sub>2</sub> の相加的 または相乗的な効果はみられず、SO <sub>2</sub> 存在下では、O <sub>3</sub> への影



文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量 又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
				38 L/min	響がわずかに緩和にされる可能性が示唆された。
Koenig <i>et al.</i> (1990)	アレルギー 性喘息患者 で運動誘発 性の気管支 痙攣を有す る（喫煙状 況に関する 記載なし）	12～18歳 男性8人、女 性5人	SO <sub>2</sub>	空気 45分+0.100 ppm SO <sub>2</sub> 15分 0.120 ppm O <sub>3</sub> 45分+0.120 ppm O <sub>3</sub> 15分 0.120 ppm O <sub>3</sub> 45分+0.100 ppm SO <sub>2</sub> 15分 1時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 30 L/min	O <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> 曝露によるFEV <sub>1</sub> 、R <sub>T</sub> 、V <sub>max50</sub> の変化がみられ、空気-SO <sub>2</sub> 曝露、O <sub>3</sub> -O <sub>3</sub> 曝露での変化率より大きかった。各自覚症状の平均評価スコアに差はなかったが、総計スコアはO <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> 曝露後に最も高くなった。 O <sub>3</sub> 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のSO <sub>2</sub> に反応した。
香川と津留 (1979c)	健康者 非喫煙者4人 喫煙者2人	19～24歳 男性6人	SO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.15 ppm O <sub>3</sub> 0.15 ppm SO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> 2時間 間欠運動（運動15分、休憩10～15分） 50 W、50 rpm	自覚症状としては、2人の被験者が、O <sub>3</sub> およびO <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露で深吸気時に咳き込みがみられた。呼吸機能への影響としては、被験者全員に、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露においてGaw/Vtgの低下が観察され、O <sub>3</sub> 単独曝露よりも減少傾向を示した。O <sub>3</sub> 曝露では-7.8%、SO <sub>2</sub> 曝露で-2.1%であったのに対し、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露で-22.6%と相乗効果がみられた被験者もいた。
香川と津留 (1980)	健康者 喫煙者3人 非喫煙者3人	19～24歳 男性6人	SO <sub>2</sub>	ろ過空気 0.3 ppm O <sub>3</sub> 0.3 ppm SO <sub>2</sub> 0.3 ppm O <sub>3</sub> +0.3 ppm SO <sub>2</sub> 2時間 安静	曝露2時間後にアセチルコリンを吸入しGaw/Vtgを測定した結果、気道反応性の亢進の程度は、O <sub>3</sub> 単独曝露が最も大きく、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 曝露ではO <sub>3</sub> またはSO <sub>2</sub> の単独曝露に比し明らかな増強効果はみられず、むしろ反応の減弱がみられた。
Kagawa (1983b)	健康者 喫煙者1人 非喫煙者6人	19～23歳 男性7人	SO <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	室内空気 0.15 ppm O <sub>3</sub> 0.15 ppm SO <sub>2</sub> 0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm SO <sub>2</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 50W、50 rpm	努力性呼気、深吸気時の咳や深呼吸の忌避はO <sub>3</sub> 単独曝露、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 曝露で3人、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> +NO <sub>2</sub> 曝露で2人みられた。また、深吸気時の胸の痛みはO <sub>3</sub> 単独曝露、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> +NO <sub>2</sub> 曝露で1人みられた。これら症状の重さはO <sub>3</sub> 単独曝露と複合曝露で基本的に同じであった。 O <sub>3</sub> 単独曝露では6人、O <sub>3</sub> との複合曝露（O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> +NO <sub>2</sub> ）では全7人の被験者でGaw/Vtgの低下がみられた。O <sub>3</sub> 単独曝露よりもO <sub>3</sub> との複合曝露の方がわずかに大きなGaw/Vtgの低下を示したが、複合曝露による影響の増強はみられなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量 又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
Kagawa (1983a)	健康者 喫煙者 非喫煙者	19～23 歳 男性 6～15 人	SO <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	0.15 ppm O <sub>3</sub> 単独 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.2 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> +0.2 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.3 ppm O <sub>3</sub> 2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 50W、50 rpm ※過去の調査と合わせ解析	O <sub>3</sub> または O <sub>3</sub> と他の物質の複合曝露による最も一般的な症状は努力性呼吸における咳、深吸気における咳、深呼吸の忌避であったが、複合曝露時の重症度は単独 O <sub>3</sub> 曝露時と同等であった。 Gaw/Vtg については、O <sub>3</sub> と他の物質との複合曝露では、O <sub>3</sub> 単独に比べてわずかに大きな Gaw/Vtg の減少傾向がみられた。
Kagawa (1986)	健康者 喫煙者 20 人 非喫煙者 25 人  ※被験者は 1 つ以上のグループに割り当てられた	19～25 歳 45 人（性別記載なし）	SO <sub>2</sub> NO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 喫煙	・グループ 1：ろ過空気、0.3 ppm O <sub>3</sub> 、喫煙、 0.3 ppm O <sub>3</sub> +喫煙、0.5 ppm O <sub>3</sub> ・グループ 2：ろ過空気、0.3 ppm O <sub>3</sub> 、0.3 ppm SO <sub>2</sub> ・グループ 3：ろ過空気、0.3 ppm O <sub>3</sub> 、0.2 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 、0.45 ppm O <sub>3</sub> 、0.3 ppm O <sub>3</sub> +0.3 ppm NO <sub>2</sub> +0.2 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ・グループ 4：ろ過空気、0.15 ppm O <sub>3</sub> 、0.15 ppm SO <sub>2</sub> 、0.3 ppm SO <sub>2</sub> 、0.3 ppm O <sub>3</sub> ・グループ 5：ろ過空気、0.15 ppm O <sub>3</sub> 、0.2 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 、0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> +0.2 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 、0.15 ppm SO <sub>2</sub> +0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm NO <sub>2</sub> +0.2 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ・グループ 6：ろ過空気、0.15 ppm O <sub>3</sub> 、0.16 mg/m <sup>3</sup> (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ・グループ 7：ろ過空気、0.3 ppm NO <sub>2</sub> 、0.4 mg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ・グループ 8：0.14mg/m <sup>3</sup> NaNO <sub>3</sub>  2 時間 グループ 1,2：安静 グループ 3：曝露 1 時間の半ばで運動 10 分	O <sub>3</sub> と他物質との複合曝露による症状重度は O <sub>3</sub> 単独曝露と差はなかった。 O <sub>3</sub> 曝露開始 1、2 時間後、Gaw/Vtg の低下が、特に間欠運動をしていたグループ、グループ 5 の O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> +NO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 曝露を除く O <sub>3</sub> と他汚染物質との複合曝露中の全員でみられた。 グループ 4 において 0.15 ppm O <sub>3</sub> と 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.3 ppm SO <sub>2</sub> 、0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> と 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.3 ppm SO <sub>2</sub> との間には差がみられたが、0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.3 ppm SO <sub>2</sub> と 0.3 ppm O <sub>3</sub> は低下幅が同程度であった。グループ 4 で 0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> 曝露後の VC、0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.3 ppm SO <sub>2</sub> 曝露後の VC、FEV <sub>1</sub> 、Vmax <sub>50</sub> 、グループ 5 で O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> +SO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 曝露後の FEV <sub>1</sub> /FVC の低下、グループ 5 で O <sub>3</sub> 、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 曝露後の△N <sub>2</sub> 、グループ 6 で O <sub>3</sub> 曝露後の FRC の上昇がみられたが、これらの変化は小さかった。気管支反応性はろ過空気曝露後と比較し、グループ 2 の O <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> 、グループ 3 の O <sub>3</sub> 、O <sub>3</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> の曝露後に上昇した。 O <sub>3</sub> と SO <sub>2</sub> との組み合わせ以外では大気汚染物質の複合曝露による相加的、相乗的効果を明確に示すデータは得られなかった。

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量 又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
				グループ 4~8: 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 運動負荷 50W、グループ 3 のペダル速度 60 rpm、グループ 4-8 は 50 rpm	
Linn <i>et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者  喘息患者 非喫煙者	22~41 歳 男性 8 人、女性 7 人 18~50 歳 男性 13 人、女性 17 人	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	清浄空気 0.12 ppm O <sub>3</sub> 100 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (粒径 0.5 µm 以下) 0.12 ppm O <sub>3</sub> +100 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 6.5 時間/日×2 日間 間欠運動 (運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 30 分) 29 L/min	O <sub>3</sub> 単独曝露、O <sub>3</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 曝露では、呼吸機能 (FEV <sub>1</sub> ) の低下がみられたが、2 日目の反応は 1 日目と比べ減少した。また、気道反応性は、H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> の有無に関わらず O <sub>3</sub> 曝露で増加した。呼吸機能と気道反応性の平均値の変化は、O <sub>3</sub> 単独曝露より O <sub>3</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 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。喘息患者と健康者の両群で、O <sub>3</sub> 単独よりも O <sub>3</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 曝露により、呼吸機能が大幅に低下する者は少数であった。
Horvath <i>et al.</i> (1987)	健康者 非喫煙	18~27 歳 男性 9 人	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ろ過空気 0.25 ppm O <sub>3</sub> 1200~1600 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 0.25 ppm O <sub>3</sub> +1200~1600 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 2 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 20 分) 30~32L/min	O <sub>3</sub> 、H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 、O <sub>3</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> のいずれの曝露でも、ろ過空気曝露と比べて呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1.0</sub> 、FEF <sub>25-75%</sub> 、Raw)、換気量、代謝への影響はなかった。
Utell <i>et al.</i> (1994)、 Frampton <i>et al.</i> (1995)	健康者 非喫煙者  喘息患者 非喫煙者	20~43 歳 男性 16 人、女性 14 人  20~42 歳 男性 10 人、女性 20 人	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	100 µg/m <sup>3</sup> NaCl 3 時間+0.08 ppm O <sub>3</sub> 3 時間 100 µg/m <sup>3</sup> NaCl 3 時間+0.12 ppm O <sub>3</sub> 3 時間 100 µg/m <sup>3</sup> NaCl 3 時間+0.18 ppm O <sub>3</sub> 3 時間 100 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 3 時間+0.08 ppm O <sub>3</sub> 3 時間 100 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 3 時間+0.12 ppm O <sub>3</sub> 3 時間 100 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 3 時間+0.18 ppm O <sub>3</sub> 3 時間 (エアロゾル曝露 24 時間後に O <sub>3</sub> 曝露) 間欠運動 (運動 10 分、休憩 20 分) 33.3~40.4 L/min (健康者) 30.6~36.2 L/min (喘息患者)	健康者においては、エアロゾル曝露、エアロゾル曝露後の O <sub>3</sub> 曝露による呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1</sub> 、SGaw) や症状への確定的な影響は認めなかった。 喘息患者においては、H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 曝露後の 0.18 ppm O <sub>3</sub> 曝露では、NaCl 曝露後の 0.18 ppm O <sub>3</sub> 曝露と比較して、軽度の平均 FVC の低下の増強を認めた。O <sub>3</sub> 曝露に対する個々の喘息患者の反応は変動が大きく、被験者毎に個別にみると O <sub>3</sub> 曝露後 FEV <sub>1</sub> が 35% 低下する事例もあった。喘息患者の症状について影響はみられなかった。
Koenig <i>et al.</i> (1994)	アレルギー性喘息患者 (喫煙状況に関する記)	12~19 歳 男性 19 人、女性 9 人	NO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> HNO <sub>3</sub>	ろ過空気 0.12 ppm O <sub>3</sub> + 0.30 ppm NO <sub>2</sub> 0.12 ppm O <sub>3</sub> + 0.30 ppm NO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 70 µg/m <sup>3</sup> 0.12 ppm O <sub>3</sub> + 0.30 ppm NO <sub>2</sub> +0.05 ppm HNO <sub>3</sub>	呼吸機能 (FEV <sub>1</sub> 、FVC、Vmax50、Vmax75、RT) について、曝露 1 日目、2 日目ともに全ての汚染物質曝露で、ベースラインとの間、ろ過空気との間に差は無かった。症状スコアについて一貫したパターンはみられず、メサコリン

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露物 質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量 又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
	載なし)			90分/日×2日間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 20.8~23.3 L/min	負荷試験でもろ過空気と全ての汚染物質曝露でメサコリンへの反応に差はなかった。
Linn <i>et al.</i> (1995)	喘息患者 非喫煙者	11~18歳 男性17人、女 性7人	NO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ろ過空気 0.2 ppm O <sub>3</sub> +0.3 ppm NO <sub>2</sub> 0.2 ppm O <sub>3</sub> +0.3 ppm NO <sub>2</sub> +約100µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 90分 間欠運動(運動10分、休憩20分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> 、O <sub>3</sub> +NO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> のいずれの曝露も、ろ過空気曝露による変化と比較して、呼吸機能(FVC、FEV <sub>1</sub> 、SRaw)及び自覚症状スコアに変化はなかった。
Linn <i>et al.</i> (1997)	健康者15人 喘息患者5人 アレルギー 性疾患21人 非喫煙者	9~12歳 男性19人、女 性22人	SO <sub>2</sub> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	ろ過空気 0.1 ppm O <sub>3</sub> +0.10 ppm SO <sub>2</sub> +100 µg/m <sup>3</sup> H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 4時間 間欠運動(運動15分、休憩15分) 22 L/min ※米国東部における夏の酸性ヘイズを模した 複合曝露	健康者、喘息患者、アレルギー性患者全体では、ろ過空気とO <sub>3</sub> +SO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 曝露の間に、呼吸機能(FVC、FEV <sub>1</sub> 、PEFR)、症状、間欠運動時の息苦しさなどに差はなかった。喘息患者とアレルギー患者では症状と推定吸入H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ドースとの間に正の相関がみられたが、健康者では相関はみられなかった。
Aris <i>et al.</i> (1991)	健康者 非喫煙者  事前スクリー ニングの 結果、O <sub>3</sub> に 対し高い反 応性を示し た高感受性 者	21~31歳 男性6人、女 性4人	HNO <sub>3</sub>	空気2時間+0.20 ppm O <sub>3</sub> 3時間 H <sub>2</sub> Oミスト2時間+0.20 ppm O <sub>3</sub> 3時間 HNO <sub>3</sub> 含有ミスト2時間+0.20 ppm O <sub>3</sub> 3時間 (O <sub>3</sub> 曝露前に1時間の休憩) 間欠運動(運動50分、休憩10分) 40 L/min	先行曝露がミストの場合のFEV <sub>1</sub> 低下は、空気の場合よりも小さく(平均値±SEMとして、H <sub>2</sub> O:-17.1±3.7%、HNO <sub>3</sub> :-18.0±4.3%、空気:-26.4±5.3%)、先行曝露がH <sub>2</sub> Oミストと空気間の比較でのみ差があった。FVC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(H <sub>2</sub> O:-13.6±2.8%、HNO <sub>3</sub> :-13.6±4.2%、空気:-19.9±4.7%)、差はなかった。SRaw、メサコリン反応性、症状スコア、fR、V <sub>T</sub> は先行曝露による差はなかった。
Aris <i>et al.</i> (1993a)	健康者 非喫煙者	19~41歳 男性13人、女 性4人 競技選手 (各曝露10 人、2種類に曝 露)	HNO <sub>3</sub>	ろ過空気 0.20 ppm O <sub>3</sub> 500 µg/m <sup>3</sup> HNO <sub>3</sub> 500 µg/m <sup>3</sup> HNO <sub>3</sub> +0.20 ppm O <sub>3</sub> 4時間 間欠運動(運動50分、休憩10分) 40 L/min	HNO <sub>3</sub> +O <sub>3</sub> 曝露、O <sub>3</sub> 曝露とも曝露開始3、4時間時点で曝露前と比較しFEV <sub>1</sub> 、FVCが低下したが、HNO <sub>3</sub> +O <sub>3</sub> 曝露とO <sub>3</sub> 曝露との間で差はみられなかった。症状スコアは両曝露とも曝露後に上昇したが、HNO <sub>3</sub> +O <sub>3</sub> とO <sub>3</sub> との間に差はなかった。曝露終了18±2時間後に採取したPAL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、ヒートショックプロテイン、気管支サンプルの組織学的観察結果に

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量 又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
					ついて HNO <sub>3</sub> +O <sub>3</sub> 曝露と O <sub>3</sub> 曝露とで差は無かった。
香川と津留 (1979a)	健康者 喫煙者 3 人 非喫煙者 3 人	20~23 歳 男性 6 人	喫煙	ろ過空気 0.3 ppm O <sub>3</sub> 喫煙 0.3 ppm O <sub>3</sub> +喫煙 0.5 ppm O <sub>3</sub> 2 時間 安静	ほとんどの被験者において、O <sub>3</sub> と喫煙の単独又は複合曝露後に対照に比し Gaw/Vtg の減少がみられた。喫煙の影響は O <sub>3</sub> 曝露と類似していたが、O <sub>3</sub> 曝露下で喫煙をおこなっても特に増強作用はみられなかった。曝露後のアセチルコリン吸入に対する気道の反応性 (Gaw/Vtg%変化率) についても、喫煙と O <sub>3</sub> の混合曝露で反応が増強される傾向はみられなかった。
Laumbach <i>et al.</i> (2005)	健康者 非喫煙者	平均 27 歳 女性 130 人	VOC	空気 VOC (d-Limonene (0.125 ppm)、 $\alpha$ -pinene (0.160 ppm) を含む 23 物質の混合物 25 mg/m <sup>3</sup> ) VOC+0.040 ppm O <sub>3</sub> 135 分 安静	鼻腔症状の程度、曝露終了直後の NLF 中の PMN 数、IL-6、IL-8、総タンパク質濃度に、曝露条件間で差はみられなかった。
Mølhave <i>et al.</i> (2005)	健康だがア トピー有 (喫煙の有 無不明)	23~35 歳 男性 4 人、女 性 4 人	ハウス ダスト	ハウスダスト (設定 75 $\mu$ g/m <sup>3</sup> ) 0.300 ppm O <sub>3</sub> ハウスダスト+0.300 ppm O <sub>3</sub> 3 時間 安静	ハウスダスト+O <sub>3</sub> の PEF 低下は O <sub>3</sub> 単独曝露と比較し大きく、ハウスダスト単独曝露とは差は無かった。メサコリンに対する気管支反応性 (PD <sub>20</sub> : FEV <sub>1</sub> が 20%低下するメサコリン量) に曝露間の差はみられなかった。曝露終了後、NLF 中の好酸球数はハウスダスト+O <sub>3</sub> 曝露で増加した。IL-8 濃度は 3 群曝露間で差は無かったが、ハウスダスト+O <sub>3</sub> 曝露は単独曝露よりも変化が小さかった。
Urch <i>et al.</i> (2010)	健康者 13 人 軽度喘息患 者 10 人 非喫煙者	18~40 歳 男性 11 人、女 性 12 人	CAPs	ろ過空気 <100 $\mu$ g/m <sup>3</sup> CAPs (平均 64 $\mu$ g/m <sup>3</sup> ) $\geq$ 100 $\mu$ g/m <sup>3</sup> CAPs (平均 140 $\mu$ g/m <sup>3</sup> ) 0.120 ppm O <sub>3</sub> ろ過空気+0.120 ppm O <sub>3</sub> <100 $\mu$ g/m <sup>3</sup> CAPs (平均 68 $\mu$ g/m <sup>3</sup> ) +0.120 ppm O <sub>3</sub> $\geq$ 100 $\mu$ g/m <sup>3</sup> CAPs (平均 142 $\mu$ g/m <sup>3</sup> ) +0.120 ppm O <sub>3</sub> 2 時間 安静 (運動の記載なし)	呼吸機能、喘息患者の気道反応性、曝露 3、20 時間後の喀痰中の白血球数と分画、血液中サイトカイン濃度 (IL-6、TNF- $\alpha$ ) を調査したが、 $\geq$ 100 $\mu$ g/m <sup>3</sup> CAPs 単独曝露群を除き、影響はみられなかった。
Madden <i>et al.</i>	健康者	23~36 歳	ディー	ろ過空気曝露+0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露	初日のろ過空気または DE 曝露では、FEV <sub>1</sub> および FVC の低

文献	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量 又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
(2014)	非喫煙者	男性 11 人、女性 4 人	ゼル排ガス (DE)	300 µg/m <sup>3</sup> DE 曝露+0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露 0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露+0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露 0.3 ppm O <sub>3</sub> +300 µg/m <sup>3</sup> DE 曝露+0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露 (2 日目に 0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露) 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	下はみられなかったが、O <sub>3</sub> 曝露、O <sub>3</sub> +DE 曝露では低下し、O <sub>3</sub> +DE 曝露の FEV <sub>1</sub> の低下は、ろ過空気曝露と O <sub>3</sub> 単独曝露よりも大きかった。 初日ろ過空気曝露群、DE 曝露群ともに、2 日目の O <sub>3</sub> 曝露により、FEV <sub>1</sub> 、FVC が曝露前と比較して低下したが、初日 DE 曝露群はろ過空気曝露群よりも FEV <sub>1</sub> が大きく低下した (平均値±SEM で 14.7±3.3% vs 10.9±2.6%)。1 日目に O <sub>3</sub> +DE に曝露した群の 2 日目 O <sub>3</sub> 曝露直後の FEV <sub>1</sub> の低下 (曝露前から 13.8±2.2%) は、1 日目と同程度であり、FVC も同様であった。
Stiegel <i>et al.</i> (2016)	健康者 非喫煙者	平均 26.2 ~ 27.3 歳 男性 11 人、女性 4 人	ディーゼル排ガス (DE)	ろ過空気 0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露 300 µg/m <sup>3</sup> DE 曝露 0.3 ppm O <sub>3</sub> +300 µg/m <sup>3</sup> DE 曝露 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>  ※Madden <i>et al.</i> (2014)の実験の 1 日目の曝露前後、2 日目の O <sub>3</sub> 曝露前 (1 日目の曝露 22 時間後)	O <sub>3</sub> +DE 曝露後の血漿中サイトカイン濃度の中央値は、IL-5、IL-12p70、IFN-γ、TNF-α が低下し、このうち IFN-γ、TNF-α の低下は曝露 22 時間後まで持続した。血漿中リンパ球数及び単球数は変化しなかったが、好中球数は増加傾向を示した。血漿中リンパ球の割合は減少がみられ、好中球割合は増加がみられた。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-4 と負の相関があった。曝露後の IFN-γ は曝露後の好中球割合と正の相関、曝露後のリンパ球割合と負の相関があり、曝露後および曝露 22 時間後の TNF-α は曝露後および曝露 22 時間後の単球割合と負の相関があった。
Stiegel <i>et al.</i> (2017)	健康者 非喫煙者	22.9~30.5 歳 男性 11 人、女性 4 人	ディーゼル排ガス (DE)	ろ過空気曝露+0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露 300 µg/m <sup>3</sup> DE 曝露+0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露 0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露+0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露 0.3 ppm O <sub>3</sub> +300 µg/m <sup>3</sup> DE 曝露+0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露 (2 日目に 0.3 ppm O <sub>3</sub> 曝露) 2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 25 L/min/m <sup>2</sup>	Madden <i>et al.</i> (2014)と Stiegel <i>et al.</i> (2016)のデータを解析し、O <sub>3</sub> 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響とその関係性を調査した結果、O <sub>3</sub> +DE 曝露は収縮期血圧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。また、O <sub>3</sub> +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。

## 2. 環境大気への曝露

人志願者曝露実験とは、実験への協力に同意した人志願者（被験者）を、曝露チャンバー等の器具により、制御された濃度にて調査対象物質（O<sub>3</sub>）を一定時間曝露し、ヒトへの直接的な影響を評価する研究である。一方、実環境中にはO<sub>3</sub>以外の汚染物質も存在していることから、移動式実験室を用い、O<sub>3</sub>が比較的高濃度となる時期や時間帯に人志願者を環境大気に曝露し、ろ過空気曝露や単独のO<sub>3</sub>曝露との反応の違いを調査した研究がある。

環境大気への曝露が呼吸器に及ぼす影響を調査した研究としては、Linn *et al.* (1980)、Avol *et al.* (1983)、Avol *et al.* (1985b)、Avol *et al.* (1984)、Avol *et al.* (1987)、Bergamaschi *et al.* (2001)があり、血液中白血球数との関連を調べた研究としては Steenhof *et al.* (2014)がある（表 36）。

Linn *et al.* (1980)、Avol *et al.* (1983)、Avol *et al.* (1984)、Avol *et al.* (1985b)、Avol *et al.* (1984)、Avol *et al.* (1987)の研究は、1978年～1984年に米国カリフォルニア州ロサンゼルスにて、光化学スモッグが多く発生する夏期（6月～10月）のオキシダント濃度のピークが予測される平日昼間（12～15時頃）に実施された研究である。これら研究では、移動式実験室を用い、同地域の住民を被験者とし、1時間又は2時間、連続運動又は間欠運動条件下でろ過空気又は環境大気に曝露し、呼吸機能や症状への影響を調査した。Avol *et al.* (1984)は成人した健康者、Linn *et al.* (1980)、Avol *et al.* (1983)は成人した健康者及び喘息患者、Avol *et al.* (1985b)は12～15歳をそれぞれ対象としており、環境大気への曝露による呼吸機能への影響がみられたと報告している。これら研究の環境大気曝露時の大気中平均O<sub>3</sub>濃度は、0.144～0.218 ppmであった。一方、8～11歳の小児を対象としたAvol *et al.* (1987)は、環境大気への曝露による呼吸機能への影響はみられなかったと報告しており、曝露時の環境大気中の平均O<sub>3</sub>濃度は0.113 ppmであった。

また、Avol *et al.* (1984)は、環境大気（平均O<sub>3</sub>濃度0.15 ppm）と0.16 ppm O<sub>3</sub>曝露を実施しており、環境大気（平均O<sub>3</sub>濃度0.15 ppm）と0.16 ppm O<sub>3</sub>曝露では呼吸機能（FVC、FEV<sub>1.0</sub>）の低下に差はなく、自覚症状については、環境大気曝露後のスコア上昇は、0.16 ppm O<sub>3</sub>曝露よりも上昇幅が小さい傾向であったと報告している。

米国カリフォルニア州以外の研究としては、Bergamaschi *et al.* (2001)がイタリア、Steenhof *et al.* (2014)がオランダでそれぞれ調査を行っている。Bergamaschi *et al.* (2001)は、O<sub>3</sub>濃度0.080 ppm以上の曝露条件における2時間の自転車走行により、NQOI 野生型とGSTM1欠損型の両方の遺伝子を持つ被験者では呼吸機能（FEV<sub>1</sub>、PEF、MEF<sub>50</sub>、MEF<sub>75</sub>）の低下と血清中CC16濃度の上昇がみられたが、その他のハプロタイプを持つ被験者では呼吸機能の変化はみられず、血清中CC16濃度の上昇のみがみられたと報告している。Steenhof *et al.* (2014)は、オランダの5地点（連続交通量の多い場所、信号の多い場所、地下駅、農場、都市、O<sub>3</sub>の幾何平均値0.001～0.0183 ppm）で1日5時間14日間隔で3～7回の環境大気曝露（運動20分、休憩40分の間欠運動）を行った結果、曝露終了2時間後、翌朝（曝露終了18時間後）の血球数（総白血球、好中球、単球）は時間依存的に増加し、リンパ球と好酸球は減少がみられた。しかし、これらの減少はNO<sub>2</sub>との間には独立した影響が観察されたが、O<sub>3</sub>曝露との間には関連はみられなかったと報告している。

表 36 環境大気への曝露による影響を調査した研究

研究	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	環境大気中濃度、曝露時間、運動の概要、 分時換気量又は運動負荷量	環境大気への曝露に関する主な結果
米国カリフォルニア州ロサンゼルス				
Linn <i>et al.</i> (1980)	健康者 非喫煙者、喫煙者、 過去喫煙者  喘息患者 非喫煙者、喫煙者、 過去喫煙者	平均 29 歳 男性 14 人、 女性 20 人  平均 32 歳 男性 12 人、 女性 18 人	1978 年 7～10 月初旬 (12:00 頃開始) 平均 O <sub>3</sub> 濃度 0.218 ppm その他大気汚染物質：平均 TSP 濃度 182 μg/m <sup>3</sup> 、平均 NO <sub>2</sub> 濃度 0.069 ppm、平均 SO <sub>2</sub> 濃度 0.012 ppm  2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 安静時の 2 倍の分時換気量 ろ過空気あり	被験者全体では、全ての努力肺活量測定値 (FVC、FEV <sub>1</sub> 、FEV <sub>1</sub> /FVC、 PEFR、Vmax <sub>50</sub> 、Vmax <sub>25</sub> ) と TLC が環境大気曝露により、ろ過空気曝 露と比べて低下したが、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。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 FEV <sub>1</sub> 、Vmax <sub>25</sub> に おいて O <sub>3</sub> 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増加を示し た一方、喘息患者群では環境大気曝露とろ過空気曝露の間でスコアの 差はなかった。 追加実験として環境大気曝露による FEV <sub>1</sub> または FVC の低下がろ過空 気曝露よりも 200mL 以上大きかった高反応者 9 人 (健康者 4 人、喘 息患者 5 人) に対し、曝露を受けた環境大気と同じ濃度の O <sub>3</sub> をろ過 空気に加えて曝露した結果、FEV <sub>1</sub> 低下幅は環境大気曝露と比べ減少 したが、症状スコアは環境大気曝露と差はなかった。
Avol <i>et al.</i> (1983)	1980 年 健康者 (喘息や軽 度呼吸器系疾患の 病歴 7 人) 喫煙者、非喫煙者  1981 年 健康者 喫煙者、非喫煙者  喘息患者 喫煙者、非喫煙者	1980 年 平均 30 歳 男女 60 人 (女 性 25%)  1981 年 平均 29 歳 男女 48 人 (女 性 44%)  平均 27 歳 男女 50 人 (女 性 40%)	1980 年 6～10 月 (13～15 時) 平均 O <sub>3</sub> 濃度 0.165 ppm その他大気汚染物質：平均 TSP 濃度 227 μg/m <sup>3</sup> 、平均 NO <sub>2</sub> 濃度 0.05 ppm、平均 SO <sub>2</sub> 濃度 0.009 ppm  1981 年 6～10 月 (13～15 時) 平均 O <sub>3</sub> 濃度 0.156 ppm その他大気汚染物質：平均 TSP 濃度 166 μg/m <sup>3</sup> 、平均 NO <sub>2</sub> 濃度 0.062 ppm、平均 SO <sub>2</sub> 濃度 0.005 ppm  1 時間 連続運動 平均 42 L/min (1980 年)	1980 年の調査では、FVC、FEV <sub>1</sub> は環境大気曝露中約 3% の機能低下と なり、ろ過空気と比較して大きく変化した。また、1 時間の回復期間 後も曝露前の水準まで戻らなかった。環境大気曝露に対する個々の FEV <sub>1</sub> の反応と O <sub>3</sub> との量反応関係が示唆された。全肺気量 (TLC) は 環境大気曝露中に低下し、単一呼気曲線の第Ⅲ相の傾き (∠N <sub>2</sub> ) は上 昇した。自覚症状スコアについては、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、ろ過空気と比較して環境大気で大きかつ たが、曝露終了 1 時間後には差はなくなった。 一方、1981 年の調査では、健康者群では環境大気曝露による呼吸機能 変化はみられなかった。喘息患者群では環境大気曝露による FEV <sub>1</sub> と FVC の 50% の最大流量 (Vmax <sub>50</sub> ) の変化がみられ、喘息患者群での 曝露後の機能低下は、環境大気曝露終了 3 時間後も低いままであった。 呼吸機能と O <sub>3</sub> との量反応関係の示唆はなかった。自覚症状スコアに ついては、健康者群で環境大気曝露終了 1 時間後のスコアはろ過空気 と環境大気で差があった。喘息患者群では総スコア変化に差はみられ



研究	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	環境大気中濃度、曝露時間、運動の概要、 分時換気量又は運動負荷量	環境大気への曝露に関する主な結果
			平均 38 L/min (1981 年) ろ過空気あり	なかった。
Avol <i>et al.</i> (1984)	自転車競技者 (軽 度喘息の病歴 2 人) 喫煙者 3 人 過去喫煙者 6 人 非喫煙者 41 人	平均 26.4 歳 男性 42 人、 女性 8 人	1982 年 7~9 月 (13:00~14:30) 平均 O <sub>3</sub> 濃度 0.15 ppm その他大気汚染物質: 平均 TSP 濃度 295 µg/m <sup>3</sup> 、平均 NO <sub>2</sub> 濃度 0.040 ppm、平均 SO <sub>2</sub> 濃度 0.006 ppm  60 分 連続運動 ろ過空気あり 0.08、0.16、0.24、0.32 ppm O <sub>3</sub> 曝露も実施 平均 57 L/min	呼吸機能 (FVC、FEV <sub>1.0</sub> ) の平均値の曝露前後の変化は、ろ過空気、 0.08 ppm O <sub>3</sub> 曝露ではほとんどなく、環境大気、0.16 ppm O <sub>3</sub> 曝露では 軽度ではあるが低下が生じ、0.24、0.32 ppm O <sub>3</sub> 曝露ではさらに大きな 低下が濃度依存的に生じた。環境大気と 0.16 ppm O <sub>3</sub> 曝露では呼吸機 能低下に差はなく、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。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 呼吸機能と同様の反応であったが、環境大気曝露後のスコア上昇は、 0.16 ppm O <sub>3</sub> 曝露よりも上昇幅が小さい傾向であった。
Avol, <i>et al.</i> (1985b)	健康者 非喫煙者	12~15 歳 男性 46 人、 女性 13 人 (アレルギー 一男性 11 人、 女性 4 人 小児喘息男 性 2 人)	1983 年 6~9 月初旬 (午後早い時間) 平均 O <sub>3</sub> 濃度 0.144 ppm その他大気汚染物質: 平均 TSP 濃度 152 µg/m <sup>3</sup> 、平均 NO <sub>2</sub> 濃度 0.055 ppm、平均 SO <sub>2</sub> 濃度 0.006 ppm  1 時間 連続運動 平均 32.8 L/min (ろ過空気) 平均 31.2 L/min (環境大気) ろ過空気あり	呼吸機能については、FEV <sub>1</sub> 、FEV <sub>0.75</sub> 、FVC、最大呼気流量 (PEFR) が ろ過空気と比較して環境大気曝露後の機能低下を示した。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 <sub>1</sub> の反応を線形回帰分析 した結果、環境大気中の O <sub>3</sub> 濃度と負の相関があり (r=-0.37)、環境大 気曝露中の機能低下は、より O <sub>3</sub> 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の変化はろ過空気曝露と環境大気 曝露の間で差はなかった。
Avol <i>et al.</i> (1987)	健康者 喫煙状況記載なし	8~11 歳 男性 33 人、 女性 33 人	1984 年 6~9 月 (午後早い時間) 平均 O <sub>3</sub> 濃度 0.113 ppm その他大気汚染物質: 平均 TSP 濃度 188 µg/m <sup>3</sup> 、平均 NO <sub>2</sub> 濃度 0.040 ppm、平均 SO <sub>2</sub> 濃度 0.003 ppm  1 時間 連続運動 平均 22.7 L/min (ろ過空気)	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 <sub>1</sub> 、 FEF <sub>75%</sub> 、PEFR) に有害反応は示されず、性別間の差も示されなかった。 症状についても、環境大気曝露とろ過空気曝露では平均スコアに差は 無かった。個々の曝露による O <sub>3</sub> 吸入用量 (O <sub>3</sub> 濃度×換気量×曝露分数 /被験者体重) に対する FEV <sub>1</sub> 変化の回帰分析では、O <sub>3</sub> 吸入用量の増加 に伴い低下傾向を示した。

研究	被験者特性 喫煙歴	被験者年齢 性別・人数	環境大気中濃度、曝露時間、運動の概要、 分時換気量又は運動負荷量	環境大気への曝露に関する主な結果
			平均 22.1 L/min (環境大気) ろ過空気あり	
欧州				
Bergamaschi <i>et al.</i> (2001)	健康者 非喫煙者	平均 28.5 歳 男性 9 人、女 性 15 人	イタリア エミリア＝ロマーニャ州 平均 O <sub>3</sub> 濃度 0.032～0.103 ppm 大気中 O <sub>3</sub> 濃度が 0.080 ppm 以上の時 大気中 O <sub>3</sub> 濃度が 0.080 ppm 未満の時  2 時間 自転車走行	O <sub>3</sub> 濃度 0.080 ppm 以上の曝露条件における自転車走行により、 <i>NQO1</i> 野生型と <i>GSTM1</i> 欠損型の両方の遺伝子を持つ被験者群では呼吸機能 (FEV <sub>1</sub> 、PEF、MEF <sub>50</sub> 、MEF <sub>75</sub> ) の低下と血清中クララ細胞タンパク質 16 (CC16) 濃度の上昇の両方がみられたが、その他のハプロタイプを持つ被験者では呼吸機能の変化はみられず、血清中 CC16 濃度の上昇のみがみられた。また、 <i>NQO1</i> 野生型と <i>GSTM1</i> 欠損型の両方の遺伝子を持つ被験者群は O <sub>3</sub> 濃度 0.080 ppm 以上での走行後の末梢血白血球の 8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン (8-OHdG) の増加がその他のハプロタイプを持つ被験者よりも大きかった。
Steenhof <i>et al.</i> (2014)	健康者 非喫煙者 (過去喫 煙者 3 人)	19～26 歳 男性 10 人、 女性 21 人	オランダ 5 地点 (連続交通量の多い場所、 信号の多い場所、地下駅、農場、都市) 2009 年 3～11 月 (09:00～09:30 頃開始) 幾何平均 O <sub>3</sub> 濃度 (最小値～最大値) 地下駅：0.001 ppm (0～0.006 ppm) 他の屋外地点：0.0183 ppm (0.0058～ 0.032 ppm) その他大気汚染物質の幾何平均濃度 (最 小値～最大値)： 粒子数濃度 23.0 (7.0～74.7) 10 <sup>3</sup> /cm <sup>3</sup> 、 PM <sub>10</sub> 76 (18～450) μg/m <sup>3</sup> 、PM <sub>2.5</sub> 39 (8 ～167) μg/m <sup>3</sup> 、NO <sub>2</sub> 0.020 (0.009～0.034) ppm  5 時間 間欠運動 (運動 20 分、休憩 40 分) 20 L/min/m <sup>2</sup>	O <sub>3</sub> 曝露と曝露終了 2 時間後、翌朝 (曝露終了 18 時間後) の血球数 (総 白血球、好中球、単球、リンパ球、好酸球) との間に関連はみられな かった。

1  
2