

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

## 目次

1.	人志願者実験概要 .....	2
2.	オゾンの短期曝露による呼吸器影響について人志願者実験において調査されている影響評価指標 ..	3
3.	呼吸機能、呼吸器症状に関する知見の整理結果.....	3
3.1.	安静条件下での 2 時間以下の曝露 .....	4
3.2.	激しい運動条件下での 2 時間以下の曝露.....	7
3.3.	間欠運動条件下での 6～8 時間の曝露.....	16
3.4.	呼吸機能、呼吸器症状に影響を与える因子.....	29
3.4.1.	年齢 .....	29
3.4.2.	喫煙 .....	30
3.4.3.	喘息患者への影響 .....	30
4.	気道反応性に関する知見の整理結果 .....	45
4.1.	健康者への影響 .....	45
4.2.	喘息患者への影響 .....	45
4.3.	抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響.....	45
5.	炎症反応・肺の生体防御反応への影響に関する知見の整理結果.....	50
5.1.	呼気一酸化窒素への影響 .....	50
6.	その他 .....	54
6.1.	反復曝露の影響 .....	54
6.1.1.	呼吸機能への反復曝露の影響 .....	54
6.1.2.	気道反応性への反復曝露の影響.....	60
6.1.3.	炎症への反復曝露の影響 .....	60
6.2.	気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係.....	61
6.3.	炎症反応と呼吸機能反応の関係 .....	61
6.4.	複合曝露 .....	61
6.4.1.	PAN との複合曝露.....	62
6.4.2.	NO <sub>2</sub> との複合曝露.....	62

35 1. 人志願者実験概要

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

39 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、様々な特性を持つ被験者群を対  
 40 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> の吸入曝露による影響の大きさは、①O<sub>3</sub>  
 41 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 O<sub>3</sub> 吸入量に依存する。

42 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）と曝露期間中に濃度を  
 43 上昇・下降させる三角波曝露（triangular）の 2 種類の曝露パターンがある。実環境中において O<sub>3</sub> 濃度は  
 44 一定ではなく、日中に上昇することが知られていることから、三角波曝露は、この濃度変動を模し、日中  
 45 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われるものである。

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

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

55 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> の健康影響評価にお  
 56 いて重要であることが明らかとなってきた。したがって、こうした被験者特性に関する情報の記載がな  
 57 い知見については、結果の解釈に注意を要する。

58  
 59 表 1 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

運動条件のカテゴリー <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

60 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。

61 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、女性は約 1.7 m<sup>2</sup>、  
 62 男性は約 2.0 m<sup>2</sup>であった。

63 n.a. データ無し

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

65

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

67 第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会（令和4年5月17日開催）において示した収集・整理  
 68 方法に基づいて収集・整理した科学的知見のうち、人志願者実験分野においては、短期のオゾン曝露によ  
 69 る呼吸器への影響について、呼吸機能、呼吸器症状、気道反応性、炎症、肺損傷、酸化ストレス、生体防  
 70 御反応等についての知見が得られている。得られた知見において評価している影響の指標ごとに、知見  
 71 数を示す。曝露の指標としては、曝露時間、曝露濃度、分時換気量の組み合わせで表される。影響の指標  
 72 としては、スパイロメーターを用いて測定される FEV<sub>1</sub>、FVC 等の呼吸機能の変化、咳等の自覚症状の変  
 73 化、一定の気道収縮の誘発に必要なメサコリン濃度等の指標の変化、BALF 中好中球数等の炎症性指標の  
 74 変化などが主である。呼吸機能や症状に関する知見の数が最も多く 263 報、次いで炎症等に関する知見  
 75 が 135 報得られた。

76

77 表 2 オゾンの短期曝露による呼吸器影響に係る人志願者実験知見における主な影響の指標と知見数

影響	呼吸機能	呼吸器症状	気道反応性	炎症、肺損傷、酸化ストレス、生体防御反応等
曝露	曝露時間（数時間の単回または反復曝露）×曝露濃度×分時換気量（安静、運動）の組み合わせ			
影響の指標	FEV <sub>1</sub> 、FVC 等の各種指標の曝露前後のレベルや変化率ないし清浄空気曝露時からの変化量等	自覚症状を訴える被験者数やスコア等	一定の気道収縮の誘発に必要なメサコリン濃度等の指標のレベルないし清浄空気曝露時からの変化量等	BALF 中好中球数等の各種指標のレベルないし清浄空気曝露時からの変化量等
知見数	263 報		50 報	135 報

78

79 以下、第2回光化学オキシダント健康影響評価検討会において「光化学オキシダントの健康リスクに  
 80 関する定量評価について（案）」に示した考え方にに基づき抽出した信頼できる科学的知見の内容を、影響  
 81 評価指標ごとにとりまとめた。

82

83 3. 呼吸機能、呼吸器症状に関する知見の整理結果

84 呼吸機能について、主に用いられている指標は、FEV<sub>1</sub>、FVC 等であり、その曝露前後のレベルや変化  
 85 率、清浄空気曝露時からの変化量等が用いられる。呼吸器症状については、深吸気時の痛みや咳等の自覚  
 86 症状を訴える被験者の数や、各研究者が独自に設定した評価方法に基づくスコアについて、清浄空気曝  
 87 露時との比較が行われている。

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

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

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

96 なお、O<sub>3</sub> 曝露により生じた呼吸機能の変化及び呼吸器症状の持続時間について調査した研究 (Folinsbee  
 97 and Hazucha (1989)、Schelegle *et al.* (1991)、Folinsbee and Hazucha (2000)等) からは、O<sub>3</sub> 曝露の影響は曝露  
 98 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。

99 分時換気量が少ない安静条件下で 2 時間の曝露を行った研究 (3.1 参照)、分時換気量の大きい激しい  
 100 運動条件下で 1 時間又は 2 時間の曝露を行った研究 (3.2 参照)、そして、間欠運動条件下で 6.6 時間の曝  
 101 露を行った研究 (3.3 参照) については、曝露前後の FEV<sub>1</sub> 又は FVC の変化率を図表に整理した。曝露前  
 102 後の FEV<sub>1</sub> 変化率は、次の方法で計算される。

103 
$$\Delta\% \text{ろ過空気} = (\text{ろ過空気曝露後 FEV}_1 - \text{ろ過空気曝露前 FEV}_1) / \text{ろ過空気曝露前 FEV}_1 \times 100$$

104 
$$\Delta\% \text{O}_3 = (\text{O}_3 \text{ 曝露後 FEV}_1 - \text{O}_3 \text{ 曝露前 FEV}_1) / \text{O}_3 \text{ 曝露前 FEV}_1 \times 100$$

105 FVC の変化率の計算も同様である。曝露前後の FEV<sub>1</sub> 又は FVC の変化率を取りまとめた表 (表 3、表  
 106 4、表 6、表 8、表 9) では、被験者ごとに計算した変化率の被験者群平均値とその標準偏差もしくは標  
 107 準誤差の記載が文献中にある場合にはその値を記載し、図 (図 1~図 7) には被験者群平均値と標準偏差  
 108 又は標準誤差から求めた 95%信頼区間を示した。文献中に変化率の記載がなく、曝露前及び曝露後の FEV<sub>1</sub>  
 109 又は FVC の被験者群の平均値がある場合には、その平均値から被験者群の変化率を計算し、参考値とし  
 110 て扱い、表中には\*で示した。この際、曝露前及び曝露後の FEV<sub>1</sub> 又は FVC の被験者群の平均値に標準偏  
 111 差もしくは標準誤差がある場合には、参考資料 3 に示す方法により FEV<sub>1</sub> 変化率又は FVC 変化率の 95%  
 112 信頼区間を求め、参考として求めた変化率と合わせて図に点線で示した。なお、この点線で示した 95%  
 113 信頼区間については、測定前後の相関を考慮しない近似式に基づく区間となっており留意が必要である。

114

115 3.1. 安静条件下での 2 時間以下の曝露

116 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、最も調査されている指標は FEV<sub>1</sub>  
 117 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比較可能な研究を表 3、図 1  
 118 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> 曝露前後の FEV<sub>1</sub> の低下幅が増加する傾向  
 119 がみられた。

120

121 表 3 健康な被験者を安静条件下で 2 時間 O<sub>3</sub> に曝露し、FEV<sub>1</sub> への影響を調査した研究における FEV<sub>1</sub>

122 変化率又は FEV<sub>1</sub> 変化量 (曝露濃度順)

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	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%	—
Horvath <i>et al.</i>	21~22 歳	2	0	4.421	4.465	+1.00%*	—	—

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	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
(1979)	男性 8 人 健康状態、喫煙状況記載なし		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 ± 0.25 (SE)	—	—	+0.07 L
			0.37	—	3.73 ± 0.27 (SE)	—	—	—
			0	—	3.44 ± 0.36 (SE)	—	—	+0.05 L
			0.5	—	3.49 ± 0.43 (SE)	—	—	—
			0	—	3.53 ± 0.40 (SE)	—	—	-0.32 L
			0.75	—	3.21 ± 0.39 (SE)	—	—	—

\*曝露前及び曝露後の被験者群の FEV<sub>1</sub> 平均値から求めた参考値

123

124

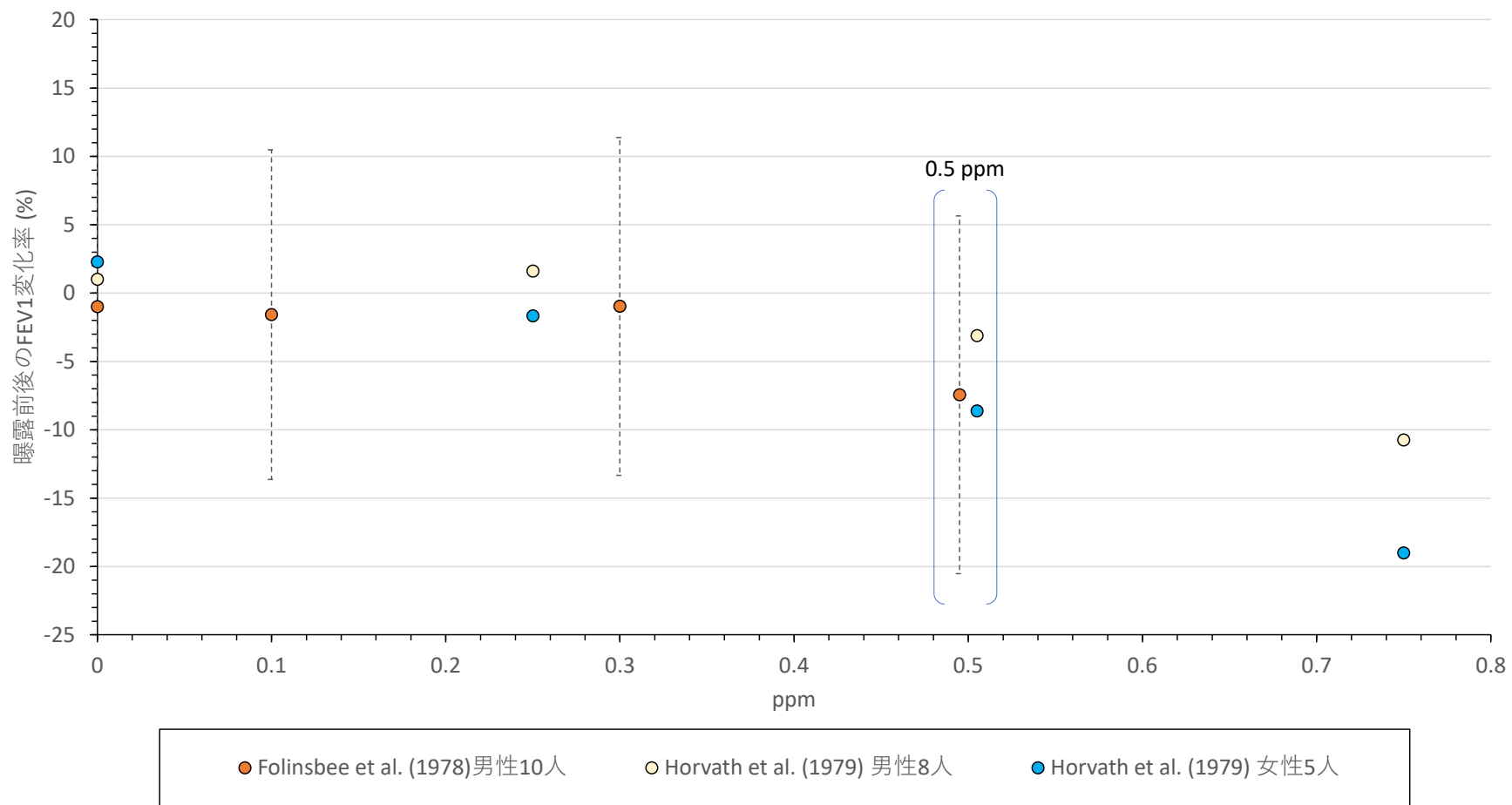


図 1 健康な被験者を安静条件下で 2 時間 O<sub>3</sub> に曝露し、FEV<sub>1</sub> への影響を調査した研究における FEV<sub>1</sub> 変化率

[ ]で囲われたプロットは、同じ曝露濃度での結果であり、プロットが重ならないようずらして示している。FEV<sub>1</sub> 変化率は各実験での平均値であり、95%信頼区間をエラーバーで示している。点線で示した 95%信頼区間は測定前後の相関を考慮しない近似式に基づき計算した区間である。エラーバーなしのプロットは文献に標準偏差や標準誤差の記載がなく 95%信頼区間が計算できなかったものである。各研究の具体的な実験条件に関しては表 3 又は抄録集を参照。

131

132 3.2. 激しい運動条件下での2時間以下の曝露

133 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>曝露前後でのFEV<sub>1</sub>  
 134 の変化率が比較可能な研究を表4、図2、図3、FEV<sub>1</sub>の変化量が比較可能な研究を表5に示した。また、  
 135 FVCについても同様に表6、図4、図5と表7に示した。これら研究においては、曝露濃度の増加に伴  
 136 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。

137 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 (1983)、Avol  
 138 *et al.* (1984)、Folinsbee *et al.* (1984)、Gibbons and Adams (1984)、Gong *et al.* (1986)がある。Gong *et al.* (1986)は  
 139 0.12 ppm 及び0.20 ppm、Gibbons and Adams (1984)は0.15 ppm 及び0.30 ppm、Adams and Schelegle (1983)  
 140 は0.20 ppm 及び0.35 ppm、Folinsbee *et al.* (1984)は0.21 ppm のO<sub>3</sub>曝露を行った結果、呼吸機能の低下や  
 141 呼吸器症状がみられたと報告している。

142 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)、McDonnell *et al.*  
 143 (1983)、Kulle *et al.* (1985)、Linn *et al.* (1986)がある。Linn *et al.* (1986)は0.08~0.14 ppm のO<sub>3</sub>曝露では呼吸  
 144 機能や呼吸器症状に影響はみられなかったと報告しており、Folinsbee *et al.* (1978)は0.1 ppm のO<sub>3</sub>曝露で  
 145 は、呼吸機能への影響はみられなかったと報告している。McDonnell *et al.* (1983)は、0.12 ppm 及び0.18  
 146 ppm のO<sub>3</sub>曝露により、わずかであ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  
 147 告している。また、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  
 148 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た。

149

150 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>変化率

151

(曝露時間、曝露濃度順)

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	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 %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)	+4.1%	—
			0.12	4.58 ± 0.54 (SD)	4.32 ± 0.64 (SD)	-5.6%	-9.7%
			0.20	4.40 ± 0.58 (SD)	3.45 ± 0.86 (SD)	-21.6%	-25.7%
Gibbons and Adams (1984)	平均 22.9 ± 2.5 歳 女性 10 人 非喫煙者 有酸素トレーニングプログラムに参加	1時間 連続運動 55 L/min 室温 24°C	0	3.215 ± 0.41 (SD)	3.233 ± 0.43 (SD)	+0.56%*	—
			0.15	3.239 ± 0.40 (SD)	3.093 ± 0.51 (SD)	-4.51%*	-5.07%
			0.30	3.203 ± 0.36 (SD)	2.674 ± 0.70 (SD)	-16.52%*	-17.08%
Gibbons and Adams (1984)	平均 22.9 ± 2.5 歳 女性 10 人** 非喫煙者 有酸素トレーニングプログラムに参加	1時間 連続運動 55 L/min 室温 35°C	0	3.19 ± 0.32 (SD)	3.234 ± 0.39 (SD)	+1.38%*	—
			0.15	3.195 ± 0.39 (SD)	3.115 ± 0.50 (SD)	-2.50%*	-3.88%
			0.30	3.259 ± 0.33 (SD)	2.582 ± 0.95 (SD)	-20.77%*	-22.15%
Folinsbee <i>et al.</i> (1984)	18~27歳 男性6人、女性1人	1時間 連続運動 男性 89	0	4.83 ± 0.46 (SD)	4.92 ± 0.51 (SD)	+1.86%*	—
			0.21	4.87 ± 0.52 (SD)	4.15 ± 0.52 (SD)	-14.78%*	-16.64%

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	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% 過空気又は Δ%O <sub>3</sub> )	Δ %O <sub>3</sub> - Δ % 過空気
	非喫煙者 自転車競技者又は訓練された被験者	L/min、女性 72 L/min					
Linn <i>et al.</i> (1986)	18~33 歳 男性 24 人 非喫煙者	2 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 平均 68 L/min 35 L/min/m <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%*	-3.28%
Kulle <i>et al.</i> (1985)	平均 25.3 歳 男性 20 人 非喫煙者	2 時間 間欠運動 (運動 14 分、休憩 16 分) 平均 67.8 L/min	0	4.58 ± 0.65 (SD)	4.64 ± 0.62 (SD)	+1.31%*	—
			0.10	4.58 ± 0.58 (SD)	4.63 ± 0.60 (SD)	+1.09%*	-0.22%
			0.15	4.58 ± 0.61 (SD)	4.55 ± 0.58 (SD)	-0.66%*	-1.97%
			0.20	4.61 ± 0.63 (SD)	4.46 ± 0.63 (SD)	-3.25%*	-4.56%
			0.25	4.62 ± 0.60 (SD)	4.31 ± 0.63 (SD)	-6.71%*	-8.02%
Folinsbee <i>et al.</i> (1978)	21~26 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)	19~26 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%

152 \*曝露前及び曝露後の被験者群の FEV<sub>1</sub> 平均値から求めた参考値

153 \*\*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

154

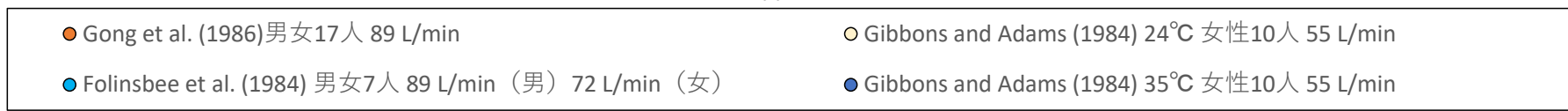
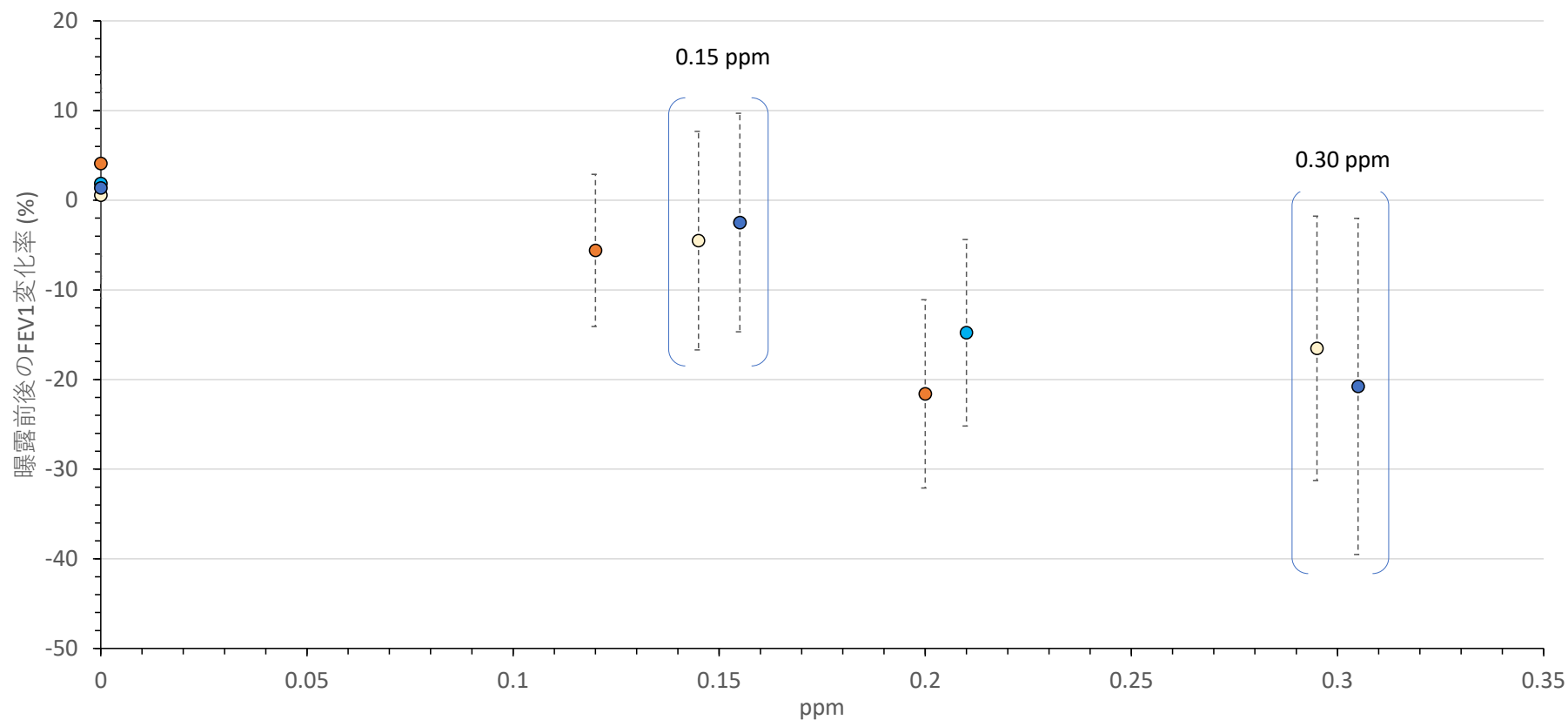
155

156



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 FEV<sub>1</sub> 変化量  
(曝露時間、曝露濃度順)

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	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 軽症喘息の病歴 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



161  
162  
163  
164  
165  
166

図 2 健康な被験者を激しい運動条件下で1時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FEV<sub>1</sub> 変化率

[ ]で囲われたプロットは、同じ曝露濃度での結果であり、プロットが重ならないようずらして示している。

FEV<sub>1</sub> 変化率は各実験での平均値であり、95%信頼区間をエラーバーで示している。点線で示した 95%信頼区間は測定前後の相関を考慮しない近似式に基づき計算した区間である。各研究の具体的な実験条件に関しては表 4 又は抄録集を参照。

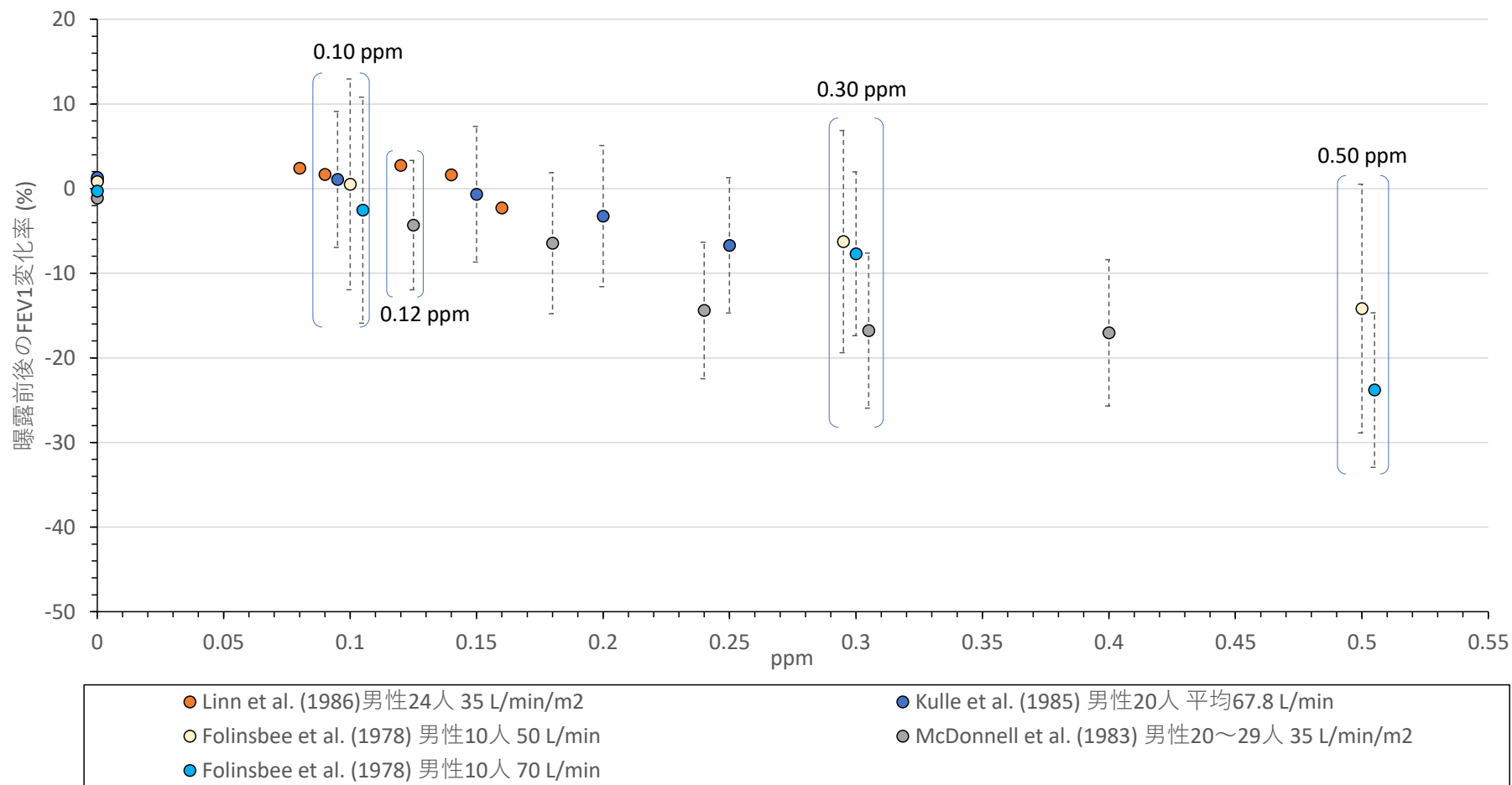


図 3 健康な被験者を激しい間欠運動条件下で 2 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FEV<sub>1</sub> 変化率

[ ]で囲われたプロットは、同じ曝露濃度での結果であり、プロットが重ならないようずらして示している。

FEV<sub>1</sub> 変化率は各実験での平均値であり、95%信頼区間をエラーバーで示している。点線で示した 95%信頼区間は測定前後の相関を考慮しない近似式に基づき計算した区間である。エラーバーなしのプロットは文献に標準偏差や標準誤差の記載がなく 95%信頼区間が計算できなかったものである。

各研究の具体的な実験条件に関しては表 4 又は抄録集を参照。

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 変化率

(曝露時間、曝露濃度順)

文献	被験者の年齢、 性別、人数、特性	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)	2.1%	—
			0.12	5.83±0.89 (SD)	5.39±0.96 (SD)	-7.6%	-9.7%
			0.20	5.66±0.86 (SD)	4.58±1.09 (SD)	-19.1%	-21.2%
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) 平均 67.8 L/min	0	5.39±0.77 (SD)	5.36±0.74 (SD)	-0.56%*	—
			0.10	5.39±0.70 (SD)	5.37±0.72 (SD)	-0.37%*	0.19%
			0.15	5.41±0.72 (SD)	5.34±0.70 (SD)	-1.29%*	-0.73%
			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)	21~26 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</i>	19~26 歳	2 時間	0	5.968±0.532 (SD)	5.876±0.583 (SD)	-1.54%*	—

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	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
al. (1978)	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)	間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 70 L/min	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 et al. (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%

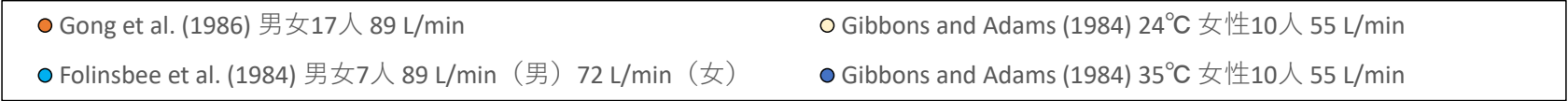
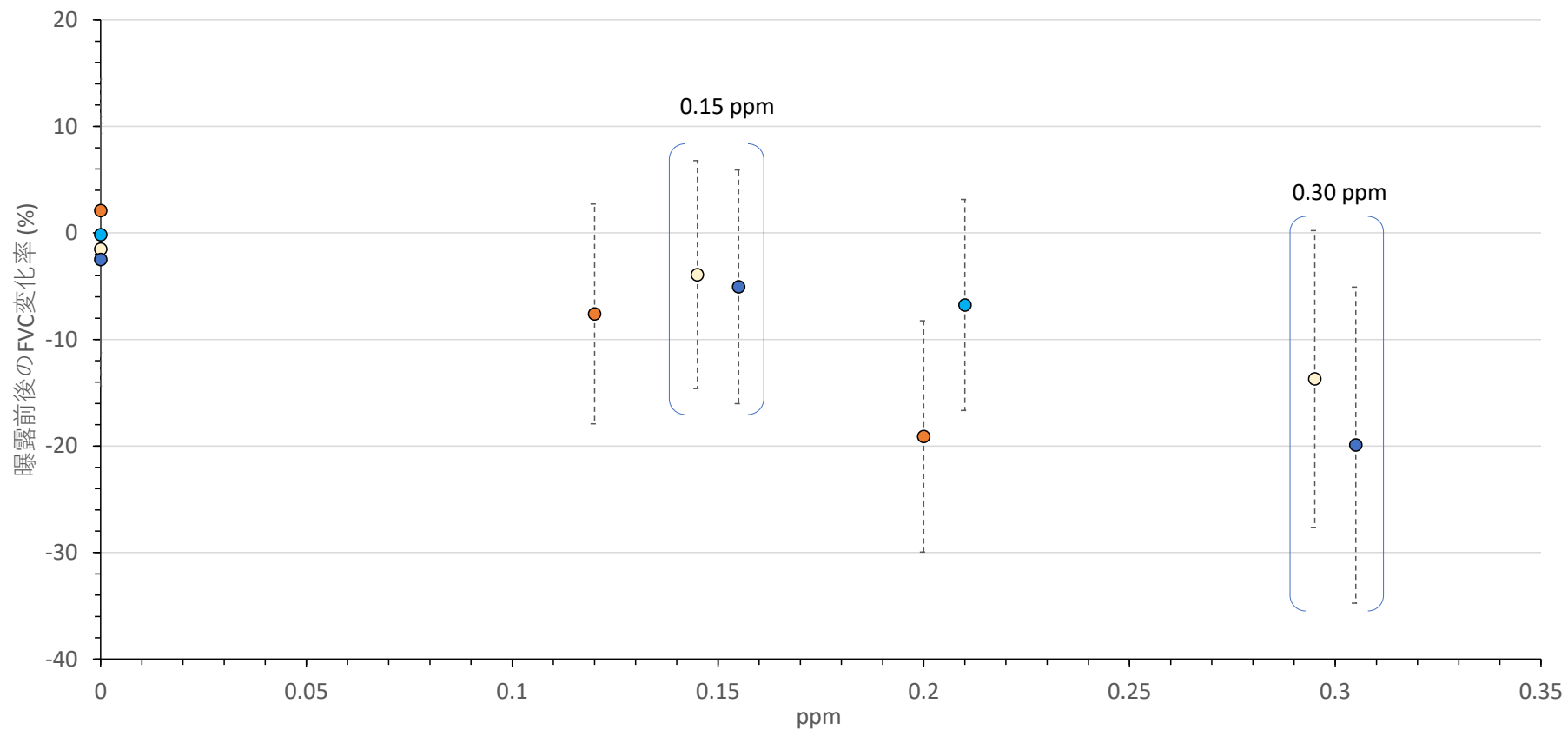
176 \*曝露前及び曝露後の被験者群の FVC 平均値から求めた参考値

177 \*\*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  
178 たが、中止時点までのデータは解析に含めた

180 表 7 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  
181 (曝露時間、曝露濃度順)

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	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 変化量からろ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	-0.32
			0.35	-1.13	-1.02
		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	-0.01	—
			0.20	-0.58	-0.57
			0.35	-1.02	-1.01
Avol et al. (1984)	平均 26.4 歳 男性 42 人、女性 8 人 軽症喘息の病歴 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
			0.15(環境大気)	-0.177±0.404 (SD)	-0.199
			0.16	-0.244±0.364 (SD)	-0.266
			0.24	-0.727±0.692 (SD)	-0.749
			0.32	-1.048±0.806 (SD)	-1.070

182



183  
184  
185  
186  
187

図 4 健康な被験者を激しい運動条件下で1時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FVC 変化率

[ ]で囲われたプロットは、同じ曝露濃度での結果であり、プロットが重ならないようずらして示している。FVC 変化率は各実験での平均値であり、95%信頼区間をエラーバーで示している。点線で示した 95%信頼区間は測定前後の相関を考慮しない近似式に基づき計算した区間である。各研究の具体的な実験条件に関しては表 6 又は抄録集を参照。

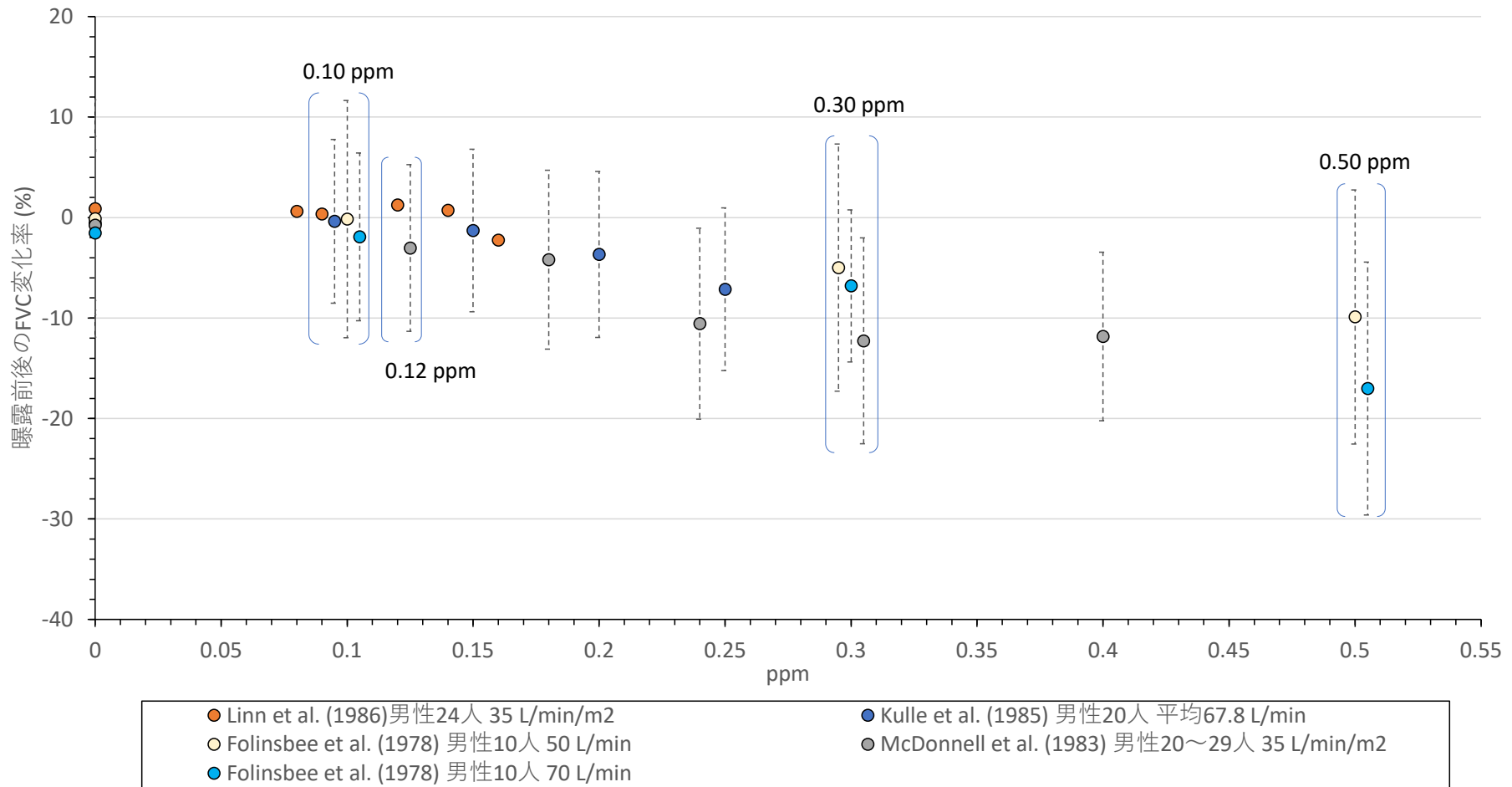


図 5 健康な被験者を激しい間欠運動条件下で 2 時間 O<sub>3</sub> に曝露した研究における FVC 変化率

[ ]で囲われたプロットは、同じ曝露濃度での結果であり、プロットが重ならないようずらして示している。FVC 変化率は各実験での平均値であり、95%信頼区間をエラーバーで示している。点線で示した 95%信頼区間は測定前後の相関を考慮しない近似式に基づき計算した区間である。エラーバーなしのプロットは文献に標準偏差や標準誤差の記載がなく 95%信頼区間が計算できなかったものである。各研究の具体的な実験条件に関しては表 6 又は抄録集を参照。

194

195 3.3. 間欠運動条件下での6～8時間の曝露

196 健康な成人を対象に、O<sub>3</sub>の呼吸機能及び呼吸器症状への影響を調査した人志願者実験としては、1日  
197 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  
198 研究についてまとめる。

199 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  
200 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、  
201 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  
202 が挟まれる<sup>1</sup>。この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8、図6、FVCの  
203 変化率を表9、図7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  
204 の変化率を表10に整理した。これら研究においては、曝露濃度の増加に伴いO<sub>3</sub>曝露前後のFEV<sub>1</sub>及び  
205 FVCの低下幅が増加する傾向がみられた。

206 6.6時間の実験プロトコルを採用し、定常濃度曝露を行った研究で調査された曝露濃度は0.04～0.12  
207 ppmである。0.04 ppmを定常濃度で6.6時間曝露した研究はAdams (2002)であり、0.06 ppmを定常濃度で  
208 6.6時間曝露した研究は、Kim *et al.* (2011)、Adams (2006a)である。Adams (2002)は、6.6時間の0.04 ppm  
209 定常濃度曝露では呼吸機能や呼吸器症状に影響はみられなかったと報告している。Kim *et al.* (2011)は、  
210 6.6時間の0.06 ppm定常濃度曝露でFEV<sub>1</sub>の低下がみられたと報告しているが、Adams (2006a)は、0.06 ppm  
211 定常濃度曝露では、ろ過空気曝露との差はみられなかったと報告している。なお、Adams (2006a)の結果  
212 について統計手法を変更し、再解析を行ったBrown *et al.* (2008)は低下がみられたと報告している。これ  
213 ら研究の内容を以下に概説する。

214 Adams (2002)は、平均22.4歳の健康な非喫煙者30人(男性15人、女性15人)を対象に、ろ過空気と  
215 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>をフェイスマスクを用い曝露した。  
216 曝露時間は6.6時間であり、体表面積当たりの分時換気量を～20 L/min/m<sup>2</sup>とする間欠運動(運動50分、  
217 休憩10分、昼食休憩35分)を行いながら曝露した。その結果、0.08 ppm、0.12 ppm O<sub>3</sub>曝露では、FVC、  
218 FEV<sub>1</sub>の低下、自覚呼吸器症状(喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み)の重症度をスコア化した総  
219 症状スコアの増加がみられたが、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  
220 O<sub>3</sub>曝露による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>の低下や総症状  
221 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 O<sub>3</sub>曝露による  
222 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>の低下は曝露5時間目、総症状スコアの  
223 増加は曝露6時間目まで差はみられなかったのに対し、0.12 ppm O<sub>3</sub>曝露ではFEV<sub>1</sub>の低下と総症状スコ  
224 アの増加が曝露3時間目から出現したと報告している。

225 Kim *et al.* (2011)は、19～35歳の健康者59人(男性27人、女性32人、過去2年間の喫煙歴なし)を  
226 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20 L/min/m<sup>2</sup>の間欠運動(運

---

<sup>1</sup> 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<sub>3</sub>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。



227 動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分) を行いながら曝露した。その結果、FEV<sub>1</sub> の平均変化量±標準誤差  
228 は、清浄空気曝露群-0.002±0.46%、O<sub>3</sub> 曝露群-1.71±0.50%であり、FVC の平均変化量±標準誤差は、清浄  
229 空気曝露群-2.32±0.41%、O<sub>3</sub> 曝露群-1.13±0.34%であったと報告している。被験者が咳、深吸気時の痛み、  
230 息切れ、咽喉刺激感の重症度について 5 段階で評価し、その点数を合計した症状スコアについては、O<sub>3</sub>  
231 曝露群と清浄空気曝露群との間に差はみられなかったと報告している。

232 Adams (2006a)は、健康な非喫煙者 30 人 (平均 23.5 歳の男性 15 人、平均 22.8 歳の女性 15 人) を対象  
233 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、体表面積当たりの分時換気量を 20  
234 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 分) で曝露した結果、曝露前後の  
235 FEV<sub>1</sub> の減少率を比較すると、0.06 ppm 定常濃度曝露 (平均±SD で-1.51±4.24%) ではろ過空気曝露 (+1.35  
236 ±2.98%) との差はみられなかったが、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  
237 少率は大きかった (-4.72±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  
238 呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) の重症度をスコア化した総症状スコアは、0.06  
239 ppm の定常濃度曝露ではいずれの時点においても増加には至らなかったが、0.08 ppm の定常濃度曝露で  
240 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。

241 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 時間曝露によ  
242 って得られた FEV<sub>1</sub> のデータセットについて Adams (2006a) とは異なる解析方法を用い評価した結果、0.06  
243 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±標準誤差は-2.85±0.78%  
244 であり、0.06 ppm O<sub>3</sub> 曝露はろ過空気曝露に対し軽度ではあるものの FEV<sub>1</sub> を低下させると解釈した。Brown  
245 *et al.* (2008) はまた、被験者 30 人のうち 2 人には 10%を超える FEV<sub>1</sub> の低下がみられたことから、0.06  
246 ppm 濃度の O<sub>3</sub> 曝露による呼吸器系への影響は無視し得ないと報告している。

247 6.6 時間の実験プロトコルを採用し、三角波曝露を行った研究で調査された曝露濃度 (6.6 時間の平均  
248 濃度) は 0.04~0.12 ppm である。平均 0.04 ppm を三角波曝露で 6.6 時間曝露した研究は Adams (2006a) で  
249 あり、0.06 ppm を三角波曝露で 6.6 時間曝露した研究は Schelegle *et al.* (2009) と Adams (2006a) である。  
250 Schelegle *et al.* (2009) は、平均 0.072 ppm、Adams (2006a) は平均 0.080 ppm の曝露で FEV<sub>1</sub> の低下や呼吸器  
251 症状の増加を報告している。これら研究の内容を以下に概説する。

252 Adams (2006a)は、健康な非喫煙者 30 人 (平均 23.5 歳の男性 15 人、平均 22.8 歳の女性 15 人) を対象  
253 として、ろ過空気、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 ppm に変  
254 化)、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 ppm に変化)、0.08 ppm  
255 O<sub>3</sub> 三角波曝露 (1 時間ごとに 0.03、0.07、0.10、0.15、0.08、0.05 ppm に変化) を 6.6 時間、体表面積当た  
256 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 分) で曝露  
257 した。その結果、曝露前後の FEV<sub>1</sub> の減少率を比較すると、0.04 ppm 三角波曝露 (+1.17±2.97%)、0.06 ppm  
258 三角波曝露 (-1.43±5.95%) では 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  
259 ったと報告している。なお、前述のとおり Adams (2006a) は定常濃度での曝露も実施しており、曝露終了  
260 時の 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> の減少率  
261 は、定常濃度曝露 (平均値±SD : -4.72±8.65%) と三角波曝露 (-5.65±8.08%) で差はみられなかったが、  
262 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、定常濃度曝露では 6.6 時間になるまで FEV<sub>1</sub> の低下  
263 は観察されなかったと報告している。呼吸器症状 (喉の違和感、咳、息切れ、深吸気時の痛み) の重症度  
264 をスコア化した総症状スコアについて、0.04 ppm、0.06 ppm の O<sub>3</sub> 曝露では、曝露終了時の総症状スコア

265 は、ろ過空気曝露と差はなかったと報告している。0.08 ppm の O<sub>3</sub> 曝露では、定常濃度曝露では 5.6 時間  
266 目から、三角波曝露では 4.6 時間目から総症状スコアの増加が確認され、さらに 4.6 時間目、5.6 時間目  
267 の 0.08 ppm 三角波曝露の総症状スコアは、同時点の定常濃度曝露よりも有意に大きかったが、6.6 時間  
268 目には三角波曝露と定常濃度曝露の間で総症状スコアに差はなくなったと報告している。

269 Schelegle *et al.* (2009) は、18～25 歳の健康な非喫煙者 31 人（男性 15 人、女性 16 人）を対象に、ろ過  
270 空気あるいは O<sub>3</sub> の三角波曝露を 6.6 時間曝露した。O<sub>3</sub> の平均曝露濃度と濃度変動範囲は 0.063 ppm (0.043  
271 ～0.091 ppm)、0.072 ppm (0.052～0.092 ppm)、0.081 ppm (0.033～0.147 ppm)、0.088 ppm (0.042～0.119  
272 ppm) であり、曝露中は体表面積当たりの分時換気量を 20 L/min/m<sup>2</sup>とした間欠運動（運動 50 分、休憩 10  
273 分、昼食休憩 35 分）を行った。その結果、平均濃度 0.072 ppm の三角波曝露では曝露開始 6.6 時間後に  
274 FEV<sub>1</sub> が低下し、平均濃度 0.081 ppm 以上では曝露開始 4.6 時間後から曝露終了 1 時間後にかけて、ろ過  
275 空気曝露と比べて FEV<sub>1</sub> が濃度依存的に低下したと報告している。呼吸器症状スコア（喉の違和感、咳、  
276 息切れ、深吸気時の痛みの重症度を被験者自身が 0 から 40 のスケールで評価したもの）も平均濃度 0.072  
277 ppm 以上の曝露濃度で上昇がみられたと報告している。一方、平均濃度 0.063 ppm 曝露時の FEV<sub>1</sub> 低下や  
278 呼吸器症状スコアはろ過空気曝露時と比べて差はなかったと報告している。曝露前後の FEV<sub>1</sub> の変化率  
279 （平均値±SE）は、ろ過空気:+0.80±0.90%、0.063 ppm: -2.72±1.48%、0.072 ppm: -5.34±1.42%、0.081 ppm: -  
280 7.02±1.60%、0.088 ppm: -11.42±2.20%であった。

281

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 FEV<sub>1</sub> 変化率 (曝露濃度順)

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	分時換気量	曝露濃度：三角波 曝露は濃度の変動 範囲 (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 歳 (男性)、 平均 22.8 歳 (女性) 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 22.2 歳 (男性)、 平均 22.9 歳 (女性) 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%
			0.081 : 0.033 ~ 0.0147	—	—	-7.02±1.60% (SE)	-7.82%
			0.088 : 0.042 ~ 0.0119	—	—	-11.42±2.20% (SE)	-12.22%

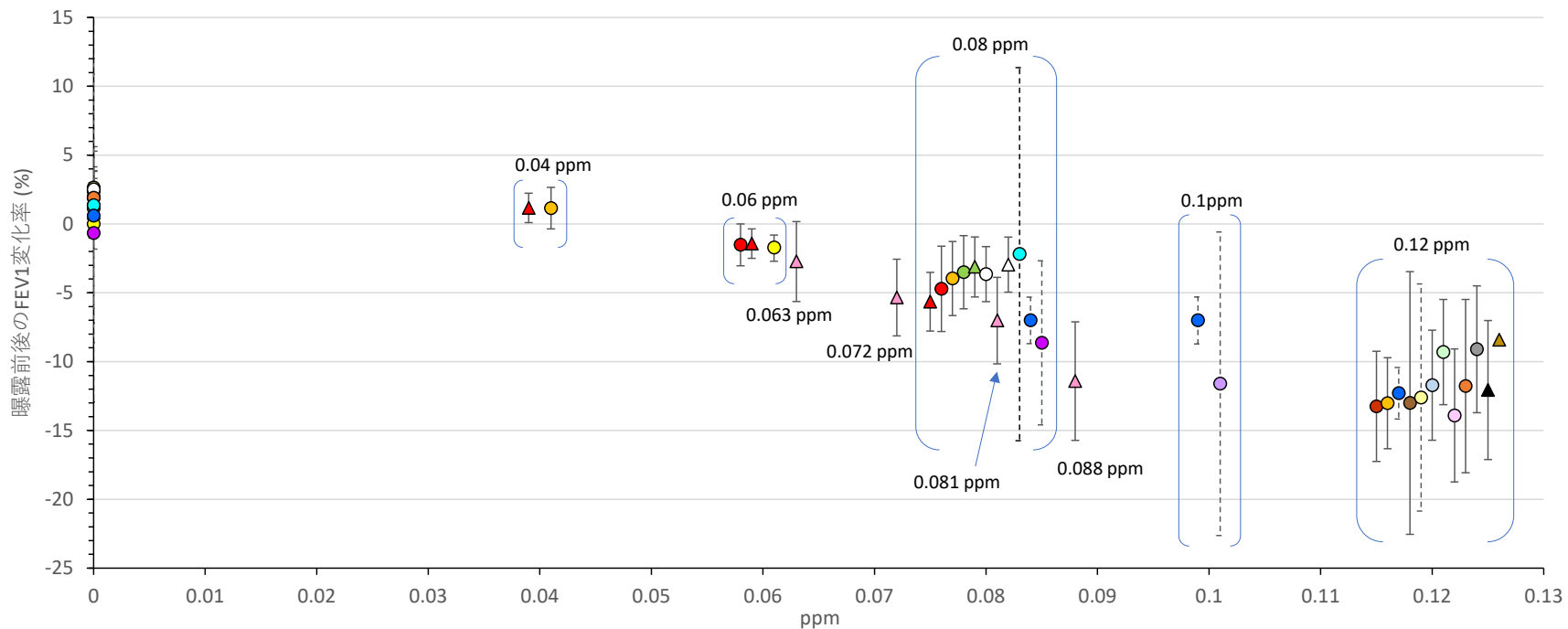
文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	分時換気量	曝露濃度：三角波 曝露は濃度の変動 範囲 (ppm)	曝露前の FEV <sub>1</sub> 平均値 (L)	曝露後の FEV <sub>1</sub> 平均 値 (L)	曝露前後の平均 FEV <sub>1</sub> 変化率 ( $\Delta\%$ ろ過空気又は $\Delta\%$ O <sub>3</sub> )	$\Delta\%$ O <sub>3</sub> - $\Delta\%$ ろ過空 気
Adams (2003a)	平均 22.3 歳 (男性)、 平均 21.4 歳 (女性) 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	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 (SD)	+1.36%*	—
			0.08	3.66±0.60 (SD)	3.58±0.60 (SD)	-2.19%*	-3.55%
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 (SD)	+0.6%	—
			0.08	4.39±0.13 (SD)	4.08±0.13 (SD)	-7.0%	-7.60%
			0.1	4.38±0.12 (SD)	4.07±0.14 (SD)	-7.0%	-7.60%
			0.12	4.38±0.13 (SD)	3.84±0.16 (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 (SE)	4.51±0.09 (SE)	-0.66%*	—
			0.08	4.52±0.09 (SE)	4.13±0.11 (SE)	-8.63%*	-7.97%
	18~30 歳 男性 10 人 非喫煙者	20 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.54±0.14 (SE)	4.65±0.17 (SE)	+2.42%*	—
			0.1	4.57±0.13 (SE)	4.04±0.23 (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 (SD)	4.312±0.342 (SD)	+1.9±6.0% (SD)	—
			0.12	4.262±0.293 (SD)	3.721±0.787 (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 (SD)	4.48±0.65 (SD)	+1.13%*	—
			0.12	4.44±0.64 (SD)	3.88±0.53 (SD)	-12.61%*	-13.74%

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	分時換気量	曝露濃度：三角波 曝露は濃度の変動 範囲 (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 (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 (SD)	—	+1.97±3.72% (SD)	—
		17 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	3.776±0.815 (SD)	—	-11.72±11.17% (SD)	-13.69%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	3.737±0.795 (SD)	—	-9.31±10.67% (SD)	-11.28%
		23 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	3.711±0.779 (SD)	—	-13.91±13.51% (SD)	-15.88%
Adams and Ollison (1997)	平均 22.4 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 (SD)	—	+1.90±3.99% (SD)	—
		27.8 ~ 42.4 L/min	0.12	3.819±0.891 (SD)	—	-11.78±11.12% (SD)	-13.68%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	3.854±0.916 (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 (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 (SD)	—	-8.41%	-10.31%

\*曝露前及び曝露後の被験者群の FEV<sub>1</sub> 平均値から求めた参考値

283

284



▲ Adams (2006a) 三角波 男女30人 20 L/min/m <sup>2</sup>	○ McDonnell et al. (1991) 定常濃度 男性10人 20 L/min/m <sup>2</sup>
● Adams (2006a) 定常濃度 男女30人 20 L/min/m <sup>2</sup>	● Adams (2002) 定常濃度 男女30人 ~20 L/min/m <sup>2</sup>
● Adams (2002) 定常濃度 フェイスマスク法 男女30人 ~20 L/min/m <sup>2</sup>	● Folinsbee et al. (1988) 定常濃度 男性10人 FVC 1L当たり8 L/min
● Kim et al. (2011) 定常濃度 男女59人 20 L/min/m <sup>2</sup>	● Folinsbee et al. (1994) 定常濃度 男性17人 39 L/min
▲ Schelegle et al. (2009) 三角波 男女31人 20 L/min/m <sup>2</sup>	○ Adams (2000a) 定常濃度 男女30人 17 L/min/m <sup>2</sup>
● Adams (2003a) 定常濃度 チャンバー法 男女30人 20 L/min/m <sup>2</sup>	● Adams (2000a) 定常濃度 男女30人 20 L/min/m <sup>2</sup>
▲ Adams (2003a) 三角波 チャンバー法 男女30人 20 L/min/m <sup>2</sup>	○ Adams (2000a) 定常濃度 男女30人 23 L/min/m <sup>2</sup>
○ Adams (2003a) 定常濃度 フェイスマスク法 男女30人 20 L/min/m <sup>2</sup>	● Adams & Ollison (1997) 定常濃度 男女12人 27.8~42.4 L/min
△ Adams (2003a) 三角波 フェイスマスク法 男女30人 20 L/min/m <sup>2</sup>	● Adams & Ollison (1997) 定常濃度 男女12人 20 L/min/m <sup>2</sup>
● Horvath et al. (1991) 定常濃度 男女11人 35~38 L/min	▲ Adams & Ollison (1997) 三角波 男女12人 20 L/min/m <sup>2</sup> 0.07~0.16 ppm
● Horstman et al. (1990) 定常濃度 男性22人 約39 L/min	▲ Adams & Ollison (1997) 三角波 男女12人 20 L/min/m <sup>2</sup> 0.115~0.13 ppm
● McDonnell et al. (1991) 定常濃度 男性38人 20 L/min/m <sup>2</sup>	

図 6 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

[ ]で囲われたプロットは、同じ曝露濃度での結果であり、プロットが重ならないようずらして示している。FEV<sub>1</sub> 変化率は各実験での平均値であり、95%信頼区間をエラーバーで示している。点線で示した 95%信頼区間は測定前後の相関を考慮しない近似式に基づき計算した区間である。エラーバーなしのプロットは文献に標準偏差や標準誤差の記載がなく 95%信頼区間が計算できなかったものである。○は定常濃度曝露、△は三角波曝露。各研究の具体的な実験条件に関しては表 8 又は抄録集を参照。

表 9 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

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	分時換気量	曝露濃度：三角波 曝露は濃度の変動 範囲(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 歳 (男性)、 平均 22.8 歳 (女性) 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)	-0.30%
			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 22.2 歳 (男性)、 平均 22.9 歳 (女性) 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)	平均 22.3 歳 (男性)、 平均 21.4 歳 (女性) 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%
			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)	—

文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	分時換気量	曝露濃度：三角波 曝露は濃度の変動 範囲(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	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)	+0.62%*	—
			0.08	4.83±1.19 (SD)	4.73±1.22 (SD)	-2.07%*	-2.69%
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)	-0.8%	—
			0.08	5.53±0.19 (SD)	5.26±0.20 (SD)	-4.9%	-4.1%
			0.1	5.53±0.20 (SD)	5.23±0.23 (SD)	-5.4%	-4.6%
			0.12	5.56±0.19 (SD)	5.03±0.23 (SD)	-9.4%	-8.6%
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)	-0.1±3.0% (SD)	—
			0.12	5.472±0.518 (SD)	5.017±0.582 (SD)	-8.3±6.2% (SD)	-8.2%
Folinsbee <i>et al.</i> (1994)	平均 25 歳 男性 17 人 非喫煙者	39 L/min	0	5.64±0.80 (SD)	5.66±0.81 (SD)	+0.35%*	—
			0.12	5.63±0.86 (SD)	5.11±0.74 (SD)	-9.24%*	-9.59%
Adams (2000a)	平均 22.3 歳 (男性)、 平均 22.5 歳 (女性) 男性 15 人、女性 15 人 非喫煙者	23 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.588±1.024 (SD)	—	-0.47±3.07% (SD)	—
		17 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	4.576±1.016 (SD)	—	-9.11±8.70% (SD)	-8.64%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	4.574±1.007 (SD)	—	-7.57±9.52% (SD)	-7.10%
		23 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	4.553±0.997 (SD)	—	-11.17±9.17 % (SD)	-10.70%
Adams and	平均 22.4 歳	23 L/min/m <sup>2</sup>	0	4.760±1.224 (SD)	—	+0.20±3.88 % (SD)	—

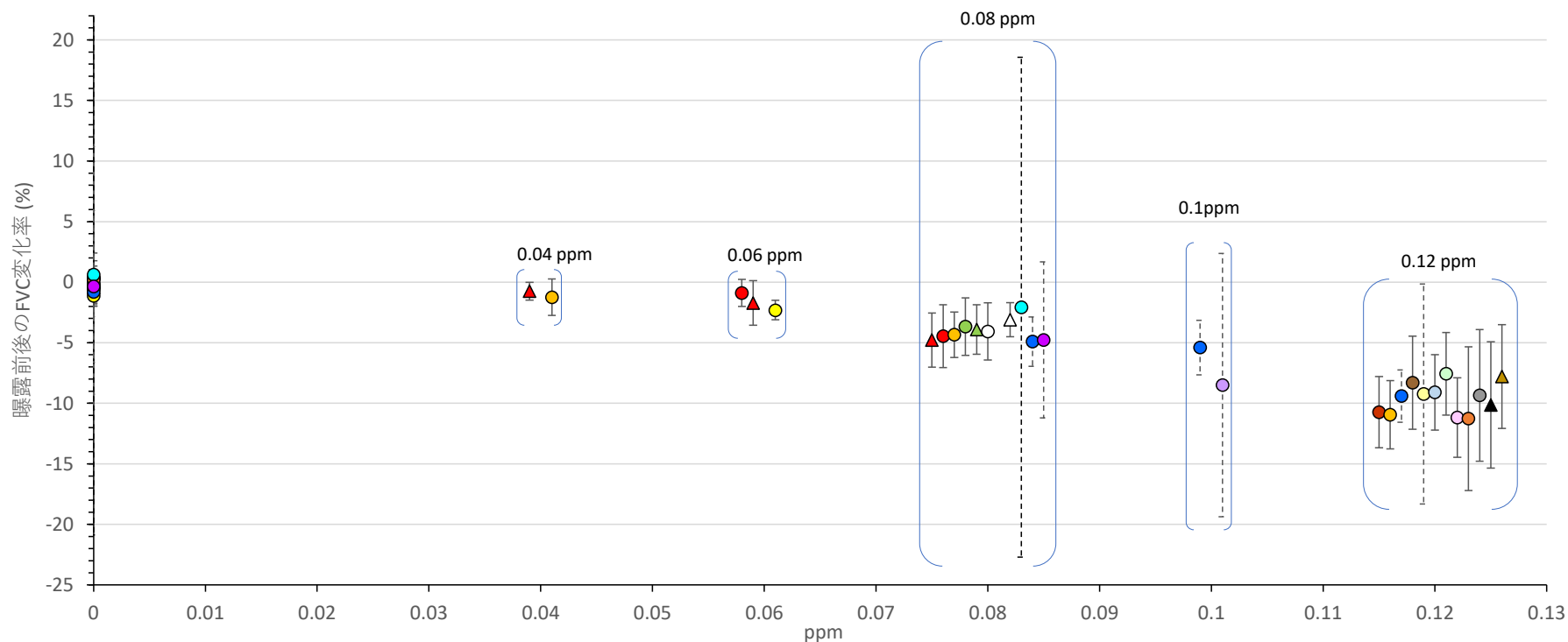


文献	被験者の年齢、性別、人数、特性	分時換気量	曝露濃度：三角波 曝露は濃度の変動範囲(ppm)	曝露前の FVC 平均値 (L)	曝露後の FVC 平均値 (L)	曝露前後の平均 FVC 変化率 (Δ%ろ過空気又はΔ%O <sub>3</sub> )	Δ%O <sub>3</sub> -Δ%ろ過空気
Ollison (1997)	男性 6 人、女性 6 人 非喫煙者	27.8 ~ 42.4 L/min	0.12	4.689±1.176 (SD)	—	-11.28±10.49 % (SD)	-11.48%
		20 L/min/m <sup>2</sup>	0.12	4.664±1.169 (SD)	—	-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%

\*曝露前及び曝露後の被験者群の FEV<sub>1</sub> 平均値から求めた参考値

293

294



▲ Adams (2006a)三角波 男女30人 20 L/min/m2	● McDonnell et al. (1991)定常濃度 男性10人 20 L/min/m2
● Adams (2006a)定常濃度 男女30人 20 L/min/m2	● Adams (2002) 定常濃度 男女30人 ~20 L/min/m2
● Adams (2002) 定常濃度フェイスマスク法 男女30人 ~20 L/min/m2	● Folinsbee et al. (1988)定常濃度 男性10人 FVC 1L当たり8 L/min
● Kim et al. (2011) 定常濃度 男女59人 20 L/min/m2	○ Folinsbee et al. (1994)定常濃度 男性17人 39 L/min
● Adams (2003a)定常濃度チャンバー法 男女30人 20 L/min/m2	○ Adams (2000a)定常濃度 男女30人 17 L/min/m2
▲ Adams (2003a)三角波チャンバー法 男女30人 20 L/min/m2	○ Adams (2000a)定常濃度 男女30人 20 L/min/m2
○ Adams (2003a)定常濃度フェイスマスク法 男女30人 20 L/min/m2	○ Adams (2000a)定常濃度 男女30人 23 L/min/m2
△ Adams (2003a)三角波フェイスマスク法 男女30人 20 L/min/m2	● Adams & Ollison (1997)定常濃度 男女12人 27.8~42.4 L/min
● Horvath et al. (1991)定常濃度 男女11人 (30~43歳) 35~38 L/min	● Adams & Ollison (1997)定常濃度 男女12人 20 L/min/m2
● Horstman et al. (1990)定常濃度 男性22人 約39 L/min	▲ Adams & Ollison (1997)三角波 男女12人 20 L/min/m2 0.07~0.16 ppm
● McDonnell et al. (1991)定常濃度 男性38人 20 L/min/m2	▲ Adams & Ollison (1997)三角波 男女12人 20 L/min/m2 0.115~0.13ppm

図 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 FVC 変化率

[ ]で囲われたプロットは、同じ曝露濃度での結果であり、プロットが重ならないようずらして示している。FVC 変化率は各実験での平均値であり、95%信頼区間をエラーバーで示している。点線で示した 95%信頼区間は測定前後の相関を考慮しない近似式に基づき計算した区間である。○は定常濃度曝露、△は三角波曝露。各研究の具体的な実験条件に関しては表 9 又は抄録集を参照。

表 10 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	被験者の年齢、性別、人数、特性	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	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	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） 15.3 L/min/m <sup>2</sup>	0.16	全被験者 ろ過空気：1.2±0.8% 0.16 ppm：-8.6±1.9%	全被験者 ろ過空気：0.5±0.9% 0.16 ppm：-8.3±1.8%
Hazucha <i>et al.</i> (1992)	20～35 歳 男性 23 人 非喫煙者	8 時間 間欠運動（運動 30 分、休憩 30 分） 40 L/min	0.12	全被験者 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	全被験者 清浄空気： 曝露前：5.62±0.13 L 曝露後：5.52±0.14 L 定常濃度： 曝露前：5.57±0.13 L 曝露後：5.37±0.15 L

文献	被験者の年齢、性別、人数、 特性	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
			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%

301

302

303

#### 304 3.4. 呼吸機能、呼吸器症状に影響を与える因子

305 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おり (Kagawa (1984)、McDonnell *et al.* (1985b)、  
306 Weinmann *et al.* (1995a)、Hazucha *et al.* (2003)等)、被験者の既存疾患や年齢等の修飾因子の影響について  
307 調査した研究がある。

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

316 また、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  
317 の曝露が呼吸機能や呼吸器症状に及ぼす影響を調査した研究もあるが、その影響について一貫した結果  
318 は得られていない。

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

321

##### 322 3.4.1. 年齢

323 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層を対象とした研究が主だが、  
324 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 歳の未成年層、45 歳以上の中老年層を対象と  
325 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。

326 年齢の影響を評価した研究を表 11 に示した。18~36 歳の比較的若い成人層を対象とした実験データ  
327 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  
328 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)  
329 (18~35 歳)、McDonnell *et al.* (1999) (18~36 歳)、McDonnell *et al.* (2007) (18~35 歳)がある。また、  
330 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  
331 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、  
332 研究対象とした 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  
333 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。

334 8~18 歳の未成年層、45 歳以上の中老年層を対象とした研究を表 12 に示した。8~18 歳の未成年層を  
335 対象とした研究では、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  
336 *et al.* (1985a))において 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 歳の中老年層を対象とした  
337 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  
338 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。

339

340

### 341 3.4.2. 喫煙

342 喫煙の影響を評価した研究を表 13 に示した。

343 Kerr *et al.* (1975)、Kagawa (1983a)、Kagawa (1984)、Emmons *et al.* (1991)、Frampton *et al.* (1997)は、喫煙  
344 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）傾向があると報告している。また、  
345 Emmons *et al.* (1991)は、6 カ月の禁煙に成功した被験者に O<sub>3</sub> への再曝露を行った結果、禁煙前は O<sub>3</sub> 曝露  
346 による FVC、FEV<sub>1</sub>、MMF や快適感（乾性の咳、眩暈の増加で評価）の変化はなかったが、禁煙後には O<sub>3</sub>  
347 への感受性が亢進し、O<sub>3</sub> 曝露前後での 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  
348 かったと報告している。

349 Bates *et al.* (2014)は、喫煙歴の短い被験者を喫煙者群とし、非喫煙者群と比較した結果、喫煙者群、非  
350 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応差に相違はみられなかつ  
351 たと報告している。Folinsbee *et al.* (1975)は、O<sub>3</sub> 曝露による症状について喫煙の有無による差はなかつ  
352 と報告している。

353

### 354 3.4.3. 喘息患者への影響

355 喘息患者への影響を評価した研究を表 14 に示した。

356 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、  
357 Koenig *et al.* (1985)、Molfino *et al.* (1991)、Hanania *et al.* (1998)がある。成人の喘息患者を対象とした Molfino  
358 *et al.* (1991)、Hanania *et al.* (1998)、11～18 歳の喘息患者を対象とした Koenig *et al.* (1985)は、いずれも 0.12  
359 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  
360 る。

361 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  
362 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.*  
363 (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  
364 みられなかったとする報告 (Linn *et al.* (1978))、0.20 ppm の曝露での低下がみられたとする報告 (Newson  
365 *et al.* (2000)、Mudway *et al.* (2001)、Stenfors *et al.* (2002)、Stenfors *et al.* (2010)) がある。また、0.125～0.25  
366 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  
367 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)、  
368 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  
369 ～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  
370 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.*  
371 (2010))。

372 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.*  
373 (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  
374 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.*  
375 (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  
376 かったと報告している。

377 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  
378 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

379 (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  
380 とする報告 (Basha *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1994)、McBride *et al.* (1994)、Hiltermann *et al.* (1995)、Jorres *et*  
381 *al.* (1996)、Scannell *et al.* (1996)、Holz *et al.* (1999)、Nightingale *et al.* (1999)、Mudway *et al.* (2001)、Stenfors  
382 *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)、  
383 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、アトピー  
384 一性喘息患者群、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  
385 動条件下で 1 時間曝露した Koenig *et al.* (1988)では、アレルギー性喘息患者群において V<sub>max50</sub> の低下のみ  
386 がみられたと報告している。

387 吸入コルチコステロイド治療中の成人喘息患者を対象とした研究では、Stenfors *et al.* (2010)、Vagaggini  
388 *et al.* (2010)、Bartoli *et al.* (2013)は、0.2 又は 0.3 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運動条件下で曝露した結果、呼吸  
389 機能の低下がみられたと報告している。一方 Vagaggini *et al.* (1999)は定期的な治療を必要としない軽症間  
390 欠型喘息患者群と吸入コルチコステロイドおよび長時間作用性 β<sub>2</sub> 刺激薬で定期的に喘息症状をコントロ  
391 ールする必要がある軽症持続型喘息患者群とを対象とし、0.26 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間、間欠運動条件下で曝露  
392 した結果、定期的な治療を必要としない軽症間欠型喘息患者群では O<sub>3</sub> 曝露により自覚症状スコアが過  
393 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をコントロール  
394 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> を除いて差はみられなかったと報告し  
395 ている。

396

表 11 年齢が O<sub>3</sub> の呼吸機能や症状に与える影響を調査した研究 (年齢順)

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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 黒人及び白人	18～35 歳 男女 371 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 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	18～36 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。
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、6.6～7.6 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 0.08 0.10 0.12 0.16 0.18 0.24 0.30 0.40	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。



文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
18～60 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。

398

399

400

表 12 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	被験者の特性	被験者の年齢 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 白人	8～11 歳 男性 23 人	2.5 時間 間欠運動（最初の 2 時間に休憩 15 分と運動 15 分を反復） 35 L/min/m <sup>2</sup>	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、息切れ、深吸気時の痛みが増加した。FEF <sub>25-75%</sub> 、特異的気道抵抗（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  アレルギー性喘息患者 喫煙状況記載なし 喘息治療薬の記載あり	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	13～18 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

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
	アトピー型喘息患者 喫煙状況記載なし 喘息治療薬の記載あり	11～18歳 男性4人、女性6人			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。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。
Reisnauer <i>et al.</i> (1988)	健康者 3年以内喫煙なし	55～74歳 男性9人、女性10人	1時間 一時的な運動(休憩50分、運動10分)7人 間欠運動(休憩20分、運動10分)12人 安静時換気量の3倍	0 0.20 0.30	男性被験者においてはいずれのO <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-	健康者	56～71歳	2時間	0	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

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
Parks (1995b)	5年以内喫煙なし	男性9人	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	0.45	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 をあげ2時間の再曝露 間欠運動（運動20分、休憩20分） 25 L/min ろ過空気曝露は単回曝露	0 0.45	反復曝露第1、2日目においてFVC、FEV <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はろ過空気曝露と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。

表 13 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	被験者の特性	被験者の年齢 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るため、多重ロジスティック回帰分析を行ったところ、喫煙量 (pack-yr) と O <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	25±6 歳 男性 17 人、女性 13 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> )

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
	健康者 喫煙者（喫煙歴 6±4年）	24±4歳 男性19人、女性11人			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）	19～29歳 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 曝露を再度実施	24～58歳 男性8人、女性26人	2時間 一時的な運動（曝露開始90分後から 5分間運動） 自転車エルゴメーター150kpm/min O <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。

403

404

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

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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)	安定した軽症喘息患者（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 喘息治療薬の記載あり	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  アトピー型喘息患者 喫煙状況記載なし 喘息治療薬の記載あり	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)	安定した軽症アトピー型喘息患者（季節的な喘息症状あり） 非喫煙者 6 人 過去喫煙者 1 人 喘息治療薬の記載あり	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)	軽症アレルギー性喘息患者（花粉アレルギー有） 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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	12～17 歳 男性 5 人、女性 7 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	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

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
	アレルギー性喘息患者 喫煙状況記載なし 喘息治療薬の記載あり	12～17歳 男性9人、女性3人	(喘息患者群) 0.30 ppm NO <sub>2</sub> との複合曝露あり		ての変化はみられなかった。
McBride <i>et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者  喘息患者 (アレルギーあり) 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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	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> 、FVC、Vmax <sub>50</sub> 、Vmax <sub>75</sub> ) に変化はみられなかった。
Linn <i>et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者  重症度の異なる喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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	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。
Holz <i>et al.</i> (1999)	健康者 非喫煙者  軽症気管支喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	平均28歳 男性10人、女性11人  平均30歳 男性5人、女性10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。
Holz <i>et al.</i> (2002)	軽症気管支喘息患者 非喫煙者	20～53歳 男性6人、女性5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)	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>

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
	喘息治療薬の記載あり  アレルギー性鼻炎患者 非喫煙者	19～48歳 男性16人、女性6人	28.6 L/min		についてわずかだが適応反応がみられたが、喘息患者では適応反応はみられなかった。
Horstman <i>et al.</i> (1995)	健康者 非喫煙者  軽症アトピー型 喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	13人（性別記載なし）  18～35歳 男性7人、女性10人	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。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)	アレルギー性喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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> (1978)	軽症～中等症喘息患者（COPDの可能性のある患者数人） 非喫煙者7人 喫煙者6人 過去喫煙者9人 喘息治療薬の記載あり	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明らかに増加した。
Newson <i>et al.</i> (2000)	軽症アトピー型喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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。



文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
Mudway <i>et al.</i> (2001)	健康者 非喫煙者  軽症間欠型～軽 症持続型アトピ ー型喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記 載あり	19～32 歳 男性 6 人、女性 9 人  21～48 歳 男性 9 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 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)	健康者 非喫煙者  軽症間欠型～軽 症持続喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記 載あり	19～31 歳 男性 6 人、女性 9 人  21～48 歳 男性 9 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 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)	持続型喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記 載あり（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> 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。
Scannell <i>et al.</i> (1996)	軽症喘息患者 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） 喘息治療薬の記 載あり	18～36 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)	健康者 非喫煙者	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）	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。

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
	軽症アトピー型 喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	平均 26.6 歳 男性 4 人、女性 6 人	エルゴメーター 50W		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)	健康者 非喫煙者  アトピー型喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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)	健康者 非喫煙者  無症状または軽症アレルギー性喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり  喘息のないアレルギー性鼻炎患者 非喫煙者	平均 23 歳 男性 5 人、女性 5 人  平均 26 歳 男性 13 人、女性 11 人  平均 25 歳 男性 6 人、女性 6 人	3 時間 間欠運動 (運動 15 分、休憩 15 分) 平均 29.7~30.0 L/min	0 0.250	上気道、下気道、一般の症状スコアは、ろ過空気曝露前後と O <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。
Vagaggini <i>et al.</i> (1999)	軽症間欠型喘息患者 喘息治療薬の記載あり (定期治療なし) 喫煙記載なし  軽症持続型喘息患者	15~35 歳 男性 6 人、女性 1 人  18~41 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。

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
	喘息治療薬の記載あり（喘息症状を定期的に投薬でコントロール） 喫煙記載なし				
Vagaggini <i>et al.</i> (2010)	軽症～中等症喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり（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に比べて、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)	軽症～中等症喘息患者 非喫煙者80人 喫煙者18人 過去喫煙者22人 喘息治療薬の記載あり（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> (1989)	健康者 非喫煙者  喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	19～31歳 男性4人、女性5人  18～34歳 男性4人、女性5人	2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 30 L/min/m <sup>2</sup>	0 0.4	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>	健康者	20～44歳	2時間	0	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

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
(1995)	非喫煙者  軽症喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	男性 5 人、女性 1 人  22～27 歳 男性 6 人	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	0.4	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)	安定した軽症喘息患者 直近 2 年の喫煙なし 喘息治療薬の記載あり	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。

406

\*喘息治療薬は気管支拡張剤やステロイド等を指す。具体的な喘息治療薬については抄録集を参照。

407

#### 408 4. 気道反応性に関する知見の整理結果

409 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  
410 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  
411 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。

412 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  
413 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  
414 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  
415 定装置を用いて計測する。気道過敏性の程度を示す指標として主に用いられているのは、一定の気道収  
416 縮を誘発するのに必要な刺激物質（アセチルコリン等）の量や濃度であり、清浄空気曝露時からの変化量  
417 等が報告されている。

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

420

#### 421 4.1. 健康者への影響

422 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  
423 *et al.* (1986)、Folinsbee *et al.* (1988)、Horstman *et al.* (1990)がある。Horstman *et al.* (1990)は、0.08 ppm、  
424 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  
425 (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*  
426 *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  
427 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  
428 による気道反応性の亢進を報告している (表 15)。

429 なお、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は曝露後 24 時間以内に解消する可能性が  
430 あるとする報告 (Holtzman *et al.* (1979)、Folinsbee and Hazucha (1989)) がある一方、O<sub>3</sub> 曝露 18~20 時間  
431 後にも気道反応性の亢進がみられたとする報告もある (Golden *et al.* (1978)、Folinsbee and Hazucha  
432 (2000)、Foster *et al.* (2000))。

433

#### 434 4.2. 喘息患者への影響

435 喘息患者と健康者を対象に 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、Kreit *et al.* (1989)、  
436 Hiltermann *et al.* (1995)がある。Kreit *et al.* (1989)は、喘息患者群と健康者群において曝露後の sRaw を 100%  
437 上昇させるメサコリン量 PC<sub>100</sub> の低下率は同程度であったと報告しているが、Hiltermann *et al.* (1995)は、  
438 メサコリン投与後の FEV<sub>1</sub> の最大低下率は、軽症喘息患者群と健康者群において同程度であったが、FEV<sub>1</sub>  
439 を 20%低下させるメサコリン濃度 PC<sub>20</sub> については、健康者群ではろ過空気曝露と比較して O<sub>3</sub> 曝露後に  
440 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の差はなかったと報告している (表 15)。

441

#### 442 4.3. 抗原による気道反応性の亢進に及ぼす影響

443 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)、  
444 Ball *et al.* (1996)、Jorres *et al.* (1996)、Hanania *et al.* (1998)、Kehrl *et al.* (1999)、Holz *et al.* (2002)、Chen *et al.*

445 (2004)がある。Molfino *et al.* (1991)はアトピー型喘息患者を安静条件下で1時間0.12 ppm O<sub>3</sub>に曝露した結  
446 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、  
447 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  
448 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)はアレルギー性喘息患者を0.2  
449 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つ  
450 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  
451 O<sub>3</sub>を間欠運動条件下で3時間、Kehrl *et al.* (1999)は軽症のアトピー型喘息患者に0.16 ppm O<sub>3</sub>を間欠運動  
452 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  
453 る。  
454

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

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
健康者					
Horstman <i>et al.</i> (1990)	健康者 非喫煙者	18～32 歳 男性 22 人	6.6 時間 間欠運動（運動 50 分、休憩 10 分、昼食休憩 35 分） 約 39 L/min メサコリン	0 0.08 0.10 0.12	PD <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、ろ過空気曝露後の半量のメサコリンで 2 倍の SRaw 誘発が観察 された。
Gong <i>et al.</i> (1986)	長距離自転車競技選手 非喫煙者（11 年以上）	19～30 歳 男性 15 人、女性 2 人	1 時間 連続運動 89 L/min 31℃の高温条件下 ヒスタミン	0 0.12 0.20	0.12 ppm O <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> 曝露あり アセチルコリン	0 0.3	曝露 2 時間後に 0.25～2.0%のアセチルコリンを吸入し、Gaw/Vtg を 測定した結果、室内空気に比し O <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。
健康者と喘息患者					
Kreit <i>et al.</i> (1989)	健康者 非喫煙者  喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	19～31 歳 男性 4 人、女性 5 人  18～34 歳 男性 4 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 30 L/min/m <sup>2</sup> メサコリン	0 0.4	両被験者群とも O <sub>3</sub> 曝露後に sRaw を 100%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。
Hiltermann <i>et al.</i> (1995)	健康者 非喫煙者  軽症喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	20～44 歳 男性 5 人、女性 1 人  22～27 歳 男性 6 人	2 時間 間欠運動（運動 15 分、休憩 15 分） 20 L/min/m <sup>2</sup> ろ過空気は 2 回曝露 曝露後サルブタモールを吸 入	0 0.4	曝露終了 12 時間後のメサコリン吸入負荷試験では、用量反応曲線 は、O <sub>3</sub> 曝露とろ過空気曝露で異なり、健康者群の方が喘息患者群 よりも大きな影響を受けた。健康者群、喘息患者群とも、O <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> はろ過空気曝露 後と比較して大きかったが、健康者群と喘息患者群との間には影響 の差はみられなかった。ろ過空気曝露 1 回目と 2 回目の比較では、 健康者群と喘息患者群ともに差はみられなかった。また、FEV <sub>1</sub> を

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
			メサコリン		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の差はなかった。

456 \*喘息治療薬は気管支拡張剤やステロイド等を指す。具体的な喘息治療薬については抄録集を参照。

457

458

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

文献	被験者の特性	被験者の年齢 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)	安定した軽症アトピー型 喘息患者 非喫煙者 7 人（過去喫煙 者 1 人含む） 喘息治療薬の記載あり	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>40V40p</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)	軽症アレルギー性喘息患 者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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)	軽症アトピー型喘息患者 喫煙状況に関する記載な し 喘息治療薬の記載あり	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)	軽症気管支喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり  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)	軽症アトピー型喘息患者 喫煙状況に関する記載な	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	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、



文献	被験者の特性	被験者の年齢 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
	し 喘息治療薬の記載あり		10分、昼食休憩 45分) 25 L/min		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> 曝露の方で低濃度を示し、平均アレルゲン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)	アレルギー性喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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ゲンを用いたアレルゲン負荷試験を実施し、FEV <sub>1</sub> を15%低下させるアレルゲン濃度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)	無症状または軽症アレルギー性喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり  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時間後にアレルゲン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> 曝露がアレルゲンへの気道反応性を高めることが示唆された。

460

461 5. 炎症反応・肺の生体防御反応への影響に関する知見の整理結果

462 O<sub>3</sub> 曝露が呼吸器の炎症や酸化ストレスを誘導する影響を調査した研究には、上気道への  
463 影響、下気道への影響を調査した研究がある。

464 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> への曝露終了直  
465 後～24 時間後に鼻腔洗浄を行い、鼻腔洗浄液 (NLF) 中の好中球等の炎症関連細胞数や炎症  
466 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  
467 ブミン濃度等を調査している。調査された曝露濃度は 0.1～0.5 ppm、曝露時間は、0.5～6.6  
468 時間である。

469 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> への曝露終了直  
470 後～24 時間後に喀痰の誘発や気管支肺胞洗浄、気管支生検を行い、誘発喀痰や気管支肺胞  
471 洗浄液 (BALF) や気管支生検試料について、好中球等の炎症関連細胞数や炎症誘発性サイ  
472 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  
473 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  
474 に流入したタンパク質濃度の調査等が行われている。調査された曝露濃度や曝露時間は、  
475 <sup>99m</sup>Tc-DTPA のクリアランスは 0.100～0.4 ppm、1～2.25 時間、その他誘発喀痰や BALF、気  
476 管支生検試料については 0.06～0.4 ppm、1～7.6 時間である。

477 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  
478 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。また、被験者の特  
479 性として既往症 (喘息患者、アトピー)、肥満、遺伝子多型、抗酸化サプリメントの摂取、  
480 抗炎症剤、抗生物質の投与、喫煙が与える影響を調査した研究がある。

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

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

490 炎症に関して、人志願者実験では前述のような様々なエンドポイントが研究対象とされ  
491 ているが、ここでは、疫学研究と人志願者実験で共通する炎症の指標として呼気一酸化  
492 窒素 (FeNO) への影響について記載した。

493

494 5.1. 呼気一酸化窒素への影響

495 O<sub>3</sub> 曝露が FeNO に及ぼす影響について調査した研究としては、Olin *et al.* (1999)、Nightingale  
496 *et al.* (2000)、Lay *et al.* (2007)、Barath *et al.* (2013)、Hoffmeyer *et al.* (2015)が健康者を、Newson

497 *et al.* (2000)が軽症アトピー型喘息患者を、Nightingale *et al.* (1999)が健康者と軽症アトピー型  
498 喘息患者の両者を対象に調査している。Nightingale *et al.* (1999)、Nightingale *et al.* (2000)、Olin  
499 *et al.* (1999)、Newson *et al.* (2000)、Lay *et al.* (2007)、Barath *et al.* (2013)は、O<sub>3</sub>曝露による呼  
500 気又は鼻腔中の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、  
501 曝露前と比較してO<sub>3</sub>曝露直後にFeNOが低下したと報告している。

502 関連して、Alfaro *et al.* (2007)では、呼気凝縮液(EBC)中のNO代謝産物を調査しており、  
503 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)  
504 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  
505 結果は明確ではない。

506

表 17 O<sub>3</sub>曝露が呼気一酸化窒素濃度に及ぼす影響（曝露濃度順）

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	呼気一酸化窒素濃度とその他炎症指標に関する主な結果
Holz <i>et al.</i> (2002)	軽症気管支喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり  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0.125ppm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、0.125ppm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症気管支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。0.125ppmの単回曝露後の反応は反復曝露後よりも弱かった。0.25ppmの単回曝露の反応は0.125ppm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、0.125ppm 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時間後、0.25ppm O <sub>3</sub> 曝露では上昇しなかった。
Olin <i>et al.</i> (1999)	健康者 非喫煙者	20～29歳 男性6人、女性5人	2時間 間欠運動（運動15分、休憩15分） 20 L/min/m <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時間後においては変化はなかった。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)	軽症アトピー型喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	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。
Nightingale <i>et al.</i> (1999)	軽症アトピー型喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり  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、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。
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	0.040 0.240	呼気凝縮液のpH（EBC-pH）はO <sub>3</sub> 曝露直後、曝露前と比較して擬似曝露群と曝露群の両群で上昇し、16時間後には変化はみられなかった。擬似

文献	被験者の特性	被験者の年齢 性別・人数	曝露時間、運動の概要、 分時換気量	O <sub>3</sub> (ppm)	呼気一酸化窒素濃度とその他炎症指標に関する主な結果
			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		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。
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。
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。
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- $\alpha$ 、IL-8) など、いずれの項目においてもブデソニド吸入による顕著な影響はみられなかった。
Lay <i>et al.</i> (2007)	健康者 非喫煙者	21~30 歳 男性 4 人、女性 5 人	2 時間 間欠運動 30~40L/min	0 0.4	O <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。

509

## 510 6. その他

### 511 6.1. 反復曝露の影響

#### 512 6.1.1. 呼吸機能への反復曝露の影響

513 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  
514 おける曝露前後の FEV<sub>1</sub> の変化を表 18 (1~4 時間曝露)、表 19 (6.5、6.6 時間曝露) に整理  
515 した。

516 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、  
517 Folinsbee and Horvath (1986)、Brookes *et al.* (1989)、Schonfeld *et al.* (1989)、Madden *et al.* (2014)  
518 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  
519 煙状況に関する記載なし)、Folinsbee *et al.* (1980)、Horvath *et al.* (1981)、Linn *et al.* (1982b)、  
520 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、  
521 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  
522 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  
523 向) がみられたと報告している。

524 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  
525 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  
526 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  
527 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  
528 る。

529 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、  
530 Farrell *et al.* (1979) (5 日間)、Kulle *et al.* (1982) (5 日間)、Christian *et al.* (1998) (4 日間)、が  
531 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。

532 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  
533 は、Horvath *et al.* (1991)、Linn *et al.* (1994)、Folinsbee *et al.* (1994)があるが、その傾向は前述  
534 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  
535 報告している (表 19)。

536 喘息患者への反復曝露影響を調査した研究としては、Linn *et al.* (1994)、Gong *et al.* (1997a)、  
537 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 日間反復曝露した  
538 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が、その  
539 後徐々に改善し、5 日目にはろ過空気曝露と同じレベルまでに落ち着いたと報告している。  
540 また、軽症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  
541 告している。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  
542 果、軽症気管支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。

543

表 18 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	被験者の年齢、 特性、性別、人数	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 5 人、女性 2 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	0.35	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	0.35	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	0.35	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	0.35	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	被験者の年齢、 特性、性別、人数	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	被験者の年齢、 特性、性別、人数	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 60rpm、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 4.14 L O <sub>3</sub> 曝露後 3.76 L	空気曝露後 4.15 L O <sub>3</sub> 曝露後 3.70 L	空気曝露後 4.16 L O <sub>3</sub> 曝露後 3.94 L	空気曝露後 4.11 L O <sub>3</sub> 曝露後 4.08 L	空気曝露後 4.13 L O <sub>3</sub> 曝露後 4.09 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	被験者の年齢、 特性、性別、人数	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)	—

545 \*ろ過空気を5日間反復曝露した結果との比較

546

547

表 19 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	被験者の年齢、 特性、性別、人数	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	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)	18~50歳 重症度の異なる喘息患者 男性13人、女性17人 喘息治療薬の記載あり*	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)	—	—	—

文献	被験者の年齢、 特性、性別、人数	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
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)

548 \*喘息治療薬は気管支拡張剤やステロイド等を指す。具体的な喘息治療薬については抄録集を参照。

## 550 6.1.2. 気道反応性への反復曝露の影響

551 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)、  
552 Kulle *et al.* (1982)、Folinsbee *et al.* (1994)がある。Dimeo *et al.* (1981)と Kulle *et al.* (1982)は 0.4 ppm の O<sub>3</sub> を  
553 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  
554 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/  
555 日で 5 日間) を実施した Folinsbee *et al.* (1994)は、被験者の多くは全 5 日間とも O<sub>3</sub> 曝露後に気道反応性が  
556 亢進したが、一部の被験者では曝露 4 日目、5 日目にはろ過空気曝露後とほぼ変わらなくなった。

557 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 al.* (1997a)、  
558 Holz *et al.* (2002)がある。Gong *et al.* (1997a)は、19~48 歳の安定した軽症喘息患者 10 人 (男性 8 人、女性  
559 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  
560 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  
561 日目に最高値を示し、その後もろ過空気曝露よりやや高値のまま推移したと報告している。Holz *et al.*  
562 (2002)は、20~53 歳の軽症気管支喘息患者 11 人 (男性 6 人、女性 5 人、非喫煙者) を対象とし、ろ過空  
563 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  
564 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  
565 メサコリン濃度) を調査した結果、喘息患者群では PC<sub>15</sub>FEV<sub>1</sub> に影響はみられなかったと報告している。

566

## 567 6.1.3. 炎症への反復曝露の影響

568 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、単回曝露後との比較を行  
569 った研究としては、Devlin *et al.* (1997)、Christian *et al.* (1998)、Jorres *et al.* (2000)がある。これらの研究で  
570 は、成人又は 21~37 歳の健康な非喫煙者の男女 15~23 人を対象に 0.4 ppm O<sub>3</sub> を 2 時間/日×5 日間 (Devlin  
571 *et al.* (1997)) 又は、0.2 ppm O<sub>3</sub> を 4 時間/日×4 日間 (Christian *et al.* (1998)、Jorres *et al.* (2000))、間欠運動  
572 条件下で曝露した。Devlin *et al.* (1997)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  
573 復曝露終了 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  
574 単回曝露終了 1 時間後と比べて軽減したと報告しており、Christian *et al.* (1998)は、反復曝露では単回曝露  
575 と比べて曝露終了 20 時間後の BALF の気管支画分の好中球数とフィブロネクチン、BALF の好中球数、  
576 フィブロネクチンと IL-6 の増加の軽減がみられたと報告している。Jorres *et al.* (2000)も、O<sub>3</sub> 単回曝露で  
577 は、ろ過空気曝露と比較し、曝露終了 20 時間後の BALF 中の好中球とリンパ球の割合が増加し、総タン  
578 パク質、IL-6、IL-8、還元型グルタチオン、尿酸、O-チロシンの濃度が増加していたが、4 日間の反復曝  
579 露後の BALF 中の細胞分画は単回のろ過空気曝露と比較して差はなく、総タンパク、IL-6、IL-8、還元型  
580 グルタチオン、O-チロシ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。

581 一方、反復曝露による軽減 (適応) がみられなかった炎症反応もある。前述の Devlin *et al.* (1997)の研  
582 究では、BALF 中の LDH、IL-8、総タンパク質、α1-アンチトリプシン、上皮細胞率の増加は反復曝露後  
583 も軽減されなかったと報告している。また、Jorres *et al.* (2000)は、曝露終了 20 時間後に採取した気道粘  
584 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、細胞組成に差はなかったが、4 日間の反復曝  
585 露後は、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  
586 弱性が著しく増加しており、気道粘膜の炎症が生じていたと報告している。

587 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 中の好中球  
588 数や IL-6 等の一部炎症反応については、呼吸機能や症状同様に減弱（適応）がみられるものの、適応が  
589 みられず残存した炎症反応もあった。

590

## 591 6.2. 気道反応性の亢進と呼吸機能、炎症との関係

592 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  
593 *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  
594 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。

595 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)、  
596 Nightingale *et al.* (1999)、Criqui *et al.* (2000)、Nightingale *et al.* (2000)、Peters *et al.* (2001)、Que *et al.* (2011)が  
597 調査しているがその関連は明確ではない。

598

## 599 6.3. 炎症反応と呼吸機能反応の関係

600 O<sub>3</sub> 曝露により誘発される炎症反応と FEV<sub>1</sub> 等の呼吸機能の低下との関係について調査した研究として  
601 は、Alexis *et al.* (2013)、Schelegle *et al.* (1991)、Balmes *et al.* (1996)、Peden *et al.* (1997)、Torres *et al.* (1997)、  
602 Blomberg *et al.* (1999)、Holz *et al.* (1999)、Vagaggini *et al.* (2010)、Bartoli *et al.* (2013)、Stiegel *et al.* (2017)が  
603 ある。

604 健康者を対象とした Alexis *et al.* (2013)、Schelegle *et al.* (1991)、Balmes *et al.* (1996)、Torres *et al.* (1997)、  
605 Blomberg *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 FEV<sub>1</sub>  
606 低下等の呼吸機能反応との間に関連はみられなかったと報告している。一方、Stiegel *et al.* (2017)は O<sub>3</sub> 曝  
607 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している。

608 健康者と軽症気管支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  
609 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と報告してい  
610 る。また、軽症喘息患者を対象とした Peden *et al.* (1997)においても、BALF 中の好中球の割合と FEV<sub>1</sub> 低  
611 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。

612 軽症~中等症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患者と  
613 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> の反応が強い傾向がみら  
614 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ースライン値が低い喘息患者で  
615 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ことから、O<sub>3</sub> 曝露による機能的および  
616 炎症性反応の要因はそれぞれ異なると報告した。

617 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症~中等症の喘息患者を対  
618 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たときの FEV<sub>1</sub> の変化率  
619 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> 曝露により喀痰中の好中球数及び割合  
620 は反応群では増加したが、非反応群では増加しなかった。一方、非反応群では、喀痰中の好酸球数及び割  
621 合が増加した。さらに、全ての対象者をあわせると、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  
622 との間に、相関がみられたと報告している。

623

## 624 6.4. 複合曝露

625 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>、  
626 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、呼吸器への影響を調査した研究もなされてい  
627 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中心に整理  
628 する。

629

#### 630 6.4.1. PAN との複合曝露

631 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を表 20 に示す。Drechsler-Parks *et al.*  
632 (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た  
633 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  
634 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  
635 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。

636

#### 637 6.4.2. NO<sub>2</sub> との複合曝露

638 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を表 21 に示す。

639 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告しており、  
640 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低下、気道反応性の増強が  
641 みられたと報告している。

642 一方、Hackney *et al.* (1975)、外山ら(1981)、Koenig *et al.* (1994)、Linn *et al.* (1995) は、O<sub>3</sub> と NO<sub>2</sub> との複  
643 合曝露による呼吸機能や症状等への影響はほとんどみられなかったと報告している。

644 また、Folinsbee *et al.* (1981)、Kagawa (1983a)、Kagawa (1983b)、Kagawa (1986)、Adams *et al.* (1987)、  
645 Koenig *et al.* (1988)、Drechsler-Parks *et al.* (1989)、Drechsler-Parks (1995a)、Jenkins *et al.* (1999) は、O<sub>3</sub> の単  
646 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、呼吸機能や症状等について相加的又は  
647 相乗的な影響はみられなかったと報告している。

648

表 20 O<sub>3</sub> と PAN との複合曝露の影響を調査した研究

文献	被験者の特性	被験者の年齢性別・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	O <sub>3</sub> 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	O <sub>3</sub> 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	O <sub>3</sub> 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。
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	O <sub>3</sub> 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>	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

文献	被験者の特性	被験者の年齢性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
		男性 8 人、女性 8 人		(PAN+NO <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	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。

650

651

表 21 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	被験者の特性	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	O <sub>3</sub> 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	O <sub>3</sub> 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	O <sub>3</sub> 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>  1 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、V <sub>max50</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 V <sub>max50</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	O <sub>3</sub> 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	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



文献	被験者の特性	被験者年齢性別・人数	曝露物質	曝露濃度、曝露時間、運動の概要、分時換気量又は運動負荷量	複合曝露に関する主な結果
				室温と湿度が異なる4種類の環境条件： 1) 室温 25℃、湿度 45%；2) 室温 30℃、湿度 85%；3) 室温 35℃、湿度 40%；4) 室温 40℃、湿度 50%	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。
Kagawa (1983b)	健康者 非喫煙者 6人、喫煙者 1人	19～23 歳 男性 7 人	O <sub>3</sub> 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 喫煙者、非喫煙者	19～23 歳 男性 6～15 人  過去の調査と合わせた解析	O <sub>3</sub> 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、深吸気における咳嗽、深呼吸の忌避であったが、複合曝露時の重症度は単独 O <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。
Kagawa(1986)	健康者 喫煙者 20 人 非喫煙者 25 人  (被験者は 1 つ以上のグループに割り当られた)	19～25 歳 45 人 (性別記載なし)	O <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> SO <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> 、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> 、0.3 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	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、

文献	被験者の特性	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
				ppm SO <sub>2</sub> 、0.3 ppm SO <sub>2</sub> 、0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.15 ppm SO <sub>2</sub> 、0.15 ppm O <sub>3</sub> +0.3 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> +0.2 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> 、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> 、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 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	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。
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	O <sub>3</sub> 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。
Koenig <i>et al.</i> (1988)	健康者 喫煙に関する記載なし  アレルギー性喘息患者 喫煙に関する記載なし	12～17 歳 男性 5 人、女性 7 人  男性 9 人、女性 3 人	O <sub>3</sub> 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	アレルギー性喘息患者では、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。

文献	被験者の特性	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
	喘息治療薬の記載あり				
Hazucha <i>et al.</i> (1994)	健康者 非喫煙者	18～35歳 女性 21人	O <sub>3</sub> 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> との間で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。
Koenig <i>et al.</i> (1994)	軽症～重症 アレルギー性喘息患者 喫煙に関する記載なし 喘息治療薬の記載あり	12～19歳 男性19人、女性9人	O <sub>3</sub> 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> 90分/日×2日間 間欠運動 (運動15分、休憩15分) 20.8～23.3 L/min	呼吸機能 (FEV <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、メサコリン負荷試験でもろ過空気と全ての汚染物質曝露でメサコリンへの反応に差はなかった。
Drechsler-Parks (1995a)	健康者 非喫煙者	56～85歳 男性6人、女性2人	O <sub>3</sub> 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。
Linn <i>et al.</i> (1995)	喘息患者 非喫煙者 喘息治療薬の記載あり	11～18歳 男性17人、女性7人	O <sub>3</sub> 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100 µg/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。
Jenkins <i>et al.</i> (1999)	軽症アトピー型喘息患者	22～41歳 男性9人、女性2人	O <sub>3</sub> 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> 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

文献	被験者の特性	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
	非喫煙者 喘息治療薬 の記載あり			0.100 ppm O <sub>3</sub> + 0.200 ppm NO <sub>2</sub> 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）	ppm NO <sub>2</sub> の単独又は複合 3 時間曝露では、曝露直前の 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。

652

\*喘息治療薬は気管支拡張剤やステロイド等を指す。具体的な喘息治療薬については抄録集を参照。