

光化学オキシダントによる健康影響

う え だ か よ
上田 佳代

北海道大学大学院 医学研究院 衛生学教室 教授

はじめに

光化学オキシダントは、大気中の窒素酸化物 (NO_x) や揮発性有機化合物 (VOC) が光化学反応を受けて生成される酸化性物質の総称である。オゾンが主要な成分であるが、その他にPAN (Peroxyacetyl nitrate) 類や過酸化水素などを含む。最近の光化学オキシダント測定方法は、大気中のオゾン濃度を測定する紫外線吸収法が主流である。オゾン以外の光化学オキシダントのうち、主要な成分であるPANの健康影響に関する知見は非常に限られており、結果も一貫性がない。国外の科学的エビデンスのほとんどはオゾンを対象としていることから、本稿ではオゾンの健康影響を主に紹介する。

大気汚染物質の健康影響を評価するアプローチとして、疫学研究と毒性学的研究があり、互いに補完することにより大気汚染と健康事象 (死亡、疾患発生) との因果関係、及び曝露濃度と健康影響の定量的な関係を明らかにしてきた。疫学研究では、人の集団を対象として実際の大気汚染の状況下での疾患の発生頻度の変動との関連性について検討する。一方、毒性学研究では、細胞、動物、人を対象とした実験的アプロー

チから、すなわち、コントロールされた条件下で大気汚染物質をばく露させることにより起こる反応を観察し、大気汚染による生体反応メカニズムの解明やリスク評価の基盤となる用量 (濃度) - 反応関係を明らかにする。

大気汚染物質の健康影響は、数時間～数日 (時に数週間) という比較的短い期間のばく露で観察される短期曝露影響と、数カ月～数年を要する長期曝露影響に分けることができる。短期ばく露影響の例として、大気汚染濃度が高い日や翌日に、呼吸器症状が悪化や喘息の発作により救急外来の受診が増えたり、死亡数が増加することが挙げられ、高濃度の大气汚染ばく露が、急性疾患発生のトリガーになることを想定している。長期ばく露影響は、短期ばく露の影響が累積したものとも考えることもできるが、それだけでは説明できない慢性の影響も含む。例えば、粒子状物質などの大気汚染物質濃度の高い地域に長期間住むことにより、肺がんリスクが高くなったり、動脈硬化性変化が観察されているが、これらは長期ばく露影響の例である。短期・長期ばく露の区別は、大気環境基準の平均化時間にも関わってくる。

オゾンを含む光化学オキシダントの健康

影響評価で得られた因果関係や用量－反応関係に関する科学的知見は、光化学オキシダント（オゾン）の大気環境基準の根拠となっている。1973年に設定された日本における光化学オキシダントの大気環境基準は1時間値が60ppb以下（表1）であり、当時の健康影響に関する限られた科学的知見から設定されており、国際的にも厳格な値であった。世界保健機構（WHO）の大気質ガイドライン値（表2）は、数～十数年ごとに科学的知見をアップデートしたうえで段階的に基準が厳しくなり、2005年の改定では、オゾン8時間値の値がそれまでの $120\mu\text{g}/\text{m}^3$ （約60ppb）から $100\mu\text{g}/\text{m}^3$ （約50ppb）まで引き下げられた。さらに、2021年の改定では、それまで設定されていなかった長期基準として濃度の高いピークシーズン（6カ月）の基準値 $60\mu\text{g}/\text{m}^3$ （約30ppb）が加わった。以下で説明するように、コホート研究などからオゾンの長期ばく露により呼吸器系への好ましくない健康影響を認める結果が増えてきたからである。

体内動態とメカニズム

体内に吸入されたオゾンは、気道や気管支の内面を覆う気道上皮被覆液に接し、そこに含まれる脂質やたんぱく質と反応して

活性酸素種（reactive oxygen species, ROS）、二次酸化生成物（アルデヒド、酸化リン脂質など）を形成する。このような二次生成物が酸化ストレスや炎症を介して、細胞傷害を引き起こす。気道上皮細胞の傷害により透過性が亢進し、呼吸器系への影響を及ぼすと考えられる。さらに、このバリア機能の破綻は、共存する粒子状物質など他の大気汚染物質の侵入を容易にし、慢性的な組織障害のリスクを高める。加えて、炎症細胞の浸潤やメディエーターの放出が持続的な炎症反応を惹起し、肺機能の低下や長期的な影響につながる可能性がある¹⁾。

短期ばく露による影響

オゾンの短期ばく露による健康影響を評価した人志願者研究の研究が数多く報告されている。この人志願者研究では、実験室内のチャンバーで、濃度、ばく露時間、その他の条件を厳密に設定してオゾンをばく露させる実験であり、直接、因果関係を確認するとともに、用量－反応関係を明らかにすることができる。実験では、着席した状態でばく露を受ける安静条件下のばく露だけでなく、運動負荷を与えた条件でオゾンにばく露させる実験もある。運動時には酸素消費量が増大するため、その需要に応えるために一回換気量や呼吸回数が増え

表1 日本における光化学オキシダントの環境基準

年	対象物質	平均化時間	濃度レベル
1973	光化学オキシダント	1時間	60ppb

表2 世界保健機構による大気質ガイドライン値の変遷

年	対象物質	平均化時間	濃度レベル
1987	オゾン	1時間	$150\text{--}200\mu\text{g}/\text{m}^3$ （約75-100ppb）
2000		8時間	$120\mu\text{g}/\text{m}^3$ （約60ppb）
2005			$100\mu\text{g}/\text{m}^3$ （約50ppb）
2021		8時間 6カ月	$100\mu\text{g}/\text{m}^3$ （約50ppb） $60\mu\text{g}/\text{m}^3$ （約30ppb）

る。そのため運動下でのばく露実験ではオゾンの肺機能への影響が増強すると考えられる。1970年代に発生した光化学スモッグによる健康被害の重症例報告では、そのほとんどが運動中、あるいは運動後に発生していた²⁾ことから、運動負荷は大気汚染影響の大きな増強要因であることがわかる。運動負荷は、トレッドミルやエルゴメーターを用い、歩行速度や傾斜、あるいは自転車のペダルの負荷を変えることにより、運動強度を調整する。また、ばく露の程度は、運動強度以外に運動時間、運動パターン（連続的な運動、間欠運動）により規定される。このようなばく露実験では、オゾンのばく露は1日あたり1時間～8時間程度で、ばく露前後の肺機能や症状を比較する。

安静条件下で健康な成人を対象とした実験では、150ppb～700ppbという現在の環境基準値からすると比較的高いオゾン濃度に1～2時間程度ばく露させた検討があるが、呼吸機能や症状に明らかな変化が見られず、軽微な呼吸機能の変化も一過性であった³⁾。一方、運動負荷をかけながら120ppb以上のオゾンにばく露した場合、1～2時間で呼吸機能の低下、咳・胸痛などの症状をもたらすとした結果が多い⁴⁾。1970-80年代に行われた人志願者実験では比較的高濃度のオゾンをばく露することにより1時間程度で呼吸器系への変化が認められており、これらの結果は1979年の米国におけるオゾンの環境基準改定で反映されている。この改定では、対象物質が光化学

オキシダントからオゾンに代わり、平均化時間も人志願者実験の結果をもとに1時間平均の基準値が120ppbとされた（表3）。

120ppbを超えるオゾンへのばく露は1～2時間という比較的短時間で呼吸器系に影響を及ぼすが、それよりも低い濃度の場合はどうなるのか（大丈夫なのか）？、そのような疑問から、成人を対象とした比較的長い時間のばく露実験も数多く行われた。一般的には、6～8時間のばく露で、間欠的な運動（多くは50分の運動、10分の休憩を数セット）や食事休憩を伴うものであった。オゾンのばく露濃度パターンは、一定の濃度をばく露させる場合（定常濃度）と、オゾンの日内変動を考慮してその濃度を時間経過に合わせてゆっくり上げていき、あるピークまで達したら同じ速度で下げていく三角波ばく露がある。三角波ばく露は、ばく露期間を通じての平均濃度は定常濃度と変わらないが、ピーク時の濃度は定常濃度ばく露よりも高くなる。このような6～8時間の運動負荷を組み合わせたばく露実験では、80ppbを超えるあたりから呼吸機能や症状の出現が明らかに見られるようになった⁵⁾。米国環境保護庁（USEPA）は、これらの研究成果を踏まえてオゾンの環境基準を改定し、8時間平均濃度を1997年には80ppb、2008年には75ppbに設定した（表3）。

オゾンの短期ばく露による健康影響を評価した疫学研究は数多く報告されており、それらの結果を統合したメタ解析も複数ある。国内の知見では、日々のオゾン濃度が

表3 米国環境保護庁による光化学オキシダントの環境の変遷

年	対象物質	平均化時間	濃度レベル
1971	光化学オキシダント	1時間	80ppb
1979			120ppb
1997	オゾン	8時間	80ppb
2008			75ppb
2015			70ppb

全死亡、呼吸器疾患死亡、循環器疾患死亡増加と関連すると報告されている⁶⁾。また、女性を対象としたパネル研究では、オゾンへの短期ばく露は気道の炎症との関連が見られた⁷⁾。

これまでの人志願者実験や疫学研究では、呼吸器への影響を示すものが一貫して見られている。一方、循環器疾患、代謝系、神経系への影響など呼吸器以外の臓器への影響を検討した報告も増えてきているが、結論はまだ出ていない。

長期曝露による影響

高い濃度のオゾンに長期間ばく露されることによる呼吸器疾患への影響を検討するために、小児を対象として肺機能の発達への影響を追跡した複数のコホート研究が行われている。たとえば、メキシコ市において8歳の小児の肺機能を追跡した研究では、6カ月間の平均オゾン濃度は1秒量(FEV₁)や努力肺活量(FVC)の発達の遅れと関係していた⁸⁾。台湾の12歳の小児を対象とした研究では、FVC、FEV₁、FEF_{25-75%}(FVCの25~75%を呼出する間の努力呼気流量)はオゾン濃度と負の関係があり、これらの肺機能の発達が、高濃度のオゾンに長期間ばく露されることにより抑制される可能性を示した⁹⁾。一方、南カリフォルニアにおけるコホート研究では、平均10歳の小児について約8年間追跡したところ、PM2.5年間濃度とFEV₁との間に負の関連は見られたが、オゾン年間濃度との間には関連は見られなかった¹⁰⁾。

また、オゾンの長期ばく露が呼吸器疾患による入院や呼吸器疾患死亡^{11)、12)}を増やすという報告も北米を中心に複数ある。

以上、オゾンの長期曝露が呼吸器系への悪影響を及ぼすとする知見は多い。2021年に改訂された世界保健機構(WHO)の大気質ガイドラインでも疫学知見のシステム

ティックレビューを行っている¹³⁾。このレビューでは、オゾンの年平均と死亡との間には関連は見られなかったが、オゾン濃度の高い季節(4~9月)の平均濃度は呼吸器疾患死亡と正の関連が示された。

気温との相互作用

気候変動とその健康影響への懸念が高まるとともに、極端な気温と大気汚染との相互作用について検討した研究が増えている。北米、アジア及びアジアの多国間の枠組みで行った疫学研究では、オゾンの死亡に対する影響は気温が高いと大きくなった¹⁴⁾。日本の複数都市における研究では、気温が低い時にはオゾンと急病による救急搬送数との関連は見られなかったが、気温が高くなるとオゾンばく露により救急搬送増加が見られるようになり、気温がその地域の75パーセンタイル値以上になると、オゾン濃度が10ppb増えることにより日々の救急搬送数は0.80%(95%CI: 0.25, 1.35)増えることが示された¹⁵⁾。逆に、オゾンが気温の影響を修飾するという報告もある。日々の死亡者数は暑くても寒くても増える。すなわち、気温と死亡リスクの関係をグラフに書くと、最も死亡者数が低い至適気温を底としたU(VあるいはJ)字型となる。オゾンはその気温-死亡リスクの形を変え、オゾン濃度が高いと高気温の死亡リスクに対する影響が増強される¹⁶⁾。気候変動に伴う気温の上昇は、オゾンの生成反応を加速し、濃度を上昇させることが懸念されている。さらに、濃度変化だけでなく、オゾン自体の毒性が増強する可能性も指摘されている。

おわりに

1973年に日本で光化学オキシダントの環境基準が設定されてから50年以上が経過

し、その間に光化学オキシダント、特にその主要な成分であるオゾンの健康影響に関する科学研究が数多く蓄積された。呼吸器系への影響は、疫学研究及び人志願者実験の結果より、詳細な濃度-反応関係が明らかとなり、それがWHOや米国など各国の環境基準に反映されている。また、気候変動に伴う高温化でのオゾンの健康影響増大への懸念が高まっている。一方で、呼吸器系以外への健康影響はまだ十分でなく、今後の知見の蓄積が望まれる。

参考文献

- 1) Bhalla DK. Ozone-induced lung inflammation and mucosal barrier disruption: toxicology, mechanisms, and implications. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 1999 Jan-Mar; 2(1): 31-86
- 2) 三上理一郎、工藤翔二. わが国におけるいわゆる光化学スモッグによる急性障害-原因物質解明へのいとぐち-. *日本臨床 (0047-1852)* 31巻6号、2039-2047
- 3) Kagawa J. Exposure-effect relationship of selected pulmonary function measurements in subjects exposed to ozone. *Int Arch Occup Environ Health.* 1984; 53(4): 345-58.
- 4) Gong H Jr, Bradley PW, Simmons MS, Tashkin DP. Impaired exercise performance and pulmonary function in elite cyclists during low-level ozone exposure in a hot environment. *Am Rev Respir Dis.* 1986 Oct; 134(4): 726-33.
- 5) Adams WC. Comparison of chamber 6.6-h exposures to 0.04-0.08 PPM ozone via square-wave and triangular profiles on pulmonary responses. *Inhal Toxicol.* 2006 Feb; 18(2): 127-36.
- 6) Ng CF, Ueda K, Nitta H, Takeuchi A. Seasonal variation in the acute effects of ozone on premature mortality among elderly Japanese. *Environ Monit Assess.* 2013 Oct; 185(10): 8767-76.
- 7) Yoda Y, Otani N, Sakurai S, Shima M. Acute effects of summer air pollution on pulmonary function and airway inflammation in healthy young women. *J Epidemiol.* 2014; 24(4): 312-20.
- 8) Rojas-Martinez R, et al. Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Aug 15; 176(4): 377-84.
- 9) Hwang BF, Chen YH, Lin YT, Wu XT, Leo Lee Y. Relationship between exposure to fine particulates and ozone and reduced lung function in children. *Environ Res.* 2015 Feb; 137: 382-90.
- 10) Gauderman WJ, et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med.* 2004 Sep 9; 351(11): 1057-67. doi: 10.1056/NEJMoa040610.
- 11) Turner MC, et al. Long-Term Ozone Exposure and Mortality in a Large Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 May 15; 193(10): 1134-42.
- 12) Crouse DL, et al. Ambient PM_{2.5}, O₃, and NO₂ Exposures and Associations with Mortality over 16 Years of Follow-Up in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environ Health Perspect.* 2015 Nov; 123(11): 1180-6.
- 13) Huangfu P, Atkinson R. Long-term exposure to NO₂ and O₃ and all-cause and respiratory mortality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2020 Nov; 144: 105998.
- 14) Stafoggia M, et al. Joint effect of heat and air pollution on mortality in 620 cities of 36 countries. *Environ Int.* 2023; 181: 108258
- 15) Phosri A, Ueda K, Seposo X, Honda A, Takano H. Effect modification by temperature on the association between O₃ and emergency ambulance dispatches in Japan: A multi-city study. *Sci Total Environ.* 2023 Feb 25; 861: 160725.
- 16) Tajudin MABA, Kubo R, Ng CFS, Hashizume M, Seposo X, Kim Y, Nishikawa H, Takano H, Ueda K. The effect modification of PM_{2.5} and ozone on the short-term associations between temperature and mortality across the urban areas of Japan. *Environ Health Prev Med.* 2024; 29: 57.