

# 大気環境の気管支喘息症に与える 影響に関するメタアナライシス

報告者

I. M	K. Y	K. Y
Y. Y	K. M	S. H

---

# メタアナライシスとは

多数の文献を検証し、統計的方法を用いて、多数の異なった研究の結果を統合し、ある問題を系統的、体系的に評価する手法

本来は莫大な量の実験・疫学調査の結果を検証しなければならない

---

# アレルギー

## 特定の抗原に対して起こる過剰な免疫反応

遺伝(生体因子)と環境(環境因子)が複雑に関係した疾患

生体因子：遺伝子によって規定されている因子

アレルギー素因と遺伝子

気道過敏性

性差

など

環境因子：個体を取り巻く環境によるもの

アレルゲン(環境由来の抗原)

ウイルス・寄生虫などによる感染

屋外・室内大気汚染、気象

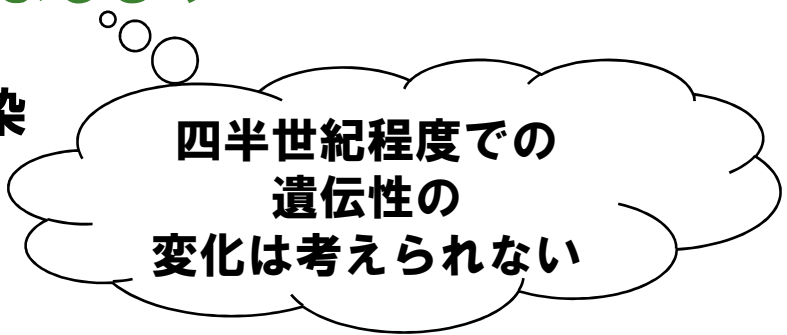
食品および食品添加物

運動と過換気

薬物

ストレス

など



四半世紀程度での  
遺伝性の  
変化は考えられない

環境因子が注目されている

# 呼吸器関連疾患と大気汚染の関連

## 学童における大気汚染と呼吸器疾患の関連に関する疫学調査

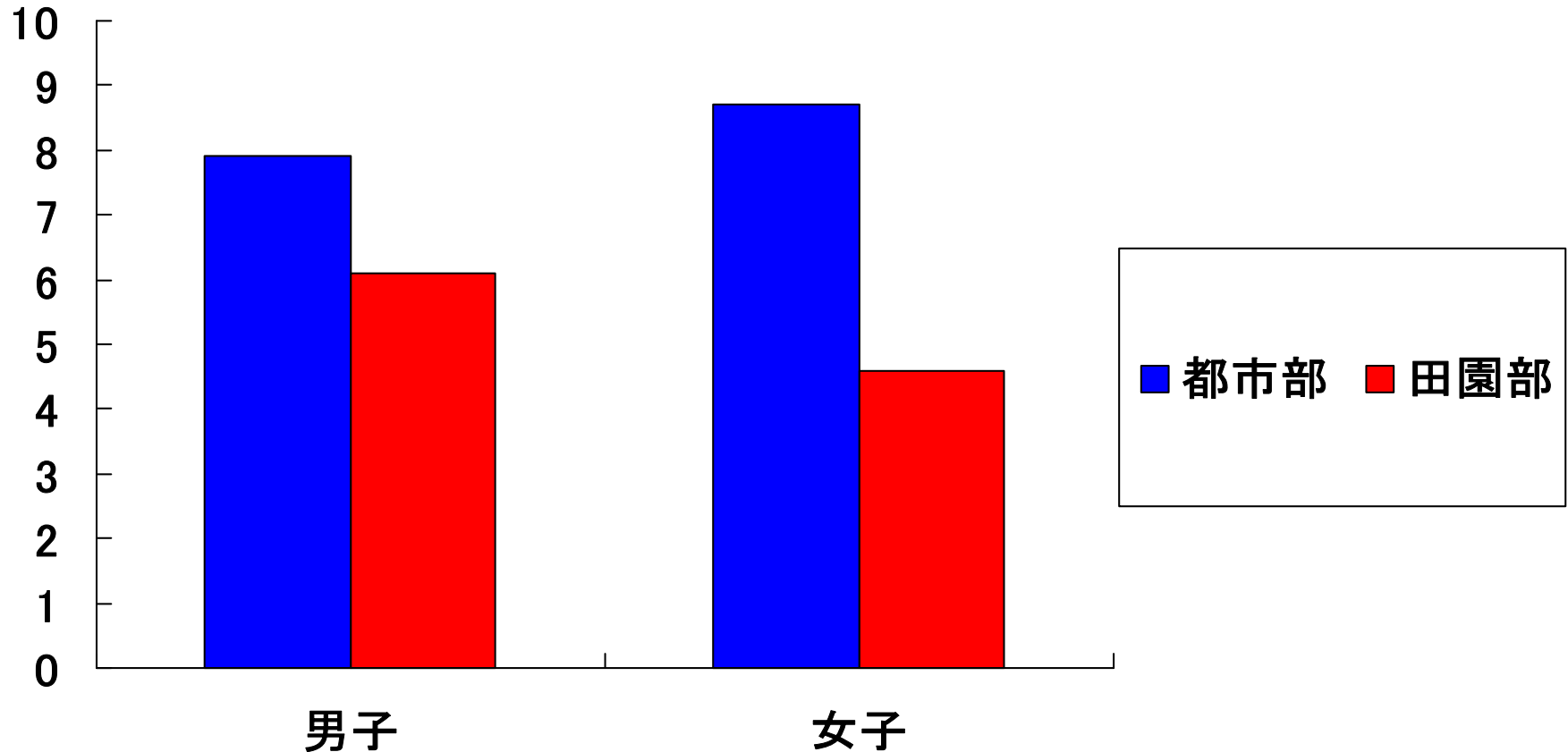
- i) 千葉県(島 正之 2005)
- ii) 中国遼寧省瀋陽市(西村雅晴 1998)
- iii) 横浜市(野原 理子 2001)

## 生活地域を汚染の度合いによって分類

➔ それぞれの地域における発生要因と呼吸器関連疾患の関連について調査・分析

## 結果

・千葉県調査（3年以上居住している1～3年生が対象）



呼吸器症状の有症率は汚染の具合によって上昇する傾向が見られた。  
このような傾向は中国・横浜市についても見られた。

---

# 大気汚染と呼吸器関連疾患

## 各調査で検出された大気汚染関連物質

- SPM (Suspended Particulate Matter : 浮遊粒子状物質)
- DEP (Diesel Exhaust Particulate : ディーゼル排気粒子)
- NO<sub>x</sub> (窒素酸化物)
- SO<sub>x</sub> (硫黄酸化物)
- O<sub>3</sub> (オゾン)

など

---

# SPM

代表的な大気汚染物質のひとつ  
工場の排煙、自動車排気ガスなど

## SPM (浮遊粒子状物質)

・・・大気中に浮遊している粒子状物質  
大きさ $10\mu\text{m}$ 以下 (環境基準)

粒径 $\leq 2.5\mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2.5}$ )

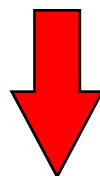
→ 肺の奥深くまで入り込み蓄積されやすいため特に有害

---

# SPM

卵白アルブミン抗原感作マウスを用いた実験

抗原を吸入



大気中の微小粒子を濃縮したものを曝露

**アレルギー性喘息様病態が憎悪**

---

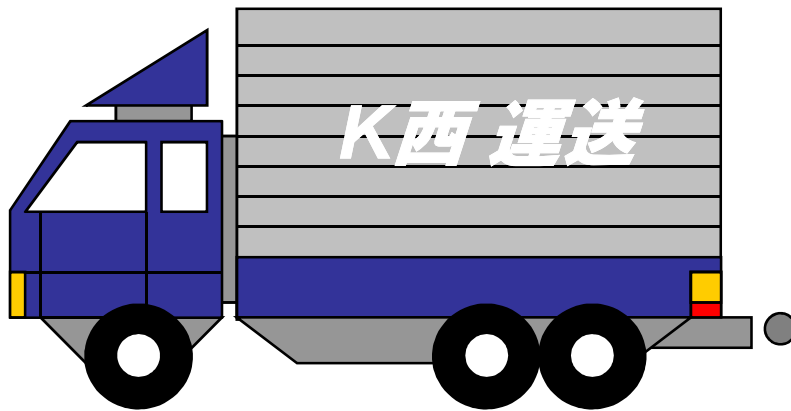


# DEP (Diesel Exhaust Particulate)

## ディーゼル排気粒子

ディーゼルエンジン内の不完全燃焼  
が原因で発生する微粒子

DEPの多くがPM<sub>2.5</sub>に属する



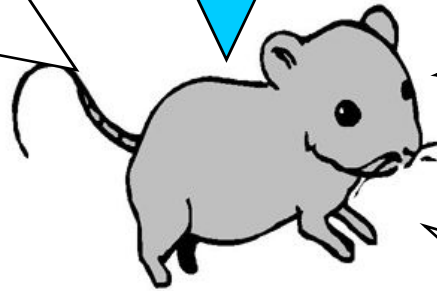
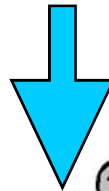
呼吸器の病気や  
アレルギーを  
悪化させる  
主犯格との  
見方が濃厚

# DEP

## マウスを用いた単独長期気管内投与実験

好中球  
好酸球  
リンパ球  
の  
浸潤

DEP



杯細胞  
の  
過形成

気道過敏性  
の亢進

**喘息様病態**

---

# DEP

## マウスを卵白アルブミン抗原で感作

DEPを気管内投与させながら、卵白アルブミンのミストを吸入(3週間毎)させ喘息様病態を惹起させる

## 卵白アルブミン+DEP群

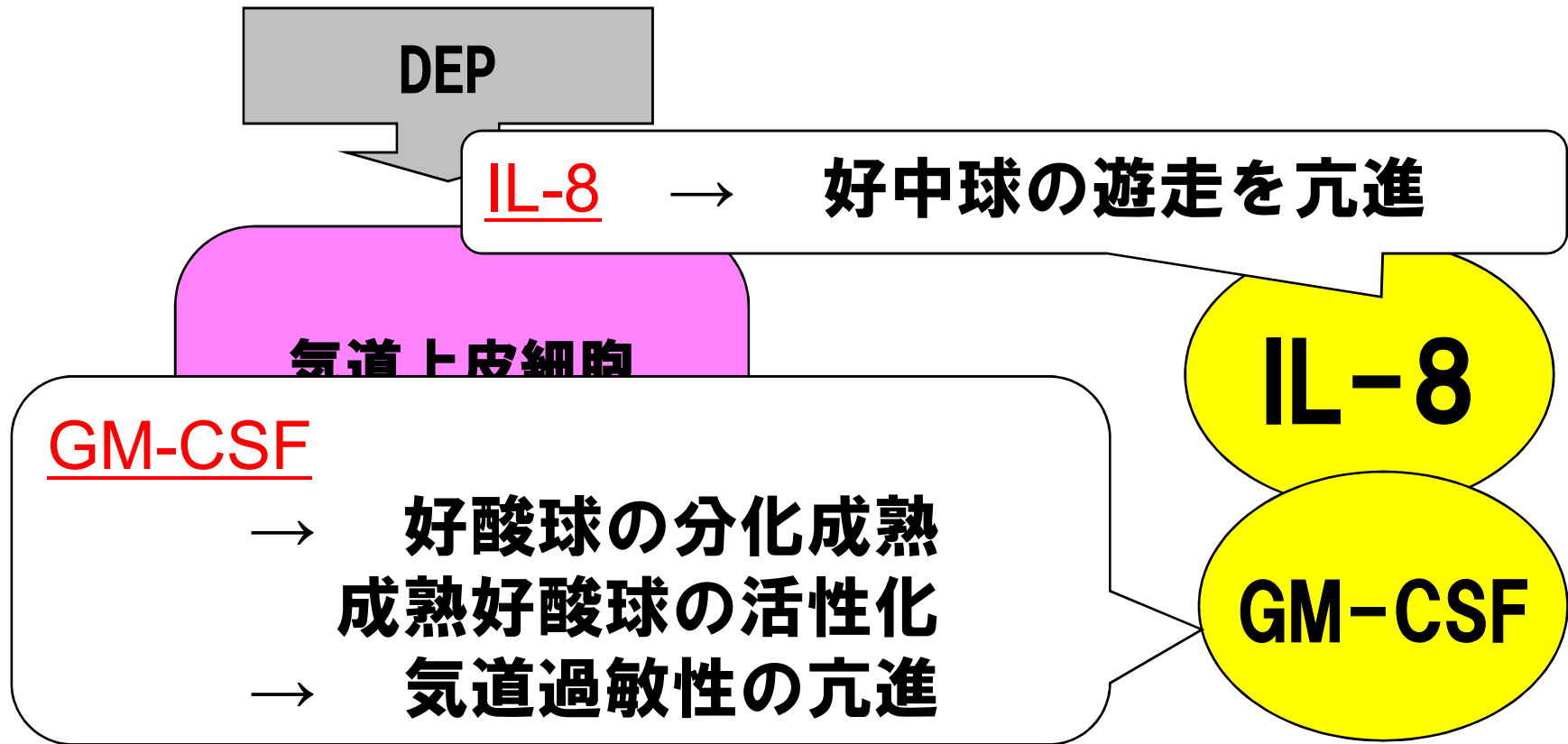
(  
気道粘膜下への好酸球浸潤  
粘液産生細胞の増生

→DEP濃度に依存して増加

---

# DEP

## 培養ヒト気道上皮細胞を用いた実験



---

# DEP

## 健常成人に対して行った実験

### 高濃度のディーゼル排気を短時間曝露

- 気管支肺胞洗浄 (BAL) → 好中球・B細胞の増加  
ヒスタミンとフィブロネクチンの増加
- 気管支生検 → 好中球・肥満細胞の増加  
ICAM-1, VCAM-1の増加
-

# 大気汚染関連物質

- ・SPM (Suspended Particulate Matter : 浮遊粒子状物質)
- ・DEP (Diesel Exhaust Particulate : ディーゼル排気粒子)
- ・NO<sub>x</sub> (窒素酸化物)
- ・SO<sub>x</sub> (硫黄酸化物)
- ・O<sub>3</sub> (オゾン)

など

# NO<sub>2</sub>

主な排出源は自動車(52%)・工場(35%)

呼吸器疾患との相関については諸説ある

## ■ 相関しない

- ① NO<sub>2</sub>は咳,痰,喘鳴,慢性の咳ソウ,喘息のいずれとも(-)
- ② 学校の欠席率の変動は  
NO<sub>2</sub>、気温、湿度で(-)、SPM濃度で(+)
- ③ 喘息様症状の新規発症率と  
最寄の大気汚染常時測定局のNO<sub>2</sub>の年平均値

# ①NO<sub>2</sub>によるアレルギー反応の亢進

NO<sub>2</sub>70ppm曝露(30分間)

↓ 5回反復

抗原 - エアロゾル吸入



モルモット

## 結果

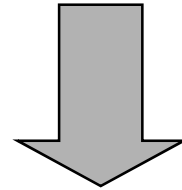
短時間、高濃度暴露といった条件では  
アレルギー反応を  
起こしやすくする可能性有り



## ②気道上皮細胞の透過性



5または15ppmのNO<sub>2</sub>に  
2日間or14日間曝露



分子量4万のHRPを気管内投与

結果

15ppmのNO<sub>2</sub>に2日間曝露した場合  
透過性は有意に増加

### ③気道上皮細胞の過敏性

NO <sub>2</sub>	結果
短時間高濃度	(+)
4ppmで1週間	一時的に(+) →元に戻る
0.06, 0.5, 1.0, 2.0及び4.0ppmで12週間	・曝露濃度に過敏性は <b>依存</b> ・曝露期間が長くなると低濃度でも(+)

---

# モルモットへのNO<sub>2</sub>の影響

- ①NO<sub>2</sub>によるアレルギー反応の亢進  
(高濃度・短期間でやや+)
  - ②気道上皮細胞の透過性  
(高濃度・短期間でやや+)
  - ③気道上皮細胞の過敏性  
(+)
-

# 喘息患者にNO<sub>2</sub>を曝露（屋内を想定）

A:100及び400ppmのNO<sub>2</sub>を1時間曝露



B:ハウスダスト・ダニの吸引試験を行う

→ A&Bの場合とBのみの場合でFEV1.0を比較

**結果（A&Bの場合 vs Bのみの場合）**

**FEV1.0の値はA&Bの場合の方が  
Bのみの場合よりわずかに小さくなる。**

# 酸性霧と喘息

酸性霧の多い地域

慢性気管支炎

北米(+)  
欧州(-)

非アトピー型喘息患者の定期外受診数

(8.8%の患者で霧の日に有意に増加)

非アトピー型喘息患者の病院受診数と  
霧のpHとの関係

負の弱い相関が認められる

( $r = -0.38$ 、 $p < 0.05$ )

霧のpHが低い日ほど受診数が多かった。

# 大気汚染関連物質

- ・SPM (Suspended Particulate Matter : 浮遊粒子状物質)
- ・DEP (Diesel Exhaust Particulate : ディーゼル排気粒子)
- ・NO<sub>x</sub> (窒素酸化物)
- ・SO<sub>x</sub> (硫黄酸化物)
- ・O<sub>3</sub> (オゾン)

など

# O<sub>3</sub>

- 光化学オキシダントの主成分で、首都圏、近畿圏を中心に注意報レベル以上の濃度の出現が見られる
- 水に溶けにくいため肺胞の深部にまで達し、上気道、気管、気管支、肺胞に作用する
- 酸化力が強く、毒性が強い

# SO<sub>2</sub>

- 暖房、火力発電、工場、自動車などが主な発生源
- 四日市、横浜、川崎喘息の原因物質であるが近年著しく減少している
- 水に比較的溶けやすい気体で、吸入されたSO<sub>2</sub>の40～90%は上気道に捕捉され、刺激する



# 動物実験によるアレルギー反応

ホルムアルデヒドを10ppm<sub>0</sub>  
またはSO<sub>2</sub>330ppm  
に30分間曝露



抗原-エアロゾルを吸入させる操作 × 5回



アナフィラキシー反応

5割

対照群

清浄空気に曝露



アナフィラキシー反応

1割未満

# 動物実験によるアレルギー反応

- ・高濃度短時間曝露 ( $\text{SO}_2$ 、 $\text{O}_3$ ともに)

➡ 気道上皮の透過性亢進  
気道の過敏性亢進

- ・高濃度曝露後、曝露下で抗原を吸入させる ( $\text{SO}_2$ 、 $\text{O}_3$ ともに)

➡ 抗体産生亢進

短時間高濃度曝露でアレルギー反応出やすくなる

---

## まとめ

- 疫学調査で検出された大気汚染関連物質 (DEP, SPM,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{O}_3$ ) はそれぞれ呼吸器症状を悪化させることが実験によっても確認された
  - $\text{NO}_2$  は大気汚染で近年注目される汚染物質であるが、アレルギーとの関係についてはまだ不明な点も多い
    - 更なる研究が求められている
-

「**努力肺活量(FVC:思い切り息を吸ってから強く吐き出したときの息の量)**」

「**1秒量(FEV<sub>1.0</sub>:最初の1秒間で吐き出せる息の量)**」

$$\text{1秒率 (FEV}_{1.0}\%) = \frac{\text{1秒量}}{\text{努力肺活量}} \times 100$$



70%

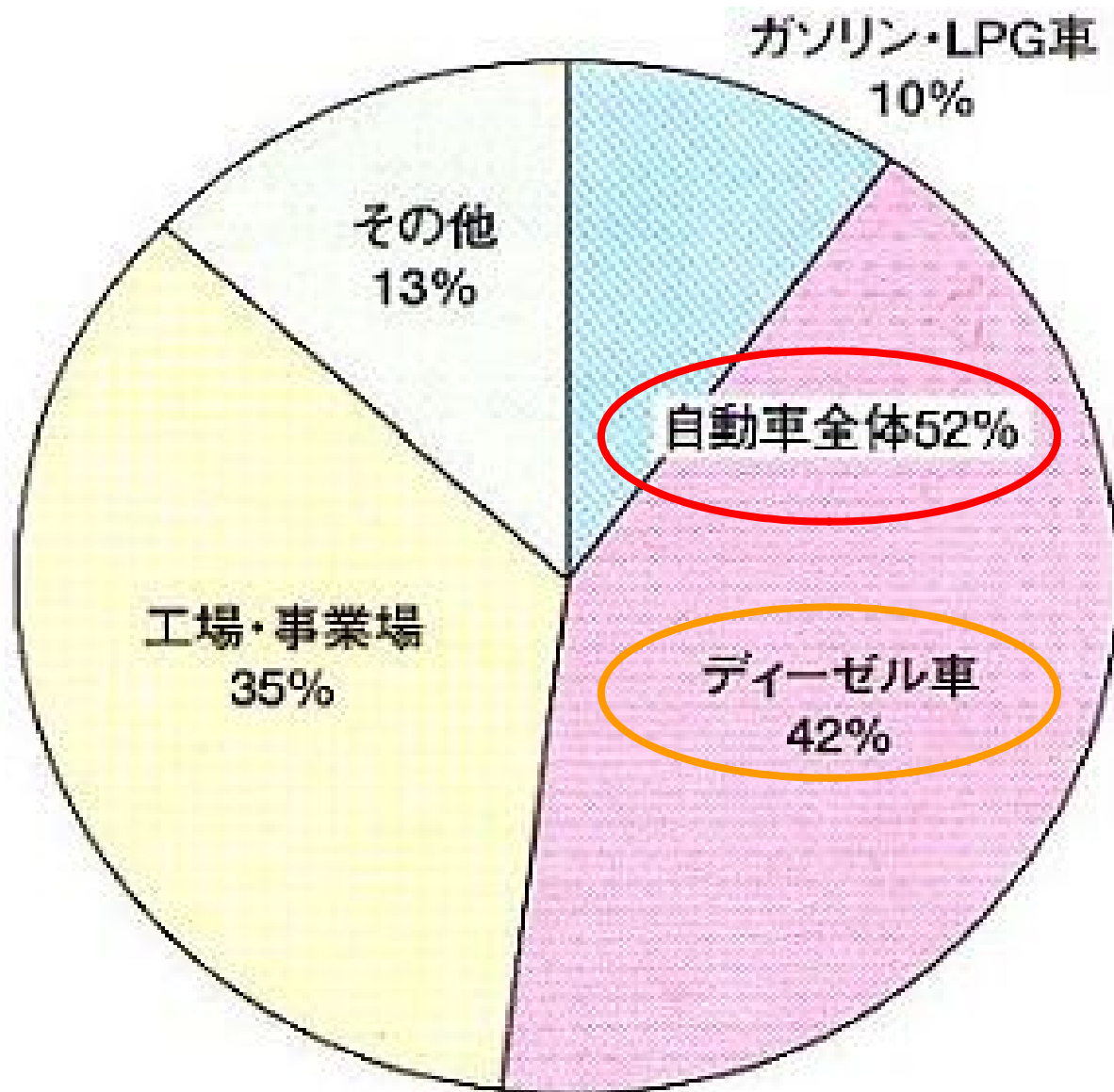


COPD

Air			100 ppb nitrogen dioxide			400 ppb nitrogen dioxide		
Baseline FEV <sub>1</sub>	Minimum FEV <sub>1</sub>	% change	Baseline FEV <sub>1</sub>	Minimum FEV <sub>1</sub>	% change	Baseline FEV <sub>1</sub>	Minimum FEV <sub>1</sub>	% change
3.11	3.05	-1.9	3.12	2.94	-5.8	3.11	3.00	-3.5
2.81	2.22	-21.0	2.75	2.00	-27.3	2.63	2.05	-22.1
2.88	2.29	-20.5	2.81	2.39	-15.0	3.17	2.48	-21.2
4.72	4.00	-15.3	4.66	3.86	-17.2	4.93	3.81	-22.7
2.66	2.34	-12.0	2.85	2.56	-10.2	2.72	2.22	-18.4
3.24	2.39	-26.2	3.36	2.61	-22.3	3.05	2.19	-28.2
4.08	3.51	-14.0	3.89	3.37	-13.4	3.98	3.30	-17.1
3.78	3.55	-6.1	3.77	3.61	-4.2	3.65	3.09	-15.3
3.41	2.92	-14.62	3.40	2.92	-14.41	3.41	2.77	-18.64

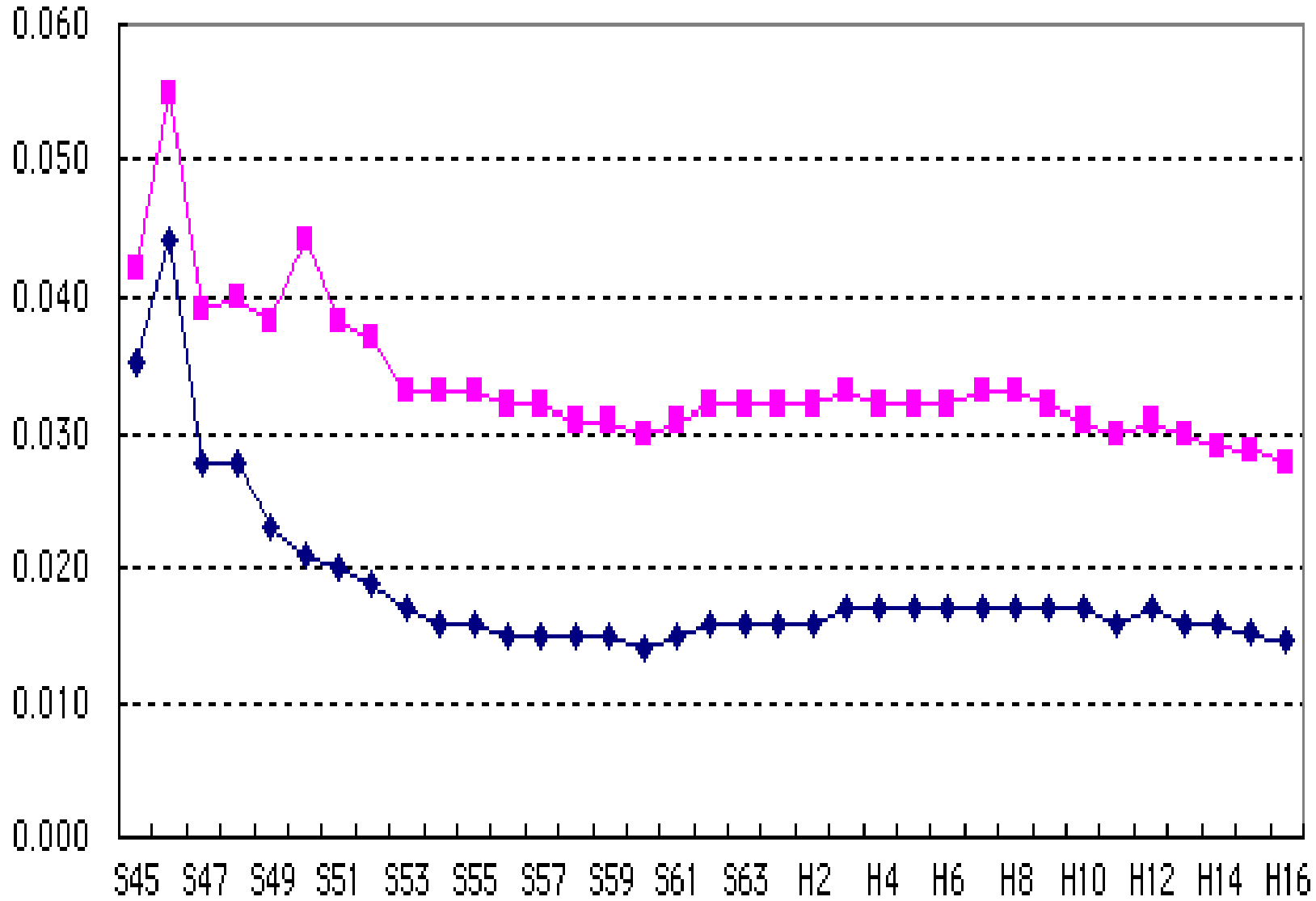
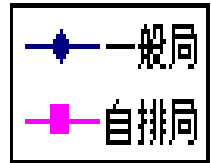
ily asthmatic responses

# NO2の排出別円グラフ

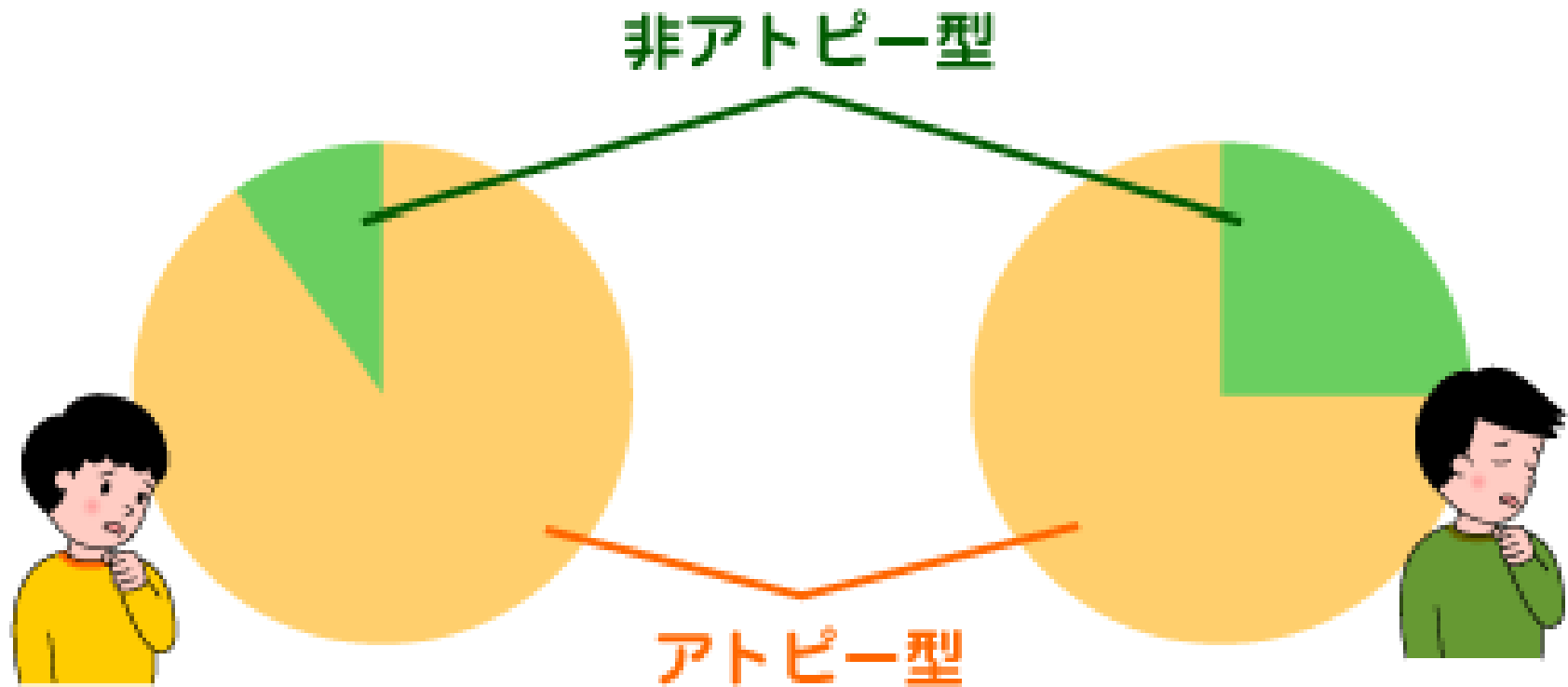


二酸化窒素(NO<sub>2</sub>)濃度の年平均値の推移

二酸化窒素濃度 (ppm)



# アトピー型・非アトピー型ぜんそく

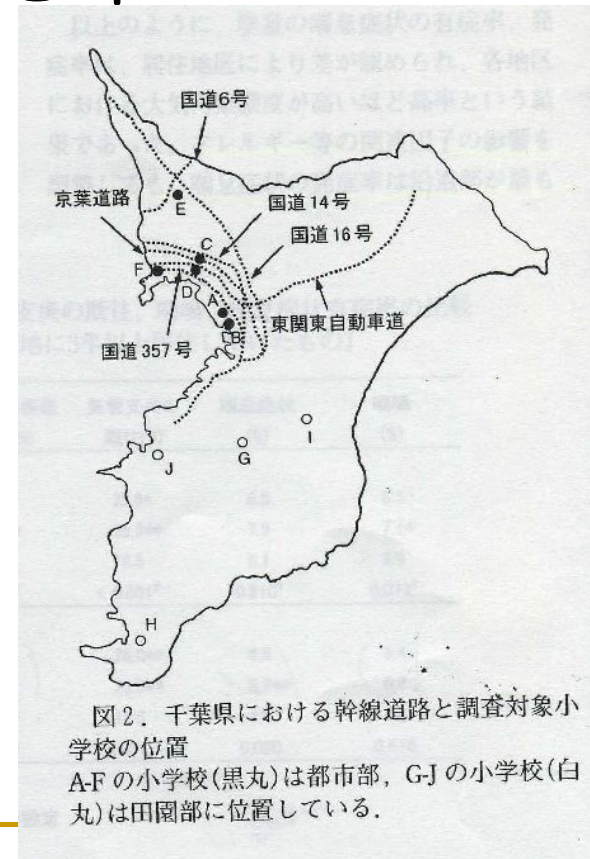




# 千葉県における疫学研究

1986年から2000年までの  
15年間にわたって、千葉県下8市  
10小学校を対象として実施

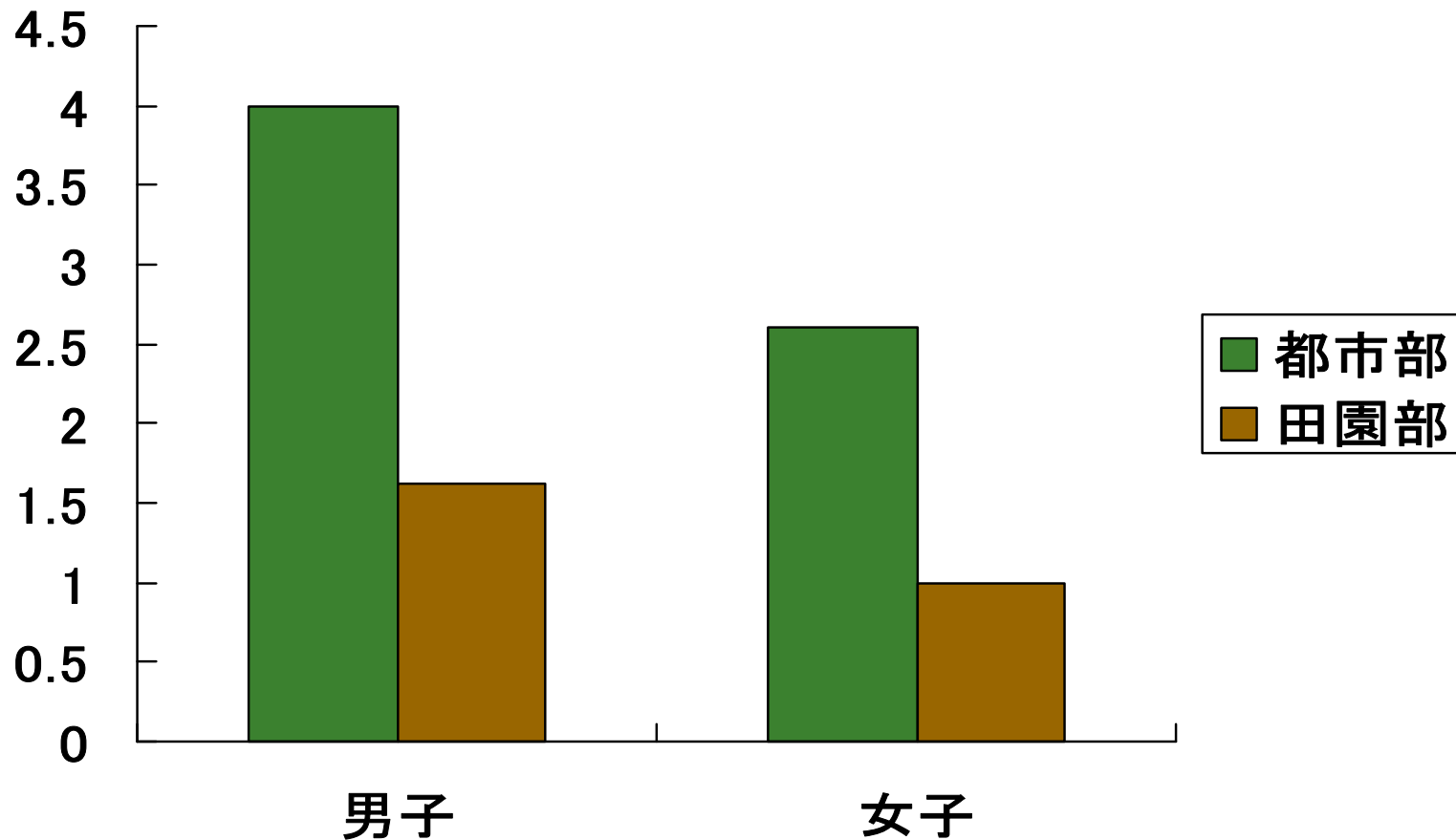
- 4市6校；都市部；  
幹線道路の近くに位置
- 4市4校；田園部；  
近隣に主要幹線道路なし



# 1990～1994年度の5年平均濃度

	沿道部	都市部	田園部
<b>NO<sub>2</sub></b> (ppb)	37.0～ 38.6	25.4～ 31.2	7.0～ 19.6
<b>SPM</b> ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	52.2～ 65.8	49.8～ 54.6	29.4～ 45.0

# 喘息症状発症率（縦断的研究）



対象は、1992年の1～4年生のうち調査1年目に喘息症状のなかった2562名

# 発症率の地区別要因調整odds比

