

PM<sub>2.5</sub> の健康影響

李 英姫

日本医科大学衛生学・公衆衛生学

Health Effects of PM<sub>2.5</sub>

Ying-Ji Li

Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School

## Abstract

Air pollution is associated with significant adverse health effects, including increased morbidity and mortality. The global increase in the prevalence of diseases that are associated with exposure to air pollution is of great concern. In particular, severe PM<sub>2.5</sub> (particles less than 2.5 micrometers in diameter) pollution occurs in Asian countries due to increasing emissions of air pollutants caused by the countries' rapid economic growth. Many studies have been performed to clarify the association between PM<sub>2.5</sub> and disorders such as asthma, ischemic cardiovascular diseases, arteriosclerosis, cancer, neurological disorders, and diabetes mellitus. It is important to protect populations that are susceptible to such pollution. While the characterization and monitoring of pollutant components currently dictates pollution control policies, it will be necessary to identify susceptible populations in order to adequately target prevention strategies for the health effects of air pollution. This review describes the recent advances in our understanding of the health effects of PM<sub>2.5</sub> and the role of oxidative stress in these effects, and discusses prevention strategies.

(日本医科大学医学会雑誌 2018; 14: 152-156)

**Key words:** air pollution, PM<sub>2.5</sub>, diesel exhaust particulates, oxidants/antioxidants

## はじめに

大気汚染は、罹患率と死亡率の増加を含めた健康障害に関連することが知られており、これまでには、大気汚染に関連する疾病が世界規模で増加したこともあった。特に現在では、急速な経済成長に伴う大気汚染物質排出量の増加による微粒子状物質（粒子径 2.5 μm 以下, PM<sub>2.5</sub>）の汚染がアジア諸国や新興国で発生している。

大気汚染による様々な健康障害は疫学調査により検討され、PM<sub>2.5</sub>が喘息、虚血性心血管疾患、動脈硬化症、腫瘍、神経疾患、糖尿病などの発症率に関与していることが指摘されている。PM<sub>2.5</sub>の成分分析とそのモニタリングといった監視と規制が行われている一方で、PM<sub>2.5</sub>に対して感受性の高いヒトの健康影響への予防対策が求められている。

本稿では、PM<sub>2.5</sub>の健康への影響、酸化ストレス作用の分子メカニズム、および健康影響の予防対策について概説する。

Correspondence to Ying-Ji Li, Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8602, Japan

E-mail: li-yingji@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www2.nms.ac.jp/jmanms/>)

1. 微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) とは  
環境基準, および最近の動向

微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) とは, 大気中に浮遊している 2.5 μm 以下の小さな粒子のことで, 従来から環境基準を定めて対策を進めてきた浮遊粒子状物質 (SPM: 10 μm 以下の粒子) よりも小さな粒子 (髪の毛の太さの 1/30 程度) であり, 肺の奥深くまで入りやすく, 呼吸器系への影響に加え, 循環器系への影響が懸念されている<sup>1</sup>.

PM<sub>2.5</sub> の発生源としては, ボイラー, 焼却炉などのばい煙を発生する施設, 自動車, 船舶, 航空機等, 人為起源のものが多い. PM<sub>2.5</sub> には多環芳香族炭化水素 (Polycyclic Aromatic Hydrocarbon, PAH), および毒性の強いそのニトロ体多環芳香族炭化水素 (Nitropolycyclic Aromatic Hydrocarbon, NPAH) と呼ばれる沢山の種類の有害化学物質が含まれている. [NPAH] / [PAH] 比は, 燃焼温度に依存して指数関数的に大きくなり, ディーゼル粉塵 > 薪燃焼粉塵 > 石炭燃焼粉塵順に高値を示す. PM<sub>2.5</sub> の成分は, 発生源によって異なっており, ヒトの健康に及ぼす影響は, 国や都市ごとのエネルギー事情や交通, 産業の状況, 科学技術レベルなどによって大きな違いがある<sup>2</sup>.

PM<sub>2.5</sub> がクローズアップされたのは 1993 年 N Engl J Med に報告されたハーバード大学グループの米国 6 都市における 8,111 名を対象とした 14~16 年間にわたって行われた疫学調査研究報告である<sup>3</sup>. 6 都市の中心部で, 大気中の PM<sub>2.5</sub> を含む SPM, 二酸化硫黄, 硫酸塩粒子, 水素イオン濃度を毎日測定し, 事故死以外の毎日の死亡率との相関を統計学的に検討した報告である. その結果, 喫煙と他のリスク要因を補正すると, 大気汚染と死亡率の間に有意な相関が見られ, 総死亡における PM<sub>2.5</sub> の影響は相対危険度 1.31 と推定された. その後, PM<sub>2.5</sub> に関する様々な疫学研究, 実験研究が行われ, 健康への影響に関する知見が蓄積されてきた.

環境省は, 国内外における PM<sub>2.5</sub> の短期曝露と長期曝露による健康影響に関する科学的知見をふまえて, 2009 年に PM<sub>2.5</sub> に係る環境基準を「1 年平均値が 15 μg/m<sup>3</sup> 以下, かつ 1 日平均値が 35 μg/m<sup>3</sup> 以下」と設定した. 近年, 中国において深刻な大気汚染が発生しており, 越境汚染などの影響により西日本でも一時的に PM<sub>2.5</sub> 濃度の上昇が観察された. 環境省では, PM<sub>2.5</sub> 高濃度時に不要不急の外出を控えるなどの注意喚起のための暫定的な指針として, 「日平均値 70 μg/m<sup>3</sup>」が

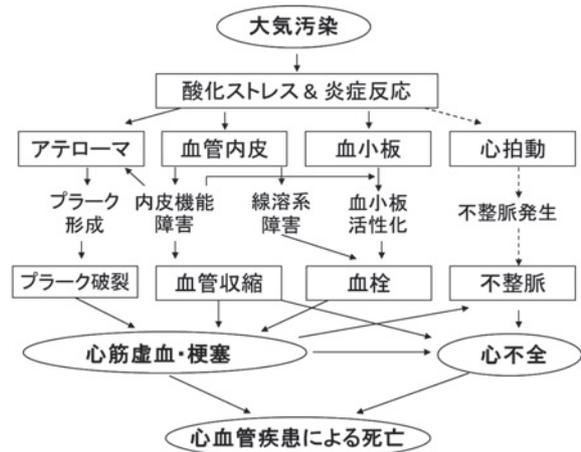


図1 大気汚染の循環器系に対する影響のメカニズム (仮説)  
Newby DE, et al. European Heart Journal 2015 ; 36 : 83-93.

提案された<sup>14</sup>.

Pan<sup>5</sup> は, 中国における PM<sub>2.5</sub> の健康影響は, 異なる地域で異なる特徴を示しており, 中国における PM<sub>2.5</sub> の化学成分, 曝露レベルおよび毒性特性などは先進国とは大きく異なるため, 中国における PM<sub>2.5</sub> の化学成分分析, 健康障害のリスク研究, リスク評価, および PM<sub>2.5</sub> による大気汚染の予防とリスク管理のためのさらなる規制と方針が求められていると報告した.

早川ら<sup>2</sup> は, 東アジアの大気中 PM<sub>2.5</sub> に含まれる PAH 及び NPAH 濃度は, 中国 > 極東ロシア > 韓国, 日本の順に低下し, 発生源マーカーの NPAH/PAH 比から見ると, 日本及び韓国の主要排出源は自動車であるが, 中国, 極東ロシアの主要排出源は石炭燃焼施設であり, 両者の混合型もあると報告した. 中国の自動車は急増しており, 最近の結果からは, 石炭暖房を使用しない夏は, 自動車排ガス粉塵の影響が増しているとみられている. 激しく変化する東アジア域の大気質の将来予測は, 二酸化硫黄や黄砂などとの反応の解明も含めて重要な課題である.

2. PM<sub>2.5</sub> の健康影響

疫学研究報告から, PM<sub>2.5</sub> の健康影響は短期曝露による急性影響と, 長期曝露による慢性影響に大別されており, 死亡リスク増加の程度は報告により差があるが, 多くの研究における知見を統合すると死亡との因果関係は明確となっている.

PM<sub>2.5</sub> の短期曝露による死亡リスクは, 最小値が全米 72 コミュニティーで実施された研究の 8 μg/m<sup>3</sup> 当

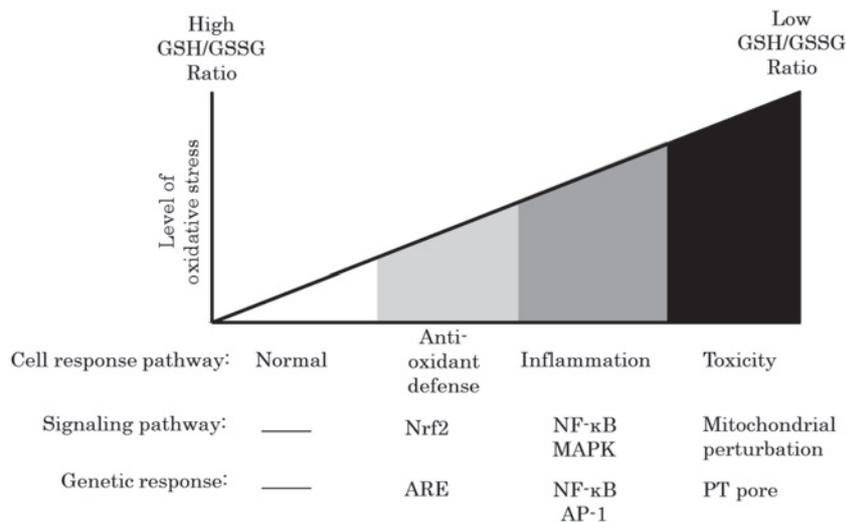


図2 *In vitro* DEP 酸化還元サイクリングにおける3つの階層解釈モデル  
Xiao GG, et al. J Biol Chem 2000 ; 278 : 50 781-50 790.

たり0.3%<sup>6</sup>、最大値がマサチューセッツ州における研究で10 μg/m<sup>3</sup>当たり2.8%<sup>7</sup>と報告されている。複数都市における結果を統合すると、PM<sub>2.5</sub>の日平均濃度が10 μg/m<sup>3</sup>上昇するごとに全死亡（事故や自殺などの外因死を除く）は0.3~1.2%、呼吸器疾患による死亡は0.8~2.7%、循環器疾患による死亡は1.2~2.7%増加することが明らかとなっている<sup>8</sup>。また、PM<sub>2.5</sub>の短期曝露と呼吸器疾患<sup>9</sup>、および循環器疾患<sup>10</sup>による入院の増加との関連性が認められている。喘息やCOPDなどの呼吸器疾患の患者の症状悪化<sup>11</sup>や肺機能が低下<sup>12,13</sup>、および安静時の血圧の上昇<sup>14</sup>、心筋梗塞の発症<sup>15</sup>、血液生化学指標の変化<sup>13</sup>などを示す疫学知見が多く報告されている。

PM<sub>2.5</sub>の長期曝露が死亡リスクを増加させることは知られており<sup>3</sup>、呼吸器系疾患、循環器系疾患、肺がんに加えて、糖尿病、脳卒中などの生活習慣病、精神神経系などとの関連が示されている<sup>8</sup>。これらの機序として、PM<sub>2.5</sub>の酸化ストレス作用の循環器系への影響により全身の臓器に障害を与えるという仮説が注目されている（図1）<sup>16</sup>。なお、最近のメタ解析では、様々な修飾要因が関連性の程度に影響を与えているとされている<sup>17</sup>。

### 3. PM<sub>2.5</sub>の酸化ストレスとその分子メカニズム

ディーゼル排気粒子（Diesel exhaust particulates, DEP）はPAH, NPAHを中心とした様々な物質の集合体であり、大部分はPM<sub>2.5</sub>に含まれている微小粒子

である。*in vitro* 研究によりDEPの生体への影響として、細胞や組織に対する活性酸素種（reactive oxygen species, ROS）による酸化ストレス作用が明らかになっている<sup>18-22</sup>。DEPは酸化ストレス作用により、呼吸器疾患<sup>23-25</sup>、心血管疾患<sup>26</sup>、動脈硬化症<sup>27,28</sup>、腫瘍<sup>29,30</sup>、神経疾患<sup>31-33</sup>、糖尿病<sup>34</sup>、感染<sup>35,36</sup>、胎児<sup>37-39</sup>に影響を及ぼすことが報告されている。

NF-E2-related factor-2 (Nrf2) は抗酸化酵素の発現を制御する重要な転写因子である<sup>40</sup>。Nrf2欠損マウスを用いたアレルギー喘息モデルにおけるDEP吸入曝露研究では、DEPは酸化ストレス作用により、アレルギー性気管支喘息病態を増悪し、Nrf2はTh2反応を制御する主要因子である可能性が動物実験レベルで明らかになっている<sup>23</sup>。Nrf2欠損マウスを用いたブレオマイシン肺線維症モデルにおけるDEP吸入曝露研究では、DEP吸入曝露により、野生型マウスでは線維化病態が増悪し、Nrf2欠損マウスでは炎症期の肺障害病態が増悪することが動物実験レベルで確認されている<sup>24</sup>。DEPの曝露による気道炎症<sup>25</sup>、動脈硬化<sup>26</sup>、腫瘍<sup>29</sup>の病態への影響において、Nrf2はその病態を制御する主要因子であることも報告されている。

Xiaoら<sup>21</sup>は、DEPの作用と生体の抗酸化反応について3つの階層で解釈している。つまり、DEPによる酸化ストレスを受けると、宿主側の抗酸化防御遺伝子発現が増加することにより、酸化/抗酸化バランスを正常に保つことが出来る（tier 1）。ところが、ROSの産生が防御機能による消去を上回った場合、NF-κBなどの転写因子の活性化を介した炎症を引き起こし

(tier 2), さらに, 毒性による細胞死を引き起こす(tier 3) (図 2). 抗酸化防御遺伝子の発現が低下あるいは変異・欠損する場合, または宿主側の抗酸化機能を越えた ROS の産生が生じるほど高濃度の大気汚染物質に曝露される場合, 大気汚染による酸化ストレスと, 宿主側の抗酸化防御機能のアンバランスが生じ, 疾病の発症やその病態の増悪につながると考えられる.

#### 4. PM<sub>2.5</sub> の健康影響に対する予防対策

抗酸化防御機能が低いヒトは環境要因による酸化ストレスに対し感受性が高いといえ, 被害低減のための化学予防対策が必要と考えられる<sup>41</sup>. ブロッコリーに微量含まれるフィトケミカルの一種であるスルフォラファン (Sulforaphane) は, *Nrf2* 遺伝子の活性因子であることが知られている<sup>42</sup>. Diaz-Sanchez のグループ<sup>43,44</sup> は, スルフォラファンが DEP により誘発された B 細胞の IgE 産生, および気道上皮細胞における炎症性サイトカインの産生をブロックした結果を踏まえ, 抗酸化酵素遺伝子を過剰的に発現させることで DEP などの酸化ストレスによる被害を予防する新たなアプローチを考えている.

#### 5. おわりに

グローバル化する大気汚染による健康被害低減対策は今後の重要な課題であり, PM<sub>2.5</sub> の健康影響に関する科学的情報や安全性評価情報などは, 公衆衛生を保護するための環境変化に応じた環境基準の設定・見直しなどの行政施策に重要である. 一方, PM<sub>2.5</sub> に対する感受性の高いヒトの同定, および科学根拠に基づいたオーダーメイド化学予防対策の検討が今後の課題である.

#### 文 献

1. 環境省ホームページ. <https://www.env.go.jp/air/osen/pm/info.html#ABOUT>
2. 早川和一, 鳥羽 陽, 唐 寧, 亀田貴子: 多環芳香族炭化水素類から見た東アジアの PM<sub>2.5</sub>. 臨床環境医学 2014; 23: 93-101.
3. Dockery DW, Pope CA, Xu X, et al: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759.
4. Azuma K, Uchiyama I: National ambient air quality standards for fine particles (PM<sub>2.5</sub>) in Japan. In *PM 2.5 — Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy*. (Li YJ, Umezawa M, Takizawa H, Takeda K, Kawada T, eds), 2014; pp 3-19, Nova Science Publishers, New York.
5. Pan X: The Study on Air PM<sub>2.5</sub> Pollution Health Effects — Recent Trends in China Current Conditions. In *PM<sub>2.5</sub> — Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy*. (Li YJ, Umezawa M, Takizawa H, Takeda K, Kawada T, eds), 2014; pp 37-46, Nova Science Publishers, New York.
6. Krall JR, Anderson GB, Dominici F, Bell ML, Peng RD: Short-term exposure to particulate matter constituents and mortality in a national study of U.S. urban communities. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 1148-1153.
7. Kloog I, Ridgway B, Koutrakis P, Coull BA, Schwartz JD: Long- and short-term exposure to PM<sub>2.5</sub> and mortality: using novel exposure models. *Epidemiology* 2013; 24: 555-561.
8. 島 正之: 微小粒子状物質. 環境による健康リスク—日本医師会編. 2017; pp 270-273. 診断と治療社 東京.
9. Yap PS, Gilbreath S, Garcia C, Jareen N, Goodrich B: The influence of socioeconomic markers on the association between fine particulate matter and hospital admissions for respiratory conditions among children. *Am J Public Health* 2013; 103: 695-702.
10. Bell ML, HEI Health Review Committee: Assessment of the health impacts of particulate matter characteristics. *Res Rep Health Eff Inst* 2012; 161: 5-38.
11. Karakatsani A, Analitis A, Perifanou D, et al: Particulate matter air pollution and respiratory symptoms in individuals having either asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a European multicentre panel study. *Environ Health* 2012; 11: 75.
12. Hsu SO, Ito K, Lippmann M: Effects of thoracic and fine PM and their components on heart rate and pulmonary function in COPD patients. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2011; 21: 464-472.
13. Huang W, Wang G, Lu SE, et al: Inflammatory and oxidative stress responses of healthy young adults to changes in air quality during the Beijing Olympics. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 1150-1159.
14. Jacobs L, Buczynska A, Walgraeve C, et al: Acute changes in pulse pressure in relation to constituents of particulate air pollution in elderly persons. *Environ Res* 2012; 117: 60-67.
15. Mustafic H, Jabre P, Caussin C, et al: Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 713-721.
16. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al: Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015; 36: 83-93.
17. Requia WJ, Adams MD, Arain A, Papatheodorou S, Koutrakis P, Mahmoud M: Global Association of Air Pollution and Cardiorespiratory Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Investigation of Modifier Variables. *Am J Public Health* 2018; 108: S123-S130.
18. Takizawa H, Ohtoshi H, Kawasaki S, et al: Diesel exhaust particles induce NF-kappa B activation in human bronchial epithelial cells in vitro: importance in cytokine transcription. *J Immunol* 1999; 162: 4705-4711.
19. Takizawa H, Abe S, Okazaki H, et al: Diesel exhaust particles upregulate eotaxin gene expression in human bronchial epithelial cells via nuclear factor-kappa B-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284: L1055-L1062.

20. Hashimoto S, Gon Y, Takeshita I, et al: Diesel exhaust particles activate p38 MAP kinase to produce interleukin 8 and RANTES by human bronchial epithelial cells and N-acetylcysteine attenuates p38 MAP kinase activation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 280-285.
21. Xiao GG, Wang M, Li N, Loo JA, Nel AE: Use of proteomics to demonstrate a hierarchical oxidative stress response to diesel exhaust particle chemicals in a macrophage cell line. *J Biol Chem* 2000; 278: 50781-50790.
22. Li N, Venkatesan MI, Miguel A, et al: Induction of heme oxygenase-1 expression in macrophages by diesel exhaust particle chemicals and quinines via the antioxidant-responsive element. *J Immunol* 2000; 165: 3393-3401.
23. Li YJ, Takizawa H, Azuma A, et al: Nrf2 is closely related to allergic airway inflammatory responses induced by low-dose diesel exhaust particles in mice. *Clin Immunol* 2010; 137: 234-241.
24. Li YJ, Shimizu T, Shinkai Y, et al: Nrf2 Regulates the Risk of a Diesel Exhaust Inhalation-Induced Immune Response during Bleomycin Lung Injury and Fibrosis in Mice. *Int J Mol Sci* 2017; 17: 18.
25. Li YJ, Takizawa H, Azuma A, et al: Disruption of Nrf2 enhances susceptibility to airway inflammatory responses induced by low-dose diesel exhaust particles in mice. *Clin Immunol* 2008; 128: 366-373.
26. Tseng CY, Wang JS, Chao MW: Causation by Diesel Exhaust Particles of Endothelial Dysfunctions in Cytotoxicity, Pro-inflammation, Permeability, and Apoptosis Induced by ROS Generation. *Cardiovasc Toxicol* 2017; 17: 384-392.
27. Araujo JA, Barajas B, Kleinman M, et al: Ambient particulate pollutants in the ultrafine range promote early atherosclerosis and systemic oxidative stress. *Circ Res* 2008; 102: 589.
28. Lund AK, Lucero J, Harman M, et al: The oxidized low-density lipoprotein receptor mediates vascular effects of inhaled vehicle emissions. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 82-91.
29. Aoki Y, Sato H, Nishimura N, Takahashi S, Itoh K, Yamamoto M: Accelerated DNA adduct formation in the lung of the Nrf2 knockout mouse exposed to diesel exhaust. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 173: 154-160.
30. Iwai K, Adachi S, Takahashi M, et al: Early oxidative DNA damages and late development of lung cancer in diesel exhaust-exposed rats. *Environ Res* 2000; 84: 255-264.
31. Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R: Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 71-77.
32. Levesque S, Taetsch T, Lull ME, et al: Diesel exhaust activates and primes microglia: air pollution, neuroinflammation, and regulation of dopaminergic neurotoxicity. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1149-1155.
33. Sugamata M, Ihara T, Takano H, Oshio S, Takeda K: Maternal diesel exhaust exposure damages newborn murine brains. *J Health Sci* 2006; 52: 82-84.
34. Kelishadi R, Mirghaffari N, Poursafa P, Gidding SS: Lifestyle and environmental factors associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance in children. *Atherosclerosis* 2009; 203: 311-319.
35. Harrod KS, Jaramillo RJ, Berger JA, Gigliotti AP, Seilkop SK, Reed MD: Inhaled diesel engine emissions reduce bacterial clearance and exacerbate lung disease to *Pseudomonas aeruginosa* infection in vivo. *Toxicol Sci* 2005; 83: 155-165.
36. Gowdy K, Krantz QT, Daniels M, Linak WP, Jaspers I, Gilmour MI: Modulation of pulmonary inflammatory responses and antimicrobial defenses in mice exposed to diesel exhaust. *Toxicol Applied Pharmacol* 2008; 229: 310-319.
37. Symanski E, Davila M, McHugh MK, Waller DK, Zhang X, Lai D: Maternal exposure to fine particulate pollution during narrow gestational periods and newborn health in Harris County, Texas. *Matern Child Health J* 2014; 18: 2003-2012.
38. Ravindra, Mittal AK, Van Grieken R: Health risk assessment of urban suspended particulate matter with special reference to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review. *Rev Environ Health* 2001; 16: 169-189.
39. Dejmek J, Solanský I, Benes I, Leníček J, Srám RJ: The impact of polycyclic aromatic hydrocarbons and fine particles on pregnancy outcome. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 1159-1164.
40. Itoh K, Chiba T, Takahashi S, et al: An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 236: 313-322.
41. Li YJ, Takizawa H, Azuma A, Kawada T: Antioxidant interventions as potential protective strategies for populations susceptible to diesel exhaust particles. In *PM2.5 — Role of Oxidative Stress in Health Effects & Prevention Strategy*. (Li YJ, Umezawa M, Takizawa H, Takeda K, Kawada T, eds), 2014; pp 211-225, Nova Science Publishers, New York.
42. Fahey JW, Haristoy X, Dolan PM, et al: Sulforaphane inhibits extracellular, intracellular, and antibiotic-resistant strains of *Helicobacter pylori* and prevents benzo[a]pyrene-induced stomach tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 7610-7615.
43. Wan J, Diaz-Sanchez D: Antioxidant enzyme induction: a new protective approach against the adverse effects of diesel exhaust particles. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 177-182.
44. Ritz SA, Wan J, Diaz-Sanchez D: Sulforaphane-stimulated phase II enzyme induction inhibits cytokine production by airway epithelial cells stimulated with diesel extract. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007; 292: L33-39.

(受付 : 2018年8月20日)

(受理 : 2018年9月6日)