

〈特集〉

PM2.5の健康影響

高野 裕久

京都大学工学研究科 都市環境工学専攻 環境衛生学講座
(〒615-8540 京都市西京区京都大学桂4 E-mail: htakano@health.env.kyoto-u.ac.jp)

概要

大気中を浮遊する粒径 $2.5 \mu\text{m}$ 以下の微小粒子状物質 (PM2.5) は、様々な燃焼、特に化石燃料やバイオマス燃料等の人為的な燃焼を発生源とする場合が多く、炭化水素や金属、その酸化物や不完全燃焼成分、イオン等、多数の物質の集合体である。中には、有害成分も含まれていること、また、大きな粒子と比較し、吸気により細気管支や肺胞へと達しやすいことから、健康影響が危惧されている。疫学的に大気中の PM2.5 濃度の上昇と相関し、増加・悪化をきたす健康影響として、全死亡率、呼吸器系や循環器系の疾患による死亡率、それらの疾患の悪化が指摘されており、中でも、気管支炎や気管支喘息の悪化、アレルギーに関わる疾患や症状の悪化等はその代表とも言える。本稿では、PM2.5の健康影響とその発症機構について、呼吸器系・循環器系を中心に概説する。

キーワード：PM2.5, 健康影響, 呼吸器, アレルギー, 循環器

原稿受付 2014.12.1

EICA: 19(4) 45-48

1. はじめに

大気汚染とその健康影響の問題は、時代と共に変貌を遂げてきた。過去には、四日市喘息に代表されるように、工場をはじめとする「固定発生源」に由来する硫酸化物や降下煤塵が、主に呼吸器系の健康影響を来たしてきたと考えられる。しかし、諸規制や対策技術の進歩により、「固定発生源」に由来する大気汚染は改善を示した。その後は、増加の一途をたどった自動車等の「移動発生源」に由来する窒素酸化物や粒子状物質とその健康影響がクローズアップされるようになった。しかし、排出ガス規制や低公害車の普及等も功を奏し、本邦における大気汚染はおおむね横ばいから改善傾向にあった。しかし、昨今、国外の発生源に由来する越境大気汚染の問題が、新たにクローズアップされてきている。本稿では、大気汚染物質の中でも、特に、微小な粒子状物質である PM2.5 に焦点を当て、主に実験的研究の視点から、その健康影響と発症機構について概説を加える。

2. PM2.5 とその健康影響

大気汚染物質には、窒素酸化物を代表とするガス状の物質と PM2.5 を代表とする粒子状の物質がある。粒子状物質は、文字通り、大気中を浮遊する粒子である。また、その大きさは様々であり、肉眼で確認できるものも存在するが、肉眼では確認できないような微小な粒子も、少なからず存在する。また、粒子の大き

さにより、その由来や構成、性質や影響が異なることも、その特徴として知られている。一般に、粒径が $2.5-10 \mu\text{m}$ 程度の大きめの粒子は、土壌や海塩の成分といった自然に由来するものが比較的多いと言われており、例えば、黄砂はこの直径を持つものが多い。一方、粒径 $2.5 \mu\text{m}$ 以下の微小な粒子—PM2.5—は、様々な燃焼、特に、化石燃料やバイオマス燃料等の人為的な燃焼を発生源とする場合が多く、炭化水素や金属、その酸化物や不完全燃焼成分、イオン成分等、非常に多くの物質を含むことが知られている。例として、本邦の都市部における PM2.5 の大部分を占めていた、旧来のディーゼルエンジン自動車排出する微粒子 (diesel exhaust particles : DEP) を図示する (Fig. 1)。

旧来のディーゼルエンジン自動車排出していた DEP は、一般には、元素状の炭素を中心に持ち、その周囲や内部に、炭化水素や金属等、非常に多くの物質を含み、いわば、粒子と化学物質等の複合体とも言えるものである。また、他の PM2.5 についても、基本的に構成は類似したものと考えられるが、PM2.5 は、その粒径により粒子を定義したものにはすぎないため、発生源や燃焼の様式、その後の二次的な化学反応の存在等により、構成成分やその比率は異なることとなる。たとえば言うならば、我が町の PM2.5 は隣町の PM2.5 と必ずしも同様ではなく、昨日の PM2.5 も今日の PM2.5 とは異なる可能性が高いのである。しかし、PM2.5 は、様々な物質を含む場合が多く、少なくともその一部には有害性が確認されていること、また、上気道で捕捉されやすい大きな粒子と比較し、

粒径が小さい粒子ほど、吸気により細気管支や肺胞レベルまで到達しやすいことから、その健康影響が危惧されている。

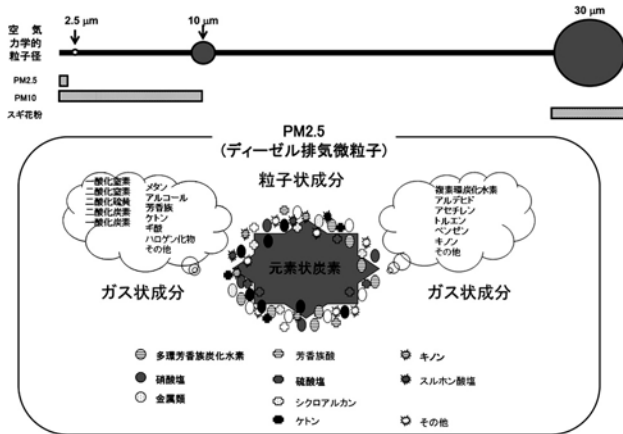


Fig.1 Components of DEP and PM2.5

PM_{2.5} については、欧米を中心に、数多くの疫学的報告が提出されている。統計学的に、大気中の PM_{2.5} 濃度の上昇と相関し、増加・悪化をきたす健康影響として、全死亡率、呼吸器系や循環器系の疾患による死亡率、それらの疾患の悪化、中でも、気管支炎や気管支喘息の悪化、アレルギーに関わる疾患や症状の悪化等が挙げられる (Fig. 2)。

濃度と相関が報告されている事象

- 1) 全死亡率、慢性閉塞性肺疾患、心疾患による死亡率
- 2) 高齢者の全死亡率、心肺疾患による死亡率、呼吸器疾患による救急受診数、脳血管障害に基づく入院数
- 3) 小児の死亡率、呼吸器疾患による死亡率、突然死数、呼吸器疾患による救急受診数
- 4) アレルギー素因を持つ小児の呼吸器症状
- 5) 気管支喘息の症状、病態(薬剤の使用や検査値の悪化)
- 6) 上気道感染症、気管支炎、気管支喘息による受診数

Fig. 2 Epidemiological impacts of PM2.5

疫学的な研究は、統計学的手法により因果関係を推定するが、そういった事象が生物としての人間に実際に起こりうるのか否かについて、いわゆる、「生物学的妥当性」を検証するために、数多くの実験的研究も実施されてきた。これらの研究は、PM_{2.5} の影響を受けやすいヒト集団 (高感受性集団、脆弱性集団) の存在を想定し、その性質を高度に再現できる疾患 (気管支炎、気管支喘息、高血圧、動脈硬化、高脂血症、心筋梗塞、肺気腫など) を持つ動物モデルを用いた研

究も含まれている。また、PM_{2.5} への曝露は、一般環境中の粒子、あるいは、濃縮した大気中粒子状物質 (CAPs), Residual Oil Fly Ash (ROFA), DEP, カーボンブラックなどの人為的に作成した粒子の吸入曝露、また、それら粒子の気管内、鼻腔内への投与、さらには *in vitro* 実験などが列挙され、構成成分による影響も検討されつつある。

3. PM2.5 の呼吸器系への影響

PM_{2.5} が体内に取り込まれる主な経路は、呼吸器系—気道—である。気道の表面に存在する気道上皮細胞は、外界から呼吸を介して侵入する環境汚染物質に曝されており、外来異物と呼吸器系との最初の物理化学的接点である。気道上皮細胞は、粘液 (粘調な痰) を異物とともに体外に排出する繊毛輸送の機能を担い、これにより物理的に異物を排除したり、異物が気道上皮細胞間隙を通過し、組織や血管、リンパ管等の中に入ることを防いでいる。しかし、環境汚染物質等により気道上皮細胞に障害や炎症が誘導されると、異物は容易に生体内へ侵入しやすくなる。外来異物 (粒子や気管支炎、肺炎の原因となる細菌も含む) に対しては、まず、自然免疫系というシステムが作動し、マクロファージや好中球という細胞が、異物を取り込み、処理しようとする。これらの細胞は、その機能から貪食細胞とも呼ばれており、異物の侵入局所に集積する。この異物の処理の際、しばしば「炎症」という病態が惹起され、いわゆる気管支炎や肺炎という疾患が発症することになる (Fig. 3)。

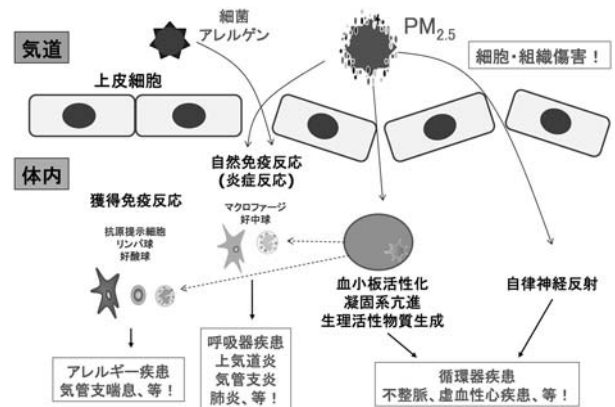


Fig. 3 Hypothesis on the health impacts of PM2.5

一方、これらによっても処理しきれない異物に対しては、獲得免疫系が作動を始める。獲得免疫反応においては、貪食機能と共に抗原 (アレルゲン) 提示能を有する樹状細胞やマクロファージといった抗原提示細胞細胞が活性化され、T細胞やB細胞などのリンパ球に抗原の情報を伝達する。これらの細胞は、認識さ

れた抗原と特異的に反応する細胞へと変化し、抗体や様々な活性物質を産生する。これらの物質により、白血球の一種でありアレルギー反応で重要な役割を演じる好酸球や、くしゃみ、鼻水、鼻づまりの原因物質としてよく知られているヒスタミン等の悪玉物質を産生する肥満細胞など、種々の免疫担当細胞が活性化され、喘息をはじめとするアレルギー疾患が惹起される (Fig. 4)。

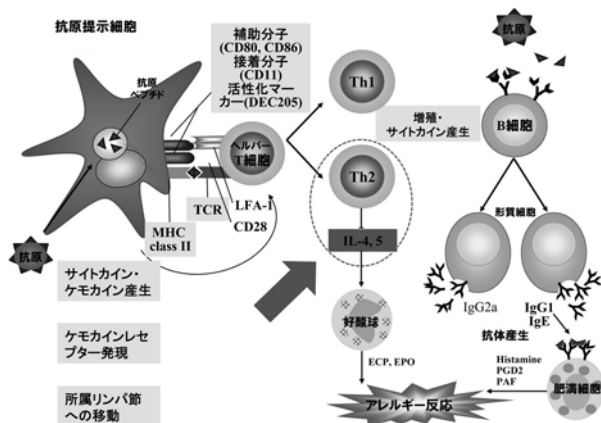


Fig. 4 Cellular and molecular mechanism of allergy

現段階では、PM2.5に感受性が高いと考えられる呼吸器系に対し、影響を来すと想定されるメカニズムは、次のように考えられている (Fig. 3)。

- 1) 気道や肺に炎症反応を誘導し、より高濃度な曝露の場合、肺障害が発現する。
- 2) 気道の抗原反応性を増強し、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させよう。
- 3) 呼吸器感染の感受性を増加する。

この検証として、これまでに、粒子状物質の曝露はヒトの気道や肺に炎症反応を誘導し、動物実験においては、より高濃度の粒子状物質の曝露により肺障害が発現することが認められている。また、様々な種類の粒子状物質が気道の抗原反応性を亢進するアジュバントとして働き、喘息やアレルギー性鼻炎を悪化させる作用が認められている。ヒト志願者を対象とした研究成績は限定的ではあるが、DEPやディーゼル排気 (diesel exhaust: DE) について、気道反応性の亢進 (種々の刺激に反応し気管が収縮しやすくなる状態) および喘息、鼻アレルギー症状を悪化させる可能性が示されている。また、粒子状物質への曝露によって呼吸器感染に対する感受性が亢進することも認められている。

次に、我々がこれまでに得た知見について紹介する。我々は、実験動物を用いて、PM、特に、PM2.5が気管支喘息を悪化させることを証明してきた。例えば、DEPやDEは、抗原 (アレルゲン) による好酸球性気道炎症、粘液産生、気道反応性、抗原特異的抗体産生というアレルギー性気管支喘息の諸病態をさらに悪化

する¹⁾。DEPは、抗原の存在下で多種のサイトカイン (種々の細胞に由来し、種々の細胞の機能を変化させるタンパク) の局所発現を増強するが、中でもT helper (Th)2というタイプのリンパ球に由来するinterleukin (IL)-5というサイトカインの発現を加速することにより喘息を悪化していると考えられた。我々の実験モデルでは、IL-5により誘導、活性化された好酸球が、IL-4やIL-2という他のサイトカインにより産生へと導かれた抗原に対する抗体やその他の炎症性分子の刺激により脱顆粒し、顆粒に含まれる酵素等の活性物質により気道の傷害や粘液産生細胞の増生などが引き起こされるという喘息悪化のシナリオも推測された (Fig. 4)。

次に、アレルギー性気管支喘息を悪化するDEPの主な成分について検討を進めた。その結果、DEPに含まれる脂溶性化学物質 (群) が主な悪化規程成分であり、脂溶性化学物質を抽出後の残渣粒子と脂溶性化学物質群が共存することにより喘息の本態であるアレルギー性の気道炎症は顕著に悪化することも明らかになった²⁾。喘息の悪化メカニズムとしては、好酸球を活性化するサイトカインであるIL-5と好酸球を遊走させるケモカイン (細胞を遊走させる機能を持つサイトカイン) であるeotaxinの肺における発現増強が重要な役割を演じていると考えられた。また、粘液産生細胞増加効果を持つIL-13の発現増強も重要と考えられた。さらに、DEPに含有される環境化学物質であるフェナントラキノンの経気道曝露は抗体の産生を増強し³⁾、ナフトキノンの経気道曝露もアレルギー性の炎症と粘液産生細胞の増加を悪化した⁴⁾。

前述のように、PM2.5は粒子と種々の化学物質の複合体である。そのため、今後は、PM2.5の健康影響に対する寄与度の相違について、膨大な数にのぼる構成成分の果たす役割を明らかにしてゆくことも重要である。しかし、動物を対象にした*in vivo*の方法によるアプローチでは、検討しうる物質数は限定される。そこで、最近では、*in vitro*の研究アプローチを適用し、研究を進めている。これにより、多数の環境汚染物質を短期間で評価することが可能となるほか、複雑な生体内での現象をより単純化し、PM2.5が生体に及ぼす作用機序を明確にすることも可能となる。具体的には、我々は、ヒト気道上皮細胞やアトピー素因を有するマウスより単離した免疫担当細胞 (骨髄由来抗原提示細胞や多種の免疫細胞を含む脾細胞) を用いたアプローチによって、PM2.5抽出物、さらには特定の芳香族炭化水素や金属などのPM2.5の成分が、気道に対して催炎症性作用を発揮したり、免疫担当細胞の活性化作用を有することを見出している。将来的には、*in vitro*における細胞実験によって有害性が確認され、要検討対象として絞り込まれた成分について、

ヒト健康影響評価に外挿しうる動物実験モデルにより、詳細に評価してゆくシステムの構築と実践が不可欠であろう。これまでは、主に、疫学的に疑われる健康影響の生物学的妥当性を検証するために実験的研究は行われてきたが、以上のような *in vitro* から *in vivo* への包括的な実験的研究の推進、評価システムの構築により、実験毒性学に基づき、新たな疫学調査指標を提案することも可能と考えられる。また、健康影響を規定する成分に注目した環境測定・観測体制の構築の必要性・重要性を提案できる。一方、当該成分の発生防止、除去、健康影響発現の予防・軽減を目指した対策の検討や確立にも連結しうる。

4. PM2.5 の循環器系への影響

吸気によって体内に取り込まれた PM2.5 やその構成成分は、直接的、あるいは、PM2.5 によって引き起こされた炎症を介して間接的に、循環器系に作用する可能性も指摘されている。このような作用に、自律神経（交感神経と副交感神経）のバランスの変化や血液凝固系、血管収縮の変化が関与しているとも考えられている（Fig. 3）。現段階では、PM2.5 に感受性が高いと考えられる循環器系に対し、影響を来すと想定されるメカニズムは、次のように示されている。

- 1) 呼吸器刺激や自律神経機能への影響等を介し、不整脈等、心機能に変化が生じやすくなる。
- 2) 生理活性物質や過酸化物の増加等を起こし、血管系の構造変化を促進する。
- 3) 血小板や血液凝固系の活性化、血栓形成の誘導等を介し、血管狭窄性病変を起こしやすくし、心臓に直接的、間接的悪影響を及ぼす。

これらの検証として、これまでに、実験動物への PM2.5 の曝露によって期外収縮や徐脈等、心機能に明瞭な変化を示す根拠が数多く存在し、粒子状物質の吸入により不整脈に関連する変化が生じやすくなることが示されている。また、PM2.5 が、血管内のエンドセリンという物質の産生増加によって、血管収縮作用を引き起こしたり、自律神経機能に影響を及ぼすことも示唆されている^{5,6)}。一方、CAPs や ROFA の吸入曝露によって、血管系の形態的な変化を促進する傾向が存在し、特に潜在的に血管系に異常を持っている動脈病変モデルなどの動物では、血管病変の悪化が報告されている⁷⁾。このような血管系の異常は、心臓に対する圧負荷を増大させ、不整脈を誘発しやすくと推察される。他にも、粒子状物質曝露の結果として、血液成分に影響が発現する報告が認められ、フィブリノーゲンなどの血液凝固系を活性化し、血栓の形成を誘導することも示唆されている⁸⁾。このような血液性状の変化は、冠動脈閉塞や肺塞栓症を起こしやすくし、

末梢血管抵抗を増大することで心臓への圧負荷を高める可能性もあることが指摘されている。

5. おわりに

PM2.5 は、一般に、元素状炭素を代表とする粒子と膨大な数の化学物質、金属、イオン成分等より構成され、二次変化も存在するため、いかなる変化、要因、構成成分が健康影響に寄与するかについては、未だ十分に明らかにされてない。また、これらの物質が引き起こす健康影響のメカニズムについても、未解明の部分が残っている。今後も PM2.5 やその成分の測定、監視とともに、健康影響決定要因の同定と影響メカニズムを解明する研究を進展させることが不可欠である。将来的には、健康影響を規定する成分に注目した環境測定・観測体制の構築、当該成分の発生防止、除去、健康影響発現の予防・軽減を目指した対策の検討や確立が望まれる。

参考文献

- 1) Takano H, Yoshikawa T, Ichinose T, Miyabara Y, Imaoka K, and Sagai M.: Diesel exhaust particles enhance antigen-induced airway inflammation and local cytokine expression in mice. *Am J Respir Crit Care Med.* 156, 36-42 (1997)
- 2) Yanagisawa R, Takano H, Inoue KI, Ichinose T, Sadakane K, Yoshino S, Yamaki K, Yoshikawa T, and Hayakawa K: Components of diesel exhaust particles differentially affect Th1/Th2 response in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 36, 386-395 (2006)
- 3) Hiyoshi K, Takano H, Inoue KI, Ichinose T, Yanagisawa R, Tomura S, and Kumagai Y: Effects of phenanthraquinone on allergic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 35, 1243-1248 (2005)
- 4) Inoue K, Takano H, Hiyoshi K, Ichinose T, Sadakane K, Yanagisawa R, Tomura S, and Kumagai Y: Naphthoquinone enhances antigen-related airway inflammation in mice. *Eur. Respir J* 29, 259-267 (2007)
- 5) Kang YJ, Li Y, Zhou Z, Roberts AM, Cai L, Myers SR, Wang L, Schuchke DA: Elevation of serum endothelins and cardiotoxicity induced by particulate matter (PM2.5) in rats with acute myocardial infarction. *Cardiovasc. Toxicol.* 2 (4), 253-261 (2002)
- 6) Rhoden CR, Wellenius GA, Ghelfi E, Lawrence J, and González-Flecha B: PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochim Biophys Acta* 1725, 305-313 (2005)
- 7) Chen LC, and Nadziejko C: Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice. *Inhal Toxicol* 17, 217-224 (2005)
- 8) Gardner SY, Lehmann JR, and Costa DL: Oil fly ash-induced elevation of plasma fibrinogen levels in rats. *Toxicol Sci* 56, 175-180 (2000)