

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：35303
 研究種目：挑戦的研究（萌芽）
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17K19821
 研究課題名（和文）黄砂、PM2.5の急性心筋梗塞・心原性心停止発症に対する影響と高感受性集団の同定

 研究課題名（英文）Effect of Asian dust and PM2.5 for acute myocardial infarction and out-of-hospital cardiac arrest: identification of high-sensitivity group

 研究代表者
 小島 淳（Kojima, Sunao）

 川崎医科大学・医学部・教授

 研究者番号：50363528
 交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,900,000円

研究成果の概要（和文）：(1) 急性心筋梗塞と黄砂との関係：対象は2010年4月1日から2015年3月31日まで熊本県内で発症した急性心筋梗塞全患者3,713名である。黄砂が見られた翌日に急性心筋梗塞が発症しやすく、そのリスクスコアが高得点であれば、さらに発症しやすいことが判明した。
 (2) 院外心原性心停止とPM2.5との関係：対象は2011年4月1日から2016年12月31日まで日本国内で発症した市民目撃がある心原性院外心停止患者103,189名である。PM2.5濃度が10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇することに1.6%心原性院外心停止患者が有意に増加することが判明した。また初回心電図が非除細動リズムと有意に関係していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

急性心筋梗塞や院外心原性心停止の発症には黄砂やPM2.5が関与しており、その発症を予防するためにはこれらの粒子状物質を減らす必要があることが示唆された。
 本研究により重篤な循環器疾患発症との関連を見いだすことができたが、特にPM2.5では濃度上昇とともに発症率が増加するという正の相関が見られたことから、発症に対する臨界値を算出することはできなかった。しかし循環器疾患以外の疾患別に検討する必要性があり、今後の日本の粒子状物質の環境基準の設定に大きく影響をおよぼす可能性がある。また今後の検討課題として、粒子中の構成成分を解析することで、粒子状物質による疾患発症のメカニズムを紐解くことが期待される。

研究成果の概要（英文）：(1) Association between acute myocardial infarction (AMI) and Asian dust exposure: A total of 3713 consecutive AMI patients were included. The occurrence of Asian dust events at 1 day before the onset of AMI was associated with the incidence of AMI. A scoring system accounting for several AMI risk factors was developed. The occurrence of Asian dust events was found to be significantly associated with AMI incidence among patients with a high-risk score.
 (2) Association between out-of-hospital cardiac arrest (OHCA) of cardiac origin and particulate matter with a diameter of 2.5 μm or smaller (PM2.5): In total, 103 189 OHCA of cardiac origin witnessed by bystanders were included. Point estimates of the percentage increase for a 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM2.5 demonstrated a significantly higher incidence of OHCA. An initial nonshockable rhythm was associated with PM2.5 exposure.

研究分野：循環器内科

キーワード：急性心筋梗塞 院外心停止 黄砂 PM2.5 危険因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

我々はこれまで急性心筋梗塞を対象に熊本県内や全国前向き多施設ランダム化比較試験を行い、スタチン投与により悪玉コレステロールを低下させることで心臓死や再梗塞、不安定狭心症や心不全、脳卒中といった心血管イベントが減少することなどを証明した。しかしこの機序によるイベント回避率は3割程度であり、残りの7割は「残余リスク」としてその十分な制御の必要性に最近注目が集まっている。この残余リスクを探索するにあたり、これまでの概念にとらわれない、医学的な範疇を超越した発想が必要である。一方、環境因子である黄砂やPM2.5による人体への悪影響については以前から報道されているものの、どのような患者層にどの程度影響を与えるのか、これまで立証したデータはない。特に九州地方は黄砂の影響を強く受けやすく、PM2.5の濃度についても毎日公表されているが、健康被害の面から考慮した場合、その意義が医学的にはっきりしない。よってこれらの環境因子と、日本人の死因として多い脳・心血管疾患のみならず悪性新生物などとの関連について検討することは急務であり、病態によっては環境因子が疾患の残余リスクとして浮上する可能性もある。以上の問題点を解決すべく本研究の構想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、粒子状物質である黄砂やPM (particulate matter) 2.5の観測データをもとにその汚染状況を確認し、急性心筋梗塞や院外における心臓由来(心原性)の心停止発症との関係について統計学的評価を行い、粒子状物質が人体に及ぼす短期暴露に関する影響を明らかにすることである。さらにどのような患者層が粒子状物質の影響を受けて急性心筋梗塞や心原性心停止を発症しやすいのかを見だし、疾患発症に対する粒子状物質濃度のカットオフ値を決定することができるのか検討することである。

3. 研究の方法

熊本県内で発症した急性心筋梗塞全症例のデータを抽出し、院外心原性心停止データについては総務省消防庁から提供されているウツインデータを用いる。黄砂と気象変数は熊本地方気象台で測定され、PM2.5や大気汚染物質は益城町役場で測定されているものを用いる。全国規模で解析する場合は、各都道府県庁所在地における気象データや大気汚染物質データを用いる。急性心筋梗塞や心原性心停止の発症日時や場所、および環境データの観測日や観測地点をキーとして、それぞれの統合データベースを構築する。その後、急性心筋梗塞と黄砂、心原性心停止とPM2.5それぞれにおいて時間層別化ケースクロスオーバーデザインを用いて解析を行う。さらに危険因子別について、発症のオッズ比や95%信頼区間を算出し、粒子状物質に感作されやすい高感受性集団についても探索する。

4. 研究成果

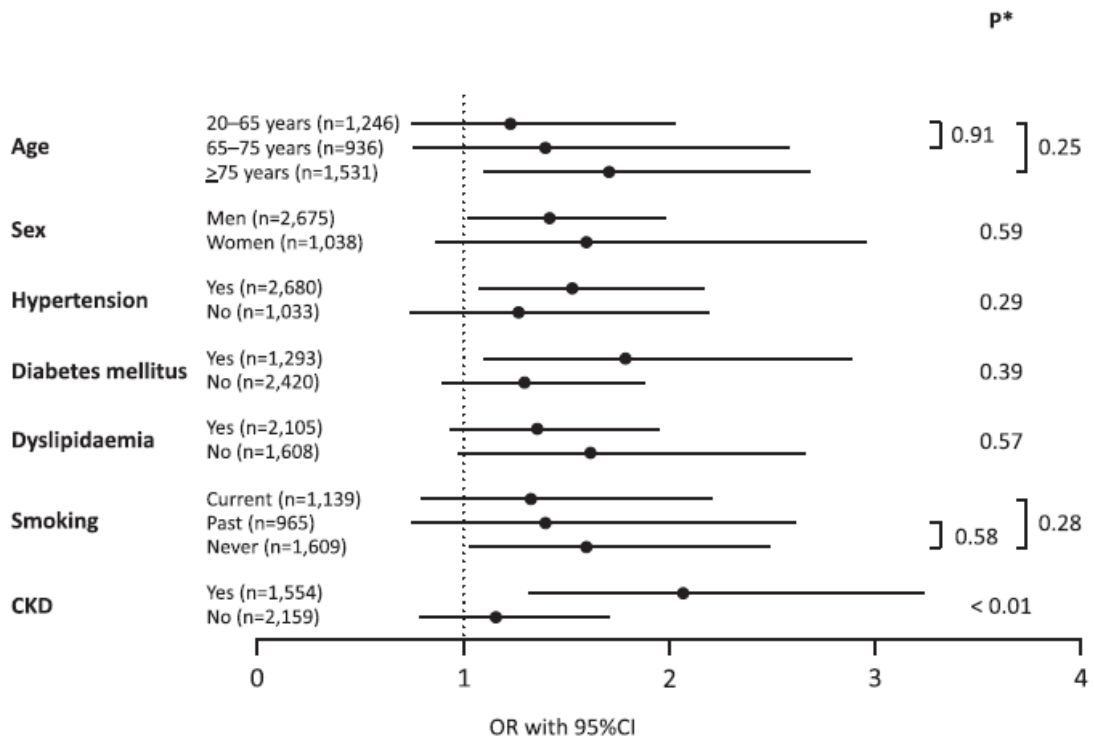
(1) 熊本県内発症急性心筋梗塞と黄砂との関係

対象は2010年4月1日から2015年3月31日まで熊本県内で発症した急性心筋梗塞全患者3,713名である。解析は時間層別化ケースクロスオーバー法を用いて行った。黄砂が見られた翌日に急性心筋梗塞が発症しやすく(オッズ比1.46; 95%信頼区間1.09 - 1.95)、特に非ST上昇型急性心筋梗塞が明らかであった(オッズ比2.03; 95%信頼区間1.30 - 3.15)。黄砂は75歳以上、男性、高血圧、糖尿病、非喫煙者、慢性腎臓病患者で急性心筋梗塞を発症しやすく、特に慢性腎臓病患者ではその関係は顕著であった($P < 0.01$) (図1)。黄砂の影響による急性心筋梗塞の発症しやすさをみるためにスコア化(H:高血圧、A:75歳以上、M:男性、D:糖尿病、e:慢性腎臓病、NS:非喫煙ありをそれぞれ1点とし集計)を行ったところ、5-6点で有意に発症しやすことが判明し

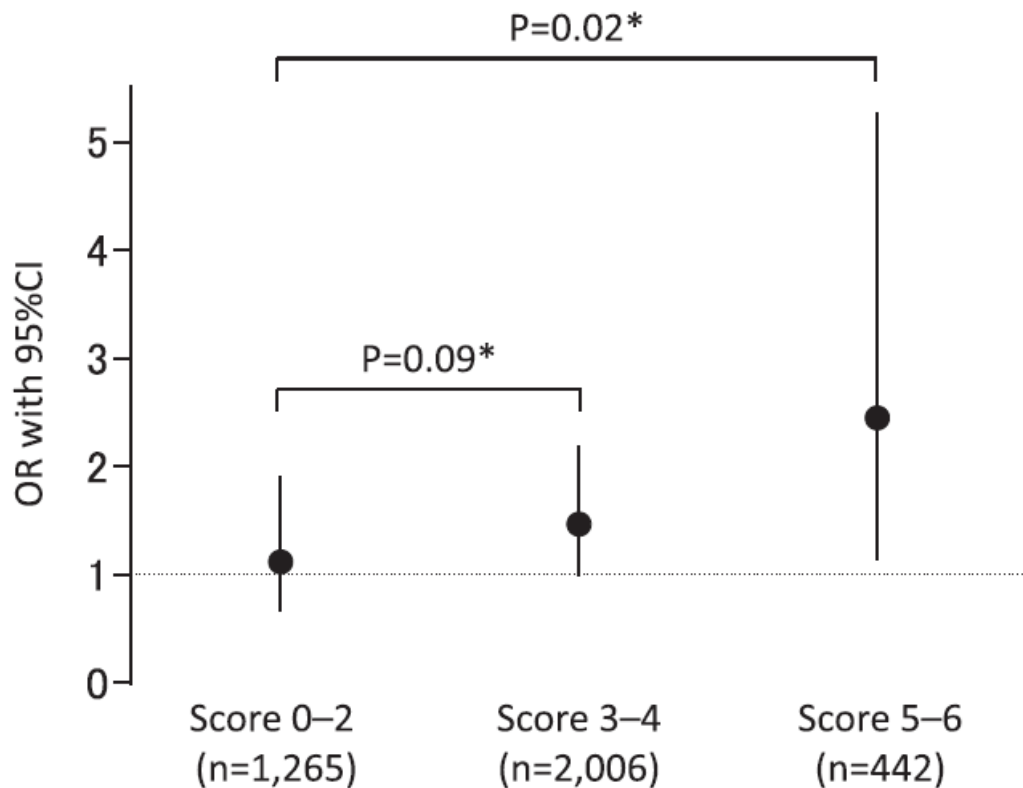
た（オッズ比2.45；95%信頼区間1.14 - 5.27）（図2）。

以上より、黄砂は急性心筋梗塞発症と関係しており、特に慢性腎臓病の患者に発症しやすいかもしれないと考えられる。

（図1）黄砂と黄砂翌日の急性心筋梗塞発症との関係



（図2）HAMDeNS スコアに基づいた急性心筋梗塞発症予測

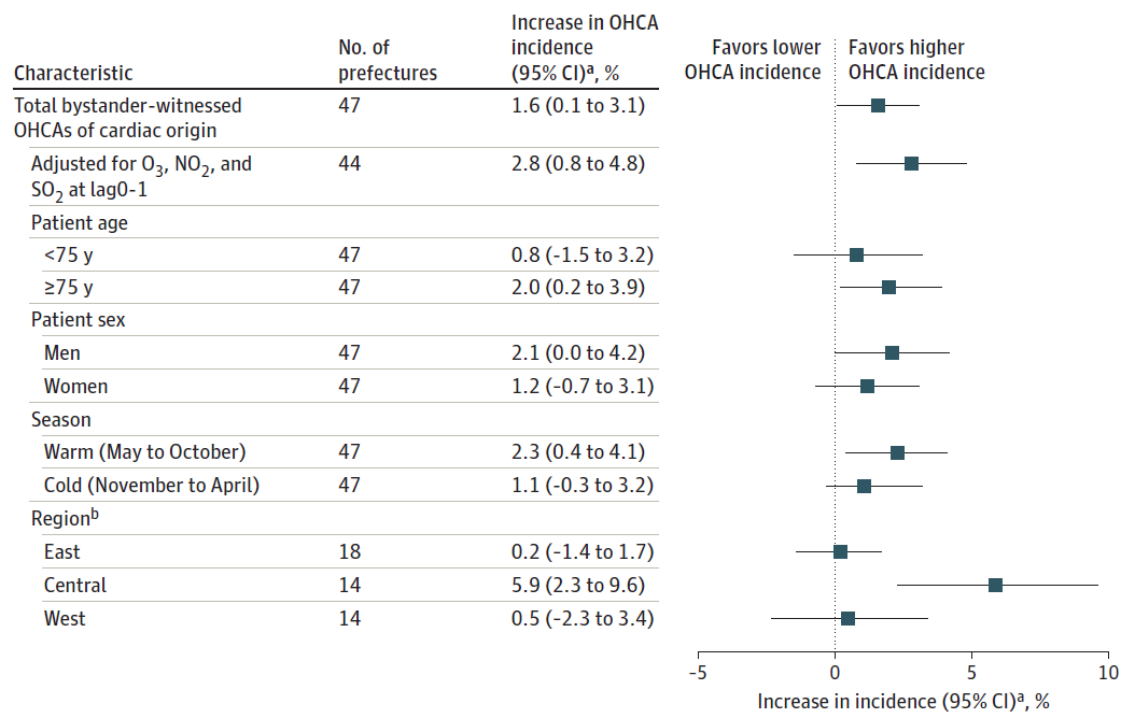


(2) 院外心原性心停止とPM2.5 との関係

対象は2005年1月1日から2016年12月31日まで日本国内で発症した院外心停止全患者1,423,338名である。この中でPM2.5の測定が開始となった2011年4月1日以降の患者で市民目撃がある心原性院外心停止患者103,189名を対象に、時間層別化ケースクロスオーバー法を用いて解析を行った。平均年齢は75±16歳で、62,795名(61%)が男性であった。心停止発症当日と前日のPM2.5濃度の平均値において、10 µg/m³上昇するごとに1.6%心原性院外心停止患者が有意に増加することが判明した(95%信頼区間:0.1 - 3.1%)。層別化解析では、75歳以上(2.0%増加[95%信頼区間:0.2 - 3.9%])、男性(2.1%増加[95%信頼区間:0.0 - 4.2%])、warm season(2.3%増加[95%信頼区間:0.4 - 4.1%])、Central Japan(5.9%増加[95%信頼区間:2.3 - 9.6%])がPM2.5濃度上昇と関係していた(図3)。また初回心電図が心室細動や無脈性心室頻拍といった除細動リズムではなく(0.6%増加[95%信頼区間:-2.0 - 3.2%])、無脈性電気活動や心静止といった非除細動リズムと関係していた(1.4%増加[95%信頼区間:0.1 - 2.7%])。

以上より、PM2.5濃度の上昇は院外心原性心停止の発症と深く関係しており、初回心電図は無脈性電気活動や心静止といった非除細動リズムで記録されることが多い。院外心原性心停止発症を防ぐためにPM2.5濃度を低下させる方策が必要である。

(図3) PM2.5 と院外新原性心停止との関係



(引用文献)

1. [Sunao Kojima](#), Takehiro Michikawa, Kayo Ueda, Tetsuo Sakamoto, Kunihiro Matsui, Tomoko Kojima, Kenichi Tsujita, Hisao Ogawa, Hiroshi Nitta, Akinori Takami. Asian dust exposure triggers acute myocardial infarction. *European Heart Journal* (2017) 38, 3202–3208
2. [Sunao Kojima](#), Takehiro Michikawa, Kunihiro Matsui, Hisao Ogawa, Shin Yamazaki, Hiroshi Nitta, Akinori Takami, Kayo Ueda, Yoshio Tahara, Naohiro Yonemoto, Hiroshi Nonogi, Ken Nagao, Takanori Ikeda, Naoki Sato, Hiroyuki Tsutsui for the Japanese Circulation Society With Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group. Association of Fine Particulate Matter Exposure With Bystander-Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin in Japan. *JAMA*

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sunao Kojima, Takehiro Michikawa, Kayo Ueda, Tetsuo Sakamoto, Kunihiko Matsui, Tomoko Kojima, Kenichi Tsujita, Hisao Ogawa, Hiroshi Nitta, Akinori Takami	4. 巻 38
2. 論文標題 Asian dust exposure triggers acute myocardial infarction	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 3202-3208
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/eurheartj/ehx509	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sunao Kojima, Takehiro Michikawa, Kunihiko Matsui, Hisao Ogawa, Shin Yamazaki, Hiroshi Nitta, Akinori Takami, Kayo Ueda, Yoshio Tahara, Naohiro Yonemoto, Hiroshi Nonogi, Ken Nagao, Takanori Ikeda, Naoki Sato, Hiroyuki Tsutsui for the Japanese Circulation Society With Resuscitation Science Study (JCS-ReSS) Group	4. 巻 3
2. 論文標題 Association of Fine Particulate Matter Exposure With Bystander-Witnessed Out-of-Hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e203043
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2020.3043	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Sunao Kojima
2. 発表標題 Pre-existing chronic kidney disease increases the risk of triggering acute myocardial infarction due to Asian dust exposure
3. 学会等名 European Society of Cardiology（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sunao Kojima
2. 発表標題 Fine Particulate Matter Triggers Unfavorable Outcomes of Out-of-hospital Cardiac Arrest of Cardiac Origin: A Nationwide Registry-based Study In Japan
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions（国際学会）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

プレスリリース
・国立循環器病研究センター http://www.ncvc.go.jp/pr/release/20200420_press.html
・京都大学 http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2020/200418_2.html
・熊本大学 <https://www.kumamoto-u.ac.jp/whatsnew/seimei/20200420>
・川崎医科大学 https://m.kawasaki-m.ac.jp/cgi-image/24/24_M0jnXaJDImGDCcMaouQgFlaydbjjChjxnPTRgALWKbgHpYcFvt.pdf
・国立環境研究所 <https://www.nies.go.jp/whatsnew/20200415/20200415.html>
・東邦大学 https://www.toho-u.ac.jp/press/2020_index/20200420-1074.html

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	道川 武紘 (Michikawa Takehiro) (80594853)	東邦大学・医学部・講師 (32661)	