

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26340048

研究課題名(和文) 大気粉塵中化学物質の喘息患者に対する健康影響評価およびその予防法の開発

研究課題名(英文) Assessment of Health Effect Induced by Chemicals Contained in Ambient Dust on Asthma Patients and Development of Its Preventive Method

研究代表者

道上 義正 (Michigami, Yoshimasa)

金沢大学・環境保全センター・准教授

研究者番号：90190678

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：黄砂やPM2.5などの大気粉塵による健康影響が社会問題となっている。本研究では、大気粉塵中の重金属が成人慢性咳嗽(気管支喘息、咳喘息、アトピー咳)患者の目のかゆみや咳の悪化に関連していることを示した。重金属による症状の悪化は、血清IgEレベルの低い患者で強かった。重金属による影響は、アレルギー症状が弱い患者で強いことが示唆された。

また、総浮遊粒子状物質とPM2.5で重金属の構成が異なっていた。特に、黄砂日では、総浮遊粒子状物質の重金属濃度は高くなったが、PM2.5では濃度があまり変わらない重金属もあった。粒子状物質による健康影響を考える上で、構成成分を考慮することが重要である。

研究成果の概要(英文)：The health effect of ambient dust including Asian dust and PM2.5 becomes a social issue. In this study, we showed that heavy metals contained in ambient dust were associated with aggravation of symptoms (itchy eye, cough) of adult chronic cough (bronchial asthma, cough variant asthma, atopic cough) patients. The aggravation of symptoms by heavy metals was stronger in patients whose serum IgE level were low. It was suggested that the effect of heavy metals on symptoms of chronic cough patients is stronger in patients whose allergy symptoms were weak. Constituent of heavy metals was different between total suspended particulate and PM2.5. Especially, the concentrations of heavy metals contained in total suspended particulate became higher, but the concentrations of some heavy metals contained in PM2.5 were not changed in Asian dust days. When the health effect of particulate matters is considered, it is important to take account of their constituent.

研究分野：環境化学

キーワード：大気粉塵 重金属 多環芳香族炭化水素類 慢性咳嗽 咳 PM2.5 IgE 気管支喘息

1. 研究開始当初の背景

近年、わが国においては幹線道路周辺のディーゼル排気ガス中の粒子による健康影響（アレルギー疾患や循環器疾患）が懸念されている。また、中国の暖房や工場から排出される粒子（微小粒子状物質（PM2.5）など）や黄砂による越境汚染も問題視されている。大気粉塵（粒子）の呼吸器や循環器への影響に関する疫学研究が報告されている。

2. 研究の目的

(1) 大気粉塵に含有されている多環芳香族炭化水素類や重金属による喘息などのアレルギー疾患の増悪への関与に関する報告は少ない。そこで、大気粉塵中の重金属が慢性咳嗽（気管支喘息、咳喘息、アトピー咳）患者の咳や目のかゆみに対する影響を検討した。

(2) 健康影響を与えうる大気粉塵として、総浮遊粒子状物質（Total Suspended Particulate: TSP）とPM2.5を使用した。大気粉塵、含有する物質の日及び季節変動を把握するために、大気粉塵、多環芳香族炭化水素類及び重金属の濃度のデータを蓄積する。

3. 研究の方法

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得てから実施した。

(1) 総浮遊粒子状物質をハイボリュームエアサンプラー（紀本電子、MODEL-120SL）を用いて毎日 24 時間捕集し、大気中濃度を得た。

総浮遊粒子状物質中の重金属（カルシウム、コバルト、カドミウム、クロム、銅、鉄、マンガン、ニッケル、鉛）を原子吸光法により測定した。

慢性咳嗽患者は金沢大学附属病院呼吸器内科でリクルートし、説明書を用いて研究内容を説明後、書面による同意を得た。同意が得られた慢性咳嗽患者にアレルギー日記を渡し、毎日の症状（咳、目のかゆみ）を記録してもらった。

大気汚染物質と花粉のデータは石川県より、気象データは金沢気象台のホームページより得た。

これらのデータの解析を一般化推定方程式を用いて行い、総浮遊粒子状物質中の重金属と慢性咳嗽患者の症状との関連を検討した。性、年齢、BMI、気温、湿度、降雨量、二酸化硫黄濃度、スギ花粉量、ヒノキ花粉量で補正した。

(2) PM2.5 はハイボリュームエアサンプラーとPM2.5 インパクター（東京ダイレック、HVI-2.5）を用いて 2016 年 1 月から 6 月に毎日 24 時間捕集し、大気中濃度を得た。上記と同様に総浮遊粒子状物質も捕集した。

総浮遊粒子状物質と PM2.5 中の多環芳香族炭化水素類（フルオランテン、ピレン、ク

リセン、ベンツ[b]フルオランテン、ベンツ[k]フルオランテン、ベンツ[a]ピレン）は、大気粉塵からジクロロメタンを用いて抽出し、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。上記と同様に、大気粉塵中の重金属を測定した。

捕集期間中の気象庁による金沢における黄砂日は、4 月 23 日から 26 日と 5 月 7 日であった。

総浮遊粒子状物質と PM2.5 中の多環芳香族炭化水素類濃度と重金属濃度を各月と黄砂日で比較した。

4. 研究成果

(1) 慢性咳嗽患者の目のかゆみへの影響は、カルシウム、カドミウム、クロム、鉄、マンガン、ニッケル、鉛で有意であった（表 1）。慢性咳嗽患者の咳への影響は、カドミウム、クロム、鉄、マンガンを有意であった（表 2）。多くの重金属により慢性咳嗽患者の症状が影響を受けることが示唆された。

表1 慢性咳嗽患者の目のかゆみに対する総浮遊粒子状物質中の重金属の影響

重金属	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
カルシウム	1.22 (1.02-1.45)	0.026
カドミウム	1.27 (1.09-1.47)	0.002
クロム	1.17 (1.03-1.33)	0.019
鉄	1.56 (1.20-2.02)	0.001
マンガン	1.60 (1.31-1.95)	< 0.001
ニッケル	1.23 (1.02-1.49)	0.031
鉛	1.20 (1.01-1.41)	0.038

性、年齢、BMI、気温、湿度、降水量、二酸化硫黄濃度、スギ花粉量、ヒノキ花粉量で補正した

表2 慢性咳嗽患者の咳に対する総浮遊粒子状物質中の重金属の影響

重金属	オッズ比 (95%信頼区間)	p値
カルシウム	1.03 (0.93-1.13)	0.663
カドミウム	1.13 (1.03-1.24)	0.012
クロム	1.10 (0.99-1.02)	0.053
鉄	1.22 (1.05-1.42)	0.010
マンガン	1.13 (1.01-1.27)	0.030
ニッケル	1.02 (0.93-1.13)	0.663
鉛	1.04 (0.96-1.13)	0.376

性、年齢、BMI、気温、湿度、降水量、二酸化硫黄濃度、スギ花粉量、ヒノキ花粉量で補正した

アレルギーの強さにより、慢性咳嗽患者の症状への重金属の影響が違ふことが考えられたので、血清イムノグロブリン E (IgE) レベル 250 IU/ml で群分けして検討した。血清

IgE 濃度が 250 IU/ml 未満の群で重金属による影響が有意であった(表 3、4)。目のかゆみでは、カドミウム、クロム、鉄、マンガン、ニッケル、鉛で(表 3) 咳では、カドミウム、鉄、マンガンを(表 4) 有意であった。血清 IgE レベルが低く、アレルギー症状が弱い慢性咳嗽患者の方が、重金属による影響を受け易いことが示唆された。

表3 血清IgEレベルの違いによる慢性咳嗽患者の目のかゆみに対する総浮遊粒子状物質中の重金属の影響

重金属	オッズ比 (95%信頼区間)	
	IgE < 250 IU/ml	IgE ≥ 250 IU/ml
カルシウム	1.16 (0.96-1.40)	1.56 (0.99-2.47)
カドミウム	1.30 (1.12-1.51)**	1.13 (0.72-1.79)
クロム	1.18 (1.03-1.35)*	1.11 (0.73-1.69)
鉄	1.61 (1.22-2.12)**	1.34 (0.73-2.48)
マンガン	1.65 (1.32-2.05)***	1.39 (0.92-2.10)
ニッケル	1.23 (1.00-1.52)*	1.21 (0.70-2.07)
鉛	1.21 (1.03-1.42)*	1.14 (0.64-2.05)

性、年齢、BMI、気温、湿度、降水量、二酸化硫黄濃度、スギ花粉量、ヒノキ花粉量で補正した  
\* p < 0.05、 \*\* p < 0.01、 \*\*\* p < 0.001

表4 血清IgEレベルの違いによる慢性咳嗽患者の咳に対する総浮遊粒子状物質中の重金属の影響

重金属	オッズ比 (95%信頼区間)	
	IgE < 250 IU/ml	IgE ≥ 250 IU/ml
カルシウム	1.06 (0.95-1.19)	0.91 (0.75-1.12)
カドミウム	1.14 (1.03-1.27)*	1.08 (0.88-1.32)
クロム	1.08 (0.97-1.21)	1.16 (0.97-1.39)
鉄	1.22 (1.02-1.45)*	1.27 (0.89-1.81)
マンガン	1.15 (1.00-1.31)*	1.11 (0.87-1.41)
ニッケル	1.03 (0.92-1.17)	1.00 (0.84-1.20)
鉛	1.07 (0.97-1.17)	0.97 (0.81-1.16)

性、年齢、BMI、気温、湿度、降水量、二酸化硫黄濃度、スギ花粉量、ヒノキ花粉量で補正した  
\* p < 0.05、 \*\* p < 0.01、 \*\*\* p < 0.001

(2) 大気粉塵中カルシウム、カドミウム、コバルト、鉄(図 1)、マンガン(図 2)、鉛の大気濃度は、総浮遊粒子状物質の方が PM2.5 より高い傾向にあった。特に、鉄とマンガンの濃度が高かった。黄砂の時期である 3 月から 5 月で、総浮遊粒子状物質と PM2.5 中のマンガン濃度の差が大きかった。PM2.5 よりも大きいので、砂の成分である鉄とマンガンの濃度が総浮遊粒子状物質で高いと考えられた。銅とニッケルの濃度は PM2.5 の方が高い傾向にあった。

黄砂日では、総浮遊粒子状物質濃度も PM2.5 濃度も高くなった。黄砂日に多くの総浮遊粒子状物質中の重金属濃度が非黄砂日

よりも高くなっていたが、特に鉄とマンガンの濃度が高くなった。一方、PM2.5 中の金属濃度は、黄砂日でも非黄砂日とあまり変わらない物もあった。例えば、4 月 22 日と 23 日の鉄濃度を比較すると、総浮遊粒子状物質では 239.5 ng/m<sup>3</sup> と 5423.5 ng/m<sup>3</sup> で、PM2.5 では 3.7 ng/m<sup>3</sup> と 4.3 ng/m<sup>3</sup> であった。カドミウム、コバルト、マンガン、ニッケル、鉛は、PM2.5 でも黄砂日に高かった。

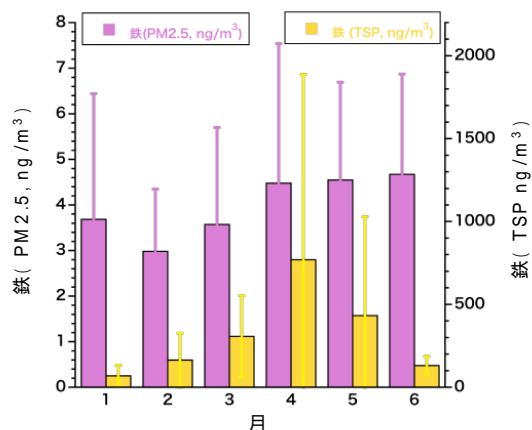


図 1 PM2.5 及び総浮遊粒子状物質 (TSP) 中鉄濃度の月変化・平均 ± 標準偏差

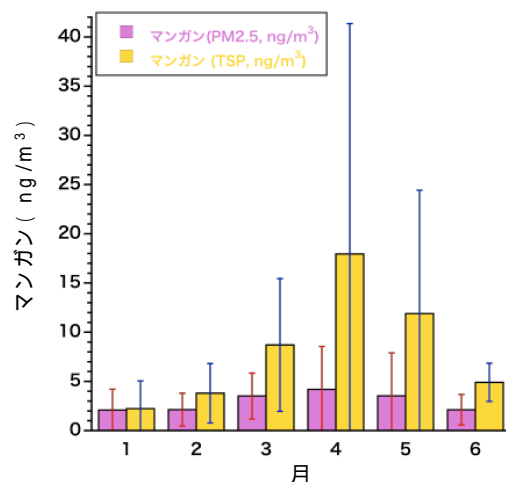


図 2 PM2.5 及び総浮遊粒子状物質 (TSP) 中マンガン濃度の月変化・平均 ± 標準偏差

粒子状物質あたりの多環芳香族炭化水素類の量は、PM2.5 の方が総浮遊粒子状物質よりも高かった(図 3)。PM2.5 中の多環芳香族炭化水素類も、総浮遊粒子状物質中の多環芳香族炭化水素類も冬の方が春よりも多かった。黄砂日に粒子状物質あたりの多環芳香族炭化水素類が多くなることはなかった。

粒子のサイズにより、重金属や多環芳香族炭化水素類などの構成成分が異なることが考えられた。季節により、同じ粒子サイズでも構成成分が異なることも考えられる。大気粉塵の健康影響を考える上で、大気粉塵の構成成分を考慮していくことが重要である。

(3) 本研究により、大気粉塵中重金属によ

る慢性咳嗽患者の目のかゆみや咳への影響を示すことができた。この結果をより確かなものとするには、より多くの患者を用いた疫学研究や、白血球を用いた実験を行う必要がある。また、重金属が慢性咳嗽患者の症状を悪化させるメカニズムを疫学研究や、動物実験で明らかにすることも、重金属による慢性咳嗽患者の症状の悪化に対する予防法を確立する上で重要である。

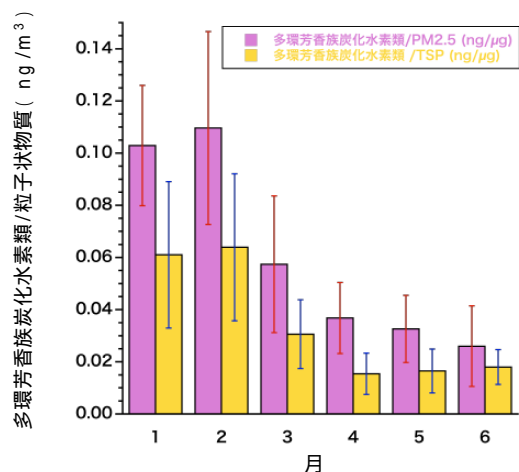


図3 PM2.5及び総浮遊粒子状物質(TSP)あたりの多環芳香族炭化水素類量の月変化. 平均 ± 標準偏差

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計5件)

Anyenda EO, Higashi T, Kabayashi Y, Nguyen TTT, Michigami Y, Fujimura M, Hara J, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Asakura H, Hori D, Yamada Y, Hayashi K, Hayakawa K, and Nakamura H.

Association of cough prevalence in non-asthma adult patients with ambient polycyclic aromatic hydrocarbons, nitrogen and sulphur dioxide: A longitudinal study.

Int J Environ Res Public Health 13(8) (2016) E800. 査読有り

DOI: 10.3390/ijerph13080800

Anyenda EO, Higashi T, Kabayashi Y, Nguyen TTT, Michigami Y, Fujimura M, Hara J, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Asakura H, Hori D, Yamada Y, Hayashi K, Hayakawa K, and Nakamura H.

Exposure to daily ambient particulate polycyclic aromatic hydrocarbons and cough occurrence in adult chronic cough patients: A longitudinal study.

Atmospheric Environment 140 (2016) 34-41. 査読有り

http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2016.05.042  
 Nguyen TTT, Higashi T, Kabayashi Y, Anyenda EO, Michigami Y, Hara J, Fujimura M, Ysujiguchi H, Kitaoka M

Asakura H, Hori D, Hibino Y, Konoshita T, and Nakamura H.

A longitudinal study of association between heavy metals and itchy eyes, coughing in chronic cough patients: Related with non-Immunoglobulin E mediated mechanism.

Int J Environ Res Public Health 13(1) (2016) E110. 査読有り

DOI: 10.3390/ijerph13010110

Higashi T, Kabayashi Y, Ohkura N, Fujimura M, Nakanishi S, Yoshizaki T, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Michigami Y, Hitomi Y, and Nakamura H. Exacerbation of dairy cough and allergic symptoms in adult patients with chronic cough by Asian dust: A hospital-based study in Kanazawa.

Atmospheric Environment 97 (2014) 537-543. 査読有り

http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.01.041

Higashi T, Kabayashi Y, Ohkura N, Fujimura M, Nakai S, Honda Y, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Michigami Y, Anyenda EO, Hitomi Y, and Nakamura H.

Effects of Asian dust on daily cough occurrence in patients with chronic cough: A panel study.

Atmospheric Environment 92 (2014) 506-513. 査読有り

http://dx.doi.org/10.1016/j.atmosenv.2014.04.034

### 〔学会発表〕(計4件)

Anyenda EO, 神林康弘, 東朋美, Nguyen TTT, 道上義正, 原文介, 藤村政樹, 辻口博聖, 北岡政美, 朝倉大貴, 堀大介, 三苫純子, 中村剛, 木戸康人, 能登裕之, 日比野由利, 中村裕之

大気粒子状物質中 PAH や PM2.5 や SO<sub>2</sub> と成人慢性咳嗽患者における咳症状との関連

第13回日本予防医学会学術総会、2015年6月20~21日、フレンドパーク石川(石川県、金沢市)

Nguyen TTT, 神林康弘, 東朋美, Anyenda EO, 道上義正, 原文介, 藤村政樹, 辻口博聖, 北岡政美, 朝倉大貴, 堀大介, 三苫純子, 中村剛, 木戸康人, 能登裕之, 日比野由利, 中村裕之

慢性咳嗽患者における重金属と目のかゆみと咳との関連 IgE レベルによる違い  
 13回日本予防医学会学術総会、2015年6月20~21日、フレンドパーク石川(石川県、金沢市)

東朋美, 神林康弘, 藤村政樹, 早川和一, 西條清史, 杉本伸夫, 中井里史, 本田靖, 人見嘉哲, 中村裕之

越境大気汚染の慢性咳嗽への影響評価

第 55 回大気環境学会年会 健康・影響分  
科会、2014 年 9 月 17～19 日、愛媛大学  
(愛媛県、松山市)

東朋美、神林康弘、藤村政樹、西條清史、  
早川和一、杉本伸夫、中井里史、本田靖、  
人見嘉哲、中村裕之  
黄砂と慢性咳嗽に関する疫学研究  
第 84 回日本衛生学会学術総会シンポジ  
ウム、2014 年 5 月 25～27 日、岡山コン  
ベンションセンター(岡山県、岡山市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

道上 義正 (MICHIGAMI, Yoshimasa)  
金沢大学・環境保全センター・准教授  
研究者番号：90190678

### (2) 研究分担者

神林 康弘 (KAMBAYASHI, Yasuhiro)  
金沢大学・医薬保健研究域医学系・講師  
研究者番号：20345630

中村 裕之 (NAKAMURA, Hiroyuki)  
金沢大学・医薬保健研究域医学系・教授  
研究者番号：30231476