

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09097

研究課題名(和文) 微小粒子状物質(PM2.5)と粒子成分が不整脈発生や心拍変動に及ぼす影響

研究課題名(英文) Health effects of PM2.5 and its composition on arrhythmia and heart rate variability

研究代表者

上田 佳代(Ueda, Kayo)

京都大学・地球環境学堂・准教授

研究者番号：60444717

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、大気汚染物質のうち、粒子径が $2.5\mu\text{m}$ 以下の微小粒子状物質(PM2.5)の曝露による自律神経への影響を明らかにするために、ALLSTAR研究で整備された全国のHolter心電図(24時間の心電図記録)と、地域で観測されたPM2.5濃度の情報を組み合わせた疫学研究を行った。この研究から、PM2.5濃度が高い日およびそれから数日後にかけて、心拍のゆらいの指標が低下することが分かった。この心拍変動は自律神経の活動状態を反映しており、心拍変動指標の低下は心疾患や心臓突然死のリスク増加と関係している。この疫学研究で、PM2.5曝露から心臓疾患発生に至るメカニズムの1つが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

大気汚染物質曝露が呼吸器疾患だけでなく、循環器疾患や心臓突然死を増やす可能性があることが、国内の疫学研究でも報告されるようになってきた。一方で、そのメカニズムの詳細は十分わかっていない。本研究では、全国数万規模の心電図情報を用いた統計解析で、そのメカニズムの一つを明らかにした。この知見は、大気汚染による健康影響低減のための対策に資することとなる。また、本研究を通じて心電図情報が整備されており、医工学の連携も図られた。

研究成果の概要(英文)：In order to evaluate the effects of PM2.5 exposure on autonomic nervous system, we used the data of Allostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR) study which includes the data of heart rate variability(HRV) obtained by Holter ECG in the several prefectures, and combined with PM2.5 concentration. HRV reflects the balance of autonomic nervous system. In the statistical analysis, we found that higher PM2.5 concentration was associated with lower HRV indices, which could increase the risk of cardiovascular diseases and sudden deaths. The association persisted for a few days. This study elucidated the mechanism by which exposure to ambient particulate air pollution trigger cardiovascular disease through autonomic nervous system by epidemiological approaches.

研究分野：環境保健

キーワード：大気汚染 健康影響 循環器疾患 心電図 心拍変動 PM2.5

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高濃度の微小粒子状物質(PM2.5)に曝露されることにより、循環器疾患による死亡や心筋梗塞の発症が増加することが報告されている。実験的検討から、呼吸を介した粒子状物質への曝露から循環器疾患発症に至るまでには3つの経路が考えられておりその一つである肺の自律神経反射弓を刺激する経路では、粒子状物質への曝露が交感神経系の亢進・副交感神経系の抑制を引き起こし、それに引き続く血管内皮機能障害、血圧・心拍の上昇、血小板凝集の亢進、催不整脈作用、酸化ストレスにより、循環器疾患が発症する可能性が示されている。すなわち、高濃度の粒子状物質が循環器疾患発症のトリガーとなり得る。粒子状物質曝露が人の自律神経系に及ぼす影響は、主に心拍変動を対象として検討されているが、その結果は一致していない。これらの研究の多くは短時間(数~30分)の心電図とその時の大気汚染物質濃度との比較をしたものである。24時間にわたり連続的に記録するHolter心電図の結果を用いた研究はあるが、その多くは基礎疾患を有する数十人程度を対象としたパネル研究であり、結果は一致しておらず、解釈は限定的である。

Holter心電図検査は、小型軽量の記録器を身に付け通常24時間にわたって連続的に心電図を記録する。日常生活における心拍や心電図の変化を計測し、不整脈や虚血性心疾患などの診断に用いられる。さらに、心拍変動の分析により、自律神経機能や生命リスクの評価が可能である。申請者らはHolter心電図から得られる心拍変動や心拍のダイナミクスと循環器疾患の生命予後との関連とそのメカニズムについて検討してきたAllostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR)研究において、2009年から全国で記録された約30万例のHolter心電図データから時系列データベースが構築されてきた。

2. 研究の目的

本研究では、全国規模の心電図情報と大気汚染物質情報を組み合わせ、高濃度の粒子への曝露が、心拍変動から得られる自律神経機能および生命予後指標に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 既存データを用いた予備的解析

既存の循環器疾患による外来受診や救急搬送データを用い、PM2.5と循環器疾患との関連について、統計解析を行った。

(2) Holter心電図データベースの整備

健康アウトカムデータとして、Allostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR)研究で集められた膨大な心電図情報の解析の結果として得られる全心拍のRR間隔、ST部分、不整脈などを含むデジタルデータを年齢、性別、臨床診断、合併症、薬剤、服薬・行動記録、記録日時、記録場所などの被験者情報を整理し結合することにより、Holter心電図情報をデータベース化した。このHolter心電図情報の心拍デジタルデータを用いて心拍変動解析を行い、生体情報論、非線形数学、統計物理の概念にもとづいて、短時間に変動する環境要因の影響を反映し得る指標(SDNN, SDANN, MEANN, HF, LF, VLF, ULF)を抽出した。

(3) 大気環境データの整備

曝露情報としての大気汚染物質濃度は、対応する地域における日平均PM2.5濃度を整備した。各地域の測定局からPM2.5及び共存汚染物質の1時間値を収集し、24時間平均値を算出した。

(4) 統計解析によるPM2.5と心拍変動指標との関連評価

これらのデータを結合し、統計的手法を適用し、県別にPM2.5濃度と心拍変動の指標との関連について定量的に評価した。心拍変動の指標は、対数変換した値を用い、線形回帰分析を行った。解析には、心拍変動に影響を及ぼしうる要因(性別、年齢、気象条件)を考慮した。その後、県別の影響推定値をメタ解析を用いて統合した。

4. 研究成果

(1) 循環器疾患とPM2.5との関連

日本における救急搬送とPM2.5との関連に関する解析では明らかな関連は認められなかった。一方、タイのデータを用いた解析では、PM10濃度の上昇は、循環器疾患による入院と正の関連が認められた。

(2) 記述統計

研究対象地域は、心拍変動データと大気環境データの整備状況から、北海道、埼玉県、千葉県、東京都、神奈川、愛知県、大阪府の7都道県とした。また、対象は20~89歳とし、

59,493 症例となった。心拍変動の指標は正規分布ではないため、関連性の解析には、対数変換した値を用いることとした。

対象期間中の PM2.5 濃度は地域により異なるが、12.4-19.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。(表 1)

(3) PM2.5 と心拍変動指標との関連

統合結果では、PM2.5 濃度が増加することにより、ほぼすべての心拍変動の指標は低下した(表 2)。その中で、MEANNN, SDMM, SDANN, ULF との関連は有意なものであった。特にその関連は当日、および前日の PM2.5 との関連が明らかであった。一方、地域差もみられ、愛知県や埼玉県では有意な関連は見られなかった。

表 1 . 研究期間中の大気汚染物質濃度および気象条件

	北海道	埼玉	千葉	東京	神奈川	愛知	大阪
PM _{2.5} ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	12.4 (5.7)	15.9 (9.1)	14.8 (4.4)	14.7 (8.0)	17.1 (9.7)	16.6 (8.7)	19.0 (9.4)
SO ₂ (ppb)	0.8 (0.9)	1.1 (0.9)	3.1 (2.0)	1.5 (0.8)	4.7 (2.7)	1.4 (0.8)	3.0 (2.1)
NO ₂ (ppb)	10.7 (7.8)	20.8 (9.1)	17.1 (7.5)	17.9 (8.5)	20.7 (9.4)	20.1 (7.6)	21.7 (8.5)
O _x (ppb)	26.4 (10.6)	23.8 (12.1)	26.7 (12.0)	26.8 (12.9)	19.8 (12.2)	23.3 (11.5)	25.7 (12.1)
Temperature (°C)	9.2 (10.3)	15.5 (9.1)	16.3 (8.3)	16.6 (8.4)	16.2 (8.1)	16.2 (9.1)	16.9 (8.7)
Relative humidity (%)	70.0 (9.9)	64.2 (14.9)	66.0 (15.3)	60.5 (15.7)	66.5 (16.1)	66.0 (12.8)	62.6 (11.3)

平均(標準偏差)

表 2 . 当日および前日の PM2.5 濃度上昇に伴う心拍変動指標の変化率(7 都道府県の統合結果)

	Percent change (%)	I ² (%)	Cochran`s Q test	
			Q	p-value
Log(MEANNN)	-0.24 (-0.38, -0.1)*	0.0	1.1	0.98
Log(SDNN)	-0.51 (-1.01, -0.01)*	53.6	12.4	0.05
Log(SDANN)	-0.64 (-1.26, -0.02)*	62.2	14.7	0.02
Log(HF)	-0.61 (-2.18, 0.99)	0.0	3.2	0.78
Log(LF)	-0.64 (-1.87, 0.61)	0.0	3.79	0.71
Log(LF/HF)	-0.02 (-1.13, 1.09)	39.4	10.0	0.12
Log(VLF)	-0.78 (-1.67, 0.15)	0.75	5.82	0.44
Log(ULF)	-1.29 (-2.51, -0.05)*	63.4	15.1	0.02

(3) 対象者属性別の層別化解析

性別・年齢階級別の検討を行ったが、明らかな違いはみられなかった。(図 1、2)

結果については、国際雑誌で公表した。

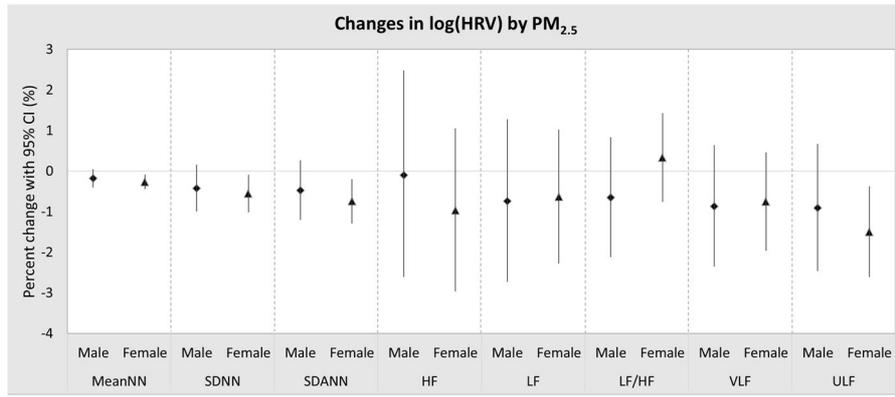


図 1. 当日および前日の PM2.5 濃度上昇に伴う心拍変動指標の変化率（性別の結果）

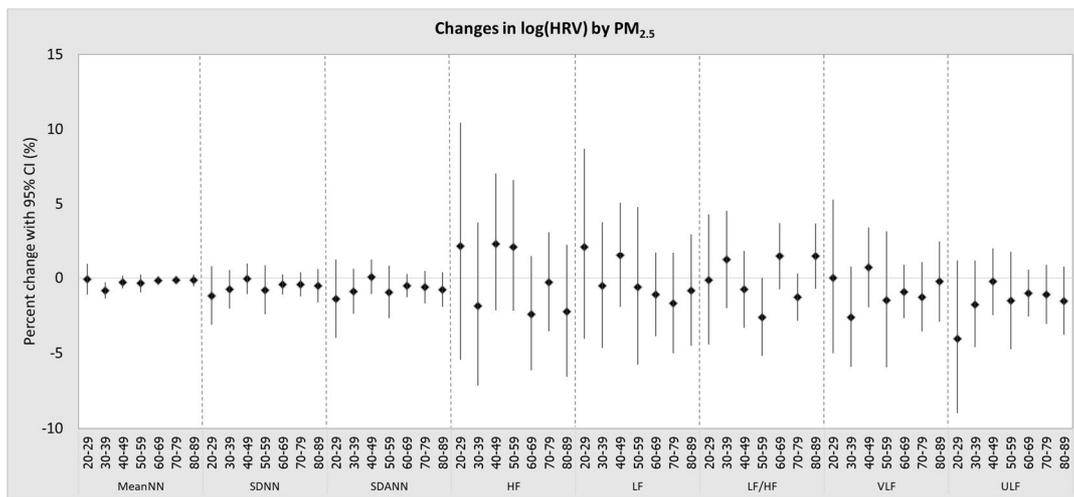


図 2. 当日および前日の PM2.5 濃度上昇に伴う心拍変動指標の変化率（年齢階級別の結果）

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kanawat Paoin, Kayo Ueda, Xerxes Tesoro Seposo, Junichiro Hayano, Ken Kiyono, Norihiro Ueda, Takashi Kawamura, Akiko Honda & Hirohisa Takano	4. 巻 13
2. 論文標題 Association between PM2.5 exposure and heart rate variability for the patients with cardiac problems in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Air Quality, Atmosphere & Health	6. 最初と最後の頁 339 ~ 347
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11869-020-00797-8	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 Phosri Arthit, Ueda Kayo, Phung Vera Ling Hui, Tawatsupa Benjawan, Honda Akiko, Takano Hirohisa	4. 巻 651
2. 論文標題 Effects of ambient air pollution on daily hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Bangkok, Thailand	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Science of The Total Environment	6. 最初と最後の頁 1144 ~ 1153
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.scitotenv.2018.09.183	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 該当する

1. 著者名 Phung Vera, Ueda Kayo, Kasaoka Shunji, Seposo Xerxes, Tasmin Saira, Yonemochi Shinichi, Phosri Arthit, Honda Akiko, Takano Hirohisa, Michikawa Takehiro, Nitta Hiroshi	4. 巻 15
2. 論文標題 Acute Effects of Ambient PM2.5 on All-Cause and Cause-Specific Emergency Ambulance Dispatches in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 International Journal of Environmental Research and Public Health	6. 最初と最後の頁 307 ~ 307
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） http://dx.doi.org/10.3390/ijerph15020307	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6件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kanawat Paoin, Kayo Ueda, Xerxes Tesoro Seposo1, Hayano Junichiro, Kiyono Ken, Ueda Norihiro, Kawamura Takashi, Hirohisa Takano
2. 発表標題 The association between pm2.5 and heart rate variability in Japan
3. 学会等名 International Society of Environmental Epidemiology Asian Chapter 2018（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田佳代、Seposo Xerxus、Phung Vera Ling Hui、高見昭憲、吉野彩子、菅田誠治、道川武紘、4)、山崎新、新田裕史
2. 発表標題 Regional heterogeneity in the association of short-term exposure to PM2.5 with ambulance dispatches due to acute illnesses
3. 学会等名 第89回日本衛生学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kayo Ueda, Vera L.H. Phung, Xerxes T. Seposo, Akinori Takami, Seiji Sugata, Ayako Yoshino
2. 発表標題 Exploring the regional variation in the associaton of fine particulate matter and emergency ambulance dispatches in Japan
3. 学会等名 Better Air Quality 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田佳代、Seposo Xerxes
2. 発表標題 PM2.5の健康影響-身近な疑問から最新の研究結果まで-
3. 学会等名 第59回大気環境学会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 A. Phosri, K. Ueda, Phung VLH, S. Yasukouchi, T. Sugiyama, L. Paoin, K. Kotani, H. Hasegawa, A. Honda, H. Takano
2. 発表標題 Effects of short-term exposure to ambient air pollution on hospital admissions for acute myocardial infarction in Bangkok, Thailand
3. 学会等名 International Society of Environmental Epidemiology 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 上田佳代
2. 発表標題 大気汚染が循環器疾患発症に及ぼす影響の疫学研究における曝露評価
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	早野 順一郎 (Hayano Junichiro) (90173054)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	植田 典浩 (Ueda Norihiro) (10456709)	名古屋大学・環境医学研究所・助教 (13901)	
研究分担者	清野 健 (Kiyono Ken) (40434071)	大阪大学・基礎工学研究科・教授 (14401)	
研究協力者	セポソ サークセス (Seposo Xerxes Tesoro) (40836706)	長崎大学・熱帯医学研究所・助教 (17301)	
研究協力者	川村 孝 (Kawamura Takashi) (10252230)	京都大学・環境安全保健機構・名誉教授 (14301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 協力 者	山神 真紀子 (Yamagami Makiko)	名古屋市環境科学調査センター・環境科学室・主任研究員	