

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25460793

研究課題名(和文)大陸から飛来する黄砂のアレルギー症重症化への影響評価とその予防

研究課題名(英文)Evaluation of the influence of yellow sand dust on aggravation of allergies

研究代表者

東 朋美 (Higashi, Tomomi)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号：20293342

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、近年増加しているアレルギー疾患において、環境中の黄砂やPM2.5など大気汚染化学物質とアレルギー症状悪化との関連を調べた。アレルギー日記を用いた方法により、アレルギー疾患の患者さんの毎日の症状を調査し、毎日の黄砂やその他の環境中物質濃度との関係を統計分析した。その結果、黄砂日と判定されない低濃度の黄砂でも、患者さんに咳や眼のかゆみなどのアレルギー症状が出現し、黄砂濃度が高くなるほど悪化する関係がみられることを国内外で初めて報告した。また黄砂だけでなく、PM2.5、PAHs、NO₂、SO₂、金属類などの濃度もアレルギー症状悪化に関連することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)： In this study, we investigated the relationship between atmospheric pollutant chemicals such as yellow sand dust and PM 2.5 in the environment and the allergic symptoms aggravation in recently increasing allergic diseases. Daily symptoms of patients were investigated by using an allergy diary and statistical analysis was made on relationships with yellow sand dust and other environmental substance concentrations every day. As a result, it is reported for the first time in Japan and overseas that allergic symptoms such as cough and itchy eyes appear in patients with allergic diseases, even in low-density yellow sand dust which is not judged as Kosa day, aggravating as the concentration of yellow sand increases did. In addition, the concentrations of PM 2.5, PAHs, NO₂, SO₂, metals, etc. were also found to be associated with allergic symptoms worsening.

研究分野：環境疫学

キーワード：黄砂 慢性咳嗽 鼻アレルギー 臨床疫学 PM2.5

1. 研究開始当初の背景

近年のアレルギー疾患の急増は社会問題の一つとなっている。その原因として環境中の化学物質や微生物が関与していると考えられていたが詳細は不明であった。一方、地球環境の変化により中国やモンゴルから飛来する黄砂の発生頻度や規模が大きくなり、2000年以降日本でも急激に黄砂観測日が増加している。研究代表者らは本研究開始以前より、黄砂を含むエアロゾル中に大気汚染化学物質や微生物が存在することを見出していた。動物実験では、黄砂が気管支喘息や花粉症などのアレルギー症状を重症化させることが指摘されていたが、人体への影響の実証データは無く、必要とされていた。

2. 研究の目的

本研究では、近年増加している慢性咳嗽(2カ月以上長引く咳)患者のアレルギー症状に注目し、黄砂とアレルギー症状悪化の関連を明らかにすることを目的とした。さらに、疾患分類に基づく黄砂感受性の特性を明らかにして、バイオマーカーを用いた診断によって重症化を予防することを目標とした。同時に、アレルギー重症化の原因となる黄砂中の化学物質や微生物を特定することも目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、アレルギー日記による患者症状調査を毎年実施した。調査期間は例年、黄砂が飛来する秋～春と、その前後を含む11月から翌年6月までとし、対象は金沢大学附属病院および関連病院の呼吸器内科、耳鼻咽喉科外来に定期的に来院している気管支喘息、咳喘息、アトピー咳嗽、通年性鼻アレルギー、季節性鼻アレルギー、好酸球性副鼻腔炎、鼻茸、いずれかの診断を受けた患者とした。調査参加の同意を得た方に、アレルギー日記に毎日の症状の記録を依頼した。

黄砂飛散量は、レーザー光線を利用した観測装置(ライダー)で上空の黄砂と黄砂以外の粒子状物質を区別した観測結果をもとに、地上付近の黄砂の濃度を推計したものを使用した(国立環境研究所の杉本伸夫氏よりデータ提供)。同時に、金沢大学附属病院屋上で大気粉塵を捕集し成分を分析した。ハイボリウムサンブラで毎日24時間ごとの大気中粉塵を捕集し、多環芳香族炭化水素類(PAHs)と重金属類をHPLC、原子吸光法によってそれぞれ定量した。毎日のスギ、ヒノキ、イネ花粉量をダーラム法により測定した。

患者臨床検査データは通常診療で実施された血液検査や呼吸機能検査データを使用した。以上の方法で得られた患者さんの毎日の症状と毎日の黄砂飛散量およびその他の環境物質の濃度について、それぞれの関係を統

計分析した。また、疾患分類をもとに、黄砂に感受性の患者の臨床的病態を把握した。

4. 研究成果

患者さん、担当医、関連病院の各担当者との連携体制により、患者疫学調査を計画通り実施することができた。患者調査データを集計し、個人ごとの黄砂日と非黄砂日の症状比較解析を行った結果、慢性咳嗽患者において咳や眼のかゆみなどのアレルギー症状が、黄砂日特異的に有意に認められることを報告した(Higashi et al. Atmospheric Environment 97, 537-543, 2014)。特に、咳喘息とアトピー咳嗽の方に黄砂の影響が顕著にみられることが分かった。この知見について、ロジスティック回帰分析、一般化推定方程式による定量的な解析を深めた結果、黄砂濃度が高くなるほど咳症状も悪化するという量反応関係が認められることがわかった(Higashi et al. Atmospheric Environment, 92, 506-513, 2014)。黄砂の人への影響について量反応関係を示したのは、国内外で初めての報告となった。さらに、この量反応関係では、黄砂日と判定されない低濃度の黄砂が浮遊している状態でも、症状に影響を及ぼすことも明らかとなり、国内外で初めての意義深い知見となった。

黄砂だけでなく、PM2.5、大気汚染物質ならびに黄砂中の金属類、PAHsと慢性咳嗽患者のアレルギー症状についても解析を行った。その結果、PM2.5、PAHs、NO2、SO2の濃度と咳症状に関連があること(Int J Environ Res Public Health. 13, pii: E800, 2016.)、PAHsでは4環と5環のどちらも低濃度で咳症状と関連があること(Atmos Environ 140, 34-41, 2016)がわかった。PAHsはアレルギー症状との関連が実験研究で示唆されていたが、疫学的研究で詳細な報告をしたものは以前に無く、PAHsの種類や濃度も含めた詳細な分析はインパクトのある報告となった。

金属類と眼のかゆみや咳症状にも関連が認められ、その関連は患者の血清中の総IgE値に依存的であることを報告した(Int. J. Environ. Res. Public Health, 110, 13, 2016)。このような患者の臨床データと環境中物質への感受性の関連についての知見は、今後のバイオマーカーに繋がっていくものと期待された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 12 件)

Anyenda E0, Higashi T, Kambayashi Y, Thao TT, Michigami Y, Fujimura M, Hara, J, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Asakura H, Hori D, Yamada Y, Hayashi K, Hayakawa K, Nakamura H, Exposure to daily ambient particulate polycyclic aromatic hydrocarbons and cough occurrence in adult

chronic cough patients: A longitudinal study, Atmospheric Environment 査読有, 140, 2016,34-41,DOI:10.1016/j.atmosenv.2016.05.042

東朋美、大気環境中物質とアレルギーの関係, アレルギーの臨床, 査読有, 36, 2016, 1392-1396

Anyenda EO, Higashi T, Kambayashi Y, Nguyen TT, Michigami Y, Fujimura M, Hara J, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Asakura H, Hori D, Yamada Y, Hayashi K, Hayakawa K, Nakamura H, Associations of Cough Prevalence with Ambient Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Nitrogen and Sulphur Dioxide: A Longitudinal Study. Int J Environ Res Public Health, 査読有, 13, 2016, 800-805, DOI: 10.3390/ijerph13080800

東朋美、黄砂や PM2.5 とアレルギー, アレルギーの臨床, 査読有, 36, 2016, 72-76

Nguyen TT, Higashi T, Kambayashi Y, Anyenda EO, Michigami Y, Hara J, Fujimura M, Tsujiguchi H, Kitaoka M, Asakura H, Hori D, Hibino Y, Konoshita T, 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. 査読有, 13(1), 2016, E110, DOI:10.3390/ijerph13010110.

F Kobayashi, K Iwata, T Maki, M Kakikawa, T Higashi, M Yamada, T Ichinose, Y Iwasaka, Air Quality, Atmos Health, 査読有, 9(1), 2016, 3-14, DOI: 10.1007/s11869-015-0333-8

東朋美、長引く咳への黄砂や PM2.5 の影響、アレルギーの臨床、査読有、35, 2015, 61-65.

Rahayu SR, Katsuyama H, Demura M, Katsuyama M, Ota Y, Tanii H, Higashi T, Semadi NP, Saijoh K. Factors associated with tuberculosis cases in Semarang District, Indonesia: case-control study performed in the area where case detection rate was extremely low. Environ Health Prev Med, 査読有, 20(4), 2015, 253-261 DOI 10.1007/s12199-015-0443-9

東朋美、神林康弘、藤村政樹、大倉徳幸、吉崎智一、中西清香、西條清史、早川和一、小林史尚、道上義正、人見嘉哲、中村裕之、黄砂とアレルギー疾患、エアロゾル研究, 査読

有、29, 2014, 212-217

Higashi T, Kambayashi Y, Fujimura M, Ohkura N, Yoshizaki T, Nakanishi S, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Michigami Y, Hitomi Y, Nakamura H. Asian dust (Kosa) in allergic diseases. Erozoru Kenkyu (in Japanese), 査読有 29(S1), 2014, 212-217.

T Higashi, Y Kambayashi, N Ohkura, M Fujimura, S Nakanishi, T Yoshizaki, K Saijoh, K Hayakawa, F Kobayashi, Y Michigami, Y Hitomi, H Nakamura. Exacerbation of daily cough and allergic symptoms in adult patients with chronic cough by Asian Dust: A hospital-based study in Kanazawa. Atmospheric Environment, 査読有 97, 2014, 537-543, DOI:10.1016/j.atmosenv.2014.01.041

T Higashi, Y Kambayashi, N Ohkura, M Fujimura, S Nakai, Y Honda, K Saijoh, K Hayakawa, F Kobayashi, Y Michigami, A Enoch Orlando, Y Hitomi, H Nakamura. Effects of Asian dust on daily cough occurrence in patients with chronic cough: a panel study, Atmospheric Environment, 査読有 92, 2014, 506-513, DOI: 10.1016/j.atmosenv.2014.04.034

〔学会発表〕(計 16 件)

原文介、○東朋美、山村健太、大倉徳幸、阿保未来、上野貴雄、吉崎智一、西條清史、笠原寿郎、慢性咳嗽患者、気管支喘息患者の咳症状への黄砂と PM2.5 の影響、第 48 回 日本職業・環境アレルギー学会 2017 年 6 月 30 日、AOSSA 福井(福井県)

上野貴雄、東朋美、原文介、笠原寿郎、西條清史、吉崎智一、黄砂によるスギ花粉症患者の症状への影響、第 48 回 日本職業・環境アレルギー学会 2017 年 6 月 30 日、AOSSA 福井(福井県)

東朋美、環境曝露と健康問題、NTM-JRC 研究会, 2016 年 10 月 8 日、慶應義塾大学医学部

東朋美、黄砂はアレルギー性気道疾患の臨床症状を修飾するか vol.3 ~慢性咳嗽患者の咳症状への黄砂や PM2.5 の影響~、(最優秀発表賞) 第 42 回北陸アレルギー研究会, 2015 年 12 月 5 日、金沢都ホテル(石川県)

中村裕之、東朋美、黄砂を含む環境中化学物質の呼吸器疾患への影響、第 25 回日本産業衛生学会 産業医・産業看護全国協議会

シンポジウム「PM2.5 の環境問題の現状と今後」(招待講演)2015年9月17日, 周南市文化会館(山口県)

T Higashi, H Nakamura, M Fujimura, J Hara, Y Kambayashi, Anyenda E0, T Ueno, Y Imai, S Takahara, K Saijoh. Clinical Epidemiological Study about Asian dust(kosa) effect on chronic cough patients, 9th Asian Aerosol Conference (AAC2015) (国際学会) 2015年6月25日 Kanazawa Tokyu Hotel, Ishikawa, Japan

中村裕之, 神林康弘, 東朋美, 黄砂を含む環境中化学物質の呼吸器疾患への影響に対するゼロ次予防, 第13回日本予防医学会学術集会(招待講演)2015年6月21日, 石川県勤労者福祉文化会館)

Anyenda E0, 神林康弘, 東朋美, Nguyen TT, 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, 能登裕幸, 日比野由利, 中村裕之. 大気粒子状物質中 PAH や PM2.5 や SO2 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集会(2015年6月21日, 石川県勤労者福祉文化会館

Nguyen TT, 神林康弘, 東朋美, Anyenda E0, 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, 能登裕幸, 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, 第13回日本予防医学会学術集会(2015年6月21日, 石川県勤労者福祉文化会館

東朋美, これからの臨床と疫学の連携を求めて, 第14回消化器外科研究会, 2015年5月11日, 金沢大学附属病院

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, 小林史尚, 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「越境大気汚染の健康影響評価とその課題(招待講演)2014年9月18日 愛媛大学

T Higashi, Evaluation of Health Effects of Aerosol by Epidemiological Approach, First Seminar of the JSPS Core-to-Core Program, 2014年8月8日 Nagoya University, Japan

中村裕之, 東朋美, マクロ環境の話題(0次予防の取り組み例)~ 黄砂を含む環境中化学物質によるアレルギー疾患のゼロ次予

防, 第12回 日本予防医学会学術集会 特別企画シンポジウム「革新的な予防医学の0次予防を加えた教育・研究の取り組み」(招待講演)2014年6月28日 日本科学未来館, 東京

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臨床疫学, 第84回日本衛生学会学術総会 大気環境と健康に関する連携研究会 シンポジウム(招待講演)2014年05月26日 岡山コンベンションセンター

東朋美, 中村裕之, 黄砂の健康影響と予防法としてのサクランの活用, 第5回サクラン研究会 年次大会 第12回 高資源循環ポリマーセクターシンポジウム, 2014年01月10, 北陸先端科学技術大学院大学

堀井雅恵, 福富友馬, 東馬智子, 東朋美, 北岡政美, 三苫純子, 朝倉大貴, 神林康弘, 人見嘉哲, 谷地江昭宏, 中村裕之. アスピリンが好塩基球のIgE 依存的活性化に及ぼす影響. JSIT2013 第20回日本免疫毒性学会学術大会 2013年09月13日 東海大学代々木キャンパス

〔その他〕
東朋美, シーズン直前 花粉症対策, 月刊北國アクタス, 2018年2月号(1月22日発売)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

東朋美 (HIGASHI, Tomomi)
金沢大学・医学系・助教
研究者番号: 20293342

(2) 研究分担者

中村裕之 (NAKAMURA, Hiroyuki)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 30231476

福富友馬 (FUKUTOMI, Yuuma)
独立行政法人国立病院機構(相模原病院臨床研究センター)・診断, 治療薬開発研究室・室長
研究者番号: 30463110

藤村政樹 (FUJIMURA, Masaki)
金沢大学・医学系・協力研究員
研究者番号: 90190066

西條清史 (SAIJOH, Kiyofumi)
金沢大学・医学系・教授
研究者番号: 00178469