

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460166

研究課題名(和文) 多環芳香族炭化水素類による喘息増悪への酸化ストレスの関与

研究課題名(英文) Involvement of oxygen stress in exacerbation of asthma induced by polycyclic aromatic hydrocarbons

研究代表者

神林 康弘 (KAMBAYASHI, Yasuhiro)

金沢大学・医学系・講師

研究者番号：20345630

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)： 越境汚染を含むPM2.5などの大気粉塵による健康影響が懸念されている。本研究では、大気粉塵に含まれる多環芳香族炭化水素類により成人慢性咳嗽(気管支喘息、咳喘息、アトピー咳)患者の咳症状が悪化することを示した。また、その影響は気管支喘息以外の患者で強かった。多環芳香族炭化水素類による咳症状への影響は、アレルギー症状の弱い患者で強いことが示唆された。

研究成果の概要(英文)： The effect of ambient dust (such as PM2.5) including long-range transboundary air pollution on health is a concern. In this study, it is shown that polycyclic aromatic hydrocarbons contained in ambient dust aggravated cough symptoms of adult chronic cough (bronchial asthma, cough variant asthma, atopic cough) patients. The effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on cough symptoms of cough variant asthma patients and atopic cough patients are stronger than that of bronchial asthma patients. It is suggested that the effect of polycyclic aromatic hydrocarbons on cough symptoms is stronger in patients whose allergy symptoms are weak.

研究分野：予防医学

キーワード：多環芳香族炭化水素類 慢性咳嗽 アレルギー疾患 咳 大気汚染

1. 研究開始当初の背景

近年の中国では、微小粒子状物質 (PM2.5) 濃度が非常に高い。この高濃度の PM2.5 が偏西風により日本へと運ばれること (越境汚染) による健康影響が懸念されている。

一方、多環芳香族炭化水素類が気管支喘息を悪化されることがマウスを用いた実験で示されている。多環芳香族炭化水素類は、有機物質の不完全燃焼により生成し、PM2.5 などの人工的に産生される大気粉塵に多く含まれる。

2. 研究の目的

健康影響を与えうる大気粉塵の濃度やそれに含まれる多環芳香族炭化水素類の日や月や季節による変動を把握するために、大気粉塵濃度や多環芳香族炭化水素類濃度のデータを蓄積する。

大気粉塵や PM2.5 によるヒトの呼吸器への影響に関する報告はあるが、その構成成分によるヒトのアレルギー性呼吸器疾患に関する疫学研究は無いに等しい。そこで、大気粉塵中の多環芳香族炭化水素類が慢性咳嗽 (気管支喘息、咳喘息、アトピー咳) 患者の咳症状へ影響を与えるか検討した。

3. 研究の方法

11月から翌年6月まで、毎日、ハイボリュームエアサンプラーを用いて、24時間大気粉塵 (総浮遊粒子状物質: Total Suspended Particulate, TSP) をフィルター上に捕集した。大気粉塵捕集前後のフィルター重量を測定し、捕集した大気粉塵の重量を求め、積算流量から大気中濃度を計算した。

大気粉塵からジクロロメタンを用いて多環芳香族炭化水素類を抽出し、高速液体クロマトグラフィーを用いて分析した。多環芳香族炭化水素類として、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]ピレンを用いた。

成人慢性咳嗽患者を金沢大学病院呼吸器内科でリクルートし、インフォームドコンセントを得た後、毎日、朝昼晩に咳症状を記録するように依頼した。

大気粉塵データは石川県から、気象データは金沢地方気象台から得た。

これらのデータを用いて、一般化推定方程式を用いて、大気粉塵中多環芳香族炭化水素類と慢性咳嗽患者の咳症状との関連を検討した。年齢、性、BMI、曜日、平均気温で補正した。

4. 研究成果

2013年4月以降の総浮遊粒子状物質濃度とそれに含まれる多環芳香族炭化水素類の毎日のデータを新たに得た。各年の総浮遊粒子状物質濃度の月変動を図1に、多環芳香族炭化水素類濃度の月変動を図2に示した。今まで得られていたデータと同様に、総浮遊粒子

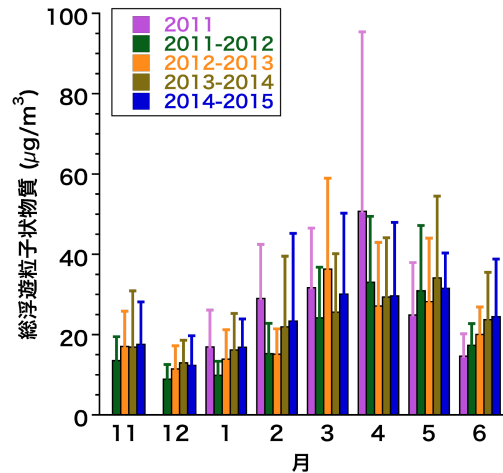


図1. 各年における総浮遊粒子状物質濃度の月別の推移. 平均 ± 標準偏差.

状物質は冬に低く、春に高かった。黄砂などの粒径の大きい粒子が春 (3-5 月) に日本へ飛来しやすいことを反映していると考えられる。一方、多環芳香族炭化水素類濃度も、以前に得られていたデータと同様に、冬に高く、春に低かった。中国の暖房期に越境汚染により、多環芳香族炭化水素類が日本へ運ばれてきたと考えられる。

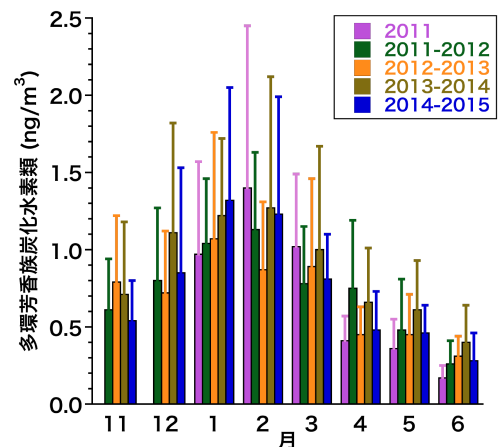


図2. 各年における総浮遊粒子状物質に含まれる多環芳香族炭化水素類濃度の月別の推移. 平均 ± 標準偏差.

表1に、それぞれの多環芳香族炭化水素類及びそれらの合計の暴露による慢性咳嗽患者の咳症状への影響を示した。ラグ2日 (暴露2日後) に、全て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、これらの合計) 暴露の慢性咳嗽患者の咳症状に対する影響が見られた。ラグ0日とラグ1日では、この影響は認められなかった。

慢性咳嗽患者を気管支喘息群とそれ以外の群に分け、多環芳香族炭化水素類の咳症状への影響を検討した。気管支喘息群では、ピレン、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、多環芳香族炭化水素類の合計で、その影響は有意で

表1. 多環芳香族炭化水素類暴露0~2日後の慢性咳嗽患者の咳症状への影響

	ラグ	オッズ比	95% 信頼区間	ラグ	オッズ比	95% 信頼区間
Frt	0	1.00	0.97, 1.03	BbF	0	1.00 0.97, 1.03
	1	0.98	0.95, 1.01		1	0.98 0.94, 1.01
	2	1.03*	1.00, 1.05		2	1.03* 1.01, 1.06
Pyr	0	1.00	0.97, 1.03	BkF	0	1.00 0.96, 1.03
	1	0.97	0.94, 1.01		1	0.97 0.94, 1.01
	2	1.03*	1.01, 1.06		2	1.04* 1.01, 1.07
Chr	0	1.00	0.96, 1.03	BaP	0	1.00 0.97, 1.02
	1	0.97	0.93, 1.01		1	0.98 0.95, 1.01
	2	1.04*	1.01, 1.08		2	1.03* 1.01, 1.05
				PAH	0	0.99 0.97, 1.02
					1	0.98 0.95, 1.01
					2	1.03** 1.01, 1.06

*p < 0.05, **p < 0.01. 患者数 88 名. 年齢, 性, BMI, 曜日, 平均気温を用いて補正.
 Frt: フルオランテン, Pyr: ビレン, Chr: クリセン, BbF: ベンツ[b]フルオランテン
 BkF: ベンツ[k]フルオランテン, BaP: ベンツ[a]ピレン, PAH: 多環芳香族炭化水素
 四分位範囲 Frt: 0.19 ng/m³, Pyr: 0.12 ng/m³, Chr: 0.10 ng/m³, BbF: 0.11 ng/m³
 BkF: 0.04 ng/m³, BaP: 0.04 ng/m³, PAH: 0.57 ng/m³.

あった(表2)。一方、気管支喘息以外の群では、全ての多環芳香族炭化水素類で有意であり、その影響は気管支喘息群より大きかった(表2)。気管支喘息のほうが、血中 IgE レベルが高く、アレルギー症状が強く出ていると考えられる。アレルギー症状が弱い咳喘息やアトピー咳で多環芳香族炭化水素類による影響が出やすいことが示唆された。

表2. 多環芳香族炭化水素類暴露2日後の咳症状への影響の気管支喘息と気管支喘息以外の比較

	気管支喘息		気管支喘息以外	
	オッズ比	95% 信頼区間	オッズ比	95% 信頼区間
Frt	1.03	1.00, 1.07	1.06*	1.01, 1.10
Pyr	1.04*	1.00, 1.08	1.06*	1.01, 1.12
Chr	1.05	1.00, 1.11	1.10**	1.03, 1.17
BbF	1.04*	1.00, 1.08	1.07**	1.02, 1.13
BkF	1.05*	1.00, 1.09	1.08**	1.02, 1.14
BaP	1.03*	1.00, 1.07	1.06**	1.02, 1.11
PAH	1.04*	1.00, 1.08	1.07**	1.02, 1.12

*p < 0.05, **p < 0.01. 患者数 88 名(気管支喘息54名). 年齢, 性, BMI, 曜日, 平均気温を用いて補正.
 Frt: フルオランテン, Pyr: ビレン, Chr: クリセン, BbF: ベンツ[b]フルオランテン
 BkF: ベンツ[k]フルオランテン, BaP: ベンツ[a]ピレン, PAH: 多環芳香族炭化水素
 四分位範囲 Frt: 0.19 ng/m³, Pyr: 0.12 ng/m³, Chr: 0.10 ng/m³, BbF: 0.11 ng/m³
 BkF: 0.04 ng/m³, BaP: 0.04 ng/m³, PAH: 0.57 ng/m³.

本研究により、総浮遊粒子状物質中多環芳香族炭化水素類による慢性咳嗽患者の咳症状への影響を示すことができた。今後は、より多くの患者のデータを用いて、この結果をより確かなものにする必要がある。また、多環芳香族炭化水素類による慢性咳嗽患者の咳症状の増悪を引き起こすメカニズムを疫学研究、および、動物実験により検討することも、予防法を確立するために重要である。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計5件)

神林康弘

アレルギー疾患における酸化ストレスのバイオマーカー、アレルギーの臨床、査読無、Vol. 36、No. 3、2016、248-252.
DOI: 無

Nguyen TTT, Higashi T, Kabayashi Y, Anyenda E0, Michigami Y, Hara J,

Fujimura M, Tsujiguchi 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-Immunglobulin E mediated mechanism、Int J Environ Res Public Health、査読有、Vol. 13、No. 1、2016、E110.

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 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.2014.08.054

Higashi T, Kabayashi Y, Ohkura N, Fujimura M, Nakai S, Honda Y, Saijoh K, Hayakawa K, Kobayashi F, Michigami Y, Anyenda E0, Hitomi Y, Nakamura H Effects of Asian dust on daily cough occurrence in patients with chronic cough: A panel study、Atmospheric Environment、査読有、Vol. 92、2014、506-513.

DOI: 10.1016/j.atmosenv.2014.04.034

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、

査読無、Vol. 29、No. S1、2014、212-217.
https://www.jstage.jst.go.jp/article/jar/29/S1/29_s212/_pdf

〔学会発表〕(計6件)

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総会、2015年6月20日～21日、フレンドパーク石川(石川県金沢市)。シンポジウム

Anyenda Enoch Olando、神林康弘、東朋美、Nguyen Thi Thu Thao、道上義正、原丈介、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 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総会、2015年6月20日～21日、フレンドパーク石川(石川県金沢市)。

Nguyen Thi Thu Thao、神林康弘、東朋美、Anyenda Enoch Olando、道上義正、原丈介、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、第13回日本予防医学会学術総会、2015年6月20日～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、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」、2014年9月17日～19日、愛媛大学城北キャンパス(愛媛県松山市)。

東朋美、神林康弘、藤村正樹、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、2014年5月24日～27日、岡山コンベンションセンター(岡山県岡山市)。シンポジウム

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、谷内江昭宏、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、第20回日本免疫毒性学会学術大会、2013年9月12日～13日、東海大学代々木キャンパス(東京都渋谷区)。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1)研究代表者
神林 康弘(KAMBAYASHI, Yasuhiro)
金沢大学・医学系・講師
研究者番号: 20345630

(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

人見 嘉哲(HITOMI, Yoshiaki)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号: 70231545
(平成25年度のみ)

(3)連携研究者
なし