

研究課題番号	5-1951
研究課題名	「多環芳香族炭化水素類を含む粒子状物質が関与する新しい慢性咳嗽疾患に関する環境疫学的研究」
研究実施期間	令和元年度～令和3年度
研究機関名	金沢大学
研究代表者名	中村 裕之

1. 研究開発目的

わが国では自動車や工場から発生する PAH 類や PM に加えて、中国から石炭暖房由来の PAH 類や自然由来の黄砂も越境輸送されて、PM の成分は場所と時期によって大きく異なる。一方、気管支喘息症には従来型のアトピー性である典型的な喘息と、非アトピー性の喘息に分けられることが最近、知られるようになり、同時に咳喘息、アトピー性咳嗽や副鼻腔気管支症候群などが慢性咳嗽疾患として注目されるとともに、非アトピー性喘息とともに PM などの大気汚染物質との関連が指摘されている。研究代表者らは、これまで金沢の病院疫学において非アトピー性喘息の症状増悪が PM 濃度の上昇と相関することを明らかにした。そこで本研究では、PM 成分と新しい慢性咳嗽疾患との関係を明らかにするために PM 成分の物理化学観測と疫学調査とを組み合わせ、国内及び越境輸送される PAH 類と黄砂の動態を広域的に解析するとともに、新しい慢性咳嗽疾患を中心に小児および成人を対象に疫学研究を実施する。すなわち、①金沢大学と国立環境研究所がそれぞれ長年にわたって越境輸送 PM 動態研究に実績を有する能登半島と福江島（非都市部）を越境輸送観測拠点と、②この拠点に近い地元由来 PAH 類、PM もあり、金沢大学と国立福岡病院が呼吸器系疾患調査研究に実績を有する金沢市と福岡市（都市部）において PM を同時継続捕集し、PAH 類と黄砂に焦点を合わせた詳細な物理化学的分析を行い、小児および成人を対象に疫学研究を実施する。これらの疫学研究結果から、小児および成人における、これら越境輸送、地元由来 PM 成分と新しい慢性咳嗽疾患との因果関係を明らかにする。その際、因果関係が認められた場合、特に健康弱者である小児において慢性咳嗽疾患の難治化を予防するために PM 成分における大気環境基準の見直しを提言する。

2. 研究目標

全体：能登半島（志賀町）と金沢および福江島と福岡において、PAH 類と黄砂などの越境輸送の広域動態解析を実施し、非アトピー性喘息、咳喘息、アトピー性咳嗽である新しい慢性咳嗽疾患と PM 成分との因果関係を明らかにする。そのため、黄砂飛来期を含む季節毎に PM を連続捕集する。一方、金沢市と能登半島（計 100 人）、福江島と福岡市（計 150 人）に対する子供および成人に対する慢性咳嗽疾患の発症・症状増悪に関する環境疫学を PAH を中心に実施する。同時に気象データを合わせて発生源と輸送を解析し、PAH 類と黄砂別に東アジアの PM 動態予測シミュレーション式を誘導する。最終的に PAH を中心とした環境基準に言及する。

サブテーマ 1：

- ① 金沢市および石川県志賀町（能登半島）の病院において気管支喘息、咳喘息、アトピー性咳嗽を有する外来患者（小児および成人、計 100 人）をリクルートし、2019 年 12 月から 5 月および 7-8 月と翌年の同時期における毎日の呼吸器症状（咳、喘鳴、呼吸困難）と鼻症状（鼻水など）を記録
- ② 同地域における同時期の PM 成分、特に PAH のモニタリング
- ③ 2018 年と 2019 年度、および 2020 年と 2021 年度に分けて大気中化学物質と症状との量反応関係を解析

サブテーマ 2：

- ① 長崎県福江市と福岡県福岡市でそれぞれ、長崎県立五島中央病院、国立病院機構福岡病院の外来患者を中心にそれぞれ 50 例、100 例を目標として、2019 年 12 月から 2020 年 5 月また 7 月から 8 月に、

更に2020年12月から2021年8月まで、気管支喘息患者および咳を主訴とする患者に呼吸器及びその他の症状とピークフローメーター（PEF）を毎日記載してもらう。また、薬剤を投与されている者にはその服用経過を記載してもらう。今年度は新型コロナウイルス流行で、患者協力度が例年とは異なったため、その影響を考慮し、2020年度は患者確保は早い時期（9月を予定）から実施する。また、背景因子としての病歴、合併症、基礎的検査などを行い患者の特性を整理する。

② 患者の特性や傾向に関しては、過去のデータまた、背景因子の分析を行い、診断名、合併症、アレルギー素因の程度、呼吸機能の程度、コンプライアンスの問題などを評価の際に考慮する参考とする。

③ サブテーマの結果とともに分析していただくために、上記データのデータクリーニングなどの準備をする。

サブテーマ3：

① 能登半島（輪島観測所）で2019年12月から2020年5月及び7～8月にPM_{2.5}とPM_{2.5-10}を分別毎日捕集。金沢市（サブテーマ1担当）、長崎県福江島（サブテーマ4担当）及び福岡県福岡市（サブテーマ2担当）でも同期捕集。金沢市郊外（参考地点）で捕集した過去の試料も併せて、PM_{2.5}とPM_{2.5-10}の捕集量を秤量。

② 上記試料について、9種PAH類をHPLC-蛍光検出法で定量。7種ニトロPAH（NPAH）類、16種PAH水酸化体（OHPAH）類、32種PAHキノン体（QPAH）についても、必要に応じてそれぞれ開発した分析法：HPLC-自動還元/化学発光検出法、LC-質量分析（MS）法、GC-MS/MSで定量。

③ ピレン（Pyr）と1-ニトロピレン（1-NP）の濃度組成から発生源の寄与を解析できる新規NP法を用いて、①の試料について、自動車と石炭燃焼の寄与を計算。

④ 気象データを合わせて、PMやPAH類の発生源シミュレーションモデルを構築。

⑤ 以上の結果をサブテーマ1の症状との量反応解析に提供。

サブテーマ4：

① 2019年12月から2020年5月までの期間、及び、夏季の2週間程度の期間において、PM_{2.5}などの粒子状物質を毎日ハイボリュームサンプラーで捕集する。場所は、長崎県福江島、及び、福岡県福岡市で行い、他のサブテーマと協力して実施する。

② 長崎福江島、福岡県福岡市において、2019年12月から2020年5月までの期間、ライダーによる上空の粒子の相対濃度、ガス状物質（オゾン）、粒子状物質の化学組成（SO₄、NO₃、有機物）の連続観測を行う。

③ 気象データなどと合わせて、越境大気汚染の経年変化、高濃度時における後方流跡線解析による気塊の飛来経路を明らかにする。

④ 以上の結果をサブテーマ1、2などの症状との量反応解析に提供する。またサブテーマ3のPMやPAH類の発生源シミュレーションモデルを構築のために提供する。

3. 研究の進捗状況

全体：能登半島（志賀町）と福江島と、およびこれらの非都市部に近い金沢市と福岡市（都市部）においてPMを同時継続捕集し、PAH類に焦点を合わせた詳細な物理化学的分析を行う一方、当地の小児および成人における対象者の咳などの症状をモニタリングするという環境疫学を実施した。本年度においては、咳喘息、アトピー性咳嗽あるいは気管支喘息の慢性咳嗽を呈する患者数は、志賀町、金沢においてはそれぞれ、18人と40人、福岡、福江では90人と20人であった。PAH類としては、Fluoranthene（Frt）、Pyr（Pyrene）、Chrysene（Chr）、Benzo(b)fluoranthene（BbF）、Benzo(k)fluoranthene（BkF）、Benzo(a)pyrene（BaP）など

9種類のPAH、NPAH（6種類）、OHPAH（7種類+分別不可8種類）及びQPAH（26種類）の存在が初めて確認でき、これら酸化誘導体の大気内動態追跡が可能になった。大気中濃度は高い方から概ねPAH>QPAH>OHPAH>NPAHの順であったが、季節変動と経日変動はPMやPAHとは必ずしも同じではなかった。福江・福岡ではPM_{2.5}濃度や化学成分が同期して変動しており、ピーク時の主成分が硫酸

塩・硝酸塩であることから両地点で越境汚染が卓越的であることが認められた。大気中 PAH と咳嗽の頻度との相関を解析した結果（単相関および GEE）では、BkF が有意な正の相関（ $P < 0.05$ ）を示し、BkF が慢性咳嗽の危険因子であることが示唆された。

以上のように、疫学規模、および PM および PAH の発生源と輸送の解析などにおいても、年度の進捗状況として順調に実施できていると判断した。

今後、さらに 2019-20 年の解析を推し進め、個々の PAH 成分の問題に焦点を当てた環境疫学を展開し、咳嗽のガイドラインの見直しも視野に入れ、特に健康弱者である小児において慢性咳嗽疾患の難治化を予防するために PM 成分における大気環境基準の見直しを提言する予定である。

サブテーマ 1 :

① 能登半島（志賀町、非都市部）と金沢市（都市部）において PM を同時継続捕集し、PAH 類に焦点を合わせた詳細な物理化学的分析を行う一方、当地の小児および成人における対象者の咳などの症状をモニタリングした。本年度においては、咳喘息、アトピー性咳嗽あるいは気管支喘息の慢性咳嗽を呈する患者数は、志賀町、金沢においてはそれぞれ、18 人と 40 人であり、疫学規模では、全体の 3 年間を通して 58%であった。

② PAH 類としては、Fluoranthene (Frt)、Pyr (Pyrene)、Chrysene (Chr)、Benzo(b)fluoranthene (BbF)、

Benzo(k)fluoranthene (BkF)、Benzo(a)pyrene (BaP)の 6 種類類の PAH を分析した。

③ 2018 年と 2019 年度において大気中化学物質と症状との量反応関係を解析し、BkF が有意な正の相関（ $P < 0.05$ ）を示し、BkF が慢性咳嗽の危険因子であることが示唆された。

以上から、疫学規模、および PM および PAH の発生源と輸送の解析などにおいても、年度の進捗状況として順調に実施できていると判断した。

サブテーマ 2 :

大気汚染物質の測定 :

① 目標通りの進展(95%)、PEF 日誌の協力者のリクルート(85%)から、今年は試行的意味合いがあったとはいうものの 5 月までに 100 例に達する予定である。福江、福岡を最終的に各々、100 例と考え今年度は 59 例を目指したが 3 月末で福岡で約 90 例、福江で 20 例であった。この理由は、五島中央病院の勤務交代等、また新型コロナウイルス感染流行によって、途中から同意を得られた患者であっても、その後の定期的受診が激減していることがあり、経過観察も難しい点がある。

② 目標達成の見通しであるが、次年度に向けては外来における協力要請を 9 月から開始する。学校の協力を得ることを考えている。学校との関係は良好であるので協力は得られると推定され、目標数は達成できると考える。汚染物質の測定は順調であるので、最終目標は達成可能と推定している。

サブテーマ 3 :

初年度の検討で、大気中 PAH のみならず、NPAH、OHPAH 及び QPAH を追跡するための分析方法を確立できた。

また、1-NP と Pyr をマーカーとする燃焼発生源の寄与解析法を開発し、従来法を上回る性能を有する方法であることがわかった。次いで、これらの方法をこれまでに捕集した大気 PM_{2.5} 試料に適用して、PM 及び PAH、NPAH の発生源と大気内挙動だけでなく、新たな毒性を示す PAH 酸化体の生成機序の解明に有用な基礎知見を得ることができた。これらの成果の一部は、既に国際専門誌や学会などに発表している。以上のことから、研究は順調に進んだと考える。

2 年次は、昨年度 12 月から金沢、能登半島、福岡及び福江島において一斉に捕集を開始した年間の PM 試料が集まる。これらについて順次物理化学分析を行い、都市と遠隔地の比較による発生源の違い、中国大陸からの長距離輸送の影響等を解析する。そして、解析結果を疫学調査結果との相関解析を実施するためにサブテーマ 1 に送る。

サブテーマ 4 :

五島中央病院と福岡病院において 2019 年 12 月 1 日からサブテーマ 3 と共通のプロトコルによる試料

の捕集を開始し、また福江島大気観測施設と福岡大学・九州大学において大気汚染・気象観測を連続的に行った。以上の通り、今年度の研究は計画通り進展している。

4. 環境政策への貢献(研究代表者による記述)

PAH 濃度と咳の頻度との関係(単相関およびGEE)では、BkF が有意な正の相関($P < 0.05$)を示し、BkF が慢性咳嗽の危険因子であることが示唆された。対象数、対象期間の拡大によって同結果が得られれば、環境政策への貢献の一部になると考えられる。

5. 評価者の指摘及び提言概要

多環芳香族炭化水素(PAHs)の慢性咳嗽に及ぼす影響解明を目指している。PM2.5との関連についても研究対象にするなど、精力的な研究が推進されている。目的、計画に従って適切に研究が推進されていると判断した。影響をもたらす因子(因果関係等)の把握、さらに、このような成果が何を評価・明らかにするために使えるのかにも注目される。広く活用される成果になることを期待したい。今後の環境基準設定にも役立つと考えられる。

PM2.5やTSP中のPAHに加えてNPAH、PAHOH、PAHQなどについて詳細な調査は貴重な成果と考えるが、疫学的な検討を行う際には無機物質なども視野にいった慎重な判断が望まれる。

研究の全体構成や調べようとしようとしていることがわかりにくいので、各パートの関係や最終目標がどのようなものになるか再度整理いただいた方がよいと思う。

6. 評点

評価ランク：A