

黄砂の急性心筋梗塞発症に関する影響と 高感受性集団に関する研究

(研究助成金 60万円)

代表研究者 熊本大学大学院生命科学研究部心不全先進医療共同研究講座

特任准教授 小島 淳

〔平成5年 熊本大学医学部医学科卒
平成18年 医学博士(熊本大学)〕

共同研究者	熊本大学医学部附属病院・特任教授	松井 邦彦
	国立循環器病研究センター・理事長	小川 久雄
	国立環境研究所環境リスク・健康研究センター・主任研究員	道川 武紘
	京都大学工学系研究科・准教授	上田 佳代
	国立環境研究所環境リスク・健康研究センター・フェロー	新田 裕史
	国立環境研究所地球環境研究センター・センター長	高見 昭憲

研究目的

春先になると広く空を覆う黄砂は、具体的には中国の中央に位置する黄土高原、北部のゴビ砂漠、西部のタクラマカン砂漠などから飛来する砂のことであり、乾燥地帯に吹き荒れる風に舞い上げられた砂塵が大陸や海を越えて日本まで飛来している。黄砂の粒子の大きさは平均で $4\mu\text{m}$ と言われているが、実際には大きさは一定しておらず、 $500\mu\text{m}$ 以上のものから $1\mu\text{m}$ のものまで様々である。よって粒子の大きさが $2.5\mu\text{m}$ 以下であるPM (particulate matter)^{2,5}に該当するものも多く含まれていると考えられている。

黄砂は偏西風が吹き始める春以降に、風下側で特に中国大陸に近い九州地方で多く認められる一方で、その他の季節は雨や雪のために砂の舞い上がりが減少することがこれまでのデータから判明している。また黄砂の基本的な主成分はカルシウムであるが、砂漠から日本まで飛来する途中で、工場や火力発電所から出される煤煙や自動車や船舶からの排ガスに含まれる二酸化窒素(NO_2)や二酸化ケイ素(SiO_2)などを吸着する特性がある。その他、細菌や真菌などの微生物も含めさまざまな物質が付着しており、少なからず健康への悪影響が危惧されることはおかしくない。

マウスを用いた実験では、黄砂を吸入した鼻の粘膜、気管・気管支粘膜に変化を及ぼし、花粉症や気管支喘息を引き起こし、症状が増悪することが報告されている。これは黄砂自体による影響で起こるが、黄砂の粒子に付着した有機物の破片がその反応をさらに強くしていると考えられている。人においても黄砂によって喘息発作がおりやすくなり、アレルギー性鼻炎やその他のアレルギー疾患にも影響を及ぼしやすいことが報告されており、これまでに呼吸器疾患やアレルギー疾患を対

象とした知見が蓄積され、黄砂による健康被害について関心が高まりつつある。一方、2009年に微小粒子状物質に係る環境基準が設定され、今後取り組むべき調査研究として、循環器疾患における特にリスクの高い患者を対象にした疫学研究が課題となっている。さらに黄砂を含めた粒子状物質による人体への悪影響について、これまで日本において大規模に検討されたことは皆無であるため、気象庁のホームページから黄砂の実況や予測といった情報は提供されても、注意を喚起する気象情報は現在のところ見当たらない。

本研究の目的は、これまで観測された黄砂情報をもとにその汚染状況を確認し、急性心筋梗塞(AMI)の発症との関与について統計学的評価を行い、黄砂が及ぼす短期暴露に関する影響を明らかにすることである。さらに、気温や相対湿度、PM_{2.5}や大気汚染物質濃度などで調整し、どのような病態が黄砂の影響を受けてAMIに罹患しやすいのか、高感受性集団を見出すことである。

研究実施計画の概要

- 熊本県内で発症したAMI患者はほぼ全例冠動脈インターベンションが施行可能である県内の21施設のいずれかに搬送されており、この21施設で構成されている熊本急性冠症候群研究会(Kumamoto Acute Coronary Events [KACE] study group)が運用しているAMI全データを使用する。
- AMIはuniversal definitionもしくは以前から使用されているMONICA criteriaに基づいて診断される。
- 黄砂と気象変数は熊本地方気象台で測定され、黄砂の観測は目視により決定される(視程が10km未満の場合は黄砂の観測ありとし、毎日の大気温度や相対湿度は1時間ごとの測定値を用いて計算する)。
- 本研究では黄砂について、2009年1月1日から2013年12月31日までのデータを用いる。
- 大気汚染物質(Ox, NO₂, SO₂)については熊本市錦ヶ丘観測所で1時間毎に測定されているものを、PM_{2.5}については上益城郡上益城町役場で測定されているものを用いる。
- 黄砂とAMI発症との関係を検討するために、時間層別化ケースクロスオーバーデザインを用い、同一症例内でケースの期間とコントロールの期間を設定し比較を行う。
- ケースの期間はAMI発症日と定義し、コントロールの選択は、長期間におよぶ傾向や季節性のような共変量で調整する(例えばAMIの発症日が5月20日であったとすると、コントロール日として5月6日、5月13日、5月27日が選択される)。
- ロジスティック回帰モデルを用いて、大気温度や相対湿度で調整後のAMIの危険因子別(糖尿病、高血圧、脂質異常症、喫煙、性別、年齢65歳以上、年齢75歳以上)について、AMI発症のオッズ比や95%信頼区間を算出する。
- 解析はSASバージョン9.4(SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA)を用いて行う。
- 本研究は、熊本大学大学院生命科学研究部等臨床研究・医療技術倫理委員会に提出し、倫理第1107号として通過している(本研究では、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、侵襲を伴わず、人体から取得された試料を用いることのない介入を行わない研究に該当し、患者本人からのインフォームド・コンセント取得は省略する)。
- 研究対象者に本研究の内容およびその実施を周知し、相談を受ける機会や参加を断る機会を確保するため、本研究の内容や連絡先をホームページや研究施設内に掲示するオプアウト方式を採用した。

I 緒言

研究の背景・目的

中国や東アジアの砂漠を起源とする風によって巻き上げられた砂は黄砂と呼ばれており、日本では春の風物詩となっている。黄砂はこれまで自然現象として知られてきているが、最近の疫学研究では健康被害をもたらす可能性が示唆されている¹⁾。なぜならば黄砂は硫黄酸化物や窒素酸化物、石炭や化石燃料から生じた副産物を有しているからである²⁾。黄砂はまた微生物も含んでおり、微生物による炎症によって引き起こされる呼吸器疾患の増加も報告されている^{3, 4)}。

粒子状大気汚染物質によって肺における炎症が惹起されたり、物質が直接血管内に入り込み動脈硬化が促進されることで心血管疾患がおこるかもしれない^{5, 6)}。しかし黄砂はさまざまな大きさを有する砂片として存在している²⁾。黄砂に加えて気象変数や情動ストレスも急性心筋梗塞（AMI）の発症に関係するかもしれない^{7, 8)}。これまで黄砂は呼吸器や循環器疾患、死亡と関係することが報告されている⁹⁻¹²⁾。しかし黄砂に由来する心血管疾患に関するデータは数少ない。なぜならばこれまでの研究ではAMIに入院日について検討しており、AMI発症時間とは経過が異なっているからである。また黄砂と心血管疾患について検討されていても、これまでさまざまな危険因子による影響についての違いを検討したものはない^{11, 13-15)}。

熊本県は東シナ海をはさんで中国に隣接しているため、熊本県民は黄砂の影響を受ける可能性がある。熊本県における黄砂暴露に関する情報は、通常、熊本地方気象台で集められている。我々は熊本急性冠症候群研究会（KACE）を立ち上げ、2004年より熊本県内で発症したAMI全例を登録している¹⁶⁾。収集されたデータにはAMI発症日時や冠危険因子といった患者背景が含まれている。本研究では一定した期間内に一定した地域で発症したAMIデータを用いて時間層別化ケースクロスオーバー法で解析を行い、黄砂とAMI発症との関係を明らかにし、どのような症例がAMIを発症しやすいのかを検討した。

II 研究方法

1. 熊本急性冠症候群研究会（KACE study）

熊本県の面積は約7,400km²で、人口は約180万人である（2010年：1,817,426人～2015年：1,786,170人）（熊本県庁ホームページより [http://www.pref.kumamoto.jp.e.qp.hp.transer.com/hpkiji/pub/List.aspx?c_id=3&class_set_id=1&class_id=5134]）。KACE studyは熊本県内で冠動脈造影や冠動脈インターベンションが施行可能な21施設で構成された多施設共同観察研究である¹⁶⁾。熊本県内で発症したAMI患者のほとんどは21施設のどちらかに搬送される。AMIはEuropean Society of CardiologyとAmerican Heart AssociationとWorld Heart Federation Task Force合同により提案されたAMIのuniversal definitionに従って診断された¹⁷⁾。トロポニン測定ができない場合には、

AMIの古典的診断（クレアチンキナーゼ最高値が正常上限の2倍以上）も可とした。AMIを発症したが急性期に診断されなかったものは亜急性心筋梗塞と診断するも、新規発症の心筋梗塞として登録した。ST上昇型心筋梗塞（STEMI）は、心電図上少なくとも2つ以上の連続する誘導で1mm以上のST上昇が確認された場合、または新規の左脚ブロックが出現した場合、または新規のQ波が認められた場合とした。心筋梗塞の定義は満たすもののST上昇を認めない場合は、非ST上昇型心筋梗塞（NSTEMI）と定義した。詳細なAMI発症日時が調査された。院外心原性心停止症例であるものの正確にAMIと診断できなかった症例は除外された。ATCコードに従ってAMIの冠危険因子は次のように定義された：高血圧（140/90mmHg以上または降圧薬投与中；ATCコードC08とC09）、糖尿病（75g経口糖負荷試験で空腹時血糖 \geq 126mg/dL；2時間値 \geq 200mg/dL；随時血糖値 \geq 200mg/dL；糖化ヘモグロビン \geq 6.5%；または糖尿病治療薬投与中；ATCコードA10）、脂質異常症（低比重リポタンパクコレステロール \geq 140mg/dL；高比重リポタンパクコレステロール $<$ 40mg/dL；中性脂肪 \geq 150mg/dL；または脂質異常症改善治療薬投与中；ATCコードC10）、喫煙状態（1年以内喫煙経験あるもの）。さらに推定糸球体濾過率（eGFR）は日本人のための計算式に基づき、腎機能の指標として使用した： $eGFR (mL/min/1.73m^2) = 194 \times \text{血清クレアチニン}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ （女性の場合、 $\times 0.739$ ）¹⁸。慢性腎臓病はInternational Kidney Disease Outcomes Quality Initiativeガイドライン¹⁹に従い、 $eGFR < 60 mL/min/1.73m^2$ または尿中アルブミン・クレアチニン比 $> 30 mg/g$ と定義した。本研究は熊本大学大学院生命科学研究部等臨床研究・医療技術倫理委員会に提出し、倫理第1107号として認められた。

2. 黄砂，気象データ，大気汚染データ

熊本市にある熊本地方気象台で測定された黄砂データや大気温度，相対湿度を含む気象変数は，気象庁から発表されたものを用いた。黄砂イベントは，一般的に同じ気象台において視界に基づいた観測によって決定された（<http://www.jma.go.jp/en/kosa/>）。つまり視界が10km未満であるときに黄砂ありと判断した。熊本市で観測された黄砂は熊本県における黄砂イベントと判断した。

オゾンや光化学反応によって生み出された二次的なオキシダントとして定義される光化学オキシダント（Ox）や窒素酸化物（NO₂），硫黄酸化物（SO₂），PM_{2.5}といった大気汚染物質は熊本県上益城郡にある益城町役場（熊本地方気象台から東に12kmのところ）に位置しており，2010年の時点で熊本県内でPM_{2.5}が測定できる唯一の測定場所）で測定された。我々は，益城町役場で測定された時間毎の大気汚染物質（Ox，NO₂，SO₂，PM_{2.5}）に関するデータを国立環境研究所のデータベースから取得して，それぞれの24時間の平均値を算出した。

3. 統計解析

黄砂とAMI発症との関係を検討するために，時間層別化ケースクロスオーバー法²⁰を採用した。一つの症例の中でケースとコントロールの期間を設定した。つまりAMI発症日をケースとし，同年同月の別の週の同じ曜日をコントロールとした。このコントロール選択方法は，長期間の傾向や季節

のような時間不変の共同変数を調節することが可能となるものである²¹⁾。例えば AMI が 5 月 20 日に発症した（ケース）と仮定すれば，コントロール日は 5 月 6 日と 13 日と 27 日となる。我々は暫定的なロジスティック回帰モデルを用いて黄砂イベントに関係した AMI 発症のオッズ比と 95% 信頼区間を算出した。黄砂イベントの効果は少なくとも数日間持続するかもしれないと考えられたため，我々は黄砂イベント当日から 5 日目までの影響を調べたところ，黄砂イベントが認められた翌日（Day 1）に AMI 発症が増加することを見出した（オッズ比 1.45；信頼区間 1.06–1.99）（図 1）。よって本研究では，黄砂イベント翌日と AMI 発症との関係について検討した。さらに我々は調整因子として大気汚染物質（Ox, NO₂, SO₂, PM_{2.5}）と国立感染症研究所が発表しているインフルエンザ流行データを用いた。

我々は年齢，性，高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙，慢性腎臓病に関する層別解析を行った。黄砂イベントと AMI 発症との間に有意に関係がある変数を 1 点とし，合計点数をリスクスコアとした。黄砂と年齢，性，高血圧，糖尿病，脂質異常症，喫煙，慢性腎臓病，リスクスコアとの統計学的相互作用については尤度比検定を用いた。P<0.05を統計学的に有意とした。すべての解析は STATA バージョン 13 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) で行った。

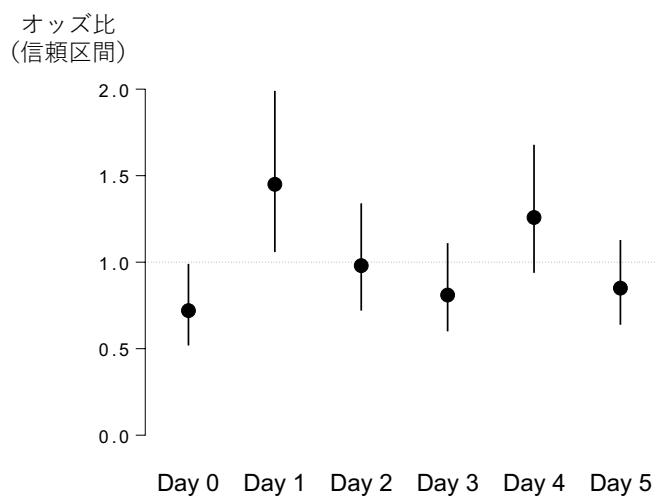


図 1 黄砂曝露による急性心筋梗塞発症に関する相対危険度

Ⅲ 研究結果

1. 患者背景

2010年4月1日から2015年3月31日までAMIを発症した連続4,509名の中で、4,288名の熊本在住者が本研究に登録されたが、575名（入院中の発症、慢性腎臓病に関するデータなし、発症日が祝日）が除外され、最終的には3,713名（STEMI：2,212名、NSTEMI：1,501名）を解析対象とした（図2）。28日死亡率は8.3%（310名）であった。

1,531名（41.2%）が75歳以上で、1,038名（28.0%）が女性であった。高血圧2,680名（72.2%）、糖尿病1,293名（34.8%）、脂質異常症2,105名（56.7%）、喫煙1,139名（30.7%）であった。慢性腎臓病は1,554名（41.9%）であった。研究期間内において黄砂が認められたのは41日で全体の2.2%にあたり、41日中33日は3月から5月であった。表1は黄砂イベントの有無における大気汚染物質濃度を示す。NO₂を除いて、大気汚染物質は黄砂日でより高値であった。



NSTEMI：非ST上昇型心筋梗塞、STEMI：ST上昇型心筋梗塞

図2 患者登録のフローチャート

表1 2010年4月～2015年3月までの黄砂の有無による大気汚染物質の層別解析

汚染物質		平均値(標準偏差)	中央値	P
PM _{2.5} (mg/m ³)	黄砂日	34.9(15.0)	31.1	<0.01
	非黄砂日	20.5(12.1)	18.6	
NO ₂ (ppb)	黄砂日	10.3(3.0)	10.2	0.15
	非黄砂日	10.7(4.8)	10.3	
Ox (ppb)	黄砂日	60.0(18.5)	62.1	<0.01
	非黄砂日	39.6(15.8)	37.8	
SO ₂ (ppb)	黄砂日	5.2(3.1)	4.2	<0.01
	非黄砂日	3.7(2.4)	3.1	

2. 黄砂と AMI 発症

黄砂が認められた翌日に AMI が有意に発症しやすかった（気温と湿度で調整後のオッズ比 1.46；95%信頼区間 1.09–1.95）（表 2）。この関係は大気汚染物質やインフルエンザで調整しても変わらず有意であった。NSTEMI（オッズ比 2.03；95%信頼区間 1.30–3.15）は STEMI（オッズ比 1.14；95%信頼区間 0.77–1.69）よりおこりやすかった。さらに75歳以上の患者（オッズ比 1.71；95%信頼区間 1.10–2.68）や男性（オッズ比 1.42；95%信頼区間 1.02–1.98），高血圧（オッズ比 1.53；95%信頼区間 1.08–2.17），糖尿病（オッズ比 1.79；95%信頼区間 1.10–2.89），非喫煙（オッズ比 1.60；95%信頼区間 1.03–2.49），慢性腎臓病（オッズ比 2.07；95%信頼区間 1.32–3.24）で有意な関係が認められた。特に慢性腎臓病患者において黄砂翌日が顕著であった（図 3）。慢性腎臓病と他の危険因子との組み合わせについて，以下のものが AMI 発症と関係していた：年齢 75歳以上（n=910）（オッズ比 1.96；95%信頼区間 1.10–3.50），高血圧（n=1,206）（オッズ比 2.40；95%信頼区間 1.42–4.05），糖尿病（n=580）（オッズ比 2.17；95%信頼区間 1.06–4.42），非喫煙（n=818）（オッズ比 1.80；95%信頼区間 0.93–3.49）。

表 2 大気汚染物質で調整後の黄砂と翌日の AMI 発症との関係

調整変数	オッズ比	95%信頼区間	
気温 (Day 0-2), 湿度 (Day 0-2)	1.46	1.09	1.95
気温, 湿度, PM _{2.5} (Day 0-2)	1.43	1.06	1.93
気温, 湿度, NO ₂ (Day 0-2)	1.46	1.09	1.95
気温, 湿度, オゾン (Day 0-2)	1.48	1.11	1.99
気温, 湿度, SO ₂ (Day 0-2)	1.46	1.09	1.95
気温, 湿度, インフルエンザ	1.46	1.09	1.95

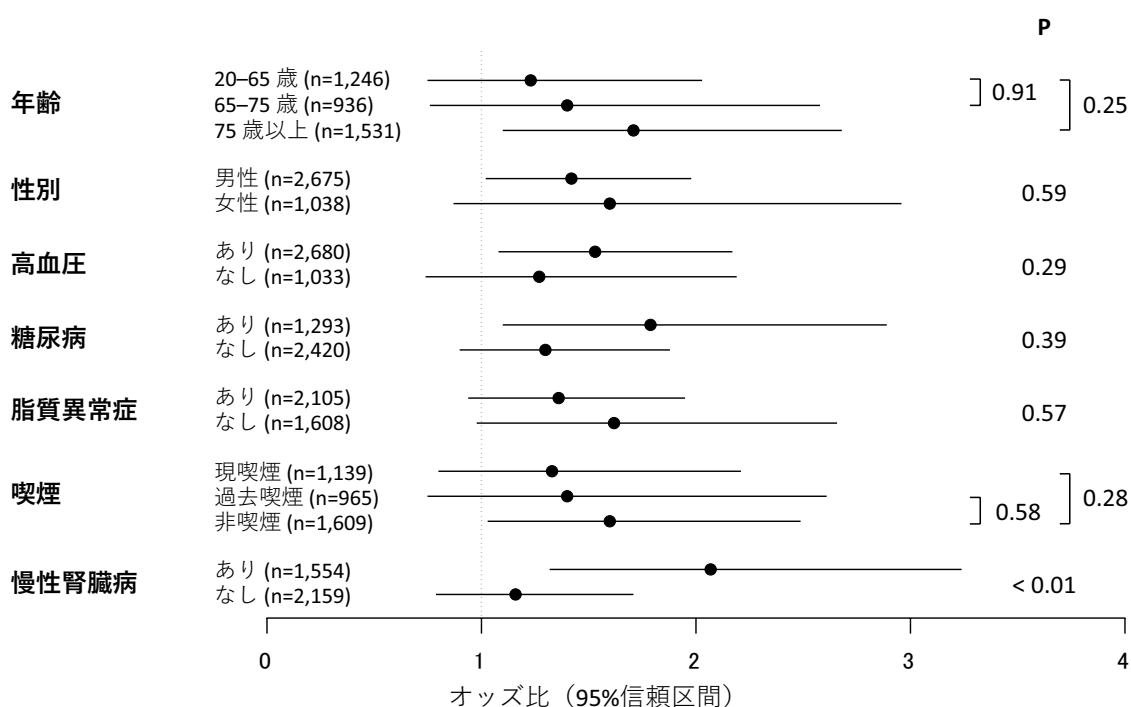


図 3 黄砂曝露翌日における急性心筋梗塞発症との関係

3. HAMDeNS リスクスコア

年齢 75 歳以上 (A), 男性 (M), 高血圧 (H), 糖尿病 (D)), 非喫煙 (NS), 慢性腎臓病 (e) と
いったそれぞれの因子は黄砂と AMI 発症との関係において有意性を示したため, それぞれの因子を
1 点として HAMDeNS リスクスコアで表した。患者は HAMDeNS リスクスコア (それぞれの因子
の合計点) により 0 – 2 点 (n=1,265), 3 – 4 点 (n=2,006), 5 – 6 点 (n=442) に層別化された。
黄砂イベントとその翌日の AMI 発症との関係は HAMDeNS リスクスコアによって異なっており,
特に 5 – 6 点の患者で有意であった (オッズ比 2.45; 95%信頼区間 1.14–5.27) (図 4)。 0 – 2 点
でのオッズ比は 1.12 (95%信頼区間 0.66–1.91), 3 – 4 点でのオッズ比は 1.47 (95%信頼区間 0.99–
2.19) であった。

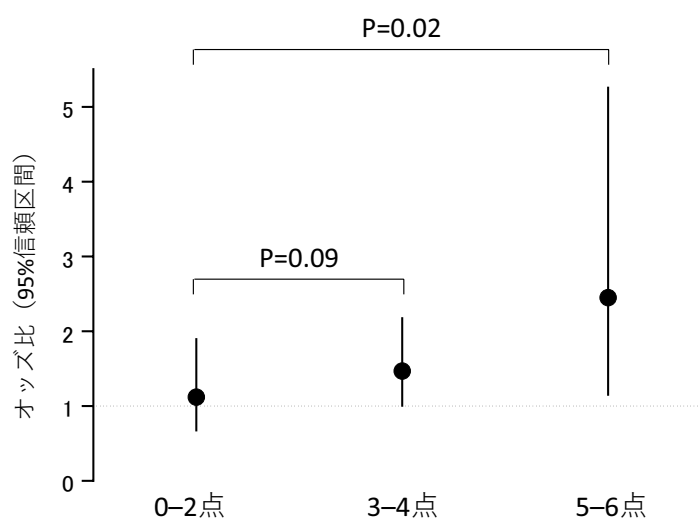


図 4 HAMDeNS リスクスコアに基づいた急性心筋梗塞発症予測

IV 考 察

本研究は熊本県において黄砂は AMI 発症のトリガーとなり, AMI 発症は黄砂曝露の翌日に増える
可能性があることを示した。この関係はいくつかの因子の中で, 特に腎機能障害に強く影響することが
考えられ, 黄砂のシーズンでは AMI 発症に関して HAMDeNS リスクスコアが臨床的に役に立つかも
しれない。

最近では黄砂イベントによる健康影響に関する論文が散見されるが, これまで異なった評価法や地域,
研究デザインや解析方法のために, 一定した見解が得られていない^{3, 9-15, 22, 23)}。黄砂が AMI 発症に有意
に影響していること示すためには, 一定の絞られた患者グループが評価のために必要である。気象庁に
よる黄砂の定義を用いて, 我々は一定の期間に一定の地域で発症した AMI 患者を抽出し, 患者の詳細
な発症日時データを確認した。明確な患者情報と背景を本研究に適用するとともに, 黄砂による影響が
少ないと思われる院内発症や祝日における AMI 発症 (情動ストレスの影響) を除外した。これまでの
研究では, 冠危険因子のような詳細な患者背景は含まれていなかった。本論文では気象情報や大気汚染

物質のような交絡因子は調整され、AMIを発症しやすい患者を解析し、リスクの層別化ができることを明らかにした。

黄砂イベントによるAMI発症の詳細な機序は不明である。黄砂の粒子径は1–8 μ m（中央値3 μ m）であり²⁴、健康に影響することが知られているPM_{2.5}に相当するような比較的小さな粒子も含まれている^{5, 6}。しかし本研究ではPM_{2.5}で調整しても黄砂はAMI発症に有意に関係していた。これは荒い粒子による肺での炎症が影響してAMI発症に関与していることを示唆している²⁵。黄砂は土壌や人為的な汚染物質から構成されているが、土壌は比較的病原性は少なく、人為的汚染物質が疾患発症に影響しているかもしれない。以前の研究では健康影響と黄砂イベントとの間に一定した関係は見られなかった。恐らく異なった黄砂の飛来ルートによる汚染物質の構成成分が密接に関係しているのかもしれない²⁶。中国から放出される放射性同位元素²⁷や重金属²⁸、鉍物^{24, 29}、多環芳香族炭化水素³⁰、ダイオキシン³¹といったものが黄砂に含まれる様々な汚染物質として報告されている³²。さらにリスクの程度はわからないが、黄砂はウイルス³³や細菌³⁴のような生物学的物質を取り込んで運搬する^{32, 35}。発展途上地域よりも工業地域を横切って飛来するような黄砂がAMI発症リスクを上昇させているのかもしれない³⁶。本研究ではNO₂やSO₂、O_xやインフルエンザで調整しても黄砂と健康影響との間に有意な関係が認められた。

黄砂イベントは心血管疾患発症と関係があるかもしれない。熊本県などの九州地方において、大気汚染物質を含む黄砂はこれまで頻りに観測されている。さらに熊本県の隣の福岡県においても、黄砂は虚血性脳卒中やAMIといった血栓症と関係があることが報告されている^{14, 15}。全身の酸化ストレスや炎症は心血管疾患の原因であり、内皮機能障害や脆弱化したプラーク、血栓形成や動脈硬化病変の形成をもたらすと考えられている^{5, 6}。Matsukawaらは福岡県においてAMI発症4日前の黄砂がAMIの入院（発症24時間以内）と有意に関係していることを報告した¹⁴。本研究ではAMIの入院ではなくAMIの発症日時に注目したが、黄砂イベント翌日のAMI発症と密接に関係していた。我々の詳細な調査と黄砂に曝露されたと考えられる患者のセレクションにより、本研究では新たな信頼できる結果を生み出すことができた。粒子の構成成分と健康影響に関する詳細な情報は本研究では明らかにできなかったが、我々の今回の結果は黄砂による心血管疾患発症の機序の一端を示唆するものかもしれない。

なぜ非喫煙者が黄砂曝露によりAMIになりやすいのか明らかではない。かつてのメタ解析の結果、非喫煙者は現喫煙者と比べて粒子状物質による肺癌発症のリスクが高いことが明らかとなった³⁷。本研究で喫煙に関する程度はわからないが、非喫煙者は大気汚染に対する感受性が高く、容易に影響を受けやすいのかもしれない。また本研究では酸化ストレスや炎症の上昇が認められる慢性腎臓病患者³⁸において黄砂イベントが圧倒的に有害であった。粒子状物質が炎症反応や内皮機能障害、血管れん縮を助長するが、さらに活性酸素種や血栓形成へと促し、最終的には動脈硬化の進行や脆弱化したプラークへ導くと考えられる^{5, 6}。黄砂イベントが慢性腎臓病に関連した増悪因子をさらに悪化させることから、黄砂イベントを予防することはリスクが集積した患者において心血管イベントの引き金を弱めることを意味するのかもしれない。我々は複数の因子により黄砂の影響でAMIを発症する可能性があることを明らかにし、リスク層別化を確立した。この新しく確立したHAMDeNSリスクスコアは臨床の現場で役

に立つかもしれない。なぜならば一般的（75歳以上，男性，高血圧，糖尿病）な危険因子と特別（非喫煙）な危険因子とで構成されているからである。しかしその妥当性は他の患者によって確認されなければならない。

本研究ではいくつかの limitation がある。AMI 診断の定義の変化（微小梗塞も見つけることが可能になったため）が恐らく心筋梗塞患者数に影響を及ぼしたかもしれない¹⁷⁾。KACE study では毎年熊本県内発症の AMI の全例登録を続けており，AMI 診断のためにトロポニンによる診断は2012年から開始した。また気象台が発表している黄砂のデータは視界に依存しているが，一方では黄砂の定量化は光検出と測距（LIDAR）を用いて行うことができる。しかし熊本県では現在 LIDAR による測定はできないため，黄砂と AMI 発症との容量反応関係を確認することは困難である。しかしながら我々の今回の結果は AMI 発症リスクの高い患者に対して，教育や情報を伝えるための強いエビデンスを発することができたのではないかと考えられる。

【熊本急性冠症候群研究会（KACE study）】

研究責任者

熊本大学大学院生命科学研究部先進医療共同研究講座 小島 淳

運営委員

日本赤十字社熊本健康管理センター 緒方 康博

済生会熊本病院心臓血管センター 中尾 浩一

熊本市消防局 西岡 和男

研究者

国立病院機構熊本医療センター心臓血管センター 藤本 和輝

熊本市民病院循環器内科 佐藤 幸治

熊本労災病院循環器科 松村 敏幸

天草地域医療センター循環器科 境野 成次

荒尾市民病院循環器内科 梶原 一郎

熊本機能病院循環器科 水野 雄二

熊本総合病院循環器内科 田山 信至

熊本地域医療センター医師会病院循環器科 平井 信孝

人吉医療センター循環器科 中村 伸一

熊本市立植木病院循環器科 廣田 晋一

水俣市立総合医療センター循環器科 廣瀬 豊樹

熊本再春荘病院循環器内科 三角 郁夫

公立玉名中央病院循環器科 外牧 潤

公立多良木病院情報管理室	脇田 富雄
上天草総合病院循環器内科	森口 元気
熊本中央病院循環器科	野田 勝生
済生会熊本病院心臓血管センター循環器内科	坂本 知浩
熊本赤十字病院循環器科	角田 隆輔
阿蘇医療センター循環器内科	永吉 靖央
杉村病院心臓血管センター	堀内 賢二
熊本大学大学院生命科学研究部先進医療共同研究講座	小島 淳
熊本市消防局救急課	西岡 和男
熊本県健康福祉部健康局医療政策課	内田 公彦

(平成30年1月1日現在)

謝 辞

本研究の遂行にあたり、研究助成を賜りました公益財団法人総合健康推進財団に深謝いたします。また本研究にご協力いただきました KACE study グループの皆様、熊本大学大学院生命科学研究部循環器内科学、心不全先進医療共同研究講座の皆様に厚く御礼申し上げます。

【参考文献】

- 1) Hashizume M, Ueda K, Nishiwaki Y, Michikawa T, Onozuka D. Health effects of Asian dust events: a review of the literature. *Nihon Eiseigaku Zasshi*. 2010;65(3):413-21.
- 2) Mori I. Change in size distribution and chemical composition of kosa (Asian dust) aerosol during long-range transport. *Atmospheric Environment*. 2003;37(30):4253-63.
- 3) Watanabe M, Yamasaki A, Burioka N, Kurai J, Yoneda K, Yoshida A, et al. Correlation between Asian dust storms and worsening asthma in Western Japan. *Allergol Int*. 2011;60(3):267-75.
- 4) Ichinose T, Yoshida S, Hiyoshi K, Sadakane K, Takano H, Nishikawa M, et al. The effects of microbial materials adhered to Asian sand dust on allergic lung inflammation. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2008;55(3):348-57.
- 5) Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78.
- 6) Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81.
- 7) Claeys MJ, Coenen S, Colpaert C, Bilcke J, Beutels P, Wouters K, et al. Environmental triggers of acute myocardial infarction: results of a nationwide multiple-factorial population study. *Acta Cardiol*. 2015;70(6):693-701.
- 8) Collart P, Coppieters Y, Godin I, Leveque A. Day-of-the-week variations in myocardial infarction onset over a 27-year period: the importance of age and other risk factors. *Am J Emerg Med*. 2014;32(6):558-62.
- 9) Cheng MF, Ho SC, Chiu HF, Wu TN, Chen PS, Yang CY. Consequences of exposure to Asian dust storm events on daily pneumonia hospital admissions in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A*. 2008;71(19):1295-9.

- 10) Bennett CM, McKendry IG, Kelly S, Denike K, Koch T. Impact of the 1998 Gobi dust event on hospital admissions in the Lower Fraser Valley, British Columbia. *Sci Total Environ.* 2006;366(2-3):918-25.
- 11) Yang CY, Cheng MH, Chen CC. Effects of Asian dust storm events on hospital admissions for congestive heart failure in Taipei, Taiwan. *J Toxicol Environ Health A.* 2009;72(5):324-8.
- 12) Chan CC, Ng HC. A case-crossover analysis of Asian dust storms and mortality in the downwind areas using 14-year data in Taipei. *Sci Total Environ.* 2011;410-411:47-52.
- 13) Meng ZQ, Lu B. Dust events as a risk factor for daily hospitalization for respiratory and cardiovascular diseases in Minqin, China. *Atmospheric Environment.* 2007;41(33):7048-58.
- 14) Matsukawa R, Michikawa T, Ueda K, Nitta H, Kawasaki T, Tashiro H, et al. Desert dust is a risk factor for the incidence of acute myocardial infarction in Western Japan. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2014;7(5):743-8.
- 15) Kamouchi M, Ueda K, Ago T, Nitta H, Kitazono T, Fukuoka Stroke Registry I. Relationship between Asian dust and ischemic stroke: a time-stratified case-crossover study. *Stroke.* 2012;43(11):3085-7.
- 16) Kojima S, Matsui K, Ogawa H, Kumamoto Acute Coronary Events Study G. Temporal trends in hospitalization for acute myocardial infarction between 2004 and 2011 in Kumamoto, Japan. *Circ J.* 2013;77(11):2841-3.
- 17) Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126(16):2020-35.
- 18) Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(6):982-92.
- 19) Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(1):19-62.
- 20) Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991;133(2):144-53.
- 21) Janes H, Sheppard L, Lumley T. Case-crossover analyses of air pollution exposure data: referent selection strategies and their implications for bias. *Epidemiology.* 2005;16(6):717-26.
- 22) Teng JC, Chan YS, Peng YI, Liu TC. Influence of Asian dust storms on daily acute myocardial infarction hospital admissions. *Public Health Nurs.* 2016;33(2):118-28.
- 23) Crooks JL, Cascio WE, Percy MS, Reyes J, Neas LM, Hilborn ED. The Association between Dust Storms and Daily Non-Accidental Mortality in the United States, 1993-2005. *Environ Health Perspect.* 2016;124(11):1735-43.
- 24) Zhang D, Iwasaka Y, Shi G, Zang J, Matsuki A, Trochkin D. Mixture state and size of Asian dust particles collected at southwestern Japan in spring 2000. *Journal of Geophysical Research: Atmospheres.* 2003;108(D24):n/a-n/a.
- 25) Wegesser TC, Last JA. Lung response to coarse PM: bioassay in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008;230(2):159-66.
- 26) Onishi K, Kurosaki Y, Otani S, Yoshida A, Sugimoto N, Kurozawa Y. Atmospheric transport route determines components of Asian dust and health effects in Japan. *Atmospheric Environment.* 2012;49:94-102.
- 27) Fukuyama T, Fujiwara H. Contribution of Asian dust to atmospheric deposition of radioactive cesium (¹³⁷Cs). *Sci Total Environ.* 2008;405(1-3):389-95.
- 28) Onishi K, Otani S, Yoshida A, Mu H, Kurozawa Y. Adverse health effects of Asian dust particles and heavy metals in Japan. *Asia Pac J Public Health.* 2015;27(2):NP1719-26.
- 29) Li J, Wang Z, Zhuang G, Luo G, Sun Y, Wang Q. Mixing of Asian mineral dust with anthropogenic pollutants over East Asia: a model case study of a super-duststorm in March 2010. *Atmospheric Chemistry and Physics.* 2012;12(16):7591-607.
- 30) Hou X, Zhuang G, Sun Y, An Z. Characteristics and sources of polycyclic aromatic hydrocarbons and fatty acids in PM_{2.5} aerosols in dust season in China. *Atmospheric Environment.* 2006;40(18):3251-62.
- 31) Chi KH, Hsu SC, Wang SH, Chang MB. Increases in ambient PCDD/F and PCB concentrations in Northern Taiwan during an Asian dust storm episode. *Sci Total Environ.* 2008;401(1-3):100-8.
- 32) Goudie AS. Desert dust and human health disorders. *Environ Int.* 2014;63:101-13.
- 33) Chen PS, Tsai FT, Lin CK, Yang CY, Chan CC, Young CY, et al. Ambient influenza and avian influenza virus during dust storm days and background days. *Environ Health Perspect.* 2010;118(9):1211-6.
- 34) Jeon EM, Kim HJ, Jung K, Kim JH, Kim MY, Kim YP, et al. Impact of Asian dust events on airborne bacterial community assessed by molecular analyses. *Atmospheric Environment.* 2011;45(25):4313-21.
- 35) Griffin DW. Atmospheric movement of microorganisms in clouds of desert dust and implications for human health. *Clin Microbiol Rev.* 2007;20(3):459-77, table of contents.
- 36) Almeida-Silva M, Almeida SM, Freitas MC, Pio CA, Nunes T, Cardoso J. Impact of Sahara Dust Transport on Cape Verde Atmospheric Element Particles. *J Toxicol Environ Health A.* 2013;76(4-5):240-51.
- 37) Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2014;122(9):906-11.
- 38) Oberg BP, McMenamin E, Lucas FL, McMonagle E, Morrow J, Ikizler TA, et al. Increased prevalence of oxidant stress and inflammation in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2004;65(3):1009-16.