

石綿曝露者における気道過敏性に関する研究

第一報 自覚症状の検討

奈良県立医科大学第2内科学教室

森川 暁

STUDIES ON AIRWAY HYPER-RESPONSIVENESS IN ASBESTOS WORKERS 1. RESPIRATORY SYMPTOMS

SATORU MORIKAWA

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received May 22, 1998

Abstract: This study was carried out in order to investigate whether asbestos workers were subject to airway hyper-responsiveness. Two hundred and twelve asbestos workers whose chest roentgenograms showed almost normal appearance and office clerks matched by sex, age and smoking habit with asbestos workers were selected for this study. The author researched their subjective respiratory symptoms (i. e. cough, sputum, stridor, stridor in cold air inhalation, and dyspnea on effort) by questionnaires. Asbestos workers complained of all respiratory symptoms more frequently than office clerks, and especially, statistical significance was observed in frequencies of cough, sputum and dyspnea on effort.

The asbestos workers indicated increasingly higher frequencies of those respiratory symptoms with increase in the duration of asbestos exposure, and especially, statistical significance was observed in frequencies of stridor and cold air inhalation phenomena.

When asbestos workers complained of sputum, they also complained of stridor and/or cold air inhalation phenomena.

These results suggest that asbestos induces bronchitis and airway hyper-responsiveness. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 49, 235~239, 1998)

Key words: asbestos workers, respiratory symptoms, airway hyper-responsiveness, questionnaires

緒 言

石綿肺は間質性肺疾患に分類される疾患で、肺胞隔壁のみならず細気管支にも早期から炎症を来し、その本態は bronchiolo-alveolitis とされている¹⁾。そのような病変に加えて、比較的太い気道にも炎症性変化が存在することが知られている²⁾。一方、近年、気道炎症と気道過敏性亢進との関連が注目されている³⁾。

今回、著者は石綿曝露者の気管支炎症状や気道過敏性亢進症状を検討し、新しい知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は某石綿工場従業員(以下曝露者群)212名(ILO分類0型208名,1型4名)で、昭和60年春の検診時に既往歴、喫煙歴と自覚症状として咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難(Dyspnea on effort, 以下DOEと略)、喘鳴、また特に冷氣吸入時に起こる喘鳴(以下冷氣吸入現象)の有無についてのアンケート用紙を全員にあらかじめ配布し検診当日に著者が直接個々に問診しながら回収した。対称群として同様に問診した一般事務職地方公務員1300名

の中から曝露者群と性、年齢、喫煙歴を一致させた 212 名を抽出した (Table 1)。

上記のアンケートの結果から以下の検討を行った。

(1) 自覚症状の出現頻度：曝露者群と対照群との各自覚症状出現頻度を比較した。

(2) 自覚症状と曝露年数(勤続年数)：曝露者群を曝露年数 10 年毎に A 群：10 年以下，B 群：11 年～20 年，C 群：21～30 年，D 群：31 年以上の 4 群に分類し，曝露歴と各自覚症状出現頻度との関連を検討した。

同様に対照群でも勤続年数 10 年毎に A 群：10 年以下，B 群：11～20 年，C 群：21～30 年，D 群：31 年以上の 4 群に分類し，勤続年数と各自覚症状出現頻度との関連を検討した。

(3) 喀痰と他症状との関連：曝露者群の自覚症状で喀痰を訴えた者と訴えなかった者に分け，喘鳴と冷気吸入現象とのいずれか，または両者を訴えた者の出現率を両群間で比較した。

(4) 喫煙歴と自覚症状との関連：曝露者群の喫煙歴を Brinkmann Index (以下 B. I.) を用いて B. I. が 0, 1～400, 401～600, 601 以上の 4 群に分類しそれぞれの自

覚症状出現頻度を比較した。

なお，本研究の統計学的検討は Student's χ^2 検定に依った。

成 績

(1) 自覚症状出現頻度：曝露者群 212 名で最も出現頻度が高かったのは喀痰で 84 名 (40%)，以下咳嗽 57 名 (27%)，喘鳴 39 名 (18%)，冷気吸入現象 35 名 (17%)，DOE 32 名 (15%) が認められた。対照群 212 名での出現頻度は喘鳴が 36 名 (17%) と最も多く，以下喀痰 21 名 (10%)，咳嗽 17 名 (8%)，冷気吸入現象 16 名 (8%)，DOE 6 名 (3%) であった。全ての自覚症状出現頻度は曝露者群に多い傾向が認められたが，特に喀痰，咳嗽，DOE は曝露者群に有意に高頻度に出現した ($p < 0.01$, Table 2)。

(2) 自覚症状と曝露年数(勤続年数)：石綿曝露歴と各自覚症状とを比較すると，曝露年数が長いほど出現頻度が高くなる傾向が全ての自覚症状に認められ，特に喘鳴 ($p < 0.01$) と冷気吸入現象 ($p < 0.05$) とは有意の相関が認められた (Table 3)。

Table 1. The breakdown of the subjects

	N (female)	Age	Duration of exposure	Number of smokers	B. I.
Asbestos workers	212 (48)	44.9±8.2	21.9±8.3	154	422.5±223.3
Office clerks	212 (48)	44.8±8.0	0	154	429.1±226.2

N : Number
B. I. : Brinkmann Index

Table 2. The subjective symptoms investigated by questionnaire

	N	Cough*	Sputum*	DOE*	Stridor	CAIP
Asbestors workers	212	57 (27%)	84 (40%)	32 (15%)	39 (18%)	35 (17%)
Office clerks	212	17 (8%)	21 (10%)	6 (3%)	36 (17%)	16 (8%)

* $p < 0.01$

DOE : Dyspea on Effort, CAIP : Cold Air Inhalation Phenomenon

Table 3. The relationship between duration of exposure of asbestos workers and their subjective symptoms

Duration of exposure	N	Cough	Sputum	DOE	Stridor**	CAIP*
A group (-10 yrs)	15	2 (13%)	4 (27%)	1 (7%)	1 (7%)	0 (0%)
B group (11-20 yrs)	75	17 (23%)	24 (32%)	17 (23%)	8 (11%)	7 (9%)
C group (21-30 yrs)	94	26 (28%)	42 (45%)	24 (26%)	24 (26%)	18 (19%)
D group (31 yrs-)	28	12 (43%)	14 (50%)	9 (32%)	14 (50%)	10 (36%)

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

Table 4. The relationship between duration of office clerks' service and their subjective symptoms

Duration of service	N	Cough	Sputum	DOE	Stridor	CAIP
A group (< 10 yrs)	26	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)	3 (12%)	2 (8%)
B group (11-20 yrs)	56	6 (11%)	9 (16%)	1 (2%)	10 (18%)	5 (9%)
C group (21-30 yrs)	92	7 (8%)	6 (7%)	3 (3%)	16 (17%)	6 (7%)
D group (31 yrs-)	38	3 (8%)	5 (13%)	2 (5%)	7 (18%)	3 (8%)

Table 5. A positive relation between sputum and strider with or without cold air inhalation phenomenon of asbestos workers

	N	Stridor (+)	CAIP (+)*	Stridor and/or CAIP (+)*
Sputum (+)	84	37 (44%)	29 (35%)	47 (56%)
Sputum (-)	128	12 (9%)	4 (3%)	14 (11%)

*p<0.01

Table 6. The relationship between smoking habits and subjective symptoms of asbestos workers

B. I.	N	Cough	Sputum	DOE	Stridor	CAIP
0	55	15 (27%)	17 (31%)	7 (13%)	10 (18%)	11 (20%)
1-400	74	15 (20%)	29 (39%)	11 (15%)	17 (23%)	7 (9%)
401-600	54	16 (30%)	23 (43%)	7 (13%)	21 (39%)	9 (17%)
601-	29	12 (41%)	14 (48%)	3 (10%)	13 (45%)	7 (24%)

対照群では、勤続年数と自覚症状の出現頻度とは一定の傾向は認められなかった(Table 4).

(3) 喀痰と他症状との比較：曝露者群で喀痰の有無と喘鳴、冷氣吸入現象の出現率との関係を検討すると、喀痰を訴えた84名中、喘鳴を訴えた者は37名(44%)、冷氣吸入現象は29名(35%)で、喘鳴と冷氣吸入現象とのいずれかあるいは両方を訴えた者は47名(56%)であった。逆に喀痰を訴えない128名中、喘鳴を訴えた者は12名(9%)、冷氣吸入現象は4名(3%)で、喘鳴と冷氣吸入現象とのいずれかあるいは両方を訴えた者は14名(11%)で、曝露者の中で喀痰を訴えた場合、喘鳴や冷氣吸入現象を訴える頻度は喀痰を訴えない場合より有意に高率であった(p<0.01, Table 5).

(4) 喫煙歴と自覚症状との関連：曝露者群をB. I.で4群に分類して自覚症状の出現頻度を比較すると、喀痰と喘鳴とではB. I.が大きくなるにつれて出現頻度の増加傾向があったが有意な相関は認められなかった。また、他の自覚症状については一定の傾向はなかった(Table 6).

考 察

1978年に「じん肺法」が改正され、じん肺の合併症として続発性気管支炎が取り上げられた⁴⁾。石綿肺患者の気管支炎症状は日常診察上しばしば経験され、当教室の三上ら²⁾はすでに1981年に石綿工場従業員の気管支炎症状を検討して、気管支炎症状を1年以上持続した例は対照と比べて石綿工場従業員に有意に多く、石綿曝露歴が10年を越えると急増し、対照では気管支炎発症例が全例喫煙者であるのに石綿工場従業員では少数ながら非喫煙者も含まれているので石綿粉塵曝露も気管支炎発症の一因子であると報告した。しかし、この報告では気道過敏性に関連する自覚症状の検討はされていなかった。したがって今回、著者は自覚症状として、咳嗽、喀痰という気管支炎症状だけでなく、喘鳴、冷氣吸入現象などの気道過敏性を表す症状も検討した。

曝露者群212名に対して、一般事務職員1300名から性、年齢、喫煙歴(B. I.)を一致させて抽出し対照群とした。そのため、各自覚症状の出現頻度は性、年齢、喫煙歴の影響を除外して検討できた。その結果、曝露者群では対照群と比べて全ての自覚症状の出現頻度は高い傾向

があり、これらの症状の出現には石綿曝露が関与していることが示唆された。これらの自覚症状で気管支炎症状と考えられるのは咳嗽、喀痰であるが、間質性肺疾患である石綿肺でも乾性咳嗽が惹起されるので、これを除外するために喀痰のみを気管支炎症状としてとり上げた。本報の成績では喀痰は、DOE とともに曝露者群で有意に高頻度に認められた。さらに曝露年数と自覚症状の頻度との関係を検討したところ、有意差はなかったが、曝露年数とともに喀痰陽性者は増加し、ほぼ全員が石綿肺所見を有せず、普通に勤務している曝露者群でも石綿曝露と気管支炎発症との関連が強く示唆された。また、他の自覚症状も曝露年数が長いほど出現頻度が高い傾向がみられ、特に喘鳴と冷氣吸入現象とは曝露年数と有意な相関を認めた。一方、年齢、喫煙歴を一致させた対照群では勤続年数の期間と自覚症状の出現頻度とはまったく一定の傾向を認めず、自覚症状の発現要因として石綿曝露歴が強く関与することが示唆された。

喫煙の影響では曝露者群の B. I. 別の自覚症状の比較で喀痰と喘鳴とに B. I. の増加とともに出現頻度が増加する傾向が認められたが、有意な相関はなかった。咳嗽、冷氣吸入現象、DOE では一定の傾向は認められなかった。したがって、今回の結果からは曝露者群の自覚症状の発現に喫煙歴は石綿曝露の影響を越えて関与するとは考えられなかった。

一般に喀痰は気管支の炎症の結果と考えられる。じん肺法でいう“統発性気管支炎”は肺野にじん肺所見が存在する患者に統発する気管支炎である。これとは異なり本報では対象のほとんどが肺野所見のない工場従業員であるので、自覚症状として喀痰を訴える頻度の多さは肺野病変出現前に気管支の炎症が存在していることが推察される結果である。

経気道的に吸入された石綿繊維は呼吸細気管支領域に沈着し、肺に bronchiolo-alveolitis の形で始まるびまん性進行性線維性増殖を来す疾患、石綿肺を惹起することは以前からよく知られている¹⁾。一方、石綿肺の中樞気道病変について、海老原⁵⁾は石綿肺剖検例を検討して、主気管支から区域気管支に至る大きな気管支では萎縮性気管支炎と肥大性気管支炎とがほぼ同頻度でみられ、正常気管支像を認めることはほとんどなく、区域気管支よりも末梢気管支の多くに平滑筋の肥大が認められたとしている。臨床的には成田ら⁶⁾が41歳の石綿肺症例に気管支造影を施行して広範な prestenotic ectasis を確認している。また濱田ら⁷⁾は石綿曝露者22例を対象に胸部単純X線像、胸部CT像による肺野病変の程度と気管支鏡所見、エロソール吸入シネンチングラフィーによる中樞気道病

変の程度とには相関が認められ、肺野病変の進行につれて中樞気道も傷害の程度が進行すると推察している。

以上のように中樞気道側の気管や太い気管支の病変が石綿肺に存在することが確認されている。しかし、著者の知るところでは石綿曝露者で石綿肺発症以前の中樞気道病変の報告はない。今回の成績は石綿肺所見のない石綿工場従業員にも石綿曝露による気管支炎が存在することを示しており、今後石綿繊維が気管支に及ぼす影響も考慮する必要があることを示唆した新しい知見である。

気道過敏性について最近、気道冷却と気道過敏性との関係の研究が進み、O'Byrne⁸⁾は喘息患者で冷氣とメサコリン吸入との気道過敏性を比較したところ両者とも有意に一致した気道過敏性を呈したので、どちらも非特異的気道過敏性を示すと報告した。

また三上ら⁹⁾は以前から“冬、冷たい空気を吸った途端に息苦しさ、乾性咳嗽、喘鳴などを訴える現象”に注目しており、それを冷氣吸入現象と定義した。本報ではそのうちの喘鳴のみをとりあげて冷氣吸入現象とし非特異的気道過敏性の指標として検討した。自覚症状と曝露年数との関係では喘鳴と冷氣吸入現象とが曝露年数と有意な相関があり、気管支炎とともに気道過敏性が亢進することが示唆された。気道過敏性の獲得については気管支喘息患者だけでなく健康者にも状態によっては存在することが証明されており、Aquilina ら¹⁰⁾は健康者でも上気道感染時には冷氣と運動とを負荷すると運動誘発喘息を発症すると報告した。この機序は上気道感染が気道上皮を傷害し、刺激受容体をより刺激され易い状態にするためと考察しており、気管支喘息の素因がなくとも気道上皮傷害があれば冷氣吸入現象や運動誘発喘息が生じる可能性を示した。今回の検討でも、石綿曝露者中喀痰のある者はない者より喘鳴、冷氣吸入現象を訴える頻度が有意に高く、気道炎症が気道過敏性の存在を伴っていることを示唆する結果であった。

これまで同じじん肺である珪肺には統発性喘息の存在が報告されている¹¹⁾が、石綿肺にはまだそのような概念はない。今回のアンケート調査によると、喘息の必要条件とされる気道過敏性は曝露者群にもかなり高頻度で存在していると推察される。石綿繊維の経気道的吸入による石綿肺の発症という機序から考えると、石綿肺の肺野病変出現以前、すなわち石綿肺発症以前に珪肺のように気管支炎とそれに伴う気道過敏性とが出現している可能性は十分に考えられる。

本邦では千代谷ら¹²⁾が珪肺症例にメサコリン吸入負荷を行い、健康人と比較して気道過敏性の亢進を証明しているが、石綿肺症例では気道過敏性の存在を証明した

報告は著者の知る範囲ではまだみられない。今後は他覚的に気道過敏性を判定するとともに、気道過敏性と肺野病変や呼吸機能検査との関係および気道過敏性の発現率を他の慢性肺疾患と比較検討したいと考える。

以上本研究により石綿工場従業員では石綿肺に続いて起こる“続発性気管支炎”のみではなく、“原発性石綿気管支炎”とも言うべき病態の存在が考えられ、それによる気道過敏性の獲得が示唆された。

結 語

性、年齢、喫煙歴を一致させた石綿工場従業員と一般事務職員各々212名を対象にアンケートによる自覚症状の出現頻度を比較検討し以下の結果を得た。

1. 石綿工場従業員では一般事務職員と比べ気管支炎症状(咳嗽, 喀痰)と同時に気道過敏性を示唆する症状(喘鳴, 冷氣吸入現象)が多くみられ, 特に咳嗽, 喀痰, DOEは有意に多かった。

2. これらの症状は曝露年数の増加とともに高頻度となり, 特に喘鳴, 冷氣吸入現象は有意に高頻度となった。

3. 喀痰を訴える石綿工場従業員では, 喘鳴, 冷氣吸入現象の合併頻度が有意に高かった。

以上の結果から石綿曝露により気管支炎と同時に気道過敏性を生じるという新しい知見が示唆された。

この論文の要旨の一部は第60回日本産業衛生学会総会(昭和62年4月:東京)および第27回日本胸部疾患学会総会(昭和62年4月:東京)で発表した。

(謝辞: 稿を終えるにあたり, 終始ご指導, ご校閲をいただいた奈良県立医科大学第二内科学教室成田亘啓教授に心から感謝いたします。またご校閲をいただいた奈良県立医科大学公衆衛生学教室米増國雄教授, 同病態生化学教室中野博教授に深謝致します。あわせて日々の研究に際してご助言いただいで多大なお世話になった春日宏友博士ならびに教室員諸兄姉に感謝の意を表します。)

文 献

- 1) 佐野辰雄: じん肺病変の分類とじん肺有害度. 労働科学. 40: 259-269, 1964.
- 2) 三上理一郎, 成田亘啓, 佐田和夫, 白井史朗, 西川潔, 春日宏友, 上野美智代, 田島治郎, 米田尚弘, 宮崎隆治, 岡田静雄: 日本の石綿肺の現況. 日胸. 40: 469-484, 1981.
- 3) 足立 満, 佐藤 仁, 岡田陽子, 西方 光, 小林英樹, 国分二三男, 高橋昭三: 感染, 炎症と気道過敏性亢進. 日胸疾会誌. 23: 1124-1127, 1985.
- 4) 滝沢敬夫: 気管支喘息. 南江堂, 東京, p 37, 1988.
- 5) 海老原勇: じん肺の病理—じん肺症における気道変化の病理組織学的研究—. 労働科学. 56: 397-435, 1980.
- 6) 成田亘啓, 上野美智代, 宮崎隆治, 佐田和夫, 白井史朗, 西川 潔, 春日宏友, 三上理一郎, 大野良隆, 今井俊介, 北川正信, 増原建二: リウマチ様関節炎症状と続発性気管支炎症状をともなった石綿肺の1剖検例. 日胸疾会誌. 21: 1000-1006, 1983.
- 7) 浜田 薫, 堅田 均, 伊藤新作, 渡辺裕之, 森川 暁, 春日宏友, 成田亘啓, 今井照彦, 三上理一郎: 石綿肺における中枢気道病変と肺野病変の関連について. 日胸. 48: 51-56, 1989.
- 8) O, Byrne, P. M., Ryan, G., MORRIS, M., McCormac, D., Jones, N. L., Morse, J. L. C. and Hargreave, F. E.: Asthma Induced by Cold Air and Its Relation to Nonspecific Bronchial Responsiveness to Methacholine. Am. Rev. Respir. Dis. 125: 281-285, 1982.
- 9) 三上理一郎, 長沢 潤, 吉田清一, 吉良枝郎, 福島保喜: 慢性気管支炎の臨床—特にその発症機序と進展に関して—. 日医報. 2088: 10-15, 1964.
- 10) Aquilina, A. T., Hall, W. J., Douglas, R. G. Jr. and Utell, M. J.: Airway Reactivity in Subjects with Viral Upper Respiratory Tract Infections: The Effects of Exercise and Cold Air. Am. Rev. Respir. Dis. 122: 10, 1980.
- 11) 三上理一郎: 塵肺審査ハンドブック. 労働省安全衛生部労働衛生課中央労働災害防止会, 東京, p 43, 1979.
- 12) 千代谷慶三: じん肺症の呼吸機能障害. 真興交易医書出版部, 東京, p 246, 1985.