

石綿曝露者における気道過敏性に関する研究

第二報 他覚症状の検討

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 2. LUNG FUNCTION TESTS

SATORU MORIKAWA

Second Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received May 22, 1988

Abstract : To clarify airway hyper-responsiveness caused by asbestos fiber inhalation, methacholine inhalation test (Astograph method) was performed for 45 asbestos workers.

It was revealed that airway hyper-responsiveness existed in about half of asbestos workers, but there was no relationship between duration of asbestos exposure and the ratio of development of airway hyper-responsiveness.

Airway reactivity, a part of airway hyper-responsiveness, had a relationship with duration of asbestos exposure. And airway sensitivity, another part of airway hyper-responsiveness, had a relationship with chest X-P findings.

But in this study, the primary factor of the airway hyper-responsiveness could not be determined. (奈医誌. J. Nara Med. Ass. 49, 240~245, 1998)

Key words : asbestos workers, asbestosis, airway hyper-responsiveness, methacholine inhalation test,

緒 言

第1報では石綿工場従業員に対する石綿曝露の影響を自覚症状の面から検討し、これまで報告されていた気道炎症に加えて気道過敏性を示唆する自覚症状の頻度の増加が肺野病変出現以前にもみられることを初めて報告した。

今回、著者は石綿曝露者の気道過敏性の存在を他覚的に検討して、その出現率を他疾患と比較、気道過敏性の背景因子を検索、気道過敏性獲得の要因を考察した。

対 象

対象は奈良県立医科大学付属病院第二内科通院中の石綿肺患者15名と肺野にILO国際分類で1型以上の所見を認めない石綿工場従業員30名との計45名の石綿曝露者で、全例第1報と同じ石綿工場に在職しているか、あ

るいは在職していた。また、次項の方法(1)では特発性間質性肺炎患者13名、気管支喘息患者50名および健常人15名を対照として検討した。

方 法

(1) アストグラフによる気道過敏性の検討

上記4群の気道過敏性の有無をチェスト社製アストグラフを用いたメサコリン吸入試験で判定した。吸入メサコリン濃度は標準的な方法で49 $\mu\text{g}/\text{ml}$ から開始し最高25,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ までの10段階とし、各段階1分間ずつ吸入させた。メサコリン吸入前に生理食塩水吸入中の呼吸抵抗を初期呼吸抵抗 Respiratory resistance(以下、Rrs)とし、メサコリン吸入中に初期呼吸抵抗から直線的に呼吸抵抗値が上昇した例を Takishima et al.¹⁾ の判定により気道過敏性あり(responder)と判定した。また最後まで呼吸抵抗が上昇しなかった例を気道過敏性なし

(non-responder)と判定した。

以上の方法で判定した responder の出現率を各群間で比較した。

(2) 石綿曝露年数と自覚所見

石綿関連疾患 15 名と石綿工場従業員 30 名との計 45 名の石綿曝露者を勤続年数で A, B, C の 3 群に分けて、石綿曝露年数と石綿曝露濃度とが及ぼす影響を検討した。C 群は粉塵吸引装置や粉塵発生防止装置の設置以前で、当教室の鍋島²⁾の調査で、高濃度石綿曝露が確認された 1960 年以前から勤務歴のあるもの、B 群は除塵装置設置後ではあるが粉塵濃度が許容濃度以下になったのが確認されていない移行期の 1961 年から 1972 年の間に勤務を始めたもの、A 群は粉塵濃度が許容濃度以下になったのが確認された 1973 年以降から勤務を始めたものとした。これらの 3 群に著者が直接問診して咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難(Dyspnea in effort, 以下 DOE と略)、喘鳴、冷氣吸入時の喘鳴(以下冷氣吸入現象)などの自覚症状の出現頻度とアストグラフによる responder の出現率とを比較検討した。またアストグラフ判定以外にも%肺活量% vital capacity(以下, %VC), 一秒率 forced expiratory volume in 1 second×100/forced expiratory volume(以下, FEV 1.0%), 肺活量の 25%の肺気量位における努力呼出時の気流速度 \dot{V}_{25} の健康人のそれに対する百分比(以下, % \dot{V}_{25}), 初期呼吸抵抗 Rrs などの呼吸機能検査を前記 3 群間で比較検討した。

アストグラフでは呼吸抵抗曲線上で呼吸抵抗が急に直線的に上昇し始める点を記録できた例を気道過敏性あり(responder)と判定するが、気道過敏性は更に気道感受性と気道反応性とに分けられる。Takishima et al¹⁾は気道感受性をこの点までの吸入メサコリンの累積濃度 Dose of minimum methacholine(以下, Dmin)と定義している。Dmin の単位は 1 mg/ml のメサコリンを 1 分間吸入した時を 1 単位とする。また気道反応性は初期呼吸抵抗 Rrs が直線的に上昇する時の傾き sRrs の逆数 sGrS を生理食塩水吸入時の初期呼吸抵抗の逆数 GrS で除した sGrS/GrS cont と定義している。これらの Dmin と sGrS/GrS cont との値も同様に 3 群中の responder で比較検討する。

(3) responder と non-responder との比較検討

石綿曝露者中の responder と non-responder との差の検討をするため、方法(2)で得た自覚症状の出現率、呼吸機能検査(%VC, FEV 1.0%, % \dot{V}_{25} , Rrs), ILO 国際分類 1/0 以上の胸部 X 線有所見者数、年齢、喫煙歴を responder 群と non-responder 群とで比較検討した。

(4) responder の胸部 X 線所見と各種因子

石綿曝露者中の responder の胸部 X 線所見を ILO 国際分類で 0/0 の群と 0/1 以上の群との 2 群に分け、両群間で自覚症状の出現率、呼吸機能検査、年齢、喫煙歴、勤続年数、Dmin, sGrS/GrS cont の各種因子を比較検討した。

結 果

(1) アストグラフによる気道過敏性の検討

石綿曝露者 45 名中 1 名が検査開始直後に息苦しさを訴え、判定不能であったため 44 名について検討した。各群間の responder 出現率は、石綿曝露者では 23 名(52%)と、喘息の 50 名全例(100%)に比べて、有意に低かったが(p<0.01)、特発性間質性肺炎患者の 2 名(15%)、健康人の 0 名(0%)と比べて有意に高かった(p<0.01)。また石綿曝露者中石綿工場従業員 30 名でも 14 名(47%)が responder であった(Table 1)。

(2) 石綿曝露年数と自覚所見

石綿曝露者 45 名を方法で示した勤続年数で分類すると、A 群 7 名、B 群 19 名、C 群 19 名であった。各群での自覚症状出現率を比較すると、すべての自覚症状の出現率は C 群が最も高い傾向があり、B 群がそれに次ぎ、A 群の出現率が最も低かった。とくに咳嗽、喀痰、DOE では有意差が認められた(p<0.01, Table 2)。

上述の呼吸機能検査の比較では、%VC は C 群が最も小さく、B 群がそれに次ぎ、A 群が最も大きく 3 群間で有意差がみられた(p<0.01)。初期呼吸抵抗 Rrs では C 群が最も大きく、B 群がそれに次ぎ、A 群が最も小さく 3 群間で有意差がみられた(p<0.01)。% \dot{V}_{25} は C 群が最も小さく、B 群がそれに次ぎ、A 群が最も大きい傾向がみられ、FEV 1.0%には 3 群間では一定の傾向はなかった。

また、responder の出現率では A 群が 57%, B 群が 53

Table 1. The frequency of hyper-responsiveness on each groups of the subjects

	N	Responder	Responder (ratio)
Asbestos exposure (Asbestos worker)	44 (30)	23 (14)	52% (47%)
IIP	13	2	15%*
Asthma	50	50	100%*
Healthy control	15	0	0%*

Asbestos exposure: pulmonary asbestosis and asbestos worker

*p<0.01 against Asbestos exposure or worker

IIP: idiopathic interstitial pneumonia

%, C群が47%で一定の傾向はなかった(Table 3).

石綿曝露者の responder 23 名を同様に A, B, C の 3 群に分けると, 測定できた Dmin, sGrs/Grs cont は, A 群と C 群で Dmin は C 群が有意に小さく ($p < 0.01$), 勤続年数の増加と平行して Dmin が有意に減少した. 一方, sGrs/Grs cont は勤続年数の増加と平行して大きくなる傾向はあるが, 有意差は認められなかった(Table 4).

(3) responder と non-responder の比較検討

石綿曝露者中 responder 23 名と non-responder 21 名との検討では著者が直接問診した自覚症状(咳嗽, 喀痰, DOE, 喘鳴, 冷氣吸入現象)の出現率, 呼吸機能検査所見(%VC, FEV_{1.0}%, % \dot{V} 25, Rrs), 胸部X線所見, 年齢, 喫煙歴, 勤続年数のいずれにも有意差は認められず,

これらの検討項目では responder と non-responder との差は明らかではなかった(Table 5).

(4) responder の胸部X線所見と各種因子

石綿曝露者中 responder 23 名で胸部X線所見が 0/1 以上の有所見群は 11 名, 胸部X線所見無所見群は 12 名であった.

胸部X線上の有所見群と無所見群との自覚症状, 呼吸機能, 年齢, 喫煙歴, 勤続年数の比較検討では年齢, 勤続年数および咳嗽は有所見群に有意に高かった($p < 0.01$). また喫煙者, Brinkmann Index および咳嗽以外の自覚症状の喀痰, DOE, 喘鳴, 冷氣吸入現象は有所見群に多い傾向が認められた.

呼吸機能検査では%VC, % \dot{V} 25 は有所見群で有意に低下し($p < 0.01$), Rrs では有所見群では上昇傾向が認め

Table 2. The relationship between duration of asbestos exposure and clinical symptoms of asbestos workers

Duration of exposure	N	Cough*	Sputum*	DOE*	Stridor	CAIH
A group (4-13 yrs)	7	0 (0%)	2 (28.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
B group (17-27 yrs)	19	6 (31.6%)	7 (36.8%)	7 (36.8%)	4 (21.2%)	1 (5.2%)
C group (29-50 yrs)	19	14 (73.7%)	16 (84.2%)	11 (57.9%)	7 (36.9%)	3 (15.8%)

CAIH : Cold Air Inhalation Phenomenon, DOE : Dyspnea on Effort, * $p < 0.01$

Table 3. The relationship between duration of asbestos exposure and respiratory function tests of asbestos workers

	N	%VC*	FEV _{1.0} %	% \dot{V} 25	Rrs*	Responder (ratio)
A group	7	118.0 \pm 11.7	82.0 \pm 10.5	65.9 \pm 28.3	2.0 \pm 0.4	4 (57%)
B group	19	92.4 \pm 21.6	82.5 \pm 4.9	53.1 \pm 21.6	2.1 \pm 0.7	10 (53%)
C group	19	73.5 \pm 23.8	85.8 \pm 4.7	46.2 \pm 20.1	2.9 \pm 1.5	9 (47%)

* $p < 0.01$

Table 4. The relationship between duration of asbestos exposure and results of Astograph in responders

	N	Dmin*	sGrs/Grs cont
A group	4	19.63 \pm 12.14	0.11 \pm 0.057
B group	10	8.46 \pm 9.26	0.14 \pm 0.16
C group	9	5.90 \pm 8.47	0.20 \pm 0.12

* $p < 0.01$

Table 5. The difference between responders and non-responders in asbestos workers

	Responder	Non-responder
N	23	21
Age	47.5 \pm 11.4	48.9 \pm 9.9
Brinkmann Index	509.3 \pm 371.9	556.9 \pm 259.6
Duration of exposure	24.7 \pm 11.0	26.2 \pm 10.1
Cough	10 (43%)	9 (43%)
Sputum	13 (57%)	12 (57%)
DOE	9 (39%)	6 (29%)
Stridor	6 (26%)	5 (24%)
CAIP	4 (17%)	4 (19%)
%VC	85.4 \pm 25.6	92.8 \pm 26.4
FEV _{1.0} %	82.0 \pm 7.5	84.5 \pm 5.5
Rrs	2.5 \pm 1.3	2.3 \pm 0.9
CXP	3 (13%)	3 (14%)

CXP : Chest Roentgenogram

られ、FEV_{1.0}%では差がみられなかった。

両群間の気道過敏性の検討では、気道感受性の指標となるDminは有所見群で低下傾向を認め、気道反応性の指標となるsGrs/Grs contは有所見群で有意に高かった(p<0.01)(Table 6)。

考 察

近年、気管支喘息症例の気道粘膜生検組織や、死亡症例での気道病理所見の検討から気道の慢性炎症と気管支喘息発症との関連が注目されている³⁾。そのため、1992年喘息診断・管理国際委員会は気管支喘息の新しい定義を、“気管支喘息は肥満細胞、好酸球などの多くの細胞が関与する気道の慢性炎症性疾患である。気道炎症は種々の刺激に対する気道反応性(気道過敏性)を伴う”⁴⁾として、炎症面を強調している。

また Ohhashi et al.⁵⁾は19名の副腎皮質ステロイド薬を使用していない有症状の気管支喘息患者で、気道上皮損傷の程度はアセチルコリン閾値による気道過敏性と有意な相関を認め、気道慢性炎症の結果起こる気道上皮傷害と気道過敏性との密接な関係を証明している。以上のことから、気管支喘息では気道の慢性炎症と気道過敏性との相関が確認されている。

気道の慢性炎症や気道上皮傷害は気管支喘息だけではなく他の呼吸器疾患にも認められるので、程度の差はあっても気道過敏性は呼吸器疾患に広く存在していると考えられる。実際、近年気管支喘息以外の種々の肺疾患に気道過敏性の存在が証明されてきている⁶⁾。石綿肺は肺病変が主体の疾患ではあるが、著者は第一報で気管支炎症症状の多いことを確認している。じん肺法では続発性気管支炎がとりあげられているが、この気管支炎は塵肺発症後に認められるもので塵肺発症以前の気道病変ではない。

しかし石綿肺は経気道的に石綿繊維を吸入することで発症するから当然石綿肺発症と同時にあるいはそれ以前に気道病変の存在することが考えられる。そのため、石綿曝露者の気道過敏性をアストグラフで他疾患と健常者とを対照として比較したところ、気管支喘息患者より低い健常者より明らかに高頻度に気道過敏性の亢進を認めている。特に普通に勤務している肺野に1型以上の所見を認めない石綿曝露者だけでみても30名中14名がresponderで、健常者はもちろんのこと間質性肺炎患者よりも高率にresponderの出現を認めている。このことは石綿肺発症と同時にあるいはそれ以前に気道炎症、気道上皮傷害などの気道病変の発現を示唆しているものと考えられる。

Table 6. The comparison of the several factors in responder based on findings of the chest roentgenogram

Chest X-P findings	Positive	Negative
N	11	12
Age*	54.5±8.7	41.2±10.6
Smoker	9 (82%)	5 (42%)
Brinkmann Index	594.4±344.0	356.0±408.8
Duration of exposure*	30.4±9.6	16.9±9.9
Cough*	8 (73%)	2 (17%)
Sputum	8 (73%)	5 (42%)
DOE	6 (55%)	3 (25%)
Stridor	4 (36%)	2 (17%)
CAIP	3 (27%)	1 (8%)
%VC*	68.1±17.0	105.6±14.7
FEV _{1.0} %	82.5±8.1	81.5±7.3
%V ₂₅ *	33.8±12.1	59.1±24.2
Rrs	2.9±1.6	2.2±0.7
Dmin	6.12±8.05	12.45±11.46
sGrs/Grs cont*	0.22±0.15	0.097±0.079

*p<0.01

次に第一報と同様に石綿曝露歴と自覚症状との関連をみるため勤続年数別に石綿曝露者を3群に分けて比較した。ただし、本報では石綿曝露濃度も考慮して除塵装置設置年度により3群に分類した。その結果、自覚症状のうち咳嗽、喀痰、DOEは石綿曝露期間、石綿曝露濃度が最も大きいC群に有意に多くみられた。喘鳴、冷氣吸入現象についてはA群にはまったくみられず、曝露濃度、曝露年数の増加と平行して増加する傾向がみられたが有意差はみられなかった。咳嗽、喀痰は主に気道炎症症状で、DOEは気道炎症のみならず加齢も関与すると考えられ、喘鳴と冷氣吸入現象とは第一報で述べたように気道過敏性の自覚症状と考えられた。すなわち、曝露濃度、曝露年数が増加すると気道過敏性の自覚症状を訴える頻度も上昇するが、気道炎症の自覚症状を訴える頻度の増加ほどではないと考えられた。

呼吸機能検査でも自覚症状と同様に年齢、曝露年数の最も高いC群の成績が最も低下し、B群、A群がそれに次いでいた。特に%VCと初期呼吸抵抗には有意差が認められた。曝露年数増加による%VCの低下は報告されており⁷⁾、初期呼吸抵抗の上昇は、%VCの低下に伴うものと考えられた。ところが、気道過敏性の有無を他覚的にみると、アストグラフ上responderの出現率はA、B、C群でそれぞれ57%、53%、47%と、各群間で差がなかった。気道過敏性の自覚症状の喘鳴、冷氣吸入現象がまったくみられないA群でも半数以上がresponderであることは、自覚症状が発現する前にアストグラフで気道過敏性を証明したものと考えられた。このよう

なアストグラフによる他覚的所見から気道過敏性獲得は短期間の、しかも低濃度の石綿曝露でも起こり、その獲得頻度も曝露年数や曝露濃度にあまり影響されないことが明らかになった。また今回の検討から加齢の影響もすくなくないと考えられた。気道過敏性と加齢との関係に関しては石田ら⁸⁾が健康な老年者と若年者とで気道過敏性を、Partial occlusion法を用いた呼吸抵抗測定で比較して、気道過敏性は老化では有意の変化を示さないと結論しており、今回の成績と一致した。以上からA, B, C群間の年齢差は気道過敏性獲得には影響しないと考えられ、また曝露年数の長さも気道過敏性の獲得にはあまり関与しないと考えられた。すなわち、石綿曝露で気道過敏性を獲得することがあるが、曝露年数、曝露濃度および年齢の差は気道過敏性獲得にはあまり影響がないと考えられた。

次に各群間の responder の質の差を、それぞれの Dmin と sGrs/Grs cont との値を検定して比較した結果、A, C群間の Dmin はA群が有意に大きかった。一方 sGrs/Grs cont は曝露年数が増加するにつれて大きくなる傾向がみられるのみであった。この結果、石綿曝露年数と曝露濃度との増加に平行して気道感受性は亢進するが、気道反応性の亢進はそれより小さいといえる。

すなわち、石綿曝露によりに獲得される気道過敏性の獲得率は加齢や石綿曝露歴の影響をあまりうけないが、気道過敏性を獲得すれば石綿曝露歴は気道過敏性のうちの気道感受性に有意に関与している可能性が示唆された。

また、石綿曝露者の気道過敏性獲得の要因を検討するため responder 23名と non-responder 21名とで自覚症状、年齢、勤続年数、喫煙歴、呼吸機能、胸部X線を比較したがいずれも両群間で有意差は認められなかった。したがって、石綿曝露者の気道過敏性獲得には別の要因の関与が考えられるが、今回の研究では明らかにできなかった。しかし石綿肺の発症については最近 HLA-Type が関係しているとの報告があり⁹⁾、気道過敏性の獲得についても各人の素因などを検討する必要が示唆された。

次に responder 23名を胸部X線所見の有無で検討すると、当然有所見群に自覚症状を訴える頻度が多く、呼吸機能は低下し、曝露年数、年齢は高かった。Dmin と sGrs/Grs cont とでは有所見群で Dmin が小さく、sGrs/Grs cont が大きかったが、特に sGrs/Grs cont には有意差が認められた。以上から気道過敏性獲得率は石綿肺所見の有無とは関連はないが、胸部X線上の石綿肺所見者では特に気道反応性が亢進していることがみられた。

以前から高濃度石綿曝露では石綿肺、肺癌発生の危険

性が指摘されているが、最近では作業環境も整備され、今後新たな石綿肺の発症率は低下すると考えられる。しかし本研究で明らかにしたように低濃度石綿曝露でも気道過敏性が発現することから、低濃度曝露でも、石綿繊維は人体に有害であることを確認している。

以上、本研究により、石綿工場従業員の今後の健康管理上重要な新しい知見が得られた。

結 語

石綿曝露歴のある者 45名を対象に検討を行い以下の結果が得られた。

- 1: 石綿曝露者では曝露早期から約半数に気道過敏性の存在が認められた。
- 2: 気道過敏性の獲得頻度は石綿曝露歴とは関連がみられなかった。
- 3: 気道過敏性のうち気道感受性は石綿曝露歴と強く関連していた。
- 4: 気道過敏性のうち気道反応性は胸部X線所見と強く関連していた。

この論文の要旨の一部は第 28 回日本胸部疾患学会総会(昭和 63 年 4 月; 仙台)、第 62 回日本産業衛生学会総会(昭和 63 年 4 月; 仙台)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をいただいて多大なお世話になった春日宏友博士ならびに教員諸兄姉に感謝の意を表します。)

文 献

- 1) T. Takishima, W. Hida, H. Sasaki, S. Suzuki. and T. Sasaki. : Direct-Writing Record of the Dose-Response Curves of the Airway to Methacholine. *Chest.* 80 : 600-606, 1981.
- 2) 鍋島健治: 石綿工場従業者の 20 年間の健康追跡調査に関する研究. *奈良医誌.* 32 : 495-507, 1981.
- 3) 牧野壮平: 気管支喘息の疾患概念の変遷と定義. *日臨.* 54 : 5-9, 1996.
- 4) Sheffer, A. L. : International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 22 : 1-72, 1992.
- 5) Y. Ohashi, S. Motojima, T. Fukuda. and S. Makino. : Airway hyperresponsiveness, increased in tracellular spaces of bronchial epithelium, and

- increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* **145** : 1469-1475, 1992.
- 6) 滝島 任, 無江季次, 佐々木英忠 : 気道過敏性の臨床. 永井書店, 大阪, P 15, 1987.
- 7) **Pearl, J. L.** : Smoking and duration of asbestos exposure in the production of functional and roentgenographic abnormalities in shipyard workers. *J. Occup. Med.* **24** : 37-41, 1982.
- 8) 石田喜義, 福地義之助 : 気道過敏性と加齢変化. 日胸疾患会誌. **30** : 182-186, 1992.
- 9) **Shih, J. F., Hunninghake, G. W., Goeken, N. E., Galvin, J. R., Merchant, J. A. and Shwartz, D. A.** : The relationship between HLA-A, B, DQ, and DR antigens and asbestos-induced lung disease. *Chest.* **104** : 26-31, 1993.