大気汚染と感染の小児気道系病変

吉 田 豊

Air Pollution and Respiratory Infection in Childhood

Yutaka Yoshida

Department of Pediatrics Nippon Medical School, Tokyo Japan

- 1) The correlation between air pollution and respiratory diseases in childhood, especially bronchial asthma, asthmatic bronchitis and chronic bronchitis were investigated. The frequency of the asthmatic bronchitis and bronchitis in air polluted area were increased significantly.
- 2) As to the pulmonary function, there was no significant difference between the non-air polluted area and air-polluted area, but there was found the slightly increase of air way resistance by oscillation technique in air polluted area.
- 3) Histopathological classification of chronic bronchopathy in childhood by bronchial biopsy was performed and was found that the chronic bronchitis was the epithelial cell denudation type. It was speculated that the recurrent air way infection in chronic bronchitis was based upon such histological finding.
- 4) An electron histochemical study of the adult rat and infant rat lung by NO_2 gas inhalation was investigated. The results obtained that the different reactions were demonstrated in type II alveolar cells between adult rat and infant rat.

はじめに

大気汚染の人体に及ぼす影響と呼吸器疾患との関連性についてはすでに疫学調査をはじめ動物実験による研究報告が多くみられる。

今回わたくしは東京都内の二地区小児に対して呼吸器自覚症状調査とその一部に1秒率の検査を行なった結果について報告し、ついで川崎地区学童の呼吸抵抗値の検査成績について述べる。また比較的長期間(6カ月以上)湿性咳嗽が持続した小児の気管支生検について報告し、併せて幼若成熟ラットに NO_2 の高濃度曝露を行ない、それによる肺胞II型細胞の反応の差を電顕的に検索した結果についても報告したい。

日本医科大学小児科学教室

1. 東京都内二地区の学童調査

東京都内において工場の多い下町の足立区の学童及び中学生それぞれ55,513名、13,265名と住宅地区の杉並区の学童及び中学生それぞれ34,265名と13,998名を対象としてアンケート調査を行なった。なお小学生は両地区とも全学年を対象としたが中学校生徒は杉並区は全学年、足立区は1、2年のみを対象とした。

アンケートは文部省のB.M.R.C.に準じた調査様式があるが、これは煩雑で家庭での記載には不適當であり、異なった環境で、どの家庭でも記載しやすいような簡単なアンケートを作製した。このアンケートより有症群を気管支炎症状群、慢性気管支炎症状群、喘息様症状群、喘息症状群に一応分類することを試みた。

表 1 アンケート調査結果

		アンケート 回 収 数	気管支炎症状	慢性気管支炎症状	喘息様症状	喘息症状
小学校	杉並区	34295	3,583(10.3)%	571(1.7)	800(2.3)	851(2.5)
	足立区	55513	10,364(18.7)	1,171(2.1)	3,232(5.8)	1,423(2.6)
中学校	杉並区	13998	763(5.5)	111(0.8)	173(1.2)	183(1.3)
	足立区	13265	1,201(9.0)	108(0.8)	388(2.9)	144(1.1)

a. アンケート調査結果（表1）

喘息と思われる症状（喘息症状群）を訴えたものは両地区小中学校児童生徒ともその差は0.1～0.2%を示すのみで明瞭な差は認められなかった。これに対して喘息様症状を訴えるもの、すなわち喘鳴は訴えるが呼吸困難発作のないものは足立区の小中学校児童生徒はそれぞれ5.8%、2.9%で杉並区のそれは2.3%と1.2%であって両地区においては明らかな差がみられ足立区学童生徒にこの訴えが多くみられた。気管支炎症状群と慢性気管支炎症状群においても後者の中学校生徒を除いて両地区においては喘息様症状群と同様な傾向をしめした。

これで見ると足立区は工場が多く、しかも国道沿いの交通量の関係もあって杉並区に比して大気汚染地区とも考えられ、大気汚染によって足立区の小児は気管支炎や遷延慢性気管支炎及び喘息様症状を呈するものが多いことが判明した。しかし定型的な喘息と思われるものは両地区とも差がみとめられなかった。本調査をもって直ちに有症児の素因やアレルギー関与について論ずることはできないが大気汚染が訴え率や有病率に関与していることが示唆された。これとほぼ同様なことは石岡の疫学的調査によって報告されている¹⁾。

これらの症状訴え率を小学生児童について学年別にみると（図1）各症状とも有病率は第1学年が最高であって、次第に減少し第6学年が最低を示した。この傾向は両地区とも同様で、この減少傾向の程度は両地区とも気管支炎症状群において著しかった。杉並区においてはその他の症状群の訴え率の減少傾向は緩徐であり、足立区では喘息様症状群の学年別減少カーブは杉並区のそれに比して著しかった。両地区とも

症状訴え率は低学年より高学年になるに及んでその訴えの減少はみられたが、学年別にみても常に足立区が杉並区に比して高い値を示し、とくに気管支炎症状群と喘息様症状群において著しかった。

b. スパイロメトリー検査成績（表2）

足立区小学校学童の4年生2,270名、5年生2,089名、6年生2,054名、計6,413名と中学生1年生1,180名、2年生1,249名、計2,424名に対してユニスパイロ91のものを使用して肺活量及び1秒率を測定した。

スパイロメーターはコンピューターに接続し異常値をしめしたものは再度測定を行なって検査方法の不理解や非協力による異常値を極力避けるようにした。なお再度の測定で1秒率85%未満を示したものは数週後に第2回目の検査を再び同様な方法で実施した。ここでは1秒率についての成績を述べてみると小児の1秒率は正常が85%以上又は80%以上といわれているが、80%以上を正常としてこれに満たないものを低

表 2 1秒率低下例（80% 未満）

		第 1 回		第 2 回		両検査共 低下例
		対象	低下例	対象*	低下例	
小学校	4年	2270	33(1.5)%	95	25(26.3)%	6
	5	2089	22(1.1)	75	21(28.0)	6
	6	2054	25(1.2)	74	12(16.2)	5
	計	6413	80(1.2)	244	58(23.8)	17
中学校	1	1180	12(1.0)	24	7(29.3)	3
	2	1249	10(0.8)	15	6(40.0)	3
	計	2429	22(0.9)	39	13(33.3)	6

* 第2回検査対象は第1回検査で1秒率85%未満のもので第2回受診を希望せるもの

図1 学年別症状群別訴え率

下例とすると小学校学童で1.2% 中学校生徒で0.9%であった。第2回検査では1秒率に80%満たないものは小学校児童は23.8%であり、中学校生徒では33.3%であった。なお第1, 第2回の両検査とも1秒率80%に満たないものは小学校学童は17例0.3%, 中学校生徒で6例0.2%であった。小児の1秒率を85%以上を正常とすると、これに満たないものは小学校学童で4.0%, 中学校生徒で1.8%にも及び、第1, 第2回検査ともに85%に満たないものは学童, 生徒それぞれ99例, 1.5%, 10例, 0.4%であった。

第1回, 第2回の検査で共に1秒率が85%に満たないものをアンケート上の自覚症状より分析するとアンケートで全く自覚症状を訴えてなかったものは109例中2例のみで, 他の107例は全て何らかの症状を訴えていた。とくに目立ったことは既往に喘息, 喘息様気管支炎あるいは気管支炎に罹患したが現在は呼吸器系自覚症状を訴えていないもので1秒率の低下をしめしたものが107例中59例にも認められた。

足立区学童生徒についてみると呼吸器症状訴え率に比較して肺機能低下(1秒率低下)を示すものは少数であったが, 現在全く自覚症状を

訴えないものでも過去に喘息や喘息様気管支炎に罹患したもののなかに1秒率低下を示すものが約半数もみとめられたことは今後の経過追求に一つの問題を提起した。

2. 川崎地区学童の呼吸抵抗値について

大気汚染の気道系に及ぼす影響の一つとして閉塞性障害をチェックするために1秒率の測定が多く行なわれているが小児ではこの検査はeffort dependentの問題もあるので教室の安田は日本光電製MRP-6呼吸抵抗計を用いて川崎市大気汚染地区学童1,215名についてその呼吸抵抗を測定した²⁾。なお小児の呼吸抵抗値の正常値を求めるために群馬県農村小都市(富岡市)学童612名を対照とした。

a. 呼吸抵抗予測式

呼吸抵抗値は男女児ともに身長との相関が最も大であり、身長をもって呼吸抵抗値の予測式を求めると次のごとくであった。

$$\text{男児} \quad -0.025x + 6.8 (2 \text{ SD} = 0.59)$$

$$\text{女児} \quad -0.026x + 7.2 (2 \text{ SD} = 0.61)$$

$$x \text{ は身長, 単位 cm H}_2\text{O/L/sec}$$

b. 川崎市学童と富岡市学童との身長別呼吸抵抗値の比較

呼吸抵抗値を両地区の学童で比較すると男児では身長125~129cm, 135~139cmの群に、女児では身長115~119cmと120~124cmの群において川崎市学童の方が有意水準1%で呼吸抵抗値は高値をしめした。また有意水準5%では女児の身長135~139cm群においても川崎市学童が高値を示していた。しかし予測値よりみると両地区とも呼吸抵抗値の平均は正常範囲内であったが川崎市学童の方がややその値は高い傾向にあった。

c. 呼吸抵抗値増大例数の比較(表3, 4)

予測式よりの平均値 $\pm 2 \text{ SD}$ の範囲より高値を示す例数、すなわち呼吸抵抗増大例数を両地区で比較すると男児では川崎地区105名(17.0%), 富岡地区45名(13.8%), 女児では川崎地区99例(16.6%), 富岡地区43例(15.1%)でこれらは1%の危険率で有意差が認められ川崎地区学童の方が呼吸抵抗増大を示すものが多いことが認められた。

表3 非汚染地区および汚染地区学童の呼吸抵抗値増大例数の比較(男児)

身長(cm)	富岡地区		川崎地区	
	例数	%	例数	%
105~109	0		0	
110~114	4	9.8	3	11.5
115~119	6	13.0	10	13.8
120~124	8	14.5	17	13.5
125~129	10	15.9	23	17.0
130~134	12	18.5	28	21.4
135~139	3	9.7	2	19.8
140~	(2)		(2)	
計	45	13.8	105	17.0

表4 非汚染地区および汚染地区学童の呼吸抵抗値増大例数の比較(女児)

身長(cm)	富岡地区		川崎地区	
	例数	%	例数	%
105~109	(2)		(1)	
110~114	1	3.1	3	12.5
115~119	5	11.4	9	15.3
120~124	6	11.8	15	12.4
125~129	11	19.6	27	19.0
130~134	10	16.1	22	16.2
135~139	6	15.4	18	19.6
140~	(2)		(4)	
計	43	15.1	99	16.6

大気汚染によってもたらされる気道疾患としての閉塞性呼吸器疾患を客観的にとらえる指標としての1秒率はeffort dependentの問題があり、小児でしかもmassの単位での検査では不適ではないかと考えた。そこでオツシレーション法による呼吸抵抗を測定し軽度な気道閉塞状態を知ることができるのではないかと推測し検索を行なったが川崎市(汚染地区)学童の呼吸抵抗値が明らかな高値を示すという結果は得られなかった。しかし予測値よりみてその上限より逸脱する例数の比較では汚染地区学童の方がより多数認められた。これのみをもって大気汚染の影響で川崎地区学童がある程度の気道閉塞状態をきたしているとは言えないまでも、少なくとも気道系に何らかの影響があることを示唆している。

大気汚染による気道閉塞状態の発現にはかなり長期間あるいは反復的な曝露が必要であり、時間的因子が重要であると考えられる。小児は社会歴が短かく成長発育の factor も十分考慮しなければならず、そのうえ各個体の素因も症状発現に大に関係してくると思われる。

3. 気管支生検所見

小児の疾患は一般に急性に経過するものであるということが通念であった。しかし近年小児においても慢性疾患の増加がみられ呼吸器疾患においても反復性慢性化の傾向がみられるようになった。これらの原因として小児をとりまく社会的環境の変化によることも一つの原因であろうと考えられる。われわれは小児において長期間（6カ月以上）の湿性咳嗽が持続するもの（小児慢性気管支炎）に対して経気管支鏡的に気管支生検を行なった³⁾。なお併せて比較検討するために気管支喘息、気管支拡張症についても気管支生検を行なった。

この組織学的所見を5つの型に分類した。

1) ciliated cell proliferative type, 線毛細胞増殖型すなわち ciliated cell の増生を主とする型

2) mucin producing type, ムチン産生型, mucin を産生する goblet cell の増生を主とする型

3) combind type 混合型 以上の2つの型を混合する型

4) epithelial cell regenerating type 上皮細胞再生型, 粘膜の再生を主とする型

5) epithelial cell denudation type 上皮細胞剥離型, 粘膜上皮細胞の剥離を主とする型

この分類によると反復性慢性の咳嗽群では全例（10例）が上皮細胞剥離型であった。また粘膜下組織における細胞反応については気管支喘息群（3例）では好酸球がやや多く認められ、小児慢性気管支炎では軽度の慢性疾患的の反応としてのリンパ球、形質細胞が認められた。

4. ウサギ、マウスの気管支の年齢的組織学的変化

小児の慢性気管支炎は大部分のものは約2年

間の経過で軽快治癒していき成人のそれと異なるようである。大気汚染地区学童の気道系障害は成人のそれとやや相異があり、年齢的因子の関与があると考えられた。そこで年齢的因子の解明のために動物を使用してその気管支壁の変化を検索した。

この成績を総括的に述べるならば幼若期より若齢期にかけてはその基本的な構造はほぼ同一で、microvilli, cilia その他 ciliated cell および goblet cell の成熟は認められるが、基底膜の変化、基底細胞における膠原線維の増生はほとんどなく、老齢期における変化と対照的であった。

成人の慢性気管支炎といわれるものはその変化は高度で不可逆的であり進行性の傾向がみられ、小児のそれは軽度で可逆的であるようである。この差異は生体側の条件たとえば年齢的因子にも、また環境側の侵襲の強さ、複雑さ、侵襲の期間の長さにもよると思われ、それぞれの年齢的基本的パターンの上に外的侵襲たとえば大気汚染、細菌、ウイルスに対する生体反応において質的なまた量的な差異が生ずることが予測された。

5. NO₂ 曝露によるラット肺の年齢的差異

大気汚染の呼吸器への影響の年齢的差異を検索するために今回はその予備的な実験としてNO₂の高濃度約5 ppmを30分間幼若ラット（50g, 5羽）と成熟ラット（200g, 5羽）に曝露させて直後にその両群の肺組織を電顕的に超微形態学的に観察を行なった。

幼若ラットのⅡ型細胞（写真1）は成熟のⅡ

写真1

写真2

型細胞（写真2）に比して肺 surfactant の産生に関与していることが示唆されているいわゆる層状封入体の数は少なく、ミトコンドリアなどの小器官の障害は軽度であった。更にムコ多糖体の電顕的証明法として Ruthenium red 染色法および燐脂質被覆層の証明法として tri-complex flocculation 法を行なったが、幼若ラット、成熟ラットでは肺胞型細胞の反応に有意の差が認められた。しかし、これについては今後更に詳細な検索を行ない、その解釈には慎重でなければならない。

今後の問題点

1. 大気汚染地区の学童は何らかのかたちで気道系に侵襲を受けていることはアンケート調

査より明らかになった。しかし、これを呼吸機能面から把握するためには、現在常用されている1秒率や呼吸抵抗値ではその変化が軽度で、かつ可逆性一過性であるため、また汚染侵襲期間が短いために、これを検索することはなかなか困難であり大気汚染による呼吸障害を検出するためのテクニックについて今後検討しなければならない。またこれは小児に容易に応用しうるものでなければならない。

2. 大気汚染の気道系への刺激作用として気管支粘膜の浮腫、気管支攣縮、分泌物増加を招来し、それに加えて感染防禦の低下、感作準備状態を来すであろうが、これらの反応は年齢因子にも関係があり、この点についても今後追求すべきであろう。

文 献

- 1) 石西 伸：大気汚染と呼吸器疾患，疫学：特に北九州地区を中心として，日胸疾会誌 11 (12) 709, 1973.
- 2) 安田 正：小児の呼吸抵抗に関する研究，第1編学童の呼吸抵抗とそれに及ぼす大気汚染の影響について，日医大誌 41 (6) 301, 1974.
- 3) 後藤靖徳：小児の慢性気管支炎の研究，第2編気管支粘膜生検材料による病理組織学的研究，日医大誌 40 (5) 294, 1973.

（別刷請求：〒102 東京都千代田区飯田橋3-5-5）
日本医科大学付属第一病院小児科
吉 田 豊