

# 大気汚染・騒音の人体影響に関する臨床的研究

長岡 滋

## 大気汚染の人体影響に関する臨床的研究

### 緒 言

大気汚染物質が、人体とくに呼吸器に悪影響を及ぼすことは、広く推定されているところであるが、因果関係に関しては、明確に把握はなされていない。「これまでは、主として疫学的立場から調査検討が行なわれてきたが、その方法論的制約の故か、大気汚染現象と関連が深いとされている慢性閉塞性肺疾患に関しても、その関連性の証明を、確然とした因果関係の線上においては、なされていないのである。

生体が、異常環境によって障害をきたす場合、直接原因としての異常環境因子が出発点となるのは当然であるが、障害の発生には、いくつかの要因の“つながり”の存在が考えられる。この一連の要因のうち、生体側に存在する因子のはたす役割は、かなり重要なものである。大気汚染の人体影響を鮮明に解明するためには、この、生体側の因子(Host 因子)を含めた、諸種の因子の検討が必要であり、そのためには、疫学的調査法およびその結果を尊重した臨床的研究が必要であろう。

以上のような主旨に基づき、当研究所保健部においては、大気汚染が、われわれの呼吸器に如何なる影響を与えるかということの検討を、呼吸器の専門家グループである“公害の人体影響研究会(公害影響研究会)”に委託した。以下は、その委託研究報告の抄述である。

### 委託研究報告

#### 第1 分担研究課題 大気汚染の影響の免疫学的な研究

(研究分担者：東京大学医学部 宮本昭正)

##### 1) $\alpha_1$ -antitrypsin の血中濃度と素因との関係について

家族性に発生する若年性の肺気腫の発症には、血液中の  $\alpha_1$ -antitrypsin の低下ないしは欠如が関係するという報告がある。すなわち、肺に炎症性的変化がおこると、

その局所に白血球が集まり、その白血球が破壊されると、肺組織の破壊をおこすであろうところの trypsin が遊離される。正常者では、trypsin の作用を抑制する  $\alpha_1$ -antitrypsin が血中に存在しているために、肺組織の破壊は進行しないが、 $\alpha_1$ -antitrypsin のレベルが低下ないし欠如しているものでは、肺組織の破壊がおこりやすく、肺気腫が生じやすいというものである。

そこで、血中の  $\alpha_1$ -antitrypsin の低下しているものは、大気汚染の作用により肺病変が進行する。つまり大気汚染の影響を、より受けやすいのではないかという推察のもとに、東大病院にて診療中の慢性閉塞性肺疾患患者57名(男33, 女24)、川崎地区公害病認定患者64名(男31, 女33)、および対照群として某大学学生および従業員205名(男164, 女41)の血液中の  $\alpha_1$ -antitrypsin を、バルチゲンによるゲル内沈降反応により測定した。

測定の結果は、川崎地区の公害病認定患者のうちのきわめて少数に、低値を示すものが認められたが、総じて、閉塞性疾患患者群と健常者グループとの間に、差は認められなかった。

以上の結果から、血液中の  $\alpha_1$ -antitrypsin の値は、大気汚染の被影響性をたかめる生体側の因子(素因)を、決定するものとは認められなかった。

##### 2) 大気汚染性ガスによる肺障害に基づく自己免疫的機序の発症に関する研究

慢性肺疾患患者には、抗肺抗体が証明される場合のあることが指摘されている。つまり、肺組織が変性をきたして、それが正常な肺に対して異物として作用し、疾病の増悪進展を生じるといふものである。そこで、大気汚染性ガスを吸入した場合、肺組織が変化をきたして、異物としての作用を呈するようになる可能性はないかということ、動物実験において検討した。

たとえば、500ppm の亜硫酸ガスを、1回1時間ずつ2日間連続してラットに曝露させ、24時間後にその肺を剔出し細断して、ホモジナイザーにかけて emulsion

をつくる。これを10匹のラットに注射して、2時間後に採血し、血清を分離。前述した肺の emulsion の遠心した上澄を抗原として、血球凝集反応検査などを行なった。

検査の結果は、陰性であり、今回の検討の結果から、大気汚染性ガスにより肺組織が変性をおこして、異物として作用し、自己免疫学的な機序を介して疾病の進展増悪をきたすということは、証明できなかったが、この問題に関して、今後の検討が必要であろう。

## 第2 分担研究課題 大気汚染の作用と慢性気管支炎の発生機序との関係に関する研究

(研究分担者：東京大学医学部 三上理一郎)

数多い呼吸器疾患のうちで、慢性気管支炎は、大気汚染とのかかわり合いが深い疾病として、とくに注目されているが、この疾病の輪郭は不鮮明であり、現在出されている定義は、臨床医学的には十分なものであるとはいえない。たとえば、Fletcher の慢性気管支炎の定義に該当する症例の剖検肺では、中気管支の慢性気管支炎だけでなく、細気管支炎、小葉中心性気腫などのケースが認められている。したがって、せき、たんだけで、慢性気管支炎を定義することは、非常にむずかしいといえよう。

一方、せき、たんを呈する疾患は、慢性気管支炎のほかに多数あり、咽喉頭の上気道の疾患も含まれる。

しかし、大気汚染の人体影響問題の調査にあたって、集団を対象に健康調査を行なう場合には、問診票の使用が必要であり、当然、せきおよびたんに関するアンケート事項が重要視されよう。

今回、都内某工場に近接する団地住民の健康調査を行なった。団地住民は588人であるが、受診希望者は283例と半数以下であった。

アンケート調査で、“せき、たんが1か月以上続いたことがある”というものは283例中37例(13.1%)で、男女はほぼ同率であった。そのうち現在も続いているものは9例であり、症状が可逆的であることを示していた。肺機能検査、胸部レントゲン検査などの結果は、いずれも異常を認めなかった。なお、せき、たんが1か月以上続いて出たことがあるという人々の多くが、のどの刺激症状を同時に訴え、検診時に咽喉頭の発赤のあるものが、

かなり高率に認められた。

以上の検診結果から、下気道というよりも上気道に異常を呈するものが多く、上気道の障害の場合には、たんを呈することが少ないことからして、今後は、問診およびアンケート調査に関しては、せきとたんにつき、別々に調べるのが妥当であると思われる。

## 第3 分担研究課題 大気汚染の上気道に及ぼす影響について

(研究分担者：日本大学医学部 高山乙彦ほか)

大気汚染が上気道(鼻、咽、喉頭)に影響を及ぼすことについては、今までに、いくつかの報告があるが、今なお、解明されていない部分も多い。

上気道を空気が通過する場合、喉頭蓋谷および喉頭蓋に気流が衝突することをモデル実験で確かめ得たので、喉頭蓋付近にときどきみられる嚢腫が、大気汚染と関係があるかの検討を行なったが、病理学的に両者の関連を証明することはできなかった。

しかし、結論を出すためには、今後も種々の角度から検討を行なうことが必要であると思われる。

次に、珪肺患者の解剖例の、喉頭および気管について病理学的分析を行ない、同時に、粉塵との接触歴を参照して、汚染された空気が如何なる形質の影響を及ぼすかということを検討した。

その結果、粉塵あるいは珪砂が呼吸器をおかす場合、その様式は、喉頭よりも気管、とくに気管分岐部が著しいということが推察された。このことは、動物実験の結果とも一致する。

大気汚染から上気道を守る方法として、一般では、うがいが行なわれているが、うがいの効果、とくに咽喉頭に対する効果については、明確な解明がなされているとはいえない。そこで、イメージ・アンプリファイアを使用し、含嗽水の口腔咽喉頭における位置的变化を映画により観察した。

観察例は20例であり、そのうち10例は口蓋扁桃摘出例であった。他の10例は、いずれも、口腔咽喉頭になんら手術的操作を行なったことのない正常例であった。

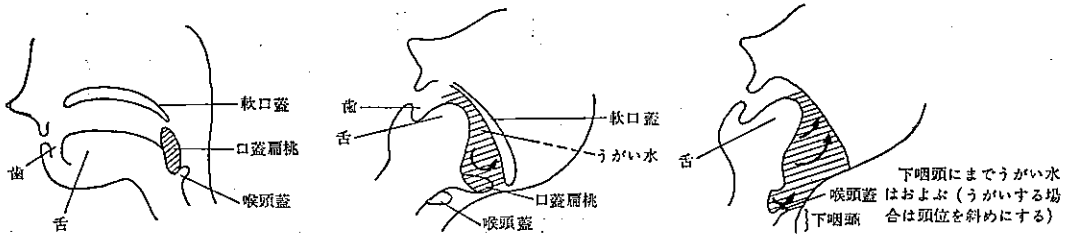
含嗽水は、正常例では、10例中9例において、口腔にとどまり、口腔内を上下に運動していたが、扁桃摘出をうけた10例は、全例とも下咽喉頭に一部落下し、下咽喉頭で

図1 うがい水の観察

正常口腔

正常者含嗽水のうずの巻き方

扁桃摘出者の含嗽のうずの巻き方



も運動していることが判明した。以上の観察結果から、正常者においては、うがいは口腔は清浄にしようが、下咽頭は一部に限られるのではないかということが推察された。

第4 分担研究課題 大気汚染の作用と小児の気管支ぜんそくとの関係についての研究

(研究分担者：国立小児病院 石田尚之)

大気汚染が、発育しつつある小児に及ぼす影響は軽視しえないものがあると考えられる。肺機能検査は、大気汚染の呼吸器に及ぼす影響を検討するための方法論として、重要な位置を占めている。しかし、小児の場合は、年齢によって、肺の容積および諸機能に著しい差があることから、正常値を出すことがきわめてむずかしい上に、年齢によっては、検査そのものが施行しがたい。そこで、検査の可能な年齢の学童のできるだけ多数につき検査を実施し、これを逐年的に集積し、比較検討し、同時に大気汚染状況の変動と対比させて、発育する呼吸器に及ぼす大気汚染の影響の一端を解明することも意義があるであろう。そして、とくに大気汚染あるいは気管支ぜん息の状態が影響してくる機能変化を敏感に、かつ簡単に測定しようする方法とその器具の開発を行なうことも必要であろう。

肺の界面活性物質は、肺の機能に重要な関係をもつとされており、また、大気汚染物質が肺界面活性物質に作用して、肺気腫など肺の含気状態に関係する病変をきたすことは、理論的にも推察できるし、実験的にも示唆されてきている。しかし、これまでの研究は、潜在的な界面活性物質の質的な変化の可能性に対しては、ほとんどなされていなかった。このような検討を行なうことは、大気汚染の人体影響の解明に対して非常に有意義で

あると思われる。

以上のような目的によって、都内某小学校の低学年(3年生)と高学年(6年生)の学童に対し、肺活量、1秒量、1秒率の測定、および最大呼気流量、呼吸抵抗などの測定を行なった。

肺の表面張力および界面活性物質に対する検討は、以下の如き方法で行なった。気管支異物、血痰などを主訴として来院し、気管支鏡を行なう患児に対し、気管支鏡施行時に気管内洗滌液を採取し、これをコントロールとした。次いで、ぜん息発作をおこした患児の発作がおさまって1ないし2日後のケース群と、せきがきわめて長期間持続し、大気汚染が原因の一つと推定される患児との気管内洗滌液を採取した。そして、これら各検体をウィルヘルミーバランスによって面積、張力曲線を描かせ、曲線が安定したところで、最大・最小表面張力を測定し、ついで最小表面張力を示す点で表面積を静止させて、経時的にその変化を記録した。最大・最小表面張力を測定し終わった検体は、燐脂質の分析に供した。

検討の結果のまとめは以下の如くであった。

肺機能検査成績の概要は表1に示す如きのものであった。1秒率は、3年生、6年生とも、正常と考えられる学童では85~90%の範囲に分布しており、この年代の正常値とみなしている90%以上という値より、ごくわずかながら低いところに偏している。これが大気汚染の影響によるものであるかどうかは、にわかに決定し得ないが、今後も検討を要するであろう。

呼吸抵抗計による呼吸抵抗の測定値をみると、最低2.3から高いものは7.0付近に分布し、多くは3.0~4.0の間にある。この結果からして、4.5以上の値は正常領域とみなすには高すぎるとと思われる。

ピークフローレート(最大呼気流量)および呼吸抵抗

表1

Ht 125~130cm

学校名	人数	深吸気量 (cc)		予備呼気量 (cc)		努力肺活量 (cc)		1秒率 (%)		最大呼気流量 (cc)		呼吸抵抗	
		計	平均	計	平均	計	平均	計	平均	計	平均	計	平均
○小学校	15	20,312	1,354	7,255	484	26,512	1,767	1,278	85.2	2,518	168	66.8	4.45
K "	15	19,281	1,285	6,281	419	24,067	1,604	1,289	85.9	2,678	179	63.9	4.26
H "	15	20,050	1,337	7,542	503	27,060	1,804	1,288	85.9	3,200	213	57.8	3.85
N "	12	16,277	1,356	5,866	489	20,188	1,682	1,066	88.8	2,523	210	60.2	5.02
HO "	13	16,225	1,248	5,934	456	20,936	1,610	1,152	88.6	2,780	214	60.7	4.67
S "	20	27,404	1,370	8,831	442	33,607	1,680	1,753	87.7	4,173	209	104.2	5.21
SD "	18	24,825	1,379	8,159	453	30,787	1,710	1,609	89.4	3,901	217	82.9	4.60
J "	22	36,441	1,429	9,039	502	41,167	1,871	2,011	91.4	5,105	235	101.9	4.63

値よりみると、なんらかの原因（おそらく大気汚染の影響）による潜在的な気道の収縮を想定せざるを得ないような結果であるが、測定時の測定場所の大気汚染の程度と厳密に比較対照してみる必要がある。

各種肺機能検査の有有用度について若干の考察検討を加えてみると、ピークフローメーターの使用は、その使用が簡便であり幼小児にも使用できるが、測定値のばらつきが多く、多数の被験者を短時間に測定しようとする、呼気の湿気により故障がおりやすい欠点がある。スパイロメトリーによる方法は、肺機能検査の基礎をなすものであり、1秒率テストなどはきわめて有用であるが、被験者の協力を必要とし、テクニックの如何に負うところが大きい。しかも器具は簡便には持ち運びできず、限られた時間内に数をこなす必要のあるスクリーニングテスト、あるいは集団に適用するときには難点があるであろう。

結局、大気汚染が影響して現われる機能変化を敏感に、正確に、かつ簡単に測れる測定機器としては、現段階としては呼吸抵抗計ということになろう。とくに最近開発された直読式のもの、今後期待されるであろう。

表面張力の問題に関しては、実験動物を用いて、亜硫酸ガス、オゾンなどの大気汚染物質吸入後の肺界面活性物質を抽出し、静止表面積における最小表面張力変化を測定すると、最小表面張力は明らかに対照動物よりも高値を示したが、患児の気管内洗滌液についての検討は、結論を出すには、なお追求を続ける必要がある。

第5 分担研究課題 大気汚染の呼吸機能に及ぼす影響、新しい生理学的評価方法について

(研究分担者：慶応大学医学部 横山哲朗ほか)

大気汚染の呼吸器に及ぼす影響を評価するために、従来は、たんを中心とした自覚症状と、肺機能検査法としてのスパイロメトリーが広く採用されてきた。しかるに最近の検討によれば、これらの検査は、大気汚染の影響を早期に、かつ的確に把握する方法としては、必ずしも十分なものであるとはいえないことが指摘されつつある。故に、呼吸生理学の立場から、新しいアプローチをこころみることによって従来の方法の欠陥を補うとともに、実際に応用しやすい呼吸機能検査体系の確立をはかることを、研究の目的とした。

大学病院の入院および外来患者と、集団検診を実施した都内某区の住民たちに、諸種肺機能検査を行なった。その結果、将来の呼吸機能検査のシステムについていくつかの示唆を得たが、要約すると、以下の如くである。

①スパイロメトリーは、スクリーニングの中軸としては不適當である。②血液ガス検査が重要である。③その評価には、肺胞気、動脈血ガス分圧較差の概念を有効に利用すべきである。④ただし、フィールドで実施しやすい方法を開発すべきである。⑤3Hz 呼吸インピーダンスは、有力な検出能力をもつ方法といえよう。

昭和46年度において、慶応大学病院においてスパイロメトリーを施行した症例中、気管支炎と臨床的に診断された症例の成績は、表2の如くであり、かなりのものが正常な値を示した。その点、動脈血ガス分析、肺胞気、動脈血ガス分圧較差の計測、呼吸インピーダンス測定などは、気管支炎などの症例に高率な異常値を呈するものが認められた(表3, 4参照)。とくに肺胞気、動脈血ガス分圧較差の計測は、肺胞レベルでのガス交換障害の有無を示唆するものとして有用であり、検討を加えた結果、肺胞気の酸素分圧(PA<sub>O2</sub>)は、動脈血の酸素分圧

( $P_{aO_2}$ )を計測すれば、近似値として算出できることが、  
判明した。すなわち、

$$PA_{O_2} = 152 \text{ mmHg} - Pa_{O_2} / 0.83$$

表2 気管支炎症例160例の換気機能

	症 例 数	百 分 比
正 常	120	75.0%
拘束性障害	15	9.4
混合性障害	6	3.8
呼出障害	19	11.8

表3 動脈血ガスとガス交換

(平均±標準偏差で示した)

	健 常 例	気管支炎症例
動脈血 $O_2$ 分圧	94.8±6.5mmHg	84.7±8.5mmHg
動脈血 $CO_2$ 分圧	34.8±3.9mmHg	39.1±5.0mmHg
動脈血pH	7.447±0.003	7.445±0.035
肺胞気動脈血 $O_2$ 分圧較差	4.5±4.4mmHg	17.5±6.3mmHg
動脈血肺胞気 $N_2$ 分圧較差	2.8±2.4mmHg	7.2±5.8mmHg

表4 近似的に求めた肺胞気、動脈血 $O_2$ 分圧較差  
と正規の手順で求めた肺胞気、動脈血 $O_2$ 分  
圧較差の差

	健 常 例	気管支炎症例
平 均	1.5mmHg	2.7mmHg
標 準 偏 差	3.7	5.2
上 界	7.9	12.0
下 界	-6.8	-4.6

### ま と め

大気汚染の人体影響問題は、ますます問題視されるようになり、潜在的な影響を、できるだけ的確に把握することの必要性が重要視されている。医学の進歩を背景にして、大気汚染の影響を把握する方法論の改善は、当然なされるべきことがらである。昭和46年度の委託研究の成績は、その意味で、今後に資することが少なくないものと考えられる。

### 騒音の人体の生理機能に及ぼす影響についての実験的研究

(研究分担者：日本大学医学部 菊地恭三)

騒音が難聴の原因となりえることは既に古くから知られているが、騒音曝露が直ちに聴器に損傷を与えるとは限らない。すなわち、騒音性難聴は刺激源である音響の音圧の強さ、騒音に対する曝露時間の長さ、および音響の周波数という三つの因子が複雑に組み合わされて種々の程度に生じてくる。

したがって、騒音性難聴の発生を予防するには、まず刺激源である騒音の強さを減弱せしめるのが効果的であるが、また一方、音圧、曝露時間、周波数の三つの因子が幾通りにか組み合わされることによって、実験的にどのようにして難聴が生じてくるかを知り、騒音性難聴を発生せしめる限界強度を調べることも重要である。

人体実験と動物実験により、騒音性難聴の特性を知りこれらの研究成績をつみ重ねることによって騒音に対する限界強度を探り、これを総合して、将来、騒音性難聴の予防法を確立することを目的とした研究を行なった。

研究の結果を要約すると以下の如くである。

#### 1) 人体についての観察

White noise 70phon, 90phon および 100phon を刺激源とし、15分間曝露した後のヒトの聴覚疲労の回復過程を経時的に調べた。

70phon および 90phon 刺激群では、聴覚疲労は30～60分後に、ほぼ正常聴力にまで回復していたのに反して、100phon刺激群では、著明な4,000dipは回復の状態が非常に悪かった。

これは、White noise 100phonが、永久的難聴を残すひとつの限界強度であることを示唆していた。

#### 2) 動物実験

White noise 130phon 30分および60分刺激により、動物は16～32dBの聴力低下が認められた。これらの聴力は1週間後においても完全には回復していなかった。

電子顕微鏡による観察では、聴器の神経細胞と神経終末に病変が認められたが、これらの病変は、昨年度行なった White noise 120phon 30分刺激後に観察された病変よりも進行していた。

これらの病変の相異が、動物の聴力回復力の低下に関係しているであろうと推察された。