

喀痰分析による大気汚染の人体影響の検討 (第2報)

今川 珍彦 長岡 滋 遠藤 立一
(東京医科歯科大学医学部)

1. はじめに

気管支における炎症の進展の由来や治療上の可能性は、気管支壁の筋肉組織の作用よりも、粘液の内容の状態によるものであるが、実際には、従来みられるように、閉塞性肺疾患の生理学として、粘液そのものの重要性より気道壁の力学の研究に注がれ、喀痰検査は、呼吸系の病理学的状態を決定するに過ぎず、臨床的にはその活用が狭く制約されてきていた。

したがって臨床的に、血液や尿と同様に喀痰を活用するために、その構成成分と気管支・肺胸周囲との関係についての知識を深め、生物学的産生物として、すなわち、その自然環境にて機能する総合材料として、その解明を進める必要がある。

気管支血管は水作用と体温を、線毛の動力学を維持するに必要とする特殊酵素と同様に供給し、その内部環境は、粘液の構造と量的特色を腺細胞レベルと血管性滲出に由来する成分を通して良好な状態を得ている。また肺胞レベルでは呼吸ガス拡散により、肺胞細胞・間質血管とにより内部環境に因与するので、これらと同時に、痰の化学的構成(イオン濃度・電解質物質・溶解物の比率・たんばく分画と糖たんばく等)を解明しようとして前年度に引続き、ガス曝露実験、喫煙実験、痰の生化学・細胞診と、次の如く分担して研究を進めた。

- (1) NO₂間歇曝露実験によるラット呼吸器系病変に対する細胞学的・組織学的観察

東京医歯大 医学部公衆衛生

浪江 健二

研究協力者 埼玉県立厚生専門学院

久住 恵美子

蓮 沼 広子

- (2) 高濃度酸素曝露によるヒト肺への変化についての基礎的研究

東京医歯大 医学部病理学教室

松原 修

武村民子

保健センター 今川 珍彦

- (3) 混合有害ガス(タバコ喫煙)曝露におけるラット呼吸器系の細胞学的・組織学的観察

埼玉医大 公衆衛生 片山 博雄

研究協力者 東京医歯大 公衆衛生

竹本 和夫

浪江 健二

埼玉県立厚生専門学院

久住 恵美子

埼玉医大 公衆衛生

高橋 孝子

- (4) 大気汚染との関連における、喀痰中糖たんばくに関する研究

名古屋大学医学部第二内科

佐竹 辰夫

笠間 清士

- (5) 慢性閉塞性肺疾患患者における喀痰の細胞診——汚染地区と非汚染地区の相違——

名古屋大学医学部第二内科

佐竹 辰夫

荒井 孝

高木 健三

- (6) 喫煙者喀痰における細胞学的研究——とくにその上皮異常について

杏林大学病院病理部

高橋 正宣

2. 成績の概要

- (1) ガス曝露実験——前年度は、NO₂高濃度一回曝露実験を行い、単一ガス曝露で細胞学的観察により組織学的病変を推察し得ることがわかった。本年度は、低濃度NO₂間歇曝露と低濃度連続曝露によって、現実に近い曝露を行った結果、①曝露回数の増加および曝露間隔の接近は、加算的な影響を与え、②細胞学的には Alveolar

cells/Ciliated cells(A/C)の増加として把握され、その影響の強さは組織学的にも確認され、③曝露 NO₂ 濃度は、A値に対しての影響を与えるが、C値には特異的ではなかった。

次に有害物質としては考えられなかったO₂について、高濃度においての連続吸入によっては、肺に有害作用があると考えられるので、高濃度O₂曝露によるヒト肺への変化を基礎的に追求した。ヒト肺の変化は、肺胞中隔の肥厚・中隔の間質細胞の増殖・毛細血管網の破壊・好銀線維の配列の乱れ・肺胞上皮は広汎にI型からII型への置換が認められた。これらは慢性間質性肺臓炎の概念に入るが、線維化の過程が膠原線維ではなく、好銀線維の破壊と増生がある点であった。

さらに大気汚染による肺病変を知るには、紙巻タバコ喫煙による影響を除外して論ずることは出来ない。タバコ主煙流中には各種の有害ガス・粉じんなどが混在し、ニコチンなどの薬理作用を除くと、一般大気汚染と類似している点も少なくない。一定の条件で曝露し得る長所もあるので、ラットに強制喫煙を行い、呼吸器系におよぼす影響を細胞学的にどの程度推察し得るかを検討した。

6ヵ月喫煙群では慢性気管支炎像を示し、白血球増加、Ciliated cellの出現率増加が認められた。

12ヵ月喫煙群では、ラットの呼吸器系は炎症性肺疾患に対して感受性が高く一般的炎症性肺病変が存在し、6ヵ月では出現しなかった小葉中心性肺気腫が12ヵ月になると発症した。

1ヵ月喫煙群において、初期病変をみると、肺胞腔に、Alveolar cellが多少増加しているのが認められるに過ぎず、細胞学的分類では、Ciliated cellの出現率が減少し、Alveolar cellの増加が認められ、その分類では、A型減少、B型増加が明らかであった。

ラットでは喫煙の影響が比較的弱く、長期喫煙では一般的炎症性肺疾患で修飾されることが多いと考えられたので、感受性の高いと思われる幼若期ラットに喫煙を负荷した。病理学的には、炎症性病変よりも、肺胞実質部に浮腫と肺胞壁細胞の遊離が著しく、気管支系の変化は弱かった。白血球の出現は、まだ少なく、Ciliated cellは著減し、Alveolar cellは大幅に増加し、その分類ではA型著減、C型が増加の大半を占めた。

(2) 喀痰の生化学——前年度において、痰中に多種類

のムコ多糖を証明し、糖たんぱくを含む粗ムコ多糖をさらに精製ムコ多糖とし、精製ムコ多糖は、ウロン酸として存在し、電気泳動法でF・I・Sの3つのバンドが得られ、

F：コンドロイチン硫酸A・C (chSA- chSC) ケラト硫酸 (KS)

I：ヒアルロン酸 (HA)

S：硫化糖たんぱくであって、さらにペーパークロマトグラフィーで、 $\Delta D: 0S$, $\Delta D: 4S$, $\Delta D: 6S$ を証明し、気管支喘息ではSが主であってFが少なく、慢性気管支炎ではFが主であってSが少なく、肺気腫症ではF≒Sであった。

本年度には Sephadex G 200 によるゲル濾過で、糖たんぱくの主な構成成分単糖として、ヘキシサミン (N-アセチルD-グルコサミン、N-アセチル、D-ガラクトサミン)、ヘキソース (D-ガラクトース、D-マンノース、D-グルコース)、メチルペントース (L-フェース)、シアル酸 (N-アセチルノイラミン酸、N-グルコールノイラミン酸) その他に、糖たんぱく以外の成分として、硫酸基やリン酸などが認められた。

糖たんぱくのゲル濾過では症例ごとに分子量の分布・構成に変化のあることがわかった。

汚染地区と非汚染地区との痰には有意差はなかった。シアル酸・フェースの含まれる割合は汚染地区の患者で多い傾向があった。

(3) 喀痰の細胞診——前年度は Buffered Crystal Violet 染色法で、慢性閉塞性肺疾患の病型、病状、病期における痰中の細胞の性質と分布、とくに気管支上皮細胞と組織球の特徴として、慢性気管支炎に比して、気管支喘息では気管支上皮細胞、組織球、好酸球とも有意差で増加を認め、その染色法の速染性と簡便性により、臨床、集検にも活用し得ると考えた。

本年度は標本の保存がきく、Papanicolaou 染色法を用い、汚染地区と非汚染地区の相違をみた。汚染地区の特徴として、気管支喘息では好酸球の増加が少ないのに比し、塵埃を貪食した組織球の増加するものが多かった。また線毛上皮が乏しいこともあり、慢性気管支炎を合併し易い傾向を推定した。慢性気管支炎では、好酸球、好中球の動態に特徴はなく、組織球が多かった。さらに喫煙者の特徴としては、気管支喘息、慢性気管支炎ともに好中球増加がみられ、しかも慢性気管支炎には組

織球の増加がなかったことから、気道の炎症は再燃し易く、難治化し易い傾向と推定された。

前年度に、肺組織球の分類に従い、塵埃食喰度を検索したが、本年度は、喫煙歴と気管支上皮細胞の変化に目的を置いて、痰の細胞診を追求してきた。プリンクマン指数(喫煙本数×喫煙年数)400以上を重喫煙者とし、軽喫煙者と比較すると、(a)杯細胞増加、(b)基底細胞増加、(c)円柱上皮肥大、(d)角化傾向が認められた。重喫煙群の1例には腺癌とまぎらわしい症例があり、Curschman螺旋体が、重喫煙群では42.6%、軽喫煙群に19.7%認められたことは、気管支腔内に分泌物の貯留の遷延したことを示唆する所見と考えられた。

3. まとめと今後の課題

1) 曝露回数の増加および曝露間隔の接近は加算的な影響を与え、曝露 NO₂ 濃度は、Alveolar cell の増加をきたした。

2) 高濃度 O₂ 曝露によるヒト肺への病変は、慢性間質性肺臓炎の概念に入るが、線維化過程に好銀線維の破壊と増生があった。

3) 1ヵ月喫煙では、肺胞腔の Alveolar cell の多少の増加をきたすに過ぎないが、長期観察では、一般的な炎症によって修飾されるので、これを避けて幼若期に喫煙負荷すると、肺胞実質部における浮腫と肺胞壁細胞の遊離が著しく、気管支系の変化は少なかった。

4) 痰中の糖たんぱくの主な構成成分を明らかにし、汚染地区と非汚染地区との痰には有意差はなかったが、

シアル酸、フェースの含まれる割合は、汚染地区に多かった。

5) 喀痰細胞診では、汚染地区について、気管支喘息では好酸球の増加が少ないのに比し組織球の増加があり、慢性気管支炎では、好酸球、好中球の動態に特徴はなく、組織球の増加があり、喫煙者では、好中球増加が認められた。

6) 喫煙歴の明らかな健康人の喀痰を細胞学的に検索し、基底細胞増生、扁平上皮化生、円柱上皮化生、杯細胞増加などの変化をみとめ、1日30本以上の喫煙者に変化の強いことを明らかにした。

7) 今後の課題として、ガス物質の物理化学的性状、吸入濃度、吸入期間などの因子の解析を加え、毛細血管基底膜の変化、好銀線維の動態、肺内神経支配、殊に自律神経系の病変への関与、肺内血管動態の調節機構の解明を進める一方、新生児期のラットから継続して、長期間にわたる喫煙曝露を行い、呼吸器系におよぼす影響を組織学的、細胞学的に追求していきたい。

痰の生化学については、判明した成分のうち、ヘキサミン、フェース、シアル酸、総たんぱく、ウロン酸、硫酸基について定量し、指標となる物質を厳選し、細胞診と併せて、それによる痰の検索に症例を積み重ねてゆくつもりである。

また喫煙者喀痰の症例検討を続行し、上皮異常を観察し、組織球分布との関連、痰の薄層クロマトグラフィーによる磷脂質の分画法を進めてゆく。