

学 位 論 文 題 名

Dairy farmers have increased methacholine bronchial responsiveness independent of sensitization to mold antigens

（酪農従事者には真菌抗原感作に関係しないメサコリンに対する気道反応性亢進が認められる）

学位論文内容の要旨

I、研究の背景と目的

農夫肺症は、乾燥が不十分な牧草で増殖する真菌の吸入で起きる過敏性肺臓炎の一型であり、発熱、呼吸困難、乾性咳嗽を主症状とする。一方非特異的な気道反応性の亢進は気管支喘息の一つの特徴とされているが、他の肺疾患でも軽度ながら認められ、農夫肺症や鳩飼病などの過敏性肺臓炎でも非特異的な気道反応性の亢進が報告されている。また農夫肺症の既往者を含め真菌に対する血清中の沈降抗体陽性者でも気道反応性の亢進が報告されており、真菌抗原への感作が気道反応性に影響を与える可能性が示唆されている。

しかし酪農従事者・養豚業者一般でも気道反応性の亢進が認められるとの報告も散見され、酪農従事者に見られる気道反応性亢進が農夫肺症の既往や真菌抗原の感作によるものか、酪農作業環境に伴う一般的な所見であるのかは不明である。この点を明らかにする目的で著者らが北海道北部の酪農地帯において行っている農夫肺症の発症・予防に関するフィールドワークの対象者を、農夫肺症の発症歴、真菌抗原に対する感作状態によりグループ化して抽出し、同地域において酪農作業に従事していない健常者を対照において、呼吸機能と気道反応性についての検討を加えた。

II、対象と方法

北海道北部の酪農地帯において、i) 農夫肺症の既往歴のある酪農従事者(FLD群; n=12)、ii) 農夫肺症を発症する原因真菌 (*Micropolyspora faeni* and/or *Thermoactinomyces vulgaris*) に対する沈降抗体陽性の健常酪農従事者 (Ab(+)) 群; n=13)、iii) 真菌に対する沈降抗体陰性の健常酪農従事者 (Ab(-)) 群; n=12)、iv) 同地域に居住する酪農に従事していない健常者 (Control 群; n=11) を対象とした。質問票（喫煙習慣、酪農規模、牧草取り扱い時間、自覚症状、アレルギー症状を含めた既往歴等）による問診後、胸部X線検査を行なった。質問票でアトピー素因があることが疑われた被験者は対象からは除外した。スパイロメーターにより呼吸機能検査を施行後、オシレーション法による呼吸抵抗連続測定器（アストグラフ法）によるメサコリン気道反応性試験を行った。結果は呼吸抵抗の逆数である呼吸コンダクタンス ($Grs=1/Rrs$) が前値の35%低下するまでに吸入したメサコリンの量 ($PD_{35}Grs$) で表し、統計学

的検討の際には対数変換 ($\text{Log}(\text{PD}_{35}\text{Grs})$) して比較検討した。またアトピー素因の影響を検討するため、血清総IgE量と、吸入性抗原10種（ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、アスペルギルス、アルテルナリア、ペニシリウム、ブタクサ花粉、カモガヤ花粉、ネコ上皮、イヌ上皮、ウシ上皮）に対する特異的IgE抗体検査を蛍光免疫酵素抗体法で施行した。疾患対照群として当科に通院中の気管支喘息患者($n=20$)についても、同様の方法で気道反応性を検討した。

III、結果

酪農従事者各群間では労働時間、喫煙指数等に有意な差はなかった。呼吸器症状ではAb(-)群でAb(+)群に比べ喀痰の訴えが多かったが、その他は酪農従事者各群間で有意差を認めなかった。呼吸機能検査では、正常対照群に比べてAb(+)群で一秒率が低下していたが正常範囲内であり、酪農従事者各群で明らかな閉塞性・拘束性換気障害は見られなかった。しかし、酪農従事者3群すべてで末梢気道障害の指標とされる V_{25} の低下が見られた。メサコリン吸入による気道反応性試験 ($\text{Log}(\text{PD}_{35}\text{Grs})$) では、酪農従事者の3群間では有意差を認めなかった (FLD: 1.22 ± 0.18 , Ab(+): 1.00 ± 0.17 , Ab(-): 1.20 ± 0.20 , $\text{mean} \pm \text{SEM}$) が、正常対照群 (2.10 ± 0.09) と比べると3群とも有意な気道反応性亢進を認めた ($p < 0.001$)。健常な酪農従事者のみ (Ab(+) 群 + Ab(-) 群: 1.10 ± 0.13) でも、気道反応性は正常対照群よりは有意に亢進していたが ($p < 0.001$)、気管支喘息群 (0.38 ± 0.14) と比べるとその程度は軽度だった ($p < 0.01$)。血清総IgE量 (FLD群: 237.4 ± 108.3 IU/l, Ab(+) 群: 93.0 ± 31.1 , Ab(-) 群: 151.8 ± 51.6 , Control群: 146.8 ± 28.3 , $\text{mean} \pm \text{SEM}$)、特異的IgE抗体の陽性率 (FLD群: 1/12 (8.3%), Ab(+) 群: 3/13 (23.1%), Ab(-) 群: 1/12 (8.3%), Control群: 4/11 (36.4%)) は酪農従事者、正常対照群の4群間で有意差を認めなかった。またウシ上皮に対する特異的IgE抗体陽性者は認められなかった。

IV、考案

酪農従事者では同地域の健常者群に比べ気道反応性の亢進を認めたが、酪農従事者の間では農夫肺症の既往歴、真菌抗原への感作状態に関わらずほぼ同程度の反応性であった。問診、および血清総IgE、特異的IgE抗体陽性者数の検討より、この気道反応性がアトピー素因に由来する可能性は低いと考えられ、酪農の作業環境との関連が強く示唆された。

近年農夫肺症以外で、酪農従事者に見られる職場環境に由来する疾患としてOrganic dust toxic syndrome (ODTS) が注目されている。ODTSは有機粉塵の大量暴露によって酪農従事者に見られる発熱、咳嗽、全身倦怠感を症状とする症候群で、暴露直後に症状が出現することや、血中に真菌抗原に対する沈降抗体が認められないこと、胸部X線写真上明らかな陰影を認めないことなどより農夫肺症（過敏性肺臓炎）とは区別される疾患概念とされ、粉塵中のendotoxinやfungal toxinによるものと考えられている。急性期に施行された開胸肺生検の所見では末梢気道や肺泡に好中球主体の気道炎症の存在が報告されている。

今回の対象者では明らかなODTSと考えられる症状は問診上は認められなかったが、健康な酪農従事者でも気管支肺泡洗浄検査において好中球やリンパ球の増加が報告されており、臨床的に症状を呈しない程度の少量の粉塵暴露は日常的に起こっているものと推測される。またendotoxinの吸入は健常者においても気道反応性を亢進させる事が報告されており、今回の検討で認められた酪農従事者の気道反応性の亢進は有機粉塵の吸入による慢性

的な気道炎症の存在を反映しているものと考えられた。

V、結語

酪農従事者では農夫肺症の既往や真菌抗原への感作の有無に関わらず呼吸機能検査上 V_{25} の低下と非特異的な気道反応性の亢進が認められた。この変化はアトピー素因に由来する可能性は低いと考えられ、職場環境において endotoxin などを含む粉塵の慢性吸入が、末梢気道病変や非特異的な気道反応性の亢進を引き起こしている可能性が示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 川 上 義 和

副 査 教 授 齋 藤 和 雄

副 査 教 授 皆 川 知 紀

学 位 論 文 題 名

Dairy farmers have increased methacholine bronchial responsiveness independent of sensitization to mold antigens

(酪農従事者には真菌抗原感作に関係しないメサコリンに対する気道反応性亢進が認められる)

目的：農夫肺症は、乾燥が不十分な牧草で増殖する真菌の吸入で起きる過敏性肺臓炎の一型であり、非特異的な気道反応性の亢進が報告されている。また農夫肺症の既往者を含め真菌に対する血清中の沈降抗体陽性者でも気道反応性の亢進が報告されており、真菌抗原への感作が気道反応性に影響を与える可能性が示唆されている。しかし酪農従事者・養豚業者一般でも気道反応性の亢進が認められるとの報告も散見され、酪農従事者に見られる気道反応性亢進が農夫肺症の既往や真菌抗原の感作によるものか、酪農作業環境に伴う一般的な所見であるのかは不明である。

本論文は、この点を明らかにする目的で、著者らが北海道北部の酪農地帯において行っている農夫肺症の発症・予防に関するフィールドワークの対象者を、農夫肺症の発症歴、真菌抗原に対する感作状態によりグループ化して抽出し、同地域において酪農作業に従事していない健常者を対照において、呼吸機能と気道反応性について検討したものである。

方法：北海道北部の酪農地帯において、i) 農夫肺症の既往歴のある酪農従事者(FLD群; n=12)、ii) 農夫肺症を発症する原因真菌(*Micropolyspora faeni* and/or *Thermoactinomyces vulgaris*)に対する沈降抗体陽性の健常酪農従事者(Ab(+))群; n=13)、iii) 真菌に対する沈降抗体陰性の健常酪農従事者(Ab(-))群; n=12)、iv) 同地域に居住する酪農に従事していない健常者(Control群; n=11)を対象とした。質問票(喫煙習慣、酪農作業状況、自覚症状、アレルギー症状を含めた既往歴等)による問診後、胸部X線検査を行なった。質問票でアトピー素因があることが疑われた被験者は対象からは除外した。スパイロメーターにより呼吸機能検査を施行後、オシレーション法による呼吸抵抗(Rrs)連続測定器(アストグラフ法)によるメサコリン気道反応性試験を行った。結果は呼吸コンダクタンス($G_{rs}=1/R_{rs}$)が前値の35%低下するまでに吸入したメサコリンの量($PD_{35}G_{rs}$)で表し、統計学的検討の際には対数変換($\log(PD_{35}G_{rs})$)して比較検討した。またアトピー素因の影響を検討するため、血清総IgE量と、吸入性抗原10種(ヤケヒョウヒダニ、コナヒョウヒダニ、アスペルギルス、アルテルナリア、ペニシリウム、ブタクサ花粉、カモガヤ花粉、ネコ上皮、イヌ上皮、ウシ上皮)に対する特異的IgE抗体検査を蛍光免疫酵素抗体法で施行した。疾患対照群として当科に通院中の気管支喘息患者(n=20)についても、同様の方法で気道反応性を検討した。

結果：酪農従事者各群間では労働時間、喫煙指数等に有意な差はなかった。呼吸機能検

査では、正常対照群に比べてAb(+)群で一秒率が低下していたが正常範囲内であり、酪農従事者各群で明らかな閉塞性・拘束性換気障害は見られなかった。しかし、酪農従事者3群すべてで末梢気道障害の指標とされる $\dot{V}_{25}$ の低下が見られた。メサコリン吸入による気道反応性試験では、酪農従事者の3群間では有意差を認めなかったが、正常対照群と比べると3群とも有意な気道反応性亢進を認めた($p<0.001$)。健常な酪農従事者のみ(Ab(+)群+Ab(-)群)でも、気道反応性は正常対照群よりは有意に亢進していたが($p<0.001$)、気管支喘息群と比べるとその程度は軽度だった($p<0.01$)。血清総IgE量、特異的IgE抗体の陽性率は酪農従事者群、正常対照群の4群間で有意差を認めなかった。

結論：酪農従事者では農夫肺症の既往や真菌抗原への感作の有無に関わらず呼吸機能検査上 $\dot{V}_{25}$ の低下と非特異的な気道反応性の亢進が認められた。この変化はアトピー素因に由来する可能性は低いと考えられ、職場環境においてendotoxinなどを含む有機粉塵の慢性吸入が、末梢気道病変や非特異的気道反応性の亢進を引き起こしている可能性を示した。

口頭発表にあたり、齋藤和雄教授より酪農従事者の気道反応性に影響する他の因子や季節変動について、皆川教授より喫煙の影響や有機粉塵の発生源について、また細川教授より健常者における気道反応性亢進の意義についてそれぞれ質問があった。申請者は概ね妥当に答えたと思う。

また、齋藤和雄教授、皆川教授より個別に審査を受け、合格との御返事をいただいている。

これまで、農夫肺症の原因抗原の感作状態や、同地域の正常対照群、疾患対照（気管支喘息）群を全て考慮して気道反応性を検討した報告はなく、酪農従事者全般に気道反応性の亢進が認められ、酪農作業環境に由来する可能性を明らかにしたことは意義あるものと考えられ、よって本論文は博士（医学）に相当するものと認めた。