

# An Experimental Study on the Influence of Milk Aspiration on Bronchial Reactivity to Cigarette Smoke in Guinea Pigs

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山田, 重行 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10271/1326">http://hdl.handle.net/10271/1326</a>

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 49号	学位授与年月日	昭和63年 7月 8日
氏名	山田重行		
論文題目	An Experimental Study on the Influence of Milk Aspiration on Bronchial Reactivity to Cigarette Smoke in Guinea Pigs (シガレット煙に対するモルモットの気道反応性の経気管的ミルク注入による影響)		

医学博士 山田重行  
論文題目

An Experimental Study on the Influence of Milk Aspiration  
on Bronchial Reactivity to Cigarette Smoke in Guinea Pigs  
(シガレット煙に対するモルモットの気道反応性の経気管的ミルク注入による影響)

論文の内容の要旨

人工栄養児は母乳栄養児に比して、喘息や気管支炎の罹患率が高いだけでなく、小児気管支喘息の予後が劣ることが報告されている。さらに、小児期に呼吸器疾患に罹患した者は、罹患しなかった者に比べ、成人後において呼吸器疾患に罹患し易いこと、冬期における慢性的咳の有訴率の高いこと等もまた知られている。したがって、人工栄養児においては長年月に亙る体質の変更あるいは修飾が成立し易いのではないかということが推測される。

また、幾つかの疫学調査から、人工栄養児に乳児突然死が多いという成績が得られ、Barrettはミルクの気管内誤嚥が乳児突然死の原因となると主張した。言い換えれば、これらの人工栄養における気道の反応性の変更が、乳児に容易に観察される処の反復するミルク誤嚥に主として起因し、副次的に環境内に人為的に発生する刺激物質の影響が加算されることによって成立すると考え得よう。

これらの刺激物質のうち、日常的に我々の環境内に侵入して来る嗜好的であるがしかし最悪の汚染物質はたばこ煙であろう。これによる喘息発作を誘発悪化させる影響についての報告は数多い。

本研究は、人工栄養児のミルク誤嚥を模して、幼弱期に微量のミルクを気管内注入したモルモット(ミルク注入群)と生理食塩水を注入したモルモット(対照群)とをシガレット煙に曝露し、それらの示す気道反応の差から人工栄養児のミルク誤嚥によってもたらされる気道反応性の変更について検討した。5ヶ月間の吸煙負荷の後、吸煙直後に観察された呼吸困難の発生率はミルク注入群が63.6%、対照群が33.3%であった。また、吸煙前に対する吸煙後の呼吸数の比率の平均値は、前者が72.2%、後者が85.2%であり、前者の呼吸困難の強いことが示された。血漿ヒスタミナーゼ活性の平均値は、前者が4.750  $\mu\text{mol/ml/min}$ 、後者が2.851  $\mu\text{mol/ml/min}$ で前者が高かったが、肺ヒスタミン含量の平均値は、前者が12.0  $\mu\text{g/g}$  湿重量、後者が14.4  $\mu\text{g/g}$  湿重量で前者が低かった。迷走神経の機能を反映すると考えられる心電図R-R間隔の変動係数は、実験期間を通じて前者が高かった。以上の結果から、ミルク注入群には迷走神経の緊張と吸煙刺激による肺からのヒスタミン遊離があり、幼弱期におけるミルク誤嚥により気道の反応性の変更されシガレット煙に対する過敏性のもたらされることが示唆された。

また、吸煙による赤血球性状の変化を検討した副論文においては、ミルク注入群では赤血球数増加性変化、対照群では大球性高色素性変化のもたらされることが示された。これは、前者においては、気道刺激物であるシガレット煙に対して気道が過敏に反応して気道狭窄等もたらされるため、シガレット煙の肺内吸入が妨げられてシガレット煙中有害物質の体内吸収が減少していることを示す結果であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

気管支喘息の発症者が乳児期に母乳で保育されたものより、人工栄養で保育されたものに多いとの臨床的報告から、申請者は異種蛋白である他動物のミルクの乳児期における気管内誤嚥が気道の過敏性を亢進させ、環境内の刺激物質の増加により気管支喘息が発症しやすくなるのではないかと仮説を立て、雄モルモットを対象としてスキムミルク気道内注入動物を飼育し、これに煙草の強制吸煙負荷の際の気道過敏性の亢進の有無を研究した。

生後2週の雄モルモット気道内に約3週間隔で2回10%スキムミルク25 $\mu\text{l}$ を注入した群11匹(ミルク注入群)、および対照として生理的食塩水を同様に気管に注入した群9匹(対照群)について主流煙反復吸煙5ヶ月の負荷時における呼吸困難を示す呼吸音(波長6000HZ以上、音強度5db以上)の発現はミルク注入群63.6%、対照群33.3%であり、吸煙前に対する吸煙後の呼吸数の比率の平均値は前者が72.2%、後者が85.2%であり、統計学的に有意にミルク注入群に吸煙に対する呼吸困難の発生が高いことが示され

た。またミルク注入群は血漿ヒスタミナーゼ活性高値および肺ヒスタミン含量低値が示された。またアンモニア含量の高い副流煙吸煙では心電図 R-R 間隔の変動係数はミルク注入群で常に高いことが示された。また吸煙による末梢赤血球性状ではミルク注入群で赤血球増加性変化、対照群では大球性高色素性変化を示すことが証明された。同様の結果がハムスターを用いた実験においても示された。

これらの結果はミルク注入群における吸煙に対する気道反応性の過敏と肺からのヒスタミン遊離および迷走神経の緊張が起こることを示唆している。

この結果に対し

1. モルモットに対するスキムミルク注入と人乳児におけるミルク誤飲の時期の相似性
2. ミルク注入モルモットにおける吸煙時呼吸困難と人の気管支喘息との相似性
3. モルモット呼吸音の特徴と人の気管支喘息との相似性
4. モルモット肺の病理組織学的変化
5. モルモット吸煙、呼吸音採取、気管内ミルク微量注入などの技術的問題

などの問題について、質疑が行われ、申請者から実験の詳細とその結果および申請者の見解がのべられた。

その結果、本研究は人のアトピー性喘息と全く同一な動物実験モデルが得られない現状にあっては、人の疾病のモデルとしては若干の限界はあるものの、スキムミルクと言う異種蛋白の気道内微量注入が、成熟後の動物に気道反応性の過敏と気管支喘息様状態を惹起せしめ得た点において新知見を得たものであり、医学博士の授与に値するものと審査委員全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	五十嵐	良	雄		
	副査	教授	菅野	剛	史	副査	教授
	副査	助教授	鈴木	修		副査	助教授
							野末道彦
							森田豊彦