

イソシアン酸塩による疾病

1. 物質の特徴と用途

(1) 特徴

イソシアン酸塩（イソシアネート）は分子式 $R-N=C=O$ で表される化合物である。炭素原子の反応性が非常に高く、様々な求核剤を容易に負荷させることができる。この構造を含む有機化合物も単にイソシアネートと呼ぶことがある。

産業上重要な誘導体としては、ジイソシアネート（イソシアネート基を二つ含む化合物の総称）、ポリイソシアネート（イソシアネート基を複数個含む化合物の総称）がある。最も多く使用されるのは、ジフェニルメタンイソシアネート（MDI¹）、トルエンジイソシアネート（TDI²）、ヘキサメチレンジイソシアネート（HDI³）である。他には、ナフタレンジイソシアネート（NDI⁴）、メチレンビスシクロヘキシルイソシアネート（HMDI⁵）、イソホロンジイソシアネート（IPDI⁶）などが使用される。

労働基準法施行規則別表第一の二第四号においては（労働省、1996年）、下記の誘導体はすでに記載されているため、本報告ではおもに下記以外のイソシアネート（HMDI）について記載する。

- ・ TDI、NDI、MDI（芳香族化合物のうち、その他芳香族化合物）
- ・ IPDI（脂環式化合物）
- ・ HDI（脂肪族化合物のうち、その他の脂肪族化合物）

(2) 主な用途

主な用途としては、ポリウレタンの原料や、スプレー、塗料などの塗装剤がある。とくに自動車産業で多く使用されており、絶縁体の材料としても使用される。イソシアン酸塩を含むスプレー状のポリウレタン製品は、セメント、木材、ガラス繊維、鉄鋼、アルミニウムなどの保護剤として広く用いられてきた。

HMDI の生産量は、化審法監視化学物質届出結果（経済産業省、平成 21 年）では、平成 21 年度の製造量及び輸入量は 24,094 t となっている。

(3) ばく露され得る例

イソシアネートは眼、消化器、呼吸器の粘膜に対する強力な刺激剤である。皮膚に直接接触した場合には吸入ばく露よりも強い炎症を起こす。業務上疾病の観点からは、呼吸器

¹ diphenylmethane isocyanate

² toluene diisocyanate

³ hexamethylene diisocyanate

⁴ naphthalene diisocyanate

⁵ methylene bis-cyclohexylisocyanate

⁶ isophorone diisocyanate

系疾患の原因物質としての研究が進められてきた。呼吸器系疾患に関しては重篤な場合は死亡例も報告されている。潜在的にイソシアネートにばく露している労働者は、目への刺激、鼻炎、鼻咽頭炎、せき、息切れなどの症状を呈することが報告されている。

(4) 事故や疾病の代表例

イソシアネートばく露による最初の死亡例は、イソシアネートでコーティングしたトラックの荷台で、貨物バンの内側を塗装したおよそ 1 時間後に、急性喘息で死亡したものである (Chester et al 2005, NIOSH 2003)。

2. 疫学

(1) 短期的ばく露による症例報告

短期的ばく露によるおもな症例報告では (図表 1)、対象者はいずれもイソシアネートを含む塗装剤、接着剤等の塗布作業に従事しており、過敏性肺炎 (過敏性肺臓炎) を発症している。

全てが労働基準法施行規則別表第一の二第四号の告示にすでに規定されているイソシアネートについての報告であり、HMDI についての報告はない。

図表 1 短期的ばく露による症例報告

対象物質	ばく露量	対象	症状	参考文献
TDI/MDI	データなし	45 歳男性 (自家用車の塗装作業によりばく露)	過敏性肺炎	田畑ら 2009
MDI	データなし	29 歳男性 (接着剤の塗装作業によりばく露)	過敏性肺臓炎、 気管支喘息	松島ら 2003
TDI、MDI	データなし	68 歳男性 (塗装剤の塗布作業によりばく露)	過敏性肺臓炎	秋元ら 1992

(2) 長期的ばく露による症例報告

長期的ばく露による症例報告は、短期的ばく露による症例報告と同様、イソシアネートを含む塗装剤によるばく露報告が多い (図表 2)。国外の報告では作業環境中のばく露量が定量的に示されているが、国内の報告はあくまで症例報告であり、ばく露量のデータは示されていない。長期的ばく露に関する報告では、ばく露量が低いためか、過敏性肺炎といった明らかな症状は出ておらず、あくまで作業環境中のばく露量を測定した報告となっている。また、自動車修理工場でのばく露モデルの開発も試みられている (Woskie et al 2008)。

短期的ばく露と同様、全てが労働基準法施行規則別表第一の二第四号の告示にすでに規定されているイソシアネートについての報告であり、HMDI についての報告はない。

図表 2 長期的ばく露による症例報告

対象物質	ばく露量	測定対象	症状	参考文献
HDI	尿中 had ND ^a ~65.9 $\mu\text{g/L}$	自動車修理工場の塗装工（スプレー塗装作業によりばく露）	なし	Gaines et al, 2010
MDI	ND	鉱山作業（ポリウレタンフォーム塗布作業によりばく露）	なし	Fent and Dowell 2010
Total isocyanates HDI, pHDI ^b , IPDI, pHDI ^c	Total isocyanates 1.9 ng/cm ² (GSD ^d)	自動車店の塗装工、技術者の皮膚（スプレー塗装作業によりばく露）	なし	Bello et al 2008
MDI	アンケートによる MDI ばく露と疾病の相関	木材加工工場（接着剤によりばく露）	呼吸困難、休息時咳嗽、胸部絞扼感	Wang and Petsonk 2004
Total isocyanates Primer Sealer Clear court	Total isocyanates 66.5 $\mu\text{g NCO/m}^3$ 134.4 $\mu\text{g NCO/m}^3$ 358.5 $\mu\text{g NCO/m}^3$	塗布時の空気中濃度（塗装の下塗り剤によりばく露）	なし	Sparer et al 2004
TPA ^e RPA ^f TIA ^g RIA ^h	159.0 mg/m^3 19.1 mg/m^3 15.8 mg/m^3 1.9 mg/m^3	航空機整備場での作業環境（ポリウレタンエナメル塗装剤によりばく露）	ぜん息症状	Glindmeyer et al 2004
MDI	データなし	51歳男性（ポリウレタン樹脂を用いる塗装作業によりばく露）	過敏性肺炎	吉村ら 1998
TDI、HDI、MDI	データなし	69歳男性	過敏性肺臓炎	阿部ら 1997
TDI、MDI、HDI	データなし	64歳男性（自動車塗装作業によりばく露）	過敏性肺臓炎	鈴木ら 1992
TDI	データなし	46歳男性（塗装作業によりばく露）	過敏性肺臓炎	野沢ら 1989
MDI	データなし	65歳男性（自動車塗装作業によりばく露）	過敏性肺臓炎	細野ら 1989

^a not detected

^b poly HDI

^c poly IPDI

^d geometric standard deviation

^{d, e} total and respirable paint aerosol

^{f, g} total and respirable aerosols

3. 疾病の発症機序

(1) 生理学的病態

イエール大学による車体修理・塗装工場の調査 (SPRAY⁷) では、HDI にばく露する自動車修理工 75 人の調査結果が報告されている。HDI にばく露した労働者のうち、HDI 特異的なリンパ球急増が 30%に、HDI 特異的 IgG の産生が 34%にみられたが、これらは関連しているわけではなかった。HDI 特異的 IgE が 2 人の労働者にみられた (Redlich et al 2001)。この結果からは、HDI 特異的な免疫応答の存在が示唆されている。

HMDI に特化した研究例としては、動物実験での許容濃度の報告がされている (Stadler and Karol 1984)。これによると、モルモットでは 3 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以上または 2 hr/day (3 日連続) での吸入ばく露により、皮膚での過敏症が観察された。1.25 $\mu\text{g}/\text{l}$ での吸入ばく露では接触過敏症は観察されなかった。BALB/cBy マウスでは、17 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以上での吸入ばく露により、接触過敏症が観察された。7 $\mu\text{g}/\text{l}$ 以下では感受性は観察されなかった。

(2) 発症機序

イソシアネートによる業務上疾病の発症機序の研究は、臨床研究では免疫系が関与していると考えられているが、対象をヒトとするために倫理、道德上の問題が研究の妨げになっている。このため、疾病モデル動物によるイソシアネートによる疾病の発症機序に関する研究は重要である。

モデル動物としてはマウスが一般的であり、吸入または経皮でばく露することでヒトの疾患を反映する気道過敏性と炎症を再現することができている (Johnson et al 2004a)。これまでの研究から、インターロイキン、CD4、CD8 など自然免疫応答における様々な因子が関与していることがわかっている (Johnson et al 2007, Johnson et al 2005, Johnson et al 2004b, Matheson et al 2005a, Matheson et al 2005b, Matheson et al 2001)。

また、ヒトの研究では、血中のアルブミンとイソシアネートが複合体を形成し、これが単球に取り込まれることでその後の免疫応答につながるということが示されている (Wisnewski et al 2008, Ye et al 2006)。そのコントロールには T 細胞が関与しているということも報告されている (Wisnewski et al 2003)。

⁷ Survey of Painters and Repairers of Auto bodies by Yale (SPRAY)

4. 学会等の動向、勧告等

(1) 国外機関 (ILO, WHO (IARC), OECD, NIOSH, CDC, EU など)

呼吸器への職業性ばく露は衛生管理の改善と低揮発性イソシアネートの使用によって減少してきているが、皮膚ばく露は増え続けている (Bello et al 2007)。

また、イソシアネートの測定方法は多種あるため、研究間での結果を揃えるためには総イソシアネート量で測定するのがよいのではないか ($\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$) といった提案もなされている (Bello et al 2004)。

(2) 日本産業衛生学会

日本産業衛生学会ではイソシアネートの許容濃度を下記のとおり定めているが、HMDI については定められていない (日本産業衛生学会、2010 年)。

HDI: OEL⁸ 0.005 ppm, 0.034 mg/m³ (1995)

TDI: OEL 0.005 ppm, 0.035 mg/m³ (1992)

5. 参考文献

- 秋元智博、田村尚亮、内田和仁、他、ばく露後 3 ヶ月で発症し、抗原より隔離後も症状の進展を認めたイソシアネートによる過敏性肺臓炎の 1 例、日本胸部疾患学会雑誌、1992 年、30 巻 3 号：458-463
- 阿部信二、安藤真弘、金子泰之、他、間接吸入によるイソシアネート過敏性肺臓炎の 1 例、日本胸部臨床、1997 年、56 巻 12 号：1034-1039
- Bello, D., Herrick, C. A., Smith, T. J., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Cullen, M. R., Liu, Y., Redlich, C. A., Skin exposure to isocyanates reasons for concern Environ Health Perspect, 2007, 115(3): 328-335
- Bello, D., Redlich, C. A., Stowe, M. H., Sparer, J., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Hosgood, H. D., Liu, Y. C., Skin Exposure to Aliphatic Polyisocyanates in the Auto Body Repair and Refinishing Industry: II. A Quantitative Assessment, ANN Occup Hyg 2008, 52(2): 117-124
- Bello, D., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Liu, Y., Stowe, M. H., Eisen, E. A., Ellenbecker, M. J., Sparer, J., Youngs, F., Cullen, M. R., Redlich, C. A., Polyisocyanates in occupational environments: a critical review of exposure limits and metrics, Am J Ind Med. 2004, 46(5): 480-91
- Chester, D. A., Hanna, E. A., Pickelman, B. G., Rosenman, K. D., Asthma death after spraying polyurethane truck bedliner Am J Ind Med 2005 Jul; 48 (1) :78-84
- Fent, K. W., Dowell, C. H., Evaluation of Isocyanate Exposure during Polyurethane Foam Application and Silica Exposure during Rock Dusting at an Underground Coal

⁸ Occupational Exposure Limits

- Mine, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, HETA 2009-0085-3107, 2010: 1-19
- Gaines, L. G. T., Fent, K. W., Flack, S. L., Thomasen, J. M., Ball, L. M., Richardson, D. B., Ding, K., Whittaker, S. G., Nylander, F. L., Urine 1,6-Hexamethylene Diamine (HDA) Levels Among Workers Exposed to 1,6-Hexamethylene Diisocyanate (HDI), *ANN Occup Hyg* 2010, 54(6): 678-691
- Glindmeyer, H. W., Lefante, J. J. Jr., Rando, R. J., Freyder, L., Hnizdo, E., Jones, R. N., Spray-painting and chronic airways obstruction, *Am J Ind Med.* 2004, 46(2): 104-11
- 細野久美子、黒阪理文子、山田耕次、伊藤正俊、永井一毅、磯貝裕貴子、イソシアネートによる過敏性肺臓炎患者のパッチテスト成績、皮膚、1989年、31巻 Suppl.6:138-144
- Johnson, V. J., Matheson, J. M., Luster, M. I., Animal models for diisocyanate asthma: answers for lingering questions, *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004a, 4(2): 105-10
- Johnson, V. J., Yucesoy, B., Luster, M. I., Prevention of IL-1 signaling attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma, *J Allergy Clin Immunol* 2005, 116(4): 851-858
- Johnson, V. J., Yucesoy, B., Luster, M. I., Role of interleukin-1 in toluene diisocyanate asthma, *FASEB J*, 2004b, 18(5) (II): A1130
- Johnson, V. J., Yucesoy, B., Reynolds, J. S., Fluharty, K., Wang, W., Richardson, D., Luster, M. I., Inhalation of Toluene Diisocyanate Vapor Induces Allergic Rhinitis in Mice, *J Immunol* 2007 Aug; 179(3): 1864-1871
- 経済産業省、平成21年度、第二種監視化学物質の製造・輸入数量の合計量の公表について、平成22年10月28日
- Matheson, J. M., Johnson, V. J., Luster, M. I., Immune mediators in a murine model for occupational asthma: studies with toluene diisocyanate, *Toxicol Sci.*, 2005a, 84(1): 99-109.
- Matheson, J. M., Johnson, V. J., Vallyathan, V., Luster, M. I., Exposure and immunological determinants in a murine model for toluene diisocyanate (TDI) asthma, *Toxicol Sci.*, 2005b, 84(1): 88-98
- Matheson, J. M., Lange, R. W., Lemus, R., Karol, M. H., Luster, M. I., Importance of inflammatory and immune components in a mouse model of airway reactivity to toluene diisocyanate (TDI), *Clin Exp Allergy*, 2001, 31(7): 1067-76
- 松島秀和、高柳昇、徳永大道、前野有理、佐藤長人、倉島一喜、生方幹夫、柳沢勉、杉田裕、河端美則、金沢実、イソシアネートによる過敏性肺臓炎、気管支喘息の1例、*日本呼吸器学会雑誌*、2003年、41巻10号: 760-765

- NIOSH, Manager of after-market truck bed liner store dies of asthmatic attack after spraying van with isocyanate-based truck bed Liner, NIOSH 2003: 1-16
- 日本産業衛生学会、Recommendation of Occupational Exposure Limits, J Occup Health, 2010; 52: 308-324
- 野沢悟、佐藤高久、篠川真由美、他、イソシアネート (TDI) による過敏性肺臓炎の 1 例、日本胸部疾患学会雑誌、1989 年、Vol. 27、No. 11 : 1335-1341
- Redlich, C. A., Stowe, M. H., Wisnewski, A. V., Eisen, E. A., Karol, M. H., Lemus, R., Holm, C. T., Chung, J. S., Sparer, J., Liu, Y., Woskie, S. R., Appiah, P. J., Gore, R., Cullen, M. R., Subclinical immunologic and physiologic responses in hexamethylene diisocyanate-exposed auto body shop workers, Am J Ind Med. 2001, 39(6): 587-97.
- 労働省、労働基準法施行規則別表第一の二第四号の規定に基づき労働大臣が指定する単体たる化学物質及び化合物(合金を含む。)並びに労働大臣が定める疾病を定める告示平成 8 年
- Sparer, J., Stowe, M. H., Bello, D., Liu, Y., Gore, R. J., Youngs, F., Cullen, M. R., Redlich, C. A., Woskie, S. R., Isocyanate Exposures in Autobody Shop Work: The SPRAY Study, J Occup Environ Hyg. 2004, 1(9): 570-81
- Stadler, J., Karol, M. H., Experimental delayed hypersensitivity following inhalation of dicyclohexylmethane-4,4'-diisocyanate: a concentration-response relationship, Toxicol Appl Pharmacol, 1984, 74(2): 244-9
- 鈴木直仁、松崎剛、荒井康夫、他、3 種のイソシアネートに対する特異的 IgG 抗体の検出された過敏性肺臓炎の 1 例、日本胸部疾患学会雑誌、1992 年、30 巻 3 号 : 478-484
- 田畑寿子、望月吉郎、中原保治、河村哲治、佐々木信、小橋陽一郎、趣味の塗装により発症したイソシアネートによると考えられる過敏性肺炎の 1 例、日本呼吸器学会雑誌、2009 年、47 巻 11 号 : 1002-1007
- Wang, M. L., Petsonk, E. L., Symptom onset in the first 2 years of employment at a wood products plant using diisocyanates: some observations relevant to occupational medical screening, Am J Ind Med. 2004, 46(3): 226-33
- Wisnewski, A. V., Herrick, C. A., Liu, Q., Chen, L., Bottomly, K., Redlich, C. A., Human gamma/delta T-cell proliferation and IFN-gamma production induced by hexamethylene diisocyanate, J Allergy Clin Immunol, 2003, 112(3): 538-46
- Wisnewski, A. V., Liu, Q., Liu, J., Redlich, C. A., Human Innate Immune Responses to Hexamethylene Diisocyanate (HDI) and HDI-Albumin Conjugates, Clin Exp Allergy, 2008, 38(6): 957-967
- Woskie, S. R., Bello, D., Gore, R. J., Stowe, M. H., Eisen, E. A., Liu, Y., Sparer, J. A., Redlich, C. A., Cullen, M. R., Comparison of task-based exposure metrics

for an epidemiologic study of isocyanate inhalation exposures among autobody shop workers, *J Occup Environ Hyg.* 2008, 5(9): 588-98

Ye, Y. M., Kim, C. W., Kim, H. R., Kim, H. M., Suh, C. H., Nahm, D. H., Park, H. S., Redlich, C. A., Wisnewski, A. V., Biophysical determinants of toluene diisocyanate antigenicity associated with exposure and asthma, *J Allergy Clin Immunol* 2006, 118(4): 885-891

吉村信行、野寺博志、大河内稔、月本光一、別府穂積、新謙一、市岡正彦、吉澤靖之、松原修、環境ばく露 1 カ月後に症状が顕在化するイソシアネートによる慢性過敏性肺炎の 1 例、*日本呼吸器学会雑誌*、1998 年、36 巻 7 号 : 627-632

【タイトル】

ばく露後3ヵ月で発症し、抗原より隔離後も症状の進展を認めたイソシアネートによる過敏性肺臓炎の1例

【著者】

秋元智博、田村尚亮、内田和仁、他

【出典】

日本胸部疾患学会雑誌 (0301-1542) 30 巻 3 号 Page458-463 (1992.03)

【URL】

<http://www.journalarchive.jst.go.jp/jnlpdf.php?cdjournal=jjrs1963&cdvol=30&noissue=3&startpage=458&lang=ja&from=jnlto>

【抄録】

要旨：生来健康な 68 歳の男性が、イソシアネート (TDI、MDI) を含有する塗装剤の塗布作業に 3 カ月従事したところ、労作時呼吸困難を自覚する様になった。当初、症状は勤務により増悪し休業で軽減したが、次第に固定性となり、更に徐々に増悪した。胸部 X 線写真上にびまん性の小粒状、網状陰影を認め精査目的で当院入院となったが、入院後も呼吸困難は増悪した。経気管支肺生検で肉芽腫は認めなかったが、胞隔炎及びマッソン体を認め、血清中の抗 TDI-HSA 抗体、抗 MDI-HSA 抗体強陽性および職業歴よりイソシアネートによる過敏性肺臓炎と診断した、症状が入院後も増悪したこと、血中 sIL-2 レセプター高値などより活動性は高いと考え、プレドニソロン 60 mg より投与開始し、症状、検査所見の改善をみた。しかし臨床経過より、ステロイドの長期投与が必要であると考えられたが、その意義につき若干の考察を加えて報告した。

方法と結果：入院時検査成績は血沈充進、CRP 強陽性で示される炎症反応の充進と、LDH の上昇を認めた。動脈血ガス分析では PaO₂ の低下と A-aD_O₂ の開大を認め、呼吸機能検査上、拘束性換気障害の存在が考えられた。

胸部 X 線所見：休業 2 週間後の近医受診時の胸部 X 線写真では、両側下肺野を中心にびまん性の小粒状、網状陰影を認め、当院入院時には陰影は更に増強していた。

胸部 CT 所見は両側の全肺野で不規則な分布をしめす小粒状、網状陰影を認める。陰影は下肺野でより強く、上中肺野での分布は非常に不均等であった。

Ga シンチグラフィー所見では全肺野でびまん性の取り込み増加を認め、特に不規則な分布は認められなかった。

経気管支肺生検所見は検体は右 B3a、Boa、B8a の 3 カ所から採取した。右 B3a では、肺

胞壁を含む間質内にリンパ球を主体とした単核球細胞浸潤が目立ち、肺胞壁の肥厚を認めた。B8a から採取された検体では、膨らみの悪い末梢気腔内に器質化浸出物（マッソン体）の出現と少数のマクロファージを認めた。肉芽腫の形成は確認できなかったが、過敏性肺臓炎に矛盾しない所見と考えられた。

血清抗体価の測定はハプテン結合イソシアネート（TDI-HAS、MDI-HSA）に対する血清抗体価を酵素抗体法（ELISA）を用いて測定した。患者血清は TDI-HSA に対して 1,600 倍、HDI-HSA に対して 800 倍と高抗体価を示した。その他の過敏性肺臓炎で認められる吸入抗原に対する沈降抗体は、検索し得た範囲では陰性であった。

入院後経過は入院後検査所見はやや改善したものの、呼吸困難、咳漱等の自覚症状はむしろ増悪し、胸部 X 線所見の改善も認められなかった。更に、血清 soluble IL2 レセプター値も高値を示したため、プレドニソロン 60 mg の投与を入院 14 日後より開始した。投与開始後 1 週間で自覚症状は急速に改善し、胸部 X 線写真の陰影も消退傾向を示した。同時に各種検査所見も正常化した。その後プレドニソロンを 40 mg まで減量したところで退院した。退院時の胸部 X 線写真と CT スキャン写真では、入院時に認められた陰影は著明に改善し、下肺野にわずかに小粒状影を認めるのみとなった。退院後プレドニソロンを 5 mg ずつ漸減したが、30 mg 以下に減量すると胸部 X 線写真陰影の増強、聴診上 fine crackle の増加等の症状の増悪をみた。退院 10 ヶ月後に BAL を施行した。BALF 中リンパ球所見は著明な活動性を維持していると考えられたため現在プレドニソロン 30 mg で経過観察中である。

まとめ：本症の診断に際しては、抗原の challenge test が最も有用である。しかし、症状の著明な増悪を来すなどの危険性が高いため、必ずしも実施できないことが多い。血清抗体価測定、リンパ球刺激試験、皮膚反応等の各種補助診断は特異性や感受性の低さを指摘するものもあり、イソシアネートとの因果関係の証明が困難であるのも事実である。従って、確定診断には組織所見、臨床経過を含めた総合的な検討が必要となる。最近では、難揮発性で肺障害の少ないイソシアネートが次第に使用される傾向にあるが、産業界でのイソシアネートの使用頻度は高く、今後も本症の発生は増加することが推測される。そのため、職業歴の十分な把握と本症を念頭においた鑑別診断を行うことが重要と考える。

【タイトル】

間接吸入によるイソシアネート過敏性肺臓炎の1例

【著者】

阿部信二、安藤真弘、金子泰之、他

【出典】

日本胸部臨床 (0385-3667) 56 巻 12 号 Page1034-1039 (1997.12)

【URL】

<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200902111810322525>

【抄録】

要旨：症例は69歳、男性。職場において呼吸困難、乾性咳嗽認め当科受診。胸部X線上、両側びまん性陰影、血液ガス分析で低酸素血症を認めた。BAL検査ではリンパ球増加、CD4/8比の顕著な低下を認めた。TBTLでは胞隔へのリンパ球浸潤とmasson体を認めたが肉芽腫は認めなかった。長期にわたるイソシアネートの間接吸入歴を有しており、また血清およびBALFの抗イソシアネート特異抗体が陽性であることから過敏性肺臓炎と診断し、ステロイド投与を行った。

方法と結果：入院時検査所見：CRP、LDHの上昇を認めた。リウマチ因子、抗核抗体、補体、寒冷凝集素値正常、マイコプラズマ抗体陰性。動脈ガス分析で、PaO₂の低下とAa_{DO₂}の開大を認めた。呼吸機能検査では拘束性障害と肺拡散能低下がみられた。入院時X線所見は両側中下肺野を中心にびまん性網状陰影を認めた。入院時胸部HRCT所見では両側全肺野にわたるスリガラス状の肺野濃度の上昇と一部に索状、線上の強い濃度上昇陰影を認めた。Gaシンチグラフィでは肺野に明らかな取り込み像は見られなかった。気管支洗浄（BAL）液所見、気管支鏡検査（BF）では可視範囲内に異常所見は見られなかった。BAL液では著しいリンパ球の増加とCD4/CD8比の低下を認めた。BAL液の細胞診はclass II、培養は一般細菌、結核菌ともに陰性であった。

経気管支肺生検（TBLB）所見は検体を右B^saより採取した。II型肺胞上皮細胞の過形成と肺胞壁を中心としたリンパ球浸潤を認め、肺胞道から肺胞腔にかけてIntraluminal bud typeのmasson bodyを認めた。肉芽種の形成は認められなかった。

特異抗体検索は血清およびBAL中のTDI、HDI、MDI抗体を測定した。イソシアネートはKAROLの方法に準じてヒト血清アルブミンと結合させてハプテンとし、ELISA法で各IgG、IgAを測定した。血清ではHDI-IgGが疑陽性、BAL液ではHDI-IgG、TDI-IgGが陽性だった。

入院後経過は、以上の経過、検査所見からイソシアネート（TDI、HDI）による過敏性肺

臓炎と診断した。入院後、酸素投与のみで様子を見たが、胸部 X 線、血液ガス所見の改善がなく、気管支鏡検査後により、プレドニゾン 30mg の投与を開始した。ステロイド投与後は血液ガス、胸部 X 線、HRCT 所見の急速な改善を認め、同時に LDH、CRP 等も正常化した。呼吸機能検査も何度か検査を行ったが拘束性障害、拡散能低下の改善は見られなかった。また、職場に再出勤した際に症状の再発を認めていたため、環境誘発性試験は陽性とし、あえて誘発試験は施行しなかった。退院後に患者が職場に立ち入るのはリスクが高いと判断したため、会社と話し合いのうえ、円満に退職してもらい、現在外来にて経過観察中である。

結語： イソシアネートの間接吸入による過敏性肺臓炎の一例を報告した。抗原隔離のみでは改善なくステロイド投与を必要とし、顕著な改善を認めた。診断には血清および BALF の特異抗体の測定が有用であった。

【タイトル】

Skin exposure to isocyanates reasons for concern

【著者】

Bello, D., Herrick, C. A., Smith, T. J., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Cullen, M. R., Liu, Y., Redlich, C. A.

【出典】

Environ Health Perspect 2007 Mar; 115 (3) :328-335

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431479>

【抄録】

目的：イソシアネート（ジー、ポリー含む）はポリウレタン製品を生産するために世界中で使われている化学物質で、職業性喘息を引き起こす。呼吸器へのばく露は、衛生管理の改善と低揮発性イソシアネートの使用によって低下している。しかしイソシアネートによる喘息は発生し続けている。これは最低限の吸入ばく露で稀に生じるものではなく、皮膚ばく露によるものである。イソシアネート喘息の進行に対する皮膚ばく露の役割の可能性について評価する。

方法：イソシアネートのヒトや動物に対する皮膚ばく露経路、職場での皮膚ばく露、皮膚からの吸収そしてイソシアネート感作や喘息における皮膚ばく露の役割について書かれたものを検討した。Medline, U.S. Environmental Protection Agency, Occupational Safety and Health Administration, National Institute for Occupational Safety and Health, そしてGoogle のデータベースから“イソシアネート” ”喘息” ”皮膚” ”感作” や、同義の単語を用いてキーワード検索で関連した記事を集めたものと、手元にあるイソシアネートに関する出版物からデータを抽出した。

結果：イソシアネートの生産とその使用はポリウレタン産業の拡大とともに増え続けると考えられる。様々な労働環境により、イソシアネート皮膚ばく露の機会には十分にありうるが、このようなばく露は定量的に評価することが難しいため、正当に評価されずにいる。職務でのイソシアネートばく露は、個人用の防護装備を身に着けても起こるだろう。また、特定のイソシアネート製品を扱う消費者でも起こるだろう。動物実験では、イソシアネート皮膚ばく露の感作を行い、続けて吸入でもばく露したところ、喘息様の反応を示した。

いくつかの証拠がヒトのイソシアネートの皮膚ばく露に対して同様の役割をしていることを支持していた。つまり、このようなばく露が起こり、またある環境では、おそらく全身感作を誘導することによってイソシアネート喘息の進行に寄与する可能性がある。

結論：動物とヒトの研究を統合することは、ヒトのイソシアネート喘息の皮膚ばく露に対するさらなる理解と診断と予防の改善のために必要である。さらなる研究が必要であるが、仕事で触れる人や特定のイソシアネート商品を使用する消費者において、このようなばく露の再発防止とイソシアネート皮膚ばく露のリスクの可能性の重大性を説明する十分な証拠は、既に存在している。

【タイトル】

Skin Exposure to Aliphatic Polyisocyanates in the Auto Body Repair and Refinishing Industry: II. A Quantitative Assessment

【著者】

Bello, D., Redlich, C. A., Stowe, M. H., Sparer, J., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Hosgood, H. D., Liu, Y. C.

【出典】

ANN Occup Hyg 2008 Mar; 52(2): 117-124

【URL】

<http://annhyg.oxfordjournals.org/content/52/2/117.full.pdf>

【抄録】

目的：イソシアネートの呼吸器ばく露に加えて、皮膚ばく露も感作や喘息に寄与しているかもしれない。皮膚ばく露の定量的なデータは乏しく、また定量的な方法も限られている。

方法：イェール大学の自動車の塗装工・修理工に対する評価の研究の一部で開発された、ヒトのイソシアネートに対する皮膚ばく露からサンプリングし定量化する方法を用い、(NIOSH 5525 に基づく)、81 の自動車店の塗装工と技術者を脂肪族イソシアネートに対する皮膚ばく露の評価の対象とした。拭き取りサンプルは、防護されていない肌と、PPE (手袋・衣服・マスク) の下からポリプロピレングリコールの染み込んだ布を使った。ヘキサメチレンジイソシアネート (HDI)、そのポリイソシアネート [HDI 由来のポリイソシアネート (pHDI)]、イソホロンジイソシアネート (IPDI) と、そのポリイソシアネートと IPDI 由来のポリイソシアネート (pIPDI) をそれぞれ定量化し、また、トータルの遊離イソシアネート基として表した (total NCO)。

結果：保護なしの皮膚の部分のサンプルは、49 サンプルがスプレー塗装工の、13 サンプルが混合、27 サンプルが塗装関連の仕事 (例えば研磨や組み立て)、53 サンプルが塗装に関係しない仕事 of サンプルであった。43 サンプルを同様に PPE に覆われていた部分から採取した。保護なしのサンプル (顔・手・前腕) の総 NCO 濃度 (ng NCO/cm²) の幾何平均 (GM) [幾何標準偏差 (GSD)] は 1.9 (10.9) で、範囲は 0.0~64.4 であった。pHDI は、総 NCO 含有量に大きく貢献していた。レベルは多様で、最高値はクリアコーティングと塗料混合作業であった。イソシアネートの皮膚ばく露は PPE の下からもまた一般に測定され、92% が検出限界よりも上だった。レベルはとても様々で、全体の GM (GSD) は 1.0 (5.2) で、範囲は (0.0~47.0) であり、ほかの PPE 下でも似たような値だった。最高値は混合作業とスプ

レー作業において検出され、それぞれ6.9 (5.3) と1.0 (5.2) であった。統計的に有意ではなかったが、PPE 下でのレベルは、大半が PPE なしの対応のないサンプルから得られたものより低かった。スプレー作業中に高レベルでばく露した前腕部 (GM 5.9 μg NCO) を除いてばく露した皮膚に溜まったトータルのイソシアネートの GM と PPE 下での GM は一般的に 100-300 ng NCO/sample であった。

結論：イソシアネートの皮膚に対する定量的方法が開発された。この研究はこの方法を用いて、塗装中・混合中・塗装関係の作業員に共通して PPE の下から皮膚の脂肪族ポリイソシアネートに対するばく露が検出されたことを示した。

【タイトル】

Polyisocyanates in occupational environments: a critical review of exposure limits and metrics.

【著者】

Bello, D., Woskie, S. R., Streicher, R. P., Liu, Y., Stowe, M. H., Eisen, E. A., Ellenbecker, M. J., Sparer, J., Youngs, F., Cullen, M. R., Redlich, C. A.

【出典】

Am J Ind Med. 2004 Nov; 46(5):480-91.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15490474>

【抄録】

目的：多くの職場における、イソシアネート基に対するばく露において、感作と喘息を起し得る主な原因化合物であるポリイソシアネートの測定は重要である。しかし、多様な測定基準を用いているため、研究間のイソシアネートばく露データの比較とポリイソシアネートへの職業ばく露限界(OELs)を開発することが困難な状況である。

方法：イソシアネートの測定と規制における問題点の分析は、公表されている分析、毒性、規制等の文献に基づいている。

結果：この分析結果は、イソシアネート測定方法の標準化の必要性を支持し、ポリイソシアネート用の OEL 設定の枠組みを提供している。

結論：総イソシアネート基($\mu\text{g NCO}/\text{m}^3$)が研究・コントロール・通常目的のポリイソシアネートばく露発現に最も実質的で適している方法である。化学物質ごとのアプローチを簡略化し、ポリイソシアネートまでの範囲をカバーする包括的なイソシアネート OEL を開発することもまた望ましい。

【タイトル】

Asthma death afterspraying polyurethane truck bedliner

【著者】

Chester, D. A., Hanna, E. A., Pickelman, B. G., Rosenman, K. D.

【出典】

Am J Ind Med 2005 Jul; 48 (1) :78-84

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15940723>

【抄録】

目的：イソシアネートへのばく露は職業関連性喘息のもっとも一般的な原因である。2003年に40代半ばの男性が、イソシアネートでコーティングしたトラックの荷台で貨物バンの内側を塗装したおよそ1時間後に急性喘息反応で亡くなった。これがイソシアネートに起因しうるタイプの最初の死亡報告である。

方法：ミシガン州の災害の査定と制御の評価（MIFACE）プログラムは彼の死因を特定するためにこの業務関連の災害を調査した。この調査には査察・個人インタビュー・関連書類の見直しも含まれていた。

結果：彼の死に寄与する要素は次のものが含まれる：車のタイプ、工学的制御の欠如、個人用防護服のプログラム、医学的なモニタリング、作業員のトレーニングを含む企業の健康と安全に対するプログラムの不足、そして健康管理者の故人の作業関連性の呼吸器の問題に対する認識不足である。

結論：この業務関連の死亡の調査はイソシアネート製造/配合業者のエンドユーザーに対して、新しい技術に関連する適切な健康的で安全な使い方を通知する必要性があることを示している。さらに、健康管理者にはさらなる業務関連の喘息への理解と管理に対する教育と支援が必要である。

【タイトル】

Evaluation of Isocyanate Exposure during Polyurethane Foam Application and Silica Exposure during Rock Dusting at an Underground Coal Mine

【著者】

Fent, K. W., Dowell, C. H.

【出典】

Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, HETA 2009-0085-3107, 2010 Apr 1-19.

【URL】

<http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2009-0085-3107.pdf>

【抄録】

目的：アメリカ鉱山労働者組合からの要請による、ポリウレタンフォームの塗布中のMDIばく露および岩粉散布中のシリカ、アスベストばく露の関性の可能性の健康被害評価を行う。

方法：始めにMDI汚染を調べるためにポリウレタンフォームガンの表面からサンプルを採取、また、シリカとアスベストの解析のために大量の岩粉を採取した。二回目には日中の岩粉散布担当の呼吸器に入りうるシリカと粉塵を調べるために個人の呼吸ゾーンの空気を採取した。

結果：ポリウレタンフォームガンの表面からはMDIは検出されなかった。担当者はニトリル手袋を着用し、MDIから皮膚を保護していた。塗布中はエアロゾル化しない上に、低蒸気圧下では容易に蒸発もしないため、MDIの吸入ばく露については考えにくい。

大量の岩粉の中から、低レベルのシリカは見つかった。岩粉中にはアスベストは存在しなかった。呼吸ゾーン中のシリカ濃度は職業ばく露限界値よりも下だった。しかし、統計分析によると、73%の確率で岩粉散布担当の呼吸ゾーンの濃度は米国産業衛生専門家会議の限界値5%を超えることがある。

結論：吸入可能性のあるシリカの過剰ばく露の可能性があるために、N95フィルタリング面体マスクを継続して使用することを推奨する。また、同社はマスクのフィッティングテストと医療評価に組み込まれている呼吸器保護プログラムを実施すべきである。

【タイトル】

Urine 1,6-Hexamethylene Diamine (HDA) Levels Among Workers Exposed to 1,6-Hexamethylene Diisocyanate (HDI)

【著者】

Gaines, L. G. T., Fent, K. W., Flack, S. L., Thomasen, J. M., Ball, L. M., Richardson, D. B., Ding, K., Whittaker, S. G., Nylander, F. L.

【出典】

ANN Occup Hyg 2010 Jun; 54 (6) : 678-691

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530123>

【抄録】

目的：職業上 1,6-hexamethylene diisocyanate (HDI) を扱う人たちの皮膚および呼吸域の HDI ばく露量とその代謝産物である尿中の 1,6-hexamethylene diamine (HDA) の量的関係の調査。

方法：自動車修理工場に勤める HDI を含むスプレーを扱う塗装工 48 人の皮膚および呼吸域の HDI と尿中の HDA の測定を行った。測定は勤務日の 1 日を通して行われ、尿サンプルは勤務前のものを 1 つとそれ以降の勤務中のものを採取し、少なくとも 1 つは勤務前のもので 1 つは 1 日の終わりに回収したサンプルである。

呼吸域のばく露量の評価は、その人がどれだけの作業に従事したかで推定し、使っているマスクの種類で調整を行った。皮膚への評価は、以前開発したテープストリップ法を用いた。測定は隔月で、3 回実施した。

結果：HDA のレベルは 1 日を通して変化し、範囲は検出不可～65.9 ug/L で幾何平均と幾何標準偏差は 0.10 ug/L ± 6.68 であった。皮膚ばく露および吸入ばく露レベル（着用していたマスクの種類で調整）は、両方ともに線形混合モデルにおける尿中 HDA の有意な予測因子となった。皮膚とマスクで調整された吸入ばく露を一緒に独立変数で扱う場合、クレアチンが有意な共変量であった。そのため、ばく露評価モデルには、尿中の水分含有量の項目を追加すべきだと考えられる。これらの結果は、HDA は 2.9 時間の半減期ですぐ消失する相を含む二相性の排泄パターンを示している。また、尿中の HDA レベルが皮膚や肺を通じての全身の HDI ばく露に有意に関連していることも示している。尿中の HDA は HDI のばく露に対するバイオマーカーとして使えるだろうが、この産業に典型的なばく露パターンを確実に、断続的に調べるために、生物学的モニタリング手段を整えるべきだろう。

【タイトル】

Spray-painting and chronic airways obstruction

【著者】

Glindmeyer, H. W., Lefante, J. J. Jr., Rando, R. J., Freyder, L., Hnizdo, E., Jones, R. N.

【出典】

Am J Ind Med. 2004 Aug; 46(2): 104-11.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15273961>

【抄録】

目的：現在のばく露ガイドラインの防護のコンテキスト内での、HDI系塗料エアロゾルによる呼吸器の反応を調べること。

方法：4つの航空機整備場で240人のポリウレタンエナメル塗装作業員を横断的研究の対象とした。アンケートとスパイロメトリーのデータは、重量で測定した累計と、吸い込む可能性のある塗料飛沫（TPA and RPA）と、合計のイソシアネートの推定量と、吸い込む可能性のある飛沫（TIA and RIA）の推定量と関連付けた。

結果：累積ばく露平均は $\text{mg}/\text{m}^3\text{-years} \pm \text{SD}$ 単位で、TPAだと 159.0 ± 115.2 、RPAだと 19.1 ± 13.8 、TIAだと 15.8 ± 11.5 、RIAだと 1.9 ± 1.4 だった。喫煙と喘息症状を調整すると、高ばく露は呼気流量に統計学的に有意に関連していることがわかった。ばく露と相互作用がないにも関わらず、喫煙に関係した有意な減少も観測された。

結論：これらの結果は、規制外微粒子と塗料中のイソシアネート化合物が、現在の基準を満たすような一般的なレベルのスプレー塗装飛沫のイソシアネート成分の、重要な呼吸器へのばく露による影響を示している。

・【タイトル】

イソシアネートによる過敏性肺臓炎患者のパッチテスト成績

【著者】

細野久美子、黒阪理文子、山田耕次、伊藤正俊、永井一毅、磯貝裕貴子

【出典】

皮膚 (0018-1390) 31 巻 Suppl. 6 Page138-144 (1989. 06)

【URL】

http://www.agm-net.com/skinresearch_ver2/src/keka.php?id=446&PHPSESSID=

【抄録】

要旨：65歳、男性。自動車修理工場経営者。約6年前より車の塗装にポリウレタン樹脂硬化剤を使用している。塗装作業後約6時間頃から呼吸器症状出現、安静にて軽快をくり返している。皮膚に発疹は認めない。肺の内科的検査所見から過敏性肺臓炎と診断、原因検索のため塗装剤のオープンテスト、スクラッチテスト、パッチテストを施行した。ポリウレタン樹脂硬化剤のオープンテストとスクラッチテストが陽性、パッチテストは陰性であった。主成分であるジフェニルメタンジイソシアネート (MDI) の50%、25%、10%、5% 試料 (トルエン基剤) のオープンテストも陽性であった。コントロールは全例陰性で、ポリウレタン樹脂硬化剤中の MDI が原因と考えた。

方法・結果：昭和56年ごろから車の塗装に新しい硬化剤を使用するようになる。昭和61年11月、塗装作業終了後、約6時間で咳嗽、発熱、労作時呼吸困難が出現し、自宅安静にて約2週間で軽快した。しかし、翌12月および昭和62年6月にも塗装剤を直接吸入した際に同様の症状の発現をみたため、当院内科に入院した。なお、皮膚には発疹を生じなかった。入院時一般検査成績は特に異常は見られなかった。肺生検所見は肉芽腫形成は認められなかったが、肺泡隔壁の肥厚、肺泡壁へのリンパ球浸潤、肺泡内マクロファージの増加がみられた。胸部レ線像は入院時両側下肺野にびまん性微顆粒状陰影がみられたが、2週間後には消失した。これらから過敏性肺炎と診断し、その原因として使用していた塗料を強く疑い、皮膚テストによる原因の検索を試みた。

(1) 製品テスト：疑わしい塗装材は2種、硬化剤2種の計4種であった。アクリルウレタン樹脂塗料 (A) とアクリルウレタン樹脂硬化剤 (B) の組み合わせ、又はポリウレタン樹脂塗料 (C) とポリウレタン樹脂硬化剤 (D) の組み合わせで使用した際に息苦しさ、咳などの症状が出現したと訴えた。テスト方法として①オープンテスト②スクラッチテスト③試料をパッチテスト用絆創膏につけて30分密封貼布する30分クローズドパッチテ

スト、④同様に1時間クローズドパッチテスト⑤通常の48時間クローズドパッチテストを行った。判定はそれぞれ貼布30分後、1時間後、24時間後、48時間後、72時間後、1週間後および3週間後に本邦基準で行った。その結果(D)のみがオープンテストとスクラッチテストで陽性であった。30分および1時間クローズドパッチテストで除去直後、(A)(B)(C)が刺激反応を呈したが、直ちに陰性化した。48時間クローズドパッチテストはすべて陰性であった。コントロールとして(A)(B)(C)(D)について同様のテストを試みた。すなわち、(A)(B)(C)についてはオープンテスト6名、スクラッチテスト3名、48時間クローズドパッチテスト4名施行したがこれも全部陰性であった。

(2)成分テスト：製品テストの結果から、ポリウレタン樹脂硬化剤(D)が原因物質だと考えた。本製品の組成は、イソシアネート系化合物(ジフェニルメタンイソシアネート：MDI)50%、エステル系溶剤(酢酸エチルエステル)およびケトン系溶剤25%、芳香族炭化水素系溶剤(トルエン)25%である。このうちMDIは(D)にのみ含まれ、ほかの(A)(B)(C)には配合されていない。したがってこれを原因物質と考え、MDIのパッチテストを施行した。MDIをトルエンに溶解し、50%、25%、10%、5%、2.5%、1%、試料とし、オープンテストを行った。結果は24時間後50%~5%が+、72時間後には50%~10%が++、5%が+、2.5%と1%が±であった。そして、50%~10%の陽性反応は3週間も持続した。72時間後の反応は、(D)の反応と同様に、紅斑と丘疹であった。また、コントロールとしてMDIのオープンテストを5名実施したが全例陰性だった。

まとめ：皮疹を伴わないアレルギー性疾患の場合、特に薬剤による腎炎や肝炎においてパッチテスト陰性の報告やアレルギー機序に関する報告が散見されるが、まだその理由は不明である。過敏性肺臓炎の場合、その発症機序がIII型ないしIV型アレルギーであり、①経気道的に感作されたリンパ球が皮膚においても存在していた可能性、②発疹を見なかったが顔や手などの露出部に接触していると思われ、経皮的にも感作されていた可能性などが考えられる。今後このような症例において同様の検査結果が得られるかどうか検討を重ねていくことが必要であろう。

皮疹を持たない疾患に対してもアレルギーが考えられる場合にはこのようなテストを施行してみる価値があると考え、報告した。

【タイトル】

Animal models for diisocyanate asthma: answers for lingering questions.

【著者】

Johnson, V. J., Matheson, J. M., Luster, M. I.

【出典】

Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2004 Apr; 4(2):105-10.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15021062>

【抄録】

目的：ジイソシアネートは一般に最もよく報告される職業性肺疾患である、職業性喘息を引き起こす原因物質である。臨床研究では職業性喘息の発症に免疫系が関係していると考えられているが、倫理・道德上の問題がヒトにおける機構的研究の妨げになっている。このような理由から動物モデルの開発と特性評価は、職業性ジイソシアネート喘息のさらなる理解と、治療的介入のための手段の特定に有用である。このレビューでは既存の実験動物モデルの新たな展開を重点的にみていく。

最近の発見：職業性ジイソシアネート喘息の実験動物モデルは 疾患の免疫学的根拠を示した。マウスは職場で重要だと思われる二つのルート、皮膚あるいは吸入ばく露で感作できる。最近の結果では、感作したマウスはヒトの疾患を反映する気道過敏性と炎症を引き起こす。感作マウスからのリンパ球や血清の移植でナイーブマウスに臨床症状を引き起こすこともできる。遺伝子組み換え動物は職業性ジイソシアネート喘息において T ヘルパー1/2 型反応の関与だけでなく、CD4 と CD8T 細胞を含めた特異免疫の役割を同定した。最近の動物モデルでは、20 ppb と低レベルの気相のジイソシアネートの亜慢性吸入でも感作を起し得ることが示されている。

結論：実験動物を用いた最近の研究の進展は、病因における免疫系の関与のさらなる現時点での理解に役立っている。関連のあるばく露レベルでの、亜慢性吸入ばく露後の職業性ジイソシアネート喘息のマウスモデルでの証明は、より正確なリスク評価データのための機会を提供すると期待される。

【タイトル】

Prevention of IL-1 signaling attenuates airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of toluene diisocyanate-induced asthma

【著者】

Johnson, V. J., Yucesoy, B., Luster, M. I.

【出典】

J Allergy Clin Immunol 2005 Oct; 116(4): 851-858

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210060>

【抄録】

目的：IL-1 は高分子量の蛋白質によって引き起こされる喘息において重要な役を果たす多機能サイトカインである。免疫染色法によりトルエンジイソシアネート誘発性喘息患者の粘膜下組織において IL-1 の増加が認められ、これはこのサイトカインが低分子量の化学物質に関係する喘息にも重要かもしれないことを示している。そこで、TDI 誘発性喘息のマウスモデルを用いて気道の反応性、炎症における IL-1 シグナル伝達の役割を決定することを試みた。

方法：C57BL/6 マウスを、蒸気吸入により TDI にばく露させた（20 ppb で1日4時間・週5日・6週間）。その2週間後に20 ppb の TDI 蒸気を1時間吸入させて、抗原投与を行った。

結果：感作-抗原投与したマウスでは気道過敏性（AHR）の増加、TDI 特異的な IgG₁ レベルの増加、気道上皮の肥厚、浸潤性のリンパ球と好酸球からなる炎症、そして肺における IL-4・細胞間接着分子1・血管細胞接着分子1 の mRNA 発現の上昇がみられた。IL-1 の1型受容体を欠失させることによって、または IL-1 α と IL-1 β 両方の中和抗体を投与することによって IL-1 シグナリングを阻止すると、TDI 誘発性の喘息の進行が進まなくなった。抗 IL-1 β 抗体を投与されたマウスでは AHR と TDI 特異的な IgG₁ レベルの部分的な低下がみられたのに対して、抗 IL-1 α 抗体の方では、両方の数値に影響はなかった。IL-1 α または IL-1 β に対する抗体単体で、気道の炎症と接着分子および IL-4 の発現はブロックされた。

結論：これらの結果は TDI 誘発性職業性喘息において IL-1 α と IL-1 β が固有の、また重複した役割を持っていて、IL-1 による情報伝達が AHR と気道の炎症に対して重要であることを示している。

【タイトル】

Inhalation of Toluene Diisocyanate Vapor Induces Allergic Rhinitis in Mice

【著者】

Johnson, V. J., Yucesoy, B., Reynolds, J. S., Fluharty, K., Wang, W., Richardson, D., Luster, M. I.

【出典】

J Immunol 2007 Aug; 179(3): 1864-1871

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17641053>

【抄録】

目的: ジイソシアネートは職業性喘息を引き起こす原因であり、喘息を患う患者において、職業性の鼻炎を併発し、喘息に先立つ症状であるという疫学的根拠がある。この研究の目的は、マウスの系でトルエンジイソシアネート (TDI) 誘発性の鼻炎を発症させ、その特徴を明らかにすることである。

方法: 雌の C57BL/6 マウスに職場における濃度の TDI 蒸気を 1 日 4 時間、12 日間吸入させ、2 週間開けて、あるいはそれなしに TDI 抗原投与を行った。

結果: 平日に 12 日間連続で 50 ppb (10 億分の 1) 量の TDI 蒸気でばく露されたマウスは血清中の IgE および TDI 特異的な IgG 濃度が上昇した。呼吸数は減るとともに、吸気時は長くなった。TDI ばく露は鼻粘膜において IFN- γ の mRNA 発現と IL-4・IL-5・IL-13 が上昇した。これは、Th1/Th2 の免疫反応の混合を示している。炎症性サイトカインや接着分子の mRNA もまた発現が上昇していた。これらのサイトカインの変化は鼻粘膜への炎症性細胞、主に好酸球の著しい流入と一致していた。ばく露後の 2 週間を無くした結果、抗体の産生、サイトカインの mRNA 発現、細胞性炎症が低下した。続けて 50 ppb の TDI で抗原投与した結果、抗体産生、サイトカイン遺伝子の発現がしっかりと上昇し、同様に好酸球性炎症も増加した。肺には変化を及ぼさなかった。

結論: このモデルは、ヒトの病気でよく見られる症状である、免疫介在性のアレルギー性鼻炎が TDI 吸入によって引き起こされることを示している。今後はこのモデルを用いて病気の機序を同定し、TDI 誘発性の鼻炎と喘息の時間的・量的関係性を調べていく予定である。

【タイトル】

Immune mediators in a murine model for occupational asthma: studies with toluene diisocyanate

【著者】

Matheson, J. M., Johnson, V. J., Luster, M. I.

【出典】

Toxicol Sci. 2005 Mar;84(1): 99-109. Epub 2004 Dec 8.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590890>

【抄録】

目的：イソシアネート誘発性の喘息は職業性喘息の中で最も一般的なタイプであり、原因を突きとめ、制御するのが困難であった。その原因の一つとしては、疾病とばく露の決定因子に關与する生物学的なメカニズムが完全には同定されていなかったことがあげられる。この問題に対処するために最近、職場潜在的なばく露と一貫性のある吸入ばく露を用いたトルエンジイソシアネート（TDI）喘息のマウスモデルを確立した。

方法：TDIの誘発する喘息はアレルギー喘息のようにTh2反応であるという仮説を実証するためにCD4またはCD8細胞、Th1・Th2特異的サイトカイン欠損マウスでTDI喘息の有無を調べた。アレルギー性喘息の進行は、肺の好酸球の存在・杯状細胞の異形成・上皮細胞の変化・気道の反応亢進性（AHR）とTh1、Th2サイトカインの発現と血清中のIgEレベル、TDI特異的IgG抗体のモニタリングによって評価した。

結果：CD8もしくはCD4ノックアウト（KO）マウスではAHR・サイトカイン発現・血清抗体レベル・気道炎症の減少がみられ、CD4 KOマウスでは、多くの評価項目でさらに弱まっていたことが、有意に示された。IFN γ の除去は感作/抗原投与コントロールと比較してTDIアレルギーマウスのAHR縮小は増加したものの、血清抗体レベル・サイトカインの発現・気道病理組織学的には効果はわずかな程度だった。IL-4とIL-13の一方を欠損させてもわずかな効果しかなかったが、IL-4/IL-13を両方欠損させると喘息関連の病変はほとんど回避することができた。

結論：これらの結果を踏まえると、高分子量の物質で引き起こされるTDI喘息は免疫介在性喘息のように、初めにCD4⁺のT細胞によって始まり、Th2サイトカインの発現に依存して

いる。しかしタンパク質誘導性喘息モデルのように、AHR やサイトカイン産生のような特定の病態は、CD8⁺の T 細胞や TH-1 由来のサイトカインの影響を受けている。

【タイトル】

Exposure and immunological determinants in a murine model for toluene diisocyanate (TDI) asthma.

【著者】

Matheson, J. M., Johnson, V. J., Vallyathan, V., Luster, M. I.

【出典】

Toxicol Sci. 2005 Mar;84(1): 88-98. Epub 2004 Dec 8.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15590891>

【抄録】

目的：イソシアネート誘発性の喘息は職業性喘息の中で最も一般的なタイプであり、原因を突き止め制御するのが困難であった。その原因の一つとしては、疾病とばく露の決定因子に関与する生物学的な機構が完全には同定されていなかったためである。この疾病をさらに研究していくうえで、適切なイソシアネート喘息動物モデルは理解の助けになる。以前の研究ではマウスで、イソシアネートの皮膚ばく露は全身感作を起し、続けて気道抗原投与すると好酸球性の気道炎症を引き起こすことが示された。気相のトルエンジイソシアネート (TDI) の吸入がマウスにおいて免疫反応を引き起こし、続けて抗原投与するとヒトの喘息で見られる免疫システムの変化や病態を示すだろうと仮説を立てた。ばく露の影響と同様に免疫（アレルギー）もしくは非免疫システムの関わりを決定するために TDI 喘息マウスモデルは少量で亜慢性的の、もしくは多量で急性の TDI 吸入ばく露によって確立し、特徴付けた。

方法：C57BL/6 J マウス TDI を亜慢性的に 6 週間 (20 ppb・4h/day・5days/week) もしくは急性的に 500 ppb を 2 時間で吸入させばく露させた。両グループとも 14 日後に 20 ppb の TDI を 1 時間吸入させることによって抗原投与を行った。

結果：亜慢性ばく露の方のマウスでは、好酸球・杯細胞化生・上皮細胞の変性・気道過敏性 (AHR)・肺での T_H1/T_H2 サイトカイン発現、血清中の IgE 上昇、TDI 特異的な IgG 抗体の上昇、気道の炎症が増加し、また、TDI ばく露したマウスのリンパ球もしくは血清によってナイーブマウスにこれらの病態を移すことができたため、アレルギー反応であるということを示すことができた。対照的に、急性的に TDI ばく露した方は AHR・特異的 IgG 抗体そして肺で喘息同様の病態を示したが、血清 IgE・肺の好酸球増加・もしくは T_H サイトカインの

発現の増加は認められなかった。

結論：これらの結果は、TDI 喘息マウスモデルは職業性喘息の作業員にみられるものと矛盾せず、また、肺の病態は TDI ばく露の仕方に依存して変化する可能性があることを示している。

【タイトル】

Importance of inflammatory and immune components in a mouse model of airway reactivity to toluene diisocyanate (TDI)

【著者】

Matheson, J. M., Lange, R. W., Lemus, R., Karol, M. H., Luster, M. I.

【出典】

Clin Exp Allergy. 2001 Jul;31 (7) :1067-76.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11467998>

【抄録】

目的：900万人近い人が職場で喘息に関係する物質に曝されていて、イソシアネートは職業性喘息を引き起こす物質として広く知られている。それにもかかわらず、イソシアネート誘発性喘息に重要な免疫メカニズムは明らかになっていない。疾患に関与しているであろう炎症や免疫成分を調べるためにトルエンジイソシアネート (TDI) 喘息マウスモデルを用いて説明する。

方法：C57BL/6J マウスと胸腺欠損マウスのグループ (n = 6) に皮下注射で感作 (1日目に 20 μ l、4, 11日目に 5 μ l) し、7日後に吸入によってチャレンジ (100 ppb, 20, 22, 24日目) を行った。最後のチャレンジから24時間で気管と肺の組織学的変化だけでなく Th1、Th2、炎症誘発サイトカインの発現を調べた。また、メタコリンチャレンジによる気道の反応性と IgE、IgG 抗体の特異性と総量を調べた。

結果：TDI 感作は野生型マウスにおいて、メタコリンチャレンジに対する反応性だけでなく、有意な気管や鼻の炎症反応が増加したが、胸腺欠損マウスや、C57BL/6J マウスの肺では見られなかった。気道の炎症反応は炎症細胞の流入、杯細胞化生、上皮損傷によって特徴づけられた。気道の組織学的変化は IL-4、腫瘍壊死因子 α 、リンホトキシン β 、リンホタクチン、ランテスの mRNA 発現増加、そして TDI 特異的な IgG 抗体と IgE レベルの上昇を伴っていた。IgE 特異的抗体はこのばく露量では検出されなかったが、TDI 濃度が増加した時は産生された。

結論：この研究により、ヒトで起こる TDI 誘発性の喘息と同様の炎症と免疫メディエータを生じる職業性喘息に固有なマウスモデルを提供することができた。

【タイトル】

イソシアネートによる過敏性肺臓炎, 気管支喘息の1例

【著者】

松島秀和、高柳昇、徳永大道、前野有理、佐藤長人、倉島一喜、生方幹夫、柳沢勉、杉田裕、河端美則、金沢実

【出典】

日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 41 巻 10 号 Page760-765 (2003.10)

【URL】

http://www.meteo-intergate.com/library/journal/jamas_pdf.php/_ci6respi_2003_0041_10_014_0760-0765.pdf?GoodsID=%2Fci6respi%2F2003%2F004110%2F014%2F0760-0765&UserID=202.242.187.155

【抄録】

要旨：症例は 29 歳の男性。MDI を含有する接着剤の塗装業開始 1 カ月後より咳、喘鳴、夜間の発熱、呼吸困難が出現、持続したため当センターに入院。低酸素血症を呈し、胸部 HRCT にて両側びまん性に小葉中心性の ground-glass attenuation を認めた。肺機能検査では拘束性換気機能障害を認め、B 一刺激薬による可逆性試験も陽性であった、入院後無治療にて自覚症状、胸部 HRCT 所見、心機能の改善を認めた。自宅への帰宅試験は陰性で、職場での環境誘発試験にて発熱、低酸素血症、ピークフローの低下を認め、TDI、MDI に対する末梢血、BALF の特異抗体、MDI に対する末梢血の LST が陽性であることより、イソシアネートによる過敏性肺臓炎と診断した。入院時の肺機能検査にて気道の可逆性が陽性であったこと、ピークフローの日内変動があること、環境誘発試験にてピークフローの低下を認めたことより、本例は気管支喘息を併発したと考えた。イソシアネートの呼吸器障害として気管支喘息、過敏性肺臓炎はよく知られているが、過敏性肺臓炎と気管支喘息の合併例はまれである。

方法と結果：

入院時検査所見：白血球数は 13,600 / μ l と増加していた。好酸球数、IgE 値は正常範囲であった。貧血はなく、肝機能、腎機能も正常であった。血沈は 10mm (1hr) と正常であったが、CRP は 12.4 mg/dl と上昇し、蛋白分画にて α 1、 α 2、B-globuline 分画の上昇と併せて急性炎症所見と考えた。KL-6 は 1,328 U/ml と上昇していた。動脈血ガス分析は室内気吸入下にて PaO₂、67 Torr、PaCO₂、42 Torr と低酸素血症を認めた。肺機能検査では VC 1.6 IL、%VC37%、FEV₁1.33 L、FEV_{1.0}%83%と拘束性換気機能障害を認めた。DLCO は VC が少な

く測定できなかった。β-刺激薬による気道可逆性試験では FEV₁ が 400 ml (29%) 増加し、陽性と判定した。入院第 1 病日に施行した気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: 以下 BALF) は細胞数の増加、リンパ球比率の上昇、CD4/CD8 比の低下を認めた。

画像所見: 入院時胸部 X 線では両側びまん性にすりガラス陰影を認めた。胸部 HRCT では両側びまん性に小葉中心性の ground-glass attenuation を認めた。

組織学的所見: 経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: 以下 TBLB) を右 B2b、B3a、B6b の 3 カ所で行った。肺胞壁にリンパ球を主体とした炎症細胞の浸潤を認め、cellular alveolitis の像であった。マッソン体や類上皮細胞性肉芽腫は見られなかった。なお、気管支粘膜生検は行っていない。

入院後経過: 入院後無治療にて経過観察したところ、自覚症状、白血球数、CRP 値、PaO₂ 値、胸部 HRCT 所見、肺機能検査での VC、FEV₁ の改善を認めた。BALF、TBLB 所見は過敏性肺臓炎に矛盾しない所見であった。なお、第 14 病日よりピークフローの測定を始めたが、第 14 病日の時点で日内変動率は 11% であった。塗装業従事後の症状出現であり、接着剤の成分として MDI が含まれていることから、イソシアネートによる過敏性肺臓炎を強く疑った。12 月の発症であり、自宅への帰宅試験も陰性であったため、夏型過敏性肺臓炎は否定的と考えた。確定診断目的に第 18 病日、職場へ環境誘発試験を施行した。仕事場へ 1 時間の環境ばく露したところ、ばく露 1.5 時間後より発熱 (39°C)、喘鳴、呼吸困難が出現した。胸部 HRCT は明らかな変化は認めなかったが、動脈血ガス分析にて PaO₂ 58 Torr と低酸素血症が出現し、CRP 値も 3.0 mg/dl と上昇した。肺機能検査は呼吸困難が強く施行できなかったが、ピークフローは著明に低下し、日内変動率は 35% になった。以上より環境誘発試験陽性と判定した。イソシアネートによる免疫学的検索を行ったところ、MDI、toluene diisocyanate (以下 TDI) に対する特異抗体が血清、BALF とも陽性で、MDI に対する末梢血のリンパ球刺激試験 (lymphocyte stimulation test: 以下 LST) が陽性を示した。以上よりイソシアネートによる過敏性肺臓炎と診断した。また、入院時の肺機能検査にて可逆性試験陽性であり、ピークフローの日内変動もあり、環境誘発試験にてピークフローの低下を認めたことより、イソシアネートによる気管支喘息も合併したと判断した。

退院後は職場の配置転換を行い、自覚症状はなく、胸部 HRCT 上過敏性肺臓炎による陰影は消失した。しかし、ピークフロー値の日内変動が残存していたため、Budesonide 0.8 mg/日、salmeterol xinafoate 100 pg/日の吸入にて経過観察中であるが、現在ピークフローの日内変動は消失し、気道可逆性検査も陰性になっている。なお、入院時に血清 KL-6 値が上昇していたが、退院後も明らかな変化を認めていない。

まとめ: 本例において、末梢血の LST は原因物質である MDI のみに陽性を示した。本疾患の原因物質の検索には、LST を施行することが有用であると考えた。また、Yoshizawa らは、イソシアネート過敏性肺臓炎において末梢血 LST が陰性であっても BALF の LST が陽性であることを報告している。末梢血に加えて BA:LF の LST を施行することが本疾患の診断を高

める可能性があると思われた。最後に、本例は入院時の血清 KL-6 が 1,328 U/ml と高値を示した。KL-6 は H 型肺胞上皮、細気管支上皮、気管支腺細胞に発現しているムチン様糖蛋白で、活動性の間質性肺炎症例の血清で高値を示すとされている。また、間質性肺炎の中でも特発性間質性肺炎、過敏性肺臓炎、膠原病肺で高値例が多いとされている。イソシアネート過敏性肺臓炎において KL-6 が著しく高値を示し、治療にて低下したとの報告はあるが、まとまった報告はない。本例は入院時の KL-6 値が高値であったが、治療後も高値が持続していた。イソシアネートによる過敏性肺臓炎における KL-6 の高値例がどのような特徴があるのか、また KL-6 値の変化が治療効果、予後とどう関与するのか今後の症例の集積が望まれる。

2-4-79

【タイトル】

Manager of after-market truck bed liner store dies of asthmatic attack after spraying van with isocyanate-based truck bed Liner

【著者】

Anonymous

【出典】

NIOSH 2003 Nov: 1-16

【URL】

<http://www.michiganasthma.org/03MI018%20INVESTIGATION%20REPORT.pdf>

【抄録】

2003年2月20日、45歳の男性店長はトラックのイソシアネートベースのベッドライナー上と荷台バンの側面にスプレーした後に死亡した。この被害者は空気を提供する1/2のマスクレスピレーターとつなぎ服を着ていた。バンの内側のスプレーは完了していた。この被害者はスプレーライナー用のミキサーの電源を落とし、ショップエリアの為に空気を循環させる小型扇風機が置いてある方の開いているドアに向かって歩いた。彼は呼吸器からのエアラインを切断し、建物の外を回って店の前まで歩き進めた。彼の仕事の準備を手伝った同僚は地下のアパートで待っていた。同僚が店の受付である上の階に来たとき、店の外で被害者が呼吸困難で跪いているのを見た。同僚は被害者を近くの緊急医療施設に連れて行った。被害者はその緊急医療施設にいる間に意識を失い、呼吸を停止した。CPRを投与しながら緊急応答が呼び出された。救急車が被害者を病院の緊急治療室に運び込んだが、そこで死亡宣告がなされた。

概要：この業務関連の死亡では様々な要因が役割を果たしていた可能性がある。この作業が、この会社の初めての貨物バン内側のベッドライナー製品の業務であった。バンの内側を局所的に蒸気/エアロゾルでスプレーすることで、オープンなショップエリアに比べて被害者のイソシアネートの潜在ばく露量が増加したのかもしれない。バンは一般のショップエリアに置かれ、十分な換気が無い状態でスプレーされた。被害者が提供され、身に付けていた呼吸保護も不十分だった可能性がある。40フィート用に設計されている空気ポンプが80フィートで使用されていた。従業員は事前にレスピレーターの着用と使用限界について訓練していなかった。従業員が事件の日にレスピレーターのシールチェックを行ったかは不明である。従業員は彼が医学的にレスピレーターを着用し作業を行えたかどうか判断

できる医学的評価を持っていなかった。ベッドライナーの材料の成分であるイソシアネートの健康危険性への雇用主の知識が不足していたので、雇用主はハザードコミュニケーションプログラムを実施せず、従業員へイソシアネートの健康への危険性についてトレーニングを施していなかった。従業員がイソシアネートの感作特性について知識があったかどうかはわからない。被害者は雇用主に彼の、おそらく彼も気づいていなかったであろうベッドライナー業務をこなした結果、イソシアネート成分にばく露された後に再発する呼吸の問題の前歴を警告していなかった。

死因：監察医が診断したように、死因は急性呼吸不全であった。監察医の意見としては、「化学物質の吸引による急性喘息反応で死亡した」とのことだった。毒物検査の結果、血中に含まれていたブソイドエフェドリン、ジフェンヒドラミン、アセトアミノフェンとカフェインは彼の死に寄与しなさそうなものだった。毒物検査の結果は、エタノールその他スクリーニング薬に対し陰性だった。

【タイトル】

イソシアネート (TDI) による過敏性肺臓炎の 1 例

【著者】

野沢悟、佐藤高久、篠川真由美、他

【出典】

日本胸部疾患学会雑誌 Vol.27、No.11 (1989) pp.1335-1341

【URL】

http://www.journalarchive.jst.go.jp/japanese/jnlabstract_ja.php?cdjournal=jjrs1963&cdvol=27&noissue=11&startpage=1335

【抄録】

要旨：29 年間塗装業に従事していた 46 歳男性が、夜間呼吸困難、乾性咳嗽を主訴に入院した。胸部 X 線上、両肺にびまん性粒状影を認め、呼吸機能検査で、拘束性障害と拡散障害を示した。職業と経過から、イソシアネートによる過敏性肺臓炎を疑った。免疫学的検査で、皮内テストは TDI-HAS、MDI-HSA で弱陽性、沈降抗体は TDI-HSA で陽性、末梢血及び気管支肺胞洗浄液リンパ球刺激試験は陰性であった。環境誘発試験は陽性を呈し、TBLB で胞隔炎と Masson 体を認めたが、肉芽腫は認められなかった。以上の結果より TDI による過敏性肺臓炎と診断した。イソシアネート-HSA は化学的に不安定なため、免疫学的検索を困難にしている可能性があると考えられたが、本症例では、皮内テストと沈降抗体の結果から、III 型アレルギーの関与が示唆された。イソシアネートの場合、有機塵埃などの場合に比べて、肉芽腫の陽性率が低く、免疫学的反応や組織変化は、それらとは異なると考えられた。

方法と結果：入院時検査所見は尿検査、末梢血検査は異常なく、血清生化学検査では、GOT と LDH の上昇がみられた。血清学検査では、免疫グロブリンや補体は正常、リウマチ因子と抗核抗体は陰性であった。血液ガス分析では、軽度の低酸素血症を認め、呼吸機能検査では、%VC:77.7%、%DLco:43.1%で、拘束性障害と拡散障害がみられた。入院時胸部 X 線写真では両側下肺野にびまん性粒状影が認められた。患者の職業や発症状況などより考え、イソシアネートによる過敏性肺臓炎を疑って、以下の検査を行った。

免疫学的検査：抗原作成は、Tse らの方法に準じて行い、MDI、TDI、HDI とヒト血清アルブミン (以下 HSA) をそれぞれ 20 分、1 時間、3 時間で反応させた。結合の成立は、吸光度曲線にて確認し、MDI-HSA は 3 時間、TDI-HSA は 20 分で最も高い結合を示した。この抗原を用いた皮内テストでは、MDI-HSA と TDI-HSA で、12～24 時間後に弱陽性反応を示した。

Ouchterlony 法による沈降反応では、患者血清と TDI-HSA との間に沈降線がみられた。Hollister 社製の抗原を用いた他の沈降抗体は、すべて陰性であった。なお、末梢血および気管支肺胞洗浄液リンパ球刺激試験は陰性であった。

環境誘発試験：患者に工場へ出向してもらい、30 分間塗装作業をさせ、その経過を観察した。初日は反応に乏しかったため、翌日にも同様の環境ばく露を実施した。ばく露 4 時間後から呼吸困難発熱が出現し、fine crackle の増強、好中球主体とした白血球増多、LDH の上昇、低酸素血症を認めた。32 時間後には、胸部陰影の増悪を認めたため、Methylprednisolone500 mg を点滴静注して、自覚症状の改善を得た。ばく露 32 時間後の胸部 X 線写真では、全肺にびまん性小粒状影がみられ、ばく露 3 日後の CT 像では、びまん性の肺野濃度の上昇と正常域に境されて結節影がみられた。

気管支肺胞洗浄液 (BALF) 所見 (ばく露 5 日後施行)：総細胞数の増加、リンパ球比率の増加、OKT4/OKT8 の低下を認めた。

経気管支肺生検 (TBLB) 所見 (ばく露 8 日後施行)：びまん性に肺胞壁の浮腫性肥厚と細胞浸潤がみられ、一部に Masson 体が認められたが、肉芽腫は認められなかった。

患者の勤めていた工場に問合わせたところ、重量比 10~16.7%の TDI、MDI、HDI を使用していることが判明し、臨床経過、BAL、免疫学的小および組織学的検査の結果から、TDI による過敏性肺臓炎と診断した。

まとめ：塗装業者に発症した過敏性肺臓炎の 1 例を報告した。臨床経過、免疫学的検査、および環境誘発試験などから、TDI がその発症に起因していると考えられた。

【タイトル】

Subclinical immunologic and physiologic responses in hexamethylene diisocyanate-exposed auto body shop workers.

【著者】

Redlich, C. A., Stowe, M. H., Wisnewski, A. V., Eisen, E. A., Karol, M. H., Lemus, R., Holm, C. T., Chung, J. S., Sparer, J., Liu, Y., Woskie, S. R., Appiah, P. J., Gore, R., Cullen, M. R.

【出典】

Am J Ind Med. 2001 Jun; 39(6): 587-97.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11385643>

【抄録】

目的：ジイソシアネートは強力な増感物質であり、現在では工業国において職業性喘息を引き起こす原因として最も一般に知られている。しかし、ジイソシアネート喘息は診断が難しく、ばく露因子はあまり明らかになっていない。最も一般的にヘキサメチレンジイソシアネート（HDI）にばく露される環境の一つである自動車屋は、規模が小さいこととばく露が一時的なものであることにより、とりわけ研究が難しい。このような作業員の調査研究は限られている。

我々は横断的疫学研究から研究を始めた。イェール大学による車体修理・塗装の調査（SPRAY）によって、車体屋の労働者におけるジイソシアネートのばく露による影響を示した。

方法：75人のアンケートと生理学的・免疫学的データとばく露データをこの研究で用いた。メタコリンで抗原投与を行い、臨床的に明らかにジイソシアネート喘息でない場合はスパイロメトリーによって最大流量と症状で判断した。

結果：HDI 特異的なリンパ球急増が 30%の、HDI 特異的 IgG が 34%の HDI ばく露した労働者にみられたが、これらの間には相関はなかった。HDI 特異的 IgE が 2人の労働者にみられた。HDI 特異的リンパ球急増は、メタコリンへの反応性を高めるため、胸部絞扼感と息切れの症状が、最もひどくばく露している労働者である塗装担当に最も一般的にみられた。さらに長い期間でこの群を追えば、これらの HDI 特異的な免疫的反応、生理学的変化、症状の有意性をはっきりさせることができると考えられる。

結論：これらの発見は、健康な、HDI にばく露された労働者の大部分で、HDI 特異的免疫反応の存在を示している。

【タイトル】

Isocyanate Exposures in Autobody Shop Work: The SPRAY Study

【著者】

Sparer, J., Stowe, M. H., Bello, D., Liu, Y., Gore, R. J., Youngs, F., Cullen, M. R., Redlich, C. A., Woskie, S. R.

【出典】

J Occup Environ Hyg. 2004 Sep; 1(9): 570-81.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15559329>

【抄録】

目的：イソシアネートは、呼吸器感作と喘息の原因として知られ、自動車の地直しに広く使われており、そこでは吸入と皮膚接触両方における脂肪族ポリイソシアネートに対するばく露が起きている。自動車産業におけるイソシアネートばく露の特徴づけを行ったコネチカット州の37の自動車店の労働者の疫学研究の一部である。この記事では職場・業務・管理について述べ、イソシアネートばく露の頻度・持続期間・強度について概説する。

方法：37店舗266人の従業員の同意を得て、最初の3店舗をサンプリング法の検証に使用したが、2店舗からはスプレースAMPLEを得ることができなかった。32店舗は空気分析のSAMPLEを採取し、35店舗233人の4日間分の時間の割り当てを日誌に書いてもらった。

結果：マスクの外側の空気の濃度中央値はプライマが $66.5 \mu\text{g NCO}/\text{m}^3$ で、シーラーが $134.4 \mu\text{g NCO}/\text{m}^3$ 、クリアコートが $358.5 \mu\text{g NCO}/\text{m}^3$ だった。いずれも国立労働安全衛生研究所 (NIOSH) のモノマーに対する推奨ばく露限界を超えていないものの、プライマの48%、シーラーの48%、そしてクリアコートの92%のSAMPLEがイソシアネートに対するイギリス政府の健康と安全に関するガイドラインの値を超えていた。半数以上の店でイソシアネート非含有のプライマとシーラーが用いられているが、非イソシアネートのクリアコートは稀である。スプレースAMPLEで採取された個別SAMPLEの82%が、ダウンドラフトスプレースAMPLEの81%が、セミダウンドラフトスAMPLEの74%が、そしてクロスダウンドラフトスAMPLEの92%が、UKのガイドラインを超えていた。わずか8%の店がスプレースAMPLEはスプレースAMPLEだけで行うと報告した。塗装者はいくつかのタイプのマスクを身に着けていた。30%の店では送気マスクで、残りはN95パッドをつけた有機蒸気カートリッジの半顔マスクに頼っていた。いくつかのタイプの手袋がすべての店で提供されていたが、たいていはイソシ

アネート防護に推奨されないラテックス製だった。

結論：自動車店内で材料・管理・作業を改善したとしても、まだイソシアネートばく露の
機会は相当あるだろう。

【タイトル】

3種のイソシアネートに対する特異的IgG抗体の検出された過敏性肺臓炎の1例

【著者】

鈴木直仁、松崎剛、荒井康夫、他

【出典】

日本胸部疾患学会雑誌 (0301-1542) 30 巻 3 号 Page478-484 (1992.03)

【URL】

http://www.journalarchive.jst.go.jp/japanese/jnlababstract_ja.php?cdjournal=jjrs1963&cdvol=30&noissue=3&startpage=478

【抄録】

要旨：自動車塗装作業後 5～6 時間して生じる発熱・咳嗽・呼吸困難を主訴に、64 歳男性が入院した。胸部 X 線上両肺野に間質性陰影が認められ、呼吸機能検査で拡散障害、血液ガスでは低酸素血症と肺泡気動脈酸素分圧較差の開大が見られた。気管支肺泡洗浄液中のリンパ球は著増し、CD4/CD8 比は著減。経気管支肺生検で胞隔炎と Massom 体を認めた。ウレタン塗料中のイソシアネートによる過敏性肺臓炎を疑い、3 種のイソシアネート (TDI、MDI、HDI) と人血清アルブミン (HSA) との結合物による検索で、皮膚試験が TDI、MDI に対し陽性；末梢血リンパ球刺激試験は TDI で偽陽性；沈降抗体反応はすべて陰性であった。ELISA 法により TDI、MDI、HDI すべてに対する特異的 IgG 抗体が検出された。TDI-HSA による吸入誘発試験は陰性であったが、環境誘発は陽性。以上により、イソシアネートによる過敏性肺臓炎と診断した。病態としては III 型及び IV 型アレルギーの関与が示唆されたが、イソシアネート化合物は抗原としての安定性に問題があり、このことが免疫学的検索の結果を修飾している可能性も考えられた。

方法と結果：検査成績 (Table1, 2)：血算異常なし。生化学検査では膠質反応及び LDH の軽度上昇の他、高脂血症が見られた。血清学検査では、CRP 弱陽性、IgG、IgA、IgE の上昇を認めた。リウマチ因子は弱陽性、抗核抗体、補体、免疫複合体、寒冷凝集素、マイコプラズマ抗体は正常であった。

呼吸機能検査では%DLCO：79%と軽度の拡散障害が見られた。また、IVC：3,400 ml、%VC：102%とデータ上拘束障害は認められなかったが、患者自身は、十分に息が吸い込めないと訴えた。血液ガス分析では低酸素血症が認められ、肺泡気動脈血分圧較差 (A-aDO₂) は 37.5 mmHg と開大していた。

入院時胸部 X 線撮影では両側中下肺野に刷硝子様間質性陰影が見られ、側面では特に下

肺野背側に強い変化を認めた。胸部 CT でも単純写真で見られた部位に一致して間質性変化が認められた。気管支鏡検査では可視範囲に特に病変を認めなかったが、気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中に総細胞数の増加、著しいリンパ球比率の増加と軽度の好酸球増加及び CD4/CD8 比の著減を認めた。BAL 液の細胞診は Class2、培養は一般細菌・結核菌とも陰性であった。右中・下葉からの経気管支肺胞生検 (TBLB) では細胞壁のびまん性浮腫性肥厚と Masson 体を多数認めた。炎症細胞の浸潤はごく軽度であったが、一部に好酸球の浸潤を認めた。Hyaline membrane の析出、サルコイド様肉芽腫の形成は認められなかった。

免疫学的検索：3種のイソシアネート (TDI、MDI、HDI) とヒト血清アルブミン (HSA) の複合物を作成し以下の検索を行った。

i) 皮膚反応：3種の isocyanate-HSA 及び HSA (いずれも濃度 1.0 mg/ml)、生理食塩水の各々 0.1 ml を皮内投与した。TDI、MDI に対して 3 時間後から反応が現われ、6、24 時間後に陽性、48 時間後に発赤はやや縮小し弱陽性となった。

ii) 末梢血リンパ球刺激テスト：TDI に対して stimulation index (SI) 1.50 で皮膚反応の結果と合わせて有意と考えられた。

iii) 沈降抗体反応：3種の isocyanate-HSA、HSA 及び 16 種の過敏性肺臓炎関連抗原のすべてに対して沈降線は形成されなかった。

iv) 特異抗体検索：基本的に阿南らの方法に準じて enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) により、3種の isocyanate-HSA 及び HSA に対する特異的 IgG、IgG4 抗体価を測定した。特異的 IgE 抗体は radioimmunosorbent assay (RAST) により測定した。何れも年齢をマッチさせた健康男性の血清をコントロールとした。患者血清中には、TDI-HSA、MDI-HSA、HDI-HSA に対し、健康人に比べて有意に高力価の DgG 抗体が存在することが確認された。特異的 IgG4 抗体は検出されなかった。RAST では MDI-HSA に対してのみ偽陽性の所見が得られた。

入院後経過：降圧剤以外の投薬をせず経過観察したところ、発熱・咳漱は全く見られず呼吸困難感も改善してきた。検査上、PaO₂、A-aDO₂、DLCO が改善し、VC も増加した。胸部 X 線上も下肺野の間質性肺炎像は改善し、胸部 CT 上も著明な改善が認められ、12 月 10 日退院となった。入院中は患者の承諾が得られず誘発試験を行うことができなかった。その後症例は自動車塗装工場に立ち入らないように注意しながら生活し、発熱などのエピソードを全く認めなくなった。検査上も肺活量が入院時の 3,400 ml から 4,270 ml へと増加、%DLCO も 100%を越えるようになった。

1989 年 9 月、患者の承諾を得て吸入誘発試験を行った。TDI-HSA 溶液 5.0 mg/ml を作成し、その 2.0 ml をネブライザーで 10 分間吸入した。しかし症状は現われず、呼吸機能・血液ガス・胸部 X 線にも有意な変化は認められなかった。吸入試験の数日後、患者が再び自分で自動車塗装を行ったところ、前年と全く同様の経過で発熱・咳漱・呼吸困難感が出現した。

結語：イソシアネート過敏性肺臓炎の一症例を報告し、種々の免疫学的検索の結果につき検討を加えた。本症例血清には3種のイソシアネート分子種に対する特異的IgG抗体が検出され、イソシアネート分子種は互いに交差反応性をもつ可能性が示唆された。

【タイトル】

趣味の塗装により発症したイソシアネートによると考えられる過敏性肺炎の1例

【著者】

田畑寿子、望月吉郎、中原保治、河村哲治、佐々木信、小橋陽一郎

【出典】

日本呼吸器学会雑誌(1343-3490)47 巻 11 号 Page1002-1007(2009.11)

【URL】

<http://jglobal.jst.go.jp/public/20090422/200902218958406565>

【抄録】

目的：症例は 45 歳男性。主訴は労作時呼吸困難。平成 19 年 2 月上旬から趣味で休日毎に自家用車の塗装を行っていた。3 月中旬から塗装後数時間で 40 度の発熱と労作時呼吸困難（Hugh-Jones 111 度）を繰り返すようになり当院受診。胸部単純写真にて両肺びまん性の粒状、網状影胸部 CT でびまん性の小葉中心性小粒状影とスリガラス状陰影、経気管支肺生検で胞隔炎を認め、塗料に含まれるイソシアネートによる過敏性肺炎と診断した。塗装中止後、自然経過で改善傾向を示し、ステロイド投与でさらに改善を認めた。イソシアネート関連の過敏性肺炎に関して、若干の文献的考察を加え報告する。

方法と結果：

検査所見：白血球は軽度上昇、KL-6 は 12,900 U/ml と高値を示した。トリコスポロン抗体陰性、抗 TDI/MDI 特異抗体は血清・気管支肺胞洗浄液ともに陰性であった。

画像所見：入院時胸部 X 線では、両側びまん性の粒状、網状影を認めた。胸部 HRCT ではびまん性に小葉中心性の粒状影汎小葉性スリガラス状陰影を認めた。

呼吸機能：拘束性換気障害と肺拡散能の低下を認めた。

気管支鏡検査：可視範囲内に明らかな異常を認めなかった。

気管支肺胞洗浄所見：右 B4a で施行。回収率 93/150=62%。総細胞数増加、リンパ球比率の増加、CD4/8 比の低下を認めた。

経気管支肺生検所見：右 B8a、B4a、B3a の 3 カ所で施行した。肺胞壁にリンパ球、形質細胞などの細胞浸潤を認め細胞性間質性肺炎の像で一部線維化が見られた。明らかな肉芽腫は認めなかった。

経過：入院後無治療で経過し自覚症状の改善傾向をみた。塗装時使用していた薬品を検討したところ、硬化剤中にイソシアネートが含まれており、抗 TDI・MDI 抗体を測定したが陰

性であった。しかし病歴において、塗装のたびに症状悪化を認め、再びく露にて増悪しており、経過・画像・気管支鏡検査所見をあわせ塗装が原因の過敏性肺炎と診断した。塗料の他の原料による過敏性肺炎は報告されておらずイソシアネートが原因の可能性が高いと考えた。以後、塗装を中止し経過観察のみで改善傾向を示したが1カ月後も呼吸困難が残ったため、プレドニゾロンの内服を20 mg/日から開始し症状は改善、呼吸機能、HRCT見も改善を認めた。

考察：一般にイソシアネートは不完全抗体であるため、イソシアネートの特異抗原測定にはイソシアネートとヒトアルブミンの結合体が用いられる。しかし、この結合物は不安定であることから、その感度には疑問がもたれており、本症例もこの理由で特異抗体陰性であった可能性がある。本例ではKL-6が12,900 u/mlと極めて高値を示した。ムチン様糖蛋白抗原であるKL-6は、主に肺胞II型上皮より産生、分泌され、膠原病関連間質性肺炎、夏型過敏性肺炎などの間質性肺炎患者で高値を示す。KL-6の高値に比し、LDH、CRPは正常範囲内であった。同様の症例を橋爪らも報告しており、その原因は不明としている。呼吸機能の改善とともにKL-6も低下傾向を示した。イソシアネートによる過敏性肺炎の本邦報告例は、調べ得た範囲で、1982年から2006年の25年間で28例あった。男女比は27対し年齢は29歳から69歳、原因は全例において職業が関係し、その内訳は塗装が21例、鋳物工が3例、ウレタンの製造、冷蔵庫解体、ビニール工場、ゴムパッキン製造がそれぞれ1例であった。職歴は1日から35年、ばく露から症状出現までも1日から31年と様々であった。イソシアネートに対する抗体に関しては、以前は沈降抗体、最近ではELISAを使用した特異抗体が用いられているが、23例中21例が陽性であった。KL-6に関しては近年の4例で報告されており、1,328から11,100 U/mlまで開きを認めた。わが国ではイソシアネートの使用に対する法律上の明確な規制はなく、十分な換気とマスク着用が勧められているのみである。イソシアネートの生産、使用量が増加し、また職業人だけでなく一般人もインターネットなどで容易に入手可能になっていることを考えると、今後本疾患の増加も予想される。病歴聴取時、職歴のほか偶発的吸入歴、趣味などを含めるなど一層注意を払う必要があると考えた。

【タイトル】

Symptom onset in the first 2 years of employment at a wood products plant using diisocyanates: some observations relevant to occupational medical screening.

【著者】

Wang, M. L., Petsonk, E. L.

【出典】

Am J Ind Med. 2004 Sep; 46 (3) :226-33.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15307121>

【抄録】

目的：アンケートは医学的スクリーニングに欠かせないツールであるが、職業性喘息（OA）のリスクが高いモニタリング労働者においてアンケートの活用方法はまだ確率されていない。

方法：新しく設立された木材加工工場の、メチレンジイソシアネート（MDI）にばく露されたことのない従業員にアンケートを実施し、その後2年間のうちに1～4回アンケートを実施した。132人の労働者における症状の徴候を、ばく露のグループで評価し、一般化推定方程式を用いてモデル化した。

結果：喘鳴を伴う呼吸困難の発症・呼吸困難もしくは休息時咳嗽の発症・胸部絞扼感の徴候が、年齢・喫煙・木材粉塵ばく露のコントロール後、有意にMDIばく露と関係していた。ほぼ毎日出る咳は喫煙と埃が有意に関係していた。痰が出るのはMDIばく露・粉塵ばく露両方に有意に関係していた。

結論：特定の症状の発病がMDIばく露と有意に関係している。

簡便なスクリーニング用のアンケートを用いれば、MDI関連の健康への影響を早期発見することができると思込まれる。

【タイトル】

Human Innate Immune Responses to Hexamethylene Diisocyanate (HDI) and HDI-Albumin Conjugates

【著者】

Wisniewski, A. V., Liu, Q., Liu, J., Redlich, C. A.

【出典】

Clin Exp Allergy 2008 Jun; 38(6): 957-967

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18498542>

【抄録】

目的：職業性喘息の原因となるイソシアネートは獲得免疫応答を誘導することが知られているが、一般的に獲得免疫より先に応答し、それを制御する自然免疫の多くがわかっていない。本研究では hexamethylene diisocyanate (HDI) によって引き起こされる細胞、分子、そして全身性の自然免疫反応を特定し、明らかにすることを目的とした。

方法：ヒトの末梢血中の単核細胞 (PBMCs) を、*in vitro*で HDI-アルブミン複合体またはコントロール抗体で刺激し、その表現型・タンパク質・遺伝子発現の変化を、フローサイトメトリー、マイクロアレイ、ウェスタンブロット、及び ELISA で調べた。細胞のイソシアネート取り込みは HDI-アルブミン複合体に蛍光ラベルしたアルブミンを用いることで顕微鏡にて可視化した。*in vivo*において HDI ばく露は、吸入感作を通して行われ、それを感じる PBMCs と血清中のタンパク質の変化を、フローサイトメトリーと ELISA によって調査した。遺伝子型は PCR で調べた。

結果：*in vivo*において、ヒト単球が HDI-アルブミン複合体を取り込み、形態と遺伝子/タンパク質発現に著しい変化が確認された。マイクロアレイで調べた遺伝子発現で最も有意な変化 ($p < 0.007-0.05$) はリソソーム遺伝子、特に、抗原処理に関わるペプチダーゼやプロトンポンプにおいて顕著であった。単球/マクロファージ輸送の制御をしているケモカイン (MIF, MCP-1)、キチン質 (chitinases) や酸化型低密度リポタンパク質 (CD68) に結合するパターン認識受容体もまた、イソシアネート-アルブミンのばく露後に増えていた。*in vitro*で確認された HDI-アルブミンに対して反応の良い表現型 (HLA-DR⁺/CD11c⁺と光散乱特性の変化) が、*in vivo*でも HDI ばく露後に PBMCs での割合が急増加したことを示した。

I 型キチナーゼ欠乏 (遺伝子多型の為) の患者において、血清中の chitinase-3-like-1 濃

度がばく露依存的に減少することが測定された ($46 \pm 11\%$; $p < 0.015$) が、少なくとも1つ機能的な chitinase-1 の対立遺伝子を持つ患者では見られなかった。

結論：これまで知られてなかった HDI と HDI-アルブミン複合体に対するこの自然免疫反応はばく露反応の臨床スペクトルに影響を与えるかもしれない。

【タイトル】

Comparison of task-based exposure metrics for an epidemiologic study of isocyanate inhalation exposures among autobody shop workers

【著者】

Woskie, S. R., Bello, D., Gore, R. J., Stowe, M. H., Eisen, E. A., Liu, Y., Sparer, J. A., Redlich, C. A., Cullen, M. R.

【出典】

J Occup Environ Hyg. 2008 Sep;5 (9) :588-98.

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18615291>

【抄録】

目的：多くの職業性疫学研究では、定量的ばく露測定基準よりもサロゲートばく露が用いられる。マサチューセッツ州立大学ローウェルとイエール大学の研究で、オートボディショップの労働者の呼吸機能のクロスウィークチェンジばく露反応を解析することにより、サロゲートと定量的ばく露測定基準の相対的有用性を評価する機会が提供された。タスクベースばく露評価がイソシアネートへの吸入ばく露のいくつかの基準を開発するのに用いられた。

方法：測定基準はサロゲート、役職名、日中のスプレー塗装の機会の回数、スプレーの回数とすぐ近くでのばく露の機会、そして職務のサンプリングと呼吸器使用の個人の職場での防護因子に基づくばく露モデルと、毎日の業務チェックリストと組み合わせた定量的ばく露基準を用いた。

結果：定量的ばく露アルゴリズムの結果は、呼吸器の補正のかかった毎日の時間加重平均の総NCOばく露 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$) を見積もった。一般的にこれらの4つの測定基準は重み付きカップ係数とスピアマン相関などを使って測定することで、同調して変化することがわかった。FEV₁を10%下げるロジスティックモデルは各ばく露測定基準の有用性を評価するために、月曜朝から木曜朝まで用いられた。関連の大きさや強みを見出すだけでなく、定量的ばく露測定基準モデルの適合にも最も有用だった。より時間とコストがかかるものの、詳細かつ定量的なばく露評価はばく露の病気に対する評価を改善し、リスク評価目的ならばより有用だろう。

タスクベースばく露モデリング法は、オートボディーショップの複雑で変化する日々の

作業環境での時間加重平均ばく露の推定値をうまく作り出した。周囲すべてのオフィスワーカーや、技術者と 57%の塗装担当の TWA ばく露は、イギリス衛生安全委員会の職業ばく露限界 (OEL) である総 NCO 量 $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を下回っていることがわかった。呼吸器を用いていた場合、すべての個人の日々のばく露はイギリスの OEL を下回っていた。

結論：定量的ばく露アルゴリズムは、役職、スプレー塗装の回数、またはスプレーとそれに近い場所での作業回数などのサロゲートばく露よりばく露反応モデルに基づいており、同様に FEV₁ におけるクロスウィークチェンジモデルの強さと大きさの関連性において有用なばく露指数である。

タスクベースのばく露評価モデリング評価法は、オートボディショップの労働者の非常に変わりやすい作業パターンに対処するのに有用だと証明された。この研究において、塗装者の周りの TWA ばく露量の 43%は現在のイギリス衛生安全委員会の OEL である $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超えていたが、呼吸器の使用を考慮すると、すべてのばく露量は OEL を下回った。現在、皮膚ばく露の測定基準の更なる研究が進行中である。

【タイトル】

Biophysical determinants of toluene diisocyanate antigenicity associated with exposure and asthma

【著者】

Ye, Y. M., Kim, C. W., Kim, H. R., Kim, H. M., Suh, C. H., Nahm, D. H., Park, H. S., Redlich, C. A., Wisniewski, A. V

【出典】

J Allergy Clin Immunol 2006 Oct; 118(4): 885-891

【URL】

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17030242>

【抄録】

目的：喘息を引き起こす可能性のある芳香族ジイソシアネート、トルエンジイソシアネート (TDI) は広く使われているが、免疫システムに化学的に提示する運搬タンパク質として働く気道体液のアルブミンと反応する。TDI-アルブミン複合体の構造を解明することは、TDI ばく露に対するヒト免疫応答を理解するうえで重要である。ばく露の生物物理学上の TDI の抗原性の依存性と TDI 喘息の関係性を調べた。

方法：TDI-アルブミン複合体はアルブミンを液相または気相の TDI にばく露させることによって生じた (液相または気相の TDI - アルブミンそれぞれ)。複合体はネイティブゲル電気泳動、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析、そして ELISA 法の血清特異的な IgG と IgE に対して抗原として用い、調査に供した。

結果：TDI の物理相 (気相：液相) は TDI-アルブミン複合体の構造に影響を、アルブミン分子に対する TDI の量に及ぼしていた、これは、ネイティブゲル中の移動、マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量/荷電スペクトル、そして抗原性から測定できた。TDI 喘息患者の IgE において液相の TDI-アルブミンの結合がたった 17%であるのに対して同様の患者の IgE に対して気相の TDI-アルブミンの 44%が結合した。TDI ばく露と気相の TDI-アルブミン特異的血清 IgG の有意な関連性 ($p < 0.05$) もまた観測された。

結論：TDI ばく露の生物物理学は TDI-アルブミンの構造に実質的に影響を及ぼすことがばく露と喘息に関連する免疫システムによって認められた。このデータは、解析のために抗原性のベースとして適切な構造の TDI が用いられているのであれば、TDI 性喘息患者やばく

露した労働者を特定する血清学の助けになるだろうことを示唆している。

【タイトル】

環境ばく露1カ月後に症状が顕在化するイソシアネートによる慢性過敏性肺炎の1例

【著者】

吉村信行、野寺博志、大河内稔、月本光一、別府穂積、新謙一、市岡正彦、吉澤靖之、松原修

【出典】

日本呼吸器学会雑誌 (1343-3490) 36 巻 7 号 Page627-632 (1998. 07)

【URL】

http://www.meteo-intergate.com/library/journal/jamas_pdf.php/_ci6respi_1998_003607_011_0627-0632.pdf?GoodsID=%2Fci6respi%2F1998%2F003607%2F011%2F0627-0632&UserID=202.242.187.155

【抄録】

要旨：10 年前よりイソシアネートを含むポリウレタン樹脂を用いる塗装業に従事していた 51 歳男性が、発熱と労作時息切れを主訴に入院した。ばち指があり、背下部にて捻髪音を聴取し、胸部 X 線上両肺に斑状浸潤影、胸部 CT 上気道に沿った淡い肺野濃度の上昇と胸膜直下に蜂窩肺の形成を認めた。気管支肺胞洗浄液ではリンパ球比率の増加、CD4/8 の低下があり、経気管支肺生検では塩素炎、肺胞壁の線維性肥厚、類上皮細胞性肉芽腫の形成を認め、過敏性肺炎と診断した。しかし短期の環境誘発試験は自宅、作業場ともに陰性であり原因抗原は不明であった。退院後、仕事に復帰してから約 1 カ月経過してから急性症状が再燃するエピソードを 2 回繰り返し、気管支肺胞洗浄液の抗 MDI-HSA 抗体が陽性を示したことから、本州をイソシアネートによる急性エピソードを繰り返す再燃再発型慢性過敏性肺炎と診断した。本症の慢性型の報告は稀であり環境ばく露に対し極めて緩徐な発症経過を示した点が興味深く、示唆に富む症例と考え報告する。

方法と結果：

入院時検査成績：血沈が 1 時間値 120 mm と充満し、血算にて白血球数が 11,600 /mm³ と増加していた。血液生化学では、GPT:481 U/Z、LDH:532 IU/l、 γ -GTP:78 IU/l と高値を示し、血清では CRP が 7.9 mg/dl、IgE が 1,800 U/ml と上昇していた。動脈血液ガス分析では PaO₂ が 76.7 Torr と低下しており、肺機能検査では、%VC:49.3%、一秒率:44.9% で混合性障害を認め、%DLco が 33.5% と低下していた。

入院時の胸部 X 線写真：両側肺野に境界不明瞭な斑状、浸潤様陰影を認めた。

胸部 CT 所見：両側肺野に気道中心性の分布を示す淡い肺野濃度の上昇および不整な網状

影を認めた。胸膜直下には線維化を示唆する蜂窩肺の形成を認めた。

気管支肺胞洗浄液 (Bronchoalveolar lavage fluid : BALF) 所見 : 総細胞数増加、リンパ球、好酸球比率の増加、CD4/CD8 の低下を認めた。

経気管支肺生検 (Transbronchial lung biopsy : TBLB) 所見 : 線維性に肥厚した肺胞壁にリンパ球が浸潤し、肺胞腔内には肺胞マクロファージの浸潤と一部に巨細胞を含む類上皮細胞性肉芽腫を認め、過敏性肺炎として矛盾がない所見を得た。

入院後経過 : 入院後、無治療にて解熱し、炎症反応、肺機能、PaO₂、胸部 X 線所見の改善が得られた。以上の臨床経過、画像所見、TBLB、BALF 所見より過敏性肺炎と診断し、過敏性肺炎の原因抗原として、自宅の真菌や自宅で飼育している鳥の排泄物、職場で使用している塗料に含まれるイソシアネート等を疑った。一般に使用されているイソシアネートは TDI、MDI、HDI の 3 種類があるが当職場で使用されているイソシアネートは MDI であった。原因抗原確定のために帰宅誘発試験 (3 日間) を施行したが結果は陰性で、さらに職場への環境誘発試験 (2 日間) を施行したが結果は陰性であった。原因抗原不明のまま鳥の飼育を中止し、自宅を防カビ剤等を用い大掃除した後、4 月 8 日退院となった。

第 2 回入院 : 第 1 回入院後、発熱等の臨床症状は出現することなく自宅で過ごした。4 月 19 日から (退院後 11 日目) 再び職場に復帰し以前と同様にイソシアネートを含む塗料を用いた作業に従事した。5 月 13 日頃から (職場に復帰後 25 日目頃) から再び発熱し胸部 X 線写真上再増悪を認めたため、5 月 17 日、第 2 回入院となった。第 1 回入院と同様に入院のみで解熱し臨床所見の改善が得られた。再度帰宅誘発試験 (4 日間) を施行したが結果は陰性で、鳩 (自宅に飼育している鳥はウグイスとメジロであったが交叉反応があると考えられる) の糞の抗原の吸入誘発試験も陰性であった。原因抗原として職場で使用するイソシアネートが疑われたため、イソシアネートにばく露されない作業に変わり 6 月 10 日退院となった。

その後の経過 : その後外来経過観察されていたが特に著変を認めなかった。1995 年 1 月 6 日に、再び職場で配置替えがあり、イソシアネートに間接的にばく露される (直接自分でイソシアネートを扱わないが、同じ部屋でイソシアネートを含む塗料を使用する作業が行われている。) 作業部屋で働くようになった。2 月 3 日頃 (職場の配置替え後 29 日目) より咳、微熱の症状が出現したため当科を受診した。胸部 X 線写真上新たに斑状、浸潤様陰影の出現と LDH の上昇 (5621 U/l から 7211 U/l) を認め、軽度の PaO₂ の低下、白血球数・CRP などの炎症反応の悪化が見られたため過敏性肺炎の再燃と診断した。2 月 7 日気管支鏡検査を施行し BALF と血清にて MDI-HSA の IgA および IgG 抗体が陽性を示したことから本例の原因抗原を MDI と確定した。

MDI に対する BALF および末梢血のリンパ球の刺激試験 : (3H-thymidine の uptake) は陰性であった。以上より以後職場を替わり 18 カ月間外来経過観察しているが症状の増悪は認められない。胸部 CT では、胸膜直下に honey-combing が残存し、肺機能検査では %VC が 68%、%DLco が 82%、FEV1% が 78% と拘束性障害を認めている。

まとめ：本症例では、ばち指が認められた。一般に過敏性肺炎ではばち指を認める頻度は少ないと言われているが、Sansoresらは、鳥による過敏性肺炎では約半数にばち指を認め、ばち指を認めた症例の予後が悪いことを報告している。また抗原ばく露から隔離されても肺の線維化が進行する症例も報告されており、本症例も注意して今後も長期間経過観察する必要があると考えられる。イソシアネートの産業界での使用頻度は高く、今後も本症の発症は増加することが推測される。しかし急性エピソードがなかったり、本例のごとく非常に緩慢な亜急性の経過をとるために診断が困難で原因不明の肺線維症などと診断され見逃される可能性があると思われる。原因不明の肺の線維化をきたす症例に遭遇した場合、職業歴の十分な把握と本症を念頭においた鑑別診断を行うことが重要である。

