

症 例

イソシアネートによる過敏性肺臓炎，気管支喘息の1例

松島 秀和¹⁾ 高柳 昇¹⁾ 徳永 大道¹⁾ 前野 有理¹⁾
 佐藤 長人¹⁾ 倉島 一喜¹⁾ 生方 幹夫¹⁾ 柳沢 勉¹⁾
 杉田 裕¹⁾ 河端 美則²⁾ 金沢 実³⁾

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， β -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，肺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，本例のように過敏性肺臓炎と気管支喘息の合併例はまれである。

キーワード：イソシアネート，メチレンジフェニルジイソシアネート，過敏性肺臓炎，気管支喘息，塗装工 Isocyanate，Methylen diphenyl diisocyanate，Hypersensitivity pneumonitis，Bronchial asthma，Sprayworker

結 言

イソシアネートは表面保護材やペイント，ポリウレタン，マットレス，塗料などに多用される低分子無機化合物である。イソシアネートによる呼吸器障害として気管支炎，気管支喘息¹⁾や過敏性肺臓炎²⁾の報告があるが，過敏性肺臓炎と気管支喘息が同時に発症したとの報告はまれである³⁾⁻⁷⁾。今回我々はmethylene diphenyl diisocyanate（以下MDI）を含有する接着剤の塗装業開始1カ月後に発症したイソシアネートによる過敏性肺臓炎，気管支喘息合併症例を経験した。若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：29歳，男性。

主訴：咳，喘鳴，発熱，呼吸困難（Hugh-Jones II度）。

既往歴：アレルギー疾患を含め，特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙20本/日（20～29歳）。アルコール摂取歴なし。

現病歴：2002年11月よりMDIを含有する接着剤の塗装業に従事した。同年12月より咳，喘鳴，夜間の38度の発熱，Hugh-Jones II度の呼吸困難が出現，徐々に悪化したため，2003年1月7日当センターを受診。過敏性肺臓炎を疑われ，精査加療目的に1月8日入院した。

入院時現症：身長156cm，体重50kg，体温36.9℃，血圧104/58mmHg，脈拍78/分，呼吸数18/分。貧血，黄疸なし。甲状腺腫大なく，表在リンパ節触知せず。胸部心雑音なし，呼吸音は全体に低下するもwheezingは聴取しなかった。腹部異常なし。浮腫なし，チアノーゼなし，パチ状指なし。

入院時検査所見（Table 1，2）：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12.4mg/dlと上昇し，蛋白分画にて α 1， α 2， β -globuline分画の上昇と併せて急性炎症所見と考えた。KL-6は1,328U/mlと上昇していた。動脈血ガス分析は室内気吸入下にてPaO₂67Torr，PaCO₂42Torrと低酸素血症を認めた。肺機能検査ではVC1.6L，%VC37%，FEV₁1.33L，FEV_{1.0}%83%と拘束性換気機能障害を認めた。DLCOはVCが

〒360 0105 埼玉県大里郡江南町1696

¹⁾埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

²⁾同 病理科

³⁾埼玉医科大学呼吸器内科

（受付日平成15年5月13日）

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	471 × 10 ⁴ /μl	GOT	24 IU/l	CRP	12.4 mg/dl
Hb	14.4 g/dl	GPT	18 IU/l	IgG	936 mg/dl
WBC	13,600/μl	ALP	356 IU/l	IgM	100 mg/dl
Neu	85.5%	LDH	207 IU/l	IgA	233 mg/dl
Eo	2.3%	TP	7.3 g/dl	IgE	99 IU/ml
Ba	0.0%	Alb	63.7%	KL-6	1,328 U/ml
Mo	1.6%	α ₁ -gl	3.8%	Arterial blood gas (room air)	
Lym	10.6%	α ₂ -gl	11.3%	pH	7.42
Plt	21.4 × 10 ⁴ /μl	β-gl	11.3%	PaO ₂	67 torr
ESR	10 mm (1 hr)	γ-gl	9.9%	PaCO ₂	42 torr
		BUN	13 mg/dl	HCO ₃ ⁻	27 mmol/l
		Cr	0.8 mg/dl	BE	2.5 mmol/l
		Na	142 mmol/l	SaO ₂	93%
		K	4.4 mmol/l		
		Cl	100 mmol/l		
		CPK	81 IU/l		
		Glu	98 mg/dl		

Table 2 Results of pulmonary function test and BALF

Pulmonary function test		Bronchoalveolar lavage fluid (rt. B ^{5a})	
VC	1.61 L	recovery	68/150 ml
%VC	37%	cell count	11 × 10 ⁶ /ml
FEV ₁	1.33 L	Macro	9%
FEV ₁ %	83%	Neu	3%
DLco	ND	Eo	6%
Reversibility	+ 400 ml (+ 29%)	Lym	82%
		CD4/CD8	0.1
		cytology	class II
		culture	normal flora
		<i>M. tuberculosis</i>	(-)

ND: not done



Fig. 1 Chest radiograph on admission showing diffuse ground-glass shadows in both lung fields.

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(Fig. 1)では両側びまん性にすりガラス陰影を認めた。胸部HRCT(Fig. 2a, b)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(Fig. 3): 経気管支肺生検(transbronchial lung biopsy: 以下TBLB)を右B^{2b}, B^{3a}, B^{6b}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。マツ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(Table 3): 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(Fig. 4a, b), 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時間の環境暴露したところ、暴露1.5時間後より発熱(39)、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

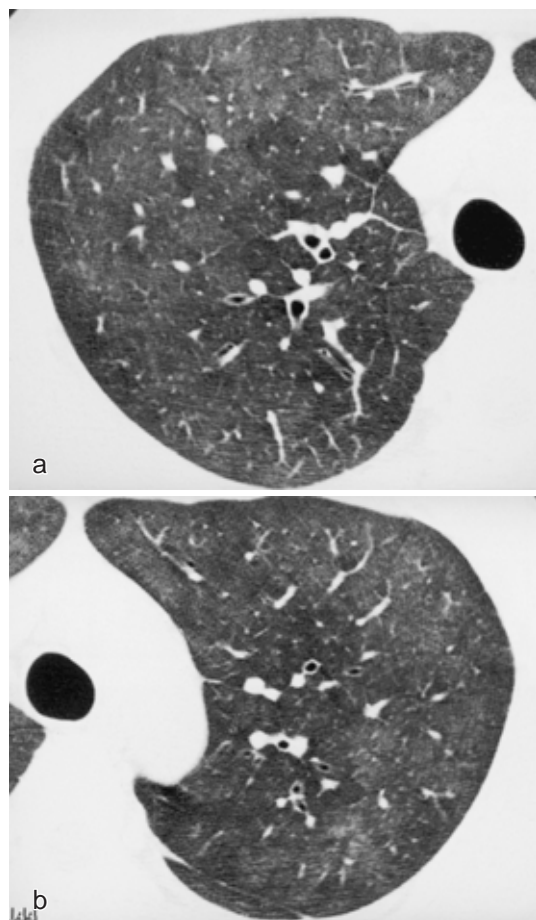


Fig. 2 Chest HRCT findings revealing diffuse ground-glass attenuation with centrilobular distribution in both lung fields.

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 (Table 4), 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 µg/日

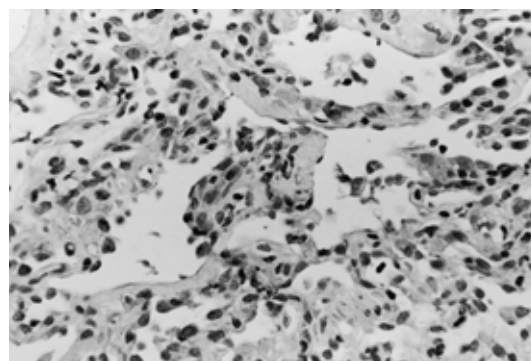


Fig. 3 Histopathological findings of a transbronchial lung biopsy specimen showing infiltration, mainly of lymphocytes, into the alveolar wall, consistent with cellular alveolitis, but no Masson bodies or epithelioid cell granuloma can be seen. (HE stain, × 20)

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。

考 察

今回、我々はイソシアネートによる過敏性肺臓炎、気管支喘息の同時発症例を経験した。イソシアネートは TDI, MDI, hexamethylene diisocyanate (以下 HDI) として表面保護材、ペイント、ポリウレタン、マットレス、塗料などの素材として汎用されるが、気管支炎、気管支喘息¹⁾、過敏性肺臓炎²⁾などといった呼吸器疾患の原因物質になることも知られている。しかし、複数の呼吸器障害が同時に発症したとする報告は少なく、本症例のように過敏性肺臓炎、気管支喘息同時発症の報告は、海外 4 例、本邦 2 例の 6 例の報告のみである³⁾⁻⁷⁾。イソシアネートによって過敏性肺臓炎、気管支喘息と異なる病態を同時に発症するメカニズムは、(1) 吸入物質のイソシアネート以外の成分が発症に関与している、(2) TDI, MDI, HDI など多種類のイソシアネートが関与し、それぞれ異なった組織反応を起こす、などが言われているが、確固としたものはない。本症例の使用された接着剤には MDI のみが含まれ他のイソシアネートの関与は否定的だが、イソシアネート以外の物質の関与については不明である。一方、農夫肺、鳥飼病など他の過敏性肺臓炎においても気管支喘息の合併例の報告があることから⁵⁾、気管支喘息の合併がイソシアネート過敏性肺臓炎に特異的ではない。本症例は喘鳴を訴えてはいたが、明らかな wheezing を聴取せず、当初気管支喘息の合併を疑わなかった。しかし、肺機能検査の可逆性試験が陽性で、ピークフローの日内変動、環境誘発試験によるピー

Table 3 The courses of lung function tests, arterial blood gas, and inflammatory change

	On admission	day 14	3 hours after provocation	3 days after provocation
VC (L)	1.61	3.41	ND	2.65
%VC	37	77	ND	60
FEV _{1.0} (L)	1.33	2.87	ND	2.08
FEV _{1.0} %	83	84	ND	78
Reversibility (ml)	400	230	ND	650
(%)	29	8	ND	31
PaO ₂ (Torr)	67	100	58	85
PaCO ₂ (Torr)	42	42	41	53
PEF (L/min)		460	270	350
WBC (/ μ)	13,600	8,900	5,100	5,800
CRP (mg/dl)	12.4	0.7	0.2	3.0

ND: not done

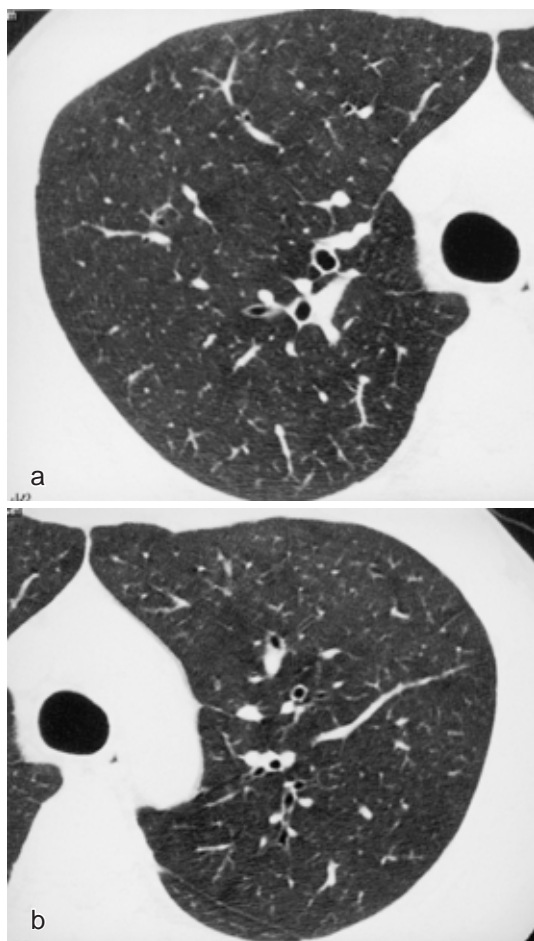


Fig. 4 Chest HRCT findings 14 days after cessation of exposure to isocyanate, showing improvement of ground-glass attenuation in both lung fields.

クフロー値の低下より，イソシアネートを原因物質とする気管支喘息であると診断した．イソシアネートによる過敏性肺臓炎症例においては，気管支喘息の合併を考慮し

Table 4 Immunological tests against isocyanate

Specific antibody (by ELISA) (O.D.)			
		Serum	BALF
TDI	IgG	0.890	0.588
	IgA	0.061	0.067
MDI	IgG	0.937	0.667
	IgA	0.937	0.126
HDI	IgG	0.007	0
	IgA	0.012	0.016
Peripheral lymphocyte stimulation test			
MDI	2 μ g/ml		1.61 S.I.
	10 μ g/ml		2.40 S.I.
TDI	2 μ g/ml		1.17 S.I.
	10 μ g/ml		1.18 S.I.

て，可逆性試験を含めた肺機能検査時の施行，ピークフローの日内変動を検討することが必要と考えた．

イソシアネート過敏性肺臓炎の診断には，皮膚反応，沈降抗体，特異抗体，リンパ球刺激試験など免疫学的検査がなされる．本例は血清，BALFにおける特異抗体，末梢血のLSTを施行したところ，特異抗体は血清，BALFともMDI，TDIの両者に陽性を示したのに対し，LSTはMDIのみに陽性であった．本例の使用した接着剤にはMDIのみが含有されていた．イソシアネート基を持つTDI，MDI，HDIはお互いに交差反応が存在しうること，またイソシアネートとヒトアルブミンの結合物が不安定であることから，特異抗体については specificity, sensitivityの両者において疑問が持たれている^{4,8,9)}．一方，LSTは specificityが強く，原因物質の検索に有用であるとされている⁹⁾．本例においても末梢血の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，Yoshizawa⁹⁾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 が陽性にできることを報告している . 末梢血に加えて BALF の LST を施行する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 II 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¹⁰⁾ . 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¹¹⁾、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 .

謝辞：本症例のイソシアネートに対する血清、BALF の特異抗体、血清 LST を測定していただいた東京医科歯科大学呼吸器内科の大谷義男先生に深謝致します .

本論文の要旨は第 154 回日本呼吸器学会関東地方会 (2003 年 5 月、東京) にて発表した .

文 献

- 1) Baur X, Marek W, Ammon J, et al : Respiratory and other hazards of isocyanates. *Int Arch Environ Health* 1994 ; 66 : 141 - 152.
- 2) Charles J, Bernstein A, Jones B, et al : Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax* 1976 ; 31 : 127 - 136.
- 3) Baur X, Dewair M, Rommelt H : Acute airway ob-

struction followed by hypersensitivity pneumonitis in an isocyanate (MDI) worker. *J Occup Med* 1984 ; 26 : 285 - 287.

- 4) 堂坂弘俊, 志田 晃, 諸熊幹雄, 他 : 自動車塗装工にみられたイソシアネート肺臓炎と思われる 1 症例 . *日胸疾会誌* 1984 ; 22 : 1040 - 1045.
- 5) Mapp CE, Vecchio LD, Boschetto P, et al : Combined asthma and alveolitis due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) with demonstration of no crossed respiratory reactivity to toluene diisocyanate (TDI). *Ann Allergy* 1985 ; 54 : 424 - 429.
- 6) 板東琢磨, 野村八嗣, 広瀬仁一郎, 他 : 一過性気管支攣縮を呈した Toluene Diisocyanate による過敏性肺臓炎の 1 例 . *日呼吸会誌* 1993 ; 31 : 1297 - 1302.
- 7) Buick JB, Todd GRG : Concomitant alveolitis and asthma following exposure to triphenylmethane triisocyanate. *Occup Med* 1997 ; 47 : 504 - 506.
- 8) Zeiss CR, Kanellakes TM, Bellone JD, et al : Immunoglobulin E-mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure. *J Allerg Clin Immunol* 1980 ; 65 : 346 - 352.
- 9) Yoshizawa Y, Ohtsuka M, Noguchi K, et al : Hypersensitivity pneumonitis induced by toluene diisocyanate : sequelae of continuous exposure. *Ann Intern Med* 1989 ; 110 : 31 - 34.
- 10) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al : New indicator of interstitial pneumonitis activity : sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989 ; 96 : 68 - 73.
- 11) 橋爪敏彦, 沼田博行, 松下和彦 : KL-6 が著しく高値を示したイソシアネート肺臓炎と思われる 1 例 . *日呼吸会誌* 2001 ; 39 : 442 - 445.

Abstract

A Case of Combined Hypersensitivity Pneumonitis and
Bronchial Asthma due to Isocyanate (MDI)

Hidekazu Matsushima¹, Noboru Takayanagi¹, Daido Tokunaga¹, Yuri Maeno¹, Nagato Sato¹,
Kazuyoshi Kurashima¹, Mikio Ubukata¹, Tsutomu Yanagisawa¹,
Yutaka Sugita¹, Yoshinori Kawabata² and Minoru Kanazawa³

¹Department of Respiratory Medicine, and ²Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center, Saitama, Japan

³Department of Respiratory Medicine, Saitama Medical School, Saitama, Japan

A 29-year-old man was admitted to our hospital complaining of cough, wheezing, dyspnea, and fever one month after handling paint spray containing isocyanate (MDI). Chest HRCT findings showed diffuse ground-glass attenuation in both lung fields. A pulmonary function test revealed restrictive impairment, and the reversibility test was positive. His symptoms, HRCT findings, and pulmonary dysfunction were improved only after the cessation of isocyanate administration. BALF showed lymphocytosis, and the pathological findings of the TBLB specimen revealed cellular alveolitis, but no Masson bodies or epithelioid cell granuloma. As a result of environmental provocation, fever, hypoxia, and reduced peak expiratory flow developed, and the environmental provocation test was positive. The specific antibodies against MDI and TDI were positive in both serum and BALF, and the lymphocyte stimulation test against MDI was positive in peripheral blood. Combined hypersensitivity pneumonitis and bronchial asthma due to isocyanate were therefore diagnosed. Pulmonary dysfunctions due to isocyanate are known to include bronchitis, bronchial asthma, and hypersensitivity pneumonitis. However, case reports of combined hypersensitivity pneumonitis and bronchial asthma due to isocyanate are rare.