

## ●症 例

## 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

田畑 寿子<sup>1)</sup> 望月 吉郎<sup>1)</sup> 中原 保治<sup>1)</sup>  
 小橋陽一郎<sup>2)</sup> 河村 哲治<sup>1)</sup> 佐々木 信<sup>1)</sup>

要旨：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 III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。

キーワード：イソシアネート、過敏性肺炎

Isocyanate, Hypersensitivity pneumonitis

## 緒 言

イソシアネート (isocyanate) は第二次世界大戦中ドイツでポリウレタン原料として開発された低分子化合物で、toluene diisocyanate (TDI), methylenediphenyl diisocyanate (MDI), hexamethylene diisocyanate (HDI) などがある。イソシアネートはウレタン樹脂、発泡スチロール、塗料の硬化剤として使用され、年間使用量は年々増加し、イソシアネートを含む塗料は容易に入手可能となっている。しかし、イソシアネートは高濃度で化学性障害を起こしうるほか、喘息、過敏性肺炎の発症が報告されている<sup>1)</sup>。今回趣味で車の塗装を行い、塗料中に含まれていたイソシアネートにより過敏性肺炎を起こしたと考えられる症例を経験したので報告する。

## 症 例

46歳、男性。

主訴：呼吸困難（Hugh-Jones III度）、発熱、咳嗽。

既往歴：38歳時虫垂切除術。

家族歴：特記すべきことなし。

職業：会社員。

喫煙：20本/日×25年 平成19年3月（本症発症後）より禁煙。

生活歴：平成19年2月から趣味で車の塗装を始めた。

住居：木造築60年。

現病歴：平成19年2月上旬から休日毎に趣味で車の塗装を始めた。3月中旬から塗装後、夕方になると40度の発熱、咳嗽と呼吸困難を繰り返した。同じエピソードを4回繰り返した後、有機物作業用の防塵マスクを装着し塗装を行ったが、同症状が出現した。同年4月労作時呼吸困難（Hugh-Jones III度）、咳嗽のため近医を受診した。白血球9,300/μl, CRP 1.89mg/dl, LDH 243mEq/L, pH 7.44, PaCO<sub>2</sub> 41.5mmHg, PaO<sub>2</sub> 80.8mmHg (room air), 胸部CT, 心エコーにて明らかな異常を指摘されず、気管支喘息としてプロピオン酸フルチカゾン吸入剤800μg/日, キシナホ酸サルメテロール吸入剤100μg/日, テオフィリン徐放錠200mg/日にて加療されたが症状は改善しなかった。発作時の塩酸プロカテロール吸入剤も全く効果がなかった。後に、この時に撮影されたCTを確認したところ明らかな小葉中心性の陰影は指摘できなかったが、両側下葉を中心にスリガラス状陰影を認めた。4月末に再度防塵マスクをつけて塗装し、呼吸困難が増悪したため塗装を中止、5月当院紹介、過敏性肺炎の疑いにて5月21日入院となった。

入院時現症：身長171cm, 体重62kg, 血圧112/86mmHg, 脈拍72回/分, 体温35.8度, SpO<sub>2</sub> 96% (room air), 意識clear, チアノーゼ(-), ばち状指(-), 浮腫(-), 貧血(-), 咽頭発赤(-), 扁桃腫大(-), 頸部リンパ節腫大(-), 甲状腺腫大(-), 心雑音(-), 呼吸音は左下肺野fine cracklesを聴取した。wheeze(-), 腹部 異常なし。神経学的異常所見なし。

検査所見 (Table 1)：白血球は軽度上昇, KL-6は12,900U/mlと高値を示した。トリコスポロン抗体陰性,

〒670-8520 兵庫県姫路市本町68番地

<sup>1)</sup>国立病院機構姫路医療センター

<sup>2)</sup>天理よろづ相談所病院病理

(受付日平成21年2月9日)

Table 1 Laboratory findings

Peripheral blood		Serological examination		Pulmonary Function Test	
WBC	8,500/ $\mu$ l	CRP	0.45 mg/dl	VC	3.59 L
Eos	4.9%	KL-6	12,900 U/ml	%VC	74.8%
Neu	67.3%	ANA	( - )	FEV <sub>1.0</sub>	3.17 L
Lym	21.5%	IgG	868 mg/dl	FEV <sub>1.0%</sub>	78.5%
RBC	552 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgA	216.6 mg/dl	%DLco	40.3%
Hb	16.2 g/dl	IgM	67.2 mg/dl		
Plt	24.2 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l	IgE	30 > U/ml	BALF analysis	
Biochemical examination		trichosporon Ab	( - )	Lavage site	rt.B <sup>4</sup>
TP	6.7 g/dl	Blood gas analysis (room air)		Recovery rate	93/150 ml
GOT	24 IU/l	pH	7.44	TCC	16.1 $\times$ 10 <sup>5</sup> /ml
GPT	22 IU/l	PaCO <sub>2</sub>	41.5 Torr	Cell composition	
LDH	283 IU/l	PaO <sub>2</sub>	80.8 Torr	Eos	2%
ALP	345 IU/l			Neu	1%
BUN	10 mg/dl	anti TDI/MDI Ab		Ly	90%
Cr	0.8 mg/dl	BALF	( - )	M- $\phi$	7%
Na	146 mEq/L	serum	( - )	CD4/8	0.08
K	4.1 mEq/L			Culture	( - )
Cl	110 mEq/L			Cytology	class II

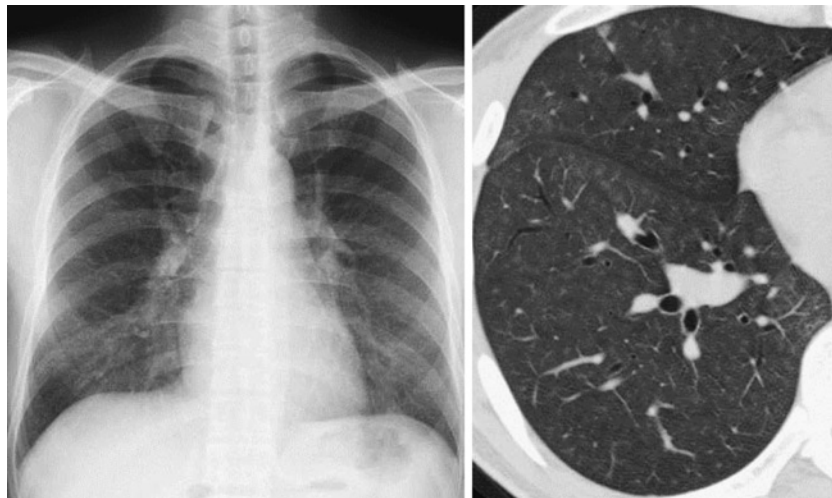


Fig. 1 Chest X-ray film on admission showing diffuse small granular and reticular shadows in both lung fields. HRCT on admission showing patchy ground glass opacity and small ill-defined centrilobular nodules.

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 (Fig. 1) : 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 (Table 1) : 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 (Table 1) : 右 B<sup>4</sup>a 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 (Fig. 2) : 右 B<sup>3</sup>a, B<sup>4</sup>a, B<sup>3</sup>a の 3 カ所で行った。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ており、再曝露にて増悪し、

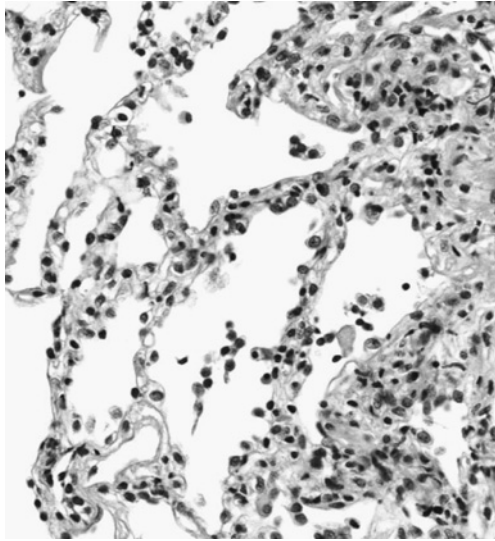


Fig. 2 Transbronchial lung biopsy specimen showing infiltration of lymphocytes into the alveolar septa. No Masson bodies or granulomas are seen.

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20mg/日から開始し症状は改善、呼吸機能、HRCT所見も改善を認めた (Fig. 3) (Fig. 4)。

## 考 察

過敏性肺炎は有機物の抗原あるいは無機物の化合物を長期吸入することで、肺局所で免疫反応を引き起こし、細気管支周囲や肺の間質に肉芽腫性病変をきたす疾患である。過敏性肺炎の原因として、真菌類や細菌、鳥などからの異種蛋白、あるいはイソシアネート、無水酸（無水フタル酸、無水トリメリト酸）などの化学物質があり、中でも真菌による夏型過敏性肺炎が最も多く、全発生中約70%を占める。イソシアネートは自動車の塗装や吹



Fig. 3 Chest X-ray film and chest HRCT obtained 2 month after cessation of painting showing improvement of diffuse shadows.

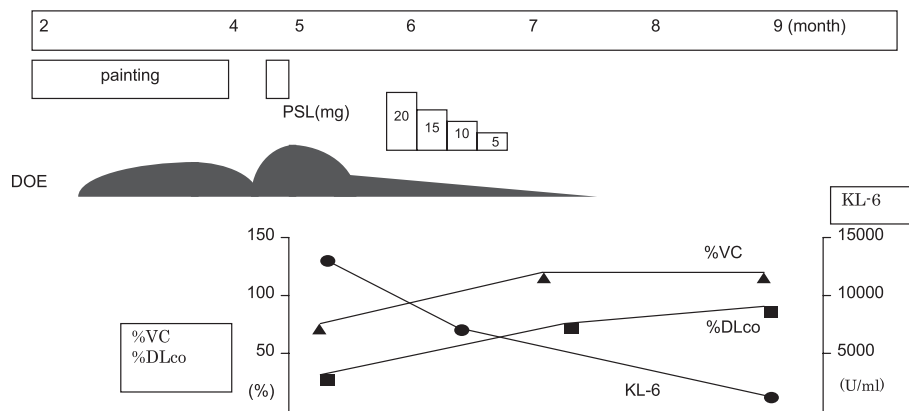


Fig. 4 Clinical course

Table 2 Original case reports of isocyanate-induced hypersensitivity pneumonitis in Japan

	Report	Age	Sex	Cause	Specific antibody	Precipitation antibody	Image	Granuloma	KL-6 (U/ml)	Steroid hormones	Outcome
1	Hanawa (1982)	49	M	painting	ND	ND		ND		( - )	improved
2	Dosaka (1984)	62	M	painting	( + )	ND		( - )		( + )	improved except for impaired DLco
3	Fujimura (1984)	52	F	painting	ND	( + )		( + )		( - )	improved except for impaired DLco
4	Kimura (1985)	44	M	painting	ND	( + )		( - )		( - )	improved
5	Kato (1986)	32	M	painting	ND	ND		( - )		( - )	improved
6	Narita (1987)	46	M	painting	ND	ND		( - )		( - )	improved
7	Takazakura (1989)	42	M	founder	ND	( + )		( + )		( + )	improved
8	Takazakura (1989)	49	M	founder	ND	( + )		( + )		( + )	improved
9	Hosono (1989)	65	M	painting	ND	ND		( - )		( - )	improved
10	Nozawa (1989)	46	M	painting	ND	( + )		( - )		( + )	improved
11	Yoshizawa (1989)	41	M	painting	( + )	unclear		( - )		( + )	improved
12	Kobayashi (1990)	47	M	founder	ND	( + )		( - )		( - )	improved
13	Idezuka (1991)	41	M	painting	ND	( + )		( - )		( - )	improved
14	Akimoto (1992)	68	M	painting	( + )	( - )		( - )		( + )	long-term steroid therapy
15	Nagai (1992)	65	M	painting	ND	ND		( - )		( + )	improved
16	Suzuki (1992)	64	M	painting	( + )	( - )		( - )		( - )	improved
17	Usui (1992)	60	M	painting	( + )	unclear		( - )		( - )	improved
18	Bando (1993)	50	M	painting	ND	( + )		( - )		( + )	improved
19	Nakamura (1995)	55	M	painting	( + )	ND	honeycomb	( - )		( - )	chronic hypersensitivity pneumonitis, domiciliary oxygen therapy
20	Nakagawa (1996)	40	M	painting	( - )	( - )		( - )		( + )	progressive, death
21	Abe (1997)	69	M	painting	( + )	ND		( - )		( + )	improved except for impaired %VC and DLco
22	Kaji (1997)	42	M	urethane manufacture	( + )	ND		( - )		( + )	improved
23	Nomura (1998)	54	M	vinyl processing	( + )	unclear		( - )		( + )	improved
24	Yoshimura (1998)	51	M	painting	( + )	ND	honeycomb	( + )		( - )	chronic hypersensitivity pneumonitis
25	Hashizume (2001)	47	M	painting	( - )	ND		( - )	11,100	( + )	improved
26	Matsushima (2003)	29	M	painting	( + )	ND		( - )	1,328	( + )	improved
27	Morimatsu (2004)	61	M	scrapping big refrigerators	( + )	ND	ARDS	( - )	3,010	( + )	hemiplegia due to hypoxia
28	Koshimizu (2006)	60	M	rubber packing manufacture	( + )	ND		( + )		( + )	chronic, death

ND; not done

きつけ作業における曝露が多く、イソシアネートによる過敏性肺炎は塗装工肺とも呼ばれている。Baurらはイソシアネートへの職業的曝露者において少なくとも1%、またVandenplasらはmethylenediphenyl diisocyanateを使用している工場において4.7%の有病率と報告している<sup>2)3)</sup>。病型として急性型、亜急性型、慢性型に分類され、急性型は数日から数週、慢性型は画像上あるいは組織学的に肺の線維化をきたして呼吸障害が6カ月以上持続して不可逆になったものとされているが、亜急性型に関しては、明確な定義が示されていない<sup>4)</sup>。今回はイソシアネート吸入開始、数週後に症状が現れていることから急性型と考えた。気管支喘息の関与に関して聴診にて一度もwheezeを聴取せず、吸入ステロイド薬、即効性吸入 $\beta_2$ 刺激薬にて症状改善を得られなかったため気管支喘息の合併は否定的であると考えた。またイソシアネートによる過敏性肺炎の画像は、基本的に他の過敏性肺炎と同様の所見を呈するが、陰影の分布が不均等で、粒状影は癒合傾向が強く、COP/BOOP様の濃い浸潤影を呈したり、重症例ではARDS様の所見を呈することがあるとされている<sup>5)</sup>。また診断基準では、臨床像と発症環境(特定の化学物質と関連して起こる)に加えて免疫学的な裏づけが必要で、環境曝露または特異抗原吸入により臨床像が再現できれば診断が確定的とされている。誘発試験が困難な場合、特異抗体、リンパ球増殖試験、BAL所見いずれかが陽性で特徴的な病理学的所見が得られれば診断が確実となる<sup>6)</sup>。本症例では、再曝露にて呼吸困難増悪しており誘発試験陽性と判断した。また本症ではイソシアネートに対する特異抗体も高率に陽性となることが報告されているが<sup>6)</sup>、我々の症例では陰性であった。一般にイソシアネートは不完全抗原であるためイソシアネートに対する特異抗体の測定にはイソシアネートとヒトアルブミンの結合物が用いられる。しかし、イソシアネートとヒトアルブミンの結合物は不安定であることから、そのsensitivityには疑問がもたれており<sup>7)~9)</sup>、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12,900U/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、同様の症例を橋爪らも報告し、その原因は不明としている<sup>10)</sup>。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(Table 2)。男女比は27対1、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、曝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11,100U/mlまでひらきを認めた。またステロイド投与を要したものは15例、胸部CTにて蜂巢肺を認めたものが2例あった<sup>11)12)</sup>。転帰は、改善20例、低酸素血症による中枢神経系の後遺症が残ったもの1例<sup>5)</sup>、肺拡散能の低下<sup>8)13)</sup>、拘束性障害<sup>12)14)</sup>が残ったものそれぞれ2例、慢性化3例<sup>11)12)15)</sup>、死亡2例<sup>15)16)</sup>であった。一般に急性過敏性肺炎は予後良好であるが、イソシアネートの過敏性肺炎では、抗原回避後も増悪を認めた症例<sup>17)</sup>、ARDSをきたした症例<sup>5)</sup>、プレドニゾロン使用後も慢性進行し在宅酸素療法導入を要する例<sup>11)</sup>があることに注意を要すると考えた。本症例も症状の完全な回復まで、抗原回避に加えてステロイド投与を要した。

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、職歴のほか偶発的な吸入歴、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。

謝辞：本症例の抗TDI/MDI特異抗体を測定していただいた東京医科歯科大の吉澤靖之先生、大谷義夫先生に深謝致します。

## 参考文献

- 1) 藤村直樹. 化学物質による過敏性肺臓炎. 医学のあゆみ 1992;162:775—780.
- 2) Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. J Allergy Clin Immunol 1995; 95: 1004—1010.
- 3) Vandenplas O, Levesque J, Cartier A, et al. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane diisocyanate (MDI). Am Rev Respir Dis 1993; 174: 338—346.
- 4) Richardson HB, Bernstein IL, et al. Guidelines for the clinical evaluation of hypersensitivity pneumonitis. J Allergy Clin Immunol 1989; 84: 839—844.
- 5) 森松嘉孝, 平井 良, 相澤久道, 他. diphenylmethane diisocyanate (MDI) 含有粉塵吸入により急性呼吸促迫症候群を呈した過敏性肺臓炎の1例. 日呼吸会誌 2004;42:502—508.

- 6) 稲瀬直彦, 吉澤靖之, 他. 塗装工肺. 日胸 2005; 64:610—616.
- 7) 坂東琢磨, 野田八嗣, 廣瀬仁一郎, 他. 一過性気管支攣縮を呈した Toluene Diisocyanate による過敏性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1993; 31:1297—1302.
- 8) 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.
- 9) 松島秀和, 高柳 昇, 徳永大道, 他. イソシアネートによる過敏性肺炎, 気管支喘息の1例. 日呼吸会誌 2003; 41:760—765.
- 10) 橋爪敏彦, 沼田博行, 松下和彦, 他. 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.
- 11) 中村嘉典, 藤本 尚, 上谷光作, 他. トルエンジイソシアネートの長期暴露による慢性過敏性肺臓炎の1例. 日胸疾会誌 1995; 33:429—432.
- 12) 吉村信行, 野寺博志, 大河内稔, 他. 環境曝露1ヶ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臓炎の1例. 日呼吸会誌 1998; 36:627—632.
- 13) 藤村直樹, 木野稔也, 長井苑子, 他. ポリウレタン塗装工に見られたイソシアネートによる過敏性肺臓炎の1例. 日胸疾会誌 1984; 22:506—513.
- 14) 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. 日胸疾会誌 1997; 56:1034—1039.
- 15) 小清水直樹, 源馬 均, 千田金吾, 他. 職業性過敏性肺炎. 呼吸器科 2006; 9:590—600.
- 16) 中川 晃, 仁藤裕子, 迫田秀之, 他. イソシアネートの吸引歴を有しBALF中リンパ球比率の上昇を認めた, 原因不明の進行性間質性肺炎の1剖検例. 間質性肺疾患研究会討議録 54. 70—73.
- 17) 秋元智博, 田村尚亮, 内田和仁, 他. 暴露後3カ月で発症し, 抗原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. 日胸疾会誌 1992; 30:458—463.

### Abstract

#### Hypersensitivity pneumonitis caused by isocyanate exposure during recreational painting

Hisako Tabata<sup>1)</sup>, Yoshiro Mochizuki<sup>1)</sup>, Yasuharu Nakahara<sup>1)</sup>, Yoichiro Kobashi<sup>2)</sup>,  
Tetuji Kawamura<sup>1)</sup> and Shin Sasaki<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Himeji Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Tenri Yoroazu Soudansho Hospital

A 36-year-old man began painting his car as a hobby every weekend in early February 2007 using a paint containing isocyanate. In March, 2007, he developed a dry cough, dyspnea and fever of 40°C. These symptoms appeared repeatedly several hours after engaging in painting activity. His chest X-ray film showed diffuse small granular and reticular shadows in bilateral lung fields. His computed tomogram showed ground glass images in bilateral lung fields. Pulmonary function tests showed significantly decreased DLco. Histological findings of transbronchial lung biopsy revealed cellular interstitial pneumonia. These symptoms improved after cessation of painting and administration of prednisolone. Based on these results, we diagnosed this patient's illness as hypersensitivity pneumonitis due to isocyanate exposure.