

●症 例

イソシアネートによる過敏性肺炎と気管支喘息発作を併発した1例

酒井 珠美 片山 伸幸 早稲田優子 大倉 徳幸 藤村 政樹

要旨：症例は61歳男性で、イソシアネートによる過敏性肺炎と喘息症状の合併を認めた。家具製造工場に勤務し、イソシアネートを含有したポリウレタン接着剤を使用していたが、職場で増悪する発熱、咳嗽、喘鳴、呼吸困難の精査と治療のために入院となった。胸部CT上、びまん性小葉中心性粒状陰影を認め、気管支肺泡洗浄液細胞分画は過敏性肺炎に矛盾しない所見であった。イソシアネートに対する特異的IgE抗体は陽性であった。また、気道可逆性試験は陽性で気道過敏性も亢進しており、気管支喘息と診断した。呼気中一酸化窒素（FeNO）濃度の上昇も気管支喘息の診断根拠となった。職場での環境曝露試験では、咳嗽、息切れ、胸部絞扼感が出現し、体温の上昇、白血球数の増加とCRPの上昇、ピークフローとSpO₂の低下を認めた。以上から、過敏性肺炎、気管支喘息ともに誘発試験陽性と判断した。環境曝露試験でFeNO濃度の低下を認めた点は興味深い所見であった。

キーワード：過敏性肺炎、気管支喘息、イソシアネート、環境曝露試験、呼気中一酸化窒素

Hypersensitivity pneumonitis, Bronchial asthma, Isocyanate, Environmental challenge, Fraction of exhaled nitric oxide (FeNO)

緒 言

toluene diisocyanate (TDI), 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate (MDI), 1,6'-hexamethylene diisocyanate (HDI)などのイソシアネートは、ウレタンフォーム、コーティング剤、接着剤、塗料などの原料として工業的に一般的に使われている¹⁾。イソシアネートは、高濃度曝露による直接的な呼吸器障害以外に、職業性喘息の原因としてもよく知られている。一方で、イソシアネートによる過敏性肺炎の報告もあるが気管支喘息よりは少なく²⁾、イソシアネートによる過敏性肺炎と気管支喘息の合併の報告はまれである³⁾。我々は、環境誘発試験にてイソシアネートによる過敏性肺炎と気管支喘息の合併と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：61歳、男性。

主訴：湿性咳嗽、胸部絞扼感。

既往歴：特記事項なし（アレルギー歴なし）。

嗜好歴：喫煙30本×43年。

現病歴：職歴として木工業、機械組み立てなどを経て、36歳からは家具製造工場に勤務していた。60歳時に外傷にて入院し、1年間休職した後に復職した。復職後2ヶ月たった頃、38.7℃の発熱、咽頭痛、胸部絞扼感が出現したために近医Aを受診し、急性気管支炎と診断されて処方を受けた。しかし、その後1ヶ月にわたって発熱、咽頭痛、湿性咳嗽、胸部絞扼感、全身倦怠、喘鳴、労作時呼吸困難を繰り返し、近くのB病院を3回受診した。3回目の受診時に同院の呼吸器内科へ紹介となり、問診にて仕事のない休日には症状が軽快することが明らかとなったため、職業環境曝露による過敏性肺炎と気管支喘息の合併が疑われ、精査加療目的に金沢大学附属病院呼吸器内科に紹介入院となった。

入院時身体所見：体温36.5℃、血圧120/66mmHg、脈拍78回/分、呼吸数16回/分。聴診上、全肺野で強制呼出時に喘鳴を聴取した。

入院時の血液検査（Table 1）では、白血球数、CRPは正常であった。総IgE値は上昇し、KL-6、SP-D、SP-Aも上昇していた。喀痰培養では口腔内常在菌が検出されたのみであった。胸部単純X線写真では、両側にびまん性小粒状影を認めた。胸部CT（Fig. 1）では、びまん性の小葉中心性の粒状影を認めた。入院中の呼吸機能検査（Fig. 2）では、気道可逆性試験とメサコリン（methacholine）気道過敏性試験が両者ともに陽性であり、気管支喘息と診断した。また、呼気中一酸化窒素（fraction of exhaled nitric oxide：FeNO）濃度も48.5ppbと高値

連絡先：酒井 珠美

〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1

金沢大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: tsakai@med3.kanazawa-u.ac.jp)

(Received 18 Mar 2011/Accepted 20 Oct 2011)

Table 1 Laboratory data

WBC	4,570/ μ l	CPK	76 IU/L	IgG	1,280 mg/dl
Neu.	68.70%	T.bil.	0.5 mg/dl	IgA	151 mg/dl
Eo.	3.50%	TP	7.3 g/dl	IgM	119 mg/dl
Lym.	21.40%	Alb	65%	IgE	1,070 IU/L
Mo.	5.50%	α 1	2.80%	KL-6	1,332 U/ml
Ba.	0.90%	α 2	7.70%	SP-D	220 ng/ml
RBC	519×10^4 / μ l	β	9%	SP-A	79 ng/ml
Hb	15.5 g/dl	γ	15.50%	ACE	17 IU/L
Ht	46.50%	ESR	9 mm/h	(ABG)	room air
Plt.	16.2×10^4 / μ l	CRP	0.1 mg/dl	pH	7.414
PT	10.6 s	BUN	11 mg/dl	PaCO ₂	42.5 mmHg
APTT	27.7 s	Cr	0.61 mg/dl	PaO ₂	83.4 mmHg
Fbg.	238 mg/dl	UA	5.8 mg/dl	HCO ₃ ⁻	26.6 mmol/L
AST	32 IU/L	Na	140 mEq/L	Specific IgE	
ALT	47 IU/L	K	4.1 mEq/L	TDI	0.82 IU/ml
ALP	269 IU/L	Cl	105 mEq/L	MDI	4.64 IU/ml
γ -GTP	31 IU/L	Ca	9.7 mg/dl	HDI	2.09 IU/ml
LDH	149 IU/L	P	3.5 mg/dl		

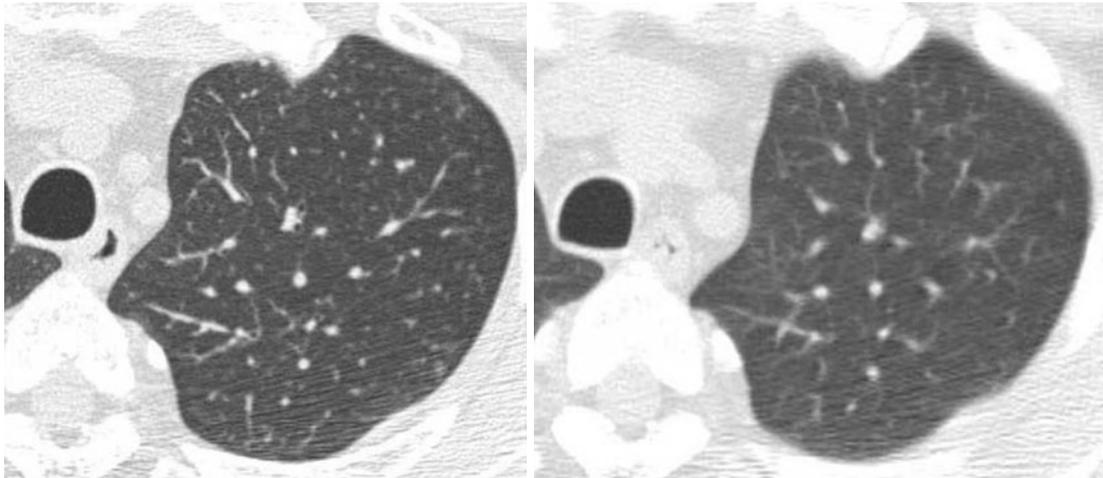


Fig. 1 HRCT taken in the same institution. The left picture on admission shows diffuse centrilobular shadows in both lung fields. The right picture shows that after avoiding antigen, the centrilobular shadows disappeared.

FVC (L) (% pred.)	3.46 (97.7%)
FEV ₁ (L) (% pred.)	2.45 (86.0%)
FEV ₁ /FVC (%)	70.8
FRC (L) (% pred.)	2.64 (82.2%)
RV (L) (% pred.)	1.27 (69.0%)
TLC (L) (% pred.)	4.69 (81.0%)
RV/TLC (%)	27.1
Dlco (ml/min/mmHg) (% pred.)	23.76 (92.8%)
DLco/VA (ml/min/mmHg/L) (% pred.)	5.36 (116.3%)
Reversibility (ml) (% increase)	+340 (13.9%)
Mch-PC20 (mg/ml)	1.042
FeNO (PPb)	48.5

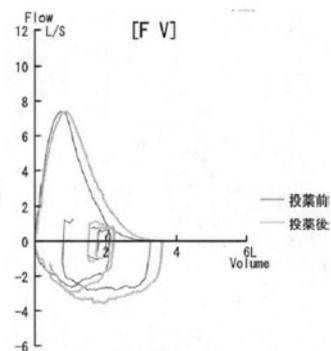


Fig. 2 Pulmonary function data.

を示した。気管支肺胞洗浄液 (Table 2) では、総細胞数の増加、リンパ球分画の増加がみられ、CD4/CD8比は0.07と低下していた。好酸球の増加は認めなかった。

職場でイソシアネートを含むポリウレタン接着剤を使っていたため、TDI, MDI, HDIの特異的IgE抗体を測定したところ、すべてが陽性であった (Table 1)。職場環境曝露試験を行ったところ (Fig. 3)、職場にて咳嗽、息切れ、胸部絞扼感、体温の上昇、白血球数の増加、CRPの上昇、ピークフロー値とSpO₂の低下を認め、帰院直後の聴診にて呼吸時に喘鳴を聴取した。これらの結果から、過敏性肺炎と気管支喘息の両方に関して環境曝露陽性と判断した⁴⁾。自宅への帰宅試験では、咳嗽と軽度のピークフロー値とSpO₂の低下を認めたが、白血球数、CRP、体温などには変化がなく、喘息のみ陽性と判断した。FeNO濃度は、職場環境負荷試験では明らかに低下し、病院にて10日目には再び上昇を認めた。自宅環境負荷試験ではFeNO濃度には変化を認めなかった。職場と自宅の環境負荷試験を再度実施したところ、これらの所見に再現性を認めた。気管支喘息に対しては、吸入ステロイド薬などによる喘息長期管理を開始し、コントロールは良好となった。過敏性肺炎に関しては、退職してイソシアネートとの接触を避けることとして退院となった。

考 察

近年、FeNO濃度測定は、気管支喘息の診断と管理に

有用かつ重要な手段となってきた⁵⁾。気管支喘息以外の種々の呼吸器疾患 (抗酸菌感染症⁶⁾、気管支拡張症⁷⁾、肺癌⁸⁾など)におけるFeNO濃度の検討が報告されているが、過敏性肺炎に関しては、確立した結果は検索した限りでは見あたらなかった。イソシアネート関連喘息については、イソシアネート曝露後にFeNOが上昇することが報告されている⁹⁾。イソシアネート曝露により気管支喘息発作と過敏性肺炎が同時に誘発された場合に、本来喘息の増悪により上昇すると考えられるFeNO濃度を過敏性肺炎の病態が低下させた可能性があり、非常に興味深い所見と考えられた。

過敏性肺炎は、1932年の農夫肺の報告¹⁰⁾以来、多くの抗原による発症が報告されてきた。抗原のほとんどは有機物であるが、1965年に低分子化合物であるイソシアネートによる過敏性肺炎の症例が報告され¹¹⁾、吸入抗原として認知されるようになった。イソシアネートが過敏

Table 2 BALF

Fraction	1	2	3
Recovery (ml)	10	22	25
Cell count ($\times 10^5$ cells/ml)	2.1	3.9	3.8
Neutrophil (%)	11.0	0.0	0.0
Eosinophil (%)	0.5	0.0	0.0
Lymphocyte (%)	14.5	72.3	62.3
Macrophage (%)	74.0	27.7	37.7
CD4/CD8			0.07

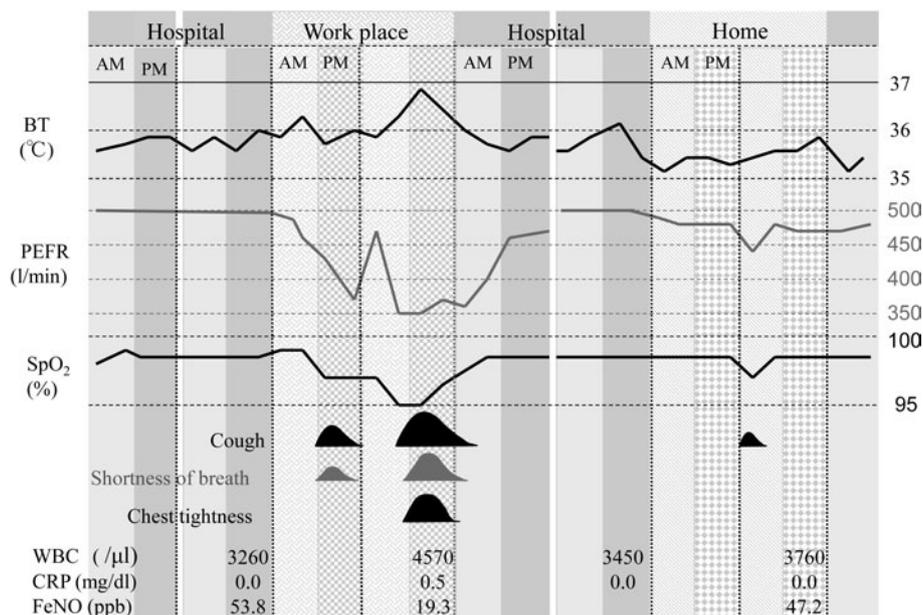


Fig. 3 Workplace environment challenging. The workplace-environment challenge induced cough, shortness of breath, chest tightness, increases in body temperature, WBC and CRP, and decreases in peak expiratory flow rate, SpO₂ and FeNO. The one environment challenge induced cough, an increase in FeNO, and decreases in peak expiratory flow rate and SpO₂.

性肺炎を引き起こす機序としては、イソシアネートがハプテンとして働き、血清アルブミンと結合することによってIgG依存性のアルサス反応（III型アレルギー）や遅延型過敏反応（IV型アレルギー）を起こすと考えられている²⁾。

一方、気管支喘息は主にI型アレルギーによって引き起こされる疾患である。しかし、イソシアネート関連の気管支喘息では、I型アレルギーに関連が強い特異的IgE抗体ではなく、特異的IgG抗体陽性の症例の方が多く、IgG抗体の方がより気道過敏性に関連が強いとの報告もある¹²⁾。また、現在の標準的なFeNO濃度測定法では肺胞レベルのNO増加を反映しないと考えられるが、気管支と肺胞のNOを分けて測定したところ、過敏性肺炎では、肺胞でのNO濃度が上昇していたという報告はある¹³⁾が、気道でのNO濃度の増加を抑制するという報告は見あたらない。

イソシアネートに関連した過敏性肺炎は少ないと考えられ、さらにイソシアネート関連の喘息との合併はより少ないと思われていたが、疫学調査では、イソシアネート曝露を受けた群の約1%に過敏性肺炎を起こしている可能性が示されていること¹⁴⁾、イソシアネートに対する特異的IgG抗体が病態に関係するという共通点があることより、同様の症例が数多く隠れている可能性がある。したがって、今後イソシアネート曝露を受けている人では、喘息と過敏性肺炎の両者を発症している可能性を考慮する必要がある。また、FeNO濃度についてもさらに詳しく検討することによって、種々のアレルギー性炎症のメカニズムについて新たな知見が得られることが期待される。

引用文献

- 1) Bernstein IL: Isocyanate-induced pulmonary diseases: a current perspective. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 24-32.
- 2) Vandenplas O, Malo JL, Saetta M, et al. Occupational asthma and extrinsic alveolitis due to isocyanates: current status and perspectives. *Br J Ind Med* 1993; 50: 213-28.
- 3) 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臓炎, 気管支喘息の1例. *日呼吸会誌* 2003; 41: 760-5.
- 4) Nakashima K, Takeshita T, Morimoto K. Diagnosis and prevention of disease induced by isocyanate. *Environ Health Prevent Med* 2002; 7: 40-6.
- 5) Zitt M. Clinical applications of exhaled nitric oxide for the diagnosis and management of asthma: a consensus report. *Clin Ther* 2005; 27: 1238-50.
- 6) Wang CH, Liu CY, Lin HC, et al. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. *Eur Respir J* 1998; 11: 809-15.
- 7) Kharitonov SA, Wells AU, O'Connor BJ, et al. Elevated levels of exhaled nitric oxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1889-93.
- 8) Liu CY, Wang CH, Chen TC, et al. Increased level of exhaled nitric oxide and up-regulation of inducible nitric oxide synthase in patients with primary lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 534-41.
- 9) Barbinova L, Baur X. Increase in Exhaled Nitric Oxide (eNO) after Methylenediphenyl Diisocyanate (MDI) Exposure in Isocyanate Workers with Bronchial Hyperresponsiveness. *Allergol Int* 2005; 54: 151-8.
- 10) Campbell JM: Acute symptoms following work with hay. *Br Med J* 1932; 11: 1143.
- 11) Blake BL, Mackay JB, Rainey HB, et al: Pulmonary opacities resulting from di-isocyanate exposure. *Australas Radiol* 1965; 9: 45-8.
- 12) Park HS, Kim HY, Nahm DH, et al. Specific IgG, but not specific IgE, antibodies to toluene diisocyanate-human serum albumin conjugate are associated with roluene diisocyanate bronchoprovocation test results. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 847-51.
- 13) Lauri LE, Hannu KA, Seppo SA, et al: Extended exhaled NO measurement differentiates between alveolar and bronchial inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1557-61.
- 14) Baur X: Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1004-10.

Abstract**A case of hypersensitivity pneumonitis and asthma attack caused by isocyanates**

Tamami Sakai, Nobuyuki Katayama, Yuko Waseda, Noriyuki Okura and Masaki Fujimura

Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

We report a case of hypersensitivity pneumonitis and asthma attack caused by isocyanates in a 61-year-old man. The patient was admitted for diagnosis and treatment of workday fever, cough, wheezing, and dyspnea. He worked in a furniture manufacturing factory and used polyurethane adhesive containing isocyanates. His chest CT showed diffuse centrilobular shadows. Findings of bronchioalveolar lavage fluid were compatible with hypersensitivity pneumonitis, and specific IgE was positive for toluene diisocyanate, 4,4'-methylenediphenyl diisocyanate, and 1,6'-hexamethylene diisocyanate. The diagnosis of asthma was established by positive bronchial reversibility and bronchial hyperresponsiveness. Furthermore, an elevation of the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) level also supported the diagnosis of bronchial asthma. The workplace environmental challenge induced cough, shortness of breath, chest tightness, increases in body temperature, WBC, and CRP and decreases in peak expiratory flow rate and SpO₂. We interpreted these results as positive for both hypersensitivity pneumonitis and asthma. Of interest is that the environmental provocation test decreased the level of FeNO.