

日本職業・環境アレルギー学会雑誌

OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

O EEA

Vol. **29**-2  
2022年6月

日本職業・環境アレルギー学会  
JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

# 目 次

総説

職業性喘息の最近の動向 ..... 土橋 邦生 ..... 1

総説

職業性アレルギー疾患の動向と課題 ..... 佐藤 一博 ..... 9  
-疫学(衛生学)分野から-

総説

職業性皮膚アレルギー疾患の動向と課題 ..... 杉浦真理子、杉浦 啓二 ... 15

総説

小児における職業喘息・アレルギー疾患 ..... 小田嶋 博 ..... 21  
~福岡市内での調査を中心に~

総説

職業性アレルギー疾患の動向や課題 ..... 岡野 光博、金井 健吾 ... 31  
職業性アレルギー性鼻炎  
岡 愛子

症例

歯の根管治療後に蕁麻疹を生じた ..... 山本 藍、今井 萌  
ホルマリンアレルギーの1例 ..... 緒方 善政、會田 啓介  
-経気道曝露では誘発されにくい発症機構- ..... 白神 梨沙、萩谷 政明 ... 37  
右田 雅士、花上 伸明  
森 美紀、北沢 貴利  
長瀬 洋之、山口 正雄

症例

過敏性肺炎パターンを呈した、 ..... 武藤 壮平、鶴巻 寛朗  
低温加熱式タバコにより短期間に肺障害が進行した1例 ..... 豊田 正昂、申 悠樹  
相川 政紀、佐藤 麻里 ... 43  
三浦 陽介、矢富 正清  
古賀 康彦、砂長 則明  
前野 敏孝、久田 剛志

症例

イソシアネートによる過敏性肺炎が疑われ、 ..... 反町 百花、古賀 康彦  
nintedanibが奏功したと考えられた1例 ..... 伊藤 優志、宇野 翔吾  
武藤 壮平、佐藤 麻里 ... 49  
三浦 陽介、鶴巻 寛朗  
矢富 正清、土屋 智  
砂長 則明、前野 敏孝  
久田 剛志

日本職業・環境アレルギー学会会則 ..... 59

日本職業・環境アレルギー学会役員 ..... 61

日本職業・環境アレルギー学会雑誌投稿規定 ..... 62

総 説

## 職業性喘息の最近の動向

土橋邦生

上武呼吸器科内科病院 院長

### 要 旨

職業性喘息の最近の動向について解説する。まず、新規に報告されたアレルゲンについては、化学物質が多く含まれ、近年の産業技術発展による低分子化合物利用の増加に伴う低分子量アレルゲンの増加傾向をよく表している。感作物質誘発職業性喘息が、今までもこれからも臨床の主体であるが、刺激物質誘発職業性喘息の存在も徐々に明らかとなっており、いままで見過ごしてきた症例も多いのではないかとと思われるので、刺激物質誘発職業性喘息について最近の動向を記載した。治療面では、職業性喘息は、難治性となる傾向が強いので、抗体製剤使用の対象となる可能性が高いが、最近ようやく職業性喘息に対する抗体製剤の使用実績が報告され始めているので紹介する。予防面では、感作物質誘発職業性喘息では、同じ職場で原因アレルゲン対策を行えば症状や肺機能は維持できるか、あるいは仕事を変えてでも完全除去すべきか、以前より大きな問題であったが、最近コクランレビューにこの点について新たな報告があったので紹介する。

キーワード：化学物質、RADS、刺激物質誘発職業性喘息、抗体製剤、曝露回避

### 1. 新規アレルゲン

感作物質誘発職業性喘息では、職場の多種多様な物質が原因アレルゲンと成りうる。2016年までに国内、海外で報告された原因アレルゲンについての詳細は文献<sup>1)</sup>に記載されている。その後、新たに論文として報告された主なアレルゲンについて以下に述べ

る。新たなアレルゲンとしては、化学物質が多く、近年の産業技術発展による低分子化合物利用の増加に伴う低分子量アレルゲンの増加傾向をよく表している。一方、低分子量アレルゲンの場合、特異的IgEを検出しにくく診断が難しいので、職業性喘息と診断できず見逃されているケースもいまだ多いと思われる。<sup>1)</sup>

〒371-0048

群馬県前橋市田口町586-1

上武呼吸器科内科病院

土橋邦生

TEL：027-232-5000

FAX：027-232-5002

E-mail：dobashik@gunma-u.ac.jp

#### ① セルロース（ナプキン工場従業者）<sup>2)</sup>

本例は、セルロース繊維製品による職業性喘息の最初の報告例である。生理用品の製造工場で機械オペレーターをしていた37歳の女性は、2年前から新たに喘息症状が発症し

た。PEFの連続記録から職業性喘息が強く疑われ、セルロース製品の粉塵による吸入誘発試験で、チャレンジ後3時間でFEV1が39%低下する、遅発性気管支反応が見られ、診断が確定した。職場の粉塵濃度が5mg/m<sup>3</sup>未満であることが確認された。セルロースの粉塵に一般的に使用されている職業曝露限界値は、10mg/m<sup>3</sup>であり、これは職業性喘息の発症予防には、十分でなかった。

② スーダンレッド (化粧品包装会社社員)<sup>3)</sup>

スーダンレッド (1-[(2-methoxyphenyl)azo]-2-naphthol) は、工業用、特に染毛剤の製造に広く使用されている低分子アゾ系薬剤である。この製品は発がん性の可能性があるため、食品産業での使用は禁止されているが、呼吸器への関与は現在までに報告されていない。化粧品包装会社で20年間勤務していた46歳女性患者は、赤色アゾ染料 (スーダンレッド) の使用により発症した。末梢血好酸球数 (500 cells/mm<sup>3</sup>)、総IgEは846 KU/Lと上昇していて、特異的アレルゲン吸入誘発試験により診断された。誘発喀痰は、吸入誘発により好酸球の割合が10%から65%に上昇し、2型関連喘息であることが示唆された。

③ フッ素化炭化水素 (冷却器エンジニア)<sup>4)</sup>

熱分解して有毒なフッ酸になるフッ素系炭化水素は、冷蔵庫やエアコンの冷媒、医療用エアロゾルの噴射剤などに広く使用されている。また、フッ化水素酸は刺激物質誘発職業性喘息の原因物質として知られている。閉所での溶接作業中またはタバコの喫煙中にフッ化炭化水素系冷却剤に曝露した直後に喘息を発症した2症例が報告されている。両症例とも呼吸器症状および頭痛があり、後に非特異的気道過敏性が認められた。喘息は持続的であり、喘息治療薬への反応も悪かった。フッ素化炭化水素の毒性は低いので、それ自体への曝露によるというより、フッ化炭化水素の

熱分解を介した少量のフッ化水素酸への曝露が、喘息発症の最も可能性の高い原因であったと考えられる。この2症例は、フッ素系炭化水素を使用する作業場等での、溶接、喫煙等、狭い場所での燃焼により生成されたフッ酸による刺激物質誘発職業性喘息と考えられる。病気の経過とフッ化水素中毒に似た症状から、亜急性IIAの診断が適切と思われ、少量のフッ化水素の反復曝露が原因であろうと推定された。

④ アジリジン (スプレーペインター)<sup>5)</sup>

皮なめし工場ですプレー塗装工として23年間勤務し、16年間皮膚症状を呈し、その後、職場で多機能性アジリジン (Polyfunctional Aziridine: PFA) のエアロゾルと蒸気に曝露され、2年間喘息症状を呈した47歳の非アトピー性女性についての報告がある。喘息の前に職業性皮膚炎が発症したことは、PFAに対する感作が皮膚で誘発された可能性が高い。FeNOは、21ppb、末梢血好酸球数は0.07 × 10<sup>9</sup>/Lと正常。ベースライン時の誘発喀痰の分析結果では好酸球2.4%、好中球10.3%、マクロファージ81.8%であった。PFAによるプリックテストは陽性。吸入誘発試験は、PFA吸入25分後に急性喘息反応を起こし、FEV1がベースライン値に比べて21%低下したことから陽性であった。FeNO値は吸入誘発試験後24時間変化なく、一方、吸入誘発後24時間の誘発喀痰で好酸球ではなく、好中球の大幅な増加 (40.5%) が検出され、好中球性喘息と考えられた。

⑤ aluminum hydroxide 水酸化アルミニウム<sup>6)</sup>

水酸化アルミニウムを含む粉体塗料に曝露した際に喘息を発症した41歳女性の報告である。アレルギー歴のない患者は、ワイパー製造の専門会社で20年以上管理者として働いていた (9年間は包装部門、11年間はワイ

パーアームの塗装・乾燥エリアに近接する管理部門に勤務していた)。5年前から呼吸器症状(乾いた咳、呼吸困難、喘鳴)を訴えるようになり、これら症状は、明らかに業務上の曝露と関連するものであった。作業中に測定したFeNOは正常(4.15ppb)であった。気道過敏性も陽性と確認された。3週間にわたる就業時および離席時の呼気ピークフローの連続モニタリングにより、OAの陽性予測値は83%であった。粉体塗料による吸入誘発試験では、曝露5分後で直ちに陽性反応を示し、喘息症状とFEV1の16%減少が認められた。FeNO(5.93 ppb vs 5.70 ppb)に変化はなく、喀痰サンプルに好酸球性炎症が誘発された(1% vs 8%)。これらのデータは、喀痰中の好酸球数がFeNO値よりも本症例では、OAを予測するバイオマーカーとなり得ることを示唆している。アルミニウムを含む粉体塗料の曝露によって引き起こされたOAと診断され、患者は会社での職務を変更し、粉体塗料に曝露されなくなり、その後、症状は消失した。

## 2. 分類、特に刺激物質誘発職業性喘息について

### ① 定義と分類

ガイドラインに記載したごとく<sup>1)</sup>、広く職業に関連して起こる喘息を作業関連喘息

(Work-related asthma: WRA) と呼び、以下作業関連喘息は、2つに分類され、職場の物質が原因で喘息が発症した場合を職業性喘息(Occupational asthma: OA)、職場以外の原因で発症した喘息が、職場で吸入される刺激物により悪化する場合を作業増悪性喘息(Workaggravated asthma)と呼ぶ。さらに職業性喘息は、職場の物質に対してアレルギー学的機序により発症した感作物質誘発職業性喘息(sensitizer-induced OA)と、職場で刺激性の物質を一度に多量に吸入し、非アレルギー学的により感作なしに急に発症した刺激物質誘発職業性喘息(irritant-induced OA: IIA)に分けられる。

しかし、最近IIAに関しては、欧米では、position paperが出され、3つのフェノタイプへの分類が提唱された。<sup>7)</sup>(表1)

今後の課題としては、特に慢性曝露によるpossible IIAに関して、診断の改善や、初期の有効な防止方法の確立が必要であり、そのために大規模な調査により、各タイプのIIAに対して発症などに影響する曝露状況、患者側の因子、発症や経過の予測可能なバイオマーカーを検討する必要がある。

よく問題となるのが「reactive airways dysfunction syndrome: 反応性気道機能不全症候群」(RADS)とAcute-onset IIAの違いである。RADSは、1985年、Brooksら<sup>8)</sup>によ

表1 刺激物質誘発職業性喘息の分類

1	Definite IIA (Acute-onset IIA)	明白な IIA で、高レベルの曝露から数時間で引き起こされる急性発症型である。従来の刺激物質誘発職業性喘息にあたる。次に述べる慢性の刺激物質曝露による IIA と区別する意味で、acute-onset IIA とも呼ばれる。
2	Probable IIA (Sub-acute IIA)	単独または多種類の高濃度の刺激物質を繰り返し吸入し、曝露と症状の発症や重症化との間に期間的にずれがあるもの。
3	Possible IIA(chronic IIA, Low-dose IIA, IIA with latency)	慢性的な繰り返し中等度の単独または複数の刺激物質への曝露により発症する。曝露は偶発的なものではなく、毎日繰り返し中等度の曝露から期間をおいて発症する。作業増悪性喘息や感作物質誘発職業性喘息と症状や検査所見において類似するので、区別としては、成人喘息発症、慢性的な刺激物質への曝露、職場における感作性物質の欠如などが特徴である。

り提唱された。既存の喘息を持たない被験者が、1回の、多くの場合偶発的な、高レベルの刺激性の蒸気、ヒューム、煙への高濃度曝露後、24時間以内に喘息症状を突然発症することを特徴とする。一方、IIAは、1989年にTarloとBroder<sup>9)</sup>らにより、単発または複数回の高濃度刺激物曝露後に喘息を発症する労働者を特徴づけるために導入された。

最近では、米国胸部疾患学会のガイドラインが<sup>10)</sup>、上記の「厳しい基準 [RADSの基準]、を満たさないケース (例えば、症状発現までに数日のタイムラグがある場合、あるいは、1回の大量曝露ではなく、数日または数週間の間反復曝露、大量曝露ではない場合、症状発現までの期間が短い場合)」を含めてIIAという用語を使用すべきと勧告した。

さらに、病院内の酢酸の流出事故<sup>11)</sup>、世界貿易センタービル災害後のアルカリ性粉塵と燃焼生成物の複合体<sup>12)、13)</sup>への1回の高レベル曝露後発症した急性発症IIAの数のケースシリーズから、急性曝露後あまり深刻な呼吸器症状を引き起こさなくても発症し、大規模曝露後数日から数ヶ月にわたって症状が陰性を呈することさえありえることがわかった。そのため、The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)では、これら疾患の性質とメカニズムを示すにはRADSでは不十分であるため、また、慢性刺激物曝露に関連する遅延型または進行型の刺激物質誘発職業性喘息との混乱を避けるため、RADSを「急性発症IIA」に置き換えるべきであると提案し、現在の分類となった。<sup>7)</sup>

## ② 刺激物質誘発職業性喘息と感作物質誘発職業性喘息の重症度比較

刺激誘発職業性喘息 (IIA) の臨床像に関する知識はいまだ不完全である。そこで、IIAの臨床像が感作性物質誘発職業性喘息の臨床像とどのように異なるかフィンランドから報告された<sup>14)</sup>。2004年から2018年に産業医

学クリニックで診断された急性および亜急性のIIA患者を分析したものである。69名の患者が対象基準を満たし、診断時および6ヵ月後の患者の特徴を分析した。感作物質誘発職業性喘息の2つのサブグループ、高分子量 (HMW) 誘発職業性喘息患者69名と低分子量 (LMW) 誘発職業性喘息患者89名の結果と比較した。診断から6ヵ月後、IIA患者の30%が毎日の短時間作用型 $\beta$ 作動薬 (SABA) を必要とし、68%がGlobal Initiative for Asthma, 2020 report (GINA) のステップ4-5の薬物治療を受け、24%が初診後に喘息増悪を起こした。

IIAは、LMW感作物質誘発性職業性喘息に対し、SABAの毎日の必要性 (オッズ比 [OR]: 3.80、95%信頼区間 [CI]: 1.38-10.46)、GINAステップ4-5投薬による治療 (OR: 2.22、95%CI: 1.08-4.57)、増悪 (OR: 3.85、95%CI: 1.35-11.04) で劣勢な結果が示された。HMW感作物質誘発職業性喘息に対しては、IIAは、GINAステップ4-5投薬による治療 (OR: 2.49、95%CI: 1.07-5.79)、増悪 (OR: 6.29、95%CI: 1.53-25.83) において、劣勢な結果であった。職業性喘息と診断された6ヵ月後、IIA患者のかなりの割合が症状を残し、これらの患者の大多数は喘息薬を広範囲に使用しており、IIAの短期転帰は、感作物質誘発職業性喘息のそれよりも悪いことが示唆された。

## ③ 刺激物質誘発職業性喘息の原因

慢性型と比べて、比較的原因の明らかにできる急性並びに亜急性IIPの疫学調査が報告された<sup>15)</sup>。2000～2018年の間にフィンランドの産業医学クリニックで診断されたIIA患者の診療録をレトロスペクティブにスクリーニングした。症例を急性 (単回曝露後の発症) IIAと亜急性 (複数回曝露後の発症) IIAに分類した。69人の患者がIIAと診断され、30人が急性IIA、39人が亜急性IIAであっ

た。最も一般的な職業群は、工業オペレーター (n=23、33%)、金属および機械労働者 (n=16、11%)、建設労働者 (n=12、8%) であった。産業従事者では、急性IIAよりも亜急性IIAの症例が有意に多かった (p=0.002)。40例 (57%) は、何らかの腐食性の酸性またはアルカリ性の化学物質に起因するものであった。総じて急性IIAは様々な職種の仕事の事故に引き続き発症したが、亜急性IIAは作業衛生状態が悪い中で通常の作業を行っている工業オペレーターに多く発症した。最も多い原因は、急性IIAでは情報不足や誤った指導 (n=11、36%)、亜急性IIAでは職場の衛生対策の怠慢 (n=29、74%) であった。さらに詳細にみると、情報不足や誤った指導が急性期IIA症例の36%、亜急性期IIA症例の13%、職場の衛生対策の怠慢が7%と74%、工程や機械の不具合が27%と5%でそれぞれ原因であった。個人的防護器具の使用の怠慢は、原因全体の10%であった。急性IIAの主な原因は事故であるが、亜急性IIAは作業衛生が不十分な通常作業でも発症する可能性がある。急性および亜急性IIA発症の異なるリスクは、予防および症例の特定に考慮されるべきである。

### 3. 治療：職業性喘息における生物学的製剤の有効性について

職業性喘息は、高濃度・頻回曝露が続くため重症化しやすい。感作物質誘発職業性喘息では、原因アレルゲンからの回避が推奨されるが、職を失う可能性があり、できれば、同一職にとどまることが社会的・経済的にはメリットが大きい。一般の難治性喘息の治療に、生物学的製剤が導入されステロイドの減量など成果が表れている。職業性喘息に対する生物学的製剤の使用の報告は、まだ、十分ではないが、重症化しやすい職業性喘息において、徐々に使用効果が報告されるようになってきている。最も多い報告は、最も早期

に実用化された抗IgE抗体のオマリズマブである。コントロール不能な重症職業性喘息患者10名を対象に、抗IgEモノクローナル抗体オマリズマブによる治療を行った報告では<sup>16)</sup>、治療中9人の患者は喘息の増悪率が低く、経口または吸入コルチコステロイドの使用量も少なかった。7名の患者は、治療前と同じ職場で仕事を続けることができた。また、アトピー患者9人中3人がLMW化学物質によって引き起こされたOAであった。LMW化学物質によって発症した3名の患者において抗IgE療法が有効であったことは、免疫学的な機序が関与していることを示唆する。10人中7人の患者さんが仕事を継続できたことは、重要なことで、経済的な影響や収入の損失は、仕事を辞めた患者のほうが、その地位を維持した患者よりも有意に高い。ただ、この報告では、化学物質による4人中仕事をつづけたのは2人であり、動植物アレルゲンが原因の患者6人中5人が続けられたのと対照的であり、また、化学物質が原因の非アトピー患者1名のみが、オマリズマブ投与後も喘息コントロールは不安定であったことから化学物質による職業性喘息患者の問題が課題である。以上から、オマリズマブは、職場におけるアレルゲン曝露を回避できない患者を助け、離職に関連する社会経済的・経済的影響を防ぐ役割を果たす可能性が示唆された。生物学的製剤の使用は、少数の職業性喘息患者においてのみ報告されているので、職業性喘息患者の職場感作物質に対する反応を防ぐことができるか、コスト・ベネフィットの推定を検討する必要がある。

### 4. 予防：曝露回避と曝露継続の症状、肺機能への影響

十分な薬物療法と適切な職場環境整備で、同じ作業を継続できるか否かは重要な問題であり、肺機能の悪化を防げる、いや防げないという両論がある。この点に関し、最近

## 職業性喘息の最近の動向

Cochraneのシステマティックレビューが発表された<sup>17)</sup>。質の高い研究はないが、職業性喘息患者（対象はほぼすべて感作物質誘発性職業性喘息）において、原因物質からの曝露回避と曝露低減の両群が、曝露継続群と比較して喘息症状が改善した。2019年までの論文・報告書を選択し、抽出したデータの質を評価し、メタアナリシスを実施した。研究ごとの平均参加者数は62人で、平均追跡期間は4.5年であった。曝露を継続した場合と比較して、曝露からの除去は、症状およびスパイロメトリーの変化を改善する可能性が高い。また、曝露を減らすと、曝露を継続した場合よりも症状の改善が見られたが、スパイロメトリーの変化については差がなかった。（表2）曝露解除と低減を比較すると、低分子量薬剤に曝露された大規模な患者群の試験では、症状改善とスパイロメトリーの変化の両方で曝露解除の方が有利であったが、失業リスクは曝露除去で、曝露低減より大きかった。残念ながら曝露を取り除くことは、曝露を減らすことに比べて、失業のリスクを高める可能性もあるので、医療提供者は、管理オプションを検討する際に、曝露からの除去また

は曝露の低減の潜在的な臨床的利益と失業による潜在的な有害作用のバランスを慎重にとる必要がある。今後は、より質の高いデータを作成するため、さらなる研究が必要である。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について、他者との利害関係を有しません。

### 参考文献

- 1) 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016作成委員会. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016. 協和企画, 東京, 2016.
- 2) Knight D, Lopata AL, Nieuwenhuizen N, Jeebhay MF. Occupational asthma associated with bleached chlorine-free cellulose dust in a sanitary pad production plant. *Am J Ind Med* 2018; 61: 952-958.
- 3) Clofent D, de Homdedeu M, Munoz-Esquerre M, Cruz MJ, Munoz X. Sudan red dye: a new agent causing type-2 occupational asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2020; 16: 7.
- 4) Lindstrom I, Ryhanen AM, Jungewelter S, Suojalehto H, Suuronen K. Asthma onset after exposure to fluorinated hydrocarbons in the presence of combustion. *Am J Ind Med*

表2 曝露からの隔離、軽減、継続による職業性喘息の予後の違い

アウトカム	比較群		
	曝露からの隔離 対 曝露継続 相対効果 (95% CI)	曝露の軽減 対 曝露継続 相対効果 (95% CI)	曝露からの隔離 対 曝露の軽減 相対効果 (95% CI)
無症状	リスク比, 4.80 (1.67 to 13.86)	リスク比, 2.65 (1.24 to 5.68)	リスク比, 6.05 (0.86 to 42.34)
症状の改善	リスク比, 2.47 (1.26 to 4.84)	ND	リスク比, 1.11 (0.84 to 1.47)
1秒率の改善	平均差, 4.23 % points higher (1.14 to 7.31)	平均差, 2.76 % points higher (-1.53 to 7.04)	平均差, 2.58 % points higher (-3.02 to 8.17)
気道過敏性, (経過観察) - (ベースライン)、(平均3.5年)	標準化平均差, 0.43 higher (0.03 to 0.82)	ND	ND

ND: 実施されていないか計算不可

参考文献 17 より

- 2020; **63**: 1054-1058.
- 5) Mason P, Liviero F, Crivellaro M, Maculan P, Maestrelli P, Guarnieri G. Cutaneous sensitization to aziridine preceding the onset of occupational asthma. *Occup Med (Lond)* 2020; **70**: 135-138.
  - 6) Tiotiu A, Thaon I, Poussel M, Penven E. Occupational Asthma Caused by Powder Paint in the Automotive Industry. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; **29**: 316-318.
  - 7) Vandenas O, Wiszniewska M, Raulf M et al. EAACI position paper: irritant-induced asthma. *Allergy* 2014; **69**: 1141-53.
  - 8) Brooks SM, Weiss MA, Bernstein IL. Reactive airways dysfunction syndrome (RADS). Persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest* 1985; **88**: 376-84.
  - 9) Tarlo SM, Broder I. Irritant-induced occupational asthma. *Chest* 1989; **96**: 297-300.
  - 10) Tarlo SM, Balmes J, Balkissoon R et al. Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest* 2008; **134**: 1S-41S.
  - 11) Kern DG. Outbreak of the reactive airways dysfunction syndrome after a spill of glacial acetic acid. *Am Rev Respir Dis* 1991; **144**: 1058-64.
  - 12) Prezant DJ, Weiden M, Banauch GI et al. Cough and bronchial responsiveness in firefighters at the World Trade Center site. *N Engl J Med* 2002; **347**: 806-15.
  - 13) Banauch GI, Alleyne D, Sanchez R et al. Persistent hyperreactivity and reactive airway dysfunction in firefighters at the World Trade Center. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; **168**: 54-62.
  - 14) Lantto J, Suojalehto H, Karvala K et al. Clinical Characteristics of Irritant-Induced Occupational Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022.
  - 15) Lindstrom I, Lantto J, Karvala K et al. Occupations and exposure events in acute and subacute irritant-induced asthma. *Occup Environ Med* 2021; **78**: 793-800.
  - 16) Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. *Allergy* 2013; **68**: 813-5.
  - 17) Henneberger PK, Patel JR, de Groene GJ et al. Workplace interventions for treatment of occupational asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **10**: CD006308.

# Recent Trends in Occupational Asthma

Kunio Dobashi

Jobu Hospital for Respiratory Diseases Director

## Abstract

Recent developments in occupational asthma will be discussed. First, the newly reported allergens include many chemical substances, which well reflects the increasing trend of low molecular weight allergens due to the increased use of low molecular weight compounds as a result of recent industrial technological developments. Secondly, sensitizer-induced occupational asthma is the main clinical entity, but the existence of irritant-induced occupational asthma is also gradually becoming clear, and its phenotype has been proposed, so recent developments in irritant-induced occupational asthma are discussed. In terms of treatment, occupational asthma tends to be refractory, making it a candidate for biological agents, but until now there have been few reports. Recently, the number of reports on the use of biological agents for occupational asthma has finally increased. On the preventive side, in the case of sensitizer-induced occupational asthma, it has been a major question whether, by taking measures against the causative allergen in the workplace, patients can continue in the same occupation, or whether they should be completely isolated from the allergen, even if they have to change jobs. A new Cochrane Review has been reported on this point.

## Key words:

Chemicals, RADS, Irritant-induced Occupational Asthma, Biological Agents, workplace Intervention.

総 説

職業性アレルギー疾患の動向と課題  
－疫学(衛生学) 分野から－

佐藤一博

福井市保健所

要 旨

職業性アレルギー疾患診療ガイドラインが協和企画から2013年に発刊され、9年が経過した。3年毎に改訂が行われ、現在、アレルギー総合ガイドラインの章として継続している。「予防」の項目も幾つか追加改訂が行われている。大きなものとして労働安全衛生法が改訂され、印刷工場の胆管がん起因する化学物質のリスクアセスメントの追加と大手広告会社社員の過労自殺に起因する産業医の職場巡視が条件付きで2カ月に一度でも良くなったことである。ここでは、その背景となった社会情勢についても触れてみたいと思う。

キーワード：診療ガイドライン、労働安全衛生法、リスクアセスメント、メンタルヘルス

はじめに

職業性アレルギー疾患診療ガイドラインが協和企画から2013年に発刊され<sup>1)</sup>、9年が経過した。3年毎に改訂が行われ<sup>2)</sup>、現在、アレルギー総合ガイドラインの章として継続している<sup>3, 4)</sup>。「予防」の項目も幾つか追加改訂が行われている。

職業性アレルギー原因物質も当初のこんにやくによるこんにやく喘息<sup>5)</sup>やそば喘息<sup>6)</sup>からセメント中のクロムによるセメント喘息<sup>7)</sup>やポリウレタン樹脂による喘息<sup>8)</sup>という

ふうに高分子化合物から低分子化合物の曝露に変わってきたし急性曝露に加えて慢性曝露も問題となっている。

職場には次々と新規に使用する化学物質が入ってきているし、産業医の業務も生活習慣病対策や時間外労働超過作業者に対するメンタルヘルスの面談の占める割合が増えてきている。

化学物質曝露も高濃度から低濃度へ、急性曝露から慢性曝露へと変わってきている。

労働安全衛生法は、1972年労働基準法から「衛生」の部分が独立して出来た法律である。毎年のように改正が行われている<sup>21)</sup>。最近の労働安全衛生法の改正2点について、その時代背景とともに述べる。

---

〒918-8004  
福井県福井市西木田2丁目8-8  
福井市保健所  
佐藤一博  
TEL : 0776-33-5182  
FAX : 0776-33-5473

## 1. 予防の項目の概要

労働衛生における職場の5管理があり、作業環境管理、作業管理、健康管理、労働衛生教育、総括管理である。

作業環境管理は、作業場所の物理的環境（温度、湿度、照度、騒音、電離放射線など）や有害物質（有害ガス、金属、粉じん、有機溶剤など）の気中濃度を、主として工学的な方法を用いてコントロールし、労働に起因する健康障害を防ぐことである。特化物や有機溶剤を扱う作業場では、半年に一度職場の平均濃度であるA測定と最も濃度が高いところのB測定の作業環境測定が行われ管理濃度によって管理区分に分類され必要な場合改善するよう求められる。

作業管理とは、環境を汚染させないような作業方法や、有害要因のばく露や作業負荷を軽減するような作業方法を定め、それが適切に実施できるように管理すること。一時的な措置として保護具（手袋、ヘルメット、安全靴、防毒マスク、防御衣、呼吸保護具など）を使用させることも含まれる。時間外労働時間を含む労働時間の管理も作業管理である。

健康管理は、労働安全衛生規則第43条の雇入時の健康診断、労働安全衛生法第66条による作業者の年に一度の健康診断や各種特化則による多くは半年に一度の特殊健診及びそれらの事後措置である。以上を3管理ともいう。

労働衛生教育は作業者の雇い入れ時、作業内容を変更した時に有害要因の健康影響や障害予防法などについて教育することである。

総括管理は、作業環境管理・作業管理・健康管理がうまく行われているか産業医による原則月に一度以上の職場巡視や工場長が委員長、産業医も委員となって原則月に一度開催される安全衛生委員会で確認、評価することである。産業医は職場巡視を通して労働者とコミュニケーションをとり作業態様、作業環境を学び、あらゆることに関心をもって取り

入れることから始まることを銘記すべきで、労働衛生は職場巡視に始まり職場巡視に終わる<sup>14)</sup>、と言われている。

## 2. 化学物質のリスクアセスメント

化学物質のリスクアセスメントの義務化（労安法第57条の3）、2014年6月に労働安全衛生法の化学物質管理のあり方について見直され、2016年より化学物質のアセスメントが義務化された。この背景には、大阪市内で発生した労働者の健康障害の事例がある<sup>9)</sup>。

2012年、塩素系有機溶剤を洗浄剤として使用していた大阪のオフセット印刷会社の従業員および元従業員に胆管がんが発生し、大きな社会問題となった。使用されていた洗浄剤には1,2-ジクロロプロパン（DCP）やジクロロメタン（DCM）という化学物質が含まれていた。しかし、当時これらの物質は法律による規制の対象外であったためか、十分な管理がなされなかった。この事例で問題となった化学物質は、労働安全衛生法（以下、「安衛法」と略）に基づく労働安全衛生規則や特定化学物質障害予防規則などの特別規則の対象外の物質だった。しかし、専門家による検討の結果、使用量や使用方法によっては労働者の安全や健康に害を及ぼす恐れがあると判断され、労災請求のあった事例のいくつかについては労災認定となった。国際がん分類機関（IARC）でも、これを根拠にDCPがGroup3（ヒトに対する発がん性について分類できない）からGroup1（ヒトに対して発がん性がある）に、DCMもGroup2B（ヒトに対して発がん性がある可能性がある）からGroup2A（ヒトに対しておそらく発がん性がある）となった<sup>10)</sup>。産業界には、約7万種類の化学物質が使用されていると言われており、その数は日に日に増えている。法律（労働安全衛生法など）で規制されている物質は製造禁止物質8物質以外、特化則・有機則など122物質に

すぎない（製品評価技術基盤機構ホームページより図1）<sup>18)</sup>。使用する場合安全性データシート（SDS）の交付義務のある化学物質673物質（感作性物質も含まれる）について、2016年6月よりリスクアセスメントが義務化された。リスクアセスメントとは、化学物質やその製剤の持つ危険性や有害性を特定し、それによる労働者への危険または健康障害を生じるおそれの程度を見積もり、リスクの低減対策を検討することをいう。またリスクアセスメント結果を労働者へ通知する。製造業、建設業だけでなく、清掃業、卸売・小売業、飲食店、医療・福祉業など、さまざまな業種で化学物質を含む製品が使われており、労働災害のリスクがある。リスク低減措置の内容は、①危険性または有害性のより低い物質への代替、化学反応のプロセスなどの運転条件の変更、取り扱う化学物質などの形状の変更など、またはこれらの併用によるリスクの低減。②化学物質のための機械設備などの防爆構造化、安全装置の二重化などの工学的対策または化学物質のための機械設備などの密閉化、局所排気装置の設置などの衛生工学的対策。③作業手順の改善、立ち入り禁止などの管理的対策。④化学物質などの有害性に応じた有効な保護具の使用などである<sup>11)</sup>。

実際に、作業場の化学物質の気中濃度を測定し曝露限界値と比較する方法が最も基本的な方法として推奨される。中小企業や開発途上国のためILO（国際労働機関）が開発した有害性のある化学物質から労働者の健康を守るための支援システムである「コントロール・バンディング」は厚生労働省の「職場のあんぜんサイト」<sup>12)</sup>にあり、必要な情報を入力すると、リスクレベルと、それに応じた実施すべき対策と参考となる対策シートが得られる（図2）。

### 3. 職場のメンタルヘルス

大手広告代理店の入社2年目の女性社員が100時間を超える時間外労働が続き過労自殺した。ラインやツイッターで過酷な労働やパワハラ・セクハラを発信しており、社会的にも大きな問題となった。働き方改革関連法案（2019年施行）にも影響した<sup>20)</sup>。法定労働時間は1日8時間、週40時間であるが、以前までは時間外労働45時間を超えて何時間でも残業上限が可能であったが、働き方改革では、告示で示していた残業上限「月45時間、年360時間」を法律に格上げし、原則とした。繁忙期でも「月100時間未満、2～6カ月で月平均80時間以内」と定め、違反した場合、懲

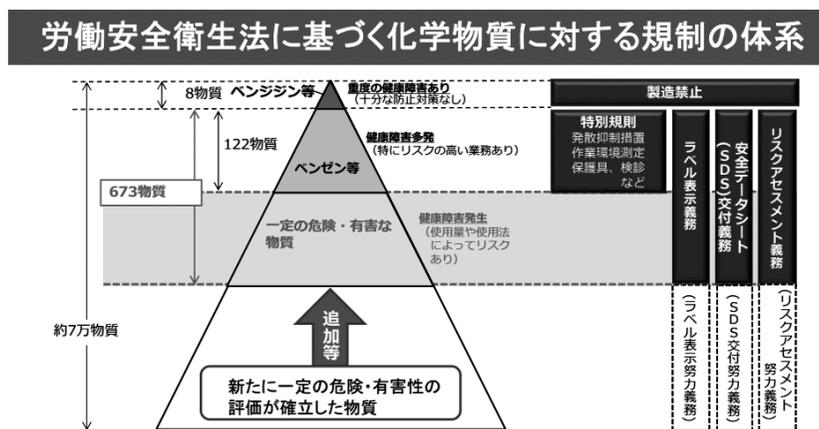


図1 化学物質に対する規制の体系(文献18より引用)

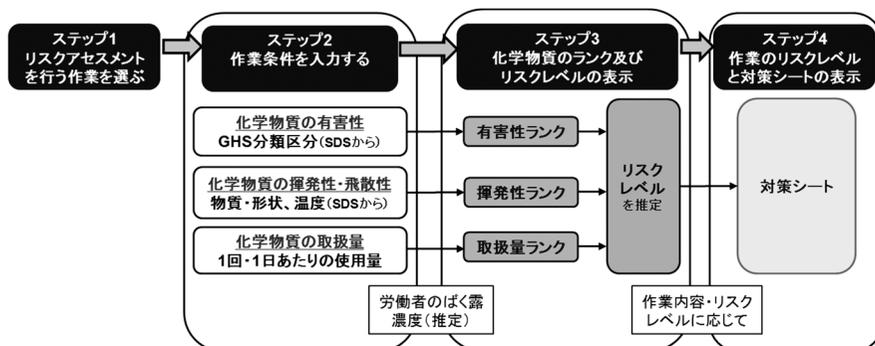


図2 コントロール・バンディングの手順（文献12より引用）

役6カ月以下または30万円以下の罰金が科せられる。

この会社では1991年にも入社2年目社員の過労自殺があり、クローズアップされた。karoshiはオックスフォード英語辞典にも載っており、海外でも通用するが、karojisatsuも含め日本特有のものではない<sup>15, 16, 17</sup>。

産業医の多くは、嘱託産業医であり月に一度半日～1日事業所に行く場合が多い。その中で、健診結果の生活習慣病に対する事後指導や時間外超過勤務者やメンタル不全者に対する面談の割合が多くを占め増加傾向にある。

労働現場は改善され、有害物質の急性曝露は少なくなり微量の慢性曝露やメンタルヘルスが主流になった。産業医の月に一度の職場巡視では成果が上げづらくなっているのは事実である。そのため、事業者の同意をとり事業者から産業医に所定の情報が提供されていることを条件に、産業医の職場巡視を2月に一度で良いこととなった（労働安全衛生規則第15条）。

### おわりに

労働安全衛生法の最近の改訂に伴い産業保健も少し変化した。今はコロナ禍であり、リモートワークやリモート会議が急速に発達してきた。ポストコロナに向けて、オンライン

化が難しい職場では職業性アレルギーの起因物質への曝露回避が引き続き重要である。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について他者との利害関係を有しません。

### 文献

- 1) 「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013」作成委員. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013. 東京：協和企画, 2013.
- 2) 「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016」作成委員. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016. 東京：協和企画, 2016.
- 3) (一社)日本アレルギー学会. アレルギー総合ガイドライン2019. 東京：協和企画, 590-635, 2019.
- 4) (一社)日本アレルギー学会. アレルギー総合ガイドライン2022. 東京：協和企画, 印刷中, 2022.
- 5) 七條小次郎, 斎藤 武, 田中 茂, 他. こんにゃく喘息に関する研究 (第1報). 北関東医学; 1: 29-39, 1951
- 6) 中村 晋. そばアレルギー60余年の体験—今後のアレルギー性喘息診療のあり方を含めて. 治療; 80: 2864-72, 1998
- 7) 笛木隆三, 倉持玄伯, 外川 信, 他. セメント喘息に関する研究 第1報 セメント喘息の2症例. アレルギー 1972; 21: 665-9.
- 8) 三木知子, 島 正吾, 立川壮一, 他. 小規模ポリウレタン製造作業者の健康障害. 産業医学

- 1986; 28: 128-9.
- 9) Kumagai S, Sobue T, Makiuchi T, et al. Relationship between cumulative exposure to 1,2-dichloropropane and incidence risk of cholangiocarcinoma among offset printing workers. *Occup Environ Med* 2016; 73: 545-52.
  - 10) 国際がん分類機関 (IARC) ホームページ <https://www.iarc.who.int>
  - 11) 厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-11300000-Roudou-ukijunkyokuanzeniseibu/0000099625.pdf>
  - 12) 厚生労働省ホームページ [https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/ankgc07\\_1.htm](https://anzeninfo.mhlw.go.jp/user/anzen/kag/ankgc07_1.htm)
  - 13) 厚生労働省ホームページ <https://www.mhlw.go.jp/hatarakikata/overtime.html#limit>
  - 14) 産業医実践ガイドー必要な基礎知識と活動の実際のすべて. 和田攻編. 東京: 文光堂, 1998.
  - 15) Kivimaki M, Jokela M, Nyberg ST, et al. Long working hours and risk of coronary heart disease and stroke: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished data for 603,838 individuals. *Lancet* 2015; 386: 1739-46.
  - 16) 令和3年版過労死等防止対策白書. 厚生労働省. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000138529.html>
  - 17) Miao Q, Li Y-P, Yu Y-G, et al. Three cases of karoshi without the typical pathomorphological features of cardiovascular/cerebrovascular disease. *Am J Forensic Med Pathol* 2020; 41: 305-8.
  - 18) 製品評価技術基盤機構 (NITE) ホームページ <https://www.nite.go.jp/data/000118181.pdf>
  - 19) 作業環境測定法施行規則 <https://www.jaish.gr.jp/anzen/hor/hombun/hor1-3/hor1-3-6-m-0.htm>
  - 20) 厚生労働省のホームページ <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000148322.html>
  - 21) 中央労働災害防止協会のホームページ <https://www.jaish.gr.jp/information/horei.html>

# Recent trend and issue of occupational allergic diseases –from the point of view of occupational health–

Kazuhiro Sato

Fukui city public health center

## Abstract

Japanese guideline for diagnosis and management of occupational allergic diseases was published as a book by Kyowa Co., Ltd. in 2013 and 2016. Thereafter, it was revised in 2019 and 2022 as a chapter of Japanese guideline for the diagnosis and treatment of allergic diseases. The item of prevention was also revised. Major revisions were risk assessment of chemicals owing to the cholangiocarcinoma in the printing company and frequency of workplace patrol by occupational physician owing to karōjisatsu in the big advertisement company due to the revision of Industrial Safety and Health Act. Social backgrounds of these revisions were also considered.

## Key words:

guideline for diagnosis and management, Industrial Safety and health Act, risk assessment, mental health

総 説

## 職業性皮膚アレルギー疾患の動向と課題

杉浦真理子、杉浦啓二

第一クリニック皮膚科・アレルギー科

### 要 旨

職業性皮膚アレルギー疾患は生活様式、産業技術の変化に伴い、原因製品と原因アレルゲンは変化する。症例ごとの詳細な問診、適切な検査により、原因製品、原因物質を特定し、診断し、治療と対策を行い、就業継続可能かという課題に取り組むこととなる。症例は36歳、男性。アトピー性皮膚炎。パンを作る作業をし、両手、前腕に皮膚炎を生じた。血液検査は、白血球数 $5800/\mu\text{L}$ 、好酸球 $12.2\% \uparrow$ 、TARC $1742\text{ pg/ml} \uparrow$ 、IgE RIST  $2715\text{ IU/mL} \uparrow$ 、IgE RAST 小麦クラス5、大麦クラス5、オート麦クラス3、グルテンクラス3、 $\omega$ -5グリアジンクラス0であった。プリックテストは患者が持参した強力粉3+、お米粉(米粉と小麦粉)3+、ホテルパンの粉4+、ドーナツの粉4+、塩パンの粉3+であった。48時間クローズドパッチテストは強力粉50%petがD3で+であった。小麦による職業性蛋白質接触皮膚炎と診断した。原因を特定するための検査にあたり、就業先から検査試料の持ち出しが可能か、原因物質を特定し、対策を検討した上で、患者が仕事を続けられるよう就業先の協力が得られるか、患者は検査結果、診断を正しく理解し、皮膚炎発症後も仕事を継続することができるかといった点が今後の課題となる。

キーワード：職業性アレルギー、接触皮膚炎、接触蕁麻疹、蛋白質接触皮膚炎

### はじめに

職業性皮膚アレルギー疾患は生活様式、産業技術の変化に伴い、原因となる製品と原因アレルゲンは変化する。そのため、情報収集により動向を把握することは、診察時の問診などにとっても役立つ。そして、実際の症例と向き合ったときに、症例ごとの詳細な問診、

適切な検査により、原因製品、原因物質を特定し、診断し、治療と対策を行い、就業継続可能かという課題に取り組むこととなる。

### 1 情報収集により動向を把握する

職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2013、2016には、職業性皮膚疾患の定義、分類、疫学、原因物質、診断、治療・管理、予防について記載されており、職業性要因により発症する皮膚アレルギー疾患の早期発見、早期治療、早期予防に活用することができる<sup>1, 2)</sup>。

職業性皮膚疾患の約90%が接触皮膚炎で

〒460-0008

名古屋市中区栄2-1-1 日土地名古屋ビル2階

第一クリニック皮膚科・アレルギー科

杉浦真理子

TEL 052-204-0835

E-mail msugiura@daichiclinic.jp

あり、貼付試験を行った職業性皮膚疾患の患者のうち60%がアレルギー性である<sup>1, 2)</sup>。

本邦の最近の情報は一般社団法人SSCI-Net<sup>3)</sup>に登録されている情報から得ることができる。

一般社団法人SSCI-Netが2016年4月から2020年3月までの4年間に収集し、職業性アレルギー性皮膚疾患と診断した101例の職種は、理容・美容が最も多く40例、医療・介護27例、製造・加工9例、調理・飲食7例、販売4例であった<sup>4)</sup>。原因製品、原因アレルゲンで多いものは、理容・美容では、理・美容師は染毛剤（特にパラフェニレンジアミン）、ネイリストはジェルネイルであった。医療・介護、製造・加工、調理・飲食では合成ゴム手袋、天然ゴム手袋が原因製剤として多く、原因アレルゲンは加硫促進剤であった<sup>4, 5)</sup>。

また、接触皮膚炎を疑ったときに検査を行う、ジャパニーズベースラインシリーズ（佐藤製薬：パッチテストパネルS、鳥医薬品：塩化第二水銀、ウルシオール）の年別陽性率は時代の変化を反映した情報であり、患者を診察するにあたり、前もって確認しておきたい情報となる。2015年4月から2019年3月までの4年間にSSCI-Netに登録された5865例の結果を表1に示す<sup>6)</sup>。陽性率の高かったアレルゲンは金チオ硫酸ナトリウム（25.7%）、硫酸ニッケル（24.5%）、ウルシオール（9.1%）、パラフェニレンジアミン（8.9%）、塩化コバルト（8.4%）で、陽性率の低かったアレルゲンは、メルカプトベンゾチアゾール（0.8%）、ホルムアルデヒド（0.9%）、パラベンミックス（1.1%）、メルカプトミックス（1.1%）、黒ゴムミックス（1.4%）であった<sup>6)</sup>。

表1 ジャパニーズベースラインシリーズの陽性率（2015年4月から2019年3月）

分類	アレルゲン名	陽性率% (全体)	陽性率% (女性)	陽性率% (男性)
金属	塩化コバルト	8.4	8.4	8.3
	硫酸ニッケル	24.5	27.3	14.5
	重クロム酸カリウム	2.5	2.1	4.2
	塩化第二水銀	5.1	5.1	5.1
	金チオ硫酸ナトリウム	25.7	28.8	14.5
ゴム添加物	チウラムミックス	3.6	3.7	3.1
	黒ゴムミックス	1.4	1.1	2.1
	メルカプトミックス	1.1	1.1	1.0
	メルカプトベンゾチアゾール	0.8	0.8	0.8
	カルバミックス	5.9	4.9	9.4
薬剤	硫酸フラジオマイシン	2.0	2.0	2.0
	カインミックス	3.9	4.7	1.0
化粧品	ペルーバルサム	1.9	2.0	1.4
	香料ミックス	5.5	6.0	3.6
	パラフェニレンジアミン	8.9	9.2	7.7
基剤成分	ラノリンアルコール	2.2	2.2	2.2
樹脂	ロジン	1.8	1.9	1.4
	PTBPFR	3.2	3.6	1.9
	エポキシ樹脂	1.7	1.4	2.6
防腐剤	チメロサル	2.9	3.1	2.3
	パラベンミックス	1.1	1.0	1.1
	ホルムアルデヒド	0.9	0.9	1.0
	インチアゾリノンミックス	4.0	4.2	3.6
植物	ウルシオール	9.1	8.4	11.5

PTBPFR:パラターシャリーブチルフェノールホルムアルデヒド樹脂

## 2 詳細な問診

詳細な問診は、原因製品、原因アレルゲンの特定のために大変重要な作業となる。年齢、性別、職種、勤続年数、詳細な作業内容と、作業時間、扱っている製品、製品の安全データシート (Safety Data Sheet: SDS)、製品との接触時間、接触条件、どのような時に症状が強くなるのか、長期の休暇時に症状が軽快するか、作業時の防御についてなど、様々な視点から情報を集める。取り扱っている製品に関しては、特許の関係などから、詳細な情報を入手することが困難なこともある。可能な範囲で、就業先からの協力が得ることが解決につながる近道となる。

## 3 検査を行い、原因物質を特定し、診断を行う

患者から得られた情報から検査を行う。職業性皮膚アレルギー疾患を疑った時には、病態によって、血液検査、プリックテスト、パッチテストを施行する。使用している製品を使って検査を行う時には安全データシートを確認する<sup>7)</sup>。

### (1) 血液検査

職業性接触蕁麻疹・蛋白質接触皮膚炎を疑った場合、アレルゲン特異IgE抗体価を測定する。

### (2) プリックテスト

職業性接触蕁麻疹・蛋白質接触皮膚炎を疑った時には、血液検査に加え、プリックテストを行う。

### (3) パッチテスト

職業性アレルギー性接触皮膚炎を疑った時には、パッチテストを施行する。

化学工場で扱う物質は、過去に皮膚検査経験がない物質や、新規化合物があるため、より慎重に検査をすすめる必要があり、低い濃度でのオープンテストから始めると良い。杉浦らは、化学工場で扱っていたアミノキリン誘導体の検査を行う際、過去に同様の物質で

の検査経験がなかったため、農薬の皮膚テスト濃度を参考に、1% petでオープンテストを施行し、0.1% petで48時間クロードパッチテストを施行した<sup>8)</sup>。また原因製品の持ち出しが不能の場合でも、ジャパニーズベースラインシリーズを検査することで、原因物質との関連を推測することができ、確定診断に繋がることもある<sup>9)</sup>。

## 4 治療と対策を行う

病態を把握し、原因製品、原因アレルゲンを特定することで、適切な治療を行うことができる。

症状の発症部位は手に多く<sup>10)</sup>、予防のためには手袋を着用して作業を行うことが推奨される。しかし、手袋によるラテックスアレルギー (接触蕁麻疹、アナフィラキシー) や加硫促進剤アレルギー (アレルギー性接触皮膚炎)<sup>5)</sup>を発症することもあるため注意が必要である。また、プラスチック手袋中の可塑性剤アレルギーにも注意して代替品を選択する<sup>11, 12)</sup>。作業前にバリアクリームを塗ることや、保湿外用薬を使用することも検証されているが、作業前のバリアクリーム使用については効果的であるとするエビデンスがなく、作業後に保湿することが重要である<sup>7)</sup>。

理・美容師は染毛剤以外にカーリング料であるシステアミン塩酸塩が注意すべきアレルゲンとなっている<sup>13)</sup>。しみ、そばかすを防ぐ目的、皮膚にハリとツヤ与える目的のクリームとして、システアミン塩酸塩を5%配合したクリーム<sup>14)</sup>が医療機関を通じて購入できるため、日常生活においては、カーリング料以外の製品にも注意が必要となる。

## 5 症例

最近経験した、職業性蛋白質接触皮膚炎の1例を紹介する。

蛋白質接触皮膚炎は、動物または植物由来の蛋白質によって誘発されるアレルギー性皮

膚反応で、臨床症状は慢性湿疹だが、パッチテストは通常陰性で、ブリックテストは陽性となる<sup>15)</sup>。

Pesonenらは2005年から2016年の接触蕁麻疹・蛋白質接触皮膚炎患者570例についてまとめ、職業性皮膚疾患の11%をしめ、多い職種の1つにパン屋があり、小麦は主な原因物質の1つであると報告している<sup>16)</sup>。

症例は36歳、男性。アトピー性皮膚炎。18年3ヶ月前に大手パンメーカーへ入社し、店舗へ配属され、パンを作る作業をしていた。作業中は常にニトリル手袋を着用していたが、半袖シャツを着用しているため前腕は肌が露出していた。また手袋の間から、粉が手に付着することも多々あった。入社数ヶ月後から両手、前腕に皮膚炎を生じ、初診1年前から症状が悪化したため初診となった。初診時、両手、両前腕に紅斑、浸潤、びらんがみられた。初診時の血液検査は、白血球数5800/ $\mu$ L、好酸球12.2% $\uparrow$ 、TARC1742 pg/ml $\uparrow$ 、IgE RIST 2715 IU/mL $\uparrow$ 、IgE RAST 小麦クラス5、大麦クラス5、オート麦クラス3、グルテンクラス3、 $\omega$ -5グリアジンクラス0であった(表2)。ブリックテストは患者が持参した粉を50%aqに作成して行った。強力粉3+、お米粉(米粉と小麦粉)3+、ホテルパンの粉4+、ドーナツの粉4+、塩パンの粉3+と陽性であった。48時間クローズドパッチテストは強力粉50% petがD3で+と陽性で、ニトリル手袋の表、裏は陰性であった。ジャパニーズスタンダードアレルゲンでは、カルバミックスとチウラムミックスがD3で+と陽性であった。以上から小麦による職業性蛋白質接触皮膚炎と診断した。直接粉に接触しないような対策が必要であった。使用していたニトリル手袋はパッチテストで陰性であったが、製品中の加硫促進剤を確認したところ、パッチテストで陽性であったカルバミックスのアレルゲンであるジエチルジチオカルバミン酸亜鉛が配合されている

ことがわかったため、使用中止とした。ラテックス手袋に関しては、血液検査でラテックス、Hev b 6.02のIgE RASTがクラス3と陽性であったため、代替品として選択せず、プラスチック手袋か、カルバミックス(ジフェニルグアニジン、ジエチルジチオカルバミン酸亜鉛、ジブチルジチオカルバミン酸亜鉛)とチウラムミックス(テトラメチルチウラムモノスルフィド、テトラメチルチウラムジスルフィド、ジスルフィラム、ジペンタメチレンチウラムジスルフィド)中の成分が使用されていないニトリル手袋を使用するよう指導した。また、前腕は長袖シャツとアームバンドで防御するよう指導し、休憩時間と終業後に両手、両前腕を洗浄し、保湿薬を外用するよう指導した。エリアマネージャーと情報を共有し、協力を得て、初診から1年9ヶ月経過した現在、症状は軽快し、同じ業務を継続している。

表2 症例の血液検査結果

検査項目	正常値	単位		
白血球数	3800-9800	/ $\mu$ L	5800	
好酸球	1.0-5.0	%	12.2	
TARC	450未満	pg/mL	1742	
IgE RIST	170以下	IU/mL	2715	
IgE RAST				クラス
小麦	0.34以下	IU/mL	68.2	5
大麦	0.34以下	IU/mL	93.7	5
オート麦	0.34以下	IU/mL	13.8	3
グルテン	0.34以下	IU/mL	13.3	3
$\omega$ -5グリアジン	0.34以下	IU/mL	0.14	0
ラテックス	0.34以下	IU/mL	5.2	3
Hev b 6.02	0.34以下	IU/mL	6.19	3

## 6 今後の課題

紹介した症例は、患者が主に接する物質と詳細な情報を就業先から提供され、十分な検査を行うことが可能で、原因物質が特定できた。さらに就業先が患者のために代替品を準備し、可能な限り、健康に配慮した環境で仕

事ができるよう整え、患者は自身のアレルギーの特徴を理解し、防御と誤って接触したときの対応を学び、軽度の皮膚炎は残っているものの、仕事を継続している。

西岡<sup>17)</sup>はヘアダイによる職業性接触皮膚炎と診断した21例に職業予後アンケートを実施し、16例が回答し、皮膚炎のため離職8例、皮膚炎以外の理由で離職1例、7例が仕事を継続していたが、全例に皮膚炎があった。

原因を特定するための検査にあたり、就業先から検査試料の持ち出しが可能か、原因物質を特定し、対策を検討した上で、患者が仕事を続けられるよう就業先の協力が得られるか、患者は検査結果、診断を正しく理解し、皮膚炎発症後も仕事を継続することができるかといった点が課題となる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の研究内容について他社との利害関係を有しません。

## 文献

- 1) 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013 作成委員会、職業性皮膚疾患、日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会監修、職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2013、東京：協和企画、2013: 63-109
- 2) 業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2016 作成委員会、職業性皮膚疾患、日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会監修、職業性アレルギー疾患診療ガイドライン 2016、東京：協和企画、2016: 76-121
- 3) 松永佳世子. SSCI-Net症例情報でつなぐ皮膚の安全. 皮膚病診療 2017; 39(7): 696-705
- 4) 松永佳世子. SSCI-Net症例情報 (2016-2019) に基づく職業性アレルギー性接触皮膚炎・アレルギー性接触蕁麻疹の原因と対策. 職業・環境アレルギー誌 2021; 28(2): 25-37
- 5) Sugiura M, Sugiura K. Occupational Dermatitis Caused by Vulcanization Accelerator of Gloves. Occup Med Health Aff 2016; 4(6): 1000253
- 6) Ito A, Suzuki K, Matsunaga K et al. Patch testing with the Japanese baseline series 2015: A 4-year experience. Contact Dermatitis 2022; 86(3): 189-195
- 7) 高山かおる. 職業性アレルギー疾患ガイドライン・職業性皮膚疾患作成の背景とガイドラインの活用. 職業・環境アレルギー誌 2021; 28(2): 9-15
- 8) 杉浦真理子、杉浦啓二、柴田英治. アミノキノリン誘導体による職業性接触皮膚炎症候群. 皮膚病診療 2020; 42(1): 64-67
- 9) 関東裕美. 職業性皮膚障害の歴史と最新情報～皮膚科医としての関り～. 職業・環境アレルギー誌 2021; 28(2): 17-24
- 10) Sugiura K, Sugiura M. Occupational Dermatoses. J clin Exp Dermatol Res 2016; 7(4): 1000e107
- 11) Sugiura K, Sugiura M, Hayakawa R et al. A case of contact urticaria syndrome due to di(2-ethylhexyl) phthalate (DOP) in work clothes. Contact Dermatitis 2002; 46(1): 13-16
- 12) 西岡和恵、高旗博昭、富永和行 他. 塩化ビニル手袋によるアレルギー性接触皮膚炎の 4 例における原因成分の究明. 日皮会誌 2008; 118(10): 1967-1976
- 13) 杉浦真理子、杉浦啓二. システアミン塩酸塩とパラフェニレンジアミンによる職業性接触皮膚炎の 1 例. 職業・環境アレルギー誌 2019; 26(2): 63-69
- 14) Mansouri P, Farshe S, Hashemi B et al. Evaluation of the efficacy of cysteamine 5% cream in the treatment of epidermal melasma: a randomized double-blind placebo-controlled trial. Br J Dermatol 2015; 173(1): 209-217
- 15) Annick Barbaud. Mechanism and diagnosis of protein contact dermatitis. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2020; 20(2): 117-121.
- 16) Pesonen M, Koskela K, Aalto-Korte K. Contact urticaria and protein contact dermatitis in the Finnish Register of Occupational Diseases in a period of 12 years. Contact Dermatitis 2020; 83(1): 1-7
- 17) 西岡和恵 理・美容師の職業性皮膚炎. 職業・環境アレルギー誌 2010; 17(2): 1-9

# Trends and tasks of occupational skin allergy

Mariko Sugiura, Keiji Sugiura

Environmental Dermatology & Allergology, Daiichiclinic

## Abstract

Various causative products and allergens of occupational skin allergic diseases tend to change with times and industrial progresses.

The tasks are clerking detailed history taking, conducting effectual testing, identifying causative products and allergens, making diagnoses correctly, treating effectively and taking measures. The key point is supporting for working without interruption.

A 36-year-old male with atopic dermatitis who was a baker suffered from hands and arms dermatitis for a year. Blood test results were white blood cell count  $5800/\mu\text{L}$ , eosinophils  $12.2\% \uparrow$ , TARC  $1742\text{ pg/ml} \uparrow$  and total IgE  $2715\text{ IU/mL} \uparrow$ . Specific IgE test results were wheat class 5, barley class 5, oat class 3, gluten class 3 and  $\omega$ -5 gliadin class 0. Prick test results were bread flour 3+, a mixture of rice flour and bread flour 3+, bread flour for hotels 4+, donut flour 4+ and salt bread flour 3+. Patch test result was bread flour +(D3). According to the results, his diagnosis was occupational protein contact dermatitis due to flour.

Forthcoming challenges are getting cooperation of the place of employment for skin tests and treatments, patient education and continuation of working after suffering from occupational skin allergic diseases.

Key words:

Occupational allergies, contact dermatitis, contact urticaria, protein contact dermatitis

総 説

小児における職業喘息・アレルギー疾患  
～福岡市内での調査を中心に～

小田嶋 博

国立病院機構福岡病院 小児科

要 旨

小児の職業喘息・アレルギー疾患について福岡市内の小学生888人について検討した。

喘息、喘息寛解、非喘息の順に親の職業が低分子量物質を扱う場合に多い傾向がみられた。特に母親の職業で明らかだった。粉塵に関与する親は職業と児の喘息ないし喘息寛解状態が関連があるのではないかと考えている場合もみられた。

この結果は海外の報告とも一致する傾向があり、小児では職業喘息という観点が成人に比較して少ない傾向にあると思われ、今後の小児での喘息管理上、注意すべきものであると同時に、成長後本人の職業選択にも助言すべき点があると推察された。今後、更に検討を加えていく必要がある。

キーワード：気管支喘息、小児、職業喘息、低分子量物質、アレルギー疾患

1. 緒言

小児におけるアレルギー疾患に対しても職業の影響が存在することは勿論であるが、その評価は必ずしも簡単ではない。自宅での職業が原因となった小児の職業アレルギーの報告のような形の場合には分かりやすいが、それ以外の形で確認すること、そして、早期にまたは未然に関連を指摘することは難しい。小児では彼ら自身が職業についていることは

少ないから、親の職業などが関与する形になる。従って、ここでは、自分の職業が原因になるアレルギー疾患というのではなく、職業というものが関連する、あるいは原因となる小児のアレルギー疾患という形で述べてみたい。

2. 方法

小児での職業アレルギーの関与について検討するために、過去約30年にわたり疫学調査に協力してもらっている、従って、教師・家族との関係が比較的良好である、福岡市内3小学校の児童で職業とアレルギー疾患の調査に協力を得られた888名(1年生173名、2年生179名、3年生176名、4年生122名、5年生138名、6年生100名、男469名、女

---

〒811-1394  
福岡市南区屋形原4-39-1  
国立病院機構福岡病院 小児科  
小田嶋 博  
電話：092-565-5534  
FAX：092-566-0702  
Mail：odajima.hiroshi.uk@mail.hosp.go.jp

419名)を対象とした分析結果を示す。問診票調査の形をとり学校教師によって配布・回収が行われ、家族・保護者が回答した。

アレルギー疾患の診断は米国呼吸器学会肺疾患部門 (American Thoracic Society Division of Lung Diseases: ATS-DLD) 版<sup>1)</sup>改訂版日本語版<sup>2)</sup>の問診票に職業アレルギーに関する海外の論文をもとに、群馬大学土橋教授のご指導の下に作成した問診項目に従って行なった(表1)。この問診項目の作成に当たっては、従来の日本の小学生問診票疫学調査では職業に関する質問項目は、家族からの協力度が低いということの経験から、具体的には質問せず、Christensenらの用いたThe Danish edition of ISCO-88(DISCO-code)を参考にした。

表1. 職業の分類

- ①獣医師、ブリーダー、庭師、パン屋、花屋
- ②薬剤師、薬局勤務、刺激物質を扱う仕事、調理師、清掃業、美容師、歯科医、歯科技工士、運転士、整備工、クリーニング。
- ③抗生物質、ラテックス、洗浄剤を扱う仕事
- ④農家
- ⑤ウエイター、エンジニアリング技術者、生物学者、多様な環境と接触する仕事
- ⑥その他、事務職、教師、ジャーナリスト

職業の分類としては表1に示したように①獣医師、ブリーダー、庭師、パン屋、花屋。②薬剤師、薬局勤務、刺激物質を扱う仕事、調理師、清掃業、美容師、歯科医、歯科技工士、運転士、整備工、クリーニング。③抗生物質、ラテックス、洗浄剤を扱う仕事。④農家。⑤ウエイター、エンジニアリング技術者、生物学者、多様な環境と接触する仕事。⑥その他、事務職、教師、ジャーナリスト。である。以下、家族の職業について述べる時にはこの番号で上記の職業を示すことにする。①は高分子量物質、②は低分子量物質、③は低分子量、高分子量の混合、④は有機粉塵など、⑤は分類できない色々な環境因子、⑥は対照的な集団に相当する。

今回の対象では④の農家がなく、また、⑤の職業が比較的多く、しかし、アレルギー疾患との関係が明らかでなかったために、更に⑥の職業は対照的な意味合いが強く、従って、今回の検討では①高分子量関係の職業、②低分子量関係の職業、③高・低分子量混ざった場合が分析の中心と考えられた。そこで、今回は実質①、②、③、⑤、⑥の検討となった。④は比較的⑤に近いと考え、便宜上、以下、①、②、③、④⑤、⑥と記載した。

### 3. 結果

#### (1) 父・母親の職業と喘息

図1で示したように父親の職業と、喘息(BA)、または喘息寛解(BAR)また喘息なし(NBA)の3者における親の職業との関係を全体的に、またその児を妊娠中、また授乳中に分けて、男女別に示した。

この3つの診断別に、また男女別に大きな差は見られなかった。職業としては、一番多いのは親が⑤であったが次に親が②の者の占める割合が多く、BA、RBA、NBAの子供の順にわずかではあるが多い傾向がみられた。なお、対象数が異なる点があるが、今回の調査では空欄の者がありそれについてはそのまま示した。

一方、図2に示したように母親の職業との関係を見ると男児、女児ともに、全体的にも、授乳中も妊娠中も②の部分の割合がBA、RBA、NBAの順に減少傾向にあった。また、この図からわかるように、RBAからNBAにかけて③の職業(低分子量、高分子量の混合物質に接触するもの)の割合が増えている。例数の関係もあり簡単ではないが、ここで分かることは男女ともBAでは②の低分子量の物質に接触する傾向の強い者が多いということと考えられた。

#### (2) 父母の職業とアレルギー疾患

ちなみに父母の職業とアレルギー疾患の関連をみたがBAではRBAに比べて②の職業が

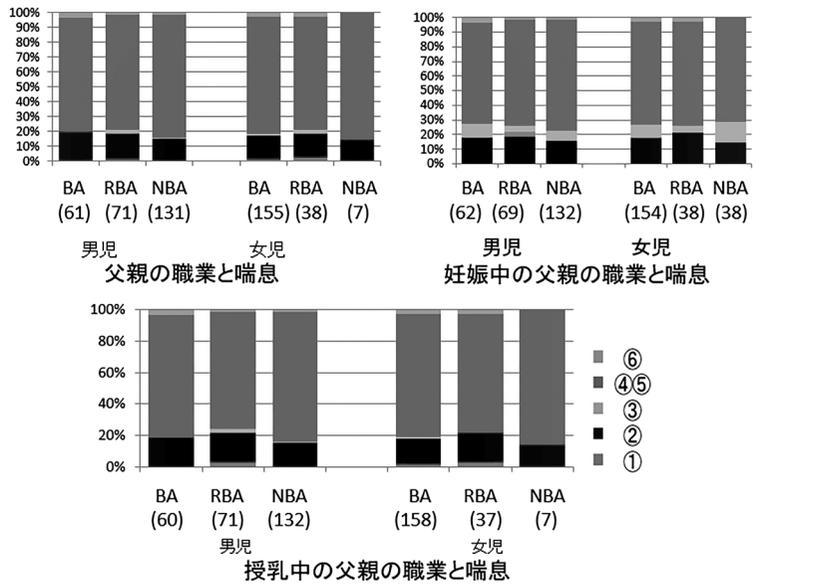


図1：父親の職業と喘息

父親の職業と喘息の関係を現在の職業、更に妊娠中、授乳中に分けて検討した。職業の分類については表1を参照。男児女児、疾患別に大きな差は見られなかった。BA:喘息、RBA:喘息寛解、NBA:非喘息、( ):対象数

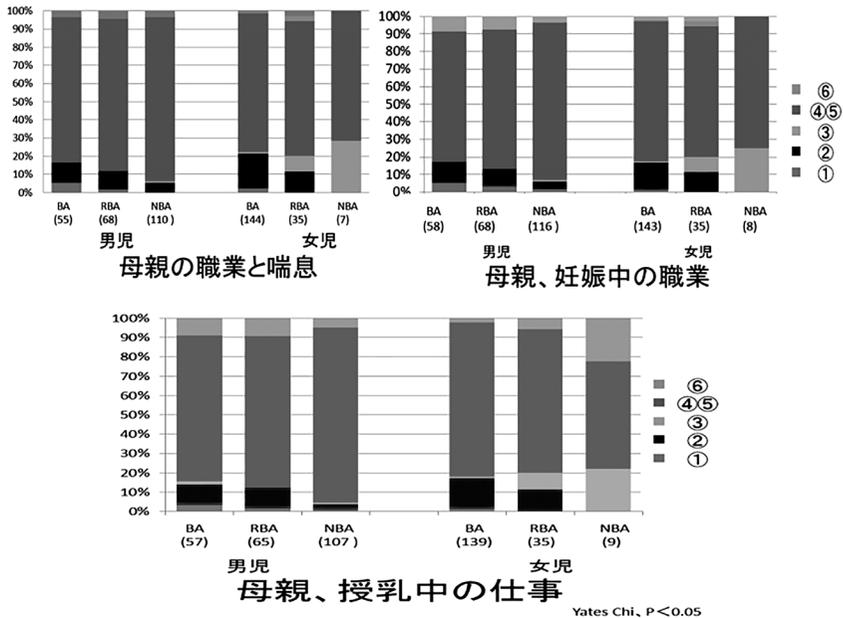


図2：母親の職業と喘息

母親の職業、妊娠中の職業、授乳中の職業の何れも、男女とも②が、喘息、喘息寛解、非喘息の順に有意に減少している。BA:喘息、RBA:喘息寛解、NBA:非喘息、( ):対象数  
職業の分類に関しては、表1を参照のこと。

多かったが、それ以外のアレルギー疾患と職業との関連においては男女あわせると明らかな関連とは言い難いと考えられた。今後さらに分類を詳しく検討する必要がある。また、受動喫煙の有無で職業を比較すると(図3)、上記のような関連は明らかではなくこれは喫煙の影響が大きいためと考えられた。この図からは、母親の喫煙と父親の喫煙で分けて検討する必要があるかもしれない。

(3) 母親の職業と肺機能

図4に母親の職業を②と答えた者と⑥と答えた者での予測値に対する一秒量(%FEV1.0)

の値を示した。P=0.054で有意ではないが傾向と取ることができる可能性を考えて参考値として示した。

(4) 親の職業が子供の喘息に関係していると思うか?について

今回の調査では、親の印象も尋ねてみた。これは、我々の気づかないところで、実は実感していることがあるのではないかと考えて実施を試みた。

「職業が子供の喘息に関係していると思うか」との問いに「思う」と答えた人についてどのような症状に関係していると思うかと尋

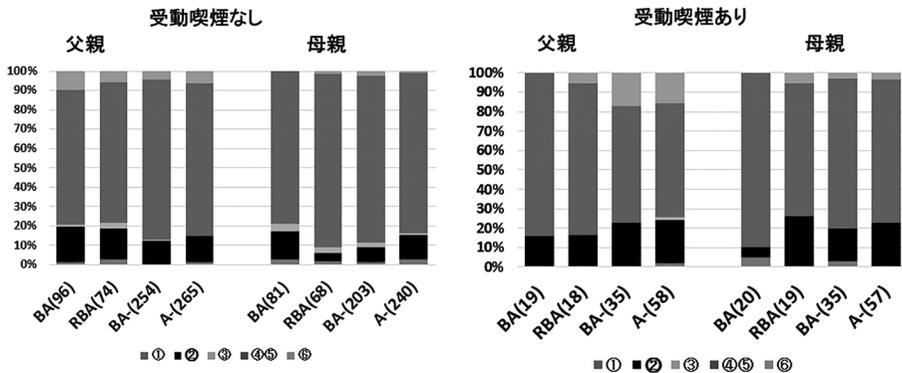
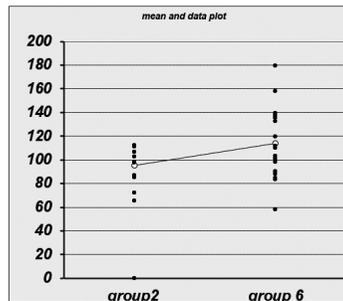


図3：受動喫煙の有無別の親の職業と喘息・アレルギー疾患

BA：喘息、RBA：喘息寛解、BA-：非喘息、A-：アレルギー疾患無し  
職業の番号は表1参照

受動喫煙なしで見られた②に関して父親、母親でBA>RBAの特徴は受動喫煙有では認められない。



Result of Mann-Whitney U-test  
one-tail P=0.05455

図4：母親の職業と%FEV1.0

Group2：②、group6：⑥

肺機能検査との関係は明らかではなかったが、予測値に対する一秒率(%FEV1.0)においては②の群では⑥の群に比べて低値を取る傾向が認められた。今後例数を増やして検討したい。

ねた結果を表2に示した。環境アレルゲンまたは職業による特殊なアレルゲンの曝露の可能性があると考えられると答えた職種の子どもではBA、またはRBAと推定されるものが多かった。例数は9人に過ぎなかったがその疾患は広範囲に及んだ。

(5)「職場で粉塵が出やすいと感じているか」

この問も(3)と同様の考えから問診票に加えてみた。答えた人の職業は②に相当する者

が多かった(表3)。これも数名の解答であった。この場合にもアレルギー疾患の合併が多かった。具体的には医療機、建設現場 職人、水道工事、清掃業が2人、トリマー、パチンコ屋であった。また、職場で粉塵が出易いと答えた親の数は少なかったが、その子どもではBAの頻度は30%と、それ以外の親の場合よりも高かった。その職業分類では②が多かった(図5)。

表2, 職業が子供の喘息に関係していると考える職種とその理由。

医療機	空調の風で咳込んで息苦しくなる。洗剤の刺激で発作を起こす。
建設現場 職人	色んな作業、組み立てなど地盤作りの時に色んな物質がたまって発作をおこしそう。
水道工事	主人がぜん息になった原因である気がする。子どもも関係有りそうである。
清掃業	ハウスダスト、ほこりなどの原因物質に触れる機会が多い印象がある。
清掃業	ホコリなどを吸い込み、咳込み発作になっている。
トリマー	犬の毛(犬、猫アレルギーなので)
パチンコ屋	たばこ

表3, 職業が関係していると考える場合の合併症

職業	喘息	喘息寛解	EIA	他のアレルギー疾患
医療機		○	○	AC,P
建設現場 職人		○		AD,AR,RAC,RFA
水道工事	○			AR
清掃業		○		AD,RAR,RAC,P,W
清掃業	○			AR
トリマー	○		○	AD,AR,P
パチンコ屋		○		AD,AR,P.

RAC: remission of AC, RFA: remission of food allergy, RAR: remission of allergic rhinitis, P: pollinosis, W: wheezing  
EIA: exercise-induced asthma(運動誘発喘息) AC: Allergic conjunctivitis, AD: Atopic dermatitis, AR: Allergic rhinitis

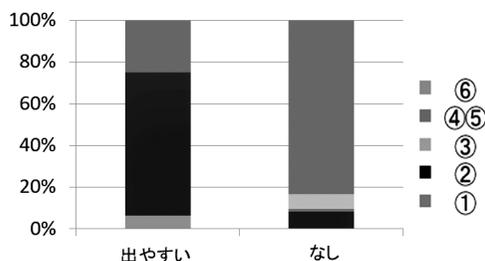


図5: 職場で粉塵が出やすいと答えた人はどの職種が多いか

職場で粉塵が出やすいか?の質問に「出やすい」と答えた人は分類②の職業と答えた者が多かった。

#### 4. 考察

##### 親の職業と喘息・アレルギー疾患

今回の我々の調査では、BAに関する親の職業として②と答えた者の割合が多く、これはBA、RBA、NBAの順に減少していったということから、②の職業とBAの間には関連がある可能性が推定された。この職業とは上述のように薬剤師、薬局勤務、刺激物質を扱う仕事、調理師、清掃業、美容師、歯科医、歯科技工士、運転士、整備工、クリーニングである。これは、The Danish edition of ISCO-88(DISCO-code)に準拠し作成したもので、このコードでは低分子量物質に相当し、刺激物質(調理、洗浄剤、美容師、歯科医、あらゆる種類のダスト生成材料の製造;エアロゾル、木材/繊維/石/ゴム/プラスチックの製造からの粉塵、等)に相当するものとして想定した。

父母の職業とBA・アレルギー疾患との関連があることについては報告されており<sup>3)</sup>、今回の我々の検討結果でもそれが示唆される結果であった。更に父親、母親、また妊娠から授乳中など子の状態、期間ごとに関連性が異なる、また、BAとRBA、の経過に分けて相違がみられたことは興味深いと考えている。更に、父親では関連が薄く、母親との間で関連がみられたこと、更に、粉塵と接触する仕事と答えた親が関連があると答えていることから、家庭内に職場の粉塵を持ち込むことはありうると考えられた。粒子、特に分子量の小さいものに接触する仕事の場合には注意が必要と推定される。

デンマーク出生コホートから41,724人の女性とその子を母親の職業暴露により分類した報告<sup>4)</sup>で、7歳時の親が報告したBAでの調査では、低分子量薬剤への出生前曝露は、アトピー性皮膚炎の小児では1.17(0.95~1.44)、BAの小児では1.10(0.98~1.22)と喘息と関連。妊婦の出生後曝露は喘息に関連(OR 1.15(1.04~1.28))。相互調整後、出生

後曝露(OR 1.13(0.99~1.29))および出生前曝露と出生後曝露の併用効果は子どもの喘息の危険性を増加させ、他の出生前または出生後の曝露については有意な関連は観察されなかったとされている。結論として、妊娠中の女性の職業暴露は、7歳児の喘息発症の実質的な危険因子ではない。妊婦の出生前および出生後の低分子量剤への曝露(我々の分類で②)は、子供が喘息を発症する傾向を早める可能性があり、曝露時期の特徴付けが必要であるとしている。この報告は今回の我々の調査でも、②は父親では関連が無かったが、母親の曝露では、特に妊娠中と、授乳中において関連が強くみられたことなどは、同様の結果であると考ええる。

妊娠中の曝露の重要性に関しては、保母を雇う時の質問票から有機溶剤の曝露を中心に周産期の母親の職業と7,844名の14-18歳児の喘鳴症状の関係を検討した報告<sup>5)</sup>がある。この報告では、妊娠中の母親の職業別の調査分析で、「パン屋」、「ペストリー調理師」、「菓子メーカー」、「歯科助手」、「電気・電子組立者」、「下水道および刺繍器」「製本業者および関連労働者」などの職業集団のアトピー性疾患に関するオッズ比が上昇していた。母体が妊娠中の有機溶媒に曝露した後、枯草熱リスク(OR 2.8, CI 1.1~7.5)が認められた。さらに、シフト労働者の小児では、喘息のオッズ比は僅かな上昇であった(OR 1.2, CI 1.0~1.5)。妊娠中の特定の母親の職業とアトピー性疾患との関連性は示唆されたが、異なるアトピー性疾患全体にわたって一貫したパターンは見られず、更なる検討が必要と纏めている。

今回の低分子量物質は、最近注目されている微小粒子の喘息への影響も考え合わせると、喘息の発症に関係する可能性がある。これに関しては多くの報告があるので一つ一つは挙げないが、我々も喘息の有症率との関連を報告しているがやはり男女差がみられてい

る<sup>6)</sup>点で興味深い。

本研究にはいくつかの弱点がある。母親では妊娠、授乳中でこの関係は明らかであったが父親には妊娠、授乳中ということは関係なかった。また男児と女児でこの傾向に差がなかったことは、日常臨床でも喘息管理で注意すべき点の可能性がある。今後、更に、日常生活での親の注意点を検討する必要がある。

受動喫煙の項でも述べたが、背景因子として、父親、母親の喫煙について更に男女別にも検討することが必要である。

また、今回の分類に従って、喘息・アレルギー疾患の有無、ダニ、およびスギ特異的IgE、総IgE値について検討したが有意な結果は得られなかったが、環境アレルゲンや、特殊なアレルゲンまた、化学物質に接触する機会の多い家族ではアレルギーに関する更なる検討なども、今後の検討課題であると考えられる。

更に、親が職業で粉塵類に曝露されて帰ったとしても、家に入る場合にその汚染物質に対してどのように対処しているかによっても影響は異なると予想される。これは花粉等の影響を考える場合にも同様な問題であると推定されるが、今後の検討課題であると考えられる。

本研究から強調すべきは、我々小児科医は親の職業と児の喘息・アレルギー疾患との関連に気づきにくい可能性があるかもしれないことである。我々が、日常臨床で経験するのはソバ屋の子供のそばアレルギー、パン屋の子供の小麦アレルギー、製麺屋やお菓子屋の子供の小麦アレルギー、呉服屋の絹アレルギー（絹喘息）、また、獣医の子供でのイヌアレルギーなどである。

今回の検討、また、他の報告からもあらためて注意する必要があると感じた。

また、親の職業の影響に関しては父親、母親、妊娠中、授乳中で異なることも示唆され、

今後更に検討を加える必要があるが、実臨床でも注意して当たる必要があると考えられた。特に従来報告されているような男子、アレルギー素因がある、2歳までに呼吸器の病気を繰り返しているなどの場合には更に注意が必要であると考えられる。

まとめ

1. 喘息・アレルギー疾患の発症には今回の分類②(\*低分子量剤に接する調理師、美容師、歯科医、洗浄剤や、あらゆる種類のダスト生成材料の製造；エアロゾル、木材/繊維/石/ゴム/プラスチックの製造からの粉塵、等を扱う職業)の親の頻度が高かった。しかし、これは父親・母親・妊娠中・授乳中で異なる可能性があった。また、アレルギー疾患によって異なる可能性があった。
2. 母親特に授乳中の職業は影響がみられる可能性がある。特に女子には注意する。
3. また、喘息の発症因子、特に受動喫煙は関連を分かり難くすることに注意。

## 5. 結論 (仮説)

今回及び過去のデータから仮説としての結論を以下に示した。

- (1), 低分子量剤を扱う仕事の場合にはそれを家に持ち込まない努力が必要かもしれない。特に、アレルギーの素因や背景因子がある場合には要注意。  
特に母親の職業や授乳中の職業に注意する必要がある。
- (2), また、背景因子が強い(受動喫煙等)ではマスクされている可能性もある。
- (3), 小児科的には、進学/将来の職業選択にも注意する。

## 謝辞

本研究に当たり、貴重な御助言を頂きました群馬大学教授 土橋邦生先生に深謝申し上げます。また、本研究にご協力いただきました

た、小学校のご父兄、教師、医師の皆様に御礼申し上げます。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について、他社との利害関係を有しません。

## 文献

- 1) Ferris BG. Epidemiology standardization project. II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 7-53.
- 2) Nishima S, Odajima H, Ota K, et al. A study on the prevalence of allergic diseases in school children in west districts of Japan –comparison between the studies in 1992, 2002 and 2012 with the same methods and same districts. *Jpn J Pediatr Allergy* 2013; 27: 149-169.
- 3) Tagiyeva N, Devereux G, Semple S, et al. Parental occupation is a risk factor for childhood wheeze and asthma. *ERJ* 2010 35: 987-993
- 4) Christensen BH, et al. Maternal occupational exposure to asthrogens during pregnancy and risk of asthma in 7-year-old children: a cohort study. *BMJ Open*. 2013 Apr 11; 3(4).
- 5) Magnusson LL, Wennborg H, Bonde JP, et al., Wheezing, asthma, hay fever, and atopic eczema in relation to maternal occupations in pregnancy. *Occupational and Environmental Medicine* 2006; 63: 640-646.
- 6) Odajima H, Kawano T, Wakatsuki M, et al. Annual changes in the prevalence of asthma may be related to air pollution in Fukuoka: 29 years of observation. *ERJ Open Research* 2020 6: 00166-2020; DOI: 10.1183/23120541.00166-2020

# Occupational asthma and allergic diseases in children – Focusing on surveys in Fukuoka city –

Hiroshi Odajima, MD. PhD.

Department of Pediatrics, National Hospital Organization Fukuoka National Hospital

## Abstract

We examined 888 elementary school students in Fukuoka City regarding occupational asthma and allergic diseases in children.

Asthma tended to may be more common when parents deal with small molecule substances. This tendency was especially seen in the profession of mothers. Some parents involved in dust suspected that their occupation was related to their child's asthma or asthma remission. This result tends to be consistent with overseas reports, and it seems that the viewpoint of occupational asthma tends to be less in children than in adults, and it should be noted for future asthma management in children. It was speculated that there are some points to be advised on when choosing a profession after growing up. It was considered necessary to further study in the future.

## Keywords:

allergic diseases, bronchial asthma, children, occupational asthma, small molecule substances,



総 説

職業性アレルギー疾患の動向や課題  
職業性アレルギー性鼻炎

岡野光博、金井健吾、岡 愛子

国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科学

要 旨

職業性アレルギー性鼻炎は職業性鼻炎のひとつであり、職業性非アレルギー性鼻炎と比較し感作期間を有することが特徴である。職場に存在する高分子量糖タンパク抗原が原因となりやすいが、低分子量化合物もハプテンとして感作を成立させる。職業性アレルギー性鼻炎を来しやすい職業が知られている。第一次産業ではハウス栽培業、授粉作業、営林業、養鶏業など、第二次産業では塗装業、木材加工業、製パン業、製麺業、食品加工業、毛皮取扱業など、第三次産業では医療関連業、研究職、美容・理容業、生花業・華道家などが挙げられる。最近の動向として、冷凍食品やレトルト食品の普及などを反映して、食品加工業での職業性アレルギー性鼻炎の増加が指摘されている。職業性アレルギー性鼻炎の診断は、原則的には通常のアレルギー性鼻炎に対する診断と同様である。すなわち、問診をベースに鼻腔内所見を観察し、免疫学的検査を行う。診断のゴールドスタンダードは鼻誘発試験である。一方、わが国においては鼻誘発試験用に市販された抗原ディスクの製造が中止となったため、新規の鼻誘発試験の開発が課題である。職業性アレルギー性鼻炎の治療方針も、原則的には通常のアレルギー性鼻炎に対する治療と同様であるが、抗原回避が特に重要である。一方で、抗原の完全回避は失職の可能性があるため、就労の継続にも心を砕かねばならない。アレルギー免疫療法に関しては、職業に特有の治療用抗原エキスが得られにくいことが課題である。職業性喘息患者の約90%が鼻炎症状を合併し、職業性アレルギー性鼻炎は最終的に職業性喘息に移行しやすいため、職業性喘息への進展を回避するための適切な対応、すなわち2次予防が重要である。

分類の動向

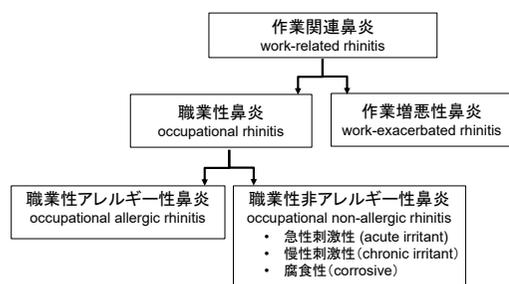
職業性アレルギー性鼻炎は職業性鼻炎 (occupational rhinitis) のひとつである。職業性鼻炎は職業や職場環境に由来する物質 (職業由来物質) を吸入することにより発症あるいは増悪する鼻炎である<sup>1)</sup>。職業性鼻炎は職業性アレルギー性鼻炎と職業性非アレルギー

---

〒286-8520  
千葉県成田市公津の杜4-3  
国際医療福祉大学医学部耳鼻咽喉科学  
岡野光博  
TEL : 0476-20-7701  
E-mail : mokano@iuhw.ac.jp

性鼻炎に大別できる。わが国ではアレルギー性鼻炎はI型アレルギーと定義されており、動植物、化学物質、薬剤、金属などの物質がアレルゲンとして働く。一方、職業性非アレルギー性鼻炎では、曝露物質が刺激物として働く。刺激性鼻炎のひとつであり、急性刺激性 (acute irritant)、慢性刺激性 (chronic irritant)、腐食性 (corrosive) に分けられる。アレルギー性鼻炎と非アレルギー鼻炎の臨床的な大きな違いは、感作期間 (初回曝露から発症までの期間) の有無である。アレルギー性鼻炎の場合は、感作すなわち抗原特異的IgEの産生とマスト細胞への固着までにある程度の期間を要する。すなわち初回曝露で発症することは通常なく、就業後しばらくは発症しない期間がある。一方、免疫学的な機序を介さない非アレルギー性鼻炎の場合は職業由来物質の初回曝露でも発症しうる。

さらに、もともと存在する鼻炎に対して職業由来物質が増悪因子となる場合もあり、これを作業増悪性鼻炎 (work-exacerbated rhinitis) とよぶ。職業性鼻炎と作業増悪性鼻炎を併せて、作業関連鼻炎 (work-related rhinitis) とする考えも最近提唱されている (図1)<sup>2)</sup>。



(文献2から)

図1 作業関連鼻炎の分類

### 原因抗原の動向

職場の環境に存在する高分子量物質が原因となりやすい。特に糖タンパク抗原は特異的

IgE産生を誘導し、職業性アレルギー性鼻炎を引きおこしやすい。低分子量物質も原因となり得る。一方、低分子量化合物の場合はハプテンとして感作を成立させる場合や、刺激物質として職業性非アレルギー性鼻炎を誘導する場合もあり、高分子量糖タンパク物質に比較して病態が複雑である<sup>3)</sup>。

職業性アレルギー性鼻炎を来しやすい職業が知られている。第一次産業では、ハウス栽培業 (イチゴなどの花粉やシタケなどの真菌胞子など)、授粉作業 (リンゴなどの花粉)、営林業 (スギなどの花粉)、養鶏業 (鶏などの羽毛) などが挙げられる。第二次産業では、塗装業 (イソシアネートなど)、木材加工業 (スギなどの材木)、製パン業 (小麦粉やライ麦粉などの穀物)、製麺業 (そば粉などの穀物)、食品加工業 (イカなどの食物)、毛皮取扱業 (獣毛) などが挙げられる。第三次産業では、医療関連業 (ジアスターゼなどの薬塵)、研究職 (マウスなどの動物、トウモロコシなどの花粉)、美容・理容業 (人のフケ)、生花業・華道家 (キクなどの花粉) が挙げられる (表1)<sup>4)</sup>。

表1. 職業性アレルギー性鼻炎を来しやすい職業・作業と原因抗原

	職業・作業	原因抗原
第一次産業	ハウス栽培業	イチゴなどの花粉 シタケなどの真菌胞子
	授粉作業	リンゴなどの花粉
	営林業	スギなどの花粉
	養鶏業	鶏などの羽毛
第二次産業	塗装業	イソシアネートなど
	木材加工業	スギなどの材木
	製パン業	小麦粉などの穀物
	製麺業	ソバ粉などの穀物
	食品加工業	イカなどの食物
	医療関連業	ジアスターゼなどの薬塵
第三次産業	研究職	マウスなどの動物 トウモロコシなどの花粉
	美容・理容業	人のフケ
	生花業・華道家	キクなどの花粉

最近の動向として、冷凍食品やレトルト食品の普及などを反映して、食品加工業での職業性アレルギー性鼻炎の増加が指摘されている<sup>5)</sup>。すなわち加工によりエアロゾル化ある

いは浮遊粒子化した食品を吸入することで感作・発症する。凍結や加熱、酸処理や発酵といった加工では抗原本来のアレルゲン活性は失活することが多いが、抗原の構造変化により新たなアレルゲン活性を生じうる。特に加工によりエアロゾル化しやすい食品として、穀物（小麦など）、真菌の  $\alpha$  アミラーゼ、コーヒーの生豆や魚介類（カニなどの甲殻類、イカ、サーモンなど）が挙げられる。わが国ではそば屋の家庭で、ソバ打ち職人のみならず家族にもそば粉によるアレルギー性鼻炎がみられる。最近、グルテンフリーの穀物としてそば粉が注目され、海外においてもそば粉の吸入によるアレルギー性鼻炎の発症が報告されている<sup>6)</sup>。

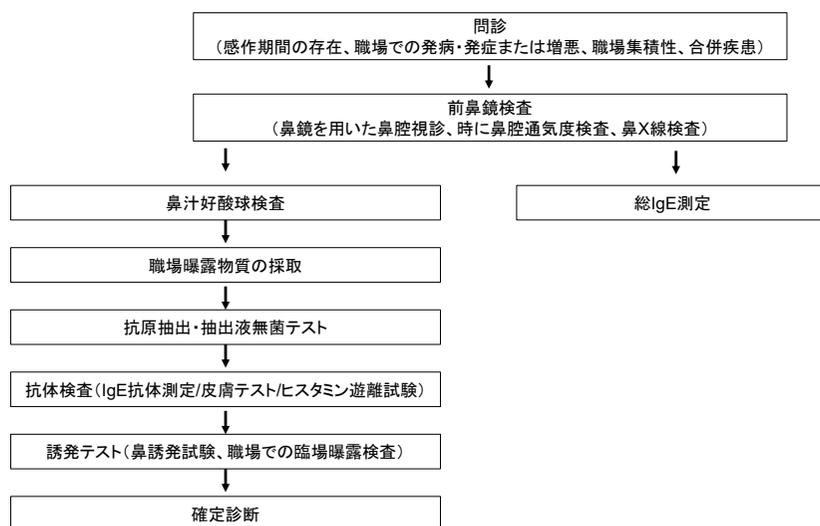
### 診断の動向と課題

職業性アレルギー性鼻炎の診断は、原則的には通常のアレルギー性鼻炎に対する診断と同様である。すなわち、問診をベースに鼻腔内所見を観察し、免疫学的検査を行う。診断のゴールドスタンダードは鼻誘発試験である（図2）<sup>1,7)</sup>。

### 問診

アレルギーの有無に関わらず職業性鼻炎の診断は、まず疑うことである。すなわち問診が重要である。職業性鼻炎では、職場では症状が発症あるいは増悪するが、帰宅後あるいは休業日などで職場を離れると症状は改善するという特徴がある<sup>7)</sup>。わが国では、アレルギー性鼻炎に占める職業性アレルギー性鼻炎の頻度は0.3～3.0%との報告があり、決して稀ではない<sup>8)</sup>。従って、鼻炎症状を訴える患者に、「職場で発症したり症状が悪くなるか」を問診し、そうである患者にはさらに、「職場を離れると症状は良くなるか」を問診することが重要である。前述のように初回曝露（就業開始時）から発病に至る感作期間の有無および長さの問診は、アレルギー性か非アレルギー性かの鑑別に有用である。その他、発症・増悪が職場特異的であるか、あるいは同じ作業での発症者が同一職場にみられるか（職場集積性）があるのか、などを聴取するとよい<sup>9)</sup>。

また職業性喘息患者の約90%が鼻炎症状を合併し、職業性アレルギー性鼻炎は最終的に



(文献7)

図2 職業性アレルギー性鼻炎の診断のフローチャート

職業性喘息に移行しやすいなど、職業性気道アレルギーでは上下気道病変の連鎖が指摘されている<sup>10)</sup>。従って、就労による咳や喘鳴など下気道症状の有無を問診することも大切である。

### 免疫学検査

一般的には、皮膚テストや血液検査などで抗原特異的IgE抗体の存在、すなわち感作を証明する。動植物などの高分子抗原では、これらの免疫学的検査は陽性になりやすい。一方、金属や染料などの低分子抗原では陽性率は低い。アレルギー性鼻炎の一重型として、全身的な抗原特異的IgEは確認されないものの、局所にのみ抗原特異的IgEが産生され鼻症状を引き起こすlocal allergic rhinitis (LAR) がある。職業性鼻炎においてもLARの存在が示唆されており、皮膚テストや血液検査が陰性であっても職業性LARの可能性を考慮する必要がある<sup>11)</sup>。

鼻誘発試験が職業性アレルギー性鼻炎を確定診断するゴールドスタンダードである。LARについても同様である。一般診療で用いられる鼻誘発試験には主にディスク法と噴霧法があるが、わが国では比較的簡便かつ安全に施行できるディスク法が一般に行われる<sup>12)</sup>。両側下鼻甲介前方に対照ディスクまたは抗原ディスクを付着させ、誘発5分後の症状と鼻内所見を基に判定する(図3)<sup>13)</sup>。本法では低分子抗原でも実施が可能である。一方、課題としては、わが国で市販された抗原ディスクはハウスダストおよびブタクサのみであったが、これらの製剤も現在は製造が中止された。従って抗原エキスを塗布する対照ディスクも入手が困難となっている。現在、新しい鼻誘発試験が開発中であり、実用化が望まれる。

鼻粘膜誘発試験が不能であれば、就労場所での臨場曝露試験(環境試験)を考慮する<sup>10)</sup>。



図3 鼻誘発試験

(文献13から)

### 治療の動向と課題

職業性アレルギー性鼻炎の治療方針も、原則的には通常のアレルギー性鼻炎に対する治療と同様である。薬物療法、アレルゲン免疫療法、手術療法を組み合わせた治療を行う<sup>7)</sup>。一方、職業性アレルギーは職業性曝露物質の曝露なしには発症しない。したがって、通常のアレルギー性鼻炎以上に抗原回避が原則である。職場の換気の改善や励行、感作性のない代替物質への転換、予防服やマスクの装着、あるいは職場内の配置転換などで曝露を完全回避あるいは低減させる<sup>2)</sup>。また職場環境を変えずに薬物療法だけを行うことは、鼻症状を一時的に抑え職業性喘息への移行を招くリスクがあるため勧められない<sup>14)</sup>。一方で、抗原の完全回避は失職の可能性がある。特に華道家やパティシエなどのプロフェッショナルな職業では天賦の才を閉ざす危険を伴うため、就労の継続にも心を砕かねばならない<sup>15)</sup>。アレルゲン免疫療法に関しては、職業に特有の治療用抗原エキスが得られにくいことが課題である。

### 予防の動向

職業性アレルギー性鼻炎は予防しうる疾患である。表1で示したようなハイリスクで職業性気道アレルギーを生じやすい職場環境では、職業由来物質の曝露量が感作や鼻炎の発症を規定する因子となっている<sup>1)</sup>。従って曝露を低減することによる感作および鼻炎発症の予防、すなわち1次予防が重要である。イソシアネートやフタル酸などの感作性を有す

る低分子化合物については日本産業衛生学会から許容濃度が勧告されている<sup>16)</sup>。

前述のように職業性アレルギー性鼻炎、特に高分子化合物が曝露抗原となっている鼻炎は職業性喘息発症のリスク因子となる。このような職業性アレルギー性鼻炎を発症した場合には職業性喘息への進展を回避するための適切な対応、すなわち2次予防が重要である。環境整備などともに、下気道症状のチェックや胸部の聴診などを行い、喘息への進展がないか管理することが望まれる。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について、他者との利害関係を有しません。

## 文献

- 1) EAACI Task Force on Occupational Rhinitis, Moscato G, Vandenplas O, et al. Occupational rhinitis. *Allergy* 2008; 63: 969-80.
- 2) Moscato G, Vandenplas O, Van Wijk RG, et al. EAACI position paper on occupational rhinitis. *Respir Res* 2009; 10: 16.
- 3) 石塚全, 森川美羽. 職業アレルギー アレルギー 2016; 65: 963-73.
- 4) Stevens WW, Grammer 3<sup>rd</sup> LC. Occupational rhinitis: an update. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15: 487.
- 5) Jeebhay MF, Moscato G, Bang BE, et al. Food processing and occupational respiratory allergy –An EAACI position paper. *Allergy* 2019; 74: 1852-71.
- 6) Jungewelter S, Airaksinen L, Pesonen M. Occupational buckwheat allergy as a cause of allergic rhinitis, asthma, contact urticaria and anaphylaxis-An emerging problem in food-handling occupations? *Am J Ind Med* 2020; 63: 1047-53.
- 7) 日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門部会, 編. 職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016. 協和企画, 2016, p55-75.
- 8) 宇佐神篤. 職業性アレルギー90例の経験から. *日本職業・環境アレルギー学会誌* 2002; 9: 1-12.
- 9) 中村 晋, 編. 職業アレルギー. 永井書店, 2011.
- 10) Vandenplas O, Van Brussel P, D'Alpaos V, et al. Rhinitis in subjects with work-exacerbated asthma. *Respir Med* 2010; 104: 497-503.
- 11) Gomez F, Rondon C, Salas M, et al. Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 111-6.
- 12) 後藤穰. 鼻粘膜誘発テストの実際と問題点 (アレルギー実践講座). *アレルギー* 2008; 57: 824-7.
- 13) 春名威範, 岡野光博, 藤原田鶴子, 他. Baker's rhinitis症例における小麦粉抗原に対するIgEおよび末梢血単核細胞応答解析の試み. *アレルギー* 2019; 68: 35-42.
- 14) 藤枝重治. 職業性鼻炎. *耳展* 2008; 51: 420-35.
- 15) 内藤健晴, 他. 日本職業・環境アレルギー学会誌 1996; 3: 7-11.
- 16) 日本産業衛生学会. 許容濃度等の勧告 (2018年度). *産衛誌* 2018; 60: 116-48.

# Trends and future perspectives on occupational allergy

## Occupational allergic rhinitis

Mitsuhiro Okano, Kengo Kanai, Aiko Oka

Department of Otorhinolaryngology, International University of Health and Welfare School of Medicine

### Abstract

Occupational allergic rhinitis (OAR) is a kind of occupational rhinitis which is characterized by the presence of latency period as compared with occupational non-allergic rhinitis. High molecular weight glycoproteins in work environment are major allergens causing OAR, however, low molecular weight agents can promote sensitization acting as a haptens. Occupation likely to cause OAR is known. This includes greenhouse cultivation, artificial pollination, forest management and poultry industry in the primary industry, painter, woodworking, baker, food-processing and furrier in the secondary industry, medical care, researcher, barber/beautician, flower arrangement in the third industry. Among these, OAR caused by inhalation of food-derived materials during food-processing activities in the workplace has become increasing due to spread of frozen and/or process foods. Diagnosis of OAR is basically similar to that of ordinal AR. In fact, the diagnosis is based on precise medical interview together with endonasal findings and immunological test. Nasal provocation test is the gold standard to confirm OAR. Although paper disc method is used for nasal provocation test in Japan, paper disc for nasal provocation test has been recently out of stock in Japan, so development of novel nasal provocation is desired. Treatment strategy of OAR is also basically similar to that of ordinal AR, however, allergen avoidance is particularly important. On the other hand, complete avoidance of allergen may have a risk of unemployment. Allergen immunotherapy is a curative therapy, however, extracts for the use of immunotherapy in OAR is usually difficult to obtain. About 90% of patients with occupational allergic asthma have OAR, and OAR is the risk factor to develop the asthma. Appropriate management for OAR to prevent the development of asthma is important.

## 症 例

### 歯の根管治療後に蕁麻疹を生じたホルマリンアレルギーの1例 —経気道曝露では誘発されにくい発症機構—

山本 藍<sup>1,2)</sup>、今井 萌<sup>1)</sup>、緒方善政<sup>1)</sup>、會田啓介<sup>1)</sup>、白神梨沙<sup>1)</sup>、萩谷政明<sup>1)</sup>  
右田雅士<sup>3)</sup>、花上伸明<sup>3)</sup>、森 美紀<sup>4)</sup>、北沢貴利<sup>2)</sup>、長瀬洋之<sup>4)</sup>、山口正雄<sup>1)</sup>

- 1) 帝京大学ちば総合医療センター 第三内科(呼吸器)
- 2) 帝京大学医学部内科学講座 感染症内科
- 3) 帝京大学ちば総合医療センター 歯科口腔外科
- 4) 帝京大学医学部内科学講座 呼吸器・アレルギー学

#### 要 旨

症例は78歳、女性。歯髄治療の1.5時間後に全身蕁麻疹を発症し、治療により症状軽快後に当院歯科口腔外科を紹介受診、内科診察依頼となった。血清ホルマリン特異的IgE陽性であり、局所麻酔薬については以前から問題なく使用可能であることから、蕁麻疹の原因は歯髄治療で用いられたパラホルムアルデヒドと判断した。患者血清を用いて受身感作を行った好塩基球を用いて、(1)希釈ホルマリンではヒスタミン遊離が起きないが、あらかじめホルマリンとアルブミンを混合保管した液はヒスタミン遊離を起こす、(2)オマリズマブにより受身感作は阻止される、(3)ホルマリンとグロブリンを混合保管した液はヒスタミン遊離を起こさない、という結果を得た。ホルマリンにより生じる即時型アレルギーの殆どで歯の根管治療の1～数時間後の発症を特徴とし、歯根局所に高濃度ホルマリンとアルブミンが共存し時間をかけて結合(ホルマリンによりアルブミン変性)することが、遅発性のアレルギー症状出現につながっていると推測される。ホルマリンアレルギーの発症機序を考察する上で貴重な症例と考えられた。

キーワード：ホルムアルデヒド、パラホルムアルデヒド、I型アレルギー、好塩基球、ヒスタミン遊離試験、受身感作

---

〒299-0111  
千葉県市原市姉崎3426-3  
帝京大学ちば総合医療センター  
第三内科(呼吸器)  
山本 藍  
Tel: 0436-62-1211  
Fax: 0436-62-7340  
e-mail: ayamamoto@med.teikyo-u.ac.jp

#### 諸言

ホルマリンを原因とするI型アレルギーは国内外で散発的に報告されており、既に多数例が集積されている<sup>1-5)</sup>。これらの症例の解析によると、大多数において歯の根管治療(以下、根管治療)でホルムアルデヒドあるいはその重合物質パラホルムアルデヒドを充填し

て数時間経過後にアレルギー症状を発症するという特徴が見られる。歯根からホルムアルデヒドが拡散して血中のホルムアルデヒド濃度が徐々に上昇し、閾値濃度に達するとアレルギー症状が引き起こされると推測されている<sup>6)</sup>。今回我々は、根管治療の1時間半後に蕁麻疹を発症した症例を経験し、症状軽快後に好塩基球ヒスタミン遊離試験を行い、興味深い知見を得たので報告する。

### 症例

78歳、女性。

主訴：リドカインアレルギーの疑いで紹介受診。

既往歴：花粉症。食物や薬物によるアレルギー歴なし。

常用薬：なし。

生活歴：喫煙歴なし、機会飲酒。

現病歴：過去に根管治療を複数回受けているが、アレルギー症状は生じなかった。当院受診の3ヶ月前に齲歯に対し、近医にてリドカイン局所麻酔下で抜髄後に、パラホルムアルデヒド（ペリオドン<sup>®</sup>）、水酸化カルシウム製剤による根管治療を施行された。1時間半後に全身に蕁麻疹が出現し他院を受診し、リドカインアレルギーの診断で抗ヒスタミン薬を処方され、約3時間で蕁麻疹は改善傾向となった。当院受診の1ヶ月前、当該の歯が経過不良であることから抜歯が必要と判断された。患者からリドカインアレルギーの申告があったため、別の麻酔薬を用いて抜歯が行われ、アレルギー症状は生じなかった。当院受診の2週間前、別の歯科医院を受診した際に、リドカインアレルギーがあるため対応困難と判断され、当院口腔外科に紹介受診。そして精査が必要と判断され当院内科に診察依頼となった。内科外来診察時にはアレルギー症状はなく、身体所見に異常を認めなかった。

### 血液検査結果

赤血球 $403 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、Hb 12.5g/dL、Ht 38.3%、血小板 $22.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、白血球 $6900/\mu\text{L}$ （好中球57.9%、リンパ球33.7%、単球5.8%、好酸球1.9%、好塩基球0.7%）、IgE 767 IU/mL、特異的IgE抗体 ダニ (*D. p.*) 34.0 UA/mL、ホルマリン $>100 \text{ UA/mL}$ 。

### 実験方法と結果

患者に実験の内容を説明し、書面で同意を頂いたのち採血を行い血清を得た。患者血清と健常人の末梢血好塩基球を用いて受身感作実験を行った。ヒスタミン遊離実験および測定は既報の通り行った<sup>7-10)</sup>。具体的には健常人の末梢血9mL当たり、0.1 M EDTA溶液1mLと5%デキストラン溶液2.5mLを加えて混和した後、1時間ほど静置し、白血球を含む上層を採取して洗浄後にPIPES緩衝液に浮遊させた<sup>7)</sup>。好塩基球の純化処理は行わなかった。受身感作処理については、乳酸緩衝液 (pH 3.7) を用いて細胞表面のIgEを除去した上で、患者血清の存在下で1時間室温静置し、好塩基球の受身感作を成立させた後、種々の濃度のホルマリンで刺激し、上清中に遊離されるヒスタミンを測定した。受身感作の際、血清にオマリズマブ（ノバルティスファーマ）（最終濃度 $100 \mu\text{g/mL}$ ）を添加した以外は、全く同様の処理を行なった好塩基球の刺激反応性も調べた<sup>8)</sup>。刺激に用いたのは、ホルマリン液と、ホルマリン0.1%およびヒトアルブミン1%の混合液（分子量に基づくモル比220:1）を1週間冷蔵保管したもの、ホルマリン0.1%およびグロブリン0.15%の混合液（モル比3300:1）を1週間冷蔵保管したもの、の3種類である。結果を図1に示す。患者血清で受身感作した好塩基球において、ホルマリン・アルブミン混合液がヒスタミン遊離を起こしたが、ホルマリン液や、ホルマリン・グロブリン混合液ではヒスタミン遊離は起きなかった（図1）。受身感作を行わない健常人好塩基球は、上記刺激のいずれに対して

もヒスタミン遊離を起こさなかった。我々が、既に他症例の解析で得た知見を再現する結果であった<sup>9)</sup>。また、オマリズマブは受身感作を阻止し、ホルマリン・アルブミン混合液によるヒスタミン遊離を完全に抑制したことから、ヒスタミン遊離反応にIgEが関与していることが示された。

アレルギー症状の原因がホルマリンと判明したため、患者に対しては今後の根管治療において避ける必要があると説明した。また、以降の治療においてリドカインは安全に使用できている。

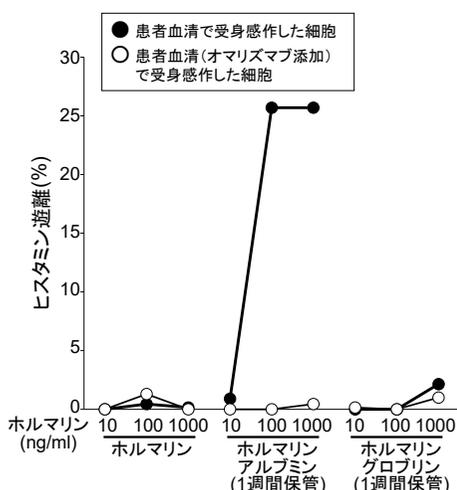


図1 患者血清で受身感作した好塩基球の反応。

健常人の好塩基球に対して、患者血清で受身感作を行った後、各種刺激を加えた。X軸の数値は刺激の際に含まれるホルマリン濃度を示す。Y軸の数値は以下の通り算出した<sup>7)</sup>： $100 \times (\text{上清中に遊離したヒスタミン} - \text{刺激で遊離したヒスタミン}) / (\text{細胞が含有する全ヒスタミン} - \text{無刺激で遊離したヒスタミン}) (\%)$ 。無刺激でのヒスタミン遊離は全ヒスタミン量の5%以下であった。実験はduplicateで行い、平均値を示す。またこの実験を行った1週間後に同様の実験を行い(ホルマリンとアルブミン、ホルマリンとグロブリンの混合液は2週間冷蔵保管したもの)、同様の結果が得られた。

## 考察

本症例は、ホルマリンを原因としI型アレルギー機序により全身蕁麻疹を生じた。自験例としては3例目であり、当施設でのヒスタ

ミン遊離解析例としては2例目である<sup>9,11)</sup>。

ホルマリンによる即時型アレルギー症例は既に多数の報告があり、木嶋らの報告(2007年)では国内外の47例が表にまとめられており<sup>5)</sup>、その後も国内において毎年複数の症例が報告されている。興味深いことに、その殆どが根管治療後であり、しかも、根管処置の1~数時間後に皮膚症状やアナフィラキシーを発症するという臨床的特徴が見られる。揮発したホルマリンの吸入やホルマリン液の皮膚への付着でアレルギー症状が生じる訳ではないことから<sup>12)</sup>、歯根への封入という局所環境がアレルギー発症に極めて重要な意味合いを持っていることは明らかである。このようなホルマリンアレルギー患者においては、一般にホルマリン特異的IgE抗体が陽性であるが<sup>5)</sup>、このIgEが機能的に重要であることを、我々は本症例の解析にてオマリズマブを用いた受身感作阻止によって確認した。本症例では即時型皮膚反応検査を行わなかったが、今までの報告では即時型皮膚反応は陰性のことが多く<sup>5)</sup>、数時間後に反応を生じることもあるとされている。これらの情報に基づく、ホルマリンアレルギーは、ペニシリンによるI型アレルギーのような、即時症状、即時型皮膚反応陽性、どのような経路であっても微量の曝露が起これば発症、といった特徴を備えていない。

我々は過去に、根管治療後に全身皮疹を生じ、ホルマリン特異的IgE陽性を呈した症例において好塩基球ヒスタミン遊離試験を行い、(1)ホルマリンとアルブミンを3日間混合保管した液はヒスタミン遊離を起こす、(2)ホルマリンとアルブミンを2週間混合保管しておくヒスタミン遊離はさらに高まる、(3)ホルマリン液はヒスタミン遊離を起こさない、(4)ホルマリン・アルブミン混合液による好塩基球刺激の際に大過剰のホルマリンを加えてもヒスタミン遊離は起こる(ホルマリン添加により遊離が抑制されることは

ない)ことを示した<sup>9, 11)</sup>。この結果から、ホルマリンとアルブミンの結合は緩徐であること、ホルマリン(ホルムアルデヒド)分子がハプテンとして作用しているわけではないことが推測され、我々はホルマリンアレルギーの真のアレルゲンは、ホルマリンではなく、ホルマリン変性アルブミンであろうと考察した。特異的IgE測定系においても、ホルマリンで処理したアルブミンが用いられている。本症例の解析でも同様の結果が確認され、ヒスタミン遊離反応の濃度依存性に関しても既報と一致していた<sup>9)</sup>。さらに今回の解析において、ホルマリン液はヒスタミン遊離を惹起しないことに加えて、ホルマリン・グロブリン混合液がヒスタミン遊離を起こさないことが示された。従ってホルマリンアレルギーの発症機序として、「ホルマリンの血中濃度が徐々に高まってアレルギー反応が惹起される」あるいは「ホルマリンはハプテンであり、種々のキャリアタンパクと結合してアレルギー反応を惹起する」のではなく、「ホルマリンで変性したアルブミンがアレルゲンである」とする我々の考え方が補強されたと考えている。なお、例としてアレルゲンが小分子でハプテンとなり、瞬時にキャリアタンパクに結合する性質を持つ場合には、アレルゲン分子とキャリアタンパクの混合比が実験結果に影響すること、キャリアタンパクがアルブミンでもグロブリンでも同様の結果が得られることを、我々は以前にカルミン酸を用いて報告している<sup>13)</sup>。

パラホルムアルデヒドはホルムアルデヒドの重合分子であり、ホルムアルデヒド(ホルマリン)が溶出されてくる。歯根の局所で高濃度ホルマリンとアルブミンが1~数時間共存し、アルブミンが十分に変性してから血流に乗って全身に広がることで全身アレルギー症状が生ずるのが発症機序であれば、発症まで時間を要すること、即時型皮膚反応が起きにくいこと、根管治療でのみ発症することの

説明がつく。揮発したホルマリンの吸入やホルマリン液の皮膚への一瞬の付着だけではアレルギー症状が起きないことも理解しやすい<sup>12)</sup>。我々が今までにヒスタミン遊離反応を行ったのは2例だけであるが、2例で結果が共通していたこと、臨床像と整合性のある結果であったことから、他事例の病態理解にもおそらく適用できるだろうと推測する。

ホルマリンは我々の周囲に見られるありふれた物質であるが、I型アレルギーの発症様式は特徴的である。曝露経路、ホルマリンの物性、人体のタンパクとの反応、といった複数の要因を考慮することが病像の理解に役立つ。今回の症例は、ホルマリンアレルギーの発症機序を知るために有益かつ貴重な1例と考えられた。

## 結語

ホルマリンアレルギー症例においてヒスタミン遊離試験を行った。発症機序に関してホルマリン分子がハプテンとして作用するのではなく、ホルマリンが結合した変性アルブミンが原因アレルゲンであることが推測された。

利益相反に関する開示：長瀬洋之：ノバルティスファーマ

## 文献

- 1) Bousquet J, Michal F-B. Allergy to formaldehyde and ethylene-oxide. Clin Rev Allergy 1991; 9: 357-70.
- 2) Maurice F, Rivory J-P, Larsson PH, et al. Anaphylactic shock caused by formaldehyde in a patient undergoing long-term hemodialysis. J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 594-7.
- 3) Kunisada M, Adachi A, Asano H, et al. Anaphylaxis due to formaldehyde released from root-canal disinfectant. Contact Dermatitis 2002; 47: 215-8.

- 4) Nabeshima Y, Tanaka T, Hide M. Anaphylaxis after dental treatment with a formaldehyde-containing tooth-filling material. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 497-8.
- 5) 木嶋晶子, 西野 洋, 梅田二郎, ほか. 歯科用根管治療剤に含まれるホルムアルデヒドによる即時型アレルギー 2例の症例報告と過去報告例のまとめ. *アレルギー*2007; 56: 1397-402.
- 6) Wemes JC, Purdell-Lewis D, Jongebloed W, et al. Diffusion of carbon-14-labeled formocresol and glutaraldehyde in tooth structures. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982; 54: 341-6.
- 7) Suzuki Y, Yamaguchi M, Mori M, et al. Eotaxin(CCL11) enhances mediator release from human basophils. *Allergy* 2021; 76: 3549-52.
- 8) Sugimoto N, Yamaguchi M, Tanaka Y, et al. The basophil activation test identified carminic acid as an allergen inducing anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1: 198-9.
- 9) Tanaka Y, Nakase Y, Yamaguchi M, et al. Allergy to formaldehyde: basophil histamine-release test is useful for diagnosis. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 164: 27-9.
- 10) 酒瀬川裕一, 小泉佑太, 杉本直也, ほか. 魚由来ゼラチンの摂取を原因としてアナフィラキシーを発症した1例. *日本職業・環境アレルギー学会雑誌*. 2017; 24: 41-6.
- 11) 田宮浩之, 田中祐輔, 杉本直也, ほか. 特異的IgE検査によりホルマリンが即時型アレルギーの原因と考えられた2例. *アレルギーの臨床* 2018; 38: 343-5.
- 12) Dykewicz MS, Patterson R, Cugell DW, et al. Serum IgE and IgG to formaldehyde-human serum albumin: lack of relation to gaseous formaldehyde exposure and symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87: 48-57.
- 13) Osumi M, Yamaguchi M, Sugimoto N, et al. Allergy to carminic acid: in vitro evidence of involvement of protein-binding hapten. *Asia Pac Allergy* 2019; 9: e2.

A case of formaldehyde allergy presenting urticaria following root canal treatment:  
an allergic reaction that will not occur during low dose airway exposure to formaldehyde

A case of formaldehyde allergy presenting urticaria  
following root canal treatment:  
an allergic reaction that will not occur during low dose  
airway exposure to formaldehyde

Ai Yamamoto<sup>1,2)</sup>, Megumi Imai<sup>1)</sup>, Yoshimasa Ogata<sup>1)</sup>, Keisuke Aita<sup>1)</sup>,  
Risa Shiragami<sup>1)</sup>, Masaaki Hagiya<sup>1)</sup>, Masashi Migita<sup>3)</sup>, Nobuaki Hanaue<sup>3)</sup>,  
Miki Mori<sup>4)</sup>, Takatoshi Kitazawa<sup>2)</sup>, Hiroyuki Nagase<sup>4)</sup>, Masao Yamaguchi<sup>1)</sup>

- 1) Division of Respiratory Medicine, Third Department of Medicine, Teikyo University Chiba Medical Center
- 2) Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine
- 3) Department of Plastic, Oral and Maxillofacial Surgery, Teikyo University Chiba Medical Center
- 4) Division of Respiratory Medicine and Allergology, Department of Medicine, Teikyo University School of Medicine

#### Abstract

Formaldehyde has long been recognized as an allergen to sensitized subjects. Here, we report a 78-year-old female case of urticaria induced by paraformaldehyde used during root canal treatment. Formaldehyde-specific IgE was strongly positive (>100 UA/ml).

In vitro analyses indicated that basophil histamine release failed to occur in the presence of diluted formaldehyde, that formaldehyde-albumin conjugates, and not formaldehyde-globulin conjugates, triggered basophil histamine release, and that omalizumab inhibited passive sensitization of basophils. This case and our previous report collectively imply that albumin denatured by high concentration of formaldehyde may be the exact allergen in such type I formaldehyde allergy.

#### Keywords:

formaldehyde, paraformaldehyde, type I allergy, basophil, histamine release test, passive sensitization

症 例

過敏性肺炎パターンを呈した、  
低温加熱式タバコにより短期間に肺障害が進行した1例

武藤壮平<sup>1)</sup>、鶴巻寛朗<sup>1)</sup>、豊田正昂<sup>1)</sup>、申 悠樹<sup>1)</sup>、相川政紀<sup>1)</sup>、佐藤麻里<sup>1)</sup>  
三浦陽介<sup>1)</sup>、矢富正清<sup>1)</sup>、古賀康彦<sup>1)</sup>、砂長則明<sup>1)</sup>、前野敏孝<sup>1)</sup>、久田剛志<sup>2)</sup>

1) 群馬大学医学部附属病院 呼吸器・アレルギー内科

2) 群馬大学大学院保健学研究科

要 旨

60代女性。約40年前から喫煙歴があり、X年Y-2月から低温加熱式タバコに変更していた。Y-1月から間欠的な発熱を認めるようになった。その後、39℃台の持続的な発熱と呼吸困難感を自覚したためY月に前医を受診した。呼吸不全を呈しており、胸部CTでは両肺においてびまん性にすりガラス影を認め即日入院となった。メロペネム、レボフロキサシンを投与されたが、CT所見は改善せず当院へ転院となった。抗菌治療の効果はなく、90日以内の低温加熱式タバコ使用歴があったこと、過敏性肺炎パターンのCT所見を認めたこと、原因となる薬剤の使用や自己免疫性疾患の併存はなかったことから低温加熱式タバコにより短期間に肺障害が進行したと考えられた。前医入院後、低温加熱式タバコは中止したが、7日間の経過で臨床症状が改善しなかったため、プレドニゾロンを30mg/日で開始したところ、速やかに呼吸不全は軽快し、画像所見は改善した。以後プレドニゾロンを漸減したが、再発を認めなかった。本症例は、問診によって発症2か月前より低温加熱式タバコを使用していたことが分かり、低温加熱式タバコにより短期間に肺障害が進行した病態と診断した。電子タバコによる急性肺障害では、びまん性肺胞障害、急性好酸球性肺炎、過敏性肺炎、リポイド肺炎など様々な画像パターンを呈した症例の報告がある。一方で、加熱式タバコによる急性肺障害では急性好酸球性肺炎を生じた報告は複数あるが、過敏性肺炎パターンを呈した症例の報告は少ない。本症例のように胸部CTで過敏性肺炎パターンを示す場合には、電子タバコの使用歴だけでなく、加熱式タバコの使用歴を確認する必要がある。

キーワード：低温加熱式タバコ、急性肺障害、過敏性肺炎

〒371-8511

群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

鶴巻寛朗

TEL: 027-220-8000

FAX: 027-220-8000

E-mail: m12702056@gunma-u.ac.jp

緒言

新型タバコの分類として、電子タバコと加熱式タバコがある。電子タバコは、Eリキッドと呼ばれる溶液を加熱して気化させ、発生したエアロゾルを吸入する。加熱式タバコは、従来の紙巻きタバコのようにタバコ葉に

直接火をつけるのではなく、タバコ葉に熱を加えてニコチン等を含んだエアロゾルを発生させる方式の新型タバコであり、葉タバコの加工物を200～350℃の高温で加熱してエアロゾルを産生するタイプ(高温加熱式)と、Eリキッドと呼ばれる溶液を30～40℃の低温で加熱して産生したエアロゾルを葉タバコの加工物に通すタイプ(低温加熱式)の2種類がある<sup>2)</sup>。我が国では、アイコス®やグロー®、プルーム・テック®といった加熱式タバコが急速に普及してきており<sup>3)</sup>、これまでに加熱式タバコによる急性好酸球性肺炎の症例が複数報告されている<sup>4-6)</sup>。今回、我々は過敏性肺炎パターンを呈した、低温加熱式タバコにより短期間に肺障害が進行した1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

## 症例

患者：60代女性。

主訴：発熱、呼吸困難。

既往歴：高血圧症、高尿酸血症。

併存症：花粉症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：職業は事務職で粉塵曝露歴はなし。42 pack-yearsの喫煙歴があり、前医入院まで喫煙していた。また1日に焼酎コップ1杯程度の飲酒をしていた。羽毛布団、加湿器、ジェットバスは家庭内になく、殺虫剤やヘアスプレーの使用はなかった。ペットは室内犬を飼っており、鳥飼育歴は無かった。

現病歴：約40年前から喫煙歴があり、X年Y-2月より紙巻きタバコから低温加熱式タバコに変更していた。Y-1月から間欠的な発熱を認めるようになった。その後、39℃台の持続的な発熱と呼吸困難感を自覚したためY月に前医を受診した。室内気でSpO<sub>2</sub> 70%台と呼吸不全を認め、胸部CTでは両肺においてびまん性にすりガラス影を認めた。インフルエンザウイルス抗原、SARS-CoV-2抗原定量検査、尿中肺炎球菌莢膜抗原、尿中レジオ

ネラ抗原は陰性であった。両側性肺炎に対してメロペネム(MEPM)、レボフロキサシン(LVFX)を投与されたが呼吸状態は改善を認めず、KL-6が高値であったため間質性肺炎が疑われ、当院へ転院となった。

初診時身体所見：身長157cm、体重55.7kg(Body mass index 22.6)。意識清明、体温36.7℃、血圧111/68mmHg、脈拍67回/分、呼吸数14回/分、SpO<sub>2</sub> 93%(O<sub>2</sub> 5L/分)。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄染はなし。口腔内に明らかな異常なし。呼吸音は両下肺野でfine cracklesを聴取した。心音に異常なし。腹部所見に異常なし。下腿浮腫なし。関節の腫脹・発赤・変形を認めず、神経学的異常所見を認めなかった。

血液検査所見(表1)：KL-6 3260 U/mL、SP-A 108.1 ng/mL、SP-D 594.0 ng/mLと線維化マーカーが上昇し、リウマチ因子(RF)が陽性であり、ACE及び抗glycopeptidolipid(GPL)-core IgA抗体価が上昇していた。抗*Trichosporon asahii*抗体価の上昇はなく、リウマチ因子を除く自己抗体は陰性であった。IgEは41.5 IU/mLと正常値であった。血液培養と喀痰培養で起炎菌は認めなかった。

画像所見：胸部レントゲンでは両下肺野にびまん性のすりガラス影を認めた。胸部単純CTでは気腫性変化を背景に、両肺においてモザイク状に広がるすりガラス影と小粒状影を認めた(図1A, D)。

臨床経過(図2)：当院入院時の身体所見、検査所見、胸部単純CT所見から過敏性肺炎と考え精査を進めた。詳細な問診により、約2か月前より紙巻きタバコから低温加熱式タバコに変更しており、その後1か月間の経過で症状が出現し増悪したことを確認した。新規に開始された薬剤はなく、過敏性肺炎の原因として薬剤性は否定的であった。また粉塵曝露歴や動物飼育歴もなかった。ACEは高値であったが、胸部単純CTで両側肺門・縦隔リンパ節腫脹は認めず、ぶどう膜炎の所見

表1. 血液検査所見

WBC	8200 / $\mu$ L	TP	7.4 g/dL	BNP	29.2 pg/mL	抗核抗体	<20 倍
Neu	5740 / $\mu$ L	Alb	3.0 g/dL	CRP	0.38 mg/dL	抗RNP抗体	陰性
Eos	110 / $\mu$ L	T-Bil	0.5 mg/dL	KL-6	3260 U/mL	抗Sm抗体	陰性
Bas	40 / $\mu$ L	AST	81 U/L	SP-A	108.1 ng/mL	抗SS-A抗体	陰性
Mon	520 / $\mu$ L	ALT	40 U/L	SP-D	594 ng/mL	抗SS-B抗体	陰性
Lym	1740 / $\mu$ L	LDH	311 U/L	$\beta$ -D-グルカン	3.7 pg/mL	抗SCL-70抗体	陰性
RBC	527x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	ALP	241 U/L	アスベルギルス抗原	陰性	抗ARS抗体	陰性
Hb	15.0 g/dL	$\gamma$ GTP	40 U/L	T-SPOT.TB	陰性	RF	265 IU/mL
Plt	39.7x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	CK	21 U/L	抗GPL-core IgA抗体	3.1 U/mL	抗CCP抗体	<0.6 U/mL
		BUN	11 mg/dL	T.asahii IgG	陰性	PR3-ANCA	<1.0 U/mL
PT	102 %	Cr	0.7 mg/dL	C.psittaci IgG	<4 倍	MPO-ANCA	<1.0 U/mL
APTT	31.3 sec	Na	139 mEq/L	セキセイインコのフンIgE	<0.35		
D-dimer	0.6 $\mu$ g/mL	K	4.4 mEq/L	セキセイインコ羽毛IgE	<0.35		
		HbA1c	5.9 %	ニワトリ羽毛IgE	<0.35		

WBC; white blood cell, Neu; neutrophil, Eos; eosinophil, Bas; basophil, Mon; monocyte, Lym; lymphocyte, RBC; red blood cell, Hb; hemoglobin, Plt; platelet, PT; prothrombin time, APTT; activated partial thromboplastin time, TP; total protein, Alb; albumin, T-Bil; total bilirubin, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, LDH; lactate dehydrogenase, ALP; alkaline phosphatase,  $\gamma$ -GTP;  $\gamma$ -Glutamyl TransPeptidase, CK; creatine kinase, BUN; blood urea nitrogen, Cr; creatinine, Na; sodium, K; potassium, BNP; brain natriuretic peptide, CRP; C-reactive protein, SP-A; pulmonary surfactant protein-A, SP-D; pulmonary surfactant protein-D, GPL; glycopeptidolipid, RNP; ribonucleoprotein, SS; Sjogren syndrome, SCL; scleroderma, ARS; aminoacyl-tRNA synthetase, RF; rheumatoid factor, CCP; cyclic citrullinated peptides, PR3-ANCA; proteinase-3-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, MPO-ANCA; myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies

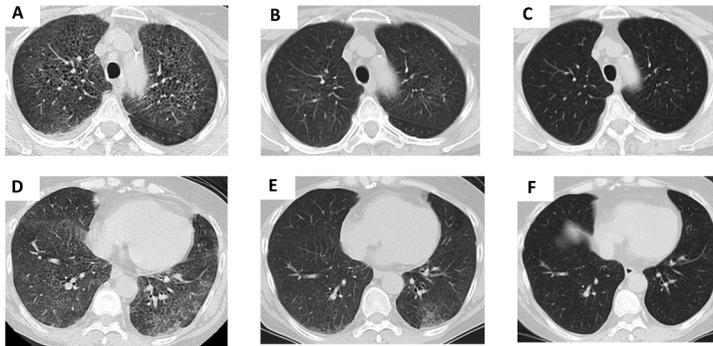


図1. CT画像経過：治療経過 (A, C; 診断時、B, D; 第8病日、C, E; 第165病日) において撮影したCT画像 (A-C; 上葉レベル、D-F; 下葉レベル) を示した。

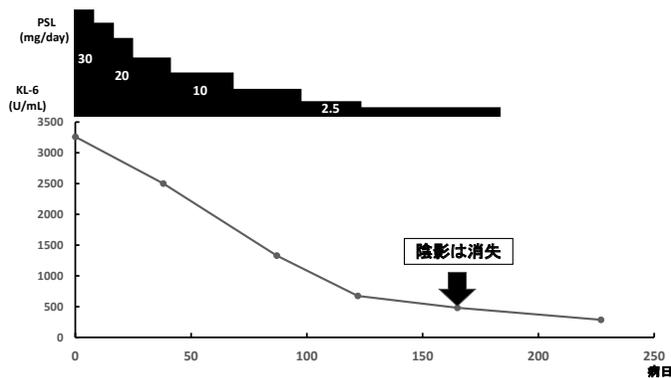


図2. 臨床経過：KL-6値ならびにプレドニゾロン(PSL) 投与量の推移を示した。  
PSL; prednisolone

や皮疹はなく、サルコイドーシスに特徴的な所見はなかった。RFは陽性であったが、関節痛および関節変形はなく関節リウマチの診断基準を満たさなかった。抗GPL-core IgA抗体は陽性であったが、喀痰から非結核性抗酸菌を認めず、加湿器やジェットバスを家庭内で利用しておらず、Hot tub lungの可能性は低いと考えられた。感染症学的検査及び臨床経過から呼吸器感染症は否定的であり、90日以内の低温加熱式タバコ使用歴があったこと、過敏性肺炎パターンのCT所見を認めたこと、低温加熱式タバコ以外の原因を指摘できなかったことより低温加熱式タバコにより短期間に肺障害が進行したと考えられた。前医入院後、低温加熱式タバコは中止したが、1週間の経過で臨床症状の改善は得られなかった。前医から投与されていたMEPM 3g/日とLVFX 500mg/日を継続し、入院日よりプレドニゾン(PSL) 30mg/日(0.5mg/kg/日)を開始した。PSL開始後、呼吸状態は徐々に改善し、第6病日に酸素の投与と抗菌薬の投与を終了した。また入院時、A-aDO<sub>2</sub>は171.6 Torrと著明に開大していたが、第6病日には64.5 Torrまで改善した。第8病日の胸部単純CTでは両肺のすりガラス影は著明に改善しており(図1B, E)、第9病日からPSL 25mg/日に減量した。減量後も状態は安定しており、第15病日に退院した。以後、PSLを漸減し中止したが、低温加熱式タバコにより発症した急性肺障害は再燃しなかった(図1C, F)。

## 考察

本症例は、発症2か月前より低温加熱式タバコを使用していた。これまでに、加熱式タバコによる急性好酸球性肺炎の症例が複数報告されているが、過敏性肺炎パターンの画像所見を呈した報告はまれであり、感染症や薬剤性、自己免疫疾患などの精査を行った。低温加熱式タバコ以外の原因を指摘できず、低

温加熱式タバコにより短期間に肺障害が進行した病態と判断した。

電子タバコ関連製品が原因で発症する急性あるいは亜急性肺障害(EVALI; e-cigarette, or vaping, product use associated lung injury)の報告からは、酸素状態が低下している症例に対して糖質コルチコイドの投与が行われ、有用性が報告されている<sup>1)</sup>。また糖質コルチコイドの投与が遅れると予後の悪化に繋がるという報告もある<sup>7)</sup>。本症例は当院転院時より低酸素血症を認めており、入院後速やかにPSL投与を行い、病状の改善に繋がった。

EVALIは、テトラヒドロカンナビノールや酢酸ビタミンEを含む蒸気が原因と示唆されており、これまでにびまん性肺胞障害、急性好酸球性肺炎、過敏性肺炎、リポイド肺炎など様々な画像パターンを呈した症例の報告がある<sup>1)</sup>。米国で行われたEVALIの画像に関する解析では、急性好酸球性肺炎を呈した症例は全体の3.8%と少なく、吸入開始から肺障害を起こすまでの期間も6か月以上が全体の44%を占めるなど、加熱式タバコによって急性好酸球性肺炎を呈した症例と比較し、肺障害が発症するまでの期間が長い傾向があった<sup>8)</sup>。今回の低温加熱式タバコには、テトラヒドロカンナビノールや酢酸ビタミンEは含まれていないが、プロピレングリコールやグリセロールなどの有害物質は紙タバコより多く含まれている<sup>9)</sup>。また、加熱式タバコはラットの肺胞上皮細胞に従来のタバコ製品と同様の酸化ストレスを生じさせたとする報告がある<sup>10)</sup>。原因は特定できていないが、プロピレングリコールやグリセロールなどを含む蒸気によってEVALIと同様の病態を引き起こした可能性が考えられた。

## 結論

過敏性肺炎パターンを示す場合には、電子タバコだけでなく、加熱式タバコの使用歴も

聴取することが大切である。

### 謝辞

本報告の内容は、第61回日本呼吸器学会学術講演会で発表したものである。関係者各位に深謝いたします。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について、他者との利害関係を有しません。

### 文献

- 1) Layden JE, Ghinai Isaac, Pray Ian, et al. Pulmonary Illness Related to E-Cigarette Use in Illinois and Wisconsin-Final Report. *N Engl J Med.* 2020; 382(10): 903-916.
- 2) 加熱式タバコや電子タバコに関する日本呼吸器学会の見解と提言(改訂2019-12-11)
- 3) Tabuchi T, Silvano Gallus, Shinozaki T, et al. Heat-not-burn tobacco product use in Japan: its prevalence, predictors and perceived symptoms from exposure to secondhand heat-not-burn tobacco aerosol. *Tob Control* 2018; 27(e1): e25-e33.
- 4) Kamada T, Yamashita Y, Tomioka H. Acute eosinophilic pneumonia following heat-not-burn cigarette smoking. *Respirol Case Rep.* 2016; 4(6): e00190.
- 5) Aokage T, Tsukahara K, Fukuda Y, et al. Heat-not-burn cigarettes induce fulminant acute eosinophilic pneumonia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Respir Med Case Rep.* 2019; 26: 87-90.
- 6) Tajiri T, Wada C, Ohkubo H, et al. Acute Eosinophilic Pneumonia Induces by Switching from Conventional Cigarette Smoking to Heated Tobacco Product Smoking. *Intern Med.* 2020; 59: 2911-2914.
- 7) Werner AK, Koumans EH, Chatham-Stephens K, et al. Hospitalizations and Deaths Associated with EVALI. *N Engl J Med.* 2020; 382(17): 1589-1598.
- 8) Kligerman SJ, Kay FU, Ratis CA, et al. CT Findings and Patterns of e-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury. A Multicenter Cohort of 160 Cases. *Chest.* 2021; 160(4): 1492-1511.
- 9) 禁煙学 南山堂 改訂4版 日本禁煙学会 編
- 10) Ito Y, Oshinden K, Kutsuzawa N, et al. Heat-not-Burn cigarette induces oxidative stress response in primary rat alveolar epithelial cells. *PLoS ONE* 15(11): e0242789.

## Subacute progression of low temperature heat-not-burn tobacco product-induced lung injury with hypersensitivity pneumonitis pattern

Sohei Muto<sup>1)</sup>, Hiroaki Tsurumaki<sup>1)</sup>, Masataka Toyoda<sup>1)</sup>,  
Yuki Shin<sup>1)</sup>, Masaki Aikawa<sup>1)</sup>, Mari Sato<sup>1)</sup>, Yosuke Miura<sup>1)</sup>,  
Masakiyo Yatomi<sup>1)</sup>, Yasuhiko Koga<sup>1)</sup>, Noriaki Sunaga<sup>1)</sup>,  
Toshitaka Maeno<sup>1)</sup>, Takeshi Hisada<sup>2)</sup>

1) Department of Respiratory Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine

2) Gunma University Graduate School of Health Sciences

### Abstract

A 60-year-old woman had been a smoker for about 40 years and had switched to a low temperature heat-not-burn tobacco product 2 months ago. She began to have intermittent fever 1 month ago. She then visited her previous doctor with a persistent fever of 39°C and dyspnea. She was admitted to the hospital on the same day with respiratory failure, and a chest CT scan showed diffuse ground-glass opacity in both lungs. Although meropenem and levofloxacin were administered, the patient's CT findings did not improve, and she was transferred to our hospital. A diagnosis of low temperature heat-not-burn tobacco product-induced acute lung injury was made because the patient had a history of low temperature heat-not-burn tobacco product use in the last 90 days. CT findings indicated a hypersensitivity pneumonitis pattern with no concomitant causative drug use or autoimmune diseases. Since the patient did not improve with the cessation of low temperature heat-not-burn tobacco product use alone, prednisolone was started at 30 mg/day. Subsequently, her respiratory failure promptly resolved, and imaging findings improved. Thereafter, prednisolone was tapered, and no recurrence was observed. There are reports of cases of e-cigarette or vaping product use-associated lung injury with various imaging patterns, including diffuse alveolar damage, acute eosinophilic pneumonia, hypersensitivity pneumonitis, and lipoid pneumonia. On the other hand, there are several reports of heat-not-burn tobacco product-induced acute lung injury resulting in acute eosinophilic pneumonia; however, there are few reports of cases with hypersensitivity pneumonitis pattern. Therefore, we suggest that when a patient presents with a hypersensitivity pneumonitis pattern as in this case, a history of low temperature heat-not-burn tobacco product and e-cigarette use should be confirmed.

Keywords:

Low temperature electronic cigarette, Acute lung injury, Hypersensitivity pneumonitis

## 症 例

# イソシアネートによる過敏性肺炎が疑われ、 nintedanibが奏功したと考えられた1例

反町百花<sup>1)</sup>、古賀康彦<sup>1)</sup>、伊藤優志<sup>1)</sup>、宇野翔吾<sup>1)</sup>、武藤壮平<sup>1)</sup>  
佐藤麻里<sup>1)</sup>、三浦陽介<sup>1)</sup>、鶴巻寛朗<sup>1)</sup>、矢富正清<sup>1)</sup>、土屋 智<sup>2)</sup>  
砂長則明<sup>1)</sup>、前野敏孝<sup>1)</sup>、久田剛志<sup>3)</sup>

1) 群馬大学医学部附属病院 呼吸器・アレルギー内科

2) 土屋内科医院

3) 群馬大学大学院保健学研究科

## 要 旨

70代、男性。202X年1月、検診の胸部レントゲンで異常を指摘され近医を受診し、間質性肺炎として経過観察されていた。同年11月中頃に咳嗽・呼吸困難感が出現し、胸部レントゲンで下肺野中心に網状影あり、LDH、KL-6の上昇著明で間質性肺炎の急性増悪が疑われ当科に紹介された。

呼吸状態が不安定だったため気管支鏡検査は実施せず、進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (PF-ILD; progressive fibrosing interstitial lung disease) としてnintedanib 300mg/dayで外来治療を開始した。その後、呼吸困難感は改善しKL-6、SP-Dの低下傾向がみられ、胸部CT所見では網状影の改善傾向を認めた。しかしながら、下葉の一部に網状影の悪化傾向を認め、初診時の胸部CTでは上葉の網状影、モザイクパターンやスリガラス陰影、嚢胞性病変など、過敏性肺炎に合致する所見を認めていた。過敏性肺炎の中確診例(moderate confidence) と診断し、prednisolone 30mg/day(0.5mg/kg/day) を開始した。Prednisolone開始後、一部増悪傾向を示していた左下葉の網状影も消退傾向を示し、肺野透過性の改善とKL-6、SP-Dの低下傾向を認めた。過敏性肺炎に対してnintedanibが先行投与された報告は少なく、良好な治療効果が得られた貴重な症例と思われた。

キーワード：イソシアネート、nintedanib、過敏性肺炎、PF-ILD

〒371-8511

群馬県前橋市昭和町3-39-15

群馬大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

古賀康彦

TEL: 027-220-8000

FAX: 027-220-8000

E-mail: ykoga@gunma-u.ac.jp

## 緒言

過敏性肺炎は、呼吸器専門医でさえも時には診断が困難な疾患である。近年、国際的な過敏性肺炎のガイドラインが米国胸部疾患学会より発表された (Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults: An

Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline 2020)<sup>1)</sup>。その後、2021年には American College of Chest Physicianより Chestガイドライン2021が発刊され<sup>2)</sup>、さらに2022年4月には日本呼吸器学会から過敏性肺炎診療指針2022が発刊された<sup>3)</sup>。ATS/JRS/ALAT HP 2020では予後因子である線維化が重要視され、線維化主体の線維性過敏性肺炎: fibrotic hypersensitivity pneumonitis と非線維性過敏性肺炎: nonfibrotic hypersensitivity pneumonitisに分類された<sup>1)</sup>。これらの過敏性肺炎の診断には、(1) 曝露の特定、(2) 画像所見、(3) 気管支肺胞洗浄液と病理所見、が重要とされている<sup>1,4)</sup>。

過敏性肺炎の治療には抗原回避の他にステロイドが第一選択とされているが、その他の免疫抑制剤や抗線維化薬の効果についての検証は乏しい<sup>1,4,5)</sup> 特に線維性過敏性肺炎に対する治療はステロイド単独の治療でも進行を来すことがあり過敏性肺炎治療の大きな課題となっている<sup>4,6)</sup>。

我々は自動車塗装工の過敏性肺炎が疑われた症例にnintedanibを先行投与して奏効が得られた症例を経験した。本症例は、治療選択肢の乏しい線維化を伴う過敏性肺炎治療において貴重であると考え、臨床経過を交えて報告する。

## 症例

症例は70代男性。咳嗽、呼吸困難を主訴に近医受診。

既往歴：A型肝炎、高血圧、脂質異常症。家族歴：特記事項なし。

内服薬：カルボシステイン 500mg/day、テルミサルタン 40mg/day、ベザフィブラート 200mg/day。

生活歴：職業は自動車整備工で、20代から塗装業に従事していた。20本/日(25歳から40歳)の喫煙歴があった。ペットは20年以上前にインコを飼っていたが現在は飼って

いなかった。羽毛布団、加湿器は家庭内になかった。結核曝露はなく、アスベスト曝露歴はなかった。家は木造で築40年、畑仕事を日常的に行っていた。

現病歴：202X年1月、検診の胸部レントゲンで異常を指摘され近医を受診し、間質性肺炎として経過観察されていた。同年11月中頃に咳嗽・呼吸困難感が出現し、胸部レントゲンで下肺野中心に網状影あり、LDH、KL-6の上昇著明で間質性肺炎の急性増悪が疑われ当科に紹介された。

初診時身体所見：身長 154.4cm、体重 59.10kg (Body mass index=24.79)。意識清明、体温 36.1℃、血圧 105/65mmHg、脈拍 71回/分 整、SpO<sub>2</sub> 94% (Ambient air)。眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄染なし、口腔内に明らかな異常なし、呼吸音は両下肺野でfine cracklesを聴取した。心音に異常なし、腹部所見に異常なし、下腿浮腫なし。ばち指あり、関節の腫脹・発赤・変形を認めず、神経学的異常所見を認めなかった。

Table 1に示すようにLDH 327U/Lと上昇し、KL-6 4694U/mL、SP-D 817.0ng/mLと線維化マーカーが上昇していた。リウマチ因子(RF)、抗CCP抗体が軽度陽性であり、喀痰培養で*Mycobacterium avium*が4回中1回のみ陽性で抗glycopeptidolipid(GPL)-core IgA抗体価が上昇していた。抗*Trichosporon asahii*抗体価の上昇はなく、RFを除く自己抗体は陰性であった。Toluene diisocyanate(TDI)、methylenediphenyl diisocyanate(MDI)、hexamethylene diisocyanate(HDI)の特異的IgEは全て陰性であったが、これらの特異的IgGは測定できなかった。

画像所見：胸部レントゲンでは両下肺野中心に網状影を認めた。胸部単純CTでも全肺野に網状影が拡大しており、来院5ヶ月前の所見と比較して明らかな増悪を認めていた(図1)。

臨床経過：呼吸状態が不良であったため、

Table 1 初診時検査所見

<b>&lt;血算&gt;</b>		<b>&lt;生化学&gt;</b>				<b>&lt;各種抗体&gt;</b>	
WBC	7800 / $\mu$ L	TP	8.4 g/dL	フェリチン	367 ng/mL	抗GPL-core IgA抗体	2.1 U/mL
RBC	397 万/ $\mu$ L	Alb	4.3 g/dL	IgG4	50 mg/dL	抗 <i>Trichosporon asahii</i> 抗体	-
Hb	13.2 g/dL	T-bil	0.8 mg/dL	$\beta$ -D-グルカン	<3.4 pg/dL	抗TDI IgE抗体	-
Ht	39.9 %	AST	28 U/L	KL-6	4694 U/mL	抗MDI IgE抗体	-
Plt	24.4 / $\mu$ L	ALT	11 U/L	SP-A	74 ng/mL	抗HDI IgE抗体	-
		LDH	327 U/L	SP-D	817 ng/mL		
Neu	65.8 %	ALP(IFCC)	67 U/L	<b>&lt;血液ガス&gt;</b>		<b>&lt;自己抗体&gt;</b>	
Lym	23.9 %	$\gamma$ -GTP	23 U/L	Room		抗核抗体	<40
Mo	6 %	CK	88 U/L	pH	7.41	抗Sm抗体	-
Eo	3.7 %	BUN	20 mg/dL	PCO2	35.2 mmHg	抗RNP抗体	-
BA	0.6 %	Cr	1.3 mg/dL	PO2	71.5 mmHg	抗SS-A抗体	-
		Na	138 mEq/L	A-a DO2	34.5 mmHg	抗SS-B抗体	-
		K	4.6 mEq/L			抗Scl-70抗体	-
		Cl	102 mEq/L	<b>&lt;腫瘍マーカー&gt;</b>		RF	18 IU/mL
		Ca	9.6 mg/dL	CEA	6.2 ng/mL	抗CCP抗体	13 U/mL
<b>&lt;凝固&gt;</b>		CRP	1.42 mg/dL	SLX	47.5 U/mL	抗ARS抗体	-
PT%	87 %	BS	97 mg/dL	SCC	2.1 ng/mL	抗Jo-1抗体	-
PT-INR	1.05	HbA1c	5.7 %	シフラ	11.2 ng/mL	抗セントロメア抗体	-
APTT	26.2 sec	BNP	11.2 pg/dL	NSE	20.2 ng/mL	抗RNAポリメラーゼIII抗体	-
D-dimer	2.2 $\mu$ g/mL					PR3-ANCA	-
						MPO-ANCA	-
<b>&lt;検尿&gt;</b>							
pH	5.5						
蛋白	-						
糖	-						
潜血	-						

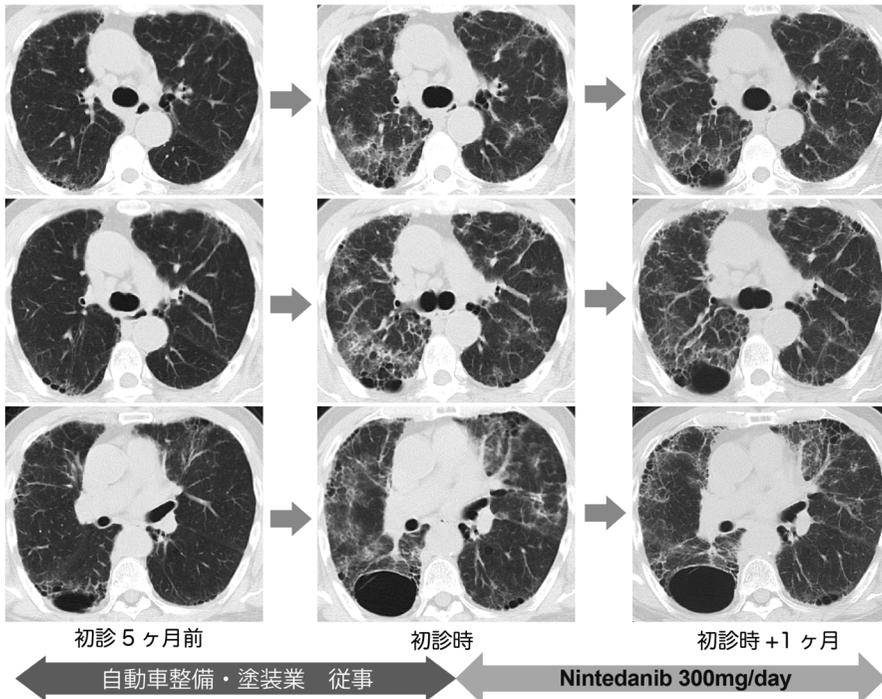


図1 初診5ヶ月前とNintedanib導入前後の胸部CT所見

約半年間の経過で両側肺野に網状影の拡大を認める。一部、スリガラス影の混在も認め、嚢胞性病変が拡大している。Nintedanib治療導入1ヶ月後には網状影、スリガラス影の改善傾向を認めた。嚢胞性病変の拡大傾向は認めなかった。

気管支肺胞洗浄液検査は実施しなかった。抗CCP抗体、RFは陽性であったが、関節痛および関節変形はなく関節リウマチの診断基準を満たさなかった。抗GPL-core IgA抗体は陽性であったが、喀痰から*Mycobacterium avium*を1/4回しか認めなかったこと、加湿器を家庭内で利用しておらず、CT所見からもHot tub lungの可能性は低いと考えられた。過去1年において新規に開始された薬剤はなく、間質性肺炎の原因として薬剤性は否定的であった。進行性線維化を伴う間質性肺疾患 (progressive fibrosing interstitial lung disease: PF-ILD) としてnintedanib 300mg/dayで治療を開始し、外来で継続治療を行った。第7, 17病日、呼吸困難感は改善し、KL-6, SP-Dの低下傾向がみられた(図2)。第24病日、CTでは網状影の改善傾向を認めたが(図1、最右列)、下葉に一部網状影の悪化傾向を認めた(図3)。

初診時CTにおいて、上葉の網状影やモザイクパターンやスリガラス影、嚢胞性病変など、過敏性肺炎に合致する所見を認めていた(図4)<sup>1, 7-9)</sup>。また、職業は自動車整備工とのことであったが問診を繰り返すと日常的に自動車塗装業にも従事していることが分かった。過敏性肺炎の可能性がある場合の診断評価のアルゴリズムでは<sup>1, 3)</sup>、本症例は組織診断がついていないため中確診例 (moderate confidence) であったが、イソシアネート吸

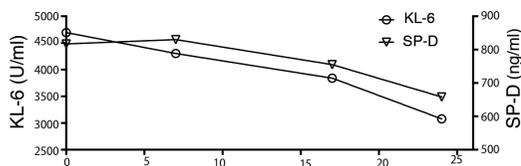


図2 Nintedanib治療導入後のKL-6, SP-Dの推移

Nintedanib導入後、約1ヶ月の経過でKL-6, SP-Dはそれぞれ4700→3000、820→680へ低下傾向を示した。

入による過敏性肺炎を疑った。初診時から投与していたnintedanib 300mg/dayは継続し、過敏性肺炎として第27病日にprednisolone (PSL) 30mg/day (0.5mg/kg/day) で治療を開始した。PSL開始5日後(第32病日)の単純CTでは、一部増悪傾向を示していた左下葉の網状影も消退傾向を示し、胸部レントゲンでは肺野の透過性の改善を認めた。その後、2週間毎に5mgずつをPSL 20mg/dayまで漸減、さらに2週間毎に2.5mgずつをPSL 15mg/dayまで漸減し、画像所見および線維化マーカーの改善傾向を認めた(図5)。Nintedanib導入半年後には、4週間毎に2.5mgずつをPSL 10mg/dayまで漸減し間質性肺炎の悪化を来さず、nintedanibによる明らかな有害事象も認めなかった。

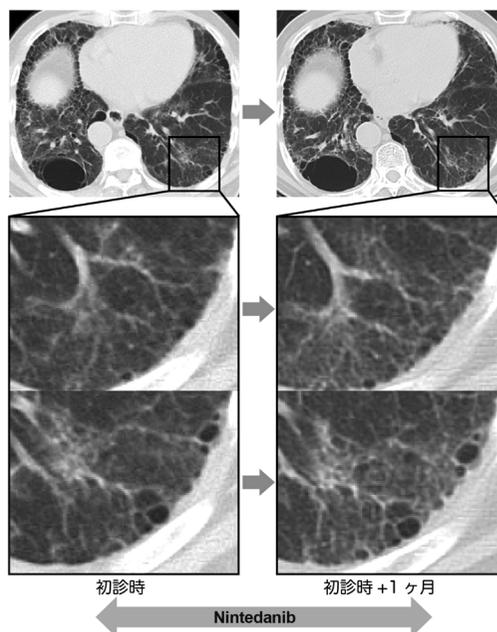


図3 Nintedanib導入後の肺病変の悪化所見

Nintedanib導入1ヶ月後の胸部CTにおいて、左右肺底部の一部に網状影の悪化所見を認めた。



図4 線維性過敏性肺炎を示唆する胸部CT所見

初診時の胸部CT所見において、上葉にも広範に網状・スリガラス陰影を認めており一部はモザイクパターンを呈していた。下葉には牽引性気管支拡張所見と嚢胞性病変を認めていた。

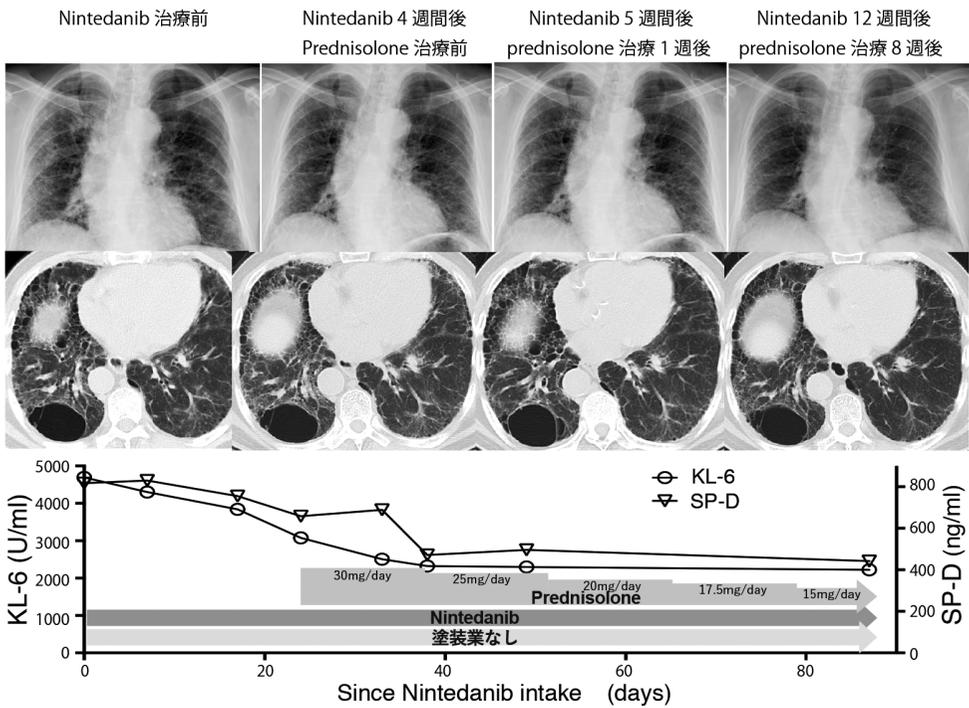


図5 Prednisolone追加後の経過

一部悪化傾向を認めていた左右肺底部の網状陰影もprednisolone追加後には消退傾向を示し、KL-6やSP-Dは低下傾向を示した。

## 考察

本症例は、nintedanibの先行投与及びPSL追加投与と併せて奏効が得られたイソシアネートによる過敏性肺炎が疑われた一例である。初診時に既に呼吸状態が不安定でわずかな体動で容易に酸素化の低下を認めたため、在宅酸素療養導入の上でPF-ILDに対してnintedanib治療が開始された。初診時の問診では自動車整備工とのことであったがその後の詳しい問診で20代から日常的に塗装業に従事してきたことが判明した。当院受診後からは塗装業はされなかったため、イソシアネート曝露を回避したことがnintedanib治療中の良好な経過に影響している可能性は否定できない。しかしながら、nintedanib治療開始後の1ヶ月間は患者の強い希望により自動車整備業は継続して従事されており、その間の職場への出入りは治療前と同様にされていたため環境曝露の完全な隔離は困難であった。この間、自動車整備の職場には出入りしていたが、自動車整備場内での塗装業務は一切行われていなかった。また、当院に紹介受診されるまでは塗装業務に定期的に従事されていた。これらの経過を踏まえて、nintedanibの導入が呼吸困難感や胸部CT上のスリガラス・網状影の改善に一定の効果を示したと考えられた。

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、イソシアネートを使用している工場の有病率は1～4.7%と報告されている<sup>10, 11)</sup>。確定診断には抗原吸入誘発試験が有用とされているが、検査の標準化や陽性判定基準が不確定であるため実施の推奨度は低い<sup>2, 3, 12)</sup>。イソシアネートの成分の中でTDI, MDI, HDIが有害でありこれらに対するIgG抗体がイソシアネートによる過敏性肺炎の診断に用いられている<sup>3)</sup>。しかしながら、これらの抗体測定は研究レベルで実施されているのが現状であり保険適応で外部発注できるのはIgE抗体であったため本症例ではIgE抗体の

みを測定しいずれも陰性であった。塗装工肺の多くは急性型の経過とされているが、蜂巢肺を認めたステロイド治療後も進行する慢性型の報告もある<sup>6)</sup>。このように線維性過敏性肺炎のステロイド治療後も進行を示す慢性型に対する治療は今後の過敏性肺炎の治療の課題である。本邦の28例の塗装工肺症例では、職業歴は1日～35年間で蜂巢肺を認めた症例は2例で男女比は27：1であった<sup>13)</sup>。

過敏性肺炎の治療において最も大切なのが抗原回避であるが、線維性過敏性肺炎の約50%は抗原が特定できないと言われている<sup>14)</sup>。抗原回避に次ぐ治療手段としては、副腎皮質ステロイドが第一選択とされている(PSL 0.5mg/kg/day)がエビデンスが確立しているわけでない<sup>15)</sup>。免疫抑制剤の併用についてはさらにエビデンスが少なく、PSLの減量や治療に苦慮する症例に併用されていることが多いのが実情である。

2019年に全身性強皮症に伴う間質性肺疾患、2020年にPF-ILDに対してnintedanibが保険適応となるまでは、nintedanibの適応疾患が特発性肺線維症のみであった。現在は幅広い間質性肺疾患へのnintedanibの効果が期待されるようになってきている。実際に、PF-ILDに対するnintedanibの臨床研究：INBUILD試験では、173例の過敏性肺炎がプラセボ群と1:1で割り振られた<sup>16)</sup>。その結果、nintedanibは年間の努力性肺活量の減少量において、nintedanib vs placebo = 73.1 vs 187.8mLと有意に過敏性肺炎の進行を遅らせる効果を示した<sup>17)</sup>。治療選択肢の少ない進行性の線維性過敏性肺炎に対してnintedanibが治療選択肢として考えられるようになってきているが<sup>18)</sup>、本症例報告投稿時点でnintedanibを過敏性肺炎に使用した報告はPubMedで検索する限りで上記の臨床試験の他には見つからず非常に少ないのが現状である。

本症例の限界は、比較的短期間で間質性肺

炎の悪化傾向を示し初診時に既に呼吸状態が不安定であったことから、気管支鏡検査が実施されなかった点である。そのため過敏性肺炎の確実例及び高確診例には至らなかった。今後は、過敏性肺炎が疑わしい症例では過敏性肺炎の診断評価アルゴリズムに準じ、症例の全身状態に応じた気管支鏡検査の検討が必要である。過敏性肺炎を疑う症例において、原因となる曝露歴があり、HRCTにて過敏性肺炎に典型的な所見であれば、特に線維性過敏性肺炎においては必ずしも気管支肺胞洗浄液検査を必要としないとされている<sup>2, 19)</sup>。また本症例では、過敏性肺炎の標準治療第一選択であるステロイドが初回治療で導入されなかった。初診時の時点で過敏性肺炎の診断及びステロイド治療の適応の有無の判断が困難であったこと、そしてPF-ILDの確診例であったことから初期治療としてnintedanibが導入された。気管支鏡検査から得られる所見が過敏性肺炎の診断に大きく関与しているため、本症例のように気管支鏡検査の実施が困難な症例では、今後もPF-ILDとしてnintedanibの先行投与に悩む症例もあり得ると思われた。イソシアネートに対するIgG抗体測定の普及を始めとする確定診断の一助になり得るバイオマーカーの研究や、過敏性肺炎の簡便な診断が可能となるような研究の発展が望まれる。

## 結論

イソシアネートによる過敏性肺炎が疑われ、nintedanibが奏功した症例を経験した。進行性線維化を伴う過敏性肺炎に対するnintedanibの有効性の検証には、さらなる症例の蓄積が必要である。

## 謝辞

本報告の内容は、2022年3月12日に開催された第7回日本アレルギー学会関東地方会で発表したものである。関係者各位に深謝い

たします。

利益相反 (conflict of interest) に関する開示：著者は本論文の内容について、他者との利害関係を有しません。

## 文献

- 1) Raghu G., Remy-Jardin M., Ryerson C. J., ほか. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: e36-e69.
- 2) Fernandez Perez E. R., Travis W. D., Lynch D. A., ほか. Executive Summary: Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2021; 160: 595-615.
- 3) 富岡洋海、宮崎泰成、井上義一、江頭玲子、河村哲治、佐野博幸、上甲剛、武村民子、久田剛志、福岡順也、他. 過敏性肺炎診療指針 2022. 日本呼吸器学会 2022.
- 4) 井上義一. ATS/JRS/ALATガイドライン 2020：成人における過敏性肺炎の診断プロセス. *呼吸器内科* 2021; 40: 97-105.
- 5) 立石知也. ガイドラインを参考にした治療. *呼吸器内科* 2021; 40: 126-9.
- 6) 藤村直樹. 化学物質による過敏性肺炎. *医学のあゆみ* 1992; 162: 775-80.
- 7) 江頭玲子. 過敏性肺臓炎診断の新しい国際ガイドライン. *臨床放射線* 2021; 66: 221-31.
- 8) 江頭玲子. ATS/JRS/ALATガイドライン 2020：画像所見. *呼吸器内科* 2021; 40: 106-13.
- 9) 上甲剛. 過敏性肺炎の画像. *呼吸器内科* 2021; 40: 145-9.
- 10) Baur X. Hypersensitivity pneumonitis (extrinsic allergic alveolitis) induced by isocyanates. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1004-10.
- 11) Vandenplas O., Malo J. L., Dugas M., ほか. Hypersensitivity pneumonitis-like reaction among workers exposed to diphenylmethane [correction to piperonyl methylene] diisocyanate (MDI). *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 338-46.

- 12) 奥田良、小倉高志. 過敏性肺炎の画像. 呼吸器内科 2021; 40: 170-5.
- 13) Tabata H., Mochizuki Y., Nakahara Y., ほか. [Hypersensitivity pneumonitis caused by isocyanate exposure during recreational painting]. *Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi* 2009; 47: 1002-7.
- 14) Tsutsui T., Miyazaki Y., Kuramochi J., ほか. The amount of avian antigen in household dust predicts the prognosis of chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1013-21.
- 15) Salisbury M. L., Myers J. L., Belloli E. A., ほか. Diagnosis and Treatment of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonia. Where We Stand and Where We Need to Go. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 690-9.
- 16) Flaherty K. R., Wells A. U., Cottin V., ほか. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718-27.
- 17) Wells A. U., Flaherty K. R., Brown K. K., ほか. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 453-60.
- 18) Hamblin M., Prosch H., Vasakova M. Diagnosis, course and management of hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir Rev* 2022; 31.
- 19) 岡本師. Chestガイドライン2021～ATS/JRS/ALATガイドラインとの比較. 呼吸器内科 2021; 40: 120-5.

## A case of suspected hypersensitivity pneumonitis due to isocyanate treated with nintedanib

Momoka Sorimachi<sup>1)</sup>, Yasuhiko Koga<sup>1)</sup>, Masashi Ito<sup>1)</sup>,  
Shogo Uno<sup>1)</sup>, Sohei Muto<sup>1)</sup>, Mari Sato<sup>1)</sup>, Yosuke Miura<sup>1)</sup>,  
Hiroaki Tsurumaki<sup>1)</sup>, Masakiyo Yatomi<sup>1)</sup>, Satoshi Tsuchiya<sup>2)</sup>,  
Noriaki Sunaga<sup>1)</sup>, Toshitaka Maeno<sup>1)</sup>, Takeshi Hisada<sup>3)</sup>

1) Department of Respiratory Medicine, Gunma University Graduate School of Medicine

2) Tsuchiya Clinic

3) Gunma University Graduate School of Health Sciences

### Abstract

A 70-year-old-man. In January 202X, an annual chest X-ray examination showed an abnormality, and he was followed up at a nearby doctor as interstitial pneumonia. Cough and dyspnea appeared in mid-November in 202X, chest X-ray showed a reticular shadow in both lower lung fields, and LDH and KL-6 were markedly elevated. He visited our hospital because of an exacerbation of interstitial pneumonia.

Bronchoalveolar lavage was not performed due to unstable respiratory condition, and treatment was started with nintedanib (300mg/day) as progressive fibrosing interstitial lung disease. During the subsequent outpatient treatment, dyspnea was improved, KL-6 and SP-D tended to decrease, and chest CT findings showed amelioration of both reticular shadows. However, a deterioration tendency of the reticular shadow was observed in a part of the left lower lobe. Initial CT findings at the first visit were consistent with hypersensitivity pneumonitis including the reticular shadow of the upper lobe, mosaic pattern, grand glass opacity, and cystic lesion. Since bronchoalveolar lavage could not be performed, hypersensitivity pneumonitis was diagnosed with moderate confidence, and prednisolone 30 mg/day (0.5mg/kg/day) was initiated. After the administration of prednisolone, the reticular shadow in the lower left lobe, which had shown a partial exacerbation tendency, showed an improvement in lung field permeability, and serum KL-6 and SP-D levels tended to decrease. There are few reports of prior administration of nintedanib for hypersensitivity pneumonitis, and this case report was valuable with the efficacy of nintedanib.

Keywords:

isocyanate, nintedanib, hypersensitivity pneumonitis, PF-ILD



## 日本職業・環境アレルギー学会会則

制定 平成 5. 7. 24

改訂 平成 15. 7. 13

### 第一章 総 則

- 第一条 本会は日本職業・環境アレルギー学会 (JAPANESE SOCIETY OF OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY) と称する。
- 第二条 本会はわが国における職業および環境に起因するアレルギー疾患の調査、基礎的並びに臨床的研究、予防、治療の進歩、発展に寄与することを目的とする。
- 第三条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。  
(1) 年一回以上の学術集会 (以下学会と称する) および学会総会 (以下総会と称する) の開催  
(2) 会誌の発行  
(3) その他、本会の事業目的を達成するために必要な事項
- 第四条 本会は事務局を前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科内に置く。

### 第二章 会 員

- 第五条 本会の趣旨に賛同し、所定の手続きを終えた者は、本会の会員となる。
- 第六条 本会に入会しようとする者は、評議員の推薦状及び所定の事項 (所属、職、地位、専門、住所、氏名等) を記入して事務局へ申し込むものとする。
- 第七条 会員は別に定めた会費を納入し、定期総会、集会に出席し会誌の配布をうけ、またその業績を本会の集会及び会誌に発表することができる。
- 第八条 会員で理由なく2年以上会費未納の場合は退会と見なすことがある。  
退会を希望する者はその旨本会に通知する。その義務を怠り、又は本会の名誉を著しく毀損した時は、理事会の議により会員の資格を失うことがある。
- 第九条 本会に名誉会員、顧問、及び賛助会員を置く事ができる。

### 第三章 役 員

- 第十条 本会に次の役員を置く。
- |     |     |
|-----|-----|
| 会 長 | 1名  |
| 理事長 | 1名  |
| 理 事 | 若干名 |
| 評議員 | 若干名 |
| 監 事 | 2名  |
- 第十一条 会長は本会を代表し総会及び学術集会の運営に当り評議員会、及び総会の議長となる。会長の選考は理事会で推薦し、評議員会の議を経て総会で決定する。その任期は前期総会終了時に始まり、当期総会終了時に終る。

## 第十二条

- (1) 理事は会長を補佐し本会の総務、財務、編集等の業務を分担する。評議員は評議員会を組織し本会に関わる諸事を協議、決定し総会の承認を得る。監事は会務の監査を行う。
- (2) 理事及び評議員の任期は3年、互選によって選出することとする。また再任を妨げない。
- (3) 理事長は理事会の議長となる。その任期は3年とし再任を妨げない。
- (4) 理事会、評議員会は半数以上の出席(委任状を含む)を必要とする。議決は出席者の過半数により決める。

## 第四章 財 務

第十三条 本会の経費は次の収入による。

- (1) 会 費
- (2) 賛助会費
- (3) 寄 付 金
- (4) その他の収入

第十四条 会費は年額5,000円とする。

第十五条 本会の会計年度は毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。

第十六条 本会の予算及び決済は監事の監査を受けた後、理事会、評議員会の議を経て承認をうける。

## 第五章 集 会

第十七条 会長は年一回以上、総会及び学会を招集する。

## 付 則

1. 本会則は平成5年7月24日より施行する。
2. 本会則の改正は理事会、評議員会にはかり総会の承認を求める事とする。

## 名誉会員内規

1. 日本職業・環境アレルギー学会会則第九条に基づき職業・環境アレルギー学ならびに学会の発展に著しく貢献した会員で、満70歳以上に達した者は、名誉会員に推薦される資格がある。
2. 名誉会員は、理事3名以上による推薦を要し、理事会、評議員会の承諾を得て推挙されるものとする。
3. 名誉会員に推挙された者は、評議員、理事の役職から除外される。
4. 名誉会員は評議員会に出席して意見を述べることはできるが、議決に加わることはできない。
5. 名誉会員は、会費はこれを徴収しない。

## 日本職業・環境アレルギー学会役員

### 【役員】

理事長	土橋 邦生					
理事	岡野 光博	谷口 正実	東田 有智	中村 陽一	永田 真	
	久田 剛志	堀口 高彦	松永佳世子	山口 正雄		
監事	浅井 貞宏	足立 満				

### 【評議員】

浅野浩一郎	石塚 全	岩永 賢司	大田 健	岡野 光博
金廣 有彦	川部 勤	黒澤 一	相良 博典	佐藤 一博
佐野 博幸	下田 照文	杉浦真理子	谷口 正実	玉置 淳
東田 有智	土橋 邦生	長瀬 洋之	永田 真	中村 陽一
新實 彰男	西村 善博	久田 剛志	檜澤 伸之	平田 一人
笛木 直人	笛木 真	藤枝 重治	保澤総一郎	堀口 高彦
松永佳世子	村木 正人	山口 正雄	横山 彰仁	吉原 重美
渡邊 直人				

以上任期：令和元年7月14日～令和4年総会日まで

### 【委員会】

編集委員	岡野 光博	川部 勤	古賀 康彦	佐藤 一博	杉浦真理子
	土橋 邦生	久田 剛志	山口 正雄		

### 【名誉会員】

小林 節雄	牧野 莊平	伊藤 幸治	中澤 次夫	中島 重徳
宮本 昭正				

(五十音順)

## 日本職業・環境アレルギー学会誌投稿規定

1. 本会誌の原稿は、職業・環境アレルギーに関連するあらゆる分野の未発表の和文論文並びに欧文論文(原著、総説、症例及び調査報告、資料、短報など)、会報、抄録、雑報などとする。
2. 本会の会員は、会誌に投稿することができる。原稿の採否、掲載の順序、体裁などは、編集委員会が決定する。また、編集委員会は、本会の目的に添う原稿を依頼することができる。
3. 本会誌に投稿する論文は、人を対象とする場合には、ヘルシンキ宣言(1964年採択、1975年修正、1983年改訂)の精神に則ったものであり、また、実験動物を用いたものは、各施設の動物実験指針に則って倫理的に行われたものでなければならない。
4. 和文原稿は、専門用語以外は当用漢字を用い、現代仮名遣いに従い平仮名書きとする。1頁400字(20×20)で打ち込んだ電子媒体(CD、USBメモリー、電子メール)などにより投稿することを原則とする(Macintoshのワード・プロセッサ・ソフトは使用可能)。使用ソフトの種類を、明記すること。外国人名、地名は原字(活字体)を用い、日本語で表現する場合は、「カタカナ」とする。
5. 和文原稿は、表題名、著者名、所属機関名、和文要約、本文、文献及び英文抄録の順序で記載する。なお、英文サマリーは、500ワード程度(本誌1頁分)とし、結論だけでなく、目的、方法、結果等がよく読みとれる内容のものとする。
6. 欧文原稿の構成は和文原稿に準じ、A4版タイプ用紙を使用し、ダブル・スペースでタイプする。また、和文原稿の場合と同様に、電子媒体(CD、USBメモリー、電子メールなど)により投稿することを原則とする。
7. 和文原稿は、規定用紙(20×20字)で原則として30枚以内(文献を含む)とし、表・図・写真は、総計15枚以内とする。欧文原稿もこれに準ずる。
8. 原稿の表紙には、表題、40文字以内のランニング・タイトル、著者名、所属機関名(以上和英両文)を書く。
9. 連絡先(所属機関の住所・TEL・FAX・E-mail)を明記する。
10. 原稿作成上の注意事項
  - (1) 本文諸形式は、緒言、方法、結果、考察、結論、謝辞の順序またはこれに準じた形式をとることが望ましい。
  - (2) キー・ワード(日本語・英語で5語以内)は、和文・英文抄録のあとにつける。用語は、Index MedicusのMedical Subject Headings(MeSh医学件名標目表)最新版(英和版、和英版、カテゴリー版:日本医学図書館協会)を参照すること。
  - (3) 単位等の略号は、次の例示に従い、ピリオドは付さない。 : g, kg, mg,  $\mu$ g, pg,  $\ell$ , ml,  $\mu$ l, m, km, cm, mm,  $\mu$ m, nm, yr(年), wk(週), d(日), h(時), min(分), sec(秒), ms,  $\mu$ s, mol, Ci, V, W, Hz, Eq, IU,  $\bar{x}$ (平均値), SD(標準偏差), SEM, n, r, NS, p 国際単位系(SI)の単位記号などを参照すること。
  - (4) 数を表すには、すべて算用数字を用いるが、成語はそのままとする。例:一般, 同一
  - (5) 図, 表, 写真等は、本文とは別にまとめる。それらの番号は、図1, 表1, 写真1, (英文では, Fig. 1, Table 1, Photo1)のごとく、それぞれに一連番号を付し、挿入箇所を本文の欄外(右側)に朱記する。

- (6) 表の内部には、原則として縦・横の罫線は入れない。表で使用している標準的でない省略形は、すべて脚注で解説すること。脚注では、以下のシンボルを次の順序で用いる。\*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ……。
- (7) そのまま製版を希望する図は、白紙または淡青色方眼紙に墨または黒インクを用いて描き、図中説明(スケールの単位や矢印等)を要する場合は、トレーシング・ペーパーを以って図を覆い、これに書くこと。また、図の中は、6.5cmまたは13cmの何れかに指定する。
- (8) 図・表の表題説明は、図の場合は図の下に、表の場合は表の上を書く。説明は、その内容を十分に理解させるに足るもので、和文論文の場合も欧文で書くことが望ましい。
- (9) 文献は引用順に番号をつけて最後に一括し、下記の記載例の形式で記す。本文中の記載も「…知られている<sup>1)</sup>、あるいは、…<sup>2, 3)</sup>、…<sup>1-5)</sup>」のように、文献番号をつける。また、著者が4名を越える場合には、最初の3名を記し、あとは「ほか」(英文ではet al.)とする。

[記載例]

<学術雑誌>著者名. 表題. 雑誌名 発行年(西暦); 巻: 初頁-終頁

- 1) 関 覚二郎. 米国産杉材工作ガ因ヲナセル喘息発作. 日内会誌 1926; 13: 884 - 8.
- 2) 七條小次郎, 齋藤 武, 田中 茂, ほか. こんにゃく喘息に関する研究(第一報). 北関東医学 1951; 1: 29 - 39.
- 3) Landsteiner K, Jacobs J. Studies on the sensitication of animals with simple chemical compounds. J Exp Med 1935; 61: 643 - 56.
- 4) American Thoracic Society. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 1962; 85: 762 - 8.

<単行本>著者名. 表題. 編者名. 書名. 発行所所在地: 発行所, 発行年(西暦): 引用初頁-終頁.

- 1) 石崎 達. 職業アレルギーの疫学. 職業アレルギー研究会編. 職業性喘息. 東京: 朝倉書店, 1976: 1-16.
- 2) Williams DA. The sodial consequences of allergic diseases in the employed and seif-employed with special reference to occupations. In : Netherlands Society of Allergy, Netherlands Institute for Preventive Medicine, Netherlands Society of Occupational Medicine, editors. Occupational allergy Leiden : Stenfert Kroese, 1958 : 108-37.
- 3) Patterson R, Zeiss CR Jr, Grammer LC, et al. editors. Allergic diseases : diagnosis & management. 4th ed. Philadelphia : Lippencott, 1993.

上記の記載例は、Unifom requirements for manuscripts submitted to bio-medical journals (1991) に準じた。雑誌名の略記は、List of Journals in Index Medicus及び医学中央雑誌略名表を用い、不明の場合には省略せず書くこと。

11. 原稿は、封筒の表に「投稿原稿」と明記し、本文、800字以内の和文・英文抄録、写真・図・表とCD・USBメモリーを下記へ送付する。電子メールでもよい(URL <http://oea.umin.jp> 投稿規定を参照)。

送付先: 〒371-8514 前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院保健学研究科  
 日本職業・環境アレルギー学会 編集委員会  
 委員長 久田剛志  
 Tel. 027-220-8944 Fax. 027-220-8944

12. 投稿論文の研究について、他者との利害関係の有無を記載した利益相反 (conflict of interest) に関する開示書 (別紙規定様式 2-B) を提出する。本書類は論文の採否には影響しないが、論文が本会誌に掲載される際に明記される。
13. 著者校正は、原則として初校1回のみとする。
14. 投稿原稿の掲載料は、著者及びコレスポンドイングオーサが会員であれば無料とする。未会員の場合は6,000円とする。  
また別刷りは50部までを無料とし、それ以上の増版については実費を著者の負担とする。
15. 投稿論文の採否は2人のレフェリーによる審査を経て決定する。
16. 本誌に掲載された論文等の著作権は、本学会に帰属する。

(様式 2-B)

日本職業・環境アレルギー学会刊行誌におけるCOI申告書

著者名: \_\_\_\_\_

論文題名: \_\_\_\_\_

論文種類: 原著・症例報告・速報・Letters to the Editor・綜説

(該当項目に○をつけて下さい。)

(著者全員について、投稿時点の前の年から過去3年間に対象に、発表内容に関係する企業・組織または団体とのCOI状態を記載すること)

項目	該当の状況	有に該当する場合、著者名:企業名などの記載
① 報酬額 1つの企業・団体から年間100万円以上	有・無	
② 株式の利益 1つの企業から年間100万円以上、あるいは当該株式の5%以上保有	有・無	
③ 特許使用料 1つにつき年間100万円以上	有・無	
④ 講演料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑤ 原稿料 1つの企業・団体から年間合計50万円以上	有・無	
⑥ 研究費・助成金などの総額 1つの企業・団体からの研究経費を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が100万円以上	有・無	
⑦ 奨学(奨励)寄附などの総額 1つの企業・団体からの奨学寄附金を共有する所属部局(講座、分野あるいは研究室など)に支払われた年間総額が100万円以上	有・無	
⑧ 企業などが提供する寄附講座 (企業などからの寄附講座に所属している場合に記載) *実質的に使途を決定し得る寄附金の総額が年間100万円以上のものを記載	有・無	
⑨ 旅費、贈答品などの受領 1つの企業・団体から年間5万円以上	有・無	

本COI申告書は論文掲載後2年間保管されます

申告日: 年 月 日

筆頭著者署名: \_\_\_\_\_

日本職業・環境アレルギー学会雑誌 第29巻 第2号  
OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY  
(Occup Environ Allergy)

編集委員

委員長 久田 剛志  
委員 岡野 光博 川部 勤 古賀 康彦  
佐藤 一博 杉浦真理子 土橋 邦生  
山口 正雄

発行所 日本職業・環境アレルギー学会  
〒371-8514 群馬県前橋市昭和町3-39-22  
(群馬大学大学院保健学研究科)  
027-220-8944 (Tel & Fax)

URL <http://oea.umin.jp/>

発行日 令和4年6月

印刷所 日本特急印刷株式会社  
〒371-0031  
群馬県前橋市下小出町2-9-25

# OCCUPATIONAL AND ENVIRONMENTAL ALLERGY

Vol. 29 No. 2

June 2022

## REVIEWS :

Recent Trends in Occupational Asthma	K. Dobashi	( 1 )
Recent trend and issue of occupational allergic diseases	K. Sato	( 9 )
Trends and tasks of occupational skin allergy	M. Sugiura, et al.	(15)
Occupational asthma and allergic diseases in children	H. Odajima	(21)
Trends and future perspectives on occupational allergy	M. Okano, et al.	(31)

## CASE :

A case of formaldehyde allergy presenting urticaria following root canal treatment: an allergic reaction that will not occur during low dose airway exposure to formaldehyde	A. Yamamoto, et al.	(37)
Subacute progression of low temperature heat-not-burn tobacco product-induced lung injury with hypersensitivity pneumonitis pattern	H. Tsurumaki, et al.	(43)
A case of suspected hypersensitivity pneumonitis due to isocyanate treated with nintedanib	Y. Koga et al.	(49)