原 著

低濃度トルエンジイソシアネート (TDI) 暴露者の生体影響

谷脇 弘茂*, 島 正吾*, 立川 壮一*, 加藤 保夫*, 吉田 勉*
伊藤 哲也*, 長岡 芳*, 由利 卓也*, 細田 浩*, 三木 知子*

A STUDY ON THE IMMUNOLOGIC EFFECTS IN WORKERS EXPOSED TO LOW LEVELS OF TOLUENE-DIISOCYANATE (TDI)

Hiroshige TANIWAKI,* Shogo SHIMA,* Souichi TACHIKAWA,* Yasuo KATO,*
Tsutomu YOSHIDA,* Tetsuya ITO,* Kaoru NAGAOKA,* Takuya YURI,*
Hiroshi HOSODA* and Tomoko MIKI*

Forty-three workers exposed to low levels of toluene diisocyanate (TDI) during the process of producing polyurethane forms were examined immunologically for IgG, A, M, and E and serum enzyme activities such as serum angiotensin converting enzyme (SACE), serum lysozyme (SLZM) and glycylproline dipeptidyl aminopeptidase (GP-DAP). Air concentration of TDI was annually measured in various places of work during the past five years from 1979 to 1983. The results obtained in the present study were as follows.

1. The air concentration of TDI at all places of work was below the permissible concentration level of 0.02 ppm throughout the study period.
2. Subjective symptoms and abnormal findings on chest X-ray considered directly related to TDI exposure were not observed.
3. No remarkable abnormal findings in blood cell counts and in serum biochemical studies could be seen in any of the workers.
4. The serum IgG levels in workers directly exposed to TDI were significantly higher ($p < 0.05$) than those in workers indirectly exposed to TDI and in non-exposed workers.
5. In the study of serum enzymatic activity, SLZM activity in workers exposed directly to TDI was significantly higher ($p < 0.01$) than those in workers indirectly exposed to TDI and in non-exposed workers.

Key words: toluene diisocyanate exposure; immunological study; serum angiotensin converting enzyme; serum lysozyme

I. は じ め に

トルエンジイソシアネート (toluene-diisocyanate, TDI) は分子量 174 の低分子化合物で、2 個の反応性の強いイソシアネート基を有し、ウレタン結合、ウレイド結合を形成して高分子化合物ポリウレタンを生成する。ポリウレタンは、マットレス、自動車部品、断熱材、シーリング材等に広く使用されている。我が国では 1960

年頃よりポリウレタン製造が国産化し、生産規模、需要の急速な増加に伴い、作業への健康障害が問題となってきた。しかし現在では作業現場の環境改善、作業者の健康管理対策がある程度実をあげ急性大量暴露は認められなくなり、むしろ慢性低濃度暴露の生体影響が重要な課題となってきた。TDI による健康障害については以前から暴露作業者に喘息¹⁻¹³⁾、接触皮膚炎¹⁴⁻¹⁸⁾などの一連のアレルギー症状が発現することが報告されており、そのメカニズムとして Sheel ら¹⁹⁾は TDI が蛋白質と反応して感作源となることを実験的に示唆している。また TDI によるアレルギー反応の出現は、PCA 反応²⁰⁾、リンパ球幼若化反応²¹⁾、吸入誘発試験^{7,11,18)}等の臨床的成績によっても裏づけられている。さらに最近で

* 藤田学園保健衛生大学医学部公衆衛生学教室
昭和61年6月6日受付

* Department of Public Health, Fujita-Gakuen
Health University School of Medicine
Received for publication, June 6, 1986

は TDI 暴露者に特異的な IgE²²⁻²⁴⁾、IgG²⁴⁾ の存在することや、過敏性肺炎^{4,9,24)} の発症も報告されており、I 型、III 型に加えて IV 型アレルギーの関与も示唆されている。今回我々は TDI 低濃度暴露環境下にある某ウレタン製造工場作業者を対象に、主として血清免疫学的検査を中心に 5 年間にわたる TDI 暴露作業者に対する健康影響を検討したので報告する。

II. 対象および方法

愛知県下で主として自動車用のウレタンバンパー、シート、ヘッドレスト、インストルメンタルパネル等を生産している某ポリウレタン樹脂工場作業者 150 名のうち、5 年以上の作業歴をもつ 63 名を対象とした。当工場におけるウレタン製品の製造工程は、TDI、ポリオール（またはポリエステル）、アミンおよび水を主原料として、機械混合液の調合（閉鎖的処理）、原料液の金型注入、発泡、半製品の離型、離型剤塗布および金型整備がライン作業として行なわれている。対象作業者はこれらのラインに直接従事し、常時 TDI 暴露を受ける者とライン作業以外の製品の仕上げ、運搬作業、雑役等に従事し、間接的に TDI 暴露を受ける者の 2 群とした。以下の検討では前者を直接暴露群 19 名（A 群）、後者を間接暴露群 24 名（B 群）とした。また本調査の対照群（C 群）として、胸部 X 線検査上異常所見を認めず、既往において有害業務の作業歴のない健常事務職員 20 名を選んだ。健康調査は全員に対して血清免疫学的検査、末梢血液検査、血清酵素学的検査および血清生化学的検査を実施し、あわせて昭和 54 年から 58 年までの 5 年間の気中 TDI 濃度測定についても検討した。

血液生化学検査は、Glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)、Glutamate pyruvate transaminase (GPT) は Reitman-Frankel 法、Lactic dehydrogenase

(LDH) は Dinitrophenylhydrazine 法、Alkaline phosphatase (ALP) は Kind-King 法、Creatinine は Jaffe 法、Blood urea nitrogen (BUN) は Ureaseindophenol 法によって実施し、GOT、GPT、ALP、LDH および Creatinine は和光純薬の臨床検査キット、BUN は富士臓器社製キットを用い、それぞれ Endpoint 法で測定した。

血清酵素学的検査は、Serum angiotensin converting enzyme (SACE) を笠原らの方法²⁵⁾に基づき、ACE color (富士レビオ社製測定用キット) を用いた比色法で測定した。Serum lysozyme (SLZM) は、Micrococcus lysodeiticus (生化学工業社製) を基質とした比濁法²⁶⁾で測定した。Glycylproline dipeptidyl aminopeptidase (GP-DAP) は、基質グリシルプロリル・p-ニトロアニリド・トシレート (富士レビオ社製測定用キット) を用い、永津らの方法²⁷⁾で測定した。

血清免疫グロブリンについては IgG、A、M、E を測定し、IgG、A、M はヘキスト社製トリパルチゲンを用い、免疫拡散法で定量した。また IgE は同社の LC パルチゲンを用い、免疫拡散法で半定量した。

環境気中 TDI の分析は、TDI を液体捕集法で捕集後、ジアゾ化、カップリング反応を用いる吸光光度分析法 (Marcali method) で分析した。

III. 成 績

1. 作業環境気中 TDI 濃度

TDI 作業場における昭和 54 年から 5 年間にわたる TDI 気中濃度を年間平均値として Table 1 に示した。各年間の平均気中濃度では 0.005~0.020 ppm が検出され、これらのうち最も高濃度の場所は注入 A ラインであり、5 年間 30 サンプルの平均気中濃度は 0.012 ppm であったがいずれの場所でも TDI 許容濃度の 0.02 ppm

Table 1. Air concentration of TDI.

Work sites	N*	1979	1980	1981	1982	1983	Mean±SD	min~max
Mixing	2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Pouring in line A	6	0.012	0.005	0.012	0.020	0.015	0.012±0.005	(-)~0.021
Pouring in line B	24	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
Forming	22	0.004	(-)	(-)	(-)	(-)	0.001±0.002	(-)~0.015
Spraying the mold release agents	4	(-)	(-)	(-)	0.013	0.015	0.006±0.008	(-)~0.020
Stripping	6	0.005	(-)	(-)	(-)	(-)	0.002±0.003	(-)~0.021
Repairing the metal molds	2	(-)	(-)	0.020	0.020	0.015	0.006±0.005	(-)~0.020

(-) : lower detection limit value of TDI <0.004 ppm, N* : number of samples/year.

Table 2. Peripheral blood findings.

	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	WBC ($\times 10^2/\text{mm}^3$)	Ht (%)	Hb (g/dl)
Group A	461. 6 $\pm$ 45. 8	65. 8 $\pm$ 14. 9	42. 0 $\pm$ 3. 1	14. 8 $\pm$ 1. 2
Group B	466. 5 $\pm$ 35. 8	64. 2 $\pm$ 15. 5	43. 5 $\pm$ 2. 8	15. 2 $\pm$ 1. 2
Group C	463. 9 $\pm$ 40. 4	66. 1 $\pm$ 13. 7	44. 7 $\pm$ 3. 0	15. 1 $\pm$ 1. 1

	Leucocyte differential				
	Neutrophil	Eosinophil	Basophil	Limphocyte	Monocyte
Group A	64. 8 $\pm$ 10. 4	1. 5 $\pm$ 1. 5	0	30. 1 $\pm$ 10. 8	1. 8 $\pm$ 1. 7
Group B	67. 7 $\pm$ 10. 3	2. 1 $\pm$ 2. 7	0	29. 8 $\pm$ 7. 7	1. 2 $\pm$ 1. 4
Group C	65. 2 $\pm$ 10. 2	2. 0 $\pm$ 1. 8	0	28. 2 $\pm$ 11. 6	1. 2 $\pm$ 1. 8

Table 3. Serum IgG, A, M and E levels and number with high levels (920 IU<) IgE.

	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	IgE (920 IU<)
Group A	1,536.6 $\pm$ 468.0* (2,603~1,149)	201.9 $\pm$ 78.8 (428~118)	124.1 $\pm$ 29.9 (177~68)	1/19 [5.3%]
Group B	1,298.5 $\pm$ 189.7 (1,758~1,006)	207.6 $\pm$ 94.8 (520~75)	123.0 $\pm$ 35.7 (201~74)	4/24 [16.6%]
Group C	1,278.0 $\pm$ 206.9 (1,809~965)	198.5 $\pm$ 82.3 (503~111)	125.5 $\pm$ 34.8 (238~83)	0/20 [0.0%]

() : Range of levels, * $p < 0.05$.

を上回るものはなかった。一方、配合および注入Bでは完全な閉鎖式製造工程をとるため、いずれの測定でも気中 TDI は検出されなかった (検出限度: 0.004 ppm 以下)。

2. 対象作業者の概要

TDI 直接 (A群) あるいは間接暴露作業 (B群) 43 名および対照者 (C群) 20 名の平均年齢は、A群 36.1 $\pm$ 11.5 歳、B群 34.7 $\pm$ 8.3 歳、C群 38.5 $\pm$ 9.6 歳であり、職歴はA群 10.8 $\pm$ 2.6 年、B群 10.3 $\pm$ 4.3 年、C群 9.8 $\pm$ 5.2 年であった。いずれの対象においても TDI 以外の有害作業歴および家族歴等を有する者はなかった。既往歴では陳旧性肺結核、高血圧、胃潰瘍をそれぞれ 1 名ずつ認めたが、これらは TDI 暴露との関連性を認めなかった。

3. 胸部X線所見

対象 63 名について、昭和 54 年からの 5 年間に実施した胸部X線検査ではA群に 1 名の陳旧性肺結核を認めたが、その他特記すべき異常所見はなかった。

4. 末梢血液検査所見

Table 2 のように、貧血、好酸球増多などの所見は認めず、3 群間の各検査成績は統計学的に有意差はなかつ

た。

5. 血清免疫グロブリン検査所見

Table 3 のように、IgA, IgM は、3 群間に有意差を認めず、また IgG は、A群 (1,536.6 $\pm$ 468.0 mg/dl) において、B群 (1,298.5 $\pm$ 189.7 mg/dl)、C群 (1,278.0 $\pm$ 206.9 mg/dl) より有意な上昇を認めた ($p < 0.05$)。個々の対象の検討では、IgG 値 1,800 mg/dl 以上を示す者がA群に 4 名認められ、うち 3 名は 10 年以上の作業者であった。しかしこの IgG 高値を示した者では、自他覚的所見、胸部X線検査所見に異常を認めず、また暴露濃度についても特定の傾向は認められなかった。IgE は、920 IU 以上がA群 1 名 (5.3%)、B群 4 名 (16.6%)、C群 0 名 (0.0%) にあり、むしろA群よりB群に高値を示す者が目立った。

6. 肝腎機能検査 (Table 4)

肝機能および腎機能値は、A, B, C 3 群のいずれにおいても異常を示す者はなく、また 3 群の成績には有意差はなかった。

7. 血清酵素学的検査 (Table 6)

SLZM は、A群はB, C群に比べて有意に高値を示したが、SACE, GP-DAP 値は統計学的に有意差は認めな

Table 4. Serum biochemical data.

	GOT (kU)	GPT (kU)	LDH (U)	ALP (kA)	CRN (mg/dl)	BUN (mg/dl)
Group A	22.9±5.8	17.4±7.7	306.3±58.0	6.6±3.2	0.90±0.1	14.9±2.7
Group B	24.0±6.0	26.5±12.4	328.8±66.9	5.9±2.2	0.93±0.1	14.7±2.9
Group C	22.5±5.6	20.9±11.2	331.4±65.8	5.7±2.2	0.90±0.1	13.1±2.3

Table 5. Serum enzyme activity.

	SLZM (μg/ml)	SACE (mU/ml)	GP-DAP (mU/ml)
Group A	6.67±1.65* (10.2~3.9)	15.0±3.5 (18.4~11.0)	70.8±8.0 (86.2~58.3)
Group B	5.85±1.55 (8.1~4.0)	15.5±3.5 (20.6~5.2)	74.8±21.1 (142.0~52.3)
Group C	5.60±1.21 (7.9~3.6)	15.7±3.8 (19.2~5.3)	72.8±15.0 (89.4~49.3)

(): Range of activity, * $p < 0.01$.

かった。

IV. 考 察

TDI による健康影響は、化学的毒性による中毒作用や粘膜刺激作用と生体感作による免疫アレルギー作用が知られている。化学的毒性の発現は、TDI のイソシアネート基 (-NCO) が非常に反応性が強く、活性水素を有する物質と容易に反応するため²⁸⁾と考えられている。一方免疫アレルギー作用に関しては、リンパ球幼若化反応、マクロファージ遊走阻止試験、P-K 反応、PCA 反応、パッチテスト、免疫グロブリン測定、好酸球測定、ヒスタミン遊離試験、TDI の吸入誘発試験等について人ならびに実験動物に関する成績がみられ、体液性免疫、細胞性免疫の両面より多くの研究^{2,21,24,29,30,31)}がなされている。さらに Karol ら²²⁾は、p-tolyl isocyanate (TNI) を human serum albumin (HSA) と結合させた抗原を用いた Radioallergosorbent test (RAST) において、TDI に感作している作業員では特異的 IgE 値の上昇を認めたと報告し、TDI 暴露による I 型アレルギーの関与を示唆している。また Charles ら⁴⁾、藤村ら⁹⁾、Zeiss ら²⁴⁾ は MDI および TDI による過敏性肺炎の発症を報告し、本症に対する IV 型アレルギーの関与も示唆されている。

今回我々は、5 年以上の TDI 低濃度暴露歴をもつ作業員について、その作業形態より直接暴露群と間接暴露群の 2 群に分け、対照健康群を含めた 3 群につき、主として免疫学的な生体影響に関する検討を行なった。

本工場はワンショット法によるポリウレタン製造工程をとっており、開設当初には、作業環境空气中 TDI 濃度が 0.0861~0.8750 ppm ときわめて高濃度を認めたが、その後数次にわたる作業環境改善が行なわれ、本調査開始時には各作業工程の TDI 濃度は、いずれも許容濃度 0.02 ppm 以下の状況にあった。

さて本調査対象の TDI による免疫アレルギー的生体影響については、次のような事実が認められた。まず本調査の 5 年間にわたる低濃度 TDI 暴露環境下においては、対象作業員 43 名には気管支喘息、過敏性肺炎、接触皮膚炎など TDI にかかわる一連のアレルギー疾患の発生は一例も認めていない。次にアレルギー反応との関連における末梢血液中好酸球数は、従来 TDI 作業員において有意な増加を認めるとの報告³²⁾があるが、A、B および C 群のいずれにもその傾向はなく、また 3 群間の成績には有意差がなかった。

次に IgE は局所の肥満細胞や好中球を感作し、ヒスタミン等の化学伝達物質を遊離することで、その生体に対する種々のアレルギー状態を疑う指標の一つとして知られる。しかし TDI 暴露健康作業員や TDI にアレルギー反応を示す者においては、それらの血清 IgE の変動には特異性がなく、陽性率も高くないとの報告もある。そこで Karol ら²²⁾は TDI の代わりに TMI と HSA を結合させた抗原を作成し、TDI 吸入誘発試験で陽性の者に、高率に RAST (tolyl specific IgE) の上昇を認めたことを報告した。一方、城戸³³⁾はその後の追試で TDI に過敏な作業員で RAST の上昇を示した者はわずかであり、特異性は認められなかったと報告している。本調査成績では A 群作業員 1 名に血清 IgE 高値の者を認めたが、その他の検査所見との関連を含めて特記すべき変化は認めなかった。このことは、対象とした作業員が低濃度長期 (5 年以上) TDI 暴露作業員であり、就業当初には TDI による粘膜刺激症状を認めたとしても、低濃度暴露の継続がかえって生体には一種の減感作的作用として働くことも想定された。また芳原ら³⁴⁾の行なった TDI 業務就業期間別血清 IgE 値で、経験年数 1 年未満の一部の作業員群が経験年数 1 年以上の作業員群

に比べて著しく高値を示したことを報告しているが、これもひとつの減感作的作用の現われかもしれない。次にA群作業者の一部に血清 IgG 高値の者を認めたが、これが tolyl specific IgG の上昇によるものか、あるいはTDI 長期暴露により末梢気道に非特異的な慢性炎症が起こることが原因となるかは明らかでない。慢性ペリリウム肺症例においては、有意に血清 IgG の上昇を認める者があるとの報告³⁵⁾があり、TDI 暴露者においてIgG の上昇を認める者についてさらに詳細な検討を行なうことがTDI 暴露による間質性肺病変の原因解明のために必要であると思われる。

さて次に、今回我々はMDI およびTDI による過敏性肺炎の報告^{4,9,24)}を考慮して、類上皮性肉芽腫形成疾患で産生されるSACE, SLZM や、カラニゲン肉芽腫で産生されるGP-DAP について検討した。これらのうち本対象ではSLZM のみがA群作業者で高値を示した。SLZM は1922年Fleming によって発見³⁶⁾されたムコ多糖類を加水分解する酵素で、別名ムラミターゼとも呼ばれている。1966年、Osserman らが単球性白血病で血清中にSLZM が増加することを報告³⁷⁾し、後に肉芽腫性肺疾患においても上昇することが認められた。SLZM は正常人では好中球、単球、マクロファージに多く存在する。SLZM の大部分は白血球に由来すると考えられるが、今回の研究成績ではA群作業者のSLZM は末梢白血球数、単球数、好中球数等との関係は認められず、またSACE, GP-DAP との関連性も認められなかった。このことよりSLZM の上昇は白血球数の増加や肉芽腫形成からでは十分説明できず、したがって今回のSLZM の上昇は、TDI 吸入の化学的刺激あるいは生体内への異物侵入刺激によるマクロファージ系細胞活性化による影響が否かについてはさらに今後の検討に待ちたい。次にTDI による肝機能障害については、1957年にZapp ら³⁸⁾のTDI 経口投与動物の一部に肝の脂肪沈着を認め、我が国でも飯野³⁹⁾がマウスを用いTDI 蒸気を吸入させることにより肝に脂肪沈着を認めたと報告している。しかし人における肝障害の報告はなく、腎機能障害に関しては動物、人ともに報告されていない。我々の本研究でも肝腎機能に異常を示す者はなかった。

V. 結 論

TDI 暴露作業者について血清免疫学的検討を行ない次の評価を得た。

1) 作業環境気中 TDI 濃度はいずれの工程においても常時 0.002 ppm 以下であった。

2) 自覚症状、胸部X線検査では、TDI 暴露による

直接的な健康障害は認められなかった。

3) 末梢血液検査および血液生化学検査では特記すべき異常はなかった。

4) 免疫グロブリン検査ではIgE 値は変化を認めず、一方TDI 直接暴露群においてIgG 値が高値を示す傾向を認めた。

5) SACE, SLZM, GP-DAP の検討では、SLZM がTDI 直接暴露者において高値を示す傾向を認めた。

文 献

- 1) Brugsch HG, Elkins HB. Toluene di-isocyanate (TDI) toxicity. *New Eng J Med* 1963; 268: 353-357.
- 2) Sweet LC. Toluene-diisocyanate asthma. *Univ Mich Med Cent Bull* 1968; 34: 27-29.
- 3) Pepys J, Pickering CAC, Breslin ABX, et al. Asthma due to inhaled chemical agents—Tolylene di-isocyanate. *Clin Allergy* 1972; 2: 225-236.
- 4) Charles J, Bernstein A, Jones B et al. Hypersensitivity pneumonitis after exposure to isocyanates. *Thorax* 1976; 31: 127-136.
- 5) Cockcroft DW, Mink JT. Isocyanate-induced asthma in an automobile spray painter. *CMAJ* 1979; 121: 602-604.
- 6) O'Brien IM, Harries MG, Burge PS, et al. Toluene di-isocyanate-induced asthma I: Reactions to TDI, MDI, HDI and histamine. *Clin Allergy* 1979; 9: 1-6.
- 7) O'Brien IM, Newman-Taylor AJ, Burge PS, et al. Toluene diisocyanate-induced asthma II: Inhalation challenge tests and bronchial reactivity studies. *Clin Allergy* 1979; 9: 7-15.
- 8) Bernstein LL. Isocyanate-induced pulmonary disease—a current perspective. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 24-31.
- 9) 藤村直樹, 木野稔也, 長井宛子ほか. ポリウレタン塗装工にみられたイソシアネートによる過敏性肺炎の1例. *日胸疾会誌* 1984; 22: 506-513.
- 10) 島 正吾. 職業アレルギー性呼吸器疾患. *現代医学* 1970; 18: 81-99.
- 11) Butcher BT, Salvaggio JE, Weill H, et al. Toluenediisocyanate (TDI) pulmonary disease—Immunologic and inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1976; 58: 89-100.
- 12) Axford AT, Mckerrow CB, Parryjones A, et al. Accidental exposure to isocyanate fumes in a group of firemen. *Br J Ind Med* 1976; 33: 65-71.
- 13) Schmidt-Nowara WW, Murphy RLH, Atkinson JD. Lung function after acute toluene di-isocyanate inhalation. *Chest* 1973; 63: 1039-1040.
- 14) Zapp JA. Hazards of isocyanates in polyurethane form plastic production. *AMA Arch Ind Health* 1957; 15: 324-330.
- 15) 西浦 環, 谷 徹郎. Toluene-diisocyanate (TDI) による皮膚障害. *皮膚と泌尿* 1963; 26: 56-63.
- 16) Dernehl CU. Health hazard associated with polyurethane foams. *JOM* 1966; 8: 59-62.

- 17) 田中健一. Toluene-diisocyanate (TDI) によるマウス接触過敏症惹起の試みについて. 産業医学 1963; 21: 456-457.
- 18) 後藤友子, 石津澄子. イソシアネート化合物の生体作用に関する動物実験的研究: 第IV報 TDI 経皮感作マウスの吸入実験. 日衛誌第51回総会発表 1981; 453.
- 19) Sheel LD, Killens R, Josephson A. Immunological aspects of toluene diisocyanate (TDI) toxicity. Am Ind Hyg Assoc J 1964; 25: 179-184.
- 20) Porter CV, Higgins RL, Scheel LD. A retrospective study of clinical physiologic and immunologic changes in workers exposed to toluene diisocyanate. Am Ind Hyg Assoc J 1975; 36: 159-168.
- 21) Avery SB, Stetson DM, Pan PM, et al. Immunological investigation of individuals with toluene diisocyanate asthma. Clin Exp Immunol 1969; 4: 585-596.
- 22) Karol MH, Ioset HH, Alarie YC, et al. Toly-specific IgE antibodies in workers with hypersensitivity to toluene diisocyanate. Am Ind Hyg Assoc J 1978; 39: 454-458.
- 23) Karol MH, Sandberg T, Riley EJ, et al. Longitudinal study of tolyl-reactive IgE antibodies in workers hypersensitive to TDI. JOM 1979; 21: 354-358.
- 24) Zeiss CR, Kanellakes TM, Bellone JD, et al. Immunoglobulin E-mediated asthma and hypersensitivity pneumonitis with precipitating anti-hapten antibodies due to diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure. J Allergy Clin Immunol 1980; 65: 346-352.
- 25) Kasahara Y, Ashihara Y. Colorimetry of angiotensin-I converting enzyme activity in serum. Clin Chem 1981; 27: 1922-1925.
- 26) 福井 萬, 宮谷勝明. 比濁法を用いた血清リゾチーム活性の測定法に関する検討. 衛生検査 1978; 27: 1055-1058.
- 27) Nagatsu I, Hino M, Fuyamada H, et al. New chromogenic substrates for X-prolyl dipeptidyl-aminopeptidase. Anal Biochem 1976; 74: 466-476.
- 28) U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Services. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to toluene diisocyanate. Washington, D.C.: National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, 1973: 16-50.
- 29) Konzen RB, Craft BF, Scheel LD, et al. Human response to low concentrations of p,p-diphenylmethane diisocyanate (MDI). Am Ind Hyg Assoc J 1966; 27: 121-127.
- 30) Bruckner HC, Avery SB, Stetson DM, et al. Clinical and immunologic appraisal of workers exposed to diisocyanates. Arch Environ Health 1968; 26: 619-625.
- 31) Lapp NL. Physiological changes as diagnostic aids in isocyanate exposure. Am Ind Hyg Assoc J 1971; 32: 378-382.
- 32) Johnstone RT. Toluene-2,4-diisocyanate—clinical features. Ind Med Surg 1954; 26: 33-34.
- 33) 城戸照彦. TDI (toluene-diisocyanate) 喘息に関する研究. 労働科学 1983; 59: 45-58.
- 34) 芳原達也, 小林春男, 東原英治ほか. 低濃度のトルエンジイソシアネート曝露が健康に及ぼす影響. 山口医学 1981; 30: 87-91.
- 35) 吉田 勉, 山田雅啓, 加藤保夫ほか. 慢性ベリリウム肺三症例の臨床的検討: ベリリウム工場の健康管理(26), 産業医学 1980; 22: 304.
- 36) Fleming A. On a remarkable bacteriolytic element found in tissues and secretions. Proc Roy Soc B 1922; 93: 306.
- 37) Osserman EF, Lawlor DP. Serum and urinary lysozyme (muramidase) in monocytic and monomyelocytic leukemia. J Exp Med 1966; 124: 921.
- 38) Zapp JA. Hazards of isocyanates in polyurethane foam plastic production. AMA Arch Ind Health 1957; 15: 324-330.
- 39) 飯野房子. ポリウレタンフォーム製造工程の労働衛生学的研究. 労働科学 1963; 39: 356-365.

著者への通信先: 谷脇弘茂, 〒470-11 豊明市田楽ヶ窪 1-98 藤田学園保健衛生大学医学部公衆衛生学教室 Reprint requests to Department of Public Health, Fujita-Gakuen Health University School of Medicine, 1-98 Kutsukakecho, Toyoake, Aichi, 470-11 Japan (H. Taniwaki)