

大気の汚染が及ぼす健康被害 5

アスベスト以外の粉じんによる呼吸器疾患

Occupational Lung Diseases induced by inhalation of dust particles non-asbestos

おお つか よし のり き むら きよ のぶ なか の いく お
 大 塚 義 紀 : 木 村 清 延 : 中 野 郁 夫
 Yoshinori OHTSUKA Kiyonobu KIMURA Ikuo NAKANO

はじめに

呼吸器疾患の原因となる大きな要因として、大気汚染、タバコの喫煙、および職業性のばく露が挙げられている。ここでは“職場の大気汚染”ともいえる職業性のばく露によって引き起こされる職業性肺疾患について述べる。

わが国の職業性肺疾患は、石炭から石油へのエネルギー転換のもと産業構造の変化や労働衛生の普及とともに発生する職業性肺疾患の種類も大きく変化した。大多数を占めた炭鉱や鉱山でのじん肺は昭和40年頃からの相次ぐ閉山で数は減少したが、依然新規症例のじん肺がみられる。さらに新たなところでは、タングステンカーバイド (tungsten carbide)

による超硬合金肺¹⁾、液晶やプラズマなどの薄型ディスプレイに使用されるインジウム (indium) による肺障害²⁾が報告されている。また、じん肺とは異なるが器質的な障害をもたらす意味で、食品香料であるジアセチル (diacetyl) などによる閉塞性細気管支炎の報告も注目される³⁾。ここでは、アスベストを除き、これらの新たな肺障害を含めて粉じんの職業性ばく露による肺疾患を紹介する。

I. 職業性肺疾患の分類

職業性肺疾患の分類として、粉じんによる分類を表1に紹介する。おもな無機粉じんとして、アスベスト (asbestos)、炭じん、シリカ (silica) などが知られている。その一方、おもな有機粉じんは、綿

表1 職業性ばく露と呼吸器疾患

無機粉じん		職 業	呼吸器の反応
アスベスト		鉱山、製造業、建設業、造船業	石綿肺、胸膜疾患、肺がん、中皮腫
シリカ		鉱山、石切、サンドブラスト、碎石場、隧道工事、窯業	珪肺症、PMF、肺がん、結核、COPD
炭じん		炭鉱	炭坑夫肺、PMF、COPD
ベリリウム		ハイテク産業での合金の製造、ベリリウムの精錬	急性肺臓炎、慢性肉芽腫性肺炎、肺がん
その他の金属	アルミニウム、クロム、コバルト、ニッケル、チタン、タングステンカーバイド、超硬合金	金属を含む製造	急性肺臓炎から喘息まで多様な肺疾患
有機粉じん		職 業	呼吸器の反応
綿じん		宿充工場、製造業	綿肺症(喘息様症候)、慢性気管支炎、COPD
穀物粉じん		穀物倉庫、荷揚げ労働者、製粉業	喘息、慢性気管支炎、COPD
その他の農業粉じん	孢子、野菜、昆虫の断片、動物のフケ、鳥類やげっ歯動物の糞、エンドトキシン、菌、花粉	農業および関連産業	過敏性肺炎、喘息、慢性気管支炎
有毒化学物質		広範な種々の産業	喘息、慢性気管支炎、COPD、過敏性肺炎、肺臓炎、肺がん

文献4より抜粋改変

じん、農業に伴う粉じん、小麦粉などの穀物粉じん、有機化学物質などが挙げられる。わが国では、「じん肺 (pneumoconiosis) とは粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病」とじん肺法で定義されており、必ずしも有機粉じんによるものを除外してはいない。とはいえ無機粉じんによるものが圧倒的に多い。まずは、無機粉じんによるじん肺を中心とした主な呼吸器疾患を紹介する⁴⁾。

II. 無機粉じんによる呼吸器疾患

1. けい肺症 (silicosis)

けい肺には、いわゆる古典的けい肺症 (classic silicosis) と急進けい肺 (accelerated silicosis) および急性けい肺症 (acute silicosis) がある。線維原性の高い遊離珪酸 (crystalline silica) の濃度が重要であり、いずれも 15 - 25% を超える高濃度の遊離珪酸を含む粉じんを吸入することによって発生する。

古典的けい肺は、現在でもけい肺の中で最も多くみられ、ばく露を 20 年以上かけて発症する。組織学的には細胞成分をほとんど伴わず、膠原線維が層をなして球状に集積し硝子化した結節で、けい肺結節 (silicotic nodule) と称される。けい肺結節を主体とするじん肺を (古典的) けい肺という。けい肺が進展すると結節が増大または融合して、大陰影すなわち進行性塊状線維化巣 (progressive massive fibrosis : PMF) を形成する。大陰影を伴うけい肺は複合けい肺 (complicated silicosis)、小さな粒状影だけのけい肺は単純けい肺 (simple silicosis) と呼ばれる。

急進けい肺 (accelerated silicosis) は、高濃度の遊離珪酸を含む粉じんの高濃度ばく露を 5 - 10 年間受けることにより発症する。強皮症、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE) などの自己免疫性疾患が、この急進けい肺にしばしば合併するといわれる。急性けい肺症 (acute silicosis) は、サンドブラスト (sand blast) などで大量の高濃度遊離けい酸を数年、場合によっては 10 カ月程度被曝することにより生ずる頻度の少ないけい肺で、過ヨー素酸シフ反応 (periodic acid-Schiff : PAS) 陽性の肺胞腔内にタンパク質様

物質が充満することが特徴的でけい素蛋白症と呼ばれる (silicoproteinosis)。画像も肺胞蛋白症と同様に小葉間間質が肥厚して、マスクメロンの皮様にみえるいわゆる crazy paving appearance の所見を呈する。急進けい肺および急性珪肺症は、職場環境が大幅に改善された近年では遭遇することはなくなった。

2. 混合粉じん性じん肺

(mixed dust pneumoconiosis)

遊離珪酸の含量が低い粉じんと同時に、やや線維化原性の低い粉じんを少量ずつ長期間吸入した場合に mixed dust fibrosis (以下 MDF) を形成する。呼吸細気管支に粉じんの沈着を伴った線維増生の結節を形成する。MDF の輪郭はけい肺結節のようには硝子化せず線維化もゆるやかで、輪郭も不規則なためウニの殻のように棘を出したような星芒状を呈する。MDF が主体のじん肺を混合粉じん性じん肺という⁵⁾。けい肺が古典的じん肺と称される一方、本症は作業環境が改善した今日のじん肺であるとも称されるが、実際の症例では一つの肺の中にけい肺結節と MDF が混在している場合も多い。MDF の輪郭がやや不整であることを反映し、胸部 X 線写真でも粒状影の辺縁がけい肺結節よりも不鮮明化する。

3. 炭鉱夫じん肺 (coal worker's pneumoconiosis)

石炭の粉じんにみられる病変は、炭粉斑 (coal macule)、炭粉結節 (coal nodule)、PMF からなる。炭粉斑は呼吸細気管支から肺胞道にかけてみられる肺胞周囲の支持組織である間質部の粉じん沈着を伴う肥厚像である。繊細な線維化で、粉じん沈着が強く細胞成分も多い。炭粉結節は、炭粉を伴うけい肺結節と MDF の中間的な様態を示す線維性結節である。炭坑夫じん肺で進展した場合にも PMF を呈する。炭鉱夫じん肺の病理像は多彩で、典型的なけい肺結節や、MDF を主体とする例も認められる。また、結節を作らず間質に細胞浸潤や線維化がみられるいわゆるびまん性間質性肺炎の像を 13 - 15% の頻度で合併する⁶⁾。画像所見は、吸入した粉じんによるが、けい肺症に似た画像や MDF の際にみられる画像を呈するものまで多様である。図 1 に大陰影 (PMF) を伴う複合炭鉱夫じん肺を図 2 に単純炭鉱夫じん肺の胸部単純写真および肺 CT を示す。いずれも古典的けい肺にかなり近い像を示している。

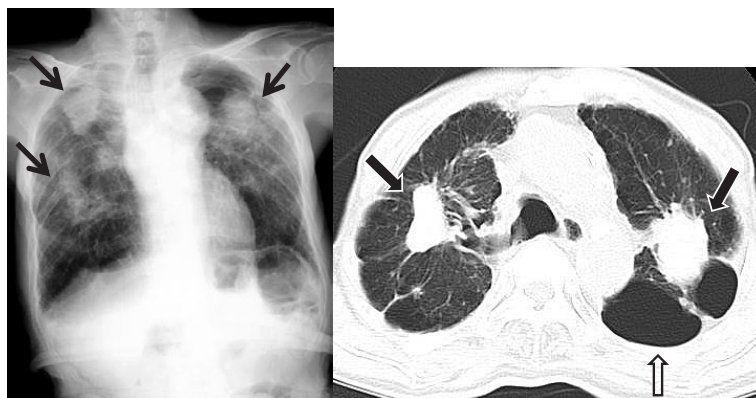


図1 複合炭鉱夫じん肺

26年間の炭鉱坑内歴を有する69歳男性の胸部単純写真および肺CTを示す。両側上肺野にほぼ対称性に大陰影(矢印→)を有する。肺CTでも肺野の中心に大陰影(矢印→)を有する。左肺の大陰影の背側には大きな嚢胞(白抜き矢印⇐)が存在する。けい肺のPMF周囲によく見られる気腫性変化に相当する。

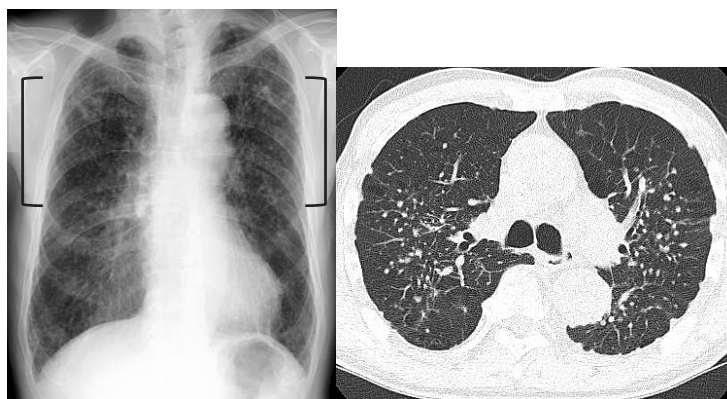


図2 単純炭鉱夫じん肺

35年間の炭鉱での坑内歴を有する75歳男性の単純写真と肺CT。括弧で示す範囲に粒状影を認める。右図は気管分岐部のレベルの肺CTを示す。細気管支の枝の先にリンゴの実がなるように結節影を認める。胸壁からは距離を隔てて中間部分に存在する。これは病変が経気道的に生成されたことを示す分布(小葉中心性の分布)である。図1に認めるような大陰影は存在しない、いわゆる単純型の炭鉱夫じん肺である。

4. じん肺の疫学

図3は本邦でのじん肺の管理区分決定の推移を示す。けい肺、後述する混合粉じん性じん肺、炭鉱夫じん肺などを含めたすべてのじん肺例としての数値である。2000年頃をピークに新規の管理4労災患者数が減少してきている。じん肺合併症としてじん肺法で定められている疾病は6疾病で、肺結核、結核性胸膜炎、続発性気管支炎、続発性気管支拡張症、続発性気胸、原発性肺がんである。昭和30年代は肺結核の頻度が高く、若年者で死亡する例も多

い重大な合併症であったが、このグラフの16年間でも減少してきている。それに対して続発性気管支炎の頻度も減少しているが、いまだにその他の合併症にまさって認定されている。最近この続発性気管支炎の診断には、いくつもの問題点があり、著者らの最近の研究では、続発性気管支炎の合併頻度は、続発性気胸や肺がんなどに比べて少ないとの成績を得ている⁷⁾。

図4に粉じん作業別新規有所見者の推移を示す。炭鉱での職業歴を有するじん肺患者は棒グラフの一番下の「鉱物掘削等」に含まれ、他の作業による新

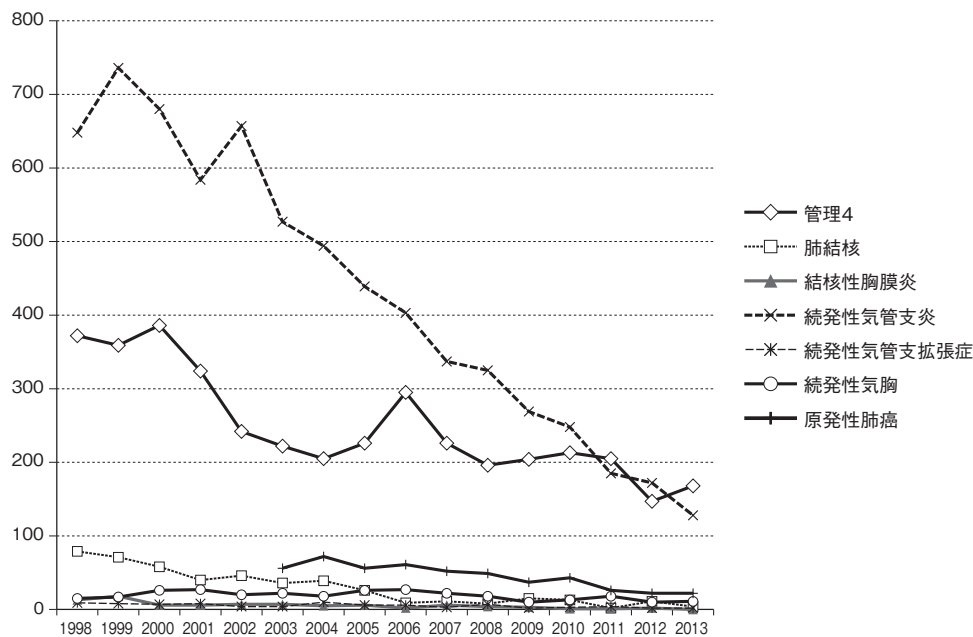


図3 じん肺管理区分決定状況（全国）

本邦におけるじん肺の新規労災認定患者数の推移を示す。けい肺、混合粉じん性じん肺、炭坑夫じん肺などを含めた数値を示す。近年新規の労災患者数が減少し、肺結核、続発性気管支炎の頻度も低下してきている。

厚生労働省発表資料より作成

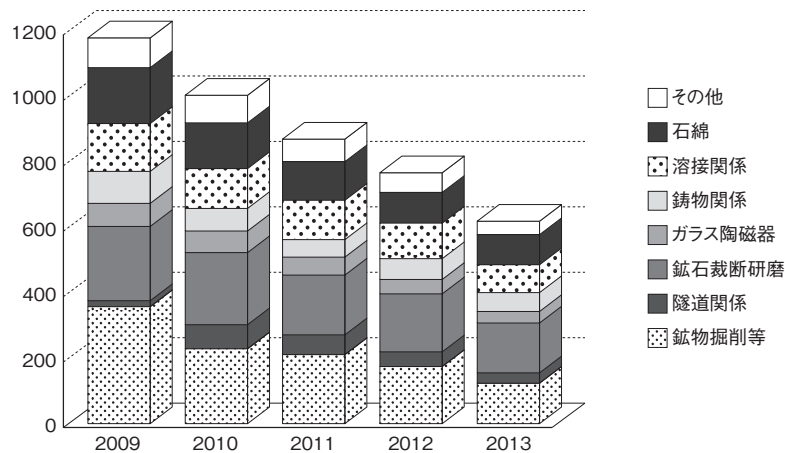


図4 粉じん作業別新規有所見者

5年間の粉じん作業別新規有所見者の推移を示す。炭坑夫じん肺症が含まれる「鉱物掘削等」の減少が著しいが、いまだに新規発症例が相当数みられる。他はほぼ割合を均等に保ちながら減少している。

厚生労働省発表資料より作成

規有所見者よりも減少が著しいが、いまだに新規発症例があることがわかる。その他の作業はほぼ均等な割合で年を追うごとに減少がみられてきている。

4. 超硬合金肺 (Hard metal lung disease)

タングステンカーバイドは超硬合金と呼ばれ、鋸の刃、穿孔器の刃先を作る工場やダイヤモンドの研

磨作業に使用される。その金属による新たなじん肺が知られるようになってきた。その病理像は、肺腔内にマクロファージ (macrophage) や多核巨細胞 (multinucleated giant cell) が集積し、周囲の間質へのリンパ球や形質細胞の浸潤がみられ、いわゆる巨細胞性間質性肺炎 (giant cell interstitial pneumonia : GIP) とよばれる¹⁾。コバルトもタングステンカー

バイドの一員であり、間質性肺炎や気管支喘息を起こすことが知られている。画像は肺底部を中心に粒状影がみられ、CTではすりガラス影、網状影、牽引性気管支拡張症がみられる。診断は、GIPの病理像と肺組織の鉬物分析による。図5に当院で経験した症例の胸部単純写真と肺CT画像をしめす。上述したけい肺や炭坑夫じん肺症と異なり、下肺野主体に病変が分布しているのがわかる。また、CTでもすりガラス影を呈し、炭坑夫じん肺のCTでみられた結節像と異なっており、より過敏性肺臓炎の画像に近い。

5. ベリリウム肺 (Berylliosis)

素材としてのベリリウムは展性があり熱に対して強く、しかも軽いため航空宇宙産業に利用される。一方、中性子を消滅するため核反応に利用される。ベリリウムはサルコイドーシス (sarcoidosis) に似た壊死を伴わない肉芽腫による結節を主体とする慢性炎症性肉芽腫性肺疾患を起こす。ばく露の量や期間と病気の発症との関係は明瞭でなく、高濃度ばく露環境でも感作や発症は20%程度とされる。画像では結節による多数の粒状影を認め、ときにそれらが融合して上肺野優位に塊状影を呈する。サルコイドーシス同様に肺門や縦隔リンパ節の腫脹を伴う。診断は気管支鏡検下の肺生検にて壊死を伴わない肉芽腫の存在で診断するが、サルコイドーシスとの鑑別は、リンパ球刺激試験を行い、ベリリウムに対するリンパ球の増殖反応をみて診断を行う⁸⁾。

6. インジウム肺 (Indium lung)

インジウム・スズ化合物は薄型ディスプレイ、タッチパネル、携帯電話用の液晶ディスプレイに用いられている。新たな素材による肺障害として2001年に初めてインジウム肺による死亡例が報告され、以後の研究にて間質および肺胞腔内に大量のコレステロール血症を伴う間質性変化と一部気腫性変化を伴うと報告されている⁹⁾。

7. 閉塞性細気管支炎 (obstructive bronchiolitis)

炎症や傷害により呼吸細気管支の上皮下組織が線維化し内腔が狭小化する病態である。原因物質として、第一次世界大戦 (1914-1918) やイランイラク戦争 (1980-1988) の際に使用された亜硫酸ガス (sulfur dioxide ; SO₂) や硫化水素 (hydrogen sulfide ; H₂S) などの化学兵器に使用された物質が知られている¹⁰⁾。近年では食料品添加物にも閉塞性細気管支炎を起こすものが知られ、北米ミズーリ州とネブラスカ州のポップコーン工場ではバター香料を作る際に使用されたジアセチル (diacetyl) による閉塞性細気管支炎が報告された。特にジアセチルに深く接した労働者の87%が咳、呼吸困難、喘鳴を訴え、呼吸機能検査では1秒量が特に低下する閉塞性換気障害を示した³⁾。

ジアセチルは、バター味のポップコーンやチップスなどのスナック菓子ははじめ、キャンディー、バターやアイスクリームなどの酪農製品など多くの食品に使用されているため、多くの関心が寄せられて

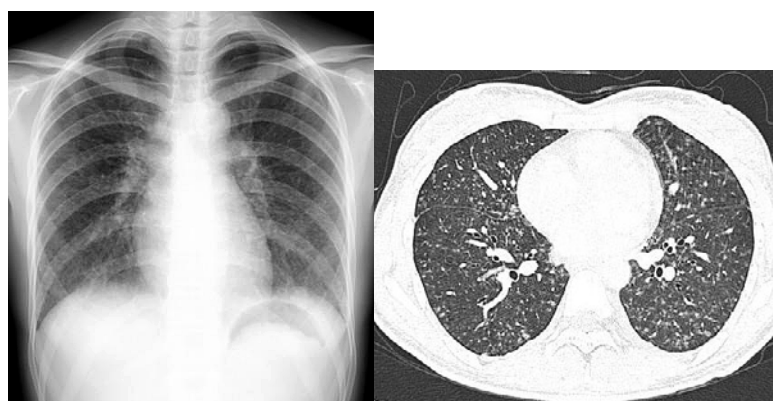


図5 超硬合金肺

40歳代女性。金属研磨作業に従事。両側下肺野に粒状影を有する。下肺野レベルの肺CTでは、点状にすりガラス様陰影が多数存在する。これらの粒状影は胸壁からわずかに離れて存在し、細気管支に一致して存在し、これも小葉中心性に分布 (図2参照) していることがわかる。

いる。表2に閉塞性細気管支炎の原因とされた物質を示す¹⁰⁾。

今後注目して見ていく必要がある疾患である。

Ⅲ. 有機粉じんによる呼吸器疾患

有機粉じんは、主に気管支喘息 (Bronchial asthma) または過敏性肺臓炎 (hypersensitivity pneumonitis) を起こす。ここでは代表的な有機粉じんによる呼吸器疾患を述べる。

1. 職業性喘息 (occupational asthma)

職業に関連して起こる喘息は作業関連喘息 (work-related asthma) と呼び、職業性喘息 (occupational asthma ; OA) と作業増悪性喘息 (work-aggravated asthma ; WRA) に区別する。職業性喘息は、職場関連の抗原に関連して発症した喘息であり、免疫ア

表2 閉塞性細気管支炎を伴うヒュームや粒子

原因物質	コメント
硫化マスタード	戦争で使用される化学兵器
窒素酸化物	肥料製造過程で使用
ジアセチルと α ジケトン代替物	電子レンジポップコーン、焙煎したフレーバーコーヒー、クッキーの練り粉、食品香料に含有
燃焼の際の飛散灰、 多様な化学物質	制御不能の燃焼にて発生
パパベリン、ジュース内の <i>Sauropus androgynus</i> 抽出物	体重減少効果を有するとする植物の抽出物服用後数週間して呼吸器症状が出現
ガラス繊維	船舶や自動車の外装組み立て部品に使用

文献10より改変

レルギー機序が関与する感作物質誘発職業性喘息 (sensitizer-induced asthma) と職場で刺激性物質を一度に多量に吸引したため発症した刺激物質誘発職業性喘息 (irritant-induced asthma) があり、通常 WRA は職業性喘息に含まれない¹¹⁾。

本邦の職業性喘息は、1926 年関による米杉喘息の報告に始まる¹²⁾。その後、こんにやく喘息¹³⁾、まぶし喘息¹⁴⁾、蛹喘息¹⁵⁾、ホヤ喘息¹⁶⁾、かき養殖業者にみられたカキ (貝) の打ち粉喘息¹⁷⁾ などが報告され、近年は、イソシアネートやコバルトなどの無機物質や低分子物質による気管支喘息も増えている。有病率は15%とされ、塗装業 (イソシアネート)、看護師 (ラテックス)、パン製造業 (小麦粉)、製麺製造業 (小麦粉)、動物取扱業 (フケ、尿)、化学物質に関わる労働者、溶接業、食品加工業、木材加工業に多いとされる¹⁸⁾。職業性喘息の原因となるおもな抗原物質を表3に示す。

高濃度刺激物質の吸入ばく露の数時間以内に喘息様症状を生じ、数カ月間も症状が持続する状態を「reactive airways dysfunction syndrome : RADS」と呼ぶ。2001 年同時多発テロ事件の世界貿易センタービル崩壊の際に救助のために出勤した消防士らに発症したことで注目された。これは、刺激物質誘発職業性喘息に相当する¹⁸⁾。これも新たな職業性肺疾患と呼べるであろう。

職業性喘息の確定診断には、ピークフロー測定 (peak flow meter) が用いられる。抗原吸入誘発試験は危険を伴うため必須ではないとされる。職業性

表3 職業性喘息のおもな抗原

A植物性	
穀物粉じん	コンニャク、ソバ、小麦、大麦、稲わら
木材粉じん	米スギ、ケヤキ、ラワン、カリン、シタン、スギ
その他粉じん	コーヒー豆、緑茶成分
職業性花粉	テンサイ、ブタクサ、カモガヤ、イチゴ、モモ、ナシ、リンゴ、ピーマン、スギ、トウモロコシ、カラムシ、稲
孢子	シイタケ孢子
真菌	トリコフィトン (白癬菌)
B動物性	
昆虫	養蚕業 (尿、鱗毛、蛹)、ハチ毒、トビケラ、チリダニ、ハダニ
魚類	エビ成分、イワシ粉じん
哺乳類	ヒトのフケ、モルモット、ウサギのフケ
その他	ホヤ体成分、軟サンゴのアカトゲトサカ、貝殻成分
薬剤	ジアスターゼ、ゲンチアナ、チラジン
食品	ガラクトオリゴ糖、蜂蜜、 <i>Bacillus subtilis</i> (酵素洗剤)、凝乳酵素 Rennin
化学物質	染料 (reactive yellow 4 など)、イソシアネート、アクリルリシン塗料 無水ピロメリット酸、無水フタル酸

文献17より抜粋改変

喘息の診断は、詳細な問診とピークフローを用いた検査による。問診にも手間がかかりピークフローの判定も不明瞭なことが多いため確定が困難なことも多い¹⁹⁾。

2. 綿肺症 (byssinosis)

布やロープを作るための撚り糸作業による綿じんだけでなく亜麻、麻、黄麻に職業的にばく露すると綿肺症と呼ばれる喘息に似た疾病発症のリスクを伴う。綿を扱う全工程でばく露機会があるが、綿を紡ぐ前の処理段階の工程で最も発症の危険性が高く、それは綿じんとそれに含まれるエンドトキシン (endotoxin) の濃度に相関するとされる⁴⁾。

綿肺症は、仕事の始まる月曜の夕方に胸が詰まったような症状 (chest tightness) がみられることで特徴づけられ、初期では時々であるが進行してそれが頻繁に起こるようになる。その際には1秒量の低下、すなわち閉塞性換気障害がみられる。喫煙しているとより重度の閉塞性換気障害がみられる。画像では、特徴的な異常は示さない。

綿肺症の予防には、綿埃に対するばく露量を減らすことが一番重要であり、排気フードの設置、湿式での操作、換気の増大、防護用具の装着による予防措置が行われている。

3. 穀物粉じん

農業従事者や穀物倉庫の従業者は、穀物粉じんにばく露すると持続した咳、痰、喘鳴、労作時呼吸困難など喫煙者と同じ症状がみられる。喫煙者では、より上記症状がみられ、閉塞性換気障害がみられる。綿肺症と同様に穀物にともなうエンドトキシンが関与しているとされている。これも刺激物質による呼吸器症状の悪化の一つである⁴⁾。

4. 農夫肺 (farmer's lung disease)

カビたわらに付着した高熱放線菌の胞子による過敏性肺炎である。日照時間の少ない地方で湿ったわらがサイロに保管され、冬期間の飼料としてカビたわらを家畜に与えた際に胞子を吸入し発症する。胞子にばく露4-8時間後にインフルエンザ様の症状 (悪寒、発熱、咳、息切れ) が出現する。慢性的には、カビたわらを扱った作業の後に同様な症状がたびたび現れる。聴診上で両側下肺野を中心に吸気時ラ音

を聴取する²⁰⁾。画像では、初期には両側下肺野を中心に微細粒状影が出現し、慢性化すると上肺野に結節や空洞がみられる。CTでは、すりガラス状の濃度上昇と細気管支に沿ってみられる小葉中心性の粒状影がみられる。細気管支病変にて換気が一部の気管支で傷害されてときにモザイクパターン (mosaic pattern) を示す。すなわち、細気管支病変の存在により呼気時に肺胞内の空気が呼出できず一部の小葉の透過性が減少しない。そのため、すりガラス様にX線透過性が低下した部分と低下しない部分がモザイク状に混在して見える所見である。診断は、気管支鏡検査にて気管支肺胞洗浄でのリンパ球比率の増加、気管支肺生検での肉芽腫の存在および周囲の間質へのリンパ球浸潤で確定診断される。

おわりに

職業関連呼吸器疾患は上述したように多岐にわたるが、いずれの疾患も原因や誘因は明らかである。そのため発症予防には、職場環境の整備やマスクなどによる防護が必要であるが、じん肺などは不可逆的疾患であり、早期に発見して隔離することが必要である。職業性喘息も対策を怠ると大量ばく露につながり重症化、難治化することにつながる。職業性肺疾患の診断は、職業歴を聞いて疑うことから始まる。本邦でも2013年に発刊された職業性喘息ガイドラインが発刊されたことを含め、職業性喘息やその他の呼吸器疾患も早期に発見され、早期に対策が立てられるようになることを期待したい。

文 献

- 1) Naqvi AH, Hunt A, Burnett BR, et al. Pathologic spectrum and lung dust burden in giant cell interstitial pneumonia (hard metal disease/cobalt pneumonitis): review of 100 cases. Arch Environ Occup Health. 2008 ; 63(1): 51-70.
- 2) Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. Eur Respir J. 2007 ; 29(2): 317-324.
- 3) Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, et al. Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. New Engl J Med. 2002 ; 347 : 330-338.
- 4) Balmes JR, Speizer FE. Chapter 256. Occupational and environmental lung disease. Harrison's principles of Internal Medicine, 18thed. New York : McGraw-Hill profes-

- sional : 2011 : 2121-2129.
- 5) Honma K, Abraham JL, Chiyotani K, et al. Proposed criteria for mixed-dust pneumoconiosis : Definition, descriptions, and guidelines for pathologic diagnosis and clinical correlation. *Hum pathol* 2004 ; **35** (12): 1515-1523.
 - 6) McConnochie K, et al. Interstitial fibrosis in coal workers : experience in Wales and Virginia. *Ann Occup Hyg.* 1968 ; **32** : 553-560.
 - 7) 中野郁夫、宇佐美郁治、岸本卓巳ほか. 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. *日職災医誌*. 2013 ; **61** (4): 236-242.
 - 8) Middleton DC, Lewin MD, Kowalski PJ, et al. The BeLPT : algorithms and implications. *Am J Ind Med.* 2006 ; **49** (1): 36-44.
 - 9) 中野真規子, 鎌田浩史, 斎藤史武他. 診断後4年経過したインジウム肺の1例. *日呼吸誌*. 2012 ; **1** (5): 381-387.
 - 10) Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis. *New Engl J Med.* 2014 ; **370** (19): 1820-1828.
 - 11) 日本職業・環境アレルギー学会ガイドライン専門医委員会. 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.
 - 12) 中村 晋. 職業性喘息－研究の歴史4. 喘息. 2004 ; **13** (1): 115-120.
 - 13) 七条小次郎、田中 茂、小谷愛子ほか. こんにゃく喘息に関する研究(第1報). *北関東医学*. 1951 ; **1** : 29-39.
 - 14) 中澤精二. 気管支喘息に関する研究. 第1編 まぶしによる気管支喘息の研究. *北関東医学*. 1960 ; **10** : 497-512.
 - 15) Kobayashi S, Nakazawa T, Yoshida S. [Antigenic substances of bronchial asthma related to sericulture. 2. Cross antigenicity between silkworms and ordinary moths]. *Arerugi*. 1971 ; **20** : 694-699.
 - 16) 城 智彦. ホヤ喘息. *広島県立病院年報*. 1968 ; **1** (1): 1-11.
 - 17) 城 智彦、勝谷 隆、猪子嘉生、ほか. 広島県下のかきのむき身業者にみられる喘息様疾患(かきの打ち子喘息)に関する研究、第1報. *広島県立病院年報*. 1964 ; **13** : 88-89.
 - 18) 土橋邦生. 職業性アレルギー疾患ガイドライン2013－職業性喘息について－. *アレルギー* . 2014 ; **63** (5): 675-681.
 - 19) Map CE, Boschetto P, Maestrell P, et al. Occupational Asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 ; **172** (3): 280-305.
 - 20) 大塚義紀. 過敏性肺臓炎－農夫肺を中心に－. 別冊医学のあゆみ 呼吸器疾患－state of arts ver.5. 東京 : 医歯薬出版株式会社 : 2007 : 283-285.