

A guide for the primary care physician in evaluating diisocyanate exposed workers for occupational asthma

D I Bernstein

Division of Allergy-Immunology
College of Medicine
University of Cincinnati Cincinnati,
Ohio, USA

Issued: February 2017

Number of pages: 15 + 9

Copyright International Isocyanate Institute Inc. 2017

III Report

International Isocyanate Institute Inc.

III Scientific Office

Disclaimer

This report is on research sponsored by the International Isocyanate Institute, Inc.

The information, analysis, methods and recommendations herein are presented in good faith, are believed to be accurate and reliable, but may well be incomplete and/or not applicable to all conditions or situations that may be encountered.

Although presented in good faith, no representation, guarantee or warranty is made as to the accuracy, reliability or completeness of this report, or that the application or use of any of the information, analysis, methods and recommendations herein will avoid, reduce or ameliorate hazards, accidents, losses, damages or injury of any kind to persons or property. Readers are therefore cautioned to satisfy themselves as to the applicability and suitability of said information, analysis, methods and recommendations for the purposes intended prior to use.

イソシアネートに暴露された労働者に対する職業性喘息の 評価を行うための一般臨床医家（かかりつけ医）向け指針

David I. Bernstein M.D.
Professor of Medicine and Environmental Health
Division of Immunology and Allergy
Department of Internal Medicine
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati Ohio, USA

和訳監修
土肥 誠太郎 医学博士
産業医科大学 産業衛生教授
東京工科大学 客員教授

緒言

職業性喘息（OA）は、特定の職業環境に起因する原因または状態による種々な気道閉塞を特徴とする疾患である。職業曝露が成人発症喘息の全新規症例の16%を占める可能性もある（Bernsteinら、2013年；Tarlo、2014年）。反応性化合物として非常に重要なグループであるジイソシアネート（表2参照）は、多くの業界においてさまざまな用途に広く使用されているうえ、既知の呼吸器感作性物質であり、これらの化学物質への曝露が職業性喘息の一般的な原因となっている（Meyerら、1999年）。使用量の増加にもかかわらず、ジイソシアネート関連職業性喘息（DA）の総症例数の全般的な減少が過去10年にわたって報告されている。医学的監視、換気増加によって曝露を最小限に抑えるプロダクトステewardシップの取組み、個人用保護具の使用など、いくつかの説明がなされている（Buyantsevaら、2011年）。本指針は、ジイソシアネートに関連する職業性喘息の正確な診断および実際の症例の記録を支援することができる。

DAの臨床的特徴については多くのことがわかっている。喘息症状は数週間～数年の種々な曝露期間後に発症する。症状発症後早期に診断された労働者では、ジイソシアネートへの更なる曝露が制限されれば、臨床的に喘息が改善または治癒さえする可能性が高い（Bernsteinら、1993年；TarloとLiss、2002年）。診断および適切な介入（すなわち、ジイソシアネート曝露の停止）が遅れれば、離職後何年も慢性喘息が持続する可能性がある。したがって、DAによる機能的障害および身体的障害を予防するための鍵は、新規症例の早期発見である。

この目標の達成を目指して、かかりつけ医によるDA診断を支援するために以下の指針が策定されている。本プロトコールはジイソシアネートへの一定以上の曝露中の肺機能の経時的測定に依存しているため、このアプローチは評価中も仕事を続けることが可能な労働者にのみ適用される（Tarloら、2008年）。既に職場を変更された労働者には使用すべきでない。可能であれば、信頼性の高い分析方法で労働者の評価と同時に個人ジイソシアネート曝露量の測定を行うべきである。これによって、記録されたジイソシアネート曝露がある日々と作業関連症状および肺機能変化とを比較できる可能性がある。

目次

緒言.....	2
目的.....	4
背景.....	4
作業関連下部呼吸器症状の原因	4
作業関連喘息の定義	5
本指針の目的.....	8
診断アルゴリズム.....	9
手順1：作業関連喘息の病歴および職業歴を入手する	9
手順2：肺機能検査 - 喘息の存在を確認する	10
手順3：肺機能の連続モニタリングによる職場モニタリング：（Tarloら、2008年） ..	10
手順4：メサコリン試験（メサコリン気道過敏性試験）（Pralongら、2016年）	12
手順5：診断および介入	14
付属文書I：医学的調査用紙	16
付属文書II	19
付属文書III.....	20
参照資料.....	23

目的

本指針の主な目標は、就業中に下部呼吸器症状を報告しているジイソシアネート系化学物質曝露労働者の評価を求められる医師のための臨床指針を提供することである。このような状況下では、ジイソシアネートに対する呼吸器感作に起因する職業性喘息（OA）（ジイソシアネート関連喘息またはDA）は、作業関連下部呼吸器症状のいくつかの潜在的な原因の1つと考えられる。単に咳嗽、呼吸困難、胸苦しさおよび／または喘鳴といった作業関連下部呼吸器症状の病歴だけでは、OAの診断を確定するための特徴が不十分である（Tarloら、2008年）。理想的には、就業時のジイソシアネート曝露に関連する肺機能低下および離職による改善を実証することによってDAの診断を客観的に確認すべきである。したがって、本文書の主目的は、利用しやすい臨床ツールを用いることでDAの診断が見込まれる労働者を特定する際の医師の参考となることである。このプロセスへの非専門家の関与によって、潜在的に重篤な喘息状態であるDAの早期発見が可能になる。DAがその経過の早期に認識された場合は、ジイソシアネート曝露の迅速な停止が将来的な作業関連喘息症状の軽減および予防に効果的である。

DAが疑われる労働者の評価に関する本指針は、職業性肺疾患の評価に熟達した専門医を受診することが可能でない状況に対して策定されている。この段階的アルゴリズムにおいて詳述される手順を遵守すれば、正確な診断の可能性が大いに高まる。本プロトコールを厳格に遵守できるかは、職場および自宅の双方で肺機能検査を実施するために利用可能な機器等の資源に左右される可能性がある。本プロトコールからの逸脱は、誤った診断につながるおそれがある。

以下の指針で、職場での肺機能のモニタリングによるDAの確定または除外がうまくできなければ、場合によって、管理下におけるジイソシアネートによる特異的吸入誘発（SIC）試験（可能な場合）を検討する。多くの国で入手できないが、SICプロトコールはきちんと示されており、熟達した専門医の監督の下、専門の診療施設において日常かつ安全に実施されている（Tarlo、2015年）。簡潔に言えば、化学レベルを制御および測定することが可能な試験槽（chamber）に吸入用のジイソシアネート混合空気を生成する。インフォームド・コンセントの取得後、労働者を吸入により刺激作用を起こす以下の用量のジイソシアネートに一時的に曝露し、FEV_{1.0}（1秒間努力呼気肺活量：1秒量）を最長24時間にわたって監視する。ベースラインとなる別の日に行われたプラセボによる誘発試験の結果からFEV_{1.0}が20%以上減少した場合DAの診断が確定する。

背景

下部呼吸器症状の原因

喘息に加えて、作業関連でも非作業関連でも下部呼吸器症状には考慮を要するいくつかの原因があることを理解することで、DAの正確な診断が一段と進めやすくなる。DAが疑われる労働者を評価する際は、喘息に起因しない可能性がある作業関連の下部呼吸器

症状のさまざまな他の潜在的原因も検討に加えておかなければならない。以下の場合、咳嗽および下部呼吸器症状は職場での非特異的刺激性物によって一般的に誘発される：喫煙者、慢性閉塞性肺疾患（COPD）患者、ならびに季節的な花粉または室内の吸入空気アレルギー（例：動物性タンパク質、イエダニ）に対する既存のアレルギーがある労働者。例えば、季節性アレルギー性鼻炎をもつ労働者は花粉飛散がピークの間、気道が「神経過敏」または過敏性になることが多く、その間、非特異的な職場の刺激性物または物理的要因（例：冷気、一般粉塵、煙など）によって誘発される下部呼吸器症状（咳嗽または喘鳴）を発症する可能性が高くなる。アレルギー性または非アレルギー性鼻炎のような上部呼吸器疾患によって引き起こされる慢性的な後鼻漏は慢性咳嗽の最も多い原因である。最後に、慢性的な原因不明の下部呼吸器症状を認める患者には、基礎心肺疾患（例：心不全、肺腫瘍）を除外するための医学的評価および胸部撮像検査も行うべきである。

作業関連喘息の定義

本指針を使用する際は、さまざまな作業関連喘息の病態について以下の定義に精通していることが有用である（Bernsteinら、2006年）。

作業関連喘息（Work-Related Asthma:WRA）は、作業曝露の間または後に増大し、通常は作業から離れると改善することが明らかになっている喘息症状を表すための通常用いられる非特異的用語である。作業関連喘息には以下が含まれる：1）既存の喘息状態が仕事に悪化するもので、**作業増悪喘息**（Work-aggravated Asthma：WAA）と呼ばれる。2）呼吸器感作性化学物質（ジイソシアネートや他の化学物質）または刺激誘発職業性喘息（反応性気道機能不全症候群（Reactive Airways Dysfunction Syndrome：RADS）になり得る高レベルの呼吸器刺激性物のような作業環境特有の環境曝露によって生じる新規発症の**職業性喘息**。RADAの診断基準には、1）呼吸器刺激性物への急性高レベル曝露、2）刺激性物曝露後24時間の下部呼吸器症状の発症、ならびに3）気道の過剰な反応性を実証するメサコリン試験陽性（Brooksら、1985年）などがある。この分類表を図1に示す。

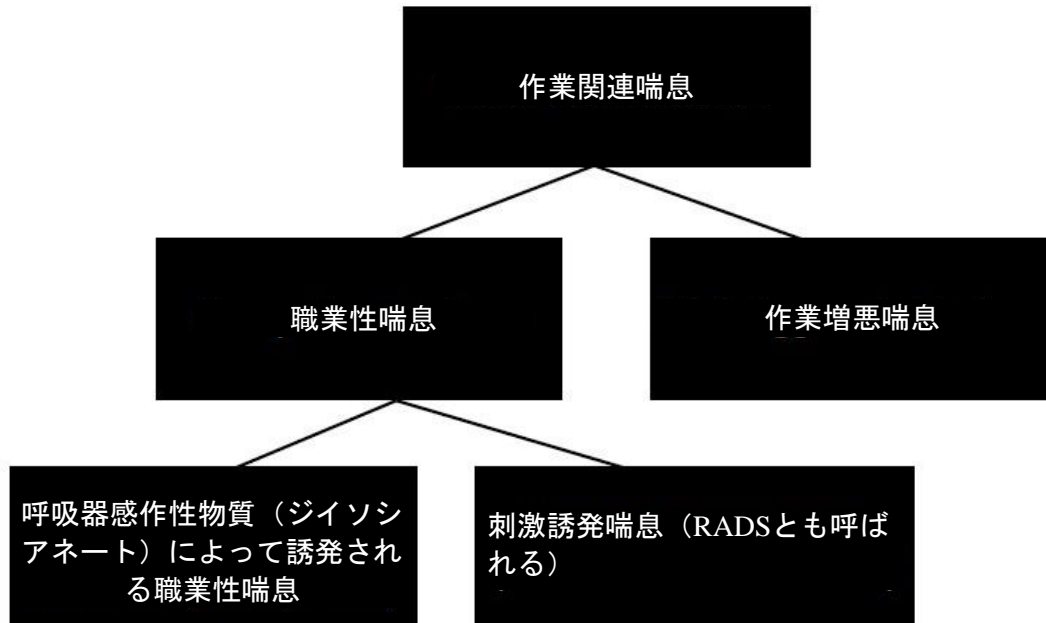


図1. 作業関連喘息の分類表

作業増悪喘息 (WAA) は、非特異的刺激物（間接喫煙、化学的刺激物など）または物理的刺激（例：運動または冷気）のような職場の誘因による既存の喘息の悪化である。WAAは、作業中の喘息症状の頻度または重症度の増大あるいは喘息症状のコントロール低下を呈し、多くの場合に発作時用の気管支拡張薬（例：吸入アルブテロール）の使用増加を要する可能性がある（Tarloら、2008年）。一般的な臨床例は、季節性の屋外花粉曝露によって引き起こされる長年のアレルギー性喘息患者において喘息症状が労作または職場刺激物への曝露によって職場で偶然に引き起こされる事例である。WAAは職場での誘因を避けたり喘息薬を調整したりすることで予防できることが多く、異動または転職が不要なこともある。

職業性喘息は、職場に特有の何らかの曝露によって引き起こされる喘息と定義することができる（Bernsteinら、2006年）。この広義の定義には以下が含まれる：1) 就業中に喘息を発症する前に先行する数カ月または数年の無症候性曝露期間（すなわち、潜伏期間）を特徴とする、曝露職場のアレルゲン（例：天然ゴムラテックス）または化学物質（メチレンジフェニルジイソシアネートMethylene diphenyl diisocyanate :MDI）に対する**呼吸器感作**によるOA、2) 高レベルの呼吸器刺激物への単回または複数回の吸入曝露によってOAが生じる**刺激誘発喘息**（反応性気道機能不全症候群（Reactive Airways Dysfunction Syndrome : RADS）とも呼ばれる）。いずれの分類のOAも、ほとんどの場合に事前の喘息既往がない労働者において認められる。したがって、評価する医師はOAと、上述のとおり既存の喘息病態があり、その喘息症状が就業時に誘発される労働者において主に認められるWAAとを鑑別することが極めて重要である。

ジイソシアネートは、1) ジイソシアネート誘発職業性喘息（DA）、2) 突発性の反応性刺激誘発喘息（RADS）、3) 喘息を伴わない刺激性咳嗽症状、および4) WAAを含むさまざまな作業関連呼吸器症候群と関連する可能性があることから、作業関連の呼吸器症状を認めるジイソシアネート曝露労働者の評価は特に困難である。さまざまな形態のジイソシアネートWRAの際立った特徴を表1に示す。

表1. ジイソシアネート作業関連喘息（WRA）の種類

用語	定義	ジイソシアネート曝露シナリオ	臨床徴候
ジイソシアネート誘発職業性喘息（DA）	刺激限界以下のレベルのジイソシアネートへの曝露によって誘発される喘息、発症の前に無症候性曝露期間（数か月～数年）がある。	呼吸器感作の誘発には、多くの場合、OEL*を上回る反復短期曝露を要するが、高レベルのジイソシアネートへの単回曝露後に誘発される可能性もある。皮膚曝露がジイソシアネートに対する感作性発現の一因となることもある。	免疫の機序が見込まれる、必ずしもIgE関連でない、反復曝露後に発症
刺激誘発職業性喘息またはRADS	突然発症する喘息	高レベルのジイソシアネートへの単回曝露（多くの場合、偶発的）	即時に発症（本文のRADSの定義を参照）。
刺激誘発下部呼吸器（非喘息）症状	非喘息症状、特に、作業時に遭遇する刺激物によって誘発される咳嗽	作業時のジイソシアネートなどの化学物質は刺激物であり、咳嗽症状を誘発する可能性がある。	喫煙者によくみられる咳嗽症状は、作業時に誘発される。メタコリン検査陰性および肺機能の可逆性がないことによって喘息は除外される。
作業増悪喘息（WAA）	既に診断されている喘息または気管支過敏症の悪化	「非大量型：Non-massive」曝露（例：一般に感受性集団に刺激を与えると考えられる低温、運動、非感作性の粉塵、化学物質の蒸気、またはスプレー）	粉塵、匂い、蒸気、煙、冷気、運動などの作業時のさまざまな非特異的誘因による一過性の喘息症状の顕在化

* 職業曝露限界

本指針の目的

職業性喘息は、成人発症喘息の全新規症例の2～15%を占める可能性がある（Bernsteinら、2006年）。反応性化合物として非常に重要なグループであるジイソシアネート（表2参照）は、多くの業界においてさまざまな用途に広く使用されており、職業性喘息の比較的一般的原因である（Klees and Ott, 1999）。本指針の目的および意図は、ジイソシアネート系化合物への曝露に起因する職業性喘息が疑われる労働者の初期評価を行うことが求められるかかりつけ医に方向性を示すことである。この作業関連喘息評価のための段階的アプローチは、肺機能モニタリング評価（下記）を実施できる十分な期間仕事を続けることが可能で症状を有する労働者にのみ適用することができる。本指針は、離職した労働者およびジイソシアネートに一定以上の曝露されていない労働者には適用されないので、彼らには職業性肺疾患の評価に熟達した専門医の診察を要する。可能な場合は、専門医療機関でのこのような評価に作業時に遭遇するジイソシアネート系化学物質に対する特異的吸入試験を含めてもよい。本診断指針は、このような診察を受けられない状況のために策定されている。

表2. ジイソシアネート系化学物質および業界での一般的用途

化学物質	業界または用途
トルエンジイソシアネート（TDI）	軟質フォーム、コーティング剤、エラストマー
ジフェニルメタンジイソシアネート（MDI）	軟質および硬質フォーム、鋳造工場における結合剤および林産物複合材料、接着剤、エラストマー
ヘキサメチレンジイソシアネート（HDI）	スプレー式塗料のための硬化剤、コーティング剤
ナフチレンジイソシアネート（NDI）	ゴム製造、エラストマー
プレポリマー （ポリオールと部分的に反応したジイソシアネート）	エラストマー、一成分コーティング剤

本指針は、OA（職場に起因）を有する労働者と非職業性喘息（おそらく作業で増悪した、すなわち、WAA）を有する労働者を特定する一助になると考えられる。基本的に、本指針では職場モニタリング検査について説明する。以下に詳述する手順を遵守することで、正確な診断の可能性が高まる。本プロトコルを厳格に遵守できるかは、作業現場において肺機能検査の指導（ピークフロー手技の正しい実施に関する指示など）に活用できる医学的専門スタッフに左右される可能性がある。しかし、本プロトコルの重要な評価手順を省略すると、誤った結論に至るおそれがあることに十分に注意すべきである。

この職場モニタリング法の限界は、作業関連喘息の実証には非常に有用となり得るが、ジイソシアネートによる因果関係を作業環境で遭遇する他の物質と比較して明確に証明できるわけではない点である。インダストリアル・ハイジニストによる専門的評価が該当する原因曝露を特定する一助となり、職業性喘息と作業増悪喘息との鑑別を支援することができる（de Olimら、2015年）。

ジイソシアネート - ヒト血清アルブミン（HSA）**接合**抗原に対する特異的IgE抗体は、ジイソシアネート関連OAを有する労働者を特定するための診断またはスクリーニングツールとして十分な感度でないことから、本指針は免疫検査を推奨しない。特異的IgEが認められたのは、臨床的に確定したジイソシアネート関連OA症例の半数未満である（Teeら、1998年）。特異的IgGの役割も明らかでない。いくつかの試験において、ジイソシアネート - ヒト血清アルブミン（HSA）**接合体**に対する特異的IgGの反応も一般的に曝露とは関連するが疾患とは関連しないことがわかっている（Lushniakら、1998年）。結論として、免疫検査はジイソシアネート喘息の診断のための生理学的方法の代わりとならない（Tarloら、2008年）。結果として、免疫検査はジイソシアネート関連喘息の可能性のある労働者の通常の調査としては推奨しない。

診断アルゴリズム

ジイソシアネート関連喘息の評価および確定に関する本指針は、**図2および3**における段階的診断アルゴリズムとして示す。図中の手順を説明する注釈を以下に詳細に記載する。

手順1：作業関連喘息の病歴および職業歴を入手する

職業性喘息と一致する経過のみでは職業性喘息の診断を確定および確証するために十分でないが、絶対に不可欠な最初の手順である。職業性呼吸器疾患質問票を**付属文書1**に提示するが、医師はこれを用いて作業関連喘息症状に関する必要な情報を収集することができる。ジイソシアネートが使用されている施設で雇用されており、交代制勤務の間または後に咳嗽、息切れ、喘鳴または胸苦しさを報告する労働者は、以下の手順に概説するとおり更なる検査を受けるべきである。

職業歴を入手する医師は、刺激限界以下のレベルの環境ジイソシアネート曝露によって誘発され得る感作後の作業関連喘息反応の以下のさまざまなパターンを認識している必要がある：1) 職場に到着後1~2時間以内に始まり、3~4時間続くまたは交代制勤務の間中持続することもある早期発症の喘息症状、2) 交代制勤務の開始から4~12時間後に始まる遅発性喘息症状（注記：時には離職後に呼吸器症状の始まりに気付くことがある。athenagary.jolly@gmail.com）。これらの喘息反応パターンはジイソシアネートをコントロールして行われた吸入誘発により明らかになっている（Perrinら、1991年）。かび、花粉、イエダニのような一般的な屋外および屋内の空中アレルゲンと同

様に、職業性感作物質への呼吸器曝露は早発型、遅発型および二重（即時型および遅発型）反応を引き起こす可能性がある。低分子量の化学的職業性感作物質は、即時型喘息反応なしに単独の遅発型反応を引き起こす能力があり、他と異なる。症候性ジイソシアネート曝露労働者において作業時の曝露と呼吸器症状改善との経過を初期に評価する際は、この点を考慮する必要がある（Perrinら、1991年）。

この知識を用いて、診察医は職業性喘息を有する労働者の中には、勤務時に下部呼吸器症状が始まると報告する者もいれば、数時間勤務するまでまたは交代制勤務の終了後でさえ症状が現れない者もいることを認識する必要がある。例外的であるが、単回ジイソシアネート曝露後に遅発性喘息に関連する喘息症状が作業から離れた日または週も持続する可能性がある。しかし、職業性喘息を有するほとんどの労働者が週末にまたは休暇で症状改善を報告する。

手順2：肺活量測定検査 - 喘息の存在を確認する

症状のある労働者に作業関連喘息についての評価を行う前に、まず当該労働者が可逆性の可変性気道閉塞と定義される喘息を有することを最初に証明することが不可欠である。理想としては、労働者に喘息症状が現れている期間に、定量吸入装置またはネブライザーによる2～4回の短時間作動型 β_2 作動薬（SABA、例：アルブテロール）吸入の前後に、簡単な肺活機能検査（spirometry test）を行うべきである。肺活量機能検査の前は短時間作用型吸入気管支拡張薬を4時間以上、長時間作用型 β_2 作動性気管支拡張薬（LABA）を12時間以上控えるよう患者に指示することが重要である。気管支拡張薬による治療後に治療前のベースラインFEV_{1.0}から少なくとも12%のFEV_{1.0}増加は可逆性の気道閉塞を確証し、喘息の診断を確定する。1日の試験日で可逆性の気道閉塞を実証できないからといって喘息が除外されるわけではない。FEV_{1.0}の可逆性の検査は患者が明らかな症状がある別の日に再度行ってもよい。FEV_{1.0}の実証可能な可逆性の有無にかかわらず、下部呼吸器症状を報告するすべての労働者が作業時および作業から離れた時の双方の肺機能の連続モニタリングとメタコリン吸入検査（手順4）のために手順3に進まなければならない。

手順3：肺機能の連続モニタリングによる職場モニタリング： （Tarloら、2008年）

慎重に管理されている場合、勤務中の肺機能（すなわち、FEV_{1.0}および／または最大呼気流量 [PEFR]）の連続モニタリングは職場モニタリング検査とみなされる。急性気管支収縮を誘発する能力がある物質に労働者を曝露することに潜在的リスクがあるため、ベースライン（非発作時の）肺機能に問題がなく、職場モニタリング検査の開始前少なくとも1週間にわたって喘息が臨床的に安定していなければならない。作業時のPEFRの連続モニタリングはベースラインFEV_{1.0}が予測の70%以上である労働者においてのみ行う。以前に重度の作業関連気管支攣縮エピソードを報告しているおよび／またはFEV_{1.0}が予測の70%未満の労働者は、職業性喘息の評価に熟達した医療コンサルタント（専門医）に紹介すべきである。医学的に不安定な併存疾患（例：うっ血性心不全）のある労働者には職場モニタリング検査を実施しはならない。

FEV_{1.0}の業務時間内の減少を測定することは、作業関連気道閉塞を確定するための連続PEFRの代替法である。しかし、数日間の作業シフトの前後に実施される肺機能検査（FEV_{1.0}等）は、2～4時間ごとにまたは1日最低4回実施されるPEFRの連続測定より感度が低い（Anees、2003年；Aneesら、2004年；Nicholsonら、2005年）。作業した週（すなわち、2～3回／週）にシフト内またはシフト間で10%以上のFEV_{1.0}の減少が測定され、作業から離れた週にはこれが測定されないことは、作業関連気道閉塞の存在を意味する。シフト内またはシフト間のFEV_{1.0}変化が明らかにならなかったからといって、職業性喘息が除外されるわけではなく、更に頻回な連続PEFR測定を行う必要性が否定されるわけでもない。

品質の高いPEFRデータを入手するため、労働者に携帯型ピーク流量測定装置の使用について適切な訓練を行い、最大強制努力呼気を行うようにする必要性を強調しなければならない。測定ごとに3回の努力呼気が必要で、それぞれが近似していなければならない。3回の努力呼気をすべて記録する必要がある。労働者への説明およびPEFR日誌を付属文書IIおよび付属文書IIIに提示する。

PEFR測定は、症候性労働者が作業時に1～2週間にわたって（ジイソシアネートが使用されている作業区域内で）および曝露を完全になくした状態で1～2週間実施することが必要である。起きている間2～4時間ごとおよび目が覚めていればピーク流量を日誌に記録する。1日に少なくとも4回の測定値が必要である（Aneesら、2004年）。ピーク流量の測定値が収集できたら、各測定値（L/分）において最も高い値をY軸に、時間をX軸にしてグラフを作成することができる（図4参照）。

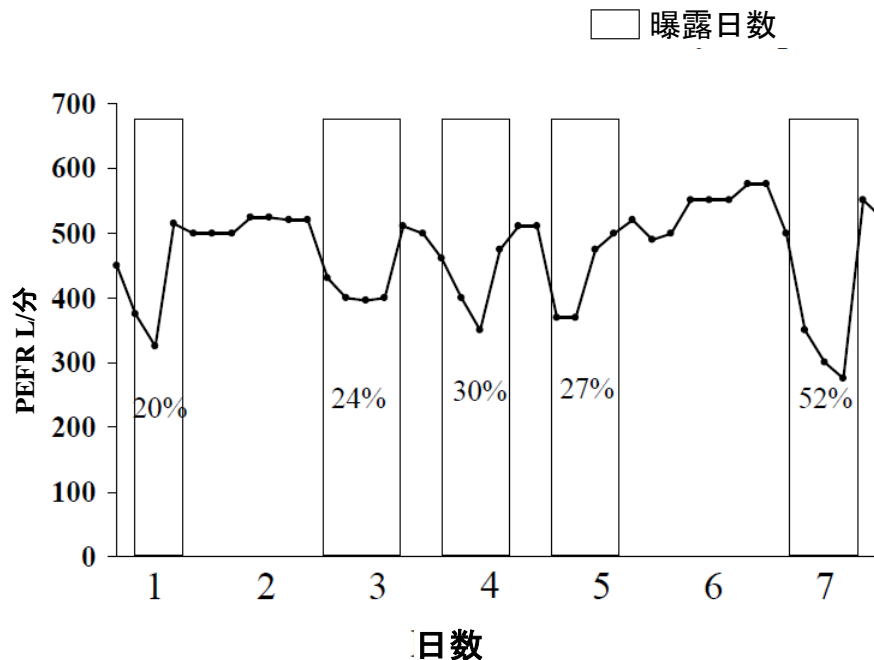


図2 日数中の時間帯ピーク呼気流量（L/分）として示した職業性喘息のある労働者から得られたPEFR記録のプロット（Nicholsonら、2005年）

吸入コルチコステロイドを含む維持用非気管支拡張薬喘息治療薬は、PEFRモニタリング中に中止するべきではない。医師が安全と判断する場合、労働者はこの検査期間中、長時間作用型 β 作動薬（例：フォルモテロール）または長時間作用型ムスカリン性受容体拮抗薬（例：チオトロピウム）を控えるべきであり、これらは肺機能の変化を潜在的に抑制する可能性がある。短時間作用型 β_2 作動薬（例：アルブテロール）の気管支拡張薬は、急性喘息症状に対する「必要に応じ」救急治療に使用すべきである。肺機能の低下を引き起こす可能性がある急性喘息増悪またはウイルス感染の間に得られた肺機能記録は、PEFRデータの解析に含めるべきではない。

理想としては、労働者の病歴を知らせていない2名の熟達した医師が、作業中の週および職場から離れた週に得られたPEFRグラフを目視検査によって解釈すべきである。図4に示すように、作業から離れた日（または週）に得られた測定値と比較して20%以上のPEFRの一貫した日変動性（最大-最小/最大PEFR値 \times 100）が職業性喘息の特徴である（Tarloら、2008年）。イソシアネート曝露がありながら作業日に20%以上のPEFRの日変動性増大が認められなければ、職業性喘息の確率は低くなる。作業中の週と作業から離れた数の双方におけるPEFRの顕著な減少は非職業性喘息または作業増悪喘息に起因する可能性が高い。まれに、持続性OAの患者では作業から離れても改善が認められないことがある。

手順4：メタコリン検査（Pralongら、2016年）

メタコリン吸入誘発検査は、「過活動性気道」または非特異的気管支過敏性（NSBH）を明確にする。メタコリン（Provocholine™）検査は多くの医師の診察室および肺機能検査施設において日常的に行われている。メタコリン検査陽性によって明確になる非特異的気管支過敏性亢進は、気道炎症を伴う持続性喘息の普遍的特徴であるが、慢性気管支炎、うっ血性心不全のようなさまざまな非喘息病態ならびにアトピー患者および慢性喫煙者においても検出される可能性がある。

メタコリン検査は、患者に噴霧化生理食塩水を吸引させた後、生理食塩水後のFEV_{1.0}から20%の減少が認められるまでか、またはFEV_{1.0}の低下が認められないまますべての誘発量が吸入されるまで5～10分ごとに増量用のメタコリン（濃度範囲：0.125～25 mg/mL）を吸引させて行う。陽性反応は、メタコリンの16 mg/mL以下の誘発濃度を吸入後のFEV_{1.0} 20%減少（PC₂₀）と定義される（Cockcroft、2003年）。

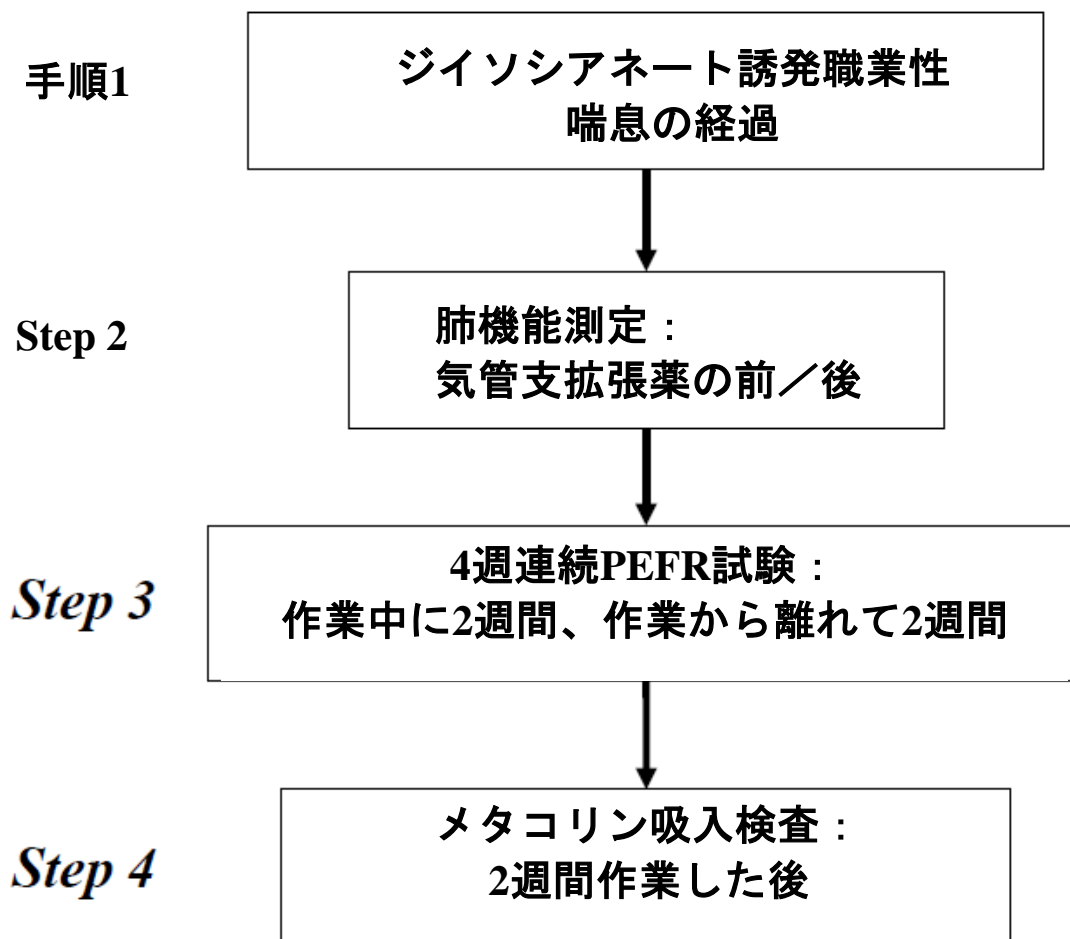
本指針を使用するすべての医師がメタコリン検査を利用できるわけではないと考えられる。決定的でないPEFR記録を検証する必要がある場合を除き、手順3において可逆性の気道閉塞が既に検出されている労働者では本検査は不要である。

職業性喘息を確定または除外するためには、下記のとおりメタコリン検査を実施することが極めて重要である。

- 1) 作業から離れた後2～3時間以内に気道反応性が正常化する可能性があるため、

- 作業時間中または職場から離れた後1時間以内（Durhamら、1987年）、
- 2) 少なくとも2週間にわたる労働者の通常の職場でのジイソシアネート曝露の後、ならびに可能であれば、
 - 3) 作業週の最終日に実施。

生理食塩水のベースライン誘発からFEV_{1.0}の20%減少を示す誘発濃度（PC₂₀）が16 mg/mL以下の塩化メタコリンであれば、メタコリン検査は陽性である。検査陽性は、PEFR試験の異常を検証することになる。また、職場から離れた後の週におけるPEFRの正常化に関連するメタコリンPC₂₀の正常化はOAの診断を更に裏付ける（Tarloら、2008年）。一方、メタコリン検査が正常（PC₂₀>16 mg/mL）であれば、職業性喘息は除外される可能性が高いと考えられ、PEFR試験正常が検証されるか、または労働者が収集したPEFR測定値の異常を無効とする。（Pralongら、2016年）。メタコリン検査が正常で、PEFRの結果が異常であれば、技術の不良またはPEFRデータの改ざんを疑わなければならない。PEFRの結果が一致しないまたは決定的でない場合は、OA評価の専門知識を有する専門医への紹介を推奨する。



手順5 (図3) に進む

図3. 曝露に関連する職業性の診断アルゴリズム

手順5：診断および介入

図2に示したとおり、手順1、2および3から症候性労働者において5つの検査結果の組合せが生じる可能性がある。メタコリンおよびPEFR検査の結果から診断のために示唆される介入を図3に示すとともに、以下に記載する。

- a. **PEFR試験が正常で作業中のメタコリン検査が陰性である。**このような労働者には臨床的喘息はなく、作業を継続することができるが、ジイソシアネート曝露下で作業を継続し、呼吸器症状が現れる限り、6カ月ごとに再評価することが必要である。
- b. **PEFR試験が正常でメタコリン検査が陽性である。**この労働者では気道反応性が亢進しており、作業関連の喘息はない可能性が高いが、非職業性喘息を有するおそれがある。このような労働者に作業への復帰を許可する場合は、作業関連喘息がないことを確認するために、ジイソシアネートを使用しているいくつかの交代制勤務の前、間および後に月1回で、訓練された人物による肺活量測定を実施することが必要である。シフト内でのFEV_{1.0} 減少（15%以上）がなければ、作業関連喘息が除外される可能性が高い。
- c. **PEFR試験が異常でメタコリン検査が陰性である。**当該労働者が喘息を有する可能性は低い。既述のとおり、PEFR手技実施時の技術不良またはPEFRデータの報告不良がこれらの異常な結果の主な原因である可能性がある。このような労働者は注意して作業に戻ることができる。ただし、臨床的に必要な限り、月1回の慎重な経過観察と、2～4時間ごとのシフト間およびシフト内でのFEV_{1.0} 測定（手順5b参照）および喘息症状および喘息薬の評価を行うことが必要である。
- d. **PEFR試験が異常で作業中に減少し、作業から離れると改善し、メタコリン検査が陽性である。**これらの結果は、労働者が職業性喘息を有することを示唆している。このような労働者は、すべてのジイソシアネートへの将来的な曝露を完全に制限する必要がある。ジイソシアネート曝露の停止後、長期の治療要件および喘息の全般的改善を検討するためにFEV_{1.0}および喘息症状の定期的評価が推奨される。
- e. **PEFRが異常で作業時および作業から離れた時のいずれも変化し、メタコリン検査が陽性である。**この状態は特有の臨床的課題を示している。継続的な喘息があるこのような労働者は、非職業性喘息（作業によって増悪する可能性がある、すなわちWAA）または慢性職業性喘息のいずれかを有する可能性がある。まれな場合に、ジイソシアネート曝露の停止後数カ月にわたって職業性喘息および肺機能の改善が明らかにならないことがあるため、これらの労働者には6カ月間ジイソシアネート曝露を完全に制限することが推奨される。臨床症状、喘息薬の要件およびFEV_{1.0}についての月1回の評価が推奨される。肺機能および症状が徐々に改善すれば、職業性喘息が確認され、このような労働者はジイソシアネート曝露の可能性のある職場に再導入してはならない。長期にわたって作業曝露がない後に改善が認められなければ、非職業性喘息との一致度が高くなると考えられる。

ただし、このような労働者は更なる評価および管理のために職業性肺疾患に精通した医師に照会すべきである。

Step 5

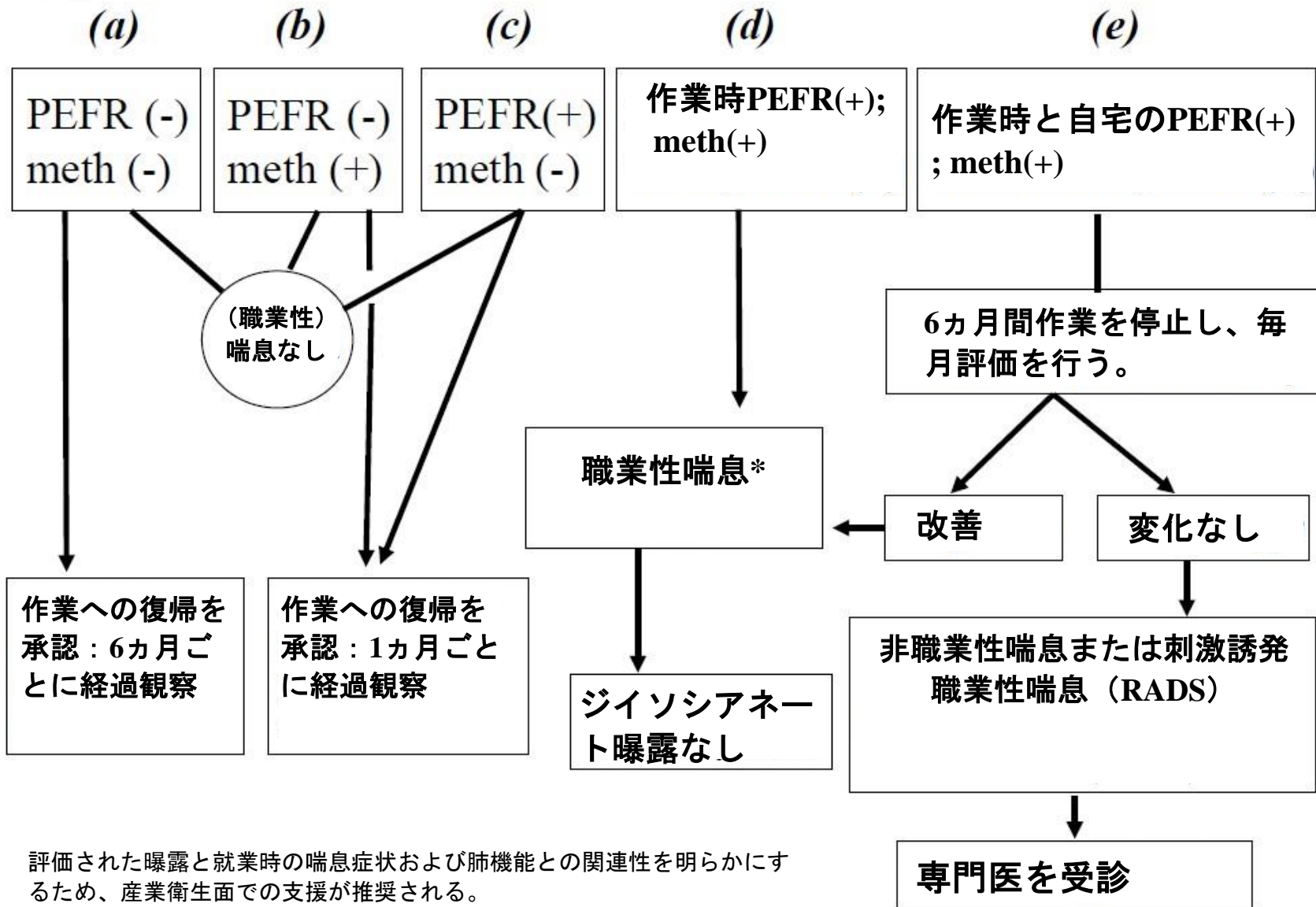


図4. ジイソシアネート関連喘息の評価後の診断確定および介入

付属文書 I : 医学的調査用紙

(印刷してください)

今日の日付 :						
組合員の識別						
姓 :		名 :		ミドルネーム :		結婚歴 (いずれかに○)
						独身 / 結婚 / 離婚 / 別居 / 寡夫・寡婦
生年月日 :	身長 :	体重 :	年齢 :	性別 :	女性の場合、妊娠していますか。	
/ /				<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性	<input type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ	
自宅の通りの住所 :				自宅の電話番号 :		代替電話番号 :
				()		()
私書箱 :		都市 :			州 :	郵便番号 :
職業 :		雇用者 :			雇用者電話番号 :	
					()	

職歴 (現在の会社)			
健康上の理由から異動したことはありますか。		はい いいえ	
「はい」の場合、 詳細を記入 :			
現在の職務を始めたのはいつですか。		/ /	
現在の職務内容はどのようなものですか。			
通常のシフトはどのようなものですか。			
あなたが現在従事しているのはどのようなシフトですか。			
現在の作業区域は何ですか。			
作業区域にいる時間は何%ですか。			
典型的な作業週の間にあなたの作業区域で使用される可能性がある化学物質またはその他の物質を記載してください。			
物質	どのように曝露されますか。(皮膚、空気)	開始月/年	終了月/年

現在の雇用場所での過去の職務について記載してください。

(最近の職務から始めて、最初の職務で終わり、現在の職務は記載しないでください。)

部署	役職／内容	日付（開始／停止）	総年数

過去の雇用歴

他の雇用場所での過去の職務について記載してください。

部署	役職／内容	日付（開始／停止）	総年数

過去の職務において曝露された可能性がある化学物質またはその他の物質を記載してください。

物質	どのように曝露されましたか。（皮膚、空気）

問診

健康上の理由から異動したことはありますか。 はい いいえ

「はい」の場合、詳細を記入：

現在の職務において、以下を経験したことがありますか。

胸苦しさ	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
喘鳴	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
咳嗽	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
息切れ	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

「はい」の場合、以下の質問に答えてください。

これらの症状は、作業開始後すぐ（1時間未満）に始まりますか。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
これらの症状は作業開始後にのみ始まりますか。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
「はい」の場合、作業開始から何時間後ぐらいですか。		
これらの症状は、作業中どのぐらいの時間続きますか。		
これらの症状は仕事から帰宅後も続きますか（睡眠中の咳嗽を除く）。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
「はい」の場合、何時間続きますか？		
何日続きますか。		
一日の何時ぐらいに止まりますか。		
これらの症状は週末に良くなりますか。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
これらの症状は休暇中に良くなりますか。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
症状が始まるまで何カ月勤務していましたか。		
印象：作業関連の症状がありますか。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
症状は作業中の物質曝露に関連していますか。	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
「はい」の場合、どのプロセスまたは物質ですか。		

喫煙歴				
喫煙しますか。	現喫煙者	前喫煙者	非喫煙者	
「はい」の場合、1日に何箱吸いますか。				
何年喫煙していますか。				
電子タバコを使用しますか。	現使用者	前使用者	非使用者	
「はい」の場合、1日に何ミリリットル使用しますか。				
何年使用していますか。				
慢性気管支炎				
ほとんどの日、1年のうち3ヵ月以上咳嗽がありますか。		はい	いいえ	
「はい」の場合、この咳嗽は何年続いていますか。				
その他の呼吸器疾患				
医師から肺気腫または慢性気管支炎があると言われたことがありますか。		はい	いいえ	
医師から喘息の診断または治療を受けたことがありますか。		はい	いいえ	
アトピー歴				
毎年、春、夏または秋に眼のかゆみ、鼻水、鼻づまりがありますか。		はい	いいえ	
「はい」の場合、これらの症状はどの年に始まりましたか。				
ジイソシアネート曝露				
MDIまたはTDI流出（漏れ）に遭ったことはありますか。		はい	いいえ	
「はい」の場合、詳細を記入： （日付、事象数など）				
自宅での趣味				
自宅で車または他の金属表面にウレタンプレー塗装を行ったことがありますか。		はい	いいえ	
「はい」の場合、説明してください				
間隙、窓、ドアの密閉に発泡PUフォームを使用しましたか、または趣味材料として使用しましたか。		はい	いいえ	
「はい」の場合、説明してください				
自宅で非常に強力な接着剤またはポリウレタン系コーティング剤を個人的に使用したことがありますか。		はい	いいえ	
「はい」の場合、説明してください				

ださい			
これらの製品を自宅で使用している際に呼吸器症状が現れたことがありますか。	はい	いいえ	
「はい」の場合、説明してください			

医師使用欄（いずれかに○）：	
印象：	喘息なし
	非職業性喘息
	職業性喘息
	気管支炎
医師の署名：	日付：

付属文書II

ピーク流量測定に関する説明

ご自身のピーク流量を測定することであなたの肺機能の連続記録を行うために、**携帯型ピーク流量測定機**をお渡ししました。これは我々が作業時の曝露に関連する潜在的な呼吸問題を評価するうえで役立ちます。誤差を最小限に抑えるため、あなたが注意して以下の指示に従ってくださることが極めて重要です。

理想としては、作業中の2週間と疑いのある化学物質への作業曝露から離れた2週間を含む合計4週間にわたってピーク流量の測定を行います。通常の職務を行っている際に、日常の作業ルーチンに従って、必ずいつものとおりに化学物質を扱うようにしてください。次の段階のため、7～10日間にわたって作業中の疑いのある化学物質への曝露を完全になくしてください。この期間中は作業から離れて休暇を取ることを検討しても構いません。

この装置を洗浄する際は、添付のマニュアルに記載された指示に従ってください。喘息のモニタリング治療についてパンフレットに記載されている残りの指示は無視して構いませんから、代わりに以下のことを行ってください。

1. ピーク流量（最大呼気流量）検査は、まず、深く息を吸い込み、息を止めて、唇をマウスピースの周りに完全かつしっかりと密着させて行います。その後、素早くかつ強烈な息でできる限り一生懸命に息を吹き出します。各時点で**3回のピーク流量測定**を行い、**3回のピーク流量値すべてを記録用紙の測定した日の時刻に書き留めます**。1日目の最初のセルに測定値の例を記入してあります。最大呼気流量の最高値は、2番目に大きな呼気努力の20 L/min以内でなければなりません。
2. ピーク流量を作業中に測定したか作業から離れて測定したか、ならびに測定を行った時点で作業していた職務を記録用紙に明記します。ピーク流量記録ボックスの左隅にある「S」に○をつけて、呼吸器症状があるかどうかも明記します。また、その時に呼吸器症状のために服用している薬剤について「M」を記入します。
3. 目が覚めた時、職場に到着した時、正午および帰宅前、夕食時間の前、ならびに就寝前というように、1日を通じて2～4時間ごとに測定を行います。ピーク流量検査の期間中は、毎日ほぼ同じ時刻に検査を行うようにしてください。必要なだけコピーを取って、添付の用紙にこの情報を記録してください。
4. 追加記録のためのスペースがあります。呼吸器症状がある場合は、必ず症状およびその時何をしていたかも記録するようにしてください。

付属文書II

ピーク流量測定装置14日間日誌

氏名： _____ 作業シフト（例：午前7時～午後3時） _____ 配布日： _____

指示事項：

1. ピーク流量測定装置の高さを維持し、背面の空気穴を覆わないようにしてください。立ってください。できるだけ深く息を吸います。口でマウスピースをくわえ、マウスピースの周りに唇を密着させます。できるだけ素早く息を吐き出します。長く吐く必要はありません。短く、強い息で構いません。
2. 矢印をリセットします。この手順を3回行って、起きている間3～4時間ごとに3回の記録をすべてボックスに記録します（1日目の例を参照）。
3. 夕方のピーク流量および朝のピーク流量の測定は喘息薬を服用する前に行うことが必要です。過去2時間以内に喘息吸入器を使用した場合は、各測定値の下にMED（薬剤のこと）を記入して日誌にその旨を記録してください。
4. 各ボックスにあるS（症状のこと）に○をつけて、ピーク流量記録時の喘鳴、息切れ、胸苦しきの症状を記録してください。

Time (Circle AM or PM)	DAY 1	DAY 2	DAY 3	DAY 4	DAY 5	DAY 6	DAY 7	DAY 8	DAY 9	DAY 10	DAY 11	DAY 12	DAY 13	DAY 14
AM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
PM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
PM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
PM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
PM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
AM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
PM	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Work Day? Y or N														

付属文書III

ピーク流量測定装置14日間日誌の見本

氏名 : John Doe 作業シフト (例 : 午前7時~午後3時) 午前7時~午後時 配布日 : 2016年2月

Time (Circle AM or PM)	DAY 1 Mon	DAY 2 Tues	DAY 3 Wed	DAY 4 Thurs	DAY 5 Fri	DAY 6 Sat	DAY 7 Sun	DAY 8 Mon	DAY 9 Tues	DAY 10 Wed	DAY 11 Thurs	DAY 12 Fri	DAY 13 Sat	DAY 14 Sun
06:00 AM	540 550 530 Avg 540 S	600 580 550 Avg 577 S	530 530 480 Avg 513 S	420 500 410 MED Avg 443 S	450 450 490 Avg 463 S	600 600 600 Avg 600 S	570 560 600 Avg 577 S	420 450 500 Avg 45 S	420 440 450 Avg 437 S	520 540 540 Avg 533 S	550 520 550 Avg 540 S	500 50 490 Avg 500 S	620 510 620 Avg 617 S	640 600 650 Avg 630 S
12:00 PM	550 535 565 Avg 550 S	520 450 550 Avg 507 S	560 590 600 Avg 583 S	550 550 500 Avg 533 S	550 550 570 Avg 557 S	500 520 550 MED Avg 523 S	550 570 580 Avg 567 S	420 450 440 Avg 437 S	440 440 450 Avg 447 S	580 560 510 Avg 550 S	560 560 480 Avg 533 S	540 540 550 Avg 543 S	660 660 656 MED Avg 655 S	640 620 650 Avg. 637 S
20:00 PM	540 540 515 Avg 532 S	590 520 590 Avg 567 S	520 550 540 Avg 536 S	550 545 480 MED Avg 525 S	540 550 600 Avg 563 S	550 560 580 Avg 563 S	560 580 580 Avg 573 S	460 490 450 Avg 467 S	400 450 450 Avg 433 S	600 420 400 Avg 473 S	450 480 510 Avg 517 S	480 470 500 Avg 483 S	650 650 620 Avg 640 S	640 600 600 Avg 613 S
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
AM PM	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S	--- --- S
Work Day? Y or N	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No

Mon : 月曜日、Tue : 火曜日、Wed : 水曜日、Thurs : 木曜日、Fri : 金曜日、Sat : 土曜日、Sun : 日曜日、Ave : 3回の測定値の平均、

S : PEFR測定時に症状が認められたことを示す。MED : PEFR測定の前2時間以内に薬剤が投与された。

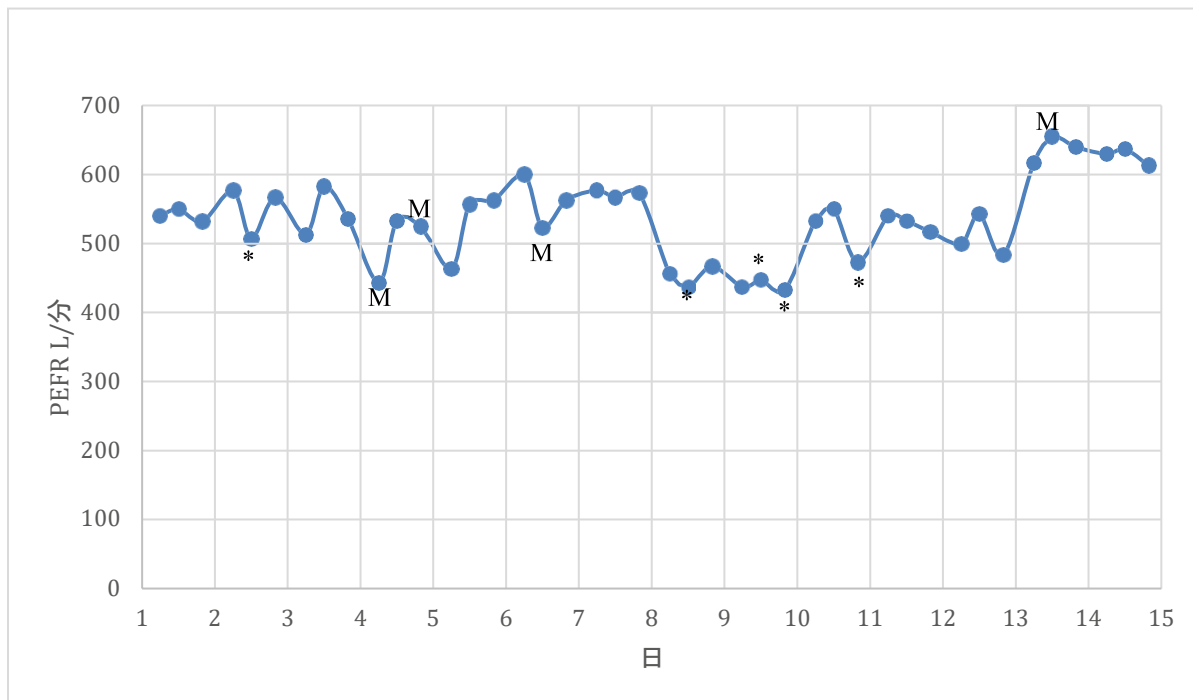


図5. 架空の労働者についての付属文書IIIにおけるPEFR記録のプロット。14日うちの時点対ピーク呼気流量 (L/分) として示されている。* : 症状が認められた時を示している。M : PEFR測定の前2時間以内に薬剤が投与された時を示す。

References

- Anees, W. (2003). Use of pulmonary function tests in the diagnosis of occupational asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*, **90**, 47-51.
- Anees, W., Gannon, P. F., Huggins, V., Pantin, C. F., and Burge, P. S. (2004). Effect of peak expiratory flow data quantity on diagnostic sensitivity and specificity in occupational asthma. *Eur Respir J*, **23**, (5), 730-4.
- Bernstein, I. L., Bernstein, D. I., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (1993). Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace*, eds. IL Bernstein et al, 1-4.
- Bernstein, I. L., Bernstein, D. I., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (2013). Definition and classification of asthma. In: *Asthma in the workplace, 4th ed. CRC Press - Taylor & Francis Group, Boca Raton, Florida. (ISBN 978-1-84214-591-3). 978-1-84214-591-3.*
- Bernstein, I. L., Chan-Yeung, M., Malo, J. L., and Bernstein, D. I. (2006). *Asthma in the workplace*, 3rd ed. ISBN: 0-8247-2977-3.
- Brooks, S. M., Weiss, M. A., and Bernstein, I. L. (1985). Reactive airways dysfunction syndrome (RADS): persistent asthma syndrome after high level irritant exposures. *Chest*, **88**, (3), 376-84.
- Buyantseva, L. V., Liss, G. M., Ribeiro, M., Manno, M., Luce, C. E., and Tarlo, S. M. (2011). Reduction in diisocyanate and non-diisocyanate sensitizer-induced occupational asthma in Ontario. *J Occup Environ Med*, **53**, (4), 420-6.
- Cockcroft, D. W. (2003). Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol*, **24**, (1), 19-26.
- de Olim, C., Bégin, D., Boulet, L., Cartier, A., Gérin, M., and Lemièrre, C. (2015). Investigation of occupational asthma: do clinicians fail to identify relevant occupational exposures? *Can Respir J*, **22**, (6), 341-7.
- Durham, S. R., Graneek, B. J., Hawkins, R., and Newman Taylor, A. J. (1987). The temporal relationship between increases in airway responsiveness to histamine and late asthmatic responses induced by occupational agents. *J Allergy Clin Immunol*, **79**, (2), 398-406.
- Klees, J. E. and Ott, M. G. (1999). Diisocyanates in polyurethane plastics applications. *Occup Med (Lond)*, **14**, (4), 759-76.
- Lushniak, B. D., Reh, C. M., Bernstein, D. I., and Gallagher, J. S. (1998). Indirect assessment of 4,4'-diphenylmethane diisocyanate (MDI) exposure by evaluation of specific humoral immune responses to MDI conjugated to human serum albumin. *Am J Ind Med*, **33**, 471-7.

Meyer, J. D., Holt, D. L., Cherry, N. M., and McDonald, J. C. (1999). SWORD '98: surveillance of work-related and occupational respiratory disease in the UK. *Occup Med (Lond)*, **49**, (8), 485-9.

Nicholson, P. J., Cullinan, P., Newman Taylor, A. J., Burge, P. S., and Boyle, C. (2005). Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med*, **62**, 290-9.

Perrin, B., Cartier, A., Ghezze, H., Grammer, L., Harris, K., Chan, H., Chan-Yeung, M., and Malo, J. L. (1991). Reassessment of the temporal patterns of bronchial obstruction after exposure to occupational sensitizing agents. *J Allergy Clin Immunol*, **87**, 630-9.

Pralong, J. A., Lemiere, C., Rochat, T., L'Archeveque, J., Labrecque, M., and Cartier, A. (2016). Predictive value of nonspecific bronchial responsiveness in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **137**, (2), 412-6.

Tarlo, S. M. (2014). Clinical aspects of work-related asthma: Past achievements, persistent challenges, and emerging triggers. *J Occup Environ Med*, **56**, (Suppl.10), S40-4.

Tarlo, S. M. (2015). The role and interpretation of specific inhalation challenges in the diagnosis of occupational asthma. *Can Respir J*, **22**, (6), 322-3.

Tarlo, S. M., Balmes, J., Balkissoon, R., Beach, J., Beckett, W., Bernstein, D., Blanc, P. D., Brooks, S. M., Cowl, C. T., Darowalla, F., Harber, P., Lemiere, C., Liss, G. M., Pacheco, K. A., Redlich, C. A., Rowe, B., and Heitzer, J. (2008). Diagnosis and management of work-related asthma: American College Of Chest Physicians Consensus Statement. *Chest*, **134**, (3 Suppl), 1S-41S.

Tarlo, S. M. and Liss, G. M. (2002). Diisocyanate-induced asthma: diagnosis, prognosis, and effects of medical surveillance measures. *Appl Occup Environ Hyg*, **17**, (12), 902-8.

Tee, R. D., Cullinan, P., Welch, J., Sherwood Burge, P., and Newman-Taylor, A. J. (1998). Specific IgE isocyanates: a useful diagnostic role in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **101**, (5), 709-15.