

感作性物質 (2021) の提案理由

2021年 5月18日
日本産業衛生学会
許容濃度等に関する委員会

オルトフタルアルデヒド $C_6H_4(CHO)_2$ [CAS No. 643-79-8] 感作性分類 気道第 1 群 感作性分類 皮膚第 1 群

カナダの病院において、フタラル製剤 (0.55% のオルトフタルアルデヒド (OPA) を含む消毒剤) による内視鏡の消毒作業を始めた労働者が 3 週間後に喘息を発症した事例では、フタラル製剤による吸入誘発試験を行い、結膜の発赤、咳、遅発型の喘息様反応 (1 秒量 FEV_1 が曝露後 4 時間の時点で 43% 低下) の出現を確認した¹⁾。日本の病院において、フタラル製剤で消毒した喉頭鏡による検査を受けた後に、患者 3 名が呼吸器症状 (呼吸困難、鼻水) を伴うアナフィラキシーを発症した事例では、フタラル製剤および OPA による好塩基球ヒスタミン遊離試験が陽性であり、また血清から OPA 特異的 IgE が検出されている²⁾。日本の病院において、フタラル製剤で消毒した下部消化管内視鏡を用いた検査を受けた後に、血圧低下、 SpO_2 低下、アナフィラキシーを発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが陽性であった³⁾。米国の病院において、フタラル製剤で消毒した膀胱鏡を用いた検査を受けた後に、患者 4 名がくしゃみ、鼻水、胸の圧迫感、呼吸困難、血圧低下、アナフィラキシーを発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが全員陽性であった⁴⁾。米国の病院において、フタラル製剤で消毒した膀胱鏡を用いた検査を受けた後に、患者 2 名が息切れを伴うアナフィラキシーを発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが全員陽性であった⁵⁾。

日本の病院の内視鏡検査室の労働者 (喘息の既往なし) が消毒剤をグルタラル製剤からフタラル製剤に変更後に喘息を発症して、ステロイドの吸入と β_2 刺激剤の処方により改善し、その後も 1 カ月に 1 ~ 2 回の頻度で喘息を繰り返していたが、配置転換により症状が出なくなった事例⁶⁾ が報告されている。同病院で実施されたフタラル製剤を使用する労働者 70 人の疫学研究では、使用頻度がもっとも高い内視鏡検査室の労働者 11 人の中で呼吸器症状のあるものは 4 人 (36.4%)、他の部署の労働者 59 人の中で 2 人 (3.4%) と有病率は前者で有意に高く ($p=0.0045$, Fisher 正確確率)、また喘息と診断されたものはそれぞれ 1 人および 0 人と有病率は前者で高いことが示されており、その後の改善 (OPA 曝露が高い浸漬槽

による消毒の中止、自動洗浄機への局所排気装置の設置、個人防護具の着用、衛生教育の実施) により、呼吸器症状はほぼ出現しなくなった⁷⁾。

マウスに OPA 蒸気 (0, 125, 250, 500, 1,000 ppb, 1 日 4 時間, 連続 3 日間) を 2 回吸入曝露させる実験では、1 回目の曝露後、流入領域リンパ節でのリンパ球 (主に B 細胞) の濃度依存的な増殖が認められている⁸⁾。2 回目の曝露 (16 日目から連続 3 日間) 後には、流入領域リンパ節でのリンパ球 (主に B 細胞) の濃度依存的な増殖、および Th2 サイトカイン (IL-4, IL-5, IL-13) と抗炎症性 / 炎症性サイトカイン (IL-10, TNF α , IL-1 β) の遺伝子発現の増強が見られるとともに、IgE⁺B 細胞の顕著な増加が認められている。また 500 ppb 群および 1,000 ppb 群では OPA 特異的 IgG の産生が見られた。

以上のように、OPA 曝露により喘息や呼吸器症状を伴うアナフィラキシーを発症し、誘発試験陽性、プリックテスト陽性、あるいは OPA 特異的 IgE 陽性の症例が複数の機関から報告されており、また疫学研究において、職業性曝露と呼吸器症状の関連性が示されている。また動物試験でも感作性物質気道第 3 群の判断基準を概ね満たす結果が報告されている。以上より、本物質を感作性物質気道第 1 群として提案する。

米国の病院において、フタラル製剤で消毒した膀胱鏡を用いた検査を受けた後に、患者 4 名が、気道感作性の項で述べたアナフィラキシー等の症状に加えて、股間、陰茎、腕、顔、眼、唇、舌、喉などに腫脹、紅潮、発疹、搔痒感を感じ、そのうち 3 名が蕁麻疹を発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが全員陽性であった⁴⁾。米国の病院において、フタラル製剤で消毒した膀胱鏡を用いた検査を受けた後に、患者 2 名が、気道感作性の項で述べたアナフィラキシー等の症状に加えて、首、腹部、背中、肩、四肢などに搔痒感を感じ、そのうち 1 名が蕁麻疹を発症した事例では、フタラル製剤によるプリックテストが全員陽性であった⁵⁾。

気道感作性の項で述べた日本の病院における疫学研究では、内視鏡検査室の労働者 11 人の中で皮膚症状のあるものは 8 人 (72.7%)、他の部署の労働者 59 人の中で 0 人 (0%) と前者で有意に高く ($p=1.7 \times 10^{-8}$)、また皮膚科で皮膚障害と診断されたものはそれぞれ 4 人 (36.4%) および 0 人 (0%) と前者で有意に高い ($p=0.00036$) ことが示されており、その後の改善により、症状はほぼ出現しなくなった^{6,7)}。皮膚障害の症状としては、主に眼周囲の秕糠性鱗屑を伴う苔癬化、主に眼周囲の顔面漿液性丘疹と苔癬化、腕および脚に散在する漿液性丘疹であり、1 人は蕁麻疹を発症した。発症部位が露出部であったため、ガスまたはミスト状物質への曝露が原因とし、OPA 皮膚障害と診断とされている。パッチテスト等の皮膚科の検査データはないが、フタラル曝露をなくすと

症状が改善しており, 両者には関連性があると判断できる。

マウスの両耳に OPA を 1 日 1 回 (0.005–0.75%, 25 μ L/耳) で連続 3 日間塗布した実験では, 耳介の浮腫および局所リンパ節検査 (LLNA) での濃度依存的な細胞増殖が確認され, EC3 (Stimulation Index = 3 の濃度) は 0.051% であった⁹⁾。また局所リンパ節での IL4 の mRNA 発現増強と血清中の OPA 特異的 IgE および OPA 特異的 IgG の増加も見られている。マウスに OPA を 2 回皮下注入 (0.125–0.5%, 300 μ L) した実験では, 用量依存的な血清中 OPA 特異的 IgE および OPA 特異的 IgG の増加が見られた¹⁰⁾。

以上のように, OPA 曝露による皮膚障害を発症しブリックテスト陽性の症例が複数の異なる機関から報告されており, 疫学研究においても, 職業性曝露と皮膚障害の関連性が示されている。また動物試験でも感作性物質皮膚第 3 群の判断基準を満たす結果が報告されている。以上より, 本物質を感作性分類皮膚第 1 群として提案する。

参考: 他の機関の感作性物質分類
ACGIH¹¹⁾ 気道感作 皮膚感作

文 献

- 1) Robitaille C, Boulet L-P. Occupational asthma after exposure to ortho-phthalaldehyde. *Occup Environ Med* 2015;72:381.
- 2) Suzukawa M, Komiya A, Koketsu R, Kawakami A, Kimura M, Nito T, Yamamoto K, Yamaguchi M. Three cases of ortho-phthalaldehyde induced anaphylaxis after laryngoscopy: detection of specific IgE in serum. *Allergology International*. 2007;56:313–6.
- 3) 房前貴之, 西原徳文, 岩越一彦. オルトフタルアルデヒドによるアナフィラキシーショックを来した 1 例. *日職災医誌* 2007;55:201–5.
- 4) Sokol WN. Nine episodes of anaphylaxis following cystoscopy caused by Cidex OPA (ortho-phthalaldehyde) high-level disinfectant in 4 patients after cystoscopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:392–7.
- 5) Cooper DE, White AA, Werkema AN, Auge BK. Anaphylaxis following cystoscopy with equipment sterilized with Cidex[®] OPA (ortho-phthalaldehyde): a review of two cases. *J Endourol* 2008;22:2181–4.
- 6) Fujita H, Ogawa M, Endo Y. A case of occupational bronchial asthma and contact dermatitis caused by ortho-phthalaldehyde exposure in a medical worker. *J Occup Health* 2006;48:413–6.
- 7) 藤田 浩, 沢田泰之, 小川真規, 圓藤陽子. 内視鏡消毒剤 オルト・アルデヒドによる健康障害とその対策. *産衛誌* 2007;49:1–8.
- 8) Johnson VJ, Reynolds JS, Wang W, Fluharty K, Yucesoy B. Inhalation of ortho-phthalaldehyde vapor causes respiratory sensitization in mice. *J Allergy* 2011;2011:751052.
- 9) Anderson SE, Umbright C, Sellamuthu R, Fluharty K, Kashon M, Franko J, Jackson LG, Johnson VJ, Joseph P. Irritancy and allergic responses induced by topical application of ortho-phthalaldehyde. *Toxicol Sci* 2010;115:435–43.
- 10) Morinaga T, Hasegawa G, Koyama S, Ishihara Y, Nishikawa T. Acute inflammation and immunoresponses induced by ortho-phthalaldehyde in mice. *Arch Toxicol*; 2010;84:397–404.
- 11) American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). *o-Phthalaldehyde. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 7th Edition - 2019 Supplement.*