

## ●症 例

## インジウム肺の3例

田口 治 長南 達也

要旨：ITO（インジウム錫酸化物）は近年、液晶パネルやプラズマディスプレイパネルなどの普及に伴い、その原料として急速に需要が高まっているが、同時にインジウムの肺への健康被害が注目されている。ITO関連の事業所で産業医としてインジウムの呼吸器検診を実施し、特に肺障害の大きいと考えられた3名について報告した。本症の特徴は、従来のじん肺と異なり、数年から十数年といった短期間に比較的高度な間質性変化をもたらすのみならず、しばしば気腫性変化を伴い、時に難治性の気胸を起こす可能性がある。KL-6値は高値を示し、離職後もインジウムの血清濃度は容易に低下せず、肺病変は将来にわたって持続する可能性があり、注意深い経過観察を要する。

キーワード：ITO（インジウム錫酸化物）、KL-6、間質性肺疾患、職業性肺疾患、気胸

Indium tin oxide, KL-6, Interstitial pulmonary disease, Occupational lung disease, Pneumothorax

## 緒 言

ITO（インジウム錫酸化物）は酸化インジウム90%、酸化錫10%から成るセラミック化合物で、近年、液晶パネルやプラズマディスプレイパネルなどの原料として急速に需要が高まっている。2001年に本邦で初のインジウムによる致死的な間質性肺炎が発生し、2003年にその症例報告<sup>1)</sup>があったのに続き、2005年には比較的軽症例が報告された<sup>2)</sup>。私共はそれら報告例の事業所の産業医として、第1例の事例発生を受け、2002年からインジウム作業従事者を対象とした呼吸器検診を開始した。その結果、特に肺障害の大きいと考えられた3名について報告し、若干の考察を加えた。

## 対象および方法

今回報告する症例は、2002年秋、インジウム作業に1年以上従事したことのある115名を対象とした検診にて胸部レントゲン異常影を指摘された7名のうち3名（Table 1）である。検診では問診の他、血清インジウム濃度およびKL-6値測定、高分解能CT（HRCT）、肺機能検査を施行した。2名に対しては気管支鏡検査も施行した。検診に先立ち全例で書面による同意を得た。

問診はじん肺検診<sup>3)</sup>に準じインジウム作業歴の他、呼吸器症状や喫煙歴について調査した。

肺機能検査はレスピロメータ（チェスト社製 Discom-21FX, 東京）を用いて肺活量（VC）、努力肺活量（FVC）、1秒量（FEV<sub>1</sub>）を測定した。拡散能（D<sub>LCO</sub>）は1回呼吸法により求めた（チェスト社製 Chestac8800, 東京）。SpO<sub>2</sub>はパルスオキシメーター（日本光電製 OLV-2100, 東京）を用いて行われた。

血清インジウム濃度は中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センターにて inductively coupled plasma mass spectrometry（ICP-MS: Agilent Technologies）を用いて測定された。血清KL-6値<sup>4)</sup>は electro-chemiluminescence immunoassay（SRL 東京）により測定された。

HRCTは日本呼吸器学会 COPD ガイドライン<sup>5)</sup>および Goddard ら<sup>6)</sup>の肺気腫の定量評価法に準じ、上肺野（大動脈弓近傍レベル）、中肺野（気管分岐部近傍レベル）、下肺野（右横隔膜1~3cm上レベル）の3カ所で撮影した（日立メディコ社製ヘリカルCTプロント）。

症例1および2に対して気管支鏡検査を施行し、B<sup>4</sup>ないしB<sup>5</sup>の亜区域支より気管支肺胞洗浄（生理的食塩水50ml×3）を行い、ついで、HRCTで肺病変がみられる箇所を選んで上、中、下葉からそれぞれTBLB（trans-bronchial lung biopsy）を行った。

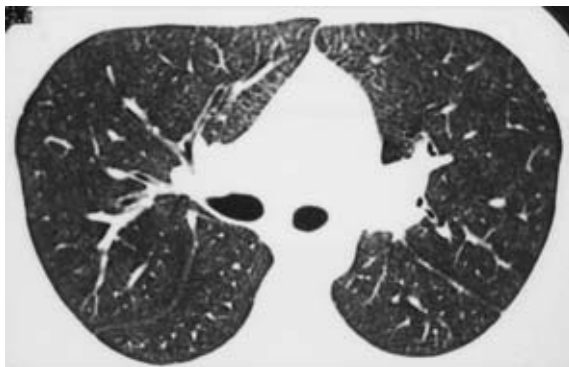
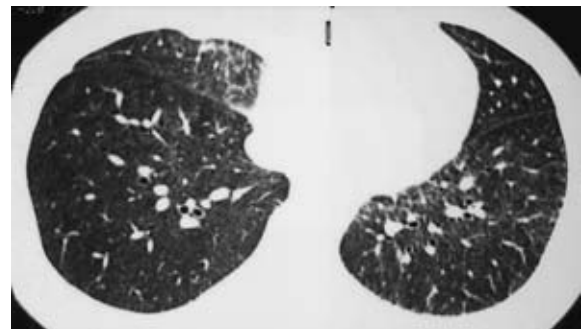
症例3においては、手術標本から病理組織を切り出して検討した。

## 結 果

症例は全て男性で、症例1, 2, 3の年齢、作業歴はそれぞれ31歳, 12年, 39歳, 12年, 28歳, 8年である。既往歴は症例1は花粉症、症例2は両側口蓋扁桃摘出術。

**Table 1** Pulmonary function, serum indium concentration, serum KL-6, and BAL findings

	Case1	Case2	Case3
%VC	103	89.8	111
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	77.7	83.9	49.1
%D <sub>LCO</sub>	77.2	94.6	77.8
SpO <sub>2</sub> (%)	96	97	98
Serum indium concentration (ng/ml)	40	127	99
KL-6 (U/ml)	1,930	3,570	1,190
BAL findings			
Recovery rate (%)	73.3	52.0	
Total cell count (/ml)	6.7 × 10 <sup>5</sup>	5.9 × 10 <sup>5</sup>	
Differential cell count			
Macrophage (%)	97	84	
Neutrophil (%)	0	6	
Eosinophil (%)	0	1	
Lymphocyte (%)	3	9	
Lymphocyte subset			
CD4 (%)	36	39	
CD8 (%)	26	23	
CD4/CD8	1.4	1.7	

**Fig. 1** HRCT of case 1, which shows interstitial changes (ground glass appearance, GGA) in the right middle lobe and left lingular lobe.**Fig. 2** HRCT of case 2, which shows interstitial changes (GGA) in the right middle lobe and left lower lobe.

症例3は2年前に右気胸で入院しており、粉じん作業を配置転換になっていたが、この時はそれがインジウムによるものとの認識はなされていない。さらに、その後左気胸を起こし、手術を受けた。症例1および3は、共に非喫煙者にも拘らず軽度の咳、喀痰が認められた。なお、症例2の喫煙歴は18pack・yearであった。症例3にはばち状指が認められた。全例、呼吸困難度はFletcherのI度であり、異常呼吸音は聴取しなかった。

主な検査結果はTable 1に示してある。肺機能検査では肺活量の有意な低下はみられなかったが、症例3では閉塞性換気障害を認めた。%D<sub>LCO</sub>は症例1、3で軽度低

下が認められた。

症例1、2、3のHRCTについては所見のみられた主なものをFig. 1~3に示してある。症例1では右中葉や左舌区を中心に間質性変化 (ground glass appearance; GGA)を、症例2では右中葉や左下葉を中心にGGAを、症例3では両側肺尖中心に多発ブラとGGAや線維化を認めた。なお、HRCTで有所見者は14名であり、そのうち単純レントゲンでも有所見であった者は対象および方法の項でも述べた如く7名であった。

血清インジウム濃度は全例で高値を示した。(今回の被検者全体の血清インジウム濃度17.7ng/ml ± 23.3; mean ± SD, n = 115; 健常コントロール0.4ng/ml ± 0.4; mean ± SD, n = 41)。血清KL-6値も全例で上昇してい

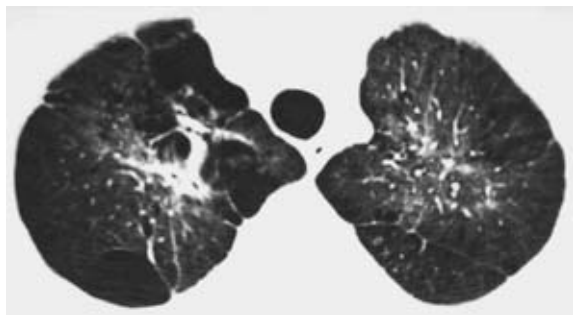


Fig. 3 HRCT of case 3, which shows multiple bullae and fibrotic changes in bilateral apical lobes.

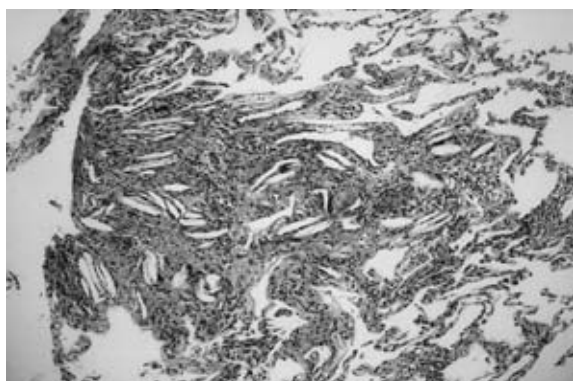


Fig. 4 Many swollen macrophages engulfing cholesterol crystals are observed in the specimen of case 1 obtained by TBLB (right S<sup>8</sup>). Associated lesions include centrilobular collagenous fibrosis and mild lymphocyte infiltration ( $\times 25$ , H-E).

た。

BALでは、症例1, 2共マクロファージ優位の総細胞数の増加を認めた以外は、特記すべき所見は得られなかった。TBLBは症例1, 2共ほぼ同じ所見で、大量のコレステリン結晶がマクロファージに貪食され、またその周囲間質にはリンパ球浸潤と膠原線維を主体とする線維化がみられた。症例1のTBLBの画像をFig. 4に示す。

手術標本が得られた症例3の病理組織は、Fig. 5に示されるように前2者のTBLBと同様の所見に加え、コレステロール肉芽腫の存在(矢頭)と肺胞上皮細胞の肥大(矢印)が認められた。

## 考 察

今回の検討では所謂インジウム肺の3例について報告した。3例共、過去の報告例<sup>12)</sup>と同様、8~12年といった比較的短期間の曝露で間質性変化を来しており、さらに症例3では気腫性変化を伴い気胸の反復がみられた。

今回の症例は過去の報告例と併せ、同一職場で発生し

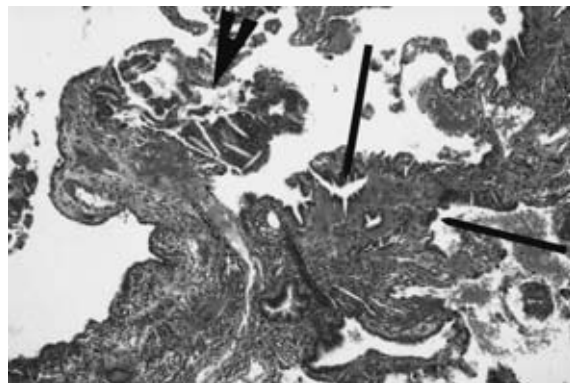


Fig. 5 Cholesterol granuloma (arrow head) and reactive proliferation of airway epithelium (arrow) are observed in a specimen of case 3 obtained by VATS operation ( $\times 25$ , H-E).

ていることより、インジウム錫酸化物の吸入による職業性の肺障害と考えられた。ここで、酸化錫の関与が問題となるが、文献によれば、錫を何十年も扱っている労働者にはほとんど症状も無く出現し、胸部レントゲン上数mmの粒状影を呈し、線維化はほとんど起こさない<sup>7)</sup>とされており、臨床経過、病理組織所見共今回報告した3症例とは合致しないと考えられる。一方、動物実験では、インジウムの低濃度曝露でも肺の炎症が惹起されることが報告されている<sup>8)9)</sup>。したがって、今回の肺障害はインジウム酸化物によって引き起こされた可能性が高いと考えられた。

以前の私共の報告<sup>10)</sup>では、血清インジウム濃度とHRCTスコア(HRCTでの間質性変化の程度を定量的に評価した値)、KL-6値には相関関係が認められた。すなわち、肺障害の程度を表すと考えられるこれらの指標にはインジウムの濃度依存性が存在すると考えられた。今回の検討でも示されたように、インジウムによる肺障害を検出するための画像診断としてCTは単純レントゲンより感度が高く、胸部CT検診の重要性と必要性が示唆された。

前述の如くインジウムによる肺障害はKL-6高値、HRCT上間質性変化がみられることが注目されている<sup>10)</sup>。2例のBAL所見は田中らの動物実験での報告<sup>11)</sup>と類似していた。TBLBを施行した2例の病理組織所見は過去の2例の報告例<sup>12)</sup>とほぼ同様であった。症例3は強い気腫性変化を呈し、他の2例とは異なるが、本例は非喫煙者である。この気腫性変化の成因は不明であるが、COPDの成因で推定されているように、間質性変化から二次的に生じたものかもしれない<sup>12)</sup>。長南ら<sup>10)</sup>はHRCTの気腫性変化は血清インジウム濃度や血清KL-6値とは相関するものの、喫煙歴とは相関がないと報告し

ている。症例3でみられた病理学的変化であるコレステロール肉芽腫と反応性の気道上皮の増殖から推測すると、この例の気腫性変化にはチェックバルブメカニズムが働いているのかもしれない。さらに、非喫煙者にも咳、痰が認められており、気道病変も起こしていると考えられる。曝露量と共にインジウムに対する感受性も病態を修飾しているものと思われる。

動物実験で、インジウムは消化管からはほとんど吸収されないと報告されており<sup>13)</sup>、血中で検出されたインジウムは吸入後肺に沈着し、徐々に血中に移行していったものと思われる。経年検診において、離職後も血清インジウムの低下は必ずしも明らかではなく、長期間肺をはじめとして体内に滞留するものと考えられる<sup>14)</sup>。したがって、じん肺同様、粉塵発生量および吸入量を減少させる措置がインジウム肺の発生予防の観点からも重要と考えられる。実際、肺障害の報告例や今回の検診を機にITO関連事業所のインジウムの管理すべき濃度基準が設定され、曝露濃度の低減が図られつつある<sup>14)</sup>。

謝辞：今回の検討に当たり御助言、御協力頂いた日鉦記念病院金原章郎先生、獨協医科大学病理学本間浩一先生、日立製作所日立総合病院外科遠藤勝幸先生、独立行政法人労働者健康福祉機構高田勲先生、中央労働災害防止協会労働衛生調査分析センター櫻井治彦先生、慶應義塾大学医学部公衆衛生学大前和幸先生に御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Homma T, Ueno T, Sekizawa K, et al. Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin-oxide. *J Occup Health* 2003; 45: 137—139.
- 2) Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, et al. Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. *Eur Respir J* 2005; 25: 200—204.
- 3) 労働安全衛生部労働衛生課編. じん肺診査ハンドブック 改訂第4版. 中央労働災害防止協会, 東京, 1987.
- 4) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 1989; 96: 68—73.
- 5) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作製委員会編. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. メディカルレビュー社, 東京, 1999.
- 6) Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, et al. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol* 1992; 33: 379—387.
- 7) Robertson AJ, Rivers D, Nagelschmidt G, et al. Stanosis: benign pneumoconiosis due to tin oxide. *Lancet* 1961; 1: 1089—1093.
- 8) Blazka ME, Tepper JS, Dixon D, et al. Pulmonary response of Fischer 344 rats to acute nose-only inhalation of indium trichloride. *Environ Res* 1994; 67: 68—83.
- 9) National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-80-7) in F344/N rats and B6C3F<sub>1</sub> mice (inhalation studies). 2001. U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda. NIH Publication No.01-4433.
- 10) 長南達也, 田口 治. インジウム錫酸化物加工労働者に発生した間質性肺炎について. *日呼吸会誌* 2004; 42 Suppl: 185.
- 11) Tanaka A, Hirata M, Omura M, et al. Pulmonary toxicity of indium-tin oxide and indium phosphide after intratracheal instillations into the lung of hamsters. *J Occup Health* 2002; 44: 99—102.
- 12) Suki B, Lutchen KR, Ingenito EP. On the progressive nature of emphysema: roles of proteases, inflammation, and mechanical forces. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 516—521.
- 13) Zheng W, Winter SM, Kattnig MJ, et al. Tissue distribution and elimination of indium in male Fischer 344 rats following oral and intratracheal administration of indium phosphide. *J Toxicol Environ Health* 1994; 43: 483—494.
- 14) 長南達也, 田口 治. インジウム錫酸化物 (ITO) による間質性肺炎について—職場環境改善の効果. *日呼吸会誌* 2005; 43 Suppl: 172.

**Abstract****Three cases of indium lung**

Osamu Taguchi and Tatsuya Chonan

Department of Medicine, Nikko Memorial Hospital

The production of indium tin oxide (ITO) has been increasing during the past decade because of its use in liquid crystal and plasma display panels. Following the first report on lethal lung injury in a ITO worker in 2001, we began pulmonary check-ups for 115 workers in the plant in our capacity of industrial physicians of the plant. Hence, we report interstitial pulmonary disease in 3 workers who had engaged in wet-surface grinding of ITO for 8 to 12 years and had significant lung injuries. The serum indium level and serum concentration of KL-6 were significantly elevated in all 3 cases. One non-smoker case among them showed severe obstructive changes on spirometry and had an episode of repeated bilateral pneumothorax before and during the follow-up period. All 3 cases showed both interstitial and/or emphysematous changes on HRCT. It is suggested that inhaled indium compounds can cause a new and unique interstitial pulmonary disease.