

●症 例

慢性過敏性肺炎の病態を呈した超硬合金肺の1例

坂本 理 小佐井幸代 興梠 博次

要旨：症例は35歳，男性．15年前健診にて胸部異常陰影を指摘され，精査の結果，超硬合金肺と診断された．ステロイド治療にて改善を認めたが，その後の長期経過観察はなされていなかった．2005年9月の健診にて再度胸部異常陰影を指摘され，乾性咳嗽と労作時呼吸困難の精査も含め入院となった．胸部X線・HRCT所見上，肺の容積減少と両肺野びまん性に網状・スリガラス状陰影が認められ，牽引性気管支拡張像や大小の嚢胞も認められた．血液検査所見では，KL-6 1,321U/ml，PaO₂ 73.8Torr，%VC 67.4%，%DLco 34%と低酸素血症に加え，拘束性障害と拡散障害も認められた．本症は，コバルトと炭化タングステンを扱う職場に勤務しており，BALF中に黒色粒子を貪食する多核巨細胞と多核巨細胞を伴う間質性肺炎の組織像（GIP：giantcell interstitial pneumonia）を認め，元素分析でBALF中粒子にタングステンを確認したことより，GIPの組織像を呈した超硬合金肺と診断した．本症例は，一度目は約2年という極めて短い経過で発症していること，今回は少なくとも約4年前には胸部X線写真上の異常が確認できていることより，コバルトやタングステンによる感作が成立しており，それらが原因抗原となり慢性過敏性肺炎の病態を呈した可能性が考えられた．本症例のように超硬合金に感受性を示す個体は，緩徐進行性の肺線維化を伴う慢性過敏性肺炎の病態を呈する可能性があり，職場環境の改善も含めた十分な対策が必要である．

キーワード：慢性過敏性肺炎，超硬合金肺，巨細胞性間質性肺炎，タングステン，コバルト

Chronic hypersensitivity pneumonitis, Hard metal lung disease,
Giant cell interstitial pneumonia, Tungsten, Cobalt

緒 言

超硬合金は，炭化タングステンと6～15%のコバルトの合金で，わずかな量のチタン，ニッケル，クロムなどを含有している．耐熱性とダイヤモンドに匹敵する硬度から，旋盤などの切断機器に広く使用されている．また超硬合金肺とは，超硬合金の研磨，切断，修繕を行う労働者やダイヤモンド研磨者にも起こる慢性呼吸器疾患で，通常は2μm以下の微細粉塵となった超硬合金の吸入が原因である．その罹患率については，超硬合金関連労働者の0.9～2.6%との報告がみられる¹⁾²⁾．今回我々は，15年前に超硬合金肺の診断を受け，ステロイド治療にて改善を認めた後，今回慢性の経過を辿り，慢性過敏性肺炎の病態を呈したと考えられた超硬合金肺の1例を経験したので，文献的考察を加え報告する．

症 例

症例：35歳，男性．

主訴：MRC Grade 2の労作時呼吸困難，胸部X線写真上の異常陰影の精査．

既往歴：20歳（15年前）時に超硬合金肺の診断でステロイド剤にて加療．

家族歴：母に高血圧，娘に気管支喘息．

喫煙歴：20本×15年（CI=300）．

飲酒歴：機会飲酒．

職業歴：18歳～20歳まで成形加工に従事し，マスクを着用してはいたが，直接炭化タングステン，コバルト，バナジウム，ニッケルを取り扱っていた．また20歳～35歳までは，焼結（加工した物を炉で焼き金属にする作業）に従事しており，最近では金属研磨も行っていた．また直接上記金属を取り扱ってはいなかったが，以前の作業場に毎日20分～30分程度出入りすることもあった．

現病歴：15年前健診にて胸部X線写真上の異常陰影を指摘され，精査の結果超硬合金肺と診断された．ステロイド治療にて改善を認めたが，その後の長期フォローはなされていなかった．今回は2005年9月の健診にて再度胸部X線写真上の異常陰影を指摘され，乾性咳嗽と労作時呼吸困難の精査も含め，2006年2月28日に入院となった．

入院時現症：身長180cm，体重97kg，体温36.6℃，

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Serology		Arterial blood gases (room air)	
WBC	8,500/ μ l	CRP	0.6 mg/dl	pH	7.402
Neut	68.7%	ESR	27 mm/69 mm	PaCO ₂	42.1 Torr
Lym	22.3%	IgG	1,402 mg/dl	PaO ₂	73.8 Torr
Mo	5.2%	IgM	119 mg/dl	BE	1.2 mmol/L
Eo	3.1%	IgA	321 mg/dl	AaDO ₂	23.3 Torr
Ba	0.7%	CH50	72 U/ml	BALF analysis	
RBC	518 \times 10 ⁴ / μ l	C3c	153.3 mg/dl	Total cell counts	4.5 \times 10 ⁵ /ml
Hb	15.4 g/dl	C4	23.8 mg/dl	AM	75%
Plt	16.8 \times 10 ⁴ / μ l	ANA	14	Neut	9%
Biochemistry		KL-6	1,321 U/ml	Lym	6%
TP	7.4 g/dl	SP-D	144 ng/ml	Eos	10%
Alb	4.4 g/dl	Pulmonary function tests		CD4/CD8	0.87
BUN	10.3 mg/dl	VC	2.88 L	multinucleated giant cells (+)	
Cr	0.72 mg/dl	%VC	67.4%		
UA	8.7 mg/dl	FEV _{1.0}	2.33 L		
AST	15 IU/l	FEV _{1.0} %	79.3%		
ALT	8 IU/l	%DLco	34%		
LDH	184 IU/l	%DLco/VA	62.2%		
ALP	325 IU/l				
T-Cho	206 mg/dl				
TG	284 mg/dl				

血圧 91/62mmHg, 脈拍 97/分, 整, 呼吸数 16/分. 貧血・黄疸なく, 表在リンパ節を触知せず, 心音清, 両側下肺野に軽微な fine crackles を聴取した.

入院時検査所見 (Table 1): 血算に異常なく, 生化学では尿酸 8.7mg/dl, TTT 11.0U, ZTT 14.2U, TG 284 mg/dl と上昇が認められた以外異常所見は認められなかった. 血沈 27mm/hr, CRP 0.60mg/dl と軽度の炎症所見が認められ, CH50 72U/ml, C3c 153.3mg/dl と補体価の上昇も認められた. 間質性肺炎マーカーは, KL-6 1,321U/ml, SP-D 144ng/ml と軽度の上昇が認められた. 血液ガスでは, PaO₂ 73.8Torr と低酸素血症が認められ, 呼吸機能検査では, VC 2.88L, %VC 67.4%, %DLco 34.0%, %DLco/VA 62.2% と拘束性障害と拡散障害が認められた.

胸部 X 線写真では, 両側肺野びまん性に網状・スリガラス状陰影が認められ, 肺の容積減少も認められた (Fig. 1). また HRCT では, びまん性汎小葉性に網状・スリガラス状陰影がみられ, 左下葉の中間領域には大小の嚢胞も認められた (Fig. 2). 気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid: BALF) 所見では, 細胞数の増加と好中球・好酸球の増加がみられ (Table 1), 黒色粒子を貪食する多核巨細胞も多数認められた (Fig. 3). TBLB の病理組織所見では, 肺胞壁の単核球細胞浸潤と線維性肥厚を認め, マッソン体を伴う器質化肺炎の所見に加え, 肺胞腔内に多数の多核巨細胞が認められた (Fig. 4).



Fig. 1 Chest radiograph on admission, showing reticular and ground-glass shadows in both lung fields, accompanied by volume loss.

肺内粉塵の分析を目的に, BALF 10ml をメンブランフィルター上にろ過し, 乾式灰化を行い, 走査型電子顕微鏡 (HITACHI; S-4500) で形状の測定, 分析電子顕微鏡 (JEOL; JEM-2000EX) にて構成成分の測定を行ったが, BALF 中の粒子状物質濃度, 構成成分, 繊維状物質の濃度の解析結果では, 解析総粒子数 595 個のうち, 通常では認められない (シリカ, タングステン) が 17.5% に, (シリカ, バナジウム) が 0.2% に認められた (Table 2).

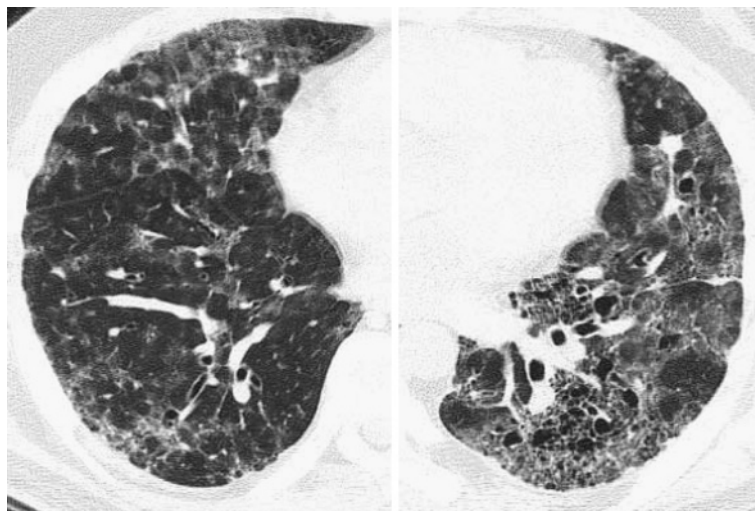


Fig. 2 Chest high-resolution CT (HRCT) on admission, showing bilateral ground-glass opacities on a pan-lobular scale, extensive reticular opacities, and small cystic spaces.

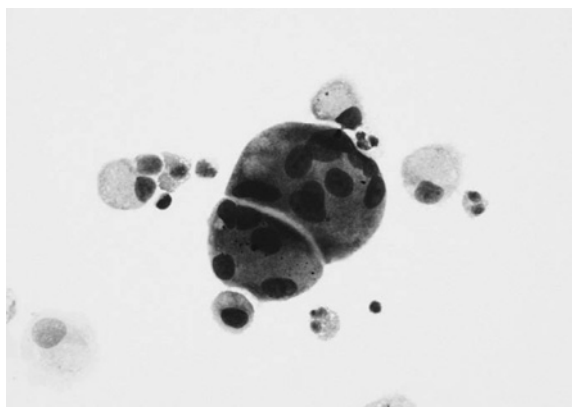


Fig. 3 BALF demonstrates multinucleated giant cells that had engulfed black particles.

臨床経過

本症例は、15年前に炭化タングステンやコバルトを直接取り扱う冶金業に従事し、間質性肺炎を発症した症例である。BALF中の多核巨細胞と、分析電顕による肺組織とBALF中のタングステンやニッケルの証明より、超合金肺と診断され、ステロイド剤による加療を受けた。その際の約3カ月の経過では、プレドニゾロン(PSL) 30mgの投与により、%VCが53.1%から77.9%に、%DLcoが44.5%から55.4%に、A-aDO₂が15.3Torrから2.0Torrへと改善が認められていた。その後の経過についての詳細は不明であるが、PSLの投薬は中止され、特に呼吸器症状もなく経過していた。今回は2005年9月の健診にて、再度胸部X線写真上の異常陰影を

指摘され当科を受診したが、入手できた過去の健診の胸部X線写真の検討では、2001年(4年前)の胸部X線写真にて、極く軽度の間質性陰影(スリガラス状・網状陰影)を認め、経年的に間質性陰影の増強と肺の容積減少が認められていた(Fig.5)。入院後のBALF所見(多数の多核巨細胞)に加え、肺の病理組織所見にてGIPの組織像が認められたことより、前回と同様な超合金肺を最も考え詳細な職歴を聴取した結果、職歴に記載した粉塵暴露歴を確認できた。以上より本症例は、職業歴、BALF中の巨細胞とGIPの病理組織像、BALF中粒子の粉塵解析結果より、超合金の暴露が原因の超合金肺と診断した。治療としては、3月10日よりPSLを40mg/日より開始した。その結果肺活量も比較的順調に増加し、胸部HRCT上のスリガラス状陰影も改善が認められたため、ステロイドの減量を行った。現在はPSL 25mg/日の投与でも、肺活量が徐々に低下傾向にある(Fig.6)。画像上の著明な悪化は認められていないが、肺の線維化の緩徐な進行が示唆されており、免疫抑制剤の併用なども考慮中である。尚本症例においては、事務職などへの完全な職場での配置替えを、会社も通して斡旋したが、職場の変更はできていない。また、喫煙が本疾患の増悪因子である可能性があるため、禁煙を強く勧めているが、喫煙量は減少しているものの完全に禁煙はできていない。現在完全な禁煙の実行に向けて努力している。

考 察

超合金の吸入により、慢性間質性肺炎をきたすことが知られており、超合金肺と呼ばれている。病理組織学的には、GIP、閉塞性細気管支炎(BO: bronchiolitis

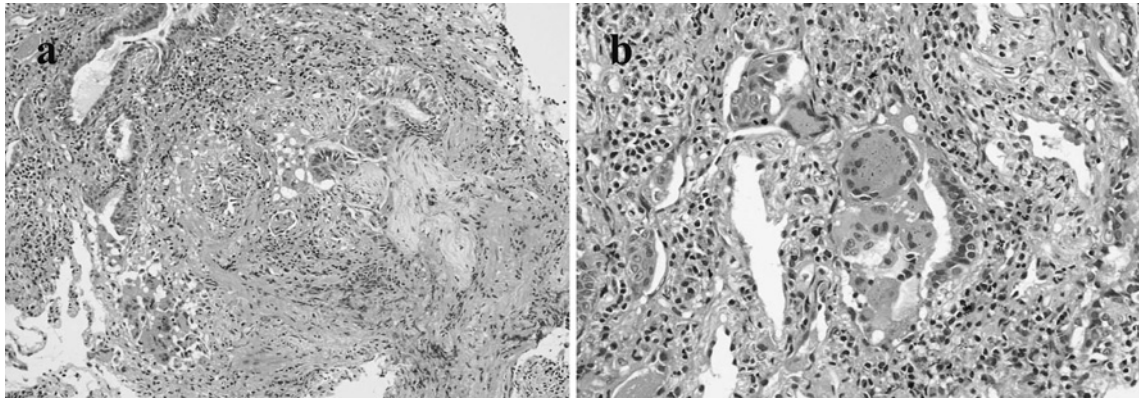


Fig. 4 Histological findings of TBLB specimen. (a) The interstitium is expanded by mononuclear cell infiltration and fibrosis. In addition, areas of organizing pneumonia is also observed. (b) Multinucleated giant cells engulfing black particles are observed in a broncho-alveolar space.

Table 2 Results of metal analysis in BALF 595 particles

Si	Si, W	Si, Na	Si, Na, K	Si, Na, Ca, Al, K	Si, Al	Si, Va
42.2%	17.5%	11.6%	9.6%	7.1%	2.9%	0.2%

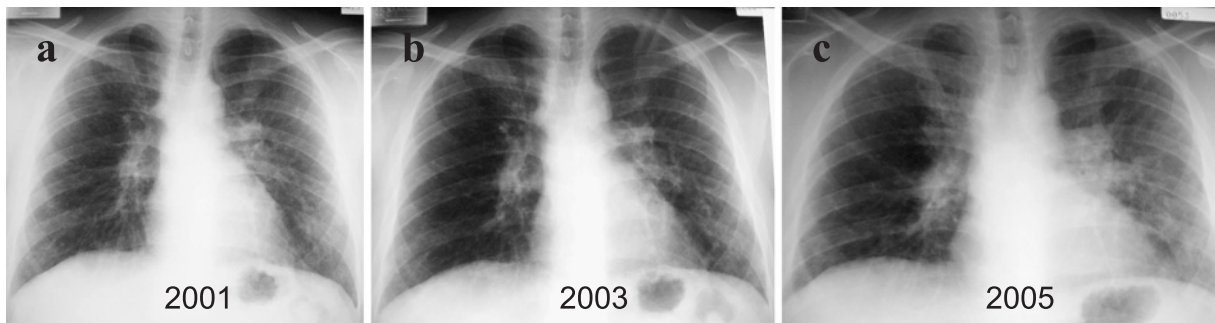


Fig. 5 Chest radiographs taken in 2001 (a), 2003 (b), and 2005 (c) showing ground-glass opacity and gradually progressing volume loss.

obliterans), 剥離性間質性肺炎 (DIP: desquamative interstitial pneumonia), 通常型間質性肺炎 (UIP: usual interstitial pneumonia) などの病型を呈することが報告されており, とりわけ GIP は超硬合金肺に特徴的な組織像といわれている³⁾. また超硬合金肺の診断基準としては, 1) 超硬合金の粉塵吸入歴, 2) 息切れや咳などの特徴的臨床症状, 3) 画像上の間質性肺炎の所見, 4) 組織学的に間質性肺炎や GIP の証明, 5) 肺組織に超硬合金の成分を証明, の 5 項目を満たすことと報告されている⁴⁾. 本症例は, 1)~5) の 5 項目を満たしており, GIP の組織所見と BALF 中粒子の粉塵解析結果より, 超硬合金肺と診断した.

超硬合金肺の原因金属として, コバルトも炭化タンゲステンもその可能性が報告されているが, 誘起金属に関

しては以下のように考察されている. 1) コバルトは喘息や過敏性肺炎を誘起することがあるが, タングステンはこれらの原因にはならず, 超硬合金における含有率はタングステンの方が多いが, 組織障害性はコバルトの方が強いと考えられる⁵⁾. 2) 動物実験では, 純粋なタングステンでは気管支・肺組織に障害は起こらないが, コバルトでは明らかな肺障害が誘起される. またコバルトとタングステンを同時に投与すると, コバルト単独に比し肺障害の程度が強い⁵⁾. 3) ダイヤモンド研磨者にも, GIP の組織像を呈する間質性肺炎が誘起されるが, これらの肺組織中に検出される有害な鉱物は, コバルトとダイヤモンド粉末のみである⁶⁾. 4) コバルトは水溶性であるため, 肺からの検出率はよくない. 以上の事実から, 超硬合金肺はコバルトとタングステンの両方により誘起され

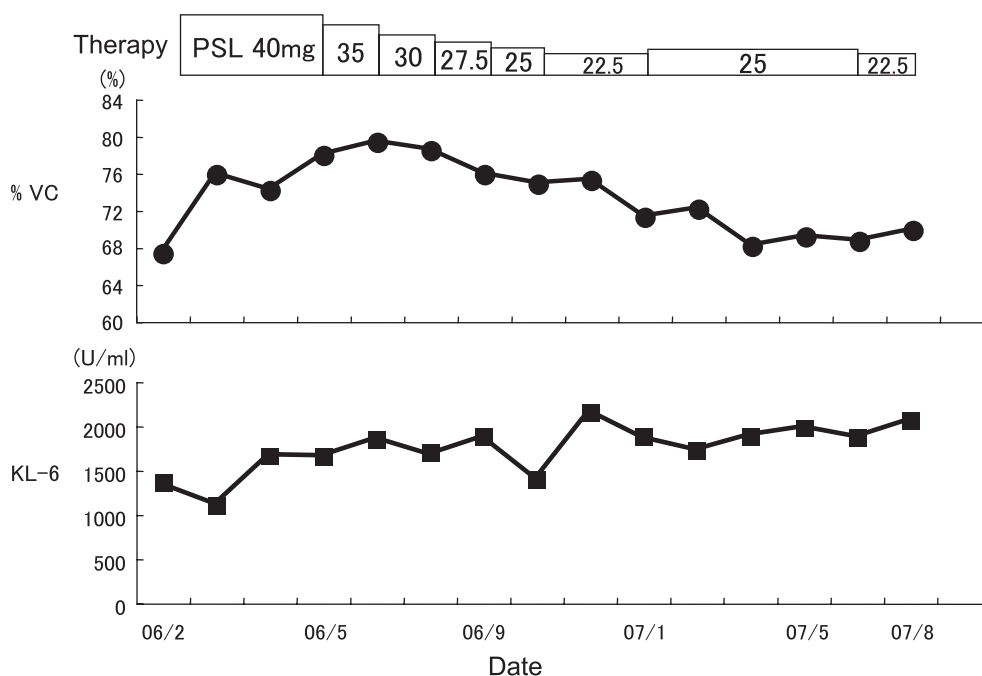


Fig. 6 Clinical course

るが、コバルトの方が毒性が強いと考えられている⁵⁾。

一方これらの金属により超硬合金肺が誘起される機序に関して、Lison ら⁷⁾は電子スピン共鳴 (ESR: electron spin resonance) 法により、コバルトと炭化タングステンが密に接触すると、コバルトにより産生され炭化タングステンの表面に移る電子が、酸素を還元し活性酸素種を産生することを明らかにしており、超硬合金肺の原因の一つとして、両金属の接触により産生される活性酸素種の関与を推定している。このように発症機序の一つに活性酸素種の関与の可能性が考えられているので、本症例においての喫煙は、超硬合金肺の増悪因子の可能性があり、今後完全な禁煙の実行が重要であると考えられる。また最近 Moriyama ら⁸⁾は、電子プローブを用いた微量分析により、超硬合金肺の組織内金属の詳細な解析を報告している。その結果は主にタングステンが、小葉中心部と細気管支周囲の線維化領域に沈着しており、同時に同部位には CD163 陽性の単球/マクロファージと CD8 陽性のリンパ球も集簇していることを明らかにしている。彼らは上記所見から、CD163 陽性の単球/マクロファージが、吸入された超硬合金 (とりわけタングステン) を貪食し、細胞障害性 T リンパ球と共に、超硬合金肺の線維化形成に関与している可能性を推定している。他方、超硬合金肺発症の遺伝的・免疫学的機序に関しては、Potolicchio ら⁹⁾¹⁰⁾がコバルトと HLA-DP 分子の Glutamate β 69 が直接結合することを *in vitro* で明らかにしており、それが T 細胞に抗原提示される可能性を

推測している。興味あることに慢性ベリリウム症においても、同様な結合が明らかにされており¹¹⁾、超硬合金肺や慢性ベリリウム症は、発症素因が遺伝的に規定されている可能性が考えられている。

本症例は、20 歳時には約 2 年という短い経過で超硬合金肺を一度発症しているが、米国のタングステン工場における報告では、超硬合金肺発症までの潜伏期間は平均 12.6 年と報告されている⁴⁾。また今回は少なくとも 4 年前より胸部 X 線写真上の異常陰影が確認され、間質性肺炎が緩徐に進行していた。本症例の場合、一度目は発症までの期間が通常の塵肺とは異なり、極めて短期間で発症していたことより、本症は通常の超硬合金肺とは発症機序が異なり、コバルトやタングステンによる感作が成立し、それらが原因抗原となり急性過敏性肺炎の病態を呈したものと考えられた。また今回の発症も、個体側に何らかの発症素因が存在し、金属研磨などにより吸入された少量の金属あるいは肺内に残存する金属 (超硬合金) が原因抗原と考えられ、病理組織学的な線維化と HRCT 上の線維化所見、肺機能上の進行性の拘束性障害の所見と合わせ、金属自体による線維増殖性変化よりも慢性過敏性肺炎の病態と考えるのが妥当と思われた。しかしながら本症例では、慢性進行性の経過であったため、環境誘発試験は施行しておらず、当該抗原に対するリンパ球増殖試験も施行できていないので、コバルトやタングステンなどの金属の抗原性に関しては今後の検討課題である。

超硬合金肺の診断においてはBALの有用性が報告されており¹²⁾¹³⁾, BALF中に奇怪な, 時にカニバリズムを伴う巨細胞が多数認められることが特徴的である. 本症例でも初回及び再発時共にBALF中に奇怪な巨細胞が認められており, 超硬合金肺の診断に極めて有用であった. 今後特に塵肺などが強く疑われる原因不明の間質性肺炎の精査の際, BALF中に奇怪な巨細胞が認められた時には, 超硬合金肺を強く疑って精査を進めることが肝要である. 本症例はステロイド剤治療にも関わらず, 肺活量が徐々に低下傾向にあり, 肺の線維化の緩徐な進行が示唆されている. 肺内に依然として超硬合金肺誘起金属が沈着していることや, 職場の完全な配置転換ができていないことが主要な原因と考えられる. 現在免疫抑制剤の併用なども含めて, 線維化の進行を抑制する治療法を模索中である. また超硬合金を取り扱う労働者は, コバルトとタングステンの同時暴露を受けると, 肺癌による死亡率が増加することが報告されており¹⁴⁾, 今後は肺癌の合併にも十分注意しながら慎重に経過を観察していく予定である.

尚, 本論文の要旨は第57回日本呼吸器学会九州地方会総会(2006年福岡)において発表した.

謝辞: BALF中粒子の金属解析を行っていただきました, 産業医科大学産業生態科学研究所呼吸病態学研究室, 森本泰夫先生に深謝致します.

引用文献

- 1) Kusaka Y, Yokoyama K, Sera Y, et al. Respiratory diseases in hard metal workers: an occupational hygiene study in a factory. *Br J Ind Med* 1986; 43: 474—485.
- 2) Sprince NL, Oliver LC, Eisen EA, et al. Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production. A cross-sectional study of current workers. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1220—1226.
- 3) Ohori NP, Scirba FC, Owens GR, et al. Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 581—587.
- 4) Coates EO, Watson JH. Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. *Ann Intern Med* 1971; 75: 709—716.
- 5) Lison D, Lauwerys R, Demedts M, et al. Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1024—1028.
- 6) Demedts M, Gheysens B, Nagels J, et al. Cobalt lung in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 130—135.
- 7) Lison D, Carbonnelle P, Mollo L, et al. Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chem Res Toxicol* 1995; 8: 600—606.
- 8) Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, et al. Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 70—77.
- 9) Potolicchio I, Mosconi G, Forni A, et al. Susceptibility to hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP beta chain. *Eur J Immunol* 1997; 27: 2741—2743.
- 10) Potolicchio I, Festucci A, Hausler P, et al. HLA-DP molecules bind cobalt: a possible explanation for the genetic association with hard metal disease. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2140—2147.
- 11) Richeldi L, Sorrentino R, Saltini C. HLA-DPB1 glutamate 69: a genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993; 262: 242—244.
- 12) Kinoshita M, Sueyasu Y, Watanabe H, et al. Giant cell interstitial pneumonia in two hard metal workers: the role of bronchoalveolar lavage in diagnosis. *Respirology* 1999; 4: 263—266.
- 13) Forni A. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of hard metal disease. *Sci Total Environ* 1994; 150: 69—76.
- 14) Moulin JJ, Wild P, Romazini S, et al. Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 241—248.

Abstract**A case of hard metal lung disease presenting a type of chronic hypersensitivity pneumonitis**

Osamu Sakamoto, Sachiyo Kosai and Hirotsugu Kohrogi

Department of Respiratory Medicine, Kumamoto University Hospital, Faculty of Medical and
Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University

A 35-year-old man was admitted to our hospital because of abnormal shadows on the chest radiograph and dry cough and exertional dyspnea. He was given a diagnosis of hard metal lung disease 15 years previously and was treated with corticosteroid. Laboratory examination revealed hypoxemia and reduced pulmonary vital capacity. Chest radiograph and high-resolution computed tomography (HRCT) on admission showed ground-glass opacities with volume loss and small cystic spaces. Bronchoalveolar lavage fluid (BALF) demonstrated bizarre multinucleated giant cells and transbronchial lung biopsy (TBLB) specimens showed interstitial pneumonia with multinucleated giant cells. He has worked as a metal grinder, and tungsten was detected in his BALF metal analysis. His illness was diagnosed as hard metal lung disease with giant cell interstitial pneumonia (GIP). We considered this case as a type of chronic hypersensitivity pneumonitis due to his high sensitivity and his disease worsened gradually for four years. Since hard metal lung disease may recur in individuals with high sensitivity, we should always be aware of the possibility of recurrence of this disease.