

●症 例

経気管支肺生検検体の蛍光 X 線分析が診断に有用であった超硬合金肺の 1 例

丹羽 英之 高倉 晃 楠原政一郎
原田 真也 片桐 真人 益田 典幸

要旨：症例は，58 歳，女性．15 年前からドリルの先端をホイールで研磨する作業に従事していた．3 年前から咳嗽が出現し，他院で鎮咳薬を処方されていたが症状は軽快せず，当院を受診した．胸部単純 CT では小葉中心性のびまん性粒状影を認めた．気管支鏡検査を行い，経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）検体を蛍光 X 線分析したところ，タングステンが検出された．職業歴と蛍光 X 線分析結果から，超硬合金肺と診断した．TBLB 検体は，胸腔鏡下肺生検検体と比較すると，はるかに微小ではあるが，蛍光 X 線分析することで本疾患の診断が可能であった．

キーワード：超硬合金肺，蛍光 X 線分析

Hard-metal lung disease, X-ray fluorescence analysis

緒 言

超硬合金はタングステンとコバルトを主な原料として，約 1,500°C で焼結することにより製造される．超硬合金肺は超硬合金粉末を吸入することにより発症する，職業性肺疾患である．診断には，超硬合金吸入歴と病理組織のほか，超硬合金構成成分の証明が必要となる．超硬合金肺の成分分析には，電子線マイクロアナライザー，蛍光 X 線分析が行われている．今回，我々は経気管支肺生検検体の蛍光 X 線分析を行い，タングステンを検出し，超硬合金肺の診断につながった症例を経験したので，蛍光 X 線分析の利点なども含めて報告する．

症 例

症例：58 歳，女性．

主訴：咳嗽．

既往歴：胆石症（胆嚢摘出術後），脂質代謝異常症．

内服歴：アトルバスタチン（2 年前から）．

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし．

職業歴：15 年前からドリルの先端をホイールで研磨する作業を行っている．職場ではマスクの着用はせず，

仕事終了時には鼻腔内に粉塵が付着していた．

現病歴：健診の受診歴はなかった．3 年前から白色痰を伴う咳嗽を認めていた．他の医療機関を受診し，処方された鎮咳薬で経過観察していたが，改善しないため，当院を受診した．

初診時現症：体温 36.0°C，pulse oximeter oxygen saturation 96%（室内気），脈拍 80/min・整，呼吸 20/min，ばち指は認めなかった．関節痛なし，皮疹なし，表在リンパ節触知せず，心音純，呼吸音清，腹部軟・圧痛なし，四肢の浮腫なし，神経学的所見異常なし．

初診時検査所見（表 1）：血算，生化学では異常所見は認められなかった．免疫化学では surfactant protein D（SP-D）の上昇を認めた．呼吸機能検査では，拘束性換気障害と肺拡散能の低下を認めた．

胸部 X 線写真（図 1）：両側中下肺野，左肺優位に粒状影を認めた．

胸部単純 CT 所見（図 2）：両側肺の背側優位に小葉中心性の粒状影が認められた．肺野末梢の胸膜直下に一部，浸潤影を認めた．縦隔肺門のリンパ節腫大や胸水は認めなかった．

受診後経過：職場で研磨しているドリルの成分を調べたところ，タングステンとコバルトが含まれていることが判明した．気管支鏡検査を施行し，左 B⁴a で気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）を，左 B⁶b と B⁶c から経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）を行い，2 個ずつ検体を採取した．2 個は病理標本のために固定し，残りの 2 個で蛍光 X 線分析を行うこ

連絡先：丹羽 英之

〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

北里大学病院呼吸器内科

(E-mail: niwahide@kitasato-u.ac.jp)

(Received 4 Apr 2015/Accepted 18 Jul 2015)

表 1 検査所見

| Hematology | | Serology | |
|--------------|------------------------------|-----------------------|------------------------|
| WBC | 5,100/ μ l | CRP | <0.03 mg/dl |
| Neut | 59.9% | KL-6 | 257 U/ml |
| Eos | 3.7% | SP-D | 182 ng/ml |
| Lymph | 30.3% | Ferritin | 24 ng/ml |
| Mono | 5.3% | IgG | 1,305 mg/dl |
| Baso | 0.8% | IgA | 186 mg/dl |
| RBC | 423×10^4 / μ l | IgM | 63 mg/dl |
| Hb | 13.1 g/dl | | |
| Ht | 45.5% | BALF | |
| Plt | 29.4×10^4 / μ l | Recovery | 73/100 ml |
| | | Cell count | 1.43×10^5 /ml |
| Biochemistry | | Macro | 57.6% |
| T.P. | 7.1 g/dl | Lymph | 41.2% |
| T.Bil. | 0.8 g/dl | Neut | 1.2% |
| ALT | 20 IU/L | Eos | 0.0% |
| AST | 17 IU/L | CD4/8 | 0.48 |
| AIP | 252 IU/L | | |
| LDH | 198 IU/L | Respiratory function | |
| BUN | 14.6 mg/dl | %VC | 62.8% |
| Cr | 0.57 mg/dl | FEV ₁ | 1.53 L |
| Na | 139 mEq/L | FEV ₁ /FVC | 87.2% |
| K | 3.8 mEq/L | %DL _{CO} | 71.0% |
| Cl | 105 mEq/L | | |
| Ca | 9 mg/dl | | |
| Fe | 57 μ g/dl | | |
| TIBC | 323 μ g/dl | | |

TIBC : total iron binding capacity.



図 1 初診時の胸部 X 線写真。両側中下肺野、左肺優位に軽度の粒状影が認められる。肺野の容積は保たれている。

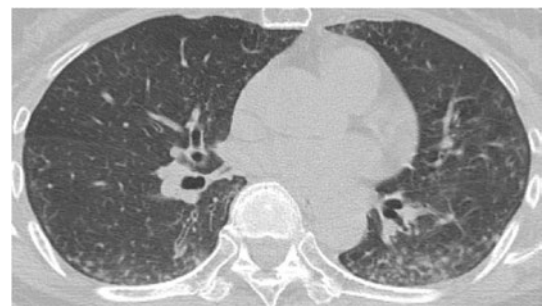


図 2 初診時の胸部単純 CT。両側肺の背側優位に小葉中心性粒状影を認める。肺野末梢の胸膜直下の一部に浸潤影も認めた。有意な縦隔肺門リンパ節腫大や胸水は認められなかった。

とにした。蛍光 X 線分析用の組織検体は、病理用検体と同じサイズ、約 1 mm 程度のもので、固定はせずに冷蔵し、翌日、冷凍便で東京医科歯科大学に送付した。その後、検体を真空乾燥させて蛍光 X 線分析を施行した。BAL 液ではリンパ球数が増加し、CD4/8 は低下していた (表 1)。細胞診では、内部に黒色粒子を有する多核巨細胞 (組織球) を認めた (図 3)。TBLB 検体では、組織

学的に肺胞壁に軽度の線維化とリンパ球の浸潤を認めた。検体の蛍光 X 線分析 (堀場製作所製 XGT-1000WR, 検出器はエネルギー分散型検出器を使用した) では、2 検体ともにタングステン (W) のピークが認められた (図 4)。なお、BAL 液からは有意な沈殿物が得られず、分析ができなかった。以上より、粉塵吸入歴を有し、画像上、間質性陰影を認め、肺組織内からタングステンが検出されたことから超硬合金肺と診断した。確定診断後、仕事

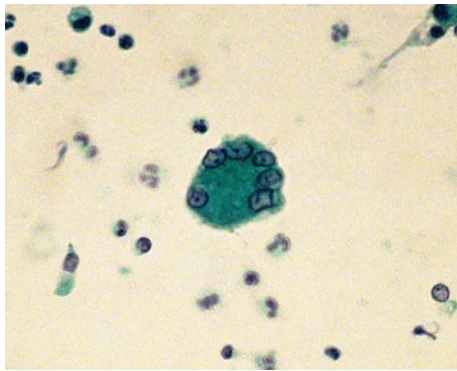


図3 気管支肺胞洗浄液のPapanicolaou染色. 400倍. 内部に黒色粒子を有する多核巨細胞(組織球)を認めた.

は退職した. しかし, 咳嗽が持続するため, ステロイド [プレドニゾロン (prednisolone) 20 mg/日] の投与を開始した. その後, 咳嗽は消失し, 治療開始4ヶ月後に胸部単純CTと呼吸機能検査を行った. CT上, 両側肺内の粒状影は残存するものの改善していた. また, 肺活量は治療前が1.76Lであったのに対し, 治療後は2.19Lと増加し, 拡散能も改善した. 現在は, ステロイドを漸減し経過観察中である.

考 察

超硬合金肺は1940年にドイツのJobsらによって, 初めて症例報告された¹⁾. 超硬合金肺は, 超硬合金の製造過程, 製品使用時に発生する超硬合金粉末を吸入することで発生する職業性肺疾患である. 診断には, ①超硬合金吸入歴, ②臨床症状, ③間質性肺疾患の画像, ④病理組織, ⑤超硬合金構成成分の証明, の5項目が必要とされる^{2)~5)}. 本症例では, ①, ②, ③, ⑤を満たしており, TBLBの組織検体では, 特異的な所見は得られなかったが, BAL液の細胞診にて多核巨細胞を認め, TBLB検体の蛍光X線分析によりタングステンを検出したことから超硬合金肺と診断した.

超硬合金肺の発症には, 個人の感受性が関係するといわれ, 粉塵曝露期間と, 超硬合金との間には明確な因果関係がないといわれている⁶⁾. コバルトは感作物質として知られており, 過敏性肺炎を呈する超硬合金肺症例⁷⁾や超硬合金肺と接触性皮膚炎が同時に発症した報告例もあることから⁸⁾, 発症にアレルギーが関与している可能性が考えられるが, 現時点では発症機序は不明である.

組織内の超硬合金構成成分の証明には, 電子線マイクロアナライザー (electron probe microanalyzer: EPMA) が頻用されている. NakamuraらはTBLB検体からEPMAによりタングステンを検出している⁸⁾. 本症例で使用した蛍光X線分析では, 高エネルギーのX線を検体

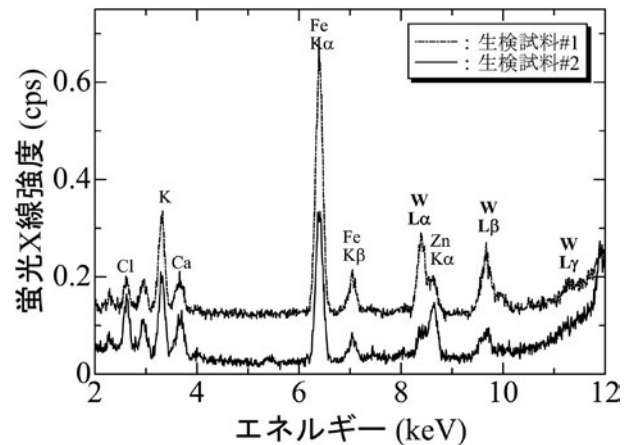


図4 TBLB検体の蛍光X線分析結果. 分析はKEK-PF共同利用(課題番号:2014G017)にて行った. 2検体ともタングステン(W L α , W L β , W L γ)の蛍光X線ピークが認められた.

に照射すると, 検体中の元素がそれぞれ特有の波長のX線, 蛍光X線を発生し, そのピークから元素を同定することが可能である. 蛍光X線分析の利点は, 前処理の必要がないこと, 厚みのある検体をそのまま分析にかけても損傷がなく, 試料準備が簡便であることなどがあげられる⁹⁾. 気管支肺胞洗浄液の蛍光X線分析で, 超硬合金成分を検出した報告例はあるが¹⁰⁾, 蛍光X線分析によりTBLB検体からの超硬合金成分(タングステン)を確認した報告は, 本症例が初めてである. 気管支鏡下で採取できる検体は, 外科的肺生検と比較し, きわめて微小ではあるが, 侵襲性は軽度である. TBLB検体を蛍光X線分析することで, 超硬合金成分の検出は十分可能であると思われた. 超硬合金における含有率はタングステンが90~95%, コバルトが5~10%程度でタングステンのほうが多いが, 組織障害性はコバルトの影響が強いと考えられている. また, コバルトとタングステンを同時に投与すると, コバルト単独と比較して, 肺障害の程度が強い¹¹⁾. 本症例では, タングステンのみの検出であり, コバルトは検出されなかった. これは, コバルトの含有率が低いことと, コバルトが水溶性であり吸入した元素が体内で吸収され沈着部位から失われてしまうためと考えられる¹²⁾. タングステンは単独で検出されることが多く, タングステンとコバルトが同時に検出される例は, 以前は10%程度であった¹³⁾. 最近のTanakaらの報告では¹⁴⁾, 19例中5例においてタングステンとコバルトが同時に検出されている. 同時検出数の増加は, 分析技術の進歩も影響していると考えられる.

診断確定時には可能なかぎり, 他の職業性肺疾患同様に配置転換・転職などの勧告を行い, 曝露回避に努めることが重要である. 有症状例, 呼吸機能障害を有する例

では、副腎皮質ステロイドが使用されることが多いが、治療法は確立されていない。超硬合金肺患者では肺癌併発の可能性があり、国際がん研究機関では、超硬合金は Group 2A (probably carcinogenic to humans) とされている¹⁵⁾。本症例では、ステロイドを使用し、自覚症状、画像所見、呼吸機能すべて改善傾向であるが、肺内には超硬合金が今後も残存すると考えられ、注意深く経過観察する方針である。

本論文の要旨は、第 212 回日本呼吸器学会関東地方会 (2014 年 11 月、横浜) において報告した。

謝辞：検体分析ならびに貴重な助言をしていただいた東京医科歯科大学医歯学総合研究科先端材料評価学分野 宇尾基弘先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Jobs H, et al. Metallkeramik als Staubquelle von ärztlichen und technischen Standpunkt. *Vertrauensarzt und Krankenkasse* 1940; 8: 142-8.
- 2) Joseph M. Hard metal pneumoconiosis. *Australas Radiol* 1968; 12: 92-5.
- 3) Coates EO Jr, et al. Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. *Ann Intern Med* 1971; 75: 709-16.
- 4) Ohori NP, 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: 581-7.
- 5) Chong S, et al. Pneumoconiosis: comparison of imaging and pathologic findings. *Radiographics* 2006; 26: 59-77.
- 6) Auchinclos JH, et al. Health hazard of poorly regulated exposure during manufacture of cemented tungsten carbides and cobalt. *Br J Ind Med* 1992; 49: 832-6.
- 7) 坂本 理, 他. 慢性過敏性肺炎の病態を呈した超硬合金肺の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 535-41.
- 8) Nakamura Y, et al. Hard metal lung disease diagnosed on a transbronchial lung biopsy following recurrent contact dermatitis. *Intern Med* 2014; 53: 139-43.
- 9) Uo M, et al. Applications of X-ray fluorescence analysis (XRF) to dental and medical specimens. *Jpn Dent Sci Rev* 2015; 51: 2-9.
- 10) Uo M, et al. XAFS analysis of the bronchoalveolar lavage fluid of a tungsten carbide pneumoconiosis patient. *Chem Lett*, 2010; 39: 852-3.
- 11) Lison D, et al. Experimental research into the pathogenesis of cobalt hard metal lung disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1024-8.
- 12) Lison D, et al. Cobalt. In: Nordberg GF, et al, ed. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 3rd ed. Amsterdam: Elsevier, 2003; 511-28.
- 13) Abraham JL, et al. Development and use of a pneumoconiosis database of human pulmonary inorganic particulate burden in over 400 lungs. *Scanning Microsc* 1991; 5: 95-108.
- 14) Tanaka H, et al. An observational study of giant cell interstitial pneumonia and lung fibrosis in hard metal lung disease. *BMJ Open* 2014; 4: e004407.
- 15) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Cobalt in hard metals and cobalt sulfate, gallium arsenide, indium phosphide and vanadium pentoxide. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2006; 86: 1-294.

Abstract**X-ray fluoroscopy analysis of a transbronchial lung biopsy specimen
for diagnosis of hard-metal lung disease**

Hideyuki Niwa, Akira Takakura, Seiichirou Kusuhara, Shinya Harada,
Masato Katagiri and Noriyuki Masuda
Department of Respiratory Medicine, Kitasato University Hospital

The patient was a 58-year-old female with a 3-year history of cough that was nonresponsive to antitussive drugs. She consulted our hospital for further evaluation and management. Her work had involved sanding drill ends with a wheel for the past 15 years. Thoracic computed tomography scan revealed diffuse centrilobular particle-like shadows. Furthermore, bronchoscopy with transbronchial lung biopsy (TBLB) was performed, and X-ray fluoroscopy demonstrated the presence of tungsten in the TBLB specimen. A diagnosis of hard-metal lung disease was made based on her occupational history and the results of X-ray fluoroscopy analysis. Although a TBLB specimen is markedly smaller than a thoracoscopy-guided lung biopsy specimen, diagnosis of this disease was possible by X-ray fluoroscopy analysis.