

●症 例

粉状酸化チタン吸入によるじん肺の1例

小柳 太作 岸本 卓巳

要旨：粉状酸化チタンの袋詰め作業を20年以上行うことによって発生したじん肺症例を報告する。胸部単純X線上全肺野にすりガラス様陰影を認め、high-resolution computed tomography (HRCT) により小葉中心性の辺縁不明瞭な粉じん沈着が示唆され、気管支肺胞洗浄および肺生検により酸化チタンであることを確認した。主な沈着部位は肺動脈および細気管支周囲であり、縦隔のみならず腹腔内リンパ節腫大があり、CT値は180～320HUと高吸収であった。胸部HRCTにて軽い肺の線維化病巣が示唆され、生検にて確認した。

キーワード：酸化チタン、袋詰め、じん肺、肺胞マクロファージ、小葉中心性粉じん沈着

Titanium oxide, Packing, Pneumoconiosis, Alveolar macrophage,
Centrilobular dust deposition

緒 言

粉状酸化チタンの袋詰め作業におけるじん肺発症の可能性があることはじん肺法施行規則〔附則 別表（第二条関係）〕の10番目に記載されているとおりであるが、実際にじん肺症として申請された典型例はない。

今回、我々は20年以上の粉状酸化チタン袋詰め作業によるじん肺症例を胸部画像および病理組織学的に確定診断したので報告する。

症 例

患者：50歳代、男性。

主訴：特になし（胸部異常陰影）。咳や労作時呼吸困難等の自覚症状はない。

既往歴・家族歴：なし。

喫煙歴：なし。

職業歴：約23年間粉状酸化チタン（平均微粒子径210 nm、酸化チタン含有95%以上）を大きな袋に袋詰めする作業に従事。現在も継続しているため、会社のじん肺検診を受けているが、当初は防じんマスクの着用を怠っており、同部署においては作業環境測定は行われていなかった。

現病歴：20XX年11月のじん肺健診の胸部単純X線に

て両肺野に軽度すりガラス陰影を認めたため、じん肺を疑われて岡山ろうさい病院に紹介となった。身体所見では肺音は両肺呼吸音清明でラ音なし、その他心雑音やばち指はなし。

胸部CTでは両側全肺野に小葉中心性のすりガラス陰影を、縦隔リンパ節は腫大し高吸収（CT値320HU）を呈していた。

職業歴から酸化チタンによる粉じん沈着が疑われたため気管支鏡検査目的に入院となった。

画像所見：初診時の胸部単純X線写真（Fig. 1A）では、両側上中肺野にびまん性のすりガラス陰影を認める。胸部CT（high-resolution computed tomography：HRCT）肺野条件にて両側上肺野には小葉中心性のすりガラス陰影を認め、左下肺野背部側には軽い線維化所見も認めた（Fig. 1B, C）。一方、縦隔条件にて縦隔リンパ節のみならず腹腔リンパ節にも高吸収（CT値180HU）のリンパ節腫大を認めた（Fig. 2）。

血液検査・呼吸機能検査：異常は認められず（Table 1）。

臨床経過：左B⁵から気管支肺胞洗浄を行ったが、細胞数は 3.64×10^5 /mLで細胞成分でのマクロファージが85.5%、リンパ球が13%、好中球が0.5%と異常を認めなかった。しかし、気管支肺胞洗浄液の細胞診断で多数の異物を貪食する肺胞マクロファージを認めた（Fig. 3）。気管支肺胞洗浄液をコロジオン膜にのせた標本および肺生検によって得られた組織中のマクロファージの貪食した異物を透過電子顕微鏡下X線回折装置により粉じんの金属分析を行ったところ酸化チタンであることを確認した（Fig. 4）。また、左S⁹からの経気管支肺生検から、肺

連絡先：岸本 卓巳

〒702-8055 岡山県岡山市南区築港緑町1-10-25

岡山ろうさい病院内科

(E-mail: nakisimt@okayamaH.johas.go.jp)

(Received 29 May 2023/Accepted 23 Aug 2023)

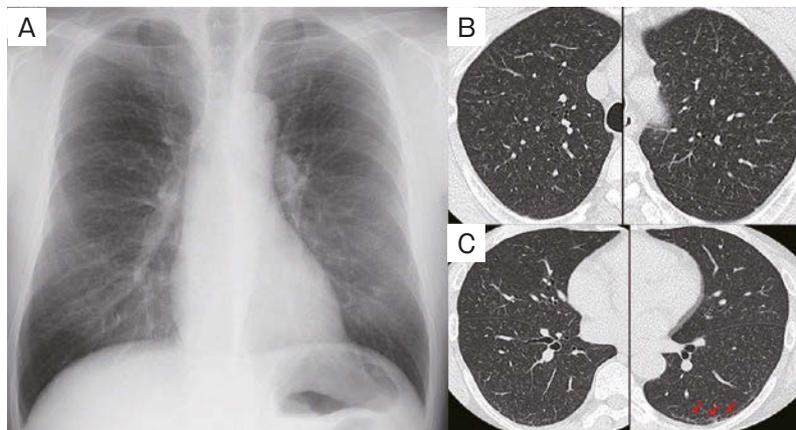


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest X-ray showed diffuse bilateral ground-glass opacities in the lung fields, suggesting dust deposition. (B, C) High resolution computed tomography (HRCT) of the chest revealed peripheral blurred nodular shadows, suggesting centrilobular dust deposition. Reticular opacities (arrows) suggest mild fibrous changes.

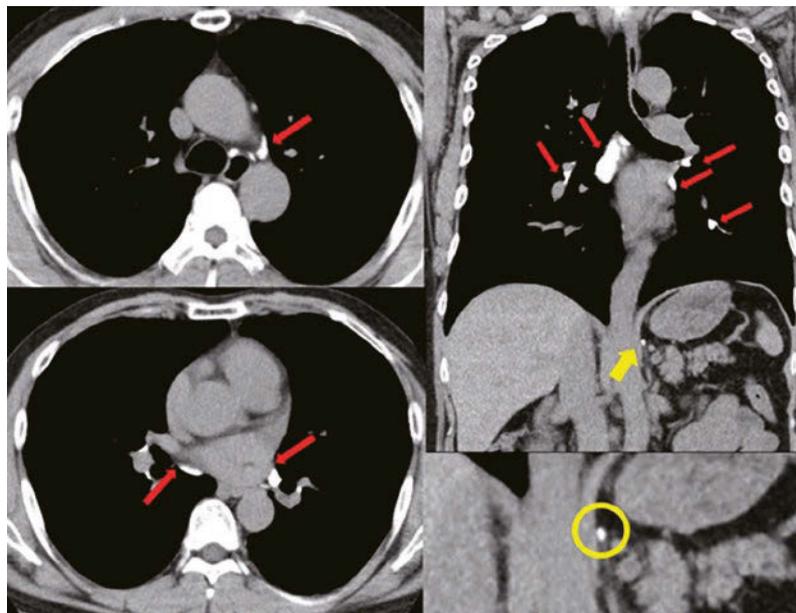


Fig. 2 Chest CT of the mediastinum demonstrated swelling of several mediastinal lymph nodes (red arrows) and abdominal lymph nodes (yellow arrow and circle).

Table 1 Blood and respiratory examination

Complete blood count	T-bil	1.0 mg/dL	Pulmonary function tests		
WBC	4,900 / μ L	AST	37 U/L	VC	4.78L
RBC	459×10^4 / μ L	ALT	35 U/L	FVC	4.74L
Hb	15.1 g/dL	ALP	89 U/L	%VC	111.4 %
Ht	45.9 %	LDH	239 U/L	FEV ₁	3.79L
Plt	23.6×10^4 / μ L	γ -GTP	56 U/L	FEV ₁ /FVC	79.96 %
Serum	BUN	18.4 mg/dL	%FEV ₁	106.5 %	
CRP	0.02 mg/dL	Cre	0.70 mg/dL	Arterial blood gas analysis	
KL-6	304 U/mL	TP	6.0 g/dL	PaO ₂	83.0 Torr
SP-D	36.8 ng/mL	Alb	4.3 g/dL	PaCO ₂	37.6 Torr
ANA	(-)			A-aDO ₂	19.7 Torr

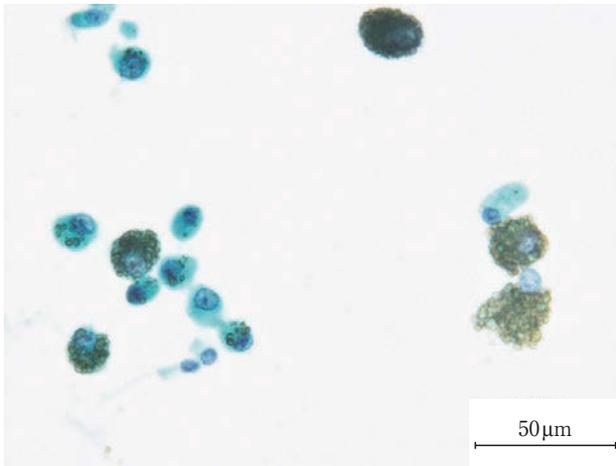


Fig. 3 Papanicolaou staining for bronchoalveolar fluid showed large numbers of brown alveolar macrophages phagocytosing foreign bodies.

動脈・細気管支周囲に褐色調の粉じん沈着を認め、免疫染色により異物を貪食したマクロファージの浸潤増殖であることを確認した (Fig. 5). さらに、細気管支近傍の肺組織においてElastica-Masson染色では一部に局限して軽度の線維化所見を認めた (Fig. 6). 以上の所見により酸化チタン肺であると確定診断した.

考 察

酸化チタンは塗料, 顔料, 化粧品などの身近なものにも含まれている. 酸化チタンに曝露されている従業員¹⁾の肺線維症発症がないため, 酸化チタンは無害であるとする報告が大半であった²⁾. 一方, 長期間酸化チタンに曝露されているマウスでは肺の線維化や肉芽腫性病変が観察されるという報告があった³⁾. しかし, ラットにおいても肺胞上皮細胞に対するサイトカイン等の炎症作用が強く有害であると考えられるようになった⁴⁾. 最近では酸化チタンの13週間の吸入によりラットの肺所見としてpulmonary dust fociを確認したという報告もある⁵⁾. 酸化チタンとシリカ, アルミニウムを含むメタリックチタンの研磨作業によって発症した肺障害の報告はある⁶⁾が, 酸化チタン単独吸入により肺病変を呈した症例は報告されていない.

本例は酸化チタンを長期間吸入したことにより強い粉じん沈着とごく軽度の肺線維化病変だけでなく, 縦隔および腹腔内リンパ節までもが高吸収を呈していた稀有な症例である.

今回の胸部画像および病理組織学的に証明しえたことは酸化チタンの局所への強い沈着と, 左S⁹の肺組織に認められた局限した軽い線維化のみであった. また, 縦隔のみならず腹腔内リンパ節腫大については珪肺による石

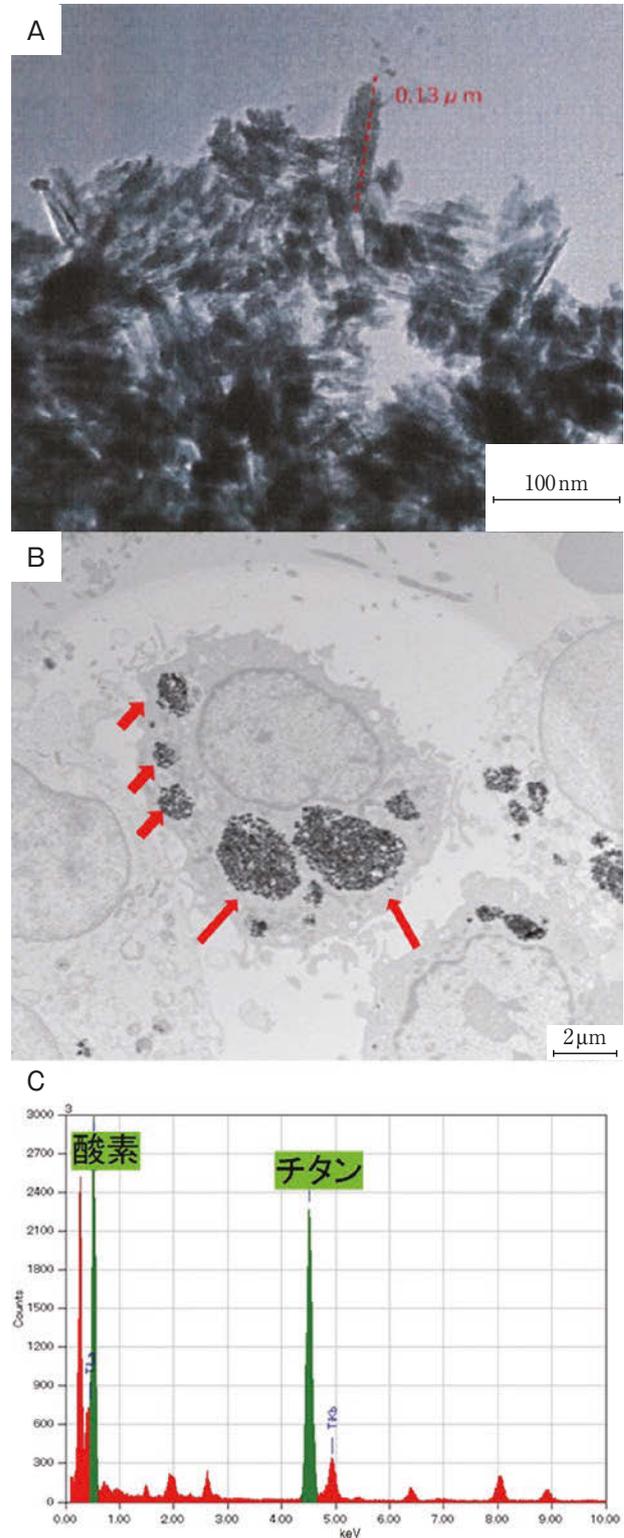


Fig. 4 This figure showed macrophages obtained from bronchoalveolar lavage fluid or lung tissue. (A) Bronchoalveolar lavage fluid on the collodion membrane. (B) The transmission electron microscopic image revealed macrophages phagocytosing foreign bodies (red arrows) in the specimen obtained via transbronchial biopsy. (C) X-ray analysis under the transmission electron microscope showed two peaks of oxygen and titan.

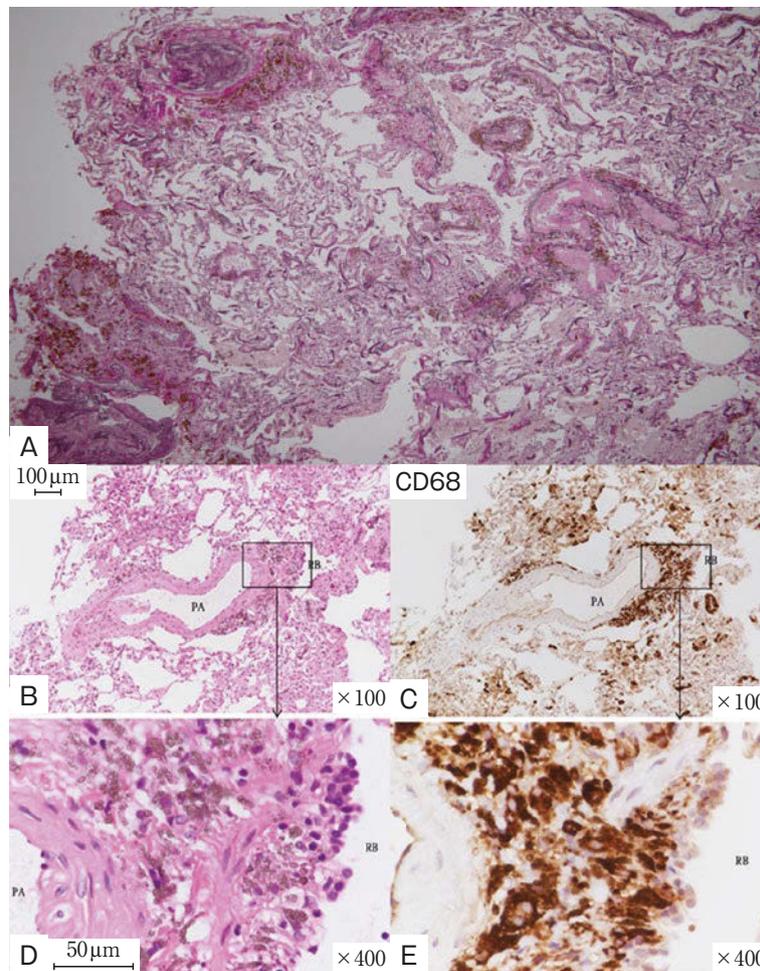


Fig. 5 Pathological findings. (A) Brown specks of dust mainly deposited around the pulmonary artery and bronchioli on the specimen obtained from the left S⁹a. (B-E) Numerous reactive CD68-positive macrophages that phagocytosed brown foreign bodies increased in the pulmonary artery region.

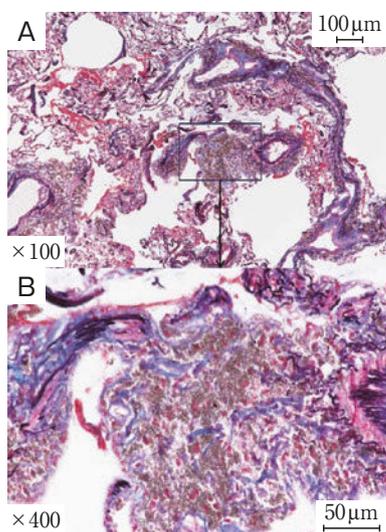


Fig. 6 Pathological findings. (A) The same specimen was stained by Elastica-Masson ($\times 100$). (B) The perivascular area showed mild fibrous changes because of the distribution of collagenous fibers ($\times 400$).

灰化リンパ節 (CT値 480~600HU) とは異なり, リンパ路經由でリンパ節に酸化チタン沈着が起こり, 高吸収 (CT値 180~320HU) となったものと考えている. このような粉じん沈着と軽い線維化は溶接工肺におけるヒュームに類似するが, 高吸収を呈したリンパ節腫大は大きく異なる. 酸化チタンは人体へ影響が小さいと考えられ, 食品や医薬品, 化粧品の着色料として汎用されているため, 今後の臨床経過を定期的に観察する必要がある.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して申告なし.

引用文献

- 1) Chen JL, et al. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med* 1988; 30: 937-42.

- 2) Rode LE, et al. Massive pulmonary deposition of rutile after titanium dioxide exposure: light-microscopical and physico-analytical methods in pigment identification. *Acta Pathol Microbiol Scand A* 1981; 89: 455-61.
- 3) Rahman L, et al. Toxicogenomics analysis of mouse lung responses following exposure to titanium dioxide nanomaterials reveal their disease potential at high doses. *Mutagenesis* 2017; 32: 59-76.
- 4) Horváth T, et al. Pulmonary impact of titanium dioxide nanorods: examination of nanorod-exposed rat lungs and human alveolar cells. *Int J Nanomedicine* 2018; 13: 7061-77.
- 5) Yamano S, et al. Pulmonary dust foci as rat pneumoconiosis lesion induced by titanium dioxide nanoparticles in 13-week inhalation study. *Part Fibre Toxicol* 2022; 19: 58.
- 6) Iijima Y, et al. Pneumoconiosis caused by inhalation of metallic titanium grindings. *Intern Med* 2020; 59: 425-8.

Abstract

A case of pneumoconiosis after exposure to titan dioxide powder

Taisaku Koyanagi and Takumi Kishimoto

Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

We report a case of pneumoconiosis after exposure to titan dioxide powder for more than 20 years. Chest X-ray showed ground-glass opacities in all the lung fields, and high-resolution computed tomography (HRCT) showed peripheral centrilobular blurred nodular shadows. Titan dioxide was confirmed on the specimen obtained via bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy. Titan dioxide was deposited mainly around the pulmonary artery and peribronchiolar area. Furthermore, mediastinal and abdominal lymph node swelling was observed at high attenuation. HRCT showed mild fibrosis in the left inferior region, which was verified via biopsy. To our knowledge, this is the first case of pneumoconiosis with titan deposition in the peribronchial area, mediastinal and abdominal lymph node swelling and mild fibrosis of the lungs after long-term inhalation of titan dioxide powder.