

●症 例

アルミニウム鋳物鋳造業者に生じたアルミニウム肺の1例

暮部 裕之^{a,b} 枝廣 龍哉^{a,c} 山本 悠司^{a,c}
 森山 寛史^{d,e} 菊地 利明^e 森 雅秀^a

要旨：労作時呼吸困難で発症した64歳男性。アルミニウム鋳物鋳造に44年間従事。胸部CTで両肺下葉中心に蜂巣肺とびまん性の濃度上昇，PR3-ANCA陽性で，拘束性換気障害を呈した。胸腔鏡下肺生検では血管炎はなく，アルミニウムなど種々の金属元素の沈着を確認し，アルミニウム肺と診断した。ステロイドの効果は乏しく，その後呼吸不全が進行し5年半後に永眠された。PR3-ANCAはステロイド導入後は陰性が持続した。

キーワード：間質性肺炎，塵肺，元素分析，電子線マイクロアナライザー

Interstitial pneumonia, Pneumoconiosis, Elemental analysis, Electron probe microanalyzer

緒 言

塵肺は粉塵を吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化を特徴とする。原因物質としては珪酸が一般的であるが，無機金属の吸入による症例も散見される。アルミニウムが誘因となった症例は比較的少なく，臨床経過や薬物治療反応性は症例ごとに異なる¹⁾²⁾。我々は電子線マイクロアナライザーによる元素分析を行いアルミニウム肺と考えた症例を報告する。

症 例

患者：64歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：27歳時Basedow病のため甲状腺摘出，58歳時から甲状腺ホルモン剤内服。

家族歴：特になし。

喫煙歴：20本/日×27年間（19～46歳）。

アレルギー歴：なし。

職業歴：アルミニウム（Al）の鋳物鋳造〔44年間；砂の鋳型もしくは金型に溶解したAl（純度96%）を流す。

他にニッケル（Ni），亜鉛（Zn），マンガン（Mn），銅（Cu）など〕。防塵マスクは使用せず。

現病歴：徐々に労作時呼吸困難（mMRC 3度）と白色痰を自覚。去痰剤では改善せず2ヶ月後に当院へ紹介された。

初診時現症：身長165cm，体重43kg（体重減少3kg/年），体温37.0℃，血圧108/73mmHg，脈拍90回/分，SpO₂ 94%，心雑音なし，両側背部中下肺野で吸気時にfine crackles，腹部は異常所見なし，下肢浮腫なし，皮疹なし，ばち指あり。

血液検査所見（Table 1）：白血球数・分画に異常なし，血沈66mm/時と亢進，総蛋白とIgGが上昇していた。KL-6は2,096U/mLと高値。Proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody（PR3-ANCA）は203EUと陽性だった。喀痰からは一般細菌・抗酸菌とも有意菌は検出せず。

胸部単純X線写真（Fig. 1A）：右中下肺野と左下肺野の外側を中心に網状影と濃度上昇あり。

胸部CT検査（Fig. 2）：両側上中葉では胸膜直下に不整な結節状の陰影が散在し，両側下葉特に肺底部には蜂巣肺と広範囲にすりガラス陰影がみられる。

呼吸機能検査：FVC 1.68L，%FVC 44.9%，FEV₁ 1.68L，FEV₁/FVC 100%，%DL_{CO} 25.0%，拘束性障害と拡散能低下が強い。

臨床経過：入院後の気管支鏡検査では，気管支肺胞洗浄液（左B⁵ 38mL/150mL 25%回収）は総細胞数2.1×10⁴/mL（マクロファージ51%，リンパ球24%，好中球25%，好酸球0.3%），CD4/CD8比2.5だった。洗浄液からは有意な一般細菌，真菌，抗酸菌は検出されず。経気管支生検（右B^{8a}）では肺胞壁の肥厚や巨細胞などの非特異的な所見のみだった。1週間後に胸腔鏡下肺生検

連絡先：森 雅秀

〒560-8552 大阪府豊中市刀根山5-1-1

^a 国立病院機構大阪刀根山医療センター呼吸器内科

^b 日本生命病院呼吸器・免疫内科

^c 大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫内科学

^d 国立病院機構西新潟中央病院呼吸器内科

^e 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器・感染症内科学分野

(E-mail: mori.masahide.fr@mail.hosp.go.jp)

(Received 19 Jul 2023/Accepted 18 Oct 2023)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	408 × 10 ⁴ /μL	TP	8.1 g/dL	CRP	2.19 mg/dL
Hb	13.7 g/dL	Alb	3.3 g/dL	KL-6	2,096 U/mL (N<500)
Ht	40.9 %	T-bil	0.58 mg/dL	SP-A	86.6 ng/mL
WBC	5,580 /μL	AST	27 U/L	ACE	13.8 mU/mL
Neut	62.2 %	ALT	19 U/L	TSH	3.74 μU/mL
Lym	29.4 %	LDH	278 U/L	Free T ₃	2.6 pg/mL
Mo	5.4 %	ALP	331 U/L	Free T ₄	1.3 ng/dL
Eo	2.5 %	γ-GTP	108 U/L	RF	20 U/mL
Baso	0.5 %	Amy	62 U/L	PR3-ANCA	203 EU (N<10)
Plt	25.3 × 10 ⁴ /μL	CPK	117 U/L	MPO-ANCA	1.0 EU
		BUN	13.5 mg/dL	ANA	×40 (speckled type)
ESR	66 mm/hr	Creat	0.52 mg/dL	Anti-ds-DNA	(-)
		Na	137 mmol/L	Anti-RNP	(-)
		K	4.2 mmol/L	Anti-Jo-1	(-)
		Cl	102.4 mmol/L	Anti-Scl-70	(-)
				Anti-SS-A	(-)
				Anti-SS-B	(-)
				IgG	1,880 mg/dL
				IgA	375 mg/dL
				IgM	176 mg/dL
				IgE	3,889 IU/mL

N: normal range.

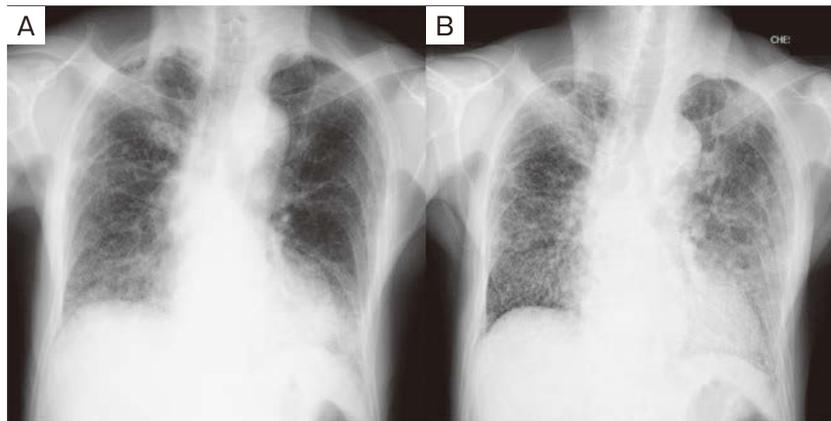


Fig. 1 Chest roentgenogram. Grand glass opacification was identified mainly in both lower lobes on admission (A). Four years and five months later, grand glass opacification had extended over a large area of both lungs (B).

(右S⁵, S⁸) を施行した。組織所見としては、胸膜から肺実質にかけて連続する比較的 mature な線維化が広範にみられ、肺胞壁の弾性線維は消失していた (Fig. 3A, B)。肺胞壁の嚢胞状拡張、扁平上皮化生、形質細胞・リンパ球の浸潤、またごく一部に fibroblastic foci もみられた。またやや大型の気管支動脈 (約 500 μm) では内膜肥厚による内腔狭窄がみられたが、血管炎の所見はなかった (Fig. 3C, D)。また、明らかなびまん性肺胞障害の所見はみられなかった。

アルミニウムの鋳物鋳造の職業歴があり、新潟大学呼吸器・感染症内科で電子線マイクロアナライザーによる生検組織の金属元素分析³⁾を行った。肺組織には業務環境を反映する Al, ケイ素 (Si) を中心に鉄 (Fe), Zn 等の各種金属の沈着が気管支周囲を中心に確認され (Fig. 4)、アルミニウムやシリカなどが複合する塵肺症と診断した。

酸素化がやや低下傾向にあり、メチルプレドニゾロン (methylprednisolone) 1 g 3日間のステロイドパルス後にプレドニゾロン (prednisolone) 40 mg (1 mg/kg)/日

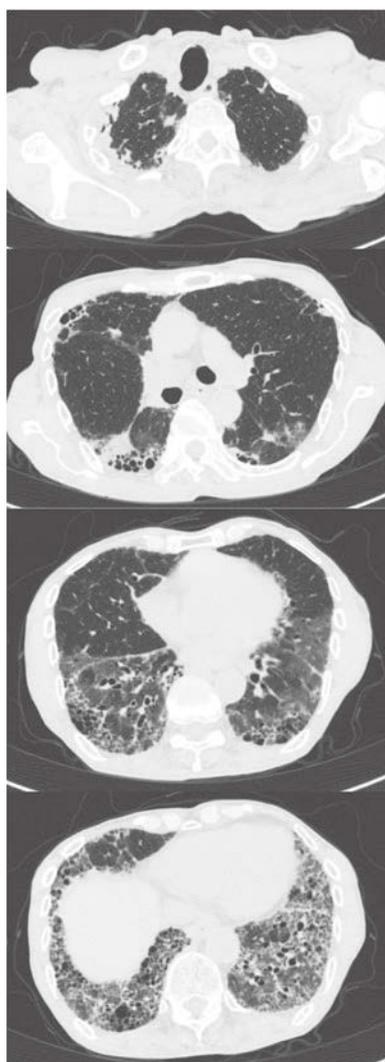


Fig. 2 Chest CT scan on admission. Pleural thickening and continuous granular shadows were prominent in both upper lobes. Diffuse ground glass opacification and honeycomb lung along the pleura were detected in both lower lobes.

で内服を開始，その後5mg/2週のペースで漸減した．なお治療開始1週間後に左気胸を発症したが胸腔ドレナージで改善した．肺線維化の増悪予防のためアルミニウム曝露からの回避を強く指導したが，自営業のため不完全にとどまった．

炎症を抑える目的でプレドニゾロン5mgを継続していたが，肺線維化が緩徐に進行し，3年3ヶ月後に在宅酸素療法を導入，この頃よりPaCO₂の上昇がみられた．呼吸機能は発症3年後もFVC 1.79L，%DL_{CO} 31.5%と著明な悪化はなかった．ステロイドは3年9ヶ月後にいったん中止した．KL-6は治療開始1年後677U/mL，3年後以降は400U/mL前後で安定していた．なおPR3-ANCAは治療開始後から低下し7ヶ月目以降は陰性が持続した．4年

5ヶ月後に軽度の急性増悪があり (Fig. 1B)，一時的なステロイド投与と抗菌薬でいったんは安定したが，その後Ⅱ型呼吸不全と心不全がさらに進行し，5年半後に永眠された．

考 察

本例はアルミニウムの鋳物鋳造を生業とした患者に生じた塵肺症である．労働環境中の物質を吸入することで生じる呼吸器疾患は職業関連呼吸器疾患と総称され，吸入物質の種類によって臨床像が異なる¹⁾．この一種である塵肺症は，さまざまな無機物質の吸入が原因となって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする病態である．職業歴，作業歴を中心とした詳細な問診と画像所見が診断に重要である．また，特異的な治療法がないことが多く，続発する合併症対策が中心となる．

本症例は，職業歴，肺組織の金属元素分析などからAlを中心とした金属が原因と診断した．1940年Goralewskiにより初めてアルミニウム肺が報告され⁴⁾，その後も症例報告は散見される．わが国では瀬良らが1956年に初めて報告し⁵⁾，検索の範囲では20例余りの文献報告があるが，2005年の塵肺有所見者の粉塵作業別報告⁶⁾からは，アルミニウム肺の症例数は実際にはもっと多いと予想される．安井がまとめたアルミニウム肺18例では²⁾，全例が男性，年齢中央値が49歳，曝露期間中央値が9年であった．7例中4例に拘束性換気障害を示した．胸部単純X線における画像分布 (14例で記載あり) は上肺野優位57%，下肺野優位21%，びまん性14%であった．CT所見は上肺野では胸膜下の線維化，下肺野ではすりガラス陰影・蜂窩肺，びまん性では粒状・結節影が認められた．また約3割に気胸や肺結核の合併が報告されている^{5)7)~9)}．本例では拘束性障害が強く，下葉中心の線維化をきたし，経過中に気胸を合併した．アルミニウム等の粉塵吸入による線維化が病態の中心とされているが，アルミニウムのみ吸入では線維化は生じなかったとの報告¹⁰⁾もあり，アルミニウムと同時に吸入されるケイ素等の化学物質との相互作用や生体側の要因もアルミニウム肺の発症に関与していると考えられている．本症例でも複数の金属元素の肺への沈着が確認されているが業務内容を反映したアルミニウムが主であり (原子数でAlはFeの約1.8倍)，ケイ素は酸素とともに検出されているため，多くはシリカとしての沈着と判断した．

また，アルミニウム肺とANCA関連血管炎等の膠原病との合併は稀である¹¹⁾．本例は診断時にPR3-ANCA陽性だったが，生検組織では血管炎の所見は明らかではなく，症状からも各種のANCA関連血管炎の診断基準¹²⁾は満たさなかった．シリカの曝露でもANCAが陽性になることが知られており¹³⁾，アルミニウムよりむしろシリカによ

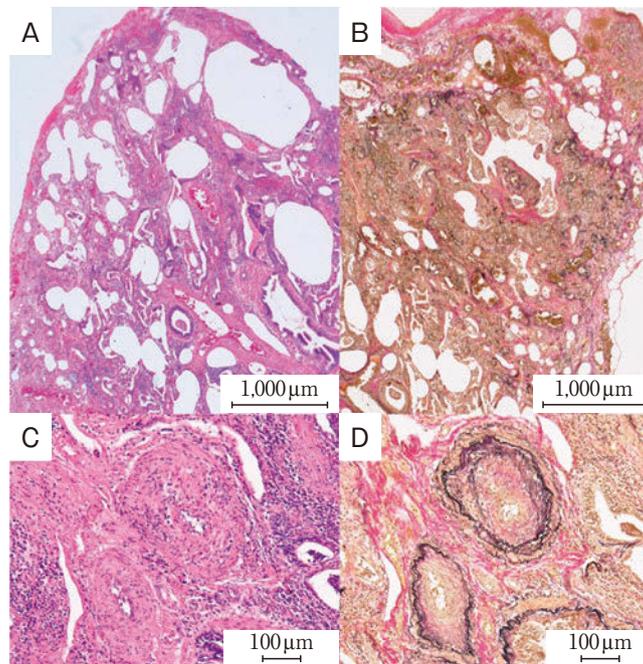


Fig. 3 Histopathological findings of lung tissues obtained by thoracoscopic lung biopsy (A, B: low magnification; C, D: high magnification, A, C: hematoxylin-eosin stain; B, D: elastica van Gieson stain).

There was extensive fibrosis from the visceral pleura to the lung parenchyma, with loss of elastic fibers in the alveolar walls. Cystic dilation of the alveolar wall, squamous metaplasia, infiltration of plasma cells and lymphocytes, and fibroblastic foci were observed (A, B). In addition, a rather large bronchial artery (approximately 500 μm) showed narrowing of the lumen due to thickening of the intima, but there was no evidence of vasculitis (C, D).

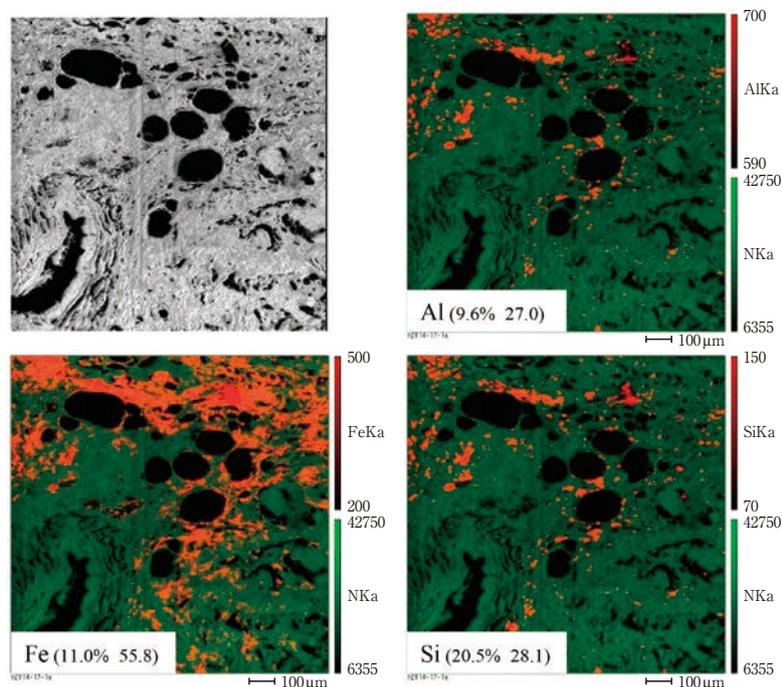


Fig. 4 Electron probe microanalyzer images for elemental analysis. Deposition of Al and Si and various metals such as, Fe, Zn, and Ti was confirmed, mainly around the bronchus. In parentheses are the mass ratios detected in this analysis and the mass number of each element. Al is approximately 1.8 times more abundant than Fe.

りANCAが陽性となった可能性があると考えた。

アルミニウム肺の治療に関しては、粉塵曝露からの回避が重要であり、ステロイドで線維化の進行が抑制されたとの報告⁷⁾もあるが、症例が少なく十分な知見は得られていない。本例ではまず原因物質の回避を指導したが、患者はアルミニウムの鋳物鋳造を自営しており十分な回避ができなかった。そのため、抗炎症作用を期待してステロイド投与を継続した。画像上急激な増悪はなかったが治療効果は限定的で、呼吸不全は徐々に進行し、5年半後に永眠された。なお現在は、ニンテダニブ (nintedanib) が進行性線維化を伴う間質性肺疾患に対して投与可能であり、同様の症例に対してニンテダニブの投与を検討してもよいと考える (本症例は適応拡大前で投与せず)。

以上、明らかな吸入歴を有するアルミニウム肺の1例を報告した。過去の報告ではアルミニウム肺の経過や治療反応性は症例ごとに異なる。類似の症例においては、業務内容も含めた詳細な問診が必須で、できれば元素分析も行い、治療法や経過予測の検討のため症例を集積していくことが必要である。

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) Beckett WS. Occupation respiratory disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 406-13.
- 2) 安井正英. 仕事と病気 アルミニウム肺. 成人病と

生活習慣病 2017; 47: 958-62.

- 3) 渡辺孝一, 他. 病理組織切片内における金属元素分布の測定—EPMA元素マッピングの新しい活用法—. *表面科学* 2001; 22: 332-6.
- 4) Goralewski G. Zur symptomatologie der aluminiumstaublunge. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 1940; 10: 384-408 (in German).
- 5) 瀬良好澄, 他. Aluminosisの1剖検例について. *診療* 1956; 9: 74-9.
- 6) 岸本卓巳. 日本のじん肺の現状について. *日職災医学会誌* 2005; 53: 54-60.
- 7) 犬塚賀奈子, 他. 両側気胸を繰り返す上葉優位の肺線維化病変を呈したアルミニウム加工業者の1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 492-6.
- 8) 山本智生, 他. 肺結核を合併したアルミニウム肺の1例. *呼吸* 1991; 10: 590-3.
- 9) 角南宏二, 他. 間質性肺炎像とアルミニウムの高度沈着を示した片側性mixed dust pneumoconiosisの1例. *日胸疾患会誌* 1997; 35: 189-95.
- 10) Stacy BD, et al. Tissue changes in rats' lungs caused by hydroxides, oxides and phosphates of aluminium and iron. *J Pathol Bacteriol* 1959; 77: 417-26.
- 11) 清家正博, 他. アルミニウム肺に顕微鏡的多発動脈炎による間質性肺炎の合併が疑われた1例. *日呼吸会誌* 2000; 38: 408-12.
- 12) Ozaki S. ANCA-associated vasculitis: diagnostic and therapeutic strategy. *Allergol Int* 2007; 56: 87-96.
- 13) Bosch X, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368: 404-18.

Abstract**A case of aluminum lung in an aluminum foundry**

Hiroyuki Kurebe^{a,b}, Ryuya Edahiro^{a,c}, Yuji Yamamoto^{a,c},
Hiroshi Moriyama^{d,e}, Toshiaki Kikuchi^e and Masahide Mori^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital
Organization Osaka Toneyama Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine and Immunology, Nippon Life Hospital

^cDepartment of Respiratory Medicine and Clinical Immunology,
Graduate School of Medicine, Osaka University

^dDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital
Organization Nishiniigata Chuo Hospital

^eDepartment of Respiratory Medicine and Infectious Diseases,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 64-year-old man who had been in the aluminum casting industry for 44 years suffered from dyspnea on exertion. Chest computed tomography revealed honeycomb lung and diffuse ground-glass attenuation mainly in both lower lobes. He was positive for proteinase 3-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) and respiratory function tests showed marked restrictive ventilatory impairment. Histological findings obtained by thoracoscopic lung biopsy revealed no findings of vasculitis and the deposition of various metal elements, including aluminum, resulted in the diagnosis of aluminum lung. Steroid treatment had poor therapeutic effect. Respiratory failure gradually progressed, and he died five and a half years later. PR3-ANCA remained negative after the introduction of steroids.