

労災疾病臨床研究事業費補助金

じん肺の適切な診断を推進するツールの開発

令和元年度 総括研究報告書

研究代表者 宮本 顕二

令和2（2020）年3月

労災疾病臨床研究事業費補助金
総括・分担研究報告書

じん肺の適切な診断を推進するツールの開発
研究者一覧

研究代表者

独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院 内科
顧問・名誉院長 宮本 顕二

研究分担者

独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院 内科
病院長 大塚 義紀

独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院 内科
名誉院長 木村 清延

独立行政法人労働者健康安全機構 アスベスト疾患研究・研修センター
所長 岸本 卓巳

北海道大学大学院医学研究院 内科学分野
呼吸器内科学教室 教授 今野 哲

独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院 病理診断科
部長 岡本 賢三

独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院 内科
第三内科部長 猪又 崇志

独立行政法人労働者健康安全機構 旭労災病院 呼吸器内科・健康診断部
部長 横山多佳子

研究協力者

医療法人社団 日鉦記念病院 病院長 長南 達也

独立行政法人労働者健康安全機構 東北労災病院 副院長 三浦 元彦

目 次

はじめに	1
1. インジウム肺	3
症例 1	4
症例 2	6
症例 3	13
症例 4	19
症例 5	25
症例 6	31
2. 溶接工肺	39
症例 1	40
症例 2	42
症例 3	44
症例 4	47
症例 5	51
3. い草染土じん肺	55
症例 1	56
症例 2	60
症例 3	63
症例 4	65
症例 5	69
4. 超硬合金肺	72
症例 1	73
症例 2	83
病理組織像	90

はじめに

近年、粉じん作業者は減少したが、平成 15 年からは増加に転じ、平成 27 年には年間 52 万人を超え、じん肺健康診断受診者も同年には年間約 25 万人と急増した。粉じんばく露職場も従来の炭坑や隧道作業から、歯科技工やインジウム研削など予想外の職場に変わっている。

一方、じん肺健康診断受診数は著増しているにも関わらず、新規のじん肺患者は年間 100 人程度と極めて少ない。職場の粉じん防止対策によるところが大きい。じん肺を診断できる医師が極めて少ないため、じん肺所見を見落としている可能性がある。また、じん肺による大陰影を肺がん疑いとして精密検査が実施されていることも少なくない。一部のじん肺、例えば溶接工肺（酸化鉄肺）は職場配置転換後や離職後に胸部エックス線写真陰影の改善がみられるが、すべて改善するわけではない。離職後の経過と胸部エックス線写真の改善との関係は明らかではない。

そこで、本研究は、最近みられるじん肺症例を収集・調査し、労災予防と補償行政に役立て、あわせてじん肺健診に携わる医師の画像診断技術の向上をはかるためのツール（診断マニュアル）を開発する。

本研究の特色・独創的な点は、従来の炭坑や隧道工事とは異なる最近の粉じんばく露職場でじん肺の収集をはかり、それらをもとに新しい診断のツールを開発することである。

1. 本年度の研究計画・方法

令和元年度は以下の症例を収集した。

1) インジウム肺

インジウムは液晶画面に広く使われており、需要が急増している。近年、インジウム研削作業員の中に肺にびまん性の微細粒状影やスリガラス状陰影が出現することが我が国から世界で初めて報告された。今年度は、インジウム肺の症例を多数収集し、その画像所見の変化を調べた。あわせて現地調査もおこなった。

2) 溶接工肺

溶接工肺患者の胸部エックス線写真と CT 画像を収集し、あわせて離職後の変化（改善の程度）を明らかにした。

3) い草染土じん肺

本研究 3 年目のマニュアル作成のために、従来の典型的な進行経過を示した胸部画像の収集を行った。また、従来のじん肺とその病理所見の収集を過去の入院患者から収集した。

4) 超硬合金肺

昨年同様、経過観察を引き続きおこなう。過去から現在までの胸部エックス線写真、CT 画像、呼吸機能、気管支肺胞洗浄などの経年変化を調べた。

2. 本年度の研究成果

インジウム肺 6 例、溶接工肺 5 例、い草染土じん肺 5 例、超硬合金肺 2 例を収集した。
なかでもインジウム肺は胸部エックス線写真で陰影がほとんど認めないにもかかわらず、
肺病理組織所見で肺障害を起こしている例があった。

インジウム肺

インジウムは、主に薄型ディスプレイ用透明導電膜に使用される ITO (indium-tin oxide: 酸化インジウムと酸化スズの高温高压焼結体) として利用され、他にインジウムリン等の化合物半導体、低融点合金材料、はんだ、太陽電池、LED (light emitting diode 発光ダイオード)、歯科合金等に利用される。2001 年に ITO の吸入による間質性肺炎が本邦で初めて診断されて以後、インジウム吸入による肺障害 (インジウム肺) の報告が増えている。インジウム肺は従来のじん肺症とは異なり数か月から数年の短期間のばく露で発症し、ばく露回避後も気腫性変化が進行して呼吸不全が進行する症例もある。

インジウム肺では血中にインジウムが検出され血清インジウム濃度はばく露量 (職歴) や画像上の変化度 (間質性および気腫性変化)、肺拡散能、KL-6 などの血清マーカーと関連する。

胸部エックス線写真では、すりガラス状陰影や微細粒状影がみられる。胸部 HRCT では、すりガラス状陰影、小葉中心性微細粒状影、小葉間隔壁の肥厚像を認める。牽引性気管支拡張などの線維化を呈し、気腫性変化やブラを伴うことがあり、時に気胸を起こす。

病理所見ではコレステリン結晶を貪食したマクロファージ/巨細胞が多数みられ、コレステロール肉芽腫を形成し、周囲に線維化を伴う。マクロファージ/巨細胞内には貪食された褐色細粒子が観察され、肺組織の SEM-EDX 分析にてインジウムの存在が確認される。コレステリン結晶の形成機序としてインジウムばく露によるⅡ型肺胞上皮細胞からのサーファクタントの過剰産生に加え、これを処理する肺胞マクロファージの機能低下などが起こり、肺胞腔内にサーファクタントが蓄積しコレステロール結晶が形成されると推測される。コレステロール肉芽腫のチェックバルブ作用によって末梢に気腫化が形成されたと考えられる例もある。

今回 6 症例のデータを収集した。経過中 2 例は肺病変の進行に伴って難治性の気胸を併発しており、内 1 例は両側気胸で死亡した。4 例ではすりガラス状陰影や小葉間隔壁の肥厚といった肺の間質性変化の減少が見られたが、3 例で気腫性変化の進行、1 例は当初から高度の気腫化を認め在宅酸素療法が導入された。この内 1 例は肺移植待機中、1 例は肺移植をおこなった。また 1 例では原発性肺癌を合併した。

インジウム肺は従来のじん肺症より短期間のばく露で発症し、その詳細な機序については不明な点も多い。今後更なる症例収集と詳細な臨床像の把握が必要である。

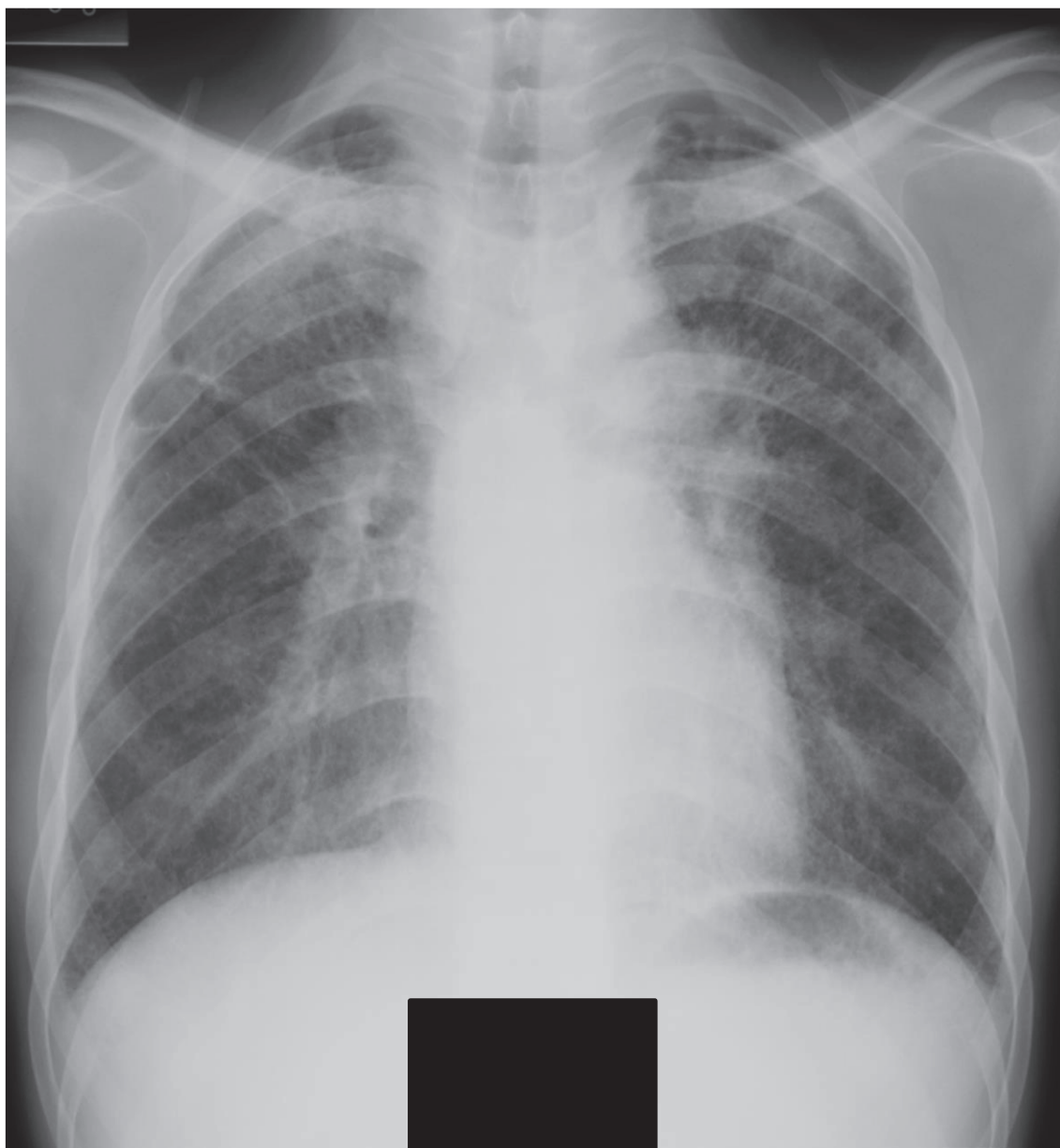
症例 1 本邦にて初めて報告された症例

【職歴】 ITO ターゲット板の表面研削 3 年間（199X-5 年から 199X-2 年）

【血清 In】 290 ng/mL

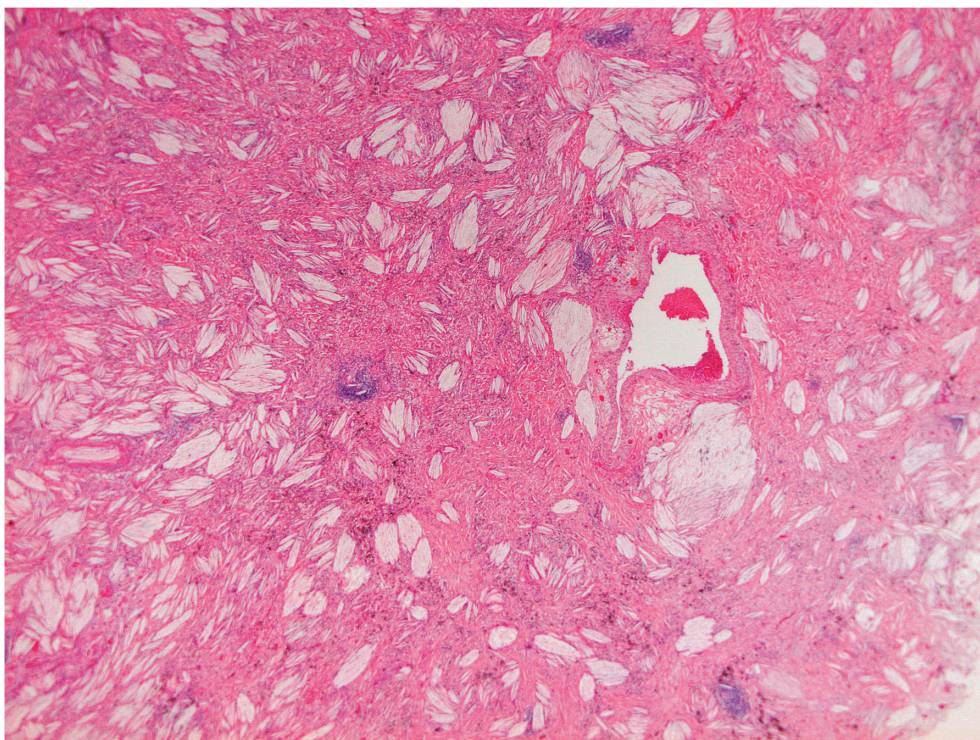
【血清 KL-6】 測定なし

【胸部エックス線写真 199X 年】

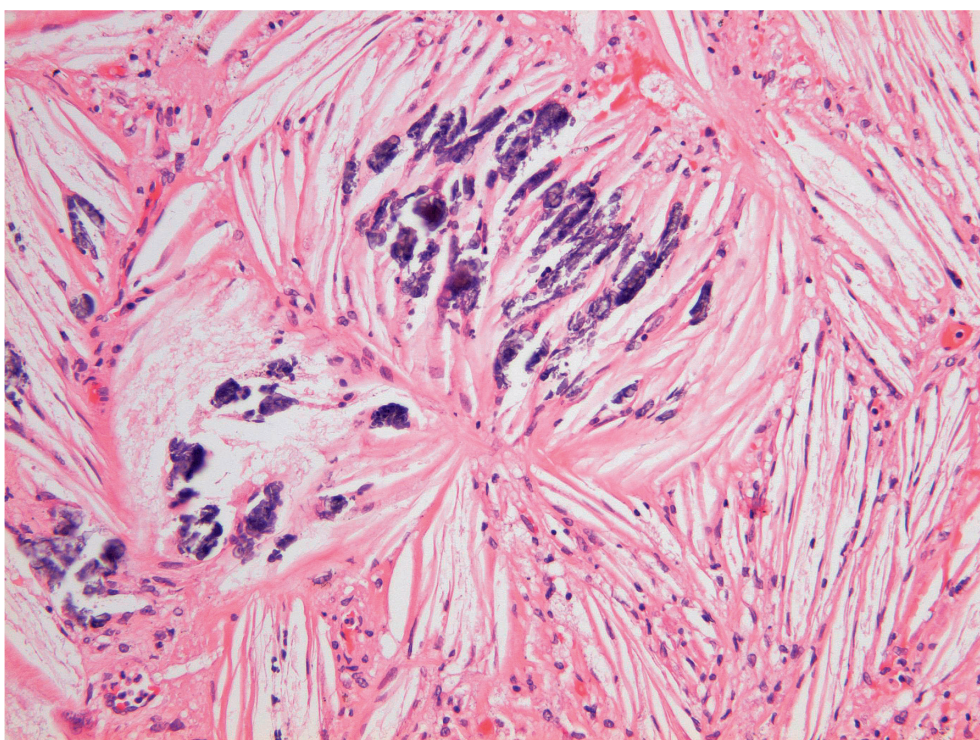


両肺野にびまん性に微細粒状影と両上肺野にすりガラス状陰影がみられる。

【病理所見】



コレステロール肉芽腫を多数認め、周囲に線維化を伴っている。



コレステリン結晶を貪食したマクロファージ

【経過】

ステロイド治療が行われたが症状は進行し、診断から3年後に両側気胸を併発し死亡した。

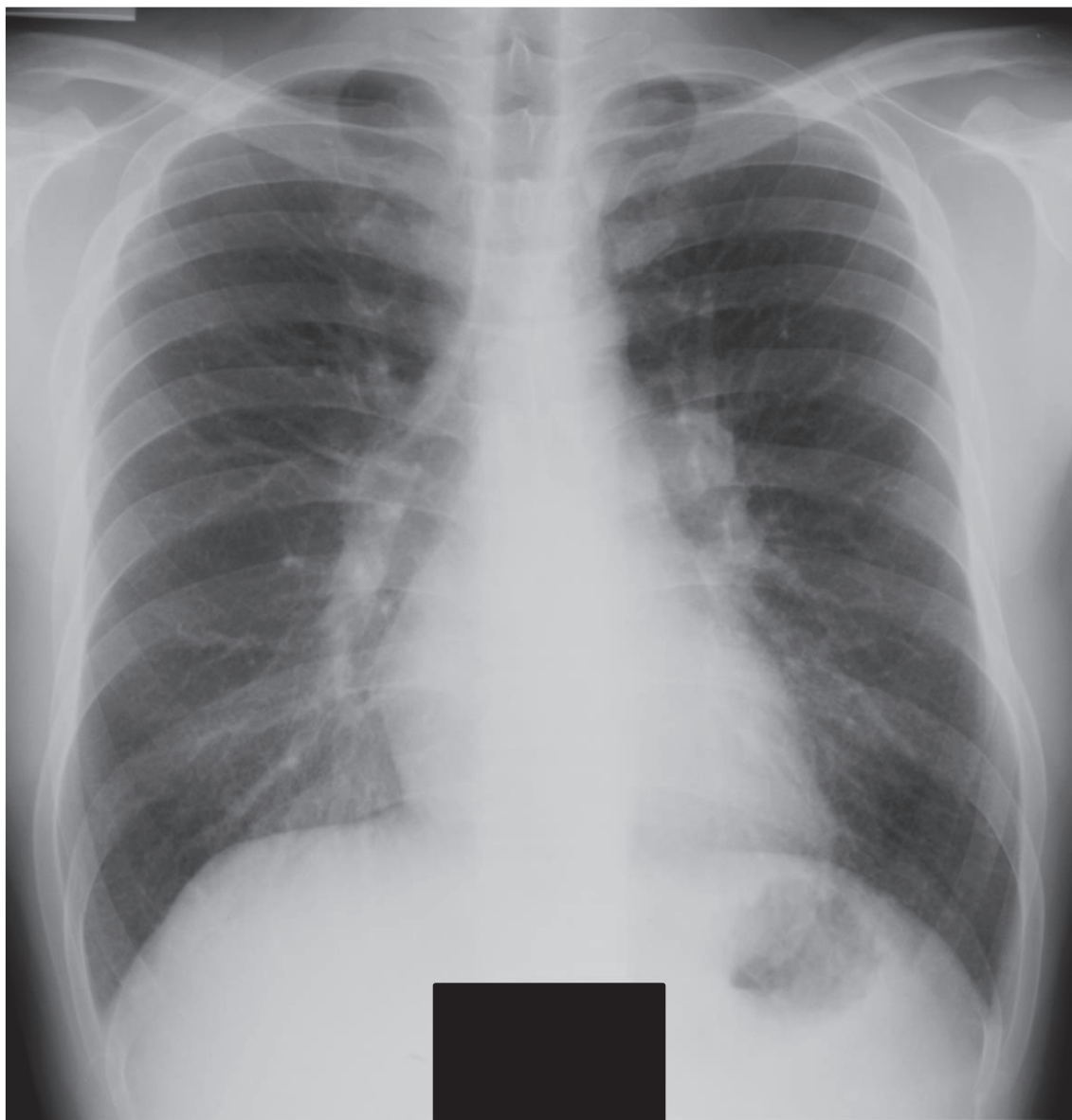
症例 2 201X-7 年に急性増悪をおこし、その後 201X 年に原発性肺癌を合併した症例

【職歴】 ITO ターゲット板の表面研削 12 年間 201X-28 年から 201X-16 年

【血清 In】 40 ng/mL

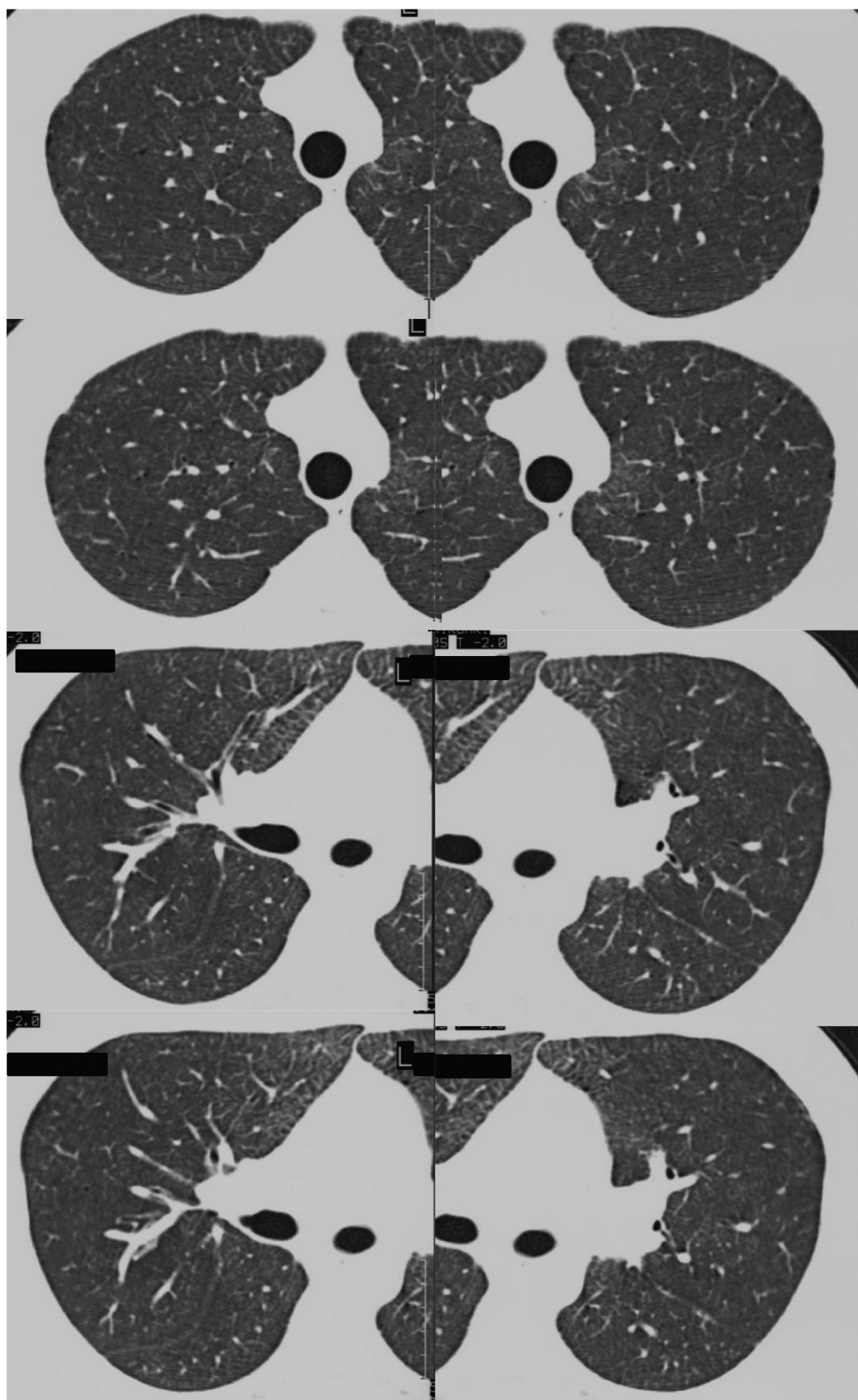
【血清 KL-6】 1930 U/mL

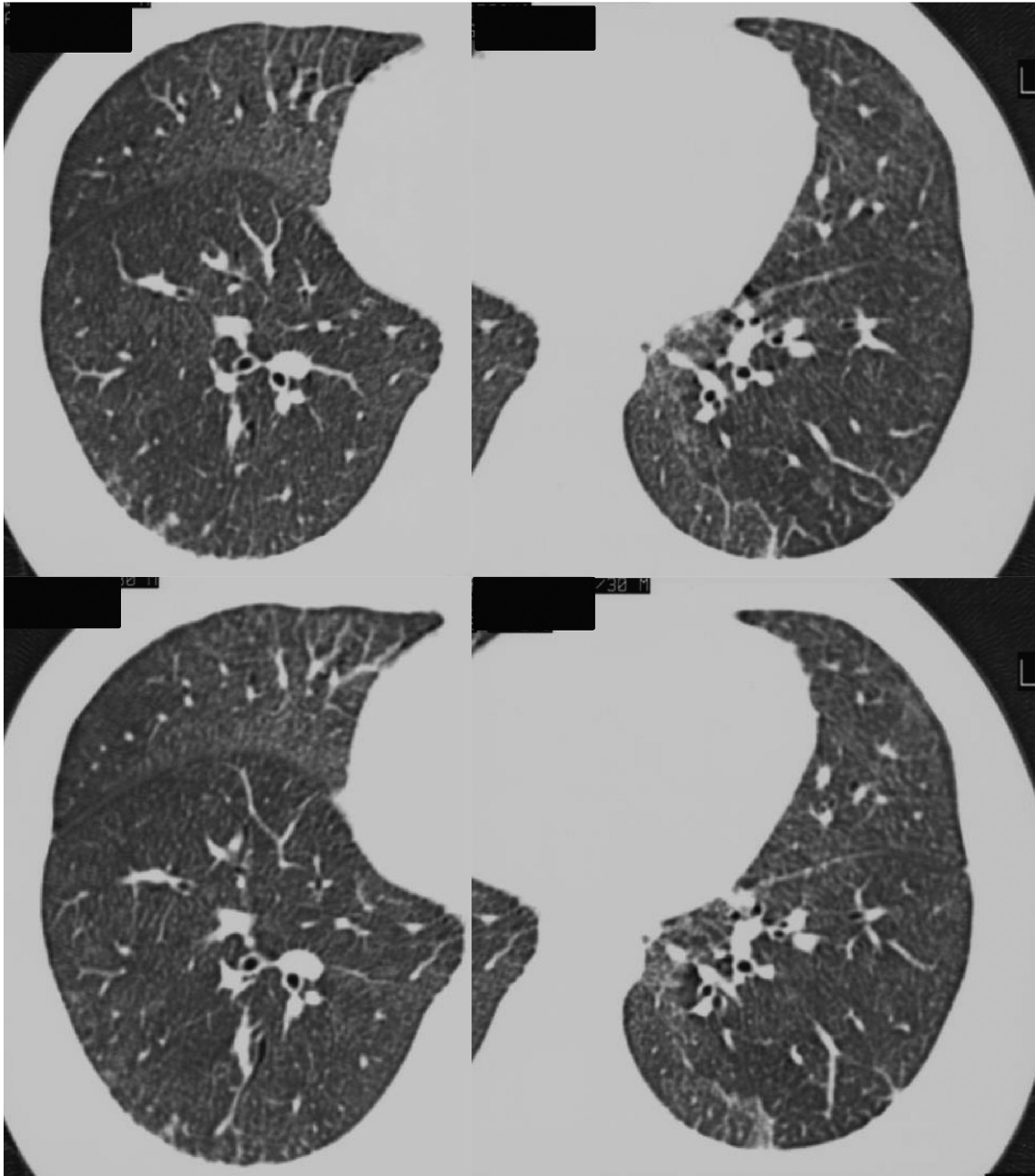
【胸部エックス線写真 201X-16 年】



右中肺野、両下肺野を中心にすりガラス状陰影がみられる。

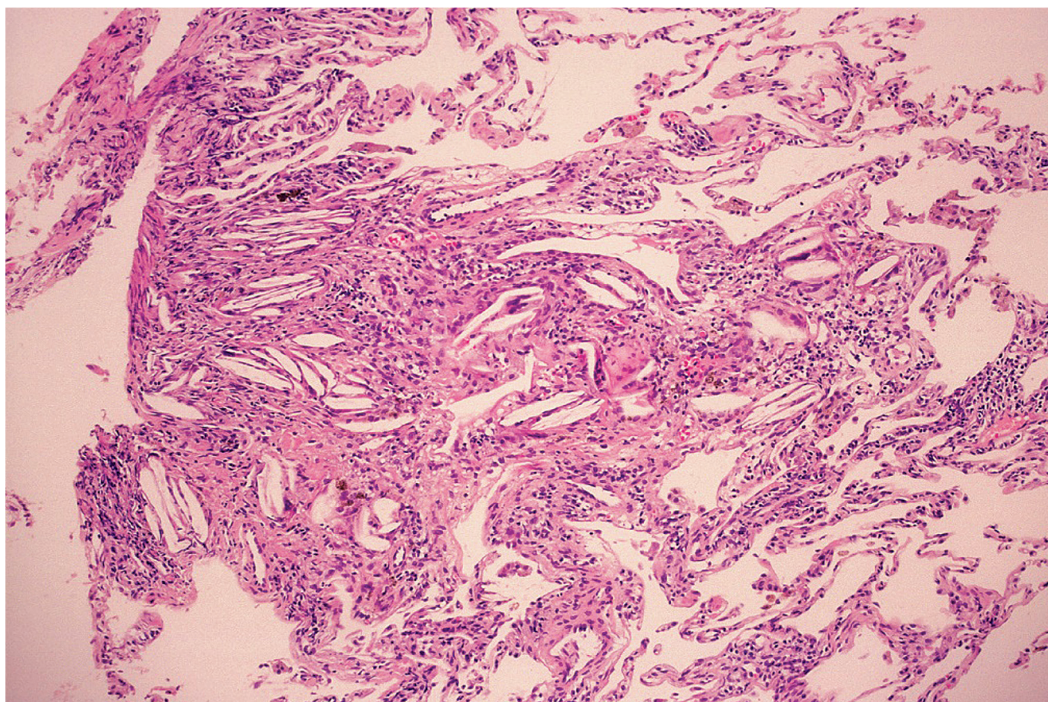
【胸部 HRCT 画像 201X-16 年】



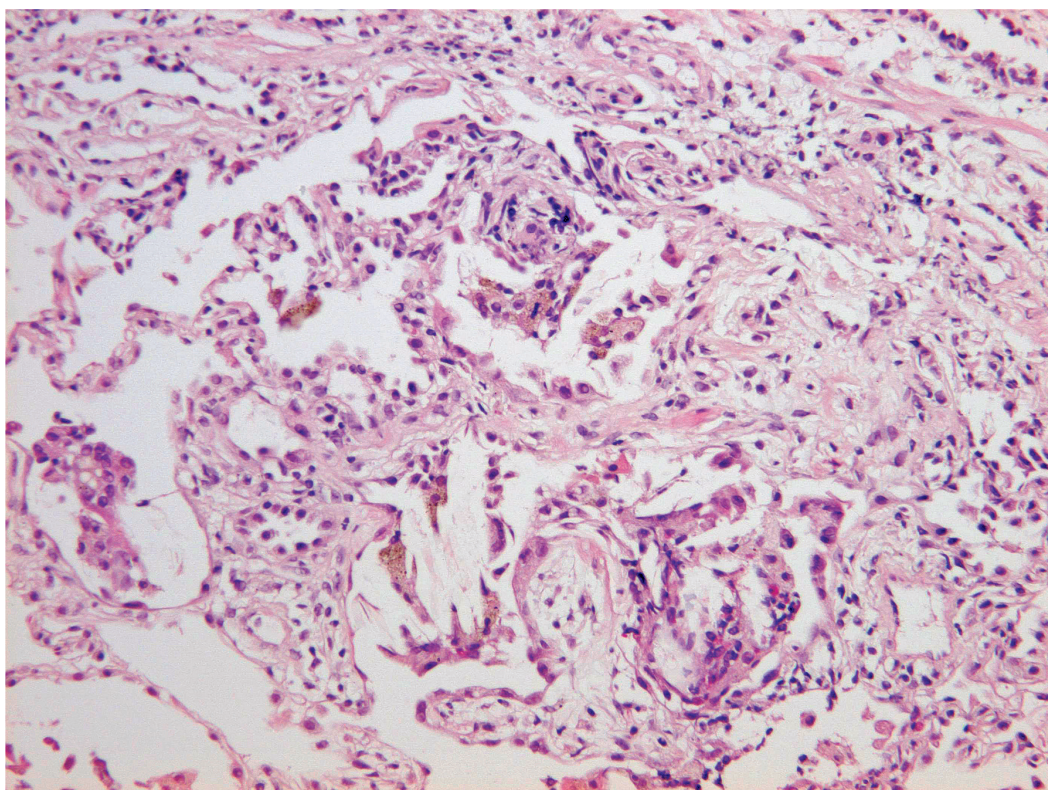


中葉、舌区、両下葉を中心にすりガラス状陰影と小葉中心性微細粒状影がみられ、左下葉に小葉間隔壁の肥厚像を伴う。

【病理組織】



大量のコレステリン結晶がマクロファージに貪食され、その周囲にリンパ球浸潤と膠原線維を主体とする線維化がみられる。



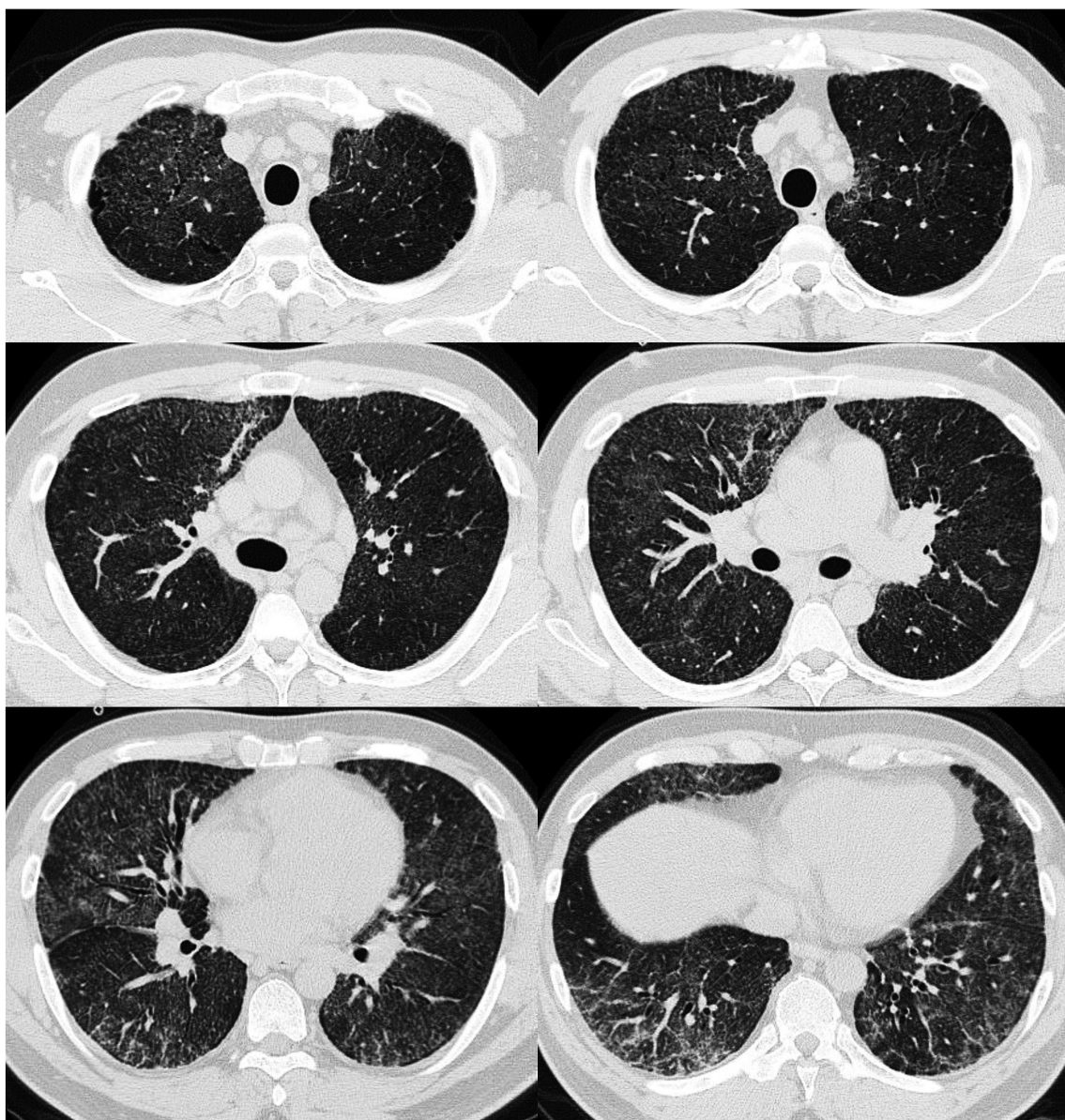
細気管支周囲の肺胞が肥厚しており、軽度～中等度の小円形細胞浸潤を伴っている。肺胞腔にはマクロファージや多核巨細胞が滲出している。黒褐色細粒子がマクロファージに貪食されている。

【急性増悪時の胸部エックス線写真 201X-7 年】



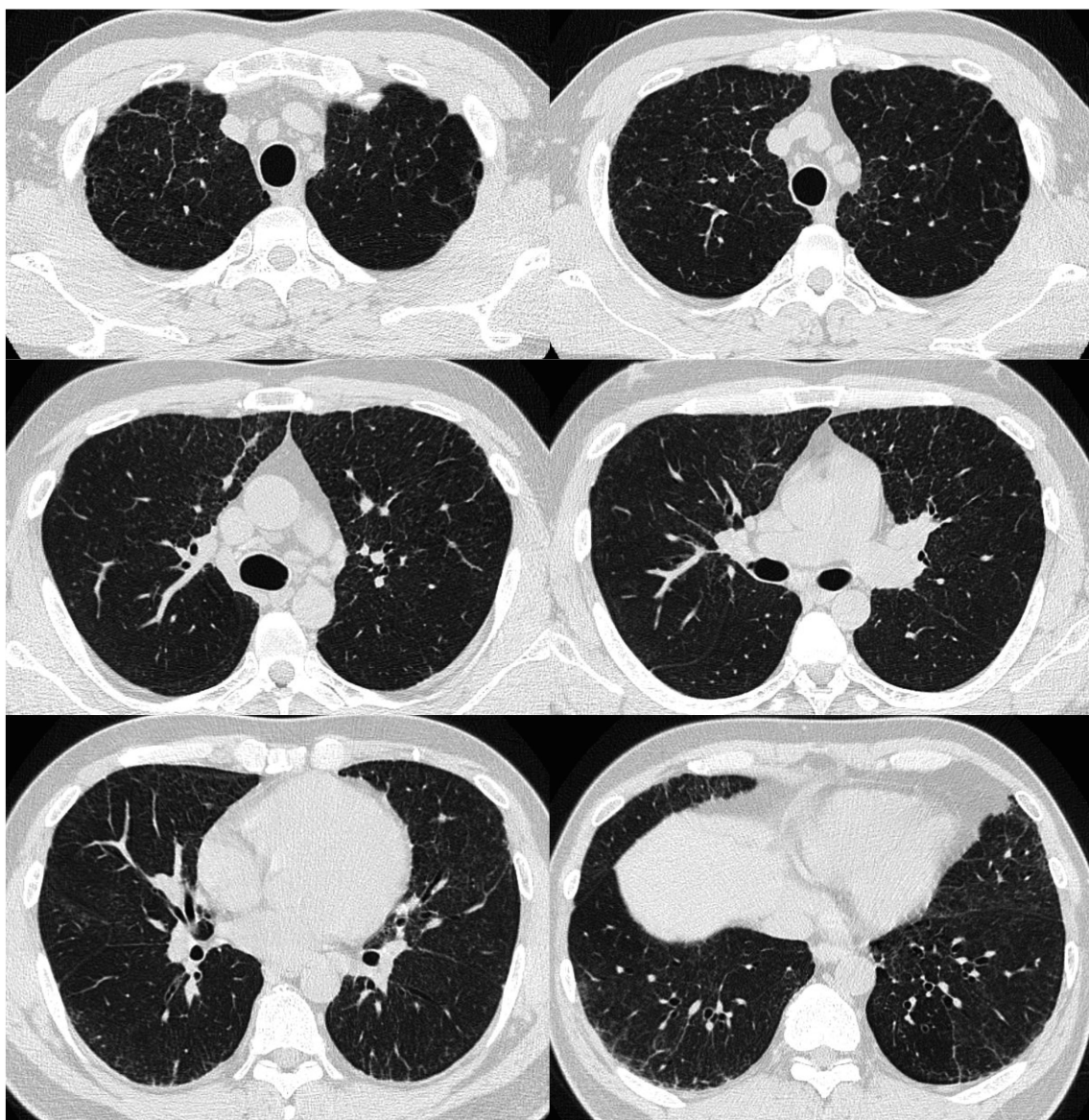
両肺野にびまん性にすりガラス状陰影の増強がみられる。

【急性増悪時の胸部 HRCT 画像 201X-7 年】



全肺野にびまん性に小葉中心性の辺縁不明瞭な微細粒状影とすりガラス状陰影が新たにみられる。急性増悪と考えられ、ステロイドパルス療法が施行された。

【胸部 HRCT 画像 201X-1 年】



粒状影、すりガラス状陰影は改善しているが、気腫性変化がみられる。

【経過】ステロイドパルス後、ステロイドを徐々に漸減し 201X-3 年に終了した。在宅酸素療法を導入し、以後新しいすりガラス状陰影の出現はみられない。201X 年に原発性肺癌を合併した。

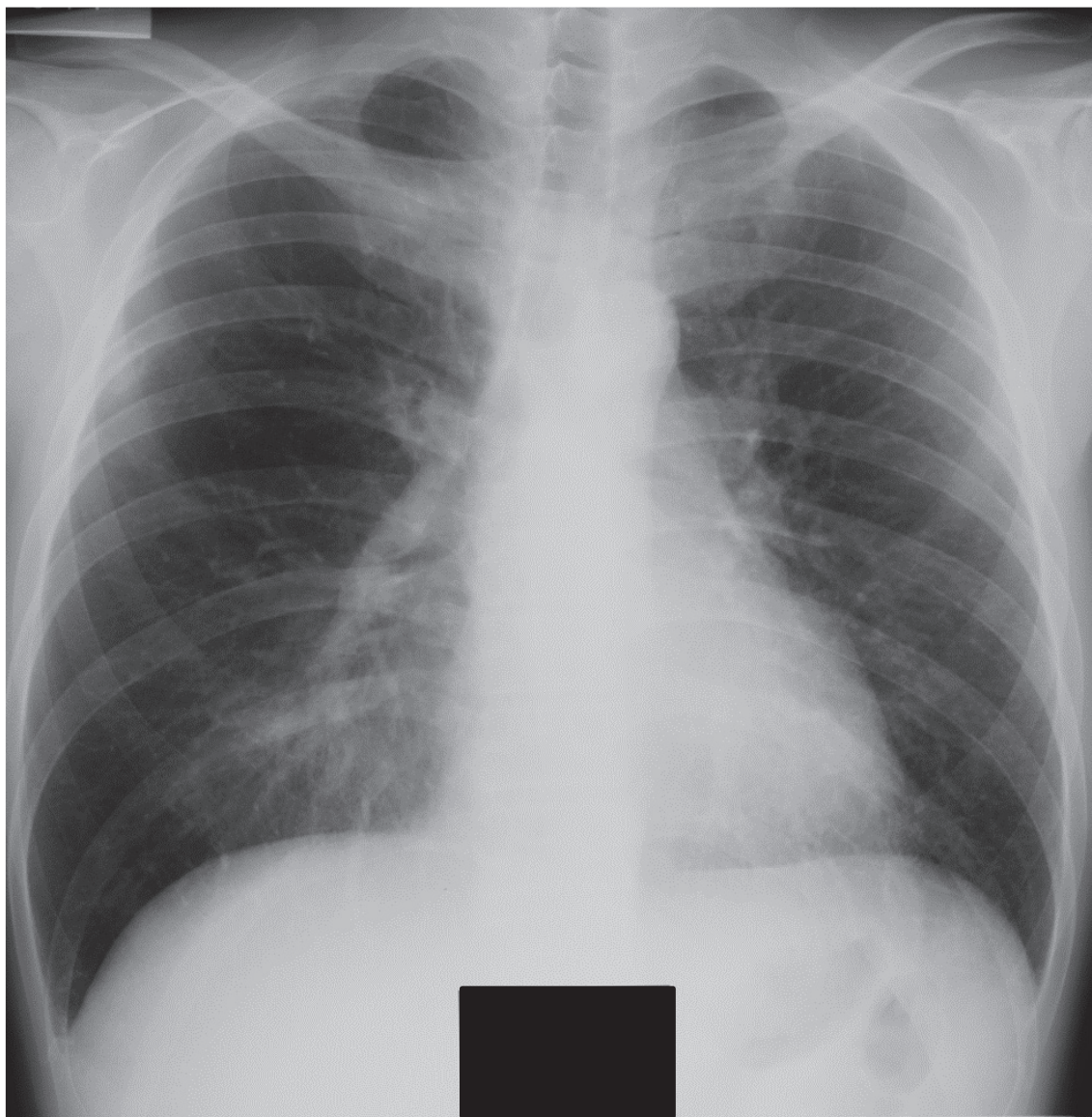
症例 3 気腫性変化が徐々に進行していた症例

【職歴】 ITO ターゲット板の表面研削 12 年間 201X-29 年から 201X-17 年

【血清 In】 127 ng/mL

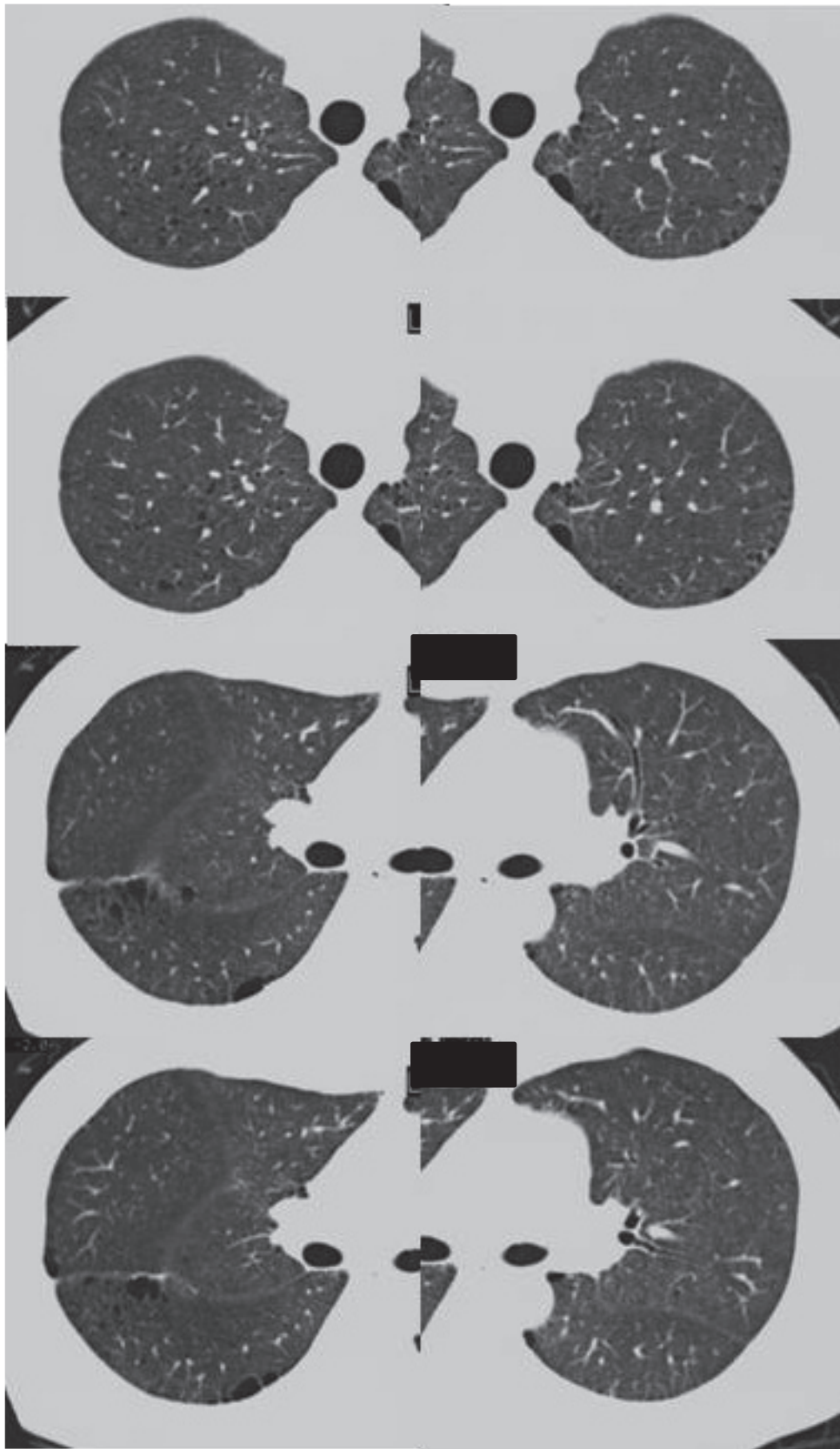
【血清 KL-6】 3570 U/mL

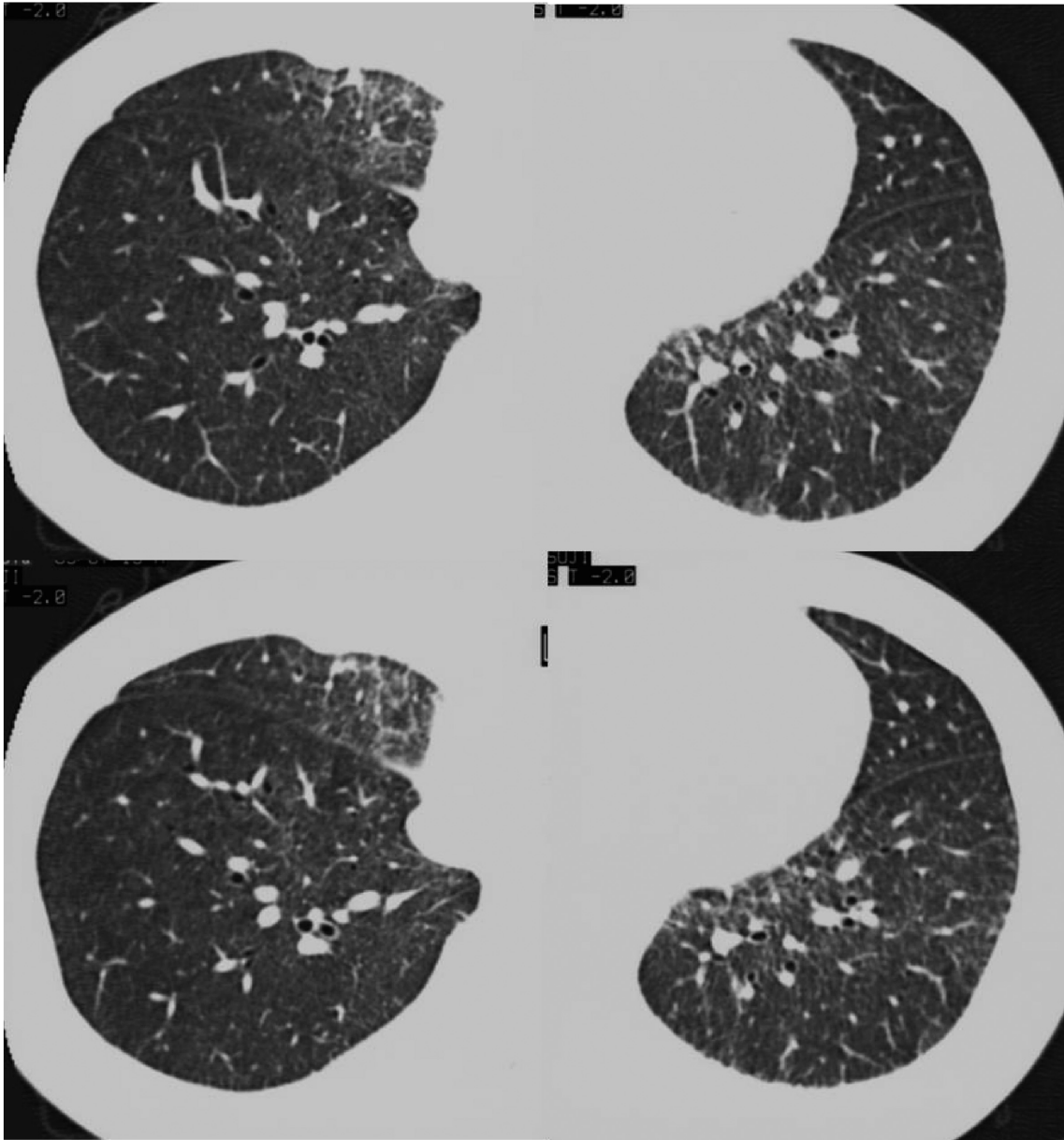
【胸部エックス線写真 201X-17 年】



両側下肺野を中心にすりガラス状陰影がみられる。

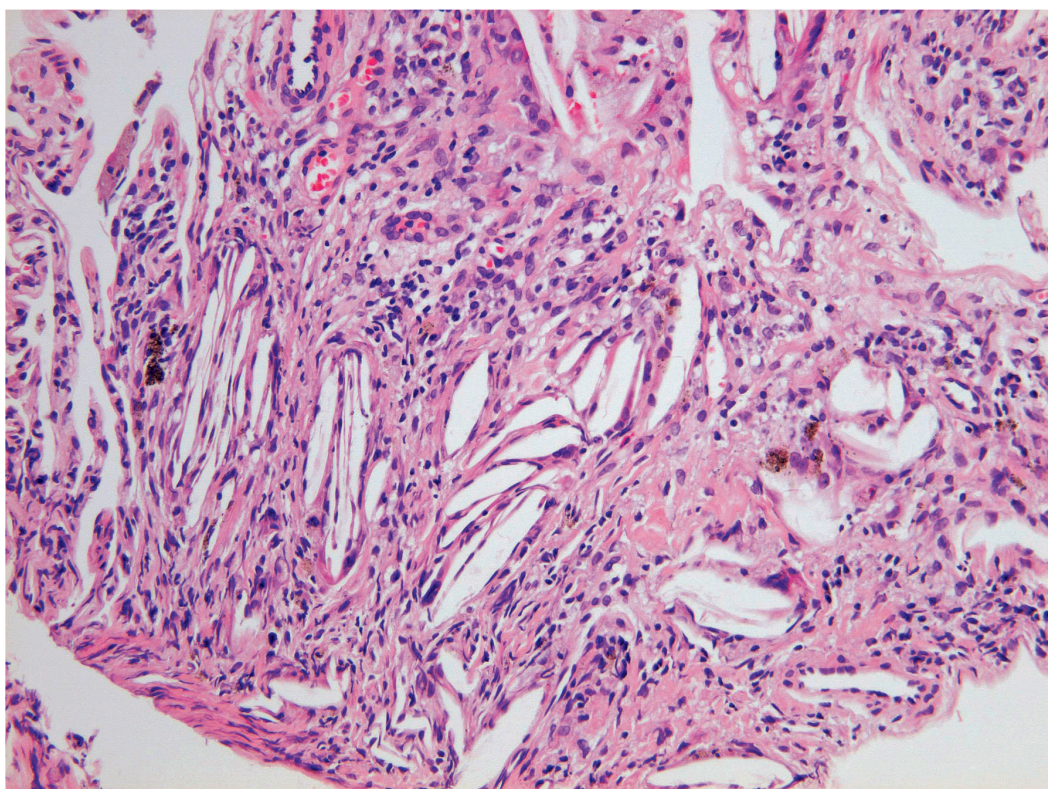
【胸部 CT 画像 201X-17 年】



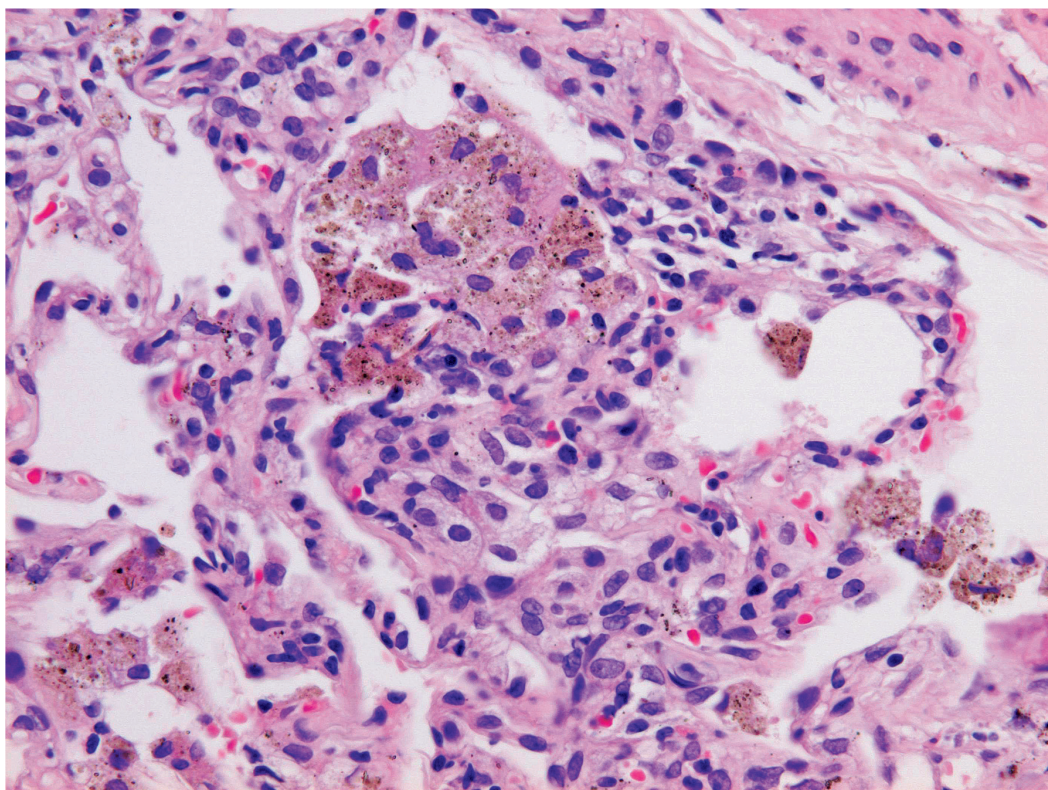


両側に気腫性変化、すりガラス状陰影と小葉中心性微細粒状影を認め、小葉間隔壁の肥厚像がみられる。

【病理組織】

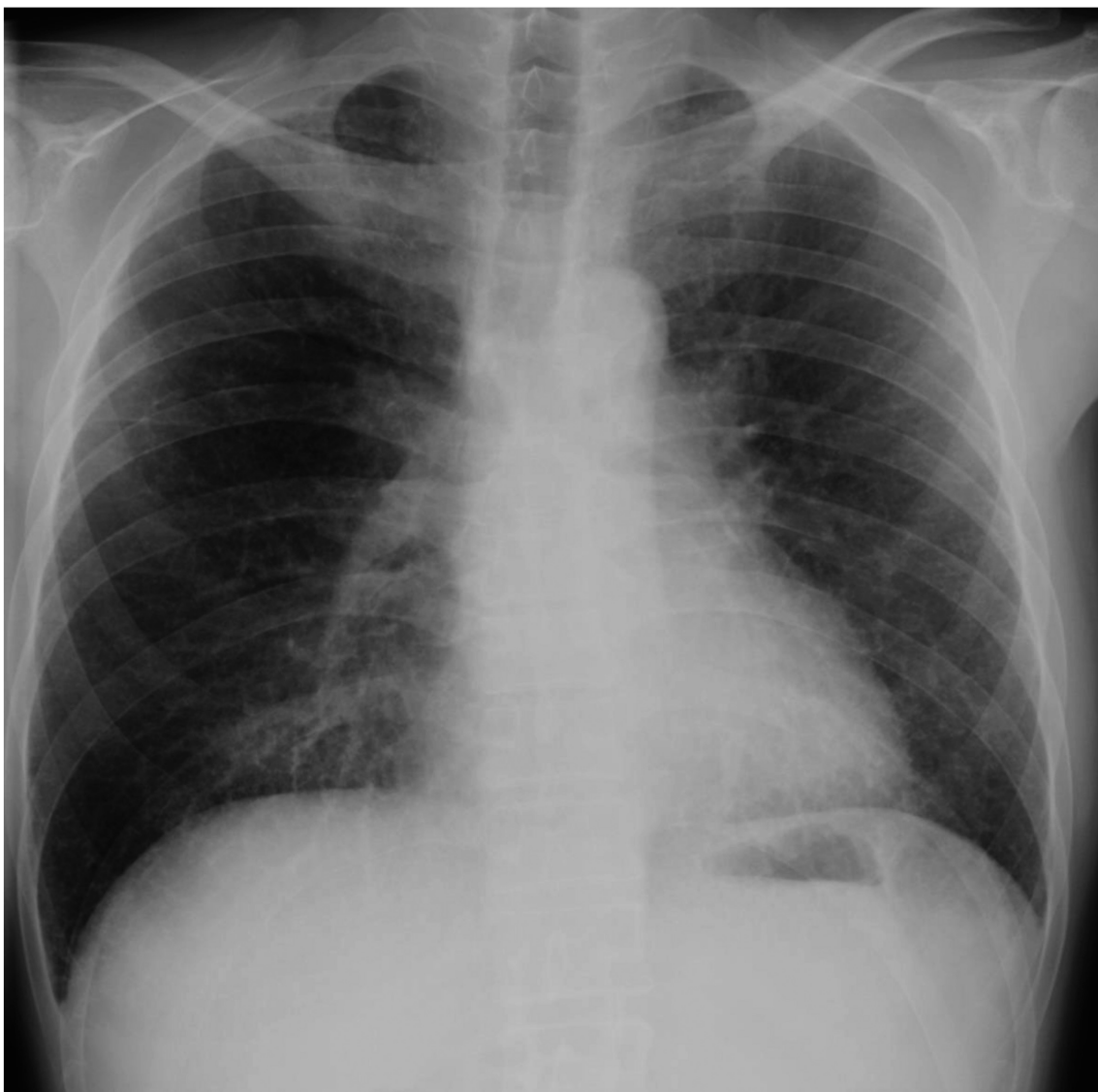


線維化内にはコレステリン結晶を有する多核巨細胞が多数みられる。周囲には軽度から中等度の小円形細胞浸潤がみられる。



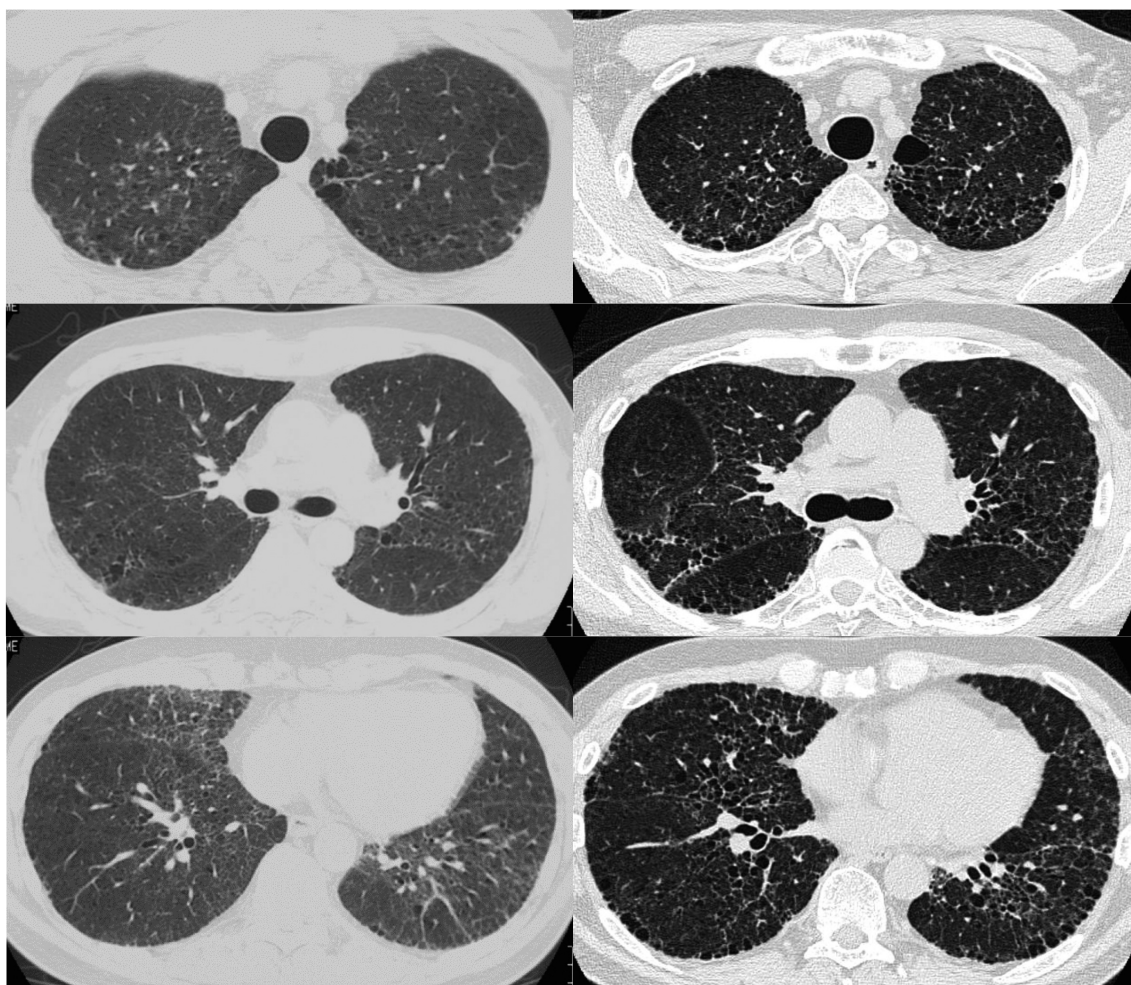
肺胞腔内には黒褐色細粒子を貪食したマクロファージがみられる。

【胸部エックス線写真 201X-10 年】



右下肺野、左中下肺野にすりガラス状陰影。

【胸部 HRCT 画像】



201X-10 年

201X 年

肺尖部の線維化の増強、両肺野に小葉中心性微細粒状影、両下肺野で牽引性気管支拡張、paraseptal emphysema、小葉間隔壁の肥厚像がみられる。

【経過】 201X-10 年より在宅酸素療法を導入した。

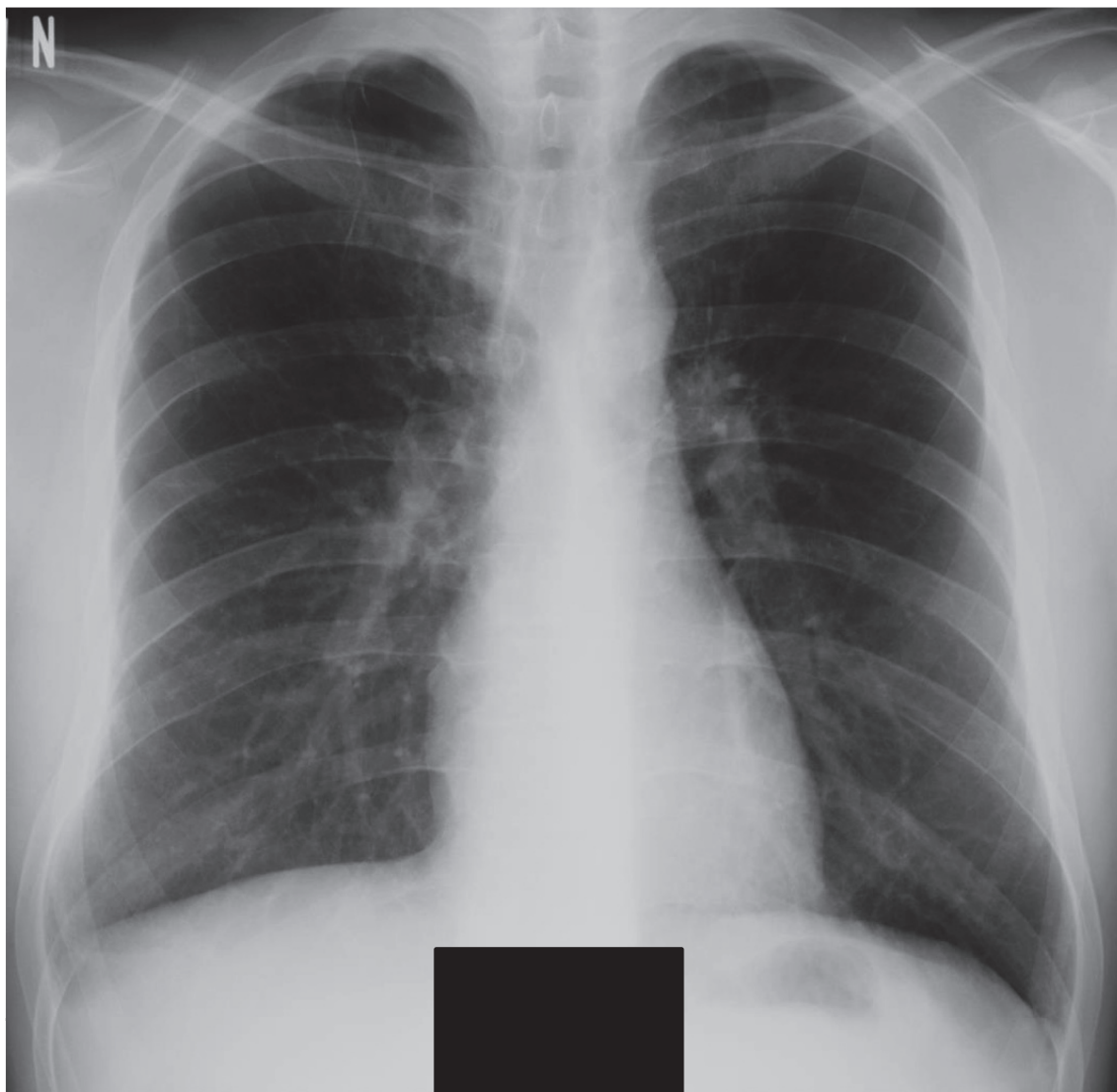
症例 4 気腫性変化が著明となった症例

【職歴】 ITO ターゲット板の表面研削 8 年間 201X-27 年から 201X-19 年

【血清 In】 99 ng/mL

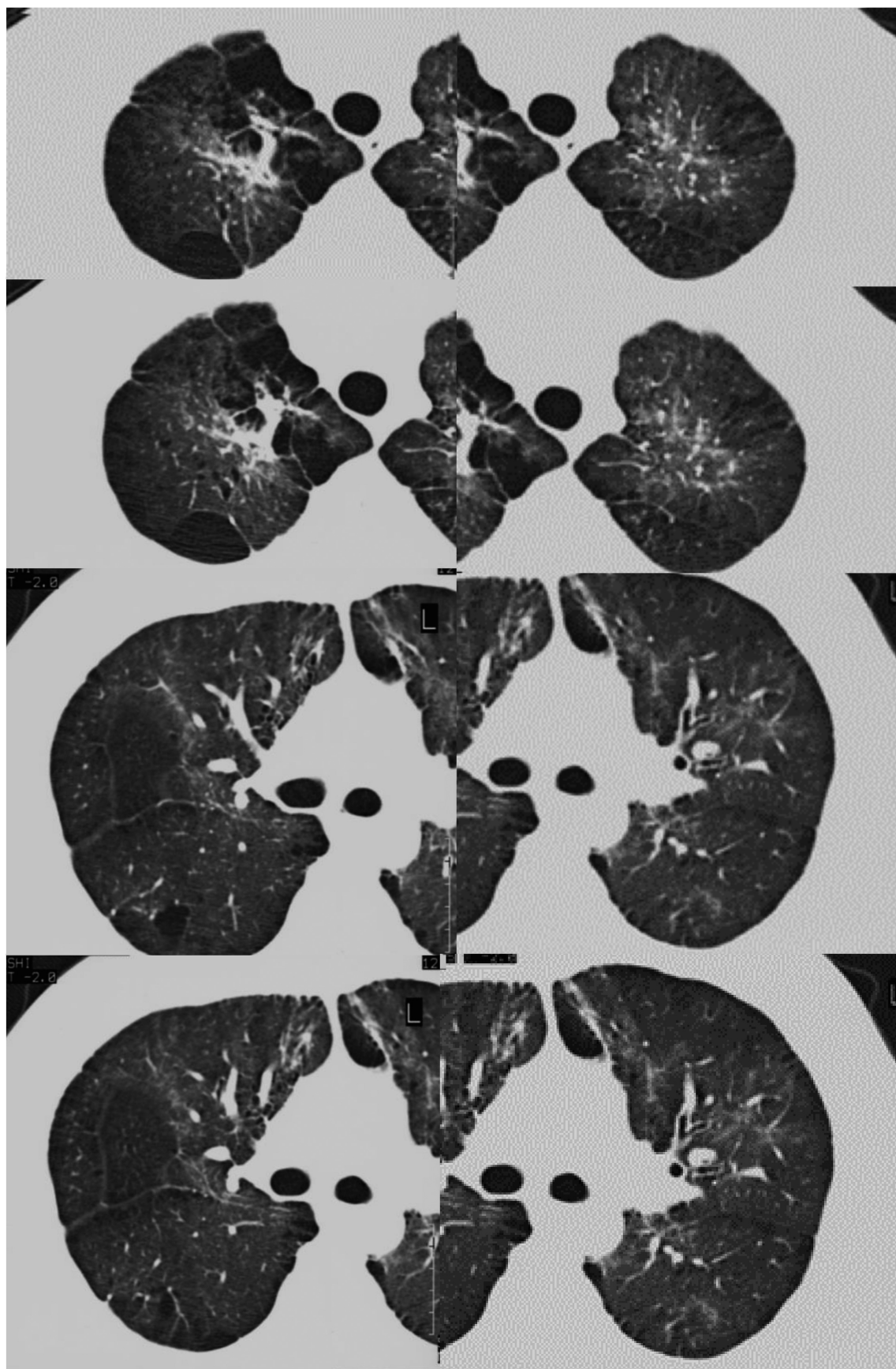
【血清 KL-6】 1190 U/mL

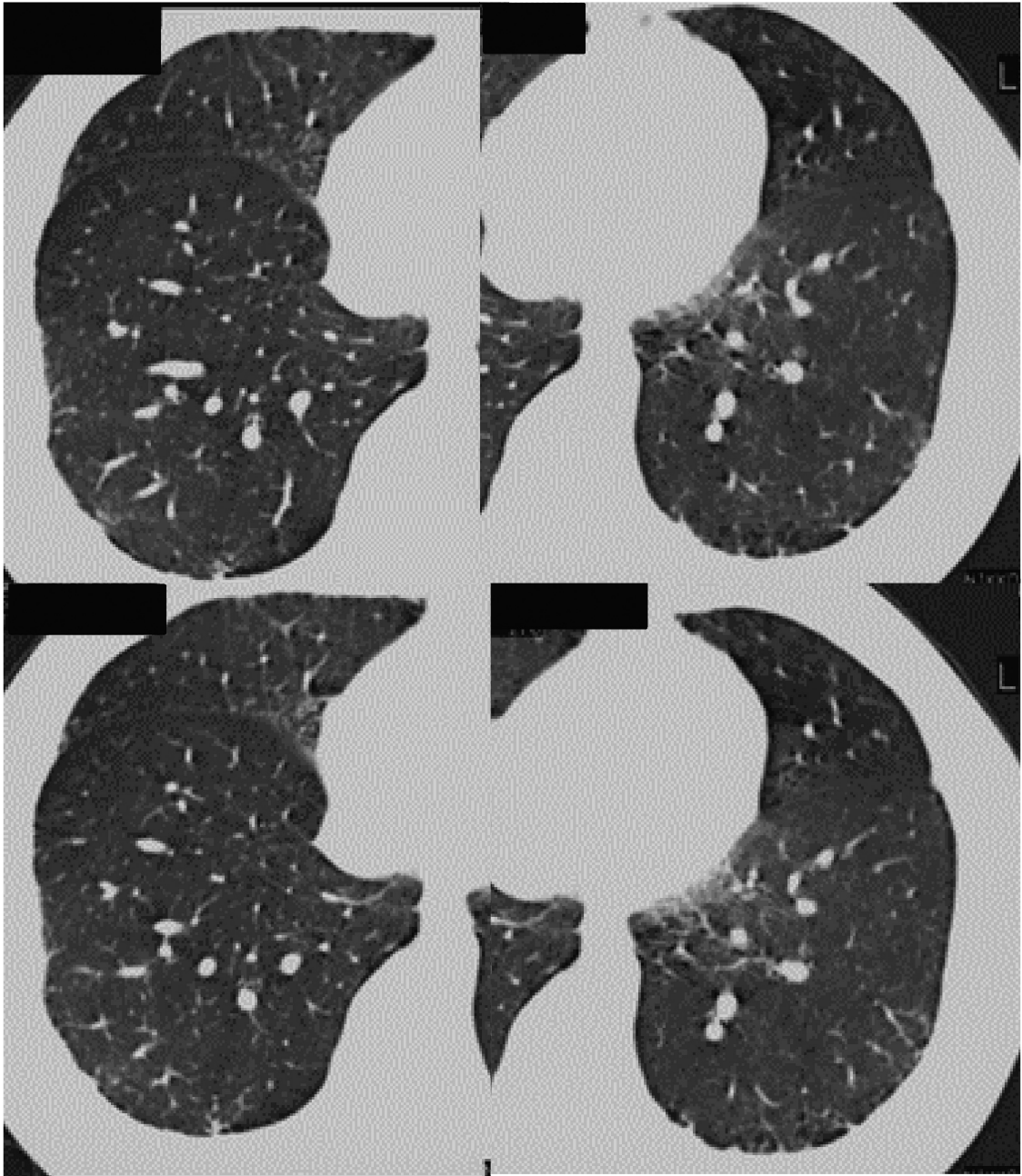
【胸部エックス線写真 201X-17 年】



両上肺野に透過性の亢進がみられる。

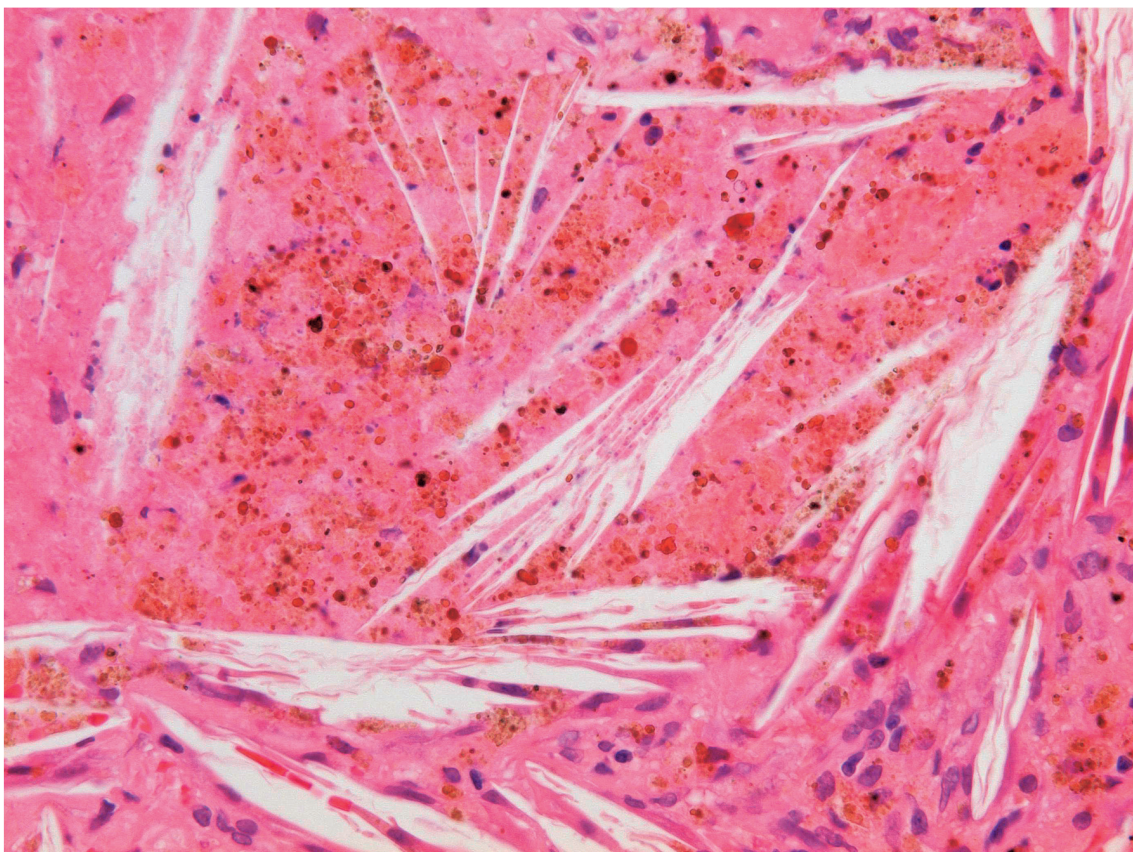
【胸部 CT 画像 201X-17 年】





両側肺尖部に多発するブラ、すりガラス状陰影、小葉中心性微細粒状影と小葉間隔壁の肥厚像がみられる。

【病理所見】



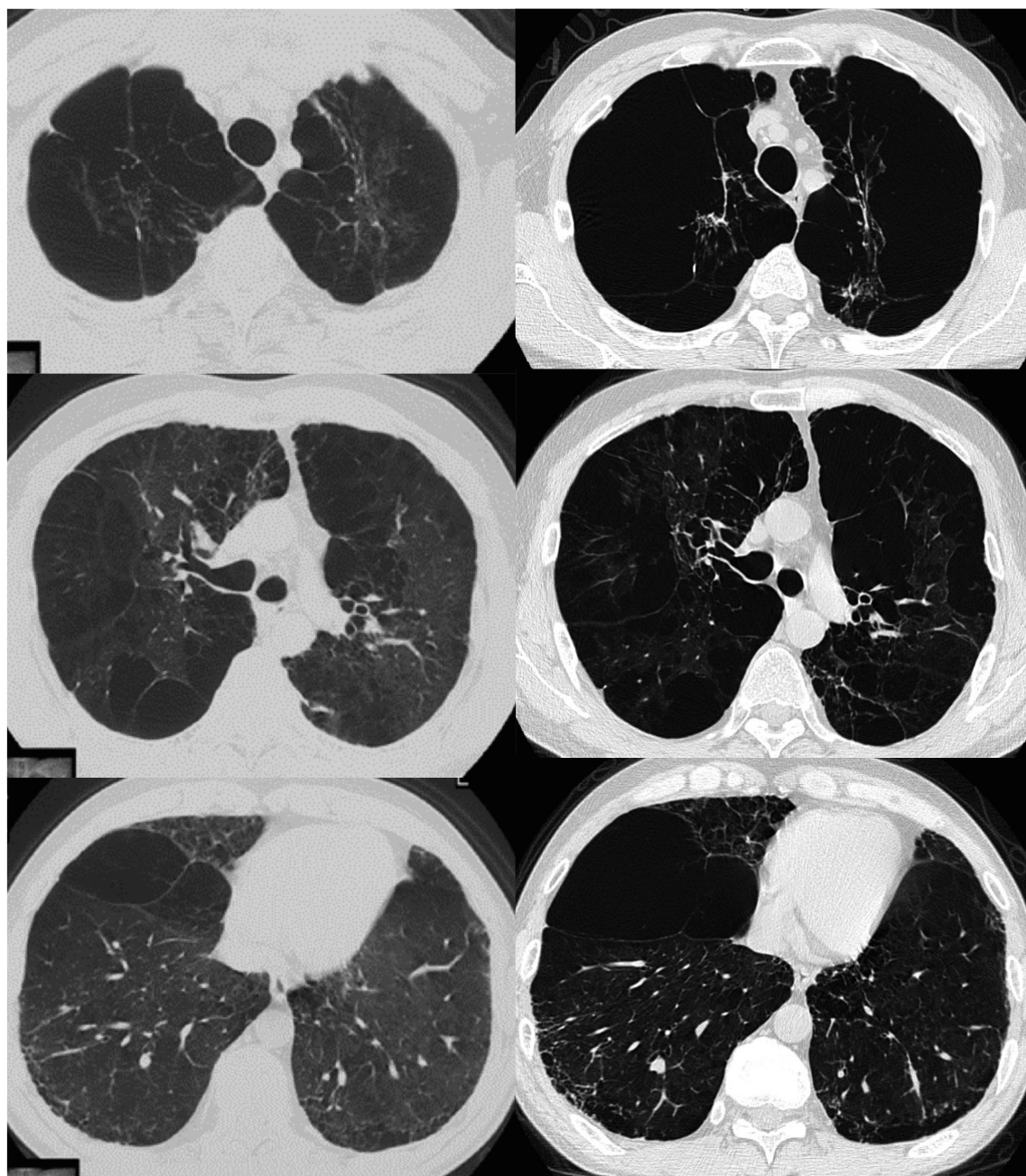
コレステリン結晶とともに好酸性構造物がみられる。

【胸部エックス線写真 201X-9 年】



両肺尖部の透過性亢進、両横隔膜平坦化がみられる。

【胸部 CT 画像】



201X-9 年

201X 年

すりガラス状陰影や粒状影は改善しているが、気腫性変化が進行している。

【経過】 閉塞性換気障害が進行し在宅酸素療法が導入され、現在肺移植を申請中である。

謝辞：症例 1 ～ 4 の収集にご協力いただいた日鉦記念病院長南達也先生に深謝いたします。

症例 5 労作時呼吸苦を主訴に受診し診断された症例

【職歴】 ITO 研磨 10 年間

【血清 In】 41 ng/mL

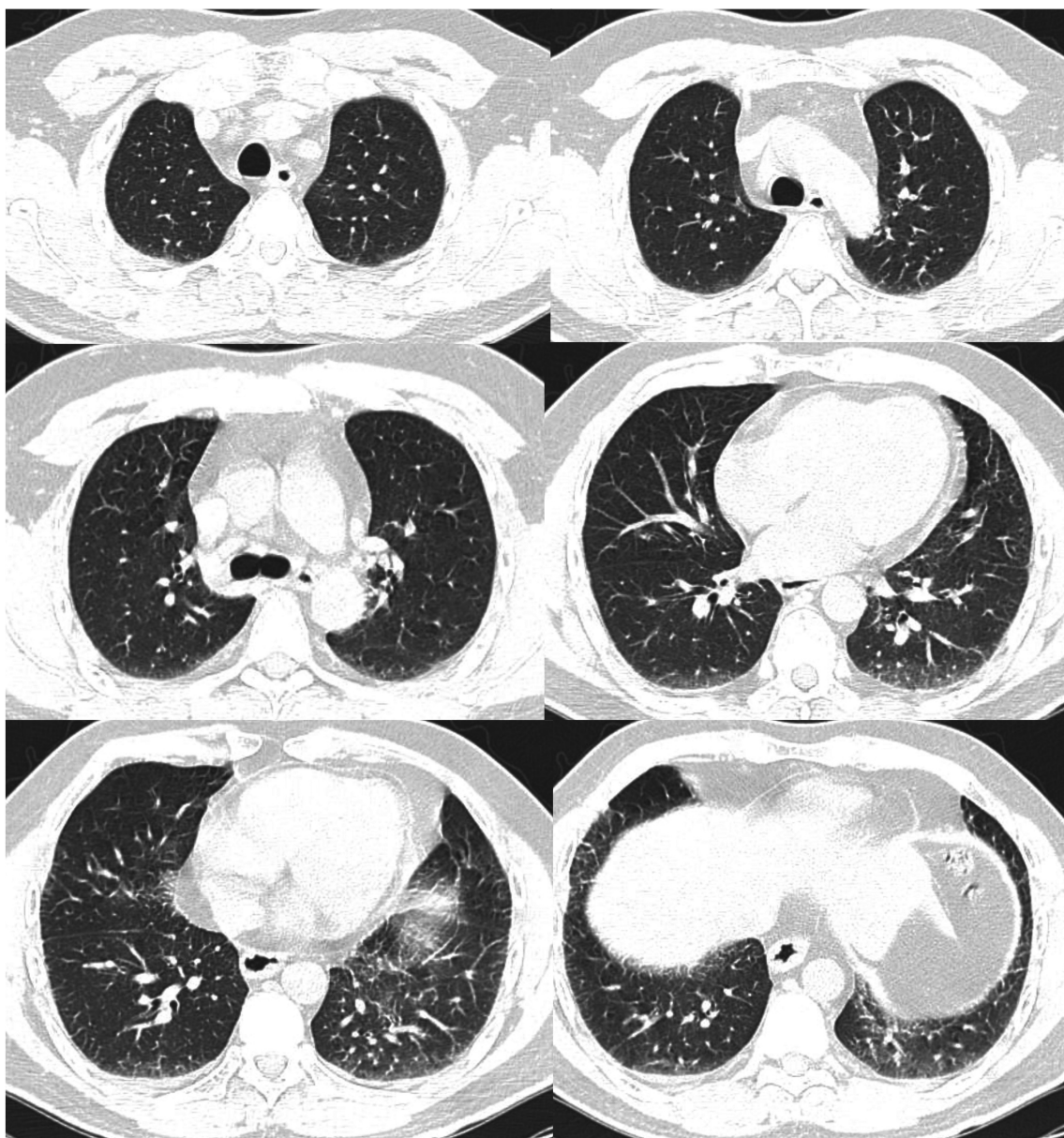
【血清 KL-6】 464 U/mL

【胸部エックス線写真 201X-7 年】



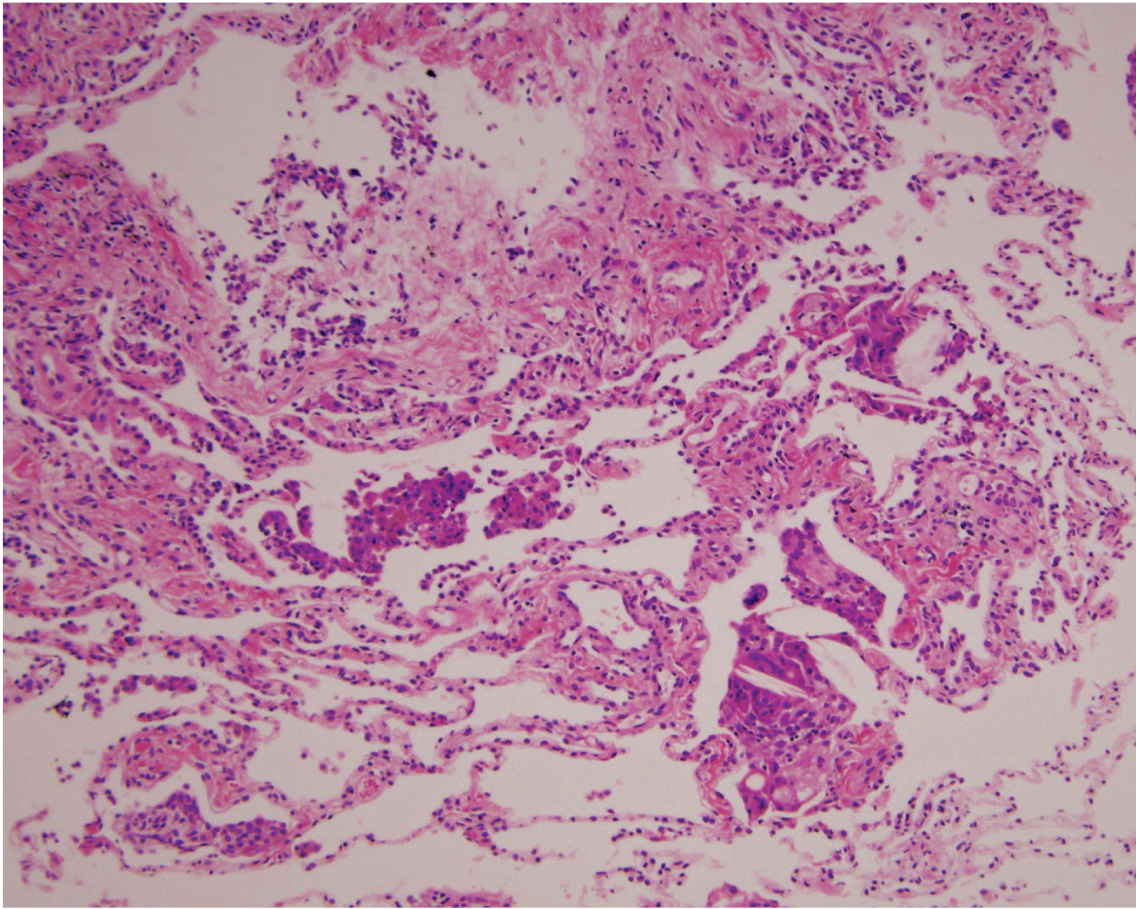
明らかな異常は認められない。

【胸部 HRCT 画像 201X-7 年】

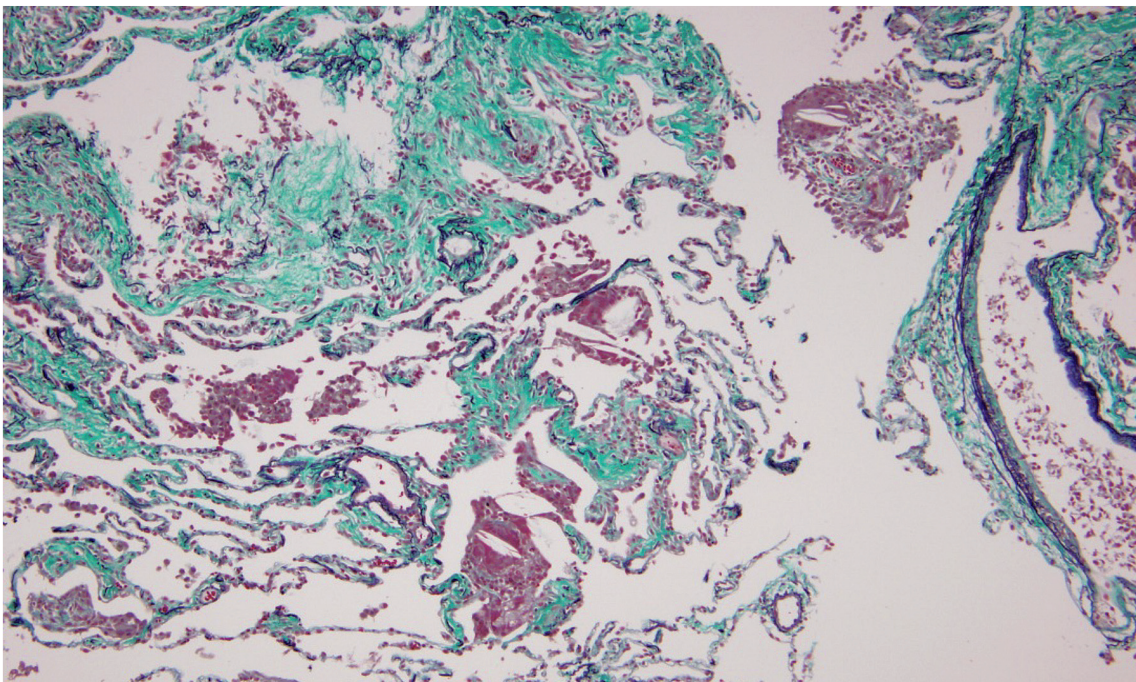


両側下葉を中心にすりガラス状陰影と小葉間隔壁の肥厚像がみられる。

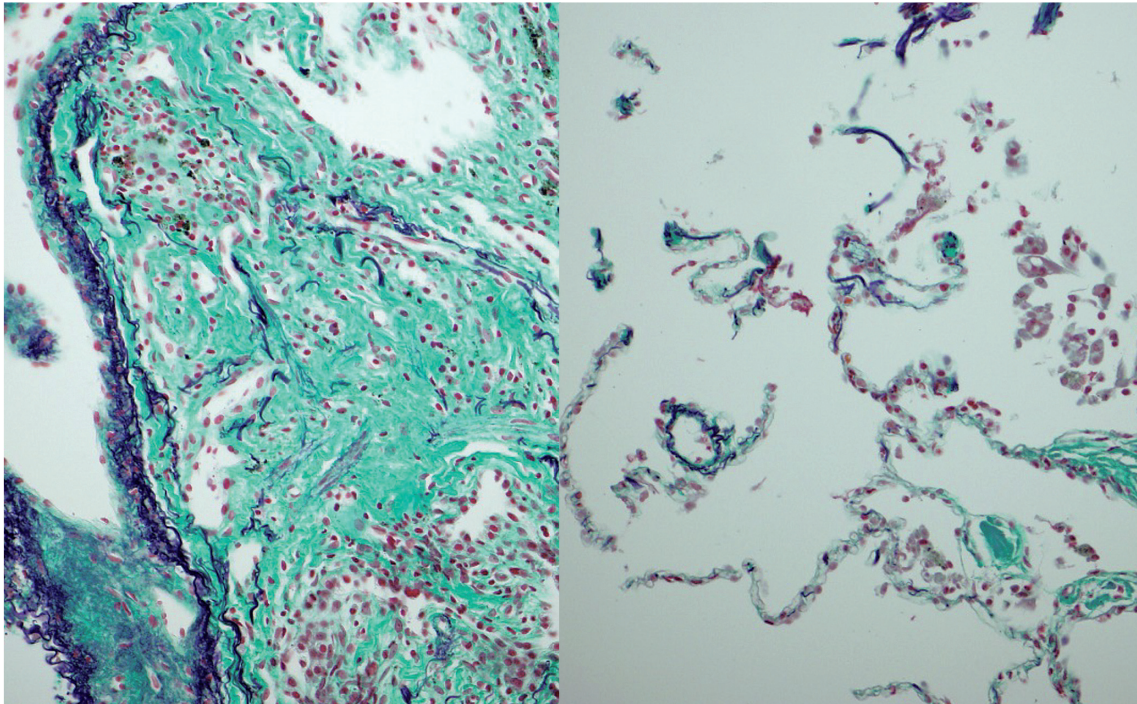
【病理組織】



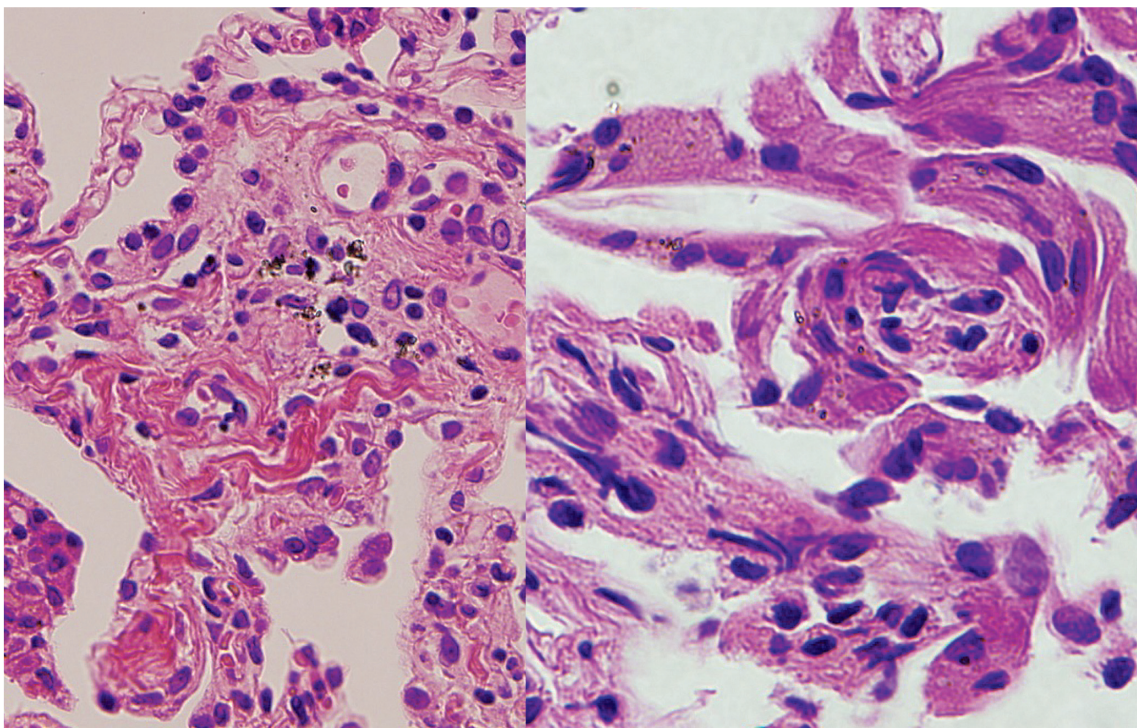
肺胞腔内にコレステロール肉芽腫が認められる。周辺の間質には軽度の小円形細胞浸潤が見られる（右肺底部背側から経気管支肺生検）。



細気管支壁やそこから伸びる肺胞壁に線維化が認められる。



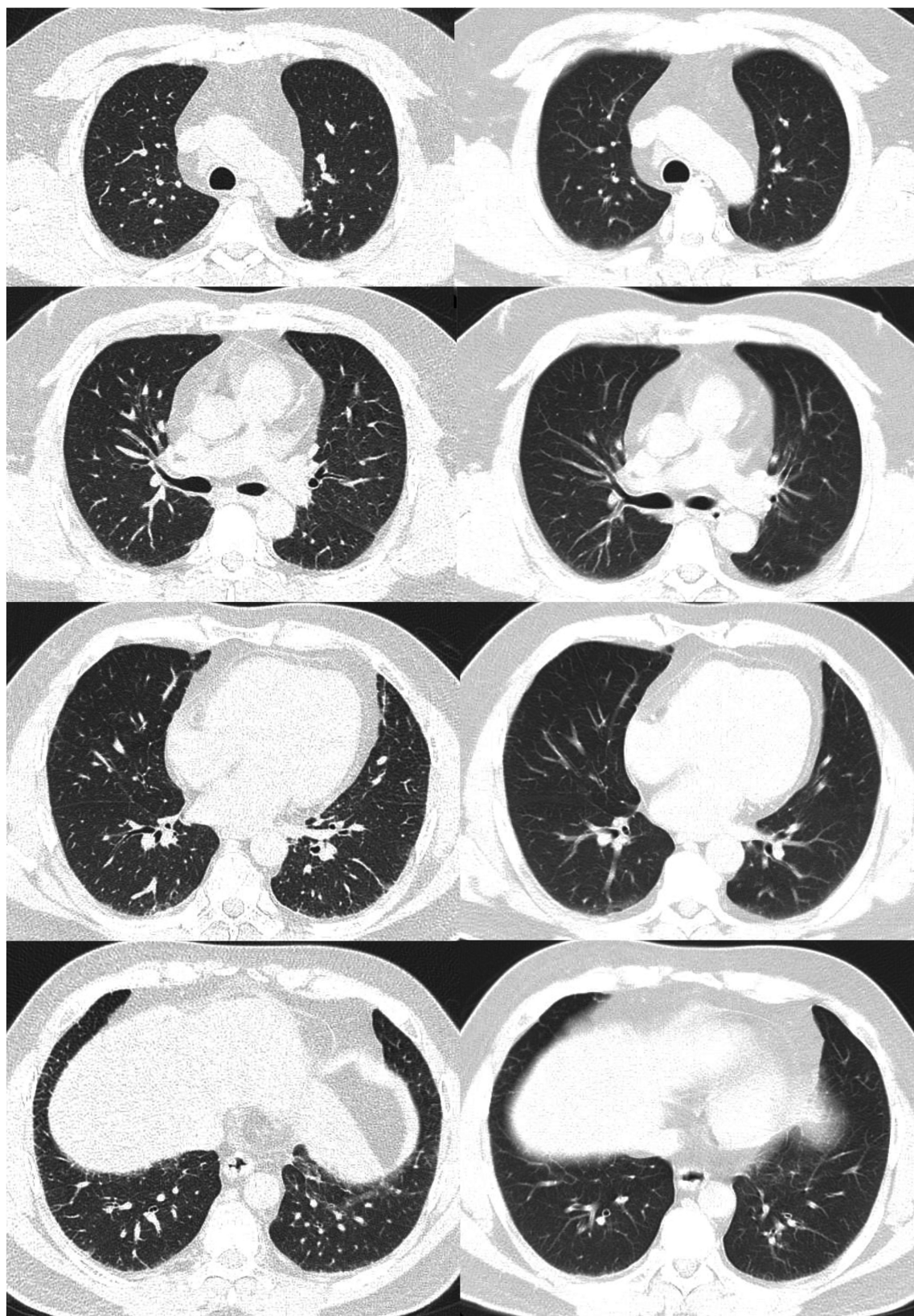
血管周囲の線維化と小円形細胞浸潤を伴っている。肺胞壁の断裂による気腫性変化も認められる。



線維性間質やマクロファージ・異物型巨細胞の胞体内に微細な粒状の無機物の沈着が認められる。肺組織の元素分析によりインジウムが検出された。

(東北労災病院 病理診断科 中山文恵先生 提供)

【胸部 CT 画像】



201X-4 年（ばく露回避 3 年後）

201X 年（ばく露回避 7 年後）

【経過】

本症例では胸部 CT 上の陰影は他の 1 ～ 4 症例と比較して軽微であるが、病理組織所見ではインジウム肺に特徴的な所見を認め、インジウム肺と診断された。インジウムばく露回避後に両側下葉見られていた陰影は改善している（201X-4 年⇒201X 年）。

謝辞：この症例収集にご協力いただいた東北労災病院三浦元彦先生と病理画像を提供していただいた東北労災病院病理診断科中山文恵先生に深謝いたします。

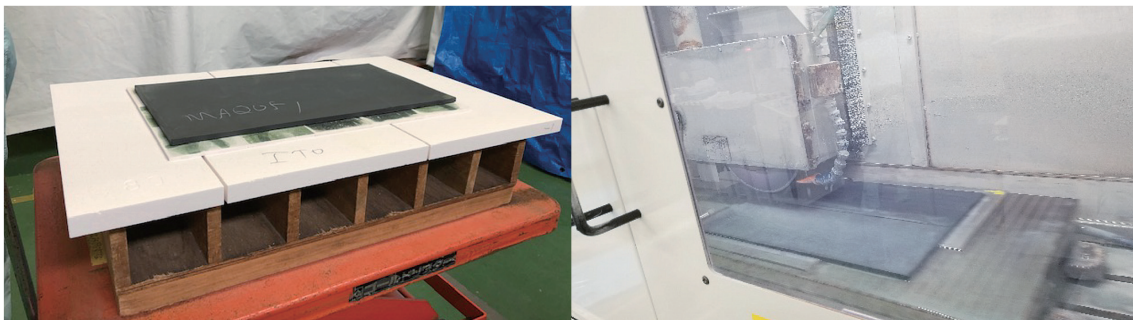
症例 6 当初から気腫化が著明であった症例

【職歴】 ITO ターゲット板の表面研削作業 8 年 8 か月（36 歳～44 歳）

作業開始 8 年目から労作時息切れが出現、胸部 X 線写真で COPD を指摘され、翌年より研削作業から配置転換。50 歳、呼吸不全のため在宅酸素療法を開始。55 歳、肺移植。57 歳現在、在宅酸素療法は中止。通常勤務。

【喫煙歴】 15 本／日、20 歳～47 歳

* ITO ターゲット板表面の研削作業は水をかけながら行われるが、当時、研削盤は密閉されておらず、乾燥した堆積研削粉塵にばく露された。また防塵マスクも使用していなかった。



ITO ターゲット板（黒い板）

平面研削盤

写真下の灰色の板が ITO ターゲット板。水を噴霧しながらの研削作業のため、黒い板が灰色に見える。このターゲット板の上が研削砥石を組み込んだ装置で、下のターゲット板が左右に動く。当時はこのように密閉されていなかった。



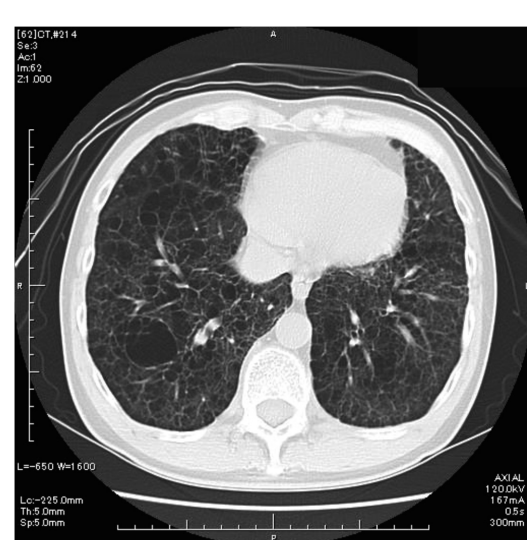
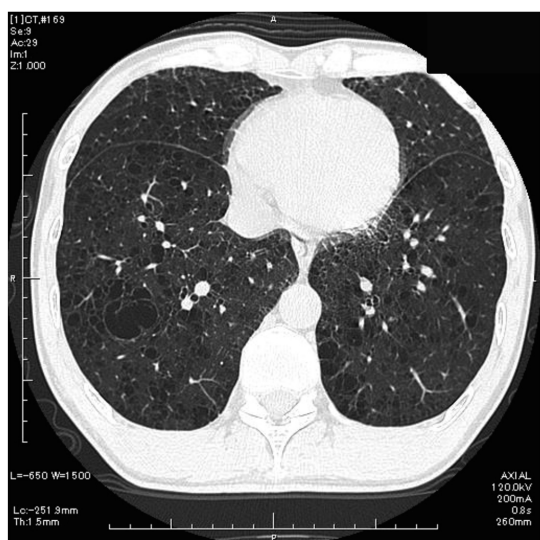
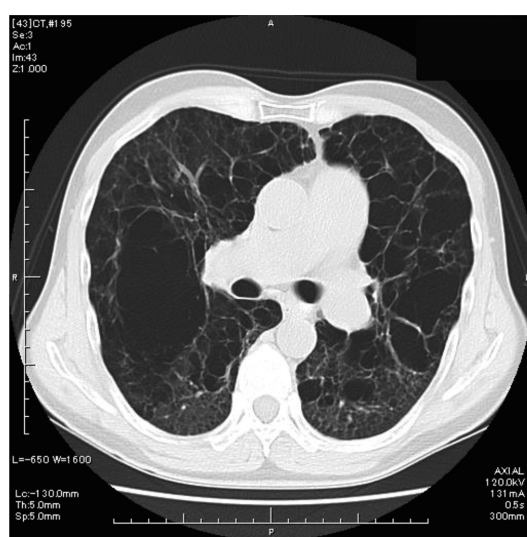
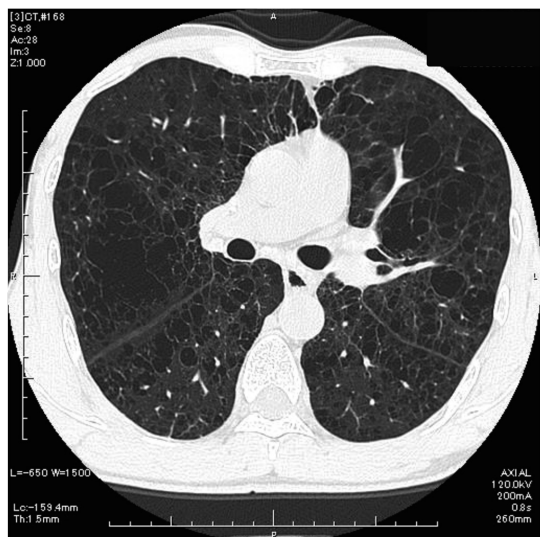
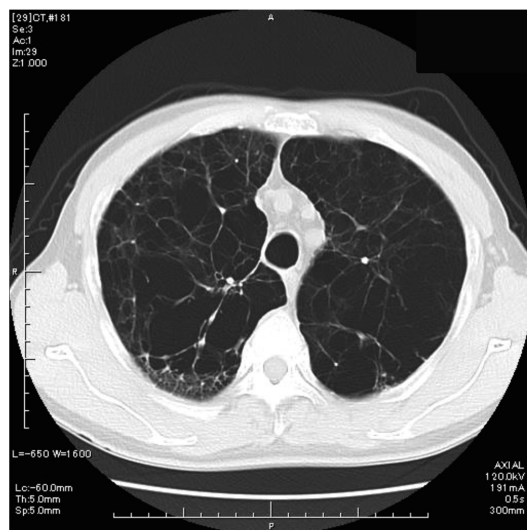
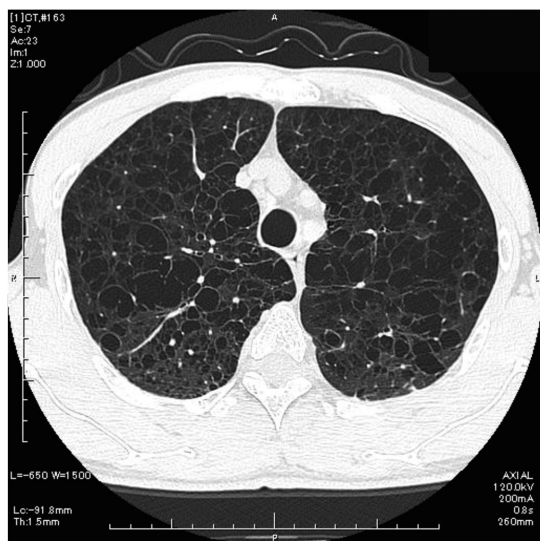
胸部エックス線写真　　2008 年 3 月
インジウム研削作業から配置転換 1 年後（46 歳）
上肺野と下肺野に透過性亢進、肺の過膨張、横隔膜低位を認める。



胸部エックス線写真 2017年9月

肺動脈の拡張（肺高血圧症の進行）、上中肺野の透過性亢進、下肺野の線状・網状影を認める。

胸部 CT 画像の経過

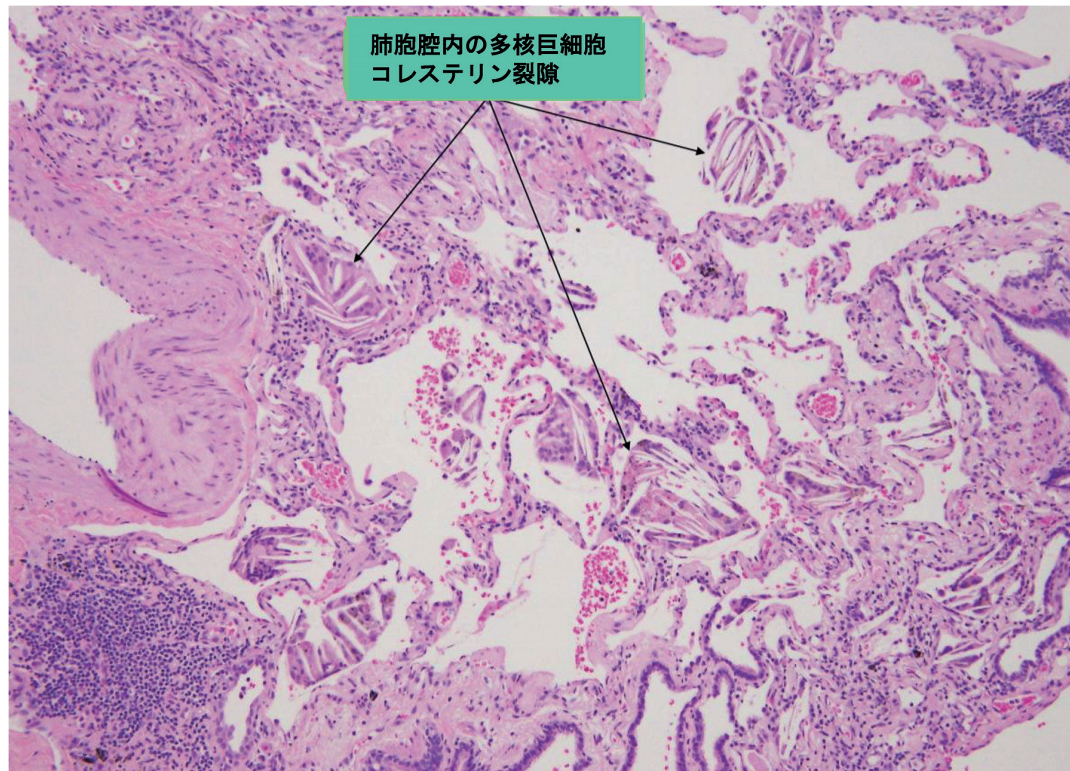
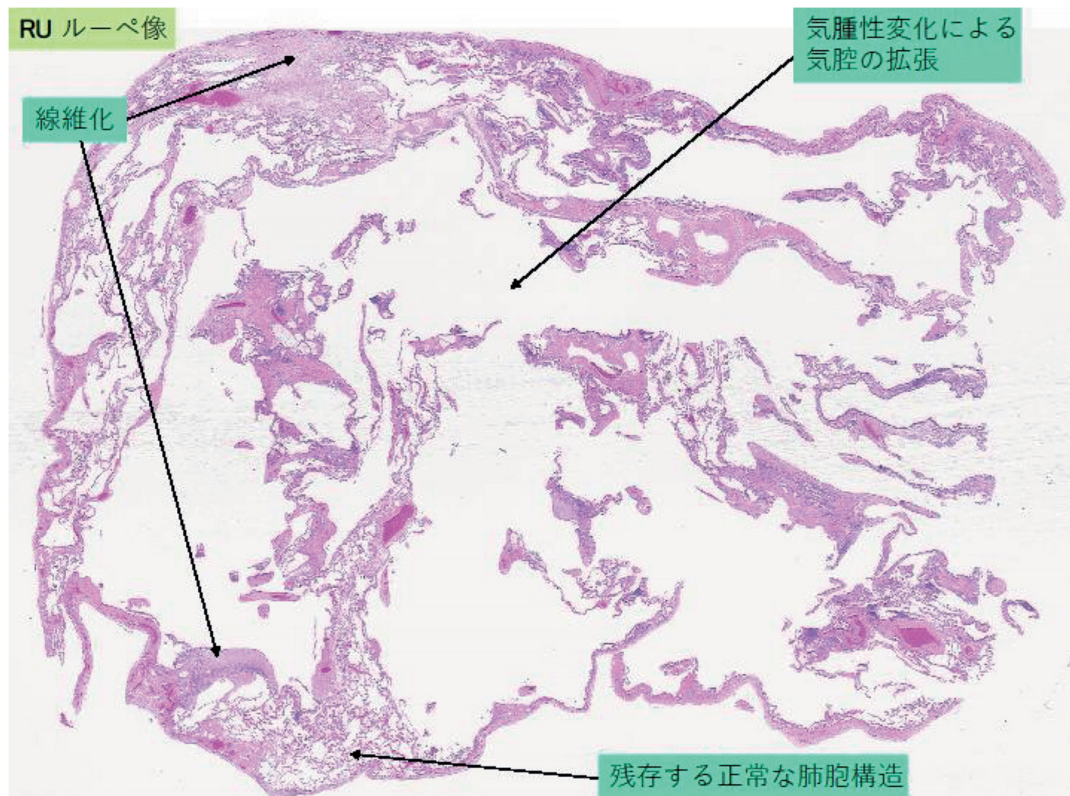


職場配置転換 1 年後、2007 年 3 月

2017 年 9 月

全肺野で気腫化が高度に進行している。

摘出肺の病理組織



コレステリン裂隙を伴う多核巨細胞、肺胞隔壁の線維化、リンパ球浸潤、褐色粒子沈着を認める。

(福岡大学病院病理部／病理診断科 濱崎慎博士 提供)



胸部エックス線写真 肺移植2年後（2019年11月）

呼吸機能検査、血清 In、KL-6 の経過

	2004 年 研削作業 6 年目 42 歳	2009 年 配置転換 2 年後 47 歳	2015 年 配置転換 7 年後 53 歳	2017 年 55 歳	2019 年 肺移植後 57 歳
%VC, %	92	87	80	80	75
1 秒率, %	77	58	40	40	94
% 1 秒量, %	81	56	42	39	87
血清 In, ug/l	99.7	132.1	37.6		
血清 KL-6, U/ml	2350	1830	1640	1270	419

* 本症はインジウム肺を疑った時点（粉じんばく露 6 年目）で、すでに高度に進行した COPD を認めた。移植による摘出肺の病理所見から高度に進行した気腫化を伴ったインジウム肺と診断した。しかし、若年発症 COPD にインジウム肺が発症した可能性は否定できない。

謝辞：この症例収集にご協力いただいた慶應義塾大学名誉教授大前和幸博士と病理画像を提供していただいた福岡大学病院病理部／病理診断科濱崎慎博士に深謝いたします。

参考文献

- 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) Cumming K.J, Nakano M, Omae K, et al. Indium lung disease. Chest 2012; 141: 1512-21.
- 3) Chonan T, Taguchi O, Omae K. Interstitial pulmonary disorders in indium processing workers. Eur Respir J 2007; 29: 317-324
- 4) Amata A, Chonan T, Omae K, et al. High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changer: a 9-year longitudinal surveillance indium wokers. Thorax 2015; 70: 1040-1046
- 5) Chonan T, Amata A, Kawaba Y, et al. Indium lung: discovery pathophysiology and prevention. Tohoku J. Exp. Med 2019; 248: 143-150
- 6) 田口治, 長南達也. インジウム肺の3例. 日呼吸会誌 2006; 44: 532-536
- 7) 天田敦子, 長南達也, 藪内悠貴, 他: インジウム肺に合併した肺癌の1症例. 日呼吸会誌 2019; 8: 158-162
- 8) Nakano M, Tanaka A, Hirata M, et al. An advanced case of indium lung disease with progressive emphysema. J Occup Health 2016; 58: 477-481. (症例6)

溶接工肺

溶接工肺は 1200～1400℃ に熱せられた酸化鉄を主体とする金属粉じん（ヒューム）吸入によって発生するじん肺で、現在日本において最も発生頻度が高い。

発生機序は肺に入ったヒュームは細気管支周囲あるいは肺胞腔内に停留しやすく、肺胞マクロファージに貪食されてフェリチンとなり、それが過剰となるとヘモジデリンを生じ、ヘモジデリン貪食マクロファージは主に肺胞内に沈着し、肺胞壁や気管支周囲を中心とした間質での粉じん巣を形成する。

1. 胸部画像上、中下肺野を中心とした辺縁不鮮明な淡い粒状影を示すが、胸部 CT では小葉中心性の微細顆粒状影、淡い結節影、分岐状影等を呈する。通常、縦隔リンパ節腫大や大陰影は伴わない。また、大陰影を合併する症例は溶接した部位を研磨する作業を兼任していた作業者が多かったことから、溶接工肺に合併した珪肺症と診断することが妥当である。作業時に断熱材として石綿が使用されたことがあるので、胸膜プラークを伴うこともある。
2. 溶接工肺の病態は珪肺とは異なり明瞭な結節形成を示さず、ヘモジデリンを貪食した多数のマクロファージの集簇と軽い線維化を示すのみである場合が多い。
3. 粉じん作業から離れることにより軽快する可能性のある唯一のじん肺である。
4. 血清あるいは気管支肺胞洗浄液（BALF）中のフェリチン値が高値を示すことが診断の一助となる。非結核性抗酸症の合併があるとする報告がある。

症例 1 典型的な 1 型溶接工肺

【職歴】

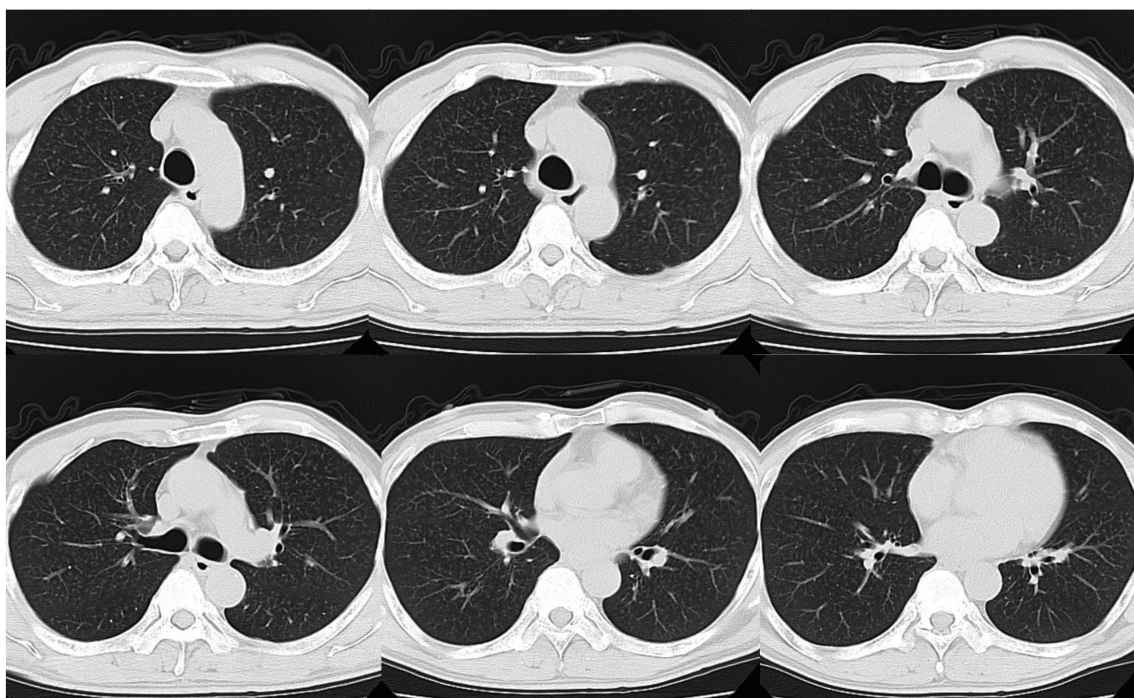
1973 年（昭和 48 年）～2000 年（平成 12 年） 鉄工業

胸部エックス線写真 2007 年



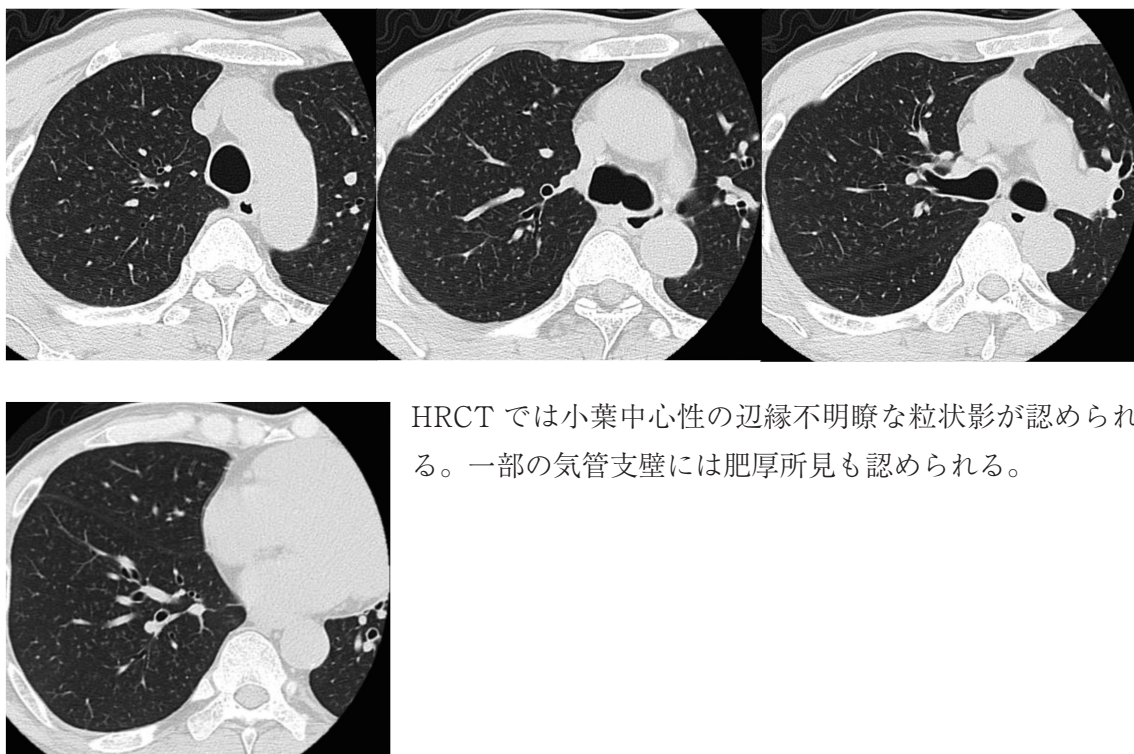
両側中肺野を中心として辺縁が不明瞭な粒状影を認める。

胸部 CT 画像 2007 年



胸部 CT 上では両側上中肺野に辺縁がやや不明瞭な小粒状影を認めるが、下肺野にもわずかながら認められる。

胸部 HRCT 画像（右肺野）2007 年



HRCT では小葉中心性の辺縁不明瞭な粒状影が認められる。一部の気管支壁には肥厚所見も認められる。

症例 2 造船溶接作業における典型的な溶接工肺

【職歴】

1960 年（昭和 35 年）～1989 年（昭和 64 年） 造船会社（溶接業）

胸部エックス線写真 2018 年



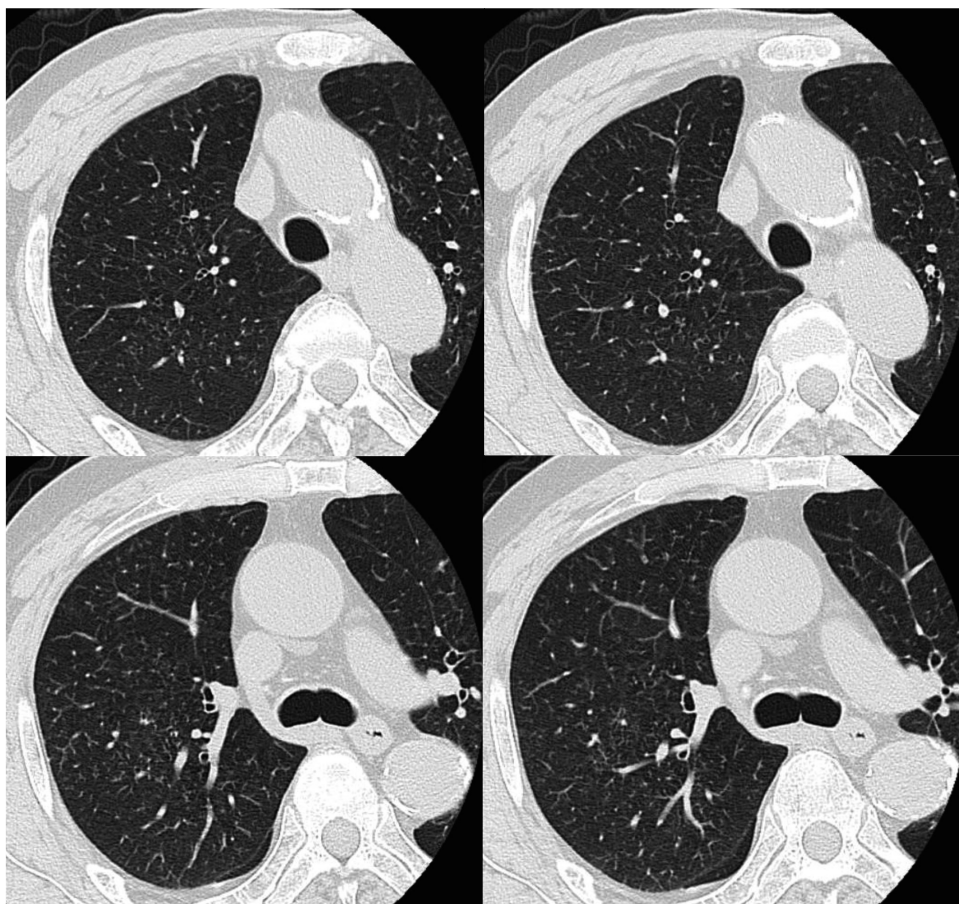
両側中～下肺野にすりガラス影を認める。

胸部 CT 画像（肺野条件）2018 年



両側上～中肺野を中心として粒状影を少数認める。

胸部 HRCT 画像（右肺野）2018 年



HRCT では上～中肺野の粒状影は比較的明瞭であり、辺縁も比較的明瞭にみえる。

症例 3 両側すりガラス陰影が顕著な 2 型溶接工肺

【職歴】

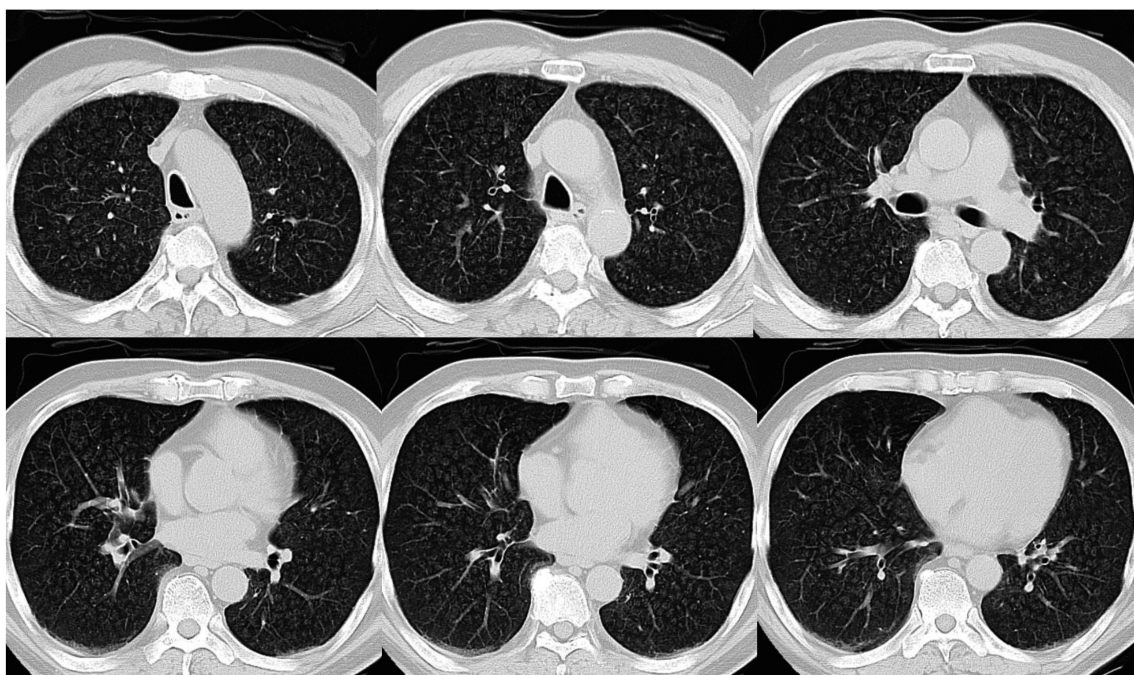
1975 年（昭和 50 年）～1998 年（平成 10 年） 溶接業

胸部エックス線写真 2008 年



両側全肺野（下肺野中心）にすりガラス陰影を認める。

胸部 CT 画像（肺野条件）2008 年



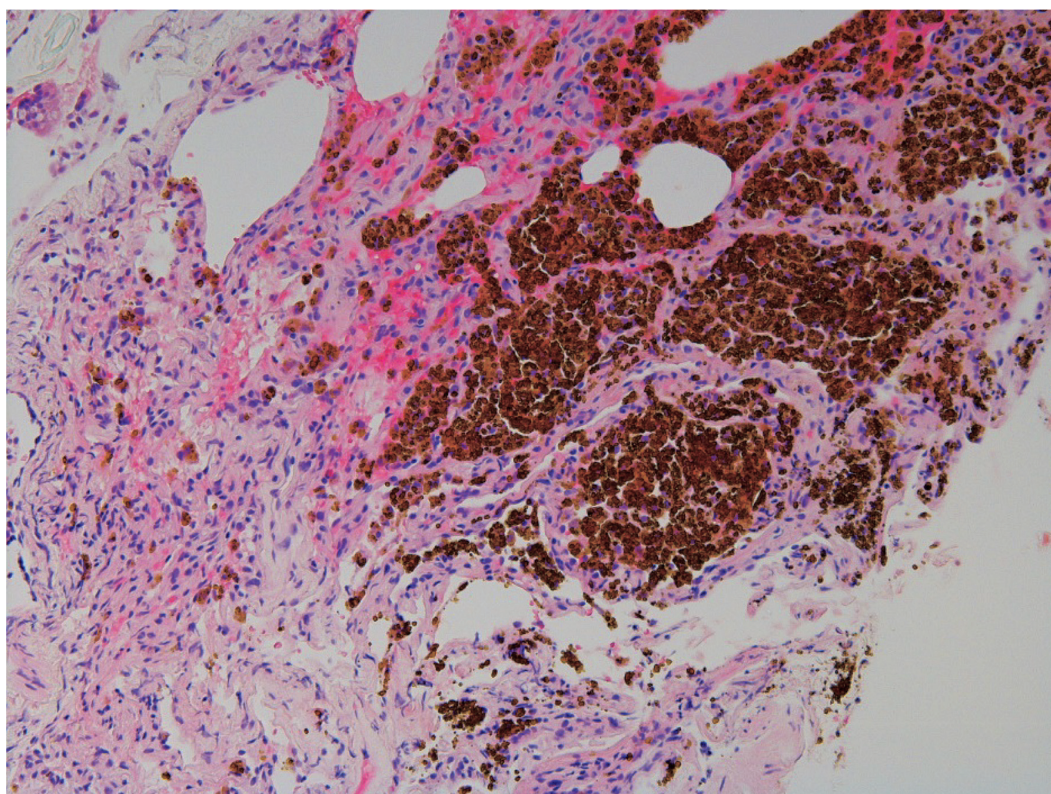
胸部 CT では両側上肺野から下肺野にかけて小葉中心性の密なすりガラス陰影を認める。
2 型の溶接工肺と見てよい所見である。

胸部 HRCT 画像（右肺野）2008 年

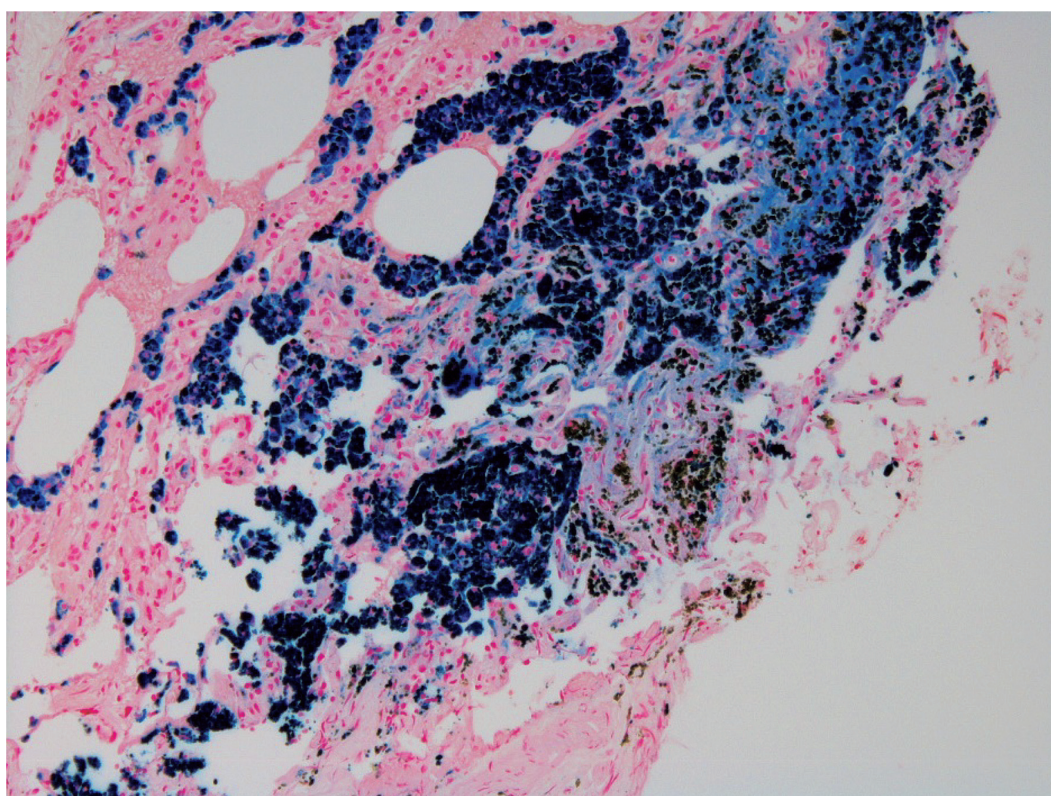


HRCT では小葉中心性のすりガラス陰影の密度は高く、3 型としてもよいと思われる。

溶接工肺の病理組織像



経気管支肺生検によって得られた病理組織にはヘモジデリンを貪食した肺胞マクロファージの集積が顕著である。



鉄染色によりマクロファージが貪食した物質は鉄であることが証明された。

症例 4 胸部単純エックス線写真にて陰影の改善を確認できた症例

【職歴】

1966 年（昭和 41 年）～1995 年（平成 7 年） 電気溶接 29 年間

胸部エックス線写真 2006 年



両側全肺野に辺縁が不明瞭な粒状影を認める。

(PR2/1, p)