

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 2 年度 総括研究報告書

研究代表者 宮本 顕二

令和 3（2021）年 3 月 31 日

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

独立行政法人労働者健康安全機構 熊本労災病院 呼吸器内科
部長 伊藤 清隆

独立行政法人国立病院機構 姫路医療センター 副院長 河村 哲治

独立行政法人労働者健康安全機構 熊本労災病院 病理診断科
部長 栗脇 一三

東海大学医学部基盤診療学系病理診断学 准教授 畑中 一仁

公益財団法人 天理よろづ相談所病院 医学研究所・病理診断部 小橋陽一郎

独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院 第二内科部長 岡本 佳裕

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
第1章 本研究の目的	3
第2章 令和2年度に収集した症例	5
1. 慢性ベリリウム肺	6
2. 溶接工肺	37
3. い草染土じん肺	46
4. 石綿肺	53
第3章 じん肺と ANCA 関連血管炎	71
第4章 学会シンポジウムを活用した啓発活動	75

はじめに

平成 30 年から 3 年間にわたり、近年発症したじん肺を中心に症例を収集してきた。初年度にはシリカ精製工場で発生した急進けい肺症例を中心に収集し、その臨床経過を詳細に検討した。2 年目以降はインジウム肺、ベリリウム肺、超硬合金肺については臨床経過と病理組織所見を含む貴重な症例を収集した。さらに、従来から報告のある溶接工肺とい草染土じん肺については病理組織所見のある症例を収集した。これらは、近年みられるじん肺の画像診断をより正しく理解する上で必須である。また、離職後に陰影が改善することが報告されている溶接工肺についても離職後陰影が著明に改善した症例を収集した。超硬合金肺で収集した症例はいずれも粉じんばく露から完全に隔離した職場環境下で胸部エックス線写真と胸部 CT 画像の陰影が改善した。

中間評価委員会から指摘のあったじん肺と ANCA 関連血管炎に関する症例については、「けい肺にびまん性肺胞出血で発症した ANCA 関連血管炎の 1 例」を収集した。しかし、大塚らによる全国調査（他研究）の結果、じん肺に ANCA 関連血管炎の合併は、じん肺のない人とその出現率に有意差がなかったことから、今回収集した 1 例はじん肺に ANCA 関連血管炎が偶然併存した症例と判断した。そのため、本年度の報告書にはこの症例を提示しないこととした。

当初計画した旭川市郊外農家で発生したじん肺の 3 例を収集した。胸部エックス線写真と胸部 CT 画像所見及び経気管支肺生検結果もじん肺として矛盾しなかったが、通常の農作業だけで発症したじん肺と確定するには至らなかったため、本報告書の掲載は見送った。

平行して本研究で収集した最近のじん肺症例と従来の慢性の経過をとった症例をまとめ、産業医や健診業務を担当する医師へのじん肺を啓蒙する目的で、画像を中心として平易な“最新じん肺画像診断”を作成した。これについては 3 年間の総合研究報告書に掲載した。

当初、産業保健総合支援センターと協力して、じん肺診断の講習会を開催する予定であったが、COVID-19 が終息せず、開催することが出来なかった。

最後に症例収集に協力をいただいた医療機関と職場関係者に深謝いたします。

第 1 章 本研究の目的

近年、粉じん作業労働者は減少していたが、平成 15 年からは増加に転じ、平成 27 年には年間 52 万人を超えるまでになった。内訳をみると従来の鉱業やトンネル作業者は減少したが、ガラス、製鉄、金属、電気機械、建設関係が増加している。じん肺健康診断受診労働者数も同じく平成 15 年の 18 万人から増加に転じ、平成 27 年には年間約 25 万人になった。このように、従来は慢性の経過をたどる炭鉱夫じん肺患者が主であったが、最近では歯科技工じん肺、超硬合金じん肺、高純度遊離けい酸による急進けい肺、ベリリウム肺、インジウム肺など特異なじん肺や急激に発症するじん肺症例が散見されるようになった。石綿関連疾患についても 2005 年のいわゆる“クボタショック”以来その発生は増加している。さて、我が国において、じん肺を診断できる医師は極めて少ない。すでに述べたように作業労働者数やじん肺健康診断受診数は漸増しているにも関わらず、新規じん肺患者発生数はこの数年は毎年 100 人を程度で少ない。その理由として職場環境の改善と粉じん予防対策の普及である事は当然であるが、じん肺を診断できる医師が少ないことも要因である。

これらの背景から、本研究の目的は、近年みられるじん肺の症例をまとめ、胸部エックス線写真と胸部 CT 画像を中心に、病理所見と対比させ、一般の健康診断の現場で役立つじん肺の適切な診断を推進するツールを開発し、作成することである。さらに、その普及のために産業医や健診を担う医師を対象に講習会を開催し、じん肺健診に携わる医師の診断技術の向上をはかることである。この目的達成のために、本研究ではこのように最近見られる症例を 3 年計画で全国の労災病院とも適宜連携して情報収集した。本研究班の症例収集で特筆すべき点は、臨床経過がわかる画像の収集と、肺生検の病理組織所見がある症例を収集したことである。これは、本研究の目的である、じん肺の適切な診断を推進するツール開発には、胸部エックス線写真と胸部 CT 画像所見に対応した病理組織所見を提示することが必須であるからである。

本研究成果により、新たなじん肺発生職場を明らかにし、その環境調査から、新しいタイプのじん肺発生予防の提言だけでなく、じん肺補償行政の施策への活用が期待できる。あわせて、最近見られる特殊なじん肺や従来の典型的なじん肺の胸部エックス線写真や胸部 CT 画像所見と病理所見を中心として平易なツールとして“今日のじん肺診断マニュアル”を作成し、その普及を図ることで、一般じん肺健康診断を担当する医師の技術向上が図られる。このことは、じん肺患者の早期発見、早期治療に役立つだけでなく、合併症である原発性肺がん、肺結核、結核性胸膜炎、続発性気胸、続発性気管支拡張症、続発性気管支炎などの早期診断が期待できる。その結果、これら疾病の医療費削減が期待できるだけでなく、じん肺患者やその合併症患者に対して、より公平な補償が行われることも出来る。

第 2 章 令和 2 年度に収集した症例

1. 慢性ベリリウム肺

ベリリウムは、主にベリリウム銅合金として種々の産業で使用されている。ごく微量のばく露によっても細胞性免疫障害を来し、類上皮細胞肉芽腫病変を主体とした慢性ベリリウム肺（CBD：chronic beryllium disease）を発症する。CBD はベリリウムに感作され生じるため、低濃度のベリリウムばく露でも発症する事がある。ステロイド治療が必要となる症例があり、量-反応関係は認められず、体質が関与されると言われており、症状が進行すると気胸や呼吸不全をきたす場合がある。また、画像上両側肺門リンパ節腫脹、血清 ACE の上昇、気管支肺胞洗浄液でリンパ球比率や CD 4/CD 8 比が上昇するなど、同じく非乾酪性類上皮肉芽腫をきたすサルコイドーシスと類似点が多い。

CBD を診断する際は、①ベリリウムばく露歴があり、②血液あるいは気管支肺胞洗浄液を用いたベリリウムリンパ球幼若化試験（BeLPT：beryllium lymphocyte proliferation test）の結果が陽性であること、③組織学的に類上皮細胞肉芽腫を認めることがあげられるが、同様に肉芽腫性肺疾患であるサルコイドーシスと画像所見・病理所見が類似しており、両者を鑑別することは容易ではない。今後サルコイドーシスと CBD 鑑別のため簡便な客観的指標が必要である。

病理組織：慢性ベリリウム肺の組織像は、単核細胞浸潤を伴う非乾酪壊死性類上皮細胞肉芽腫の炎症像で、多核巨細胞やシャウマン小体を認めることがある。肉芽腫像や広がり方はサルコイドーシスによく似ており、病理組織像のみでは鑑別が難しいことが多いが、肉芽腫像がサルコイドーシスにみられる明瞭ではなく不明瞭な肉芽腫形成傾向があることや、分布も血管周囲だけではなく気管支周囲の気道に沿って認められることがあるなどの違いがある。

胸部エックス線写真：びまん性粒状影、すりガラス状陰影や両側肺門リンパ節腫脹（BHL）を認める。

胸部 CT 画像：両側肺門と縦郭リンパ節の腫大、気管支血管束や小葉間隔壁に沿う粒状影、すりガラス状陰影、広義間質の肥厚や気管支血管束肥厚を認める。症状が進行するにつれ牽引性気管支拡張像、牽引性細気管支拡張や肺嚢胞がみられる。

症例 1 70 歳代、男性

胸部エックス線写真（ベリリウム曝露から 41 年後）



両側上中肺野優位のびまん性粒状網状影、両側肺門部の腫大を認める。

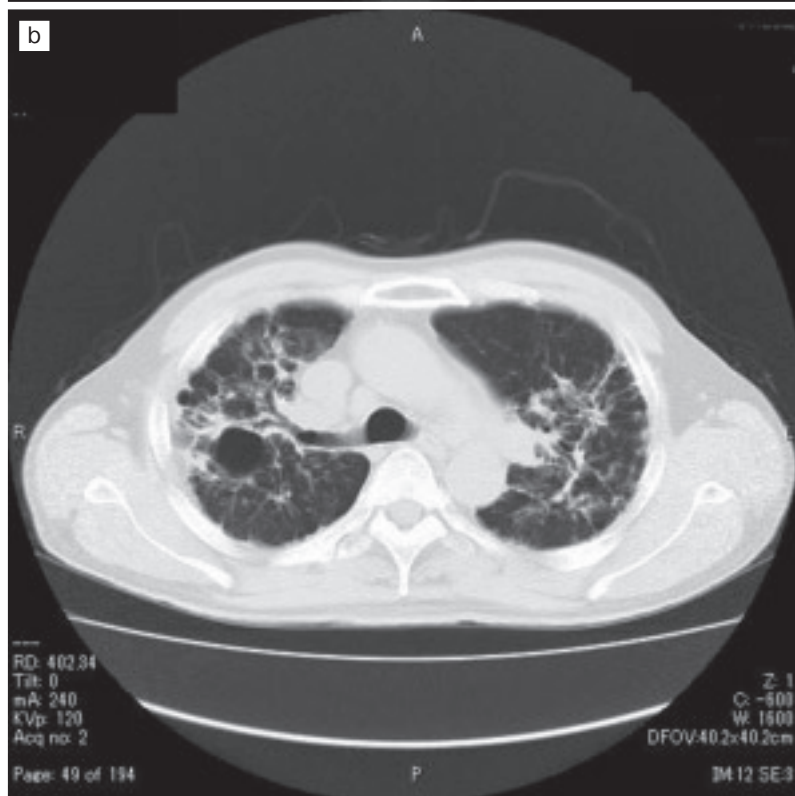
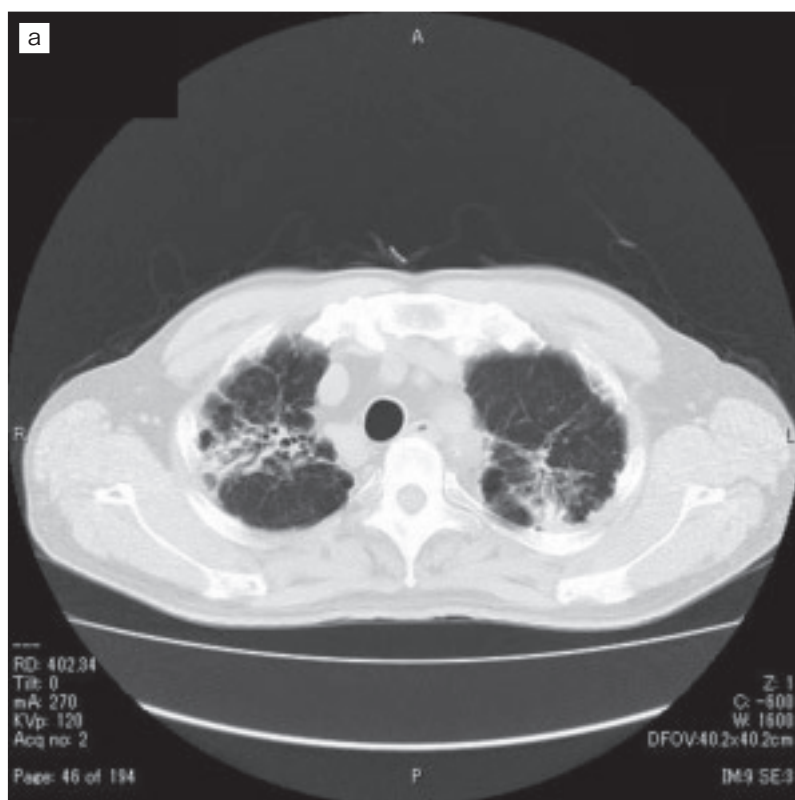
17 歳時に 2 ヶ月間、ベリリウム磁器製造で酸化ベリリウムを混入する業務に従事、急性ベリリウム肺と診断されている。

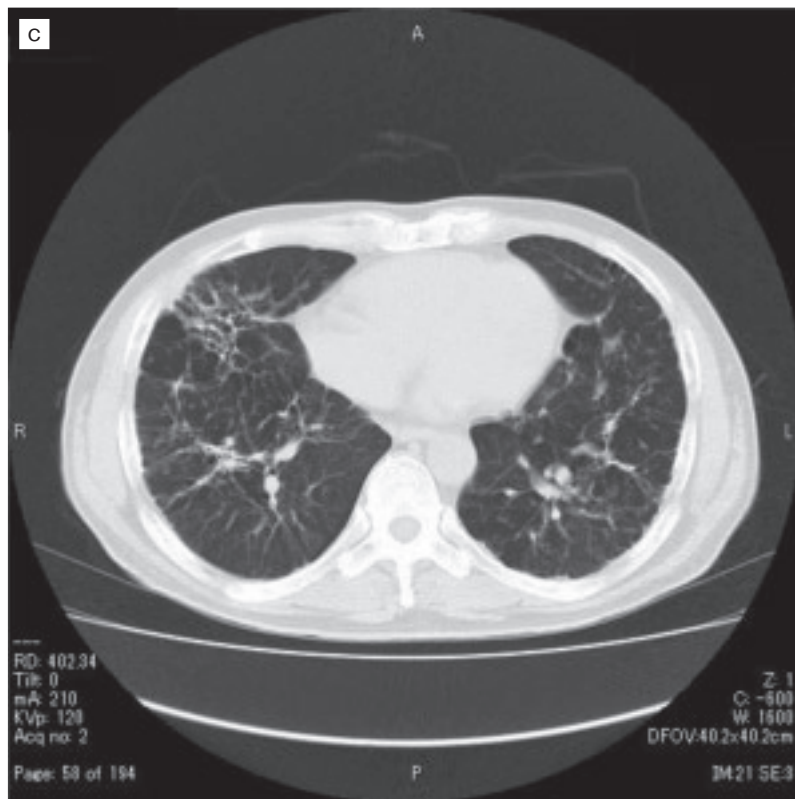
胸部エックス線写真（曝露から46年後）



両側の淡い粒状影と網状影が増強している。両上肺容積が減少し、肺門が拳上している。

胸部 CT 画像（曝露から 47 年後、肺野条件）





a 肺尖部レベル

両上葉に網状影を認め、牽引性気管支拡張を伴う。

気管支血管束の肥厚があり、小葉間隔壁が肥厚している。

嚢胞性変化を認める。

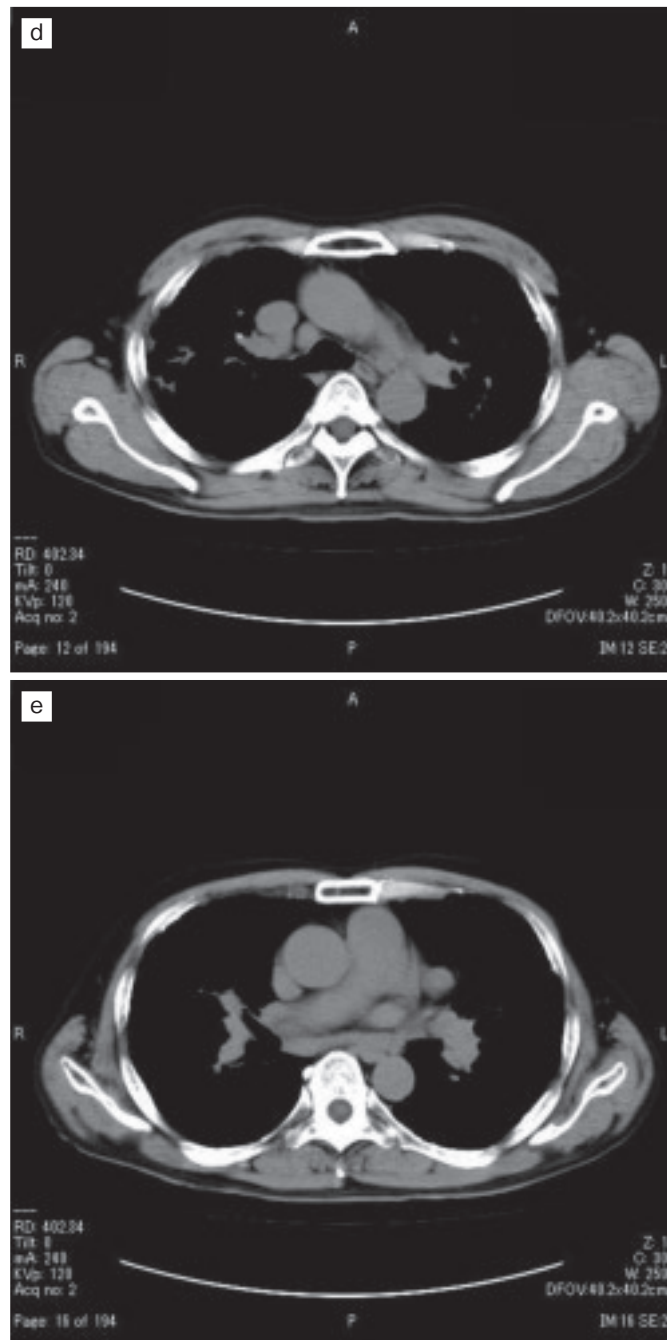
b 右主気管支レベル

右上葉 (S^2 , S^3)、左上葉 (S^{1+2} , S^3) には粒状影、すりガラス陰影を認め、気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁が肥厚している。右 S^2 はブラ形成を認める。縦隔条件の画像はないが両肺門リンパ節の腫大が疑われる。

c 両下肺部レベル

右 S^5 に線維性変化を認めるが、1 と 2 に比べて下肺野の変化は乏しい。

胸部 CT 画像（縦隔条件）



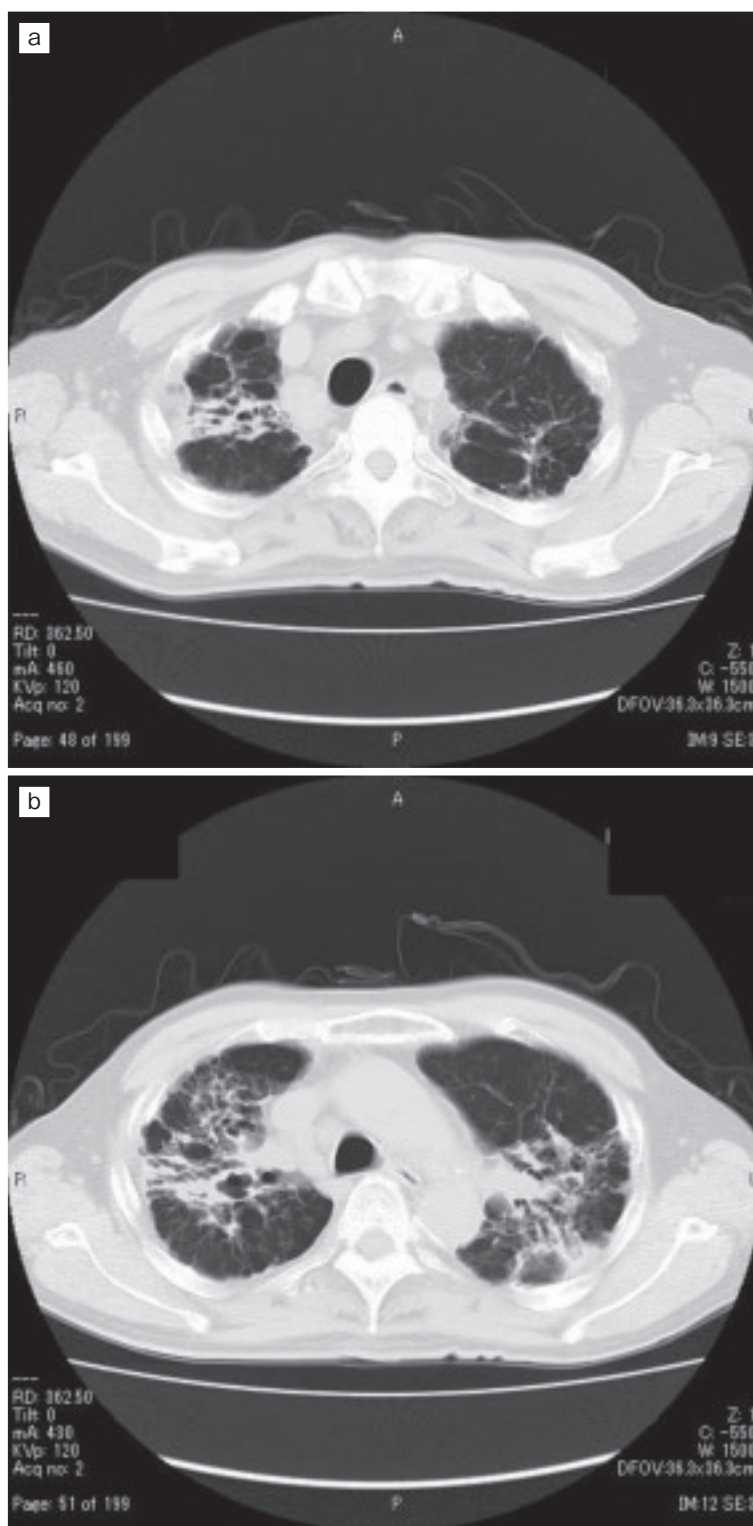
d、e 気管分岐部と肺動脈幹レベル
両側肺門縦郭リンパ節が腫脹している。

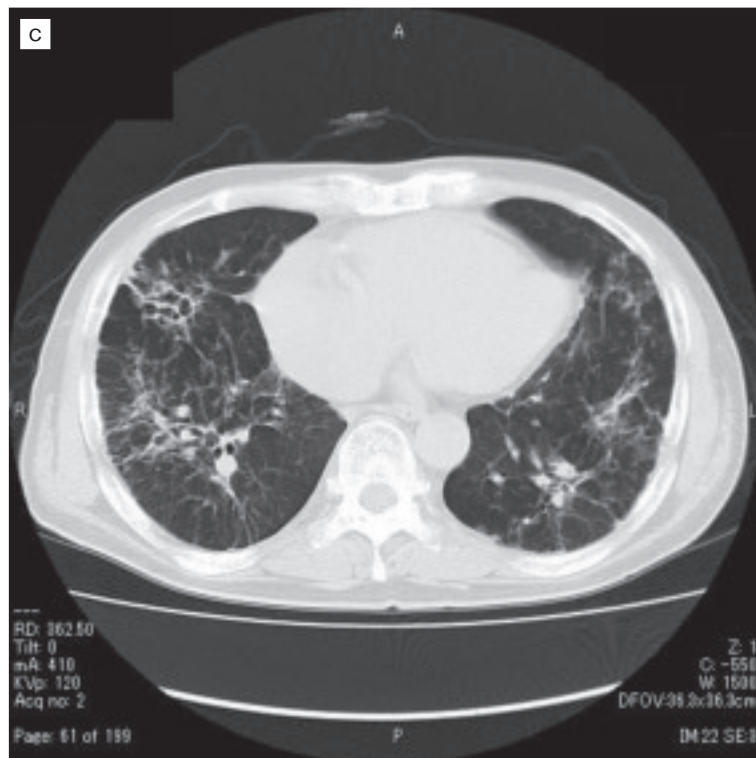
胸部エックス線写真（曝露から 51 年後）



両側上肺野には線状、束状影が認められ、淡い粒状影は目立たなくなり、両側上肺野を主体とした肺容積が減少している。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）





a 肺尖部レベル、b 大動脈弓レベル

両上葉の粒状影とすりガラス陰影は目立たなくなり、小葉間隔壁の肥厚や牽引性気管支拡張が進み、線維化が進行している。

気管支血管束の肥厚及び小葉間隔壁の肥厚が顕著になっている。

c 両下肺野レベル

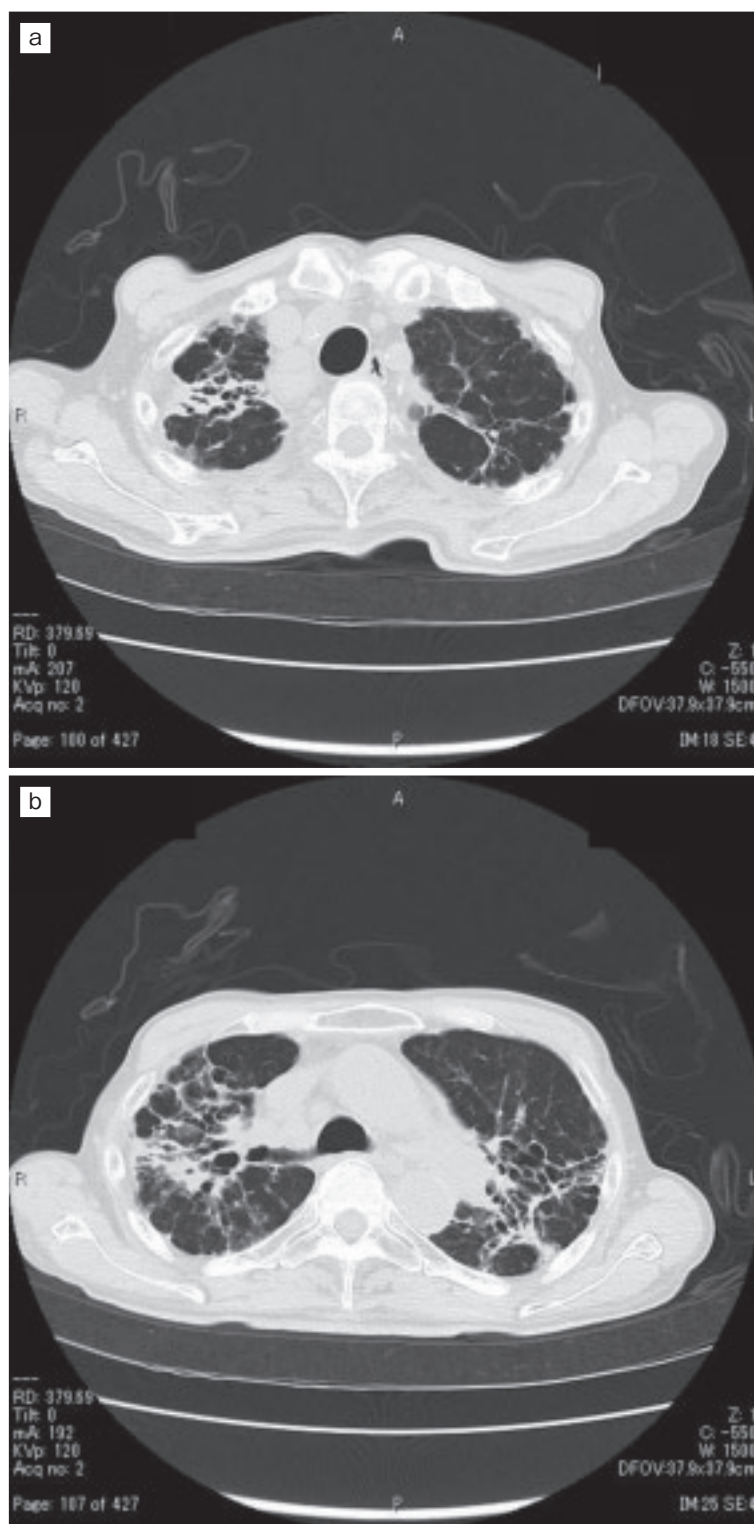
S⁵ の部位だけでなく、両下肺でも線維化が増強し、牽引性気管支拡張所見が顕在化している。粒状影は目立たない。

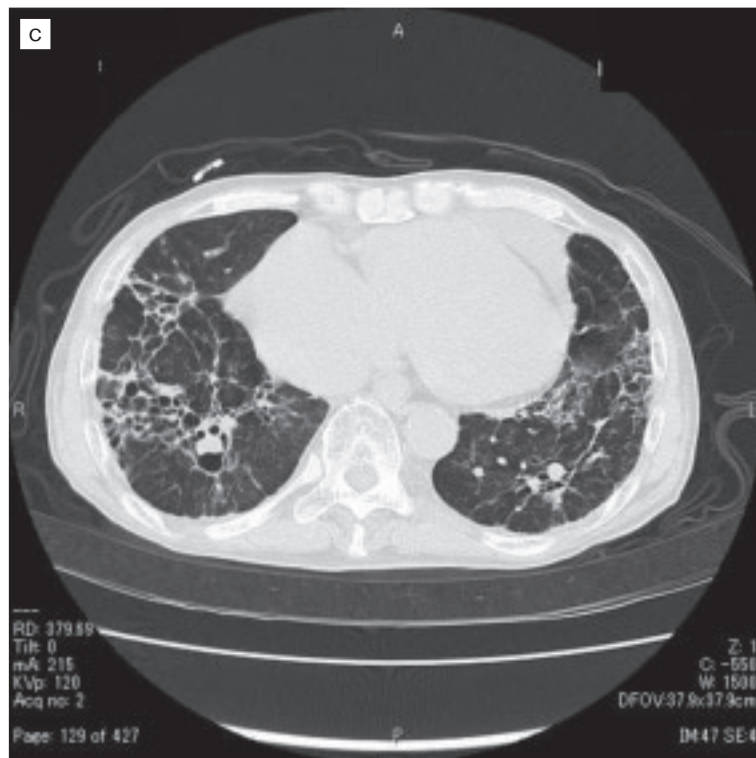
胸部エックス線写真（曝露から 56 年後）



粒状影が目立たなくなり、両下肺野にも嚢胞性変化が進行している。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）





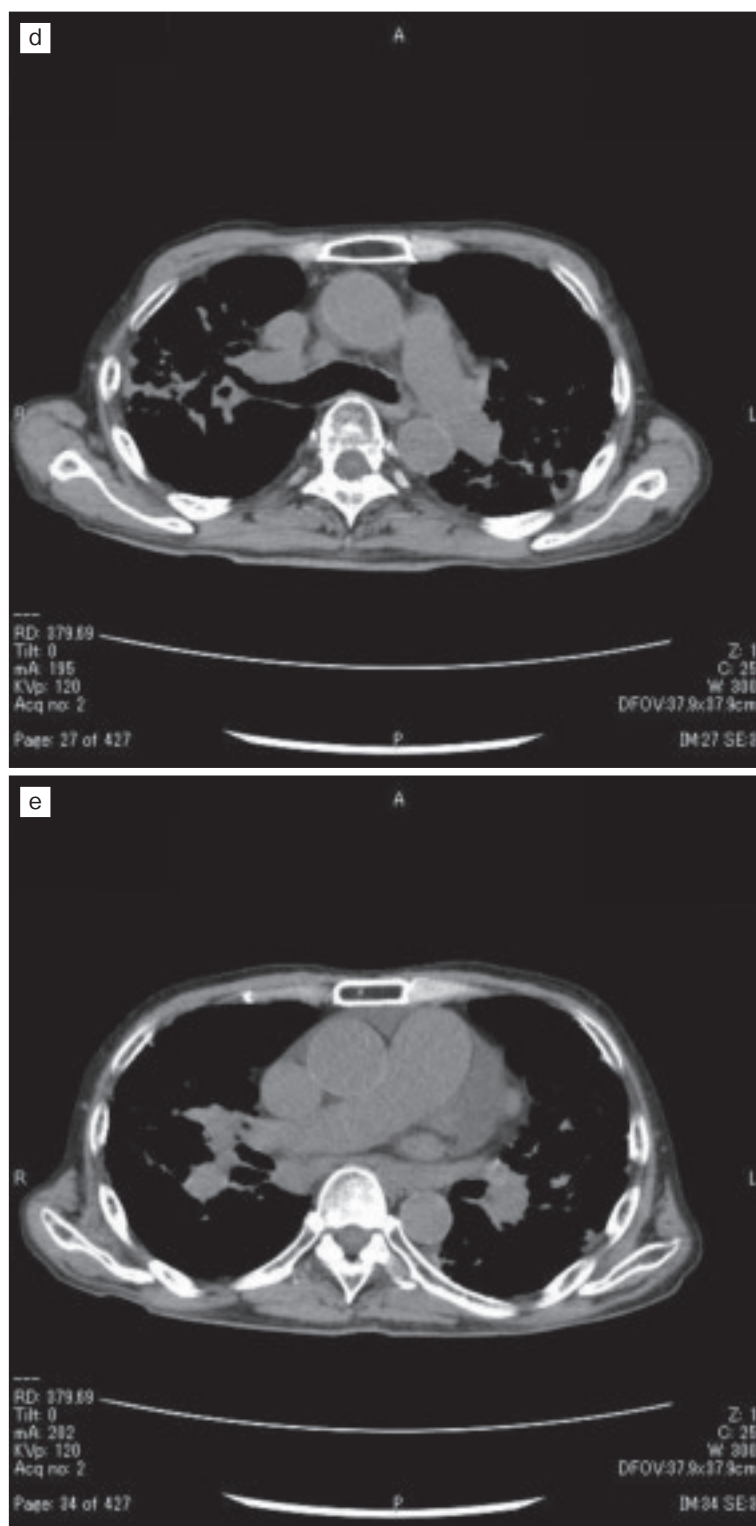
a 肺尖部レベル、b 気管分岐部レベル、c 下肺野レベル

両上葉の粒状影やスリガラス陰影を認めていた部分は線維化が進行し、牽引性気管支拡張が目立つ部分がより広範になっている。

気管支血管束の肥厚があり、小葉間隔壁が肥厚している。

嚢胞性変化が明らかに増えている。

同日の胸部 CT 画像（縦隔条件）



d 気管分岐部～右主気管支レベル、e 肺動脈レベル
両側肺門縦郭リンパ節腫脹がさらに増大している。

症例 2 70 歳代 男性

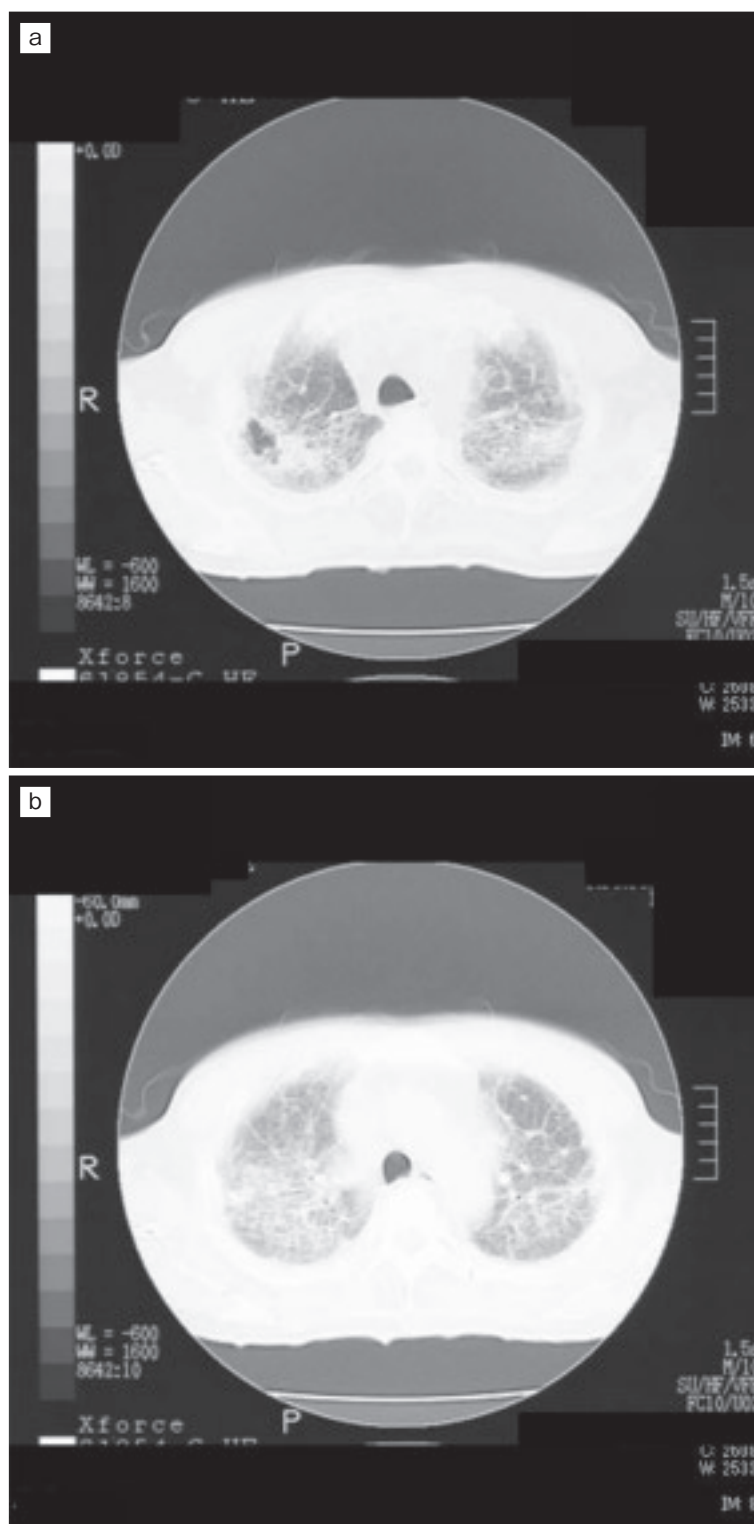
ベリリウム合金銅のバリ取り・研磨作業を年に 1 ヶ月間程度従事（28 歳～30 歳）。

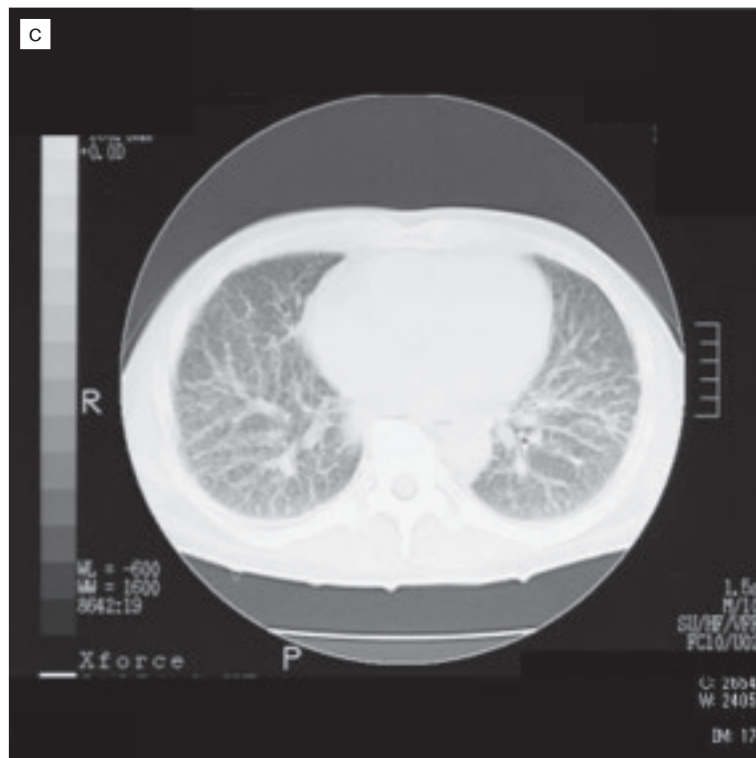
胸部エックス線写真（ベリリウム曝露から 32 年後）



両側びまん性に淡い粒状影と両側肺門部の腫脹を認める。

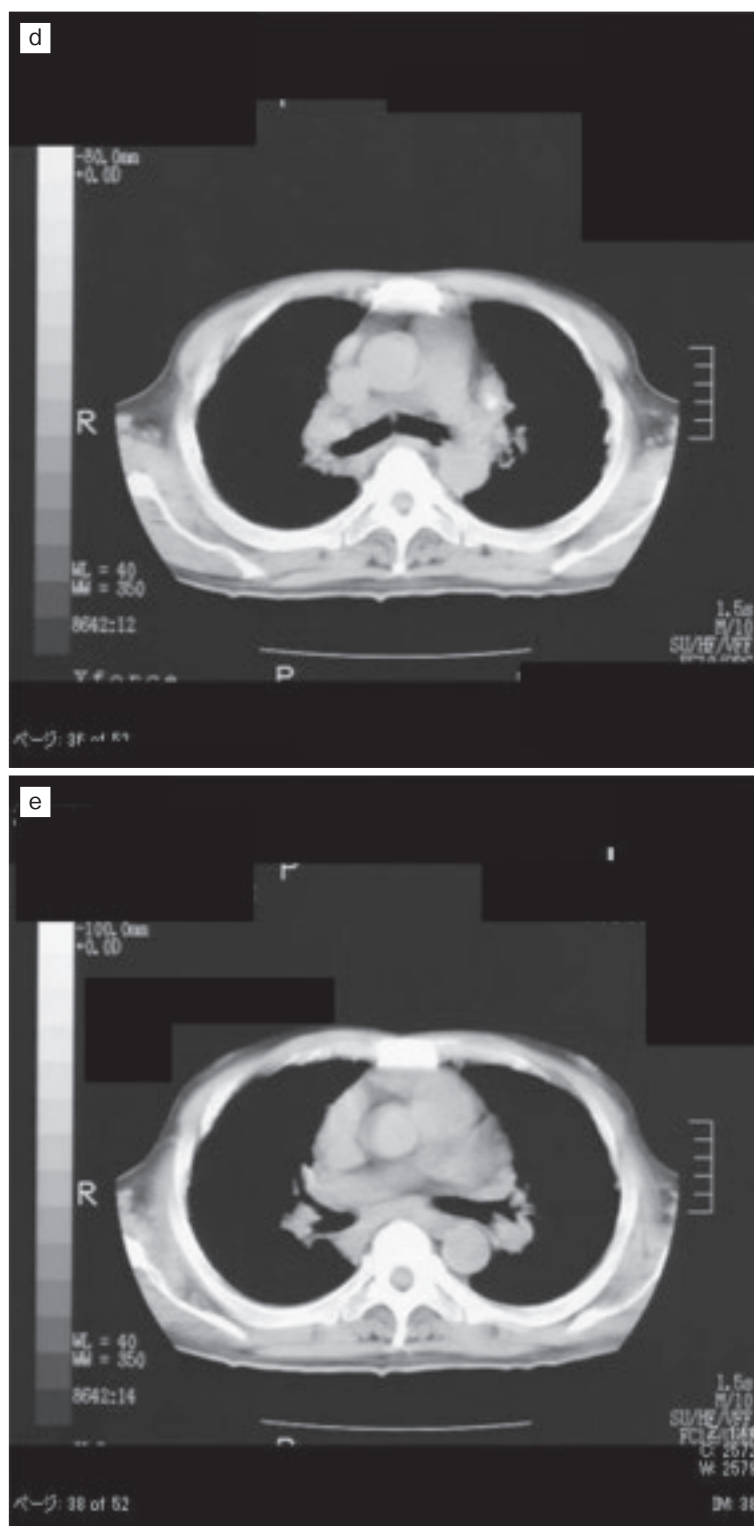
同日の胸部 CT 画像（肺野条件）





a 肺尖部レベル、b 上肺野レベル、c 右下肺動脈レベル
 両上葉を中心にびまん性に淡い粒状影とすりガラス陰影を認める。
 気管支血管束の肥厚があり、小葉間隔壁が肥厚している。

同日の胸部 CT 画像（縦隔条件）



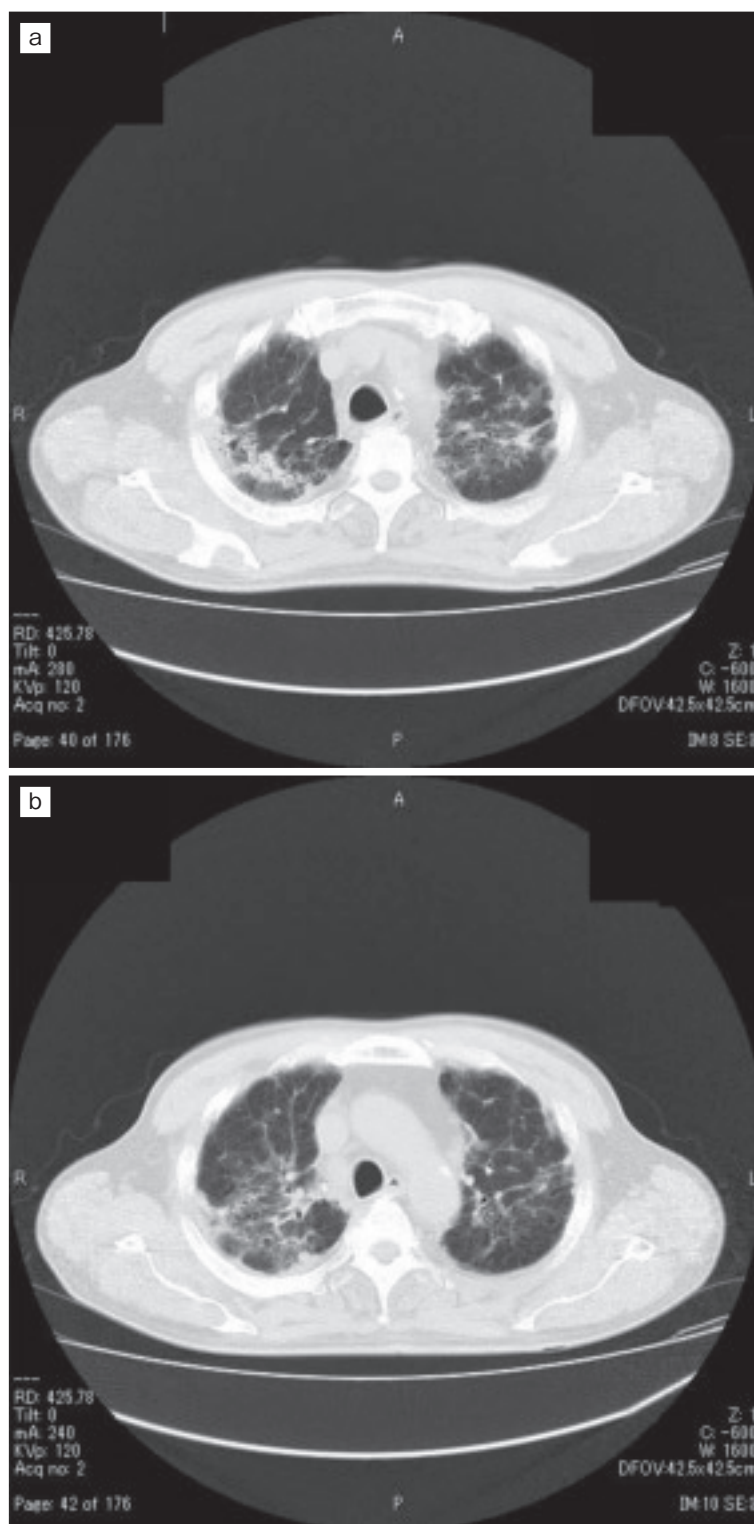
d 気管分岐部レベル、e 中葉気管支、舌区気管支レベル
両側肺門縦郭リンパ節が腫脹している。

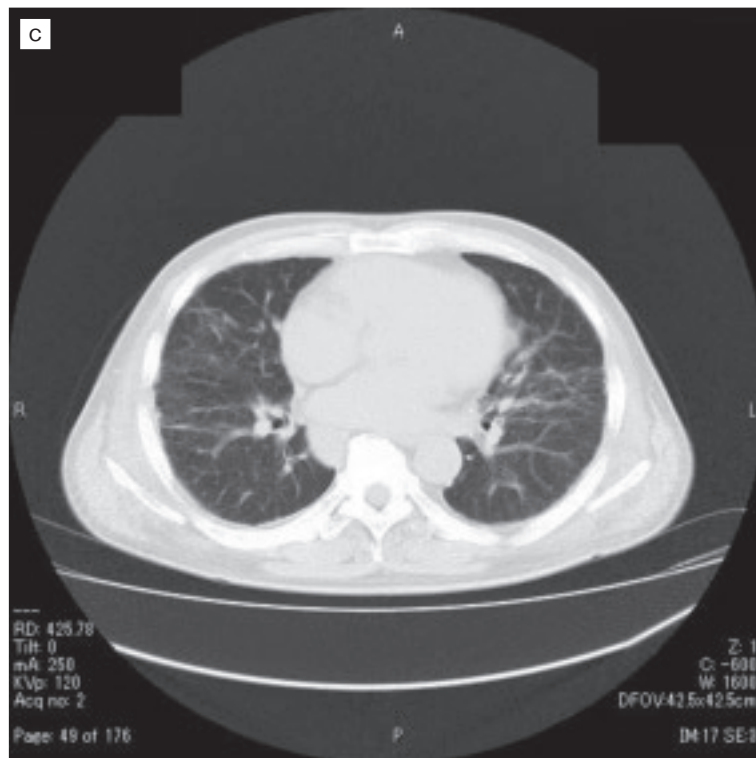
胸部エックス線写真（曝露から 36 年後）



両上葉の線維化が進行し、肺容量の減少が認められる。肺門部リンパ節腫脹が増強している。第 1 回 TBLB 実施（病理組織所見は 35 ページ）。

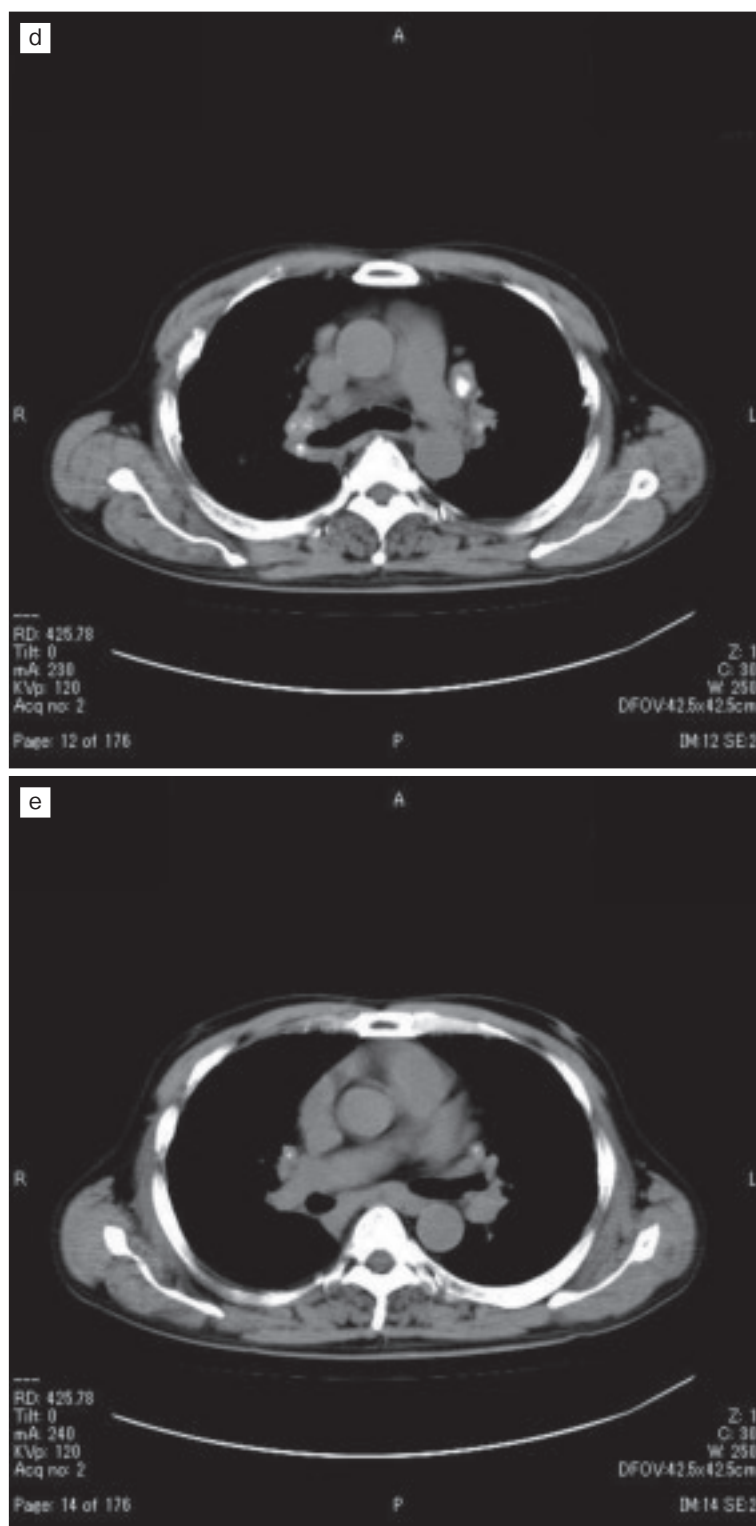
同日の胸部 CT 画像（肺野条件）





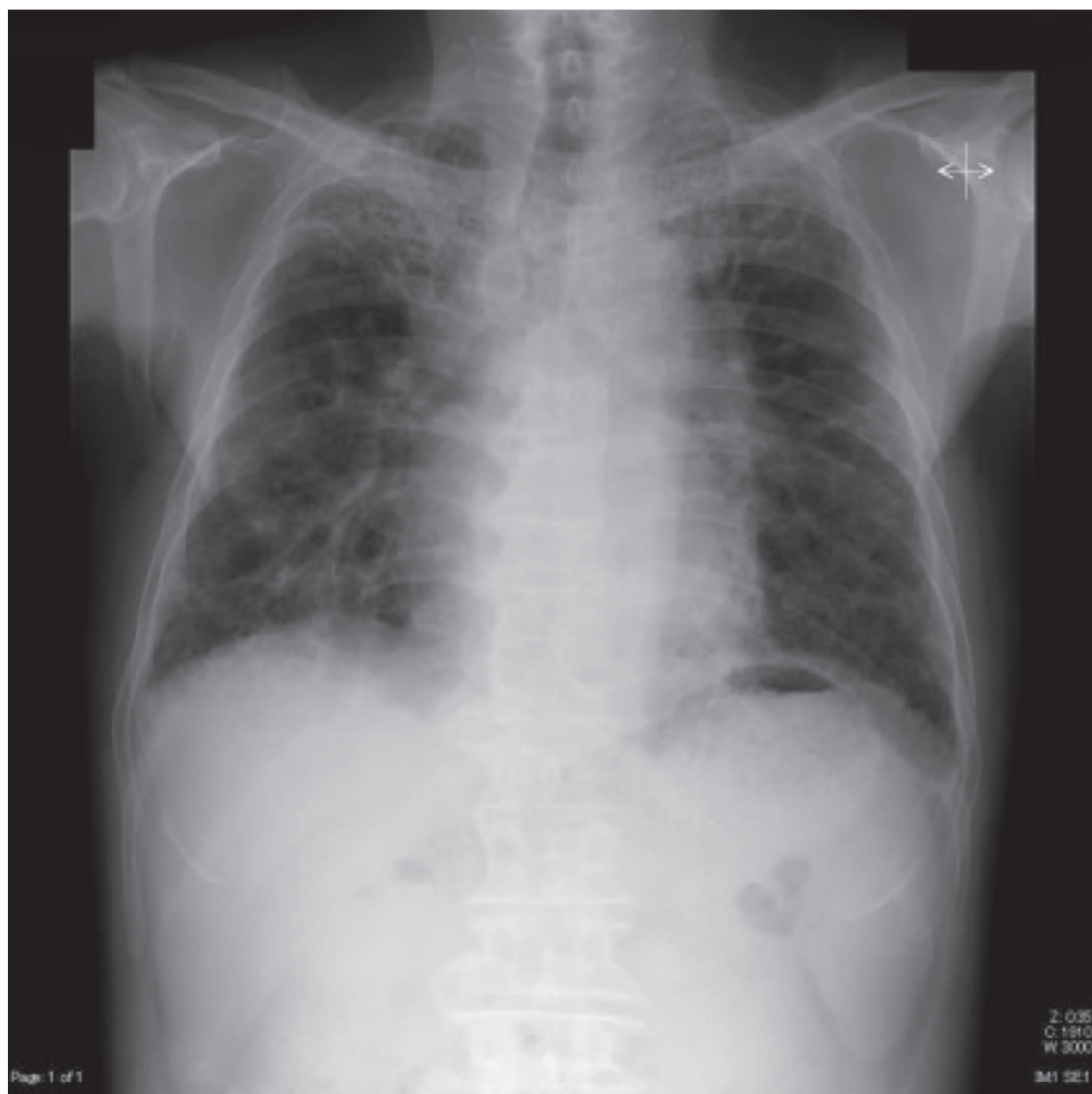
a 肺尖部レベル、b 上肺野レベル、c 肺底区域気管支レベル
 両上葉に粒状影とすりガラス陰影を認める。
 気管支血管束の肥厚があり、小葉間隔壁が肥厚している。
 これらの変化は明らかに上肺野優位で、下肺野の変化は少ない。

同日の胸部 CT 画像（縦隔条件）



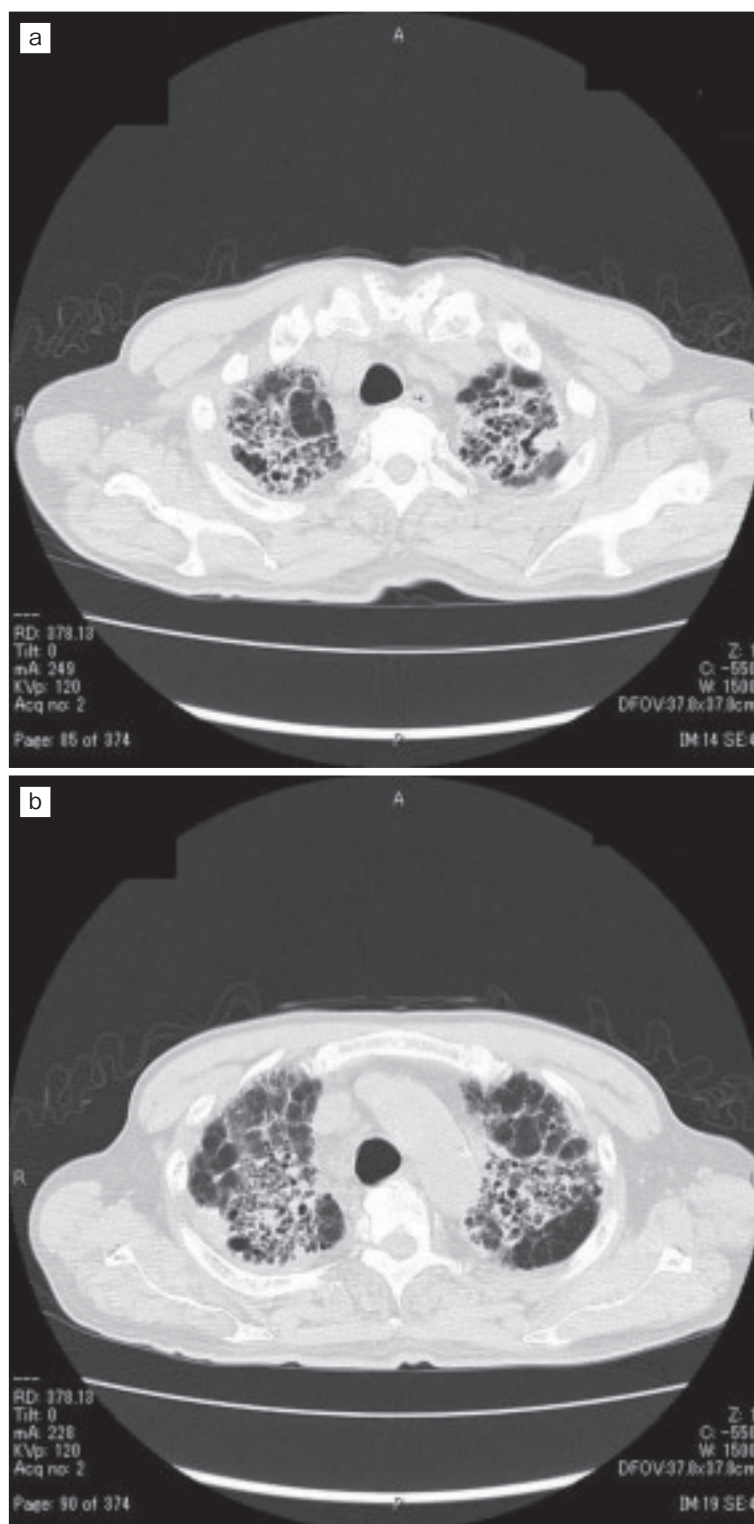
d 気管分岐部レベル、e 中間気管支幹と左上葉気管支のレベル
石灰化を伴った両側肺門縦郭リンパ節が腫脹している。

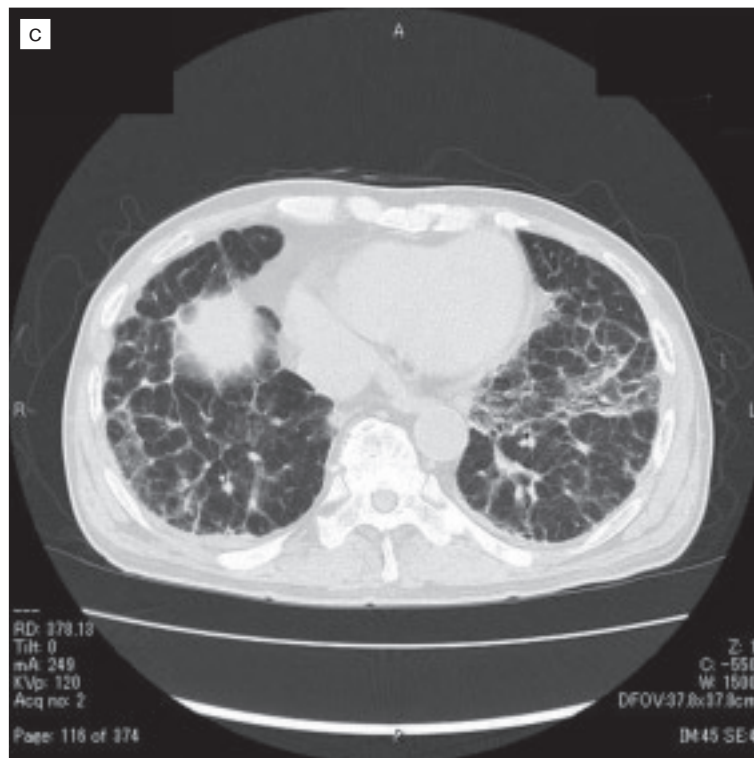
胸部エックス線写真（曝露から46年後）



両側上肺野の線維化が進行し、両下肺野は気腫性変化を認める。

同日の胸部 CT 画像





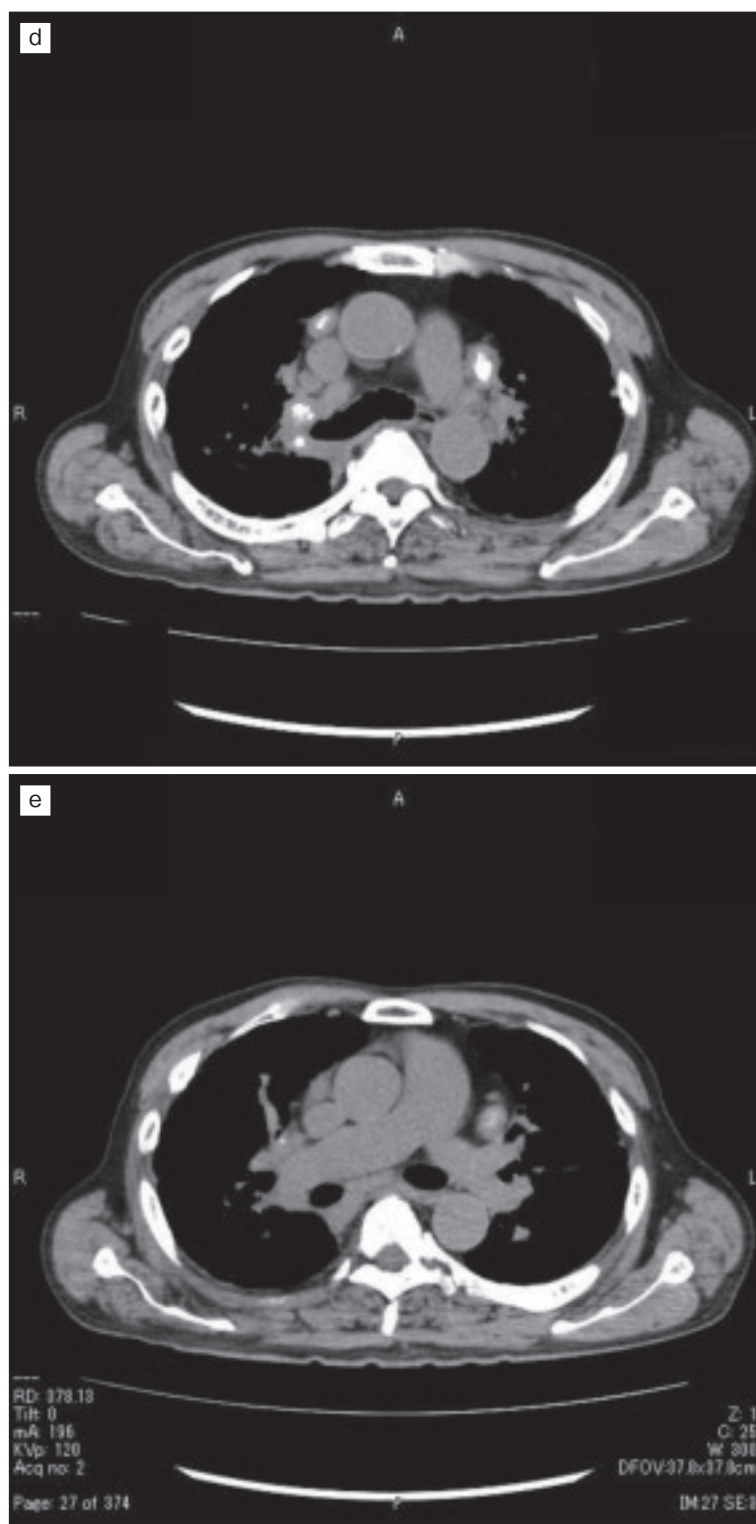
a 肺尖部レベル、b 大動脈弓レベル

両上葉の線維化はさらに進行し牽引性気管支拡張を認める。

c 下肺野レベル

気管支血管束の肥厚があり、小葉間隔壁が肥厚している。一部スリガラス陰影も認める。

同日の胸部 CT 画像（縦隔条件）

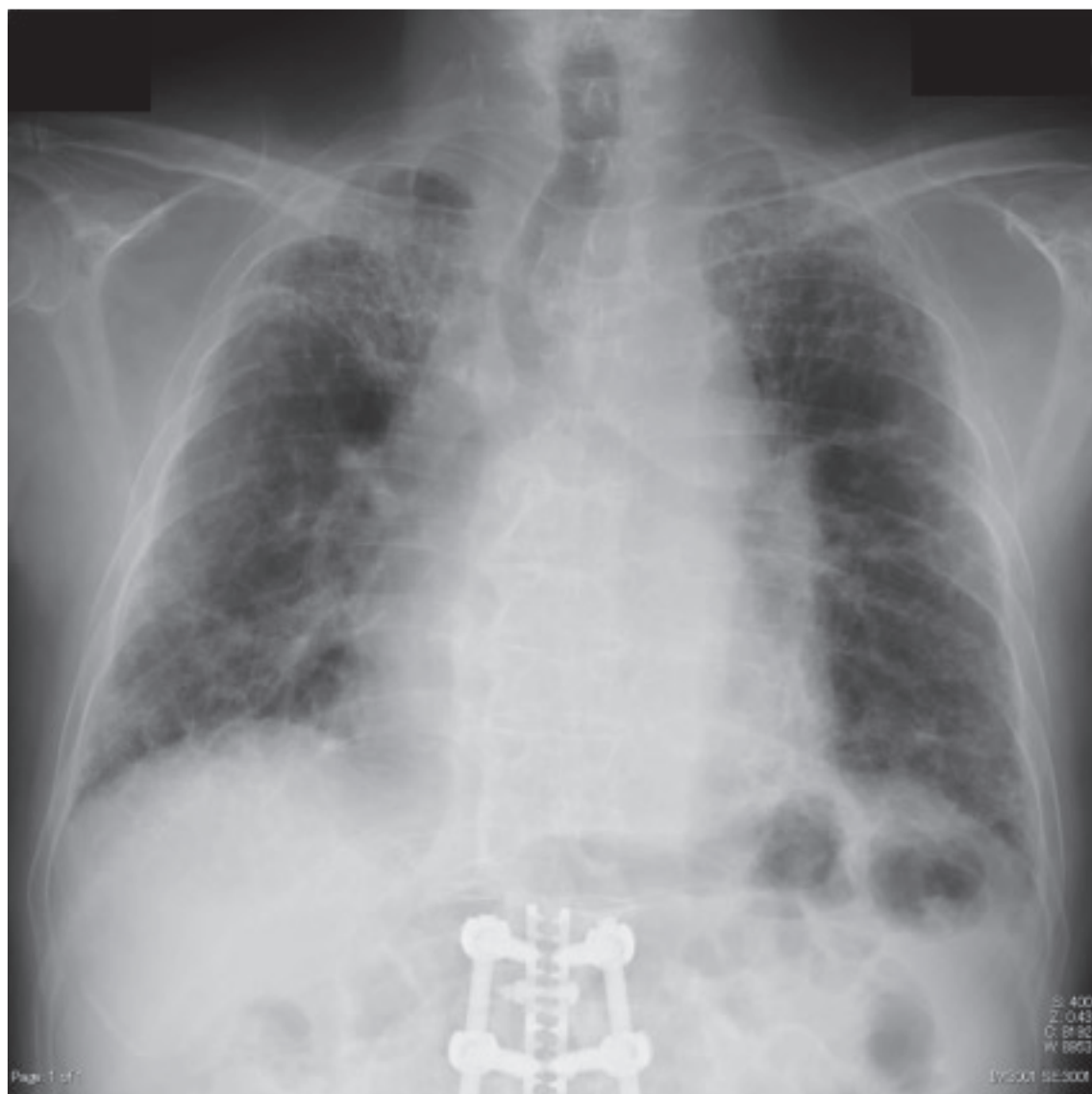


d 気管分岐部レベル、e 肺動脈幹レベル

石灰化を伴った両側肺門縦郭リンパ節が腫脹している。

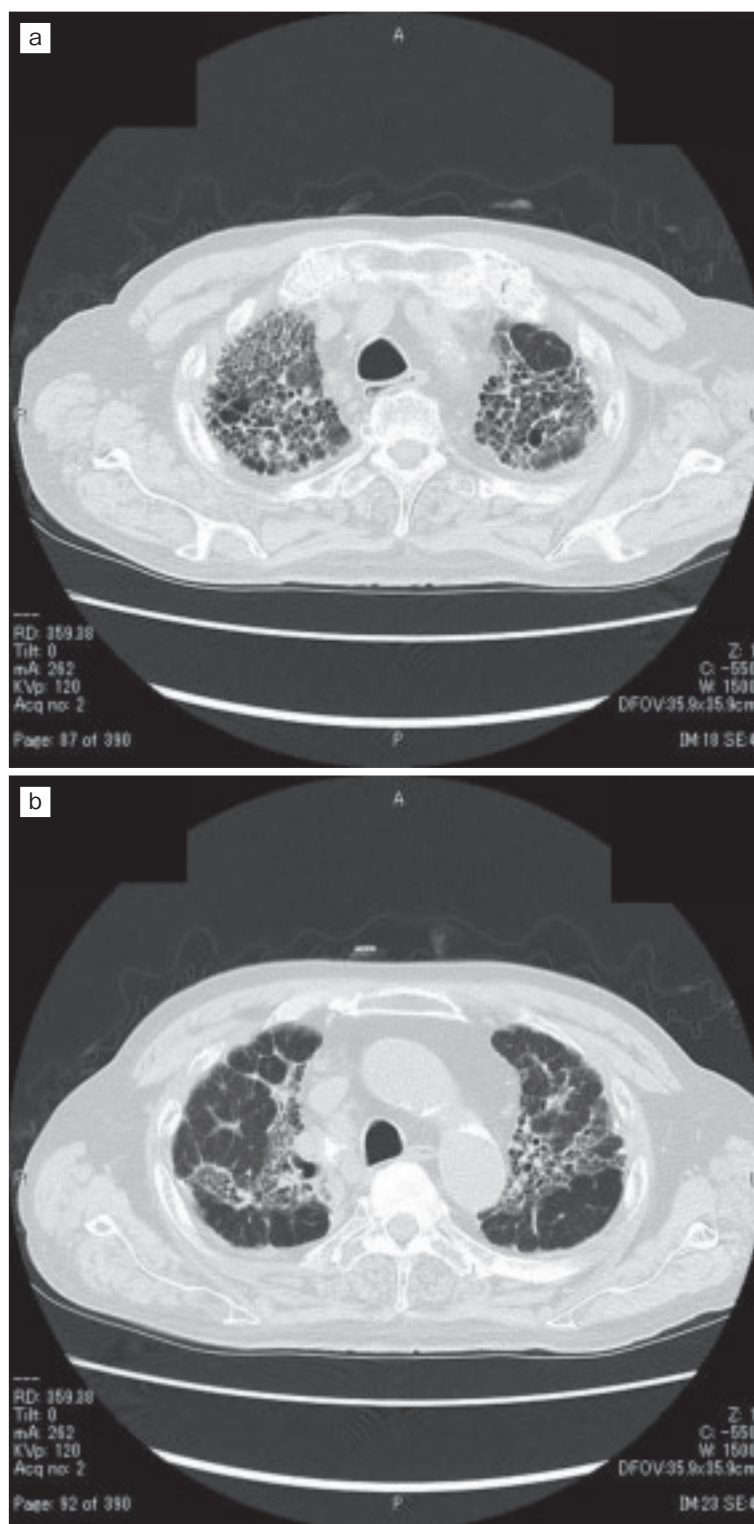
第2回目の TBLB 実施（病理組織所見は 36 ページ）。

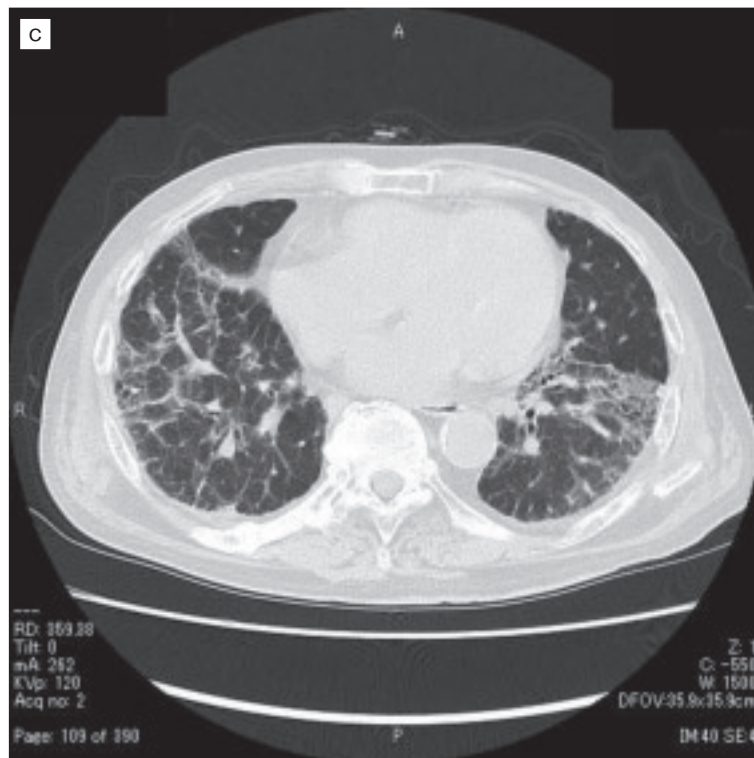
胸部エックス線写真（曝露から48年後）



両上肺野の線維化がさらに進行し、肺容積が一層減少している。

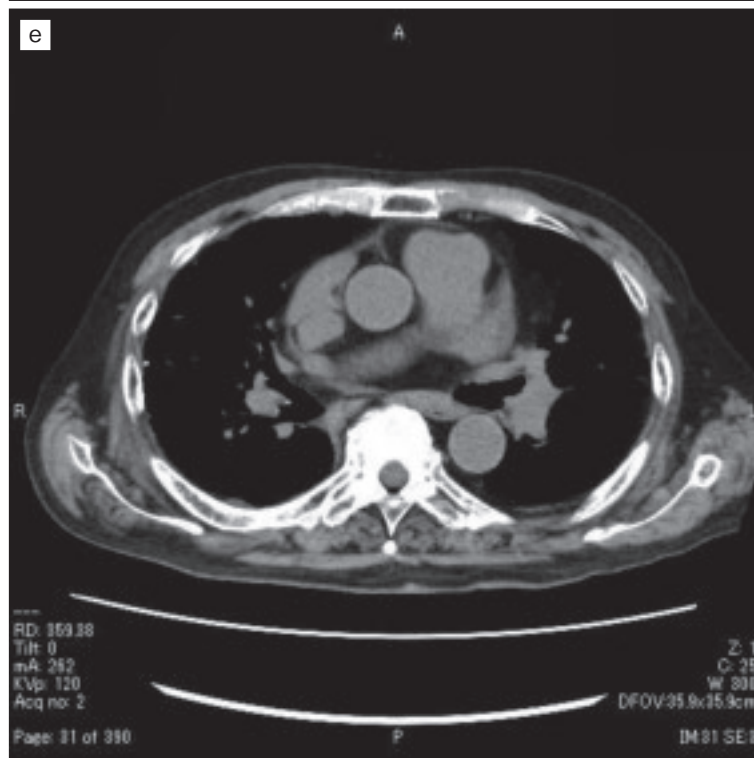
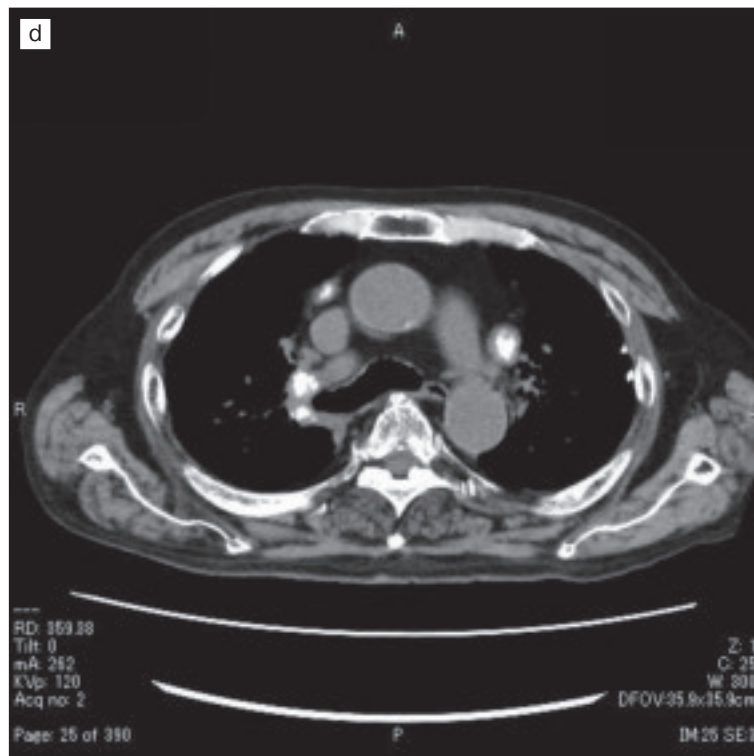
同日の胸部 CT 画像





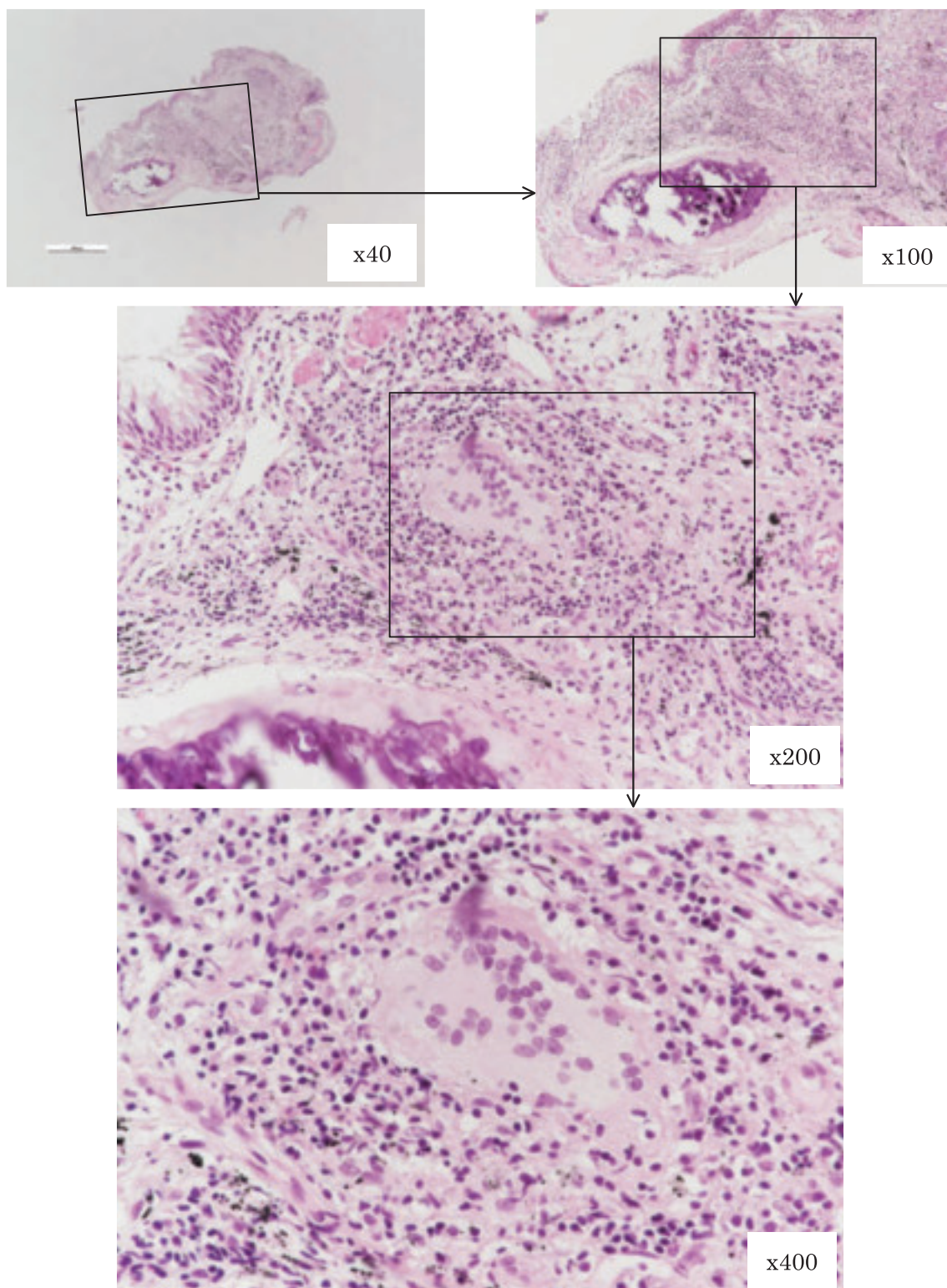
a 肺尖部レベル、b 大動脈弓レベル、
両上葉の網状影と牽引性気管支拡張が進行している。
気管支血管束の肥厚があり、小葉間隔壁が肥厚している。

c 下肺野レベル
両下葉のすりガラス陰影はステロイド投与中でありやや改善傾向である。
嚢胞性変化は進行している。



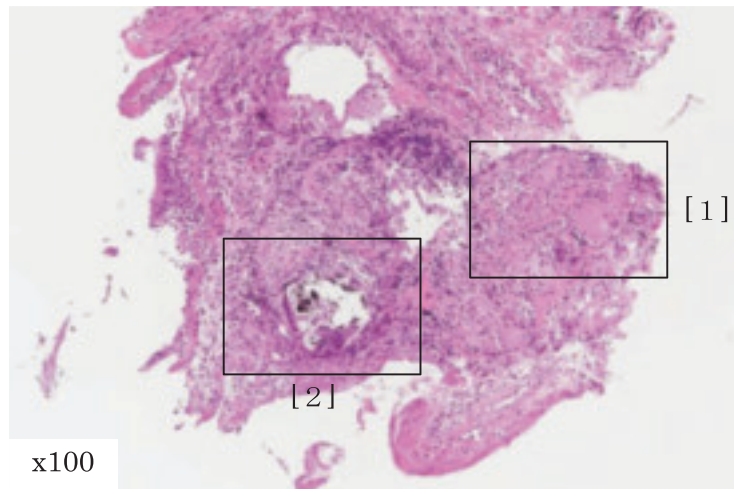
d 気管分岐部～右主気管支のレベル、e 中葉気管支～舌区気管支レベル
両側肺門縦郭リンパ節が腫脹し石灰化も増強している。

経気管支肺生検で得られた軟骨を含む気管支壁組織
(1回目のTBLB)

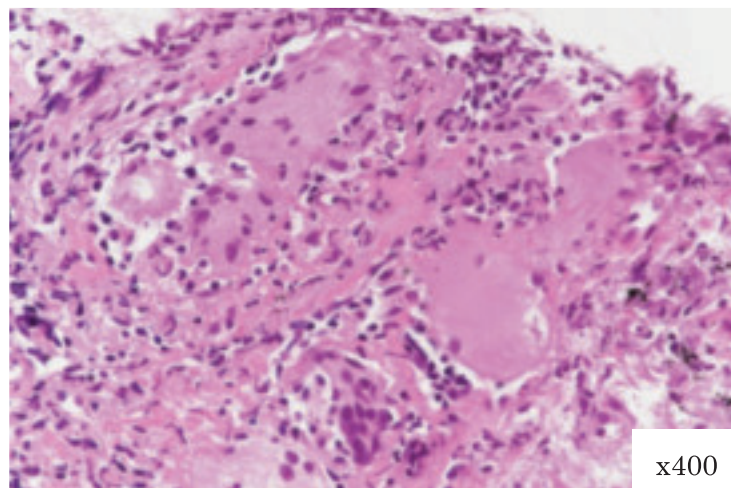


強い単核細胞浸潤部の一部に $150\mu\text{m}$ の多核巨細胞を認める。

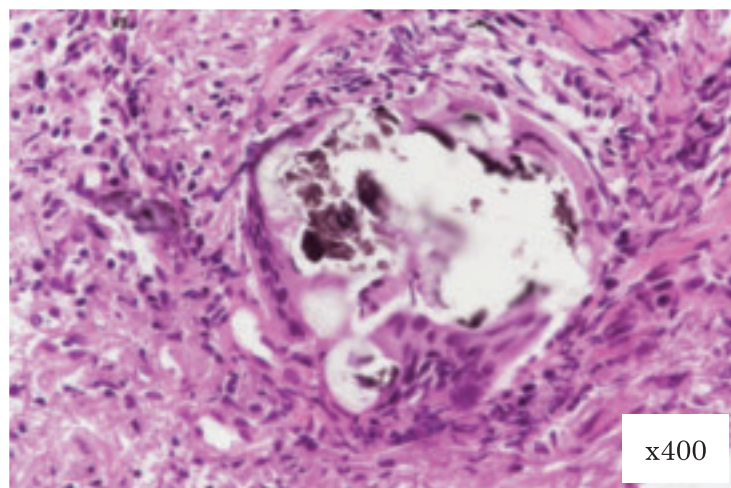
経気管支肺生検で得られた気管支壁組織
(2回目のTBLB)



炎症細胞浸潤が目立つ気道壁組織



[1] 多核巨細胞が目立つ肉芽腫



[2] シャウマン小体

2. 溶接工肺

溶接工肺とは、1200～1400℃に熱せられた酸化鉄を主体とする微小な金属粉じん（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。溶接作業を回避することにより軽快する可能性のあるじん肺である。肺に入ったヒュームは呼吸細気管支近傍の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る。吸入したヒュームはリンパ路を介して吸収されたり、貪食した肺胞マクロファージごと気道上皮線毛運動により痰として喀出される。処理能力を超えるヒュームを吸入すると、ヘモジデリン貪食マクロファージが肺胞腔内に充満性に遊出し、また、間質に侵入した過剰なヒュームを貪食した間質内マクロファージ（組織球）の細胞増生による間質肥厚が生じ、ヘモシデリン貪食細胞集簇を特徴とした呼吸細気管支中心（細葉中心）性の粉じん巣を形成する。線維性変化の乏しいことが多く、吸入を避けることにより粉じん巣は軽減され得る。アーク溶接作業は、断熱材として石綿が以前使用されたことがあるので、胸膜プラークを伴うことがある。詳細な職場環境の聞き取りが重要である。大陰影を合併する症例は溶接した部位を研磨する作業も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けい肺症と診断することが妥当である。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。

病理組織：溶接工肺の病態はけい肺とは異なり明瞭なけい肺結節形成を示さず、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。

胸部エックス線写真：他のじん肺と異なり離職後はじん肺所見が改善する例が多く、その分布も中下肺野を中心とした辺縁不鮮明な粒状影を示す。

胸部 CT 画像：小葉中心性の微細顆粒状影、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。

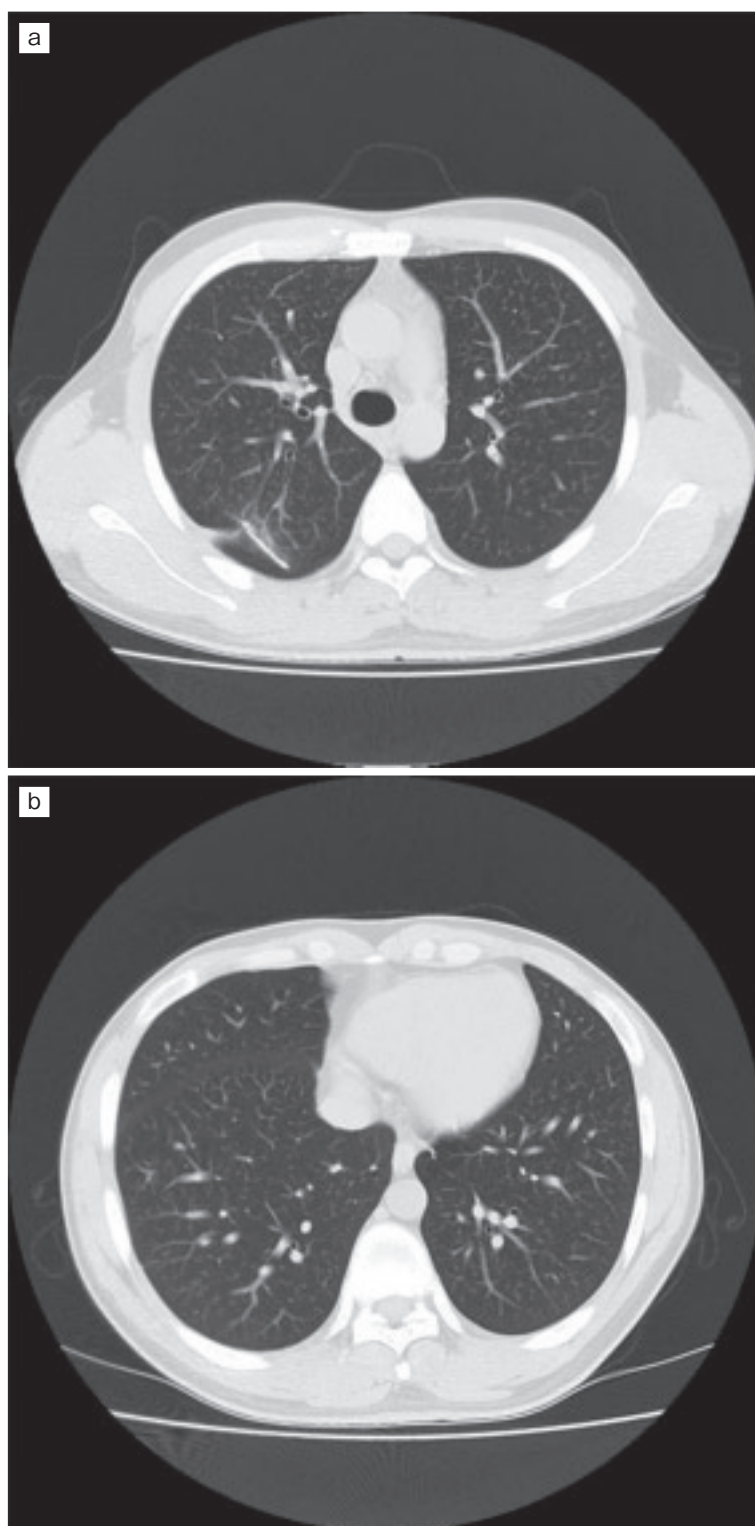
症例 1



30 歳代、溶接工歴 20 年。

第 1 型溶接工肺（PR1/0, p）。両肺野に淡い小粒状影を認める。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



a 上肺野のレベル

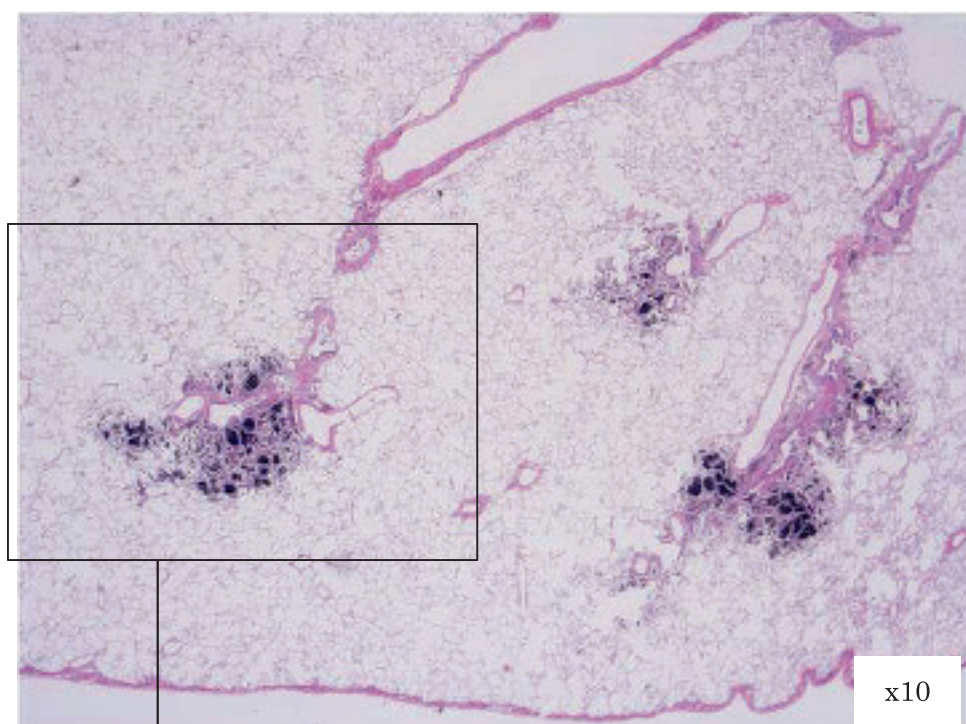
両上肺野に小粒状影が散布している。

胸腔鏡下手術（VATS）により右 S² 一部を肺生検。

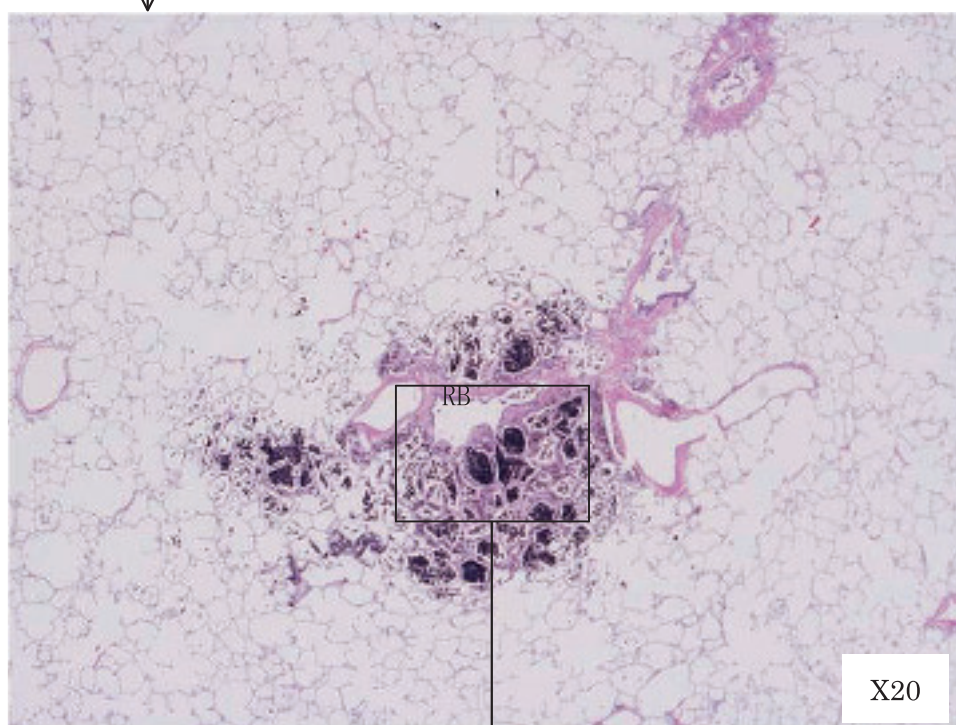
b 下大静脈のレベル

中下肺野にも小粒状陰影が散布している。

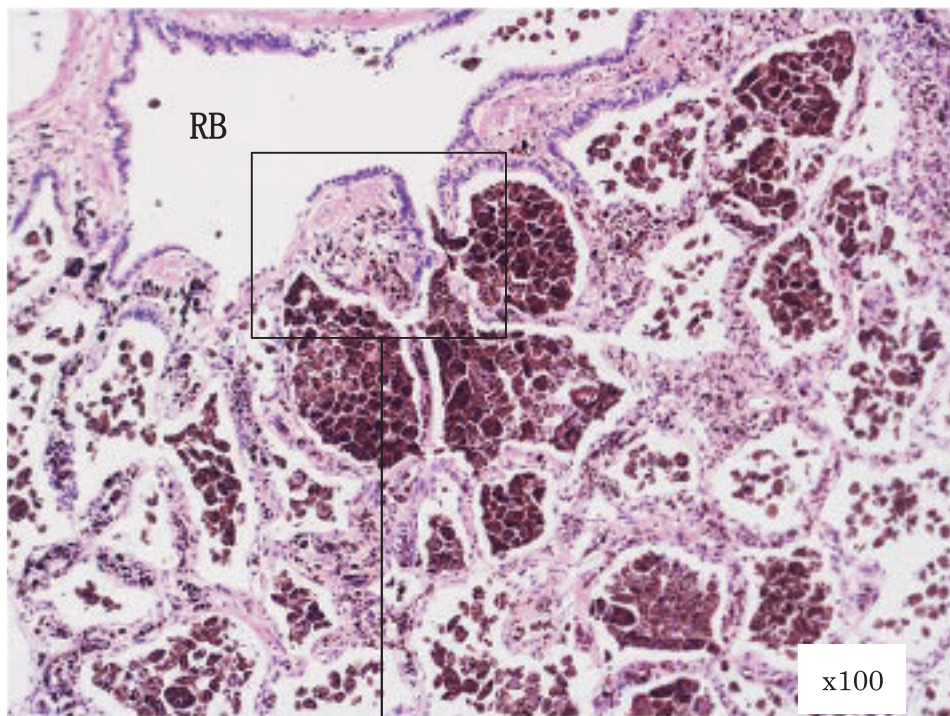
右上葉からの肺生検組織所見



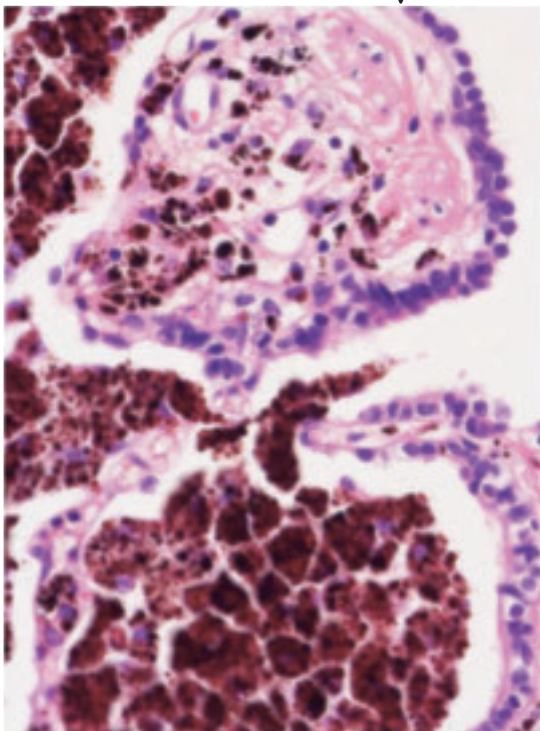
細葉中心性の斑状粉じん沈着が散在性に分布。



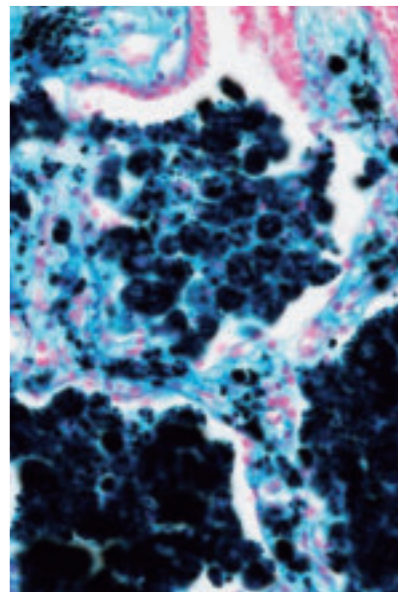
RB（呼吸細気管支）を中心とした周囲肺胞組織部の斑状粉じん沈着。



RB（呼吸細気管支）周囲肺胞組織・間質部の暗茶色調粉じん沈着。



鉄染色（ベルリン青染色）



暗茶色顆粒状粉じん貪食マクロファージの肺胞腔内充満、および細気管支壁部の沈着。線維化は乏しい。顆粒状粉じんは鉄染色で鉄成分としての濃青色を呈している。肺胞隔壁にも鉄成分の沈着をみる。

症例 2 離職後、陰影が著明に改善した溶接工肺

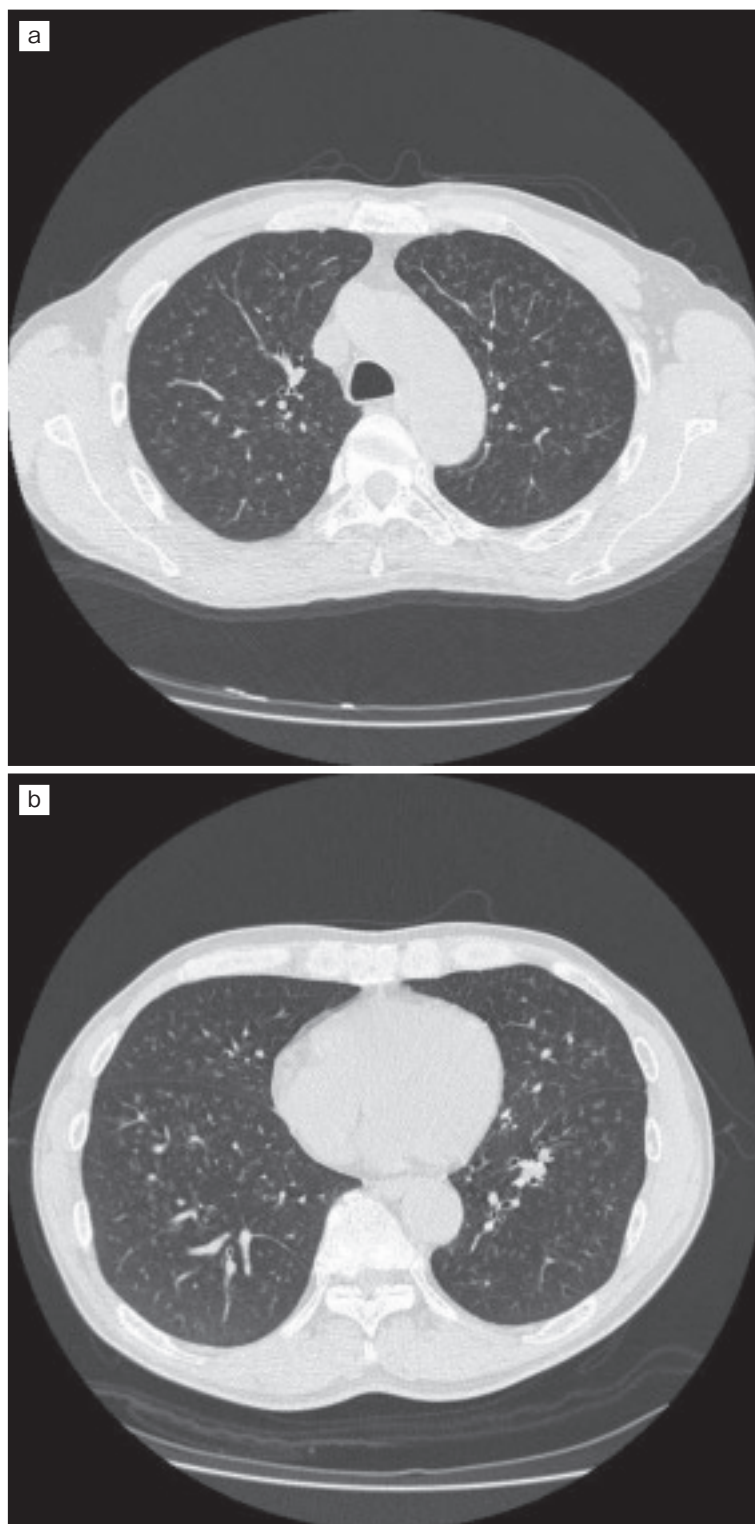
胸部エックス線写真（離職から 16 年後）



60 歳代。男性。電気溶接工 29 年間。

第 2 型（PR2/2, p）全肺野に淡い小粒状影を認める。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



a 大動脈レベル

b 中葉、舌区と下葉レベル

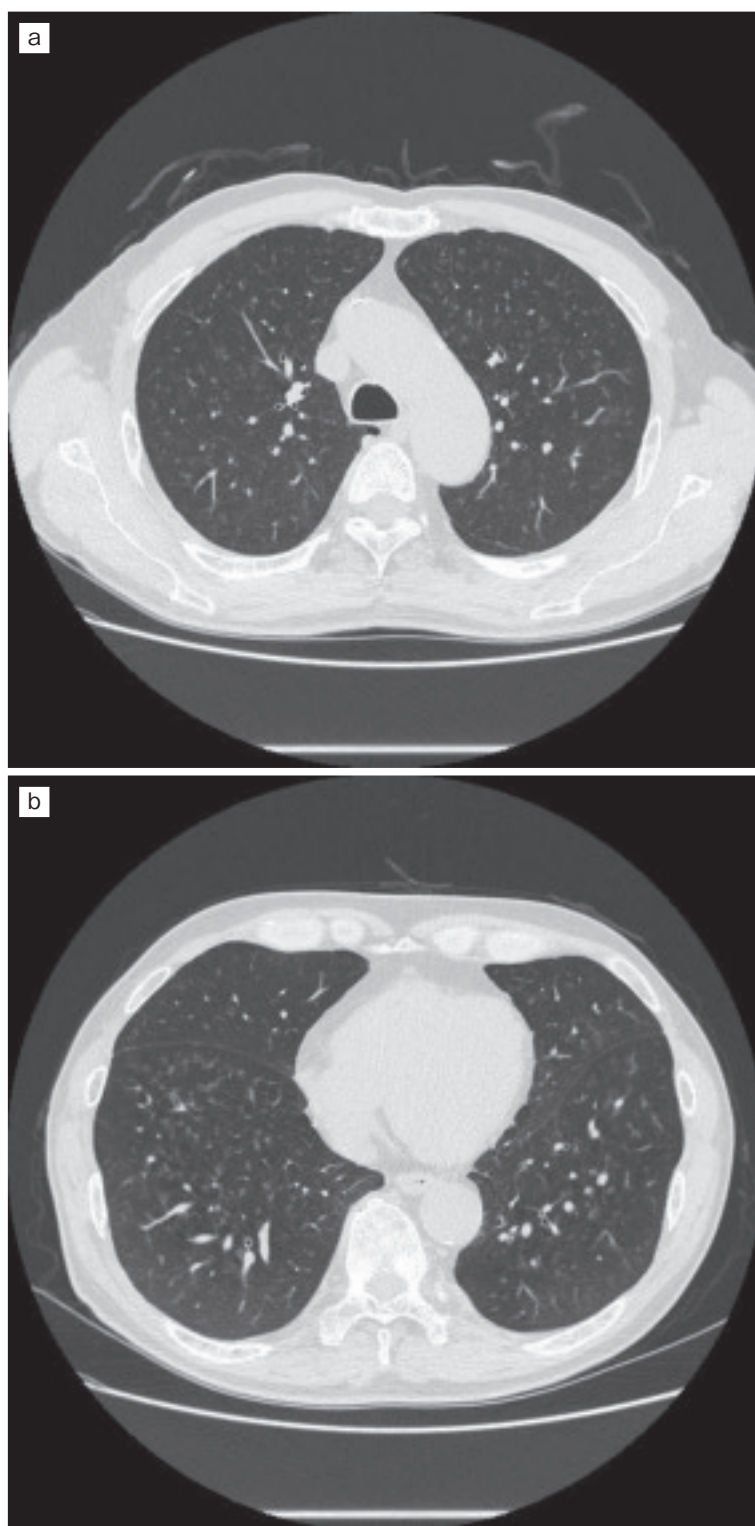
両肺野に境界不鮮明な小粒状・分枝状影を認める。

胸部エックス線写真（離職から 24 年後）



全肺野にみられた小粒状影は明らかに消退している。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



a 大動脈弓レベル、b 中葉、舌区、下葉レベル

離職から 16 年後の胸部 CT 画像に比べて、全肺野の小粒状・分枝状影は軽減している。

3. い草染土じん肺

い草から畳表を製造する過程で、い草の強度、色調、光沢を増し、その香りを保持するために、刈り取られたい草は直ちに泥染される。その際の染土は粘土質で、遊離けい酸を15～20%含有する。この粉じんを吸入することによって発症するじん肺をい草染土じん肺という。泥染めされたい草を乾燥させ、一度倉庫に入れ、畳表を織る際に庫出し、使用しない根元を元抜き、使用できる草のみを選別して、製織する。これらのすべての作業工程において発生する粉じんによって発症する。遊離けい酸の含有量が少ないことから典型的なけい肺ではなく、混合粉じん性じん肺の範疇に入る。粉じん沈着を来たしているが、線維化の程度は軽く、呼吸機能障害を認める頻度は低い。現在では畳表の製造は中国に移っているため日本国内での新たな発症頻度は極めて少ない。

病理組織：線維化は、呼吸細気管支部から気管支血管束のリンパ路に沿って広がる細葉（小葉）中心性線維性変化像で、基本的には dust macule 様の線維化像を呈する。線維化が強くなり結節様像や隣接病巣と癒合した像をつくり、また癒合が強くと塊状病巣をつくることもある。遊離けい酸濃度が高くなく、混合したけい酸塩成分が多いことから、けい肺にみられるような乏細胞性硝子化高度線維化像はみない。偏光顕微鏡では線維化部に偏光を有するけい酸塩結晶を多数認める。

胸部エックス線写真：両側全肺野にびまん性に小葉中心性の粒状影あるいはすりガラス影を認める。これら陰影が集合すると大陰影を形成するが、けい肺の大陰影に比較して線維化の程度が軽いため、胸膜嵌入像を呈することはほとんどない。そのため、著しい呼吸機能障害を来す頻度も少ない。

胸部 CT 画像：小葉中心構造が顕在化することによる分岐状影と小葉中心性の辺縁が不鮮明な小結節影、結節とは認識できない程度の局所的なすりガラス様影を呈する。また、小葉間隔壁肥厚像と縦隔リンパ節腫大、さらには気管支壁肥厚像を認める症例もある。小葉中心性の粒状影は集合して結節影、さらには大陰影の形成につながる。

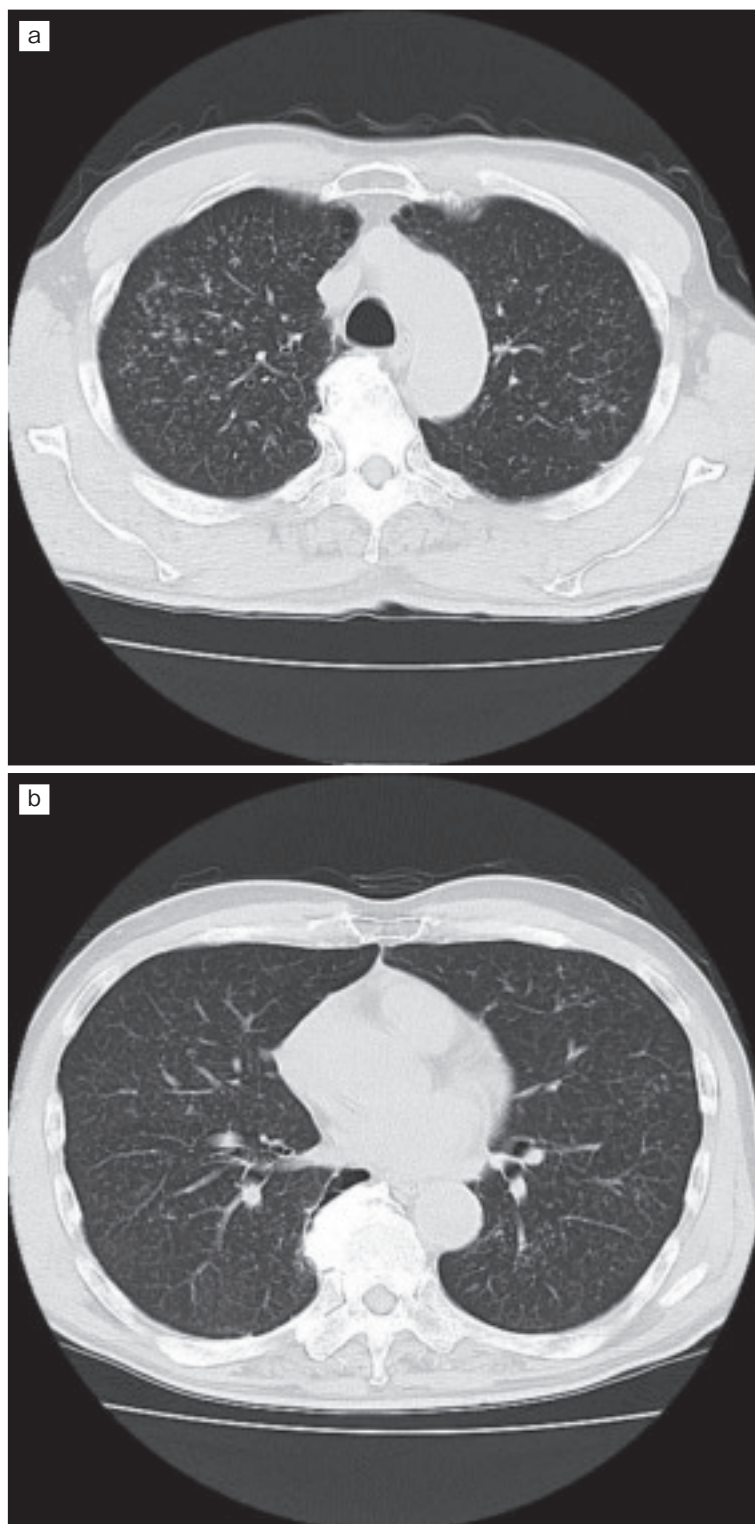
胸部エックス線写真



60 歳代、男性

い草刈り取りから製織までの作業を 39 年間従事。離職後 4 年目の胸部エックス線写真。
第 2 型 (PR2/2, p)。両側上中肺野の辺縁不明瞭な粒状影が主体である。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



a 大動脈弓レベル、b 中下葉レベル

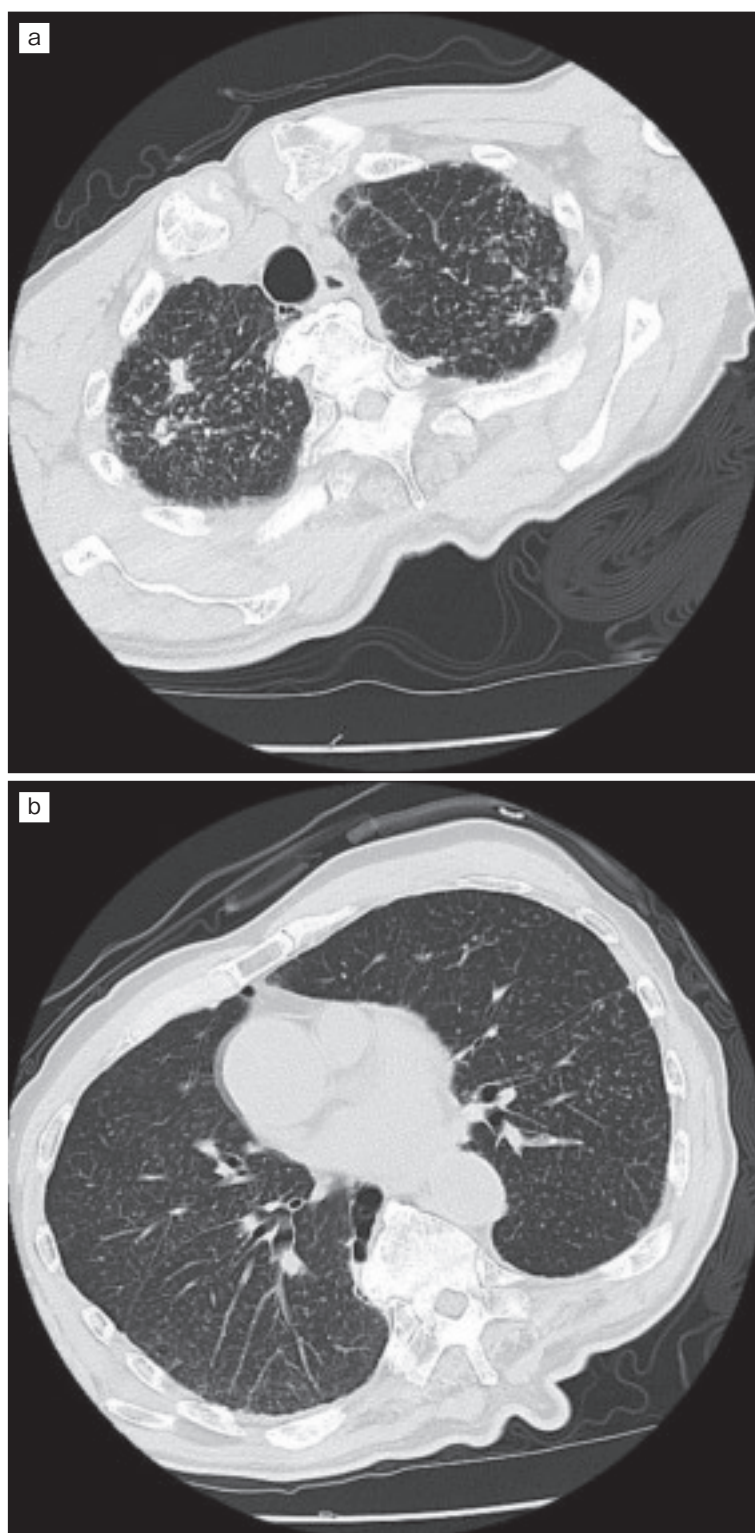
両側上肺野から下肺野まで小葉中心性の密な小粒状影を認める。

11 年後の胸部エックス線写真



粒状影の増加とともに右上肺野に大陰影化が疑われる。

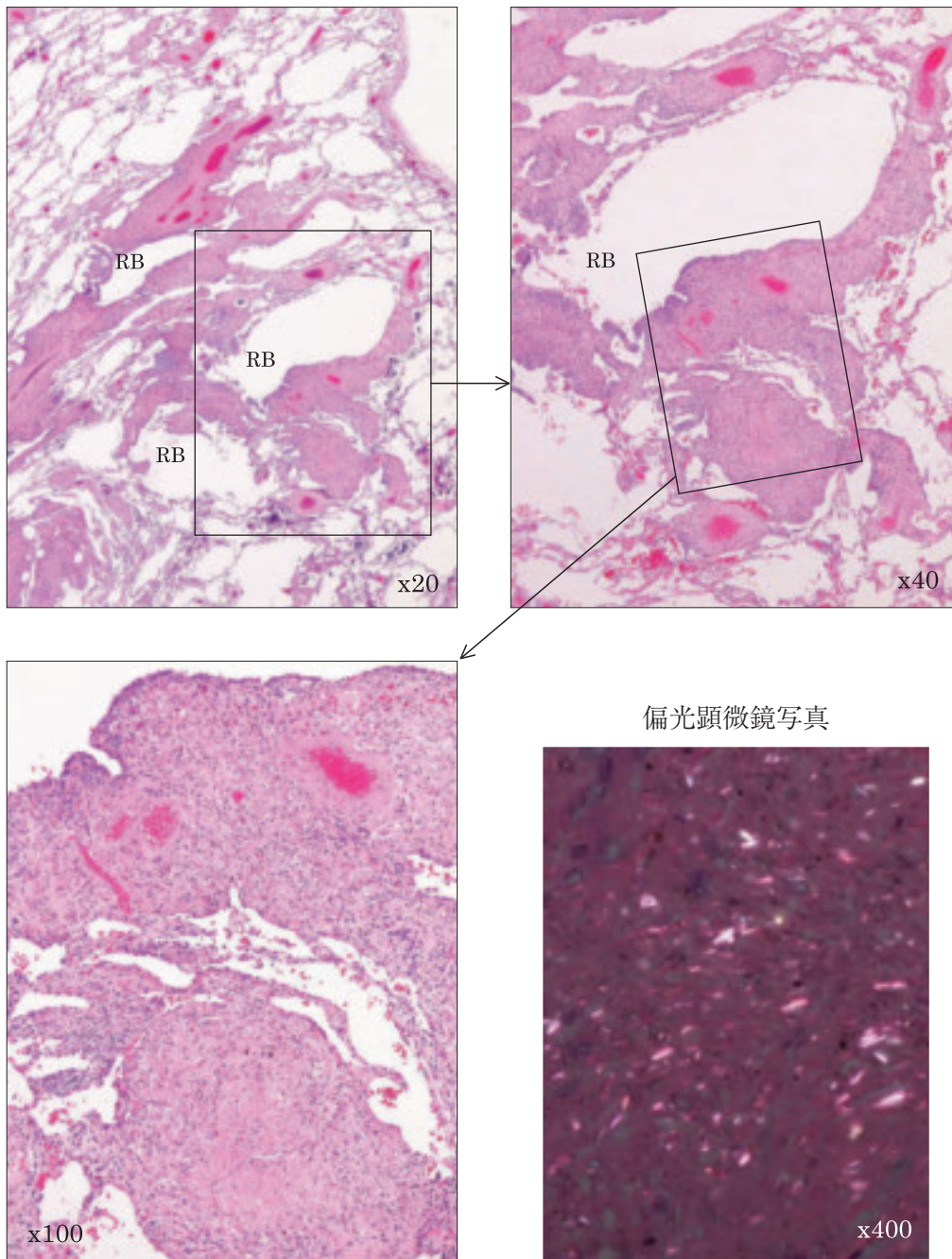
同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



a 肺尖部レベル、b 右下静脈レベル

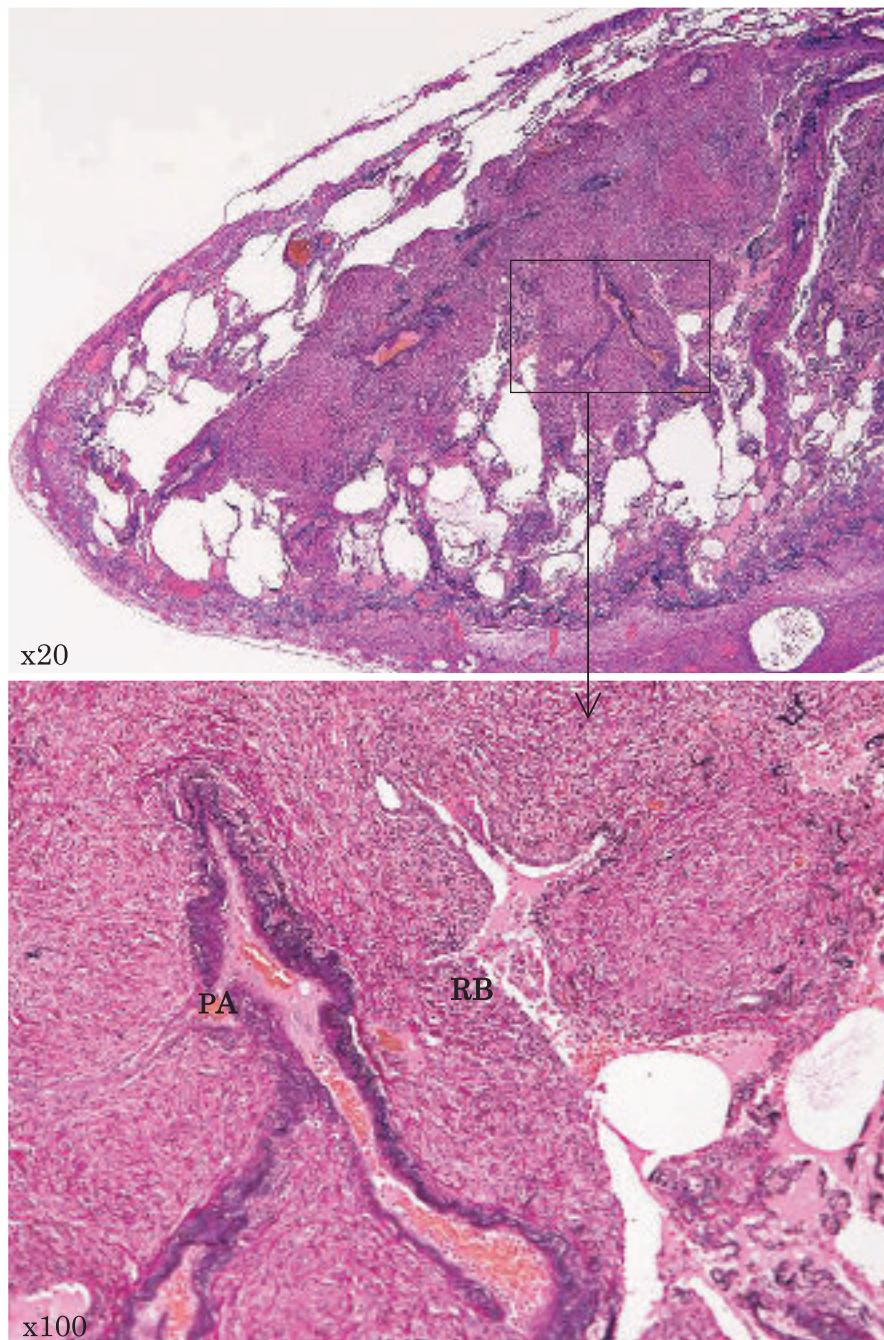
第4型（PR4A）。右上肺野に1 cm 大の結節を認め、大陰影化している。粒状影自体も一部では大きくなっている。

病理画像



呼吸細気管支壁部から気管支血管束に沿った線維性肥厚像。
 線維化部は細胞成分が豊富で高度線維化像を示さない。
 偏光を有する結晶を数多く認める。
 RB：呼吸細気管支

病理画像



小葉（細葉）中心性の線維性肥厚が隣接病巣と癒合した病巣部。
線維性変化は気管支血管束に沿った広がり呈している。

PA：肺動脈

RB：呼吸細気管支

4. 石綿肺

石綿肺とは石綿高濃度ばく露によって発症するじん肺の1種である。石綿高濃度ばく露をきたす作業は石綿紡績、石綿吹付け、石綿製品製造、断熱・保温作業などである。建材、アスベストセメント、床タイルなどを使用していた建築業は石綿ばく露作業者が最も多い職種であった。石綿高濃度ばく露やばく露期間が長ければ石綿肺を考慮する必要がある。その進展は緩徐であり、特発性肺線維症のような急性増悪を通常来たさない。

病理組織：多数の石綿小体の随伴が必須で、線維化は外因性物質に対して肺の弱点部位とされる呼吸細気管支中心性で、呼吸細気管支壁・周囲肺胞隔壁線維化像が基本像とされる。石綿が繊維状であることより呼吸細気管支より末梢の胸膜下領域に病変を起りやすい。進行はかなり緩徐で乏細胞性線維化像を呈する。その病巣が一定以上の大きさになると、上記の胸膜下粒状影や、ときに胸膜下曲線状影として写る。進行し胸膜下からの無気肺硬化像が相まって胸膜から連続した不規則な線維化像を呈する。進行し嚢胞形成を呈することがあるが小さな嚢胞の顕微鏡的蜂巢肺で、また比較的大きな嚢胞形成では嚢胞間の線維化部が多い。大嚢胞密集の典型的蜂巢肺は作らない。

胸部エックス線写真：石綿初回ばく露から通常は10年以上を経過して両側下肺野に不整形陰影を呈する。初期変化は肋横角に近い部位の線状陰影ではじまるが、進行すると微細網状影からすりガラス陰影を伴い、次第に網状影、小輪状影が出現し、さらには蜂巢状影も出現する。この病変は両側下肺野外側から内方上部へと進展する。しばしば、石綿による胸膜病変であるびまん性胸膜肥厚や胸膜プラークを合併する。

胸部CT画像：石綿肺の初期病変の所見として、小葉内間質肥厚像の一つである胸膜下粒状影（subpleural dot-like lesion）と胸膜下曲線状影（subpleural curvilinear line）が挙げられる。胸膜下粒状影は、細気管支周囲の線維化を反映しており、胸膜から1～2 mm離れた数 mm 大の粒状影で、胸膜に平行して走行する曲線状陰影を subpleural curvilinear line と呼ぶ。胸膜下からの無気肺化は fibrotic consolidation として認められることもあるが、この無気肺が主体となった無気肺硬化型が古典的な石綿肺である。肺の線維化が臓側胸膜に進展すると胸膜から肺野にかけて肺実質をまきこむような陰影を呈するが、この所見を parenchymal band と呼ぶ。また、病変が進行すると、牽引性気管支拡張や蜂巢肺が見られることもあるが、その頻度は低く蜂巢肺は網目の小さいものが多い細気管支拡張像を示す。

症例 1

職歴

耐火被覆、石綿吹付作業 10 年

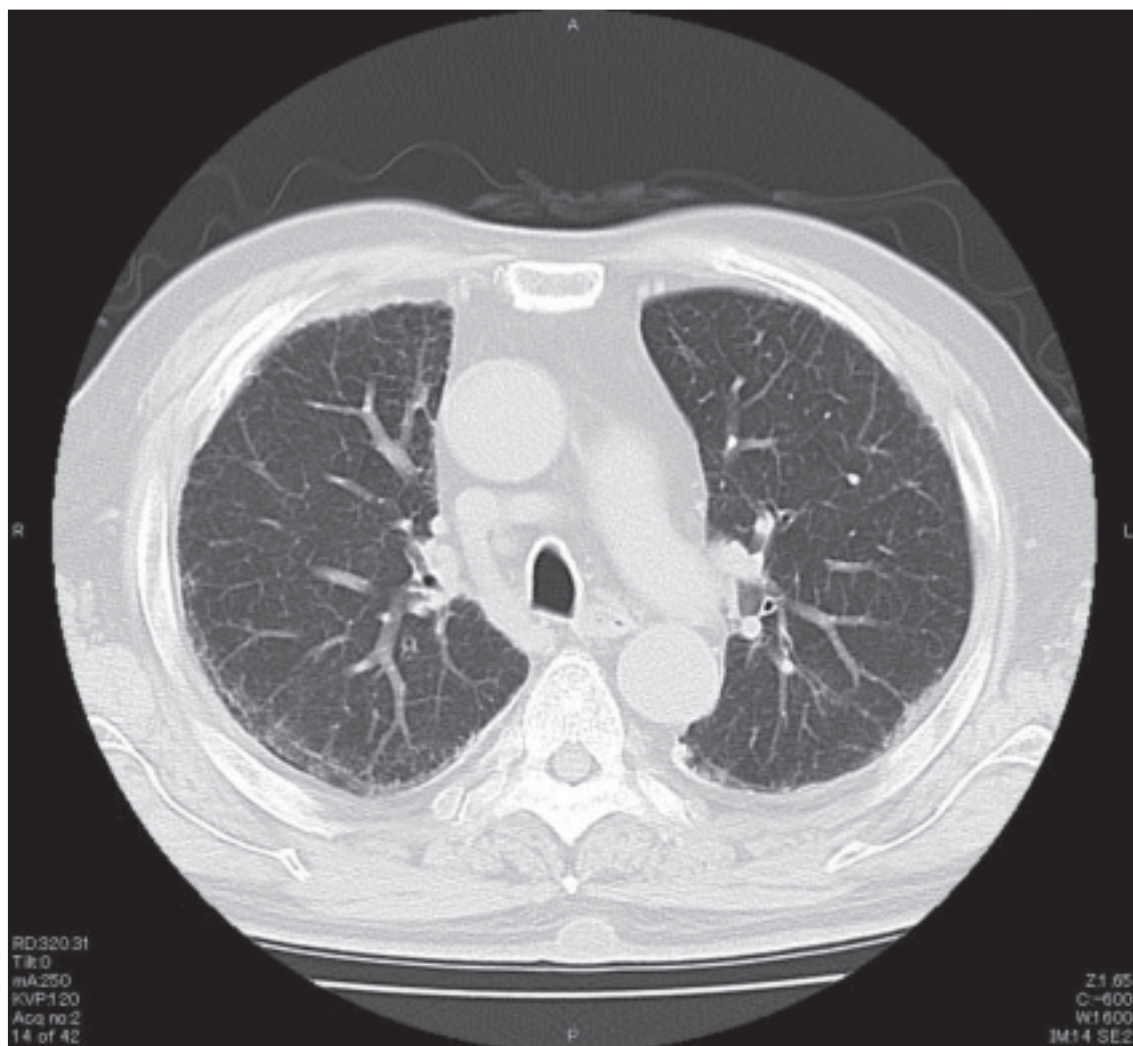
胸部エックス線写真



70 歳代、男性。第 1 型 (PR1/0, 不、pl、plc)

軽度の線維化と石灰化を伴う胸膜プラークを認める。

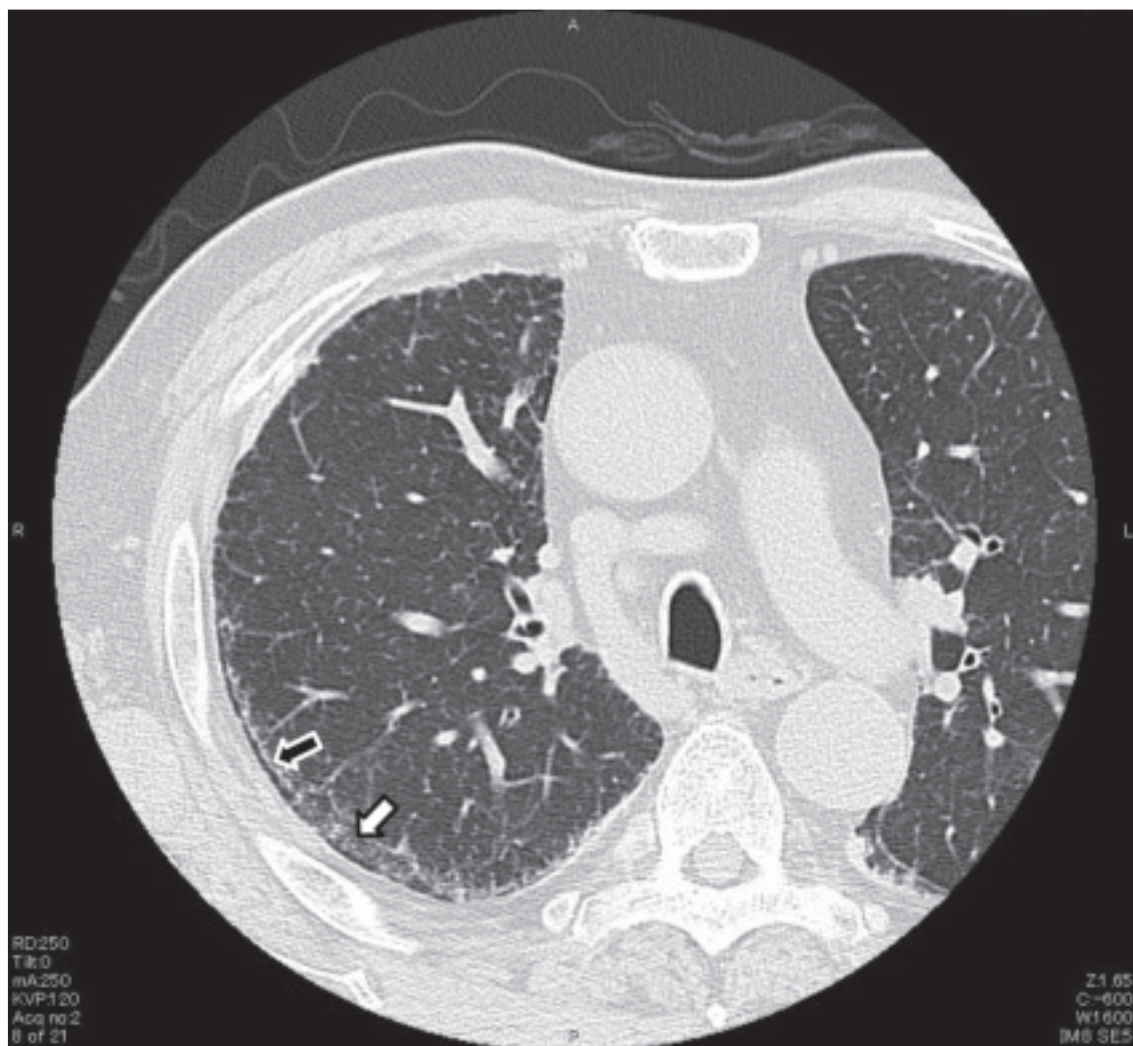
胸部 CT 画像（肺野条件）



奇静脈レベル

胸膜下粒状影（subpleural dot-like lesion）、胸膜下線状影（subpleural curvilinear line）を認める（⇒病理所見）。

胸部 CT 画像（肺野条件）

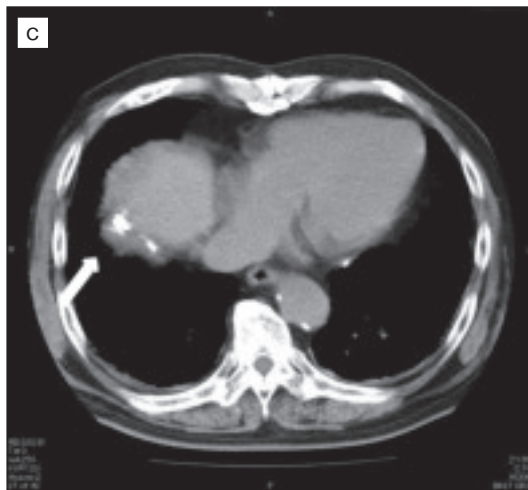
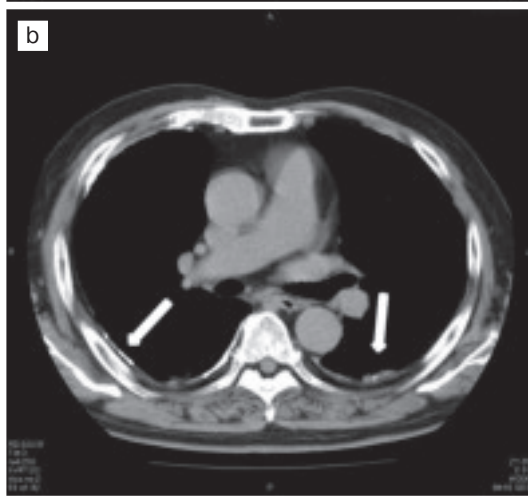
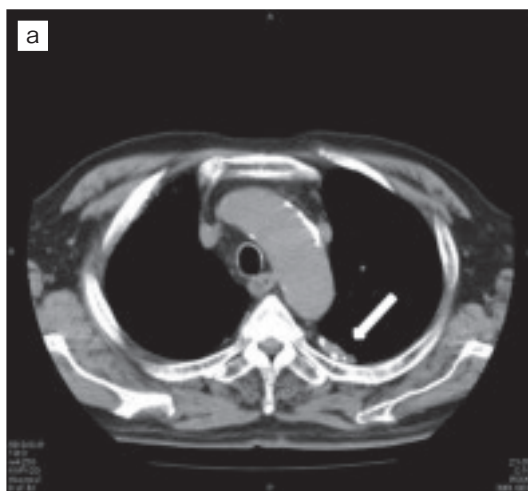


前項 CT 画像の拡大像

黒色の矢印：胸膜下線状影（subpleural curvilinear line）

白色の矢印：胸膜下粒状影（subpleural dot-like lesion）

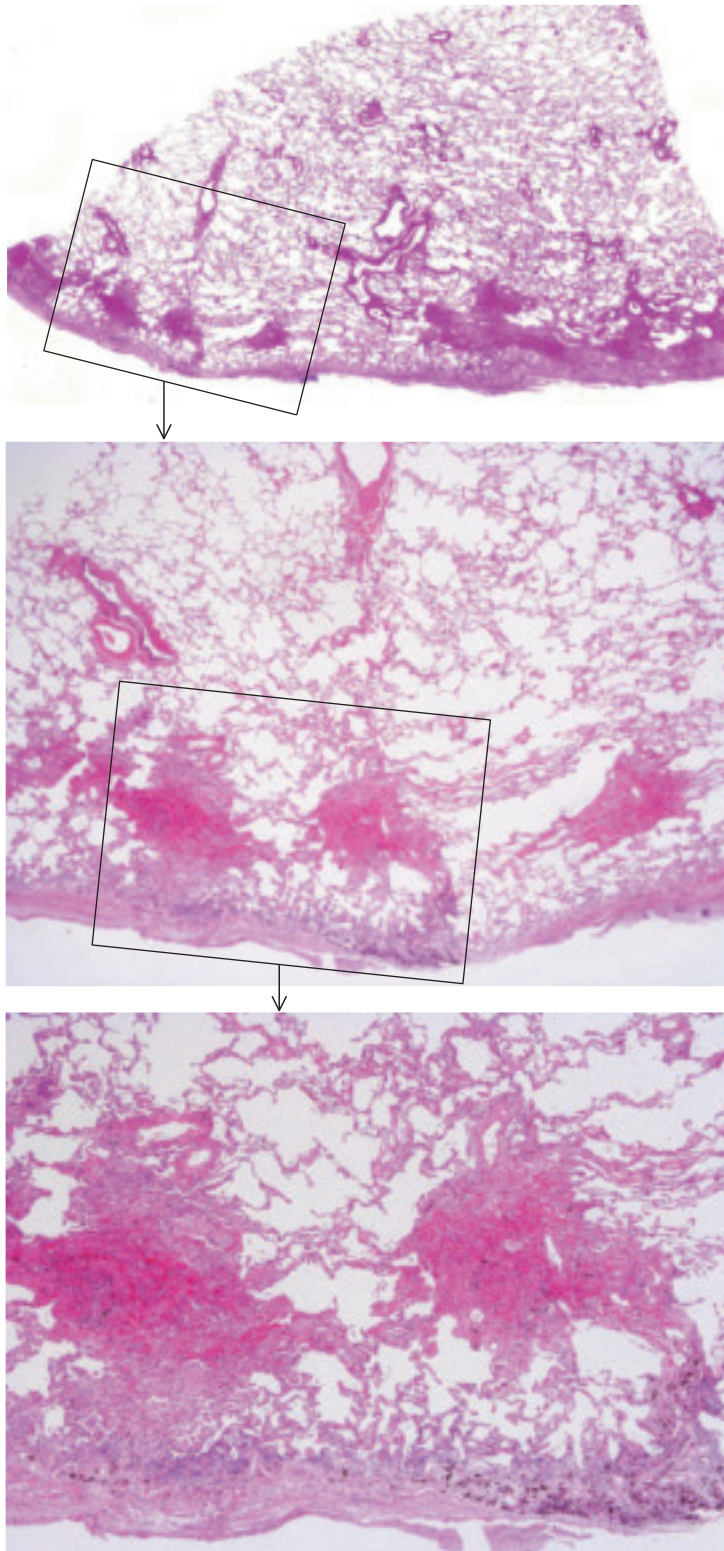
a



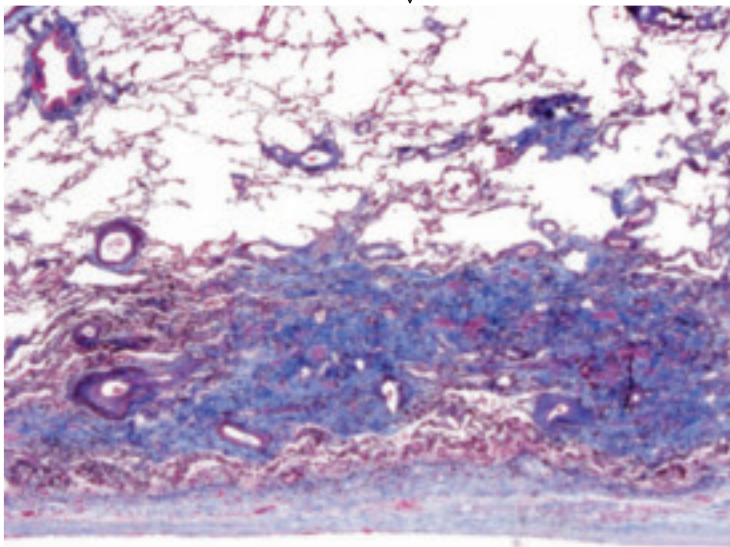
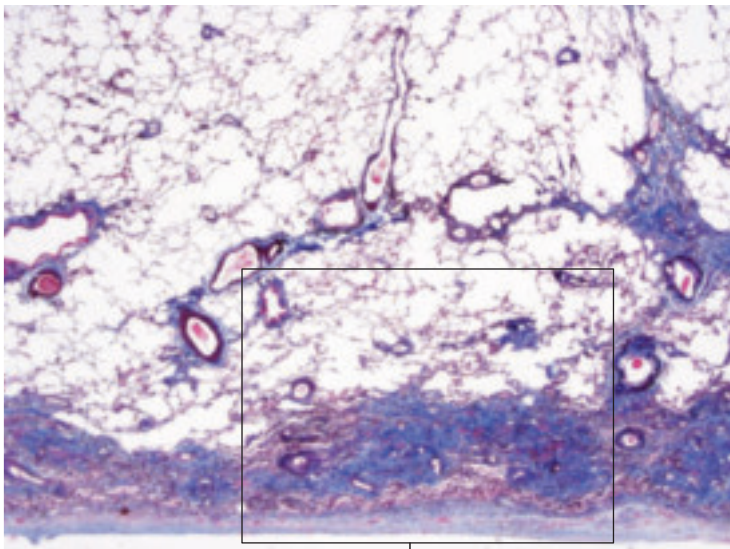
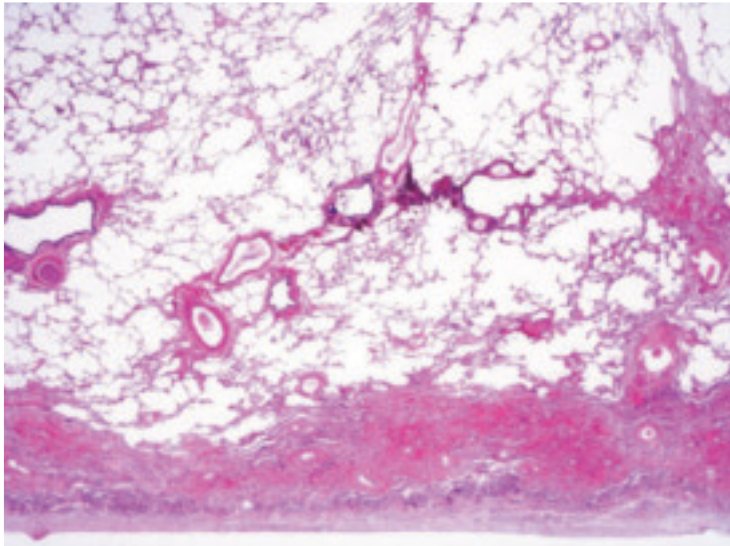
a 大動脈弓レベル、b 中間気管支幹レベル、c 右横隔膜レベル
矢印：胸膜プラーク (pleural plaque)

剖検肺

石綿小体濃度 703,542 本/g (dry)



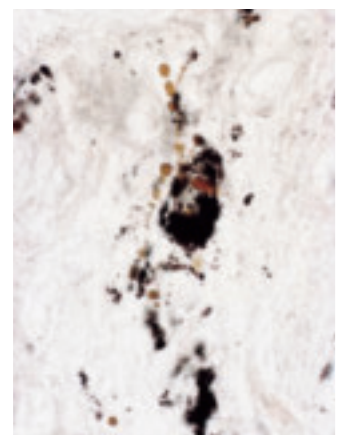
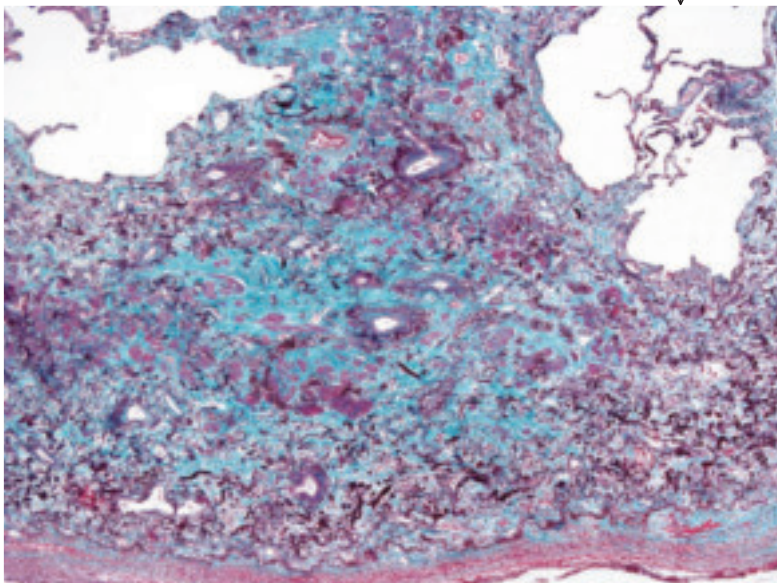
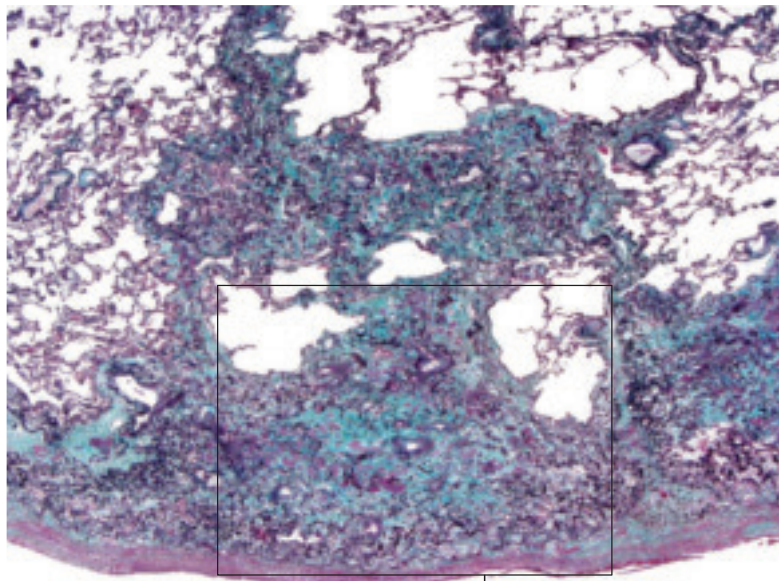
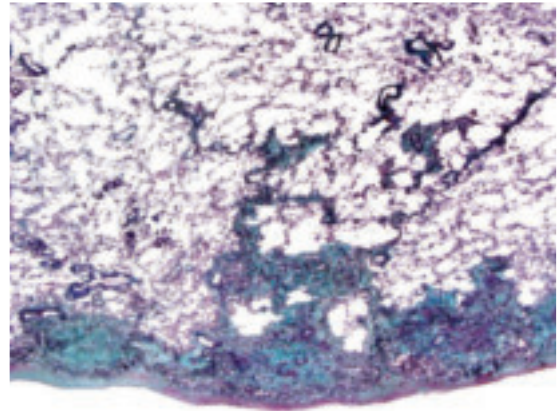
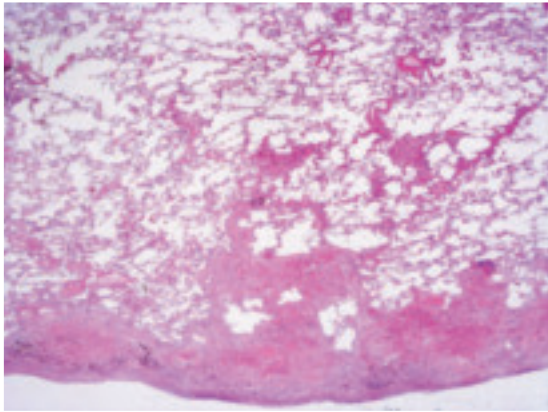
細葉中心性の星芒状線維化巣が胸膜から離れて並んでいる。
CT 画像上の “subpleural dot-like lesion” に相当。



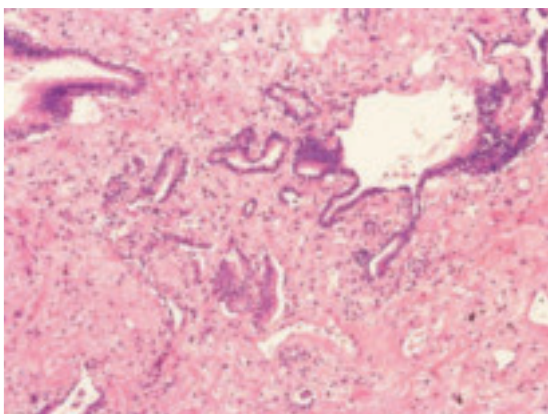
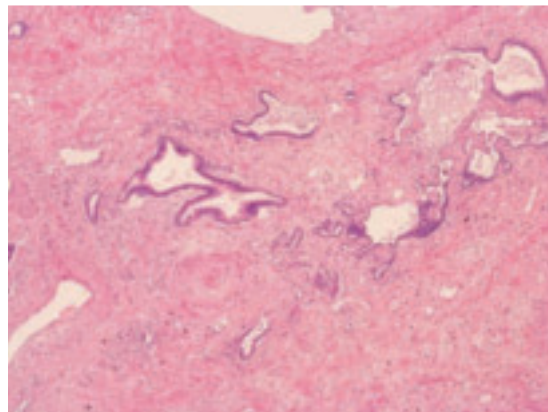
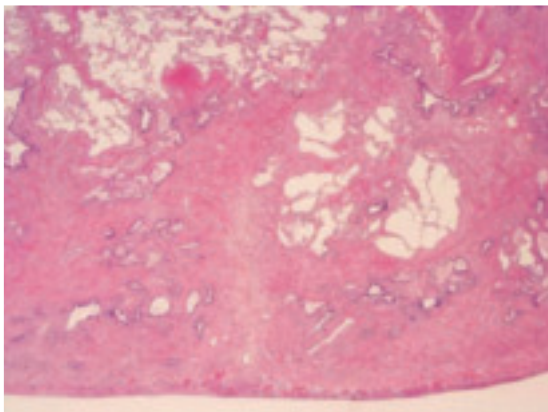
細葉中心性結節巣が隣接病巣
と接合し、線状になっている。

} 肺組織

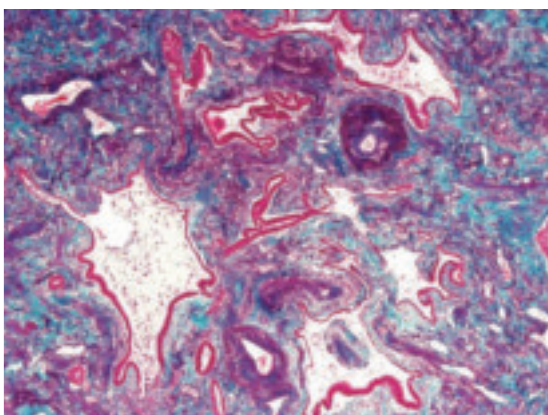
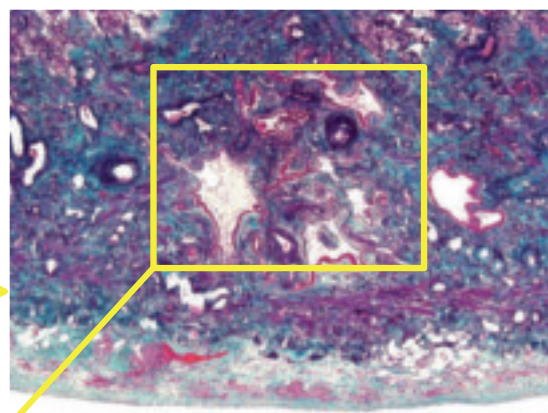
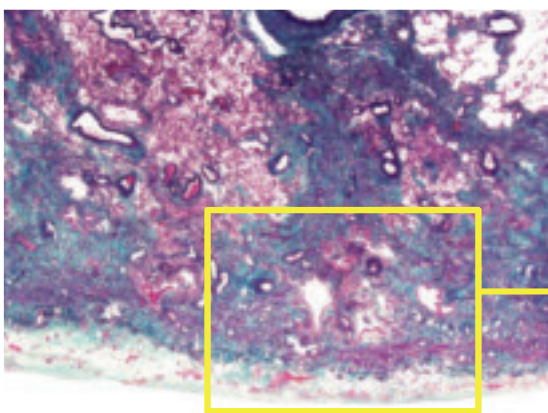
細葉中心性結節巣が隣接病巣と接合、胸膜から離れて胸膜に平行して並んでいる。
CT 画像上の “subpleural curvilinear line” に相当。



細葉中心性結節巣が隣接病巣と接合し不整な線維化像を形成〔Grade 3〕



胸膜下から広がる広範な線維化。嚢胞形成は乏しく、せいぜい顕微鏡的嚢胞が散見
〔Grade 3(-4)〕



線維化は肺胞の縮みと閉塞型線維化で、嚢胞形成は顕微鏡的嚢胞像
〔Grade 3(-4)〕

症例 2

職歴

石綿保温断熱施行作業 19 年

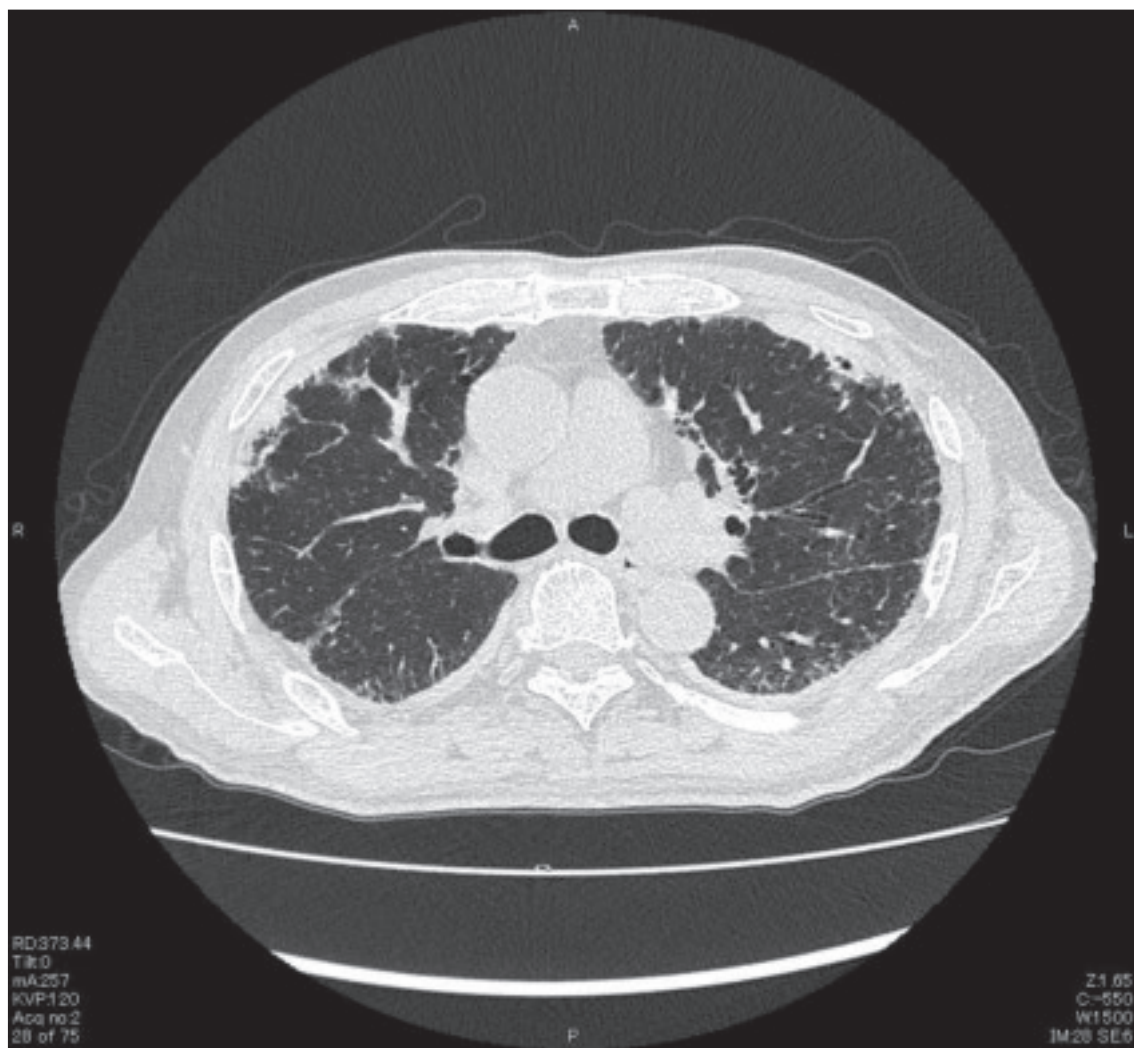
胸部エックス線写真



75 歳、男性。第 1 型 (PR1/1, 不. pl, plc)

下肺野を中心に網状影を認める。中、下肺野に胸膜の肥厚と下肺野を中心に肺容量の低下を認める。

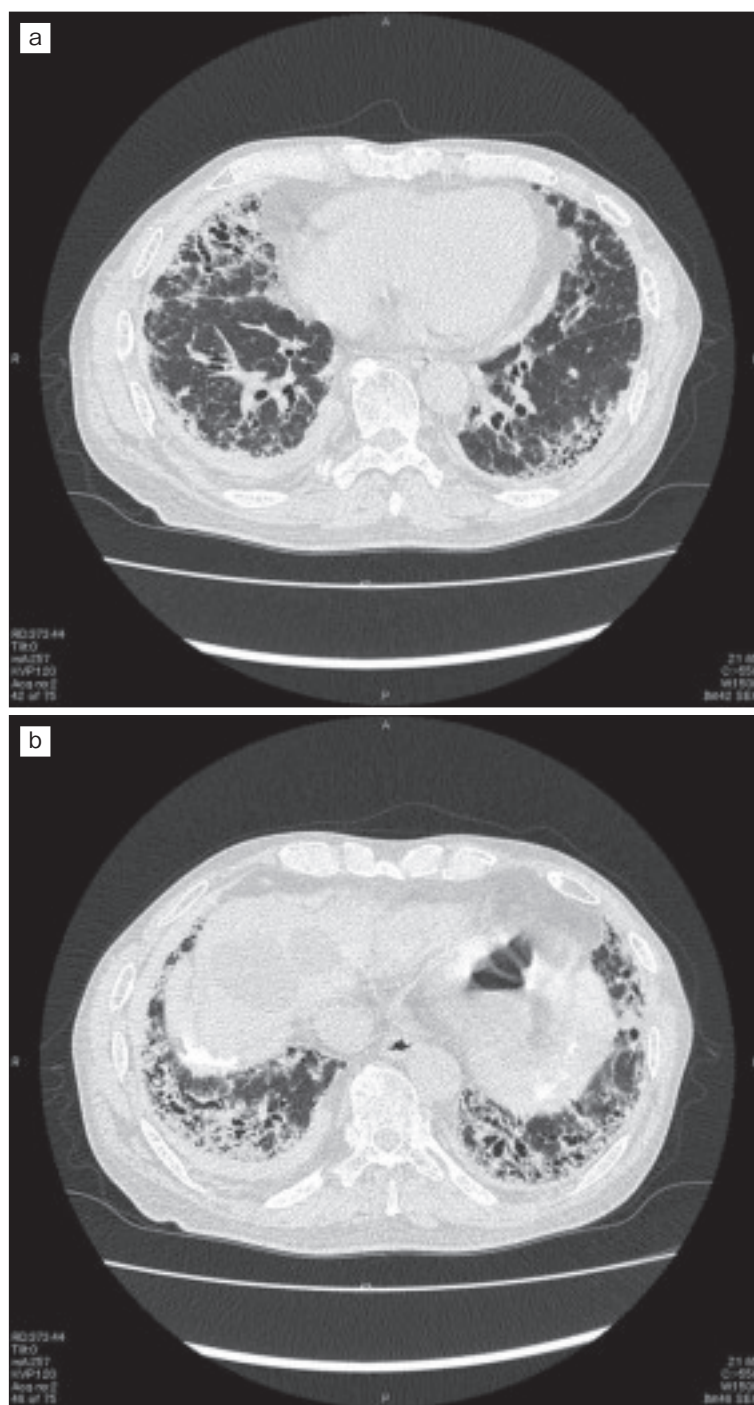
同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



気管分岐部レベル

胸膜から肺内へ向かう索状影（parenchymal band）、胸膜下粒状影（subpleural dot-like lesion）を認める。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 下肺野レベル、b 横隔膜レベル

中下肺野を中心に胸膜の肥厚、牽引性気管支拡張像を認める。

胸部エックス線写真



78 歳

全肺野、特に下肺野に網状、浸潤影を認める。胸膜の肥厚、肺容積の低下が著明である。
第2型（PR2/3, 不. pl. plc）に進行している。

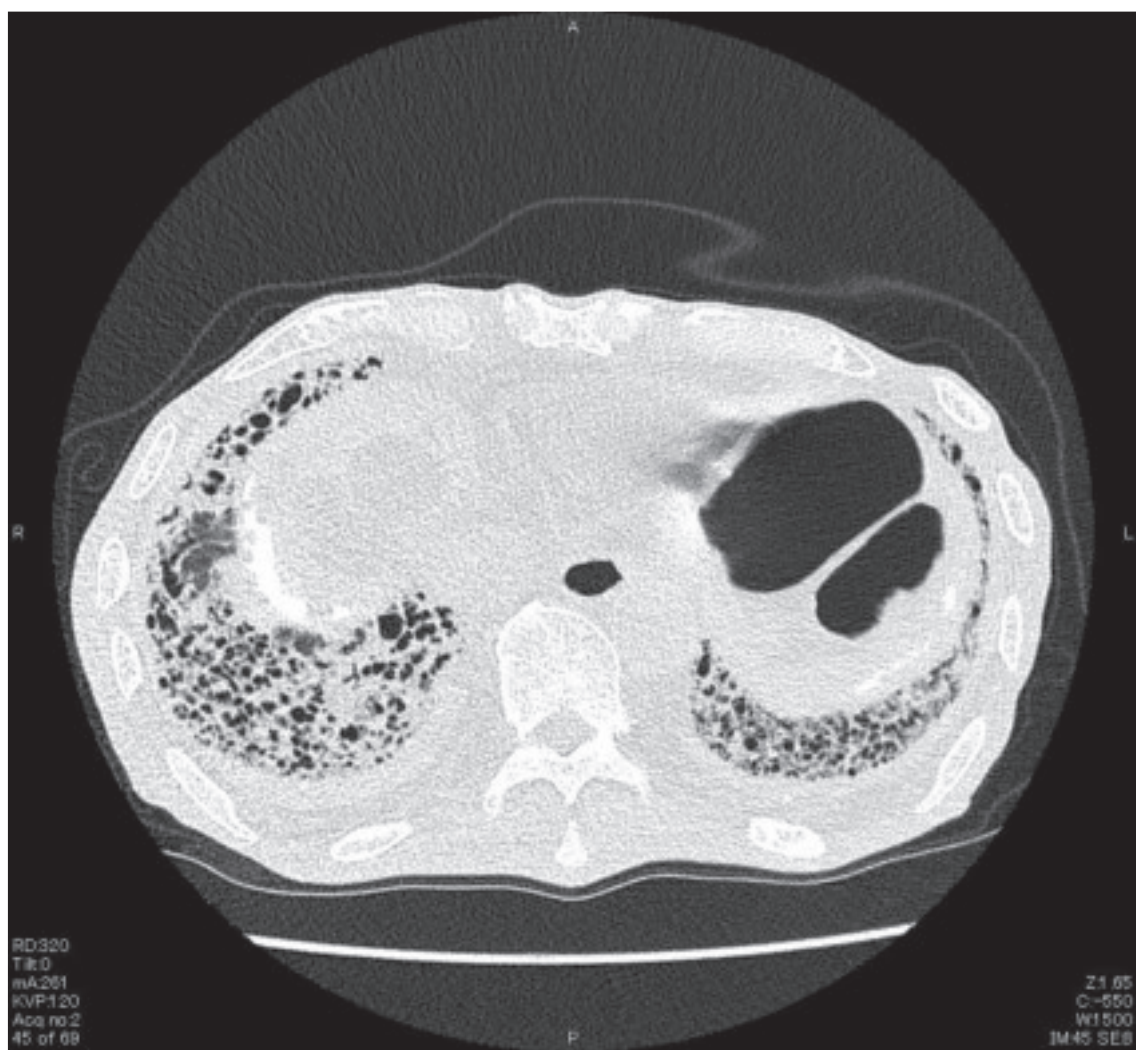
同日の胸部高分解能 CT 画像（肺野条件）



左右主気管支レベル

胸膜から肺内へ向かう索状影（parenchymal band）、胸膜下粒状影（subpleural dot-like lesion）を認める。縦隔気腫を伴っている。

同日の胸部高分解能 CT 画像（肺野条件）

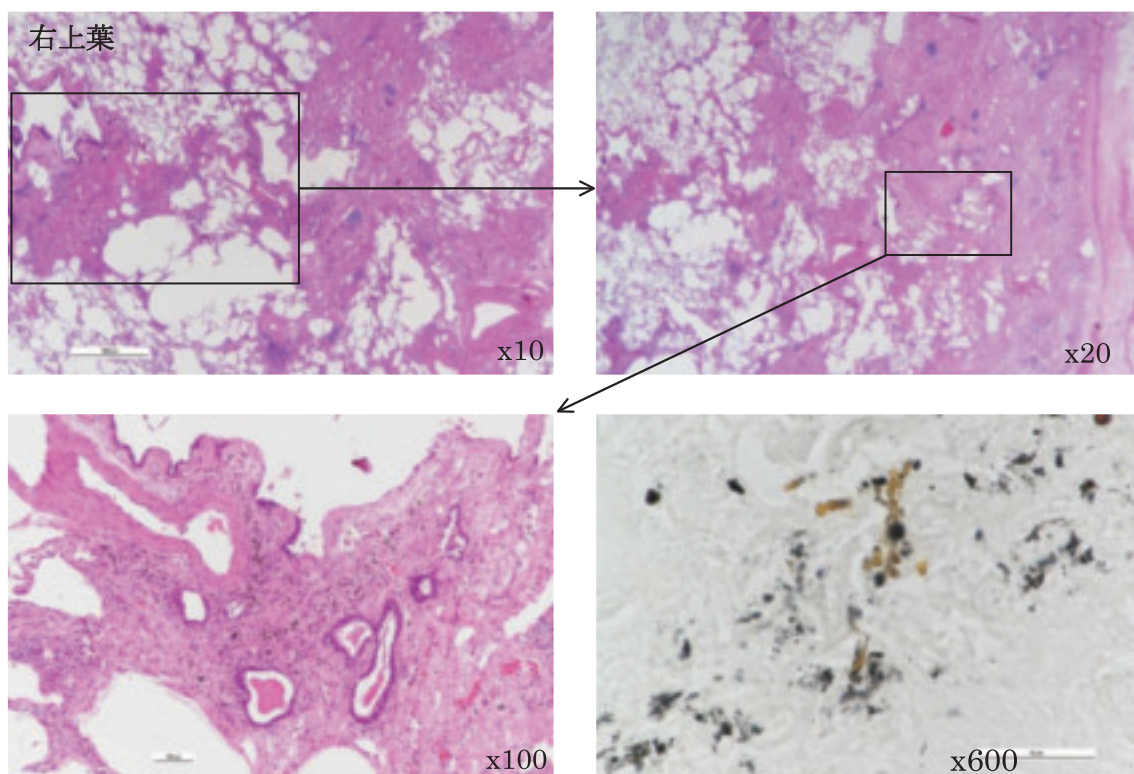


右横隔膜レベル

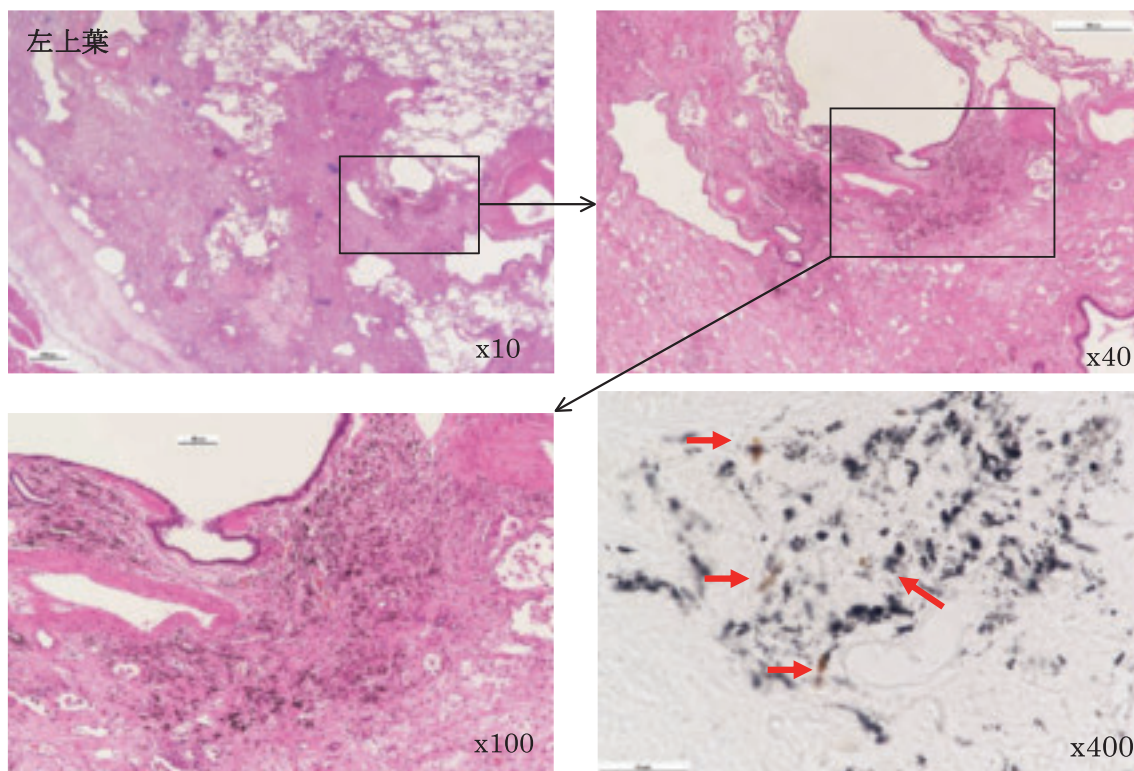
蜂巢肺（honeycombing lung）

特発性肺線維症に伴う蜂巢肺に比べて、一つ一つの蜂巢が小さいのが特徴。

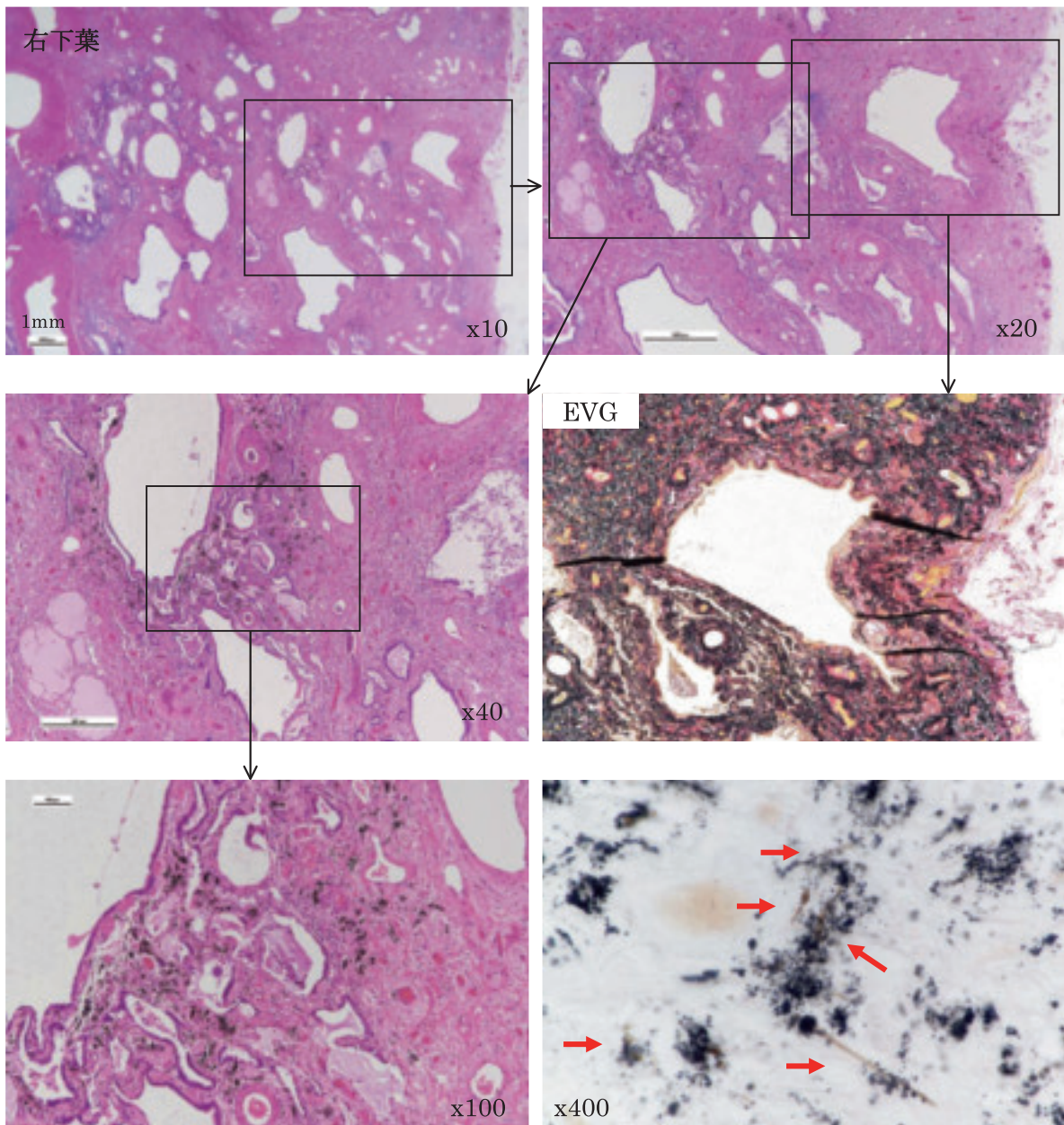
剖検肺病理所見



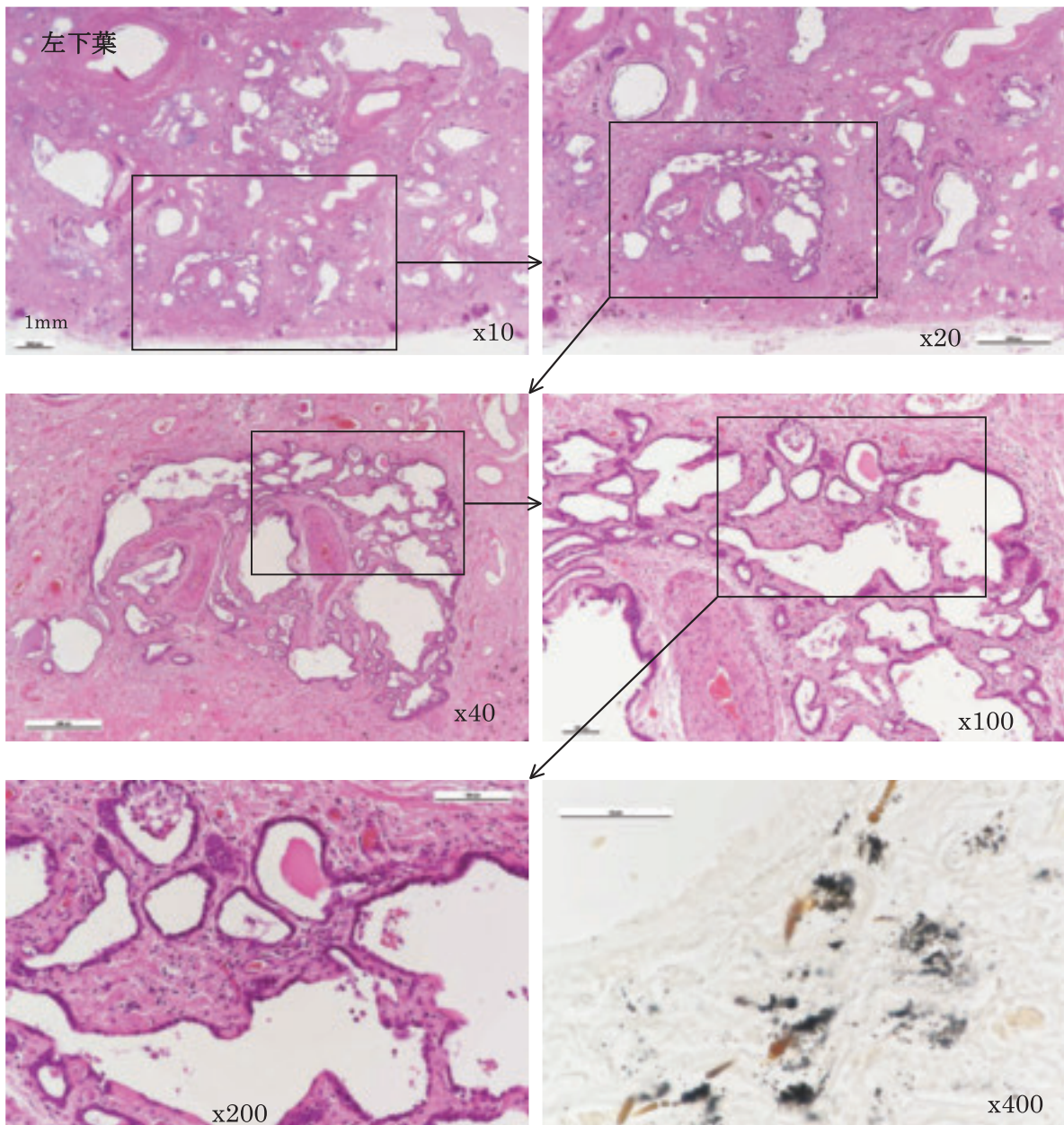
小葉中心線維化が癒合した線維性変化。胸膜下では広い範囲の線維化。小葉中心線維化部は黒色粉じん沈着とともに多数の石綿小体沈着を認める。【Grade 3 石綿肺線維化】



胸膜下から広がる不規則な線維性変化。終末～呼吸細気管支壁部中心に黒色粉じん沈着とともに多数の石綿小体沈着を認める。【Grade 3 石綿肺線維化】。石綿小体濃度 1,133,158 本/g(dry)



下葉下部の広範な強い線維化部。肺の縮みの強い線維性変化。大小の嚢胞形成を伴っている。大きい嚢胞は末梢細気管支の拡張よりなり、顕微鏡的蜂巢肺形成もみる。小葉中心部の黒色粉じん沈着部に多数の石綿小体沈着を認める。【Grade 3(～4) 石綿肺線維化】



左下葉下部の広範な強い線維化部。多数の囊胞形成を伴っている。大きい囊胞は末梢細気管支の拡張よりなり、多数の小さな囊胞は顕微鏡的蜂巢肺の像を示す。小葉中心部の黒色粉じん沈着部は多数の石棉小体沈着を認める。【Grade 3~4 石棉肺線維化】

第3章 じん肺と ANCA 関連血管炎

好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎は、全身の小血管炎を起こす疾患で血清中に ANCA をもつことが特徴である。ANCA は自己抗体の一つで、肉芽腫性多発血管炎（GPA）や顕微鏡的多発血管炎（MPA）、腎限局性血管炎との関連が報告され、特に活動性の GPA や MPA の 90% が ANCA 陽性とされる^{1,2)}。危険因子の一つとして、従来からシリカが報告され、じん肺との関連も絡めて注目されている³⁾。本邦でも症例報告はあるもののじん肺でのまとまった研究はなされていなかった。そのためここでは、じん肺患者でおこなった 2 つの臨床研究を含めて概説する。

1. ANCA 関連血管炎の機序

まず ANCA により好中球が過剰に活性化され、サイトカイン、活性酸素や酵素が放出される。さらに ANCA により neutrophil extracellular traps (NETs) が形成される。NETs 自体は自然免疫の一つであるが、過剰な NETs は小血管に傷害を起こし、また ANCA の形成にも関与する。この悪循環が ANCA 関連血管炎の病態に関与することが明らかになってきた⁴⁾。

2. ANCA 関連血管炎の遺伝的背景

他の膠原病と同様に宿主の遺伝的背景に環境因子が重なって発症するとされる。遺伝的背景は、ゲノムワイド関連解析により PR 3-ANCA 陽性の GPA は HLA-DP 領域と、さらに MPA と MPO-ANCA 陽性の MPA は HLA-DQ 領域と強い相関があることが報告された⁵⁾。日本人の MPO-ANCA 陽性の MPA では、HLA-DRB 1*09:01 に相関があることが報告されている⁶⁾。この領域は、ヨーロッパ人では稀な領域であり、ヨーロッパ人に GPA が多く、アジア人で MPA が多いという人種による疫学的な差の原因と考えられている。

3. 環境因子

引き金となる環境因子として薬剤の中で抗甲状腺薬のプロピオチオウラシル、血管拡張薬のヒドララジン、さらに細菌感染として黄色ぶどう球菌による toxic shock syndrome toxin-1 が知られている。さらに、シリカも危険因子の一つとして報告されている³⁾。有力な根拠として本邦での大地震の後に ANCA 関連血管炎が増えたとの報告がある。しかし同様に大地震を起こしたニュージーランドからの報告では ANCA 関連血管炎が増加しなかったとの報告がある⁸⁾。より高濃度でシリカ暴露を受けているじん肺で臨床報告は見られるが、まとまった報告がないため、我々はじん肺患者での ANCA 関連血管炎に付いての 2 つの臨床研究を行った。それらを紹介する。

4. じん肺患者における MPO (myeloperoxidase)-ANCA、PR 3 (proteinase 3)-ANCA 陽性率の研究⁹⁾

シリカばく露を多く受けているじん肺患者における ANCA 関連腎疾患・血管炎の頻度を明らかにする目的で、2014 年から 2017 年に労働者健康安全機構の 5 労災病院においてじん肺患者 455 名（うち 2 名取り下げ）並びにじん肺以外の患者（経口ステロイド使用者

及び担癌患者は除く）および健康成人の計 447 名に採血をして MPO-ANCA、PR 3-ANCA を調べた。その結果、リウマチ特異的抗体である抗 CCP 抗体、非特異的抗体である RF、抗核抗体はいずれもじん肺群で有意に陽性率が高かった。しかしながら、MPO-ANCA、PR 3-ANCA は、それぞれじん肺患者群 6 例（1.3%）、13 例（2.9%）、それ以外群 3 例（0.7%）、11 例（2.4%）で有意差はなかった。また、eGFR（推算糸球体濾過量）も両群で有意差が認められなかった。ANCA 陽性者も含めて、検討したじん肺患者に ANCA 関連血管炎の患者は存在しなかった（表 1）。

表 1 じん肺患者およびじん肺以外群における各種自己抗体の採血結果

	じん肺患者群	じん肺以外群	p
N	453	447	
年齢±SD（範囲）	78.6±6.4（57～92）	75.2±6.3（60～92）	<0.0001
MPO-ANCA 陽性率	1.3%（6/447）	0.7%（3/443）	NS
PR 3-ANCA 陽性率	2.9%（13/447）	2.4%（11/443）	NS
抗 CCP 抗体陽性率	3.2%（14/439）	0.9%（4/440）	<0.05
抗核抗体陽性率	15.1%（59/390）	6.3%（26/416）	<0.0001
RF 陽性率	16.3%（58/355）	7.0%（29/417）	<0.0001
eGFR(ml/min) ±SD	65.6±17.6	65.0±15.4	NS

N：Number of subjects、p：chi-squared test、SD：standard deviation、NS：not significant
文献 8）より引用

5. 労働者健康安全機構の病職歴データベースからみた ANCA 関連腎疾患合併頻度の研究¹⁰⁾

次に労働者健康安全機構の病職歴データベース（2005 年 4 月 1 日から 2014 年 9 月 19 日までに全国の労災病院に入院したじん肺患者 3,597 人とじん肺以外の患者 523,541 人）を対象とした。ICD-10 コードの「急性糸球体腎炎症候群」、「過敏性血管炎」、「結節性多発動脈炎」、「チャージ・ストラウス」にてソートし、該当患者の退院時要約のコピーを取り寄せて診断の妥当性を調べて、頻度を χ^2 検定にて検討した。

その結果、じん肺患者群に 8 名（内 5 名が石綿ばく露による）、100 万人あたり 236.2 人/年、じん肺以外の男性患者群に 123 名の ANCA 関連腎疾患・血管炎患者がみられ、100 万人あたり 24.9 人/年であり、有意にじん肺患者群で ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の頻度が高かった。

このデータベースを用いた研究では、じん肺患者は手帳検診で定期的に診察を受けていること、その他居住地、職種・従事期間、生活習慣、既往歴等などの交絡因子も多いことからじん肺が ANCA 関連血管炎発症に関与しているかどうかの断定は現段階では難しいと考える。結論を得るためには前向き研究が必要と考える。

6. まとめ

NETsを含めた発症機序が解明されては来ているが、危険因子としてのシリカによる機序はまだ明らかになっていない。じん肺をおこすような掘削又は切り出されたすぐの結晶性シリカとアモルファスシリカのような土壤中に含まれるシリカが同じシリカとして扱われている印象がある。前者はじん肺を発生に関与するが、後者は線維原性がなくじん肺発症への関与は少ないとされている。そのため真にシリカの関与を証明するためには、大規模に掘削しているような職種で前向きの検討が必要であると考ええる。

北海道中央労災病院 内科 大塚義紀

参考文献

1. Jennette JC, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65: 1-22, 2013.
2. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic angitis: clinical and laboratory findings in 85 patients. *Arthritis Rheum* 42: 421, 1999.
3. Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: Systematic review and meta analysis. *Autoimmune Rev* 12: 1129-35, 2013.
4. Nakazawa D, Masuda S, Utano T, et al. Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 15: 91-101, 2018.
5. Lyons PA, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 367: 214-223, 2012.
6. Kawasaki A, et al. Protective role of HLA-DRB 1*13:02 against Microscopic Polyangitis and MPO-ANCA-Positive vasculitides in a Japanese population: A case-control study. *Plos One* 11, e0154394, 2016.
7. Yashiro M, et al. Significantly high regional morbidity of MPO-ANCA-related angitis and/or nephritis with respiratory tract involvement after 1995 great earthquake in Kobe (Japan). *Am J Kidney Dis* 35: 889-895, 2000.
8. Farquhar HJ, et al. Incidence of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis before and after the February 2011 Christchurch Earthquake. *Intern Med* 47: 57-61, 2017.
9. 大塚義紀, 宇佐美郁治, 水橋啓一ほか. じん肺患者における好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性率の検討—多施設共同横断的研究—. *日職災医誌* 66: 196-200, 2018.
10. 大塚義紀, 宇佐美郁治, 水橋啓一ほか. 病職歴データベースによるじん肺患者における ANCA (好中球細胞質抗体) 関連血管炎・腎疾患頻度の検討. *日職災医誌* 66: 259-263, 2018.

第4章 学会シンポジウムを活用した 啓発活動

第 93 回日本産業衛生学会シンポジウム「今日のじん肺」(WEB 開催)

開催日 令和 2 年 5 月 16 日 (土曜、午前 10:00~12:00)、旭川市

司 会 独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院

病院長 大塚 義紀、名誉院長 宮本 顕二

1. じん肺の疫学

厚生労働省労働基準局安全衛生部労働衛生課 じん肺班主査 古井 萌

2. 急進じん肺

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／
岡山労災病院 アスベスト疾患ブロックセンター長 岸本 卓巳

3. インジウム肺

1) 疫学～行政対応～現状

慶応大学名誉教授 大前 和幸

2) 画像

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部長 横山多佳子

4. 溶接工肺

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部長 横山多佳子

5. 歯科技工士じん肺と超硬合金肺

独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院第三内科部長

猪又 崇志

