

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

平成 30 年度～令和 2 年度 統合研究報告書

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（あいうえお順）

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 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 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 アスベスト疾患研究・研修センター
所長 岸本 卓巳

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

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 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（あいうえお順）

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

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

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
特任医師 小橋陽一郎

医療法人社団 日鉦記念病院 病院長 長南 達也

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

福岡大学病院 病理部・病理診断科 副診療部長 濱崎 慎

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 研究の成果	5
1. 学会シンポジウムを活用した啓発活動	6
2. 論文報告	15
3. じん肺の適切な診断を推進するツール 「最新じん肺画像診断」	巻末

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（遊離けい酸）精製工場で発生して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～最終年度はインジウム肺、ベリリウム肺、超硬合金肺について臨床経過と病理組織所見を含む貴重な症例を収集し、さらに、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重要である。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あらためて改善した経過がわかる症例を収集した。さらに、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は胸部エックス線写真と胸部CT画像の陰影が改善したのでこれらの画像も収集した。なお、旭川市郊外の農家で発生したじん肺の3例を収集したが、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。

中間評価委員会から指摘されたじん肺とANCA関連血管炎に関する症例収集については、「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、我が国において、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いとの報告があり（大塚義紀ら、日職災学会誌、66：196-200、2018）、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、令和2年度の報告書にはこの症例を掲載しないこととした。

症例収集と平行して本研究で収集した最近のじん肺症例と従来のじん肺症例をまとめ、日常診療業務や健診業務において一般内科医や産業医にじん肺を啓蒙し、かつ日常診療に役立つ、画像を中心とした平易なテキスト「最新じん肺画像診断」を“じん肺の適切な診断を推進するツール”として作成した。本書は従来のテキストと違い、胸部エックス線写真や胸部CT画像の経時的変化を提示し、かつ、病理所見と比較することで画像所見がより理解しやすくした。今後、じん肺に関する講習会等で役立つ予定である。

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、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響で開催することが出来なかった。

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、ガラス、製鉄、金属、電気機械、建設関係が増加した。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や金属鉱山じん肺が主であったが、最近では歯科技工じん肺、超硬合金じん肺、ベリリウム肺、インジウム肺、高純度シリカ（遊離けい酸）による急進けい肺、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”以来その発生数は増加している。

さて、我が国において、じん肺を診断する医師は少ない。すでに述べたように粉じん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 人程度である。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だけでなく、じん肺を診る機会が減っていることがある。

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、作成し、さらに、その普及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な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、肺生検や剖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、じん肺の適切な診断を推進するツールとしてのじん肺診断マニュアル作成に、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あわせた平易な“じん肺診断マニュアル（最新じん肺画像診断）”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、じん肺患者やその合併症患者に対して、より適切な医療が行われる。

なお、最終年度に“最新じん肺画像診断”というテキストをじん肺診断マニュアルとして作成し、その普及を計ることとした。

第2章 研究の成果

1. 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（WEB開催） シンポジウム 「今日のじん肺」

開催日 令和2年5月16日（土曜、午前10：00～12：00）

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

慶應義塾大学名誉教授 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

抄録

座長の言葉

大塚 義紀、宮本 顕二

独立行政法人労働者健康安全機構北海道中央労災病院

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。じん肺健康診断受診労働者数も平成 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。職種の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、かつ多様化している。そのため、従来は慢性の経過をたどる炭坑じん肺患者が主であったが、最近では歯科技工士じん肺、超硬合金肺、ベリリウム肺、インジウム肺など特異なじん肺や、高分子ポリマーによるじん肺様病変、急激に発症するじん肺症例が報告されるようになった。石綿関連肺疾患についても 2005 年のいわゆる“クボタショック”以来その発生数は急増している。

このように粉じん作業労働者数やじん肺健康診断受診数は著増しているにも関わらず、新規じん肺患者発生数はこの数年、年間 100 人を超える程度で少ない。その理由として職場環境の改善と粉塵予防対策の普及は当然であるが、じん肺は過去の病気と誤解している医師が多く、じん肺を診断できる医師が少ないために胸部 X 線写真や CT 画像でじん肺所見を見落としている可能性がある。

本シンポジウムでは、従来の炭坑夫じん肺とは異なる、急進じん肺、インジウム肺、溶接工肺、歯科技工士じん肺、超硬合金肺などを中心に最新の画像、臨床経過などを各専門家に発表していただく。じん肺は決して過去の病気ではないことを理解していただきたい。

1. じん肺の疫学

～じん肺法及び粉じん障害防止規則施行後のじん肺の変遷と現状～

古井 萌

産業医科大学公衆衛生学教室

じん肺とは、「粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病」と背景：じん肺法で定義されている。じん肺法は、じん肺に関して適正な予防及び健康管理その他必要な措置を講ずることにより、労働者の健康の保持その他福祉の増進に寄与することを目的として昭和 35 年に制定され、昭和 52 年の抜本的改正を経て概ね現在の形になっている。以降、国は、このじん肺法及び昭和 54 年に制定された粉じん障害防止規則に基づき、じん肺の有所見者やじん肺を発症するリスクのある粉じん作業に従事する労働者の労働衛生管理を進めてきた。

じん肺の変遷と現状：粉じん障害防止規則が施行された昭和 55 年の時点では、粉じん作

業に従事する労働者数は約 57 万人、じん肺の所見があるものはそのうちの 4.2 万人と 16% を占め、新たに 6842 人の労働者がじん肺の所見を有していた。しかし、その 20 年後の平成 12 年には、粉じん作業に従事する労働者数は 35 万人に減少し、じん肺の所見があるものはそのうちの 1.2 万人と 6.4% まで大幅に減少した。その年に新たにじん肺に罹患した労働者は 367 人となった。さらに、それから約 20 年経った現在では、粉じん作業に従事する労働者数は 60 万人を超え昭和 55 年と同程度にまで再度増えたが、じん肺の所見があるものはそのうちの 1366 人と 0.4% まで減少した。その年に新たにじん肺となった労働者は平成の終わりには 100 人台となり、平成 30 年は 91 人と、ついに 100 人を切った。

考察：粉じん作業に従事する労働者数やじん肺の有所見者数の変化は時代とともに変化している。産業構造や、労働環境の変化などの影響が考えられる。

結語：今般じん肺の有所見者数は著明に減少したが、じん肺発症のリスクのある粉じん作業に従事する労働者は依然として多い。新たにじん肺となる労働者は未だ発生している状況を鑑みると、今後も粉じん障害防止対策を一層推進していく必要がある。

2. 急進珪肺（新たな作業による最近の動向）

岸本 卓巳

アスベスト疾患研究・研修センター

高濃度のシリカ粉じんにはばく露してから 5～10 年後に生じる珪肺を急進珪肺と呼ぶ。このタイプの珪肺の特徴は通常の珪肺に類似するが、その発症は早期でなおかつ進行が速いことが特徴である。また、早期に進行性塊状線維症（PMF）の合併により気胸あるいは呼吸不全を来して予後不良のことが多い。

過去にはサンドブラスト、けい石粉碎など超大量の粉じんを吸入する作業場からの報告がなされた。しかし、作業環境の改善や作業者の防じんマスクの装着率が高くなった昨今では、ほとんど経験することがなくなったタイプの珪肺である。今回、我々は半導体の充填材として使用される高純度シリカの製造過程において発症した急進珪肺について若干の考察を交えて報告する。作業工程は海外から輸入した高純度シリカを鉄ボールとともに粉碎した後、水中にて沈殿し、その後乾燥させ、乾燥させた固まりを粉碎して粉末化し袋詰めして出荷する作業である。この乾燥後の工程において粉じんが発生するが、必ずしも大量というわけではない。過去には作業者のうち大半は防じんマスクの着用がなされておらず、一定以上の粉じん吸入があったことが予想される。じん肺と診断されたのは複数例であるが、そのうち 1 例は 200X 年から作業を開始し、2 年後に PR1、4 年後に PR4A、5 年後に PR4B、6 年後には PR4C と進展し、左右に気胸を合併して死亡に至った。もう 1 例も 200Y 年から同一作業を開始し、翌年には PR1、6 年後に PR4A、7 年後には PR4C となり、右気胸と多発ブラ形成により呼吸不全を来し退職した。そして、その後死亡に至った。この 2 例は急速な PMF 形成とともにその周辺の気腫化、ブラ形成のため、呼吸面積が低下して呼吸不全を来していた。過去に報告された典型的な急進珪肺と同様の臨床経過である。本作業はかつてのサンドブラストのような超大量の粉じんを吸入する作業ではない

が、珪素の純度が極めて高く、なおかつ粒径が小さいことによりかつてと同様の病態が発症したものと思われる。高純度のシリカは毒性が強く、大量に吸入しなくても一定以上の吸入により、このような急進珪肺を来している可能性が高いと思われる。本物質の人あるいは動物に対する毒性実験を行うことも考慮される。また、許容濃度についても現在の計算式でよいかどうか検討する必要性もある。半導体の充填材として現在ニードが高い高純度シリカの製造会社は他にもある可能性が高いことから、十分な調査と早急な対策が必要と思われる。

3. インジウム肺

1) 疫学～行政対応～現状

大前 和幸

慶應義塾大学名誉教授

1994年から薄型ディスプレイ製造に不可欠なインジウム・スズ酸化物（ITO）ターゲット板研削作業に従事していた28歳男性が、1998年初めに乾性咳嗽、呼吸困難等を発症し、胸腔鏡下肺生検で間質性肺炎と診断され、直径1 μm 前後の微細ITO粒子が検出された。2001年4月に両側気胸を発症し死亡し、2003年にJOHに症例報告として掲載された。この症例をきっかけに、因果関係を確立するための疫学研究を開始した。2003年12月～2004年4月、3社4事業所の協力を得て横断研究を実施し、KL-6が約1/6の曝露者、HRCTの肺間質性変化が約1/10の曝露者で異常であり、量影響関係・量反応関係も明瞭であった。2004年12月に約30社の同業他社、行政担当者、工業会代表等を集めた第一回リスクコミュニケーションでこの予想外に厳しい結果を公表し、多くの会社が調査結果の重大性を理解し、翌年から自主健康診断と労働衛生管理を開始した。4事業所以外の複数事業所を加えてコホートを確立し、前向きコホート研究を開始した。この時期は薄型ディスプレイは需要増であり、生産設備新設や拡大による新規のインジウム曝露者をコホートに加えることができた。労働衛生管理開始前からのインジウム曝露者と比較すると、労働衛生管理が一段落した後の新規曝露者の血清インジウム濃度（In-S）、KL-6等は明らかに低値であり、各社の労働衛生管理が奏功した結果であった。1964年に「喫煙と肺がん」に関する米国公衆衛生局長が示した因果関係の5原則である、1) 関連の時間制、2) 関連の強固性、3) 関連の一致性、4) 関連の普遍性、5) 関連の特異性を満たすことができ、難溶性インジウム化合物粉塵吸入曝露による間質性肺障害発生の因果関係が証明された。横断研究時は肺間質性変化がインジウム肺の中心病態と考えていたが、追跡を継続していく中で、高濃度曝露者では肺気腫が進行することが明らかになり、インジウム肺の自然史に肺気腫が加わった。将来は、さらに「肺がん」が加わる可能性がある。行政は、第1例目の死亡が発生し、因果関係が不明な時点で、「インジウム・スズ酸化物等取扱い作業における当面のばく露防止対策について（基安化発第0713001号平成16年7月13日）」を発売した。その後の疫学調査により因果関係が確立され、業界の共同出資によるバイオアッセイ研究センターでのITO曝露発がん実験により、ラットで肺がん発生が証明されたこと

から、2010年8月に「インジウムの健康障害防止に係る小検討会」を設置し、12月に「ITO等の取扱い作業による健康障害の防止に関する技術指針(基安発122第2号)」を発出した。2011年にはリスク評価検討会での詳細リスク評価の結果「リスクは高い」と判断され、リスク管理の検討会「化学物質の健康障害防止措置に係る検討会」での審議を経て、2012年「労働安全衛生法施行令の一部を改正する政令及び労働安全衛生規則等の一部を改正する省令の施行について(基発1026第6号)」により、インジウム化合物は「特定化学物質第2類物質」に分類された。2012年1月に、管理濃度委員会は管理濃度を設定しないと決定し、労働基準法施行規則第35条専門検討会は、2013年7月に「インジウム及びその化合物」を、「別表第1の2に追加することが適当」と結論した。現時点では過剰肺がん発生リスクは証明されていないが、高濃度曝露者を中心とした肺がん発生の継続観察は必要である。インジウム肺については、高濃度曝露者の肺移植例、歯科技工士のインジウム肺例等、しばしば報告がされているのが現状である。

(ア) インジウム肺

(ア) 臨床像と画像所見

セッション：05. シンポジウム／19. 今日のじん肺

横山多佳子¹⁾、長南 達也²⁾

1) 旭労災病院 呼吸器内科、2) 日鉦記念病院 内科

2001年に、インジウム錫酸化物(以下ITO: indium-tin oxide)の吸入による間質性肺炎が本邦で初めて診断され、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曝露で発症し、重曝露例では曝露回避後も気腫化の進行や呼吸機能の低下を認める。今回我々は本邦で報告されているインジウム肺症例の中から5症例を取り上げ、その臨床像・画像所見を中心に検討した。全例男性で、診断時の年齢は27歳から39歳であった。発見契機は、咳嗽や息切れなどの自覚症状を有して受診した症例が2例、自覚症状に乏しくITO加工作業者を対象に行われた健診で異常を見出され精査となった症例が3例であった。他覚所見は、ばち状指を3例で認め、その内1例では聴診にてfine cracklesを聴取した。残りの2例では明らかな身体所見の異常を認めなかった。検査所見では、血清インジウム濃度(以下sIn: serum indium concentration)は5例とも40~290 ng/mlと高値であった(sIn正常値: 0.06 ± 0.03 ng/ml, Mean \pm SD)。間質性肺炎のバイオマーカーであるKL-6は4例で測定されており、1例では464 U/mlと正常範囲内であったが、残り3例は1190~3570 U/mlと上昇していた。呼吸機能を施行した4例では1例に閉塞性換気障害、2例に拡散能の低下があり、拘束性換気障害は認めなかった。画像所見では、胸部単純X線写真上全例で、両肺野にすりガラス状陰影、びまん性網粒状影がみられた。胸部HRCT画像では、全例でびまん性にすりガラス状陰影や小葉間隔壁の肥厚像を認めた。牽引性気管支拡張、胸膜直下小粒状影、蜂窩肺など線維化を示す所見を4例に認めた。また3例では気腫性変化とブラがみられた。病理所見では全例においてcholesterol crystal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、周囲に線維化を伴ってい

た。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 による分析にてインジウムの存在が確認された。cholesterol crystal の形成機序としてインジウム曝露による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た。コレステロール肉芽腫は check valve 作用によって末梢に気腫化を形成したと考えられた。その後の経過観察では、線維化が進行し両側気胸で死亡した症例が 1 例、残り 4 例ではすりガラス状陰影や小葉間隔壁肥厚像が改善したが、3 例では気腫性変化が進行した。3 例では在宅酸素療法が導入され、その内 1 例は肺移植を申請中である。また、他の 1 例ではインジウム肺の経過観察中 17 年目に原発性肺癌の合併を認めた。

上記のインジウム肺とは別にインジウム含有合金製造歴 1 年 6 か月の作業員において、検診で sIn 8.5 ng/ml、KL-6 1080 U/ml と上昇を指摘された症例を経験した。胸部画像所見では、明らかな異常所見は認めなかった。経気管支肺生検では組織学的に明らかな異常所見を認めなかったが、気管支肺胞洗浄液 1 ml あたり 1.34 ng のインジウムが検出された。本症例ではインジウム曝露を速やかに回避することで sIn や KL-6 の低下を認めた。

インジウム肺は従来のじん肺より短期間の曝露で発症している。sIn は作業従事期間や HRCT 上の変化度、肺拡散能などと密接な関連を有しており曝露量の指標となり得る。気腫化が進行し呼吸不全を呈した例や肺癌を合併した例が報告されているが、その詳細な機序については不明な点も多い。疫学的研究と共にさらなる症例収集と詳細な臨床像の把握が必要である。また今後このような症例に遭遇した際にはインジウム肺も念頭におき、詳細な職業歴を確認する必要がある。

4. 溶接工肺 7 例の検討

横山多佳子

旭労災病院 呼吸器内科

溶接工肺は、溶接の際に発生する酸化鉄ヒュームを吸入することにより発生する。じん肺新規有所見者の職種ではアーク溶接作業に係る作業員の占める割合が高いと指摘されており、厚生労働省の第 9 次粉塵障害防止総合対策の中で重点項目の一つに挙げられている。今回我々、は溶接工肺と診断後、健診にて経過観察できた 7 症例につき検討した。症例は全例男性で、年齢は 41 歳から 71 歳であった。職業歴は溶接 5 例（内 3 例は屋内：従事期間は 20 年から 22 年、2 例は屋外：従事期間 46 年）、ガス溶接 1 例（従事期間 8 年）、電気溶接と研磨（グラインダー）1 例（従事期間 40 年）であった。喫煙歴は、現在喫煙者が 2 例（B.I：630～730）、過去喫煙者が 3 例（B.I：180～740）だった。

じん肺健診では咳、痰などの自覚症状はみられなかった。聴診にて副雑音を聴取せず、ばち状指も認めなかった。胸部単純 X 線写真では、全例に比較的大きさがそろった辺縁が不鮮明な淡い小粒状影を認め癒合傾向は示さなかった。粒状影の分布は上肺野に優位であり、縦隔リンパ節の腫大を認めなかった。診断時の PR 分類は PR1 が 5 例、PR2 が 2 例

で大陰影を呈した症例はなかった。胸部 CT 画像では、分岐状影、小葉中心性の粒状影、すりガラス陰影をびまん性に認めた。また、胸膜プラークが 2 例にみられた。観察した 7 症例のうち 5 例は陰影の変化がみられなかった。屋外で溶接作業に引き続き従事していた 2 例は PR1、管理区分 2 であった。経過観察できた 3～5 年間では、胸部単純 X 線写真に明らかな変化を認めなかった。粉じん作業から作業転換または離職した 3 例は、PR2、管理区分 3 イが 1 例、PR1、管理区分 2 が 2 例で、粉じんばく露回避後 8 年～14 年間の経過では、胸部単純 X 線写真に変化を認めなかった。2 例は陰影の改善を認めた。1 例は電気溶接に 29 年間従事し溶接工肺と診断され非粉じん職場に作業転換をした。作業転換後 11 年から 23 年間の経過で胸部単純 X 線写真は 2/1 から 1/1 に改善し、胸部 CT 画像では淡い小葉中心性の粒状影、すりガラス陰影が改善した。もう 1 例は、アーク溶接に 20 年間従事し溶接工肺と診断され、塗装の仕事に作業転換をした。作業転換後 20 年から 30 年間の経過で胸部 X 線写真は 1/0 から 0/1 に改善し、胸部 CT 画像も陰影が改善した。

溶接工肺では、吸入された酸化鉄は終末細気管支から呼吸細気管支さらにその肺胞周囲に達し一部は粘液繊毛運動で排出される。残存した酸化鉄は肺胞マクロファージに貪食され存在する。酸化鉄粉じんを滞留した小葉は収縮し、肺胞隔壁の線維化や膠原線維の増殖を時にきたす。陰影の改善を認めた 2 例では周囲の線維化の所見を認めていないため、粉じんばく露から回避することにより陰影が改善したと考えられた。胸膜プラークは溶接作業の際に高温より材料を養生するために石綿布などを使用したためと考えられた。じん肺は粉じんが吸入されることによって、肺に線維増殖性変化を来す疾患であり、画像所見は改善しないとされているが、溶接工肺は粉じんばく露を回避することにより陰影が改善する症例も見られる。今後、粉じん作業ばく露回避後の経過と胸部 X 線写真の改善との関係を明らかにするため症例の収集が必要である。溶接棒は酸化鉄に加え他の金属が含まれておりその金属の影響や、石綿の影響、また、溶接以外におこなうこともある研磨、鋳物などの作業の影響を受けることもあり、けい肺や石綿による所見を呈することも考えられるため注意を要する。

5. 歯科技工士じん肺と超硬合金肺

猪又 崇志

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

本邦での産業構造変化に伴う石炭産業や鋳業に従事する労働者の減少や、各種法整備の下での作業環境改善に伴い、「じん肺症は過去の疾患となった」との認識が呼吸器内科医のなかでさえ存在する。しかし、経年的に減少傾向であった粉じん作業労働者数は 2005 年頃より増加に転じている。また、じん肺症の所見を呈する者が従事する業種も、金属製品製造業や一般機械器具製造業、造船業等へと移行している。さらには、新規の産業発展や材料導入により新しいじん肺症が発生している。

歯科技工士じん肺は、歯科技工業務によって発生する粉じん曝露により発症する。欧米では 1970 年より症例報告や各種研究がなされており、本邦においては 2005 年に当院が中

心となり行われた疫学調査にて歯科技工士の約 10%にじん肺所見がみられることが明らかとなった。原因粉じんは歯科材料研磨によって発生するケイ酸が主体であるが、ニッケルやコバルト、インジウム、クロム等の金属も飛散する。歯科技工士じん肺の画像所見では、両肺の粒状影を呈する軽症例が多いが、不整形陰影や大陰影を呈する症例も報告されている。歯科技工士じん肺の発症抑制には防じん設備等の作業環境改善に加え、作業従事者の防塵マスク装着が肝要である。しかし、約 20～30%の作業所では防じん対策が不十分との報告もあり、一段の対策が求められる。また中小の自営技工所に属する歯科技工士では 40%弱が健康診断を受けていないとの報告もあり、本症の早期発見や予防につながる健康診断の受診率向上が望まれる。

超硬合金はタングステンとコバルトを主成分とし、タンタルなどの微量金属を配合した合金の総称であり、その硬度と耐熱性を生かして金属切削、研磨や加工、金型等に用いられる。超硬合金肺は、この超硬合金製造する際、または製品使用時に生じる超硬合金粉末や粉じんを吸入することで発症する。自覚症状は乾性咳嗽や呼吸困難を呈するが、無症状で経過し胸部異常陰影で発見される症例もある。超硬合金肺の画像所見は他のじん肺とは異なり、中下肺野優位の分布を示し、胸部レントゲン・CT 写真ではすりガラス状陰影、牽引性気管支拡張等を呈する。病理像は、黒色微細粒顆粒を有する多核巨細胞が出現する間質性肺炎が特徴的であり、巨細胞性間質性肺炎 (giant cell interstitial pneumonia) と呼ばれる。確定診断には上記を扱う職業歴に加え各種臨床検査所見、病理学的所見より可能であるが、肺組織の元素分析においてコバルトやタングステンを証明することでより直接的な証明が可能である。治療は粉じん曝露の回避が最も重要であり、それによる自然軽快も期待される。自覚症状が続く症例や肺機能低下を呈する場合には、プレドニゾンでの治療が選択される場合もある。肺繊維化が進行した場合には呼吸不全等で死亡する症例もある。

2. 論文報告



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Radiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejrad

Computed tomography findings of arc-welders' pneumoconiosis: Comparison with silicosis

Masashi Takahashi^a, Norihisa Nitta^b, Takumi Kishimoto^c, Yoshinori Ohtsuka^d, Sumihisa Honda^e, Kazuto Ashizawa^f

^a Dept. of Radiology, Yujin-Yamazaki Hospital, 80 Takegahara, Hikone, Shiga, 522-0044, Japan

^b Dept. of Radiology, Shiga University of Medical Science, Japan

^c Dept. of Respiratory Medicine, Okayama-Rosai Hospital, Japan

^d Dept. of Internal Medicine, Hokkaido-Chuo-Rosai Hospital, Japan

^e Dept. of Community-based Rehabilitation Sciences, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan

^f Dept. of Clinical Oncology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan

ARTICLE INFO

Keywords:

Arc-welders' pneumoconiosis

Silicosis

Computed tomography

Chest radiograph

ABSTRACT

Objective: Arc-welders' pneumoconiosis (AWP) is a less fibrogenic pneumoconiosis with radiographic shadows that can improve after isolation from dusty environments. Therefore, early diagnosis is important. However, the exact role of chest radiograph and computed tomography (CT) for diagnosing AWP is not fully understood. This study was performed to assess the CT appearance of AWP using semi-quantitative methods and to compare the findings with those of silicosis. The profusion of pulmonary abnormality on chest radiograph were also compared with the semi-quantitative CT score.

Materials and methods: Sixty-six patients with clinically diagnosed AWP were included and compared with 33 patients with silicosis. The CT images were interpreted according to the International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases (ICOERD). Data on the profusion score by chest radiograph were also compared with CT score.

Results: Ill-defined centrilobular nodules, ground-glass opacity (GGO) and centrilobular branching opacity were more frequently observed ($p = 0.0031$) in AWP, whereas well-defined rounded opacity ($p < 0.0001$), progressive massive fibrosis ($p < 0.0001$), and mediastinal lymphadenopathy ($p < 0.0001$) were more frequently observed in silicosis. Regarding lung nodules, there was a high correlation between the ICOERD and CXR profusion scores in silicosis, but CXR underestimated AWP.

Conclusion: Ill-defined centrilobular nodules, GGO and centrilobular branching opacity were more frequently observed in AWP than silicosis. Because these findings are difficult to detect by chest radiograph, CT should be considered for the assessment of patients with suspected AWP.

1. Introduction

Arc-welders' pneumoconiosis (AWP) is a type of pneumoconiosis that is caused by chronic inhalation of fumes, which is mainly comprises iron oxide, during the welding procedure [1–3]. This condition was first reported in 1936 by Doig and McLaughlin who assessed 16 electric arc welders clinically and radiologically and found that 6 of them showed generalized fine mottling on both lung fields on chest radiograph; the remaining showed less marked changes [4]. Subsequent follow-up of the 15 patients for 9 years showed complete or partial resolution of the chest radiograph abnormalities after isolation from environmental exposure [5]. Therefore, iron oxide has been considered

to be inert and to rarely cause fibrosis. However, several researches have demonstrated that some fibrosis can occur from exposure to the various materials in welding smoke other than iron oxide [6–11]. Welding smoke contains a mixture of several kinds of fumes and gases, such as nickel, asbestos, manganese, silica, beryllium, oxides of nitrogen and ozone, although some researchers have believed that iron oxide itself could cause fibrosis [6,9–11]. Early detection of AWP is crucial because early isolation from occupational exposure can contribute to resolve the abnormality and reduce the risk of fibrosis development.

High resolution computed tomography (HRCT) plays an important role in managing pneumoconiosis, not only in detecting the lung

* Corresponding author.

E-mail address: masashi@belli.shiga-med.ac.jp (M. Takahashi).

<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.08.020>

Received 25 May 2018; Received in revised form 23 July 2018; Accepted 22 August 2018
0720-048X/ © 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

parenchymal abnormalities but also in assessing its extent and severity. This is especially applied in AWP because the chest radiograph is generally believed to have limited value in demonstrating minimal lung fibrosis. However, only few manuscripts have demonstrated the HRCT appearance of AWP [12–14], and there have been no studies that assessed the imaging difference between AWP and silicosis. This study was performed to clarify the HRCT appearance of AWP in comparison with that of silicosis using a semi-quantitative approach. The lung parenchymal profusion score on chest radiograph were compared with the semi-quantitative CT score, and their relationships were compared between AWP and silicosis.

2. Materials and methods

This study was supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare Scientific Research Grant of Japan and was approved by the institutional review board of Nagasaki University Hospital and informed consent was waived from each subjects.

2.1. Subjects

A total of 66 arc welders who were seen at 3 institutes (i.e., Chugoku Rodo Eiseikyokai, Okayama-Rosai Hospital, and Hokkaido-Chuo-Rosai Hospital) were analyzed. The cases who visited each institute for a regular health check for workers who had histories of fume dust exposure were consecutively collected from Jul 2014 to May 2015. All were men, with a mean age of 64.3 years (range, 49–84 years), who were exposed to dust fumes for a mean duration of 35.9 years (range, 9–55 years). All these subjects have been diagnosed at each institute as AWP based on occupational history and clinical findings. For comparison, 33 cases of silicosis were recruited from 1 institute (Okayama-Rosai Hospital). The cases who visited an institute for a regular health check for workers who had histories of silica dust exposure were consecutively collected from Oct 2014 to Jan 2015. 30 subjects were men and 3 were women with a mean age of 74.0 years (range, 58–83 years) and who were exposed to silica dust for a mean duration of 37.8 years (range, 8–48 years). In both the AWP and silicosis groups, there were 16 and 0 current smokers (mean Brinkman Index (BI): 664.0), respectively; 41 (mean BI: 764.0) and 26 (mean BI: 882.3) ex-smokers, respectively; and 9 and 7 never-smokers, respectively.

2.2. Imaging studies

All the subjects in both the AWP and silicosis groups underwent digital chest radiograph and CT for the purpose of regular health check, according to the Japanese workplace health management system. The CT machines used were Alexion TSX-032A/1J (Toshiba Medical Systems, Japan); TSX-302A/1A Aquilion PRIME (Toshiba Medical Systems, Japan); and Light Speed VCT (GE Health Care, USA). A supine helical CT acquisition was performed at full inspiration without contrast injection. Axial images were reconstructed contiguously 1- or 2-mm and 5 mm slice thickness. On thin-section CT, an algorithm with high spatial resolution was used for image reconstruction; the images were displayed with window width (1500 HU) and levels (–550 to –700 HU) that were appropriate for visualizing the pulmonary parenchyma. Posteroanterior digital chest radiographs were obtained using the following systems and technical factors: Velocity U (Fuji Film Medical, Japan): 125–135 kV, 125–200 mA, 30 msec; DR CALENO HC SQ (SE) (Fuji Film Medical, Japan): 125 kV, 100 mA, 20–60 msec; and KXO-80 G (Toshiba Medical Systems, Japan): 125 kV, 200–250 mA, 28–36 msec. CT and chest radiograph were displayed in a 3-megapixel LCD medical-grade, gray-scale monitor (Radforce GS 320, Eizo, Japan).

2.3. Imaging analysis

a) Semi-quantitative analysis of CT findings:

Chest CT was interpreted with a semi-quantitative system using the International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases (ICOERD), with some modifications [15,16]. The grade of each CT finding was judged based on the reference images of the ICOERD by consensus of 2 chest radiologists with experience of 34 and 28 years, respectively. The anonymized images of the AWP and silicosis cases were mixed and randomly displayed on the monitor.

The definitions of each CT finding were as follows [15,16]:

- a Well-defined rounded micronodule: less than 5 mm, well-defined margin, intralobular distribution may be variable (Grade 0–3).
- b Poorly-defined centrilobular micronodule, ground-glass opacity (GGO), or branching linear structure: less than 5 mm, ill-defined border, 2–3 mm from the lobular borders, or intralobular branching structure without normal tapering (Grade 0–3).
- c Diffuse to regional GGO: GGO extent of larger than 10 mm (Grade 0–3).
- d Large opacity: well-defined nodule larger than 10 mm (Grade 0, A–C, details will be described in the following section).
- e Honeycomb: clustered cystic air spaces, typically of comparable diameters in the order of 3–10 mm but occasionally as large as 25 mm; usually subpleural and is characterized by well-defined walls (Grade 0–3).
- f Reticulation: interlobular septal thickening and intralobular lines (Grade 0–3).
- g Emphysema, bullae: focal areas or regions of low attenuation, usually without visible walls; a rounded focal lucency or area of decreased attenuation, ≥ 10 mm in diameter, and bounded by a thin wall (Grade 0–3).
- h Pleural plaque, thickening, calcification: well-demarcated areas of pleural thickening, seen as elevated flat or nodular lesions that often contain calcification.
- i Mediastinal or hilar lymphadenopathy: bilateral, multiple enlargement of lymph nodes larger than 10 mm in the short axis.

The lungs were divided into a total of 6 zones, according to the following boundaries on the right and left: 1) upper (U), at the level of the arch of the aorta and above; 2) middle (M), from the arch of the aorta down to the inferior pulmonary vein; and 3) lower (L), inferior pulmonary vein and below, including the diaphragm. The CT findings in each zone were assessed to obtain the cumulative score for grading. The semi-quantitative scores were compared between AWP and silicosis.

b) Assessment of lung profusion abnormality by chest radiograph.

Chest radiograph was assessed in accordance with the Pneumoconiosis Law Classification System of Japan [17]. In this system, the radiographic findings of the chest were classified as either 1 of the 7 profusion (PR) categories (i.e., PR 0, 1, 2, 3, 4A, 4B, and 4C), which was equivalent to the International Classification of Radiographs of Pneumoconioses developed by the International Labour Organization. The absence of radiographic signs of pneumoconiosis was designated as PR0, whereas the presence of pneumoconiosis abnormalities was designated as PR1 to PR4. Chest radiographs with opacities that measured up to 10 mm were categorized as PR1, PR2, or PR3, depending on the increasing profusion. Small opacity profusion was recorded on a 12-point scale from 0/– to 3/+, where 0/– indicated no abnormality in both lungs and 3/+ signified the highest concentration of small opacities. Rounded and irregular opacities were independently assessed based on these categories. Large opacities, which were defined as having > 10 -mm longest diameter, were classified as PR4 and sub-categorized into A, B, or C, depending on the increasing size of the opacity; category A

for up to 50 mm, B for larger than 50 mm but less than 1/3 of one hemithorax, and C for larger than 1/3 of one hemithorax. The size of a large opacity was determined by the longest diameter of a single lesion or by the cumulative longest diameters of several large opacities, relative to the area of the upper 3rd of the right lung field. The chest radiographs were independently interpreted by 2 chest radiologists with 34 and 28 years of experience, respectively; if there was discordance, the final decision was made by consensus. The anonymized chest radiographic images of the AWP and silicosis cases were mixed and randomly displayed on the monitor. To eliminate recall bias, an interval of 1 month from the CT reading session was allotted. The chest radiograph PR category for small rounded opacity was correlated with the ICOERD score, and the correlation was compared between AWP and silicosis.

2.4. Statistical analysis

The interobserver agreement for the chest radiograph PR category was assessed by Cohen's kappa coefficient; values < 0 as no agreement, 0–0.20 as slight, 0.21–0.40 as fair, 0.41–0.60 as moderate, 0.61–0.80 as substantial, and 0.81–1 as almost perfect. The original 12-point scales by the chest radiologists were converted into 5 grades (PR 0, 1, 2, 3 and 4) for statistical analysis. Comparison of the incidence of the CT findings between AWP and silicosis was assessed by the chi-square test. The relationship between the PR and ICOERD scores was compared between AWP and silicosis using analysis of covariance (ANCOVA). In the ANCOVA model, interaction terms and PR scores for the AWP and silicosis groups were included. In these analyses, a p value < 0.05 was considered statistically significant. These statistical tests were performed using MedCalc ver.10.0.2 (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

3. Results

3.1. The incidence of each computed tomography finding (Table 1 and Figs. 1 and 2)

The incidence of poorly defined centrilobular nodule/GGO or branching opacity was significantly higher in AWP than in silicosis (30/66 vs. 5/33, $p = 0.0031$). On the other hand, the incidence of well-defined rounded nodule was significantly higher in silicosis than in AWP (25/33 vs. 5/66, $p < 0.0001$). Large opacity and mediastinal or hilar lymphadenopathy with/without calcification were significantly more frequent in silicosis than in AWP (14/33 vs. 4/66, $p < 0.0001$ and 27/33 vs. 10/66, $p < 0.0001$, respectively). There was no difference between AWP and silicosis in terms of reticulation, honeycomb, diffuse GGO, emphysema, and pleural plaque. The lung distribution tended to be diffuse for poorly-defined centrilobular nodule/GGO or branching opacity and more in the upper and middle lung fields than in the lower lung field for well-defined rounded nodule both in AWP and

silicosis.

3.2. The assessment of PR by chest radiograph

The interobserver agreement on the PR categories 0, 1, 2, 3, and 4 was substantial for both round opacity ($\kappa = 0.748$, 95% CI 0.654–0.858) and irregular opacity ($\kappa = 0.776$, 95% CI 0.640–0.912). The incidence of each category is shown in Fig. 3. Large opacity was found in 5% of the AWP cases (4A, $n = 2$ and 4B, $n = 1$) and in 18% of the silicosis cases (4A, $n = 6$). The category for small rounded opacity was higher in silicosis than in AWP.

3.3. Correlation between chest radiograph PR and CT scores (Figs. 4 and 5)

The chest radiograph PR for small rounded opacity was almost linearly correlated with the CT scores in silicosis, but it was underestimated in AWP. ANCOVA showed borderline significance ($p = 0.077$) of these two relationships.

4. Discussion

This study revealed that 1) the incidence of ill-defined centrilobular nodule/GGO or centrilobular branching opacity was significantly higher in AWP than in silicosis; 2) the incidence of large opacity and mediastinal lymphadenopathy with/without calcification was significantly higher in silicosis than in AWP; and 3) chest radiograph had a tendency to underestimate the lung parenchymal profusion abnormality of AWP, compared with that of silicosis.

The pathological findings of AWP include the presence of pigmented macrophages in the air spaces and interstitium, close to the center of the acinus, with limited fibrosis. This low component of fibrosis may be seen as an ill-defined centrilobular opacity on CT. Akira et al. assessed the thin-section CT findings of 21 arc welders and found that the most common findings were ill-defined micronodules that were diffusely distributed in the lungs ($n = 15$, 71.4%) [12]. Some of the micronodules appeared as fine branching structures and tended to show centrilobular distribution [12]. These ill-defined centrilobular micronodules reflect the deposition of minute iron oxide particles along the perivascular and peribronchial lymphatic vessels [13]. Han et al. analyzed the thin-section CT findings of 85 arc welders with 3–30 years of exposure and found that the predominant CT findings were poorly-defined centrilobular micronodules ($n = 30$, 35.3%); branching linear structure ($n = 18$, 21.2%); and ground glass attenuation ($n = 6$, 7.1%) [14]. Our results were basically consistent with previous two studies and could confirm the consensus regarding HRCT appearances of AWP. In this study, 45.5% (30/66) of the arc welders demonstrated ill-defined centrilobular nodule/GGO or branching abnormality on CT. The slight differences in the incidence of these findings among these studies were probably due to the reversible nature of AWP. Our cohort was based on a regular health check for workers who had histories of fume dust exposure and might have included both active and inactive workers.

One differential diagnosis of centrilobular ill-defined opacity and branching opacity on thin-section CT is respiratory bronchiolitis [15], which is similar to AWP in terms of the pathological findings of inflammatory cell infiltration, which is often accompanied by pigment, in the walls of the membranous and respiratory bronchioles and alveolar ducts. Han et al. revealed that centrilobular ill-defined opacity on thin-section CT was much frequently observed in AWP than in smokers [13]. In that study, the high percentage of smokers in the AWP cases might cast doubt on whether the findings truly represented exposure to welding and were not the results of smoking; however, the authors suggested that the findings were mostly due to exposure to arc welding because the rates of positive thin-section CT findings in the arc welders were almost equal between smokers and non-smokers. In our present study, all cases had smoking history; therefore, the influence of smoking on the thin-section CT findings cannot be excluded. To solve this issue,

Table 1
Incidence of each CT findings in the cases with AWP and silicosis.

	AWP (n = 66)	Silicosis (n = 33)	
Well defined round nodule	5	25	$P < 0.0001$
Poorly defined centrilobular nodule, GGO, branching opacity	30	5	$P = 0.0031$
Large opacity	4	14	$P < 0.0001$
Reticulation	17	7	$P = 0.2772$
Honeycomb	2	1	$P = 1.000$
Diffuse GGO	10	8	$P = 0.2714$
Emphysema	43	17	$P = 0.1928$
Pleural plaque	22	11	$P = 1.0000$
Mediastinal and hilar lymphadenopathy (with calc.)	10 (6)	27(27)	$P < 0.0001$

Poorly-defined centrilobular micronodule, GGO or branching linear structure

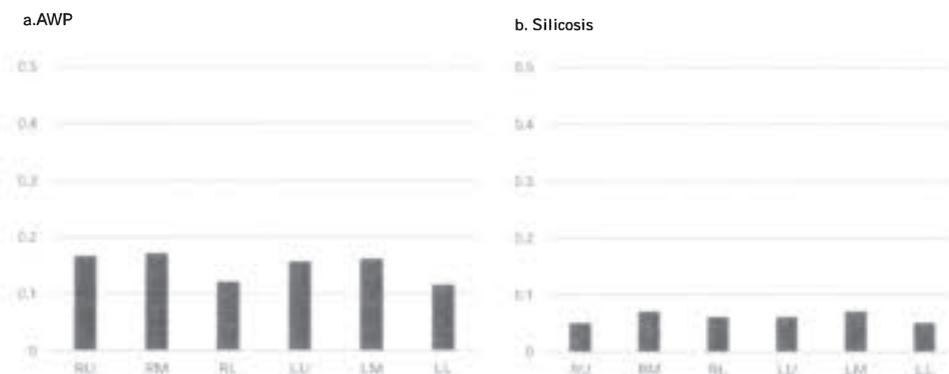


Fig. 1. Comparison of the CT score and the distribution of poorly-defined centrilobular micronodules, GGO, and branching linear structures within the lungs between AWP (a) and silicosis (b). The height of each bar represents the average score for each lung zone. The lung distribution tended to be diffuse for poorly-defined centrilobular nodule/GGO or branching opacity both in AWP and silicosis.

the CT findings should be compared between AWP and smokers, as performed by Han et al. [13].

Mixed dust pneumoconiosis (MDP) is another differential diagnosis. MDP is a less fibrotic pneumoconiosis in the presence of low silica content [14]. Hyalinization which is a hallmark for silicosis is not observed in MDP and infiltrative fibrosis is found in the surrounding interstitium [14]. Therefore chest radiograph shows ill-defined nodules and CT shows irregular shaped nodular opacity [14]. Usually mixed dust fibrosis and silicotic nodules are coexisted in the lung field and diffusely distributed ill-defined centrilobular nodule/GGO or branching abnormality as observed in AWP is not demonstrated. Information regarding typical occupations associated with a diagnosis of MDP include metal miners, quarry workers, foundry workers, pottery and ceramic workers, and stonemasons is also helpful for making a diagnosis of MDP [14].

Silicotic nodules tend to conglomerate and form a > 1-cm large opacity, which is consistent with progressive massive fibrosis [15]. Additionally, hilar and mediastinal lymphadenopathy with calcification is a radiologic hallmark of silicosis [15,16]. This study has demonstrated that the incidences of both large opacity and lymphadenopathy

were significantly lower in AWP than in silicosis. Many researchers have believed that large opacity and lymphadenopathy are due to the strong fibrogenic property of inhaled silica [17]. Silica-exposed macrophages release fibroblast growth factor that facilitates the accumulation of fibroblasts and fibroblast products, which, in turn, induce inflammatory and fibrogenic reactions in the interstitium, alveoli, and lymph node [18]. These fibrogenic reactions lead to the formation of interstitial silicotic nodules that tend to conglomerate. Additionally, the free-particulate silica that is not ingested by macrophages can enter the perivascular lymphatic channels to be translocated to the draining mediastinal lymph nodes and cause fibrosis [19]. On the other hand, iron oxide itself is considered an inert material and has a low potential to cause fibrosis in both the lung and lymph node. The low incidence of large opacity and lymphadenopathy in the imaging of AWP probably reflected this pathological background. Attfield et al. analyzed the chest radiograph of 661 British electric arc welders and found no case with large opacity [20].

Thus AWP have been believed not develop fibrosis both in the lung field and lymphnode, some researchers found that AWP can be associated with fibrosis [8–11]. Akira et al. found that 3 of 21 arc welders

Well-defined rounded micronodule

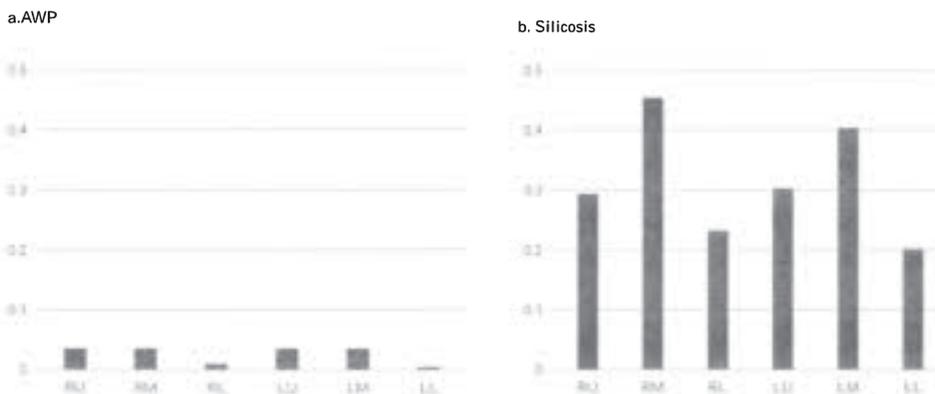


Fig. 2. Comparison of the CT score and the distribution of well-defined rounded micronodules within the lungs between AWP (a) and silicosis (b). The height of each bar represents the average score for each lung zone. The lung distribution tended to be more in the upper and middle lung fields than in the lower lung field for well-defined rounded nodule both in AWP and silicosis.

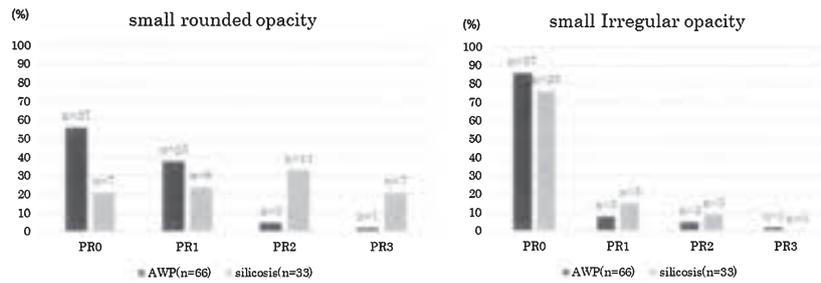


Fig. 3. The incidence of chest radiograph profusion for small rounded opacity and irregular opacity. The large opacity (PR4) was excluded. The category for small rounded opacity was higher in silicosis than in AWP.

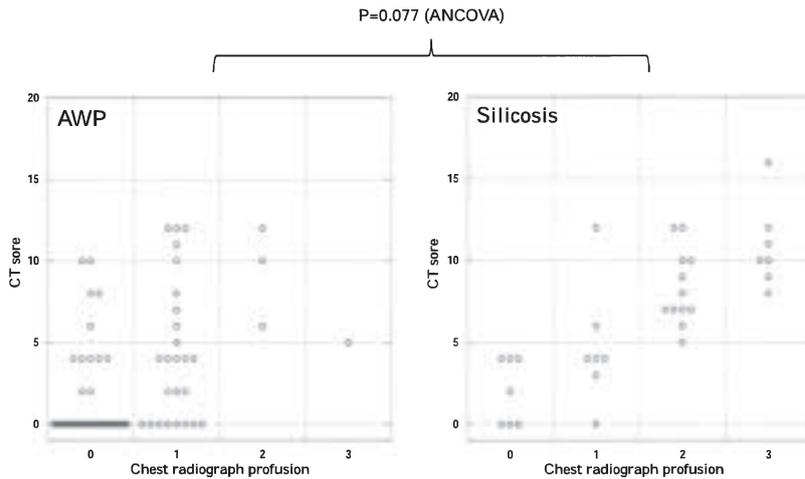


Fig. 4. Relationship between chest radiograph profusion and CT score in cases with AWP and silicosis.

Although there is an almost linear correlation between the chest radiograph profusion and CT scores in silicosis, the chest radiograph profusion score was underestimated in AWP. Analysis of covariance revealed borderline significance of these 2 relationships (p = 0.077).

showed a pulmonary conglomerate mass on CT [12]. The fibrosis in AWP is suspected to develop from concomitant exposure to irritants, such as asbestos and silica [12]. Although the number of cases was small, this study demonstrated that some AWP cases had large opacity (4/66, 6.0%) and lymphadenopathy (10/66, 15.2%) on CT. Probably, in these workers, the inhaled fumes contained some fibrogenic irritants other than iron oxide.

The Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan has established the Pneumoconiosis Law in 1960 to protect the health and promote the welfare of dust-exposed workers [17]. This law indicated the use of chest radiograph to assess and classify the severity of pneumoconiosis, and CT can be used only as a reference. However, this present study demonstrated that chest radiograph had a tendency to underestimate the detection of lung abnormalities of AWP, in comparison with silicosis. This result may account for the less fibrogenic features of the lung nodule in AWP. To avoid overlooking the presence of AWP, the use of CT should be considered if a detailed work history on arc welding is obtained early. Although most of the lung abnormalities of AWP were reversible, some cases developed lung fibrosis. Therefore, early detection of AWP is extremely important to prevent the development of fibrosis and to protect the health of arc welders.

This study had some limitations. First, in this cohort, pathological proof was not obtained and the diagnosis of AWP was established only by clinical findings and occupational history. As described above, the possibility of disorders other than AWP, such as smoking-related diseases, could not be confidently excluded because almost all of the workers in this study were smokers. Second, the imaging protocol for the workers was not fixed because the cohort was recruited from 3 different institutes. Therefore, the different technical factors of CT scan

might have influenced the incidence of each CT finding. Third, although the ICOERD was used with some modification for semi-quantitative analysis, it did not contain enough imaging references, especially for ill-defined centrilobular nodules/GGO or branching opacity. Therefore, subjective bias on the grading for each CT finding cannot be completely excluded.

In conclusion, ill-defined centrilobular nodules/GGO and centrilobular branching opacity were more frequently observed in AWP, whereas well-defined rounded opacity, large opacity, and mediastinal lymphadenopathy were more frequently observed in silicosis. Regarding lung nodules, there was a high correlation between the CT score and the chest radiograph PR for silicosis, but the chest radiograph underestimated AWP. Therefore, in patients with suspected AWP, CT should be considered for the detection of early-stage disease before progression to fibrosis.

Author declaration

We confirm that the manuscript has been read and approved by all named authors and that there are no other persons who satisfied the criteria for authorship but are not listed. We further confirm that the order of authors listed in the manuscript has been approved by all of us. We confirm that we have given due consideration to the protection of intellectual property associated with this work and that there are no impediments to publication, including the timing of publication, with respect to intellectual property. In so doing we confirm that we have followed the regulation of our institutions concerning intellectual property.

We further confirm that any aspect of the work covered in this

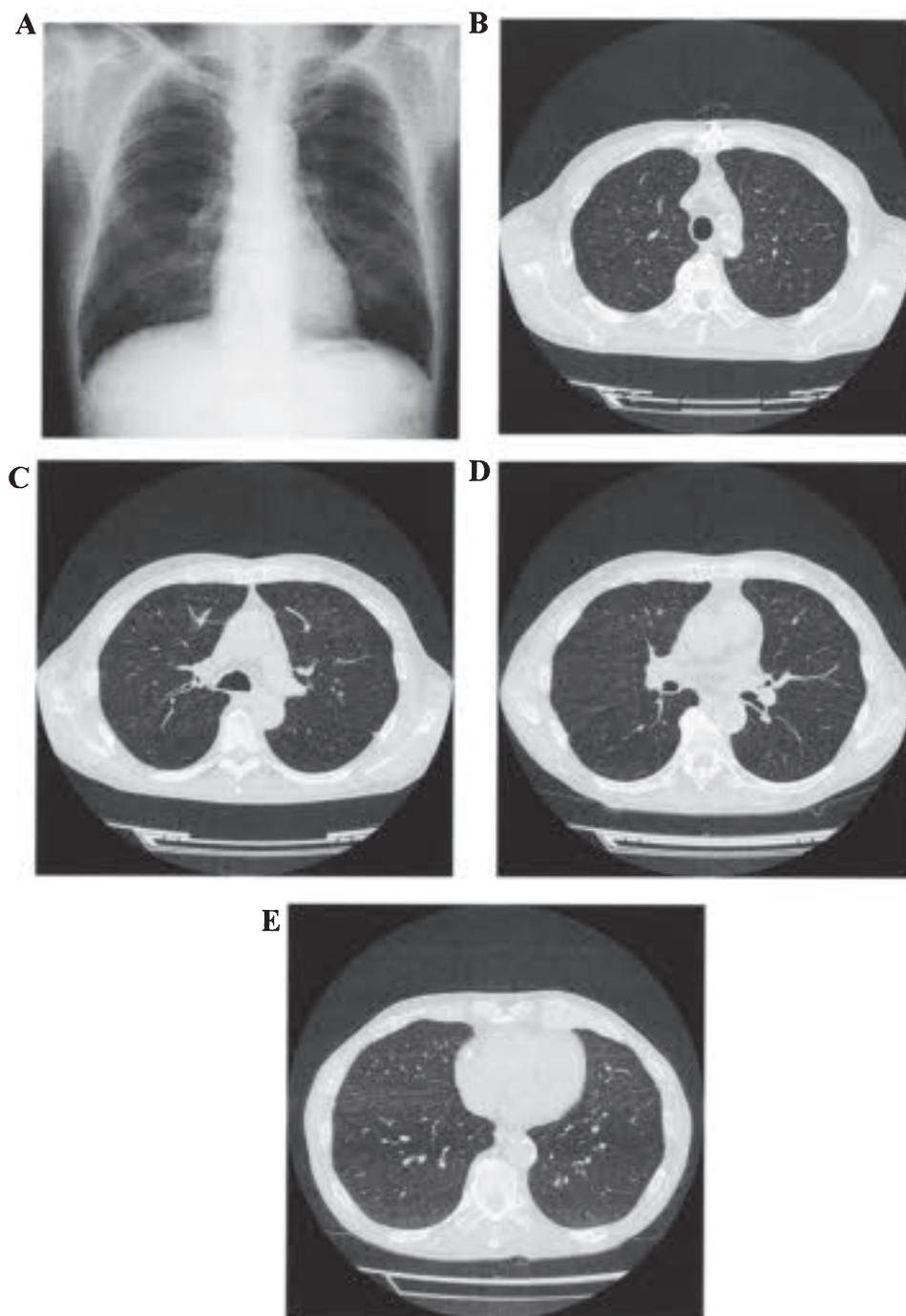


Fig. 5. Images in a 71-year-old man who was employed as an arc-welder for 55 years. (a) Chest radiograph reveals no parenchymal abnormality and was judged by both chest radiologists to have a score of 0 for lung profusion abnormality. (b–e) Thin-section CT scans show numerous poorly defined centrilobular ground-glass nodules that are diffusely distributed throughout the lung. The ICOERD score for poorly-defined centrilobular micronodule, GGO, or branching linear structure in this case is 10 (full score is 18).

manuscript that has involved either experimental animals or human patients has been conducted with the ethical approval of all relevant bodies and that such approvals are acknowledged within the manuscript.

Acknowledgement

This study was supported by the Ministry of Health, Labor and Welfare Scientific Research Grant of Japan.

References

- [1] S.J. Sberlatto, W.S. Beckert, The respiratory health of welders, *Am. Rev. Respir. Dis.* 143 (5 Pt. 1) (1991) 1134–1148.
- [2] J.M. Antonini, Health effects of welding, *Crit. Rev. Toxicol.* 33 (1) (2003) 61–103.
- [3] C.G. Belling, F. Howard, Occupational silicosis and welders' lung: a review, *Muscle Arch. Chest Dis.* 48 (4) (1993) 204–214.
- [4] A. Doig, A. McLaughlin, X ray appearances of the lungs of electric arc welders, *Lancet* 1 (8) (1936) 771–775.
- [5] A. Doig, A. McLaughlin, Clearing of X-ray shadows in welders' silicosis, *Lancet* 1 (8508) (1948) 789–791.
- [6] A. Funahashi, D.P. Schaefer, K. Pinter, E.L. Berns, R.A. Stagemand, Welders' pneumoconiosis: tissue elemental microanalysis by energy dispersive x-ray analysis, *Br. J. Ind. Med.* 45 (1) (1988) 14–18.
- [7] W.K. Morgan, Arc-welders' lung complicated by coagulation, *Am. Rev. Respir. Dis.* 85 (1962) 570–575.
- [8] T.J. Guilford, J.L. Abraham, F.B. DeNee, J.B. Smith, Arc welders' pneumoconiosis: application of advanced scanning electron microscopy, *Arch. Environ. Health* 33 (1) (1978) 117–124.
- [9] R. Charr, Respiratory disorders among welders, *Am. Rev. Tuberc.* 71 (6) (1955) 877–884.
- [10] R. Charr, Pulmonary changes in welders: a report of three cases, *Ann. Intern. Med.* 44 (4) (1956) 806–812.
- [11] E.C. Meyer, S.F. Kratzinger, W.H. Miller, Pulmonary fibrosis in an arc welder, *Arch. Environ. Health* 15 (4) (1967) 462–469.
- [12] M. Akira, Ultrason pneumoconiosis: CT and pathologic findings, *Radiology* 197 (2) (1995) 403–409.
- [13] D. Han, J.M. Cox, J.G. Im, K.S. Lee, D.M. Park, S.H. Park, Thin-section CT findings of arc-welders' pneumoconiosis, *Korean J. Radiol.* 1 (2) (2000) 79–83.
- [14] C. Yoshii, T. Matsuyama, A. Taketawa, et al., Welder's pneumoconiosis: diagnostic usefulness of high-resolution computed tomography and ferritin determinations in bronchoalveolar lavage fluid, *Intern. Med.* 41 (12) (2002) 1111–1117.
- [15] Y. Kusaka, S. Hering, J. Parke, International Classification of HVCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases, Springer-Verlag, Tokyo, 2005.
- [16] E.G. Hering, K. Hofmann-Pretzl, T. Kraus, Update: standardized CT/HVCT classification of occupational and environmental thoracic diseases in Germany, *Radiologe* 54 (4) (2014) 363–364.
- [17] M.A. Jp, M. Imanaka, N. Sugawara, Japanese workplace health management in pneumoconiosis prevention, *J. Occup. Health* 59 (2) (2017) 91–103.
- [18] E. Hoerna, J.L. Abraham, K. Chiyotani, et al., Proposed criteria for mixed-dust pneumoconiosis: definition, descriptions, and guidelines for pathologic diagnosis and clinical correlation, *Hum. Pathol.* 35 (12) (2004) 1525–1529.
- [19] G.C. Ooi, K.W. Tsang, T.F. Cheung, et al., Silicosis in 76 men: qualitative and quantitative CT evaluation—clinical radiologic correlation study, *Radiology* 228 (3) (2003) 816–825.
- [20] G.C. Ooi, P.L. Khong, R.S. Cheng, et al., The relationship between mediastinal lymph node attenuation with parenchymal lung parameters in silicosis, *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 7 (12) (2003) 1199–1206.
- [21] M.D. Arfield, D.S. Bass, Radiological abnormalities in electric arc welders, *Br. J. Ind. Med.* 35 (2) (1978) 117–122.



Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Investigation

journal homepage: www.elsevier.com/locate/resinv

Original article

Clinical features of secondary spontaneous pneumothorax complicated with silicosis

Norichika Iga^{a,*}, Hideyuki Nishi^b, Nobukazu Fujimoto^b, Takumi Kishimoto^c^aDepartment of Surgery, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Minamiku, Okayama 702-8055, Japan^bDepartment of Medical Oncology, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Minamiku, Okayama 702-8055, Japan^cAsbestos Research Center, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Minamiku, Okayama 702-8055, Japan

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 August 2017

Received in revised form

3 November 2017

Accepted 10 November 2017

Keywords:

Secondary spontaneous pneumothorax
Occupational lung disease
Pneumoconiosis
Silicosis

ABSTRACT

Background: Few studies have focused on the management of secondary spontaneous pneumothorax (SSP) as a complication of pneumoconiosis. The aim of this study was to investigate the clinical features and therapeutic course of SSP associated with silicosis.

Methods: Between April 2005 and March 2015, 17 patients with silicosis underwent chest tube drainage for SSP in our institution. We retrospectively analyzed patient characteristics, type of treatment, clinical course, rate of recurrence, and survival time, and compared them with those of 30 patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) during the same period.

Results: Fourteen patients with silicosis had performance status score ≥ 2 and modified Medical Research Council Grade ≥ 2 ; these were significantly different from those in patients with COPD ($P = 0.047$, $P = 0.026$). Patients with silicosis had a significantly longer duration of chest tube placement and hospital stay. Recurrent pneumothorax occurred in 47.1% of patients with silicosis, which was not significantly different from the proportion of patients with COPD (40.9%, $P = 0.843$). However, in the silicosis group, patients treated with chest tube drainage alone tended to have a higher rate of ipsilateral recurrence than those who had pleurodesis, although this was not statistically significant. The median overall survival time of patients with silicosis was 82.6 months, while that of patients with COPD was 104.1 months.

Conclusions: Patients with silicosis had worse physical status and respiratory functions at the time of occurrence of pneumothorax than those with COPD. Pleurodesis could be an effective treatment for SSP complicating silicosis.

© 2017 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

List of abbreviations: SSP, Secondary spontaneous pneumothorax; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; ILO, International Labour Organization; IQR, Interquartile range; PS, Performance status; mMRC, modified Medical Research Council, Hugh-Jones classification; CVD, Cardiovascular disease; HOT, Home oxygen therapy

*Corresponding author. Fax: +81 86 262 3391.

E-mail address: igatoku0613@yahoo.co.jp (N. Iga).

<https://doi.org/10.1016/j.resinv.2017.11.007>

2212-5345/© 2017 The Japanese Respiratory Society. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Secondary spontaneous pneumothorax (SSP) usually occurs in elderly patients who are in poor general condition or have underlying lung disease. The presence of an underlying disease complicates the optimal management of pneumothorax. Conservative management, including chest tube drainage, alone or in combination with chemical pleurodesis, is widely used in patients with poor physical status to stop air leakage and to prevent recurrent pneumothorax.

Pneumoconiosis is an occupational lung disease caused by the inhalation of dust particles, such as silica or asbestos, leading to inflammation of the lung tissue [1]. Many types of secondary pulmonary complications can occur in patients with pneumoconiosis, including chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hemoptysis, pneumothorax, pleural disease, infection, interstitial pneumonia, and malignancy [2]. Emphysema and bullae are commonly observed in progressive forms of silicosis, followed by SSP [3]. Patients with pneumoconiosis often have impaired pulmonary function and poor physical status at the time of onset of pneumothorax [3, 4]; hence, surgical procedures are typically avoided [5].

Few studies have focused on the management of pneumothorax occurring as a complication of pneumoconiosis, although there are several guidelines on the management of spontaneous pneumothorax [6-9]. Most patients with pneumoconiosis are admitted to hospitals specializing in the care of patients with occupational diseases. Therefore, many chest physicians have little opportunity to treat pneumothorax complicating pneumoconiosis, although they have more clinical experience with COPD, most often the disease underlying pneumothorax. The purpose of this study was to investigate the clinical manifestations and therapy of SSP occurring as a complication of silicosis, compared to those that arise from underlying COPD, and to provide additional guidance for clinical practice.

2. Patients and methods

2.1. Patients and data collection

Clinical records and radiological images of patients admitted with SSP at a single institution over a 10-year period from April 1, 2005, to March 31, 2015, were retrospectively reviewed. A total of 17 patients with silicosis and 30 patients with COPD were treated with chest tube drainage. We initially analyzed the patients undergoing chest tube drainage regarding age and clinical parameters including heart rate, (HR), oxygen saturation (SpO₂), oxygen requirement at admission, performance status (PS), respiratory status based on the modified Medical Research Council (mMRC) Grade at the onset of pneumothorax, history of cardiovascular disease (CVD), history of home oxygen therapy (HOT), and previous history of pneumothorax. Radiological images were retrospectively reviewed as follows: (1) the extent of lung collapse was assessed on chest radiographs using Kircher's method; (2) computed tomography (CT) images were evaluated for the

presence of pleural adhesions; and (3) chest radiographs were classified based on the International Labour Organization (ILO) guidelines [10].

The patient groups were divided according to the cause of pneumothorax, and were compared based on the type of treatment received. We recorded the duration of chest tube placement, duration of the hospital stay, incidence of recurrent pneumothorax, time interval from the removal of the chest tube to recurrence, and overall survival after pneumothorax. We defined the duration of chest tube placement as: (1) the time from insertion of the chest tube to removal in the case of drainage alone; (2) from the administration of the sclerosing agent to chest tube removal in the case of pleurodesis; and (3) from the time from insertion of the chest tube to the day of surgery in the case of surgical treatment. The requirement for informed consent was waived because of the anonymous nature of the data. The study was approved by our institutional review board (Approval No. 90; April 11, 2017).

2.2. Statistical analysis

Continuous variables are expressed as median and interquartile range (IQR, 25th-75th percentile). Categorical data are expressed as counts and proportions. Continuous variables were analyzed using the Mann-Whitney U test, and categorical variables using Fisher's exact test. Univariate analysis was carried out with the log-rank test, to identify significant variables affecting survival time, for inclusion in a multivariate Cox regression model. Multivariate analyses of independent prognostic factors were performed using a Cox proportional hazards model. The results are presented as estimated relative risks with 95% confidence intervals (CI). Kaplan-Meier curves were plotted, and compared using the log-rank test for univariate analysis.

The data were censored on March 31, 2015. Patients who were lost to follow-up were censored at the date of the last contact/follow-up. Patients who were alive on March 31, 2015, were censored for overall survival analysis. A P value less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed using StatMate version 5 (ATMS Publishing, Japan).

3. Results

3.1. Patient characteristics

The patient characteristics are summarized in Table 1. There were no significant differences in mean age, HR, SpO₂, or oxygen requirement at admission between the groups ($P = 0.268$, $P = 0.266$, $P = 0.414$, $P = 0.487$, respectively). Four patients in the silicosis group and five patients in the COPD group were on home oxygen therapy. There were significantly more patients with PS ≥ 2 in the silicosis group (14/17; 82.4%) than in the COPD group (16/30; 53.3%, $P = 0.047$). Furthermore, 14 patients with silicosis (14/17; 82.4%) had an mMRC Grade ≥ 2 compared to 11 patients with COPD (11/30; 36.7%, $P = 0.026$).

Table 1 – Characteristics of the patients.

		Silicosis (n = 17)	COPD (n = 30)
Age (years)		72	75.5
Median (IQR)		(68–76)	(69.5–80)
Performance status (0 / 1 / 2 / 3 / 4)		1 / 2 / 6 / 7 / 1	3 / 12 / 9 / 4 / 2
mMRC Grade (0/1/2/3)		1 / 2 / 5 / 9	10 / 8 / 6 / 6
History of cardiovascular disease		2	13
Previous history of pneumothorax		4	3
Receiving HOT		4	5
	SPO2	95 (91–96)	96 (93–97)
Clinical parameters	HR	94 (78–101)	82 (78–98)
	Oxygen requirement	1.5 (0–2.5)	1 (0–2)
X-ray type (ILO classification)		Category A (n = 6) Category B (n = 3) Category C (n = 8)	
Level of lung collapse pleural adhesion		38.3% (32–46.4%) 76.5% (13/17)	41.8% (31.9–53.7%) 40% (12/30)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HOT, home oxygen therapy; ILO, International Labour Organization; SPO2, oxygen saturation; HR, heart rate.

Table 2 – Clinical course and recurrence rate of pneumothorax in each group.

Type of treatment	Silicosis (n = 17)			COPD (n = 30)		
	Tube drainage alone (n = 8)	Pleurodesis (n = 8)	Surgery (n = 1)	Tube drainage alone (n = 18)	Pleurodesis (n = 4)	Surgery (n = 8)
Duration of tube placement (days)	11.5 (6.3–18.3)	14.0 (12.0–24.0) 14.5 (13.8–31.3)	4	5.0 (4.0–7.0)	7.5 (5.0–14.5) 14.5 (12.0–19.3)	4.0 (2.8–5.3)
Length of hospital stay (days)	14.5 (14.0–47.0)	24.0 (15.0–46.0) 28.0 (19.5–41.5)	35	12.5 (7.3–14)	13.5 (11.3–23.5) 25.0 (22.3–27.0)	19.0 (12.8–28.5)
Complications during hospitalization	Interstitial pneumonia (1)		Interstitial pneumonia (1)	Pneumonia (1) Pleural effusion (1)		Pneumonia (1) Asthma (1)
Recurrence (ipsilateral / contralateral)	5 (5 / 0)	3 (1 / 2)	0	9 (7 / 2)	0	2 (2 / 0)

COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

The mean extent of lung collapse was 38.3% (32–46.4%) in the silicosis group and 41.8% (31.9–53.7%) in the COPD group. Significantly more patients with silicosis had pleural adhesions (13/17; 76.5%) compared to patients with COPD (12/30; 40.0%, $P = 0.016$). All patients with silicosis had extensive opacities on the chest radiographs (Category A: 6 cases, Category B: 3 cases, Category C: 8 cases).

3.2. Clinical course

Clinical course and treatments are summarized in Table 2. One patient with silicosis and eight patients with COPD received surgical treatment. Thirty-eight patients (38/47; 80.9%) were treated with chest tube drainage (26 patients with tube drainage alone, 12 patients with pleurodesis). OK-

432, minocycline, or autologous blood were used for pleurodesis, which was performed through an intercostal drain in all cases. Pleurodesis was performed for patients considered unsuitable for surgical treatment, those with prolonged air leakage for more than 7 days, those with a previous history of pneumothorax, or those with fragile bullae causing recurrence. The rate of pleurodesis was higher in the silicosis group (47.1%; 8/17) than in the COPD group (13.3%; 4/30, $P = 0.042$).

The mean duration of chest tube placement was 14.0 days (IQR 12.0–24.0) in patients with silicosis, and 7.5 days (IQR 5.0–14.5) in patients with COPD. The mean duration of hospital stay was 24.0 days (IQR 15.0–46.0) in patients with silicosis and 13.5 days (IQR 11.3–23.5) in patients with COPD. The durations of chest tube placement and hospital stay were

significantly longer in patients with silicosis than in those with COPD ($P = 0.016$, $P = 0.005$, respectively, Table 1). Even if patients who received surgical treatment are excluded, the duration of chest tube placement was longer in patients with silicosis (14 days, IQR 11.8–20.8) than in those with COPD (5.5 days, IQR 4.0–12.5, $P = 0.009$). One patient with silicosis (PS 4, mMRC Grade 2, ILO Category C) and two patients with COPD (PS 4, mMRC Grade 3) died of respiratory failure during hospitalization.

3.3. Recurrent Pneumothorax

The incidence of recurrent pneumothorax, on the same or opposite side, was not significantly different between the groups. It occurred in eight patients with silicosis (8/17; 47.1%) compared to 11 patients with COPD (11/30; 40.9%, $P = 0.843$). The mean time to recurrence after initial treatment was 394 days (IQR 167.5–672.5) in the silicosis group and 134 days (IQR 29.5–961) in the COPD group.

In the silicosis group, patients treated with chest tube drainage alone had a higher rate of ipsilateral recurrence than those who had pleurodesis (5/8 [62.5%] vs. 1/8 [12.5%], $P = 0.059$), although the difference was not significant. The success rate of pleurodesis was 87.5% (7/8) in the silicosis group and 100% (4/4) in the COPD group. In the COPD group, duration until chest tube removal was significantly shorter in patients treated with surgery than those treated with chest tube drainage and pleurodesis ($P = 0.039$). There was no significant difference in ipsilateral recurrent pneumothorax between groups ($P = 0.547$).

3.4. Survival time after Pneumothorax

We analyzed the survival time after initial treatment. The median overall survival time of patients with silicosis was 82.6 months, while that of patients with COPD was 104.1 months (Table 1). However, no significant difference was observed between the groups (hazard ratio, 2.05; 95% CI, 0.69–6.66; $P = 0.187$). During the follow-up period, seven patients (7/17; 41.1%) with silicosis died, all due to respiratory failure. In the COPD group, six patients died, three each of respiratory failure and gastrointestinal malignancy.

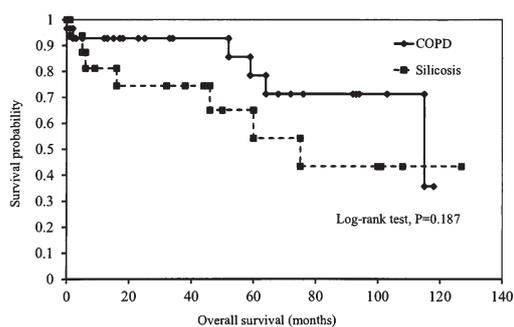


Fig. 1 – Kaplan-Meier analysis of the overall survival (months) of the patients.

Univariate analyses were carried out using the log-rank test with the following parameters: (1) age (< 75 or ≥ 75 years), (2) PS (< 2 or ≥ 2), (3) mMRC Grade (< 2 or ≥ 2), (4) receiving HOT, (5) complicating CVD, and (6) recurrent pneumothorax after initial treatment. Out of the six variables assessed, the following were significantly related to survival time on univariate analysis: PS ≥ 2 , mMRC Grade ≥ 2 , and receiving HOT. These variables were included in a multivariate analysis. On multivariate analysis, only HOT had a significant relationship with survival time (Table 2).

4. Discussion

Typically, SSP occurs in elderly patients with underlying pulmonary disease, most commonly with COPD [6, 11], and can be life-threatening because of poor physical status and pulmonary function. Pneumoconiosis is an occupational lung disease caused by the inhalation of dust, which leads to progressive respiratory impairment [2]. Pneumoconiosis caused by silica or asbestos exposure have been the types most studied in Japan. Although the occurrence of pneumoconiosis is decreasing due to improvements in occupational health standards in recent years, complications related to pneumoconiosis still lead to significant occupational health problems.

SSP is one of the major complications of pneumoconiosis [7]. A survey on the complications of pneumoconiosis, conducted by the Rosai Hospital group in Japan from April 2008 to March 2010, reported that 41.3% of the patients had pneumoconiosis accompanied by lung cancer (62/150), while 40.7% of the patients had SSP (61/150) [5]. Emphysema and bullae are commonly observed in progressive silicosis, followed by secondary pneumothoraces [3]. Reviews on spontaneous pneumothorax do not provide details on the management of pneumothorax complicating pneumoconiosis. There are only a few studies that have addressed the management of SSP caused by silicosis [12–15]. Therefore, the present study is of importance as it investigated the clinical course of SSP, and the therapeutic interventions available when it occurs as a complication of pneumoconiosis.

Almost all patients in the silicosis group were treated with chest tube drainage, including pleurodesis. Only one patient exposed to silica received surgical treatment during the study period; this patient presented in a more favorable clinical condition than the others (PS 1, mMRC Grade 0). A survey by the Rosai Hospital groups in Japan also reported only five patients (5/61; 8.2%) who underwent surgical procedures. This may be because most patients with pneumoconiosis have pulmonary complications other than pneumothorax [2]; also, pulmonary dysfunction progresses after the occurrence of pneumothorax. In 82.4% (14/17) of the patients in the silicosis groups, the mMRC Grade was more than 1, with radiographs showing large opacities, indicating advanced silicosis. The patients with silicosis had multiple large fibrotic nodules at the onset of pneumothorax. The histopathology of pneumoconiosis is characterized by fibrotic lesions, leading to reduced lung compliance and impaired healing at the surgical site. Excessive tissue tension, or multiple pneumoconiotic nodules in the lungs, also lead to tearing of tissue at the

Table 3 – Univariate and multivariate analysis of variables to identify factors affecting prognosis.

	Univariate			Multivariate		
	Hazard Ratio	95% CI	P value	Hazard Ratio	95% CI	P value
Age (<75/≥75 years)	0.52	0.18–1.38	0.179			
PS (<2/≥2)	0.23	0.12–0.91	0.032	0.47	0.03–6.21	0.563
mMRC Grade (<2/≥2)	0.18	0.07–0.54	0.002	16.44	0.82–328.72	0.067
HOT	0.17	0.01–0.23	P < 0.001	3.71	1.06–13.00	0.041
CVD	2.07	0.72–5.52	0.188			
Recurrent pneumothorax	1.13	0.38–3.39	0.827			

PS, performance status; mMRC, modified Medical Research Council; HOT, home oxygen therapy; CVD, cardiovascular disease; CI, confidence interval.

surgical site and persistent air leakage. Prolonged air leakage and a higher recurrence rate of pneumothorax are also major problems after surgery. Previous studies reported that the use of a reinforcing material at the surgical site, such as absorbable polyglycolic acid, is effective in preventing air leakage after surgery [12,14]. In addition, patients with silicosis had pleural adhesions at the time of occurrence of pneumothorax. Pleural adhesions lead to difficulty in identification and repair of the leak site by video-assisted thoracoscopic surgery. Also, stripping the adhesions may injure the visceral pleura or bullae, leading to air leakage. Conversion from thoracoscopic surgery to thoracotomy results in longer operating times, is more invasive, and may further impair lung function. In summary, these features highlight the reasons for avoiding surgery, considering the poor physical and respiratory status of these patients, which lead to poor outcomes.

The duration of chest tube drainage was greater in the silicosis group than in the COPD group. We believe that prolonged tube drainage was required because of incomplete lung expansion caused by pulmonary fibrosis or pleural adhesions. The incidence of pleural adhesions was significantly higher in the silicosis group (13/17; 76.5%) than in the COPD group (12/30; 40.0%, $P = 0.016$). In the silicosis group, chest tube drainage alone resulted in a high risk of recurrent pneumothorax. In our study, five patients (5/8; 62.5%) treated with chest tube drainage alone had an ipsilateral recurrent pneumothorax, whereas only one patient (1/8; 12.5%) treated with pleurodesis had an ipsilateral recurrent pneumothorax, although this difference was not statistically significant. There were no adverse events related to pleurodesis in either group. Considering the poor respiratory status and high frequency of recurrence, pleurodesis is the preferred treatment for patients with silicosis.

A major limitation of our study is that these are preliminary results from a relatively small sample size; larger studies need to be carried out for a more detailed analysis of pneumothorax associated with silicosis.

5. Conclusions

Based on our findings, we conclude that most patients with silicosis had a relatively poor physical status and respiratory

function, with pleural adhesions at the time of occurrence of pneumothorax. Patients with silicosis who developed pneumothorax required a longer time for cessation of air leaks, and there was a higher tendency for recurrence with tube drainage alone. The results of our study suggest that pleurodesis may be an effective treatment for SSP complicating pneumoconiosis, to arrest air leakage and prevent recurrence.

Acknowledgements

None.

Conflict of interest

All the authors of the manuscript declare that they have no conflict of interest in connection with the presented manuscript.

Authors' contributions

NI designed the study, collected the data, performed data analysis, and drafted the manuscript. All authors participated in interpretation of the results and made valuable contributions to the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

REFERENCES

- [1] Kim KI, Kim CW, Lee ME, Lee KS, Park CK, Choi SJ, et al. Imaging of occupational lung disease. *Radiographics* 2001;21:1371–91.
- [2] Jun JS, Jung JL, Kim HR, Ahn ME, Han DH, Ko JM, et al. Complications of pneumoconiosis: radiologic overview. *Eur J Radiol* 2013;82:1819–30.
- [3] Mohebbi I, Hassani E, Salarilak S, Bahrani AR. Do bullae and emphysema increase risk of pneumothorax in silicosis? *J Occup Med Toxicol* 2007;2:8.
- [4] Mohebbi I, Rad IA. Secondary spontaneous pneumothorax in rapidly progressive forms of silicosis: characterization of pulmonary function measurements and clinical patterns. *Toxicol Ind Health* 2007;23:125–32.

- [5] Nakano I, Usami I, Kishimoto T, Mizuhashi K, Onishi K, Otsuka Y, et al. Complications of pneumoconiosis in Rosai Hospital Group. *Jpn J Occup Med Traumatol* 2013;61:236–42.
- [6] MacDuff A, Arnold A, Harvey J. Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax* 2010;65(Suppl. 2):68(Suppl. 2) [i18–31].
- [7] Tschopp JM, Rami-Porta R, Noppen M, Astoul P. Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. *Eur Respir J* 2006;28:637–50.
- [8] Baumann MH, Strange C, Heffner JE, Light R, Kirby TJ, Klein J, et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* 2001;119:590–602.
- [9] Choi WI. Pneumothorax. *Tuberc Respir Dis* 2014;76:99–104.
- [10] International Labour Organization. Guidelines for the use of the ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis. Occupational Safety and Health Series No 22 (Rev 2011); 2011.
- [11] Onuki T, Ueda S, Yamaoka M, Sekiya Y, Yamada H, Kawakami N, et al. Primary and secondary spontaneous pneumothorax: prevalence, clinical features, and in-hospital mortality. *Can Respir J* 2017;2017:6014967.
- [12] Lin XM, Liu Y, Chi C, Lin CX, Yang Y. Efficacy of an absorbable polyglycolic acid patch in surgery for pneumothorax due to silicosis. *J Cardiothorac Surg* 2012;7:18.
- [13] Kitahara M, Asato Y, Suzuki H, Kiyoshima M, Amemiya R. A review of surgical cases of secondary spontaneous pneumothorax complicating silicosis and other underlying lung disease. *J Jpn Assoc Chest Surg* 2013;27:417–22.
- [14] Tanaka R, Amemiya R, Seto Y, Kiyoshima M, Kohno O, Yoshimi T, et al. Surgery for secondary spontaneous pneumothorax in silicosis. *J Jpn Assoc Chest Surg* 2000;14:501–6.
- [15] Kawano M, Miura H, Anan H, Shimizu M. Treatment of secondary spontaneous pneumothorax complicating silicosis and progressive massive fibrosis. *Kurume Med J* 2002;49:35–40.

Invited Review

Indium Lung: Discovery, Pathophysiology and Prevention

Tatsuya Chonan,¹ Atsuko Amata,¹ Yoshinori Kawabata² and Kazuyuki Omae³

¹Department of Medicine, Nikko Memorial Hospital, Hitachi, Ibaraki, Japan

²Division of Diagnostic Pathology, Saitama Prefectural Cardiovascular and Respiratory Center, Kumagaya, Saitama, Japan

³Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Indium is mainly used as indium-tin oxide (ITO), which has a unique character of transparency, and is a requisite in making liquid crystal displays. Pulmonary toxicity of indium compounds in humans were not recognized until the last 2 decades. Several initial human cases of indium-related lung disease, named indium lung, were reported in Japan, with their main pathologic findings being interstitial pneumonia, emphysema and cholesterol crystals-containing granulomas. In 2010, three cases with alveolar proteinosis were reported from the United States and China. As of March 2019, more than 10 cases of interstitial pneumonia-dominant indium lung have been reported. Cross-sectional studies in indium workers indicate that the serum indium concentration (sIn) is closely related to the exposure period, the extent of interstitial as well as emphysematous changes of the lung on high-resolution computed tomography (HRCT) and serum biomarkers of interstitial pneumonia, including KL-6 and surfactant protein-D (SP-D). Longitudinal studies have shown it is possible to reduce the sIn as well as the interstitial shadows on HRCT; however, emphysematous lesions increased progressively in heavily exposed workers, even after cessation of exposure. Early detection is required to prevent irreversible changes. The first case of lung cancer associated with indium lung developed in a nonsmoking ex-worker. He had been diagnosed with indium lung and stopped working in indium processing 17 years before. This suggested there is a need for appropriate screening to detect for complications of lung cancer at early stages for those with indium lung.

Keywords: cholesterol crystals; indium-tin oxide; interstitial pneumonia; liquid crystal displays; pulmonary alveolar proteinosis

Tohoku J. Exp. Med., 2019 July, 248 (3), 143-150. © 2019 Tohoku University Medical Press

Introduction

Indium is mainly used as indium-tin oxide (ITO), a mixture of 90% indium oxide (In_2O_3) and 10% tin oxide (SnO_2). Its production has been increasing over the past two decades as the primary use of ITO is for flat panel displays, such as liquid crystal displays (LCD). ITO plates, called targets, are used as a source of transparent membranous electrodes “sputtered” on the surface of the flat panel displays. Fig. 1 illustrates the manufacturing process of an ITO target, which consists of many processes, including mixing of In_2O_3 and SnO_2 , and sintering and surface grinding of the ITO plates, most of which could generate respirable particles containing In_2O_3 and/or ITO.

The pulmonary toxicity of indium compounds inhaled or instilled into the trachea has been reported in animal experiments (Blazka et al. 1994; Uemura et al. 1997; Tanaka et al. 2002); however, it was not until 2003 that the first case of severe interstitial pneumonia was reported in a

worker who had been engaged in surface grinding of ITO targets for three years (Homma et al. 2003; Fig. 2). Since then, there have been several case reports (Homma et al. 2005; Taguchi and Chonan 2006; Nakano et al. 2007; Takeuchi 2008; Chonan et al. 2010) and two reviews on indium lung (Tanaka et al. 2010; Omae et al. 2011). In this current review we aimed to clarify: 1) the typical clinicopathological features of indium lung initially reported in Japan, and compare them with those reported from the United States of America and China; 2) the results of the longitudinal, as well as cross-sectional studies carried out in indium processing workers, examining the potential effects of improvements in the working environment; and 3) the possible carcinogenicity of indium compounds in humans. In addition, the review will examine the progress of research on indium lung, in general.

Received February 18, 2019; revised and accepted June 12, 2019. Published online June 29, 2019; doi: 10.1620/tjem.248.143.

Correspondence: Tatsuya Chonan, M.D., Department of Medicine, Nikko Memorial Hospital, 2-12-8 Kamine-cho, Hitachi, Ibaraki 317-0064, Japan.

e-mail: ttchonan@mbd.ocn.ne.jp

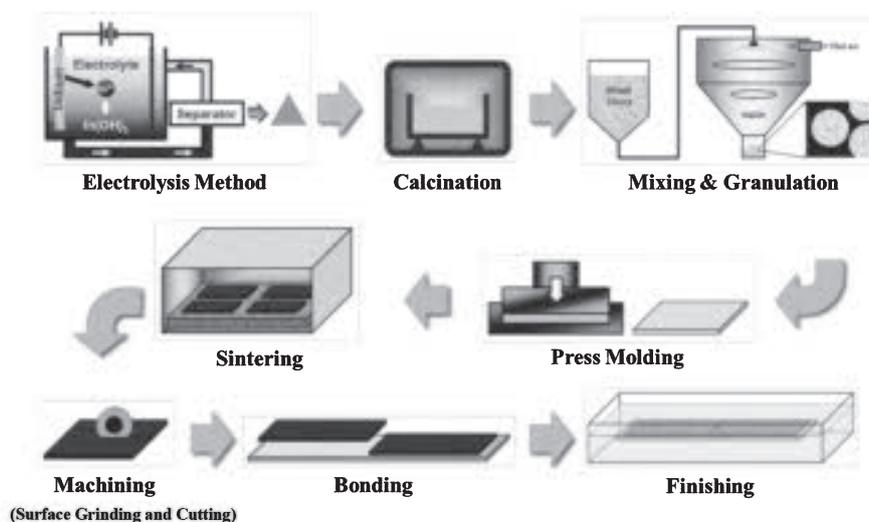


Fig. 1. Manufacturing process of indium-tin oxide (ITO) targets.
Every step could generate respirable particles of indium oxide or ITO.

Early Cases of Interstitial Pneumonia and/or Pulmonary Fibrosis

The first case of indium lung described was followed by reports of several milder cases of interstitial pneumonia and/or pulmonary fibrosis (IP/PF), all from Japan (Homma et al. 2003; Homma et al. 2005; Taguchi and Chonan 2006). Serum indium levels (sIn) were increased in all these cases (Normal levels: 0.06 ± 0.03 ng/mL, Mean \pm SD), accompanied by an increase in the serum biomarker of interstitial pneumonia, Krebs von den Lungen-6 (KL-6; Kohno et al. 1989). Furthermore, all the cases showed pathological findings of cholesterol granulomas, which are comprised of macrophages, giant cells and cholesterol crystals, with the latter presumably derived from the denatured surfactant and macrophages. It was postulated that alveolar macrophages, which have engulfed cholesterol crystals, formed the multinucleated giant cells and cholesterol granulomas that are characteristic of, although not specific to, indium lung. Fine, brownish colored particles, probably containing indium, were also observed in the macrophages and giant cells found in most of the cases. Figs. 3, 4 and 5 show high-resolution computed tomography (HRCT) images and pathological findings obtained from three different patients.

The common features of these cases include 1) occupational history of handling indium compounds, 2) increase in sIn, 3) interstitial (and emphysematous) changes of the lung on HRCT, 4) pathological confirmation of cholesterol (crystals-containing) granulomas and particles engulfed by alveolar macrophages and giant cells, 5) elevation of serum biomarker of interstitial pneumonia including KL-6 and SP-D, and 6) decrease in diffusing capacity of the lung for carbon monoxide. Table 1 shows the characteristics of the indium lung compared to the well-known pneumoconioses,

silicosis and asbestosis. Based on these findings it was hypothesized that inhaled indium could cause a new interstitial pulmonary disease, indium lung.

Cross-Sectional Studies

Confronted with the development of a severe interstitial pneumonia in an ITO worker, Chonan et al. (2007), as industrial physicians, carried out a cross-sectional study in 108 male indium workers in the factory where the five cases, i.e., the first human case with indium lung and the subsequently reported four cases originated (Homma et al. 2003; Homma et al. 2005; Taguchi and Chonan 2006). They found interstitial and emphysematous changes in 23 (21%) and 14 (13%) workers on HRCT, respectively. Notably, serum KL-6 levels were also abnormally high (> 500 U/mL) in 40 (37%) workers. Those workers with serum indium concentrations in the highest quartile had significantly longer exposure periods, greater HRCT changes, lower diffusing capacity of the lung for carbon monoxide and higher KL-6 levels compared with those in the lowest quartile. Hamaguchi et al. (2008) also obtained similar results in a study of four ITO manufacturing or recycling plants in Japan different from the one examined by Chonan et al. (2007). By combining the data of Chonan et al. (2007), Hamaguchi et al. (2008), and other eight indium handling factories, Nakano et al. (2009) analysed data from more than five hundred workers, who were either currently or formerly exposed to indium. They found dose-dependent increases in serum KL-6, surfactant protein (SP)-D, and SP-A which strongly correlated with the increase in serum indium levels which strengthened the relationship between exposure to indium and the pulmonary effects observed. Nakano et al. (2009) also proposed a cut-off value for serum indium of 3 ng/ml to prevent early effects on the

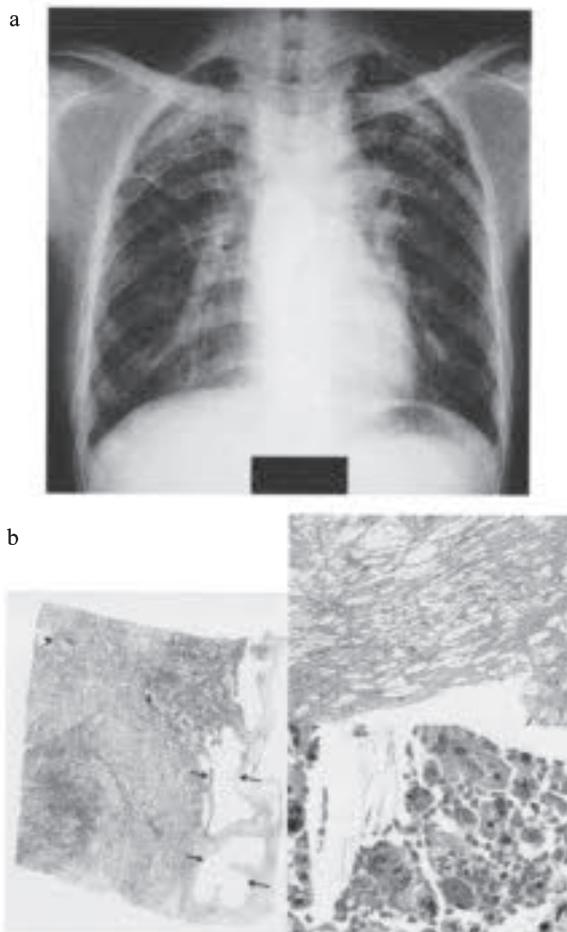


Fig. 2. First human case of indium lung.

a) Chest radiograph.

Severe interstitial pneumonia was diagnosed in a 27-year-old male who had been engaged in surface grinding of ITO targets for three years (Homma et al. 2003). The film shows diffuse reticulonodular shadows with ground glass-like opacity in the right upper and lower lung fields.

b) Autopsy specimen.

Affected alveolar areas are replaced by fibrosis and associated with thick-walled bullae (left, black arrows, panoramic view) and cholesterol granulomas (right upper, blue arrow, HE, $\times 20$). Brownish-colored particles are engulfed by macrophages and giant cells (right lower, green arrows, HE, $\times 800$).

lungs, and this recommendation has been included in a technical guideline issued by the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) (2010). Based on the case reports and the cross-sectional epidemiologic studies, the concept of indium lung has been delineated. Table 2 describes the chronology regarding indium lung in Japan.

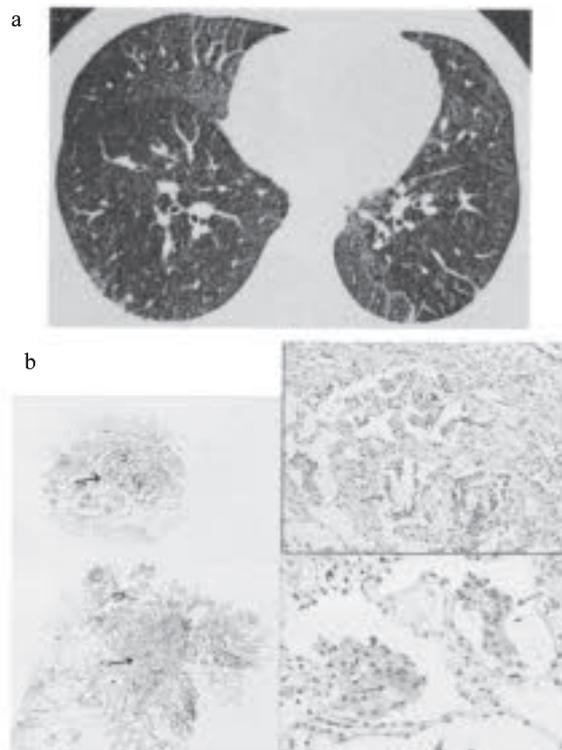


Fig. 3. Interstitial pneumonia (indium lung) in a 31-year-old non-smoking worker.

a) High-resolution computed tomography (HRCT) image.

This worker had been engaged in indium processing for 12 years (Taguchi and Chonan 2006). The images show diffuse fine reticulonodular or ground glass-like shadows, i.e. interstitial shadows, in the lower lung fields.

DLCO (diffusing capacity of the lung for carbon monoxide) = 77% predicted. Serum indium concentration (sIn) = 40 ng/mL. KL-6 = 1,930 U/mL. See text for normal values.

b) Trans-bronchial lung biopsy (TBLB) specimen.

Patchy spots of fibrosis (left, black arrows, HE, $\times 40$) with multiple cholesterol granulomas in fibrosis (right upper, blue arrows, HE, $\times 200$) are present. Many brownish colored particles may be noted in giant cells (right lower, green arrows, HE, $\times 400$)

Pulmonary Alveolar Proteinosis and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) Autoantibodies

In 2010, there were two case reports from the US (Cummings et al. 2010) and one from China (Xiao et al. 2010) on indium-related lung disease; however, distinct from the Japanese cases, the main pathological findings from these cases was pulmonary alveolar proteinosis (PAP). Moreover, serum autoantibody against granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) was elevated in one of the US cases, and the authors suggested inhaled ITO might induce PAP through an autoimmune mechanism.

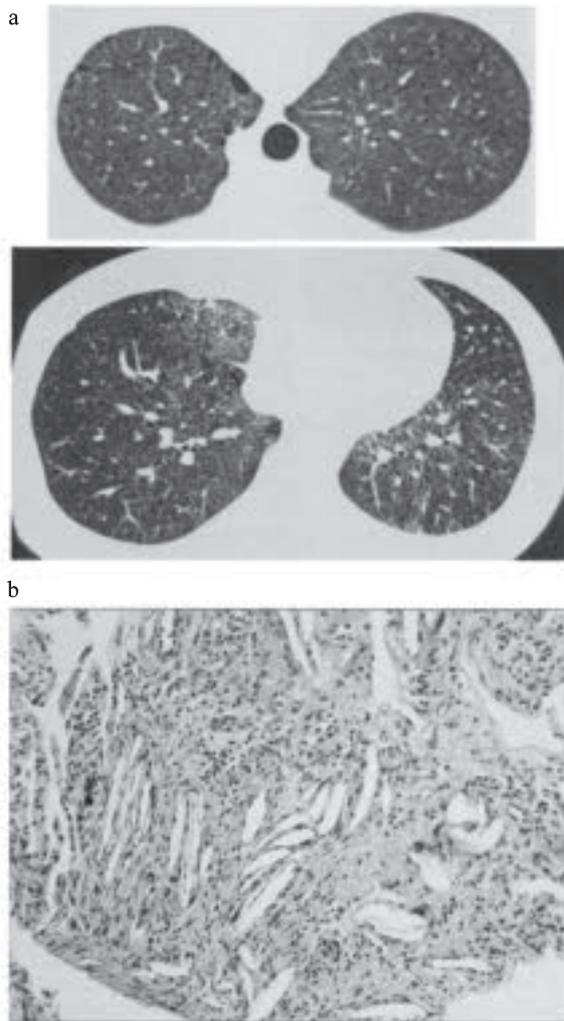


Fig. 4. Interstitial pneumonia (indium lung) in a 39-year-old ex-smoker.

a) HRCT images of upper and lower lung fields.

This worker had been engaged in indium processing for 12 years (Taguchi and Chonan 2006). Image shows diffuse fine reticulonodular shadows with small low attenuation areas suggestive of emphysematous changes. This worker had an 18 pack-year smoking history. sIn = 127 ng/mL, KL-6 = 3,570 U/mL.

b) Specimen obtained by Trans-bronchial lung biopsy (TBLB).

TBLB specimen contains many cholesterol granulomas (blue arrows, HE, × 200) with infiltration of inflammatory cells.

This is consistent with the findings that autoimmune diseases are sometimes linked with occupational dust exposure, such as the association between silica exposure and rheumatoid arthritis (Costabel and Nakata 2010).

Surfactant lipids and proteins are synthesized, stored, and secreted into the alveoli by type II alveolar epithelial

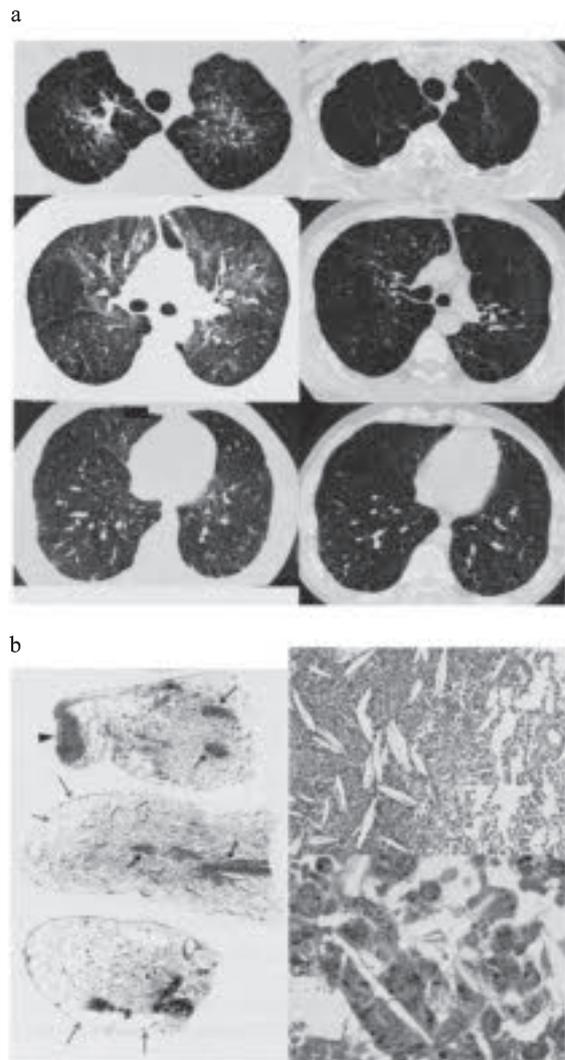


Fig. 5. Chronological changes in a case of indium lung: from interstitial to emphysematous lesions.

a) HRCT taken at three levels (upper, middle, and lower lung fields).

These are the data of a non-smoking patient with indium lung, who had worked as a surface grinder of ITO targets from 1992 to 2000 (Taguchi and Chonan 2006). The images, taken in 2002 when the patient was aged 28 years (left), are characterized by widely distributed interstitial shadows, i.e., ground glass-like opacity (GGO), and reticulonodular shadows whereas in the images of 2012 (right) low attenuation areas and bullae are prevalent with little GGO. Between 2002 and 2012 the values of sIn, DLCO, and KL-6 changed from 98.8 to 58.2 ng/mL, from 78% to 49% predicted, and from 1,190 to 639 U/mL, respectively.

b) Lung specimen obtained by surgery for a left relapsing pneumothorax.

Left panoramic view shows bullae (red arrows), emphysema, and patchy nodular lesions (black arrows) and the repaired site for the rupture of bullae (triangle, HE). The nodular lesions are mainly composed of cholesterol granulomas (right upper, blue arrow, HE, × 200), and brownish colored particles are noted (iron and suspected indium, right lower, green arrows, HE × 800) in giant cells.

Table 1. Characteristics of indium lung as compared to silicosis and asbestosis.

	Indium Lung	Silicosis	Asbestosis
Latency	Months to years	Decades	Decades
Metal in blood	Indium detectable	Nothing specific	Nothing specific
Serum biomarker (KL-6)	Increased	Rarely increased	Occasionally increased
Distribution	No predilection	Upper zone dominant	Lower zone dominant
Characteristic pathology	Cholesterol granuloma Particles in giant cell Alveolar proteinosis	Silicotic nodule	Asbestos body
IP or Pulmonary fibrosis	++ +	+ ++	+ +++
Bullae or emphysema	++ ++	+ ++	- -

Table 2. Chronology of investigation of indium lung in Japan.

1990s	Animal experiments (Kyushu University; Keio University (Uemura et al. 1997))
2003	Report on the first human case of indium lung (Homma et al. 2003)
2005	Report on the second case (Homma et al. 2005)
2006	Reports on three additional cases (Taguchi and Chonan 2006)
2007-08	First cross-sectional studies (Chonan et al. 2007; Hamaguchi et al. 2008)
2009	Proposal for a cut-off level of serum indium at 3 ng/mL (Nakano et al. 2009)
2010	Announcement of technical guideline for preventing health impairment of workers engaged in ITO handling (MHLW 2010)
2011	Reports on chronic animal experiments (Nagano et al. 2011b)
2014-15	Reports on longitudinal study (Nakano et al. 2014; Amata et al. 2015)

cells, 70-80% of which is cleared by reuptake into alveolar type II cells for reuse or catabolism, with the remainder being catabolized by alveolar macrophages. GM-CFS is necessary for the maturation of alveolar macrophages that digest 30% of the surfactant protein in the alveoli (Trapnell et al. 2003); therefore, macrophage immaturity could cause an imbalance between the production and the catabolism of surfactants. Accumulation of surfactants could then result in PAP and the formation of cholesterol crystals. To confirm this hypothesis, 17 ITO workers from the Japanese cases who had elevated levels of both indium and KL-6 in their serum were assessed for antibodies against GM-CFS; however, they were not detected (Masuko et al. 2011). Therefore, it was concluded that inhalation of ITO was unlikely to induce GM-CFS autoantibodies, although it is possible that ITO causes PAP through dysfunction of alveolar macrophages by another mechanism, such as heavy exposure swamping the capacity of macrophages to digest the surfactants.

PAP or Pulmonary Fibrosis

Until 2010, there had been reports on eight cases of mainly IP/PF from Japan, and three cases of mainly PAP from the US and China. A workshop was held in 2010 by the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) to explore common and different features of the two groups of indium-related lung disease (Cummings et al. 2012). Common characteristics were symptoms compris-

ing of cough, dyspnea and occasionally clubbed fingers, the histopathological feature of cholesterol crystal-containing granulomas, and the presence of fine particles in alveolar macrophages.

The diagnostic latency, i.e., the time from the first exposure to diagnosis, was 4-13 years for IP/PF and 1-2 years for PAP, which in both cases was relatively short compared with classic pneumoconiosis. As US patients had a shorter diagnostic latency, this may suggest PAP cases were subject to earlier and heavier pathological events.

In many cases of IP/PF, there were localized PAP-like findings, histopathologically characterised by the accumulation of periodic acid-Schiff-positive materials in alveoli; alternatively, in two cases of PAP, progression to fibrosis was radiologically diagnosed over several years. It was hypothesized that the disease caused by indium may begin with PAP and then progress to fibrosis, and emphysema in some cases (Cummings et al. 2012).

The possibility exists that the three cases reported from the US and China may not be typical cases of indium lung (Cummings et al. 2010; Xiao et al. 2010). The blood indium level was undetectable in the second case of the US workers, which might suggest the possibility of idiopathic PAP, rather than an ITO related form. For the Case 1 US worker, the blood indium was not available, although the existence of indium in the lung was assessed by scanning electron microscope and energy dispersive X-ray analysis on a biopsied specimen. The Chinese case appeared to

have been exposed to massive amounts of silica, which could have caused secondary PAP (Trapnell et al. 2003). On the other hand, 2 additional cases that were reported by the NIOSH group at the workshop probably had the features of IP reported from Japan, which may suggest that the IP/PF pattern is more prevalent than the PAP pattern.

In 2011, the results of chronic inhalation toxicity studies in rats and mice were published, where low concentrations (0.01-0.1 mg/m³) of ITO were inhaled for two and 13 weeks (Nagano et al. 2011a). Similar studies were also extended to 104 weeks in carcinogenicity and chronic toxicity studies (Nagano et al. 2011b). In addition to carcinogenesis in rats in these studies, non-neoplastic lesions, including alveolar proteinosis, infiltration of alveolar macrophages and inflammatory cells were observed, which was followed by alveolar fibrosis (Nagano et al. 2011a, b). These results are consistent with the hypothesis proposed at the workshop, and it is plausible that PAP plays some role in the pathogenesis of indium lung; however, the process of progression from PAP to IP/PF is not yet clear. Further research is needed to determine whether these 2 pathologic changes represent different stages in the same spectrum of disease or result from different mechanisms.

Regulations and Improvements in the Working Environment

Faced with the report of the first human case of indium lung, the MHLW announced provisional regulations on inhaled indium levels in 2004. After issuing risk communications and recruiting public comments, the MHLW issued a technical guideline for preventing health hazards for ITO workers (MHLW 2010). In the guidelines the target level of environmental indium was set at 0.01 mg/m³, provided that a high-quality dust respirator was used, even though an acceptable concentration based on the animal carcinogenicity studies (Nagano et al. 2011a, b) was considered to be 3×10^{-4} mg/m³. Employers are required to provide ITO workers with a medical examination at the start of employment and for every six months thereafter. The medical examination includes a questionnaire on respiratory symptoms, measurement of serum indium and KL-6 concentrations and a computed tomography scan (CT) of the lungs. Restrictions on working can be implemented, following the advice of a doctor, when blood indium is ≥ 3 ng/mL or KL-6 is ≥ 500 U/mL and associated with symptoms, or there is an abnormality caused by indium in radiological or functional tests. In 2013 MHLW enacted the rules and restrictions regarding workers handling indium, with obligations for employers based on the guidelines.

Since the report of the first case, the working environment has been improved by a combined effort of industry, government and researchers. Indium concentrations in the air at the factory where the first victim occurred have decreased from 0.01-0.02 mg/m³ (Geometric Mean) in 2001 to 0.0001-0.0012 mg/m³ in 2016.

Longitudinal Surveillance and Progression of Emphysematous Changes

From the beginning of the cross-sectional studies, the researchers have been aware of the need for longitudinal studies, since the natural history and the long-term effects of environmental improvements were not known for this peculiar disease. Amata et al. (2015) conducted longitudinal surveillance of 84 indium workers for nine consecutive years in the factory where the first cases of indium lung had been reported. In association with an improvement in the work environment and work practices, serum indium concentration (sIn), KL-6, and SP-D levels decreased significantly. Notably, the biological half-life of sIn was estimated to be 8.09 years. Interstitial lesions assessed by HRCT had also regressed partially, whereas emphysematous lesions increased progressively in workers with high sIn values; the progression of emphysematous changes was not related to their smoking history. Consistent with these results, the annual reduction rate of FEV1/FVC (forced expiratory volume in one second/forced vital capacity) was greater in heavily exposed workers, as compared with that in lightly exposed workers.

Nakano et al. (2014) reported similar results in a five-year longitudinal cohort study in which progression of emphysematous changes was observed among those with sIn levels higher than 20 ng/mL, especially smokers. It appeared that inhaled indium compounds could cause chronic pulmonary inflammation involving alveolar macrophages and inflammatory cells, leading to paracicatricial, paraseptal or bullous emphysema (Honma 1999), and smoking facilitated the formation of emphysematous lesions. It is uncertain whether PAP could cause emphysema.

Lung Cancer as a Complication of Indium Lung

Carcinogenicity of inhaled indium phosphide (National Toxicology Program 2001) and ITO (Nagano et al. 2011b) has been reported in chronically exposed rats; however, carcinogenicity in humans is unclear. Amata et al. (2019) have recently described the development of a lung adenocarcinoma in a 46-year-old, non-smoking, former indium worker, who was transferred to a non-indium section 16 years ago, having an IP/PF type of indium lung, and had been examined once or twice a year. He visited the authors' clinic complaining of left chest discomfort, and a large, 32 × 30 mm diameter nodule was found by chest X-ray and CT in the left upper lung. Video-assisted thoracoscopy revealed many small nodules on the pleura, and together with lung biopsy from the left lower lobe, pleural dissemination from the primary cancer in the left upper lobe of the lung was diagnosed. The progression of carcinoma may have occurred in the sub-pleural fibrotic zone, such as reported in cases of lung cancer complicated with the usual interstitial pneumonia (Watanabe et al. 2017). In considering the pathogenesis of lung cancer in this case, it should be noted

that serum KL-6 and sIn were elevated in the 17 years since the patient stopped working in indium processing, decreasing very slowly, which suggests that elevated pulmonary inflammation may have facilitated the carcinogenesis. An early detection strategy against newly developed lung cancer is needed for indium workers, especially for those who have been heavily exposed.

Uncertain Areas

The difference between the two main pathological findings of indium lung, those that have mainly an IP/PF pattern and are Japanese in origin and those with an alveolar proteinosis pattern found in the US cases, has been discussed already. However, the role of smoking in the pathogenesis of emphysematous lesions has yet to be explored more extensively. Since there are non-smoker cases of indium lung with emphysema, it is clear that inhaled indium compounds can evoke emphysema alone; however, the interaction between indium and smoking in generating emphysema is unclear. It is plausible that smoking and indium interact in the formation of emphysema, and so this issue is important in maintaining the health of indium workers. Even without evidence for a link, a strong recommendation to quit smoking should probably be implemented.

The case reports as well as the results of both cross-sectional and longitudinal studies suggest that inhaled indium compounds could be retained in the lungs for more than ten years. Small particles of indium are likely processed by macrophages, and then gradually dissolved in the blood and excreted in the urine. Some part of the inhaled indium may also be expectorated by the mucociliary transport system of the airway. While in the lungs, indium compounds could evoke interstitial and emphysematous changes, and also lung cancer; however, the longer time course (> 15 years) of these adverse effects is not known. In addition, distribution and elimination rates of inhaled indium compounds have not been reported in humans.

In modern industry, where an old substance rather than a totally novel one is used in a different manner, unexpected adverse effects sometimes occur. As industrial physicians, we have to be aware of novel work-related diseases brought about by historically used substances, such as indium.

Acknowledgments

The authors appreciate Dr. Akira Hebisawa's valuable comments on the pathology. The authors also thank Dr. Takefumi Saito for allowing us to access the pathological data of one of the patients, and Dr. Yuki Yabuuchi for his clinical contributions.

This study was supported in part by MHLW (No. 180303).

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- Amata, A., Chonan, T., Omae, K., Nodera, H., Terada, J. & Tatsumi, K. (2015) High levels of indium exposure relate to progressive emphysematous changes: a 9-year longitudinal surveillance of indium workers. *Thorax*, **70**, 1040-1046.
- Amata, A., Chonan, T., Yabuuchi, Y., Ichimura, H., Nawa, T. & Kawabata, Y. (2019) A case of lung cancer occurred in an indium lung. *J. Jpn. Respir. Soc.*, (in press, in Japanese).
- Blazka, M.E., Tepper, J.S., Dixon, D., Winsett, D.W., O'Connor, R.W. & Luster, M.I. (1994) Pulmonary response of Fischer 344 rats to acute nose-only inhalation of indium trichloride. *Environ. Res.*, **67**, 68-83.
- Chonan, T., Amata, A., Nodera, H., Kanahara, A. & Honma, K. (2010) Interstitial pneumonia induced by inhalation of indium compounds. *Nippon Kyoubu Rinshou*, **69**, 851-855 (in Japanese).
- Chonan, T., Taguchi, O. & Omae, K. (2007) Interstitial pulmonary disorders in indium-processing workers. *Eur. Respir. J.*, **29**, 317-324.
- Costabel, U. & Nakata, K. (2010) Pulmonary alveolar proteinosis associated with dust inhalation: not secondary but autoimmune? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **181**, 427-428.
- Cummings, K.J., Donat, W.E., Ettensohn, D.B., Roggli, V.L., Ingram, P. & Kreiss, K. (2010) Pulmonary alveolar proteinosis in workers at an indium processing facility. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **181**, 458-464.
- Cummings, K.J., Nakano, M., Omae, K., Takeuchi, K., Chonan, T., Xiao, Y.L., Harley, R.A., Roggli, V.L., Hebisawa, A., Tallaksen, R.J., Trapnell, B.C., Day, G.A., Saito, R., Stanton, M.L., Suarathana, E., et al. (2012) Indium lung disease. *Chest*, **141**, 1512-1521.
- Hamaguchi, T., Omae, K., Takebayashi, T., Kikuchi, Y., Yoshioka, N., Nishiwaki, Y., Tanaka, A., Hirata, M., Taguchi, O. & Chonan, T. (2008) Exposure to hardly soluble indium compounds in ITO production and recycling plants is a new risk for interstitial lung damage. *Occup. Environ. Med.*, **65**, 51-55.
- Homma, S., Miyamoto, A., Sakamoto, S., Kishi, K., Motoi, N. & Yoshimura, K. (2005) Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin oxide. *Eur. Respir. J.*, **25**, 200-204.
- Homma, T., Ueno, T., Sekizawa, K., Tanaka, A. & Hirata, M. (2003) Interstitial pneumonia developed in a worker dealing with particles containing indium-tin oxide. *J. Occup. Health*, **45**, 137-139.
- Honma, K. (1999) Pathology of nonasbestos pneumoconiosis (silicosis and mixed dust pneumoconiosis). *Progress in non-neoplastic pulmonary pathology*, **32**, 392-394.
- Kohno, N., Kyoizumi, S., Awaya, Y., Fukuhara, H., Yamakido, M. & Akiyama, M. (1989) New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*, **96**, 68-73.
- Masuko, H., Hizawa, N., Chonan, T., Amata, A., Omae, K., Nakano, M., Nakata, K. & Hebisawa, A. (2011) Indium-tin oxide does not induce GM-CSF autoantibodies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **184**, 741; author reply 741-742.
- Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) (2010) The technical guideline for preventing health impairment of workers engaged in the indium tin oxide handling processes. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzenseisei42/dl/03.pdf> [Accessed: June 18, 2019].
- Nagano, K., Gotoh, K., Kasai, T., Aiso, S., Nishizawa, T., Ohnishi, M., Ikawa, N., Eitaki, Y., Yamada, K., Arito, H. & Fukushima, S. (2011a) Two- and 13-week inhalation toxicities of indium-tin oxide and indium oxide in rats. *J. Occup. Health*, **53**, 51-63.
- Nagano, K., Nishizawa, T., Umeda, Y., Kasai, T., Noguchi, T., Gotoh, K., Ikawa, N., Eitaki, Y., Kawasumi, Y., Yamauchi, T., Arito, H. & Fukushima, S. (2011b) Inhalation carcinogenicity and chronic toxicity of indium-tin oxide in rats and mice. *J. Occup. Health*, **53**, 175-187.

- Nakano, M., Kamata, H., Saito, F., Tanaka, A., Hirata, M., Ishizaka, A. & Omae, K. (2007) A case of indium lung disclosed in health checkup. *Occup. Health J.*, **30**, 25-29 (in Japanese).
- Nakano, M., Omae, K., Tanaka, A., Hirata, M., Michikawa, T., Kikuchi, Y., Yoshioka, N., Nishiwaki, Y. & Chonan, T. (2009) Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs. *J. Occup. Health*, **51**, 513-521.
- Nakano, M., Omae, K., Uchida, K., Michikawa, T., Yoshioka, N., Hirata, M. & Tanaka, A. (2014) Five-year cohort study: emphysematous progression of indium-exposed workers. *Chest*, **146**, 1166-1175.
- National Toxicology Program (2001) Toxicology and carcinogenesis studies of indium phosphide (CAS No. 22398-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.*, **499**, 7-340.
- Omae, K., Nakano, M., Tanaka, A., Hirata, M., Hamaguchi, T. & Chonan, T. (2011) Indium lung: case reports and epidemiology. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **84**, 471-477.
- Taguchi, O. & Chonan, T. (2006) Three cases of indium lung. *J. Jpn. Respir. Soc.*, **44**, 532-536 (in Japanese).
- Takeuchi, K. (2008) Pulmonary toxicity of indium. *Respiration*, **27**, 599-603 (in Japanese).
- Tanaka, A., Hirata, M., Kiyohara, Y., Nakano, M., Omae, K., Shiratani, M. & Koga, K. (2010) Review of pulmonary toxicity of indium compounds to animals and humans. *Thin Solid Films*, **518**, 2934-2936.
- Tanaka, A., Hirata, M., Omura, M., Inoue, N., Ueno, T., Homma, T. & Sekizawa, K. (2002) Pulmonary toxicity of indium-tin oxide and indium phosphide after intratracheal instillations into the lung of hamsters. *J. Occup. Health*, **44**, 99-102.
- Trapnell, B.C., Whitsett, J.A. & Nakata, K. (2003) Pulmonary alveolar proteinosis. *N. Engl. J. Med.*, **349**, 2527-2539.
- Uemura, T., Oda, K., Omae, K., Takebayashi, T., Nomiyama, T., Ishizuka, C., Hosoda, K., Sakurai, H., Yamazaki, K. & Kabe, I. (1997) Effects of intratracheally administered indium phosphide on male Fischer 344 rats. *J. Occup. Health*, **39**, 205-210.
- Watanabe, Y., Kawabata, Y., Koyama, N., Ikeya, T., Hoshi, E., Takayanagi, N. & Koyama, S. (2017) A clinicopathological study of surgically resected lung cancer in patients with usual interstitial pneumonia. *Respir. Med.*, **129**, 158-163.
- Xiao, Y.L., Cai, H.R., Wang, Y.H., Meng, F.Q. & Zhang, D.P. (2010) Pulmonary alveolar proteinosis in an indium-processing worker. *Chin. Med. J. (Engl.)*, **123**, 1347-1350.

3次元CT画像を用いた じん肺の重症度診断基準に関する粒状影の定量的評価

日野 公貴[†] 松廣 幹雄[‡] 鈴木 秀宣[‡] 河田 佳樹[‡] 仁木 登[‡]
加藤 勝也^{†‡} 岸本 卓巳^{†‡} 芦澤 和人^{†‡‡}

[†]徳島大学大学院 先端技術科学教育部〒770-8502 徳島県徳島市南常三島町 2-1

[‡]徳島大学大学院 社会産業理工学研究部

^{†‡}川崎医科大学

^{‡‡}岡山ろうさい病院

^{†‡‡}長崎大学

E-mail: [†]c501738006@tokushima-u.ac.jp

あらまし じん肺は、粉じんを肺に吸入することによって生じる職業性呼吸器疾患である。我国において毎年 24 万人前後の粉じん労働者がじん肺健康診断を受診している。じん肺の診断では単純 X 線写真を用いているが、近年では単純 X 線写真に比べて正確に病変を評価することができる 3 次元 CT 画像を用いた高精度な病型区分を作成することが期待されている。本研究では、3 次元 CT 画像を用いてじん肺の定量的な診断基準を作成することを目指している。このために、じん肺 CT 画像のデータベースを作成して解析し、じん肺の粒状影の個数、大きさと CT 値、分布型を用いて重症度を定量的に評価する。

キーワード CT, CAD, 医用画像処理, じん肺

1. 背景・目的

じん肺は、粉じんを肺に吸入することによって生じる職業性呼吸器疾患である。日本の粉じん作業従事労働者数は昭和 60 年をピークに減少し、平成 12 年で 35 万人であったが、近年は約 50 万人前後で推移しており増加傾向となっている。じん肺が進行すると肺結核・続発性気胸・肺がんなどの合併症に罹患しやすくなるため、健康診断で適切な診断・治療が必要である。

また、じん肺健康診断として胸部単純 X 線撮影や肺機能検査が実施されている。胸部単純 X 線写真によって第 0 型、第 1 型、第 2 型、第 3 型、第 4 型に分類され、第 1 型以上の患者は労災認定となるが第 0 型の患者は労災認定の対象とならないため正確に診断しなければならない。ここで、近年では単純 X 線写真に比べて正確に病変を評価することができる 3 次元 CT 画像を用いた高精度な病型区分を作成することが期待されている。本研究では、3 次元 CT 画像を用いてじん肺の定量的な診断基準を作成することを目指している。このために、じん肺 CT 画像のデータベースを作成して解析し、じん肺の粒状影の個数、大きさと CT 値、分布型を用いて重症度を定量的に評価する。

2. 撮影条件と手法

岡山ろうさい病院で診断されたじん肺 25 症例(0/1 ..

5 例, 1/0 - 5 例, 1/1 - 5 例, 1/2 - 5 例, 2/2 - 5 例)を用いた。症例別の病型区分と職業歴を表 1 に示し、撮影条件を表 2 に示す。これらの CT 画像に(1)粒状影のマニュアル抽出、(2)CAD を用いた結節の自動抽出、(3)じん肺の定量評価を適用した。

表 1 病型区分と職業歴

病型区分	職業歴
X 線 0/1	窯 業 3 症例
	船舶製造業 1 症例
	随道掘削 1 症例
X 線 1/0	窯 業 5 症例
	建設業 2 症例
X 線 1/1	採石業 2 症例
	船舶製造業 1 症例
	窯 業 3 症例
X 線 1/2	セメント製造業 1 症例
	採石業 1 症例
	採石業 4 症例
X 線 2/2	採石業 1 症例

表 2 撮影条件

装置	Aquilion PRIME
管電圧[kV]	120
管電流[mA]	240
スライス厚[mm]	1.0
画素間隔[mm]	0.625, 0.781
再構成間隔[mm]	1.0
再構成関数	FC13-H,FC52

(1) 粒状影のマニュアル抽出

粒状影のマニュアル抽出は、WL500, WW1500 で設定し Axial 面で抽出する。右肺尖部, 右肺底部, 左肺尖部, 左肺底部の順で抽出し, 抽出は 2 回行い 1 回目と 2 回目の読影間隔は半年以上と 1 週間を置いた。1 回目と 2 回目の論理和をマニュアル抽出結果とする。

(2) CAD を用いた結節の自動抽出

本研究室で開発されている CAD の結節自動抽出結果とマニュアル抽出結果を重ね合わせ新たに見直し, 未抽出の粒状影があればじん肺 CT 画像データベースに追加する。

(3) じん肺の定量評価

じん肺の重症度を粒状影の個数, 大きさと CT 値, 分布型によって評価する。

(3)-1 粒状影の個数と大きさ

粒状影の大きさは, 粒状影が球であると仮定して, 体積から求められる直径で定義する。

(3)-2 粒状影の分布型

粒状影を構成するピクセル群から重心点の座標を求め, 各粒状影の重心点間の最短距離を算出し, その最短距離と相対度数で分布型を評価する。

3. 結果

X 線 0/1 と X 線 1/2 の粒状影の抽出結果例を図 1 に示す。



図 1 粒状影の抽出結果

図 2 に大きさ別における粒状影数の増加パターンを示す。重症度の低い症例と高い症例が混在しており診断結果と一致していない症例があり, 増加パターンも様々であることが分かった。

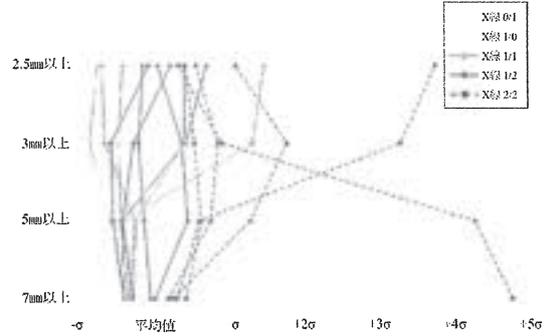


図 2 大きさ別における粒状影数の増加パターン

図 3 に肺の部位別における粒状影の個数と大きさの関係を示す。部位別では 25 症例中 18 症例が上部に粒状影がある割合が多く, 左肺より右肺のほうが多い傾向が見られた。

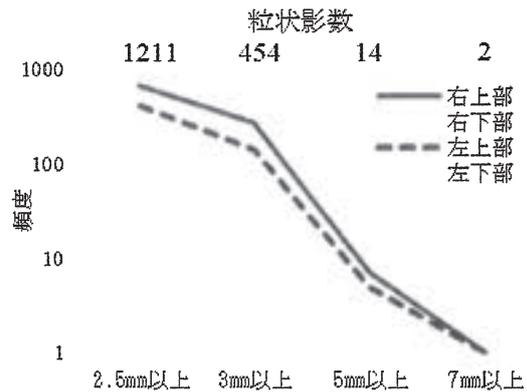


図 3 肺の部位別における粒状影の個数と大きさの関係 (X 線 1/2)

図 4 に病型区別における粒状影の大きさと平均 CT 値の関係を示す。1-5 mm までは, 同じ大きさでも重症度別に差がある事が分かった。5 mm 以上では, 平均 CT 値にばらつきがある傾向が見られた。

文 献

- [1] H. Suzuki, Y. Kawata, N. Niki, et al: Computer aided diagnosis for severity assessment of pneumoconiosis using CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, Vol.9785, pp.978531-1-6, 2016.
- [2] K. Kanazawa, Y. Kawata, N. Niki, et al: Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images, Comput. Med. Imag. Graphics, vol. 22, no. 2, pp. 157-167, 1998.
- [3] Y. Kawata, N. Niki, H. Ohmatsu, et al: Quantitative classification based on CT histogram analysis of non-small cell lung cancer: Correlation with histopathological characteristics and recurrence-free survival, Medical Physics, vol.39, no.2, pp.988-1000, 2012.
- [4] 松廣幹雄, 鈴木秀宣, 河田佳樹, 他: 胸部マルチスライス CT 画像における葉間裂抽出法, 電子情報通信学会論文誌, Vol.J.96-D, no.4, pp.834-843, April, 2013.
- [5] 滝島任, 中村雅夫, 千代谷慶三: じん肺患者の呼吸機能検査ハンドブック. 真興交易医書出版部, 1991, P3-10
- [6] 永井厚志編: 呼吸器疾患 第3版. 日本医事新報社, 2015, P241-250
- [7] K. Hino, M. Matsuhira, H. Suzuki, et al: Quantitative assessment for pneumoconiosis severity diagnosis using 3D CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, Vol.10575, pp.105753J-1-6, 2018.

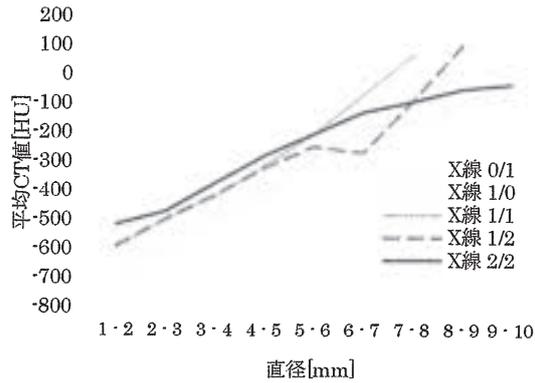


図4 病型区分別における粒状影の大きさと平均 CT 値

表 1 に CT 画像の粒状影総数に基づいて医師が病型区分を再検討した結果を示す. 症例(c)と(e)は CT 画像を用いた定量評価により診断結果が変更されていることが分かる.

表 1 CT 画像の粒状影総数に基づく病型区分の再検討結果

症例番号	粒状影総数	第1回小委員会での病型区分		再検討後の病型区分	
		①X線合議スコア	②CT合議スコア (アスベスト)	③X線合議スコア	④CT合議スコア
(a)	103	0/1	0/1	0/1	0/1
(b)	126	0/1	0/1	0/1	0/1
(c)	474	0/1	0/1	0/1	1/0
(d)	260	0/1	0/1	0/1	0/1
(e)	474	0/1	1/0	0/1	1/0
(f)	168	1/0	0/1	0/1	0/1
(g)	237	1/0	0/1	0/1	0/1
(h)	234	1/0	0/1	0/1	0/1
(i)	458	1/0	1/0	1/0	1/0
(j)	577	1/0	4A	4A	4A

4. まとめ

じん肺 CT 画像から粒状影を抽出し, X 線の病型区分に基づいて, CT 画像の粒状影を個数, 大きさと CT 値, 分布型について解析した. CT 画像を用いた定量評価結果を提示することにより, より正確にじん肺の重症度を分類することが可能となり, 診断精度の向上が期待できる. 今後の課題として多症例に適用し, より正確なじん肺 CT 画像データベースの作成と高精度な粒状影自動抽出法について検討する.

3次元CT画像を用いた じん肺の重症度診断基準の定量的評価

日野 公貴^{*1} 松廣 幹雄^{*2} 鈴木 秀宣^{*2} 河田 佳樹^{*2} 仁木 登^{*2}
加藤 勝也^{*3} 岸本 卓巳^{*4} 芦澤 和人^{*5}

要旨

じん肺は、粉じんを肺に吸入することによって生じる職業性呼吸器疾患である。我国において毎年24万人前後の粉じん労働者がじん肺健康診断を受診している。じん肺診断では胸部単純X線写真を用いているが近年ではCT画像を用いた定量的な診断法が検討されている。本報告では、じん肺CT画像の第0型0/1, 第1型1/0, 第1型1/1, 第1型1/2, 第2型2/2から2回のマニュアル処理と自動処理で粒状影を抽出し、じん肺CT画像データベースを作成する。このデータベースを用いてX線写真の診断結果と粒状影の個数・大きさ・重症度別に解析・比較・評価を行う。

キーワード: CT, CAD, 医用画像処理

1. はじめに

じん肺は、粉じんを肺に吸入することによって生じる職業性呼吸器疾患である。日本の粉じん作業従事労働者数は昭和60年をピークに減少し、平成12年で35万人であったが、近年は約50万人前後で推移しており増加傾向となっている。じん肺が進行すると肺結核・続発性気胸・肺がんなどの合併症に罹患しやすくなるため、健康診断で適切な診断・治療が必要である。

また、じん肺健康診断として胸部単純X線撮影や肺機能検査が実施されている。胸部単純X線写真によって第0型, 第1型, 第2型,

第3型, 第4型に分類され、第1型以上の患者は労災認定となるが第0型の患者は労災認定の対象とならないため正確に診断しなければならない。ここで、近年では胸部CT検査による定量的な診断法が検討されている。本報告では、じん肺CT画像の第0型0/1, 第1型1/0, 第1型1/1, 第1型1/2, 第2型2/2から2回のマニュアル処理と自動処理で粒状影を抽出し、じん肺CT画像データベースを作成する。このデータベースを用いてX線写真の診断結果と粒状影の個数・大きさ・重症度別に解析・比較・評価を行う。

2. 撮影条件と手法

岡山ろうさい病院で診断されたじん肺25症例(0/1-5例, 1/0-5例, 1/1-5例, 1/2-5例, 2/2-5例)を用いた。撮影条件を表1に示し、症例別の職業歴を表2に示す。これらのCT画像に(1)粒状影のマニュアル抽出, (2)CADを用いた結節の自動抽出, (3)粒状影の定量評価を適用した。

*1 徳島大学大学院先端技術科学教育部
[〒770-8502 徳島県徳島市南常三島町2-1]
e-mail: c501738006@tokushima-u.ac.jp

*2 徳島大学大学院社会産業理工学研究部

*3 川崎医科大学

*4 岡山ろうさい病院

*5 長崎大学

表 1 撮影条件

装置	Aquilion PRIME
管電圧[kV]	120
管電流[mA]	240
スライス厚[mm]	1.0
画素間隔[mm]	0.625, 0.781
再構成間隔[mm]	1.0
再構成関数	FC13-H, FC52

表 2 型区分と職業歴

病型区分	職業歴
第 0 型 0/1	窯業 3 症例
	船舶製造業 1 症例
	随道掘削 1 症例
第 1 型 1/0	窯業 5 症例
第 1 型 1/1	建設業 2 症例
	採石業 2 症例
	船舶製造業 1 症例
第 1 型 1/2	窯業 3 症例
	セメント製造業 1 症例
	採石業 1 症例
第 2 型 2/2	採石業 4 症例
	採鉱業 1 症例

(1) 粒状影のマニュアル抽出

粒状影のマニュアル抽出は、WL500, WW1500 で設定し Axial 面で抽出する。右肺尖部, 右肺底部, 左肺尖部, 左肺底部の順で抽出し, 抽出は 2 回行い 1 回目と 2 回目の読影間隔は半年以上と 1 週間を置いた。1 回目と 2 回目の論理和をマニュアル抽出結果とする。

(2) CAD を用いた結節の自動抽出

本研究室で開発されている CAD の結節自動抽出結果とマニュアル抽出結果を重ね合わせ新たに見直し, 未抽出の粒状影があればじん肺 CT 画像データベースに追加する。

(3) 粒状影の定量評価

粒状影が球であると仮定して, 粒状影の大きさは体積から求められる直径で定義する。そして, じん肺の重症度を粒状影の個数, 大きさ, 体積によって評価する。

3. 結果

第 0 型 0/1 と第 1 型 1/0 の粒状影の抽出結果例を図 1 に示す。粒状影数を見ると診断結果と一致しない症例があった。図 2 に粒状影の直径と累積頻度の関係を示す。重症度に関わらず直径 3mm 以上の粒状影では指数関数的に数が増加しているが 3mm 以下になると緩やかになる傾向が見られた。

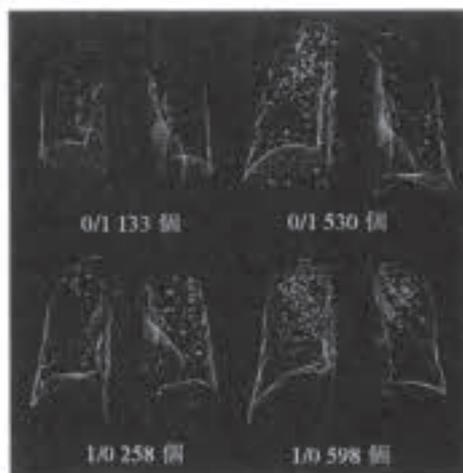


図 1 粒状影の抽出結果

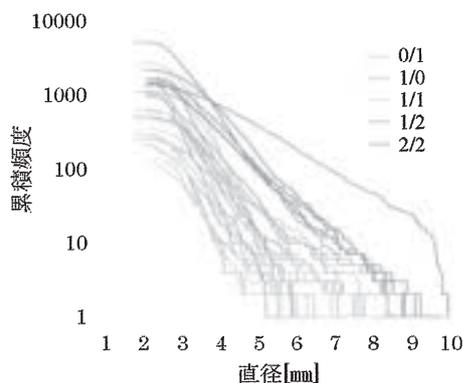


図 2 粒状影の直径と累積頻度

図3にX線写真によって第0型 0/1, 第1型 1/0 と診断された症例とCT画像による定量評価結果(粒状影数)に基づいて第0型 0/1 (CT), 第1型 1/0 (CT) と診断された症例について重症度別で平均粒状影数と標準偏差を求めた結果を示す。また, Mann-Whitney U 検定をそれぞれの診断結果に対して行った結果X線写真の診断結果では有意差はみられなかったが, CT 画像の定量評価結果に基づく診断結果では有意差が認められた。

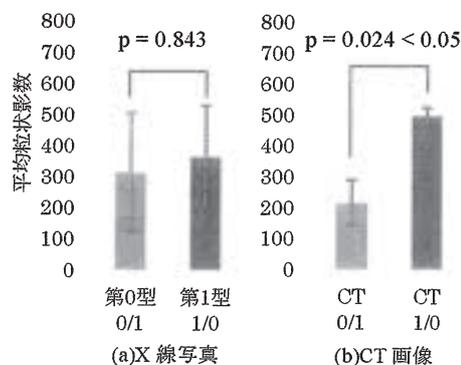


図3 X線写真の診断結果とCT画像を用いた診断結果の評価

4. まとめ

じん肺CT画像から粒状影を抽出し, 粒状影の定量評価を行った。CT画像を用いた定量評価結果を提示することにより, より正確にじん肺の重症度を分類することが可能となり, 診断精度の向上が期待できる。今後の課題として多症例に適用し, より正確なじん肺CT画像データベースの作成と高精度な粒状影自動抽出法について検討する。

利益相反の有無
なし

文献

- [1] H. Suzuki, Y. Kawata, N. Niki, et al: Computer aided diagnosis for severity assessment of pneumoconiosis using CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, Vol.9785, pp.978531-1-6, 2016.
- [2] K. Kanazawa, Y. Kawata, N. Niki, et al: Computer-aided diagnosis for pulmonary nodules based on helical CT images, Comput. Med. Imag. Graphics, vol. 22, no. 2, pp. 157-167, 1998.
- [3] Y. Kawata, N. Niki, H. Ohmatsu, et al: Quantitative classification based on CT histogram analysis of non-small cell lung cancer: Correlation with histopathological characteristics and recurrence-free survival, Medical Physics, vol.39, no.2, pp.988-1000, 2012.
- [4] 松廣幹雄, 鈴木秀宣, 河田佳樹, 他: 胸部マルチスライスCT画像における葉間裂抽出法, 電子情報通信学会論文誌, Vol.J.96-D, no.4, pp.834-843, April, 2013.
- [5] 滝島任, 中村雅夫, 千代谷慶三: じん肺患者の呼吸機能検査ハンドブック. 真興交易医書出版部, 1991, P3-10
- [6] 永井厚志編: 呼吸器疾患 第3版. 日本医事新報社, 2015, P241-250
- [7] K. Hino, M. Matsuhira, H. Suzuki, et al: Quantitative assessment for pneumoconiosis severity diagnosis using 3D CT images, Proc. SPIE Medical Imaging, Vol.10575, pp.105753J-1-6, 2018.

Quantitative assessment for pneumoconiosis severity diagnosis using 3D CT images

Koki Hino^{*1}, Mikio Matsuhiro^{*2}, Hidenobu Suzuki^{*2}, Yoshiki Kawata^{*2}, Noboru Niki^{*2}
Katsuya Kato^{*3}, Takumi Kishimoto^{*4}, Kazuto Ashizawa^{*5}

*1 System Innovation Engineering Graduate School of Advanced Technology and
Science The University of Tokushima

*2 Tokushima University

*3 Kawasaki Medical School

*4 Okayama Rosai Hospital

*5 Nagasaki University

Pneumoconiosis is an occupational respiratory illness that occur by inhaling dust to the lungs. 240,000 participants are screened for diagnosis of pneumoconiosis every year in Japan. Radiograph is used for staging of severity rate in pneumoconiosis worldwide. CT imaging is useful for the differentiation of requirements for industrial accident approval because it can detect small lesions in comparison with radiograph. In this paper, we extracted lung nodules from 3D pneumoconiosis CT images by two manual processes and automatic process, and created a database of pneumoconiosis CT images. We used the database to analyze, compare, and evaluate visual diagnostic results of radiographs and quantitative assessment (number, size and volume) of lung nodules. This method was applied to twenty five pneumoconiosis patients. Initial results showed that the proposed method can assess severity rate in pneumoconiosis quantitatively. This study demonstrates effectiveness on diagnosis and prognosis of pneumoconiosis in CT screening.

Key words: X-ray image, CT, Medical image processing

原 著

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・腎疾患発症頻度の検討

大塚 義紀¹⁾, 宇佐美郁治²⁾, 水橋 啓一³⁾, 岸本 卓巳⁴⁾
坂本 浩一⁵⁾, 宮本 顕二¹⁾, 木村 清延¹⁾, 藤本 伸一⁴⁾
加藤 宗博²⁾, 横山多佳子²⁾, 太田 千晴²⁾

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾旭労災病院呼吸器科

³⁾富山労災病院アスベスト疾患センター

⁴⁾岡山労災病院内科

⁵⁾神戸労災病院呼吸器科

(平成 29 年 10 月 5 日受付)

要旨：【はじめに】抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil antibody：以下 ANCA）関連血管炎・腎疾患患者に、シリカばく露を受けた者が多いと報告されるが、本邦のじん肺患者における ANCA 関連疾患の頻度は明らかでない。そこでじん肺患者およびじん肺以外の患者における ANCA 関連血管炎・腎疾患の頻度を明らかにするために、全国労災病院の病職歴データベースを用いて検討した。

【目的】後方視的に労災病院群に入院したじん肺患者およびじん肺以外の患者における ANCA 関連血管炎・腎疾患の頻度を比較検討する。

【対象と方法】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 32 歳以上の患者（じん肺男性患者；3,597 人，じん肺以外の男性患者 523,541 人）を対象とした。ICD-10 におけるコード「急性糸球体腎炎症候群」，「過敏性血管炎」，「結節性多発動脈炎」，「肺の併発症を伴う多発性動脈炎」，「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，その頻度を χ^2 検定にて検討した。

【結果】じん肺男性患者における ANCA 関連血管炎・腎疾患患者は 8 人，100 万人あたり 236.2 人/年。じん肺以外の男性患者では ANCA 関連血管炎・腎疾患患者は 123 人，100 万人あたり 24.9 人/年であり，有意にじん肺患者で ANCA 関連血管炎・腎疾患患者の頻度が高かった ($p < 0.001$)。じん肺患者の発症者 8 名中 5 名が石綿ばく露によるじん肺であった。そこで，石綿肺に限定すると 100 万人あたり 563.2 人/年であり，じん肺患者全体よりもさらに高い数であった。また，じん肺患者と非じん肺患者の年齢を調整し，非じん肺患者における標準化罹患比を求めると 11.55% (95% 信頼区間；11.53~11.57, $p < 0.05$) で 100% をまたいでいず，じん肺患者群の罹患率に比較して有意に低値であった。

【結論】じん肺患者群において ANCA 関連血管炎・腎疾患の頻度が非じん肺群に比較して有意に高かった。とくに，じん肺群の中の石綿肺群でさらに ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の頻度が高く認められた。

(日職災医誌, 66 : 259—263, 2018)

—キーワード—

石綿肺, シリカ

表1 対象者 (単位 人)

	じん肺群	非じん肺群
J60 から J64 でソートされたじん肺対象総数 (繰り返しを除く)	3,599	
除いたペリリウム肺症例	2	
じん肺以外の対象総数 (32 歳以上の男性で繰り返しを除く)		523,541
最終的各群の総母数	3,597	523,541
4つのキーワード*でソートされた血管炎患者症例	9	285
ソートされた症例中サマリーが破棄されていた数	0	15
検討にて除外した症例数 (発症が期間以前, ANCA 関連等 不適格症例)	1	162
最終 ANCA 関連腎疾患・血管炎例	8	123

*4つの ICD-10 キーワード: M300「結節性多発(性)動脈炎」, M301「肺の併発症を伴う多発(性)動脈炎 (チャウグ・シュトラウス)」, M310「過敏性血管炎」, N019「急速進行性腎炎症候群 詳細不明」

はじめに

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: 以下 ANCA) 関連血管炎は, 小型血管炎に分類され比較的まれな疾患であり, 免疫複合体が関与しない血管炎に含まれる。さらに, 壊死性糸球体腎炎を伴うことが多く, 顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; 以下 MPA) がその代表である。ANCA 関連血管炎には, その他気道の肉芽腫性炎症も伴う, 肉芽腫性多発血管炎 (granulomatous polyangiitis; 以下 GPA), 好酸球浸潤を伴う気道の肉芽腫性炎症を示す好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; 以下 EGPA) が含まれる。

ANCA 関連血管炎の原因はいまだに不明であるが, 原因の一つとして環境因子としてのシリカまたは抗甲状腺薬プロピルチオウラシルの関与が報告されている¹⁾²⁾。さらに, 石綿ばく露患者で非ばく露患者に比較し ANCA 陽性率が高いことも報告されている³⁾。本邦でも, シリカの関与が疑われた ANCA 関連血管炎の症例報告が散見されるが, じん肺における ANCA 関連血管炎または腎疾患の頻度を調べた報告はない。そこで我々は, 後方視的に約 10 年間に労災病院群に入院した患者群で, ANCA 関連血管炎または腎疾患の頻度を調査した。

対象と方法

事前の調査で, じん肺患者の中で ANCA 関連腎疾患・血管炎を発症した患者がすべて男性であったため, すべての対象者を男性に限定した。またじん肺の発症には, 多くの場合粉じん職歴が 10 年以上必要であり, じん肺群の中でシリカが関与しないペリリウム肺患者 2 人を除くと対象者が 32 歳以上であったため, 非じん肺群も年齢 32 歳以上に限定した。対象は, 2005 年 4 月 1 日から 2014 年 9 月 19 日までに全国の独立行政法人労働者健康福祉機構 (現, 安全機構) 労災病院 34 病院に入院し, この間の重複を避けたじん肺男性患者 3,597 名と非じん肺男性患者 523,541 名である (表 1)。全入院患者の第 1 から第 7 病名までを国際疾病分類第 10 版 (以下, ICD-10)

コードの J60 から J64 にてソートし石綿肺を含むじん肺患者をじん肺患者群とした。それ以外の入院患者を非じん肺群とした。両群を 4 つのコード, つまり M300「結節性多発(性)動脈炎」, M301「肺の併発症を伴う多発(性)動脈炎 (チャウグ・シュトラウス)」, M310「過敏性血管炎」, N019「急速進行性腎炎症候群 詳細不明」にて再度 ANCA 関連腎疾患・血管炎症例を絞り込んだ。

方法は, 上でソートして患者を絞り込んだ後に退院時要約のコピーを回収し ANCA 関連腎疾患・血管炎に合致するかどうかを検討し, 最終的にそれぞれの群の ANCA 関連腎疾患・血管炎症例とした。その際に, 非じん肺群で退院時要約にアスベスト・シスの記載があった 2 例, 胸膜プラークの記載があった 1 例, 石綿肺の記載があった 1 例の 4 例が含まれていたが, 第 7 病名までじん肺との記載が無い場合非じん肺群の中に入れてしまった。じん肺患者群と非じん肺患者群の年齢構成が異なるため, 年齢を標準化した標準化罹患比を検討した。

なお, 最終的な検討段階で, ANCA 関連血管炎を発症したじん肺患者群の 1 例は「胸膜プラーク」のみで石綿肺と間違っって診断され, 「じん肺」群にソートされ組み入れられている (表 4 症例 5)。本来はじん肺群から削除すべき症例ではあるが, 退院時サマリーを入手でき詳細を検討できたのは ANCA 関連血管炎を発症した群のみであり, 発症していない「じん肺群」にも同様な症例がいることが想定される。そのため, 発症した症例のみを削除することは, よりデータの偏りを生む可能性があり, そのまま「じん肺群」の症例とした。

統計は, 検討母数をさらに調査年数で除して 10 万人あたりの発症率として表記し χ^2 検定にて比較検討し, $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

今回, 検索したじん肺男性患者数は総数 3,597 人, 平均年齢 72.4 歳 (標準偏差 (SD): 7.1 歳)。そのうち ANCA 関連血管炎患者は, 8 人だった。一方, 非じん肺男性患者群の患者数は, 523,541 人で, 平均年齢 71.4 歳 (SD: 9.6 歳)。ANCA 関連腎疾患・血管炎患者数は 123 人であっ

表2 ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の背景因子

	じん肺群	非じん肺男性群
N	8	123
年齢 (歳) ±SD	72.4±7.1	71.4±9.6
年齢範囲	65 ~ 85	34 ~ 94
年齢 中央値	68.5	72
MPO-ANCA ±SD (U/ml)	625 ± 1,117	316 ± 479
MPA/RPGN/GPA/EGPA/その他 (症例数)	6/2/0/0/0	67/28/3/19/6

MPO-ANCA : myelo peroxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody, MPA : microscopic polyangiitis, RPGN : rapidly progressive glomerular nephritis, GPA : granulomatosis with polyangiitis, EGPA : eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

表3 年齢調整患者数

年齢階級	じん肺		非じん肺 (男性)	
	ANCA 患者数	階級別患者数	階級別患者数	ANCA 患者数 (期待値)
65 ~ 69 歳	5	384	65,820	857.0
70 ~ 74 歳	0	689	71,758	0
75 ~ 79 歳	1	958	68,379	71.4
80 ~ 84 歳	1	807	50,619	125.3
85 ~ 89 歳	1	364	26,805	73.6
90 ~ 94 歳	0	90	9,183	0
95 ~ 歳	0	16	1,830	0
計	8	3,308	294,395	1,064.7

表4 じん肺に見られた ANCA 関連血管炎症例の内訳

症例	年齢	MPO-ANCA (U/ml)	診 断	背景の基礎疾患
1	85	3,130	MPA-P	じん肺
2	68	68	MPA-P	じん肺
3	68	186	RPGN	じん肺
4	76	不詳	MPA-P	石綿肺
5	65	188	ANCA 陽性 IP	胸膜プラーク
6	68	60	MPA-P	石綿肺
7	80	561	MPA-P	石綿肺
8	69	182	MPA, RPGN	石綿肺

MPO-ANCA : myelo peroxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody

MPA : microscopic polyangiitis

MPA-P : MPA with pulmonary involvement

RPGN : rapidly progressive glomerular nephritis

GPA : granulomatosis with polyangiitis

IP : pulmonary interstitial pneumonia

た。それぞれの群で ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の背景を表2に示す。血管炎群での内訳は、じん肺群で MPA, 急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerular nephritis : 以下 RPGN) が占めたのに比較し、非じん肺群では MPA, RPGN 以外の GPA, EGPA がみられた。

年間 100 万人あたりの発症数は、じん肺男性群は 236.2 人/年になる。非じん肺男性患者群では 100 万人あたり 24.9 人/年であった。両者を比較すると、有意にじん肺患者群で頻度が高かった ($p < 0.01$)。また、じん肺患者の症例の年齢階層毎の発症率をもとに非じん肺群で、各年齢階層の人数を掛けて非じん肺群で期待される罹患数を計

算すると、1,064.7 人になる。実際の罹患数は 123 人であり、非じん肺群の標準化罹患比 = $123 \times 100 / 1064.7 = 11.55\%$ (95% 信頼区間 ; 11.53 ~ 11.57) で 100% をまたがないことから、じん肺群に比べ非じん肺群で有意に低値であると考えられた (表3)。

じん肺患者群でみられた ANCA 関連血管炎 8 例を表4に示す。8 例中 4 例が石綿肺、1 例が胸膜プラークであった。そこでじん肺群を石綿肺だけに限定すると、この期間内に石綿肺は 754 人おり、その中で ANCA 関連血管炎を 4 人発症している。100 万人あたりに換算すると 563.2 人/年になり、さらに多い数と計算された。

考 察

約10年間における全国の労災病院に入院した患者データをもとに、じん肺男性群と非じん肺男性群でANCA関連腎疾患・血管炎発症頻度を調査した。その結果、平均年齢が有意にじん肺群で高いものの、ANCA関連腎疾患・血管炎は有意にじん肺群で発症率が高率であった。また、年齢を調整したANCA関連腎疾患・血管炎罹患比を計算してもじん肺群で高かった。しかしながら、じん肺群で発症した8例のANCA関連腎疾患・血管炎患者の5例の背景が石綿に関連した肺疾患であった。シリカが関与するとされるものは3例であった。この3例を元に両群での発症率を比較し、 χ^2 検定を行っても、じん肺群で有意に高率であった ($p < 0.001$)。

じん肺群では、じん肺法に則りじん肺手帳健診にて年に1回から2回各労災病院を定期受診している。そのため、非じん肺患者群に比較して、ANCA関連腎疾患・血管炎が発症した際に比較的労災病院を受診しやすい傾向が考えられる。そのため、多くのじん肺患者が集まりANCA関連腎疾患・血管炎の発症率を高めている可能性も考えられる。

年齢については、じん肺群で対照群よりも高齢であった。じん肺が発症するためには少なくとも濃厚な粉じん職歴が10年以上必要である。じん肺を発症してからじん肺患者群に加わるため、非じん肺群に比べて年齢が高くなるのは必然であると思われる。今回のじん肺群の平均年齢72.4歳 (SD: 8.3歳) は、宮崎県で発症したANCA関連腎疾患・血管炎患者の平均年齢70.4歳 (SD: 10.9歳) より高齢であり⁴⁾、発症のピークを過ぎた一群の経過をみている危険性も考えられ、少なく見積もる可能性がある。実際には、じん肺群で高率にANCA関連腎疾患・血管炎の発症がみられており、年齢差は問題無いと思われる。

今回じん肺患者群でANCA関連腎疾患・血管炎患者8例の粉じん職歴を見ると5例が石綿に関連した肺疾患であった。5例中4例は石綿肺であり、その他1例は胸膜ブランクであった。さらに今回のじん肺患者群で石綿肺とコードされた症例に限定して検討した結果、100万人あたりに換算すると563.2人/年とじん肺患者群全体の数字よりもさらに多数と計算された。このことは、石綿粉じんのばく露をうけた石綿肺でANCA関連腎疾患・血管炎の発症が多く見られる可能性を示唆している。Pelclovaらも、石綿ばく露した対象者でコントロールに比べて有意にANCA陽性率が高いことを報告している³⁾。このことは、石綿ばく露でシリカよりもANCA関連血管炎の発症に関与している可能性を示唆する。石綿ばく露者でANCA陽性率が高いことや、ANCA関連血管炎が高いかどうかを検証するためには、石綿ばく露を受けた集団での発症率を調べる前向き研究による検証

が必要である。

今回の研究には、いくつかの限界がある。非じん肺群においては、労災病院の立地（都市部や過疎地）やその院内に腎臓内科等の専門科がある場合は、よりANCA血管炎発症例が集中しやすい傾向があるなど、必ずしもその地域の有病率を反映しない可能性がある。また、じん肺患者群では、じん肺手帳を使った半年ごとの検診があり、よりじん肺患者の方が、有症状になった際にかかりつけの労災病院に多く受診する傾向があるかもしれない。しかしながら、今回の非じん肺患者群の100万人あたりの発症率24.9人/年は、宮崎県で調査されたANCA関連腎疾患・血管炎の発症率22.6人/年と非常に近い値であり⁵⁾、それほど偏った数字では無いと考えられる。そのため、34病院のデータを集めることで非じん肺患者群は均一化され、良い対照群かもしれない。

以上、今回の研究が後方視的な研究であるため、じん肺患者群でよりANCA関連腎疾患・血管炎患者が集積しやすい傾向は否めないが、石綿関連肺疾患を除くじん肺のみとしても、ANCA関連血管炎が3名となり、対照群と比較して有意に頻度が高く、じん肺はANCA関連血管炎発症を増加させる要因である可能性があるかもしれない。さらに、石綿肺でより多くのANCA関連血管炎発症がみられた。シリカよりも石綿ばく露の方がよりANCA関連血管炎発症の病態に関与している可能性があるかもしれない。

謝辞：この研究は、独立行政法人労働者健康安全機構第3期労災疾病研究補助金により行われた。

様々な面でご教授くださいました労働者健康安全機構臨床研究監 加藤賢朗先生、データ調査ならびに統計処理をいただいた労働者健康安全機構本部病職歴専門員 荒木亮子氏、同課システムエンジニア砂山藤広氏、サマリー回収等当院事務局長 高橋幸三氏、診療情報管理士 佐藤由美子氏、全国労災病院事務局長ならびに診療情報管理士の皆様方に感謝申し上げます。

この研究の一部を、平成28年日本職業災害学会学術大会(仙台)および平成29年アメリカ胸部疾患学会総会で報告いたしました。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costebader KH, et al: The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systemic review and meta-analysis. *Autoimmune Rev* 12: 1129—1135, 2013.
- 2) Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, et al: Occupational exposure in ANCA-positive patients: A case-control study. *Kidney International* 76: 1961—1966, 2005.
- 3) Pelclova D, Bartunkova J, Fenclova Z, et al: Asbestos exposure and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity. *AEOH* 58: 662—668, 2010.
- 4) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture: the first population-based, retrospective, epid-

miologic survey in Japan. Clin Am Soc Nephrol 1: 1016—1022, 2006.

- 5) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al: Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis between Japan and the UK. Rheumatol 50: 1916—1920, 2011.

別刷請求先 〒068-0004 岩見沢市四条東 16 丁目 5
北海道中央労災病院内科，職業性呼吸器疾患センター

大塚 義紀

Reprint request:

Yoshinori Ohtsuka
Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-jo, Higashi 16-5, Iwamizawa, Hokkaido, 068-0004, Japan

Incidence Rate of ANCA-related Vasculitis and Renal Disease in Pneumoconiosis and Asbestosis Patients—A Retrospective Study of 34 Rosai Hospital Group Admission Records—

Yoshinori Ohtsuka¹⁾, Ikuji Usami²⁾, Keiichi Mizuhashi³⁾, Takumi Kishimoto⁴⁾, Kouichi Sakamoto⁵⁾,
Kenji Miyamoto¹⁾, Kiyonobu Kimura¹⁾, Nobukazu Fujimoto⁴⁾, Munehiro Kato²⁾,
Takako Yokoyama²⁾ and Chiharu Ohta²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

³⁾Asbestos Related Disease Prevention Center, Toyama Rosai Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁵⁾Department Respiratory Medicine, Kobe Rosai Hospital

Backgrounds: ANCA-related vasculitis and renal disease has been reported to be frequent among silica or asbestos exposed patients. However, it is not clear whether it is true among Japanese pneumoconiosis or asbestosis patients.

Purpose: To know the incidence rate of ANCA-related vasculitis in Japanese pneumoconiosis and asbestosis patients, retrospectively.

Methods: Using ICD-10 cords(from J60 to J64), we selected 3,597 pneumoconiosis or asbestosis male patients and male 523,541 neither pneumoconiosis nor asbestosis patients as a control group among 34 Rosai hospitals' admission records from April 1st, 2005 to September 19th, 2014. Then we sorted data with 4 ICD-10 key words in both groups. We avoided duplication of cases and counted the number of patients. We examined the discharge summary of the sorted cases and compared the incidence rate of ANCA-associated vasculitis with the control group. Statistical analyses were done with Chi-square test, $p < 0.05$ was considered as significant.

Results: The number of ANCA-related vasculitis patients was 8 (made up of 3 pneumoconiosis, 4 asbestosis, and 1 asbestos-related pleural plaque), and annual incidence per million per year was 236.2. Restricted to asbestosis patients, annual incidence per million per year was 563.2, which was higher than that of the whole pneumoconiosis group. In the control group, the number of ANCA-related vasculitis patients was 123, and annual incidence rate was 24.9 per million. The incidence rate of ANCA-related vasculitis in pneumoconiosis or asbestosis was significantly higher than that in control patients ($p < 0.001$). The standardized incidence ratio of control group was 11.55% (95%CI: 11.53-11.57) and was significantly low.

Conclusion: Not only silica but also asbestos might have a role in the development of ANCA-related vasculitis and renal disease in Japanese pneumoconiosis patients.

(JJOMT, 66: 259—263, 2018)

—Key words—

Asbestosis, silica

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—

大塚 義紀¹⁾, 宇佐美郁治²⁾, 水橋 啓一³⁾, 岸本 卓巳⁴⁾
坂本 浩一⁵⁾, 宮本 顕二¹⁾, 木村 清延¹⁾, 藤本 伸一⁴⁾
加藤 宗博²⁾, 横山多佳子²⁾, 太田 千晴²⁾

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾旭労災病院呼吸器科

³⁾富山労災病院アスベスト疾患センター

⁴⁾岡山労災病院内科

⁵⁾神戸労災病院呼吸器科

(平成 29 年 10 月 5 日受付)

要旨：【はじめに】 ANCA 関連腎疾患患者に、シリカばく露を受けた者が多いとする報告がみられるが、本邦においてじん肺患者における ANCA 関連腎疾患・血管炎の頻度は明らかでない。そこでじん肺患者（以下 PP 群）およびじん肺以外の患者または健常人（以下 NP 群）における MPO-ANCA, PR3-ANCA の陽性率を調べた。

【対象と方法】 2014 年 11 月 1 日から 2017 年 1 月 14 日の期間中に協力病院を受診したじん肺管理 3 以上の男性患者 453 名およびじん肺以外の男性患者（経口ステロイド使用者および担癌患者は除く）および健常成人を対象者併せた対照群を 447 名とした。方法は、採血にて MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗核抗体(ANA), リウマチ因子(RF), 抗 CCP 抗体の ELISA 検査を行った。統計は、抗体陽性比率をカイ二乗検定にて検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】 粉じん職歴の主なものは炭山 357 名 (81%), 窯業 22 名 (4.9%) であった。PP 群は、全員が管理 3(口)以上で、画像所見上 88% 以上に大陰影を認めた。平均年齢が PP 群で 78.6 ± 6.4 SD 歳, NP 群で 75.2 ± 6.3 歳で PP 群が有意に高齢であったが、eGFR は両群に有意差がなかった。NP 群で GPA 症例 1 例の発症があった。MPO-ANCA の陽性者 (PP 群 6 例 : NP 群 3 例) および PR3-ANCA の陽性者 (13 例 : 11 例) にて、両群間で有意差がなかった。その他、抗 CCP 抗体は、(14 例 : 4 例), ANA (59 例 : 26 例), RF (58 例 : 29 例) いずれも PP 群で有意に陽性率が高かった ($p < 0.001$)。

【結語】 PP 群で平均年齢が NP 群に比べて高齢であったが、ANCA 陽性率は両群で有意差はなかった。しかし、PP 群で RF, ANA, 抗 CCP 抗体の陽性率は有意に高かった。これらの結果から、じん肺は ANCA 陽性率と関係がない可能性がある。

(日職災医誌, 66 : 196—200, 2018)

—キーワード—

MPO-ANCA, PR3-ANCA, 珪肺症

はじめに

じん肺にはカプラン症候群をはじめ、関節リウマチやその他の膠原病の合併が知られ、近年では好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; 以下 ANCA) に関連した血管炎や腎炎の合併じん肺患者に見

られるとの報告もみられる¹⁾。

ANCA は自己抗体の一つで、1982 年 pauci-immune glomerulonephritis と呼ばれる免疫複合体沈着を伴わない糸球体腎炎に発見されて以来²⁾、その後の研究で、肉芽腫性多発血管炎 (granulomatosis with polyangitis : 以下 GPA), 顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis :

表 1 対象者および採血結果

	じん肺群	じん肺以外群	P
N	453	447	
年齢±標準偏差（範囲）	78.6±6.4（57～92）	75.2±6.3（60～92）	<0.001
MPO-ANCA 陽性者率（陽性者数/検査症例数）	1.3%（6/447）	0.7%（3/443）	NS
PR3-ANCA 陽性率（陽性者数/検査症例数）	2.9%（13/447）	2.4%（11/443）	NS
抗 CCP 抗体陽性率（陽性者数/検査症例数）	3.2%（14/439）	0.9%（4/440）	<0.05
抗核抗体陽性率（陽性者数/検査症例数）	15.1%（59/390）	6.3%（26/416）	<0.001
RF 陽性率（陽性者数/検査症例数）	16.3%（58/355）	7.0%（29/417）	<0.001
eGFR（ml/min）±標準偏差	65.6±17.6	65.0±15.4	NS

N：Number of subjects, P：chi-squared test, NS：not significant

以下 MPA）、腎限局性血管炎との関連が確立された³⁴⁾。活動性の GPA や MPA の 90% が ANCA 陽性とされ⁵⁾、さらに好酸球性肉芽腫性血管炎の約 40% に ANCA が陽性になることが明らかにされている⁶⁾。

ANCA の検査法には、蛍光抗体法と ELISA 法の 2 つがあり、蛍光抗体法の方が感度は高いが ELISA 法の方がより特異度が高いと言われ、より定量的な ELISA 法が現在では一般的になっている。血管炎では、好中球のアズール顆粒や単球のペルオキシダーゼ陽性ライソゾームに存在するそれぞれ PR3（proteinase-3）と MPO（myeloperoxidase）の 2 つの抗原が標的になっており、これらに対する抗体が PR3-ANCA、MPO-ANCA である⁷⁾。

本邦においてもじん肺患者における ANCA 関連腎疾患の症例報告はあるが、その頻度は明らかでない。そこでじん肺患者を多くかかえる 5 労災病院に通院中であるじん肺患者とじん肺以外の患者または健康人における MPO-ANCA、PR3-ANCA の陽性率の比較検討をおこなった。

対象と方法

対象は、2014 年 11 月 1 日から 2017 年 1 月 14 日の期間中に 5 つの研究協力病院を受診したじん肺管理 3 以上の男性患者 455 名（うち 2 名取り下げ希望）およびじん肺以外の男性患者（65 歳以上、経口ステロイド使用者および担癌患者は除く）を内科系と循環器内科に通院している患者を中心に募集した。また、老人ホームまたはシルバーボランティア所属の 65 歳以上の高齢者ら（経口ステロイドおよび担癌患者を除く。じん肺以外、通院している基礎疾患は不問）を募集し、併せて 447 名とした。

方法：検査をする前に書面にて同意書を取得後、採血を行った。5 つの病院からの検体は、同一の検査会社 BML で行い、抗核抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、抗 CCP（cyclic citrullinated peptide）抗体、RF（rheumatoid factor）、尿素窒素、クレアチニンを測定した。それぞれの検査項目の基準値も MBL 社の基準値を用いた。MPO-ANCA、PR3-ANCA については、ともに ≥ 3.5 IU/ml を陽性とした。また、推算糸球体濾過量（estimate glomeru-

lar filtration rate：以下 eGFR）については、日本腎臓病学会にて用いられている eGFR（ml/min/1.73m²）=194 xCr^{-1.094} x 年齢^{-0.287} の計算式を採用して計算した⁸⁾。

統計は、じん肺患者群とそれ以外の群の比率を IBM SPSS Statistics Base, version 24 を用いてカイ二乗検定にて検討し、p<0.05 を有意とした。なお、表中セルの期待度数が 5 よりも小さいときには、Fisher の直接法による計算値を用いた。

なおこの研究は、労働者健康安全機構の倫理委員会ならびに参加 5 施設の倫理委員会にて了承されている。

結 果

じん肺群 453 名、じん肺以外群 447 名が集積された。じん肺患者の主な職歴は、炭山 367 名（81.0%）、窯業 22 名（4.9%）、隧道 12 名（2.6%）、金属鉱山 10 名（2.2%）、溶接 6 名（1.3%）、石材加工 5 名（1.1%）、石綿 3 名（0.7%）、鋳物 3 名（0.7%）、その他 25 名（5.5%）であった。また、平均的な粉塵職業従事年数は、28.0±9.3 年（平均値±標準偏差。以下同様とする）であった。じん肺群の背景をみると、管理 3（口）が 45%、管理 4 が 55% を占めた。じん肺の画像所見では、小陰影の密度である Profusion Rate（以下 PR）1 の症例が 5%、PR2 の症例 5%、PR3 の症例が 2%、PR4A 24%、PR4B 35%、PR4C 29% であった。つまり大陰影を持つ者が 88% を占めた。両群を比較した結果を表 1 に示した。背景因子の比較では、平均年齢がじん肺群で 78.6±6.4 歳、じん肺以外群で 75.2±6.3 歳でじん肺群が有意に高齢であった。eGFR はじん肺群で 65.6±17.5ml/min、じん肺以外群で 65.1±15.4ml/min と有意差はなかった。両群で ANCA 関連血管炎を発症していた者は、じん肺以外群の GPA 症例 1 例（PR3-ANCA 33.1IU/ml）のみでじん肺群に発症者はなかった。抗体の陽性率を比較すると、MPO-ANCA の陽性者はじん肺群で 6 例（1.3%）、じん肺以外群で 3 例（0.7%）であった。PR3-ANCA の陽性者は、じん肺群で 13 例（2.8%）、じん肺以外群で 11 例（2.5%）であった。いずれも両群で有意差はなかった。ちなみに、ANCA 陽性者中尿蛋白陽性者の数は、じん肺群で 5 名、じん肺以外群で 1 名であった。Cr が >1.1mg/dl のものは、各群で 2 名ずつであっ

た。また、じん肺群の中で、抗体陽性者と抗体陰性者において、年齢 (78.9 ± 5.4 歳 : 78.6 ± 6.4 歳) および粉じん職従事年数 (27.5 ± 8.0 年 : 28.1 ± 9.3 年) に有意差はなかった。

その他の自己抗体の陽性率の比較では、抗 CCP 抗体はじん肺群で 14 例 (3.2%)、じん肺以外群で 4 例 (0.9%) とじん肺群で有意に比率が高かった ($p < 0.001$)。いずれの群でも関節リウマチの発症はなかった。抗核抗体、RF もじん肺群でいずれも 59 例 (15.1%)、58 例 (15.1%) とじん肺以外群のそれぞれ 26 例 (6.3%)、29 例 (7.0%) に比較し有意に陽性率が高かった (いずれも $p < 0.001$)。各抗体の陽性者に複数の抗体の重複は少なく、他の抗体によって ANCA 関連抗体陽性の予測は難しい。例えば、MPO-ANCA と PR3-ANCA では 1 例のみであった。

考 案

今回の検討対象になったじん肺患者群は、参加研究施設にてじん肺管理手帳ならびに合併症や管理 4 で定期検査を受けているほぼ全ての患者が対象である。多少の困難をおしても定期検査を受けている患者も多く、そのため対照群となるじん肺以外群の年齢よりも高齢となったものとする。その対象者をもとに検討をおこなった。その結果、発症者はじん肺以外群でのみ GPA 症例が存在し、じん肺群での発症者はいなかった。また、じん肺群で平均年齢が 3 歳ほど高いものの、両群で MPO-ANCA および PR3-ANCA の陽性率に有意差はなかった。しかしながら、それ以外の自己抗体である RF、抗核抗体、抗 CCP 抗体はじん肺群で有意に陽性率が高かった。

Beaudreuil らの検討では、聞き取り調査で粉じん吸入歴がある方が 2.6 倍の ANCA 陽性の危険性があり、シリカに職業的なばく露を受けている人ではさらに高い 3.4 倍の ANCA 陽性の危険性があると報告している⁹⁾。今回の我々の検討した対象の 88% が大陰影を有したじん肺患者であり、その群をもってしても ANCA 陽性率は高くはなかった。じん肺で見られる小陰影ならびに大陰影の成立には、シリカの存在が必要であり、今回検討したじん肺群は粉じん吸入職従事年数が 28 年と長期にわたり、管理区分 3 以上とシリカを含む粉じんを高度に吸入した群を対象にしている。そのため、シリカ吸入に関しては十分な対象者と考える。それにもかかわらず、以前の報告とは異なる結果であった。

じん肺群でじん肺以外群に比較して年齢が 3 歳ほど有意に高齢であった。そのため、早期に ANCA 関連腎疾患・血管炎に罹患したものが除かれてしまうバイアスがかかる危険性がある。しかしながら、今回のじん肺以外群における ANCA 陽性率は、c-ANCA (蛍光抗体法による抗体 ELISA 法での PR3-ANCA に相当) 陽性率が異なるものの、以前報告された一般フランス人高齢者の

MPO-ANCA 陽性率 0.73% とほぼ同等の陽性率であった¹⁰⁾。その報告では c-ANCA は 0% であり、今回の対照群の PR3-ANCA 陽性率は 2.5% であり、この点は異なる。その報告では、我々の検討よりもさらに HIV 感染や最近の輸血をした対象者を除外している点が異なるのかもしれない。

また、Fujimoto らの宮崎県の ANCA 関連腎疾患患者の平均年齢をみると 70.4 ± 10.9 歳であり、今回検討したじん肺以外群の平均年齢が 75.2 ± 6.3 歳 (範囲 65~92 歳) であり、ほぼ好発年齢をカバーしていると考えられる¹¹⁾。今回の検討でのじん肺群は、各病院のほぼじん肺患者全員のデータであり、その意味では本邦のじん肺患者の現状を表していると考えられる。ANCA 関連腎疾患・血管炎は高齢者に発症することが多く、さらにじん肺患者群も高齢化していることで、非じん肺群も高齢者を中心に募集した。

その一方で、ANCA 以外の自己抗体である RF、抗核抗体、抗 CCP 抗体については、じん肺群で有意に陽性率が高値であった。Zaghi らの報告でも、実際の関節リウマチはないが珪肺症患者で RF の陽性率が高く、年齢や喫煙歴には関係なかったとしている¹²⁾。今回の我々の検討でもじん肺患者で RF 陽性者は有意に非じん肺群よりも多く、またじん肺群で RF 陽性 58 名 (> 15 IU/ml) 中、抗 CCP 抗体陽性者 (> 4.5 IU/ml) は 9 名であった。また、じん肺以外群で RF 陽性者 29 名中、抗 CCP 抗体陽性者は 3 名であった。いずれの群も問診票で、非ステロイド性抗炎症薬の使用歴はなく、関節リウマチの診断は受けていない。じん肺は RF および CCP 抗体陽性にも働く要因にもなっている可能性がある。これらの結果は、今までのじん肺における結果と同様であり、普遍性のあるじん肺患者であるといえよう。その意味で、今回の研究はじん肺が ANCA 陽性率に無関係であることを支持しているものとする。

シリカを含む粉じんが自己抗体が陽性になることが言われているが、その機序として、シリカの adjuvant 効果や制御性 T 細胞の免疫寛容などの自己免疫原性がこれらの陽性率に関与している可能性が想定されている¹³⁾¹⁴⁾。今回の検討で、じん肺群における ANCA とそれ以外の自己抗体の陽性率が異なることは、じん肺の存在と ANCA 陽性率が無関係である可能性と ANCA が陽性に成る機序が他の自己抗体が陽性になる機序と異なる可能性の二つが考えられる。今後の研究が期待される。

今回の検討の限界として、じん肺対象者が少ないことが挙げられる。ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症率を検討することが望ましいが、ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症率は 10 万人に 20 人前後であり、対照群を併せて 20 万人相当の対象者が必要であろう。そのため、今回は ANCA 陽性率を両群間で比較した。さらに今回の研究は横断的研究であり、じん肺が ANCA 関連腎疾患・血管

炎の発症に寄与するかどうかを判断するためには、数万人規模のじん肺または粉じん吸入した対象者を数年にわたって経時的に観察する必要がある。ただし、今回の対象者でも今までに報告された ANCA 陽性率を有し、ANCA 以外の自己抗体の陽性率が得られており、今回の検討は妥当な対象の集団で検討していることがうかがわれた。

最後に、今回の検討ではじん肺患者で ANCA 陽性率が有意差をもって高いということは無かった。ただし、膠原病の発症はないものの、他の自己抗体である抗核抗体、RF、抗 CCP 抗体がじん肺患者でじん肺以外群に比較して有意に陽性率が高い結果であった。

謝辞：この研究は、独立行政法人労働者健康安全機構第3期労災疾病研究補助金にて行われた。貴重なアドバイスをいただきました愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科 坂野章吾教授、対照群の収集にご尽力いただきました北海道中央労災病院循環器科医師酒井寛人先生、高野英行先生、今 寿先生ならびに当研究グループ参加病院の外来医師、看護師、検査科技師、医師事務補助の皆様のご協力に感謝します。

利益相反：利益相反基準に該当無し

文 献

- 1) 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—1135, 2013.
- 2) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB: Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 606, 1982.
- 3) Falk RJ, Jennette JC: Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 318: 1651, 1988.
- 4) Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al: Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kid Int* 37: 799, 1990.
- 5) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al: Microscopic angitis: clinical and laboratory findings in 85 pa-

tients. *Arthritis Rheum* 42: 421, 1999.

- 6) Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 143: 632, 2005.
- 7) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業、難治性血管炎に関する調査研究班、進行性腎障害に関する調査研究班編：第2章 疾患概念、ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2014 年改訂版。東京、2014, pp 7—17. <http://www.vas-mhlw.org/pdf/results/aav-guideline.pdf> (参照：2017.07.20).
- 8) 日本腎臓病学会編：6-1 腎機能の評価法：成人、CKD 診療ガイド 2012。東京、東京医学社、2012, pp 18—21. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf> (2017.07.20. 参照)。
- 9) Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, et al: occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney International* 76: 1961—1966, 2005.
- 10) Maillerfert JF, Pfitzenmeyer P, Thenet M, et al: Prevalence of ANCA in a hospitalized elderly French population. *Clin Exp Rheumatol* 15: 603—607, 1997.
- 11) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 1016—1022, 2006.
- 12) Zaghi G, Koga F, Nishihara RM, et al: Autoantibodies in silicosis patients and in silica-exposed individuals. *Rheumatol Int* 30: 1071—1075, 2010.
- 13) Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, et al: Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol* 9: 961—973, 2013.
- 14) Lee S, Matsuzaki H, Kumagai-Takei N, et al: Silica exposure and altered regulation of autoimmunity. *Environ health Prev Med* 19: 322—329, 2014.

別刷請求先 〒068-0004 北海道岩見沢市四条東 16—5
北海道中央労災病院内科・職業性呼吸器疾患センター

大塚 義紀

Reprint request:

Yoshinori Ohtsuka

Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-jo, Higashi 16-5, Iwamizawa, Hokkaido, 068-0004, Japan

Clinical Investigation of ANCA (Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody) in Japanese Pneumoconiosis Patients—Multicenter Cross-sectional Study—

Yoshinori Ohtsuka¹⁾, Ikuji Usami²⁾, Keiichi Mizuhashi³⁾, Takumi Kishimoto⁴⁾, Kouichi Sakamoto⁵⁾,
Kenji Miyamoto¹⁾, Kiyonobu Kimura¹⁾, Nobukazu Fujimoto⁴⁾, Munehiro Kato²⁾,
Takako Yokoyama³⁾ and Chiharu Ohta²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Department of Respiratory Medicine, Asahi Rosai Hospital

³⁾Asbestos Related Disease Prevention Center, Toyama Rosai Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁵⁾Department of Respiratory Medicine, Kobe Rosai Hospital

Background: Silica exposure history has been reported as one of the etiological/environmental factors of ANCA-related renal disease patients. Several cases of ANCA-related renal or vasculitis with silica exposure have been reported in Japan, although no epidemiological study has been conducted. Therefore we have planned a cross-sectional study to evaluate the prevalence rate of MPO (myeloperoxidase)-ANCA and PR3 (proteinase 3)-ANCA positivity both in Japanese pneumoconiotic patients (PP) and in non-pneumoconiotic patients or volunteers (NP).

Subjects and Method: During the period of November 1, 2014 to January 14, 2017, 455 PP recognized as more than grade 3 (2 patients rejected later) and 477 NP without steroid treatment and without past history of cancer treatment were recruited from 3 hospitals. With written permission of agreement, serum antibodies including MPO-ANCA, PR3-ANCA, RF (rheumatoid factor), anti-CCP (citrulinated cationic protein) antibody, ANA (anti-nuclear antibody) were analyzed with ELISA in a nation-wide clinical examination company. Statistical analyses were conducted with chi-square tests and were considered as significant with p value under 0.05.

Results: Four hundred fifty three PP and 447 NP were studied. PP were consisted with 45% of grade 3 and 55% of grade 4 according to the Japanese Pneumoconiosis Law grade criteria. PP were consisted with 12 % simple silicosis type and 88 of complicated silicosis type. Mean age of PP was 78.6 + / - 6.4 SD years old and was significantly higher than that of NP group 75.2 + / - 67.3 years old (p<0.05). Estimated eGFR was not significantly different between the two groups. One GPA (granulomatous poly angitis) was detected in NP group. There was not significantly difference in the positive rate of MPO-ANCA, and PR3-ANCA antibodies between the two groups (MPO-ANCA; 6 case vs 3 case, PR3-ANCA; 13 cases vs 11 cases). Although, PP group had significantly higher autoantibody positivity in anti-CCP antibody (14 cases vs 4 cases), ANA (59 cases vs 26 cases), and RF (58 cases vs 29 cases). There were few overlap among antibody positivity and were difficult to estimate the ANCA positivity from other antibody results.

Conclusion: PP group patients were significantly older than NP group by 3 years. Except ANCA, autoantibodies, such as RF, ANA, and anti-CCP antibodies were more frequently positive in PP group than in NP group. From these results, pneumoconiosis might have no relationship with the positivity of MPO-ANCA and PR3-ANCA.

(JJOMT, 66: 196—200, 2018)

—Key words—

MPO-ANCA, PR3-ANCA, pneumoconiosis, silicosis

教育講演 2

じん肺の歴史と今後の課題

大塚 義紀, 木村 清延

北海道中央労災病院

(2020年1月22日受付)

要旨：じん肺は最も古い職業病とされ、古代ヒポクラテスの時代から記録され、日本でも江戸時代から「よろけ」「烟毒」「疲れ大工」と呼ばれ認識されてきた。その後ダイナマイトの使用や削岩機の導入により、大量粉じんの発生とともにじん肺の発症が増え、さらに広く認識されるようになった。19世紀の病理解剖の発展や20世紀からのレントゲン写真の導入により客観的なじん肺の診断が可能になった。この頃ようやくじん肺の概念が確立される。さらに国際的にもILO（国際労働機関）の発足、労働運動の高まりや組合の発達に伴い、労働災害に対する補償が英国をはじめとして各国で徐々に整えられた。本邦でも種々の法制度が成立したが、じん肺に対する補償は第2次世界大戦後に制定された労働基準法以降である。補償も「扶助」から「災害補償」となり、労働者の権利として認められるようになった。1955年には「けい肺等特別保護法」、1960年には「じん肺法（旧）」と「労災保険法」が制定され、本格的な補償が始まった。また、「けい肺」が「じん肺」と名称が変わり、珪酸粉じん以外の鉱物性粉じんによるじん肺も対象となった。1977年にじん肺法は改正され、結核が合併症の一つとなり、結核を除いた形で純粋にじん肺の重症度に応じて管理区分が定められた。この時のじん肺の診断方法が今日に至る。その後、2003年には肺がんも合併症の一つと認定された。しかしながら、現在でも新規じん肺有所見者が100名ほど認定されるなど、電動ファン付きマスクの導入や普及が期待される。さらに近年新たな物質（インジウムなど）によるじん肺も散見され、新しい物質による職業性肺疾患の診断法の確立、CT画像のじん肺診断における利用やじん肺診査会へのCR用ディスプレイの導入が今日の課題となっている。

(日職災医誌, 68:199—205, 2020)

—キーワード—

じん肺, けい肺, 労災補償

はじめに

じん肺は、1977年改訂じん肺法にあるように「粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病」と定義される。画像的には、初期には両側上肺野を中心に長径10mm未満の小粒状影がみられ、進行するとそれらが集簇して10mm以上の大陰影と呼ばれる病変を形成する。同時にその変化で血管や気管支が巻き込まれ、呼吸機能障害が進行する。今では、誰しも上記定義に疑問をもたないが、この定義に至るのは20世紀初頭であり、それまではじん肺の病態について理解がなされていなかった歴史がある。この総説では、1)病態理解が進むまでの医学の歴史、2)じん肺に対する診断と補償の歴史、3)今後のじん肺をとりまく課題について述べることとする。

1. 職業病発見の時代

じん肺は最も古くからある職業病とされ、BC400年頃ギリシャ時代ヒポクラテス（紀元前460～375頃）により鉱夫に呼吸困難が生じることが報告されている¹⁾。それには、「この鉱夫は右の季肋部が張り、臍臓が肥大し、腹はふくれて硬く、呼吸が苦しく、顔色は青ざめ、左膝がたびたび病気になる。」と記載されている¹⁾。紀元後50年大プリニウスは、ローマ帝国時代の政治家、軍人であり、仕事場で辰砂（硫化水銀から成る鉱物）を磨く人々はブタの膀胱の皮でつくった防護保護具を使用し、それによって有害なほこりを吸うことを防ぐことができる、と記載した¹⁾。

中世の時代は、新たな医学の進展はなかった。ローマ時代にガレノス（129～216頃）が動物の解剖によって築

き上げたガレノス医学がルネッサンス時代（14～16世紀）を超えて17～18世紀頃まで存続された³⁾。今日見られるような肺の生理学的機能の理解は、ハーヴィー（1578～1657）の血液循環説（1628年）、その後マルビーギ（1628～1694）が肺の毛細血管について「肺について」という書簡（1661）での報告、さらに数十年後にボイル（1627～1691）が図示した空気ポンプを医学者らが理解してからである²⁾。1556年に発刊されたアグリコーラ（1494～1555）の「De re Metallica（金属について）」で乾燥した坑内の様子を次のように記載している。「ある鉱山は乾燥してまったく水がない。そしてこの乾燥は働く人々に大きな傷害さえ引き起こすのである。何故ならば採掘によって舞い上がってかきまざった粉じんは、期間や肺に入って呼吸困難を生じる。この病気をギリシャ人はアズマ（喘息）と言っていた。もし粉じんが腐食性（corrosive qualities）ならば肺を侵して肺病（consumption）を植えつける」。その他にアグリコーラが取り上げた blackpompolyx が傷を作り骨にまで侵食し鉄をも腐蝕するという話や cadmia という金属が労働者の足を傷害するなどについてのこれらの記載¹⁾も、金属による障害いわゆる鉛毒を主に記載している。

ヒポクラテスの記載は、今日の理解ではじん肺よりも鉛毒の記載のようである。また、医者であるが、より鉛毒学者として有名であったアグリコーラの記載でも、粉じんによる肺障害の記載も一部にはあるが、より鉛毒に重きがおかれた記載であると思われる。この時代は、病気の理解としてガレノス医学以来の体液説が主流であり、さらに肺という臓器の生理学的な理解が進んでいなかった時代のじん肺に対する解釈でもあったため、今日知られているじん肺の病態の理解までは進んでいなかったと考える。

本邦でも江戸時代からじん肺の記載が見られるようになる。田中癸園（1782～1845）の「佐渡奇談」の中に、益田玄皓（不詳～1696）が病をえた鉛夫に対して解毒薬紫金丹を処方したとの記載がある²⁾。また、当時有名な菅江真澄（1754～1829）が1803年大葛金山を旅行し、じん肺を称して“よろけ”、“堀だおれ”、“疲れ大工”、“烟てふ病（烟毒）”という病気で鉛夫が早死にすることを記載している¹⁾。いずれにしても洋の東西を問わず、レントゲン検査がなく問診と診察しかない時代であり、じん肺については鉛夫に多く見られる職業病としてのじん肺の理解にとどまっていた。

2. 病理解剖とレントゲンによる診断の時代

18世紀後半からの産業革命をへて鉛業でもダイナマイトの使用や圧搾空気を用いた削岩機の使用などで採掘作業においても、作業効率、作業濃度が高まってきた。それによって産出される粉じんの量、作業環境における粉じん量も多くなり、じん肺患者が増え一般大衆間にお

けるじん肺に対する認知度も高まってきた¹⁾。医学の方でも、19世紀後半から病因を探る病理解剖が広がり、さらに1895年のレントゲンによるX線の発見で1900年以降レントゲン撮影も診断に使用されるようになった²⁾。

19世紀には、立て続けにじん肺に対して重要な病理学上の報告がなされた。1838年にストラットン（1816～1886）が炭粉沈着（anthracosis）を提唱した。その後ツェンカー（1825～1898）は、7年間酸化鉄を扱った女性作業者の肺が酸化鉄で煉瓦色に染まった所見を鉄粉沈着（siderosis）として発表、炭粉沈着を含めてすべての「粉じん吸入による肺疾患」をじん肺（pneumonokoniosis）とする病名を提唱した。さらに1882年プルーストが現在の呼称である pneumoconiosis を提唱して現在に至っている³⁾。

3. じん肺の成因—外因学説と内因学説—

しかしながら、ツェンカーが Pneumonokoniosis を唱えた時点で「粉じん吸入によるじん肺」が一般的に了承されたわけではなく、依然内因学説も提唱されていた。その一つがモートン（1637～1698）による炭素除去能力の低下によるとする説である。気管支、内臓、血液などからの炭素除去能力低下がもとで炭粉沈着が起こるとした³⁾。また、この頃の病理学の大家であったウィルヒョウ（1821～1902）も細胞病理学説から内因学説を唱えていた。企業家がじん肺に対する賠償支払い拒否の一番の根拠としたのは、コッホ（1843～1910）による結核菌の発見である。合併症としての肺結核も多く、肺結核がじん肺の原因とする説は有力であった³⁾。

これに対して、粉じんが原因としたのはイギリスの医学者たちであった。17世紀ころから、鉛夫のみならず職場環境の異なる石切職人、花崗岩の石切、陶芸家、粘板岩の採石、石堀、針工場でナイフ、鋏、鎌を研磨する職人と同様にじん肺が見られる事が根拠であった。ただし、原因として低温、高温の環境、有毒ガス、蒸気、煙、長時間労働、夜間労働などの要因の可能性も指摘していた³⁾。これらに決着を付けたのがコリス（1870～1957）である。産業医学の権威であった彼は、1908年に工場視察を行う英国本省の長におさまり、産業における有病率、死亡率などの統計学的知識を駆使し、さらに放射線学的データにも通じていた。1915年に疫学学会の設立に寄与したミルロイの名前を冠したミルロイ・レクチャーにてコリスがじん肺は粉じんによって起こることを病理学的、放射線学的に実証した。これにて、特に結核菌や細菌によって起こるとする内因学説を一蹴し、じん肺の概念が確立された³⁾。

4. 補償の変遷（海外）

20世紀前後になると、英国では労働組合を結成した労働者は政治力も獲得し発言力を高めていった。さらに、

		1958年	1968年			
じん肺所見無し		O	0/- 0/0 0/1(円形または不整形)			
疑い		Z				
小陰影	粒状影	密度	1	1/0	1/1	1/2
			2	2/1	2/2	2/3
			3	3/2	3/3	3/4
	タイプ	p m n	p q r			
	広がり	-	RU, RM, RL LU, LM, LL			
	不整形陰影	密度	-	1/0	1/1	1/2
				2/1	2/2	2/3
				3/2	3/3	3/4
		タイプ	L	s t u		
		広がり	-	RU, RM, RL LU, LM, LL		
大陰影		A B C	A B C			
	タイプ	-	Wd(境界鮮明) id(境界不鮮明)			

図1 ILO分類 1958年国際分類と Uicc/Cincinnati1968分類との比較

1968年の分類では、じん肺の所見なしOまたは疑いZが、記号がなくなり0/-、0/0、0/1に変更になった。また、小陰影の大きさの記載がp、m、nからp、q、rと記号化され、密度も9段階に変更された。不整形陰影も小陰影同様にs、t、uと大きさが分けられ、密度も9段階設けられた。ただし、本邦では不整形陰影の大きさ分類のs、t、uは採用していない。

リンや鉛白の危険性が社会問題化されたこともあり、改革的なブルジョア達は革命が起こることを恐れ、政府にじん肺を含めた職業病に対する法制度の確立を要求したため、職業病が社会保険や私的保険で補償されるようになった³⁾。1897年労災事故および業務上疾患(prescribed disease)とされた炭疽、鉤虫症、鉛水銀、リン、ヒ素による後遺症については、労働者が証明せずとも診断が確立すれば補償されるいわゆる、無過失補償の法律が公布された。さらに英国では1919年に初めて鉱山以外のけい肺に対する補償法が制定された。鉱山労働者にも適用されたのは1928年であるが、働いている鉱山の鉱石に50%以上シリカが含有されることを証明する必要があった。1943年に炭塵によるじん肺に対しても認可されたが、けい肺緩和法案ではなく、第2次世界大戦で労働力が不足しているために認可された背景があった³⁾。

5. 診断の変遷 (海外)

1930年に南アフリカにて第1回国際けい肺会議が開催された。この会議でバンコースト(1875~1939)によるX線分類(1925年)をうけて、けい肺は3段階の進展を示し、緩徐なる発症、緩やかに進展する慢性病であることが示された。第1期：肺紋理の増強と微細な結節陰影、第2期：融合傾向を示す小陰影の数と大きさの増加、第3期：広範な線維性変化を示す陰影、である⁵⁾。不慣れた黒人労働者の例やこの頃出現したサンドプasterの症例はけい肺には合わない概念であった³⁾。第3回になりようやく国際じん肺会議と改名され、けい肺以外のじん肺もとあげられた。この会議で国際労働機関(以下

ILO)による炭坑夫じん肺の胸部X線分類が初めて作成され、現行の分類の基礎となる4型に分類された。1958年小陰影の密度を現在の12段階に、ILO分類が改正された。1968年のILO分類の改正では、小陰影の分類がp(punctiform)、m(micronodular)、n(nodular)から記号化して、p、q、rに変更された(図1)。2000年にはフィルムの質、病変を詳細に記載するための記号の追加が、2011年には、デジタル画像への対応した変更がなされ、現在に至っている⁴⁾。

6. 本邦の補償・診断の歴史 (~1945年)

本邦でも1905年鉱業法が制定され、業務上の疾病に対する鉱業権者の責任を認めるようになった。1911年には工場法が可決され、1915年に実施された。この法律によって夜業禁止、最低年齢12歳とされ、保護職工とされる者は労働時間が日に12時間と制限された。但し男子工は無制限であった。1916年に鉱山鉱夫扶助規則が制定され、12歳未満の就労禁止、15歳未満、女子は12時間を超える就業が禁止された。保護職工は午後10時から午前4時の就業が禁止された。その他、鉱夫の負傷、疾病、死亡の扶助が定められた。またこの1916年、改正「鉱業警察規則」が定められ、落盤、ガス爆発などによる災害予防の規定、坑内坑外の衛生設備の追記がなされた⁵⁾。しかしながら以上述べた法律では、依然じん肺が業務上の疾病として取り上げられることはなかった。

1930年鉱夫労務扶助規則改正が定められ、初めて鉱夫のけい肺および眼球振盪が業務上の疾病として認められた。1936年工場法施行令にて、鉱山のみならず工場にお

表1 じん肺の歴史－病理解剖とレントゲンによる診断の時代（～1945）

年代	海外	年代	国内
1837年	Stratton T anthracosis 提唱		
1867年	Zenker FA Pneumonokoniosis 提唱		1867年以降 ダイナマイトの利用
1872年	Visconti A Silicosis (けい肺) 提唱		
1874年	Proust A pneumoconiosis と呼称		
1882年	Robert Koch 結核菌の同定	1888年	大谷周庵「肺炭疽症ノ実験」三池炭坑夫の症例を炭坑夫肺として「東京医学会雑誌」に発表
1895年	Roentgen が X 線発見 1900年以降 レントゲン撮影	1890年	佐藤英太郎「鉱夫肺病ニ就テ」 1897年以降 圧搾空気による削岩機の利用
1919年	ILO (国際労働機関) 設立	1905年	鉱業法の制定
1925年	Pancoast X 線写真によるじん肺症病型分類	1912年	工場法の制定
1930年	第1回国際けい肺会議 ヨハネスブルグ	1915年	鉱夫労役扶助規則の制定
1938年	第2回国際けい肺会議 ジュネーブ	1921年	倉敷労働科学研究所の設立
		1938年	厚生省の設置

日本呼吸器学会編「呼吸器学 100 年史」2003 年，一部改変。

表2 けい肺及び外傷性せき髄障害に関する特別保護法（1955 年）

<p>じん肺の定義：「遊離けい酸粉じん又は遊離けい酸を含む粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化の疾病」*けい肺に合併した結核も「けい肺」に含む</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 全粉じん作業従事労働者に対する健康診断の実施（約 34 万人） エックス線標準写真，診査テキストの作成 2. 職場転換 239 名に実施 3. 給付 転換給付，2 年間の療養給付および休業給付 4. エックス線分類 1950 年の ILO 分類を基に <ul style="list-style-type: none"> 第 1 型：粟粒大以上のものが部分的 第 2 型：粟粒大以上のものが全面的に 第 3 型：第 2 型の分布が密であるもの 第 4 型：融合像又は塊状陰影のあるもの

典拠：労働省安全衛生部労働衛生課編「じん肺法の解説」1991

いても業務上の疾病とした。第 2 次世界大戦前においては，じん肺の問題が広く社会的に解決されるまでには至っていなかった⁵⁾。

7. 本邦の補償・診断の歴史（1945 年～）

本格的な社会保障が実施されるのは，第 2 次世界大戦後からである。1947 年に労働省が設置され，労働基準法が施行された。これにより労働者の労働条件の向上，特に労働者の生命と健康の保持増進の要求，けい肺の問題の再検討がなされた⁶⁾。1949 年には岡治道（1891～1978）らが日本で最初の「珪肺の X 線図譜」（労働省労働基準局労働衛生課編）を作成した⁷⁾。これは，1950 年第 1 回の国際けい肺会議に先立つもので画期的な仕事である。1955 年には，けい肺および外傷性せき髄障害に関する特別保護法が制定された（表 2）。この時のけい肺の定義は，「遊離けい酸粉じん又は遊離珪酸を含む粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化の疾病」とされ，けい肺に合併した結核も「けい肺」に含まれていた。労働省の管轄下に 1950 年の ILO 分類を基にした X 線標準写真，診査テキストを作成し，約 34 万人という全粉じん作業労働者に対する健康診断を実施した。X 線標準写真は，1950 年の ILO 分類を基にしており，4 型に分かれていた。第 1 型：粟粒大以上のものが部分的，第 2 型：

粟粒大以上のものが全面的に，第 3 型：第 2 型の分布が密であるもの，第 4 型：融合像又は塊状陰影のあるもの，とした⁵⁾。そして給付，職場転換の給付，2 年間の療養給付および休業給付が定められた。1960 年には，じん肺法が施行された（表 3）。じん肺の定義は，「鉱物性粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化の疾病」とされ，この際にもじん肺に合併した結核も「じん肺」に含まれていた。対象をけい肺から鉱物性粉じんに起因するじん肺に拡大し，使用者，労働者，国においてそれぞれ予防措置が定められた。さらに，じん肺診査医制度も設置され，給付も期限付きではなく，長期給付制度に変更された。X 線分類は粒状影および異常線状影を各々 4 つに分類された。粒状影は 1958 年 ILO 分類を参考に，線状影は国内の研究成果に基づいて定められた。しかしながら，ILO 分類の不整形陰影におけるそれぞれの陰影の大きさを表す s, t, u 分類は採用されなかった⁸⁾。ただし，一番大きな大陰影の分類である PR (profusion rate) 4C は，ILO 分類とは異なり，一側肺の 2 分の 1 を超えるものを条件として，厳しい基準が設けられた。管理区分は，管理 1 の 1 は所見のないもの，管理 1 の 2 は軽度のじん肺があるが他の所見のない者とし，管理 3 は作業転換，管理 4 は要療養に変更された。

1977 年に，現行の改正じん肺法が制定された。じん肺

表3 (旧) じん肺法 (1960年)

じん肺の定義：「鉱物性粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化の疾病」 * じん肺に合併した結核も「じん肺」に含む 1. 対象をけい肺から鉱物性粉じん起因するじん肺に 2. 予防：使用者、労働者、国においてそれぞれ予防措置を講ずる必要あり 3. じん肺診査医制度も設置 4. 長期給付制度に変更 5. エックス線分類 - 粒状影および異常線状影を各々4つに分類 - 粒状影は1958年ILO分類を参考に、線状影は国内の研究成果に基づく - 不整形陰影のs, t, uは採用せず - PR4Cは、一側肺の2分の1を超えるもの 6. 管理区分 - 管理1の1は所見のないもの、管理1の2は軽度のじん肺があるが他の所見のない者 - 管理3は作業転換、管理4は要療養に変更

典拠：労働省安全衛生部労働衛生課編「じん肺法の解説」1991

の定義は、「粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病をいう」とされ、リファンピシを含む結核治療により治癒が期待されるようになり、初めて肺結核は合併症と分類され、「じん肺」からは除かれた。また、このころ有機じん肺の研究が盛んにおこなわれていたため、じん肺の将来を鑑みて定義から「鉱物性」の文字が削除されている。主な改訂点は、先述した肺結核、結核性胸膜炎、続発性気管支炎、続発性気管支拡張症、続発性気胸が合併症とされたこと、結核や合併症を管理区分から除外して判断することになったこと、PR4Cの基準を2分の1から3分の1に変更したことがあげられる。また新たに離職時健康診断の実施も規定された⁵⁾。

1997年の国際がん研究機関(IARC)によるシリカの発がん性報告を受けて、2003年に日本でも肺がんをじん肺合併症に認定した。さらに、2001年日本呼吸器学会から提案された肺活量および1秒量の予測式を用いて、2010年じん肺における肺機能検査結果が判定されるようになった。

8. これからの課題

課題を列挙すると、予防については、電動ファン付きマスクの導入が挙げられる。診断については、新たな物質による職業性肺疾患の出現、じん肺診断におけるCT画像の利用、CR画像を見るための地方労働局へのディスプレイの導入、続発性気管支炎の診断方法の問題、治療については、抗線維化薬の利用などがある。これらについて、詳述する。

これまででもじん肺予防については、様々な方策がとられたが、いまだに年100人程度のじん肺有所見者がみられる。近年電動ファン付きマスクの導入・推進が提言され、岸本らが研究報告をおこなっている。マスク内が陽圧であるため、多少マスクの装着がずれていても、粉じんの遮蔽率は高く、予防効果が高い⁶⁾。通常防塵マスクの

もれ率が約25%あるが、電動ファン付きマスクでは1%未満である。価格が高い点が普及のネックになる可能性がある。

また、新たな物質による職業性肺疾患も報告されている。超硬合金肺、インジウム肺、高純度シリカによる急進じん肺が報告されている。これらの病態、画像の特徴、診断方法などを確立する必要がある。

じん肺の診断におけるCT画像の利用が検討されている。じん肺法により、現在もじん肺の診断は胸部単純写真でおこなわれている。呼吸器疾患の日常診療は、CTを用いて行われており、解像度も単純写真よりも高いため、CTを用いた判定が望まれる理由である。現在、厚生労働科学研究芦澤班にて、その検討がおこなわれており、CTを含めた標準写真が検討されている⁷⁾。法律改正も含めて、CTが診断に利用できる日が来ることが望まれる。

さらに、一般病院ではディスプレイを用いて画像を読影する。そのため、最近ではフィルムに焼き付けることはない。多くの地方労働局には、画像を見るためのディスプレイがないため、じん肺申請にフィルムでの画像の提出が求められるが、自院に焼き付ける出力装置がないため、不便を被っている。早急な、労働局へのディスプレイの導入が待たれる。

じん肺合併症のうち、続発性気管支炎の診断については、以前からその客観性が問題視されている。喀痰の性状について、目視によりMiller & Jones分類にて膿性痰を診断するが、客観性がないため、労災病院群に比べて一般申請におけるじん肺合併症中の続発性気管支炎の割合が5倍くらい多く問題とされている⁸⁾。膿性痰の判定にいかにか客観性を持たせるかが課題である。

近年、特発性肺線維症(以下、IPF)に用いられている抗線維化薬は、IPF以外の進行性の線維化を示す間質性肺炎においても効果を示す成績が報告されている⁹⁾。じん肺の20~30%に間質性肺炎を伴う事が知られている¹⁰⁾。抗線維化薬の適応範囲が拡大された時点でこれらの病態

に対して使用してみる価値があると思われる。

おわりに

じん肺の問題は、古代から人類に労働の発祥とともに存在したものと考えられる。じん肺の予防を含めて対処しようとした先人の歴史をみてきた。課題はいくつかあるものの、現在本邦で制定されたじん肺法で施行されている補償は、世界に誇れる補償制度であり、一時金での補償でなく生涯続く継続補償である。また、粉じん作業から離れた軽度のじん肺患者に対しても、じん肺管理手帳を配布して無料健診で経過観察できる制度は知る限りにおいて世界に類をみない。じん肺患者やご家族の方々、診療や法律制定にかかわった全ての先人達の努力や業績に感謝申し上げる。

追記：内容の多くは、吉野貞尚先生の著書、Rosentalの論文、労働省安全衛生部衛生課編の「じん肺法の解説」を参考にさせていただいた。また、内容の一部は、2019年11月第67回日本職業・災害医学会学術大会（東京）教育講演2にて報告した。

〔COI開示〕本論文に関して開示すべきCOI状態はない

文 献

- 1) 吉野貞尚, 吉野章司: じん肺—歴史と医学—, 東京, 中央労働災害防止協会, 2002.
- 2) 坂井建雄: 医学の歴史, 東京, 医学書院, 2019.
- 3) Rosental PA: The history of occupational lung diseases: a long view, Parke's Occupational Lung Disorders, 4th ed. Taylor AN, Cuillian P, Blanc P, Pickering A, editors. Boca Raton, USA, CRC press, 2017.
- 4) 大崎 饒, 木村清延, 加地 浩, 阿部庄作: 非石綿じん肺症, 呼吸器学の100年. 日本呼吸器学会編. 東京, 日本呼吸器学会, 1991.
- 5) 労働省安全衛生部労働衛生課編: じん肺法の解説. 東京, 中央労働災害防止協会, 1991.
- 6) 岸本卓巳: 通常防塵マスクと電動ファン付き防じんマスク(PAPR)の比較試験. 芦澤和人研究者代表. じん肺エックス線写真による診断精度向上に関する研究, 厚生労働科学研究補助金労働安全衛生総合研究事業平成30年度総括・分担研究報告書. 2019.
- 7) 芦澤和人: 総括研究報告. 芦澤和人研究者代表. じん肺エックス線写真による診断精度向上に関する研究, 厚生労働科学研究補助金労働安全衛生総合研究事業平成30年度総括・分担研究報告書. 2019.
- 8) 中野郁夫, 宇佐美郁治, 木村清延, 他: 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. 日職災医誌 61: 236—242, 2013.
- 9) Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al: Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. N Engl J Med 381: 1718—1727, 2019.
- 10) Honma K, Chiyotani K: Diffuse interstitial fibrosis in nonasbestos pneumoconiosis - a pathological study. Respiration 60: 120—126, 1993.

別刷請求先 〒068-0004 北海道岩見沢市四条東16-5
北海道中央労災病院
大塚 義紀

Reprint request:
Yoshinori Ohtsuka
Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 16-5, 4-jyo Higashi 16-chome 5, Iwamizawa, Hokkaido, 068-0004, Japan

History of Pneumoconiosis and Issues in the Future

Yoshinori Ohtsuka and Kiyonobu Kimura
Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

Pneumoconiosis is considered as the oldest work-related diseases in the world. It has been recorded by Hippocrates since the ancient ages of Greek. In Japan, they were called as “yoroke”, “kemurino-doku”, “tsukare daiku” since Edo period. Pneumoconiosis had been spread widely because of the mass production of dusts caused by dynamite and rock drill et al. and was recognized by the people. Accurate diagnosis of pneumoconiosis was made possible by the introduction of pathological autopsy and chest X-ray. With these methods, the definition pneumoconiosis was established. Compensation for work-related disaster was settled in UK and in other countries, according to the start of ILO and the growing of the labor unions. In Japan, compensation for pneumoconiosis was built up after the Labor Standard Law enacted after the World War II. Compensation was changed from “lump sum” to “disaster compensation”. It was admitted as a right for workers. “Special Protection for Silicosis and Spinal injury” was enacted in 1955, and old Pneumoconiosis Law and Compensation for Work-related Law were established in 1960, and then real compensation has started. The name of “keihai (silicosis)” was changed to the new name “jinpai (pneumoconiosis)” in 1960, it targeted all of the mineral dusts including silicates. According to the revision of the Pneumoconiosis Law in 1977, the division of management was decided depends on the severity of pneumoconiosis independent of pulmonary tuberculosis. Tuberculosis was determined as one of the complications of pneumoconiosis. The way of diagnosis for pneumoconiosis at that time leads to today’s diagnosis. In 2003, lung cancer was designated as one of the complications. Still now around 100 workers were newly designated as pneumoconiosis. Introduction of masks with electronic fun and its spreading are expected. And more recently occupational lung diseases by the new materials have come across. There are issues such as establishment of the diagnosis of the occupational lung disease caused by new materials, the use of CT for the diagnosis of pneumoconiosis, and the introduction of CR display by the board of pneumoconiosis in every local Labor bureau. We face these problems to solve now.

(JJOMT, 68: 199—205, 2020)

—Key words—

pneumoconiosis, silicosis, compensation

1 アスベストosis (石綿肺, アスベスト肺)

宇佐美 郁治, 岸本 卓巳

病 態

アスベストosis (石綿肺, アスベスト肺) とはアスベスト高濃度曝露によって発生するびまん性間質性肺炎である。アスベスト繊維の中でも長い繊維は、主に呼吸細気管支などの局所に長期間滞留するため、多核白血球や肺胞マクロファージなどの貪食細胞に処理されず、これら遊走細胞からサイトカインやフリーラジカルなどが産生される。そして、組織破壊や免疫担当細胞群が動員されて慢性炎症反応が起こり、ついには線維芽細胞の増殖が起こる。線維化は細気管支周囲からはじまり、次第に周囲に広がる。じん肺の一種であるため量・反応関係が明らかである¹⁾。

診断手順

1 受診動機と他覚所見

無症状で、胸部X線写真異常陰影を指摘されて診断にいたることもあるが、初発症状としては頑固な乾性咳嗽や労作時呼吸困難が主である。また、聴診所見としてX線上に線維化病変が認められる前から、吸気時に両側下肺背側部で捻髪音 (fine crackles) を聴取し、病変が広がるとともに聴取範囲が広がる。また、病変は進展するにつれて、fine crackles 自体が粗くなるとともに呼気時にも聴取するようになる。進行した場合には、ばち指やチアノーゼを認めることもある。

2 職業歴

職業性アスベスト曝露については詳細な問診が重要である。アスベスト高濃度曝露をきたす作業はアスベスト吹付け、アスベスト製品製造、断熱・保温作業およびビル・建物の解体作業などである。一方、造船、製鉄、自動車・機械製造・補修、化学、製紙、電力、ガス、電気、水道などの産業においても過去にはアスベスト曝露作業が存在していた。アスベスト消費量がわが国で最も多かった建材、アスベストセメント、床タイル、屋根ふき用断熱材などを使用していた建築業はアスベスト曝露作業者が最も多い職種であり、これら産業や作業に従事していたことがあれば、作業内容を十分に聴取して、アスベスト高濃度曝露や曝露期間が長ければアスベストosisも考慮する。

3 胸部X線写真

アスベスト初回曝露から通常は10年以上を経過して両側下肺野に不整形陰影を呈する (図1)。初期変化は肋横角に近い部分の繊細な不整形の線状影ではじまるが、進行すると微細網状影からすりガラス陰影を伴い網状影、小輪状影が出現する。さらには蜂巣状影も出現し、下肺野は線維性収縮のため縮小する。じん肺法ではPR1/0以上の不整形陰影を呈する場合をアスベストosisとよぶ。

4 胸部CT像

HRCT所見として早期病変では胸膜直下粒状影 (subpleural dots) (図2) や小葉中心に分岐状影 (branching opacities) を認める。また、



図1 PR2型アスベストーシスの胸部X線写真
両側下肺野を中心とした不整形陰影を認める。



図2 胸部HRCT像
両側胸膜直下に点状陰影 (subpleural dots) と小葉間隔壁の肥厚像を認める。



図3 胸部CTシンスライス
両側胸膜直下に subpleural curvilinear lines を認める (矢印)。

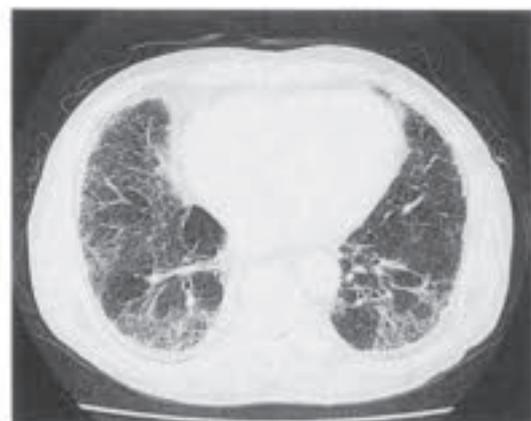


図4 胸部CT像
両側下肺に気管支血管束に沿ったすりガラス陰影を認めるとともに、胸膜直下には小さな蜂巣肺所見を認める。

多数の小葉間隔壁肥厚像 (thickened interlobular lines) を認めることもある。さらに、病変が進展すると胸膜下曲線様陰影 (subpleural curvilinear lines) (図3) や肺実質帯状像 (parenchymal band) も認められる。究極的には蜂巣肺所見を呈することもある。アスベストーシスでは、特発性肺線維症 (IPF) に比較して索引性気管支

拡張と典型的な蜂巣肺所見の頻度は低い^{2,3)}。アスベストーシスの蜂巣肺はIPFの典型的な像とは異なり、比較的細かい1 cm²までの蜂巣肺陰影を呈することが多い (図4)。しかし、アスベストーシスに特異的な所見はない。

一方、アスベストーシスでは胸膜病変を伴うことが多い。特にアスベスト曝露に特徴的な胸膜プ

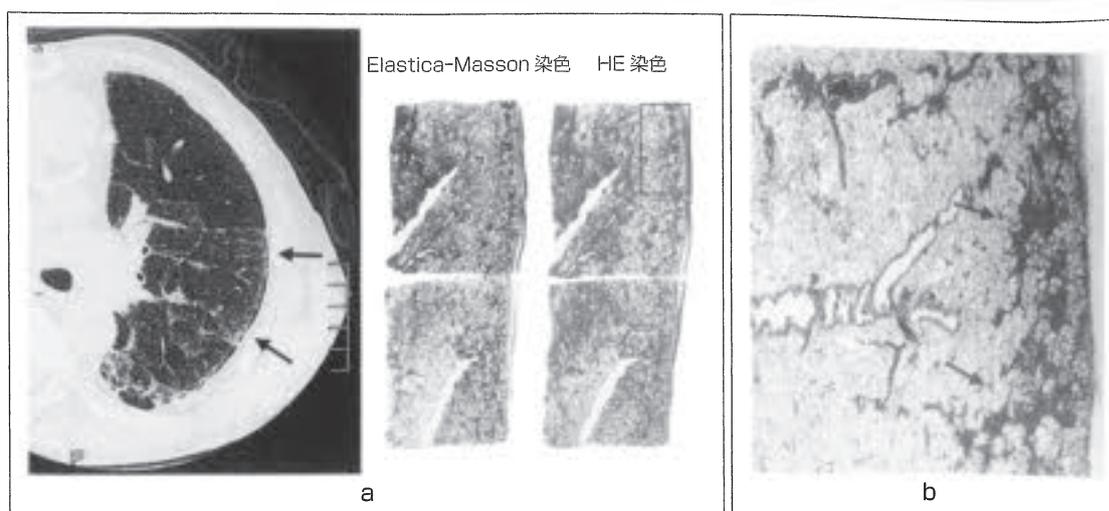


図5 アスベストosisの初期病変

a: アスベストosis初期病変のHRCT画像としてのsubpleural curvilinear line (黒矢印)と同一部位の病理組織像。b: アスベストosis初期病変である結節状の小葉中心性の線維化 (赤矢印)が胸膜直下に配列していることが明瞭に観察される。

ラクや良性石綿胸水後の発症の頻度が高い円形無気肺、びまん性胸膜肥厚の有無について検討しておく、ほかの間質性肺炎との鑑別に有用である⁴⁾

5 肺機能検査

アスベストosisでは比較的早期から肺胞毛細管ブロックが起こり、拡散障害が生じやすい。また換気障害では拘束性障害が主体で努力肺活量の低下が生じる。すなわち、DLco、FVCの低下とともにA-aDO₂の開大が認められる。

6 病理組織像

職業歴および胸部X線写真あるいはCT所見からもほかの間質性肺炎との鑑別が難しい場合には病理学的な検査が必要である。気管支肺胞洗浄(BAL)や経気管支肺生検(TBLB)では確定診断が難しいことが多い。そのため、胸腔鏡下肺手術(VATS)を行って病理学的に確定診断をすることもある。病理組織所見として、線維化は呼吸細気管支から生じ周囲肺胞壁・終末細気管支壁・

肺泡道間質部に沿って広がり緩徐に進行する(図5)⁵⁾。そして、細気管支壁に大量の石綿小体を認める。

ヘルシンキクライテリア⁶⁾では進展固定肺の病理組織標本1cm²中に2本以上のアスベスト小体を見出すような肺の線維化所見を認めた場合にはアスベストosisと診断できると記載されているが、IPFと鑑別できない症例もあることから、石綿肺の診断基準の見直しが予定されている。しかし、2010年の米国呼吸器病理学会⁷⁾は石綿肺診断基準を見直し、細気管支周囲からの線維化所見を有する肺の線維化を石綿肺とすると1986年の米国胸部疾患学会(ATIS)の基準⁸⁾に戻した(表1)。

7 鑑別診断

アスベストosisの診断基準には、肺の線維化をきたすすべての疾患を除外するという項目がある。特に、IPFや喫煙者に発生する呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患(RB-ILD)および粉じん吸入によって発生するmixed dust pneumoconiosisは鑑別が必要である。

表1 石綿肺の組織学的重症度と広がり分類 (Roggliら)

Grade 0	細気管支周囲の線維化がないか、あっても細気管支の半数にも満たないもの
Grade 1	呼吸細気管支壁とそれに接した肺胞壁の第1列までに限局する線維化を認める。標本上の全細気管支の半数以上に認められる
Grade 2	呼吸細気管支に接した肺胞壁の第2列以上か、さらに肺泡道に及ぶ線維化を認める。隣接する細気管支病変との間に少なくとも正常の肺胞が介在する(細気管支病変間の結合なし)
Grade 3	少なくとも2つの隣接する細気管支の間のすべての肺胞壁に線維化が認められる(細気管支病変間の結合あり)
Grade 4	蜂巣肺の形成を認める

[Sporn TA, Roggli VL, Asbestosis. In: Roggli VL, Oury TD, Sporn TA, editors: Pathology of asbestos-associated diseases 2nd ed. New York, Springer p.71-103, 2004 を基に筆者作成]

治療計画と処方例

病状の悪化や肺癌の発生を抑制するため禁煙が最も重要である。慢性咳嗽や労作時の息切れに対しては鎮咳薬や気管支拡張薬を使用する。

＜処方例＞

- ① アストミン (dimemorfan) 10 mg 錠 6T/日
 - ② ホクナリンテープ (tulobuterol 貼付薬) 2 mg 貼用/日
 - ③ テオロング (theophylline) 100 mg 錠 2T/日
- のうち各症例に有効な薬剤を選択して使用する。

肺活量の低下に対しては、呼吸器リハビリテーションにより、呼吸筋の強化を行う。

慢性呼吸不全合併時には、在宅酸素療法および在宅人工呼吸療法を考慮する。

管理のポイント

2006年9月以降、わが国ではアスベストは原則使用禁止となったが、過去に使用されたアスベストは吹付け材やボイラーなどとして現在も残存しており、アスベスト除去作業や解体作業など新たなアスベストシスの発生の可能性もある。そのため、除去作業は湿式にする。嚴重な囲い込みを行う、電動ファン付きマスク以上の高性能の

防じんマスクを使用するなどの予防対策が必要である。

アスベストシスもじん肺症の一種として続発性気胸や続発性気管支炎の合併症を伴うこともあるが、肺結核や結核性胸膜炎の合併頻度は珪肺症に比較して少ない。管理ポイントとして重要なのは肺癌および中皮腫の合併頻度が高いため、これら悪性腫瘍の早期発見に留意すべきである。

特に喫煙は肺癌発生頻度を相対的に増加させる。また、肺癌および中皮腫の潜伏期間は約20～50年以上であるため、長期間の経過観察が必要である。

アスベストシスと診断されると、退職者にはじん肺健康管理手帳と石綿健康管理手帳が国から交付されるため、少なくとも年1回は胸部CTと喀痰細胞診検査が受けられるとともに年2回は胸部X線撮影も可能であり、肺癌や中皮腫の早期発見とともにアスベストシスの進展度合いを評価することができる。

また、アスベストシスではIPFに比較すると急性増悪する頻度は極めて少ない。

文献

- 1) 岸本卓巳: アスベスト肺の診断. 日内会誌 96: 232-238, 2007
- 2) 井上義一 他: アスベスト肺の臨床診断. 一慢性型の間質性肺炎との鑑別について. 最新医 62: 44-51, 2006
- 3) 審良正則: アスベスト関連疾患の画像診断. 日胸 65: 414-424, 2006
- 4) American Thoracic Society: Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. Am J Respir Crit Care Med

- 170: 691-715, 2004
- 5) 芦澤和人 他：石綿肺. 日胸 73: 1416-1423, 2014
 - 6) Consensus report. Asbestos, asbestosis and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health 23: 311-316, 1997
 - 7) Roggli VL et al: Pathology of asbestosis? An update of the diagnostic criteria: Report of the asbestosis committee of the college of american pathologists and pulmonary pathology society. Arch Pathol Lab Mod 134: 462-480, 2010
 - 8) American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: The diagnosis of nonmalignant diseases related to asbestos. Am Rev Respir Dis 134: 363-368, 1986

3. じん肺の適切な診断を推進するツール 「最新じん肺画像診断」

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」

最新じん肺画像診断

令和3（2021）年3月31日

序文

近年、粉じん作業労働者数は一時減少しましたが、平成 15 年からは増加に転じ、平成 30 年には年間 63 万人になりました。同じくじん肺健康診断受診労働者数も平成 15 年の 18 万人から増加に転じ、平成 30 年には年間約 30 万人になりました。内訳をみると従来の鉱業やトンネル作業者は減少しましたが、ガラス、製鉄、金属、電気機械、建設関係が増加しました。このように粉じん作業業種の変化に伴い、最近は歯科技工じん肺、超硬合金肺、高純度ケイ素による急進けい肺、ベリリウム肺、インジウム肺など特異なじん肺が散見されるようになりました。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”以来その発生数は増加しています。

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のが実態です。すでに述べたように粉じん作業労働者数やじん肺健康診断受診者数は増加しているにも関わらず、新規じん肺患者発生数は平成 30 年には 91 人にまで減少しました。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があることは当然ですが、じん肺を診断できる医師が少なくなってきたことも関与しているのではないかと懸念されます。

本書は、日常診療業務や健診業務において一般内科医や産業医などがじん肺を見落とさないために、画像診断に特化したじん肺診断マニュアルとして作成したものです。

本書の特徴は、①画像と病理所見を対比したこと、②じん肺の年余にわたる進行を胸部エックス線写真と CT 画像で提示したこと、③近年みられたじん肺を提示したこと、④離職後に胸部エックス線写真の陰影が改善するじん肺も提示したことです。

じん肺は溶接工肺など一部のじん肺を除き、離職後（粉じん曝露回避後）も進行する疾患です。そのため、胸部エックス線写真がどのように変化するかを理解することは極めて重要です。

最後に、みなさまの日常診療において、本書が少しでもお役に立つならば幸いです。

目 次

第Ⅰ章 総 論	1
1. じん肺とは	2
2. じん肺は“過去の病気”、と思っ ていませんか	3
3. 最近、粉じん作業職場が 変わってきています	3
4. じん肺と診断するには 粉じん曝露の職歴を 確認することが重要 です	3
5. じん肺は進行する疾患	3
6. じん肺と肺がん	4
第Ⅱ章 じん肺の胸部エックス線 写真	7
1. じん肺画像所見の表記法	8
1) 型分類	8
2) 小陰影の記載法	9
3) 粒状影の組織所見	9
4) 大陰影（Progressive Massive Fibrosis； PMF）の記載法	11
5) 付加記号の記載	12
2. 大陰影と肺結核、非結核性 抗酸菌症の合併	13
3. 標準エックス線写真	15
第Ⅲ章 胸部エックス線写真と胸部 CT 画像所見の特徴	25
1. けい肺（けい肺結節を主体と するじん肺）	26
2. 混合型粉じん性じん肺（ Mixed Dust Pneumoconiosis、 混合型粉じん性線維化 巣を主体とするじん肺）	27
3. 石綿肺	27
4. その他のじん肺	28
第Ⅳ章 じん肺診断の注意点	29
第Ⅴ章 症例から学ぶじん肺	31
よく診るじん肺	
1. 石綿肺	32
2. 溶接工肺	40
3. 炭坑夫じん肺	50
4. 隧道じん肺（トンネル じん肺）	56
5. 窯業じん肺	60

6. 金属鉍山じん肺	66
比較的希なじん肺	
7. 急進けい肺	70
8. インジウム肺	84
9. ベリリウム肺	94
10. 超硬合金肺	104
11. 歯科技工じん肺	112
12. い草染土じん肺	120
参考図書	128
編集委員、執筆者一覧	129

第 I 章 総 論

1. じん肺とは

じん肺とは、粉じん作業において粉じんを吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病です（じん肺法）。

粉じんとは一般的に無機粉じんを意味しますが、将来、有機粉じんでも無機粉じん同様のじん肺病変が起きることが明らかにされた時に、速やかに行政が対応できるよう、現行のじん肺法ではあえて無機、有機の区別をしていません¹⁾。なお、カビやキノコ孢子、鳥類の排泄物などによって生じる「過敏性肺炎」はじん肺とは言いません。

じん肺の起因物質と発生職場を表－1に示します。

表－1 じん肺の起因物質、発生職場

起因物質	発生職場
遊離けい酸（シリカ）	採石業、採鋇業、窯業、鋳物業、金属製錬業、セメント製造業、船舶製造業、珪酸化学工業、他
石綿（アスベスト）、クリソタイル、クロシドライト、アモサイト	石綿加工業、石綿セメント製造業、断熱性石綿製品、ブレーキライニング製造等、その他石綿製品取扱作業
滑石（タルク）	滑石粉碎作業、ゴム工場等
蠟石	ガラス溶融用坩堝製造
珪藻土	珪藻土採掘、粉碎作業等
カオリナイト（クレー）	乾燥カオリンの粉碎、袋詰め作業等（陶磁器用、製紙コーティング）
アルミニウム	アルミニウム粉末製造業（塗料原料）等
アルミナ（酸化アルミニウム）	アルミニウム再生工場（溶滓の粉碎、節別作業）等
酸化アルミニウムと珪酸	ボーキサイト精錬作業
酸化鉄と珪酸	電気溶接作業、ガス切断等
硫化（鉄）鋇と珪酸	硫化鋇採鋇作業、硫酸工場原料粉碎作業
硫化鋇の焼滓	硫酸工場焼鋇取扱作業
黒鉛	黒鉛精錬工場、電極工場
カーボンブラック（無晶型炭素）	製墨工場、カーボンブラック工場
活性炭	活性炭製造工場
炭粉、石炭粉	木炭、石炭の粉碎作業（煉炭製造等）
石炭粉じんと珪酸	炭鋇の採炭、掘進、支柱作業等
ベリリウム	ベリリウム化合物、ベリリウム精錬、航空機製造工程、原子炉等
インジウム	インジウム・スズ酸化物（ITO）ターゲット板研削作業、薄型ディスプレイ製造
超硬合金（タングステン、コバルト）	金属切削、研磨や加工、金型作成超硬合金を製造する工程

産業保健ハンドブックⅣ「じん肺（第2版）」p20 表3－3よりインジウムと超硬合金を追加し、一部改変。

2. じん肺は“過去の病気”、とっていませんか

「じん肺」と聞くと真っ先に頭に浮かぶのは炭鉱や鉱山で発生した呼吸器疾患（炭坑夫じん肺、金属鉱山じん肺）だと思います。すでに日本には炭鉱がないのでじん肺患者はもういない、と勘違いしている医師が多いのです。確かに、現在、日本にある大きな炭鉱は北海道釧路市にあるものだけですし、粉じん障害防止対策が徹底していますので従来の炭坑夫にみられた典型的なじん肺が発症することはまずありません。鉱山についても同じように粉じん障害防止対策が徹底しています。ですから新規に発症するじん肺は激減しています。

問題は、炭鉱や鉱山を離職した高齢者のなかにじん肺有所見者がたくさんいることです。そして、それらの人々が糖尿病やがんなどで医療機関を受診することが多くなりました。その結果、じん肺の胸部エックス線写真をみたことのない医師は診断に悩むことになりました。

3. 最近、粉じん作業職場が変わってきています

じん肺は炭鉱や鉱山の離職者だけではなくありません。最近には粉じんにさらされる職場が多様化し、様々な職場でじん肺が発生しています。たとえば歯の補綴物や充填物などの作成や修理を行う際、その研磨作業時に発生する粉じんを吸入することで歯科技工士や歯科医師にじん肺が発生しています。液晶テレビの液晶パネル製作過程でインジウム・スズ酸化物ターゲット板の研磨作業があります。この作業で発生する粉じんを吸入することでじん肺が発生した症例が日本から世界で初めて報告されました。また、電子産業、航空宇宙産業で広く使われるベリリウムの粉じん吸入でもじん肺が発生しました。

このように最近には粉じんが発生する職場が多種にわたり、粉じん作業に携わる労働者も増えています。事実、粉じん障害防止規則施行後の昭和 55 年の時点では粉じん作業に従事する労働者は約 57 万人もいました。その 20 年後の平成 12 年には一時 35 万人に減少しましたが、さらに 20 年経った現在では 60 万人を超えるまでになりました。

これからも、粉じん作業従事労働者とじん肺健診受診者は増えると予想されます。

4. じん肺と診断するには粉じん曝露の職歴を確認することが重要です

じん肺の画像診断するにあたっては画像所見に一致する粉じん曝露の職歴を確認することが重要です。曝露された粉じんの種類によって描出されるじん肺の画像所見が異なるからです。

5. じん肺は進行する疾患

じん肺の陰影は年余にわたり徐々に進行します。ごく軽度のじん肺の場合、その進行は極めて遅いのですが、進行したじん肺の場合、その後の進行はより早くなります。したがって定期的に胸部レントゲン写真や胸部 CT 検査で経過を追わなければなりません。また、多くは、常時粉じん作業から作業転換、あるいは離職してからも、肺の病態は進行します（5 ページの図 1、70 ページの急進けい肺、94 ページのベリリウム肺の項参照）。

我が国の炭坑夫じん肺の研究では、離職時にじん肺の画像所見が軽度の第1型で10年後には26%に、第2型で10年後には54%にそれぞれ大陰影が出現し第4型になります(第1型から第4型については第2章で解説します)。

ただし、例外があります。溶接工肺や超硬合金肺では粉じん曝露を回避することで、胸部レントゲン写真の陰影は改善することがあります(40ページ、104ページ)。

6. じん肺と肺がん

国際癌研究機関は1997年に遊離けい酸の発がん性を認定しました。その後、厚生労働省の専門検討会の報告を受け、じん肺の合併症として原発性肺がんが労災補償の対象になりました。

じん肺患者に肺がんが発症した場合、その早期診断は困難です。なぜなら、既存のじん肺の陰影にまじって肺がんの陰影が出現するからです。その意味からも定期的な健診が必要で、過去の写真と比較することが大切です。

じん肺と診断したら過去の写真を取り寄せ、比較することが肺がんの早期発見に役立ちます。



第2型 (PR2/2、p) 離職



6年後大陰影出現 第4型 (PR4A)



9年後大陰影癒合 第4型 (PR4C)



16年後大陰影増大 第4型 (PR4B)



22年後大陰影偏移 第4型 (PR4C)

図1 じん肺の進行 (炭坑夫)
離職後も22年間で胸部エックス線写真は第2型から第4型 (PR4A→PR4C) へ進行した。

第Ⅱ章 じん肺の胸部エックス線写真

じん肺の診断には、①一定の粉じん作業歴があること、②胸部エックス線写真で第1型以上の所見（後述）があること、が必要です。胸部エックス線写真でじん肺を疑う所見がみられる場合には、粉じん作業の職歴を確認してください。

1. じん肺画像所見の表記法

じん肺の場合、胸部エックス線写真の異常陰影の表記法が定まっています。

1) 型分類

胸部エックス線写真をみて、小陰影（粒状影や不整形陰影）の密度、大陰影の有無などから、1型から4型まで区分されます（表-2）。

表-2 じん肺エックス線写真像の分類

型	エックス線写真の像
第0型	じん肺の所見がないと認められるもの
第1型	両肺野にじん肺による粒状影または不整形陰影が少数あり、かつ大陰影がないと認められるもの
第2型	両肺野にじん肺による粒状影または不整形陰影が多数あり、かつ大陰影がないと認められるもの
第3型	両肺野にじん肺による粒状影または不整形陰影が極めて多数あり、かつ大陰影がないと認められるもの
第4型	大陰影があると認められるもの

注) じん肺法では第1型から4型までの記載であり、第0型は含まれていません。しかし、管理区分決定やPR分類（次頁参照）では第0型が存在するため、この表の中に加えています。なお、第0型には標準エックス線写真の1/0には満たない軽微なじん肺所見を有するものも含まれます。

小陰影は粒状影と不整形陰影に分類され、それぞれの型は、さらに細かく分類されています（表-3）。

表-3 小陰影の12階尺度の分類

分類	第0型 (PR0)			第1型 (PR1)			第1型 (PR2)			第1型 (PR3)		
12階尺度	0/-	0/0	0/1	1/0	1/1	1/2	2/1	2/2	2/3	3/2	3/3	3/+

2) 小陰影の記載法

粒状影はその大きさによって表-4のように記載します。不整形陰影については大きさの分類はありません。

表-4 粒状影の読影

a) 主な粒状影の径が	1.5 mm までを p、 1.5 mm を越えて 3.0 mm までを q、 3.0 mm を越えて 10 mm までを r、とする。
b) 経過中に p から r に移行することは、通常みられない。	
c) 粒状影と不整形陰影が混在していれば併記する。 不整形のサイズ区分はわが国では行われていない。	

具体的には、粒状影の分布が第1型に近い2型で、大きさが1.5 mm 以下の場合、PR2/1, p と表記します。逆に第2型に近い1型は、PR1/2, p と表記します。

第0型はじん肺の陰影がすこしある場合も含みます

胸部エックス線写真で全くじん肺の陰影がない場合は PR0/0、陰影はあるが第1型にはならない場合は PR0/1 となり、ともに第0型になります。胸部エックス線写真でじん肺の陰影がすこしでもあれば1型と判断している医師がいますが間違いです。なお、PR0/-とは super normal の場合で通常の臨床でこの診断をすることはありません。

PR1/0 と PR0/1 の違いは天と地の差

PR1/0 と PR0/1 の違いはわずかですが、労災補償の観点からは天と地の差があります。仮に、肺がんを合併した場合、じん肺所見が PR1/0 (第1型) であれば、肺がんはじん肺の合併症として労災補償の対象になります。一方、PR0/1 (第0型) はじん肺がないという事ですので、肺がんを合併していても労災補償の対象にはなりません。そのこともあり、じん肺の PR 判定と管理区分は地方じん肺審査医の診断または審査により、都道府県労働局長が決定します。

3) 粒状影の組織所見 (図2)

粉じんに含まれる遊離けい酸が多いと辺縁がはっきりとした粒状影になります。

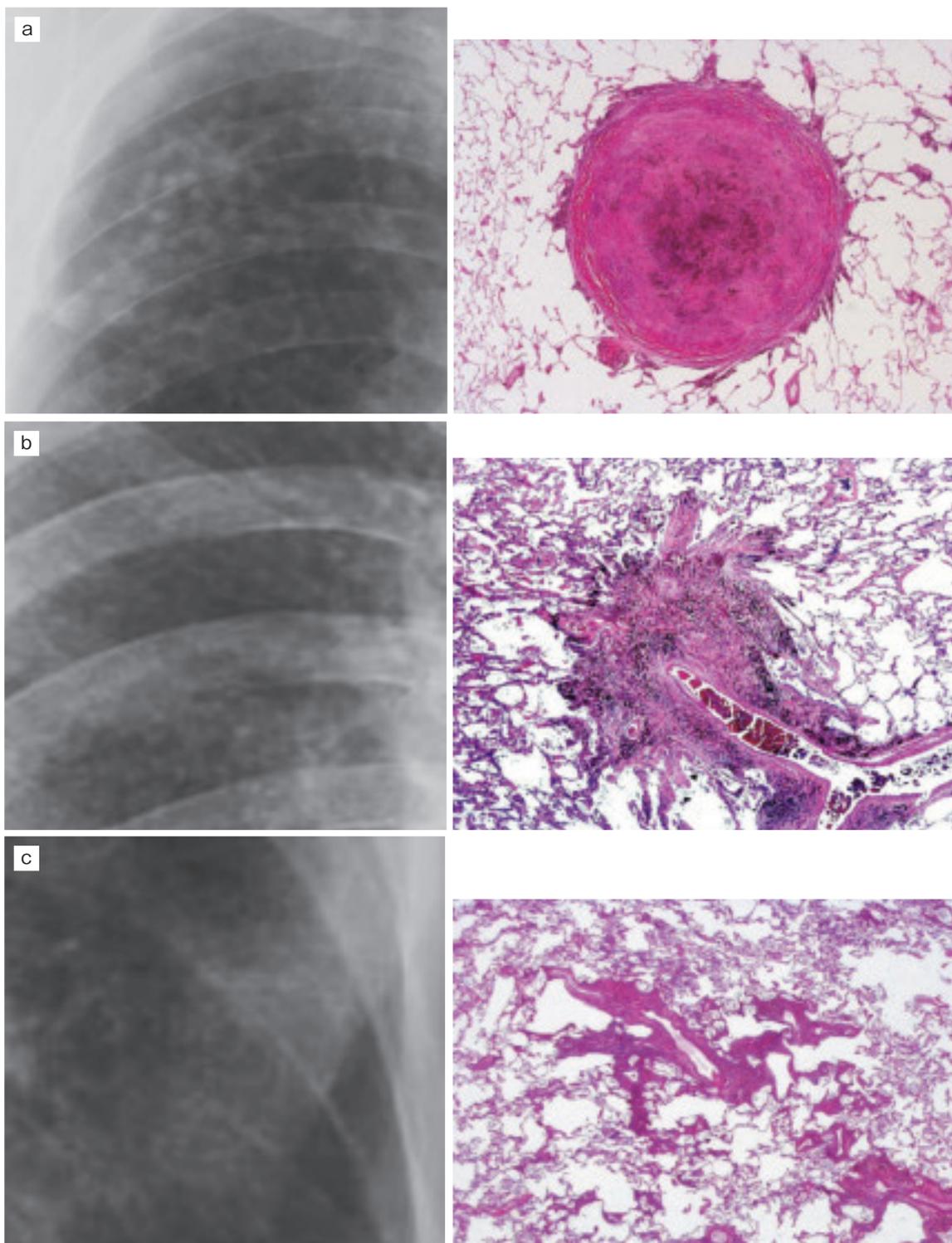


図2 粒状影と組織所見

a : けい肺結節 (silicotic nodule)

直径3~6mm程度の境界明瞭な層状同心円状構造を示す硝子化した線維性結節像。遊離けい酸を含む粉じんを多量に吸入したときに見られます。

b : 混合型粉じん性線維化巣 (Mixed Dust Fibrosis : MDF)

粉じん曝露量が少ない時、または粉じんの遊離けい酸濃度が低い場合に見られます。

けい肺結節と混合型粉塵性線維化巣は同じ症例に同時に混在して見られることも多く、けい肺結節が優位な症例はけい肺と診断されます。

c : 粉じん斑 (Dust Macule)

結節形成ではなく、およそ6mm大までの広がり、境界不明瞭な黒色斑状の病変。呼吸細気管支ないしはその周辺の肺胞に炭粉を含んだマクロファージの集簇した変化で、格子線維や膠原線維の少ないことが特徴です。溶接工肺や炭肺で見られます。胸部エックス線写真上、粒状影よりも不整形陰影と判断されることもある。

4) 大陰影 (Progressive Massive Fibrosis ; PMF) の記載法

陰影の径が1 cm を越えるものを大陰影と呼び、陰影の大きさにより A、B、C に分類されます。

表-5 大陰影の読影

A : 大陰影が1つの場合にはその径が1 cm を越え5 cm のものまで。数個の場合には、その最大径の和が5 cm までのもの。
B : 大陰影が1つまたはそれ以上あり、A を越えており、その面積が片肺面積の1/3 を超えないもの。
C : 大陰影が1つまたはそれ以上で、その面積が片肺面積の1/3 (右上肺野相当域) を超えるもの。

大陰影は第4型になるので、その大きさにより4A~4C と記載します。なお、慣例でPR4A~4C というようにPRをつけて記載することが多いです。

大陰影は粒状影が集合して出来る場合 (結節癒合型) と、小陰影が徐々に増大して出来る場合 (単一結節型) があります (図3)。

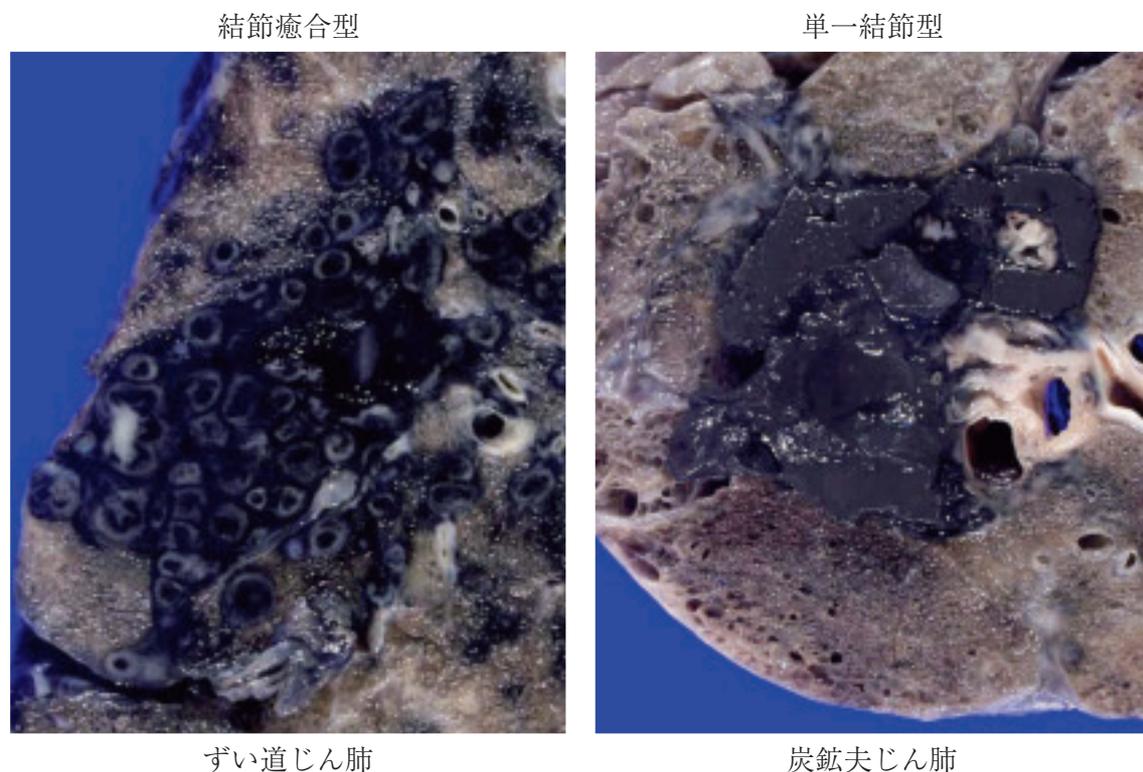


図3 2つのタイプの大陰影 (Progressive Massive Fibrosis)

5) 付加記号の記載

①胸膜肥厚等の胸膜変化	pl
②胸膜石灰化像	plc
③心臓の大きさ、形状の異常	co
④ブラ (のう胞)	bu
⑤空 洞	cv
⑥著明な肺気腫	em
⑦肺門あるいは縦隔リンパ節の卵殻状石灰化	es
⑧肺または胸膜のがん	ca
⑨気 胸	px
⑩肺結核	tb

じん肺エックス線写真像の分類をまとめると下図のようになります。

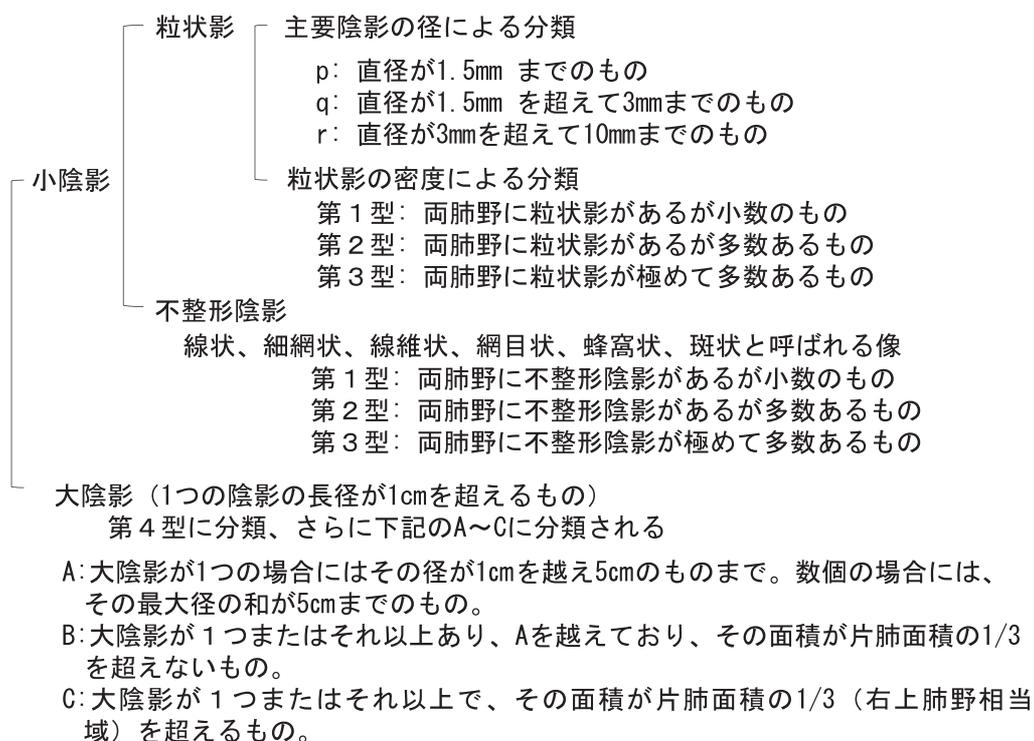


図4 じん肺エックス線写真像の分類

ところで、粒状影が少数、多数、極めて多数といわれても具体的にはわかりませんね。そこで、標準エックス線写真が用意されています。その写真と比較しながら、分類を決めます。

2. 大陰影と肺結核、非結核性抗酸菌症の合併

大陰影は年余にわたり増大するだけでなく、時に自壊し、空洞化します（炭坑夫じん肺では大陰影の剖検例の5%）。じん肺による大陰影と肺がん、肺結核、非結核性抗酸菌症、肺アスペルギルス症などと鑑別しなければなりません（図5、6）。

大陰影をみて肺がんを疑い、気管支鏡下の生検、擦過診を繰り返しても悪性細胞や菌が検出されず、結局、診断と治療をかねて大陰影を手術で摘出する例さえあります。じん肺をよく知ることによって正しい診断につながることが出来ます。

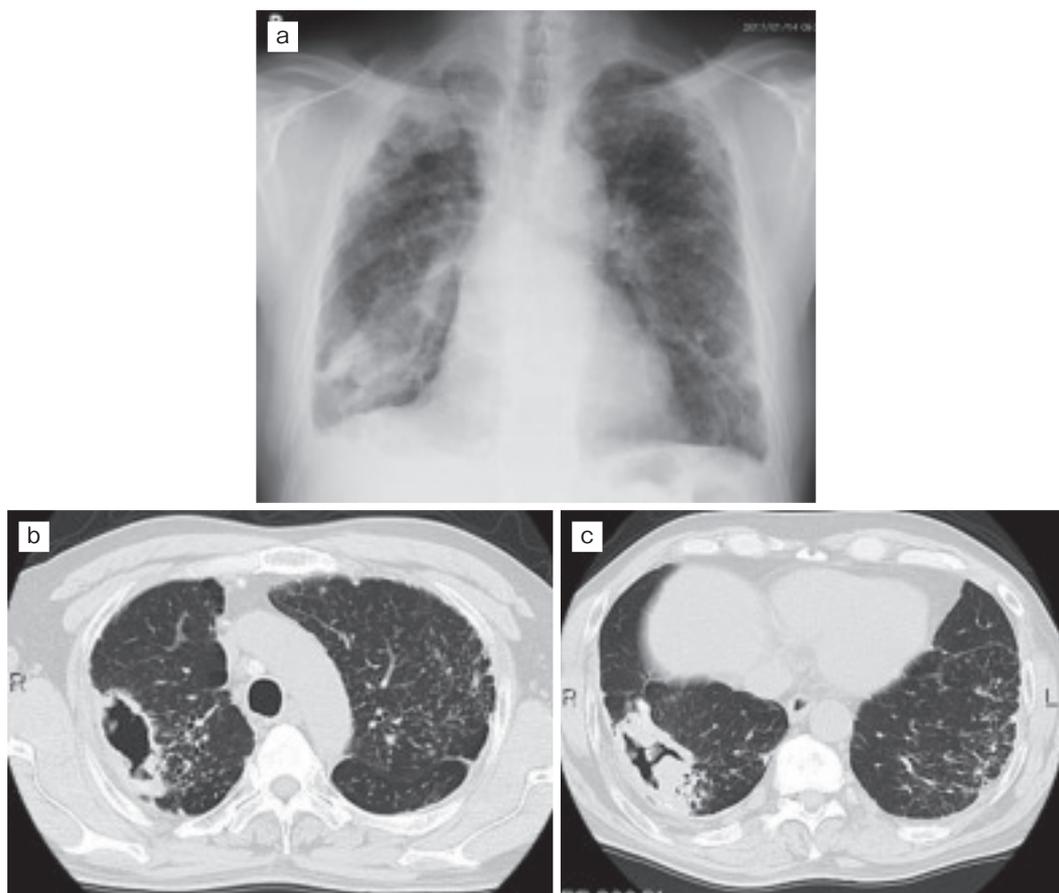


図5 じん肺の経過中に肺結核を合併した症例（65歳、女性）

- a 胸部エックス線写真 左右上肺野にじん肺に伴う大陰影を認める。
- b 胸部CT画像（肺野条件、大動脈弓レベル） 右上肺野の大陰影は空洞化している。
- c 胸部CT画像（肺野条件、下葉レベル） 右下肺野の空洞病変は肺結核の病巣。

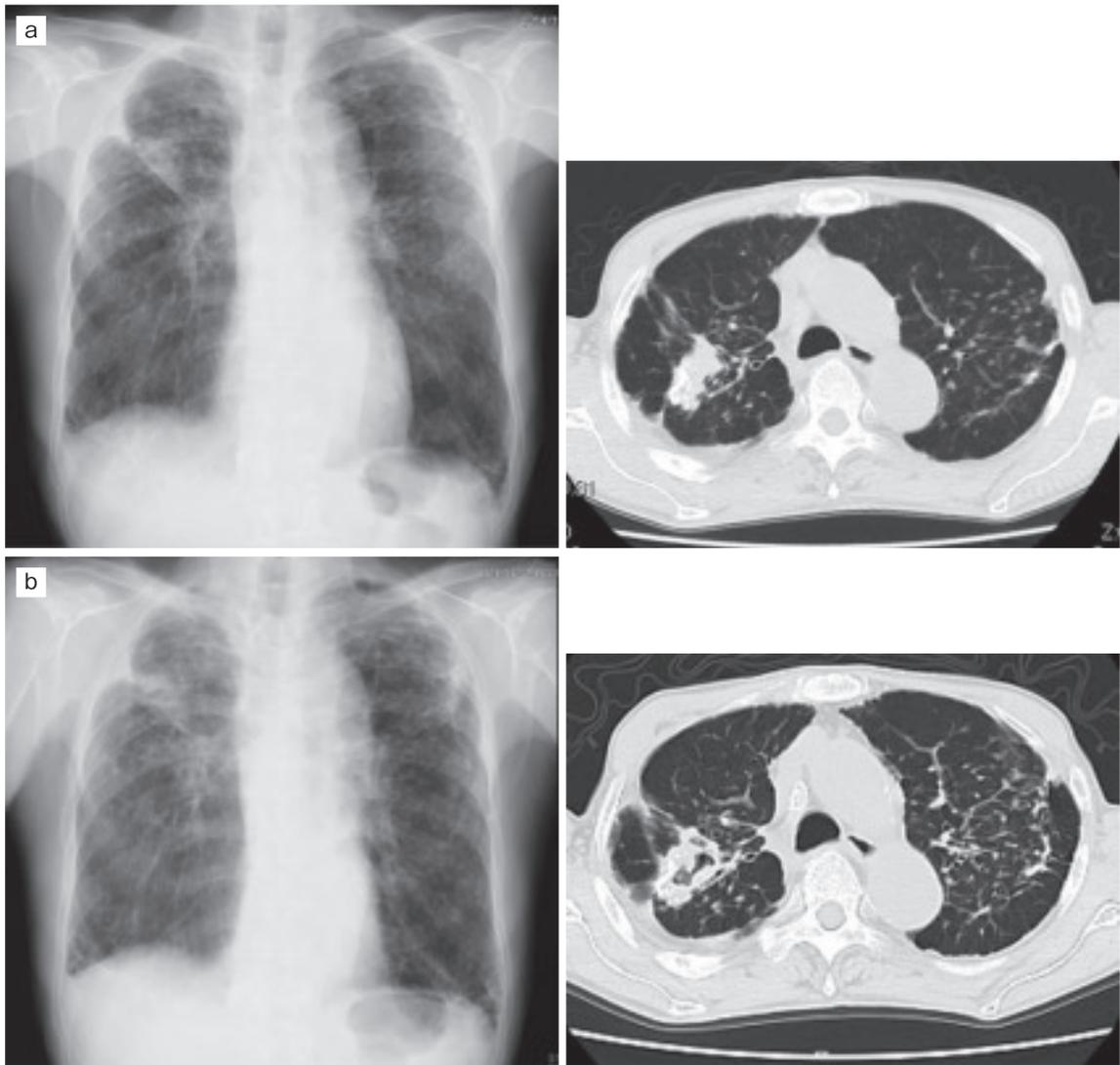


図6 じん肺の大陰影が空洞化し、そこに非結核性抗酸菌症を合併した症例（72歳、男性）

a じん肺 4A 右上肺野に大陰影を認める

b 4年後の胸部エックス線写真と胸部CT画像（肺野条件）

大陰影は空洞化し、その空洞内に非結核性抗酸菌症（肺 MAC 症）を合併した。

じん肺の分類方法はいろいろあります

- ・職業による名称

炭坑夫じん肺、隧道じん肺、歯科技工じん肺、い草染土じん肺など

- ・粉じんの成分による名称

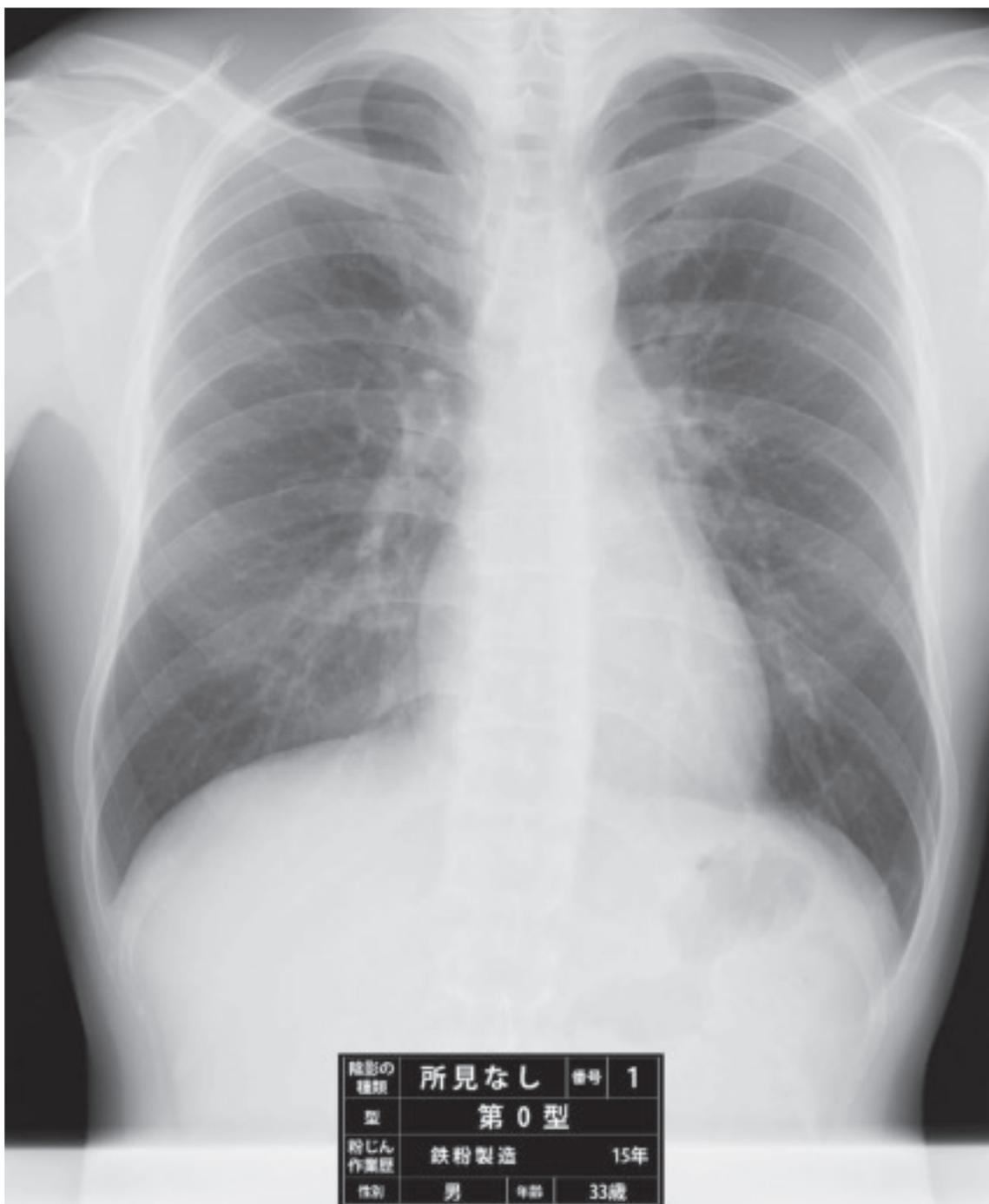
インジウム肺、ベリリウム肺、石綿肺など

- ・病理組織所見による名称

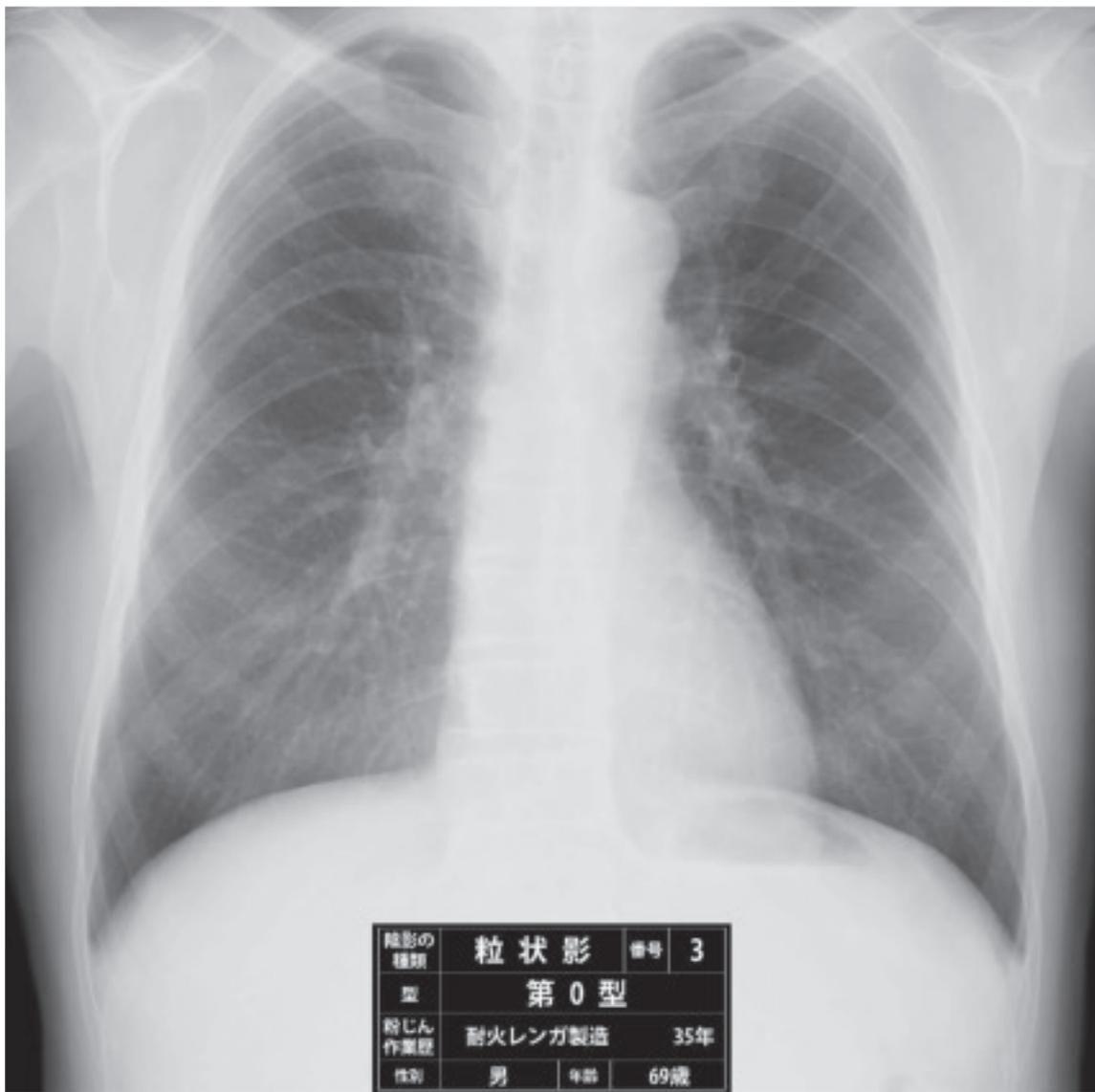
けい肺、混合型粉じん性じん肺など

3. 標準エックス線写真

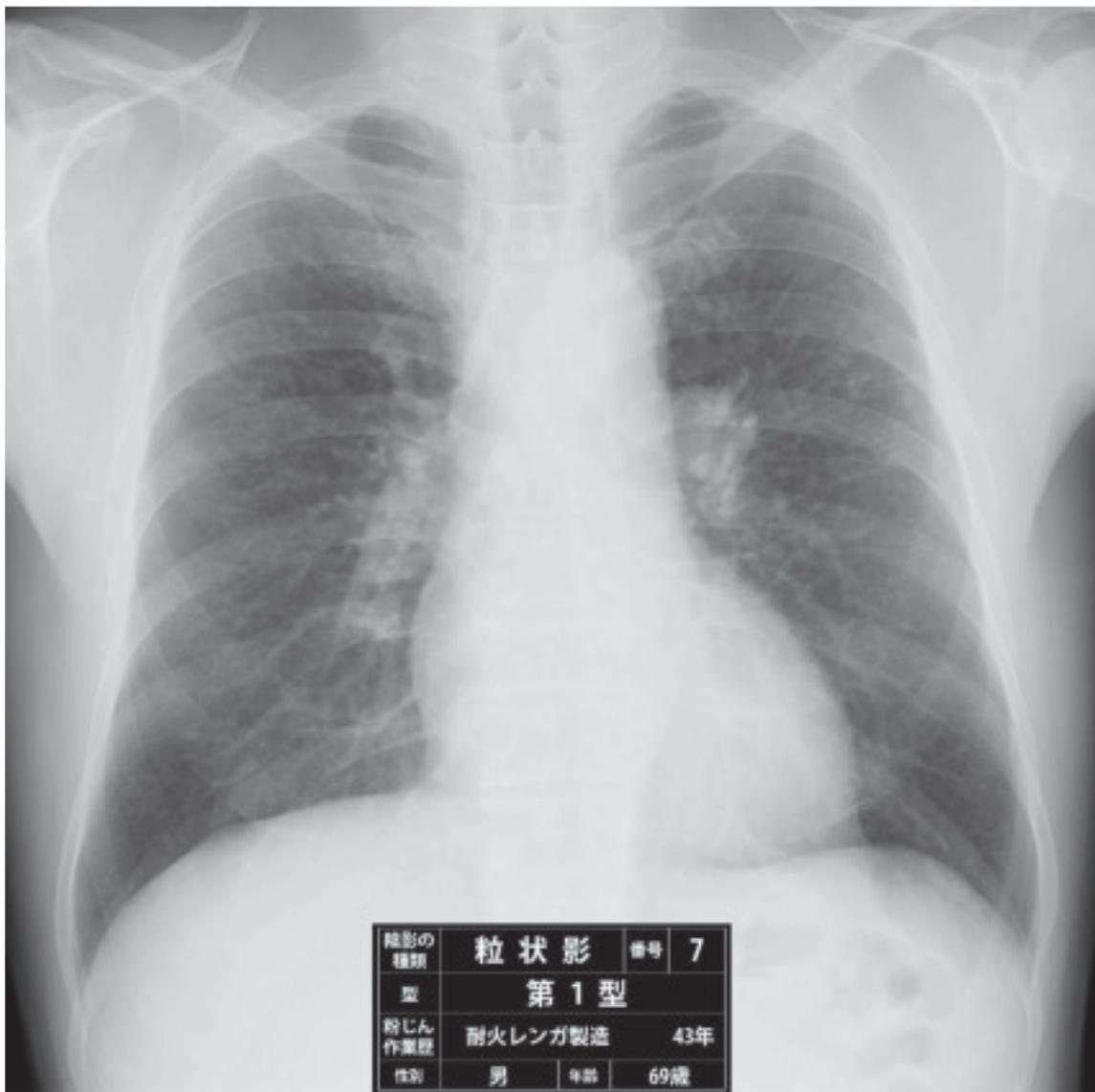
じん肺健康診断における画像診断は、その後のじん肺管理区分を決定するため、全国的に統一された基準に基づいておこなう必要があります。どの医師が胸部エックス線写真を見てもじん肺の程度が公平に診断されなければなりません。そのための標準写真が用意されています。



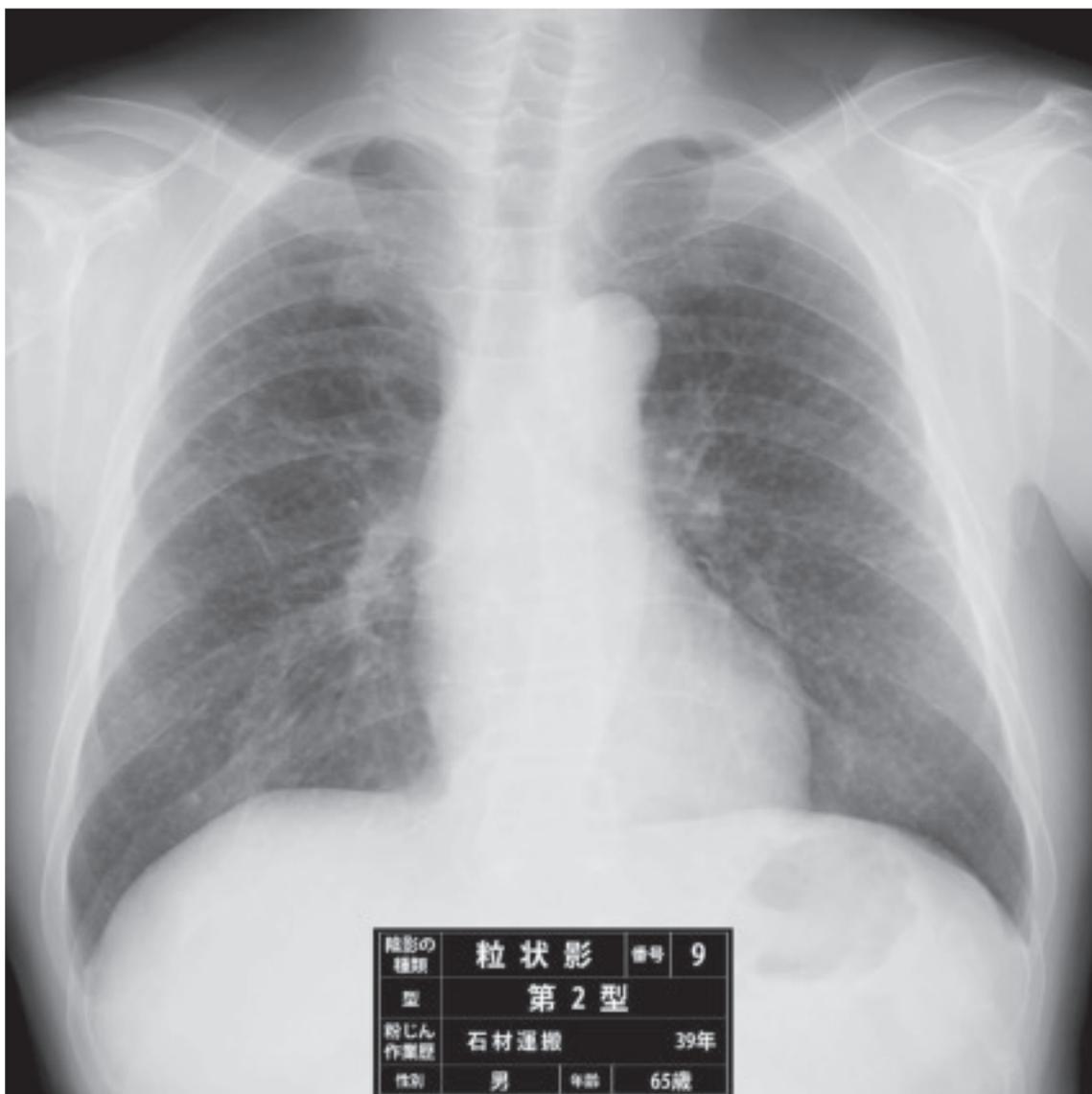
標準写真 第0型 (PR0/0, p)



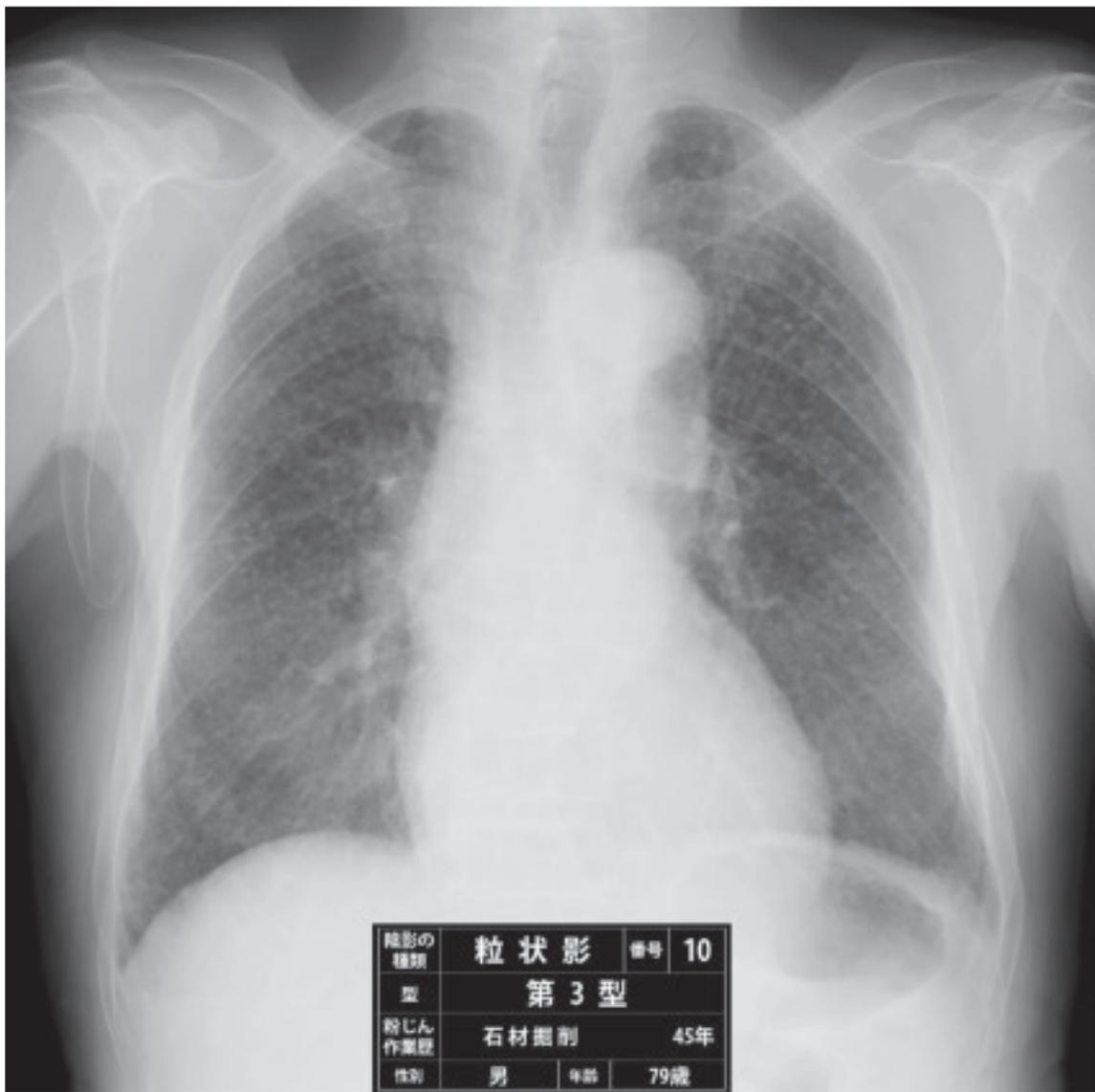
標準写真 第0型 (PR0/1, p)



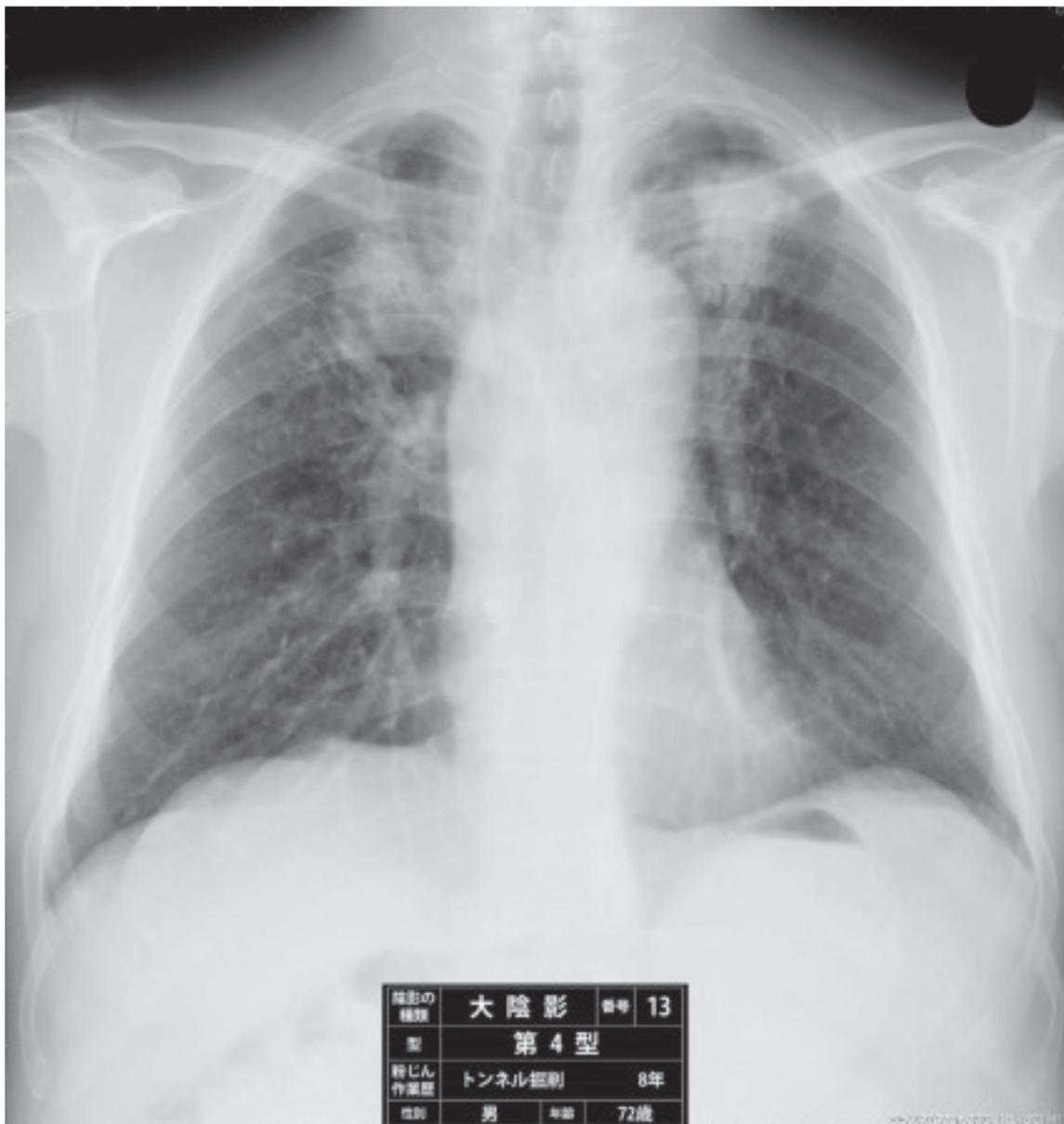
標準写真 第1型 (PR1/1, p)



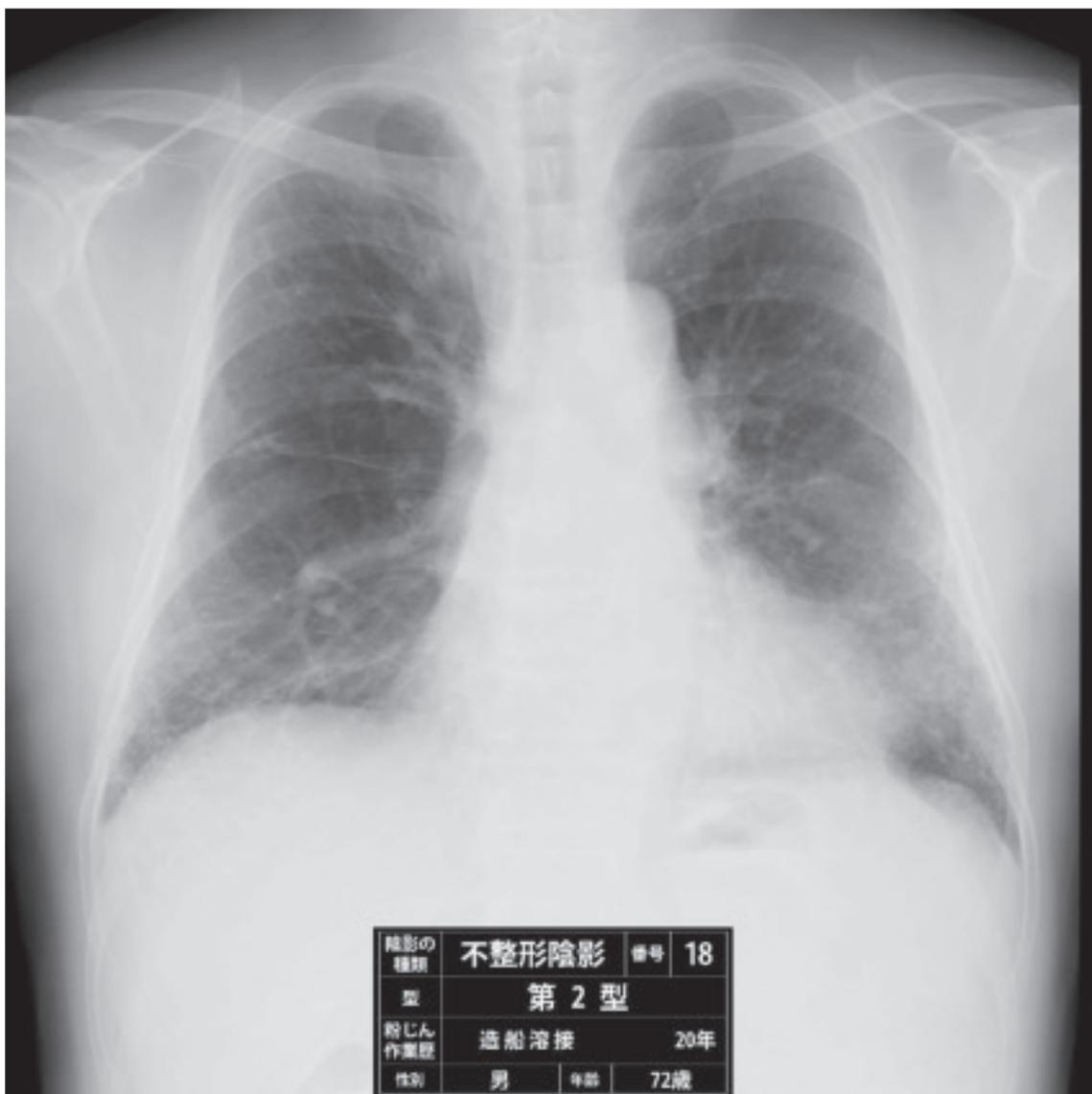
標準写真 第2型 (PR2/2, p)



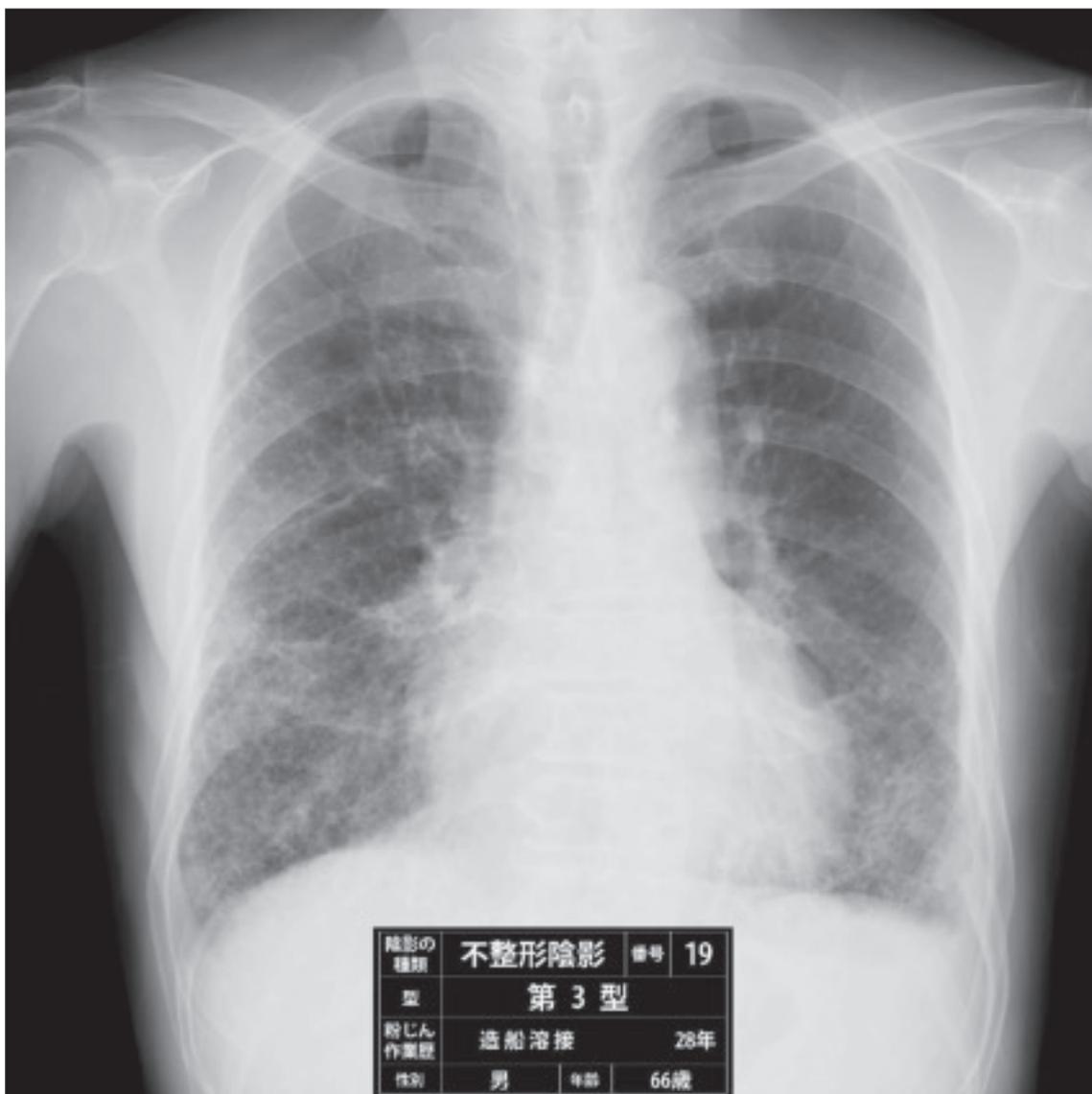
標準写真 第3型 (PR3/3, p)



標準写真 第4型 (PR4B)



標準写真 第2型 (PR2/1, 不)



標準写真 第3型 (PR3/3, 不)

第Ⅲ章 胸部エックス線写真と 胸部 CT 画像所見の特徴

1. けい肺（けい肺結節を主体とするじん肺）

1) 胸部エックス線写真

- (1) 粒状影はびまん性散布像を呈し、境界鮮明で濃度が高い。
粒状影の大きさは3-5 mmが多い。
分布は上肺野優位で、左右ほぼ均等あるいは右側優位
- (2) 大陰影
1 cm を超える結節影。
収縮機転が強く、境界は不鮮明で強い線維化を伴っている。
大陰影の分布は粒状影の分布と同じで、上肺野優位で左右ほぼ均等、あるいは右側優位。
- (3) 石灰化を伴った肺門・縦隔リンパ節腫大
肺野にじん肺の所見が認められないにも拘わらず、このようなリンパ節の所見がある例もみられる。

2) 胸部CT画像

- (1) 小葉中心性粒状影のびまん性散布像。粒状影は気管支血管束に認められることから、臓側胸膜や葉間胸膜にも認められる。粒状影の大きさは3-5 mmが多く、境界鮮明で濃度が高い。
- (2) 粒状影の分布は上肺野・背側優位で、左右ほぼ均等に分布。左右差が認められる場合は一般的に右側優位。
- (3) 大陰影は、じん肺の粒状影が融合して形成されるものと、一個のじん肺結節が増大する2つの型がある。けい肺では前者のパターンが多く、大陰影中心とする収縮機転が強く、境界は不鮮明で強い線維化を伴っている。
- (4) 大陰影の分布も上肺野優位で左右対称。左右差がある場合は右側優位が一般的。
- (5) 肺門・縦隔リンパ節腫大を伴うリンパ節周囲の石灰化は、卵殻状石灰化と言われ、じん肺に特徴的である。

3) その他のポイント

- (1) じん肺所見は、通常粉じん作業開始後10年から20年を経て出現する。
- (2) 粒状影を背景とした大陰影の形成には、通常3年以上要する。3年未満で塊状影を形成する場合は、肺がんの合併を考慮。
- (3) 肺野の粒状影を伴わない大陰影だけのじん肺はない。
- (4) けい肺は金属鉱山や隧道で働く作業者にみられた代表的なじん肺である。しかし、これらの粉じん作業現場でも、環境整備が進行したことから吸入する遊離けい酸濃度が減少し、近年では以下に述べる混合型粉じん性じん肺が多くなってきている。

2. 混合型粉じん性じん肺 (Mixed Dust Pneumoconiosis : 以下 MDP、混合型粉じん性線維化巣を主体とするじん肺)

1) 胸部エックス線写真

(1) 粒状影

粒状影の大きさは1~1.5 mmが多く、線維化が弱いためにけい肺の粒状影に比べると濃度は低く、境界が不鮮明。

びまん性の散布像を呈し、分布は上肺野優位で、左右ほぼ均等あるいは右側優位

(2) 大陰影

MDPでは一個のじん肺結節が増大したと思われる大陰影のパターンが多い(11ページ、図3)。けい肺にみられる大陰影と異なり、周辺の線維化や収縮機転は少なく、内容も均一である例が多い。

2) 胸部CT画像

(1) 小葉中心性粒状影のびまん性散布像。粒状影は気管支血管束に認められることから、臓側胸膜や葉間胸膜にも認められる。粒状影の大きさは1-3 mmが多い。

(2) 粒状影の分布は上肺野・背側優位で、左右ほぼ均等に分布。左右差が認められる場合は一般的に右側優位。

(3) 大陰影は、周辺の線維化や収縮機転は少なく、内容も均一である例が多い。

(4) 大陰影の分布も上肺野優位で左右対称。左右差がある場合は右側優位が一般的。

3) その他のポイント

(1) MDPは、炭鉱夫じん肺や窯業じん肺でみられるが、多くの例ではMDPとけい肺が混在する。

(2) MDPでは塊状巣内に非結核性、非炎症性の組織壊死による空洞が生じることも少なくない。

3. 石綿肺 (32ページ参照)

石綿(アスベスト)繊維の吸入によって引き起こされる肺障害。石綿は「せきめん」あるいは「いしわた」と読む。アスベストは珪酸塩の一種で、天然の鉱物繊維。日本で使われていた主な石綿は、青石綿、茶石綿、白石綿の3種で、発がん性は青石綿が白石綿の500倍、茶石綿が白石綿の100倍高くなる。

1) 胸部エックス線写真

(1) 石綿初回ばく露から通常は10年以上を経過して出現

(2) 両側下肺野に不整形陰影

初期変化は肋横角に近い部位の線状陰影ではじまる。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。

(3) しばしば石綿による胸膜病変である胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚を伴う。

2) 胸部 CT 画像

(1) 初期病変

a. 胸膜下粒状影 (subpleural dot-like lesion)

胸膜から 1~2 mm 離れた数 mm 大の粒状影

細気管支周囲の線維化を反映している。

b. 胸膜下曲線状影 (subpleural curvilinear line)

胸膜下粒状影が連結してつながることによって形成される

c. parenchymal band (crow's feet sign)

肺の線維化が臓側胸膜に進展することによって生じる。胸膜から肺野にかけて肺実質をまきこむような陰影

(2) 進行病変

(1) 肺容量の低下

(2) 牽引性気管支拡張

(3) 蜂巣肺 (honeycomb lung)

蜂巣肺は網目の小さいものが多く、高度な蜂巣肺を呈さない。

4. その他のじん肺

今日最も遭遇することの多い溶接工肺や、発生例の限られているインジウム肺、ベリリウム肺、超硬合金肺などは、既述したじん肺とは病理所見や臨床経過が異なっており、画像所見もそれぞれ特徴がみられることから、それぞれの画像所見の項目を設けて後述する。

石綿肺は石綿繊維の吸入で引き起こされる肺の病気の総称ではありません

石綿繊維の吸入によって下記の疾病がおこり、まとめて石綿関連疾患といいます。

石綿関連疾患

- ・石綿肺 ⇒ じん肺
- ・中皮腫 (胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、精巣鞘膜中皮腫)
- ・石綿肺がん
- ・びまん性胸膜肥厚
- ・良性石綿胸水
- ・円形無気肺

石綿粉じんばく露の職歴があっても、胸膜プラークがあるだけでも石綿肺と診断する医師がいます。石綿肺を石綿繊維の吸入による肺・胸膜障害の総称と誤解しているからです。

石綿繊維の吸引による肺障害の一つが石綿肺です。**じん肺に分類されるのは石綿肺だけです**ので注意してください。

第Ⅳ章 じん肺診断の注意点

1. 胸部エックス線写真（胸部デジタルエックス線画像（CR 画像）を含む）で両肺野にびまん性粒状影あるいは不整形陰影（網状、線状影）を認めた場合、
 - 1) 職歴を聞く
過去に粉じんを吸入する職場環境でなかったかどうか。
表-1（2 ページ）を参照。
 - 2) 喫煙歴
じん肺の有所見者の中には喫煙者が多く、COPD を合併していることが多い。
 - 3) 過去の胸部エックス線写真を取り寄せる
粉じん職歴あった場合は過去の健診時の胸部エックス線写真を取り寄せる。同時に胸部 CT 画像も取り寄せることが望ましい。小陰影が急速に進展している場合は、じん肺よりも他疾患の可能性を疑う必要があります。また、1 cm を越える結節影がある場合には、肺がんととの鑑別が重要。
 - 4) 住居環境の質問
石綿肺や中皮腫を疑った場合、職場環境だけでなく、住居環境も質問する。近くに石綿を使用した工場がある場合、診断に有用。

クボタショック

2004 年に尼崎のクボタ旧神崎工場（1954 年から 1975 年にかけてアスベストを用いた水道管や建材を製造）の従業員とその家族、および工場周囲の住民に中皮腫が発生しました。じん肺法による労災補償の対象はその作業を行った労働者です。その家族や工場周囲の住民が石綿による健康被害を受けた場合は労災として補償することはできません。これらの被害者を救済する目的で環境省（じん肺法による救済は厚生労働省の管轄）により平成 18 年に石綿健康被害救済法が施行されました。

第V章 症例から学ぶじん肺

1. 石綿肺

❖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、特発性間質性肺炎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、胸膜から1～2mm離れた数mm大の粒状影で細気管支周囲の線維化を反映している。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く、細気管支拡張像を示す。

胸部エックス線写真

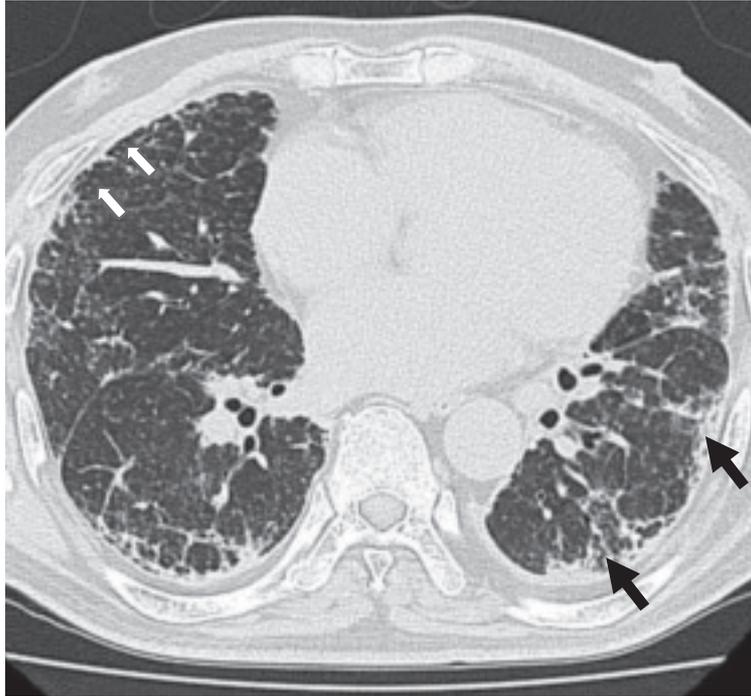


50 歳代、男性。石綿吹付け作業 15 年。

第 3 型 (PR3/3, 不)。

両側下肺野に強い不整形陰影を認めるとともに不整形陰影は両側上肺野に達している。心陰影の境界は不鮮明 (shaggy heart) となっている。

同日の胸部 HRCT 画像（肺野条件）



中下葉レベル：側胸部のみならず腹側部にも胸膜下粒状影（subpleural dot-like lesion）（⇨）を認める。また、肺胞腔は線維化により無気肺化して含気が低下している（fibrotic consolidation）（➡）。

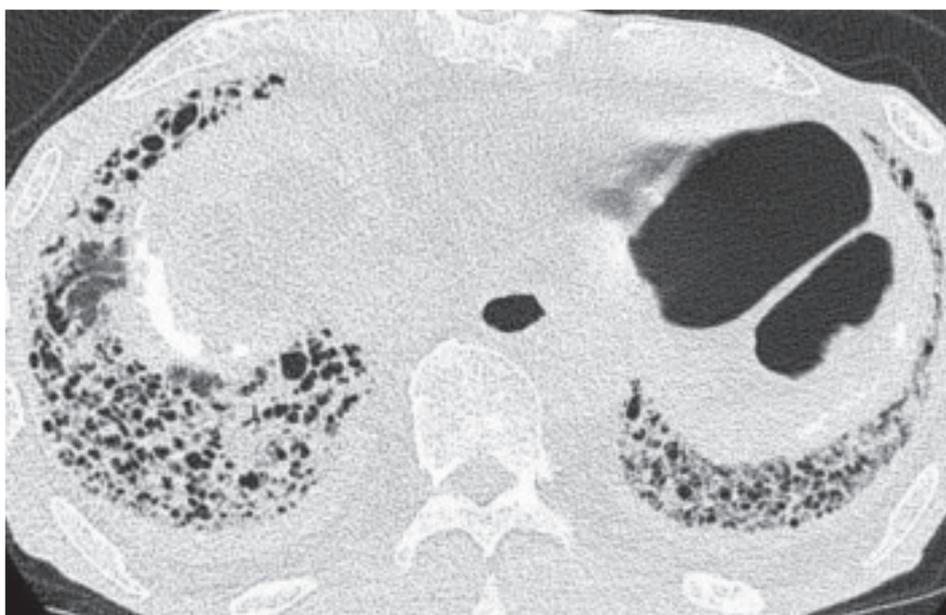


臓側胸膜から肺野に parenchymal bands（crow's feet sign）を認める（➡）。

胸部 HRCT 画像

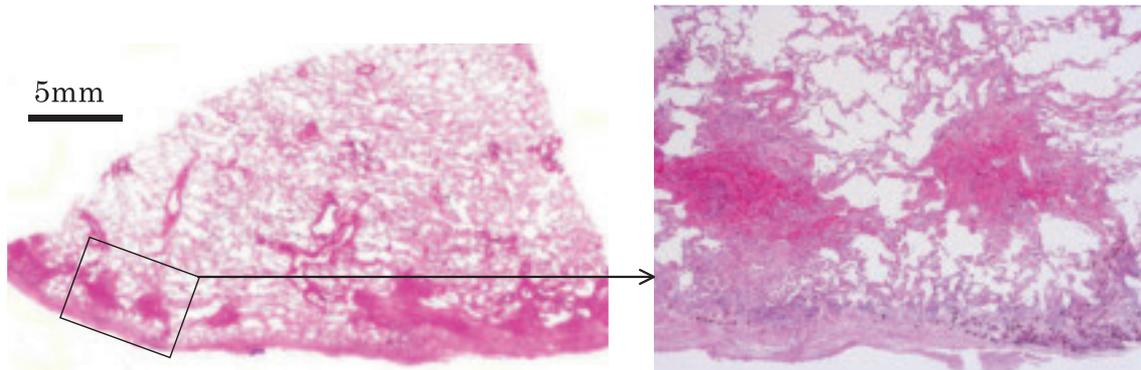


石棉肺に典型的な subpleural curvilinear lines を認める (➡➡)。

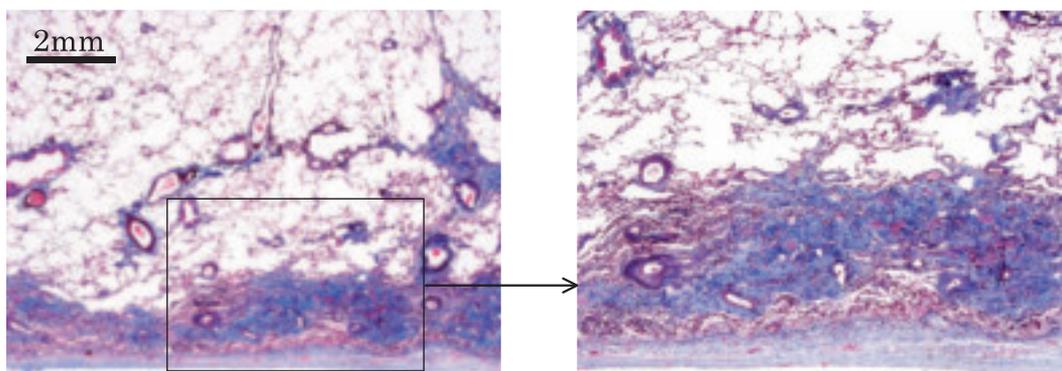


全肺野に蜂窩肺を認めるが網目は小さく、石棉肺の特徴である細気管支拡張の横断像である。

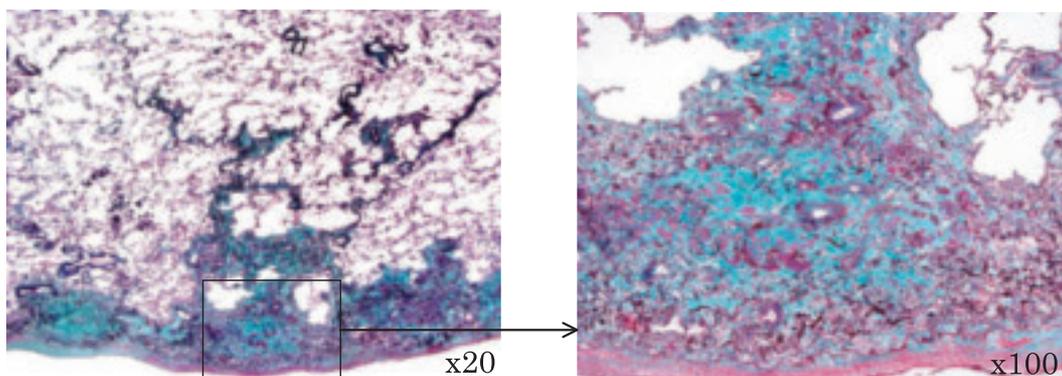
病理組織



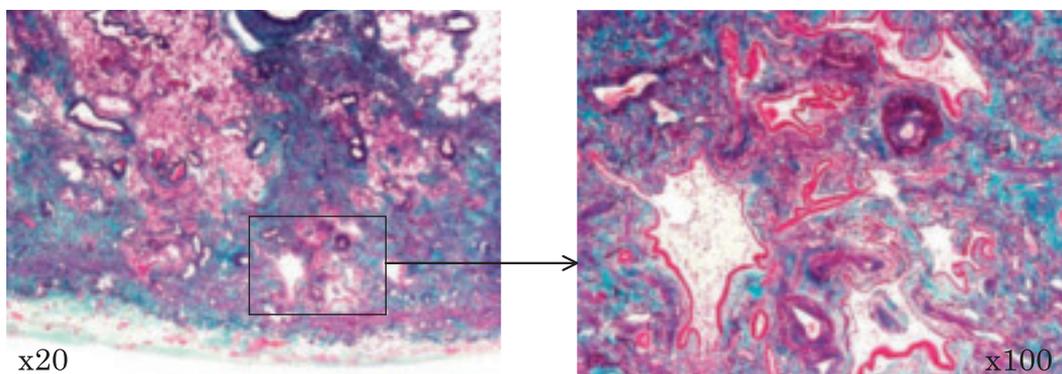
胸膜下粒状影 (subpleural dot-like lesion) を裏付ける胸膜下に分布する結節像



胸膜下線状影 (subpleural curvilinear line) を裏付ける胸膜下結節が接合し線状を呈した線維化像

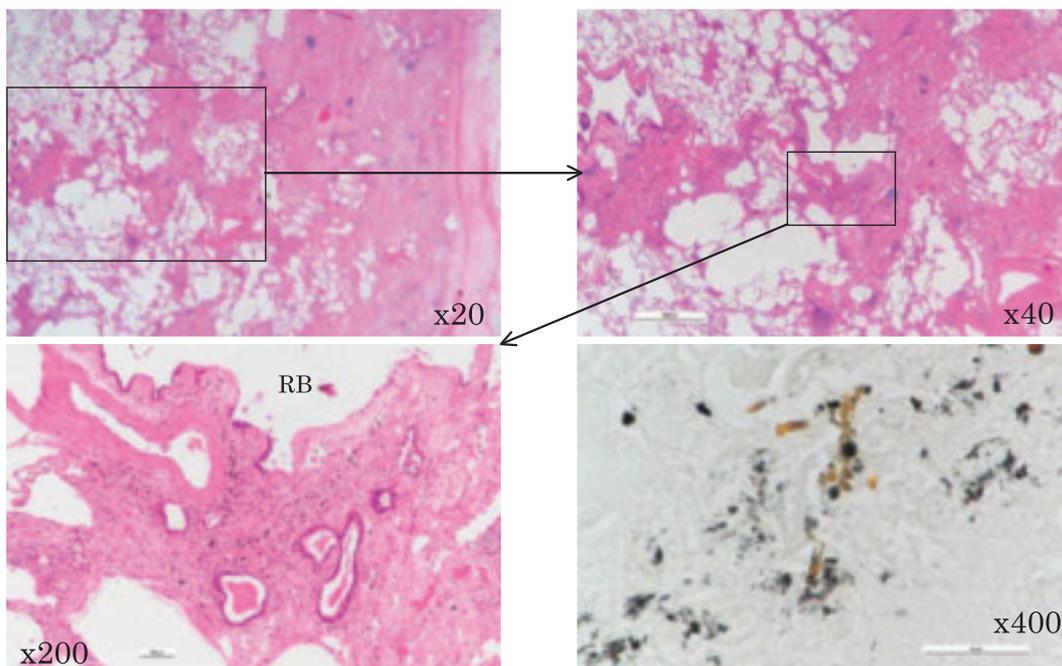


胸膜下結節・胸膜下無気肺硬化・深部の小葉中心線維化が癒合し不規則な線維化像

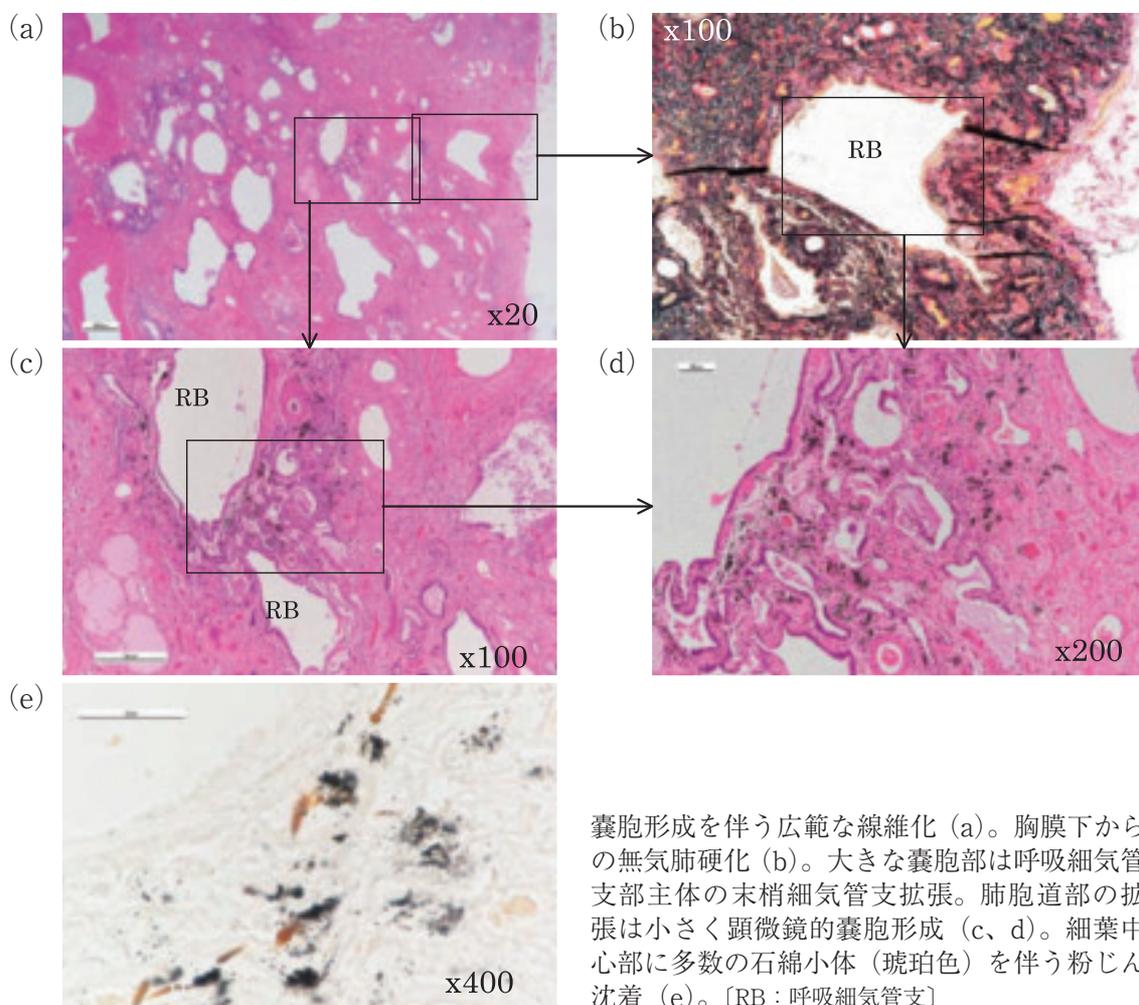


線維化内の嚢胞形成。嚢胞は小さく顕微鏡的蜂巢肺像。顕微鏡的胸膜下結節・胸膜下無気肺硬化・深部の小葉中心線維化が癒合し不規則な線維化像。

病理組織



胸膜下の無気肺硬化部と小葉（細葉）中心線維化とが癒合した不規則不整な線維化。細葉中心部に多数の石綿小体（琥珀色）を伴う粉じん沈着がみられる。[RB：呼吸細気管支]



嚢胞形成を伴う広範な線維化 (a)。胸膜下からの無気肺硬化 (b)。大きな嚢胞部は呼吸細気管支部主体の末梢細気管支拡張。肺泡道部の拡張は小さく顕微鏡的嚢胞形成 (c, d)。細葉中心部に多数の石綿小体（琥珀色）を伴う粉じん沈着 (e)。[RB：呼吸細気管支]

2. 溶接工肺



❖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唯一のじん肺である。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、胸膜プラークや石綿肺を伴うことがある。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ことが多い。

胸部エックス線写真：中下肺野を中心とした辺縁不鮮明な粒状影を示す。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い。

胸部 CT 画像：小葉中心性の微細粒状影、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

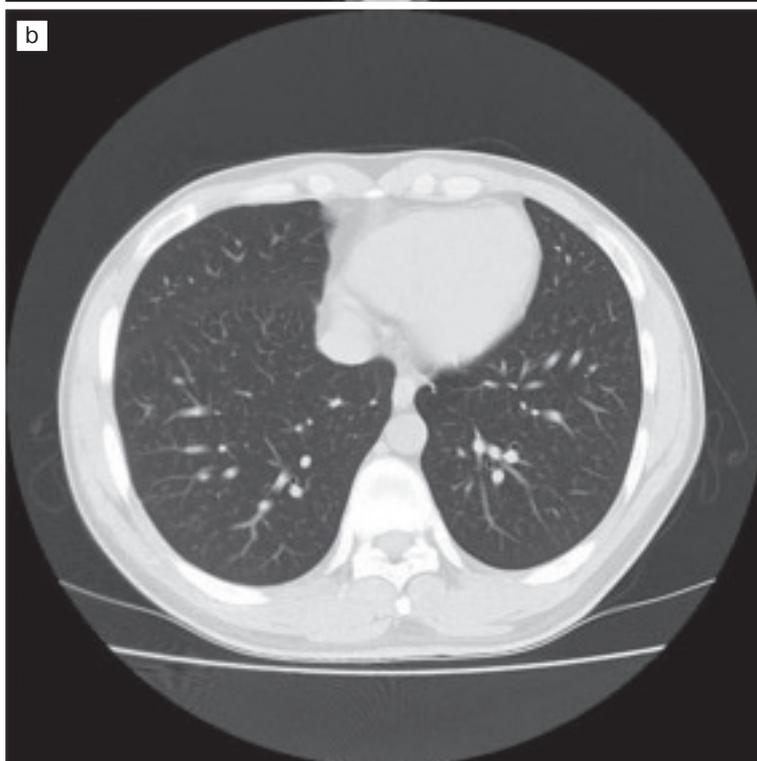
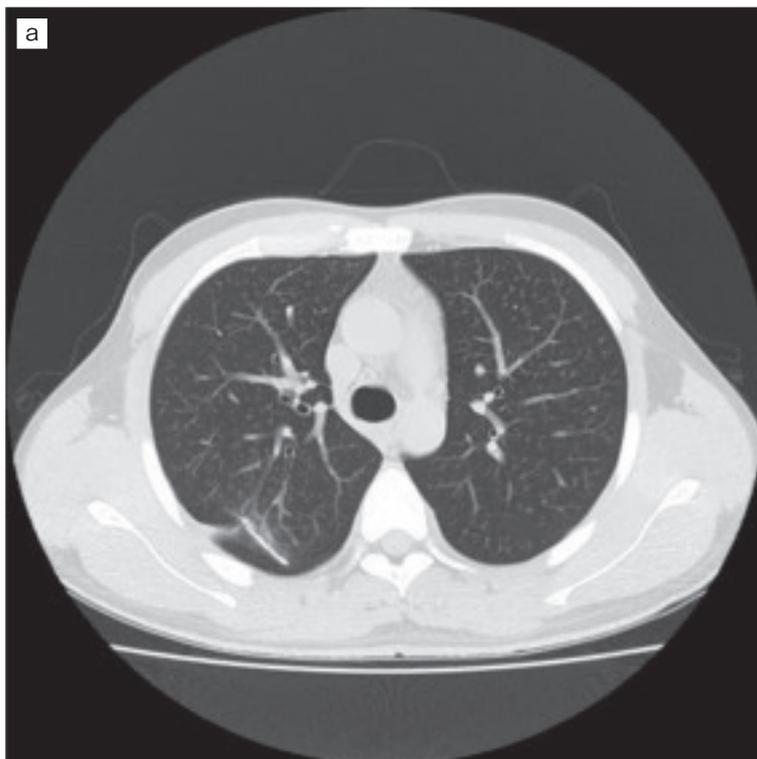
胸部エックス線写真



30 歳代、男性。溶接工 20 年。

第 1 型 (PR1/0, p)。両肺野に小粒状影を認める。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 上葉レベル

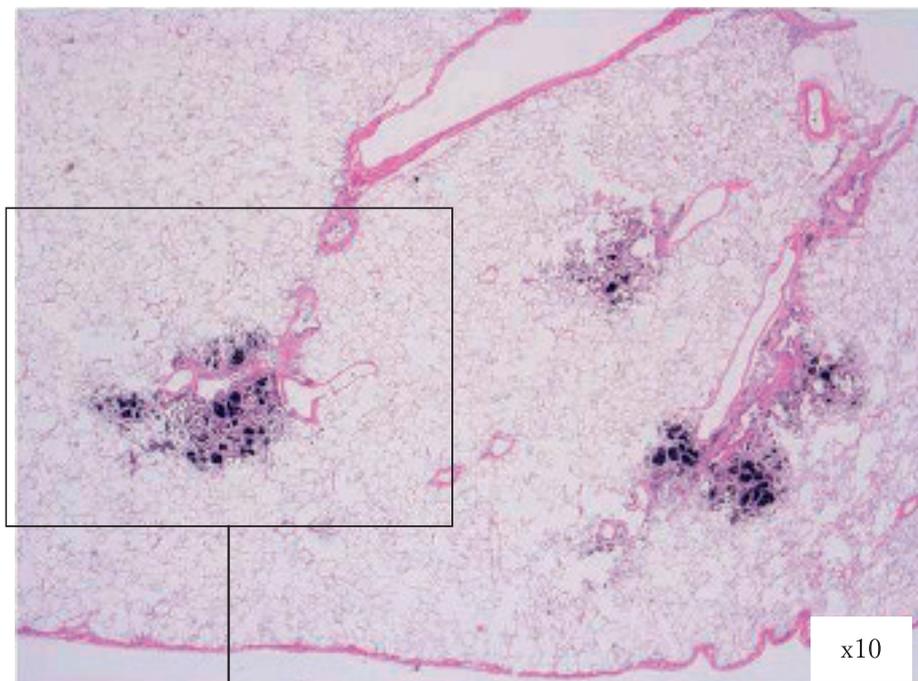
両上肺野に小粒状影が散布している。

（胸腔鏡下手術（VATS）により右S²一部を肺生検している）

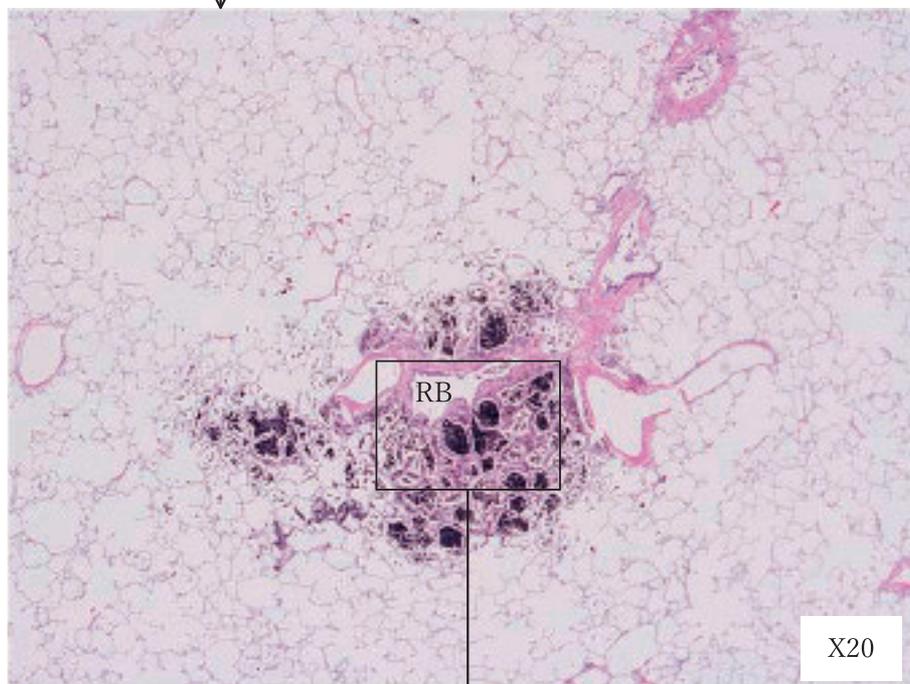
b 中下葉レベル

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

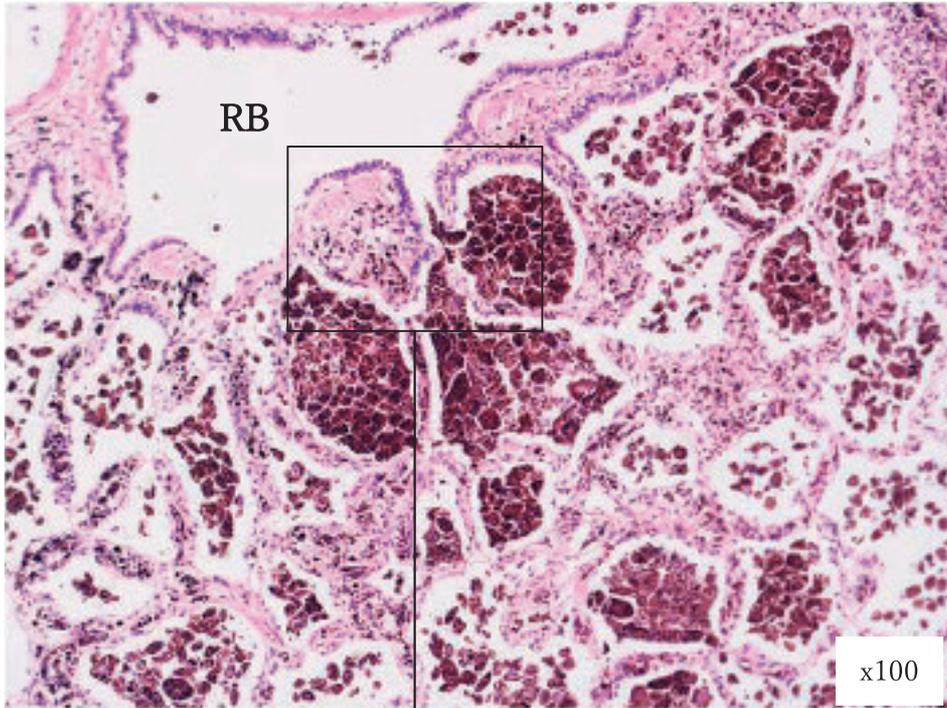


細葉中心性の斑状粉じん沈着が散在性に分布。

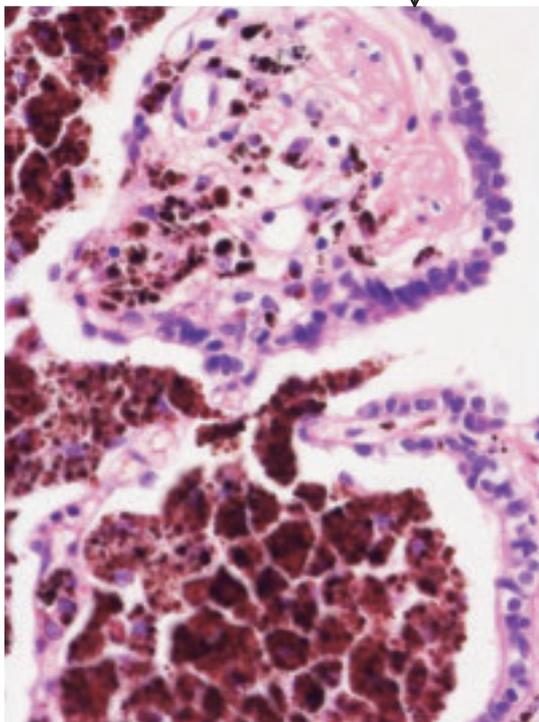


RB（呼吸細気管支）を中心とした周囲肺胞組織部の斑状粉じん沈着

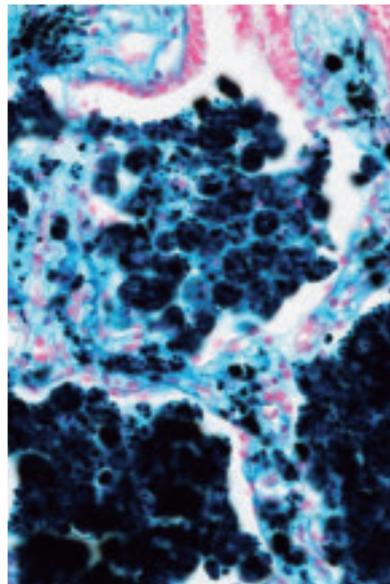
次ページ



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。



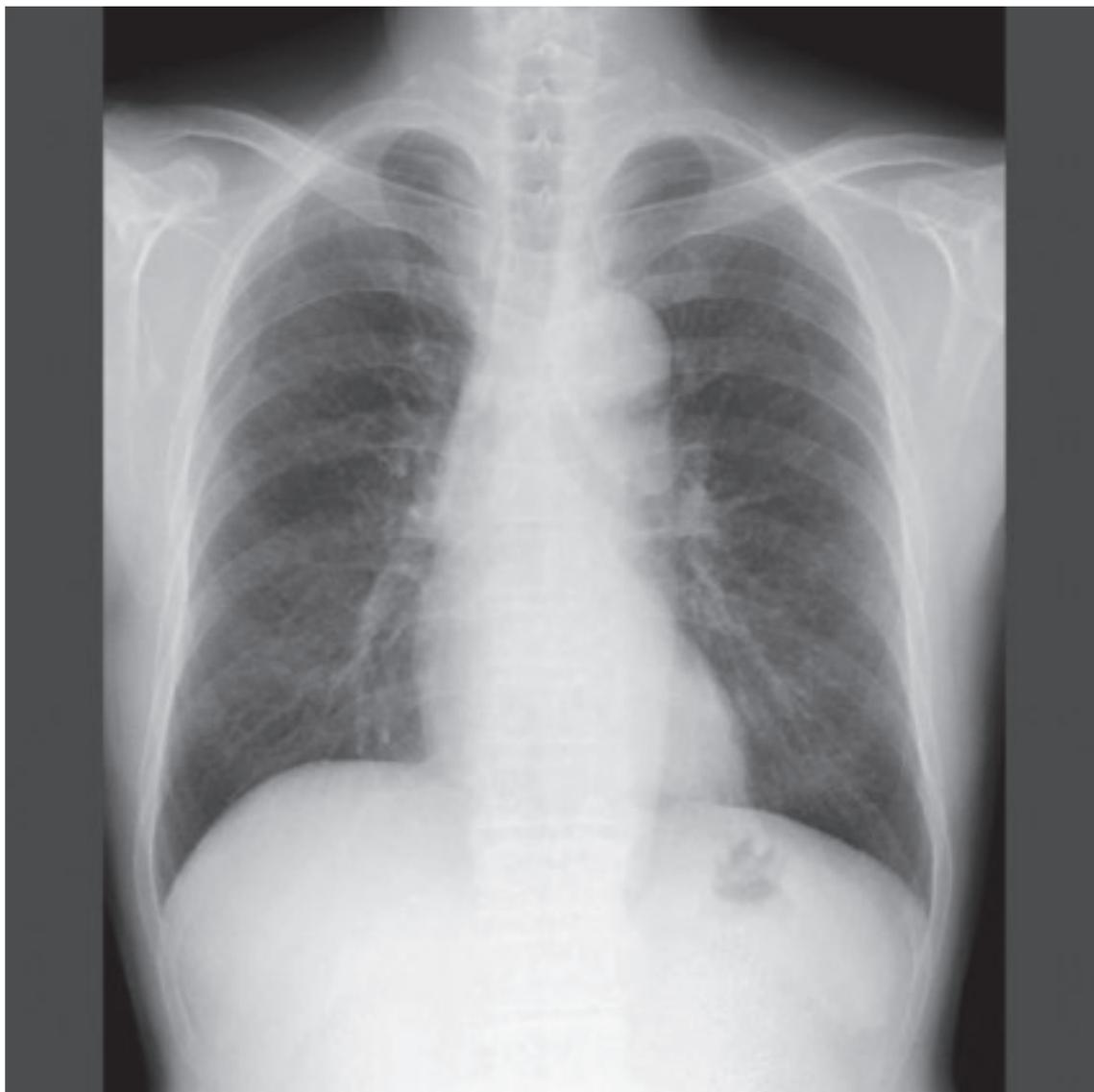
鉄染色（ベルリン青染色）



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。

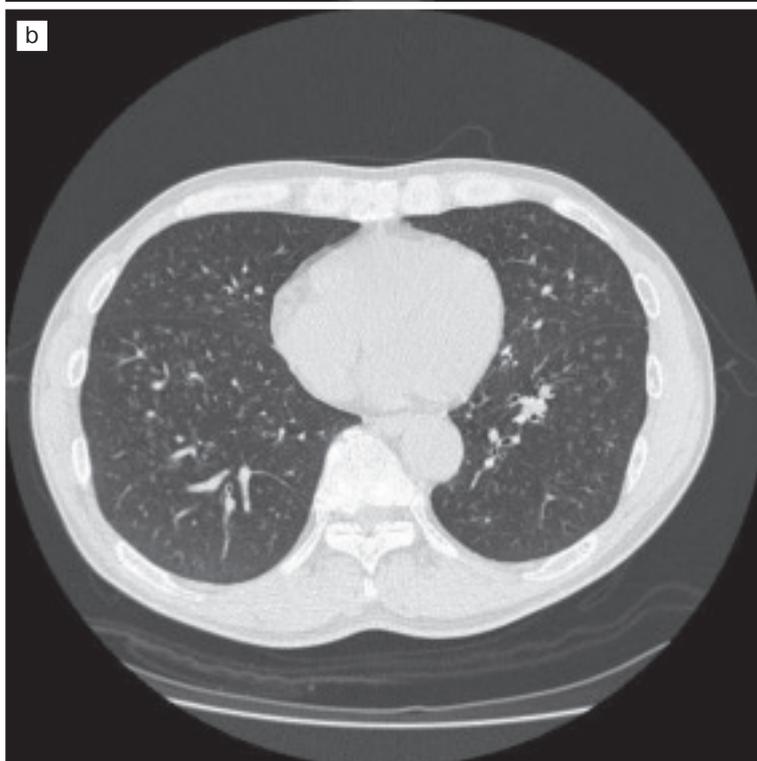
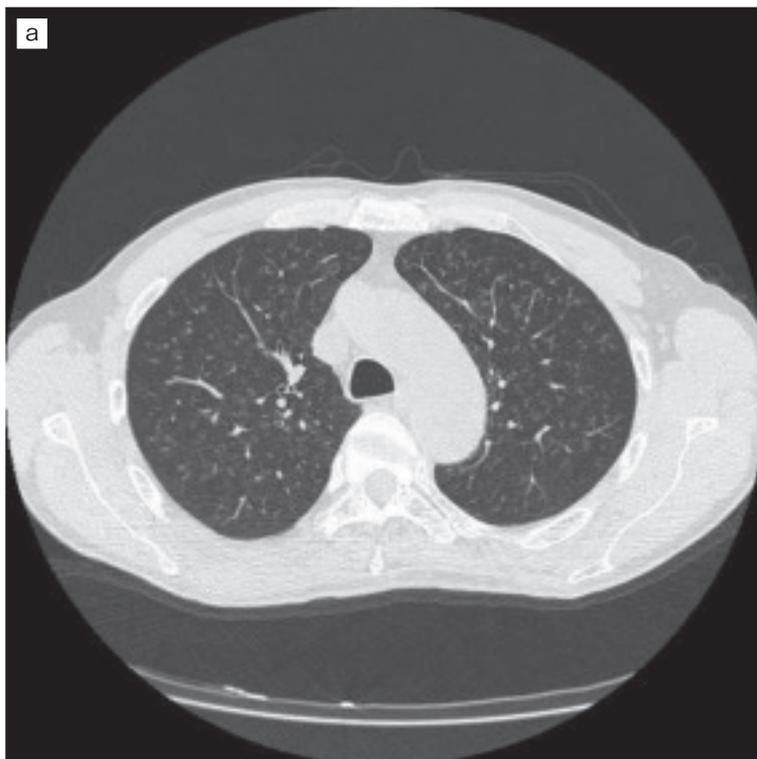
症例 2 離職後、陰影が著明に改善した溶接工肺

胸部エックス線写真



60 歳代。男性。電気溶接工 29 年。
離職後 16 年目の胸部エックス線写真
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）



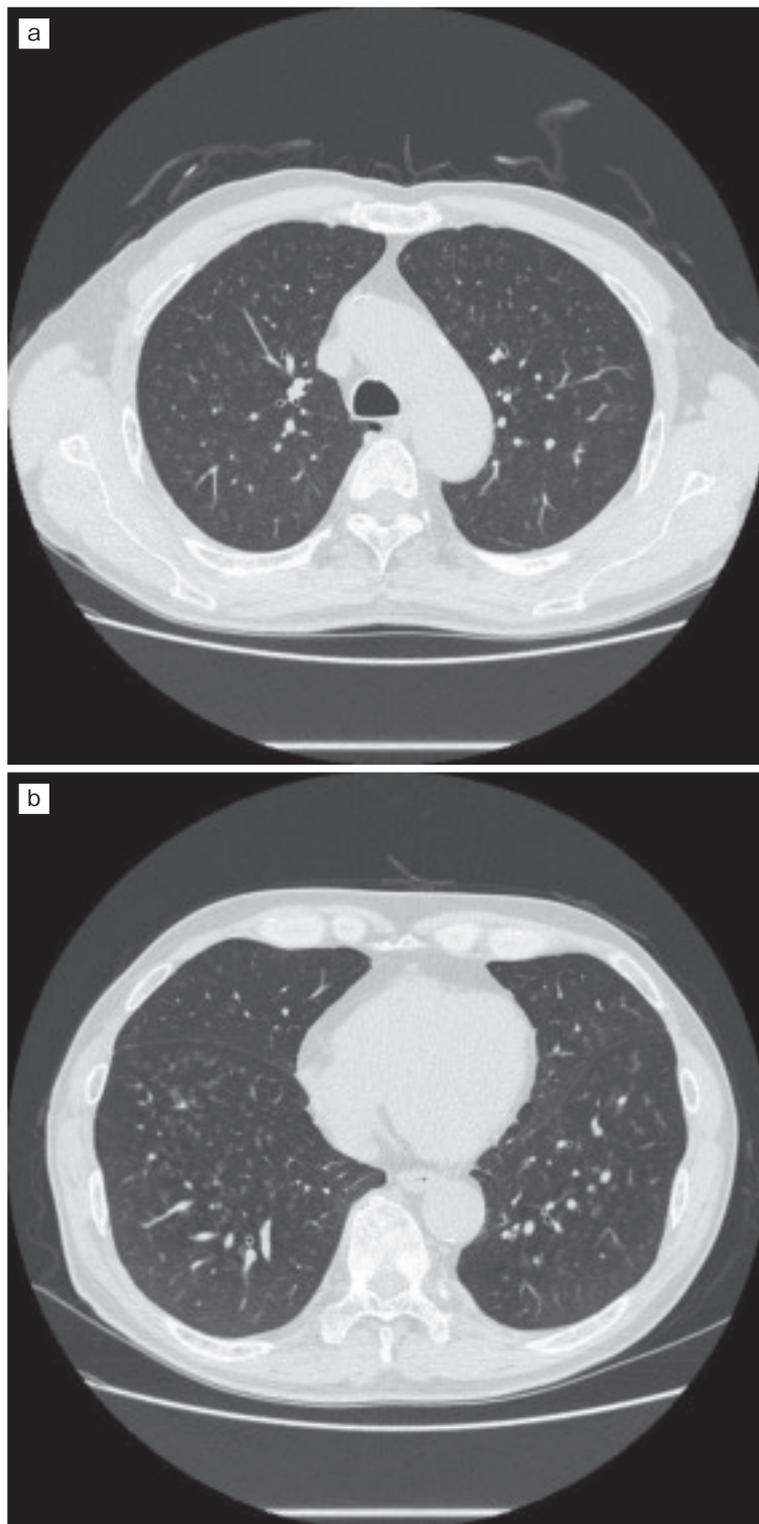
a 大動脈弓レベル、b 中下葉レベル
両肺野に境界不鮮明な小粒状影を認める。

胸部エックス線写真



退職後 24 年（前項の胸部レントゲン写真から 8 年目）
全肺野にみられて小粒状影は消退している。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



離職後 24 年。

a 大動脈弓レベル、b 中下葉レベル

離職 16 年後の胸部 CT 画像に比べて、全肺野の小粒状影は消退している。

3. 炭坑夫じん肺



炭鉱縦坑跡

❖炭坑夫じん肺

炭鉱労働者に発生するじん肺を「炭坑夫じん肺」という。主に採炭や掘進作業従事者に発生するが、坑内で働く電気技師や保安係にも発生することがある。明治以降、国策として石炭の増産が計られ、それに伴って多くのじん肺患者が発生した。なかでも炭山の多かった北海道と九州地方で多く発生した。その後の相次ぐ閉山で、現在は大きな炭鉱としては釧路炭鉱が唯一石炭を生産しているのみで、新たな発症はほとんどみられなくなった。しかし、高齢離職者のじん肺を見る機会は多く、いまだ重要なじん肺の一つである。

病理組織：肉眼的に炭粉沈着が高度で黒色を呈する。吸入した遊離けい酸濃度の違いにより、典型的なけい肺結節を有する例から、混合型粉じん性線維化巣（MDF：mixed dust fibrosis）、粉じん斑（dust macule）、塊状巣を呈する例など多彩な例がみられる特徴があるが、近年では典型的なけい肺は少なく、MDFを主体とする混合型粉じん性じん肺（MDP：mixed dust pneumoconiosis）が多い。また特発性肺線維症様の病像を示す例が、炭坑夫じん肺の15～20%に認められる。

胸部エックス線写真：両側にほぼ対称に上肺野優位のびまん性粒状影を認める。通常粒状影は金属鉱山や隧道における例と異なり、境界がやや不鮮明な例が多い。進行した例では、大陰影を呈するが、炭坑夫じん肺ではじん肺結節が融合して大陰影を形成する型よりも、一個の結節が増大したと考えられる大陰影の型を呈する例が多い。この場合は、周辺の線維化や、気腫性変化があまり認められない特徴がある。

胸部CT画像：両側肺にほぼ対称に上肺野優位のびまん性粒状影が見られ、明らかに背側に多い。粒状影の分布は小葉中心性であるが、気管支血管束や胸膜にも認められる。境界はやや不鮮明な例が多い。大陰影は、既述したように、周辺の線維化や、気腫性変化があまり認められない特徴がある。また縦郭リンパ節の腫大や石灰化を伴う例が多い。

症例 1

胸部エックス線写真

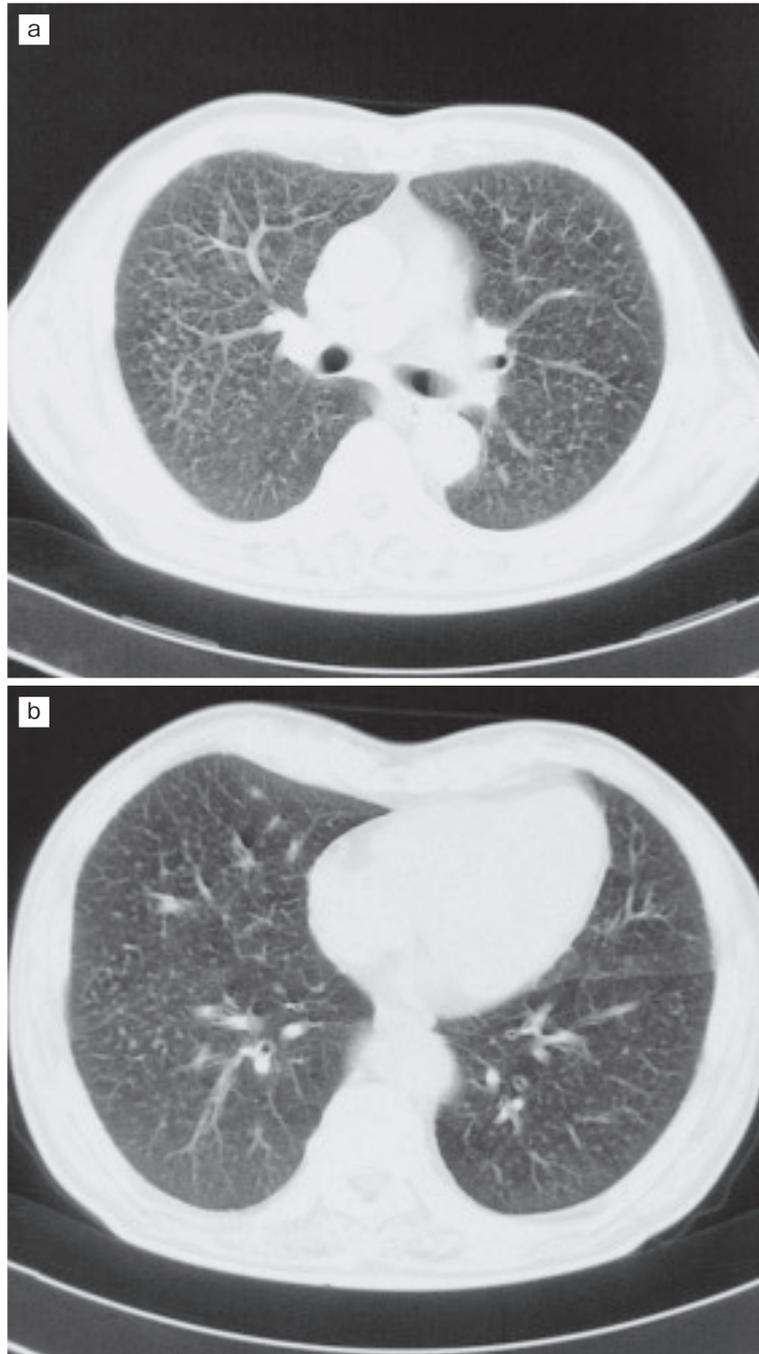


71 歳、男性。掘進、32 年。

第 2 型 (PR2/2, q)。

両側上・中肺野優位のびまん性粒状影を認める。個々の粒状影は、境界がやや不鮮明である。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 左右主気管支レベル

中・背側優位の粒状影を認める。肺の既存構造は比較的保たれている。

b 中下葉レベル

上肺野に比べて粒状影は少ない

症例 2

胸部エックス線写真

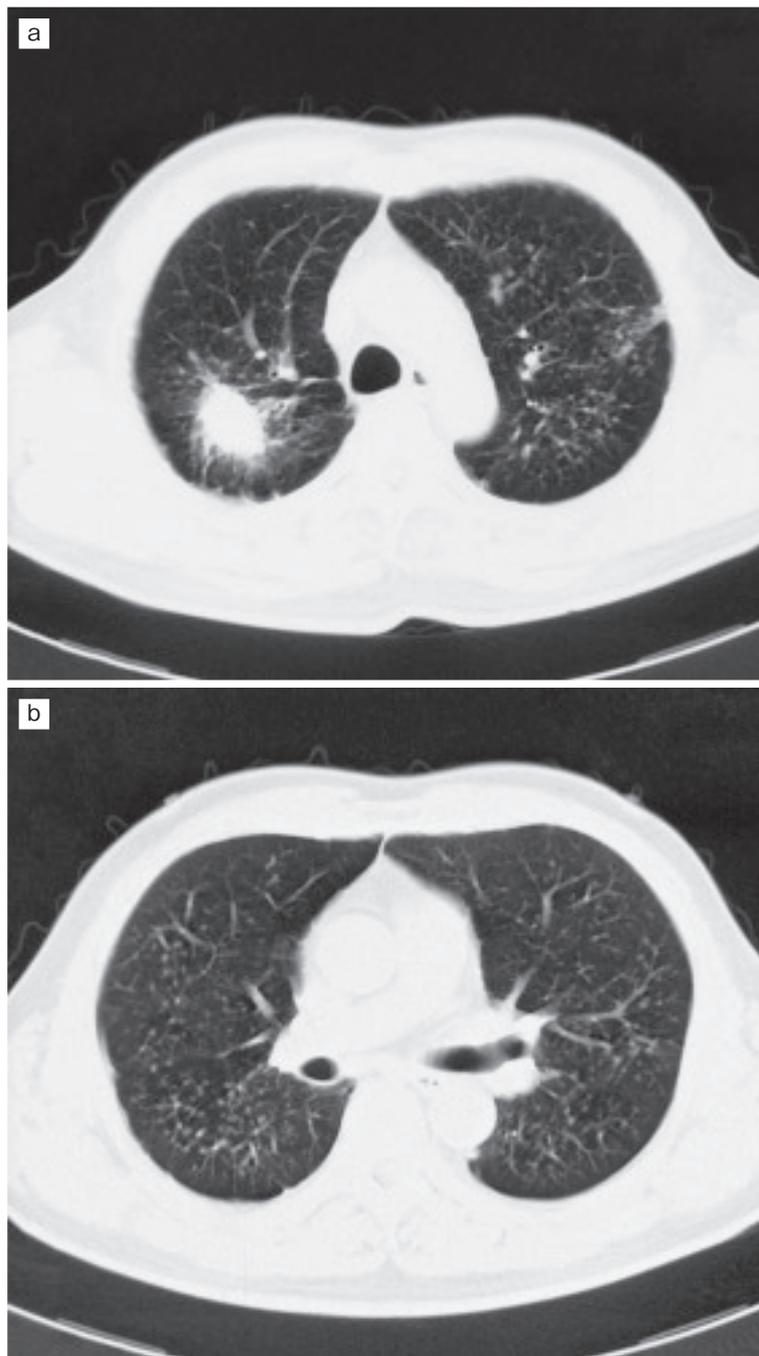


60 歳代、男性。掘進、採炭、坑内運搬 30 年。

第 4 型 (PR4A)

両側上肺野優位の粒状の散布像と、右上肺野に大陰影を認める。粒状影は下肺野では明らかに少ない。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 上葉レベル

背側優位の粒状影を認める。右肺 S² に大陰影を認めるが、炭鉱夫じん肺の大陰影としては、周辺の線維化が目立つ。また左肺には、胸膜と連続する線維性変化がある。

b 中間気管支幹レベル

背側に粒状影の散布像を認めるが、右側優位となっており、やや左右差がある。

4. 隧道じん肺（トンネルじん肺）



❖ 隧道じん肺（トンネルじん肺）

わが国で多くのじん肺が発生した炭鉱や金属鉱山では新たじん肺患者が殆どみられなくなってきたのに比べて、隧道で働く労働者は減少してきているものの、依然としてその数は多い。以前は作業環境が非常に悪く、その上、比較的短期間で工事現場を移動する例が少なくなく、健康管理ができなかったことから、じん肺と診断されたときには既に進行した状態であることが多かった。最近、隧道労働者のじん肺に関する健康管理を一括して行う事業が始められるなど、新たな動きが出ている。

病理組織：隧道労働者におけるじん肺の古典的なじん肺は、けい肺結節が主体のけい肺である。このけい肺結節が融合して進行性線維化巣（PMF：progressive massive fibrosis）を形成する（これらの病理像は、金属鉱山じん肺で詳述）。

一方、近年の作業環境の改善により、隧道労働者のじん肺でもけい肺とは異なった混合型粉じん性じん肺（MDP：mixed dust pneumoconiosis）を呈する例が多くなってきている。

胸部エックス線写真：両側にほぼ対称に上肺野優位の境界鮮明で濃度の高いびまん性粒状影を呈する。進行した例では、大陰影を呈するが、この場合は辺縁の線維化が高度で、大陰影は境界が不鮮明となり、また周辺の肺構造の破壊を伴うため大陰影のある肺葉の容量は減少してくる。MDPでは、粒状影の境界は不明瞭となり、その濃度も低下する例が多い。

胸部 CT 画像：両側にほぼ対称に上肺野優位のびまん性粒状影は背側に多い。粒状影の分布は小葉中心性であるが胸膜にも認められる。境界は鮮明で濃度の高い例が多い。大陰影を呈する場合は、既述したように、周辺の線維化や、気腫性変化が高度で、既存の肺構造の偏移や破壊像を伴う。また縦郭リンパ節の腫大や石灰化を例が多い。MDPの場合は、炭坑夫や窯業と同様の画像所見を示す。

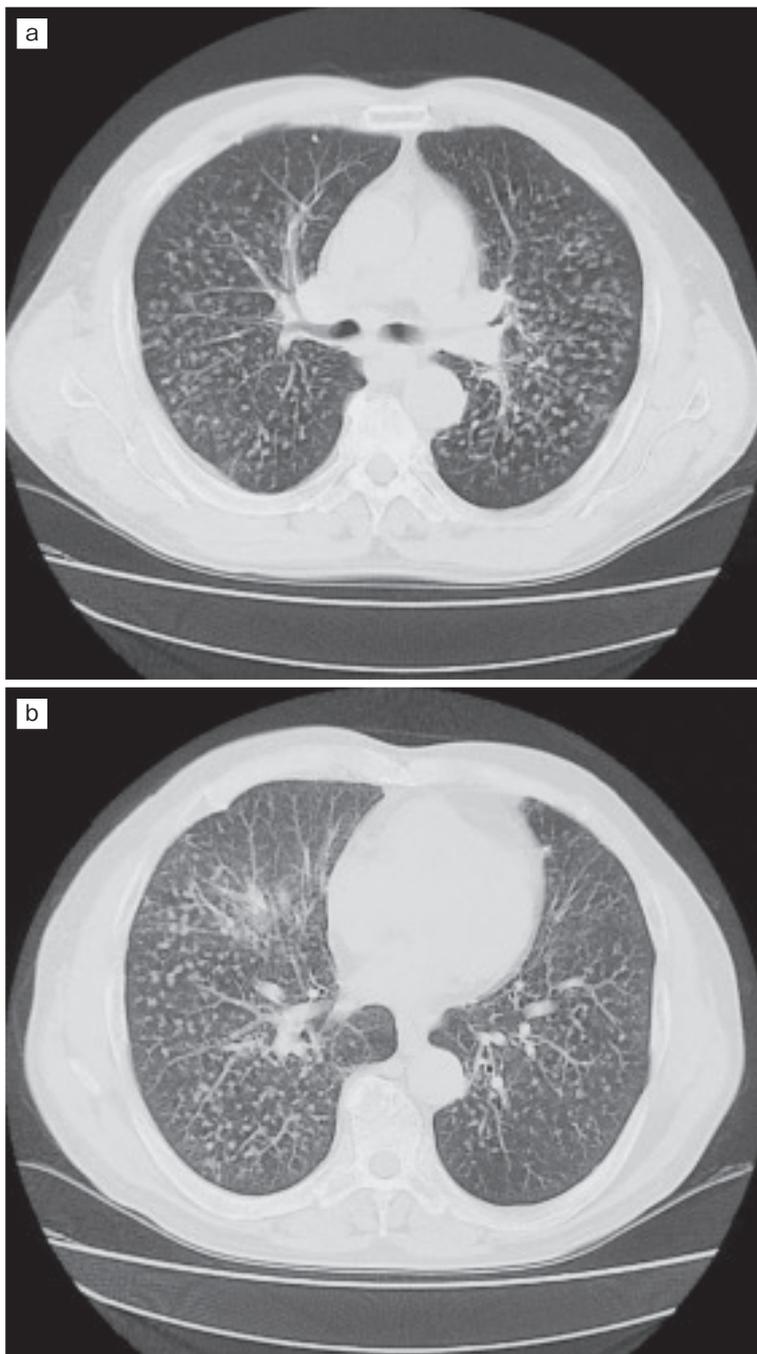
胸部エックス線写真



第3型 (PR2/3, q)。

両側上肺野優位に境界鮮明で、濃度の高い粒状影を多数認める。右上肺野は粒状影が融合してきている。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 左右主気管支レベル、b 中葉（舌区）下葉レベル

両肺に境界鮮明で高濃度の粒状影を多数認める。この粒状影はけい肺の特徴を示しており、炭坑夫じん肺や後述する窯業じん肺の MDP の粒状影との違いに注目して欲しい。

5. 窯業じん肺



窯土の粉碎（左上）、ふるい（左下）、袋詰め（右）

❖ 窯業じん肺

窯業に携わる労働者に発生するいわゆる窯業じん肺は、陶磁器、衛生陶器、ガラス、レンガ、瓦などを製造する産業で見られる。

陶器の製造工程の1例をあげると、(1)粉碎、(2)土壌、(3)成型、(4)生素地仕上げ、(5)素焼き、(6)施釉、(7)本焼き、(8)転写絵付、(9)金仕上、(10)絵付焼成、(11)完成品検査、(12)発送、などがある。会社の規模は大企業から家内工業まであり、粉じん対策、工程、年代により作業者のばく露される粉じん量が異なり、軽症のものから重症のものまで見られる。作業内容の性格から、他職種に比べて女性の占める比率が高い。中小零細企業では健康管理が行き届かないこともあり、重症になってから診断される例もある。

病理組織：金属鉱山や隧道、石工などの遊離けい酸を高濃度で含む粉じんでは発生するけい肺に比べ、窯業じん肺では混合型粉じん性じん肺（MDP）を示す例が多く、通常、進行はゆっくりで、混合型粉じん性線維化巣（MDF：mixed dust fibrosis）は小さい。

胸部エックス線写真：両側肺にほぼ対称に上肺野優位のびまん性粒状影を認める。通常粒状影は金属鉱山や隧道における例と異なり、境界がやや不鮮明な例が多い。進行した例では、大陰影を呈するが、窯業じん肺では、じん肺結節が融合して大陰影を形成する型よりも、一個の結節が増大したと考えられる大陰影の型を呈する例が多い。この場合は、周辺の線維化や、気腫性変化があまり認められない特徴がある。

胸部 CT 画像：両側肺にほぼ対称に上肺野優位のびまん性粒状影を認める。粒状影は明らかに背側に多い。粒状影の分布は小葉中心性であり、胸膜にも認められる。境界はやや不鮮明な例が多い。大陰影は、既述したように、周辺の線維化や、気腫性変化があまり認められない特徴がある。基本的に画像所見は、炭坑夫じん肺に類似する。

症例 1

胸部エックス線写真

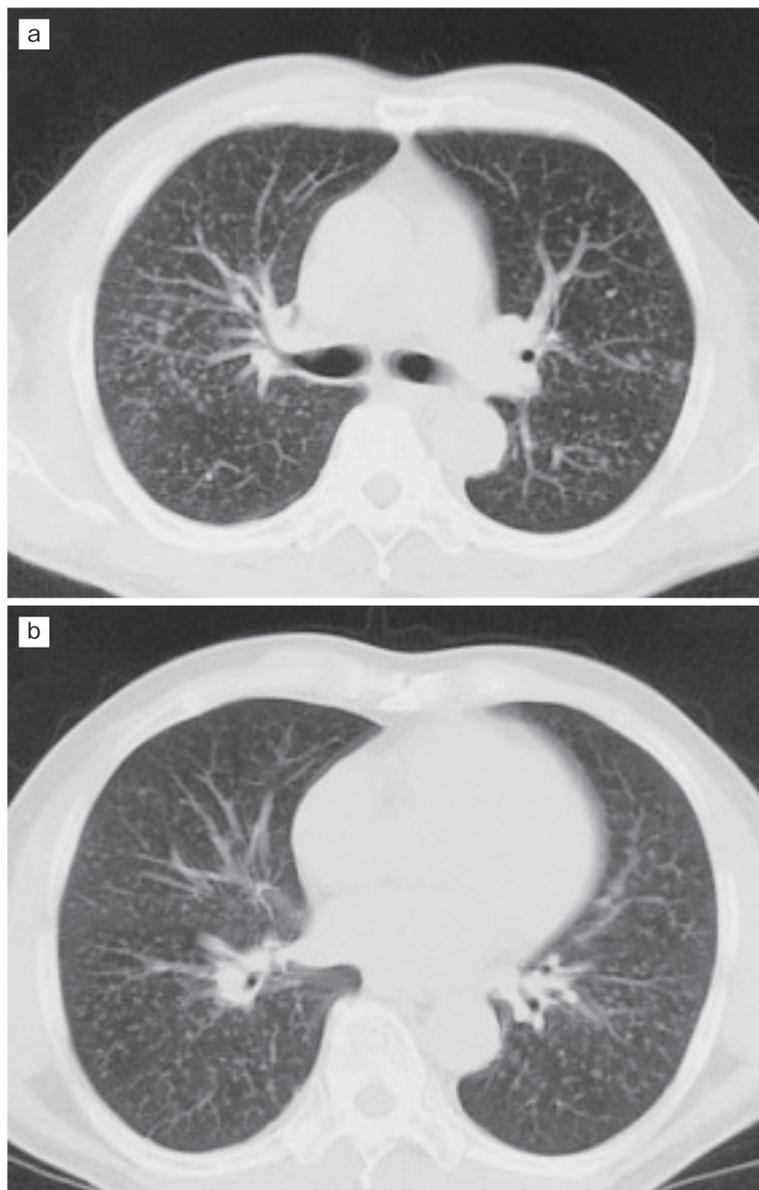


60 歳代、男性。タイル成形 27 年。

第 2 型 (PR2/2, q)。

両側上・中肺野優位の左右対称性にびまん性粒状影を認める。個々の粒状影は境界がやや不鮮明である。

胸部 CT 画像

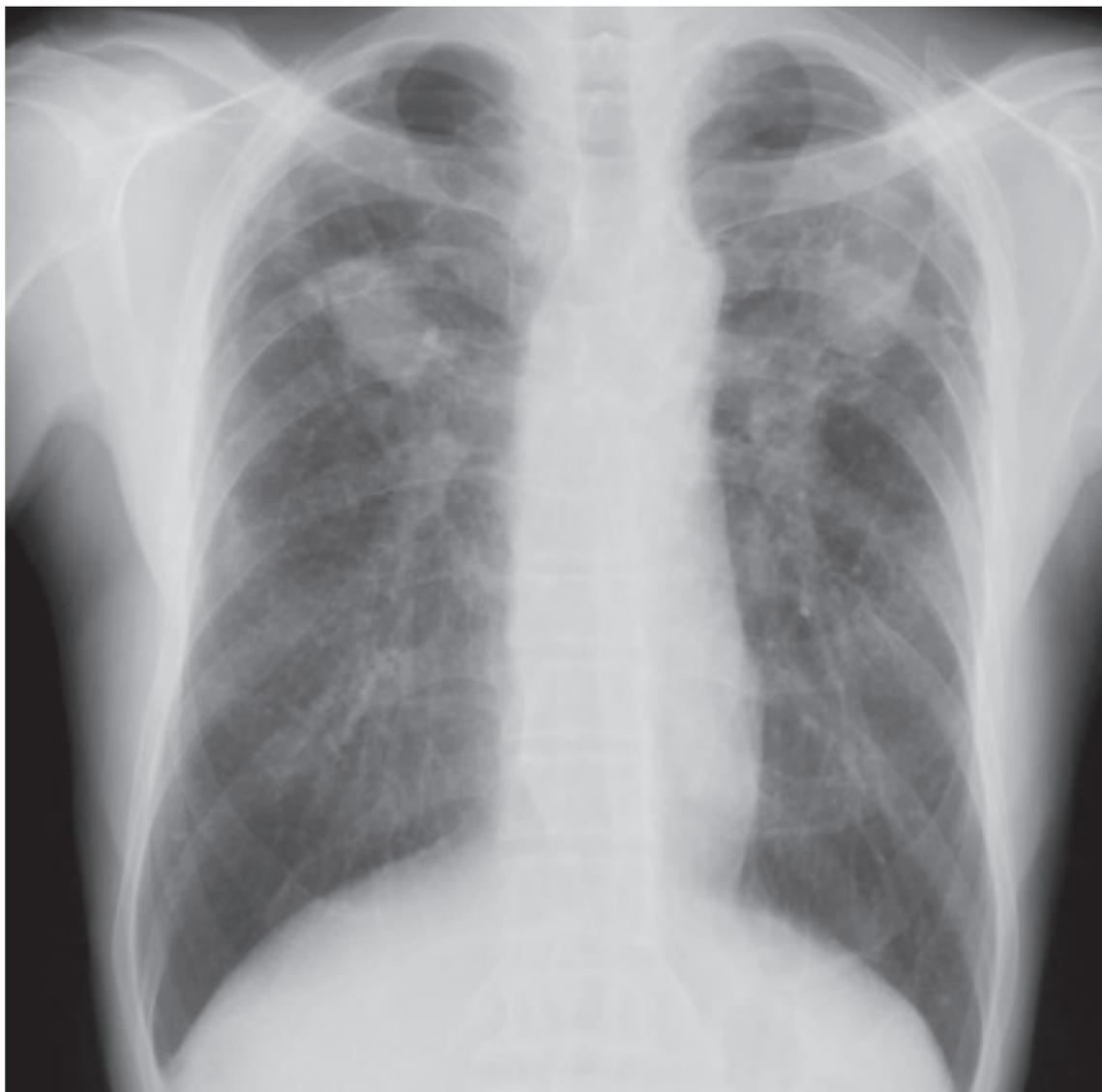


a 気管分岐部レベル：多数の粒状影を認めるが、右側肺の粒状影の分布が優位になっている。肺の既存構造は比較的保たれている。

b 中下肺野レベル：上肺野に比べて粒状影は少ない。

症例 2

胸部エックス線写真

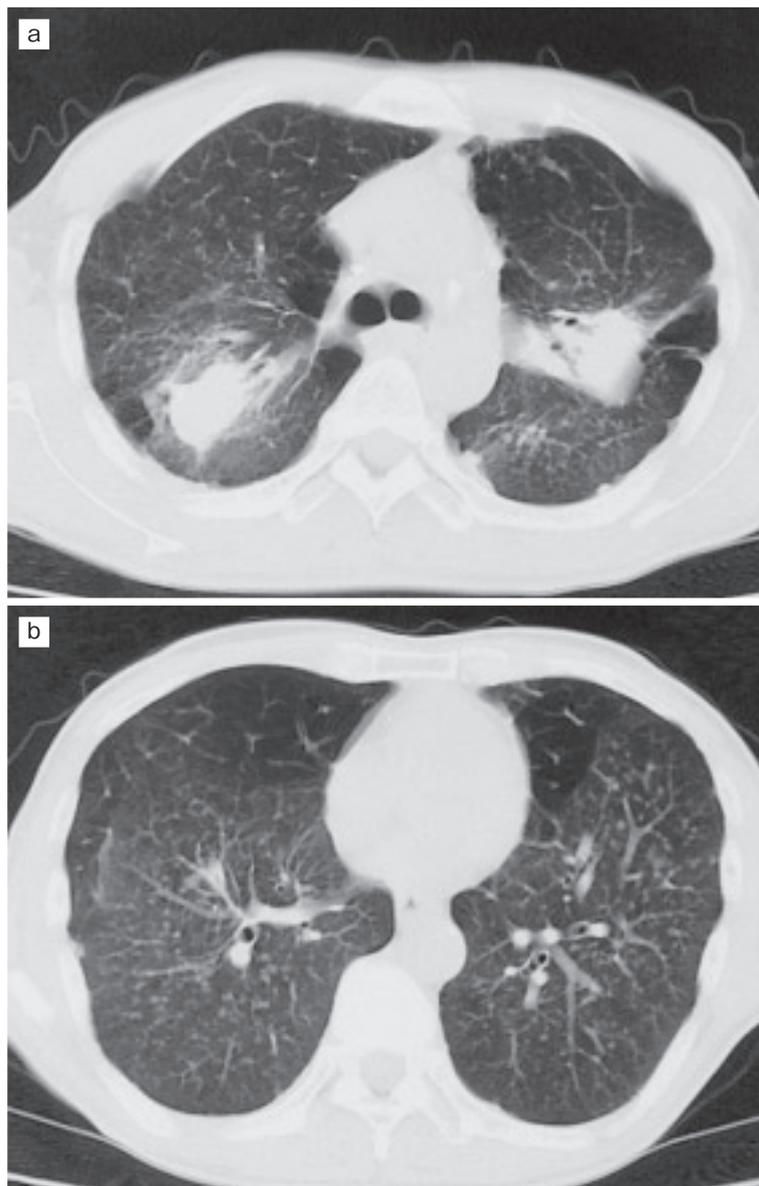


68 歳、男性。原料粉砕 41 年。

第 4 型 (PR4B)。

両側上肺野優位の粒状の散布像と、両上肺野に大陰影を認める。大陰影の境界は明瞭で、内容も均一である。粒状影は肺底部では明らかに少ない。

胸部 CT 画像



- a 気管分岐部レベル：右 S⁶ と左 S¹⁺² に大陰影を認める。両大陰影は、境界明瞭で、周囲の線維性変化は軽度である。また大陰影周辺には境界の明瞭でない粒状影を認める。
- b 肺底部レベル：中・背側に粒状影の散布像を認める。中葉、舌区は気腫状になっている。

6. 金属鉱山じん肺

❖ 金属鉱山じん肺

わが国の金属鉱山労働者に発生するじん肺は、一般的に高品位の鉱床が少なく、低品位の鉱物の採掘を余儀なくされたことから、吸入された粉じん中の遊離けい酸の濃度が高く、発生するじん肺は組織学的に、いわゆる「けい肺」例が多かった。進行してから診断される例が多く、昭和 20 年代前半の、わが国の代表的な金属鉱山であった足尾銅山のけい肺症例の 5 年生存率は 50%であったと言われている。その後、作業環境の改善や多くの鉱山が閉山となるなど、金属鉱山を取り巻く環境も大きく変動し、2000 年以降に診断される金属鉱山労働者にみられるじん肺は、典型的なけい肺に代わり、混合型粉じん性じん肺 (MDP) が多くなった。

病理組織：けい肺の場合、けい肺結節と塊状巣である。けい肺結節は 3-6 mm までの境界明瞭な球状の堅い結節で、層状同心円状および不規則に走行する硝子化した高度の線維造成からなり、細胞成分は乏しい。けい肺の典型的な塊状巣は、S² ない S⁶ に好発し、いくつものけい肺結節が融合して形成され、辺縁が不規則で周囲の線維化が高度となり、辺縁の肺の気腫化や気管支巻き込みを起こす。

胸部エックス線写真：両側ほぼ対称に上肺野優位の境界鮮明で濃度の高いびまん性粒状影を呈する。進行した例では、大陰影を呈するが、この場合は辺縁の線維化が高度で、大陰影は境界が不鮮明となり、また周辺の肺構造の破壊を伴うため大陰影のある肺葉の容量は減少してくる。

胸部 CT 画像：びまん性粒状影は両側にほぼ対称で上肺野優位で、背側に多い。粒状影の分布は小葉中心性で、胸膜にも認められる。境界は鮮明で濃度の高い例が多い。大陰影を呈する場合は、既述したように、周辺の線維化や、気腫性変化が高度で、既存の肺構造の偏移や破壊像を伴う。また縦郭リンパ節の腫大や石灰化を伴う例が多い。

胸部エックス線写真

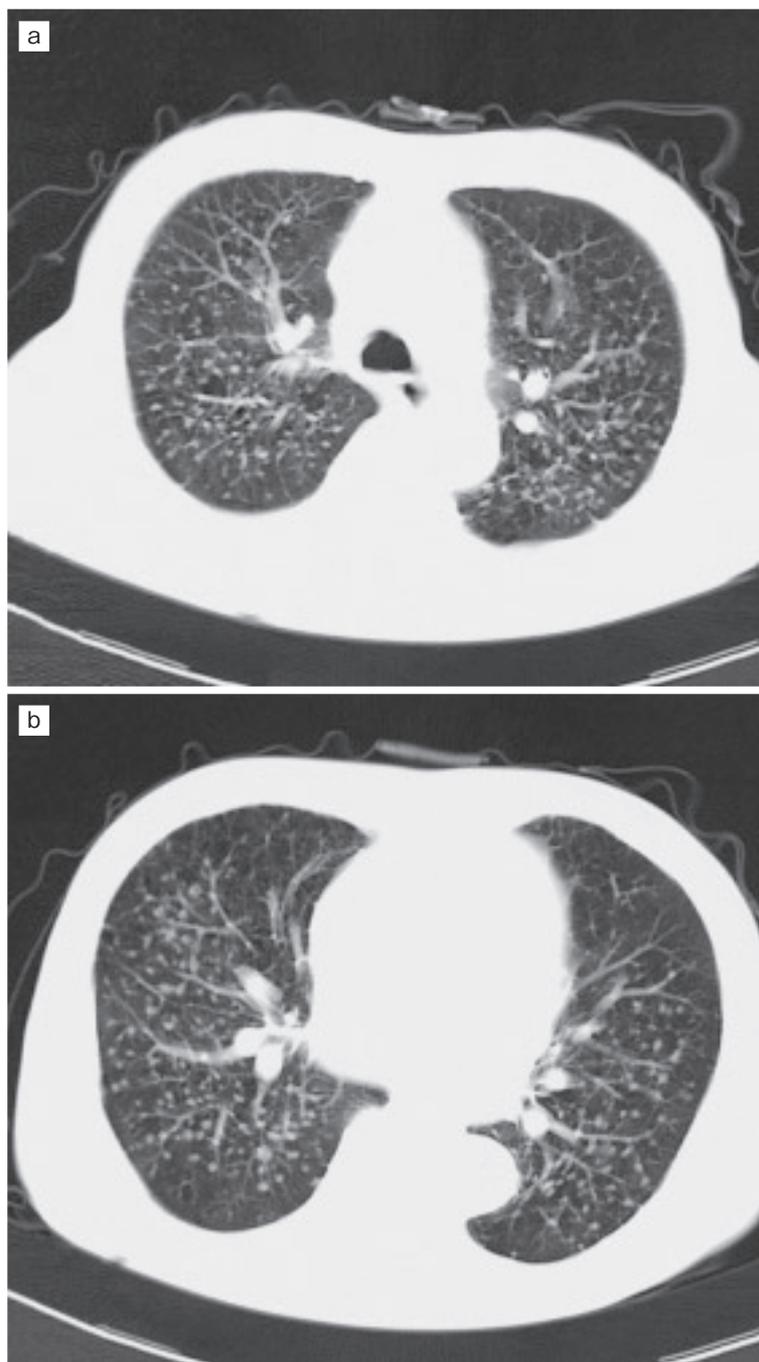


80歳代、男性。採石運搬 27年。

第3型 (PR3/3, q)

両肺に境界鮮明で濃度の高い粒状影を極めて多数認める。肺野の血管影は、粒状影と重なり、境界が不鮮明になっている。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 上肺野レベル：小葉中心性で、両肺野背側優位の境界が鮮明で濃度の高い粒状影を、極めて多数認める。

b 右 B⁷ 分岐部レベル：上肺野よりやや密度は少ないが多数の粒状影を認める。

7. 急進けい肺



遊離けい酸原石



粉碎器（ミル）内の上澄には1ミクロン程度の遊離けい酸微粒子が含まれ、それを布で濾過し、乾燥させる。

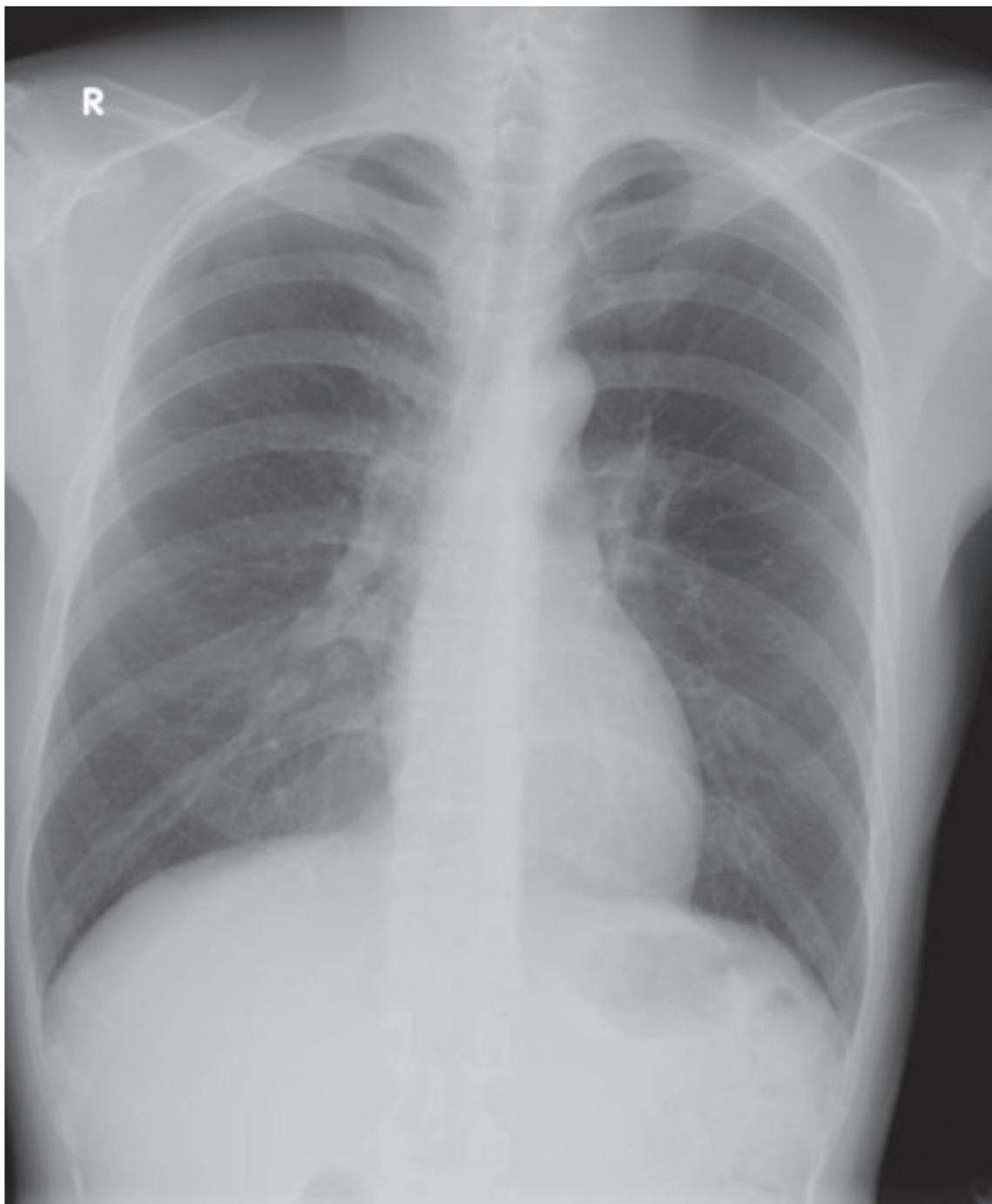
❖急進けい肺

高純度の遊離けい酸粉じんを大量に吸引することで、その5～10年後に発症するけい肺を急進けい肺という。この型のけい肺の病理所見は通常のけい肺に類似するが、その発症は早期で、かつ進行が速い。早期に進行性塊状線維症 (progressive massive fibrosis: PMF) を形成して、気胸を高率に合併し、それを契機に呼吸不全を来たして予後不良のことが多い。かつてはサンドブラスト(砂吹き。加工物の表面に砂などの研磨材を吹き付ける方法。錆取り・塗装剥がし・下地処理などで使われる。)や隧道掘削作業において本症が発症していたが、最近では高純度結晶性シリカ粉末の製造工場で作業開始後5年以内に急進けい肺発症し、10年以内に死亡に至るような症例が報告された。

胸部エックス線写真：高濃度で大量の遊離けい酸粉じん吸入開始後数年でけい肺の粒状影が散見されるようになり、その後急速に大陰影 (PMF) が出現する。けい肺の第1型あるいは2型から急に第4型と診断されるような急速な進展を来す。

胸部CT画像：慢性に経過するけい肺と同様の辺縁が明瞭な粒状影を認めるとともに大陰影を伴う。両側大陰影はその進展が速く、胸膜の巻き込みが強くなると一部が嚢胞(ブラ)となる。ブラの破裂による気胸を発症すると癒着等が難しく、肺の再膨張は不十分となり呼吸面積が減少して最終的には呼吸不全状態となる。呼吸面積の減少から肺性心を来たして、呼吸不全、右心不全により死亡に至ることが多い。

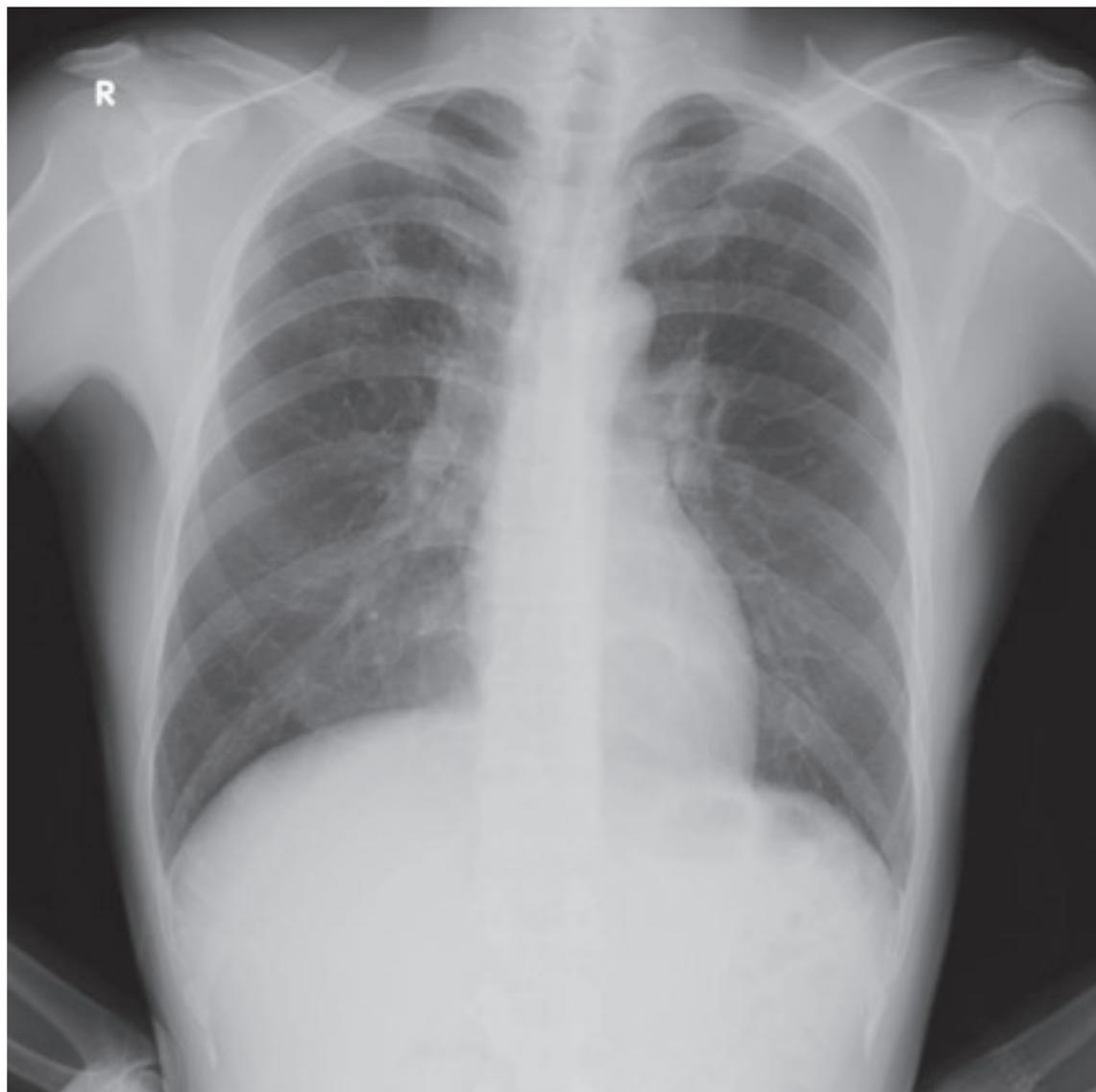
胸部エックス線写真 1



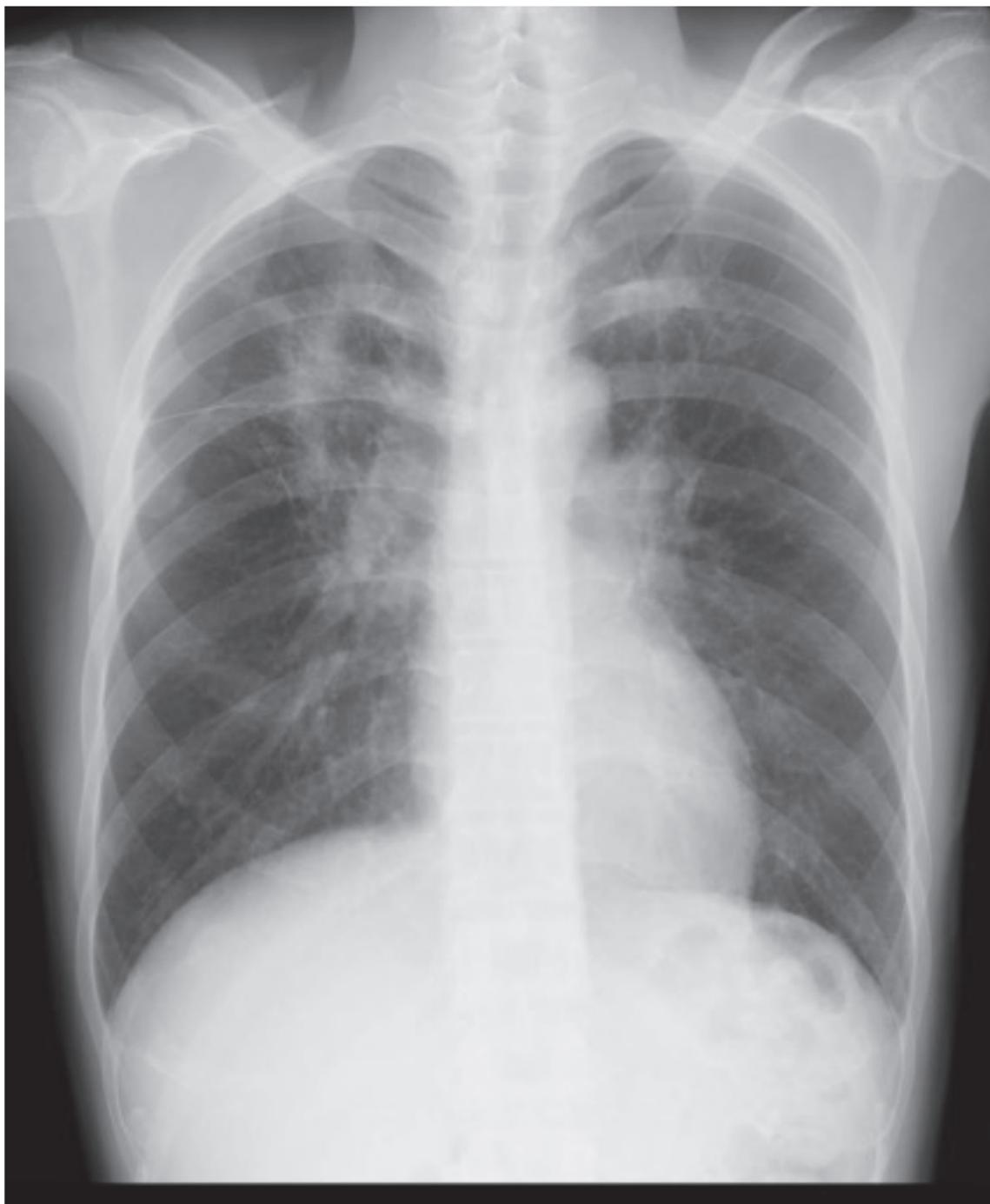
40 歳代、男性。

遊離けい酸粉じんばく露作業開始 2 年 4 ヶ月後の胸部エックス線写真
右肺上葉に優位な粒状影を認め第 1 型 (PR1/0) と診断される。

胸部エックス線写真 2

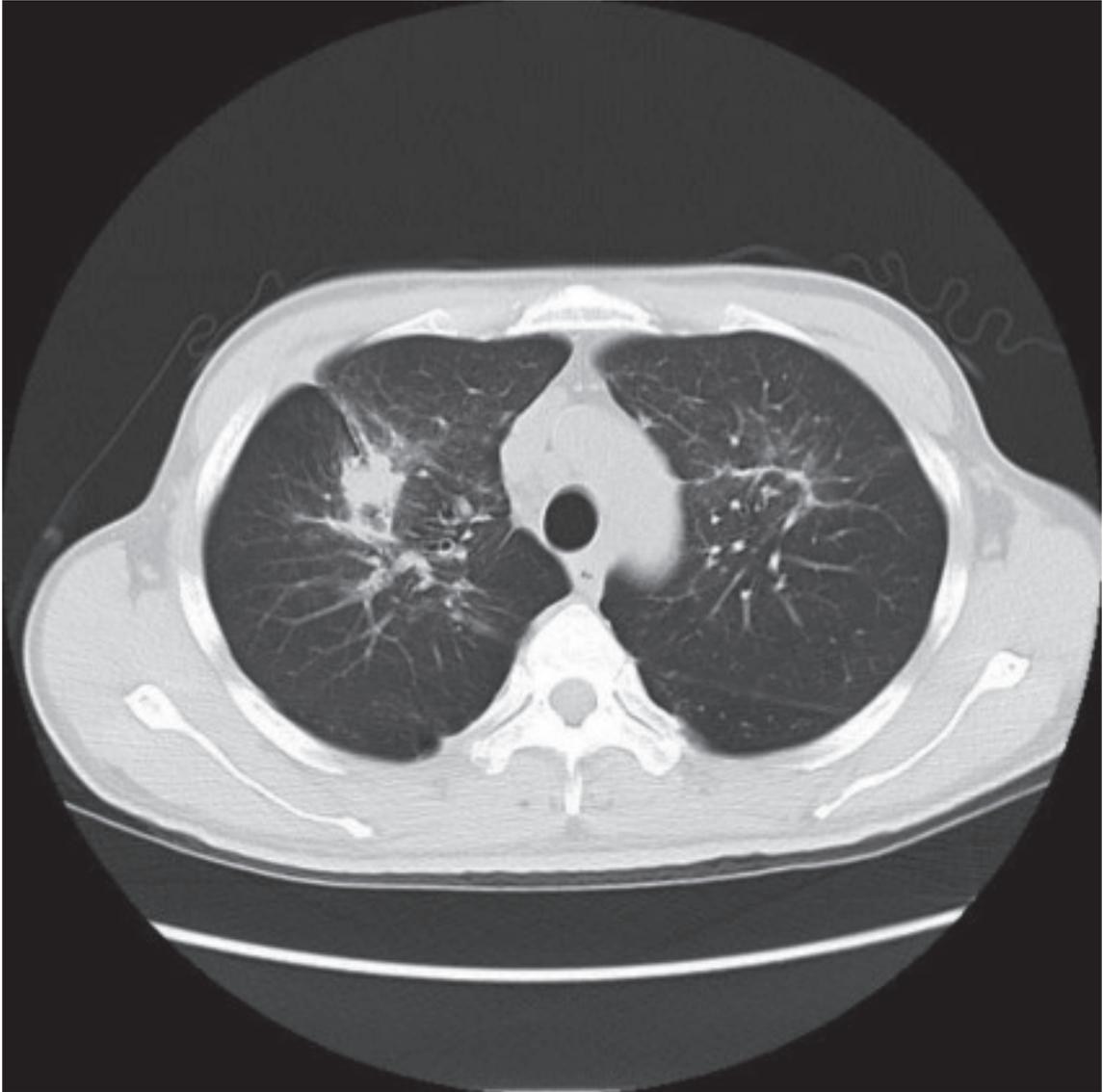


遊離けい酸粉じんばく露作業3年4ヶ月後の胸部エックス線写真
前回の胸部エックス線写真からわずか1年間で粒状影は集合して大陰影化し、PR4Aと診断された。粒状影も右肺優位に増加している。

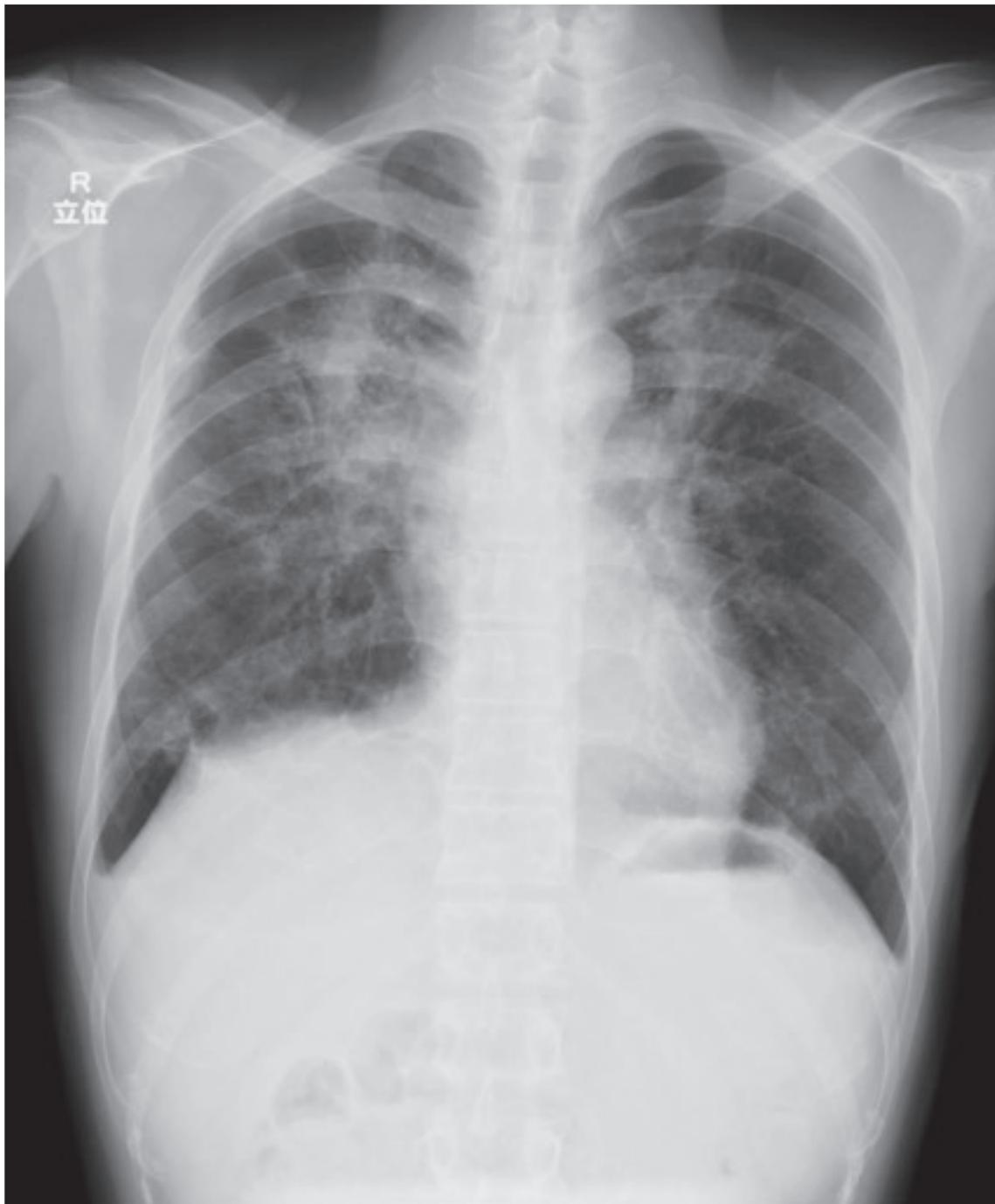


遊離けい酸粉じんばく露作業4年8ヶ月後の胸部エックス線写真
右大陰影は増強するとともに左上肺野にも大陰影化を示唆する粒状影の集合像が認められる。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



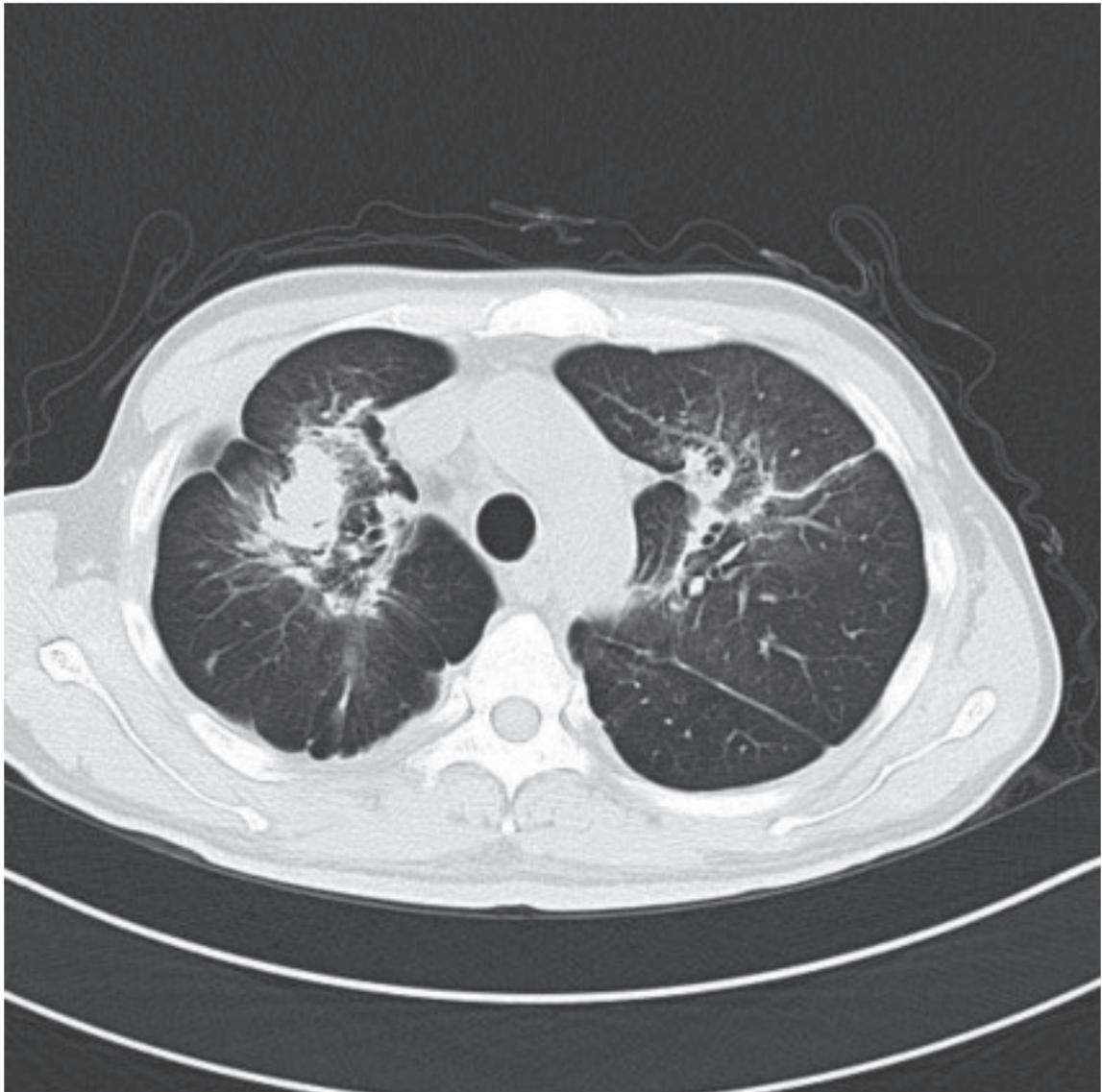
上肺野レベル：右大陰影は増大して前後の胸膜へのまきこみ像を呈するとともに左上肺野には辺縁の線維化を伴う大陰影形成過程像が認められる。



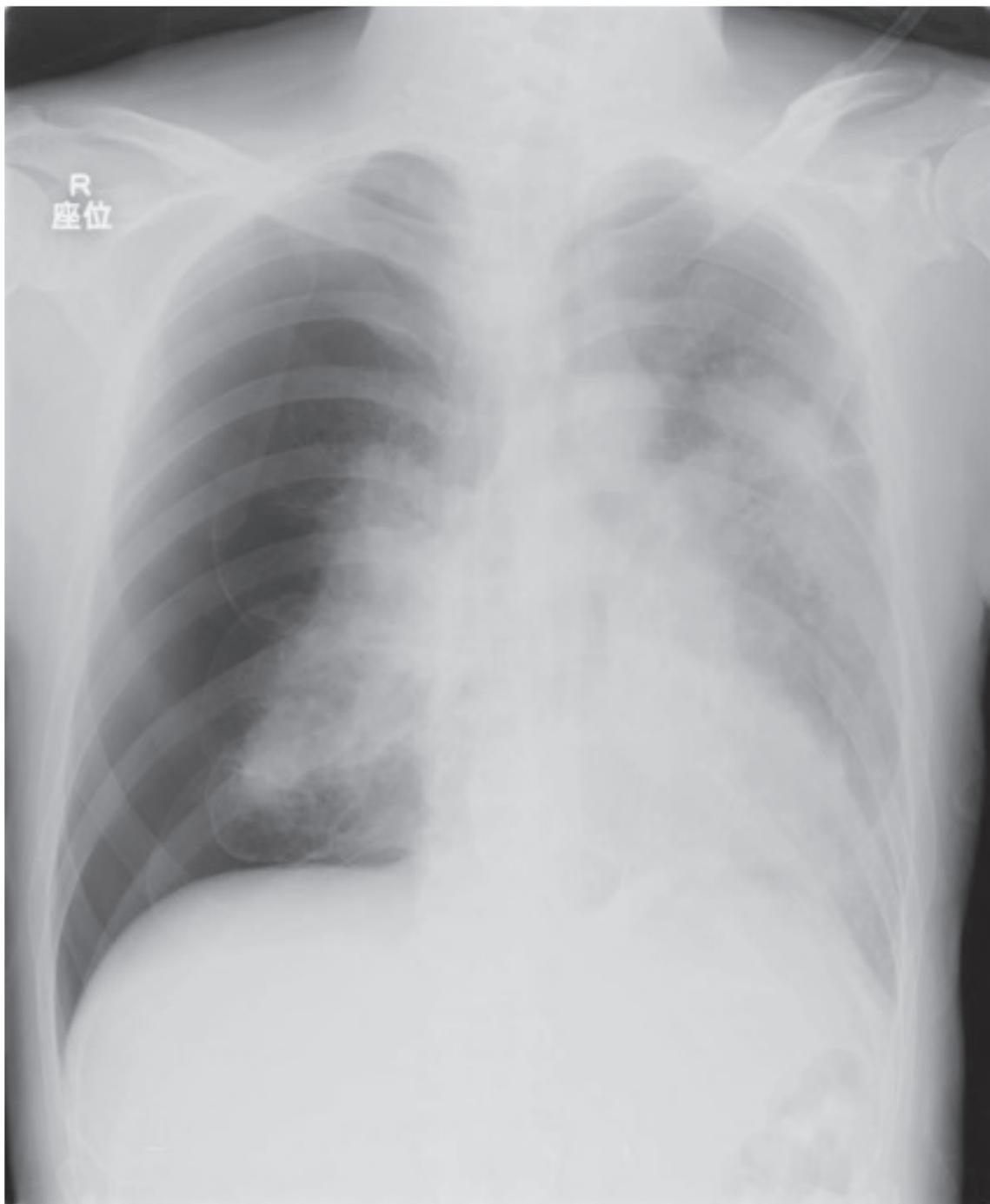
遊離けい酸粉じんばく露作業4年8ヶ月で休職、その1年2ヶ月後の胸部エックス線写真
第4型（PR4B）

右大陰影の増強により右上葉にはブラが生じ、上葉の含気の低下により下葉の代償性過膨張が認められる。左大陰影も増大している。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）

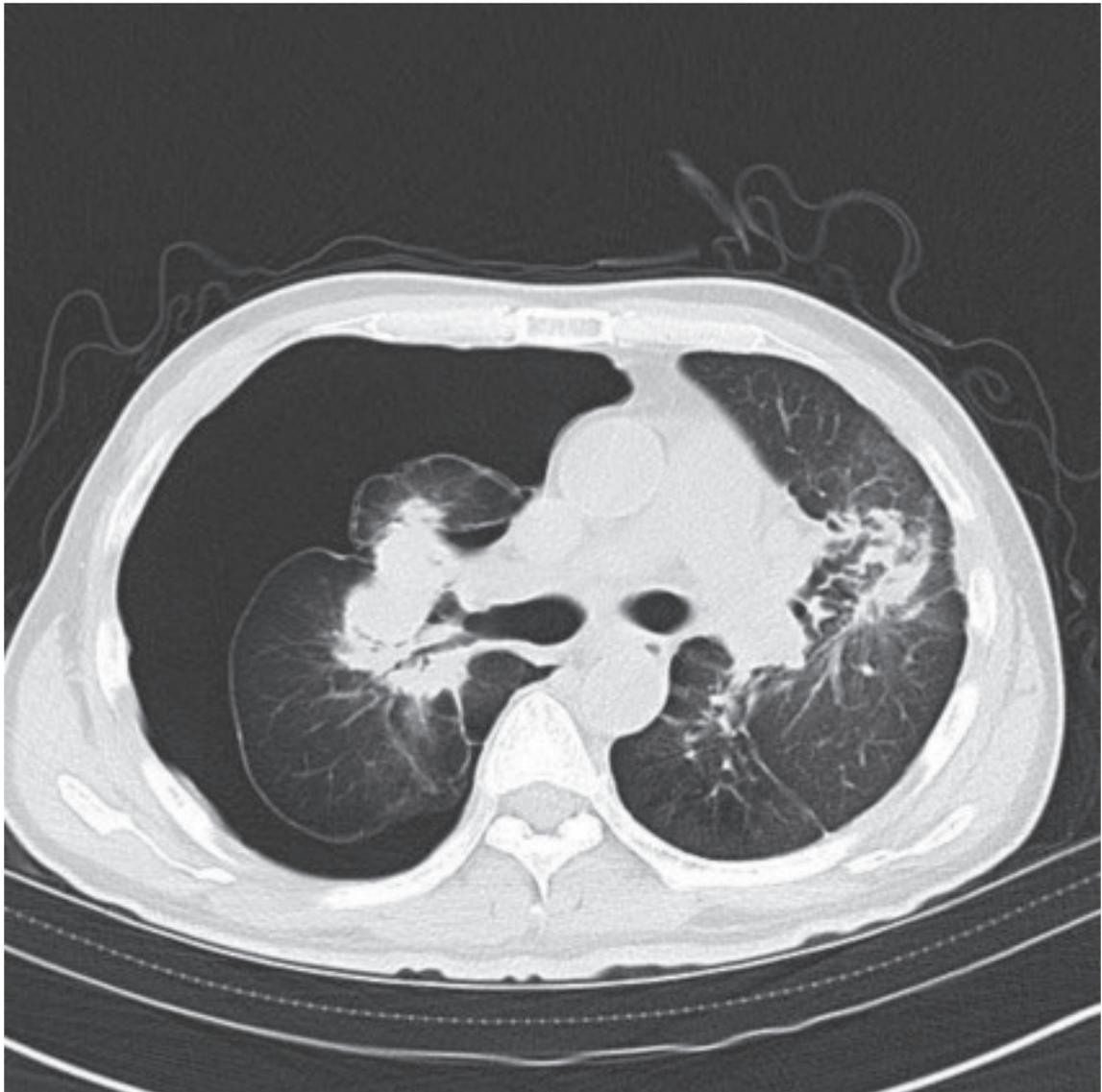


大動脈弓レベル：両側大陰影の線維化の増強と胸膜のまきこみが増強している。



遊離けい酸粉じんばく露作業4年8ヶ月で休職、その1年11ヶ月後の胸部エックス線写真
右気胸の合併により縦隔は著明に左に圧迫されている。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



左右主気管支レベル：右気胸と縦隔の左方への偏位が認められる。



遊離けい酸粉じんばく露作業4年8ヶ月後に休職、その2年4ヶ月後の胸部エックス線写真第4型（PR4C）。

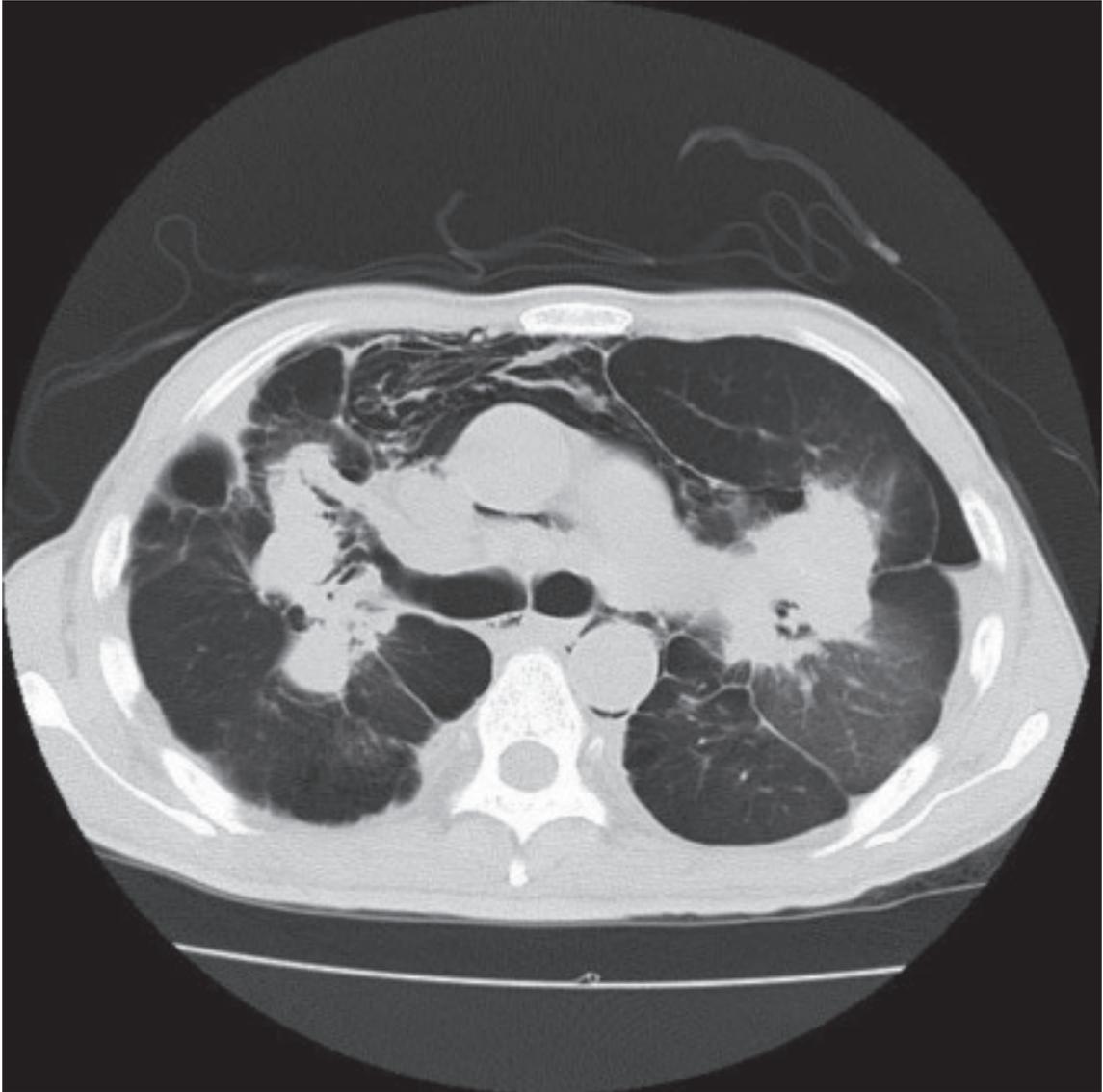
左右の大陰影がさらに増大したため呼吸面積の減少が著しい。右下肺は気胸が持続している。



遊離けい酸粉じんばく露作業4年8ヶ月後に休職、その3年後の胸部エックス線写真第4型（PR4C）。

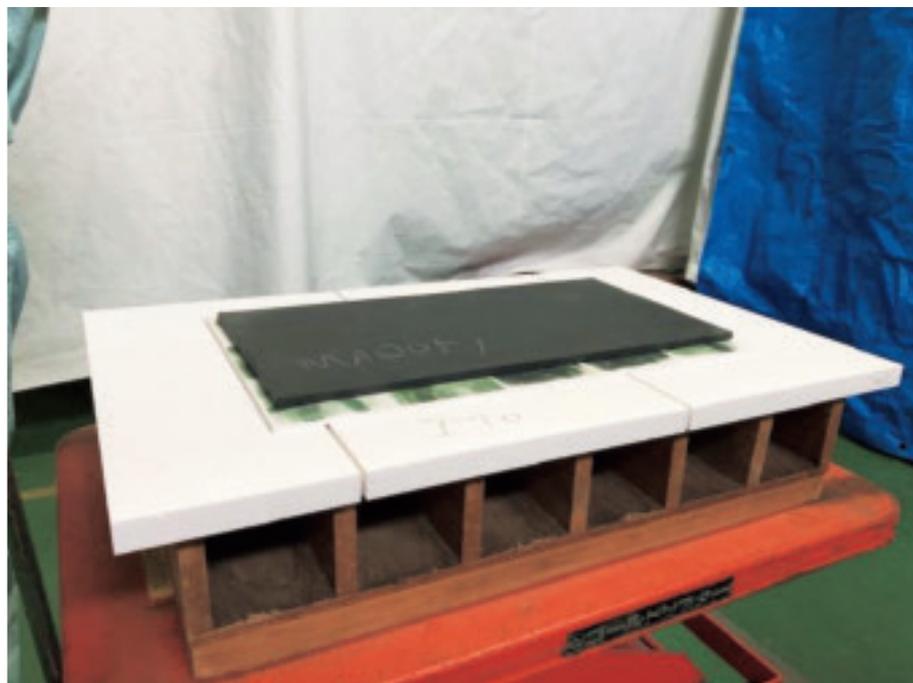
左右大陰影の増強により呼吸面積の低下が著しいとともに左上葉は気腫化している。

同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



気管分岐部レベル：右肺の多発ブラと大陰影及び肺の気腫化により正常肺面積の縮小が著しい。両側気胸と縦隔気腫を併発している。

8. インジウム肺



インジウム錫酸化物ターゲット板（黒い板）の研磨作業による粉塵吸入

❖インジウム肺

インジウム錫酸化物（ITO：indium-tin oxide）粉じんの吸入による間質性肺炎の症例が2001年に本邦で初めて報告され、インジウム肺が注目されるようになった。従来のじん肺とは異なり、数か月から数年の短期間のばく露で発症し、高ばく露例ではばく露回避後も気腫化の進行や呼吸機能の低下を認める。

血清インジウム濃度は職業歴や画像上の変化（間質性および気腫性変化）、肺拡散能、KL-6などと密接に関連し、ばく露量の指標となる。呼吸機能検査では閉塞性換気障害や肺拡散能の低下を認める。

肺病変の進行に伴って線維化が進行し両側気胸で死亡した症例や、すりガラス状陰影や小葉間隔壁の肥厚像が改善しても気腫性変化が進行し、呼吸不全を呈し在宅酸素療法が導入され肺移植を行った症例もある。また、原発性肺癌の合併を認めた症例がある。

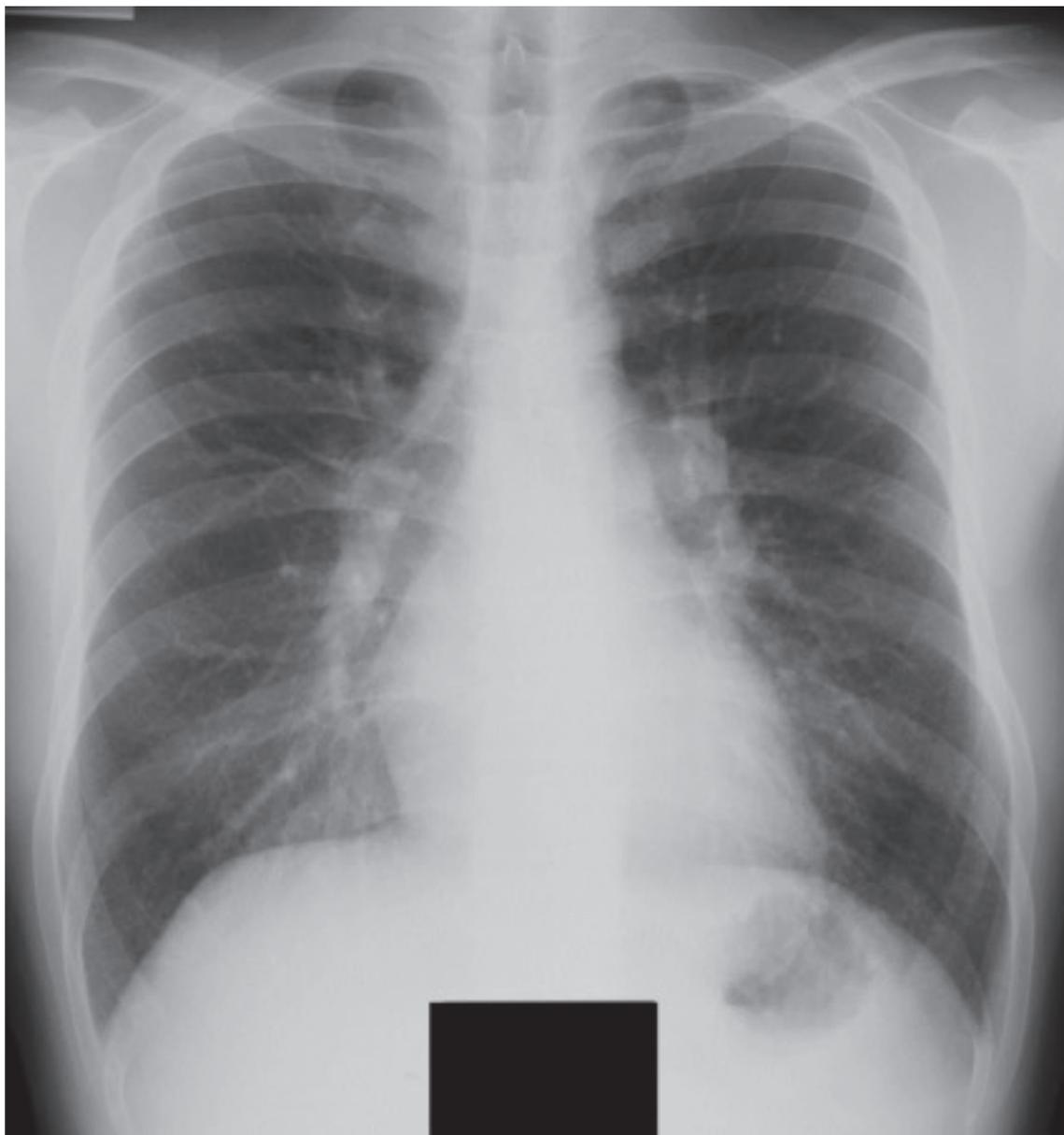
病理組織：Cholesterol crystalを貪食したマクロファージ/巨細胞が多数みられ、コレステロール肉芽腫を形成し、周囲に線維化を伴う。マクロファージ/巨細胞内には貪食された褐色細粒子が観察され、肺組織のエネルギー分散型X線分光法分析にてインジウムの存在が確認される。Cholesterol crystal形成機序としてインジウムばく露によるⅡ型肺胞上皮細胞からのサーファクタントの過剰産生に加え、これを処理する肺胞マクロファージの機能低下などが起こり、肺胞腔内にサーファクタントが蓄積しCholesterol crystalが形成されると推測される。コレステロール肉芽腫のチェックバルブ作用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

胸部エックス線写真：すりガラス状陰影やびまん性網粒状影がみられる。進行すると気腫化が著明になることもある。

胸部CT画像：びまん性にすりガラス状陰影や小葉間隔壁の肥厚像を認める。牽引性気管支拡張や胸膜直下小粒状影、蜂窩肺など線維化を示す所見を認めることがあり、気腫性変化とブラが進行することもある。

症例 1

胸部エックス線写真

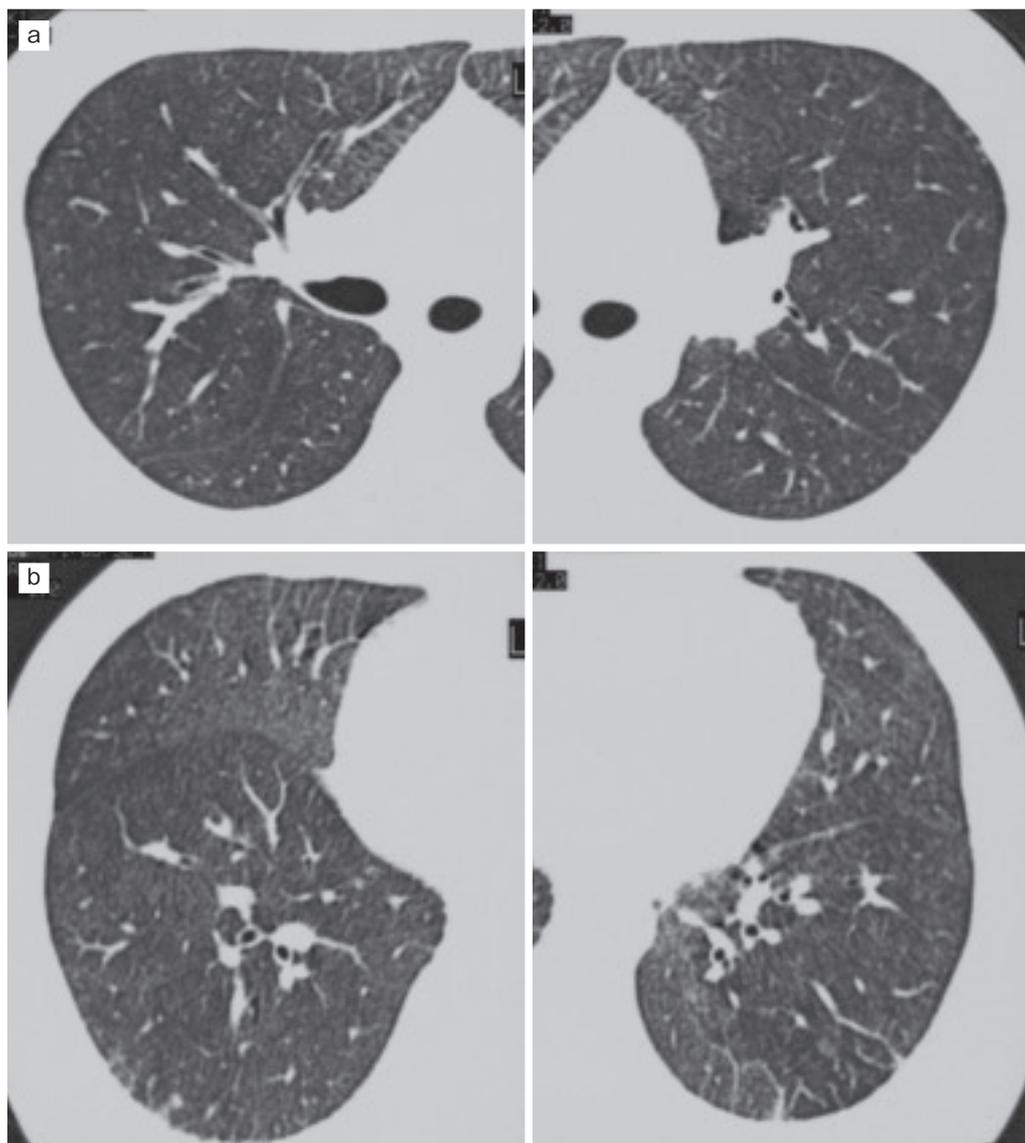


50歳代、男性。ITO ターゲット板の表面研削 12年。

PR1/0, P。

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。

胸部高分解能 CT (HRCT) 肺野条件

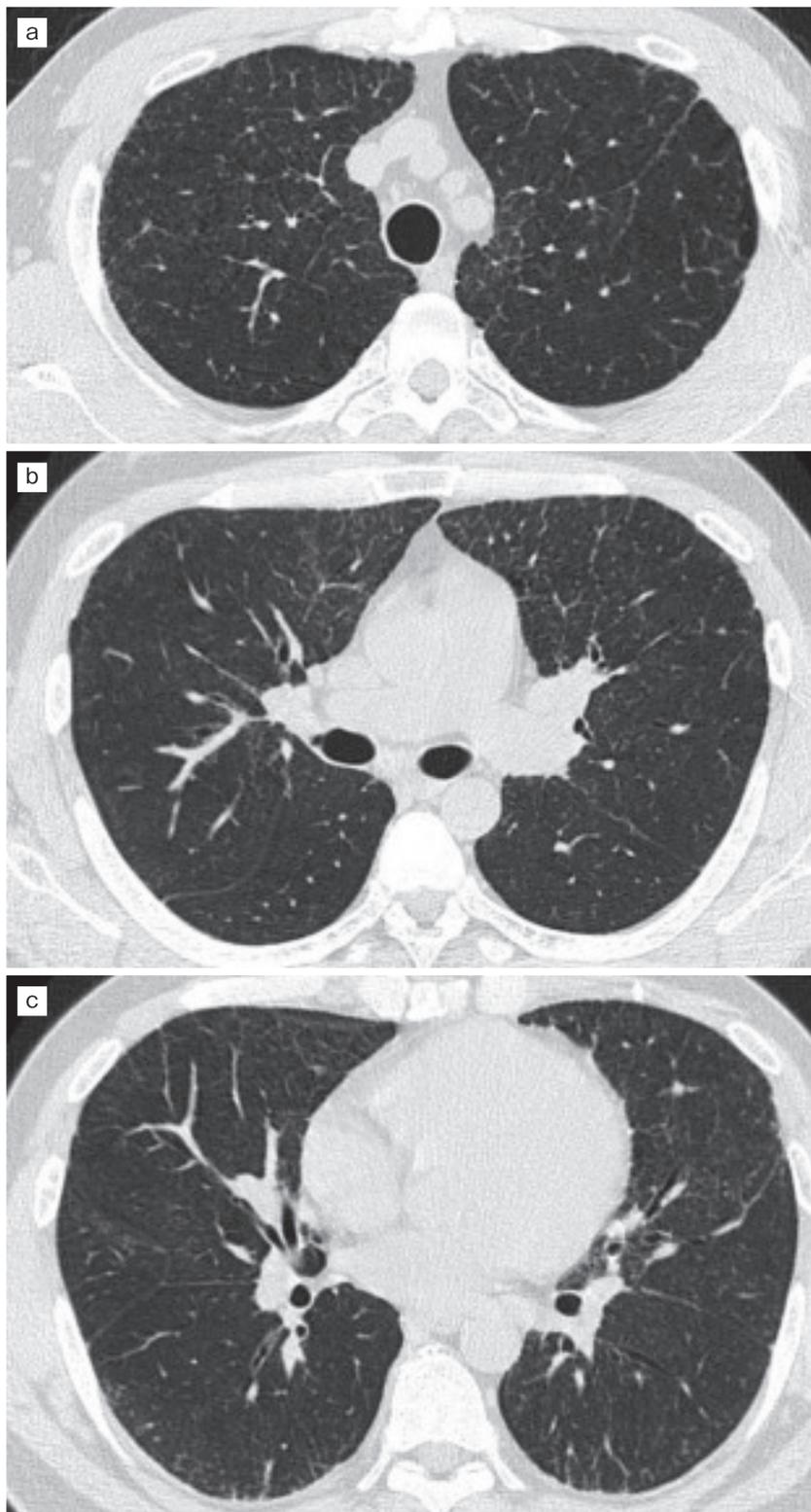


a 気管分岐部～右主気管支レベル

b 中葉（舌区）、下肺レベル

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、両下葉に小葉間隔壁の肥厚像を伴う。

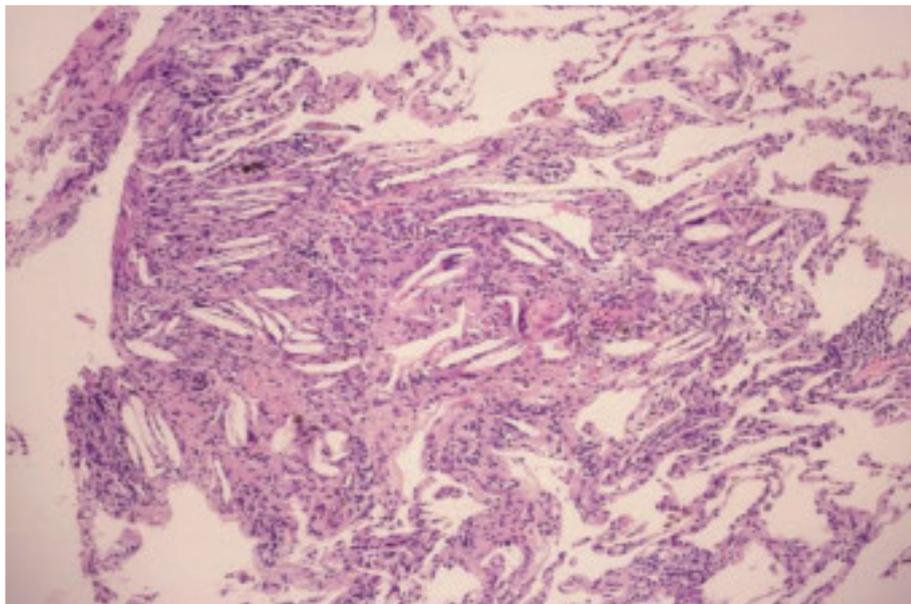
ITO ターゲット板の表面研削を辞めてから 15 年後の胸部 HRCT (肺野条件)



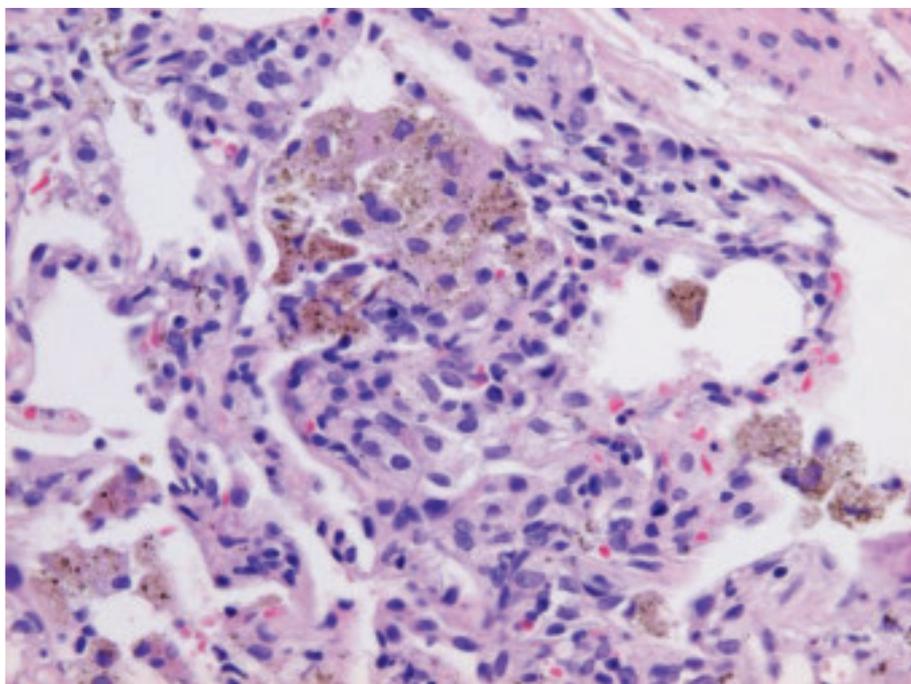
a 肺尖部レベル、b 気管分岐部下レベル、c 中下肺野レベル

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ようになった。

病理組織



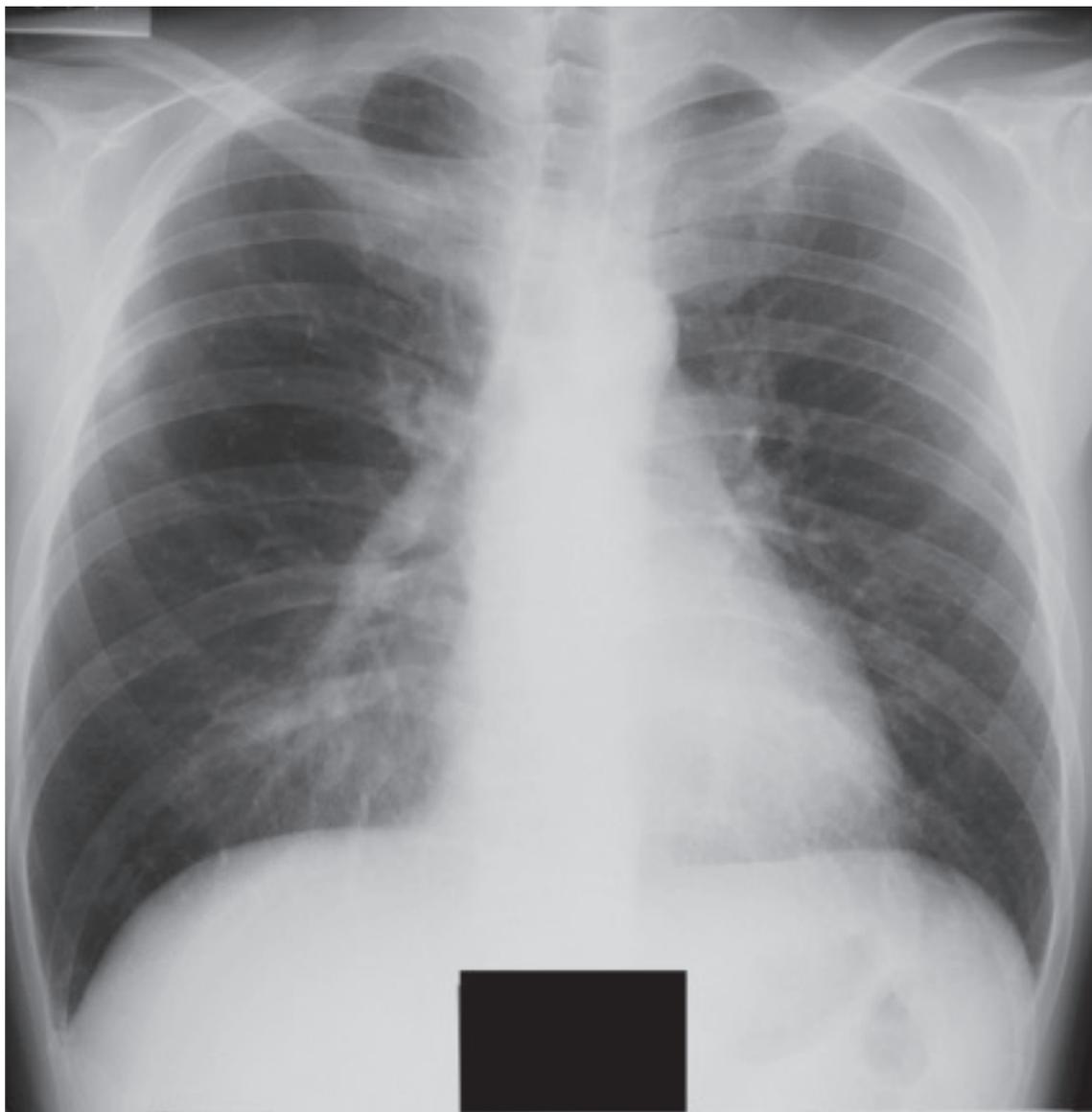
大量の Cholesterol crystal がマクロファージに貪食され、その周囲にリンパ球浸潤と膠原線維を主体とする線維化がみられる。



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。

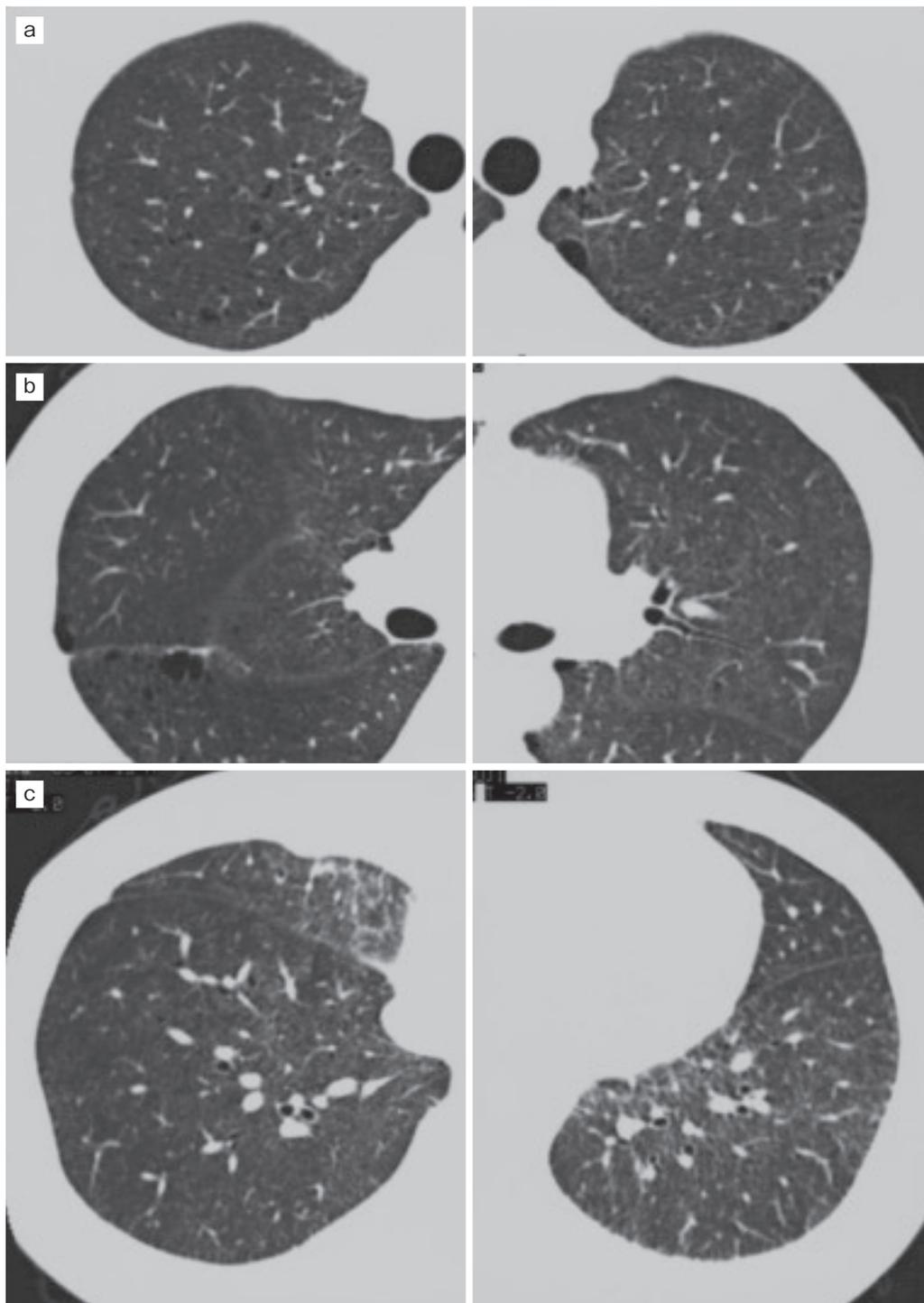
症例 2

胸部エックス線写真



60歳代、男性。ITO ターゲット板の研磨 12年。
PR1/0, P。
両側下肺野を中心にすりガラス状陰影がみられる。

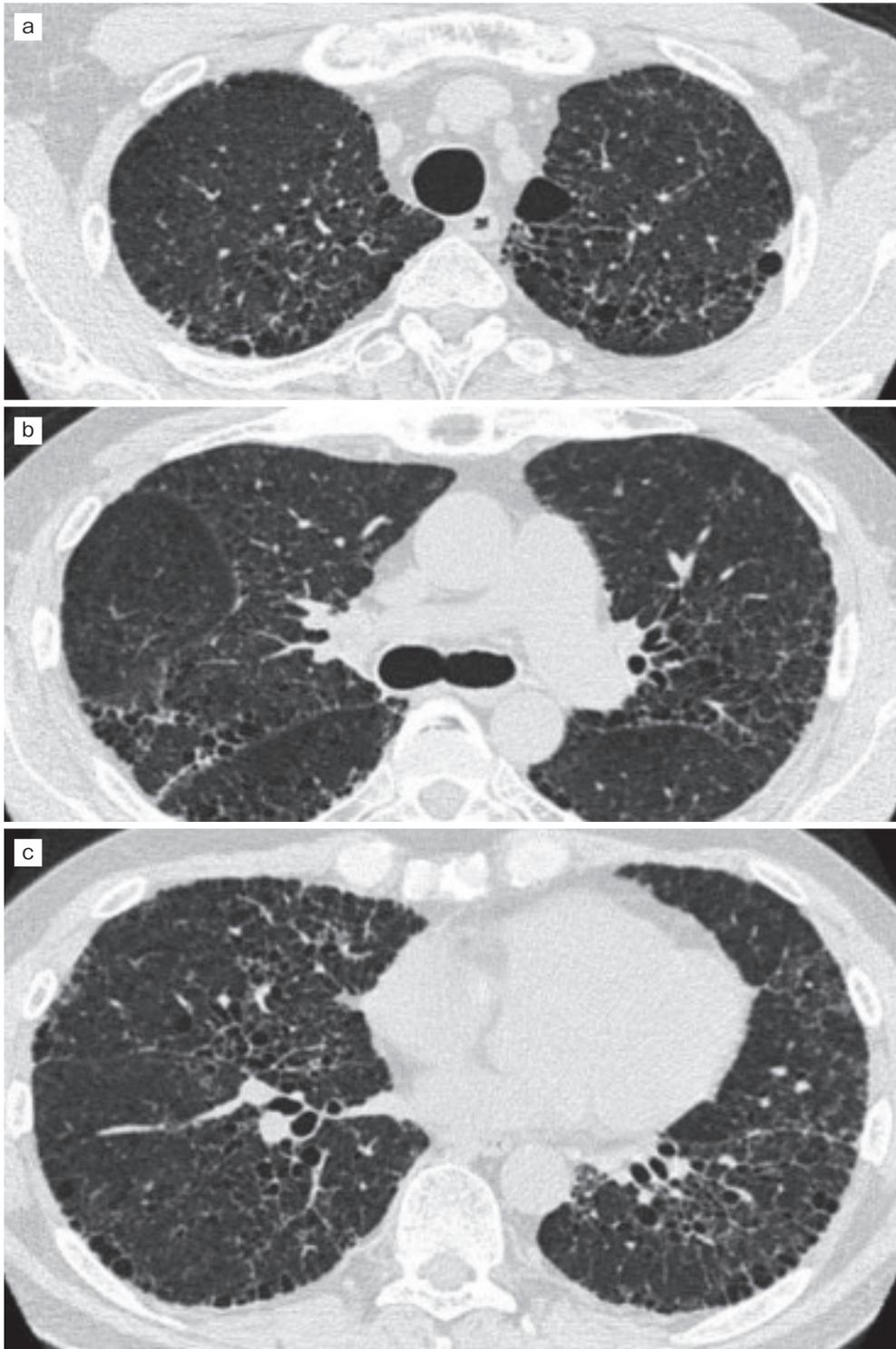
胸部 HRCT (肺野条件)



a 肺尖部レベル、b 気管分岐部～左右主気管支レベル、c 下肺野レベル

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認められる。

16年後の胸部HRCT（肺野条件）



a 肺尖部レベル、b 気管分岐部～左右主気管支レベル、c 下肺野レベル

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、傍隔壁肺気腫（paraseptal emphysema）、小葉間隔壁の肥厚像がみられる。

9. ベリリウム肺

❖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、量-反応関係は認められず、低濃度のベリリウムばく露でも発症する事があり、ベリリウム感作と関連が強いと考えられる特定遺伝子多型（HLA-DPB1 E69 アリル）が報告されている。ステロイド治療が必要となる症例があり、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 CD4/CD8 比が上昇するなど、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。サルコイドーシスと画像所見・病理所見が極めて類似しており、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求められる。

病理組織：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。肉芽腫像や広がりや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ほど明瞭ではなく、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いわれている。

胸部エックス線写真：びまん性粒状影、網状影、すりガラス状陰影や両側肺門リンパ節腫脹（BHL）を認める。結節状、網状、または淡いすりガラス様のびまん性浸潤影を示すこともあり、またしばしばサルコイドーシスにみられるパターンに似た肺門リンパ節腫脹を伴う。

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 慢性ベリリウム肺

胸部エックス線写真



50歳代、男性。

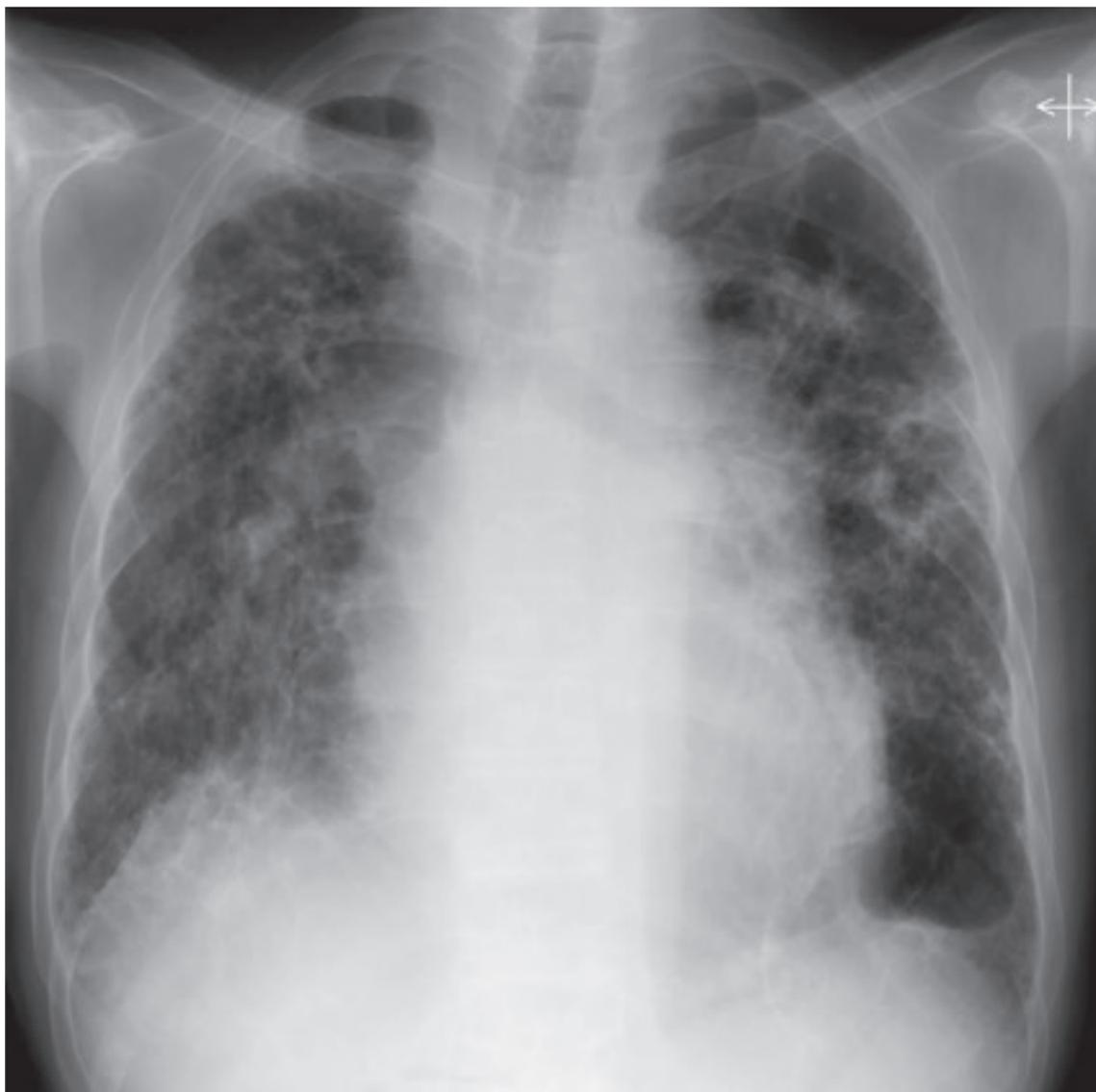
PR2/3, P。PR2/1, 不。

10代後半に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。その2ヶ月後に急性ベリリウム肺発症。その後、ベリリウムばく露なし。

この胸部エックス線写真はばく露から41年後のもの。

両肺野びまん性に粒状影、すりガラス状陰影と両側肺門リンパ節腫脹を認める。

胸部エックス線写真

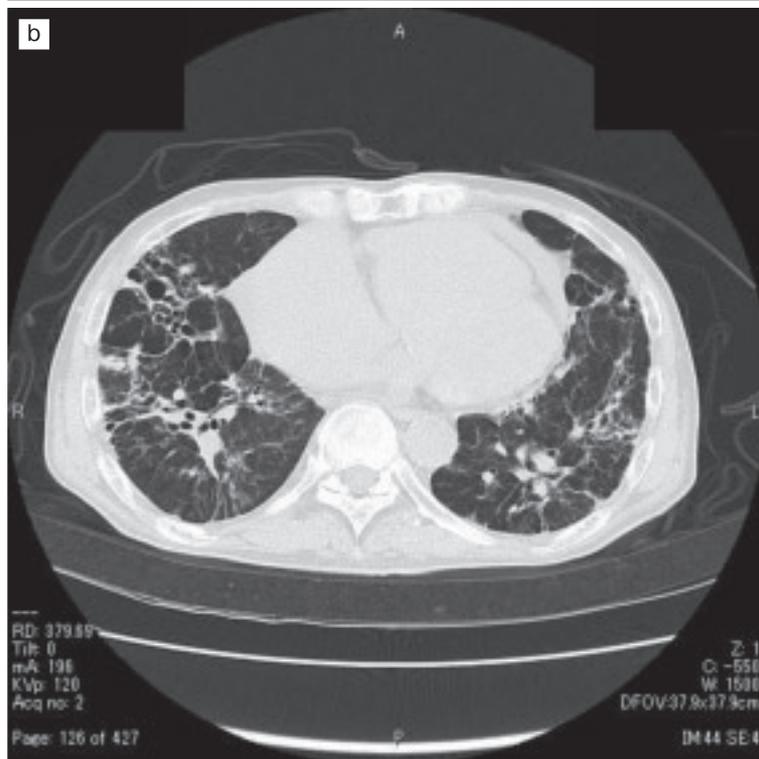
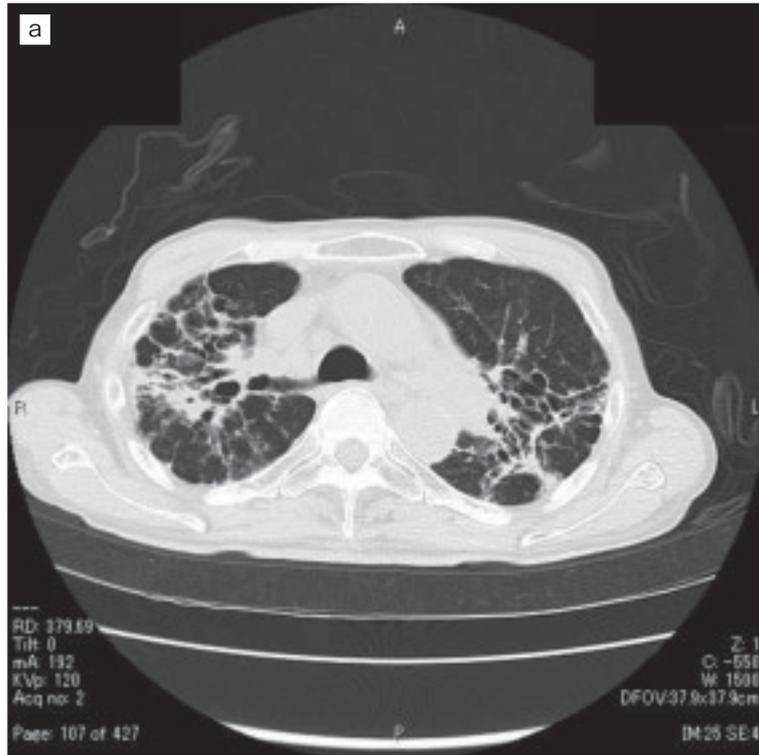


ばく露回避から 56 年後の胸部エックス線写真。

PR3/3, 不。

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。

胸部 CT 画像（肺野条件）



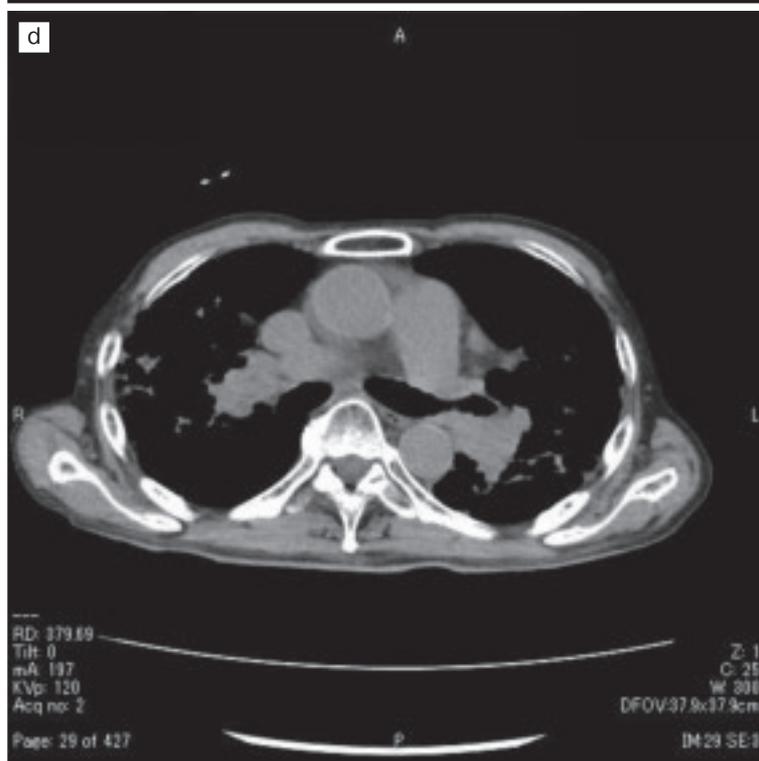
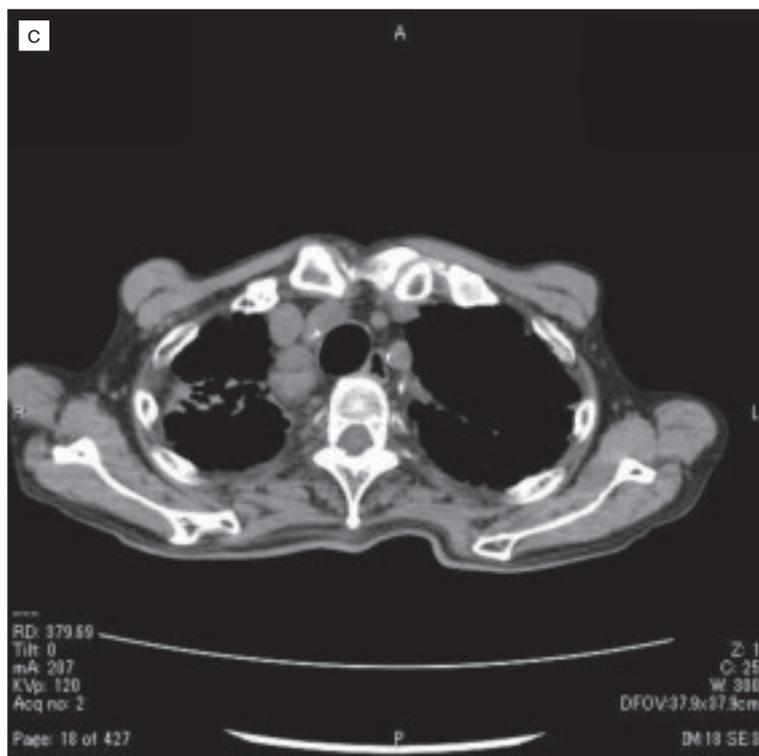
a 気管分岐部レベル、b 下肺野レベル

両上葉の粒状影や網状影を認めていた部分は、線維化が進行しより牽引性気管支拡張が目立つ部分が広範囲になっている。

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目立つ。

胸部 CT 画像（縦隔条件）



c 肺尖部レベル、d 気管分岐部レベル

両側肺門と縦郭リンパ節が腫大している。

症例 2

胸部エックス線写真



70 歳代、男性。

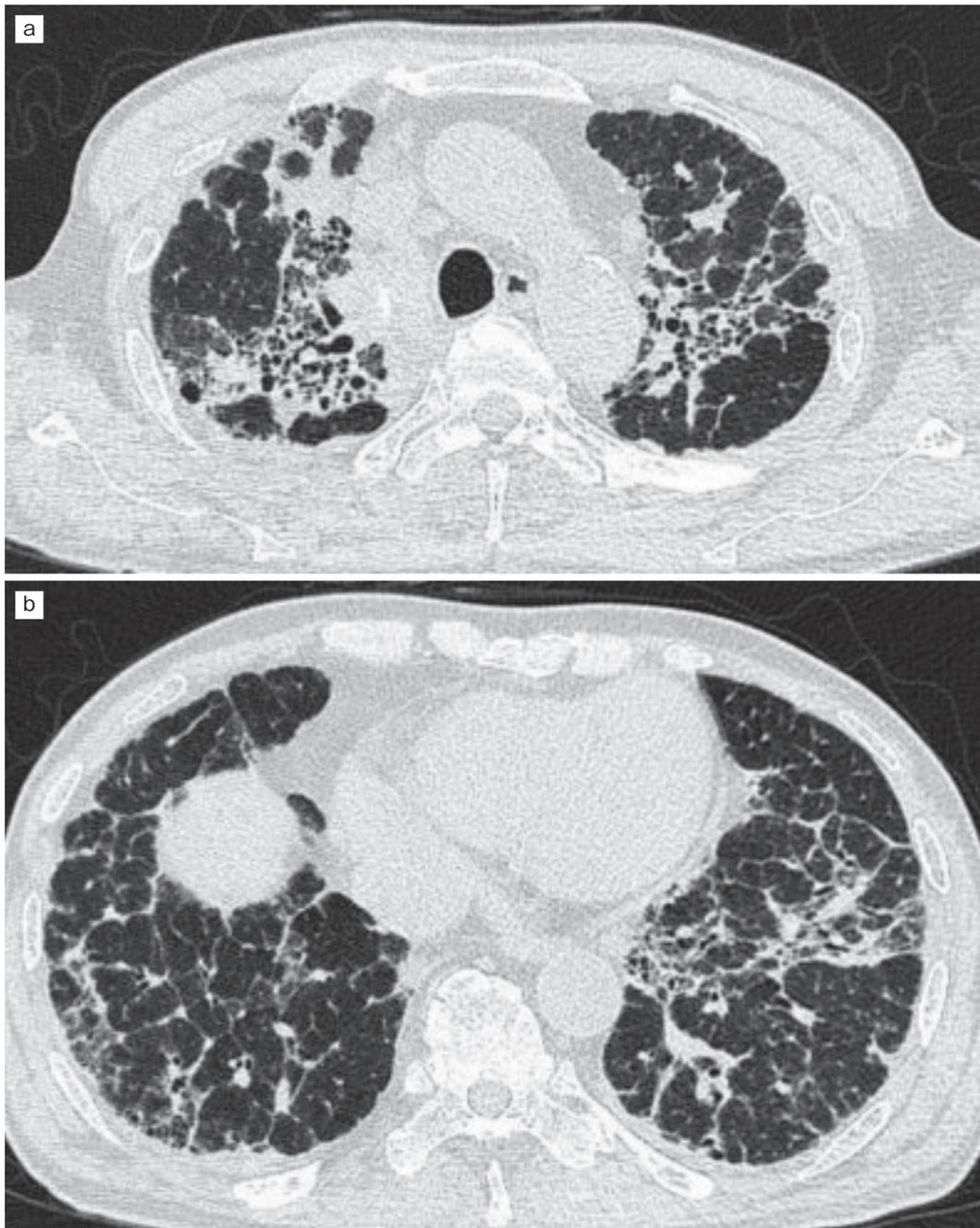
ベリリウム合金製造に 20 歳代後半に数か月間のみ従事。

この写真は曝露回避 46 年後のもの

PR3/3, 不。

両上肺野の線維化が進行して肺容量が減少しており、両下肺野は気腫性変化を認める。ベリリウムばく露歴があり、BeLPT が陽性で、2 回目の TBLB でも類上皮細胞肉芽腫を認めたことから、ベリリウム肺と診断した。TBLB を施行（病理所見は 103 ページ参照）

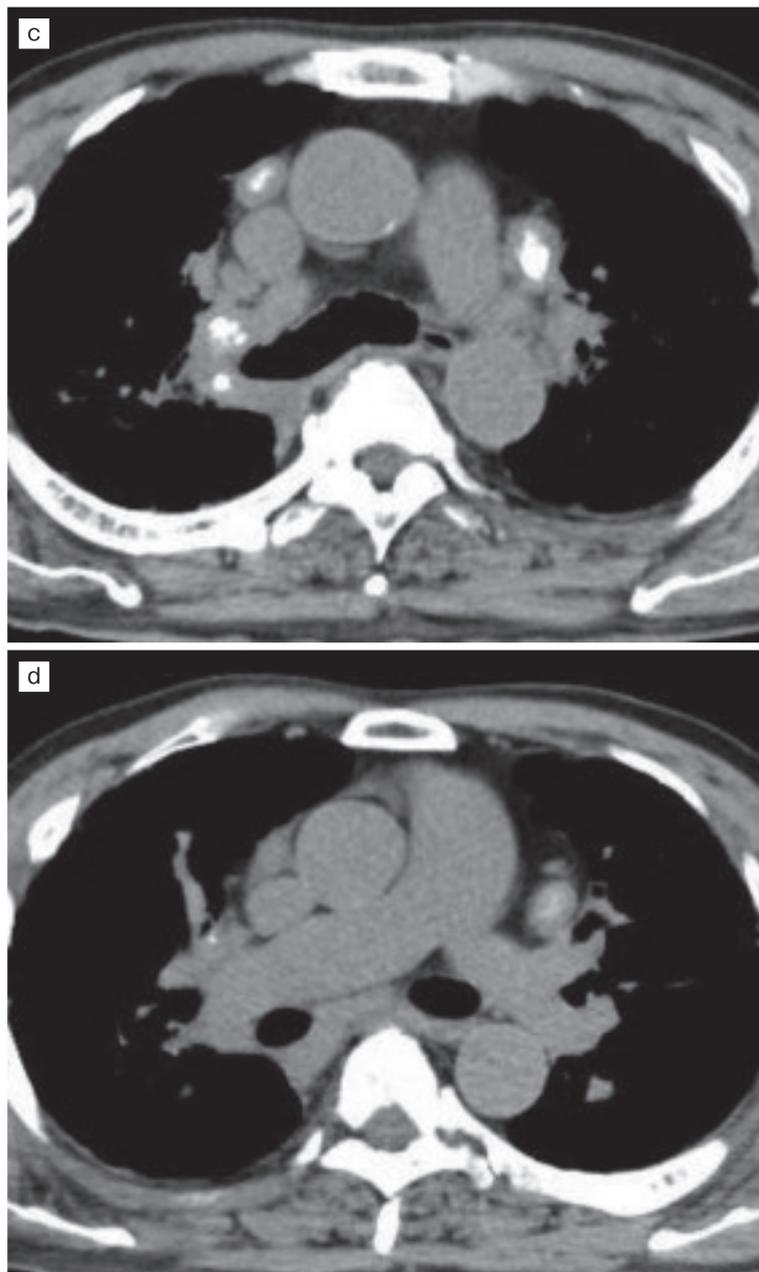
同日の胸部 CT 画像（肺野条件）



a 大動脈弓レベル、b 右横隔膜レベル

両上葉の線維化はさらに進行し牽引性気管支拡張像を認める。気管支血管束の肥厚があり、小葉間隔壁が肥厚している。一部スリガラス状陰影も認める。

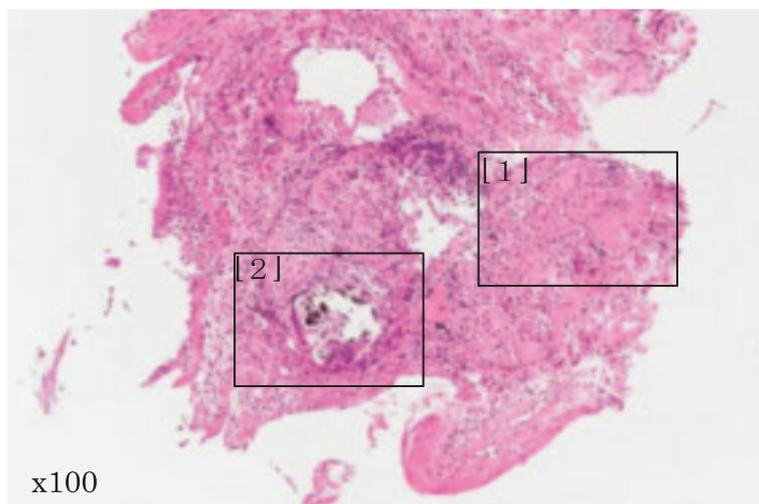
胸部 CT 画像（縦隔条件）



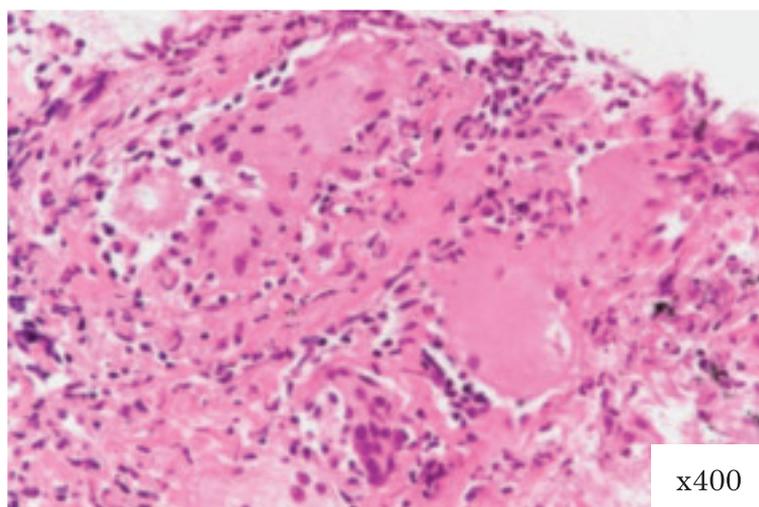
c 気管分岐部レベル、d 肺動脈レベル

両側肺門と縦郭リンパ節が腫大し石灰化がみられる。

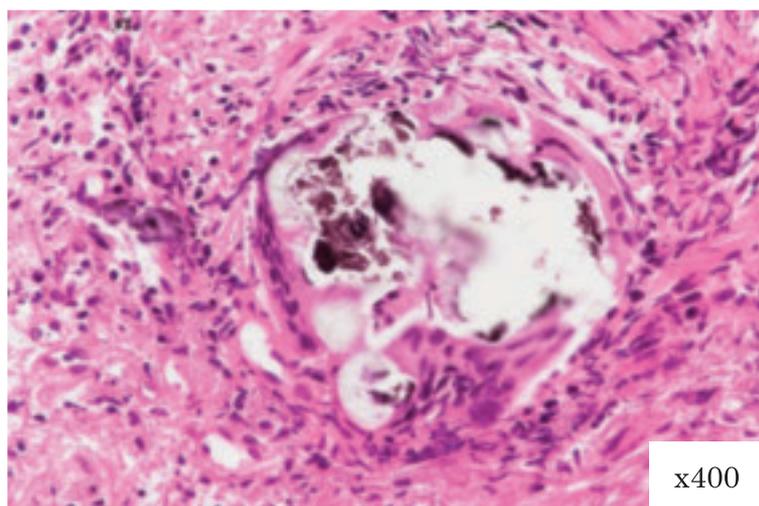
経気管支肺生検で得られた気管支壁組織



[1] 多核巨細胞が目立つ類上皮細胞肉芽腫像



[2] 多核巨細胞に取り囲まれた好塩基性石灰化凝固のシャウマン小体



10. 超硬合金肺

❖超硬合金肺

超硬合金はタングステンとコバルトを主成分とし、タンタルなどの微量金属を配合した合金の総称である。ダイヤモンドに匹敵する硬度で耐熱性にも優れ、金属切削、研磨や加工、金型等に用いられる。超硬合金肺は、この超硬合金製造する際、または製品使用時に生じる超硬合金粉末や粉じんを吸入することで発症する。コバルトによるアレルギー反応が病態の形成に大きく寄与していると考えられている。治療は粉じんばく露の回避が最も重要であり、ばく露回避による自然軽快も期待される。確定診断例では、他の職業性肺疾患と同じく配置転換・転職・退職などの勧奨を行い、ばく露回避に努める。不十分なばく露回避策（業務内容を変更せずにマスク着用を厳守する、職場内の空調改善や頻繁な換気、超硬合金を扱う作業に隣接した場所での他業務従事など）では病状が悪化する例も報告されており、完全な抗原ばく露回避が必要である。自覚症状が続く症例や肺機能低下を呈する場合には、プレドニゾロンでの治療が選択される。肺線維化が進行した場合には呼吸不全等で死亡する症例もある。

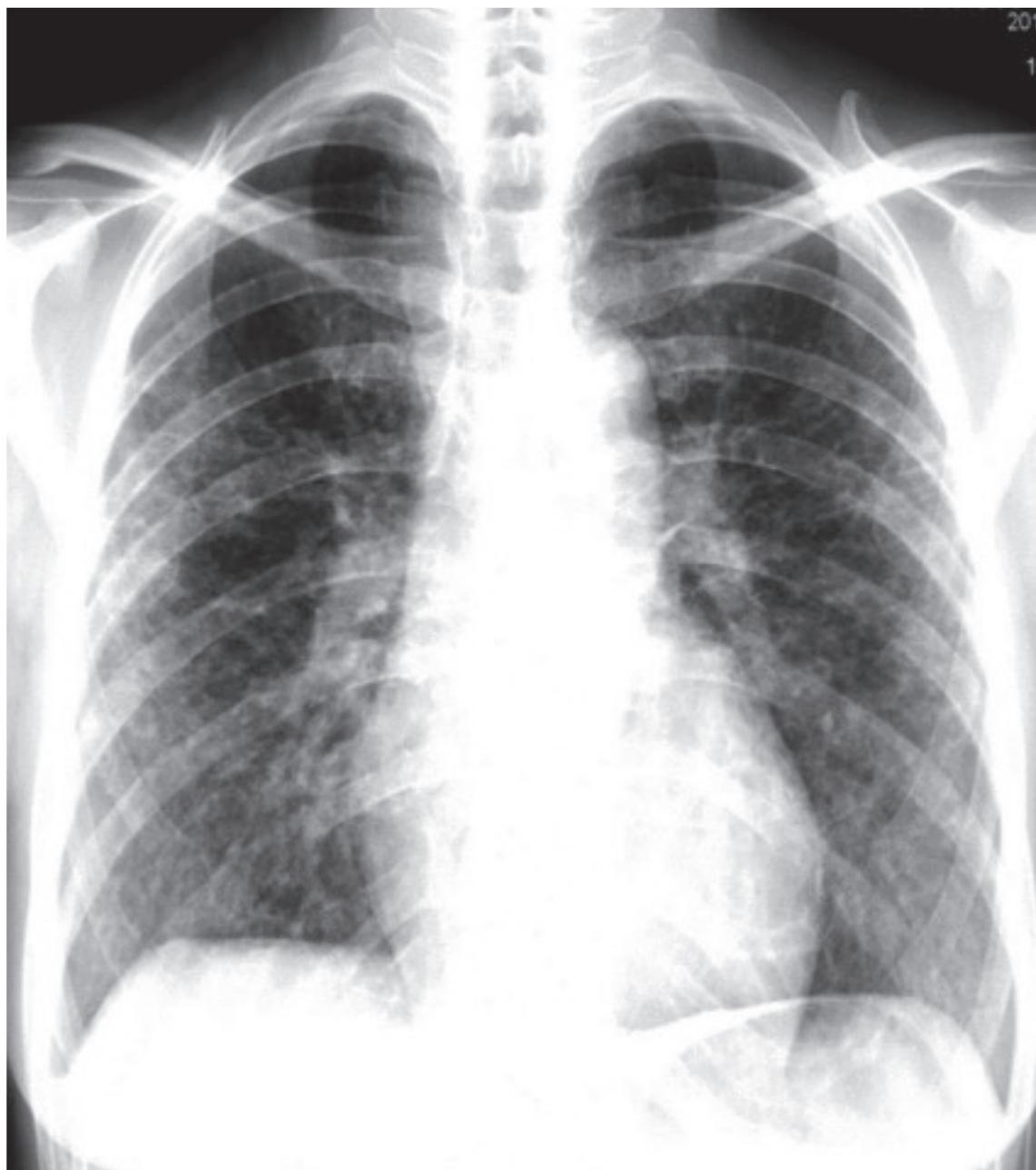
病理組織：小葉（細葉）中心性間質性肺炎の形態が基本である。黒色微細粒顆粒を有する多核巨細胞が出現する間質性肺炎が特徴的で巨細胞性間質性肺炎（giant cell interstitial pneumonia：GIP）と呼ばれており、本疾患の80%程度にみられる。早期では炎症細胞浸潤が強い胞隔炎像を示し、経過を経ると線維化が進行し、小葉中心の癒痕像を呈することもある。さらに胸膜下の層状線維化像や、線維化が広がりびまん性間質性線維症で蜂巢肺をとることもある。診断には上記を扱う職業歴に加え各種臨床検査所見、病理学的所見より本疾患を強く疑うべきであるが、確定診断には肺組織の元素分析において（炭化）タングステンやコバルトの沈着証明が必要である。

胸部エックス線写真：他のじん肺症とは異なり、中下肺野優位に分布する網状影を呈するのが特徴である。小粒状影や粒状網状影、すりガラス様陰影となる場合もあるが、陰影が軽度の場合には一見正常に見える場合もある。さらには、両側肺門リンパ節腫脹と両側肺野の粒状網状影を呈したとの報告もある。

胸部CT画像：中下肺野優位で小葉中心性に分布する粒状影、すりガラス状陰影を呈する。線維化が進行した症例では牽引性気管支拡張や蜂窩肺を示し、肺の収縮傾向を反映してブラや浸潤影（コンソリデーション、consolidation）がみられる場合もある。また、胸部エックス線写真と同様、サルコイドーシス様の陰影を呈する場合もあるとの報告もある。

症例 1

胸部エックス線写真

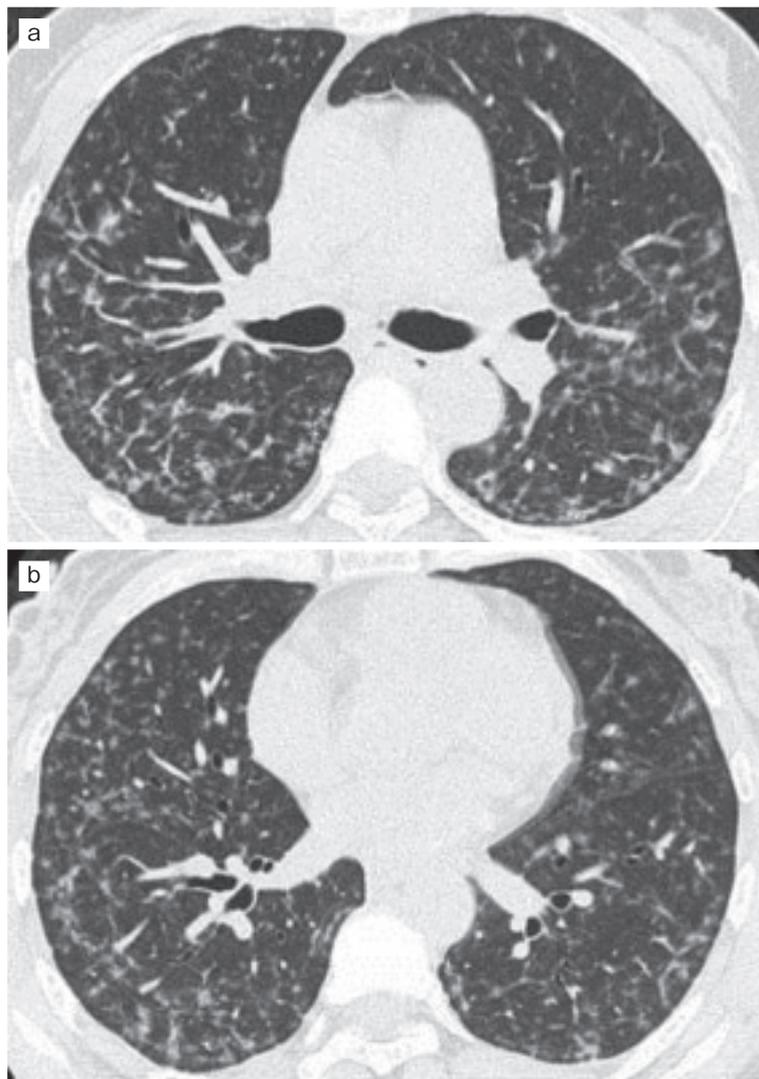


50 歳代、女性。超合金製品の研磨作業 9 年。

第 3 型 (PR3/3, 不)

両側中下肺野を中心として広範な網状影に加え、粒状影の混在した陰影を認める。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 左右主気管支レベル、b 中下葉レベル

両肺中・下肺野を優位に、びまん性に小葉中心性陰影（粒状、分枝状）を主体としたすりガラス状陰影、一部牽引性気管支拡張を認める。

診断時と、粉じん曝露回避後の胸部 CT 画像の比較



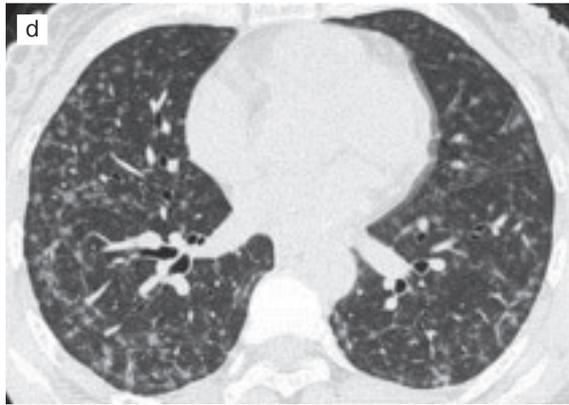
診断時



診断1年5ヶ月後



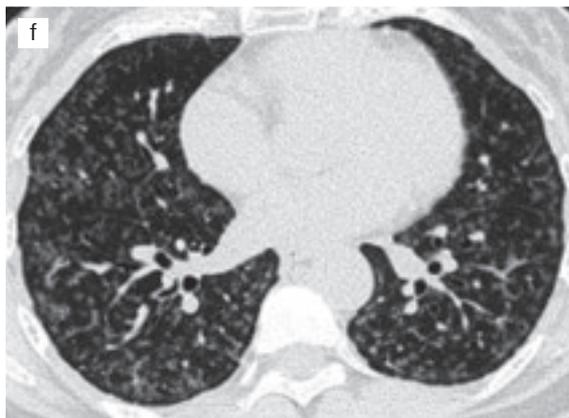
抗原回避1年8ヶ月後



診断時



診断1年5ヶ月後



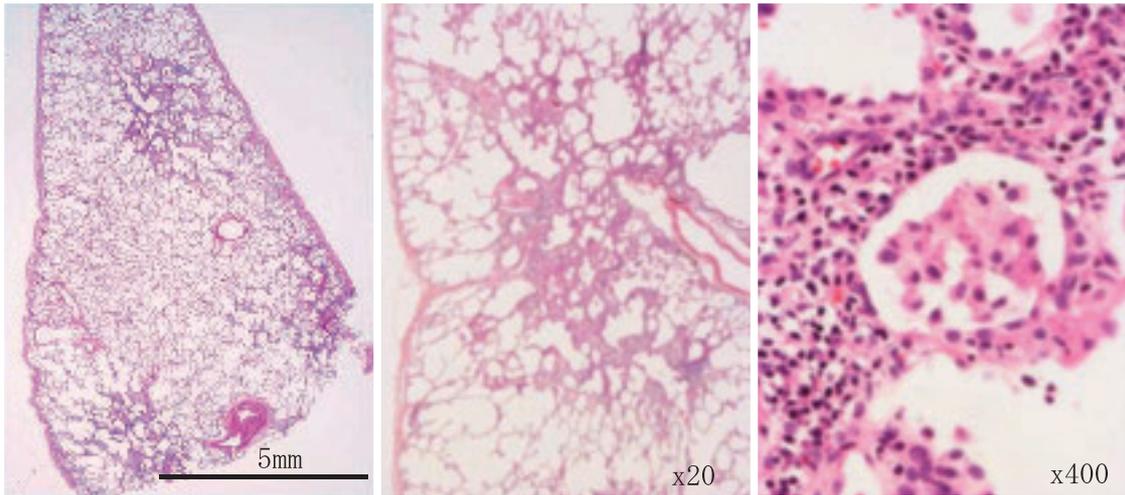
抗原回避1年8ヶ月後

a～c 左右主気管支レベル、d～f 中下葉レベル

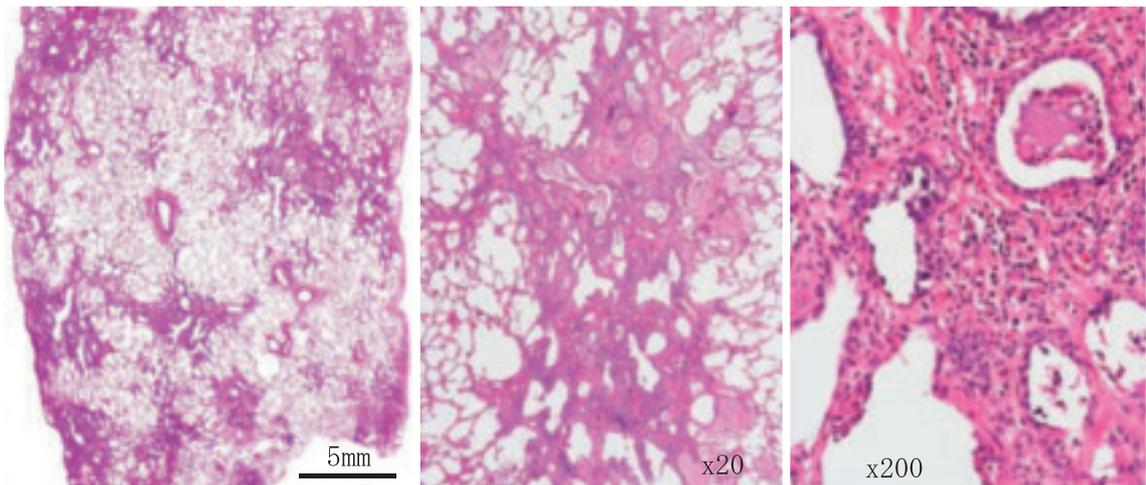
両肺中・下肺野を優位としたびまん性に小葉中心性陰影（粒状、分枝状）を主体としたすりガラス状陰影は粉じんばく露回避後に徐々に減少した。

【小葉中心性の病巣像】

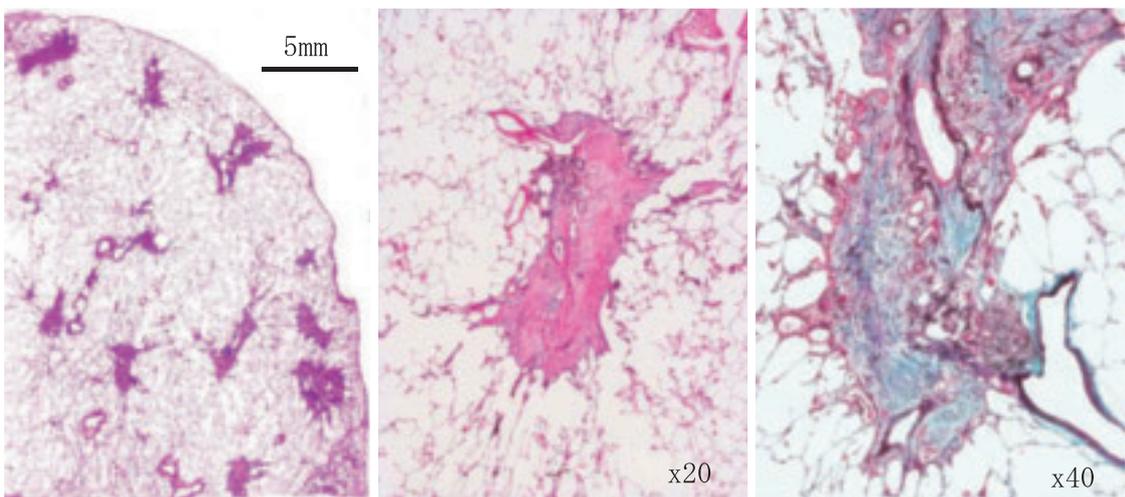
【A】 早期病巣：線維化乏しく、炎症細胞浸潤主体の胞隔炎像



【B】 進行病巣：線維化と肺胞虚脱による病巣進行

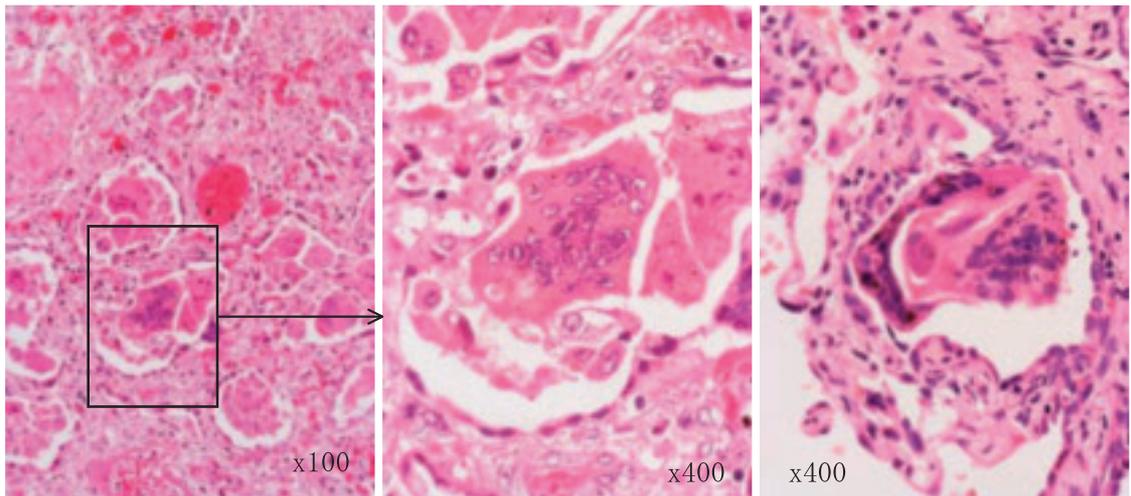


【C】 高度線維化病巣：閉塞型・壁在型の高度の線維化巣（瘢痕様）

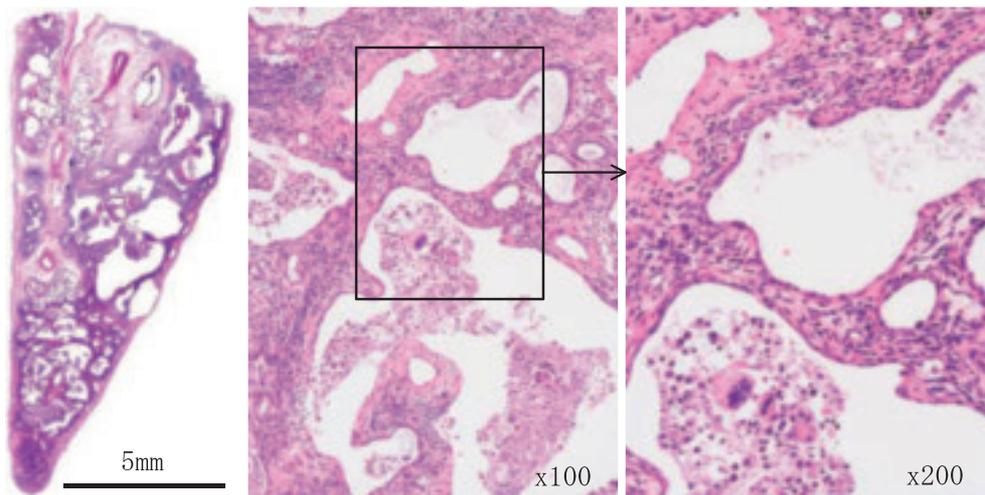


〔エラスチカ・マッソン染色〕

【特徴的な多核巨細胞像】 黒色粒子を有した奇怪な気腔内の多核巨細胞像



【びまん性間質性肺線維化像】 蜂巢肺形成、腔内多核巨細胞像



小葉中心性の病巣像は、その経過により【A】の早期像から【C】の瘢痕像の違いを示した。本疾患の多くの症例に認められる多核巨細胞は、上図に示すような、他の疾患では認められないような黒色粒子を有した奇怪な巨細胞像を認めることが特徴とされる。長期経過により上図のような蜂巢肺形成のびまん性間質性肺線維化像を呈することがある。腔内多核巨細胞像が鑑別となり得る。

11. 歯科技工じん肺



❖ 歯科技工じん肺

歯科技工じん肺とは、歯科技工業務に伴う粉じんばく露によって発症するじん肺である。わが国での症例報告は限られてはいるものの、北海道における大規模調査では、歯科技工士の約10%にじん肺所見がみられた。じん肺の原因となる粉じんとしては、研磨作業に発生する遊離けい酸が主体と考えられているが、ニッケル、コバルト、クロム等の重金属も飛散する。また鑄造等の作業で、以前は石綿が一般的に使用されていた。またインジウムの吸入例の報告もある。比較的若年で、重症化する例が認められることもこのじん肺の特徴である。従来、歯科技工士のじん肺（Dental technician's pneumoconiosis）と称されてきたが、歯科技工作業を行う歯科医師にもじん肺の発生例があることから、歯科技工じん肺（Dental worker's pneumoconiosis）と改めた。

病理組織：けい肺に一致するとの報告が多い。

胸部エックス線写真：金属鉱山や隧道における古典的なけい肺と同様、両上肺野優位で境界の比較的明瞭な小粒状影を特徴とする。また大陰影を呈する例もあり、この場合は大陰影周囲の線維化が高度で、その周辺には肺構造の破壊像が認められることが多い。

胸部CT画像：古典的なけい肺と同様、肺野末梢にけい肺結節と呼ばれる小粒状影を呈する。初期の粒状影は、終末あるいは呼吸細気管支周囲に生じるため、いわゆる小葉中心性分布となり、かつ肺の内部に分布するものが多い。一部の粒状影は肺静脈や胸膜と接する場合もある。大陰影を呈する症例では、それぞれの小粒状影が癒合傾向を呈し、塊状影として認められる。その周囲には線維化像を伴うことが多い。

症例 1

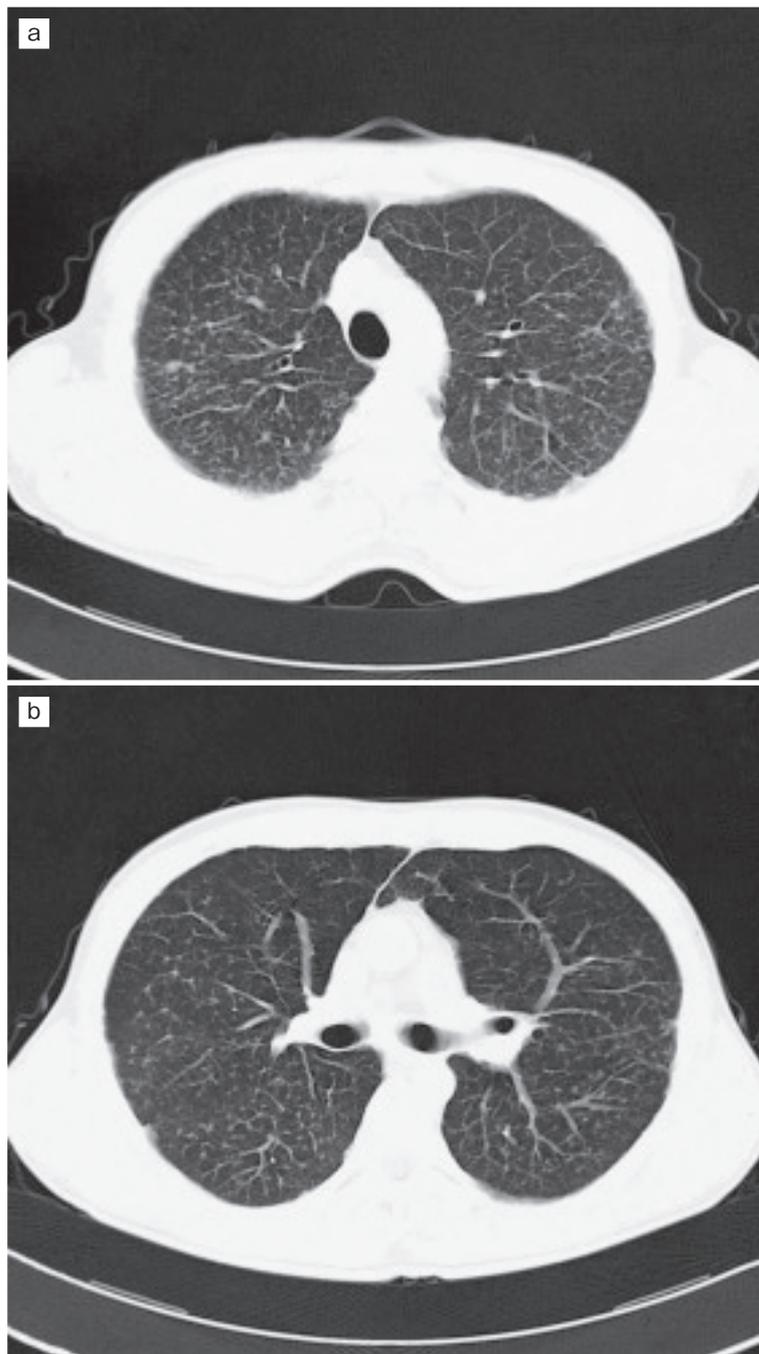
胸部エックス線写真



50 歳代、男性。歯科技工歴 23 年 2 ヶ月。

両上肺野に第 2 型 (PR2/1, q) に相当する粒状影を認める。上肺の容量は減少し、中・下肺は含気が増加している。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 大動脈弓レベル：両側に小粒状影と、気管支血管束の軽度肥厚像を認める。

b 左右主気管支レベル：両側背側に小粒状影の散布を認めるが、上肺野に比べて小粒状影の数は少ない。

症例 2

胸部エックス線写真 1



30 歳代、男性。歯科技工歴 14 年。

両上肺野に第 2 型 (PR2/1, p) 相当の粒状影の散布像と、粒状影が融合して 4B 型に相当する大陰影を形成している。上肺の容量は減少し、肺門の挙上と中・下肺の含気が増加している。

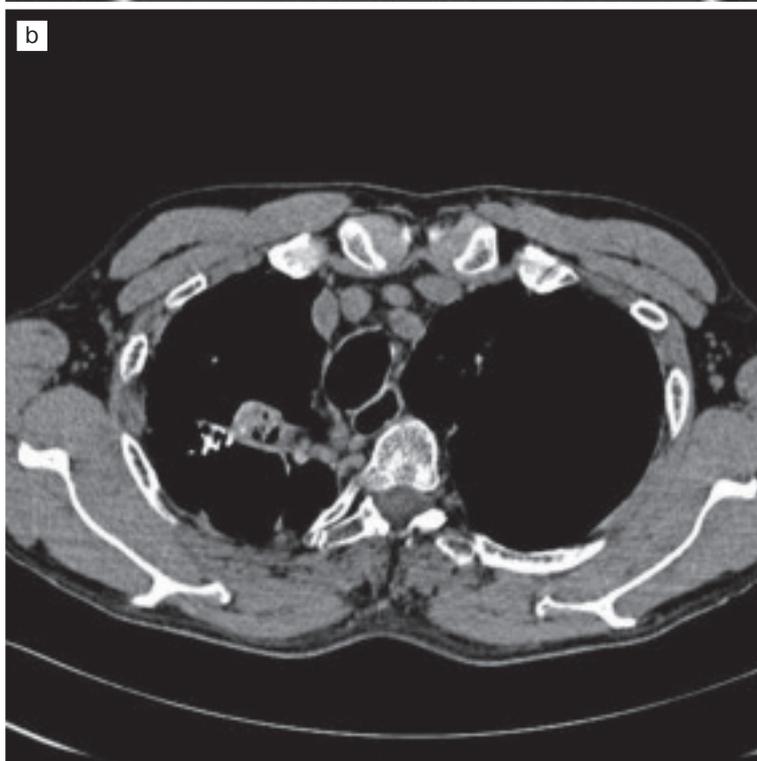


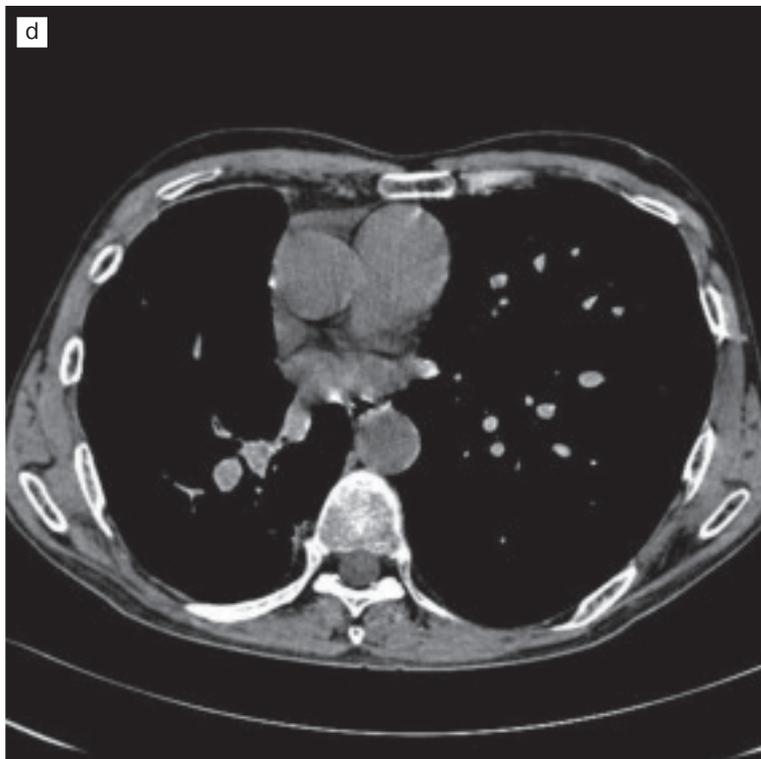
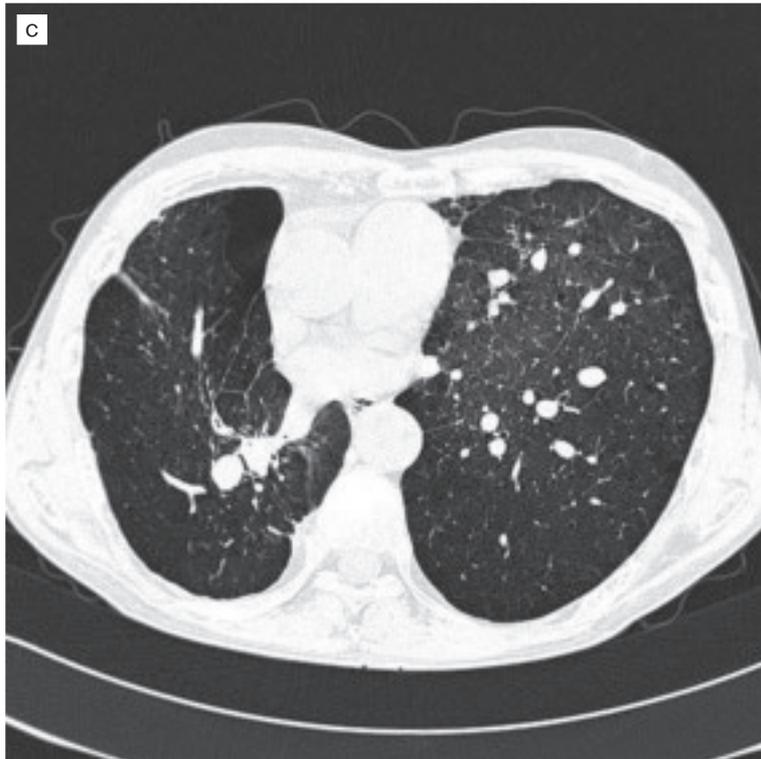
17年後の胸部エックス線写真 歯科技工作業は継続していた。

第4型 (PR4C, bu, em)。

両側の大陰影は縦隔と右肺尖に偏移しており、縦隔の変形も高度になっている。中・下肺は高度な肺気腫を呈している。

胸部 CT 画像





a 肺尖レベル（肺野条件） b 同（縦隔条件）
 c 中下肺野レベル（肺野条件） d 同（縦隔条件）

肺尖部の大陰影は収束し、周辺にブラを認める。縦隔の偏移と、肺野の気腫化が顕著になった。

12. い草染土じん肺



泥染めしたい草の庫入れ作業

❖ 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。染土は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たす頻度も少ない。

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粒状影、粒状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



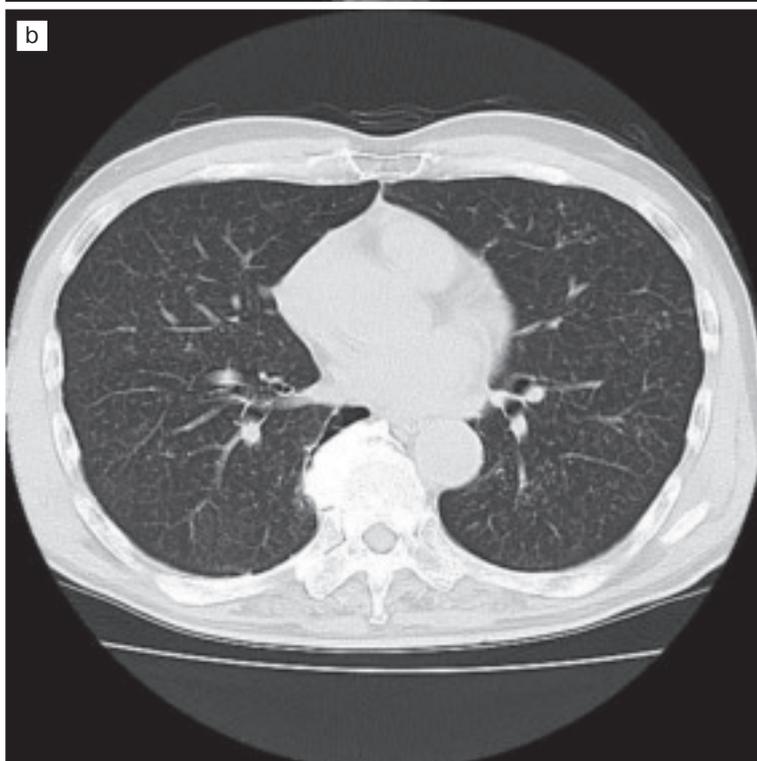
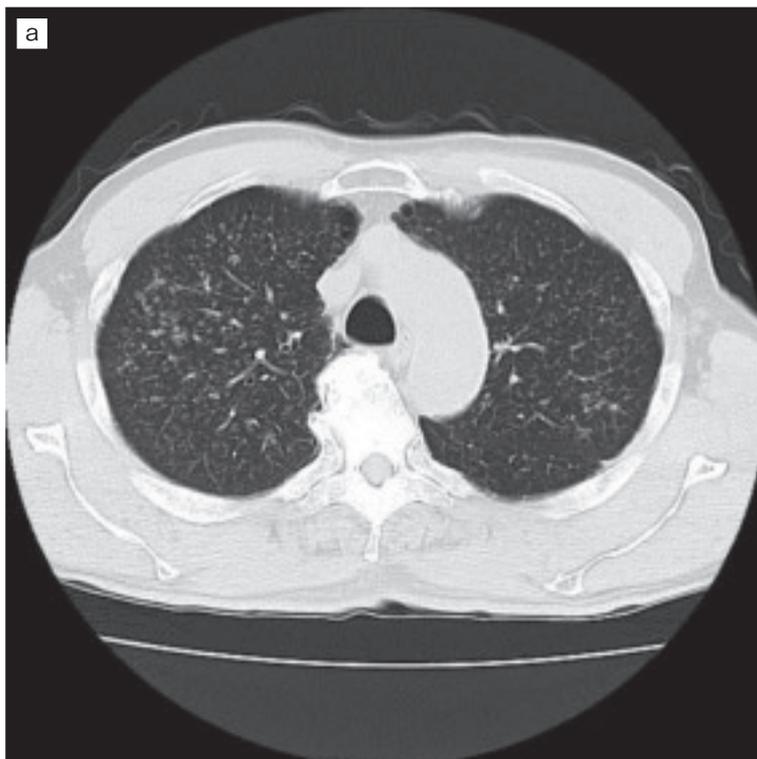
60歳代、男性。い草刈り取りから製織までの作業39年。

離職4年後の胸部エックス線写真。

第2型じん肺 (PR2/2, p)。

両側上中肺野の辺縁不明瞭な淡い粒状影が主体である。

胸部 CT 画像（肺野条件）



a 大動脈弓レベル、b 中下葉レベル

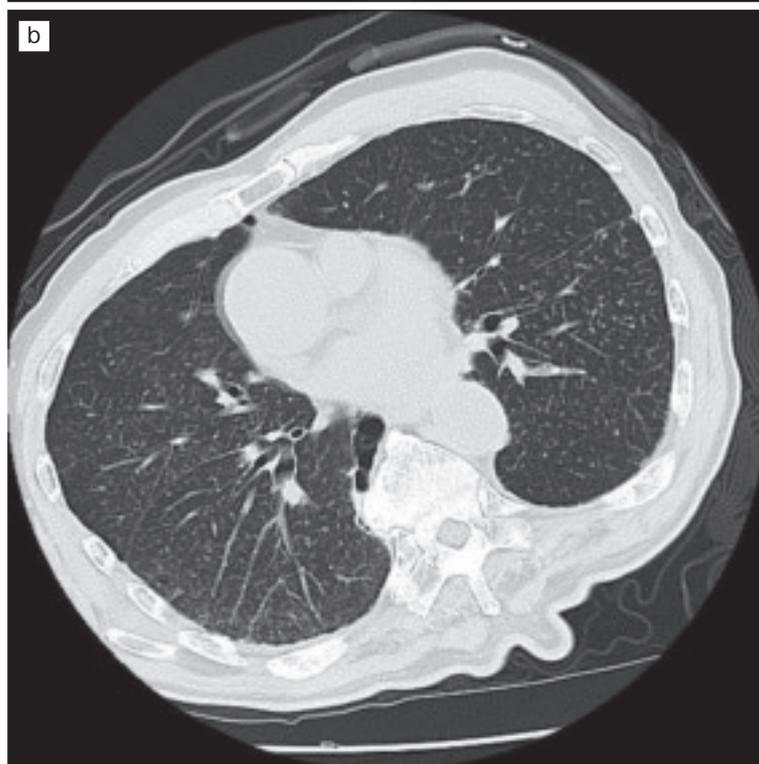
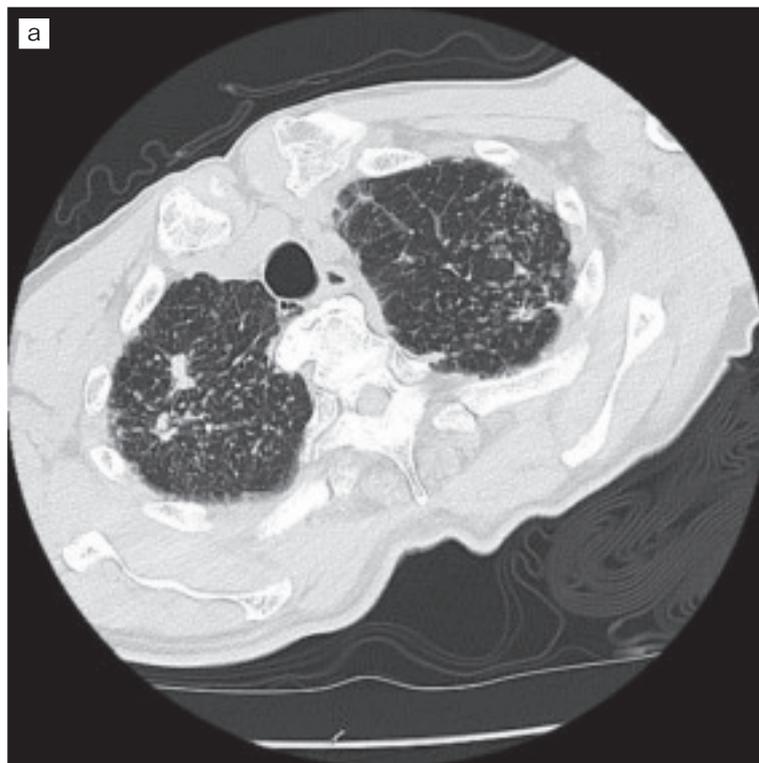
両側上肺野から下肺野まで小葉中心性の密な小粒状影を認める。

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。

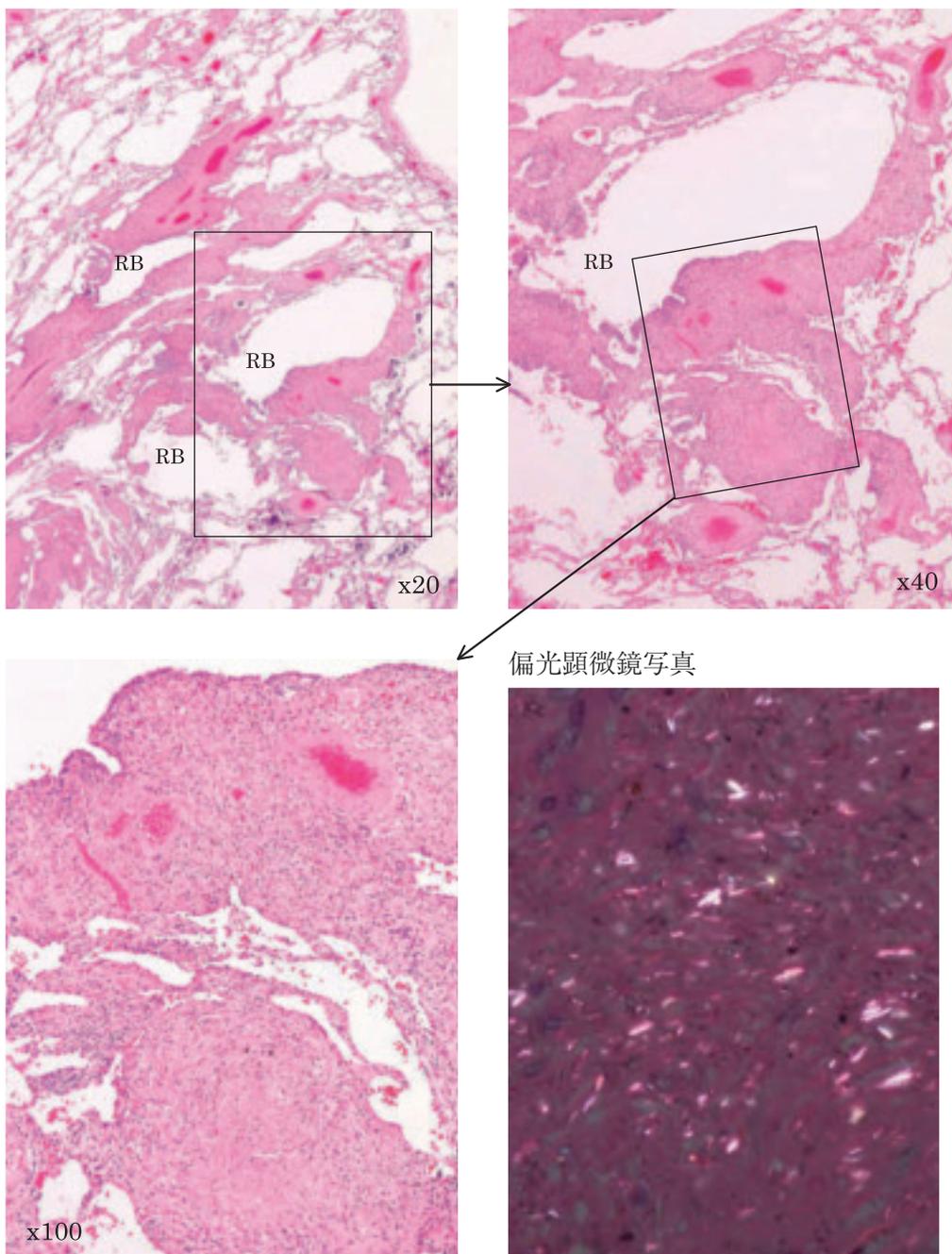
胸部 CT 画像（肺野条件）



a 肺尖部レベル、b 中下葉レベル

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



偏光顕微鏡写真

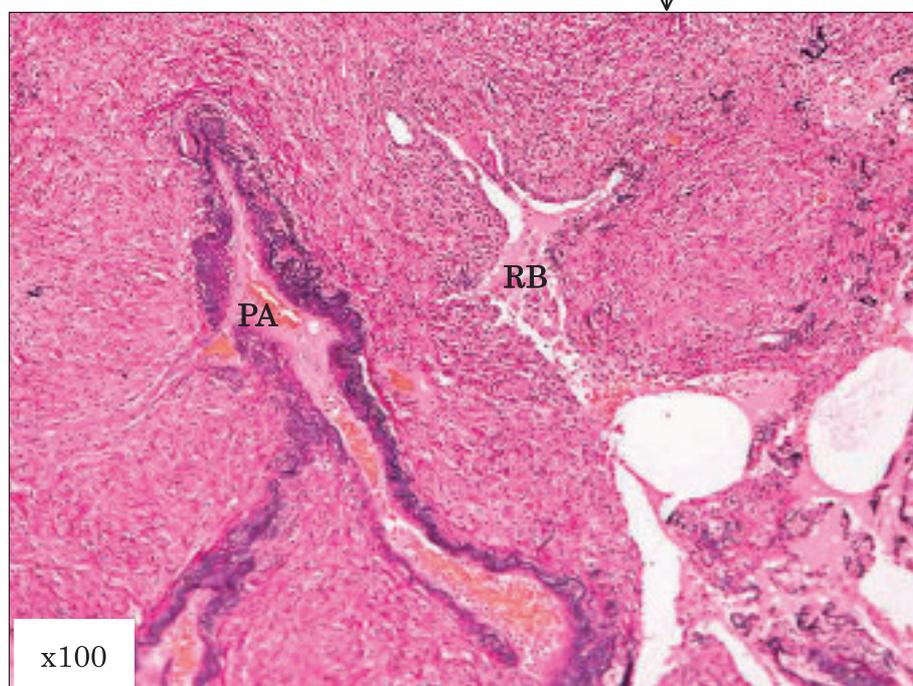
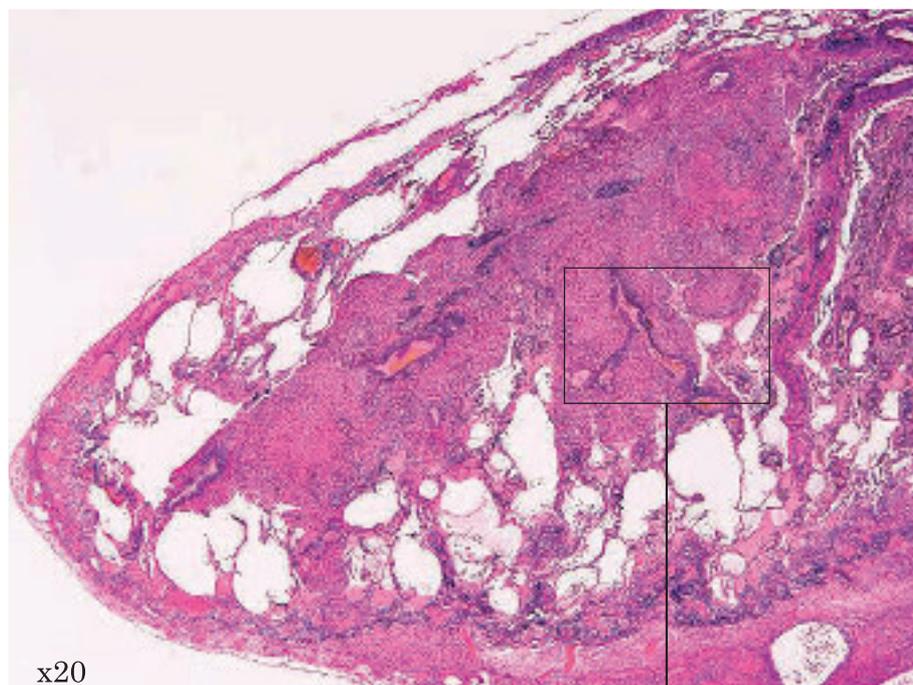
呼吸細気管支壁部から気管支血管束に沿った線維性肥厚像。

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

参考図書

1. 厚生労働省安全衛生部労働衛生課編. じん肺法の解説 (第2版), 第2編逐条解説 p 51. 2004年3月15日 中央労働災害防止協会.
2. 独立行政法人労働者健康福祉機構. じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究班. 画像で診る今日の職業別じん肺症例選集. 2007年1月31日.
3. 独立行政法人労働者健康福祉機構. じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究班. 画像で診る今日のじん肺症例選集. 2008年4月1日
4. 独立行政法人労働者健康福祉機構編. アスベスト関連疾患日常診療ガイド (増補改定2版) 2012年7月27日.
5. 労災病院じん肺研究グループ編集委員会編. よくわかるじん肺健康診断. 2017年5月1日. 産業医学振興財団
6. 中央労働災害防止協会. 日本のじん肺対策. 1997年10月1日 中央労働災害防止協会

編集委員

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

執筆者一覧

- 宮本 顕二 独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院
顧問・名誉院長
- 木村 清延 独立行政法人労働者健康安全機構 北海道中央労災病院
名誉院長
- 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
病院長
- 岸本 卓巳 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
- 今野 哲 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
- 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
病理診断科部長
- 猪又 崇志 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
- 横山多佳子 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

本書は厚生労働省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（平成30年度～令和2年度、研究代表者 宮本顕二）」の研究成果として作成した。

発行日 令和3（2021）年3月31日

印刷製本 株式会社アイワード

