

化像は基本的には伴わず、炎症細胞浸潤および fibroblastic foci の多寡が鑑別の要点とされている¹⁴⁾。蜂巢肺形成例では、上記のように囊胞間質が多く囊胞密度が高くない傾向を示す特徴がある。

本邦においては石綿曝露とともに非石綿粉じんの曝露も受けている場合が多く、非石綿粉じんによる線維化との鑑別も必要で、肺線維症型非石綿じん肺を含む非石綿じん肺にみられる mixed dust fibrosis や dust macule の線維化像の有無が鑑別点となる。偏光顕微鏡での偏光を有する結晶観察も参考になる。

8 発症メカニズム

石綿肺の線維化は繊維性珪酸塩である石綿の毒性線維起因性によって生じる。そのメカニズムは、吸入された石綿が沈着部において活性酸素を産生し、活性酸素により貪食細胞が集積し、貪食細胞から活性酸素、サイトカイン、ケモカインなどのケミカルメディエーターが放出されて炎症反応が惹起される。特に nuclear factor-kappa B (NF- κ B) の活性化が起こると、TNF- α が増加し線維芽細胞の増殖が起こり、肺に線維化が生ずる。一方、石綿は肺胞マクロファージを活性化し、IL-1、IL-6などのサイトカインの放出を促進し、線維化を促す。これらの相互作用により緩徐に石綿肺の線維化病変が進行する。その線維化は石綿が沈着しやすい呼吸細気管支壁部が主体となる。曝露状況から離れても、クリアランスや消化の程度により肺内蓄積が持続し、長期にわたって緩徐に上記の線維化反応が持続する。

(岡本賢三, 岸本卓巳)

【文献】

- 1) Sporn T, Roggli VL : Occupational lung disease, Chapter 14. in Hasleton P, Flieder DB (eds) : Spencer's Pathology of the Lung, vol.1 (6th ed), Cambridge University Press, Cambridge, 2013, pp512-525
- 2) Churg AM, Green FHY : Occupational lung disease, Chapter 24. in Churg A, Myers JL, Tazelaar HD, et al (eds) : Thurlbeck's Pathology of the Lung (3rd ed), Thieme, New York, 2005, pp810-829
- 3) 山中 晃, 齊木茂樹, 岡本賢三 : 呼吸細気管支領域の特殊性とその病変のなり立ち. 日本臨牀 36 : 2427-2433, 1978
- 4) 本間浩一 : 石綿肺を中心とした非腫瘍性肺胸膜病変の病理. 日本胸部臨牀 65 : 425-438, 2006
- 5) Ndlovu N, Rees D, Murray J, et al : Asbestos-related diseases in mineworkers : a clinicopathological study. ERJ Open Res 3 : 00022-2017, 2017
- 6) Kishimoto T, Kato K, Arakawa H, et al : Clinical, radiological, and pathological investigation of asbestosis. Int J Environ Res Public Health 8 : 899-912, 2011
- 7) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, et al : High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. AJR Am J Roentgenol 181 : 163-169, 2003
- 8) Arakawa H, Kishimoto T, Ashizawa K, et al : Asbestosis and other pulmonary fibrosis in asbestos-exposed workers : high-resolution CT features with pathological correlations. Eur Radiol 26 : 1485-1492, 2016
- 9) Sporn TA, Roggli VL : Asbestosis, Chapter 4. in Roggli VL, Orry TD (eds) : Pathology of Asbestos-associated Diseases (2nd ed), Springer-Verlag, New York, 2004, pp71-103
- 10) Craighead JE, Abraham JL, Churg A, et al : The pathology of asbestos-associated diseases of the lung and pleural cavities : Diagnostic criteria and proposed grading schema. Arch Pathol Lab Med 106 : 544-596, 1982
- 11) American Thoracic Society : The diagnosis of non-malignant disease related to asbestos. Am Rev Respir Dis 134 : 363-368, 1986
- 12) Henderson DW, Rantanen J, Barnhart S, et al : Asbestos, asbestosis and cancer : the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. A consensus report of an international expert group. Scand J Work Environ Health 23 : 311-316, 1997
- 13) American Thoracic Society : Diagnosis and initial management of nonmalignant disease related to asbestos. Am J Respir Crit Care Med 170 : 691-715, 2004
- 14) Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, 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 Med 134 : 462-480, 2010
- 15) 岸本卓巳 : アスベスト肺の診断. 日内会誌 96 : 2032-2038, 2007
- 16) 岡本賢三 : 石綿肺の病理学的特徴. 井内康輝編 : 石綿関連疾患の病理とそのリスクコミュニケーション, 篠原出版新社, 2015, pp130-142

VI. 職業性肺疾患

2 珪肺

1 定義

珪肺 silicosis は遊離珪酸（結晶質シリカ、 SiO_2 ）粉じんの吸入によって生じるじん肺症の一つである。遊離珪酸は地殻の 59 % を占め、岩石、金属鉱石、砂の主成分であるが、これらの物質の切断、粉碎、研磨などの作業により発生する微細な粉じんを吸入することにより、肺内に病変が形成される。遊離珪酸濃度が 18 % 以上含まれる高濃度粉じんの曝露により発症するが、経過や病態などによって以下の 3 つの病型に分類される¹⁻³⁾。世界中で古くから知られている職業性肺疾患の一つであるが、最近の日本においては、職場での曝露対策の普及により患者数はかなり減少している。

1) 古典的（慢性）珪肺

古典的（慢性）珪肺 classic (chronic) silicosis は 10～25 年以上の長期曝露後に発症する、かつては最もよくみられたタイプの珪肺である。急進、急性珪肺よりも低い濃度の曝露で起こる。初期のうちは症状を示さず X 線写真により初めて異常が見つかることが多い。X 線像では境界が鮮明な粒状影である珪肺結節 silicotic nodule (SN) を両側対称性で上肺部背側優位に多数認める。珪肺が進展すると SN が癒合して進行性塊状線維化巣 progressive massive fibrosis (PMF) を形成する。珪肺に生じる PMF は収縮機転が強く、周囲の線維化を伴う。通常感染を伴わない限り、空洞化することはまれである⁴⁾。

2) 急進珪肺

急進珪肺 accelerated silicosis は 5～10 年の高濃度曝露期間後に発症する。X 線像は古典的珪

肺に似ているが、発症までの期間やその後の進行は早く PMF を生じるリスクが高い。PMF を伴うと複合珪肺 complicated silicosis と呼ばれ、進行すると肺機能障害を生じてくる。病期により SN、間質の線維化、急性ケイ素蛋白症（急性珪肺）が混在する^{5, 6)}。

3) 急性珪肺

急性珪肺 acute silicosis は数ヵ月から 3 年の高濃度大量曝露期間後に発症するまれな病型である。SN は目立たず、肺胞腔内に PAS 陽性のリポ蛋白が充満し肺胞蛋白症類似病変が観察されることから、急性ケイ素蛋白症 acute silico-proteinosis と呼ばれる。古典的、急進珪肺とは異なり急性の経過をたどり予後不良で致死的である。

2 概念

古典的あるいは急進珪肺では、高い線維起因性を有する粒状粉じんである遊離珪酸の長期間の吸入により細気管支壁やリンパ路である小葉間隔壁、胸膜、リンパ節などに線維増殖性病変である SN が形成される。X 線像や CT 像では両側上葉・背側優位・対称性に粒状影がびまん性に出現する。近年では防じんなどの作業環境の改善により珪肺をみる機会は激減し、遊離珪酸含量が低い粉じんと線維起因性の低い粉じんの少量長期曝露により mixed dust fibrosis (MDF) が主体の混合型粉じん性じん肺 mixed dust pneumoconiosis (MDP) をみるようになってきている⁷⁾。“古典的じん肺”と称される珪肺に対し MDP は“今日のじん肺”とも称されるが、職業歴、吸入歴、画像および病理像などにより既知のじん肺を除外する必要がある。一般病院で進行した珪肺症例を

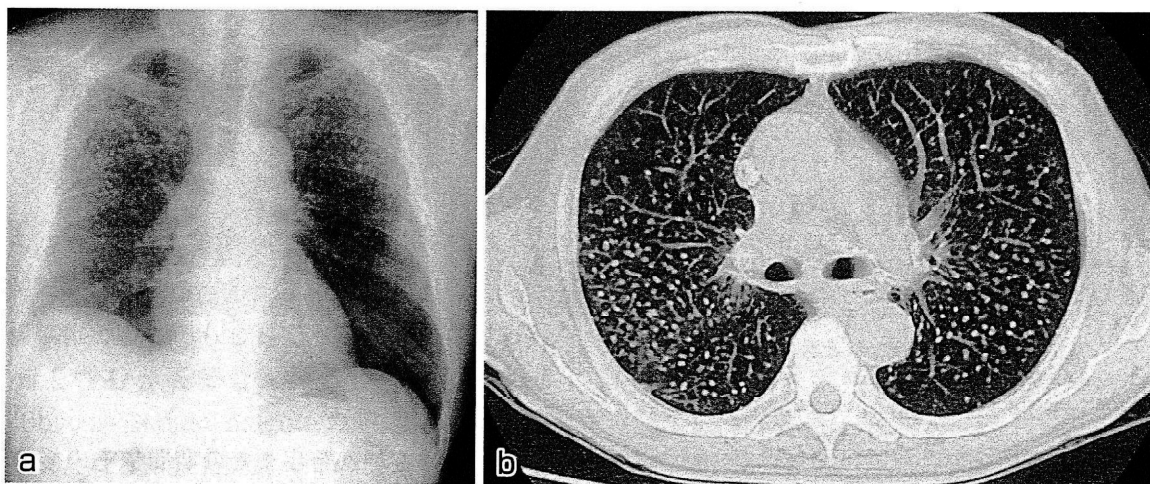


図1 古典的珪肺の画像所見

トンネル工事（掘進），40年．a：胸部X線写真．比較的大きな粒状影が上肺野を中心に左右対称性に散布している．b：胸部CT（気管分岐下部；肺野条件）．粒状影は小葉中心性で，濃度が高く境界明瞭，背側優位に分布している．

みることは少ないが，剖検肺や手術肺などで主病変と関係なくリンパ節にSN様病変をみることはまれではない．肺の病変を伴わないリンパ節所見のみでは珪肺とはいわない．

3 臨床的事項

珪肺の診断には3つのクライテリアがある．①職業歴などで遊離珪酸粉じんの曝露歴があること，②胸部X線またはCT像で珪肺に一致する上肺野優位・左右対称性のびまん性粒状影がみられること，③その他の疾患が除外されることである⁸⁾．鉱山，トンネル工事，窯業作業などの職業性肺疾患であるが，最近では，人造石材製造者や歯科技工士などの職業における珪肺症例も報告されている^{9, 10)}．無症状のことも多く，通常症状をきたす前に胸部異常陰影が現れる．進行は緩徐であるが，粉じん曝露が中断されても病変が進行し，拡散能の低下などの呼吸機能障害が生じる．以前は，結核（珪肺結核）の合併率が高かったが，今日ではその症例数は激減している¹¹⁾．また，1997年には国際がん研究機関（IARC）は遊離珪酸を発がん性 Group 1（ヒトに対する発がん性がある）と分類した¹²⁾．じん肺と肺癌の疫学的研究では末梢型の扁平上皮癌の発生が多くみられること，発がん経路には遊離珪酸の直接的な細胞傷害性と線維化病変の関与などが示唆されている^{13, 14)}．

また，遊離珪酸が細胞性免疫に影響を与えることや，抗原性補強材として機能し，関節リウマチ，強皮症などの自己免疫疾患の発症に関与すること，関節リウマチのリウマチ結節形成を促進する（Caplan 症候群）ことなどが知られているが，わが国における最近の研究では，珪肺と自己免疫疾患発症との有意な関連はみられていない¹⁵⁾．現在のところ，珪肺の治療は対症療法にとどまるが，海外では抗線維化薬の臨床試験が進行中である．

4 画像所見

粒子状粉じんである遊離珪酸は，肺の動きが相対的に弱くてよどみやすい両側上葉，中葉上方，下葉上方に分布し病変を形成するため，特に背側に，境界明瞭で濃度の高い小葉中心性の2～5 mm大の粒状影を認める．じん肺法および国際労働機関（ILO）では，径が10 mmまでのものを“小陰影”（図1），10 mmを超えるものを“大陰影”と定めレントゲン分類を行っている．肺門・縦郭リンパ節では辺縁の卵殻状石灰化（eggshell calcification）が特徴的である．MDPでは輪郭が不規則な粒状影を呈する（図2）．珪肺やMDFの一部にはびまん性間質性肺炎を伴うこともある¹⁶⁾．わが国の最近の研究では，珪肺を含めたじん肺全体でみられる間質性肺炎の画像所見はUIP（usual interstitial pneumonia）型が最も多いものの，一般にみられるUIP/IPF（idiopathic pul-

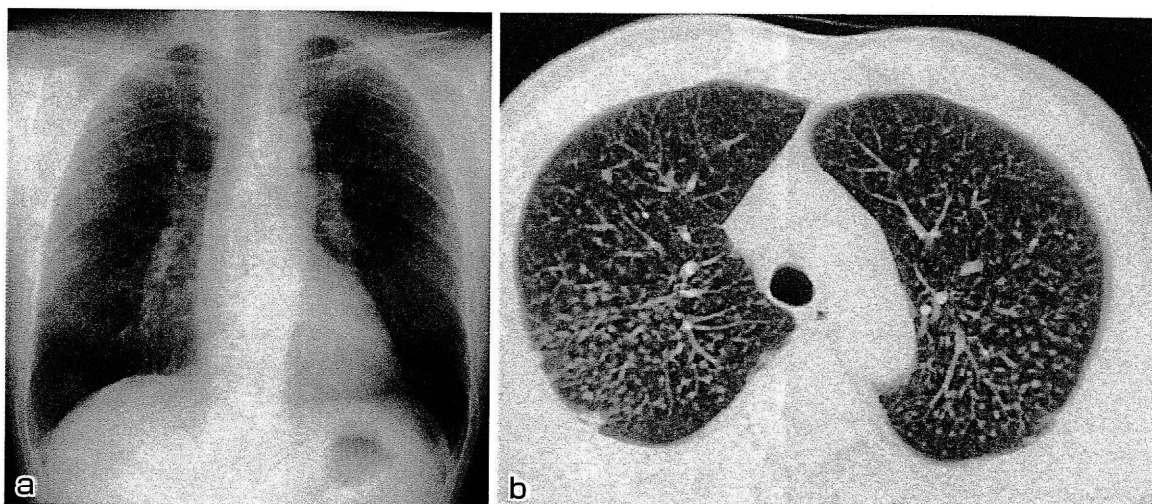


図2 混合型粉じん性じん肺の画像所見

炭鉱夫（掘進・採炭），37年．a：胸部X線写真．境界のやや不鮮明な粒状影が上・中肺野を中心に左右対称性に散布している．b：胸部CT（上肺野部：肺野条件）．小葉中心性で背側優位な粒状影の散布像を認める．珪肺に比べると境界がやや不鮮明な粒状影が主体となっている．

monary fibrosis）と異なり，急性増悪はないと報告されている¹⁷⁾．また，急性珪肺のCT像では肺胞蛋白症同様のメロンの皮様所見（crazy-paving appearance）を認める．

5 肉眼所見・組織学的所見

珪肺ではSNが特徴的であるが³⁾，吸入した遊離珪酸濃度や珪酸塩を含む他の粉じんと一緒に吸入することで様々なじん肺病変が形成される¹⁸⁾．

1) 珪肺結節（SN）

SNは18%以上の高濃度の遊離珪酸の曝露による珪肺に特徴的な特異的な組織反応である．肉眼では，炭素含有量にもよるが濃い灰～黒色調の直径2～6 mm大の硬い境界明瞭な円形結節を多数認める．それらの結節が癒合し2 cm以上のPMFを形成する（図3）．3層からなり，中心部は渦巻き状の線維化像，その周囲は細胞成分の乏しい硝子化した同心円層状の玉ねぎ皮様といわれる層，外縁は粉じん貪食マクロファージや線維芽細胞などの細胞成分の多い薄い層の3層からなる．細葉中心部や小葉間隔壁，胸膜などリンパ路に沿って病変を認める（図4）．偏光顕微鏡では中心部に弱い複屈折を示す珪酸粒子が観察される¹⁹⁾．

2) mixed dust fibrosis（MDF）

18%以下の遊離珪酸濃度で多種類混合性の粒子状珪酸塩粉じんに曝露された場合は，粉じん貪食マクロファージや線維芽細胞などの炎症細胞成分が目立ち硝子化を示さない柔らかく境界不明瞭な星芒状の結節状線維化病変を形成する（図5）．癒合してPMFをつくることしばしばあり，内部に壊死や空洞を形成することがある．偏光顕微鏡では強い複屈折を示す珪酸塩粒子が数多く観察される．

3) dust macule（DM）

1%以下の遊離珪酸濃度で不活性粉じんおよび線維起因性の低い多種類珪酸塩粉じんによって生じ，結節状ではなく斑状の黒色調変化で，呼吸細気管支壁から肺胞道壁および随伴する肺動脈周囲間質部が肥厚し，粉じん沈着を強く伴い細胞成分が多く線維化の弱い病変を形成する．細葉中心性の肺気腫を伴うことが多い．

実際の症例では，SNとMDFが混在している場合や，両者の中間形態を示す結節も当然ながら存在するが，珪肺とするかMDPとするかは肺全体の主たる病巣像でもって診断する．組織像をみるとどのような吸入歴があったのか想像され大変興味深い．

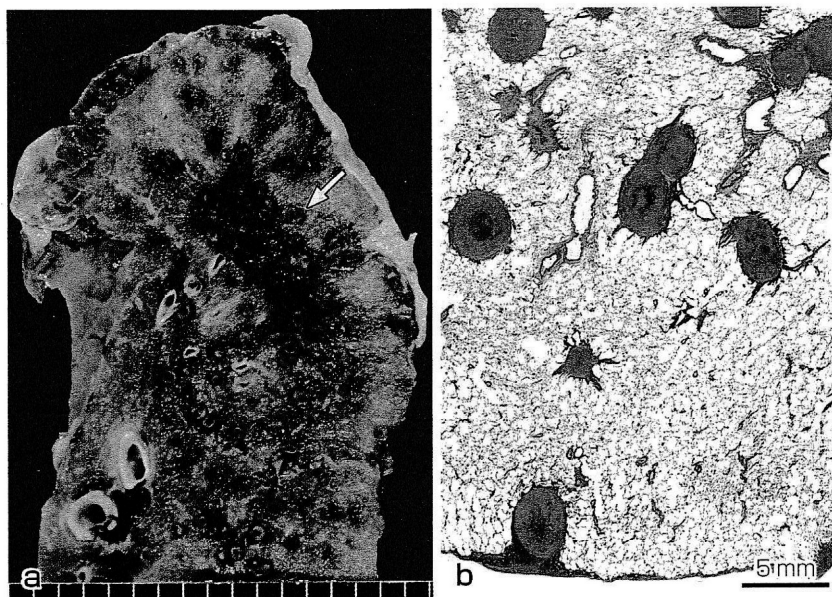


図3 珪肺の肉眼所見とルーペ像

a: 5 mm までの灰白色殻状変化を有した黒色円形結節が多数分布してみられ、その癒合および4 cm 径のPMF形成(矢印)もみられる。目盛: 5 mm。b: 5 mm 弱までの境界明瞭な円形結節を認め、その癒合像もみる。胸膜に接して胸膜に波及した像もみられる。

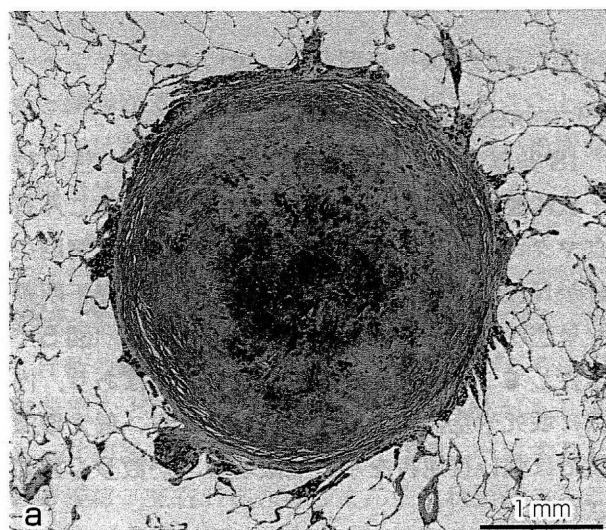
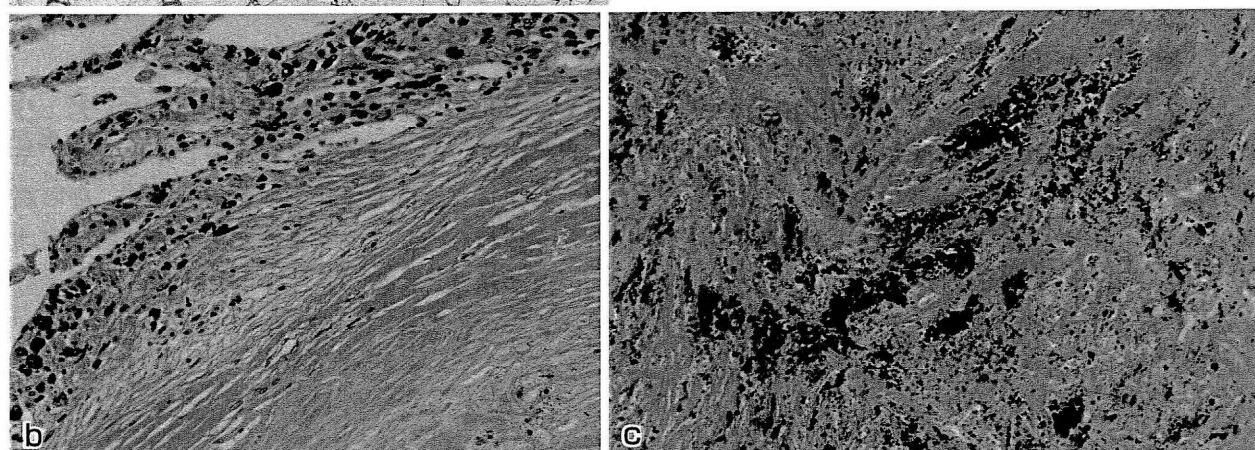


図4 珪肺結節の組織学的所見

a: 弱拡大像で、太陽のコロナ状の縁取りを有した境界明瞭な円形結節。結節の外側は同心円状に走行する硝子化層状構造を示す。b: その強拡大像。中心部は黒色粉じんの沈着を伴う不整走行の線維化像をみる。c: その拡大像。



6 鑑別診断

吸入歴、職業歴、経過などの特徴的な画像所見により臨床診断は困難ではないが、肺にびまん性粒状影をきたす疾患が鑑別になる。粟粒結核、び

まん性汎細気管支炎、肺内転移(粟粒性)、サルコイドーシス、過敏性肺炎などが鑑別に挙がる。病変の分布の違い、臨床症状や経過によって鑑別を行う。珪肺として経過観察中に短期間に結節の増大がみられる場合は肺癌の合併を疑う。また、

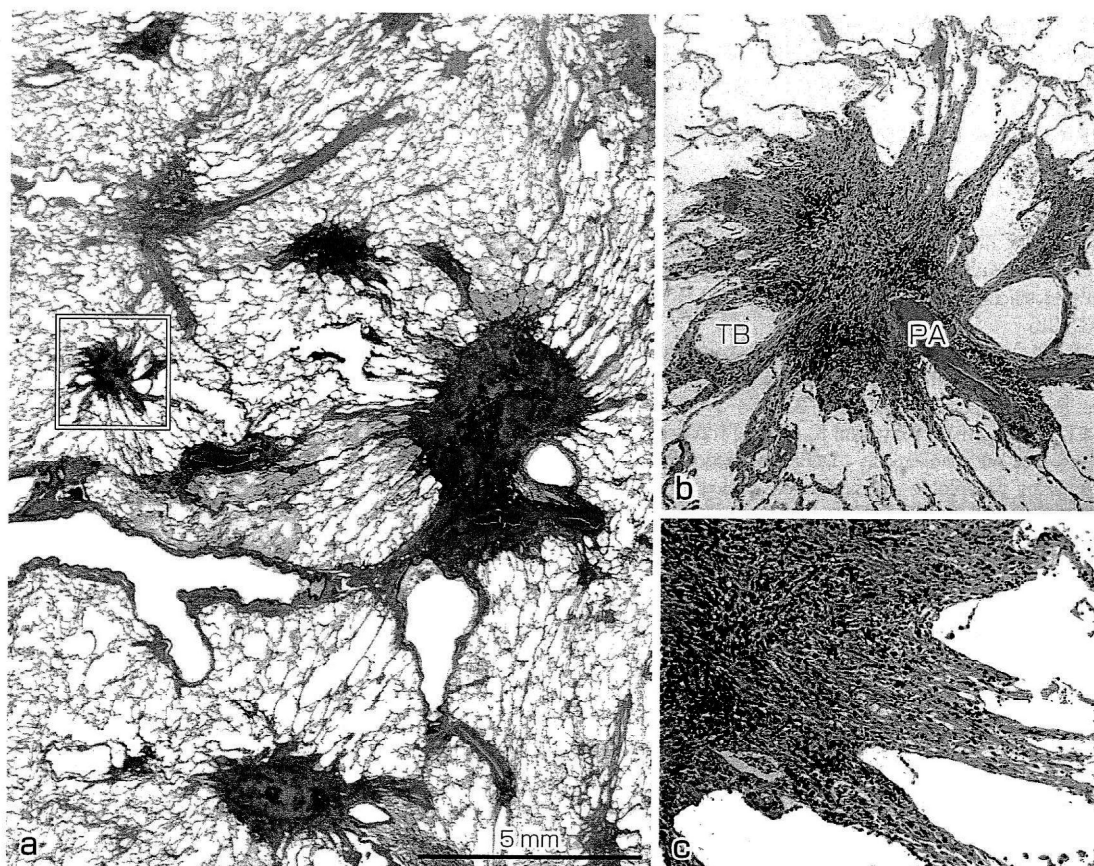


図5 混合性粉じん線維化巣 (mixed dust fibrosis) の組織学的所見

a: 5 mm までの大小の星芒状を呈した辺縁不整な結節が多数分布してみられる。b: 中拡大像で、周囲の肺組織に強く波及する線維化像を呈し、終末細気管支 (TB) および随行肺動脈 (PA) を認め細葉中心性結節形成を示している。c: 強拡大像で、硝子化線維化像はみず、黒色粉じんとともに多くの細胞成分がみられる。

リンパ節腫脹がメインの病態である場合にはサルコイドーシスやリンパ腫が鑑別に挙がる。病理像で結節内に壊死がみられた場合には結核の合併も考え特殊染色を行う。

7 発症メカニズム

吸入された大きな粉じんは、mucociliary escalator により気管支を通過して体外に排泄されるが³、直径 5 μ m 以下の吸入性遊離珪酸 (respirable crystalline silica: RCS) 粒子は反回枝領域の肺胞部を含む呼吸細気管支まで到達する。肺胞腔に達した粉じんは肺胞マクロファージの MARCO スカベンジャー受容体を介して貪食されるか、あるいは I 型肺胞上皮を直接傷害しつつ肺胞壁内 (間質) に達し、間質マクロファージに貪食され、さらにリンパ液で運ばれ所属リンパ節に達し処理される。その過程で処理されないとイン

フラマソームの活性化、サイトカインが産生され、炎症や線維化が引き起こされ結節が形成される。II 型肺胞上皮は反応性過形成を示しサーファクタント様物質の過剰産生を伴って、小範囲の肺胞蛋白症や内因性リポイド肺炎の像をきたすこともある。粉じん曝露が中止されても消化、排泄されずに沈着した遊離珪酸は肺内に存在し、細胞レベルにおいて常にアクティブな炎症、線維化、collagenolysis が持続し病変は進行する^{20~22)}。また、発症や病変の形成においては、珪酸そのものの性質のほか、宿主側の要因である TNF- α や IL-1 などのサイトカインの遺伝子多型が個体差に寄与するという研究も報告されている²³⁾。

(谷野美智枝, 岡本賢三, 木村清延)

【文献】

- 1) Nagelshmidt G: The relation between lung dust and lung pathology in pneumoconiosis. Brit J Industr Med 17: 247, 1960

- 2) Yates DH, Johnson AR : Silicosis and other silica-related lung disorders. in Feary J, Suojalehto HM, Cullinan P (eds) : Occupational and Environmental Lung Disease, ERS Monograph, UK, 2020, pp150-175
- 3) Hoy RF, Chambers DC : Silica-related disease in the modern world. *Allergy* 75 : 2805-2817, 2020
- 4) Well H, Jones R, Parkes WR : Silicosis and related diseases in Parkes WR (ed) : Occupational Lung Disorders (3rd ed), Butterworth-Heinemann, Oxford, 1994, pp 285-339
- 5) Hutyrova B, Smolkova P, Nakladalova M, et al : Case of accelerated silicosis in a sandblaster. *Industrial Health* 53 : 178-183, 2015
- 6) Levin K, Mclean C, Hoy R : Artificial stone-associated silicosis : clinical-pathological-radiological correlates of disease. *Respir Case Rep* 7 : e00470, 2019
- 7) Honma K, Abraham JL, Chiyotani K, et al : Proposed criteria for mixed-dust pneumoconiosis : Definition, descriptions, and guidelines for pathologic diagnosis and clinical correlation. *Hum Pathol* 35 : 1515-1523, 2004
- 8) Alvarez RF, Gonzalez CM, Martinez AQ, et al : Guidelines for the diagnosis and monitoring of silicosis. *Arch Bronchopneumol* 51 : 86-93, 2015
- 9) 中野郁夫, 木村清延, 田上清一他 : 北海道の歯科技工士じん肺に関する疫学調査. *日職災医誌* 53 : 112-116, 2005
- 10) Hoy RF, Baird T, Hammerschlag G, et al : Artificial stone-associated silicosis : a rapidly emerging occupational lung disease. *Occup Environ Med* 75 : 3-5, 2018
- 11) 厚生労働省労働基準局編 : 業務上疾病の労災補償状況調査結果 (令和元年度).
- 12) International Agency for Research on Cancer : IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Volume 68, Silica, Some Silicates, Coal Dust and para-Aramid Fibrils, IARC, Lyon, 1997
- 13) Katabami M, Dosaka-Akita H, Honma K, et al : Pneumoconiosis-related lung cancers. *Am J Respir Crit Care Med* 162 : 295-300, 2000
- 14) Sato T, Shimosato T, Kinman DM : Silicosis and lung cancer : current perspective. *Lung Cancer* 9 : 91-101, 2018
- 15) 大塚義紀, 宇佐美郁治, 水橋啓一他 : じん肺患者における好中球細胞質抗体 (ANCA) 陽性率の検討—多施設共同横断的研究—. *日職災医誌* 66 : 196-200, 2018
- 16) Shida H, Chiyotani K, Honma K, et al : Radiologic and pathologic characteristics of mixed dust pneumoconiosis. *Radiographics* 16 : 483-498, 1996
- 17) 大塚義紀, 加藤勝也, 芦澤和人他 : じん肺における間質性肺病変の種類と頻度. *日職災医誌* 69 : 267-273, 2021
- 18) Arakawa H, Johkoh T, Honma K, et al : Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mix-dust pneumoconiosis. *Chest* 131 : 1870-1876, 2007
- 19) 岡本賢三 : 職業性肺疾患. *病理と臨床* 32 : 1117-1126, 2014
- 20) Kambouchner M, Bernaudin JF : The pathologist's view of silicosis in 1930 and in 2015. The Johannesburg Conference Legacy. *Am J Indust Med* 58 : S48-58, 2015
- 21) 本間浩一, 千代谷慶三 : 塵肺症の病理形態学—珪肺症を中心として—. *呼吸* 11 : 914-919, 1992
- 22) Adamcakova J, Mokra D : New Insights into pathomechanisms and treatment possibilities for lung silicosis. *Int J Mol Sci* 22 : 4162, 2021
- 23) Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R : Silicosis : Pathogenesis and biomarkers. *Ann Clin Pathol* 6 : 1147, 2018

第2部 各論

VI. 職業性肺疾患

3 超硬合金肺

1 定義

超硬合金肺 hard metal lung disease は、超硬合金の吸入により起こる職業性肺疾患である¹⁾。超硬合金に含まれるコバルトが主原因と考えられ、タングステンとの相互作用で病変が増強する。典型例では、病理組織学的に小葉あるいは細葉中心性の病変分布と特異な巨細胞を呈する巨細胞性間質性肺炎 giant cell interstitial pneumonia (GIP) が特徴的とされる。しかしながら超硬合金肺の全てが GIP とは限らず、細気管支炎、剝離性間質性肺炎 desquamative interstitial pneumonia (DIP) パターン、通常型間質性肺炎 usual interstitial pneumonia (UIP) パターン、慢性線維化性間質性肺炎など、GIP 以外の病理組織像を呈することもある²⁾。

欧米ではコバルト関連間質性肺疾患 cobalt-related interstitial lung disease という用語も使用されている。1980 年代にベルギーのダイヤモンド加工業者で相次いで GIP 症例が報告された³⁾。ダイヤモンドの加工には鋼にダイヤモンドの粉をコバルトで固めた高速旋盤が用いられる。超硬合金肺と異なり作業工程にタングステンは含まれていないことから、コバルトの吸入が GIP の主因であると考えられるようになった。主原因がコバルトにある点では共通しているが、本邦ではほとんどの症例が、超硬合金粉じんの吸入により発症している。

2 概念

超硬合金は炭化タングステンとコバルトを粉末冶金法により、コバルトの融点に近い約 1,500℃の高温で焼結した合金で、用途により種々の金

属（タンタル、チタン、ニッケル、バナジウムなど）が添加される。耐熱性・耐摩耗性に優れており、ダイヤモンドに匹敵する硬度を持ち、切削工具（旋盤、カッター、ドリルなど）、金属加工（ダイス、金型など）、自動車部品（ベアリング、ギア）、鉱山・トンネル工事の掘削用具（シールドマシンのビット、エンドミル）など、産業領域で広く使用されている。

1920 年代にドイツで超硬合金の製造が始まり、1940 年に最初の超硬合金粉じんの症例報告があった⁴⁾。それ以後欧米を中心に超硬合金製造工場における報告が続く。本邦では日下らの詳細な報告がある⁵⁾。近年は超硬工具を用いた金属加工業での超硬合金肺症例も多い。超硬合金肺が通常のじん肺と異なる点として、数年以内の比較的短期間でも発症すること、曝露量依存性ではないこと、工場内で同様の曝露を受けても発症しない例もあること、曝露から離れることで改善した症例もあること、などが挙げられ、発症には個人の感受性が関係していると考えられる。過敏性肺炎様の経過をとることもあり、早期の診断と超硬合金粉じん曝露からの隔離・配置転換の検討など、産業医学的な面にも配慮が必要である。

1980 年代初期までは、超硬合金肺に特徴的な病理組織所見は認識されていなかったが、肺胞腔内に巨細胞が出現する症例が報告されていた⁶⁾。Liebow が特発性間質性肺炎の病理組織型を分類した 1969 年当時 GIP の原因は不明であり、GIP は特発性間質性肺炎の病理組織型の一つとして、そのリストに挙げられていた⁷⁾。その後に Abraham が GIP は超硬合金の吸入により起こることを明らかにして⁸⁾、Liebow が GIP に分類した症例の多くに超硬合金の吸入の職業歴があることが明らかになった。その結果 GIP は特発性間質性

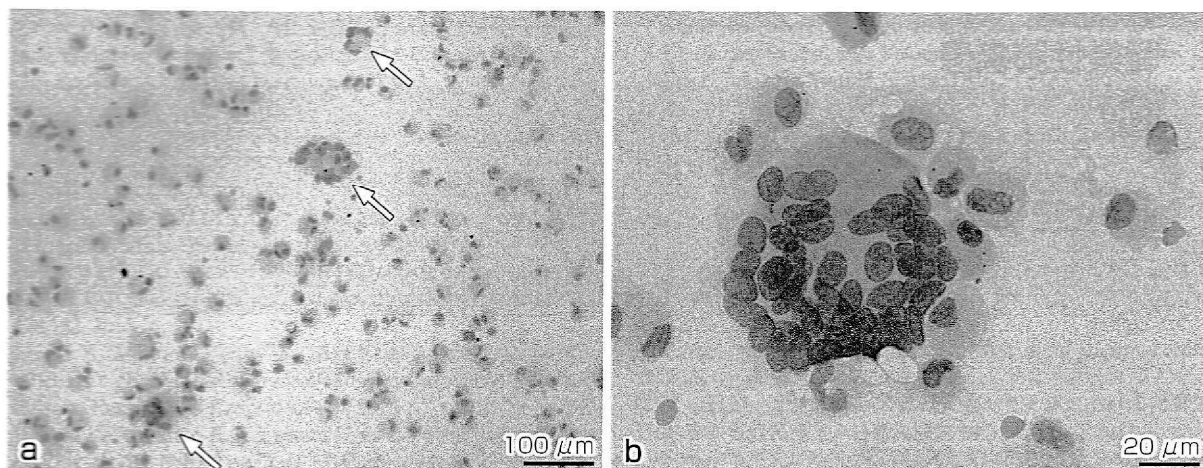


図1 超硬合金肺の気管支肺胞洗浄液所見

a: 複数の多核巨細胞(矢印)を認める。弱拡大像。b: 多核巨細胞。多数の核を持つ巨細胞を認める。強拡大像。

肺炎のリストから外れることとなった。歴史的経過にみられるように、病理組織でGIPを診断した際には、超硬合金の吸入の有無を確認するように臨床医へのアドバイスが大切である。一方で超硬合金以外の原因でもGIPを呈する場合があります。鑑別診断上注意が必要である。近年高濃度の酸化チタン⁹⁾や電子タバコ¹⁰⁾に関連したGIP症例も報告されており、GIPが全て超硬合金肺とは限らないことも認識しておきたい。

3 臨床的事項

自覚症状として、咳嗽、息切れ、進行すれば呼吸困難が挙げられ、時に気胸を発症して受診することもある。金属加工などの職業歴があり、咳嗽、息切れなどの自覚症状がある場合、あるいは自覚症状に乏しくとも画像上間質性肺疾患が疑われる場合には、作業環境をより詳細に確認する。たとえ患者自身の仕事が事務職であっても、同じ事務所内のすぐ近くで超硬工具を用いた研磨作業が行われていた症例もある¹¹⁾。超硬合金粉じん曝露から発症までの期間は、比較的短く10年程度(1~36年)である¹²⁾。

日常臨床において、超硬合金肺に特徴的な血液検査所見はなく、膠原病肺・サルコイドーシス・過敏性肺炎・特発性間質性肺炎など他疾患の鑑別除外のために血液検査を行う。呼吸生理機能検査では、他の間質性肺疾患と同様に、進行すれば拘束性障害、肺拡散能の低下、安静時の低酸素、労作時の悪化をみる。閉塞性障害をみることもある

が、可逆性の時期であれば曝露中止により改善することもある。初期を通り過ぎてより線維化が進行した症例では、呼吸機能障害は不可逆的で、呼吸不全・右心不全に至る症例もある。気管支肺胞洗浄検査では、総細胞数の増加、リンパ球比率の上昇、好酸球・好中球比率の上昇、CD4/8比の低下などが挙げられるが、一定した所見ではない。肺胞洗浄液でいびつな多核巨細胞を認めることがあり(図1)、診断的価値の高い特徴的な所見であるが、たとえ巨細胞を認めない場合でも超硬合金肺の否定にはならない。経気管支肺生検、外科的肺生検など、病変部の代表的な組織が得られれば、病理組織から超硬合金肺を推測することは可能である。各種の元素分析で、超硬合金の構成成分(タングステン、コバルト、タンタルなど)が証明されれば、超硬合金粉じんの吸入の最終確認となる。

超硬合金肺は診断基準として確立されたものはないが、過去の症例は次の5つの事項に基づいて診断、報告されていることが多い。

- ①超硬合金粉じんの吸入歴
- ②息切れ、咳嗽、労作時の呼吸困難の持続などの臨床症状
- ③間質性肺疾患の画像所見
- ④間質性肺疾患あるいは巨細胞性間質性肺炎(肺胞腔内を充満する巨細胞)の病理組織所見: 単核球を伴う間質と肺胞壁の肥厚
- ⑤病変肺組織内での超硬合金構成成分の証明

国際がん研究機関 International Agency of