

特発性肺線維症 (IPF)

改訂版

杉山幸比古 編

自治医科大学附属病院副院長/
内科学講座呼吸器内科学部門教授

⑧ 医薬ジャーナル社

X. IPF と鑑別が必要な疾患

6. 超硬合金肺

超硬合金肺は、超硬合金原末や超硬合金粉塵を吸入することで発生する職業性肺疾患である。本疾患では、病理学的に巨細胞性間質性肺炎が特徴的にみられる。巨細胞性間質性肺炎は、当初原因不明の間質性肺炎に分類されたが、元素分析により超硬合金肺と同義と考えられるようになった。しかし、ときに超硬合金肺と無関係な巨細胞性間質性肺炎も報告されている。

超硬合金曝露歴のある間質性肺炎をみたとき、BAL を行う。BAL 液中に奇怪な多核巨細胞がみられたり、肺生検で巨細胞性間質性肺炎やそれに類似する所見がみられたりしたら、元素分析を行う。元素分析でタングステンまたはコバルトが検出されれば、超硬合金肺と確定診断される。

はじめに

超硬合金は、タングステンとコバルトを主成分とする合金でダイヤモンドに匹敵する硬度をもつ。超硬合金肺は、超硬合金原末や超硬合金粉塵を吸入することで発生する職業性肺疾患である¹⁾。超硬合金曝露により、職業性喘息、過敏性肺臓炎様症状、次いで間質性肺炎を発症する²⁾。前二者はコバルトに対するアレルギーであり、この段階で曝露を回避すれば間質性肺炎に進行しない。間質性肺炎に進行すると、組織学的に細気管支周囲の線維化と胞隔内に巨細胞を伴う巨細胞性間質性肺炎(giant cell interstitial pneumonia : GIP)の像を示す。進行例では、GIP 像は目立たなくなり、線維化が進んで蜂巣肺に至るといわれている^{3, 4)}。通常、超硬合金吸入によって惹き起こされる間質性肺炎を超硬合金肺と呼ぶ。本項では、GIP と超硬合金肺との関連、また超硬合金肺の診断について解説する。

① 巨細胞性間質性肺炎と超硬合金肺

GIP は、当初 IIPs の一病型と考えられていた。その後、GIP は超硬合金肺と同義と考えられるようになった。ここでは GIP と超硬合金肺との関係について年代を追って述べる **図1**。

1) Liebow による間質性肺炎の分類

Liebow は、1967 年に慢性特発性間質性肺炎を初めて病理組織学的に分類した。それによれば、UIP, DIP, 間質性肺炎を伴う閉塞性肺炎 (bronchiolitis obliterans with classical interstitial pneumonia : BIP), LIP, GIP の 5 病型を独立した疾患単位とした。

このうち、UIP と DIP は現在でも IIPs の分類に含まれている。また、BIP は COP に相当する。一方、LIP は現在リンパ増殖性疾患と考えられており、特発性 (= 原因不明) 間質性肺炎には含まれていない。

2) 巨細胞性間質性肺炎と元素分析

上述のように、当初 GIP は IIPs の一病型と考えられていた。ところが、ダイヤモンド研磨業者の間質性肺炎に GIP 所見がみられた。ダイヤモンド研磨には、微小ダイヤモンドをコバルトで成形した研磨機を使用することから、GIP の原因としてコバルトが疑われた⁵⁾。これに加えてエネルギー分散型電子線マイクロアナライザー (Electron Probe MicroAnalysis-energy dispersive X-ray spectroscopy : EPMA-EDS) を用いた肺組織の元素分析で、GIP の大部分の症例にタングステンが検出された^{6, 7)}。超硬合金の主な構成成分であるタングステンとコバル

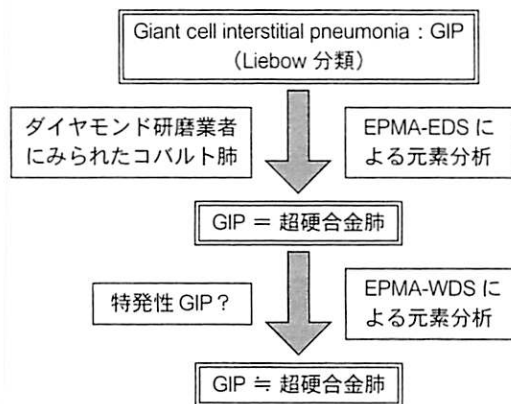


図1 巨細胞性間質性肺炎と超硬合金肺との関係

巨細胞性間質性肺炎 (GIP) は、Liebow により IIPs に分類された。その後、元素分析により GIP は超硬合金肺と同義と考えられるようになった。しかし、ときに超硬合金肺と無関係な GIP も報告されている。

(筆者作成)

トは通常環境には存在しないため、肺組織内にこれらが存在すればその元素が疾患の原因であることが強く疑われる。以上の2つの報告から、GIPは超硬合金成分、特にコバルトによって惹き起こされる肺病変であると考えられるようになった。元素分析によるコバルトの検出率が低いのは、コバルトが水溶性であり沈着部位から失われてしまうためと考えられている。

電子線マイクロアナライザー (EPMA) は、検出器の様式によって前述の EPMA-EDS と波長分散型 (EPMA-WDS [wavelength-dispersive X-ray spectrometer]) の2種類に分類される。EPMA-WDS は、EPMA-EDS に比べ感度が高く分解能にも優れているが、検出感度を上げるため照射電流を増加させると、生体試料は発熱により壊れてしまう。この欠点を解決する「カーボン台薄切組織分析法」を用いれば、肺組織中にある低濃度元素の2次元解析 (定性と半定量分析) が可能となる。われわれは超硬合金肺の肺組織を EPMA-WDS を用いて解析し、細気管支周囲に超硬合金構成元素のタンゲステンやコバルトが集積していることを見出した⁹⁾。これらの元素の分布は CD163 (スカベンジャーレセプター) 陽性マクロファージとほぼ一致しており、マクロファージによる超硬合金粉塵の貪食が GIP 発症の引き金になっていると推測される。

3) 超硬合金成分の検出されない巨細胞性間質性肺炎

EPMA-EDS を用いた GIP の元素分析の結果から、肺組織における GIP 所見は超硬合金肺と同義と考えられるようになった。しかし、病理所見が GIP であるにもかかわらず超硬合金曝露歴がない例や⁹⁾、曝露歴は明らかであるのに肺組織にタンゲステンやコバルトが証明されない症例もある¹⁰⁾。さらに EPMA-WDS による解析では、約 10% の GIP 症例では肺組織にタンゲステンやコバルトが証明されなかった。このような症例は、現段階では「特発性 GIP」といわざるをえない。したがって、“GIP イコール超硬合金肺”というよりは、“GIP 所見をもつ間質性肺炎の大部分は、超硬合金の吸入によって惹き起こされる”というほうが正確であると考えられる。

2 超硬合金肺の診断

超硬合金肺の診断は、詳細な病歴聴取と BAL あるいは肺生検で特異的な所見があればそれほど困難ではない。診断のフローチャート (図2) と、それぞれの段階で注意すべき点を述べる。

1) 超硬合金曝露歴

超硬合金肺を診断するうえで最も重要な点は、超硬合金の曝露歴を聴取することである。詳細な職歴を聞き、少しでも疑わしければ金属切削・研磨の有無、超硬合金工具の使用の有無、製造に携わったことがあるかどうかを問診する。

典型的な超硬合金肺では、超硬合金曝露後、数カ月から数年の間に乾性咳漱、息切れ、呼吸困難などの症状が出現する。症例によっては、“休業日には症状が改善し勤務日に増悪する”といった過敏性肺炎様の症状を呈することもある。

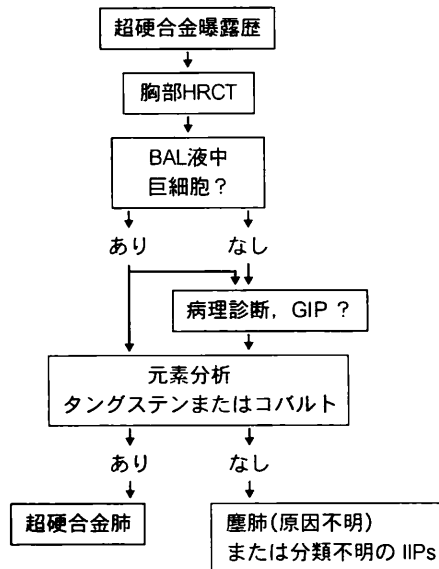


図2 超合金肺診断のフローチャート

超合金曝露歴のある間質性肺炎をみたとき、BALを行う。BAL液中に奇怪な多核巨細胞がみられたり、肺生検でGIPやそれに類似する所見がみられたりしたら、確定診断のために元素分析を行う。

GIP：巨細胞性間質性肺炎

(筆者作成)

本疾患は超合金関連業務従事後平均約10年(1～36年)で発症するため、過去の作業歴、使用工具、作業環境も問診する必要がある。超合金への曝露が明らかであれば本疾患を疑うことは比較的容易であるが、患者本人が超合金やコバルトの使用を自覚していないことも多い。超合金を扱う工場に勤務する事務職が超合金肺を発症した例もあり、扱う製品・職場環境についても注意深く聴取する。

2) BAL液所見

BALでは、総細胞数の増加、リンパ球分画や好酸球分画の上昇、CD4/CD8比の低下などが報告されている。BAL液で特徴的なのは、奇怪な(bizarre)多核巨細胞である¹¹⁾。本疾患にみられる巨細胞は、異物型巨細胞やランゲハンス巨細胞と異なり、好中球やマクロファージなど自己の細胞を貪食した(cannibalistic)異様な形態をもつ^{図3}。BAL液中にこのような巨細胞がみられれば、超合金肺を強く疑う。しかし、巨細胞がみられないからといって超合金肺を否定することはできない。もし巨細胞がみられなくとも曝露歴などから本疾患が疑われれば、肺組織の病理診断が必要となる。



図3 超合金肺にみられる巨細胞

超合金肺にみられる巨細胞は、好中球やマクロファージなど自己の細胞を貪食した (cannibalistic) 異様な形態をもつ。BAL 液中にこのような巨細胞がみられれば、超合金肺を強く疑う。

(筆者作成) (38 頁カラー図譜参照)

3) 病理診断

典型的には、細気管支周囲の線維化と肺胞腔内の奇怪な巨細胞を伴う GIP 所見がみられる。しかし、炎症細胞の浸潤を伴う小葉中心性の線維化が主な所見で、巨細胞の目立たない例もある。吸入された超合金成分は小葉中心領域に沈着するので、小葉中心性に炎症と線維化があれば巨細胞が目立たなくとも GIP と同様の病態と考えられる。一方、約 1/4 の症例では、UIP あるいは分類不能の肺線維症などがみられる。GIP などの典型例であれば曝露歴と併せて超合金肺と臨床診断できるが、確定診断のためには肺組織の元素分析が必要となる。

4) 元素分析

前述のように超合金の主な構成成分であるタングステンとコバルトは通常的环境には存在しないため、肺組織内にこれらが存在すればそれだけで超合金肺と診断できる。しかし、生体組織を対象とした元素分析は実験室レベルの検査であるため、職業性 / 環境性肺疾患が疑われるすべての症例に適用するのは現実的ではない。

まず超合金曝露歴が明らかで BAL 液に奇怪な多核巨細胞や金属を貪食した肺胞マクロファージがみられるときには、BAL 液を検体として元素分析を行うか、肺生検を検討すべきで

ある。もし元素分析でタングステンあるいはコバルトが検出されれば、超硬合金肺と診断できる。肺生検で典型的な GIP 所見がみられれば臨床的に超硬合金肺と診断できるが、確定診断のためには元素分析が必要である。われわれは、現在まで 37 例の職業性 / 環境性肺疾患の肺組織にタングステンを検出した。超硬合金曝露歴が明らかで GIP 所見をもつ症例では、全例タングステンが検出されている。一方、GIP 症例の約 10%では、超硬合金曝露歴が全くなく、肺組織にタングステンやコバルトが証明されない。このような症例は、GIP ではあるが超硬合金肺とは診断できず、“特発性 GIP”といわざるをえない。あるいは超硬合金成分以外の粉塵が原因の GIP の可能性もあり、原因不明の塵肺症と診断すべきかもしれない。これらの症例では、臨床医、放射線科医、病理医の協議による CRP カンファレンスを通して最終診断をすべきである。

③ IPF との鑑別

上記の点に注意すれば、超硬合金肺と IPF の鑑別は比較的容易である。超硬合金曝露歴があるのに胸部 CT では蜂巣肺が目立つ例、超硬合金曝露歴が明らかでなくても組織学的に UIP とともに巨細胞がみられる例、および UIP 所見のほかに小葉中心性の線維化がみられる例などは、超硬合金肺との鑑別のために肺組織の元素分析を行う必要がある。

当科(新潟大学第 2 内科)では、職業性 / 環境性肺疾患を対象に EPMA-WDS を用いた肺組織の元素分析を無償で行っている¹²⁾。当科ホームページ (<http://www.med.niigata-u.ac.jp/in2/>)に EPMA 元素分析照会フォームを開設しているので、元素分析を必要とする症例があればそちらから問い合わせさせていただきたい。

(高田 俊範・森山 寛史・鈴木 栄一)

文献

- 1) Nemery B, Verbeken EK, Demedts M : Giant cell interstitial pneumonia (hard metal lung disease, cobalt lung). *Semin Respir Crit Care Med* 22 : 435-448, 2001.
- 2) Kelleher P, Pacheco K, Newman LS : Inorganic dust pneumonias : the metal-related parenchymal disorders. *Env Health Persp* 108 (Suppl 4) : 685-696, 2000.
- 3) Davison AG, Haslam PL, Corrin B, et al : Interstitial lung disease and asthma in hard-metal workers : bronchoalveolar lavage, ultrastructural, and analytical findings and results of bronchial provocation tests. *Thorax* 38 : 119-128, 1983.
- 4) Ohori NP, Sciruba FC, Owens GR, et al : Giant-cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis. A clinicopathologic study of four cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 13 : 581-587, 1989.
- 5) Demedts M, Gheysens B, Nagels J, et al : Cobalt lung in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis* 130 : 130-135, 1984.
- 6) Abraham JL, Burnett BR : Quantitative analysis of inorganic particulate burden *in situ* in tissue sections. *Scan Electron Microsc* 11 : 681-696, 1983.

X. IPF と鑑別が必要な疾患

- 7) Abraham JL, Burnett BR, Hunt A : Development and use of a pneumoconiosis database of human pulmonary inorganic particulate burden in over 400 lungs. *Scanning Microsc* 5 : 95-104 : 1991. discussion 105-108.
- 8) Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, et al : Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176 : 70-77, 2007.
- 9) Menon B, Sharma A, Kripalani J, et al : Giant cell interstitial pneumonia in a 60-year-old female without hard metal exposure. *Respiration* 73 : 833-835, 2006.
- 10) Kakugawa T, Mukae H, Nagata T, et al : Giant cell interstitial pneumonia in a 15-year-old boy. *Intern Med* 41 : 1007-1012, 2002.
- 11) Kinoshita M, Sueyasu Y, Watanabe H, et al : Giant cell interstitial pneumonia in two hard metal workers : the role of bronchoalveolar lavage in diagnosis. *Respirology* 4 : 263-266, 1999.
- 12) Takada T, Moriyama H : Hard Metal Lung Disease. *A Clinical Guide to Occupational and Environmental Lung Diseases*(Huang Y-CT, Ghio AJ, Maier LA, eds). Springer, New York, p217-230, 2012.

P 307

特発性肺線維症 (IPF) 改訂版

定価 5,145 円 (本体 4,900 円 + 税 5 %)

2010年8月10日初版発行
2013年8月10日改訂版発行

編者 杉山幸比古
発行者 岩見 昌和

発行所 株式会社 医薬ジャーナル社

〒541-0047 大阪市中央区淡路町3丁目1番5号・淡路町ビル21

TEL 06-6202-7280

〒101-0061 東京都千代田区三崎町3丁目3番1号・TKiビル

TEL 03-3265-7681

<http://www.iyaku-j.com/>

振替口座 00910-1-33353

乱丁、落丁本はお取りかえいたします。

ISBN978-4-7532-2631-3 C3047 ¥4900E

本書に掲載された著作物の翻訳・複写・転載・データベースへの取り込みおよび送信に関する著作権は、小社が保有します。

・**JCOPY** <(社)出版者著作権管理機構 委託出版物>

小社の全雑誌、書籍の複写は、著作権法上の例外を除き禁じられています。小社の出版物の複写管理は、(社)出版者著作権管理機構 (**JCOPY**) に委託しております。以前に発行された書籍には、「本書の複写に関する許諾権は外部機関に委託しておりません。」あるいは、「(株)日本著作出版権管理システム (JCLS) に委託しております。」と記載しておりますが、今後においては、それら旧出版物を含めた全てについて、そのつど事前に (社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979) の許諾を得てください。

本書を無断で複製する行為 (コピー、スキャン、デジタルデータ化など) は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的 (診療、研究活動を含む) で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

本書の内容については、最新・正確であることを期しておりますが、薬剤の使用等、実際の医療に当たっては、添付文書でのご確認など、十分なご注意をお願い致します。 株式会社 医薬ジャーナル社