

●症 例

リンパ節腫大が先行し多発斑状影を呈した超硬合金肺の1例

小川 未来 橋本 昌枝 久保 寛明
京本 陽行 千葉 玲哉 眞本 卓司

要旨：症例は57歳，男性．横行結腸癌術後経過中に胸部CTで，右鎖骨上窩，右肺門，縦隔のリンパ節腫大を指摘された．リンパ節生検では診断に至らず，1年後には結節影が出現し，その3ヶ月後には両側全肺野に多発斑状影が出現した．外科的肺生検を施行し，巨細胞性間質性肺炎の組織像を認めた．金型製造に従事していることが判明し，肺病変の元素分析でコバルトが検出され超硬合金肺と診断した．先行したリンパ節病変も病理組織像や免疫染色から，超硬合金粉塵曝露による反応と考えられた．

キーワード：超硬合金肺，巨細胞性間質性肺炎，リンパ節腫大，コバルト

Hard metal lung disease, Giant cell interstitial pneumonia, Lymphadenopathy, Cobalt

緒 言

超硬合金は，主成分であるタングステンとコバルトを焼結して製造され，用途により微量のチタン，ニッケル，クロムなどが添加される．硬度はダイヤモンドに匹敵し，耐熱・耐摩耗性に優れることから，金属の切削，研磨，加工に広く使用されている．超硬合金肺は，超硬合金の製造や研磨時に発生する粉塵を吸入することで発症する職業性肺疾患とみなされている．発症率は約0.13～3.8%程度と低く^{1)~3)}，職業歴があっても発症しない場合が大部分である．今回我々は，頸部，肺門・縦隔リンパ節腫大が先行し，その後出現した肺病変からコバルトが証明された超硬合金肺の症例を経験したので，文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：57歳，男性．

主訴：特記事項なし．

既往歴：2011年4月（55歳時）に脳梗塞に対して血栓溶解療法施行．2011年5月に横行結腸癌に対して右半結腸切除術施行．

家族歴：母に肝細胞癌．

喫煙歴：20本/日×35年，2011年（55歳時，2年前）

5月より禁煙．

職業歴：1975年（20歳時）よりアルミ，真鍮（銅・亜鉛），鉄，ベークライトの金型製造に従事し，切削工具に超硬合金を使用していた．作業時にマスクを着用していなかった．

現病歴：横行結腸癌術後経過中の2012年2月に施行した胸部CTで，右鎖骨上窩，右肺門，縦隔のリンパ節腫大（図1c，d）を認めたためベルランド総合病院呼吸器内科に紹介となった．サルコイドーシスやリンパ増殖性疾患を疑い，2012年3月6日に気管支鏡検査，同年3月29日に右鎖骨上窩リンパ節生検，同年4月24日に縦隔リンパ節生検を施行した．リンパ節の病理像では胚中心が明瞭な多数の反応性リンパ濾胞構造と組織球の浸潤，炭粉沈着を認めたが，非特異的な反応性変化の範疇であり診断には至らなかった．FDG-PETでもSUVmax 2.3～2.9と炎症性変化を示唆するものであったことから，3ヶ月ごとに胸部CTにてフォローを行う方針となった．2013年3月の胸部CTで右S6・S9の胸膜下に不整形な結節影を新たに認めたが，再度施行したFDG-PETでは肺野病変，リンパ節病変ともにSUVmax 1.7～3.0と高集積を示さなかった．同年6月の胸部CTでは右S6・S9の結節影は増大し，両肺に不整結節影と斑状浸潤影が多発した（図2）ため，精査目的で入院となった．

入院時現症：身長163cm，体重61kg，体温36.9℃，血圧118/75mmHg，脈拍数84/min・整，呼吸数18/min，SpO₂ 95%（室内気）．胸部聴診所見を含めた身体所見に異常はない．表在リンパ節は触知しない．

入院時検査所見：血算と生化学検査では明らかな異常所見はなく，免疫学的検査ではCRPは陰性であった．可

連絡先：小川 未来

〒599-8247 大阪府堺市中区東山500-3

社会医療法人生長会ベルランド総合病院呼吸器内科

(E-mail: mi_ogawa@seichokai.or.jp)

(Received 14 Jun 2014/Accepted 14 Oct 2014)

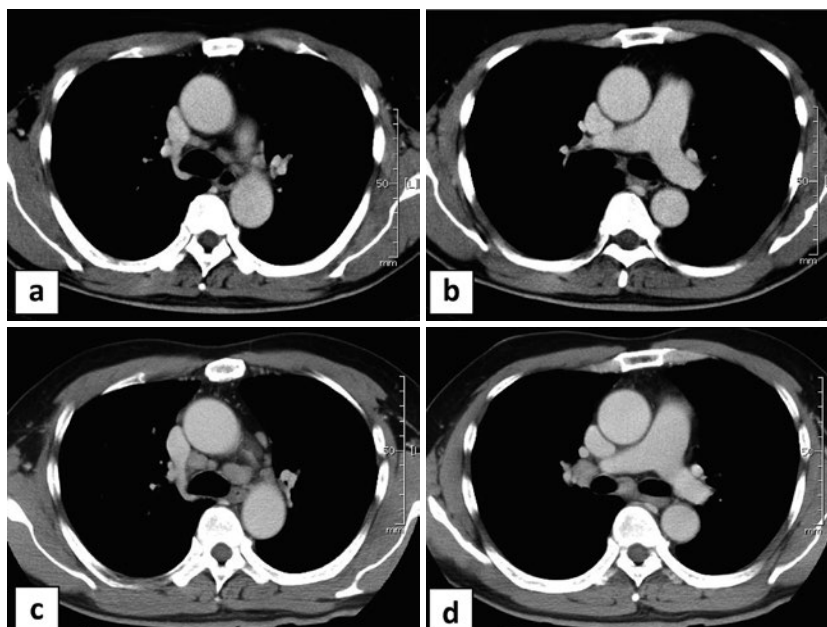


図1 胸部CT所見（縦隔条件）. (a, b) 2011年4月，横行結腸癌術前．明らかなリンパ節腫大は認めなかった．(c, d) 2012年2月，当科紹介時．縦隔リンパ節と右肺門リンパ節の腫大を認めたが肺野には明らかな異常はなかった．

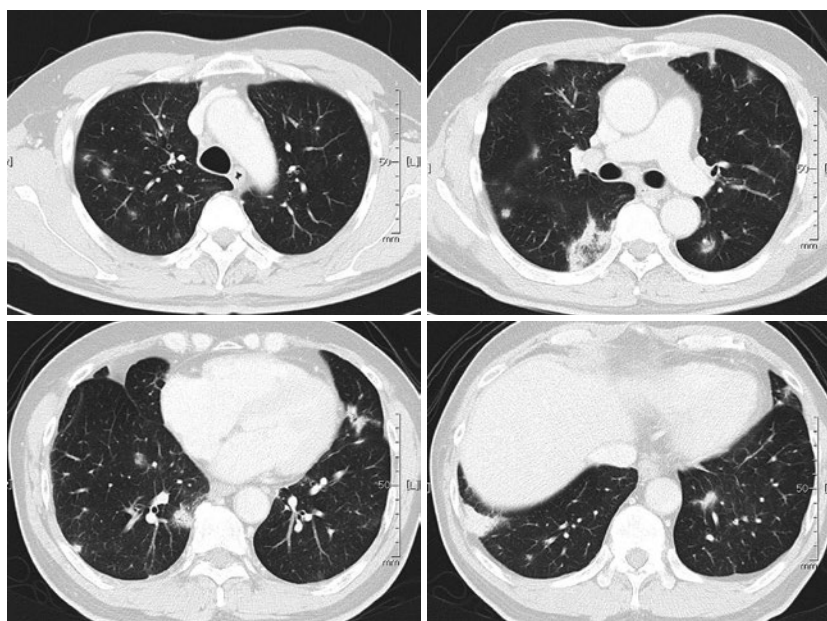


図2 胸部CT所見（肺野条件）. 2013年6月，入院時．両肺野に多発する不整結節影と斑状浸潤影を認めた．不整結節影は小葉中心性の分布を呈していた．

溶性 IL-2 レセプターは 801 IU/ml と軽度上昇を認めた．

画像所見：胸部 X 線写真では両肺野に結節影やすりガラス陰影を認めた．胸部CT（図2）では小葉中心性の不整結節影と斑状浸潤影が両側全肺野に多発し，右肺門と縦隔にリンパ節腫大が多数認められた．

経過：検査結果より，サルコイドーシスやリンパ増殖

性疾患が疑われたが，横行結腸癌の肺内転移も完全には否定できないため，2013年6月13日に胸腔鏡下肺生検を行った．肺組織は右S6の結節影と右S8/S9の境界の斑状影を採取した．右S6，S8/9の肺病変は同様の組織像を示し，気管支血管束を中心に胚中心が明瞭なリンパ濾胞構造が認められた．異物型多核巨細胞の集簇巣が散

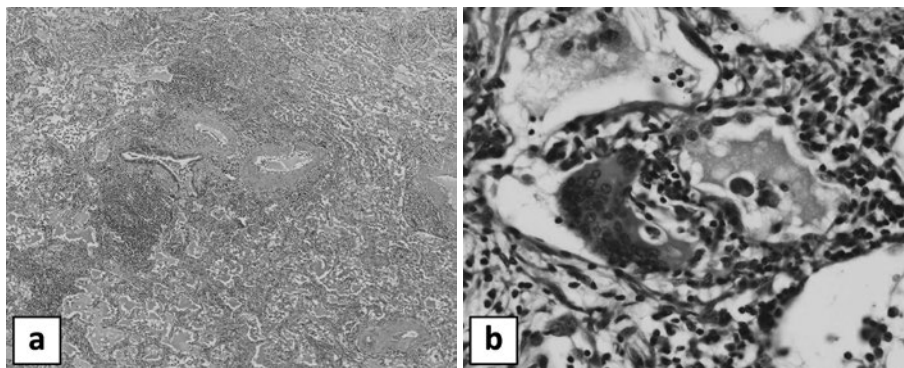


図3 外科的肺生検の病理組織所見 (hematoxylin-eosin 染色). (a) 気管支血管束を中心に肺中心が明瞭なリンパ濾胞構造を認めた (40倍). (b) 多数の腫大した核を有した異物型巨細胞を認めた (400倍).

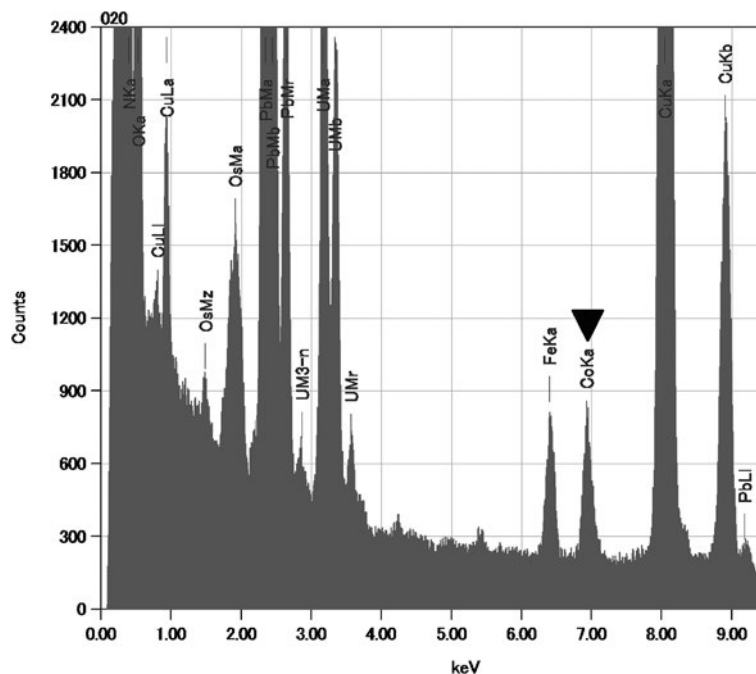


図4 肺切除標本による元素分析 (EDS). コバルト (▼) でピークが観察された.

見され、一部の多核巨細胞には炭粉や生体外構造物の貪食像が認められたことより巨細胞性間質性肺炎 (giant cell interstitial pneumonia: GIP) と判断した (図3). 超硬合金肺を疑い、詳細な問診により粉塵曝露歴を聴取できた。肺切除標本を用いて electron probe microanalyzer with energy dispersive X-ray spectrometry (EDS) による元素分析を日本電子株式会社 (東京) へ依頼したところ、コバルトが検出された (図4) ため、超硬合金肺と確定診断した。

自覚症状がなく低酸素血症も認めなかったことから、ステロイドによる治療は行わず、超硬合金粉塵の曝露を回避するためにマスクの着用を徹底した。6ヶ月後には縦

隔や気管分岐下のリンパ節腫大は残存するものの、肺野病変は自然消退した。

考 察

超硬合金肺は、1940年にJobsらにより初めて症例報告がなされた⁴⁾。その後の症例の蓄積により、超硬合金製品の製造時や製品使用時に発生する超硬合金粉塵を吸入することで発症する職業性肺疾患とされた。診断基準は、①超硬合金の曝露歴、②息切れや咳などの特徴的臨床症状、③画像上の間質性肺炎の所見、④病理学的に間質性肺炎またはGIPの証明、⑤肺組織内の超硬合金成分の証明、の5項目を満たすことと報告されている。本症

例は、②以外の4項目を満たし、実際に肺切除標本の元素分析からコバルトが証明されたため超硬合金肺と確定診断した。

超硬合金肺の画像所見については、細気管支周囲の病変を反映した小葉中心性の粒状影や小結節影が典型的であると横田らが述べている⁵⁾一方で、特異的なものはないとするものもある。肺門・縦隔リンパ節腫大と肺野病変を呈するサルコイドーシスに類似した症例も報告されている⁶⁾が、本症例は肺野病変に先行して、リンパ節腫大が認められた。右鎖骨上窩および縦隔リンパ節生検では診断に至らず、1年3ヶ月後に出現した肺野病変の病理組織から診断に至ることができた。病理組織学的には、本症例のように肺胞腔内に多核巨細胞やマクロファージを多数認めるGIPパターンが特徴的とされている。しかし、GIP以外にも器質性肺炎パターン、剥離性間質性肺炎パターン、通常型間質性肺炎パターンなどの多彩な病理像を呈することが報告されている⁷⁾。本症例の右鎖骨上窩リンパ節標本と縦隔リンパ節標本を再評価したところ、胚中心が明瞭な多数のリンパ濾胞構造を認め、炭粉沈着と組織球の浸潤も目立ったことから、肺病変部と同様の組織像を呈していると考えられた。そこで肺病変と各リンパ節に対して免疫染色を行ったところ、全病変にCD163陽性の単球/マクロファージとCD8陽性のリンパ球を多数認めた。Moriyamaら⁸⁾はタングステンの沈着部位にCD163陽性の単球/マクロファージとCD8陽性のリンパ球が集簇していることを明らかにしており、CD163陽性の単球/マクロファージが細胞傷害性Tリンパ球とともに線維化や炎症の形成に関与している可能性を報告している。CD163はマクロファージに発現するclass Bスカベンジャー受容体の一つであり、肺胞マクロファージが超硬合金を貪食する際に発現すると考えられている⁹⁾。本症例において上記の病理組織像や免疫染色の結果から、右鎖骨上窩と縦隔のリンパ節腫大は超硬合金吸入による反応であることが推定された。リンパ節腫大が先行した機序としては、マクロファージが気管や主気管支、葉気管支で超硬合金粉塵を貪食し、近傍のリンパ節に移動した後にリンパ球を活性化させるといった免疫反応が起きた可能性が推察されるが、リンパ節標本での元素分析は施行しておらず、詳細は不明である。

肺野病変に先行して頸部や肺門・縦隔のリンパ節が腫大した症例は、調べうる限り自験例以外には確認できず、希少な症例と考えられた。本症例はリンパ節腫大が指摘された後、1年以上の経過で肺野病変が出現したことから、肺野病変を伴わない肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた場合、超硬合金の曝露歴があれば超硬合金肺も鑑別にあげるべきである。

治療については抗原曝露回避やステロイドの投与により症状や画像所見の改善を認めた症例や、種々の治療に抵抗性を示す症例などさまざまな報告がみられる。本症例はマスクの着用を徹底することで肺野の陰影は自然消退したが、患者の転職は行われておらず、超硬合金粉塵への曝露を完全には回避できていない可能性がある。コバルトとタングステンの同時曝露により肺癌による死亡率が増加することが報告されており¹⁰⁾、今後も慎重に経過を観察していく予定である。

本論文の要旨は第84回日本呼吸器学会近畿地方会(2014年12月、奈良)にて発表した。

謝辞：本例の病理組織学的検討に際し多くのご助言を賜りましたベルランド総合病院病理診断科の米田玄一郎先生に感謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Sjögren I, et al. Hard metal lung disease: importance of cobalt in coolants. *Thorax* 1980; 35: 653-9.
- 2) Coates EO, et al. Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. *Ann Intern Med* 1971; 75: 709-16.
- 3) Sprince NL, et al. Respiratory disease in tungsten carbide production workers. *Chest* 1984; 86: 549-57.
- 4) Jobs H, et al. Metallkeramik als Staubquelle vom arztlichen und technischen Standpunkt. *Vertrauensarzt und Krankenkasse* 1940; 8: 142-8.
- 5) 横田樹也, 他. びまん性粒状影を呈し, X線マイクロアナライザーにより診断した超硬合金肺の1例. *日胸疾患会誌* 1996; 34: 465-70.
- 6) Gotway MB, et al. Hard metal interstitial lung disease: high-resolution computed tomography appearance. *J Thorac Imag* 2002; 17: 314-8.
- 7) Ohiri NP, 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* 1989; 13: 581-7.
- 8) Moriyama H, et al. Two dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 70-7.
- 9) 森山寛史, 他. 超硬合金肺の診断基準. *日本胸部臨床* 2011; 70: 1206-18.
- 10) Moulin JJ, et al. Lung cancer risk in hard-metal workers. *Am J Epidemiol* 1984; 148: 241-8.

Abstract**A case of hard-metal lung disease showing multiple patchy shadows preceded by lymphadenopathy**

Miki Ogawa, Masae Hashimoto, Hiroaki Kubo, Yohkoh Kyomoto,
Hiroya Chiba and Takashi Mamoto

Department of Respiratory Medicine, BellLand General Hospital

A 57-year-old man had right supraclavicular, right hilar, and mediastinal lymphadenopathy in chest computed tomography (CT) during follow-up after colon cancer surgery. Lymph node biopsy specimens showed no significant finding. He had multiple nodules and patchy shadows in both lung fields 15 months later. A surgical lung biopsy was performed. Pathological examination revealed giant cell interstitial pneumonia. His occupation turned out to be a metal grinder. Since cobalt was detected in an elementary analysis of lung tissue, his illness was diagnosed as hard-metal lung disease. The multiple nodules and patchy shadows on chest CT disappeared by his wearing a mask. From the immunostaining results and pathological findings, lymphadenopathy was estimated to be due to inhalation of hard metal. To our knowledge, this is a rare case of hard-metal lung disease showing multiple patchy shadows preceded by lymphadenopathy.