

●症 例

ゴルフクラブ製造業者に発症した慢性ベリリウム症の1例

樋田 和弘^a 渡邊 一孝^a 石原 裕^a
鈴木 康仁^b 谷野 功典^b 棟方 充^b

要旨：患者は、ゴルフクラブ製造に約10年間従事したことがある37歳の男性。労作時の呼吸困難を主訴に受診した。胸部X線およびCTでは縦隔リンパ節腫脹と両側肺の線維化を、呼吸機能検査では拘束性換気障害と拡散能の低下を認めた。外科的肺生検にて非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を伴う間質の線維化を認めた。ベリリウム合金を使ったゴルフクラブの試作に短期間従事していたことが判明し、慢性ベリリウム症が疑われた。硫酸ベリリウムを被疑薬とした薬剤リンパ球刺激試験を臨床検査会社に依頼して行ったところ陽性となり、診断が確定した。

キーワード：慢性ベリリウム症、薬剤リンパ球刺激試験、ベリリウム感作

Chronic beryllium disease, Drug lymphocyte stimulation test, Beryllium sensitization

緒 言

慢性ベリリウム症 (chronic beryllium disease: CBD) は、長期にわたり低濃度で吸入したベリリウム (Be) がハプテンとして作用して遅延型過敏反応を生じ、数週間～20年以上の潜伏期の後にサルコイドーシスに類似した非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を伴う間質性肺炎を引き起こす、予後不良の疾患である¹⁾。肺以外にも皮膚、肝、腎などに病変を生じることがある。我が国ではこれまで報告例は少ない²⁾が、診断に必須であるベリリウムリンパ球増殖試験 (beryllium lymphocyte proliferation test: BeLPT)³⁾を施行できる施設が限られていることも、その一因と思われる。今回我々は、臨床検査会社で行われている薬剤リンパ球刺激試験 (drug lymphocyte stimulation test: DLST) を用いて患者リンパ球がBeに感作されていることを確認し、確定診断に至ったCBDの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：37歳、男性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：2010年3月ごろに労作時呼吸困難が出現し近医を受診、胸部X線異常とKL-6高値を指摘され、同年4月福島県立医科大学呼吸器内科を紹介受診、同年5月精査加療のため入院した。

既往歴：急性虫垂炎 (15歳時に手術)、アトピー性皮膚炎 (18歳～)。

家族歴：糖尿病 (母親)。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴はビール350ml/週、16歳時にインコ2羽を数ヶ月飼育、その後は鳥との接触なし、羽毛布団の使用歴なし。

職歴：ゴルフクラブ製造業 (22～33歳)、マシンオペレーター (33歳～)。

身体所見：身長170.2cm、体重80.7kg、体温36.8℃、血圧99/62mmHg、脈拍数61bpm、SpO₂95% (室内気)。結膜に貧血、黄疸なし。頸部リンパ節触知せず。両下肺野に深吸気時にfine crackles聴取、心雑音なし。腹部に圧痛、抵抗なし。下肢に浮腫なし。皮膚に異常所見なし。ばち指あり。

検査所見 (表1)：KL-6などの間質性肺炎のマーカーが著増しておりリゾチームも高値であったが、ACEは正常範囲内であった。呼吸機能検査では拘束性換気障害と拡散能の低下を認めた。

画像所見：胸部X線では両側中下肺野に、びまん性に網状、微細粒状陰影を下肺優位に認めた。胸部CT (図1) では縦隔リンパ節の腫脹および両側全肺野に、牽引性気管支拡張を伴う網状陰影とすりガラス陰影を認めた。ガリウムシンチグラフィでは、両側唾液腺に集積を認めた。

連絡先：石原 裕

〒400-3898 山梨県中央市下河東1,110

^a山梨大学医学部循環器呼吸器内科

^b福島県立医科大学呼吸器内科

(E-mail: ihiroshi@yamanashi.ac.jp)

(Received 22 Sep 2014/Accepted 16 Feb 2015)

表1 入院時の検査所見

血算		生化学		動脈血ガス分析 (室内気)	
WBC	7,100/μl	TP	8.0 g/dl	pH	7.40
Neut	77.0%	Alb	4.0 g/dl	PaCO ₂	38.4 Torr
Lymph	11.0%	TTT	5.4 KU	PaO ₂	86.1 Torr
Eosino	4.0%	ZTT	15.9 KU	呼吸機能検査	
Baso	0.0%	T-Bil	0.5 mg/dl	VC	3.00 L
Mono	8.0%	ALP	274 IU/L	%VC	75.0%
RBC	489×10 ⁴ /μl	γ-GT	51 U/L	FEV ₁	2.73 L
Hb	15.3 g/dl	LDH	282 U/L	FEV ₁ /FVC	90.1%
Ht	46.7%	AST	21 U/L	%DLco	30.9%
Plt	29.7×10 ⁴ /μl	ALT	24 U/L	%DLco/VA	53.3%
血清		CK	61 mg/dl		
CRP	0.20 mg/dl	BUN	11 mg/dl		
KL-6	5,192 IU/ml	Cre	0.62 mg/dl		
SP-D	366.7 ng/ml	UA	6.8 mg/dl		
SP-A	102.2 ng/ml	Na	138 mEq/L		
ACE	15.0 IU/L	K	3.9 mEq/L		
Lysozyme	12.5 μg/ml	Cl	103 mEq/L		



図1 入院時胸部単純CT (右下肺静脈レベル)。両側肺野に牽引性気管支拡張を伴う網状陰影とすりガラス陰影を認めた。

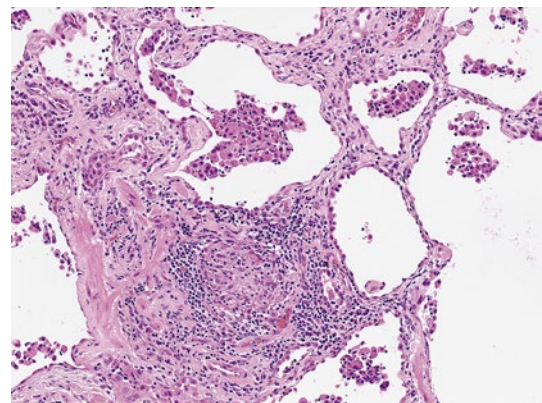


図2 外科的肺生検所見 (右肺S³)。肺胞壁の線維性肥厚とリンパ球および形質細胞浸潤、ならびに非乾酪性肉芽腫を認めた (hematoxylin-eosin 染色, 対物20倍)。

受診後経過：ガリウムシンチグラフィの所見とリゾチームが高値であったことからサルコイドーシスを疑い、5月24日気管支鏡検査を施行した。経気管支肺生検では非乾酪性類上皮細胞肉芽腫および間質の線維化とリンパ球浸潤が認められ、気管支肺胞洗浄ではリンパ球比率が77%と増加していたが、CD4/CD8は0.6と上昇は認められなかった。7月28日胸腔鏡下に右S³および右S⁴の一部を生検したところ、肺胞壁の線維性肥厚およびリンパ球と形質細胞の浸潤が認められ、また、非乾酪性肉芽腫も散見された(図2)。再度の病歴聴取により27～28歳ころBe合金を使ったゴルフクラブの試作に2、3ヶ月従事したことが判明し、臨床的にはCBDが強く疑われた。

病状の進行のためにプレドニゾロン(prednisolone)30mg/日による治療を2010年10月に開始した。2011年7月に山梨に転居後は山梨大学医学部附属病院循環器呼吸器内科にて治療を継続していた。治療開始時に呼吸困難は一時改善したが、その後症状、画像所見ともに悪化してきたため、2013年Be感作の確認を試みた。

BeSO₄を被疑薬としたDLST:BeLPTの原理は薬剤性肺障害などの診断時に広く行われているDLSTと同一であるため、硫酸ベリリウム(BeSO₄)を被疑薬としたDLSTを株式会社エスアルエル(SRL)に依頼した。BeSO₄は和光純薬(大阪府大阪市)から購入し、患者血液と同時にBeに接触歴のない健常者の血液もコントロールとして検査した。陽性の基準はstimulation index

表2 末梢血を用いた薬剤リンパ球刺激試験

		BeSO ₄ 濃度 (μg/ml)					
		0.0016	0.008	0.04	0.2	1.0	5.0
S.I. (%)	患者	233	277	277	312	491	397
	健常者	145	121	118	94	75	31

(S.I.) が181%以上⁴⁾とした。当初、BeSO₄の濃度を指定しなかったところ、患者もコントロールも陽性の結果となった。詳細を確認してみると、用いられたBeSO₄の濃度は、50 mg/ml, 10 mg/ml, 2 mg/mlであり、この範囲の濃度ではBeSO₄は非特異的にリンパ球を刺激するものと考えられた。そこで、これまでの報告⁵⁾で使用されていたμg/mlレベルでのBeSO₄による検査を改めてSRLに依頼した。その結果(表2)この濃度では患者血液はすべて陽性であったのに対して健常者ではすべて陰性であり、患者リンパ球がBeに感作されていることが確認され、診断が確定した。患者のHLA-DPB1の遺伝子型は02:01:02と13:01, すなわち、双方ともBe感作を生じやすいことが報告されている69番目のアミノ酸がグルタミン酸であるタイプ⁶⁾であることが判明し、診断を支持するものと考えられた。現在、ステロイド糖尿病のためプレドニゾロンを12.5 mg/日まで漸減し、また、サルコイドーシスの治療に準じてアザチオプリン (azathioprine) 100 mg/日を追加併用して治療しているが、呼吸困難と画像所見は緩徐に進行し、呼吸機能も2014年6月の時点でVC 2.69 L, %DLco 25.0%と低下しつつある。

考 察

原子番号4番のBeは軽量かつ強靱な金属であり、物理化学的に安定で電気や熱の伝導性が高く、放射線の透過性が高く非磁性であるなど優れた特性をもつ。そのため金属Beや酸化Beとして、また、銅やニッケルとの合金として航空・宇宙産業、原子力産業、電子・機械産業など幅広い分野で用いられている。また、身近なところでは釣竿やゴルフクラブ、自転車のスポークにも用いられている⁷⁾。

Beの毒性は1930年代から知られている。米国では1949年から、我が国では1972年から労働環境中のベリリウム濃度が規制され、急性障害(急性ベリリウム症)は激減した。しかし、慢性障害であるCBDは日米ともにその後も発症が報告されており²⁾、特に米国からはBeを扱う労働者のうち約2~15%にCBDがみられたとの報告もある⁸⁾。これはCBDの本態がBeに対する遅延型過敏反応であり、特定のHLAに起因する宿主側の要因⁶⁾によりごく微量のBeに対しても感作されるためと考えられている。実際、Beを直接扱わない職種やBeを扱う労働者の妻に発症した例も報告されている⁹⁾¹⁰⁾。

したがって、CBDの診断には患者がBeに感作されていることを示すことが必須である³⁾が、そのためのBeLPTはこれまで特定の施設でしか施行することができず、一般病院でCBDを診断することは困難であった。今回我々はSRLの協力によりBeSO₄を被疑薬としたDLSTを行い、Be感作を示すことができた。ただし、通常のDLSTに準じた依頼ではなく、非特異的な反応を避けるために使用するBeSO₄の濃度を指定する必要があった。また、BeLPTの陽性基準は本邦では200%とされている¹¹⁾が、今回行ったのはBeSO₄を被疑薬としたDLSTであるためDLSTの陽性基準として一般的である181%¹⁾を用いた。しかし、今回のような試みはこれまで報告がないため、181%という陽性基準の妥当性については今後症例を積み重ねながら検討する必要があると考えられる。このような問題点はあるが、外注検査ながら一般病院でBe感作を証明できるようになれば今後新たに診断されるCBDの症例も増え、また、Beを扱う労働者がCBDの前段階¹²⁾にあるか否かを評価することも容易になるものと考えられる。なお、最近CBDの診断には2回以上のBeLPT陽性を確認すべきとの主張¹³⁾があるが、これはBeを扱う労働者をBeLPTでスクリーニングし、陽性者を気管支鏡などにより診断するという米国での状況において、BeLPTの偽陰性率が高いこと¹⁴⁾、侵襲的検査の前にBe感作を確実にしておくべきとの臨床的判断¹⁵⁾を根拠としており、本症例のように臨床的病理的にCBDが強く疑われる場合に必ずしも適用されるものではないと考えられる。

また、患者の扱った合金のBe含量は確認できなかったが、患者はBe合金の加工時に他の金属と同等の防塵措置しかとっていなかったことから、特定化学物質等障害予防規則の対象外である3%以下の低含量のBe合金であったものと推測された。このような労働環境でもCBDを発症したことは、今後の規制を考えるうえで参考になるものと考えられた。なお、患者はBe以外の金属を吸入していた可能性もあり、これが病理所見を含めた病状を修飾していた可能性も否定できないと考えられた。

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) クマール, 他. ベリリウム症. 森 亘, 他監訳. ロビンス基礎病理学 (第7版). 東京: 廣川書店. 2004; 342.
- 2) 長谷島伸親, 他. 低含量ベリリウム銅合金加工工場で発生した慢性ベリリウム症の1例. 日胸疾患会誌 1995; 33: 1105-10.
- 3) Newman LS, et al. Pathologic and immunologic alterations in early stages of beryllium disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1479-86.
- 4) 内田重行, 他. 薬剤アレルギー性肝障害におけるリンパ球刺激試験の基礎的検討. 肝臓 1989; 30: 37-41.
- 5) 井上幸治, 他. 低含量ベリリウム合金の使用者に認められたサルコイドーシスの一例. サルコイドーシス 2002; 22: 31-5.
- 6) Silveira LJ, et al. Chronic beryllium disease, HLA-DPB1, and the DP peptide binding groove. *J Immunol* 2012; 189: 4014-23.
- 7) 吉田 勉. びまん性肺疾患. じん肺および室内・大気環境汚染による肺疾患. ベリリウム肺. 日本臨牀別冊呼吸器症候群 I. 大阪: 日本臨牀社. 2009; 579-84.
- 8) Infante PF, et al. Beryllium exposure and chronic beryllium disease. *Lancet* 2004; 363: 415-6.
- 9) Newman LS, et al. Nonoccupational beryllium disease masquerading as sarcoidosis: identification by blood lymphocyte proliferative response to beryllium. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1212-4.
- 10) Kreiss K, et al. Epidemiology of beryllium sensitization and disease in nuclear workers. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 985-91.
- 11) Handa T, et al. Long-term complications and prognosis of chronic beryllium disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009; 26: 24-31.
- 12) Newman LS, et al. Beryllium sensitization progresses to chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 54-60.
- 13) Balmes JR, et al. An official american thoracic society statement: diagnosis and management of beryllium sensitivity and chronic beryllium disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: e34-59.
- 14) Stange AW, et al. The beryllium lymphocyte proliferation test: Relevant issues in beryllium health surveillance. *Am J Ind Med* 2004; 46: 453-62.
- 15) Deubner DC, et al. Variability, predictive value, and uses of the beryllium blood lymphocyte proliferation test (BLPT): preliminary analysis of the ongoing workforce survey. *Appl Occup Environ Hyg* 2001; 16: 521-6.

Abstract

A patient with chronic beryllium disease who was engaged in golf club manufacturing

Kazuhiro Toida^a, Kazuyoshi Watanabe^a, Hiroshi Ishihara^a, Yasuhito Suzuki^b,
Yoshinori Tanino^b and Mitsuru Munakata^b

^aDepartment of Internal Medicine II, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

^bDepartment of Pulmonary Medicine, School of Medicine, Fukushima Medical University

A 37-year-old man who was engaged in golf club manufacturing for 10 years presented with dyspnea on exertion. His chest X-ray showed diffuse reticular shadow and the CT scan revealed mediastinal lymphadenopathy and diffuse reticular and ground-glass opacity with traction bronchiectasia. Laboratory findings were unremarkable except for elevated lysozyme and serum markers of interstitial pneumonia, such as KL-6. A lung function test showed restrictive ventilatory impairment and decreased diffusion capacity. The histological findings of surgical lung biopsy were fibrous thickening of alveolar walls with lymphocyte and plasma cell infiltration and scattered noncaseating granulomas. Realization that the patient had been exposed to beryllium alloy in golf club manufacturing for a couple of months aroused suspicion of chronic beryllium disease. A drug lymphocyte stimulation test using BeSO₄ as a suspected drug was performed in a reference laboratory and showed that BeSO₄ of concentration lower than or equal to 5 µg/ml stimulated patient's lymphocytes, but not his healthy control's, demonstrating that the patient was sensitized to beryllium, and the diagnosis was confirmed.