
 原 著

超合金肺の臨床病理学的検討

李 琼

新潟大学医歯学総合研究科呼吸器内科学分野（第二内科）

（主任：成田一衛教授）

Clinicopathological Study of Hard Metal Lung Diseases

Kei Li

Division of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Ichiei NARITA)

要 旨

超合金は、タングステンとコバルトを主成分とする合金である。超合金は、ダイヤモンドに匹敵する硬度をもつため、金属の切削、研磨、加工などに広く使用されている。超合金暴露により、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。通常、超合金吸入によって引き起こされる間質性肺炎を超合金肺と呼ぶ。超合金肺では、巨細胞性間質性肺炎（GIP）が特徴的な病理所見であるが、進行すると線維化が進み蜂巣肺に至る。蜂巣肺は通常型間質性肺炎（UIP）パターンに特徴的な所見であるが、GIPが進展してUIPパターンになるかどうかは明らかでない。超合金肺にみられるGIPとUIPパターンとの関係を明らかにするため、超合金肺と診断された症例を後ろ向きに検討した。症例は、第10回東京びまん性肺疾患研究会において集められ、肺組織中に超合金成分が検出された19症例を対象とした。診療録上で、年齢、性別、超合金暴露期間、既往歴、症状、身体所見、血液検査成績、呼吸機能検査、気管支肺胞洗浄（BAL）検査、治療と予後などを後ろ向きに調査した。肺組織は二名の病理医が臨床情報なしで独立に病理診断を下し、両者の診断が一致しない場合は、討議により統一診断を決定した。肺組織内の超合金成分の検出には、波長分散型電子線マイクロアナライザーを使用した。二群間の定性的データの比較にはカイ二乗検定あるいはフィッシャーの直接確率法を、また定量的データの比較にはマンローットニーのU検定を用いた。19症例の平均年齢は46.4歳、男性12名で、3例にのみ過去喫煙歴がみられた。全例が超合金の暴露歴を持ち、平均暴露期間は121.2月（10.1年）であった。肺組織の病理学的検査では、11例のGIPに加え、小葉中心性炎症/線維化、UIPパターン、上葉線維化などがみられた。元素分析では、Wの他にCoやTaなどが検出された。19例を、GIP11例と小葉中心性炎症/線維化3例を含む14例と、

Reprint requests to: Toshinori TAKADA
 Division of Respiratory Medicine Graduate
 School of Medical and Dental Sciences
 1-757 Asahimachi - dori Chuo - ku,
 Niigata 951 - 8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市中央区旭町通1-757
 新潟大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学分野
 高田 俊 範

それ以外の5例との二群に分けて比較すると、前者は後者に比べ、有意に診断時の年齢が低く、曝露期間が短く、血清KL-6値が低く、BAL中のリンパ球比率が高いことが示された。以上の結果から、これらの二群は異なる病態である可能性が示唆された。

キーワード：超硬合金肺，巨細胞性間質性肺炎，通常型間質性肺炎，元素分析

はじめに

超硬合金は、タングステン(W)とコバルト(Co)を主成分として種々の微量金属を配合した合金で、ダイヤモンドに匹敵する硬度をもつ。そのため、半導体産業や自動車産業などの工業領域で、金属の切削、研磨、加工などの工具や金型として広く使用されている。超硬合金肺は、超硬合金製品を製造する際や、製品使用時に発生する超硬合金粉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⁾。超硬合金暴露により、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⁾。通常、超硬合金吸入によって引き起こされる間質性肺炎を超硬合金肺と呼ぶ。前二者はコバルトアレルギーがその本態であり、この段階で暴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線維化と胞隔内の巨細胞をともな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、線維化が進んで特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)と同様の蜂巢肺に至るといわれている³⁾⁴⁾。GIPは吸入された超硬合金成分に対する炎症線維化反応であるため、病変は主にWやCoが沈着する細気管支周囲に分布する⁵⁾。一方、IPFにみられる通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia, UIP)では、小葉間隔壁および胸膜直下組織を中心に線維化が進む⁶⁾⁷⁾。このようにGIPとUIPパターンでは組織学的な病変分布が異なるため、GIPが進展した結果UIPパターンが形成されるかどうかは明らかでない。本研究では、超硬合金肺にみられるGIPとUIPパターンとの関係を明らかにするため、組織型により二群に分類し、臨床所見、検査所見を比較する。

症例と方法

第10回東京びまん性肺疾患研究会(平成21年10月3日、於笹川記念会館)において、全国より集められた『超硬合金肺が疑われ外科的肺生検または剖検が行われた21症例』のうち、肺組織内に超硬合金成分が証明された19例を対象とした。なお本研究は、文部科学省、厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針に従い、各症例の主治医から調査に関する了解を得た。また、本研究は、本学倫理委員会の承認を得た。

方法は、対象症例の診療録を参照し、年齢、性別、超硬合金暴露期間、既往歴、症状、身体所見、血液検査成績、呼吸機能検査、気管支肺胞洗浄検査、および治療と予後などを後ろ向きに調査した。病理組織は二名の病理医が臨床情報なしで独立に病理診断を下し、両者の診断が一致しない場合は、討議を行ったのち統一診断を決定した。肺組織内の超硬合金成分の検出には、本学の波長分散型電子線マイクロアナライザー(EPMA-1610またはEPMA-8705、島津社製)を使用した。WまたはCoの検出があれば、超硬合金成分と判断した。二群間の定性的データの比較にはカイ二乗検定あるいはフィッシャーの直接確率法を、また定量的データの比較にはマン-ホイットニーのU検定を用いた。比較の結果、p値が0.05より小さい場合、有意と判断した。

結 果

1. 年齢、性別、喫煙歴、超硬合金曝露歴

症例の一覧を表1に示す。平均年齢は46.4歳(21～65歳)、性別では男性12名、女性7名であった。19例中3例にのみ過去喫煙歴をみとめた。

表1 喫煙歴，超合金曝露歴

症例	年齢 (歳)	性別	喫煙	職種	曝露期間 (月)	診断時曝露
1	39	男	非	超硬合金冶金	12	無
2	53	男	過去	超硬合金研磨	30	無
3	21	男	非	金属研磨	32	有
4	42	男	過去	超硬合金成形	36	有
5	48	男	非	金属研磨	48	NA
6	45	男	非	超硬合金研磨	60	有
7	32	女	非	金属研磨	60	有
8	32	女	非	金属研磨	72	無
9	44	女	非	超硬合金成形	72	有
10	62	男	非	金属研磨	72	無
11	40	女	非	超硬合金研磨	96	NA
12	48	男	非	金属研磨	120	NA
13	49	女	非	超硬合金研磨	120	有
14	65	女	非	金属研磨	144	無
15	50	女	非	事務	168	有
16	53	男	非	超硬合金品質管理	264	NA
17	60	男	過去	超硬合金研磨	276	有
18	53	男	非	超硬合金研磨	372	有
19	65	男	非	超硬合金研磨	444	有

NA, 未施行/未確認

表2 病理所見と元素分析結果

症例	検体採取法	病理診断	検出元素		
			W	Co	Ta
1	VATS	小葉中心性炎症/線維化	+	-	-
2	VATS	GIP	+	-	-
3	TBB, VATS	GIP	+	-	-
4	VATS	小葉中心性炎症/線維化	+	-	-
5	VATS	GIP	+	-	-
6	Autopsy	GIP, DAD	+	-	-
7	VATS	小葉中心性炎症/線維化	+	+	-
8	VATS	GIP	+	-	+
9	VATS	GIP	+	+	-
10	VATS	UIP	+	-	-
11	VATS	GIP	+	+	-
12	Autopsy	GIP, DAD	+	-	-
13	VATS	GIP	+	-	-
14	VATS	GIP, UIP/NSIP?	+	-	+
15	VATS	GIP	+	+	-
16	VATS, 剖検	上葉線維化	+	-	-
17	TBB, 肺葉切除	UIP	+	-	-
18	VATS	UIP	+	+	-
19	VATS	UIP, 小葉中心性線維化	+	-	+

VATS, 胸腔鏡下肺生検; GIP, 巨細胞性間質性肺炎; TBB, 経気管支生検; DAD, びまん性肺胞障害; UIP, 通常型間質性肺炎; NSIP, 非特異的間質性肺炎

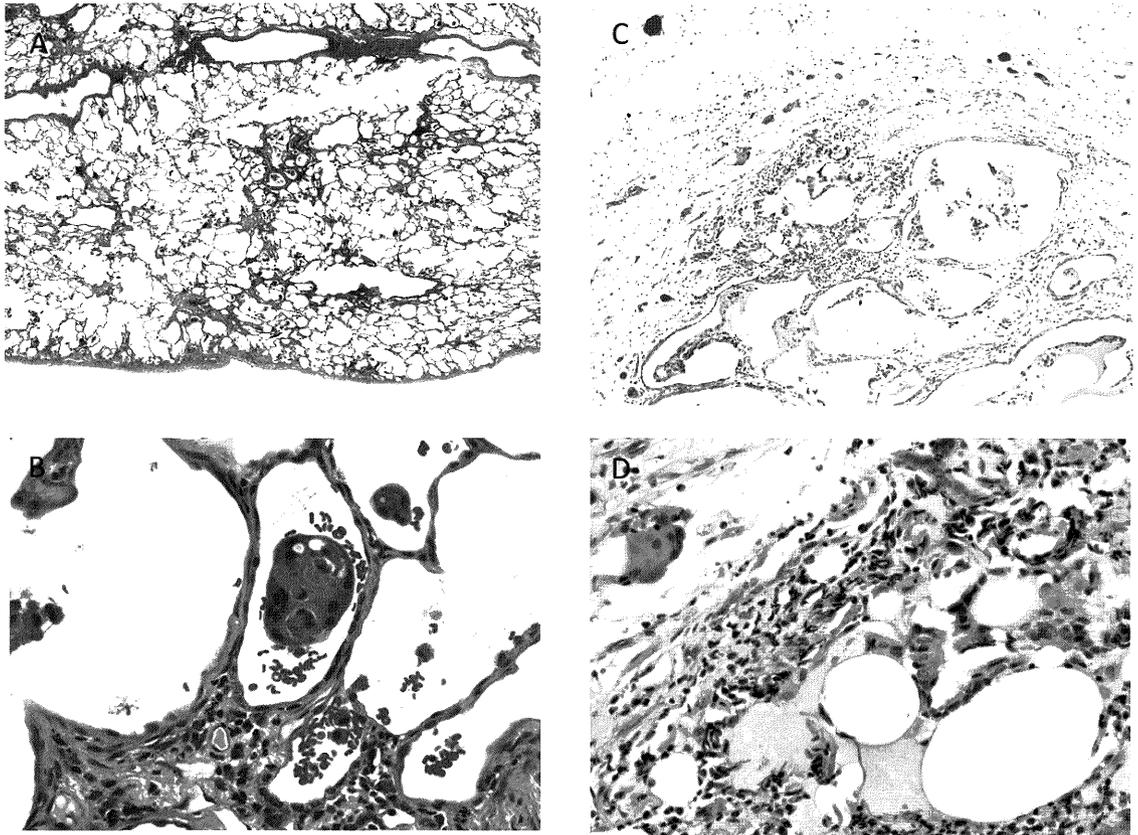


図1

超硬合金肺にみられた代表的な巨細胞性間質性肺炎 (giant cell interstitial pneumonia, GIP) と、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia, UIP) パターンの病理所見を示す。GIP では、病変が細気管支周囲に分布し (図 1A)、病変内部の気腔内に多核巨細胞が観察される (図 1B)。一方 UIP パターンでは、病変は小葉間隔壁および胸膜直下組織を中心に分布し、蜂巢肺と正常胞隔の混在する時相の不均一性がみられる (図 1C)。病変部には、細胞浸潤に加えて気腔内に多核巨細胞が観察される (図 1D)。

超硬合金暴露機会として、11 例が超硬合金製品製造、7 例が超硬合金製品使用による金属研磨に従事していた。1 例は超硬合金製造会社の事務職であるが、ドリル研磨作業場に隣接する事務所内において、マスクなどの防塵対策なしで事務作業を行っていた。超硬合金肺診断までの関連業務従事期間は、平均 121.2 月 (10.1 年、12 ~ 444 月) となっていた。情報が得られた 15 例中 10 例は、超硬合金肺の診断時にも超硬合金関連業務に従事していた。

2. 病理所見と元素分析

肺組織検体は、重複症例を含めて 16 例が外科的肺生検、3 例が剖検、および 1 例が肺癌に伴う肺葉切除術で得られた (表 2)。GIP あるいは UIP パターンと病理診断された、代表的な組織写真を示す (図 1)。GIP では、細気管支周囲に細胞浸潤を伴う線維化病変がみられ、線維化病変近傍の気腔内に複数の多核巨細胞が観察される (図 1A)。多核巨細胞は、いわゆるカンニバリズムを示す奇怪な (bizarre) 形態をとっていた (図 1B)。これ

表3 GIP群と非GIP群の比較

	GIP群 (n=14)	非GIP群 (n=5)	p値
年齢(歳)	43.1 ± 10.8	58.6 ± 5.41	0.0071
性別(男/女)	7/7	5/0	0.1060
暴露期間(月)	73.0 ± 48.8	285.6 ± 140.3	0.0072
気胸(+/-)	6/8	2/3	1.0000
KL-6(U/ml)	398.7 ± 189.4	710.8 ± 297.7	0.0233
SP-D(ng/ml)	260.3 ± 257.5	161.0 ± 54.75	0.9025
PaO ₂ (Torr)	84.3 ± 14.3	84.4 ± 11.2	0.9215
PaCO ₂ (Torr)	42.8 ± 2.75	56.0 ± 34.6	0.6572
%VC(%)	64.4 ± 27.1	65.5 ± 24.1	0.7340
FEV ₁ (%)	85.4 ± 12.9	86.1 ± 2.62	0.9097
%DLco(%)	50.8 ± 16.7	57.2 ± 18.8	0.3709
気管支肺胞洗浄			
総細胞数(×10 ⁵ /ml)	3.52 ± 2.41	2.26 ± 0.96	0.3952
リンパ球数(%)	31.5 ± 23.0	8.40 ± 9.08	0.0148
CD4/8比	0.76 ± 0.51	3.22 ± 4.85	0.2975

に対してUIPパターンでは、病変が小葉間隔壁および胸膜直下組織を中心に分布し、蜂巢肺に接して正常胞隔が混在していた(図1C)。病変部には、細胞浸潤に加えて、気腔内に奇怪な多核巨細胞が観察された(図1D)。GIP、UIPパターン以外に、小葉中心性炎症/線維化と診断された症例が3例、上葉線維化と診断された症例が1例みられた。小葉中心性炎症/線維化は、病変の分布はGIPと同一であるが、多核巨細胞が観察されないことからGIPとは診断されなかった。肺組織の元素分析では、超硬合金成分としてWに加え、5例でCoが、また別の3例でTaが検出された。

3. GIP群と非GIP群の比較

小葉中心性炎症/線維化は、病変がGIPと同じく小葉中心の細気管支周囲に分布していることからGIPと類似の病態と考えられた。そこで、19例を、GIP群(GIP、GIPと付随病変、および小葉中心性炎症/線維化)と、それ以外の非GIP群に分類した。非GIP群には、3例のUIPパターン、UIPパターン/小葉中心性線維化の1例、上葉優

位型肺線維症1例が含まれた。

次にGIP群と非GIP群との間で、年齢、性別、暴露期間、気胸の有無、臨床検査成績を比較した。その結果、GIP群は非GIP群に比べ、有意に診断時の年齢が低く、曝露期間が短く、血清KL-6値が低く、気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage, BAL)中のリンパ球比率が高いことが示された(表3)。また、曝露期間を10年未満と10年以上の二群で比較すると、10年未満の群でGIP症例が多い傾向があった(p=0.095)。それ以外の検査成績や予後には、両群間で有意な差がなかった。

考 察

超硬合金肺は、超硬合金の吸入により発生する稀な職業性肺疾患で、病理学的にGIPが特徴的とされる。GIPは当初、原因不明の間質性肺炎、すなわち特発性間質性肺炎の一種として提唱された⁸⁾。その後エネルギー分散型X線マイクロアナライザーを用いた肺内元素分析により、GIPのほとんどの肺組織に超硬合金成分が検出された⁹⁾。その

ため、現在ではGIPは超硬合金肺と同義であるとされ、特発性間質性肺炎には含まれない。これまでの動物実験、*in vitro*研究¹⁰⁾、およびダイヤモンド研磨労働者の報告¹¹⁾から、超硬合金肺はCoが主原因とされる。元素分析で肺組織中のコバルトの検出率が低いのは、水溶性のコバルトが体内で吸収され沈着部位から失われてしまうためと考えられている。しかし、曝露歴がなく超硬合金成分も証明されないGIP症例が報告されており¹²⁾、必ずしも“GIP＝超硬合金肺”ではない。この場合、超硬合金成分以外の元素によってGIPが生じている可能性もある。

GIPでは、肺胞腔内に出現する多核巨細胞が特徴的である。多核巨細胞は、本疾患以外にもサルコイドーシスやウイルス肺炎、特に麻疹肺炎でみられる。これらの疾患でみられる多核巨細胞は、ラングハンス型か異物型のどちらかに分類される。しかし、GIPにみられる多核巨細胞はこのいずれの型でもなく、細胞成分を貪食したいわゆるカンニバリズムが特徴的である。波長分散型X線マイクロアナライザーと免疫組織化学を用いた解析では、細気管支周囲の線維化領域に超硬合金成分であるWやCoの集積がみられた⁵⁾。Wとほぼ一致してCD163陽性マクロファージが存在し、さらにその周囲にCD8陽性Tリンパ球がみられた。これらの結果から、吸入された超硬合金成分は細気管支周囲に沈着し、CD163陽性マクロファージに貪食され、CD8陽性Tリンパ球を介してこの領域に炎症を惹起していることが示唆される。したがって、GIPにみられる多核巨細胞と細気管支周囲の炎症/線維化病変を比べると、超硬合金肺の病態をより反映しているのは後者と考えられる。そのため、今回の検討では、病理学的に小葉中心性炎症/線維化と診断された症例もGIP群に分類した。これに対して、UIPパターンでは、小葉間隔壁および胸膜直下組織を中心とした様々な段階の線維化、線維化病変に分布する線維芽細胞巣 (fibroblastic foci)、および胸膜下組織の蜂巢病変がみられるが、GIPにみられるような細気管支周囲の病変は通常観察されない。本研究では4例が組織学的にUIPパターンと診断されたが、一

例は小葉中心性線維化を伴っていた (症例19)。またUIPパターンの症例でも、気腔内にはカンニバリズムを示す多核巨細胞がみられた。このことから、UIPパターン症例でも、吸入された超硬合金成分によってGIPと同様の小葉中心性炎症が惹起されていることが示唆される。IPF/UIPは、徐々に進行して呼吸不全に至る原因不明の疾患であるが、発症と環境因子 (喫煙、農作業、家畜飼育、木材粉塵、金属粉塵、石材/砂塵) との間に疫学的に明らかな関連がみられる¹³⁾。これらの環境因子のうち、金属粉塵には様々な金属元素が含まれる。したがって、様々な金属粉塵を含む超硬合金の長期間の暴露により、小葉中心性炎症と広義間質の線維化が同時に発症したが、何らかの理由で小葉中心性の炎症が線維化に至らなかったため、多核巨細胞を伴うUIPパターンが形成された可能性がある。

超硬合金肺の診断に最も重要な点は、超硬合金曝露歴の聴取である。詳細な職歴を聞き、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。特に原料の混合時と成型・加工時に吸入の危険性が高まるため、超硬合金関連の職歴があった場合、このような業務に従事したかどうかを確認する必要がある。一方、症例15のように、超硬合金を扱う工場に勤務する事務職でも本疾患を発症することがあり、職場環境についても注意を払わなければいけない。超硬合金肺は、空気中の最高コバルト濃度が $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上であると発症頻度が高まるが、症例によっては $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下の濃度でも発症する¹⁴⁾。疾患感受性の高い個体であれば、比較的少量短時間の暴露でも超硬合金肺を発症する可能性がある。また、超硬合金の吸入量は業務内容や環境によって左右されるため、長期間暴露されていても必ずしも大量に吸入しているわけではない。本研究においては、非GIP群のほうがGIP群に比べて暴露期間が長く高齢であったが、必ずしも前者のほうが超硬合金を大量に吸入しているとはいえない。非GIP群の平均発症年齢は58.6歳で、GIP群に比べ15歳以上高く、IPFの平均発症年齢 (66歳) に近い¹⁵⁾。したがって、非

GIP 群のうちの UIP パターン症例は、疾患感受性の低い個体が長期間超硬合金に暴露されたため、多核巨細胞を気腔内に伴いながら小葉間隔壁および胸膜直下組織の線維化と蜂巢肺が形成された可能性がある。

KL-6 は、ムチンの 1 種の MUC1 上に存在しているシアル化糖鎖抗原の 1 つで、上皮細胞系に発現する糖タンパク質である。KL-6 は、間質性肺炎に特異度が高く、また間質性肺炎の活動性の視標としても用いられる。KL-6 以外に間質性肺炎のバイオマーカーとして SP-A, SP-D, MCP-1 が知られているが、間質性肺炎の診断においては KL-6 が感度・特異度とも最もすぐれている¹⁶⁾。ヒトでは、KL-6 はⅡ型肺胞上皮細胞・呼吸細気管支上皮細胞・気管支腺細胞に発現しているが、Ⅰ型肺胞上皮細胞には発現しない。間質性肺炎では、Ⅱ型肺胞上皮細胞が過形成をするため、KL-6 の発現量が増加する。GIP 群の平均 KL-6 値が正常値 (500 U/ml) より低かったことから、GIP にみられる小葉中心性線維化では、Ⅱ型肺胞上皮細胞や細気管支周囲の上皮細胞・気管支腺細胞の過形成が乏しいことが示唆される。また、非 GIP 群では、UIP パターン所見を反映して平均 KL-6 値が正常値 (500 U/ml) より高い。両群間に有意の差があったことは、病変の首座が病理学的に異なることを裏付けていると思われる。

超硬合金肺のなかには、出勤日には乾性咳嗽や息切れを自覚し、休日には改善するといった過敏性肺臓炎様の症状を示す症例がある。過敏性肺臓炎は、真菌孢子・細菌などの有機粉塵や鳥類の異種タンパク・糞などの反復吸入によって起こるアレルギー性肺炎の総称で、外因性アレルギー性胞隔炎とも呼ばれる。抗原に暴露されたあとの過敏性肺臓炎の BAL 所見では、総細胞数が健常非喫煙者の 4～6 倍に増加し、リンパ球比率が 50～90% にも達する。増加しているリンパ球の 90% 以上は CD3 陽性細胞で、特に CD8⁺ 細胞が優位となるため、CD4/CD8 比は平均 0.6 と低下する¹⁷⁾。これまで超硬合金肺の BAL 所見では、総細胞数の増加、細胞分画におけるリンパ球比率や好酸球比率の上昇、CD4/CD8 比の低下が報告されてき

ている³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾ が、少数例のシリーズや症例報告のみで一定の見解はない。今回の検討では、GIP 群のリンパ球比率は上昇し、平均 CD4/CD8 比は低下していた。これらの結果は、GIP 群では平均 73 ヶ月の暴露後でもコバルトに対するアレルギー性胞隔炎が持続している可能性を示唆している。一方、非 GIP 群の BAL 所見は、UIP パターンのそれと同じく、コバルトに対するアレルギー性炎症ではないことを示唆している。

結 論

超硬合金肺と診断された 19 例の診療録を後ろ向きに調査した。平均年齢は 46.4 歳、男性 12 名、3 例にのみ過去喫煙歴がみられた。全例が超硬合金の暴露歴を持ち、平均暴露期間は 121.2 月 (10.1 年) であった。肺組織の病理学的検査では、11 例の GIP に加え、小葉中心性炎症/線維化、UIP パターン、上葉線維化などがみられた。元素分析では、W の他に Co や Ta が検出された。19 例を小葉中心性炎症/線維化を含む GIP 群 14 例と非 GIP 群 5 例に分けて比較すると、前者は後者に比べ、有意に診断時の年齢が低く、曝露期間が短く、血清 KL-6 値が低く、BAL 中のリンパ球比率が高いことが示された。以上の結果から、GIP 群と非 GIP 群とは異なる病態である可能性が示唆された。

謝 辞

本研究において指導していただいた新潟大学医歯学総合病院特任助教森山寛史先生、ならびに医歯学総合研究科田中淳一先生に深謝します。

文 献

- 1) Nemery B, Verbeken EK and 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 and Newman LS: Inorganic dust pneumonias: The metal-related

- parenchymal disorders. *Environ Health Perspect* 108 Suppl 4: 685 - 696, 2000.
- 3) Davison AG, Haslam PL, Corrin B, Coutts, II, Dewar A, Riding WD, Studdy PR and Newman - Taylor AJ: 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, Sciurba FC, Owens GR, Hodgson MJ and Yousem SA: 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) Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, Shimizu T, Terada M, Narita J, Maruyama M, Watanabe K, Suzuki E and Gejyo F: Two - dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176: 70 - 77, 2007.
 - 6) Travis WD, Matsui K, Moss J and Ferrans VJ: Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: Survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol* 24: 19 - 33, 2000.
 - 7) Katzenstein AL and Myers JL: Idiopathic pulmonary fibrosis: clinical relevance of pathologic classification. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1301 - 1315, 1998.
 - 8) Liebow AA: Definition and classification of interstitial pneumonias in human pathology. *Prog Respir Res*: 1 - 33, 1975.
 - 9) Abraham JL, Burnett BR and Hunt A: Development and use of a pneumoconiosis database of human pulmonary inorganic particulate burden in over 400 lungs. *Scanning Microsc* 5: 95 - 104; discussion 105 - 108, 1991.
 - 10) Lison D, Lauwerys R, Demedts M and Nemery B: Experimental research into the pathogenesis of cobalt/hard metal lung disease. *The European respiratory journal: official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 9: 1024 - 1028, 1996.
 - 11) Demedts M, Gheysens B, Nagels J, Verbeke E, Lauweryns J, van den Eeckhout A, Lahaye D and Gyselen A: Cobalt lung in diamond polishers. *Am Rev Respir Dis* 130: 130 - 135, 1984.
 - 12) Menon B, Sharma A, Kripalani J and Jain S: Giant cell interstitial pneumonia in a 60 - year - old female without hard metal exposure. *Respiration* 73: 833 - 835, 2006.
 - 13) Taskar VS and Coultas DB: Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc* 3: 293 - 298, 2006.
 - 14) Sprince NL, Oliver LC, Eisen EA, Greene RE and Chamberlin RI: Cobalt exposure and lung disease in tungsten carbide production. A cross - sectional study of current workers. *Am Rev Respir Dis* 138: 1220 - 1226, 1988.
 - 15) American thoracic society: Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. American thoracic society (ats), and the european respiratory society (ers). *Am J Respir Crit Care Med* 161: 646 - 664, 2000.
 - 16) Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, Hiwada K and Kohno N: Comparative study of KL - 6, surfactant protein - a, surfactant protein - d, and monocyte chemoattractant protein - 1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 378 - 381, 2002.
 - 17) Ando M, Konishi K, Yoneda R and Tamura M: Difference in the phenotypes of bronchoalveolar lavage lymphocytes in patients with summer - type hypersensitivity pneumonitis, farmer's lung, ventilation pneumonitis, and bird fancier's lung: Report of a nationwide epidemiologic study in japan. *J Allergy Clin Immunol* 87: 1002 - 1009, 1991.
 - 18) Okuno K, Kobayashi K, Kotani Y, Ohnishi H, Ohbayashi C and Nishimura Y: A case of hard metal lung disease resembling a hypersensitive pneumonia in radiological images. *Intern Med* 49: 1185 - 1189, 2010.
 - 19) Kakugawa T, Mukae H, Nagata T, Ishii H, Kaida H, Hayashi T, Suematsu T, Kadota J and Kohno S: Giant cell interstitial pneumonia in a 15 - year - old boy. *Intern Med* 41: 1007 - 1012, 2002.

(平成24年7月24日受付)