職業性呼吸器疾患の動向

色川 俊也

要 旨

環境中の物質が人体に侵入する主たる経路である呼吸器では、吸入された $10\mu\text{m}$ 以下のエアロゾルは気管・気管支に沈着し、さまざまな呼吸器疾患を誘発する要因となり得る。職場環境での吸入曝露によって発症する職業性呼吸器疾患は、喘息や過敏性肺炎のように、初回曝露から発症までの期間が比較的短いもの、じん肺や中皮腫のように、曝露から発症まで数十年を要するものがある。いずれも、曝露防止により発症を防ぎ得る疾患ではあるが、近年は、新たな化学物質や工業材料の開発によって、これまでの曝露対策では対応困難な例も発生している。職業性呼吸器疾患の予防には、労働者の啓発・教育はもちろん、有害性の高い物質の使用回避（代替）、適正な作業環境や作業態様の管理を行い、曝露対策を徹底することが重要である。また、労働者の健康管理を継続的に展開することも重要である。

〔日内会誌 108：2186～2192，2019〕

Key words じん肺，職業性喘息，職業性過敏性肺炎，職業性肺癌，中皮腫

はじめに

特定の職業に従事することにより発症する疾病は、職業性疾病（＝職業病）と呼ばれ、その職業に従事する（原因物質を取り扱う）全ての労働者が罹患する可能性がある。

呼吸器を介した曝露（吸入曝露）は、皮膚を介した曝露（経皮曝露）と並び、環境中の物質が人体内へ侵入する主たる経路である。空気中の粒子は、有機・無機にかかわらず、エアロゾルと呼ばれ、粉塵（ $1\sim 10\mu\text{m}$ ）、ヒューム（ $0.2\sim 0.4\mu\text{m}$ ）、煙（タバコ煙 $0.11\sim 1.0\mu\text{m}$ ）、蒸気、ミスト（ $10\mu\text{m}$ 以下の液体の微粒子）等の形態をとる¹⁾。直径 $5\sim 7\mu\text{m}$ の粒子は、区域気

管支より上部の気道への沈着率が高く、直径 $1\sim 3\mu\text{m}$ の小さい粒子は、終末細気管支より末梢への沈着率が高くなる。本稿では、職場環境中の粉塵、化学物質等による代表的な職業性呼吸器疾患について概説する。

1. じん肺

1) じん肺の特徴と最近の傾向

じん肺は、過去の疾患のように思われがちであるが、予防的見地から粉塵作業の範囲（＝じん肺健康診断の対象となる業務）が拡大されたことに伴い、じん肺健康診断受診労働者数は、

東北大学環境・安全推進センター，東北大学大学院医学系研究科産業医学分野

The Cutting-edge of Medicine；Recent trend of occupational respiratory disease.

Toshiya Irokawa：Center for Environmental Conservation and Research Safety, Tohoku University, Japan and Department of Occupational Health, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

表1 じん肺の主な原因物質と疾患名 (文献13頁より一部改変)

原因物質		疾患名	職種・職場
石炭		炭坑夫肺	炭鉱
遊離珪酸		珪肺	鉱山, 隧道工事, 窯業
珪酸化合物		石綿肺	建設業, 石綿鉱山, 自動車工業
		滑石肺	採石, ゴム工場
		珪藻土肺	珪藻土工場
		セメント肺	建設業
炭素	カーボンブラック (無晶型炭素)	炭素肺	製墨工場, カーボンブラック工場
	黒鉛	黒鉛肺	黒鉛, 電極工場
酸化鉄		溶接工肺	建設業, 造船業
アルミニウム		アルミニウム肺	金箔製造工場
ベリリウム		ベリリウム肺	ベリリウム精錬

金属製品製造業（アーク溶接作業や機械器具製造業等）に従事する労働者を中心に，近年増加傾向にある（2017年受診者数262,056人，有所見率0.6%）。じん肺は，「粉塵を吸入することによって肺に生じた線維増殖性変化を主体とする疾病」と定義されている．原因となる粉塵は，無機粉塵を対象としており，後述する過敏性肺炎や好酸球性肺炎を引き起こす有機粉塵が原因の肺疾患は，じん肺に含めない．代表的な原因物質と関連する職種を表1に示した¹⁾．その他，国内では，超合金（タングステンとコバルトからなる合金）や金粉（仏具職人）によるじん肺も報告されている²⁾．かつて，じん肺は，鉱山やトンネル工事等，珪酸化合物の粉塵に曝露した労働者の珪肺が主であったが，近年のじん肺のなかで最も多い溶接工肺は，ヒューム（酸化鉄）の吸入を原因とし，胸部X線写真では，中下肺野中心の辺縁が不鮮明な粒状影（珪肺は上肺野中心でシリカ含有が多いほど境界が鮮明な粒状影）を呈し，血清フェリチン値が上昇し，作業から離脱すると，粒状影が減少・消失する唯一のじん肺である（珪肺では粉塵作業から離職後も病状は進行する）という特徴がある．じん肺では，初期にはほとんど症状が認められないが，①肺結核，②結核性胸膜炎，③続発性気

胸，④続発性気管支炎，⑤続発性気管支拡張症，⑥原発性肺癌（2003年より追加）等の合併症の有無がその後の症状（咳，痰，喘鳴，息切れならびに心不全合併時の下腿浮腫）や予後，QOL（quality of life）を大きく左右する．じん肺健診は，じん肺法に基づき，労災保険の適応下に実施される特殊健康診断の一種であるが，詳細については，他資料を参照されたい．

2011年の東日本大震災では，木材を粉碎してバイオマス燃料を生成する作業に従事していた労働者が，震災直後に搬入された瓦礫木材を扱うなかで，重篤な間質性肺炎を発症し，亡くなった．剖検肺組織のX線アナライザー検査では，アルミニウムや鉄等の金属や，シリカ，チタンの沈着を認め，瓦礫を扱ったことが原因で発症した間質性肺炎と診断されたことが報告されている³⁾．また，大量の瓦礫が発生し，大勢の人々が瞬時に高濃度粉塵に曝露した米国同時多発テロ9.11では，救助活動に参加した救急隊員・消防隊員の肺機能（1秒量）は，被災1年目に有意に低下し，その後，7年目まで低値のまま回復することはなかったとの報告もなされている⁴⁾．近年，国内では，各地で大地震や豪雨等の震災が頻発し，震災の復旧作業やインフラの老朽化に伴う補修工事に従事する労働者も増加

していることから、今後は建設業に従事するじん肺健診受診対象者の増加が懸念される。これらの労働者については、継続的に健康状態を追跡することが重要である。

2) 新たな粉塵による呼吸器疾患

昨今の産業経済の発展に伴う稀少金属（レアメタル）のハイテク産業への応用や工業用ナノ材料（ナノ粒子）の作成によって、これまでの粉塵作業の労働衛生管理では防止することのできない、新たなじん肺と言うべき職業性呼吸器疾患が発生している。

工業用ナノ材料の一種であるインジウムは、透明性のある金属であるインジウムスズ酸化物（indium tin oxide：ITO）が液晶パネルの材料として使われていることから、2000年前後から世界的需要が急増したレアメタルである。2001年、液晶ディスプレイ製造工場でインジウム作業歴を有する男性労働者が重篤な間質性肺炎を発症したことを契機として⁵⁾、病態の解明から取り扱う作業場の管理・労働者の健康管理に関する法律の制定まで着々と対応が進められた（労働安全衛生法施行令及び特定化学物質障害予防規則等の改正案について：2013年1月1日施行）。インジウム肺の特徴は、①ITOは粉塵として吸入されると、コレステロール肉芽腫（一部は肺胞蛋白症の症例もあり）から間質性肺炎（肺線維症）を生じること、②従来のじん肺より曝露後早期に出現し、間質性変化と共にプラ形成等の気腫性変化を呈することも多く、気胸を併発することがあること、③間質性肺炎のマーカーであるKL-6（Krebs von den Lungen-6）や血清インジウム濃度が上昇すること、④作業環境の改善の継続（曝露の回避）により、これらの血清マーカーは減少し、画像上の間質性陰影も一部改善し得るが、重度の曝露者においては、曝露回避後も気腫化が進行する（血清インジウムの半減期は平均8.09年であるが、重度の曝露者ではさらに長くなる）こと、⑤ラットでの慢

性吸入実験において、インジウム化合物の発がん性が報告され、また近年、ヒトでインジウム肺に肺癌を併発した症例の報告も出された⁶⁾ことから、長期の経過観察を要すること等である。この他、酸化ニッケルや二酸化チタン、カーボンナノチューブ等のナノ粒子は、粒子径が小さいことで少量でも肺組織や他臓器へも移行すること、動物実験では、肺の炎症や中皮腫を惹起することも報告されている。同一物質でも形態（サイズ）の変化に伴って有害性も変化することから、マイクロサイズの粒子の作業環境基準（気中濃度）でも、職業曝露による呼吸器疾患を誘発する危険性が懸念されており、作業環境管理や労働者の健康管理には注意を要する。

2. 職業性アレルギー性呼吸器疾患

1) 職業性過敏性肺炎

職業性過敏性肺炎の定義は、「作業環境に浮遊する有機あるいは無機粉塵を反復吸入することで経気道的な感作が成立して起こる、細気管支から肺間質領域にかけての肉芽腫性病変（びまん性肉芽腫性間質性肺炎）」である。発症には、III型及びIV型アレルギー反応が関与し、別名、外因性アレルギー性胞隔炎とも呼ばれる⁷⁾。職業性過敏性肺炎では、発症は職場集積性があり、症状の出現・消退と作業との関連性が強い、一定の職場または作業に限定される原因物質が存在するという特徴がある。許容濃度（＝日本産業衛生学会が設定している気中濃度の曝露限界値）以下の低濃度曝露でも発症する可能性がある点には注意が必要である。原因物質の曝露開始から症状の発現までの期間（感作期間）により、急性型（4～6時間後）、亜急性型（数日～数週間）ならびに慢性型（急性・亜急性の経過を反復し、不可逆変化へと移行）に分類され、時に皮膚や消化器等の症状を合併して発症するという特徴がある。

表2 代表的な職業性過敏性肺炎の原因 (文献7より一部抜粋・著者改変)

抗原物質	職業 (疾患名)
小麦粉	菓子製造 (小麦粉肺)
鳥類 (インコ, ハト, ニワトリ) の糞, 尿, 唾液	鳥関連職業 (鳥飼病)
真菌・酵母 (カビの生えた干し草)	酪農畜産業 (農夫肺)
椎茸, なめこ (キノコ孢子)	キノコ栽培者
カビの生えた木屑	木工作業者肺
貝粉塵	真珠養殖, 貝細工
イソシアネート (TDI)	塗装工肺
トリクロロエチレン	リード溶接工
コバルト	超合金肺炎

原因となる抗原は, 真菌や鳥類の糞等の異種蛋白が多いが, イソシアネート等の無機物もハプテンとして血清蛋白と結合し, 抗原となり得る. 代表的な職業性過敏性肺炎の原因を表2に示す. この他, 国内では, 亜鉛溶接工に発症した事例も報告されている⁸⁾. 治療の基本は抗原回避であるが, まず, ①職場環境の改善 (衛生環境の整備)+抗原に適した防護具 (マスク等) の装着を実施する, ②①が困難な場合や①の対策でも症状に改善がみられない場合は, 配置転換・転職を考慮するという手順で対策を進めるべきである.

2) 職業性喘息

現在は, 職業関連物質 (抗原) に曝露 (感作) されて新たに発症した喘息を職業性喘息 (occupational asthma), 既に他の要因で発症した喘息が職場環境で悪化する場合を作業増悪性喘息 (work-aggravated (exacerbated) asthma) と呼び, この両者を併せて, 作業関連喘息 (work-related asthma: WRA) と呼んでいる. さらに, 職業性喘息は, 職場で曝露した物質が抗原となって感作が成立し, 免疫学的機序により潜伏期間を経て喘息を発症する感作物質誘発職業性喘息 (sensitizer-induced asthma) と, 非免疫学的機序, つまり, 原因となる物質の気道への直接刺激により, 気道過敏性が亢進して発症する

刺激物質誘発職業性喘息 (irritant-induced asthma) に分類される⁷⁾. 感作物質誘発職業性喘息のうち, 抗原が植物性物質 (木材粉塵, 穀物粉ならびに花粉等) や動物性物質 (動物や昆虫の体毛や体成分) 等の高分子物質や無水フタル酸等一部の低分子抗原では, ハプテン蛋白結合体を形成することによって特異的IgE (immunoglobulin E) 抗体が産生され, IgE型のアレルギー反応を示すものがあるが, 多くの化学物質のような低分子抗原では特異的IgEが検出されず, 症状が多彩で発症機序を特定できない場合も多い^{7,9)}. 職業性喘息発病の主たるリスク因子は, 原因物質への高濃度・高頻度曝露, アトピーならびに喫煙である. また, 毎日の継続したピークフローの記録は確定診断に有効であると言われている. 日本産業衛生学会では, 毎年, 化学物質の許容濃度に関する勧告を公表するなかで, 一部の化学物質の気道感作性について言及している (表3)¹⁰⁾.

過去に職業性喘息の報告事例が多い主な職業は, ペンキ塗り職人 (イソシアネート), パン職人, 看護師, クリーニング業者, ラテックス使用医療従事者, 家禽業者, 化学物質に関わる労働者, 溶接工ならびに木材加工業者等である. 本邦では, その他, ホヤ喘息及び牡蠣喘息等の報告もある. 原因抗原は, 従来主流であった動物や植物由来の物質より化学物質や薬剤等の無

表3 気道感作性物質（文献10より著者作成）

第1群	人間に対して明らかに感作性がある物質
	グルタルアルデヒド、コバルト、コロホニウム（ロジン）、白金、ベリリウム、ジフェニルメタン-4,4'-ジイソシアネート（MDI）、トルエンジイソシアネート（TDI）類、ヘキサン-1,6-ジイソシアネート、無水トリメリット酸、無水フタル酸、メチルテトラヒドロ無水フタル酸
第2群	人間に対しておそらく感作性があると考えられる物質
	エチレンジアミン、クロム、ニッケル、ピペラジン、ホルムアルデヒド、無水マレイン酸、メタクリル酸メチル

定義：アレルギー性呼吸器疾患（鼻炎、喘息、過敏性肺炎、好酸球性肺炎など）を誘発する物質

表4 発がん性分類（文献10より著者作成）

第1群	ヒトに対する発がん性があると判断できる物質・要因 （疫学研究での十分な証拠あり） ベンゾ [a] ピレン、ベンゼン、コールタール、石綿、タバコ煙、タルク、トリクロロエチレン、カドミウム、ニッケル化合物、1-2ジクロロプロパン、エチレンオキシド、木材粉塵、エリオナイト、電離放射線、結晶質シリカ など
第2群A	ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質・要因 （疫学研究での証拠：限定的、動物実験での証拠：十分） アクリルアミド、クレオソート（木材の防腐剤）、ホルムアルデヒド、インジウム化合物、コバルト金属、ジクロロメタン、クロロメチルメチルエーテル、4-クロロ- <i>o</i> -トルイジン など
第2群B	ヒトに対しておそらく発がん性があると判断できる物質・要因 （疫学研究での証拠：限定的、動物実験での証拠：十分でない） 又は、疫学研究での証拠：ない、動物実験での証拠：十分） エチルベンゼン、カーボンブラック、ガソリン、高周波電磁波、四塩化炭素、人造鉱物繊維（セラミック繊維、ガラス微細繊維）、鉛、二酸化チタン、ニトロベンゼン など

機物や低分子物質が増えている。詳細は、文献7、9を参照されたい。

3. 悪性疾患

過去に職業性肺癌発生が報告されている物質は、ラジウム鉱、ウランウ鉱等の放射性物質（鉱夫）、石綿（アスベスト）（鉱夫等）、ヒ素（農薬製造業者・金属精錬業者）、クロム（クロム酸塩製造業者・色素製造業者・メッキ作業員）、クロロメチルメチルエーテル（化学工業業者）、ニッケル（ニッケル精錬業者）、タール（コークス製造工）ならびにマスタードガス（毒ガス製造工場労働者）等である¹¹⁾。

日本産業衛生学会では、国際がん研究機関（International Agency for Research on Cancer：IARC）が発表しているヒトに対する発がん性の

5段階の分類等も考慮のうえ、過去のヒトでの発がん事例を中心とした疫学的分析や実験動物での曝露試験の分析結果に基づいて、人に対する発がんの証拠の確からしさに関する、産業化学物質・関連物質・要因を対象とした3群の発がん性分類を公表している¹⁰⁾（表4）。物質の発がん性の強さや曝露量に基づくリスクの大きさを示すものではないことに注意して参照しなければならない。石綿曝露は、肺癌や胸膜中皮腫等の呼吸器系悪性疾患発症の原因となることがよく知られている。石綿曝露と喫煙の肺癌死亡に関する相対危険比の比較では、単独では石綿曝露より喫煙の方が危険比は高いが、石綿曝露のある喫煙者では相乗作用があることが知られている¹²⁾。また、胸膜中皮腫は、初期曝露から30～50年以上の潜伏期間を経て発症することが知られている（石綿健診結果の保管期間は40

年). 同じ石綿関連疾患であるが, 石綿肺や石綿肺癌が比較的高濃度曝露を経て発症するのに対し, 中皮腫は低濃度曝露でも発症することが知られており, 国内では石綿取り扱い工場の周辺住民の中皮腫発症例がある。

リフラクトリーセラミックファイバー (refractory ceramic fiber: RCF) は, アルミナ (Al_2O_3) とシリカ (SiO_2) を主成分とした非結晶質の人工鉱物繊維で, 平均繊維径は2~4 μm の無臭の固体であり, 1,000℃以上に加熱されると, 表面の一部が遊離珪酸 (結晶質シリカ) の一種であるクリストバライトに変化する。繊維状の固体であることから, アスベストと類似した有害性 (発がん性) が懸念されている。動物実験による毒性評価では, 腹腔・胸腔内投与や気管注入により, 肺腫瘍や中皮腫を発症した事例が少数あり, IARCがグループ2B (ヒトに対して発がん性がある可能性がある) に分類している (日本産業衛生学会の分類では第2群B)。アスベストほどの有害性ではないと考えられているものの, これを受け, 厚生労働省が法改正を行い, 2015年1月1日より, 健康障害防止措置が義務付けられている¹³⁾。

また, 木材粉塵は, 1960年代に英国の家具製造業者に副鼻腔癌, 鼻腔腺癌が多発したという報告とその後の疫学研究から, 副鼻腔, 鼻腔, 上咽頭に癌を発生させるとして, IARCの分類では, グループ1 (ヒトに対する発がん性がある) に分類されている (日本産業衛生学会の分類では第1群)。肺癌との関係についても, 複数の分析結果が報告されているが, 現段階では, 明確な結論は出されていない。しかし, 上気道での発がん性があることから, 取り扱い労働者に対しては, 曝露対策の教育指導と継続的な健康状態の観察が必要である¹⁴⁾。近年, 国内で職業癌として話題になったオフセット印刷工の胆管癌のように, 同じ化学物質を取り扱う作業場で複数事例が発症した場合には, 曝露とがん発症の因果関係を特定するのは比較的容易であるが,

単発事例や時間的・空間的な散発事例では, 原因の解明が困難になることが推測される。発がん性については, 初回曝露から発症まで数十年を要することを考慮すれば, 曝露対策を徹底することが最も重要である。

まとめ

職業性呼吸器疾患の概要を解説した。職場環境の安全衛生管理の推進により, 高濃度化学物質や大量粉塵曝露による職業性呼吸器疾患の発生はほとんどなくなった。しかし, その一方で, 少量・慢性曝露が主体の昨今の職場環境では, 職業性呼吸器疾患の原因解明はさらに困難であると予想される。現存する約6万種類の化学物質 (毎年, 約1,000件ずつ新規化学物質が増えている) のうち, 国内でリスク評価されたものは, わずか700未満のみという現状を踏まえると, 労働者は, 依然, 職場で未知の危険性・有害性に曝されている可能性が高い。有害性の高い物質の使用回避 (代替), 適正な作業環境の整備 (取り扱う物質の空気中濃度低減等) や作業態様の管理 (曝露を低減する作業法の実践, 作業時間の短縮ならびに適切な防護マスクの装着) 等の曝露対策を徹底することにより職業性呼吸器疾患は予防し得るが, 実際は作業効率や作業中の快適さを優先し, 曝露対策がおざなりになることが多い。じん肺のように, 初回曝露から数十年を経て発症し, 曝露がなくなった後にも病状が進行する疾患があることを考慮すれば, 無機・有機を問わず, 職場で取り扱う物質の吸入曝露は極力避けるべきである。職業性呼吸器疾患は, 個人差 (アトピーや喫煙の有無) や職場で取り扱う物質の特性 (形態, 粒子径ならびに物理・化学的特性), 曝露形態 (期間・量) 等, 発症に影響する要因が複数あるため, 職業性であるか否かの判断には困難を要する場面が多いため, 内科医は呼吸器疾患患者を診療する際に, 職業・職歴を聴くのみではなく, 一

度は職業性疾病を疑って確認することが重要である。

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

文献

- 1) 労災病院じん肺研究グループ編集委員会編：よくわかる じん肺健康診断。初版，産業医学振興財団，東京，2017，5-9.
- 2) 深尾あかり，他：仏具製作職人に発症した金粉によるじん肺の1例。日呼吸誌 6 : 240-243, 2017.
- 3) Ohkouchi S, et al : Fatal acute interstitial pneumonia in a worker making chips from wooden debris generated by the Great East Japan earthquake and tsunami. Respir Investig 50 : 129-134, 2012.
- 4) Aldrich TK, et al : Lung function in rescue workers at the World Trade Center after 7 years. N Engl J Med 362 : 1263-1272, 2010.
- 5) 田口 治，長南達也：インジウム肺の3例。日呼吸会誌 44 : 532-536, 2006.
- 6) 天田敦子，他：インジウム肺に合併した肺癌の1症例。日呼吸誌 8 : 158-162, 2019.
- 7) 「職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016」作成委員会編：職業性アレルギー疾患診療ガイドライン2016，協和企画，東京，2016，1-54 122-157.
- 8) 宮崎洋生，他：亜鉛溶接工に発症した過敏性肺臓炎の1例。日呼吸会誌 44 : 985-989, 2006.
- 9) Tarlo SM, Lemiere C : Occupational asthma. N Engl J Med 370 : 640-649, 2014.
- 10) 日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会編：許容濃度等の勧告（2018年度），産衛誌 60 : 116-148, 2018.
- 11) 堀口高彦，立川壮一：職業性肺癌。臨牀と研究 69 : 3489-3493, 1992.
- 12) Selikoff IJ, Hammond EC : Asbestos and smoking. JAMA 242 : 458-459, 1979.
- 13) 松崎秀紀，他：リフラクトリーセラミックファイバーの生体影響について。産業医学レビュー 29 : 1-15, 2016.
- 14) 堀江正知，他：木材粉塵とがん。産業医学レビュー 30 : 139-170, 2017.