

令和 5 年 6 月 18 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03931

研究課題名（和文）高分解能CTによるインジウム肺病態解明

研究課題名（英文）Elucidating pathogenesis of Indium Lung by High-resolution CT

研究代表者

菅沼 成文（Suganuma, Narufumi）

高知大学・教育研究部医療学系連携医学部門・教授

研究者番号：50313747

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：追跡中のインジウム曝露者のCT画像の読影結果を整理し、肺野の初期病変について、肺胞蛋白症の典型所見であるCrazy pavingや一般的なびまん性肺疾患の肺野所見であるInterstitial lines、吸入性病変の特徴であるcentrilobular opacitiesについての所見に注目して読影した結果をまとめた。これまでの有症状の重症例のみの画像所見ではなく、曝露者の追跡を行なった際のCT画像を使っているため、早期所見についての知見が得られた。並行して、インジウム肺動物モデルを作成し、インジウム肺のメカニズム解明を一步進めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

インジウム肺については、半減期が比較的長いこと、低曝露でも症状の進行が早いことがわかってきたが、その病態は未解明で、胸部画像の所見についての日米研究グループの見解は（1）間質性肺炎に合併する肺気腫（日本）、（2）肺胞蛋白症(PAP)に類似（米国）と分かれている。この間質性・気腫性変化と肺胞蛋白症の病態の相違は、患者背景（曝露期間や量・血清インジウム濃度・抗GM-CSF中和抗体の有無等）に寄る可能性も高く、その病態解明のためには、HRCTを駆使した放射線医学的な分析を中心とし、肺機能、血液や組織など臨床・病理データの分析も同時に行い、包括的に分析することが重要である。

研究成果の概要（英文）：We have re-evaluated chest CT images of Indium exposed workers focusing on Crazy paving, a typical finding of alveolar proteinosis, interstitial lines, seen in interstitial pneumonias, and centrilobular opacities, typical findings for inhalation diseases. As our cohort is that of exposed workers, we have investigated very early pulmonary manifestation caused by Indium inhalation. Animal model for indium lung was prepared using mice and histological examination was done.

研究分野：衛生学

キーワード：インジウム 肺疾患 高分解能CT びまん性肺疾患 動物モデル 吸入性病変

1. 研究開始当初の背景

環境医学的背景としては、インジウムは、人体に安全な曝露量について未だ不明であるだけでなく、既に曝露した労働者の呼吸器疾患について、その被害が静かに進行している可能性が大きい。レアメタルのひとつであるインジウムは、インジウムスズ酸化合物 (ITO) として、携帯電話・フラットパネルなどに幅広く使用され、日本は最大消費国 (世界の 7 割) である。2001 年にはインジウム取り扱い作業者の最初の死亡例が報告され、現在、世界保健機関 (WHO) により発がん性物質として挙げられているほか、全身疾患の可能性も指摘されている (Nakano 2009)。インジウム肺の病態は依然として不明である中、インジウム取扱に関する健康障害防止措置 (管理濃度 $0.1\text{mg}/\text{m}^3$) が義務平成 16 年に付けられたものの、令和 22 年 12 月の厚生労働省労働基準局労働衛生部長の通達により、ラットによるがん原性試験の結果を元に、管理すべき濃度としては、さらに厳しい濃度を目指すべきとしてかつ実現可能な目標濃度 $0.01\text{mg}/\text{m}^3$ (吸入性粉じんとして) が定められ、許容される濃度として $0.0003\text{mg}/\text{m}^3$ (吸入性粉じんとして) が定められた。中小企業にとっては、実際には実現不可能なレベルであり、現在把握している国内のインジウム曝露者約 5000 人は氷山の一角に過ぎない。資源発掘・半導体製造・リサイクル等に係る作業者の数は、中国・アメリカなど世界規模で見ると膨大になると推定される。また、人体への長期的影響を解明するために必須であるコホート研究は世界でも一つしかなく、本研究分担者 (中野真規子) らが 2004 年より開始し現在も継続中の約 400 名を有するコホートのみである (Nakano 2014)。インジウムの最大消費国であり、かつ、世界唯一のコホートを有する本邦においてのみ実施可能な研究である。

放射線医学・臨床・病理学的背景としては、インジウム肺については、半減期が比較的長いこと、低曝露でも症状の進行が早いことが徐々にわかってきているが、その病態は未解明で、胸部画像の所見についての日米研究グループの見解は (1) 間質性肺炎に合併する肺気腫 (日本)、(2) 肺胞蛋白症 (PAP) に類似 (米国) と分かれている (Cummins 2012)。この間質性・気腫性変化と肺胞蛋白症の病態の相違は、患者背景 (曝露期間や量・血清インジウム濃度・抗 GM-CSF 中和抗体の有無等) に寄る可能性も高く、その病態解明のためには、HRCT を駆使した放射線医学的な分析を中心とし、肺機能、血液や組織など臨床・病理データの分析も同時に行い、包括的に分析することが重要とである。

2. 研究の目的

1. インジウム肺について、特に先行研究で見解が分かっている (1) 間質性および気腫性変化、(2) 肺胞蛋白症 (PAP) について、明らかにする。その両方の病態が認められる場合は、量-反応関係・経時変化・患者の背景など反応の差が出るメカニズムを解明、及び
2. インジウム曝露の呼吸器への中長期的影響の解明。特に形態学特徴の予測因子を特定、を目的として研究を実施した。

3. 研究の方法

フォローアップをされている症例 ($n=111$) について、これまでの HRCT 画像を NIOSH B reader を保有し、かつ ICOERD 分類の開発者である産業衛生指導医と胸部放射線科医が所見を記載し

た。その際、Fleischner Society の胸部部画像用語集 (Hansell 2008) を基本とした読影票および世界分類の ICOERD の両方を用い半定量的に評価し、臨床・病理データとも照合し病態を総合的に分析する。吸入性病変を示唆する小葉中心性陰影・線維化を示唆する小葉間隔肥厚・すりガラス陰影・肺気腫 (細葉中心性・傍隔壁性・汎小葉性を区別して記載、径の大きなブラの存在も記載) および PAP を示唆する Crazy Paving の他・地図上分布・胸膜直下 (Subpleural sparing) についても記載した。新たな臨床データとスコア化された HRCT 画像との相関を分析した。量一反応影響を確認するためマウスの実験では、曝露量・アウトカム測定時期を変えて反応を測定した。

4 . 研究成果

本研究によるコホートで追跡可能な症例 (n=111) についての詳細な CT の読影によって、これまで実施されていなかった Crazy paving, interstitial lines, centrilobular opacities などの二次小葉の評価を含めた検討がなされ、新たな知見が得られた。これについて、現在、論文を執筆中である。

米国産業安全衛生研究所 (NIOSH) が世界のインジウム肺症例の病理所見を集めその病態解明にあたったが、議論は大きく二分されている。Cummings ら(2012)は、インジウム肺の病態は肺胞蛋白症(PAP)であると考え。これに対し、世界最多の症例シリーズを現在も追跡している中野ら(2009)は、間質性肺炎と合併する肺気腫の進展がインジウム肺の本態であると考えている。現在、線維化と気腫を合併する CPFE (Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema) という概念が注目されており、インジウム肺はこの CPFE に近い可能性もある。

動物実験において、インジウム肺モデルマウスを作成し、濃度に応じた肺内所見を観察した。この内容の一部は日本衛生学会及び日本産業衛生学会において発表し、インジウム肺動物モデルを作成している他の研究者と議論を行うことができた。これについても、現在、論文執筆中である。これまでに、菅沼らが実施した vitro 及び vivo の実験においては、肺胞蛋白症の発症時に見られるマクロファージの粉塵貪食後の炎症関連死 (Naji 2016) が認められた。一方、関連タンパクを誘導する mRNA の増加と同時に線維化マーカーも増加 (Noguchi 2016) しており、PAP の一部の特徴はみられるが、病理像は典型的な PAP の所見ではない。

職業性肺疾患の HRCT について、小葉中心性陰影が呼吸性病変の特異的所見であるという審良らの考え方は 2000 年当初は欧米では受け入れられなかったが、HRCT が広く使われるに従って、一定の理解を得られるようになった。この経過の中で菅沼らが開発した ICOERD (Suganuma 2006, 2009)も世界的に認知され、ドイツではアスベスト関連疾患の国家基準となっているし、世界貿易センタービルへのテロ後の救助者の肺への影響調査で使われているなど、職業性肺疾患の疫学研究に活用されている。中野らは、血清インジウム濃度 (In-S) に加えて、KL-6(Nakano 2013)、SP-D などの線維化マーカーと画像所見を蓄積し、コホートを維持している。米国 NIOSH の研究者らもインジウム取り扱い職場の健康調査を実施したが、規模が小さく、また、現地調査の際、事業主と交わした契約の中の制限事項のため追跡調査は実施できていないことから(Personal communication with Cummings)、中野らの優位性は明らかである。加えて、中野らの症例シリーズは、臨床症状を呈した者が病院受診して見つけられた者だけではなく、殆どが健康調査の中で見出された者であるため、自覚症状が殆どない者も多く含むことから、インジウム肺の初期の所見を知ることのできる大変貴重な資料であり、本研究にてコホート全体の最新の HRCT を撮影することでこそ長期的影響がより明らかになる。本研究により、インジウム肺の未解決の病態解明に一步近づいた。

参考論文

Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M, Michikawa T, Kikuchi Y, Yoshioka N, Nishiwaki Y, Chonan T. Causal relationship between indium compound inhalation and effects on the lungs (2009) **Journal of Occupational Health**, 51 (6), pp. 513 - 521.

Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Amata A, Omae K, Nakano M, Nakata K, Hebisawa A. Indium-tin oxide does not induce GM-CSF autoantibodies (2011) **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, 184 (6), pp. 741.

Cummings KJ, Nakano M, Omae K, Takeuchi K, Chonan T, Xiao YL, Harley RA, Roggli VL, Hebisawa A, Tallaksen RJ, Trapnell BC, Day GA, Gregory A, Saito R, Stanton ML, Suarathana E, Kreiss K. Indium lung disease (2012) **Chest**, 141(6), pp.1512 – 1521.

Nakano M, Omae K, Tanaka A, Hirata M. KL-6 is not ineffective biomarker of indium lung (2013) **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 86 (7), pp. 845-846.

Nakano M, Omae K, Uchida K, Michikawa T, Yoshioka N, Hirata M, Tanaka A. Five-year cohort study: Emphysematous progression of indium-exposed workers (2014) **Chest**, 146 (5), pp. 1166 – 11751.

Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG, Vehmas T, Kraus T, Parker J.E, Shida H, Hosoda Y, Itoh H, Akira M, Arakawa M, Nakajima Y, Hiraga Y, Tuengerthal S, Kivisaari L, Gevenois PA, Letourneux M, Crane MD, Henry DA. Selection of reference films based on reliability assessment of a classification of high-resolution computed tomography for pneumoconioses (2006) **International Archives of Occupational and Environmental Health**, 79(6), pp. 472 - 476

David M. Hansell, Alexander A. Bankier, Heber MacMahon, Theresa C. McLoud, Nestor L. Müller, Jacques Remy. Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging (2008) **Radiology**, 246(3).

Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG, Vehmas T, Kraus T, Arakawa H, Parker JE, Kivisaari L, Letourneux M, Gevenois PA, Tuengerthal S, Crane MD, Michael D, Shida H, Akira M, Henry DA, Nakajima Y, Hiraga Y, Itoh H, Hosoda Y. Reliability of the proposed international classification of high- resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory diseases (2009) **Journal of Occupational Health**, 51(3), pp. 210 – 222

Noguchi S, Eitoku M, Kiyosawa H, Suganuma N. Fibrotic gene expression coexists with alveolar proteinosis in early indium lung (2016) **Inhalation Toxicology**, 28 (9), pp. 421-428.

Naji A, Muzembo BA, Yagyu KI, Baba N, Deschaseaux F, Sensebe L, Suganuma N. Endocytosis of indium-tin-oxide nanoparticles by macrophages provokes pyroptosis requiring NLRP3-ASC-Caspase1 axis that can be prevented by mesenchymal stem cells (2016) **Scientific Reports**, 6, art. no. 26162.

de la Hoz RE, Weber J, Xu D, Doucette JT, Liu X, Carson DA, Celedón JC. Chest CT scan findings in World Trade Center workers (2019) **Archives of Environmental and Occupational Health**, 74 (5), pp. 263-270.

Liu X, Reeves AP, Antoniak K, San José Estépar R, Doucette JT, Jeon Y, Weber J, Xu D, Celedón JC, de la Hoz RE. Association of quantitative CT lung density measurements and lung function decline in World Trade Center workers (2021) **Clinical Respiratory Journal**, 15 (6), pp. 613-621.

Suganuma N, Natori Y, Kurosawa H, Nakano M, Kasai T, Morimoto Y. Update of occupational lung disease (2019) **Journal of Occupational Health**, 61 (1), pp. 10-18.

Nogami S, Naw Awn J-P, Nogami M, Matsui T, Ngatu NR, Tamura T, Kusaka Y, Itoh H, Suganuma N. Radiographic diagnosis of Pneumoconioses by AIR Pneumo-trained physicians: Comparison with low-dose thin-slice computed tomography (2020) **Journal of Occupational Health**, 62 (1), art. no. e12141, .

Arai T, Kasai T, Shimizu K, Kawahara K, Katayama K, Sugimoto C, Hirose M, Okamoto H, Tachibana K, Akira M, Inoue Y. Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis complicated with sarcoidosis: The clinical course and serum levels of anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody (2020) **Internal Medicine**, 59 (20), pp. 2539-2546.

Akira M, Suganuma N. Imaging diagnosis of pneumoconiosis with predominant nodular pattern: HRCT and pathologic findings (2023) **Clinical Imaging**, 97, pp. 28-33.

Suganuma N, Yoshida S, Takeuchi Y, Nomura YK, Suzuki K. Artificial Intelligence in Quantitative Chest Imaging Analysis for Occupational Lung Disease (2023) **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**, 44 (3), pp. 362-369.

厚生労働省 . インジウム・スズ酸化物等の取扱い作業による健康障害防止に関する技術指針 . 2022年 . <https://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei42/dl/02.pdf>

Ministry of Health, Welfare and Labour, Japan. The Technical Guideline for Preventing Health Impairment of Workers Engaged in the Indium Tin Oxide Handling Processes. 2022. <https://www.mhlw.go.jp/bunya/roudoukijun/anzeneisei42/dl/03.pdf>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Nogami S., Naw Awn J.-P., Nogami M., Matsui T., Ngatu N.R., Tamura T., Kusaka Y., Itoh H., Suganuma N.	4. 巻 62
2. 論文標題 Radiographic diagnosis of Pneumoconioses by AIR Pneumo-trained physicians: Comparison with low-dose thin-slice computed tomography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Occupational Health	6. 最初と最後の頁 e12141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/1348-9585.12141	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Arai T., Kasai T., Shimizu K., Kawahara K., Katayama K., Sugimoto C., Hirose M., Okamoto H., Tachibana K., Akira M., Inoue Y.	4. 巻 59
2. 論文標題 Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis complicated with sarcoidosis: The clinical course and serum levels of anti-granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 2539 - 2546
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2169/internalmedicine.3853-19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Akira Masanori, Suganuma Narufumi	4. 巻 97
2. 論文標題 Imaging diagnosis of pneumoconiosis with predominant nodular pattern: HRCT and pathologic findings	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Imaging	6. 最初と最後の頁 28 ~ 33
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinimag.2023.02.010	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suganuma Narufumi, Yoshida Shinichi, Takeuchi Yuma, Nomura Yoshua K., Suzuki Kazuhiro	4. 巻 44
2. 論文標題 Artificial Intelligence in Quantitative Chest Imaging Analysis for Occupational Lung Disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 362 ~ 369
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0043-1767760	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Narufumi Suganuma
2. 発表標題 Digitalized Pneumoconioses and New Occupational Lung Diseases
3. 学会等名 17th Scientific Respiratory Medicine Meeting 2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山崎慶子、丸尾奈生、栄徳勝光、矢生健一、菅沼成文
2. 発表標題 酸化インジウム点鼻投与によるインジウム肺モデルマウスの作成
3. 学会等名 第92回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中野 真規子 (Nakano Makiko) (70384906)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	
研究分担者	審良 正則 (Akira Masanori) (20393267)	高知大学・医学部・客員教授 (16401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	栄徳 勝光 (Eitoku Masamitsu) (50552733)	高知大学・医療学系・講師 (16401)	
研究協力者	山崎 慶子 (Yamazaki Keiko) (90930446)	高知大学・医学部・特任研究員 (16401)	
研究協力者	丸尾 奈生 (Maruo Nao)	高知大学・医学部・特任研究員 (16401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関