

労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業

分野名 『粉じん等による呼吸器疾患』

「じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究・開発、普及」研究報告書

平成20年4月

独立行政法人 労働者健康福祉機構

『粉じん等による呼吸器疾患』分野研究者一覧

主任研究者：独立行政法人労働者健康福祉機構

職業性呼吸器疾患研究センター長

北海道中央労災病院 院長

木村 清延

(現行のじん肺がん診断法の有効性の研究、各種粉じん作業別じん肺典型例写真集の作成、CRによる経時およびエネルギーサブトラクション法の有用性の検討：主研究者)

分担研究者：独立行政法人労働者健康福祉機構

旭労災病院 副院長

宇佐美 郁治

独立行政法人労働者健康福祉機構

神戸労災病院 副院長

大西 一男

独立行政法人労働者健康福祉機構

岡山労災病院 副院長

岸本 卓巳

独立行政法人労働者健康福祉機構

北海道中央労災病院 副院長

中野 郁夫

(PETの有効性に関する研究：主研究者)

独立行政法人労働者健康福祉機構

富山労災病院 アスベスト疾患センター長

水橋 啓一

共同研究者：独立行政法人国立病院機構

近畿中央胸部疾患センター 院長

坂谷 光則

独立行政法人環境保全機構

石綿健康被害救済部 顧問医師

森永 謙二

元独立行政法人労働者健康福祉機構

珪肺労災病院 内科部長

斎藤 芳晃

独立行政法人労働者健康福祉機構

岡山労災病院 呼吸器科部長

玄馬 顕一

(遺伝子診断法：血清遊離DNAにおける癌抑制遺伝子過剰メチル化の検討：主研究者)

独立行政法人労働者健康福祉機構

旭労災病院 呼吸器科部長

加藤 高志

独立行政法人労働者健康福祉機構

関東労災病院 放射線科技師長

高城 政久

独立行政法人労働者健康福祉機構

北海道中央労災病院	病理科部長	岡本 賢三
北海道中央労災病院	第三内科部長	大塚 義紀
北海道中央労災病院	放射線科部長	五十嵐 毅
北海道中央労災病院	放射線科技師長	渡辺 一啓
北海道中央労災病院	診療放射線技師	本田 広樹

(CT 3次元表示法による胸膜プラーク診断法および胸膜プラークの進展に関する研究：主研究者)

森川内科クリニック	院長	森川 清志
方波見医院	院長	方波見 基雄

(シリカのヒト気管支上皮細胞の変異原性に関する研究：主研究者)

北海道大学大学院医学研究科

病態内科学講座呼吸器内科学分野	教授	西村 正治
癌診断治療学講座腫瘍内科学分野	教授	秋田 弘俊
病態情報学講座核医学講座	教授	玉木 長良

研究アドバイザー：北里大学医学部附属北里臨床研究センター

副センター長	佐藤 敏彦
--------	-------

目 次

課題 1. 現行のじん肺がん診断法の有効性の研究	・・・1
課題 2. 各種粉じん作業別じん肺典型例写真集の作成	・・・3
課題 3. 新たな肺がん診断法に関する研究	
(1) 画像診断法	
(a) CR による経時およびエネルギーサブトラクション法の有用性の検討	・・・4
(b) PET の有効性に関する研究	・・・26
(2) 遺伝子診断法：血清遊離 DNA における癌抑制遺伝子過剰メチル化の検討	・・・40
課題 4. シリカのヒト気管支上皮細胞の変異原性に関する研究	・・・42
追加研究 1：胸膜 3D 表示と胸膜プラーク	・・・46
追加研究 2：胸膜プラークの進展様式に関する研究	・・・59

課題 1. 現行のじん肺肺がん診断法の有効性の研究

研究目的

じん肺に合併する肺がんは、新たに認定された重要な合併症である。じん肺患者は低肺機能例も多いことから、肺がんと診断されても手術による根治治療が困難な例が認められることは周知の事実である。したがって可能な限り早期に診断する必要がある。一方平成15年度から導入されたヘリカルCTと喀痰細胞診による診断は、一般の人を対象とした健診成績から、現時点では肺がんの有無を早期に診断する最も有力な検査法と考えられる。この新たに導入された肺がん診断法が、じん肺の検診においても肺がんの早期診断に繋がっている事を明らかにすることは極めて重要なことであり、専門施設としてじん肺患者を診療する我々にとってのみならず、行政にとっても急務と考えられる。以上から本研究では多彩な既存病変があるために早期診断が困難とされ、また低肺機能のため治療法が制限されることの多いじん肺に合併した肺がん症例において、新たに導入されたヘリカルCTと喀痰細胞診による肺がん診断法の有効性を研究する。同様の研究報告はいまだみられず、多くのじん肺例の診療実績を有する本研究班でこそ担える独創的な研究と考える。

方法

平成17年度から19年度の3年間に、じん肺管理検診を受けた症例を母集団として登録する。母集団の中から肺がんと診断された症例を対象として、病期、切除率、診断の動機、喀痰細胞診やヘリカルCTの偽陰性率(1-感度)を検討して、新たに管理検診として導入された喀痰細胞診やヘリカルCTが、早期診断に寄与しているかを明らかにする。

成績

倫理委員会の承認を得た時期が遅れ、登録開始が平成17年度のじん肺管理検診時期に間に合わなかった。したがって、それ以前の肺がん例を登録することが出来なかった。その結果集積した肺がん例は30例(目標の50%)に止まった(管理健診対象者登録は1547例:目標の103%)。

1. 診断の契機: 管理健診 15例(50%)、その他 15例
2. 診断の動機: 胸部XP21例(70%)、CT 3例(10%)、喀痰細胞診 3例(10%)、症状・その他 3例
3. 組織型: 扁平上皮 8例(27%)、腺がん 17例(57%)、小細胞がん 4例(13%)、その他 1例
4. がんの発生部位に左右差なし。肺野型が多い。: 27例(90%)
5. 臨床病期: I A 9例(30%)、I B 7例(23%)、II A 2例(7%)、III A 2例(7%)、III B 2例(7%)、IV 7例(23%)、不明 1例
6. 手術: 根治手術 16例(53%)

まとめ

注目していた診断の動機では胸部 XP が 70%であった。肺がんの組織型では一般人にみられる肺がんと同様でクロム肺がんのように小細胞がんと扁平上皮がんが多いなどの特徴はなかった。進行がん [ⅢA 2例 (7%)、ⅢB 2例 (7%)、Ⅳ 7例 (23%)] も多くみられたが、これらの症例に対する診断の契機や診断の動機などの背景は解析していない。集積された症例が目標の 50%に止まっており、平成 20 度の管理検診の症例を加えて最終的に解析を行う予定である。

課題 2. 各種粉じん作業別じん肺典型例写真集の作成

研究目的

じん肺肺がんの診断は胸部 X 線写真の読影が基本になる。じん肺肺がんは、じん肺の陰影が基礎に見られる上に肺がんが発生するため、じん肺の陰影がない場合に比べ肺がんの診断が難しい。また、肺がんの早期の陰影は特徴に乏しくじん肺自体の陰影との区別が困難である。じん肺肺がんを早期に診断するためには過去の胸部 X 線写真と比較して読影することが基本になるが、その前段階としてじん肺そのものの正確な診断が必要である。

じん肺の原因になる作業や職種は様々で、炭坑、金属鉱山、石材加工、ずい道工事、窯業、石綿取り扱い作業、溶接、い草取り扱い作業、歯科技工、はつり、採石などがある。それぞれの職業によるじん肺の画像にはそれぞれの特徴が見られるが、現在までにその典型例を系統的に編集したものは作成されていない。また、作業環境の改善にともなって、現在のじん肺は以前の大量高濃度曝露時代の古典的じん肺とやや臨床像を異にしている可能性も推測されている。それ故、現在のじん肺の臨床像を把握し、胸部 X 線写真の読影に参考となる症例集を作成することが有用となる。最近では CR、CT で診断される機会が増えているので CR、CT 等の典型例を収集することが診断精度の向上に寄与すると考えられる。

じん肺の典型例集を作成する際に、じん肺肺がん症例、肺がんと鑑別を要した症例を収集し、さらに、粉じん職場の写真、法令を付け加えることにより一般の医師にじん肺肺がんについての知識を普及させ、診断能力の向上を図ることができる。

成績

当初の計画では炭坑、金属鉱山、窯業などの症例数の多い職種では大凡 50 例程度、少ない職種では 10 例程度を集積して、数冊に分けて出版することを計画していた。しかし広い範囲の医師や学生に成果物を手軽に普及させる観点から、よりコンパクトな形で纏める方向を選択した。その立場から各職種の症例を絞り込み、一冊の成果物として出版することとした。また当初この成果物の題を、『各種粉じん作業別じん肺典型例写真集』としていたが、何をもって典型例とするかの疑義が出されたことから、表題を『画像で診る今日の職業別じん肺症例選集』と変更し、最終的に炭坑 8 例、金属鉱山 6 例、窯業 6 例、隧道 6 例、石綿 5 例、い草染土 5 例、歯科技工 5 例、その他 2 例（黒鉛 1 例、アルミニウム 1 例）の画像を選定し、これに各作業別じん肺に関する若干の解説を加えて昨年報告した。

本年度はこれらの症例をさらに精選し、各粉じん職種じん肺の胸部 X 線写真の特徴を解説し、さらにじん肺の疫学、病理、作業現場等の写真、じん肺診療のポイント等を加えた普及版冊子『画像で診る今日のじん肺症例選集』を作成した。

課題3. 新たな肺がん診断法に関する研究

(1) 画像診断法

(a)CRによる経時およびエネルギーサブトラクション法の有用性の検討

はじめに

CRによる経時サブトラクション診断法は、肺に基礎疾患のない症例のびまん性陰影や孤立性の新たな陰影に対する診断の精度を向上させることが期待されている。しかしじん肺のようにびまん性でかつ結節状陰影をともなうような症例に合併する肺がんの診断においての有効性は検証されていない。

これまでCRを含む胸部レントゲン検査は、異常影が骨や心陰影に隠れて読影が困難な場合があり、肺がんの早期発見にはCT検査が優れていると考えられてきた。経時サブトラクション法は、撮影時期の異なる2枚のCR画像をコンピュータ処理することにより、新たに出現した異常影を自動的に際立たせて読影しやすくする試みであり、じん肺に合併した肺がんの早期発見に有用な診断法となる可能性が期待できる。

じん肺における肺がんは、新たに認定された重要な合併症であり、じん肺患者は低肺機能例も多いことから、肺がんと診断されても手術による根治治療が困難な例が認められることは周知の事実である。したがって可能な限り早期に診断する必要がある。一方早期診断の観点から、平成15年度から導入されたヘリカルCTによる診断は、スクリーニング検査法としては簡便さに難点があるばかりでなく読影に多大な時間を要し、さらにレントゲンの被曝量の観点からも問題がないとは言えない。

研究目的

多彩な陰影を有するじん肺例で、サブトラクション法の肺がん診断における有用性が確認された場合には、第一にこのサブトラクション法の呼吸や体位によるブレという技術上の問題点を解決したことが確認されたこととなり、その結果、この診断法を用いることにより読影の精度向上が得られ、じん肺診療に長年携わってきた医師と経験の浅い医師との読影精度の格差を狭め得ることにも繋がる可能性がある。

また仮にじん肺に合併した肺がん診断の有用性が得られた場合には、現行のヘリカルCTに代えてCRによる経時サブトラクション診断法を採用することにより、被検者のレントゲン被曝量を軽減し、さらに検診の費用対効果を改善することが可能となる。また経時サブトラクション画像の特性から、検診での診断に要する時間の相当な短縮も期待される。さらには単にじん肺に止まらず、一般肺がんのハイリスクグループやびまん性肺疾患を基礎に有する症例の経年的な肺がん検診に大きく貢献することに繋がると考えられる。

予備的な検討から経時サブトラクション法はエネルギーサブトラクション法の有効性を含めた診断技術であることが示唆されたことから、経時サブトラクション法の有効性に絞ってその有効性を検討した。

方法

過去画像に対してCT上変化の無い画像 25 例、新たな変化の認められる 25 例（その中 18 例は肺がんの確定診断が得られ、残りの 7 例は肺がんが否定された例）の計 50 例を読影実験の対象画像として選定した。なお、この 50 例はPR 1 から 4 C まで、すなわち軽症のじん肺から高度に進展した例までを満遍なく含むように選定した。読影は研修医（卒後 1 年から 3 年目）、呼吸器専門医（7 年以上呼吸器科を専門として診療しているもの）、じん肺専門医（5 年以上じん肺の診療をしているもの）の各群 10 名ずつからなる 3 群で行った。読影実験方法は対象の 50 例の画像をCR画像群（過去と現在のCR画像を比較して診断する群：以下 CR 群）とサブトラクション画像群（現在のCR画像とサブトラクション画像を用いて診断する群：TS 群）の 2 群に分類した。各読影者群をCR群の症例 No 1～No25 例と TS 群の症例 No26～No50 を読影する者と、他方は CR 群の症例 No26～No50 と TS 群の症例 No 1～No25 を読影する者とに 2 分した。3 週間以上の期間を置いてこの逆の方式で読影を行い、最終的に読影者は CR と TS 両群の全画像を読影した。読影については新たな異常陰影の有無を判定し、有りだと判定した場合はその部位を回答用紙に明記することとした。新たな陰影の有無に関してその部位も併せて、回答の正誤を判定してその感度、特異度を検討した。さらに新たな陰影ありと回答した例については肺がんの可能性の判定も求めた。すなわち①肺がんの可能性がない、②肺がんの可能性は否定的、③肺がんの可能性を否定できない、④肺がんの可能性が高い、⑤肺がんの 5 段階のいずれかの回答を選択することとした。臨床的にはこの③～⑤を選択した場合には、肺がんの可能性を疑って精査することが一般的であると考えて、この回答を選択した場合肺がんを診断したことと判定して肺がんに関する感度、特異度を検討した。

成績

成績の一覧を表に示す（表 1～表 4）。

表 1. CR によるあらたな陰影に対する感度特異度

	感度		特異度	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
呼吸器専門医	0.652 *	0.144	0.564	0.271
研修医	0.476 *	0.151	0.632	0.164
じん肺専門医	0.576	0.144	0.676	0.253

表2. TS によるあらたな陰影に対する感度特異度

	感度		特異度	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
呼吸器専門医	0.784	0.132	0.632	0.278
研修医	0.708	0.164	0.604	0.264
じん肺専門医	0.724	0.149	0.744	0.230

表3. CR による肺がんに対する感度特異度

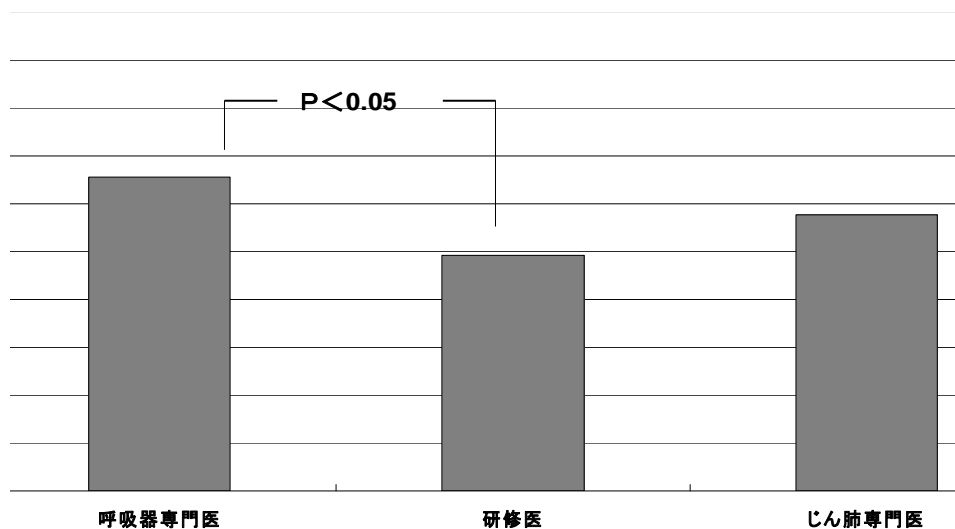
	感度		特異度	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
呼吸器専門医	0.583	0.168	0.791	0.136
研修医	0.428	0.180	0.772	0.161
じん肺専門医	0.528	0.215	0.822	0.161

表4. TS による肺がん陰影に対する感度特異度

	感度		特異度	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差
呼吸器専門医	0.606	0.199	0.715	0.182
研修医	0.467	0.208	0.731	0.201
じん肺専門医	0.556	0.227	0.841	0.103

結果1：呼吸器専門医、研修医、じん肺専門医の3群間における、過去と現在のCRのみを比較（CR群）して新たな陰影の有無を検討した結果では、呼吸器専門医は研修医に比較して有意に診断の感度は高かった（ $p < 0.05$ ）。しかしじん肺専門医と他の2群間には感度の差はなかった（図1）。

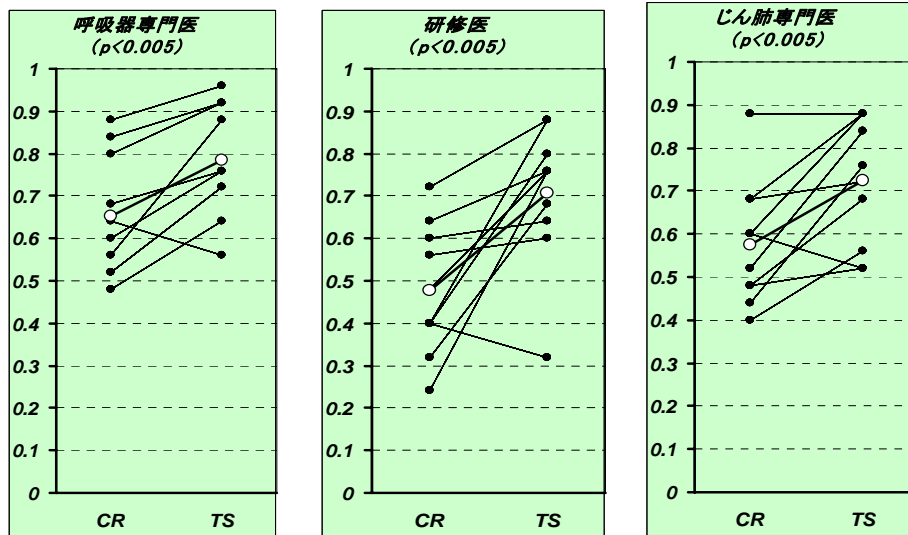
図1. CRのみによる新たな陰影に対する感度



結果2：呼吸器専門医、研修医、じん肺専門医の3群間におけるCR群のあらたな陰影に関する特異度（表1）、およびCR群における肺がんに対する感度・特異度には差はなかった（表3）。TS群においては、あらたな陰影に対する感度・特異度（表2）、肺がんに対する感度・特異度（表4）の全てにおいて呼吸器専門医、研修医、じん肺専門医の3群間に差はみられなかった。

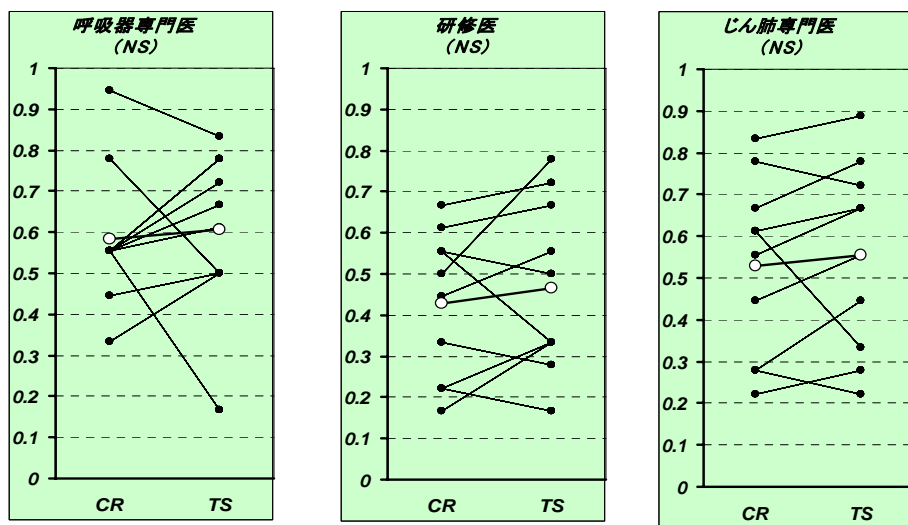
結果3：一方医師3群間のCR群とTS群の新たな陰影に対する感度・特異度、および肺がんに対する感度・特異度を比較検討した。あらたな陰影に対する感度をCR群とTS群で比較すると、全ての医師群においてTSで有意に感度が上昇した（図2）。

図2. 感度
(新たな陰影に関して)



しかし肺がんに関しては呼吸器専門医、研修医、じん肺専門医の3群間でCR群、TS群の感度には差はなかった(図3)。

図3. 感度
(肺がんに関して)



特異度においてはあらたな陰影に対しては3群間に差はみられなかった(図4)。一方肺癌に対しては、呼吸器専門医ではTS群で特異度が低下した($p<0.05$)が、研修医とじん肺専門医両群ではCR群とTS群で差はなかった(図5)。

図4. 特異度
(新たな陰影に関して)

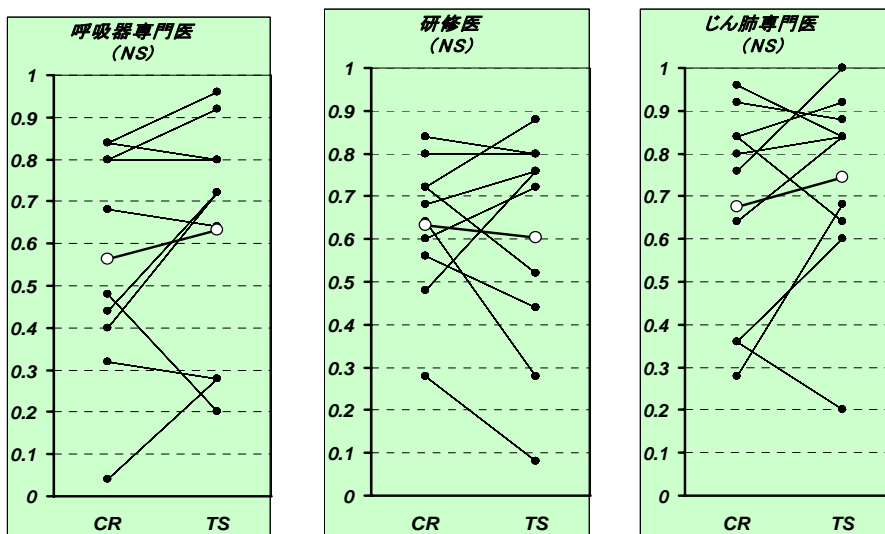
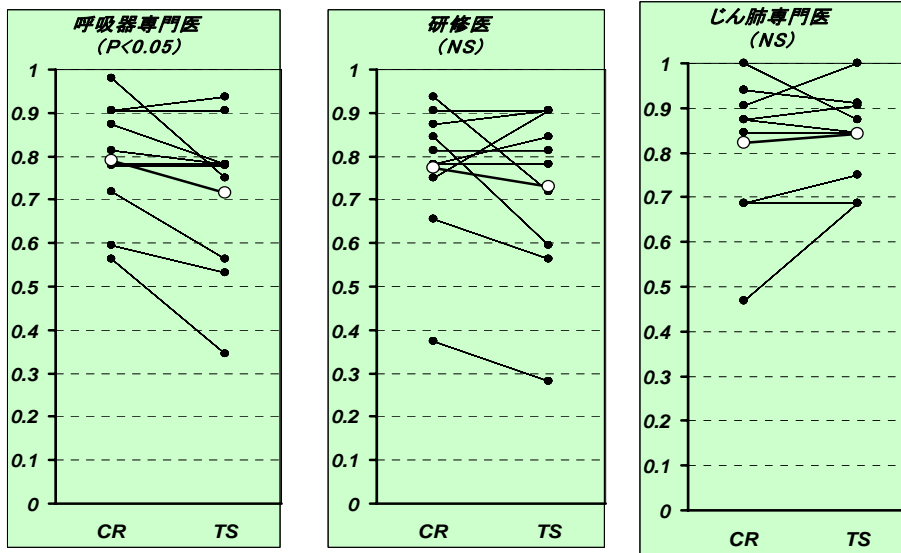


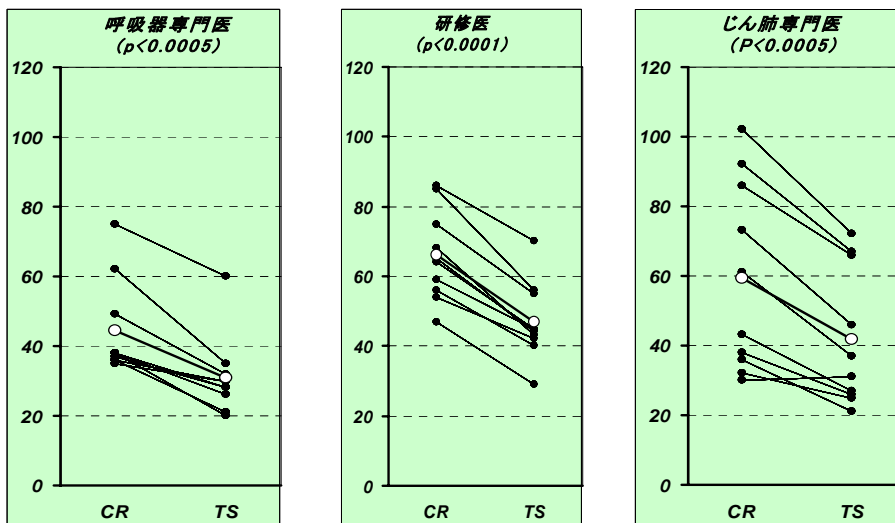
図5. 特異度

(肺がんに関して)



結果4：最後に CR 群と TS 群の 50 例（各 100 画像づつ）を読影するのに要した時間を比較した。図に示したように呼吸器専門医、研修医、じん肺専門医全ての群で読影時間がおよそ 30%短縮した。

図6. 読影時間



考案および成績のまとめ

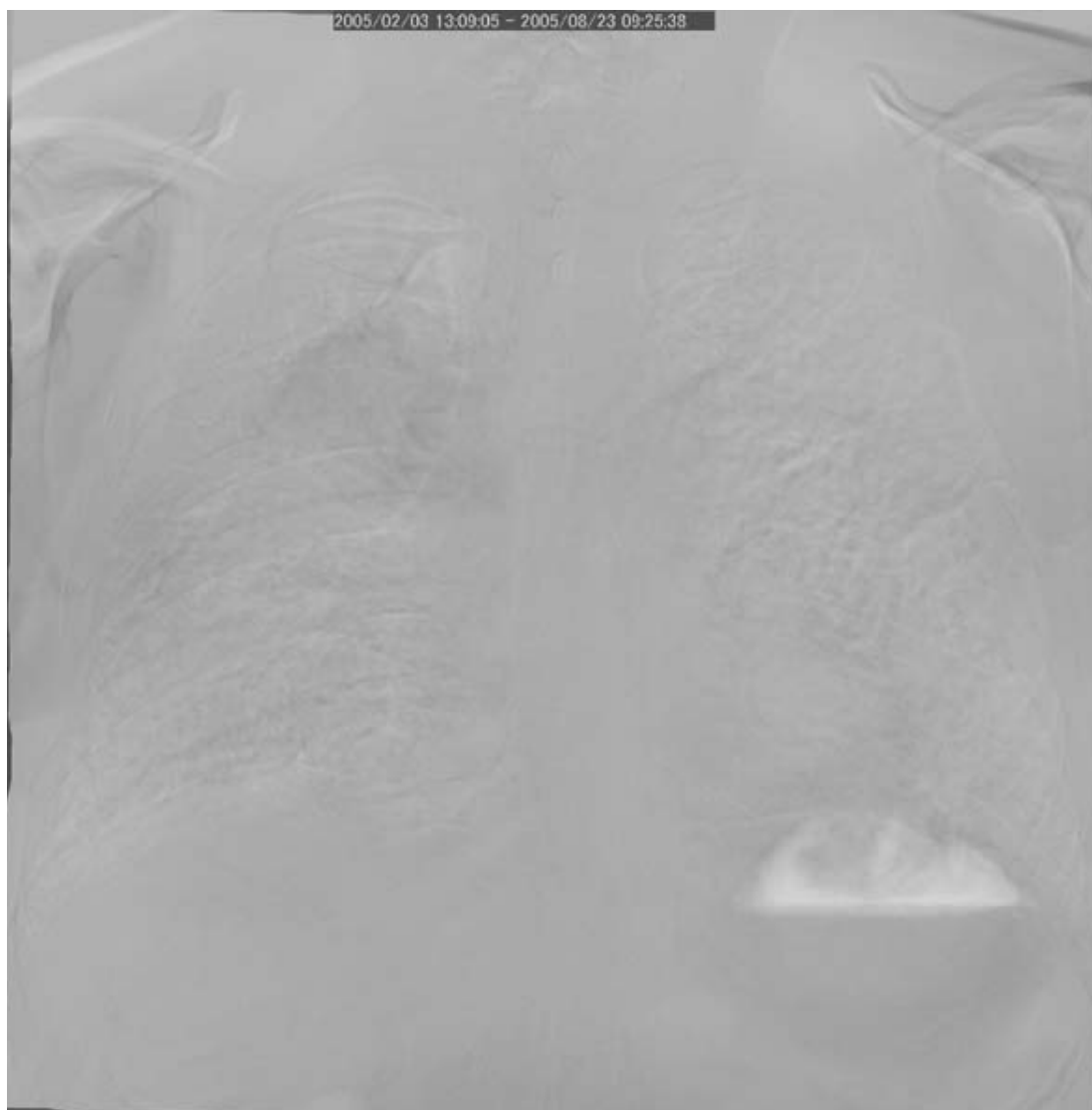
今回の成績を見て新たな陰影に対して呼吸器専門医と研修医間で呼吸器専門医において CR で感度が 17%高かった他は、新たな陰影にたいする特異度や、肺がんに対する診断の感度・特異度で 3 群間に差の見られなかったことは何よりも意外であった。この成績をどう評価するかは簡単ではないと思われるが、じん肺のように複雑・多彩な既存病変を有する例に新たな陰影が加わった場合は、経験豊富な専門医といえども容易ではないことを示しているのではないかと考えられる。事実ヘリカル CT を併用したじん肺肺がん検診を行っていても、振り返ってみるとより早期に診断することが可能であった例を経験している。

TS を用いた読影実験結果で新たな陰影に対しては全ての医師群において診断感度が 21%~45%も上昇したことは特筆される。この場合 TS 群では CR 群で認められた呼吸器専門医と研修医との感度の差が無くなっていく。また有意の差は得られなかったものの、肺がんに対しても全ての医師群において TS で感度が上昇する傾向を示した。しかし肺がんに対する特異度は期待されたような成績は得られなかった。すなわち新たな陰影が肺がんであるか否かの質的な診断には TS は適していないことが示唆された。その反面今回の成績を見る限り、TS を用いることにより、殆ど経験を有さない医師であってもじん肺のような複雑な陰影のある疾患群（肺がん）の肺がんスクリーニング検査を行うことが可能であることを示したものであると言えよう。

さらに全ての医師群で読影時間が 30%以上短縮していた事実は、従来の報告と一致した成績であり、検診に係わる医師の負担を相当軽減することも予測できる成績であった。

最後に今回の読影実験に参加した医師は、これまで TS 画像に触れたことはなく、いずれも読影をする直前に 15 分程度の短時間で TS 画像の解説を受けたに過ぎなかった。これを考慮すると、今後 TS をより習熟することにより今回の成績を上回る TS 診断の有効性が期待可能と考えられた。

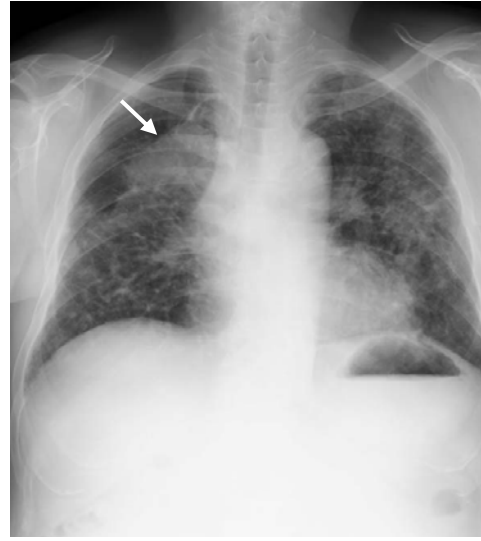
症例提示：症例 1



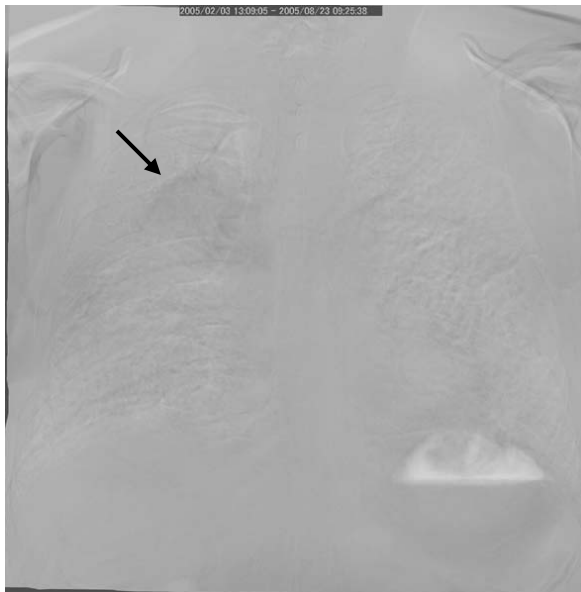
症例 1〇〇歳、男：炭坑（掘進、採炭）41年、PR4B
TS 画像



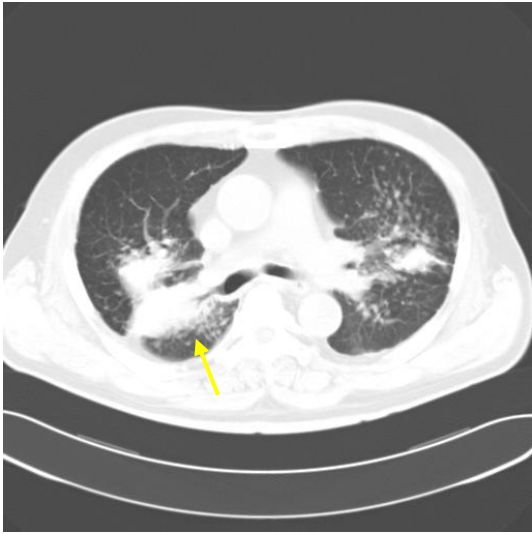
過去画像：2005年2月



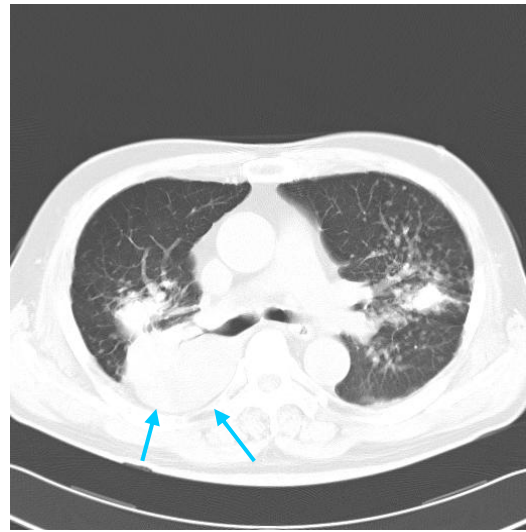
現在画像:2005年8月



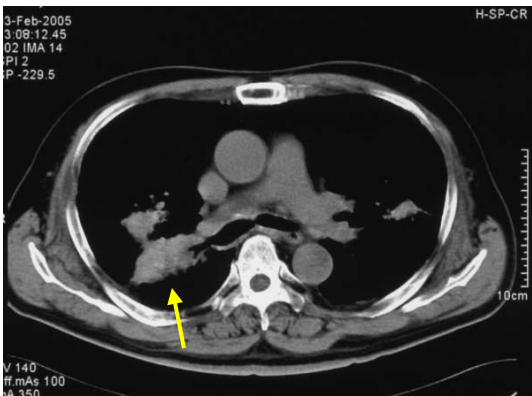
TS 画像では→部分に集積が明らかである。CR の現在画像を過去画像と比較すると右上肺部のじん肺大陰影と思われる部分の上外側部辺縁境界が明瞭になってきており、濃度も上昇している。読影医師群合計 30 名中同部を正しく指摘できたものは CR 群で 14 名（呼吸器専門医・じん肺専門医は各 6 名、研修医では 2 名：合計 47%）、TS 群では 23 名 77% であった。精密検査の結果右 S6 の大細胞癌であった。



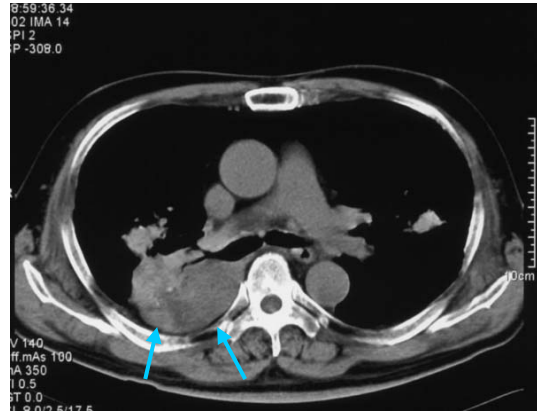
2005年2月の胸部CT（肺条件）



2005年8月の胸部CT（肺条件）



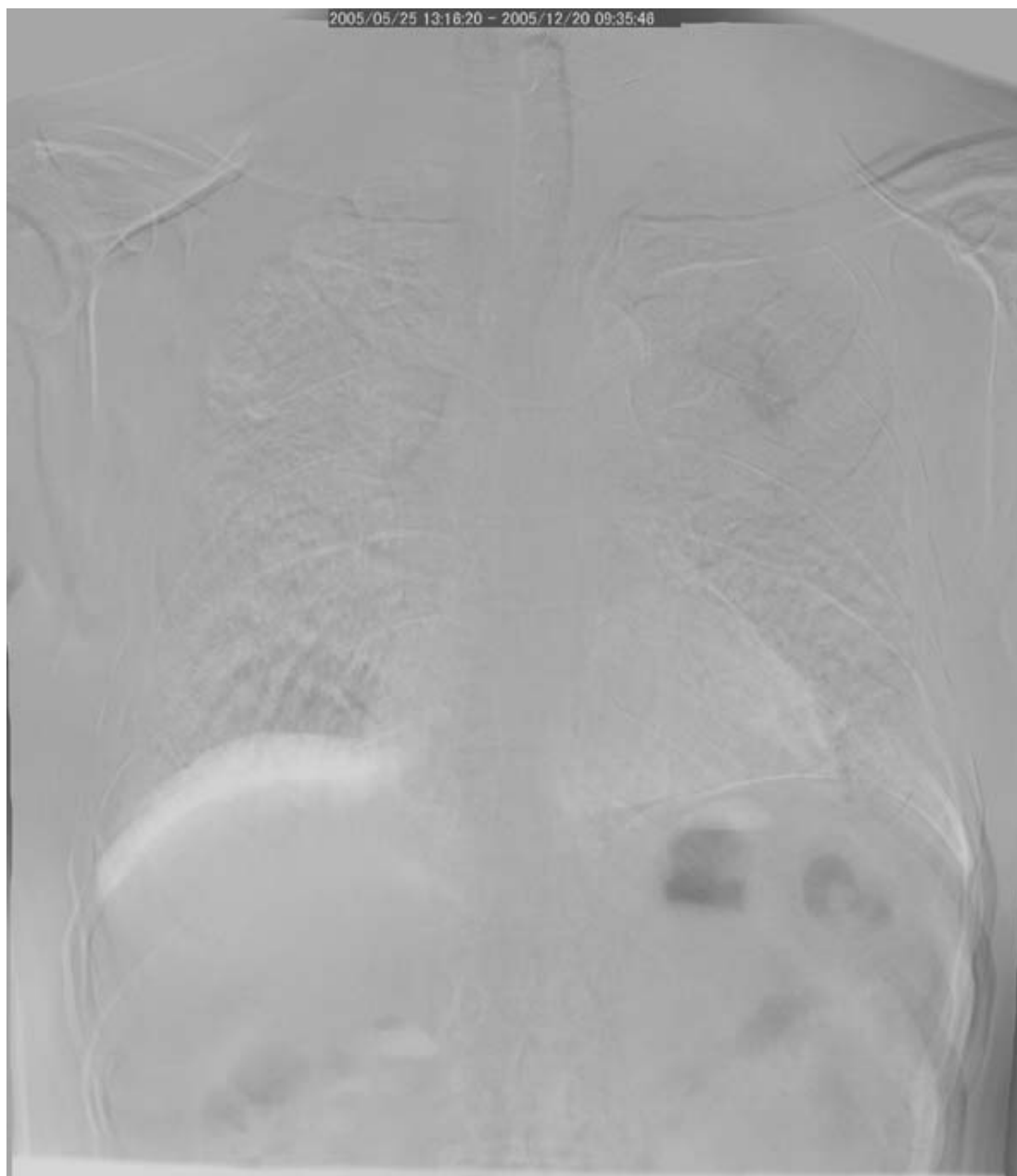
2005年2月の胸部CT（縦隔条件）



2005年8月の胸部CT（縦隔条件）

CTでは石灰化を伴った既存の大陰影（黄色矢印：上左側CT画像）の背側に連続する腫瘍（青色矢印：上右側CT画像）が認められる。

症例提示：症例 2



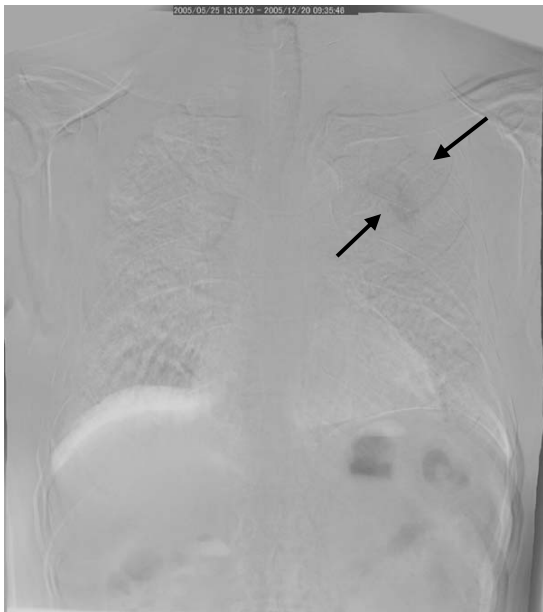
症例 2 〇〇歳、男：炭坑（掘進、採炭）31 年、PR 4 C
TS 画像



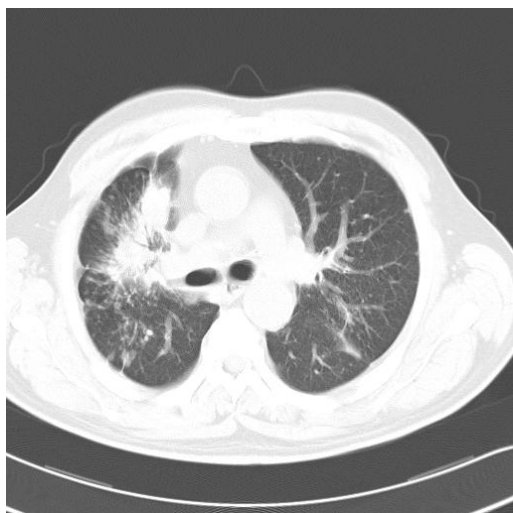
過去画像：2005年5月



現在画像:2005年12月



TS 画像では左上肺部に淡い陽性所見を認めるが、CR の過去、現在画像を比較しても同部の差異は明瞭に指摘することは難しい。



2005年5月の胸部CT（肺条件）



2005年12月の胸部CT（肺条件）

ほぼ同様のスライス部位のCT画像では、葉間裂部に一致して均等な濃度上昇を示す陰影を認める。葉間胸水であった。この例ではCR群では読影した30名の医師中10名しか同部の異常を指摘することができなかった。一方TS群では27名の医師が同部の異常を正しく指摘した。CR群とTS群の診断率の差が最も大きかった症例であった。この陰影は縦隔条件では殆ど描出されない淡い濃度の上昇であったために、CRでは正しく診断することが困難であったものと思われるが、TSを用いることによりこのような例も診断を容易にしている。

症例提示：症例 3



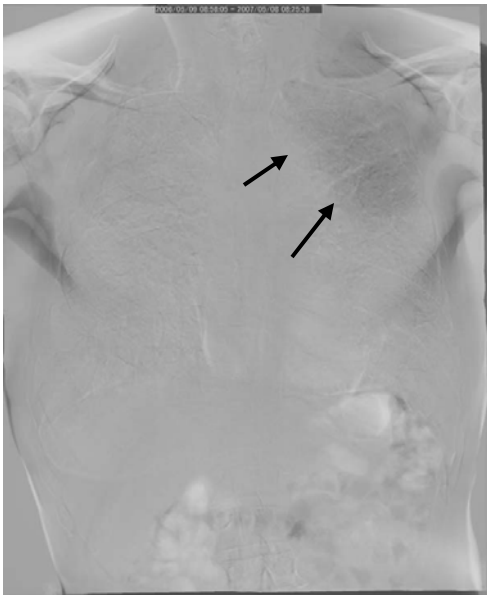
症例 3 ○○歳、男：炭坑（掘進、採炭）40年、PR4C
TS画像

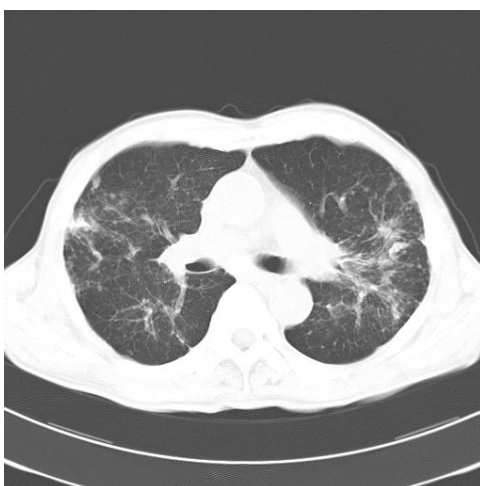
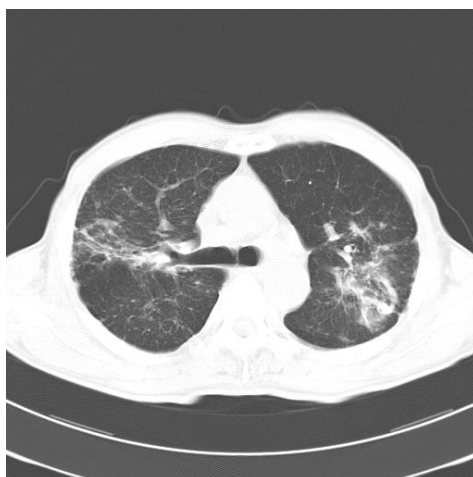


過去画像：2006年5月



現在画像:2007年5月





2006年5月の胸部CT（肺条件）

2007年5月の胸部CT（肺条件）

本例ではTS読影者の29名(97%)が左上葉に一致する部位に陽性所見が認められると指

摘した。やはり微妙に CT のスライス部位が異なっているために正確な指摘は困難であるが、TS で疑われるような左上葉全体に及ぶ新たな異常陰影の存在は認められない。したがって本研究では新たな陰影が無い症例として判定した。しかしこの TS 画像は左上葉の容量に一致しており、またそのほかの部位にアーチファクトを示す所見が認められないなど、単純にアーチファクトと判断するには問題が残る。無気肺には至っていない僅かな含気の低下を示している可能性もあり、非常に興味深い症例と考えられる。

以上の TS が非常に有力であった症例 1、症例 2 と、TS で偽陽性の多かった症例 3 を提示した。最後に今回の読影実験には含まれていなかった症例の中から、興味深い症例を 1 例提示する。

症例提示：症例 4



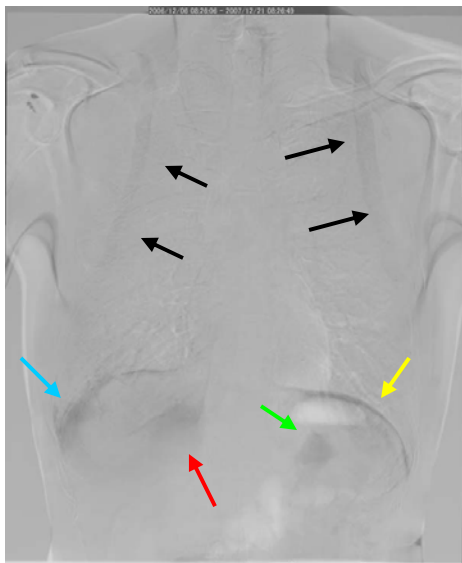
症例 4 ○○歳、男：解体作業 54年、PR0/1
TS 画像



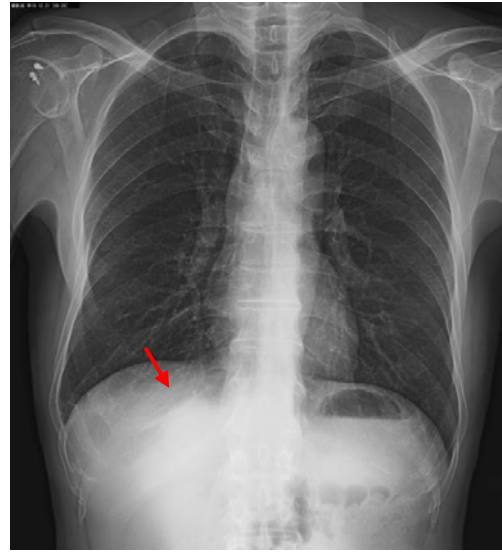
過去画像：2006年12月



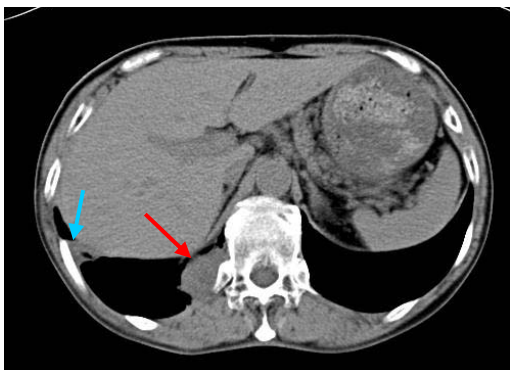
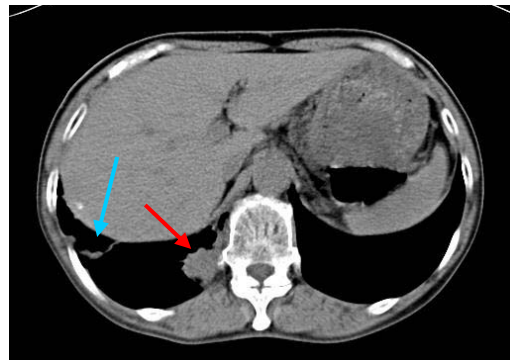
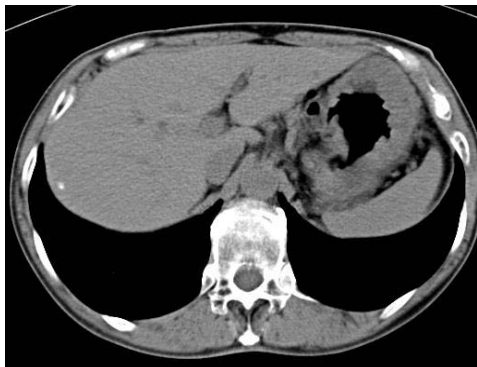
現在画像:2007年12月



TS 画像では黒矢印は肩甲骨、黄矢印は横隔膜のブレによる疑似陰影であることが容易に理解できる。また緑矢印は前回画像では同部にあった筈の腸管内ガス像が消失したことによる陽性疑似陰影である。その他の青および赤矢印は TS 上陽性所見と捉えることができる。



そこで肺野条件を無視した強調画像を作成して過去と現在画像を比較すると、TS では赤矢印で示した部位に以前には見られなかった陰影が出現していることが分かる。



2006年12月の胸部CT（縦隔条件）

2007年12月の胸部CT（縦隔条件）

CT で過去と現在画像を比較すると赤矢印部に腫瘍陰影の出現が明らかで、TS での赤矢印と一致した陰影であることが理解できる。なおTS で青矢印で示した部位にも、新たな陰影が生じていることがCT で示されている（この青矢印の陰影はCR 画像でも診断可能）。

まとめ

症例1および症例2はCT等で新たな陰影があることが明らかになった後に、振り返ってCR画像を詳細に検討すると、新たな所見のあることを疑うことが可能である。しかし実際の臨床の場では今回示したように多彩な既存の陰影を有するじん肺のような症例の健診では、CR画像を比較するのみでは診断が難しい例のあることが明らかになった。一方TSを用いることにより、じん肺健診において短時間に新たな陰影を診断する場合に有効であることが示唆された。また症例4の場合は通常の条件下のCRでは診断することは不可能と考えられる例であり、それをTSでは有所見として疑うことが可能であることを示した貴重な症例と考えられた。

【参考文献】

1. Matthew C. Difazio, et al., “Digital Chest Radiography : Effect of Temporal Subtraction Images on Detection Accuracy,” Radiology, 202 : 47-452, 1997.11.
2. J. H. Kinsey, et al., “Application of Digital Image Change Detection to Diagnosis and Follow-up of cancer Involving the Lungs,” Proc. SPIE, 70 : 99-112, 1975.
3. Akiko kano, et al., “Digital image subtraction of temporally sequential chest images for detection of interval change,” Med. Phys.21 : .453-461,1994.3

課題3. 新たな肺がん診断法に関する研究

(1) 画像診断法

(b) PETの有効性に関する研究

はじめに

じん肺患者において胸部X線写真上に異常影が発見された場合、特に肺がんとじん肺による結節状陰影を呈する病変（以下じん肺結節）との鑑別が問題になる。一般に肺がんの診断には喀痰細胞診や気管支鏡検査が行われるが、それらの検査でも診断が困難な場合、最近では positron emission tomography (以下 PET) 検査が行われる機会も増加している。現在 PET は悪性腫瘍の診断に広く利用されているが、悪性腫瘍ばかりでなく炎症や肉芽腫性疾患などでも異常集積が見られることが知られている。じん肺についても、これまで肺野の結節影に強い集積がみられることが報告されており、従ってじん肺に合併した肺がんの鑑別診断における PET の有用性については疑問視されていたが、これまでじん肺における PET の診断的有用性について詳細に検討した報告はない。

また FDG 集積が偽陽性を示す慢性の肉芽腫性変化であるじん肺結節と肺がんの鑑別をする上で、適切な診断方法や薬剤を決定することは、CT で微細な変化の捕らえにくいじん肺患者に生じた肺がんを早期に診断をする上で大きな意義を持つ。¹¹C-メチオニンを用いた MET-PET の臨床的有用性について FDG-PET と比較検討すること、FDG-PET での評価基準を検討すること、FDG-PET の後期像の有用性についての検討により得られた知見は、今後のじん肺患者の臨床診断の重要な情報となる。

研究目的

じん肺に合併する肺がんとじん肺結節との鑑別に関して、FDG および MET-PET の有用性についての比較検討と、FDG-PET 後期像の有用性について検討した。

研究対象および方法

検査対象は、北海道中央労災病院に通院または入院中のじん肺患者 51 例であり、年齢は 61 歳～82 歳、平均 72 歳であった。職歴は炭坑夫が 48 例、金属鉱山 1 例、ずい道工事 1 例、コンクリート工事 1 例であった。粉じん作業従事期間は 5 年 8 ヶ月から 52 年、平均 30 年であった。対象の内訳はコントロール群として他に呼吸器疾患の合併症を持たないじん肺患者が 21 例、肺がん合併群が 9 例、胸部異常影群が 21 例であった。胸部異常影群は胸部異常影の精査のため入院した症例で、気管支鏡検査等で悪性所見が得られずその後の臨床経過からも肺がんが否定された症例である。その内訳はじん肺による結節影と診断されたものが 15 例、炎症性変化が 5 例、間質性肺炎が 1 例であった。

PET 検査は北海道大学医学部附属病院にて、¹⁸F 標識ブドウ糖（以下 FDG）及び ¹¹C 標識メチオニン（以下 MET）の 2 種類のトレーサーを用いた PET 検査を実施した。最初に

MET 静注 15～20 分後に MET-PET の撮像を行った。さらにその 1 時間後に FDG を静注し、その 40～60 分後に FDG-PET の撮像を実施した¹⁾。このうち 23 症例については、さらにその 1 時間後に後期像の撮像も行い、早期像と比較することで肺がんとじん肺結節との鑑別が可能かどうか検討した。検査成績の分析のために肺がん、胸部異常影及びじん肺結節については、それぞれ胸部 CT から陰影の直径を測定した。陰影の形状が縦に細長いものは胸部 X 線写真上の長径を用いた。またそれぞれの PET 画像から最大 standardized uptake value (以下 SUVmax) を測定した。じん肺結節は、対照群および胸部異常影群で以前から陰影の変化がなくじん肺結節と考えられるもの 73 結節を選んで検査対象とした。同一症例に複数の結節が見られる場合は、その全てを検査対象に含めたが、肺がん合併例については、転移の可能性も考えじん肺の大陰影と思われるものも、じん肺結節の対象から除外した。

成績

じん肺 XP 分類 1 型から 3 型では、FDG および MET-PET 共に肺野への異常集積は見られず、じん肺の小陰影には PET では異常集積が見られないことがわかった。

また 4 型の症例では、FDG および MET-PET とともに全例で大陰影に一致して強い集積を認め、また縦隔および肺門リンパ節への集積も見られた (図 1)。これらの大陰影への集積は FDG に比べ MET で弱い傾向が見られた。

次にじん肺結節の大きさと SUVmax の関係を検討した。縦軸に SUVmax、横軸に結節径をとると、FDG-PET では両者間に $y = 0.63X + 1.86$ 、 $r = 0.67$ 、 $p < 0.01$ でじん肺結節の直径と SUVmax の間には正の相関を認めた。また MET-PET では、 $y = 0.15X + 1.50$ 、 $r = 0.36$ 、 $p < 0.01$ で同様に正の相関を認めた (図 2)。

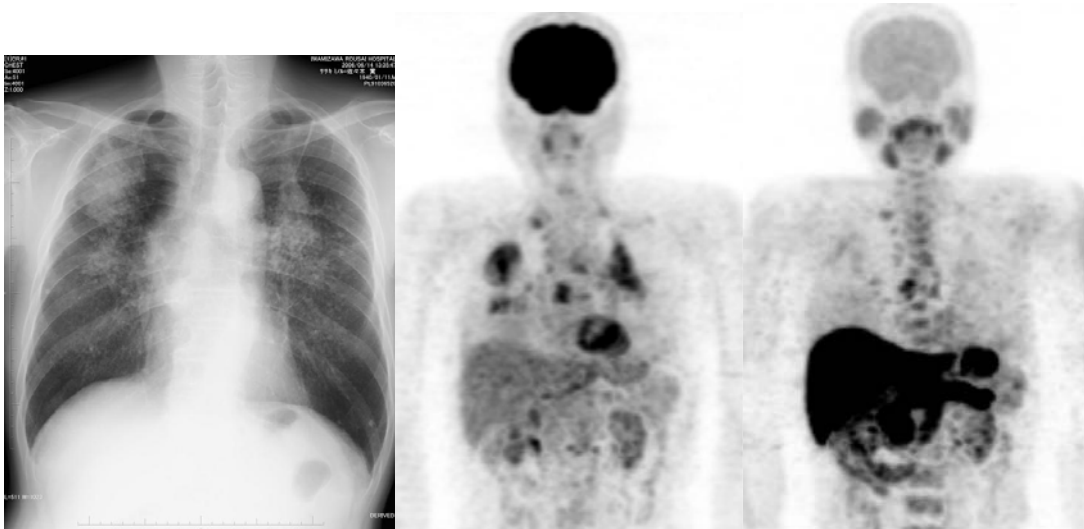


図1 じん肺（4C型）の胸部X線写真（左）、FDG-PET画像（中）、MET-PET画像（右）

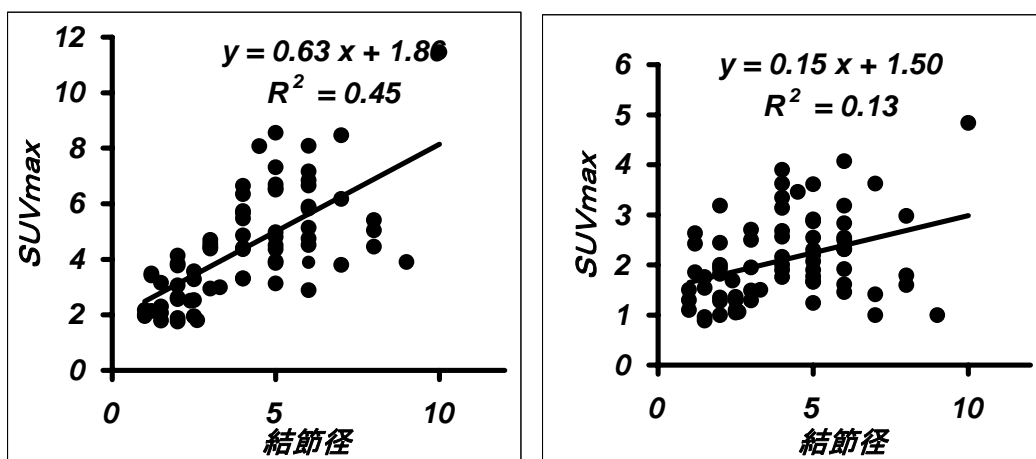


図2 じん肺結節の SUVmax と結節径（左：FDG-PET、右：MET-PET）

さらに FDG-PET 所見を検討すると、結節径が 5 cm を超えると SUVmax の増加は頭打ちとなり、また直径 5~8 cm のじん肺結節の SUVmax に大きな幅があることがわかった。この原因を検討するために、この直径が 5~8 cm のじん肺結節を有するじん肺症例の粉じん作業開始時期と SUVmax との関係を見ると、作業開始時期から PET 検査までの期間が短い例ほど SUVmax は高値を示す傾向が見られた（図 3）。

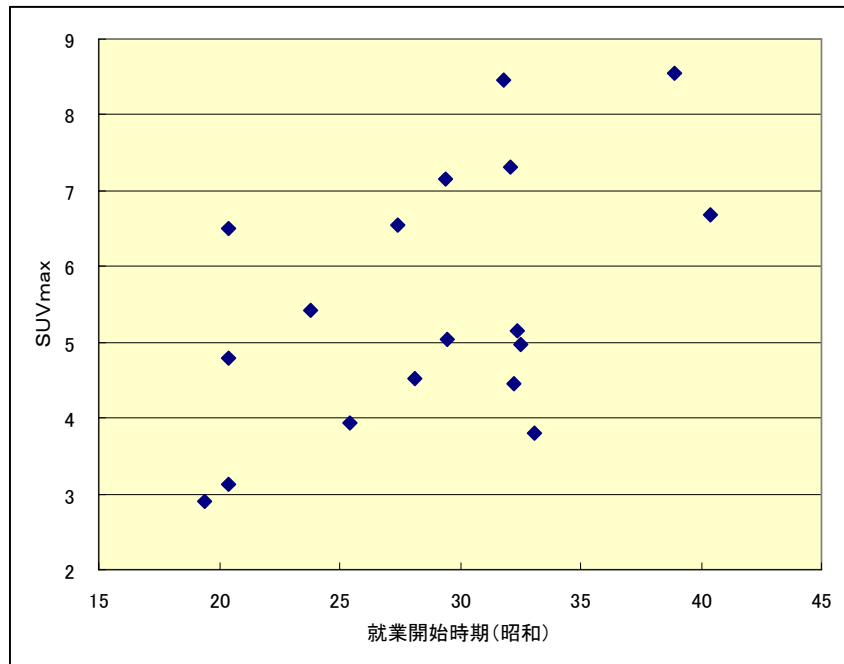


図3 直径5~8cmのじん肺結節のSUVmaxと就業開始時期

次に胸部異常影群の21症例のPET所見を検討すると、FDGおよびMET-PETのいずれも胸部異常影のSUVmaxはじん肺結節と差が見られなかった(図4)。

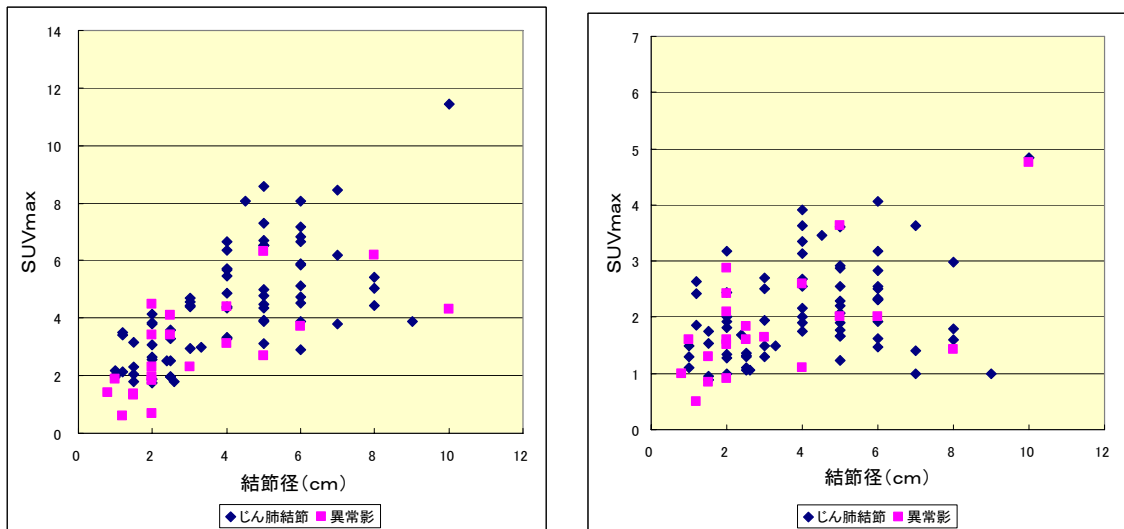


図4 胸部異常影とじん肺結節のSUVmax(左FDG-PET、右MET-PET)

次に肺がん合併群9例について検討した。病理組織診断は扁平上皮癌4例、腺癌3例、小細胞癌1例、大細胞癌1例であった。診断方法は、手術による病理組織診断が4例、気

管支鏡による擦過細胞診が3例、経皮肺生検が1例、喀痰細胞診が1例であった。この肺がん合併例と対照のじん肺結節を比較すると、FDG-PETでは肺がんのSUVmaxはじん肺結節に比べ高値を示す傾向が見られた(図5)。しかし、腫瘍径が1.5cm以下の2例ではSUVmax値は低値で、じん肺結節と差が見られなかった。

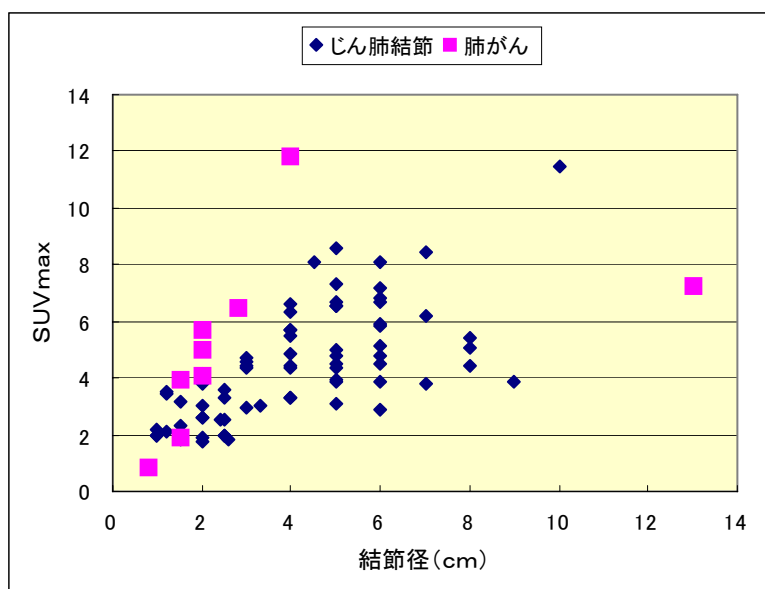


図5 肺がんとじん肺結節のSUVmax (FDG-PET)

一方MET-PETでは、肺がんのSUVmaxは腫瘍径の大きい2症例で高値を示したが他の7例ではじん肺結節と差が見られなかった(図6)。

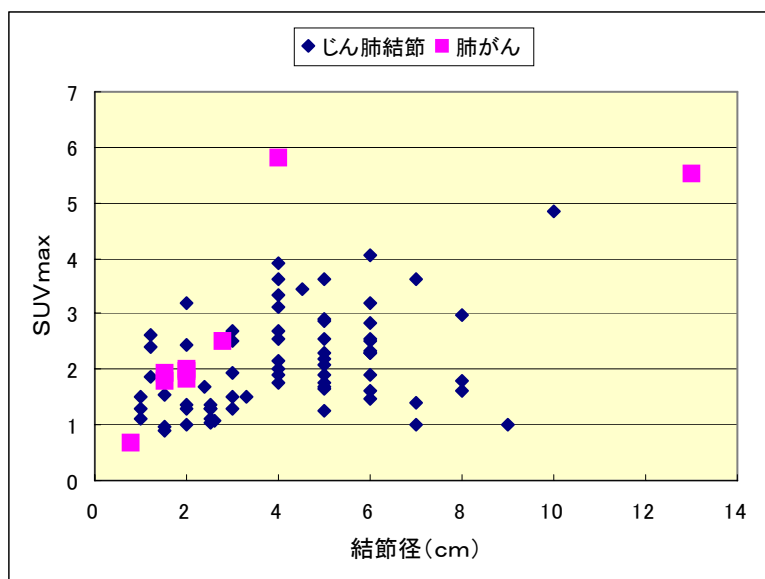


図6 肺がんとじん肺結節のSUVmax (MET-PET)

結節の直径ごとにじん肺結節と肺がんの SUVmax を比較すると、まず FDG-PET では結節径が 2 cm 未満のじん肺結節と肺がんの SUVmax (平均±SD) はそれぞれ 2.45±0.64、2.23±1.59 で差が見られなかったが、結節径が 2 cm 以上 3 cm 未満では 2.75±0.81、5.29±1.03 で有意差 (p<0.01) が見られた。また結節径 3 cm 以上ではじん肺結節と肺がんの SUVmax (平均±SD) はそれぞれ 5.37±1.74、9.53±3.21 で有意差 (p<0.05) が見られた (図 7)。

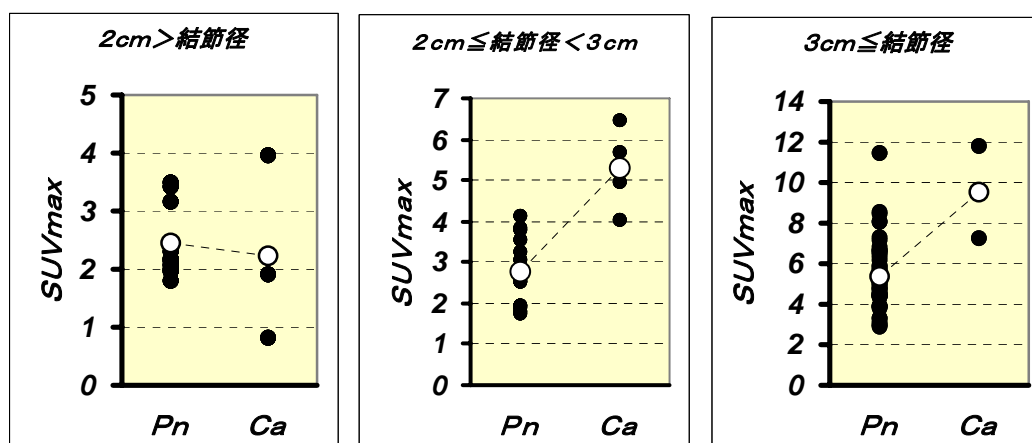


図 7 じん肺結節 (Pn) と肺がん (Ca) の SUVmax の比較 (FDG-PET)

また MET-PET では結節径が 2 cm 未満のじん肺結節と肺がんの SUVmax (平均±SD) はそれぞれ 1.60±0.59、1.48±0.68 で差が見られなかったが、結節径が 2 cm 以上 3 cm 未満では 1.59±0.61、2.08±0.29 で有意差 (p<0.05) が見られたが、両者間の鑑別は困難であった。また結節径 3 cm 以上ではじん肺結節と肺がんの SUVmax (平均±SD) はそれぞれ 2.37±0.86、5.67±0.20 で有意差 (p<0.01) が見られた (図 8)。

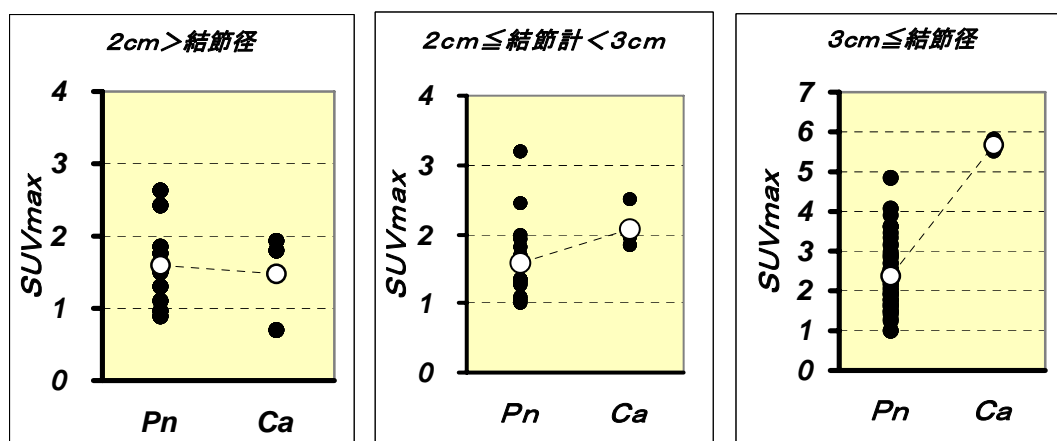


図 8 じん肺結節 (Pn) と肺がん (Ca) の SUVmax の比較 (MET-PET)

これら成績から、FDG-PET では 2 cm 以上の結節で肺がんとじん肺結節との鑑別は可能であるが、MET-PET では 3 cm 以上の比較的大きな結節で肺がんとじん肺結節との鑑別が可能と考えられた。

以上の検討をふまえて、今回我々は結節影の直径を考慮したじん肺結節と肺がんととの鑑別のための新たな診断基準を作成した。FDG-PET では結節の直径を 3 段階に分けて基準値を作った。また MET-PET については、結節径の大きさにかかわらず SUVmax が 5 以上で肺がんを強く疑う診断基準とした (表 1)。

FDG-PET 診断基準		MET-PET 診断基準	
結節径	SUVmax	SUVmax	5.0
3cm未満	4.0		
3cm以上4cm未満	6.0		
4cm以上	9.0		

表1 FDG、MET-PET によるじん肺結節と肺がんととの鑑別のための診断基準

症例	年齢	X P分類	組織型	直径	SUVmax		PET 診断	
					FDG	MET	FDG	MET
1	68	1型	腺癌	0.8	0.8	0.7	(-)	(-)
2	71	4C型	扁平上皮癌	1.5	1.9	1.8	(-)	(-)
3	79	1型	腺癌	1.5	4.0	1.9	(+)	(-)
4	77	4C型	腺癌	2.0	4.1	2.0	(+)	(-)
5	76	4C型	扁平上皮癌	2.0	5.7	2.0	(+)	(-)
6	79	4C型	扁平上皮癌	2.0	5.0	1.8	(+)	(-)
7	61	1型	扁平上皮癌	2.8	6.5	2.5	(+)	(-)
8	82	4A型	小細胞癌	4.0	11.8	5.8	(+)	(+)
9	69	4C型	大細胞癌	13.0	7.3	5.5	(-)	(+)

表2 じん肺合併肺がん症例と PET 診断結果

しかし今回作成した診断基準では、肺がん例 9 例のうち 2 例で PET は陰性であった (表 2)。この 2 例は腫瘍径が 1.5 cm 以下の小さな肺がんの症例で、そのうちの 1 例は高分化型腺がんであった。また直径が 1.3 cm の大細胞がんの 1 例は、FDG-PET の診断基準から判断すると陰性であったが MET-PET では陽性と診断された。これらの診断基準のうち、FDG-PET 単独の診断基準を用いると感度 67% (6/9) 特異度 96% (90/94) であり、

FDG 及び MET-PET 両方の診断基準を用いると感度は 78%(7/9)、特異度は 96%(90/94)であった。

次に FDG-PET の早期像と後期像について比較検討した。肺癌 5 例の早期像の SUVmax (以下 SUV1) は 5.1 ± 2.0 (mean \pm SD)、後期像の SUVmax (以下 SUV2) は 6.6 ± 2.6 (P<0.05)であり、早期像と後期像の SUVmax の変化率(%change)は $28.9\% \pm 9.3\%$ であった。じん肺結節 25 結節における SUV1 は 4.5 ± 1.9 、SUV2 は 5.5 ± 2.5 (P<0.01)であり、%change は $20.9\% \pm 11.0\%$ であった。以上の成績から、じん肺結節とじん肺合併肺癌の変化率の間に有意差は認められなかった。

症例提示

【症例 1】77 歳 職歴：炭坑夫 26 年 8 ヶ月。当院の初診は昭和 52 年 6 月 1 4 日。昭和 62 年 10 月 2 1 日にじん肺管理 4 (PR4B,F++) に認定された。その後当院じん肺外来に通院中であったが、平成 17 年 12 月の喀痰細胞診で Class V、腺癌と診断された。平成 1 8 年 3 月 2 8 日精査のため入院し、PET 検査を行った。胸部 X 線写真では両側上肺野に大陰影を認め (PR4C)、さらに右中肺野に 2 つの結節状陰影を認めた (図 9)。

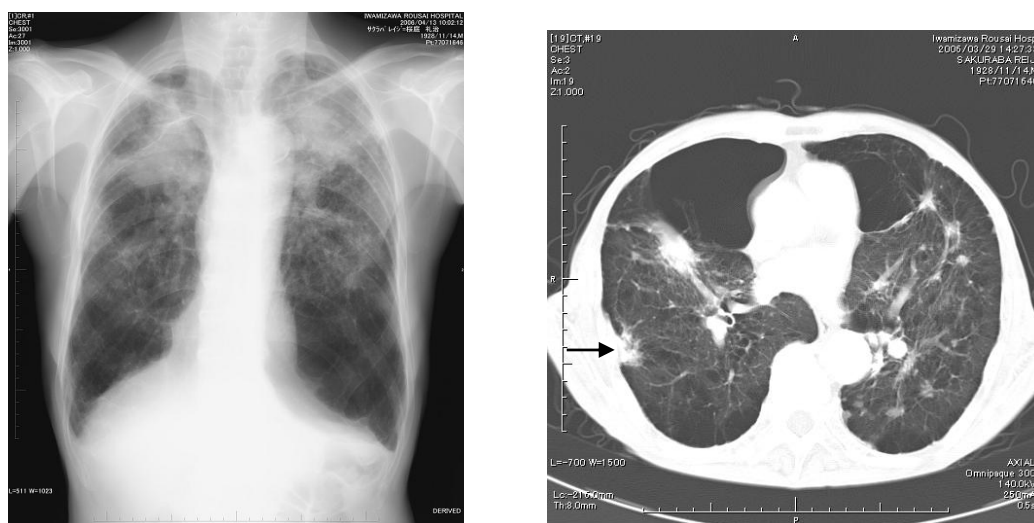


図 9 症例 1 胸部 X 線写真と胸部 CT 画像

PET 所見：両上肺野の 2 つの大陰影は直径がそれぞれ 8 cm、6 cm であるのに対し、FDG の SUVmax は 5.3、5.8、MET の SUVmax は 2.3、2.4 と、結節の直径の割に集積は強くなかった (図 10)。

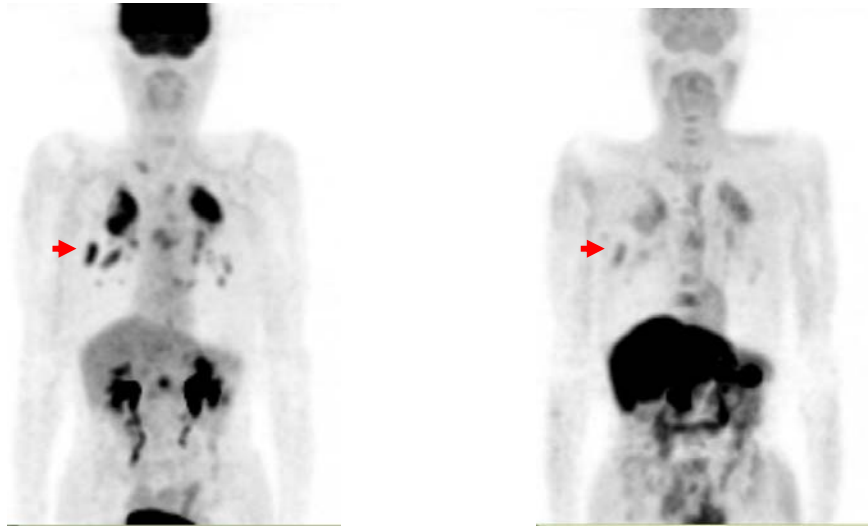


図 10 症例 1 FDG-PET (左) の矢印の結節に強い集積が見られるが MET-PET (右) では集積は弱い。

一方、右中肺野外側の結節(赤矢印)は直径 1.5 cm と比較的小さいが増大傾向を認め、FDG-PET の SUVmax は 4.0 と高値で肺がんが強く疑われた。MET の SUVmax は 1.9 であった。この症例は呼吸機能が著しく低下しており、肺がんに対する手術は不可能であった。また PET にて偶然胃がんも発見され手術を行った。

【症例 2】76 歳 職歴：炭坑夫 30 年。平成 19 年 3 月 26 日、胸部異常影のため近医より紹介され当院を受診し入院精査した。胸部 X 線写真では両側上葉に大陰影がみられ (PR4C)、さらに胸部 CT で右 S6 に直径 2 cm の腫瘤を認めた (図 11)。気管支鏡による擦過細胞診では Class I、喀痰細胞診で Class III b であった。



図 11 症例 2 胸部 X 線写真と胸部 CT 画像

PET 所見：両側上肺野の大陰影の直径は 5.5 cm と 6.0 cm であったが、その SUVmax は、FDG では 2.8 と 3.3、MET では 1.2 と 1.5 であった（図 12）。

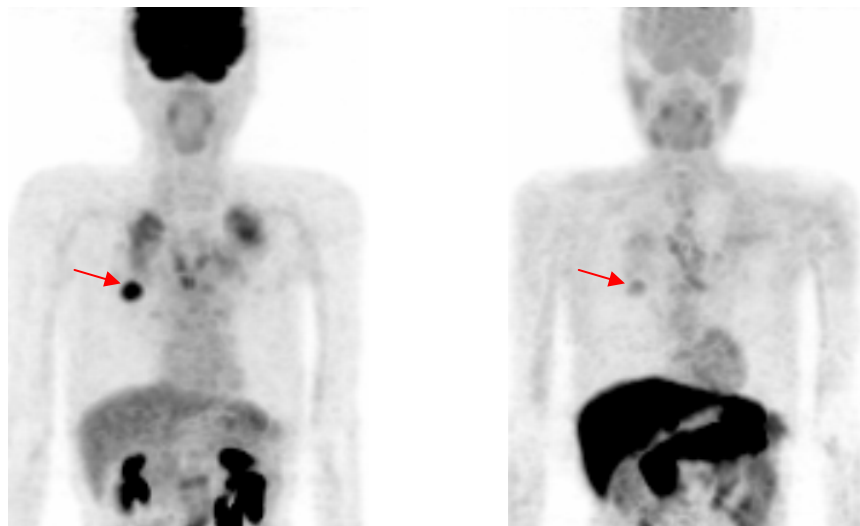


図 12 症例 2 FDG-PET（左）では右中肺野の結節に強い集積が見られる。
MET-PET（右）でも PMF に比べやや強い集積がみられる。

一方、右 S6 の腫瘤の SUVmax は FDG で 5.7 と強い集積がみられ、肺がんが強く疑われた（赤矢印）。MET では 1.8 と集積は弱かった。手術を勧めた結果、患者の希望で地元の病院へ転院。そこで気管支鏡検査を再検し Class V、扁平上皮癌と診断された。この症例も呼吸機能が悪く手術は不可能で、放射線治療および化学療法を行った。

【症例 3】 71 歳 職歴： 金属鉱山 32 年 5 ヶ月。

平成 19 年 4 月、喀痰細胞診で Class V と診断され、5 月 2 日気管支鏡検査を実施。擦過細胞診で B9 より Class V：扁平上皮癌と診断された。胸部 X 線写真及び胸部 CT では両上肺野に大陰影（PR4C）が見られ、左 S9 に直径 1.5 cm の腫瘤（赤矢印）を認めた（図 13）。



図 13 症例 3 胸部 X線写真と胸部CT画像

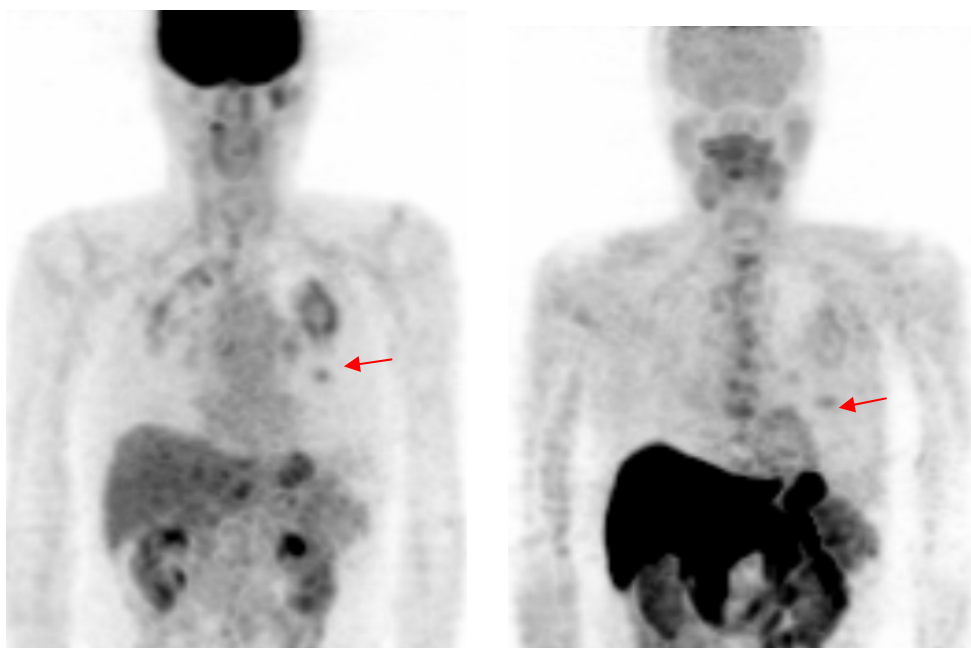


図 14 症例 3 FDG (左) 及びMET-PET (右) で左中肺野に弱い集積が見られる。

PET 所見：両側上肺野の大陰影の直径は 4 cm と 5 cm であったが、その SUVmax は、FDG では 2.2 と 2.7、MET では 1.2 と 1.7 であった (図 14)。左 S9 の腫瘍 (赤矢印) の SUVmax は FDG で 1.9、MET で 1.8 と低値で、PET 診断基準から判定すると陰性であった。この症例はその後手術を行った。

考察

これまで PET は悪性腫瘍ばかりでなく、肺炎や結核、サルコイドーシスなどの肉芽腫性疾患などでも異常集積が見られることが報告されている^{2) 3) 4) 5)}。じん肺についても肺野に異常集積がみられることが報告されているが^{4) 6)}、いずれも症例報告程度のもので、これまでじん肺における PET 所見について詳細に検討した報告はない。そのためじん肺に合併した肺がんとじん肺結節との鑑別に関する PET の有用性についてはこれまで不明であった。我々はすでに、2007年にじん肺 26 例についての FDG および MET-PET 所見を報告しているが¹⁾、これがじん肺の PET 所見を詳細に検討した初めての報告と考えられる。この中でじん肺の小陰影には異常集積が見られないこと、じん肺結節の SUVmax は結節の直径と正の相関があること、肺がんの SUVmax はじん肺結節と比べて有意に高値を示すことを報告した。今回はさらに症例を増やして検討した結果、じん肺結節の SUVmax は結節の直径と正の相関があるが、じん肺結節が 5~8 cm と大きい症例では SUVmax の増加が頭打ちとなることが観察された。さらにそれらの症例では粉じん作業開始から PET 検査時までの期間が短い症例ほど SUVmax は高値を示す傾向が見られた。また、この 5~8 cm のじん肺結節を有する症例について胸部 X 線写真の経過を検討してみると、SUVmax が高値を示す症例では、最近まで X 線写真が変化し続け大陰影が増大している例が多く、逆に SUVmax が低値の症例では、大陰影の増大が止まり X 線写真の変化が乏しい傾向が認められた。FDG-PET でじん肺結節に強い集積が見られる機序としては、じん肺結節内のマクロファージや線維芽細胞による FDG の取り込みが考えられている⁶⁾。今回の我々の検討で、じん肺の経過の中で大陰影が形成された後さらに時間がたつと SUVmax も低下していくことがわかったが、これは大陰影内の組織球や線維芽細胞などの数や活動性が、粉じん吸入から一定の期間が経過した後に低下していくことを示唆しているものと思われる。しかし今回検討したじん肺症例は、平均年齢が 72 歳と比較的高齢であり、離職してから年数が経過している例がほとんどであった。現在粉じん作業を行っている例や、離職後間もない例で FDG の集積がどうかについては、じん肺結節や大陰影の形成過程を調べる上で興味ある課題であり、今後さらに検討したいと考えている。

今回我々は、じん肺結節の直径ごとに肺がんとじん肺結節の SUVmax を比較した結果、FDG-PET では結節径が 2 cm 以上で両者間に有意差があり、FDG-PET 単独でも肺がんとじん肺結節との鑑別診断に有用であることがわかった。しかし直径が 1.5 cm 以下の 2 例では SUVmax が低値で PET による診断ができなかった。これまでも FDG-PET では 1 cm 以下の小さな腫瘍や高分化型腺がんでは PET による診断がむずかしいとされており^{7) 8)}、Nie ら⁹⁾ は SUV4 以下、あるいは直径 2 cm 以下の小さな腫瘍は PET 所見に加えて胸部 CT からの情報も加えて総合的に診断することを提唱している。また今回の検討で PET 所見が陰性だった 2 症例のうちの 1 例は高分化型腺がんであった。Higashi ら¹⁰⁾ は肺腺がんに対する FDG-PET の有用性について検討しているが、それによると腺がんの SUV は細気管支肺胞上皮がんでは最も低く、高分化から中等度分化型になるに従って SUV は高くな

ることを報告している。さらに細気管支肺胞上皮がん7例のうち4例でPET所見が陰性だったと述べており、今回の我々の成績とも良く一致している。

また今回の検討で、腫瘍径が13cmの大細胞がんの症例でFDG-PET所見が陰性と診断されたが、MET-PETではSUVmaxは高値を示し陽性と診断された。さらにもう1例、直径4cmの小細胞がんの症例でもFDG-PETとともにMET-PETでも陽性と診断された。この2例の成績から、腫瘍径が比較的大きな症例や肺がんの組織型によっては、MET-PETも肺がんとじん肺結節との鑑別診断に有用である可能性が考えられるが、結論を出すためにはさらに症例数を増やして検討する必要がある。

これまでPETによる肺がんの診断基準については、Yangら⁵⁾はFDG-PETにおいてSUV2.50以上を肺がんの診断基準とすると、感度94%、特異度71%であったと報告している。またSasakiら³⁾の検討によるとFDG-PETではSUV3.20、MET-PETではSUV2.66をカットオフ値とすると、それぞれの感度は81.3%、83.8%、特異度は78.9%、88.9%であり、FDGおよびMET-PETともに肺がんの鑑別に有用であると報告している。しかし今回の我々の検討では、じん肺の大陰影にFDG-PETで強い集積があり、SUVmaxが4を超える例が多く見られたため、じん肺においては従来の診断基準では肺がんとじん肺結節との鑑別ができないことがわかった。さらにじん肺結節の大きさによってもSUVmaxは大きく変化するため、腫瘍の直径を考慮した診断基準が必要と考えられた。これらの結果をふまえて、今回われわれはPETによって肺がんとじん肺結節の鑑別を行うために、結節の直径を考慮した新たな診断基準を作成した。この診断基準のうちFDG-PET単独の診断基準を用いると感度は67%であり、これにMET-PETの診断基準を合わせると感度は78%と上昇した。従って、これらの診断基準を用いることにより、FDGおよびMET-PETは、肺がんとじん肺結節との鑑別診断に有用であると考えられた。しかし今回の検討では肺がん例がまだ9例と少ないため、今後さらに症例数を増やしてより良い診断基準を作成する必要があると考えている。また今回は肺門、縦隔リンパ節については詳細な検討ができなかったが、肺がんを合併したじん肺患者の病期診断にFDGおよびMET-PETがどの程度有用かについても今後の検討課題と思われる。

まとめ

じん肺患者51例についてFDGおよびMET-PET検査を実施し、特にじん肺結節と肺がんとの鑑別にPETが有用かどうか検討し、以下の結論が得られた。

- 1) じん肺1～3型の肺野の小陰影にはFDG、MET-PETともに異常集積は見られない。
- 2) じん肺4型の大陰影には異常集積が見られ、その程度はMETに比べFDGで強い。
- 3) FDGおよびMET-PETでは、じん肺結節の直径とSUVmaxの間に正の相関が見られる。
- 4) FDG、MET-PETでは胸部異常影(非がん例)のSUVmaxはじん肺結節と差がない。

- 5) じん肺結節と肺がんとの鑑別のための SUVmax 基準値は、FDG-PET では結節径が 3 cm未満のときは 4.0、3 cm以上 4 cm未満のときは 6.0、4 cm以上のときは 9.0 とした。また MET-PET では結節径にかかわらず SUVmax 5.0 を基準値とした。
- 6) この診断基準を用いると、FDG および MET-PET のじん肺合併肺がんに対する診断の感度と特異度はそれぞれ 78%、96%であり、FDG および MET-PET はじん肺結節と肺がんとの鑑別に有用である。
- 7) FDG-PET の早期像と後期像における SUVmax の変化から、じん肺結節と肺がんを鑑別することは出来なかった。

【参考文献】

1. Kanegae K, Nakano I, Kimura k, et al: Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesion and lung cancer in pneumoconiosis, Ann Nucl Med 21:331-337,2007
2. Demura Y, Tsuchida T, Ishizaki T, et al : ¹⁸F-FDG accumulation with PET for differentiation between benign and malignant lesion in the thorax, J Nucl Med 44:540-548,2003
3. Sasaki M, Kuwabara Y, Yoshida T, et al: Comparison of MET-PET and FDG-PET for differentiation between benign lesions and malignant tumors of the lung, Ann Nucl Med 15:425-431, 2001
4. Bakheet S, Powe J: 18-FDG uptake due to benign pathology, Semin Nucl Med 28:352-358, 1998
5. Yang SN, Liang JA, Lin FJ et al: Differentiating benign and malignant pulmonary lesions with FDG-PET, Anticancer Res 21:4153-4158,2001.
6. Alavi A, Gupta N, Alberini JL, et al: Positron emission tomography imaging in nonmalignant thoracic disorders, Semin Nucl Med 4:293-321,2002
7. Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka T, et al: Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images, Lung Cancer, 45:19-27,2004
8. Deterbeck FC , Falen S, Rivera MP, et al: Seeking a home for a PET, part1; defining the appropriate place for positron emission tomography imaging in the diagnosis of pulmonary nodules or masses, Chest 125:2294-2299,2004
9. Nie Y, Li Q, Li F, et al: Integrating PET and CT information to improve diagnostic accuracy for lung nodules: A semiautomatic computer - aided method, J Nucl Med 47:1075-1080,2006.
10. Higashi K et al: Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma, J Nucl Med 39:1016-1020,1998

課題 3. 新たな肺がん診断法に関する研究

(2) 遺伝子診断法：血清遊離 DNA における癌抑制遺伝子過剰メチル化の検討

背景

じん肺患者に発生した肺癌の診断は難しく、早期発見が行われなければ肺機能障害のためその治療には制約が多い。現在行われている胸部 CT を用いた検診で異常影を指摘しても、健常肺に発生する肺癌と比較してその確定診断は困難である。一方、癌の発症にはエピジェネティックな異常が関与するとされ、様々な癌抑制遺伝子がメチル化により不活化されていることも癌化の機序の一つとされている。また、藤原らは血清遊離 DNA における癌抑制遺伝子のメチル化が肺癌発生の早期から発現し、胸部異常陰影を呈した症例のうちでも有用な早期発見のために有用な手段であると報告している。

目的

じん肺肺がん症例および悪性疾患の合併のないじん肺症例に対して血清癌抑制遺伝子のメチル化を検討し、じん肺肺がんの早期診断に有意義かどうかを検討した。

対象・方法

全国の労災病院においてじん肺症に原発性肺癌が合併した症例を対象とし、岡山労災病院に通院中の悪性疾患の合併のないじん肺症例をコントロールとした。

文書による同意が得られた患者から採血を行い、血清より遊離 DNA を抽出。肺癌においてメチル化が多く報告されている2つの癌抑制遺伝子(RASSF1A, p16INK4a)において、Real-time MSP 法 (Methylation-specific PCR) を施行し、reference gene である β -actin (ACTB) との比を用いてメチル化レベルを算出した。

結果

じん肺肺癌 26 例と悪性疾患の合併のないじん肺 22 例について検討した。年齢中央値は、じん肺肺癌症例 73 歳、じん肺症例 73.5 歳であり、性別はじん肺肺癌 26 例中 24 例が男性であり、じん肺症例では 22 例全例が男性であった。

血清遊離 DNA における癌抑制遺伝子のメチル化の有無について検討したところ、表 1 に示すようにじん肺肺癌症例では 26 例中 5 例(19%)に RASSF1A のメチル化が検出され、じん肺症例の 22 例中 3 例(14%)よりも高頻度であったが、両群間に有意な差は認められなかった($p=0.710$ 、 χ^2 検定)。また、今回の検討ではじん肺肺癌症例、じん肺症例の両群とも p16INK4a のメチル化は検出されなかった。RASSF1A のメチル化レベルを ACTB との比を用いて定量化したところ、図 1 に示すようにメチル化を認めた症例でのメチル化レベルは、じん肺肺癌症例の方が高い傾向にあったが、陰性例が多いため、じん肺肺癌 26 例とじん肺 22 例を比較すると、両群間に有意な差は認められなかった($p=0.493$ 、Mann-Whitney の U 検定)。

表1. 癌抑制遺伝子のメチル化の有無の検討

RASSF1A

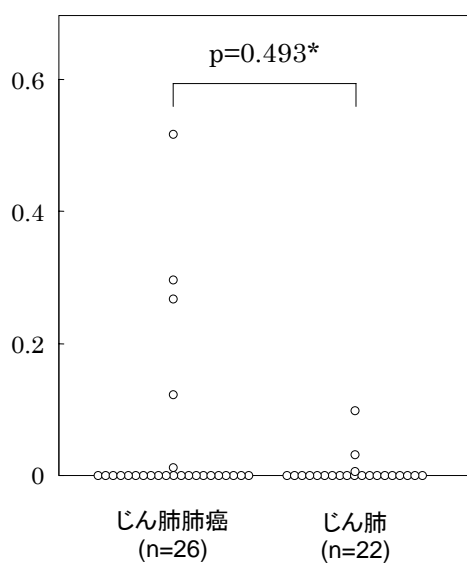
	じん肺肺癌	じん肺
メチル化 あり	5 (19%)	3 (14%)
なし	21 (81%)	19 (86%)

p16INK4a

	じん肺肺癌	じん肺
メチル化 あり	0 (0%)	0 (0%)
なし	26 (100%)	19 (100%)

図1. 癌抑制遺伝子であるRASSF1Aのメチル化レベル検討

RASSF1A/ACTB



*: Mann-WhitneyのU検定

結論

今回の解析では、血清遊離 DNA における癌抑制遺伝子のメチル化の検出がじん肺肺癌の早期診断に有用であるとは言い難い。今後は、当初計画していたじん肺肺癌 50 例、じん肺 50 例まで症例を集積し、肺癌の組織型・病期およびじん肺の種類・X 線所見等を加えた詳細な解析を行っていく予定である。

課題4. シリカのヒト気管支上皮細胞の変異原性に関する研究

目的

1997年にIARCは結晶質シリカをグループ2A(「おそらく」発癌性あり)からグループ1(発癌性あり)に認定を改めた。しかし、結晶質シリカのヒトに対する発癌性は今だ明らかとは言い難く、結晶質シリカの職業性曝露及びじん肺症と肺癌発生との因果関係についても依然不明確である。以上より、我々はヒト気管支上皮細胞株 BEAS2B に結晶質シリカを曝露、あるいは結晶質シリカとタバコ発癌物質ベンツピレンを共曝露した後に、BEAS2B が癌形質を獲得するか否かを解析することにより、結晶質シリカのヒト気管支上皮に対する発癌性の有無について検討した。また他のヒト気管支上皮細胞株 HBEC に対しても結晶質シリカの曝露を行い、同様に結晶質シリカのヒト気管支上皮に対する発癌性の有無について検討した。

方法

1) 結晶質シリカの曝露

対数増殖期にあるヒト気管支上皮細胞株に予め乾熱滅菌した結晶質シリカ MinUSil5(以下シリカ)を様々な時間、濃度、回数を設定して曝露した。シリカを加えずに同処理を行った細胞を対照群とした。シリカを曝露した後、細胞を(BEAS2B では HBS、HBEC では 1x Solution A を用いて)各々2回洗浄してシリカを除去した上で通常の培養液(BEAS2B では LHC-9、HBEC では K-SFM)に戻した。なおベンツピレンの曝露の際には、その溶媒として使用している同容量の DMSO のみ曝露して同処理を行った HBEC を対照群とした。

2) コロニー形成法

対数増殖期にあるヒト気管支上皮細胞株を0.4%アガロース寒天培地4ml内に 5×10^3 個ずつ加えて、予め作成していた0.8%アガロース寒天培地1.5mlに上層した。1時間4°Cに静置して0.4%アガロース寒天培地を固相化させた後、37°C CO₂インキュベーター内で3週間培養した。寒天培地内のコロニーをp-iodonitrotetrazoliumで染色した上で形成されたコロニー数を算定した。

3) ルシフェラーゼ法

シリカ曝露後の対数増殖期ヒト気管支上皮細胞株 BEAS2B を24 well dish に 5×10^4 個ずつ plating し、翌日0.2 mg の TRE-luc ベクター(2コピーの TPA response element 下流に firefly luciferase が接続)と10 ng の pRL-TK ベクター(HSV-thymidine kinase promoter 下流に Renilla luciferase が接続)をFuGENE6 (Roche, Indianapolis, USA)を用いて遺伝子導入した。なお遺伝子導入4時間後に TPA を添加した100 μ g/cm²シリカ曝露後 BEAS2B を陽性対照群とした。遺伝子導入24時間後に細胞を harvest し、firefly および Renilla luciferase 活性を dual-luciferase reporter assay system (Promega, USA) を用いて各々シリカ曝露後 BEAS2B の AP1 転写活性を測定した。AP1 転写活性は firefly luciferase 活性/Renilla luciferase 活性の比で表した。

4) Western blotting 法

各々シリカ曝露、継代後の対数増殖期 BEAS2B を 0.1mM PMSF, 100 μ g/ml aprotinin, 100 μ g/ml leupeptin 含有 RIPA buffer (150mM NaCl, 1% Triton X-100, 1% deoxycholate, 0.1% SDS, 10mM Tris pH7.4) に溶解した後 sonication を行ってタンパク質を抽出した。Bio-Rad Protein Assay にてタンパク質の定量を行った後、各々 40 μ g のタンパク質を 4-12% gradient SDS gel にて電気泳動を行った。泳動展開した gel 内のタンパク質をニトロセルロース膜に blotting した後、各々一次抗体に 4 $^{\circ}$ C で一晩反応させた。翌日二次抗体で反応させた後、目的のタンパク質の発現を enhanced chemiluminescence にて検出した。

成績

1) ヒト気管支上皮細胞株 BEAS2B に対する成績

シリカ曝露後のコロニー形成能

シリカ 50 μ g/cm² 24 時間曝露後のヒト気管支上皮細胞株 BEAS2B のコロニー数はシリカ非曝露対照群 BEAS2B に比べ約 3～4 倍に増加していた。一方、シリカ 100 μ g/cm² 24 時間曝露後 BEAS2B やシリカ 200 μ g/cm² 24 時間曝露後 BEAS2B 等のより高容量のシリカ曝露群では対照群と比べ有意なコロニー数の増加は認めなかった。シリカの 7 日間連続曝露後 BEAS2B ではシリカ非曝露対照群 BEAS2B と比べ逆に有意なコロニー数の減少を認めた。またシリカ 50 μ g/cm² 24 時間曝露にてコロニー形成能が促進された BEAS2B に対し再びシリカ 50 μ g/cm² 24 時間曝露を行ってもさらにコロニー形成能が促進されることはなかった。さらにシリカ 50 μ g/cm² 24 時間曝露にてコロニー形成能が促進された BEAS2B をより長期間継代すると逆にコロニー形成能が減弱する傾向がみられた。

シリカ曝露後の AP1 転写活性

AP1 の転写活性はシリカ 100 μ g/cm² 24 時間曝露後の BEAS2B においてシリカ非曝露対照群 BEAS2B に比べ 3 倍ほど上昇していた。シリカ 50 μ g/cm² 24 時間曝露後の BEAS2B でも対照群と比べ AP1 の転写活性はわずかながら上昇していた。一方シリカ 200 μ g/cm² の高用量曝露群では AP1 の転写活性上昇の程度はごく軽度であった。なお陽性対照群の TPA で処理したシリカ 100 μ g/cm² 24 時間曝露後 BEAS2B においては AP1 転写活性がシリカ非曝露対照群と比べ約 6 倍の上昇を認めた。

シリカ曝露後の癌抑制遺伝子、癌遺伝子の発現

シリカ 50 μ g/cm² 24 時間曝露後の BEAS2B ではシリカ非曝露対照群 BEAS2B と比べコロニー形成能の増強、またシリカ 100 μ g/cm² 24 時間曝露後の BEAS2B では AP1 転写活性の上昇が示されたことより、次に AP1 を構成し発癌と深い関わりを持つ Jun family member である cJun, JunB 及び JunD タンパク質の発現を western blotting 法により検討した。しかし、cJun, JunB 及び JunD タンパク質の発現量はシリカ 50 μ g/cm², 100 μ g/cm² 曝露後の BEAS2B とシリカ非曝露対照 BEAS2B との

間で明らかな差がなかった。また、シリカ曝露後 BEAS2B で癌遺伝子 cJun のリン酸化の亢進も認められなかった。さらに、細胞周期の調整に直接関わる所謂細胞周期関連タンパク質のうちの癌抑制遺伝子 p53, p21cip1, p27kip1, p57kip2, p16Ink4a と p14ARF、また癌遺伝子 cyclin D1, cyclin E と cyclin A の発現を western blotting 法により解析した。しかし、いずれの発現量もシリカ曝露後 BEAS2B とシリカ非曝露対照 BEAS2B との間で明らかな差はなかった。また、DNA の修復と癌化に関与する Ku70, Ku86 たんぱく質の発現量にも明らかな差はなかった。

非接着状態下での細胞増殖能

PolyHEME でコーティングした dish 内で BEAS2B を培養すると非接着状態となり、その条件下での細胞増殖能の有無は寒天培地でのコロニー形成能と同様に癌形質獲得の良い指標となる。そこで、PolyHEME での非接着状態における細胞増殖能をシリカ 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 24 時間曝露後 BEAS2B とシリカ非曝露対照群 BEAS2B との間で比較したところ、シリカ曝露後 BEAS2B の方が対照 BEAS2B より 2～3 倍程度速く、細胞が増殖した。しかし非接着状態でもシリカ非曝露対照群 BEAS2B は死滅せず、むしろ徐々に増殖していくことが示された。さらに、BEAS2B がシリカ非曝露時において時折有意なコロニー形成能を示すことがあること、また陽性コントロールとして設定したベンツピレン曝露後 BEAS2B で有意なコロニー形成能の増強が認められなかったことより、以後の BEAS2B を用いた実験は保留とした。次に他のヒト気管支上皮細胞株 HBEC を用いることとし、HBEC に対してシリカを曝露しその後のコロニー形成能の有無について検討した。

2) ヒト気管支上皮細胞株 HBEC に対する成績

シリカ曝露後のコロニー形成能

HBEC にシリカ 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 24 時間曝露、シリカ 50 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, シリカ 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ の 30～40 日間長期連続曝露、シリカ 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ 1 週間毎 48 時間曝露の総計 4 回、および 8 回間欠曝露などを試みたが、いずれの場合にもコロニー形成能をみとめなかった。一方、HBEC にベンツピレンを 1.0 μM 24 時間、7 日間及び 4 週～12 週間連続曝露、1.0 μM 1 週間毎 48 時間曝露の総計 4 回、および 8 回間欠曝露などを行ったがコロニー形成能をみとめなかった。またシリカとベンツピレンの共曝露では上記条件の単回曝露、長期連続曝露ではコロニー形成はなく、1.0 μM ベンツピレンと 200 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ シリカの 1 週間毎 48 時間総計 8 回間欠曝露後引き続き 6 週間継代した HBEC にのみごく少数のコロニーの形成をみとめたが、足場非依存性増殖を示す有意なコロニー形成ではなかった。

まとめ

以上の *in vitro* の実験系の成績が示す限りでは、ヒト気管支上皮細胞に対するシリカの直接的な発癌性を示唆する知見は得られなかった。しかし一方で、陽性コントロール群とされるベンツピレン曝露後 BEAS2B では有意なコロニー形成能の増強がなく、ベンツピレン曝露後

HBEC では殆どコロニーの形成がなかったため、まだシリカのヒト気管支上皮細胞に対する発癌性を否定する段階には至っていない。また、ヒト気管支上皮細胞株の発癌には、シリカ、ベンツピレン、あるいはシリカとベンツピレンの共曝露だけでは充分でなく他の因子が必要であることが示唆される。

追加研究1：胸壁3D表示と胸膜プラーク

目的

アスベスト関連疾患の労災認定上、最も重要な点は職業性アスベスト曝露を確認することであるが、客観的なアスベスト曝露所見の1つに胸膜プラークがある。この胸膜プラーク像は胸部CTでは限局的な板状の胸膜肥厚として描出され、その検出率は85%程度とされており、2～3mm程度以上の厚みを持った病変であれば明瞭に描出可能であり、その診断に非常に有用である。

ただし、厚みが1～2mm以下のような薄く石灰化を伴わない胸膜プラーク症例では診断に迷う事も多い。特に傍椎体部～背部では肋間静脈との鑑別が難しく、確定診断には造影CTが必要とされてきた。そこで、今回我々は造影剤を使用しない単純CT画像から作成した胸壁3次元（以下 3D）表示を検討した。その結果、胸壁3D表示と薄いスライス厚のCT画像と共に観察することにより肋間静脈と胸膜プラークとを完全に鑑別することに成功した。また、これらの3D表示法を用いて胸膜プラークの進展方向の調査を行ったのであわせて記載する。

方法

石綿疾患用のCT撮影プロトコール（図1）を使用し、その撮影データから3D表示に必要なシンスライス画像を再構成しワークステーションにて3D処理を行った。胸壁3D表示にはボリュームレンダリング法を使用し、検討したオパシティアークのカラーはCT元画像と同様に白黒とし、カーブ立ち上がりは-200HUとした（図2）。胸壁3D表示用のオパシティアークをあらかじめセットし作業手順を決め作成者の主観に極力影響されないようにした。

使用機器 撮影条件

CT

シーメンス社製 SOMATOM VolumeZoom(4列)
撮影条件 140kv 82mAs(eff) 25sec前後
1mmコリメーション 7mm/rot
画像再構成 8mmスライス (フィルム用)
1.25mmスライス inc 0.8mm
約400イメージ (3D作成用)

ワークステーション

ZIOSOFT M900 QUADRA
3D表示法 ポリウムレンダリング法
DICOMビューワ
OsiriX v2.6 (フリーソフト Mac OS X)

図1 CT撮影条件

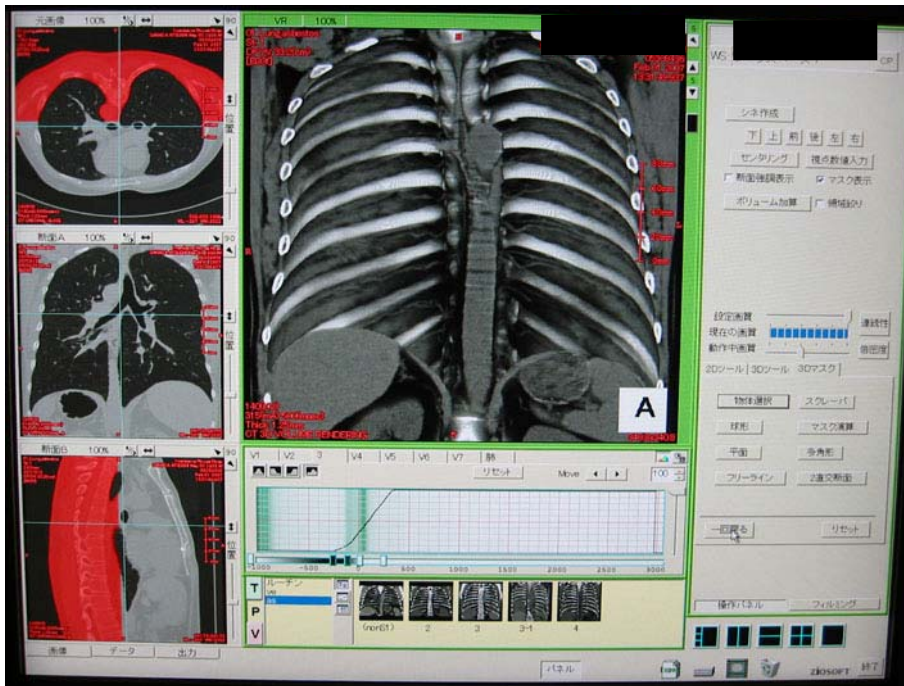


図2 ワークステーションでの作業画面

また、同時に胸膜プラークによる肺表面の形状変化を観察するために肺3D表示も作成している。CT撮影体位は重力効果による肺野濃度上昇による初期の石綿肺との鑑別するため腹臥位とした。

作成手順

- ① 3D作成用CT画像（約400画像）を胸壁3D表示に使用するオパシティカーブを用いて読み込む。（図3）
- ② 当院での観察方向は前面と背面に分けているので、冠状断方向に分割する。（図4）

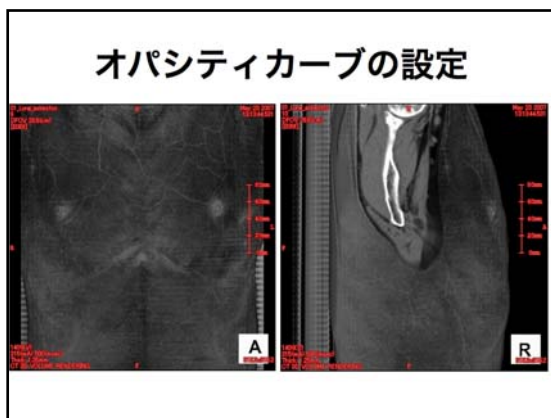


図3

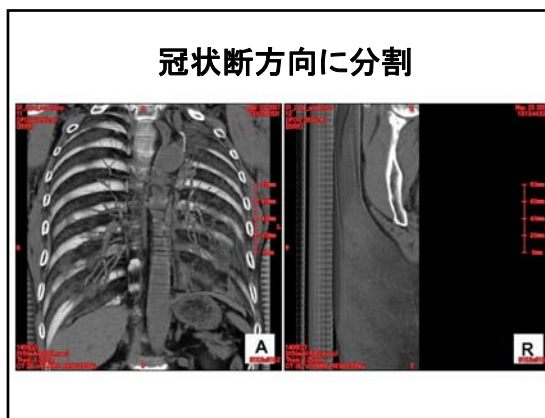


図4

- ③ 胸膜プラーク等による肺表面への形状変化を捕らえるため肺3D表示を作成する。（図5）

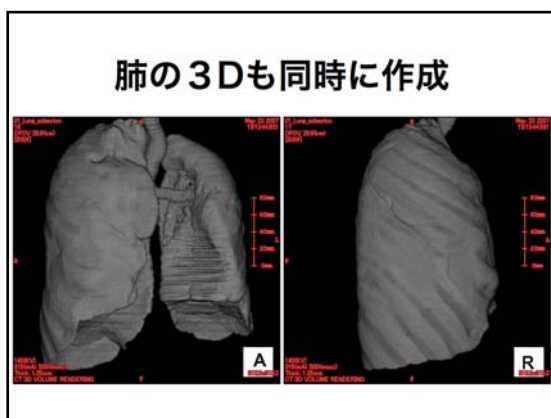


図5

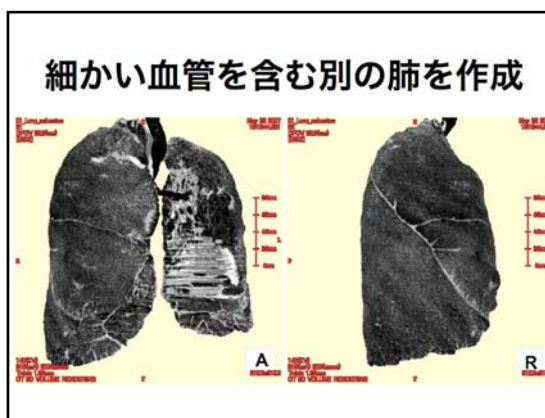


図6

- ④ ③とは別に肺3D表示を作成する。これは胸壁3D表示を作成するにあたって細かな肺血管などを一括処理するためのもので、胸壁のデータに影響がないようにボリュームを縮小して作成した。（図6）
- ⑤ 次に②で作成した胸壁3Dから④で作成した縮小した肺3Dを引き算し胸壁を観察しやすいようにした。また大血管や心臓が観察に障害となるケースはワークステーション上で削除している。その際には胸壁に影響がないよう注意が必要である。（図7）
- ⑥ 最後は観察したい方向に回転させ画像を作成する。当院では水平方向15度ごと回転させた画像をそれぞれ胸壁前面、背面で作成し保存している。

コロナル方向で作成したデータから引き算

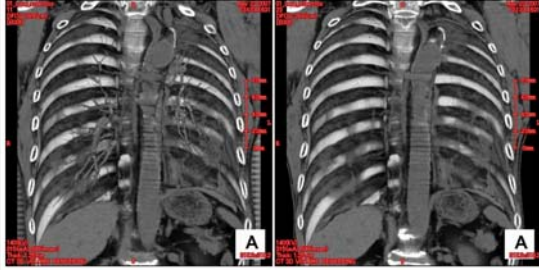


図 7

まとめ

今回使用した胸壁 3D 表示用のオパシティカーブを用いることにより、単純 CT から作成した 3D 画像上で肋間静脈を表示すると同時に、胸膜プラークがある場合は同じ画像上でプラークを描出することができた。その胸壁 3D 表示と元画像であるシンスライス画像を DICOM ビューワーにて位置情報をリンクさせて観察することにより、肋間静脈と胸膜プラークとを鑑別することが可能となった。

また、同時に作成した肺 3D 表示は肺表面の形状変化の把握を容易にし、今後は胸壁 3D 表示とを併用することにより胸膜プラークの存在診断への有用性も期待できる。

次項から当院での臨床症例を提示し解説する。

症例 1 肋間静脈

【症例】 55 歳 男性 【職歴】 重機運転、鉄工業

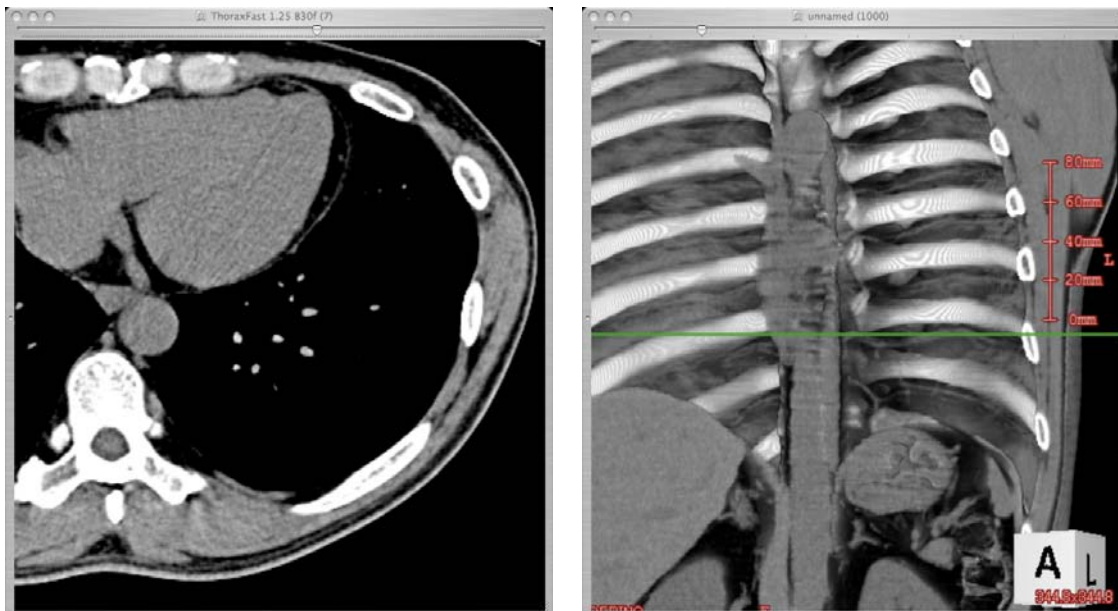


図 1 左：CT 画像（縦隔条件） 右：胸壁 3D 表示

CT 画像は 1 ミリ厚。傍椎体部にプラーク様の陰影が認められるが、図右の胸壁 3D 表示により確実に肋間静脈と診断できる。

症例 2 胸膜プラーク典型例

【症例】

62 歳 男性

【職歴】

昭和 36 年から平成 18 年までに約 43 年間電気工事関係に従事。直接アスベストを取り扱う事はなかったが、周りにはアスベストがあった。

防塵マスクは使用していなかった。

【胸部 X 線写真所見】

両肺野に重なって胸膜プラークと思われる陰影が多数認められる。



図 1 胸部 X 線写真



図2 胸部 CT 画像 (左：肺野条件 右：縦隔条件)

図2では、左右前胸壁に石灰化を伴う胸膜プラークが確認できる。他にも、傍椎体部や左背面にも胸膜プラークを認める。



図3 胸壁 3D 表示 (左：背面 右：前面)

右背面上部 (図3左) や左右前胸壁 (図3右) には肋骨に沿って胸膜プラークを確認できる。また、右傍椎体部 (図3左) には頭足 (上下) 方向に進展した胸膜プラークを認める。

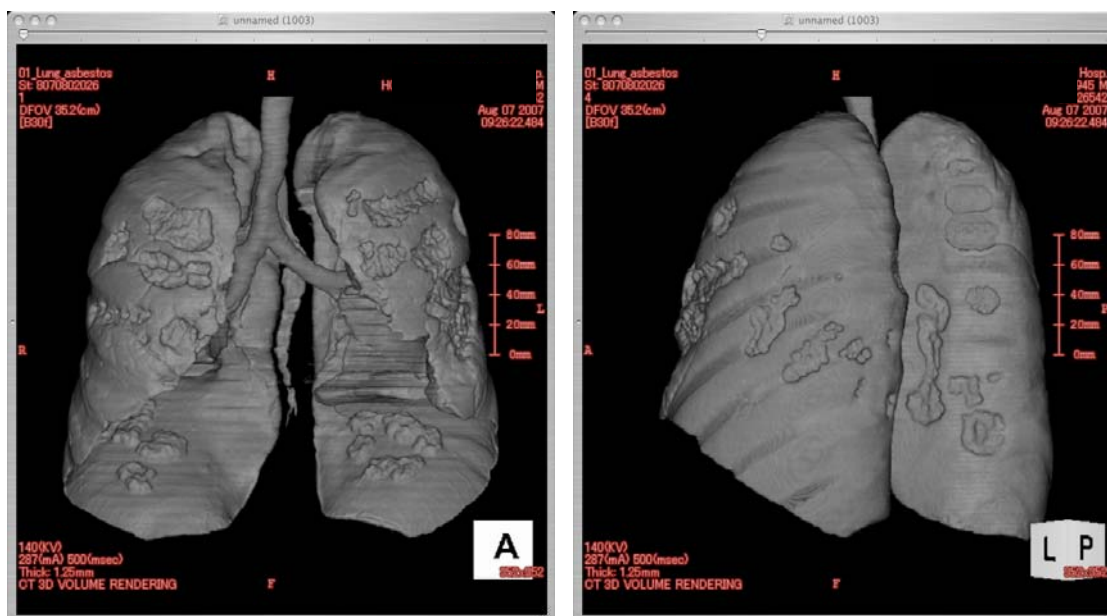


図4 肺3D表示（左：正面像 右：左後面斜位）

横隔膜や図3に示した胸膜プラークの位置に対応して肺3D表面にクレーター状の所見を明瞭に観察できる。

症例3 胸膜プラーク（軽度）

【症例】56歳 男性 【職歴】配送業で石綿の取扱い歴はないが、作業場に石綿があった。

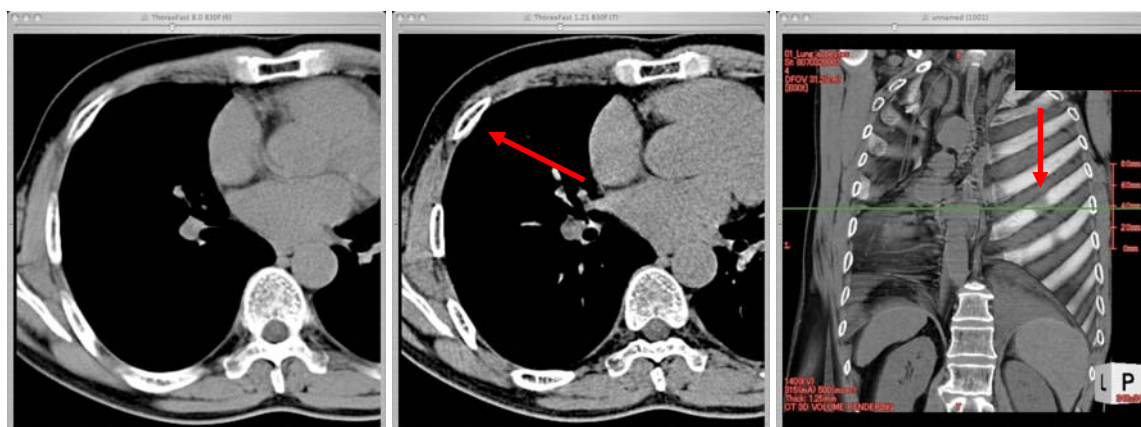


図1 左：CT画像8ミリ厚 中：CT画像1ミリ厚 右：胸壁3D表示

図1左では特に所見を認めないが、同じ位置でスライス厚を1ミリにした図1中では赤矢印に薄い胸膜プラークを認めた。胸壁3D表示（図1右）では肋骨直下に所見を確認できる。

CT画像のスライス厚を薄くすることにより分解能は向上するが画像数が著しく増加するため読影者の負担増となる。しかし胸壁3D表示を使用することによりその負担も軽減されるものと期待される。

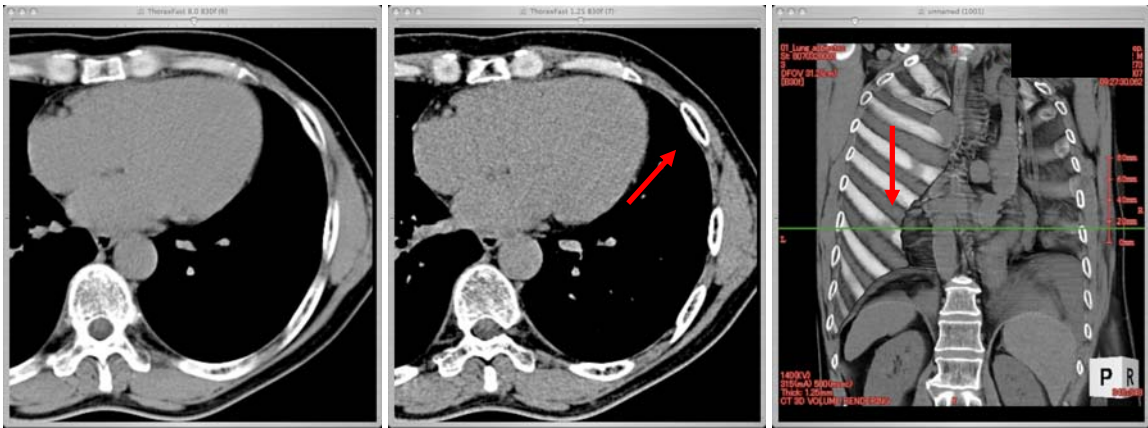


図2 左：CT画像8ミリ厚 中：CT画像1ミリ厚 右：胸壁3D表示

図1と同様に、図2左ではプラークを確認できないが、図2中のCT画像1ミリ厚では赤矢印に薄いプラークを疑うことができる。同右の胸壁3D表示では肋骨直下にプラーク所見を確認できる。しかし、プラークを全て描出できるか否かは未検証で、これまでの成績から2ミリ厚前後の胸膜プラークは捕らえることが可能と考えている。しかし、横隔膜については肺3D表示での形状変化を伴うプラークであれば描出可能であるが、薄いクレープ状のものは腹部臓器とのCT値の差が少ないことから描出は難しい。

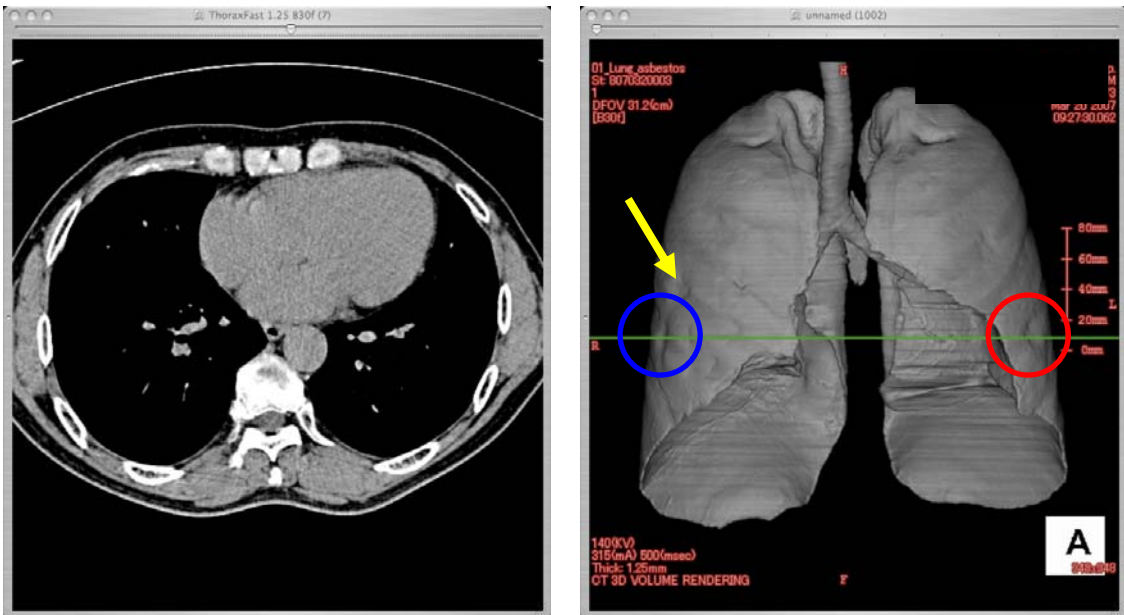


図3 左：CT画像 右：肺3D表示

図3左の薄い胸膜プラークでは図3右の肺3D表示で肺表面の凹状の形状変化を捕らえている（赤丸、青丸）。そして図1で示したプラークによる形状変化も同様に認識できる（黄矢印）。

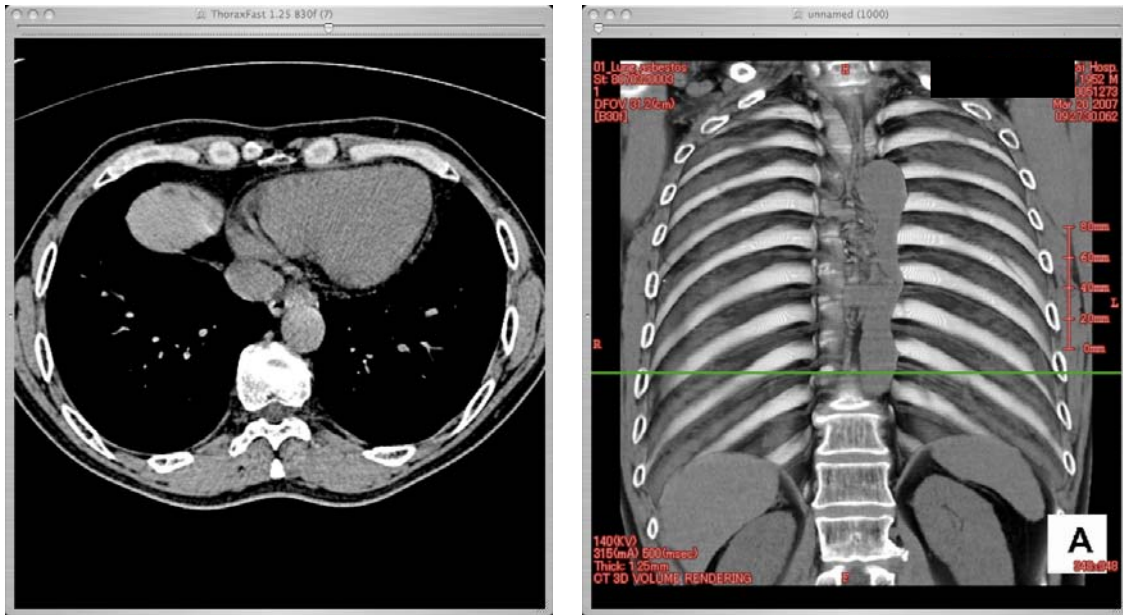


図4 左：CT画像（縦隔条件） 右：胸壁3D表示（背面）

図4左では傍脊椎部に肋間静脈なのか胸膜プラークなのか診断に迷うような所見がある（赤矢印）。従来、これを鑑別するには造影CTが必要であった。しかし、図4右の胸壁3D表示とCT画像を同時に観察することにより造影することなく容易に肋間静脈と診断できる。

症例4 石灰化胸膜プラーク

【症例】

85歳 男性

【職歴】

昭和24年から約6年間、金属鉱山にて採鉱夫として従事。その後、マンガン製造業に約25年間従事。作業場に断熱材としてアスベストが使用されていた。

【胸部X線写真所見】

左右横隔膜には石灰化を認める。左右肺野に辺縁明瞭な陰影を多数認め、特に左肺野には石灰化が著名で、縦隔側にも認める。



図1 胸部X線写真

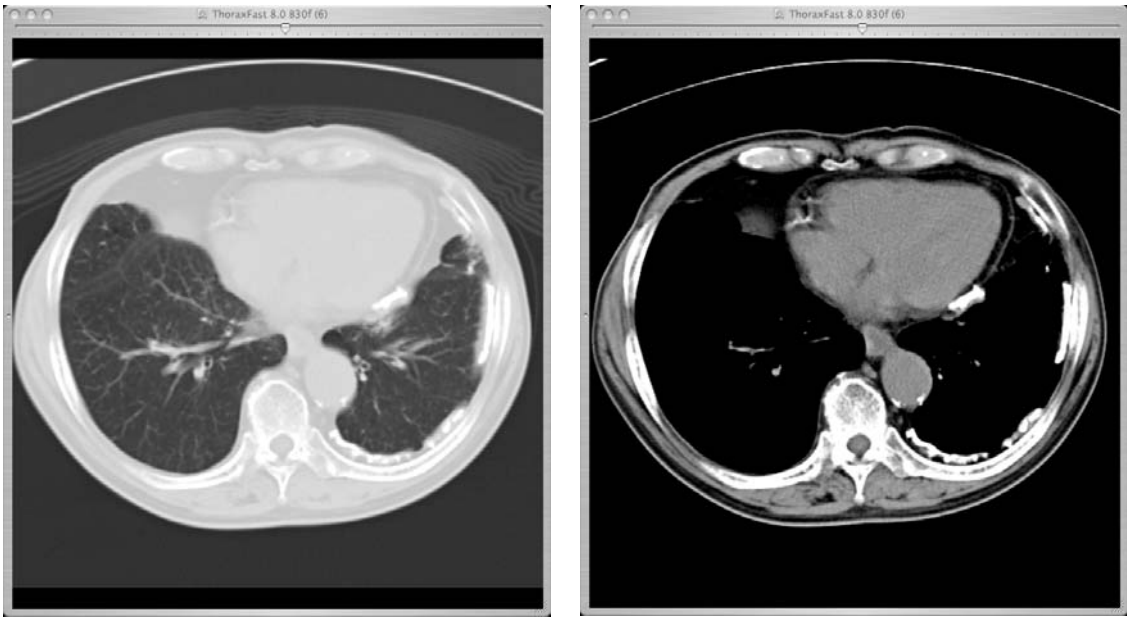


図2 胸部CT画像（左：肺野表示 右：縦隔表示）

図2では、左胸壁に広範囲に石灰化胸膜プラークを認める。また心膜にも石灰化を認める。

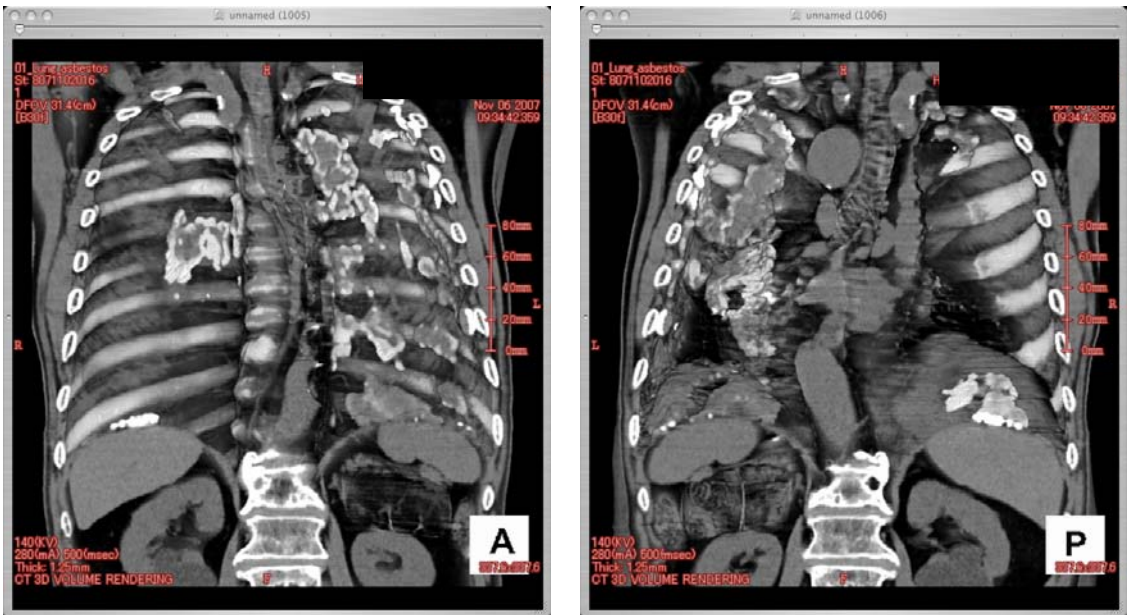


図3 胸壁3D表示（左：背面 右：前面）

図3では、両側に石灰化胸膜プラークを認めるが、左胸壁がより広範囲である。横隔膜にも石灰化を伴ったプラークを認める

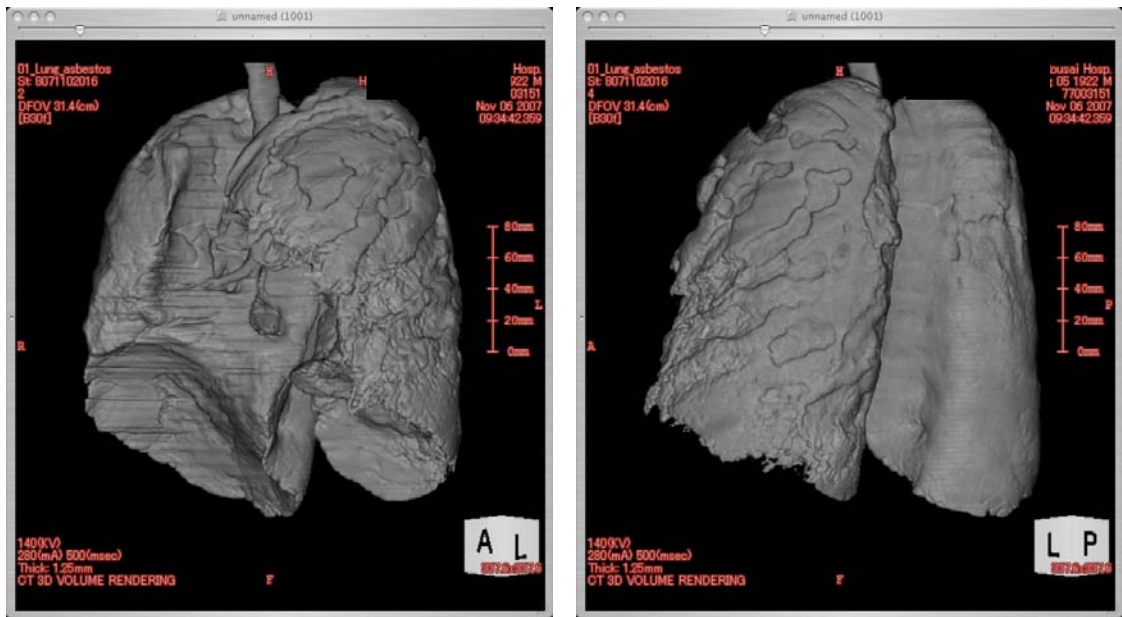


図4 肺3D表示

図4の肺3D表示では、石灰化を伴った胸膜プラーク部位が明瞭なクレーター状に観察できる。炎症性由来の石灰化の場合も厚みをもって肺の形状変化をもたらすが、石灰化胸膜プラークの場合はプラーク周辺の肺は弾性をもって伸展していることから、プラークの陥凹性変化はより明瞭に描出される。

症例5 陳旧性胸膜炎による胸膜石灰化（じん肺）

【症例】

75歳 男性 既往 21歳時 胸膜炎
じん肺分類 PR4B

【職歴】

炭鉱で坑内保安員、採炭夫、掘進夫、坑外水道員等の職務に従事。じん肺にて通院中。

【胸部X線写真所見】

じん肺陰影とは別に左側壁に広範囲の石灰化を認める。



図1 胸部X線写真



図2 胸部 CT 画像 (左：肺野表示 右：縦隔表示)

図2では、左胸壁に広範囲に石灰化を伴った胸膜肥厚を確認できる。

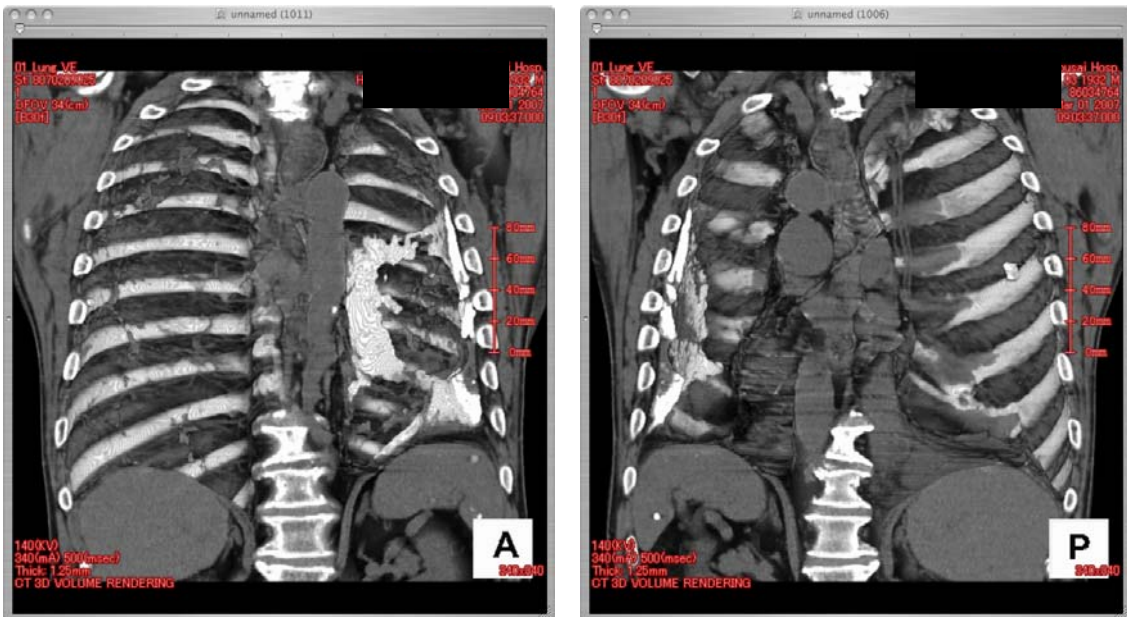


図3 胸壁3D表示 (左：背面 右：前面)

図3では、左胸壁に胸膜炎によると思われる胸膜石灰化が確認でき、その石灰化の厚みは一般的な石灰化胸膜プラークに比べ厚いと思われる。



図4 左：胸壁3D表示（左胸壁） 右：肺3D表示

しかし、肺3Dで見ると炎症性の胸膜石灰化による肺表面の形状変化は石灰化胸膜プラークに比べて境界が不明瞭でクレーター状には観察できない。また肺3D表示は左右肺の容積の差を視覚的に観察できる。

追加研究 2：胸膜プラークの進展様式に関する研究

前述した胸壁 3D 表示は肋間静脈と胸膜プラークの鑑別に有効であり、胸膜プラークの存在診断にも有用性が期待できる。同時に、胸壁 3D 表示は胸膜プラークを空間的、視覚的に認識できることから、この手技と CT 元画像を用いて胸膜プラークの発生部位や進展様式を調査し検討した。対象はアスベスト取り扱い歴のある方で、平成 19 年 1 月から同年 6 月末日までの期間に検診ならびに病院受診にて CT 撮影を行った 188 名である。内訳は男性 178 名、女性 10 名、平均年齢 60.1 歳であった。胸膜プラーク有所見者は 98 名、全体の 52.1% であった。胸膜プラークの発生頻度調査では、まず胸壁を高さ方向で 3 分割（上、中、下）に領域を分け（図 1）、かつ左右で前壁、側壁、後壁とできるだけ均等になるように分割し（図 2）、胸膜プラークの発生頻度を評価した。また同時に横隔膜についても胸膜プラークの有無を調査した。図 3 は胸膜プラーク有所見者 98 名における部位別発生頻度の結果である。グラフに示すとおり、下部左後壁、中部左後壁、中部右後壁、下部右後壁の順で発生頻度が高かった。また、横隔膜では右側で 72.4%、左側で 69.4% に胸膜プラークを認めた。左右胸壁での発生頻度を比較すると、左右には有意差は見られなかった。（図 4）

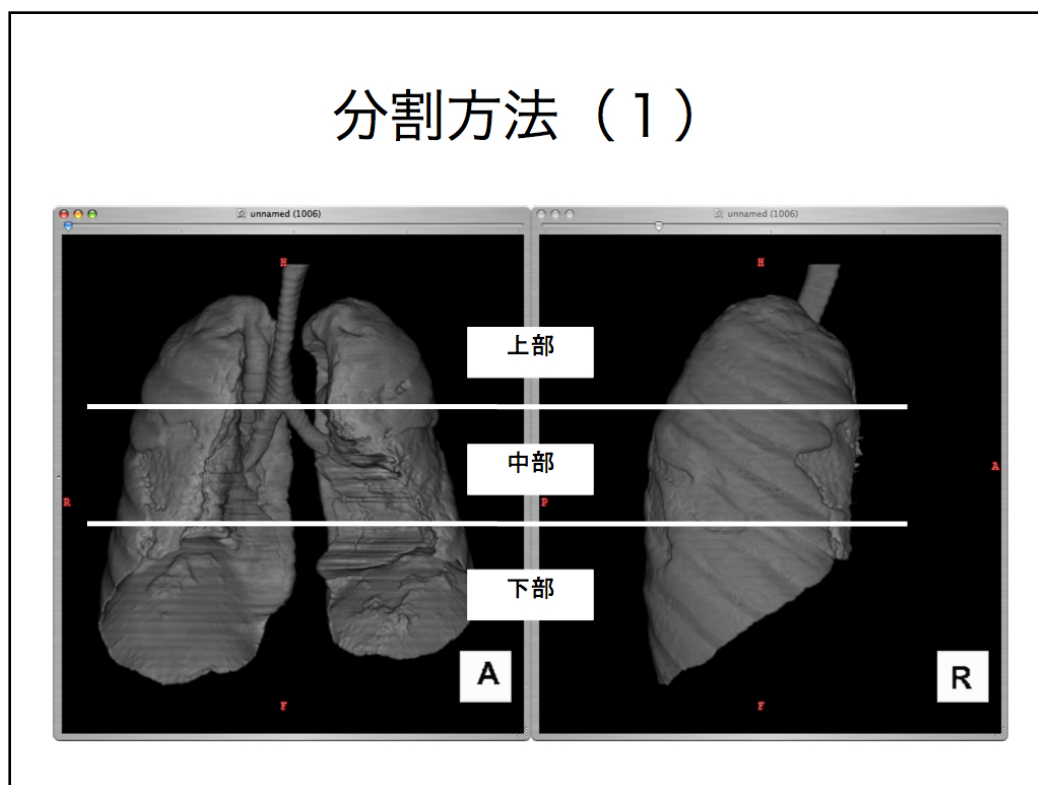


図 1 高さ方向の分割

分割方法 (2)

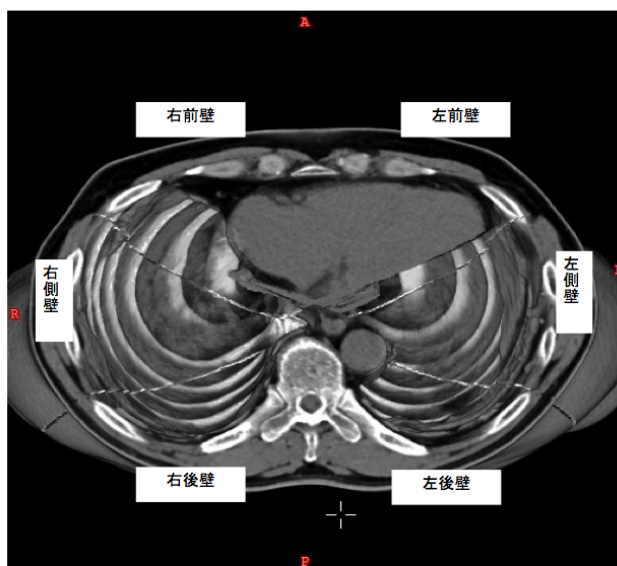


図2 胸壁分割方法

プラーク部位別発生頻度

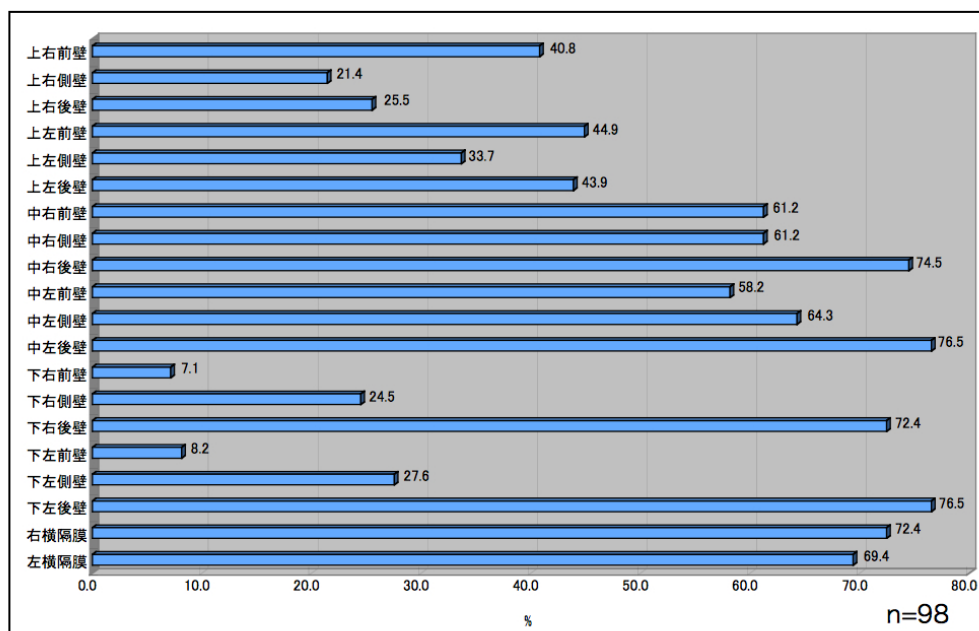


図3 部位別発生頻度

プラーク発生部位 (各壁面が占める割合：左右比較)

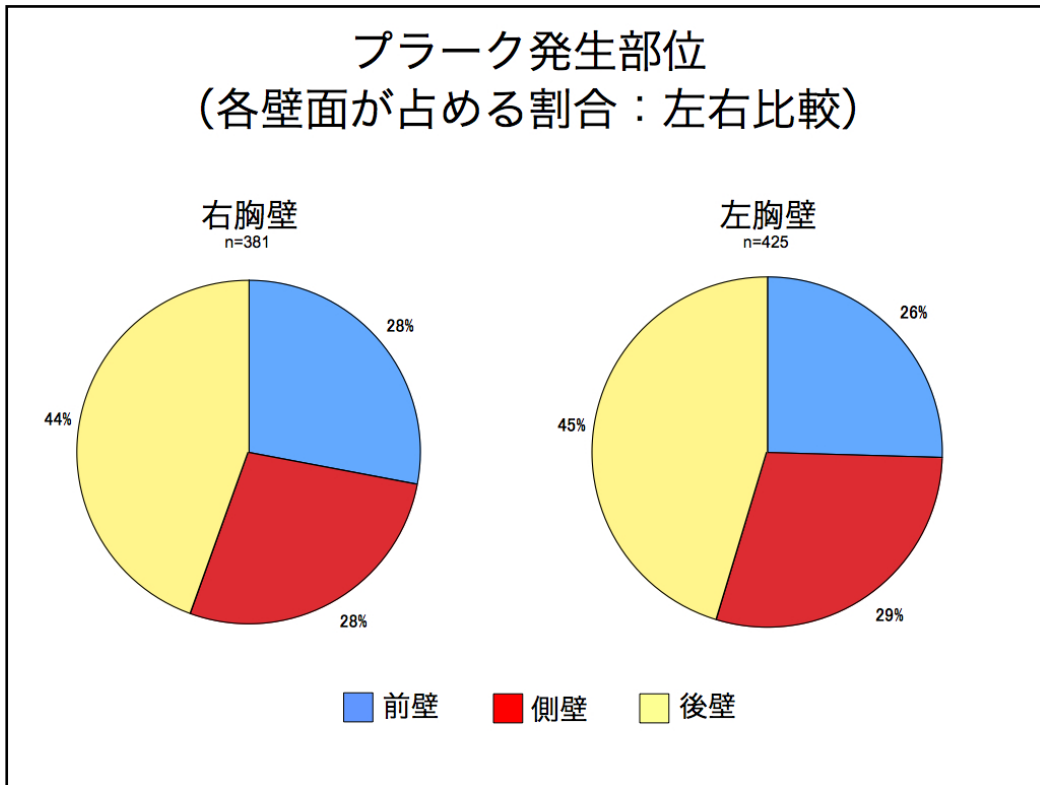


図4 左右比較

各壁面における高さ区域別プラーク発生割合

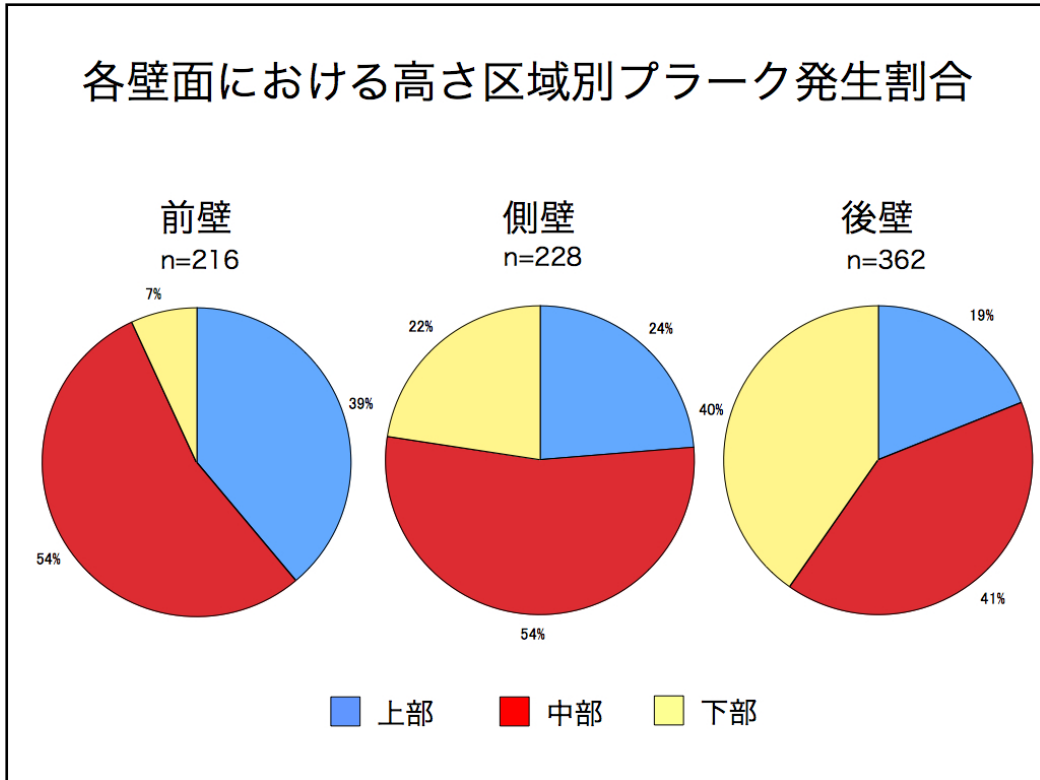


図5 壁面別比較

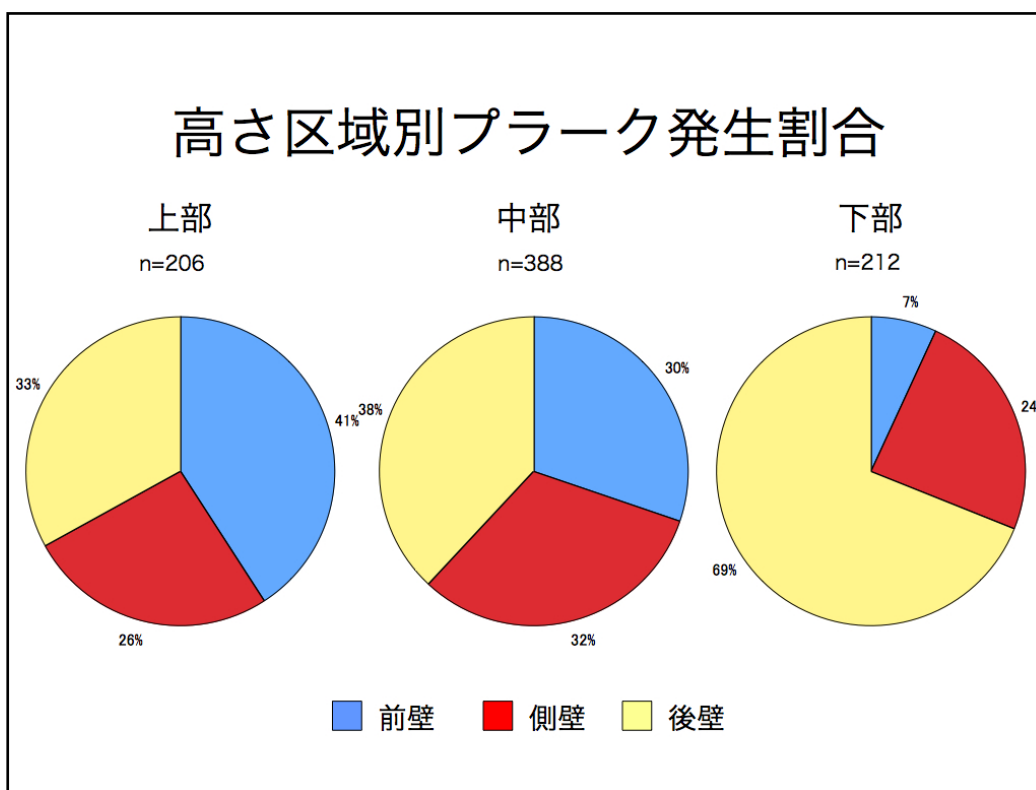


図6 高さ比較

次に前壁、側壁、後壁におけるプラークの上部、中部、下部領域の発生頻度を比較した。前壁では他壁に比べ上部領域、側壁では中部領域のプラーク発生頻度が高く、後壁では中部領域、下部領域が同程度となった。(図5)

高さにおける比較では上部領域、中部領域の内訳はほぼ同程度だったが、下部領域では後壁が約70%の発生割合を占めた。(図6) 上部領域では下部領域に比べ前壁のプラーク発生頻度が有意に高く ($p < 0.0001$)、下部領域では前壁、側壁に比べ後壁の発生頻度が有意に高かった ($p < 0.0001$)。しかし、図3の結果にもあるように高さ方向の分割に際して後壁を基準に分割したため(図1)、特に前壁下部の領域が狭くなり必然的にプラーク発生頻度にも影響したことが考えられる。可能な限り均等に分割した解析を行って今回の成績と比較することも必要と思われた。

次に各壁面での胸膜プラークの進展様式を検討した。胸膜プラークの進展方向の分類を頭足(上下)方向の進展を長軸、肋骨に沿った進展を横軸とし、それぞれのプラークの長さの比を求め2倍以上をそれぞれ長軸進展、横軸進展とし、1.5倍以上2倍未満をそれぞれの優位進展、1.5倍未満を中間型と定義した。実際の測定画像例を以下に示す。図7左は後壁のプラークで、赤矢印は横軸優位進展型、黄矢印は長軸進展型、図7右は側壁のプラークで赤矢印は横軸進展型、黄矢印は中間型である。進展様式の検討の結果、側壁に発生した胸膜プラークは前壁、後壁に発生したプラークに比べ有意に横軸進展し、逆に前壁と後壁に発生した胸膜プラークは側壁に比べ有意に長軸進展していた(図8、図9、図10)。また、優位型も含めた検討でも同様の結果であった。

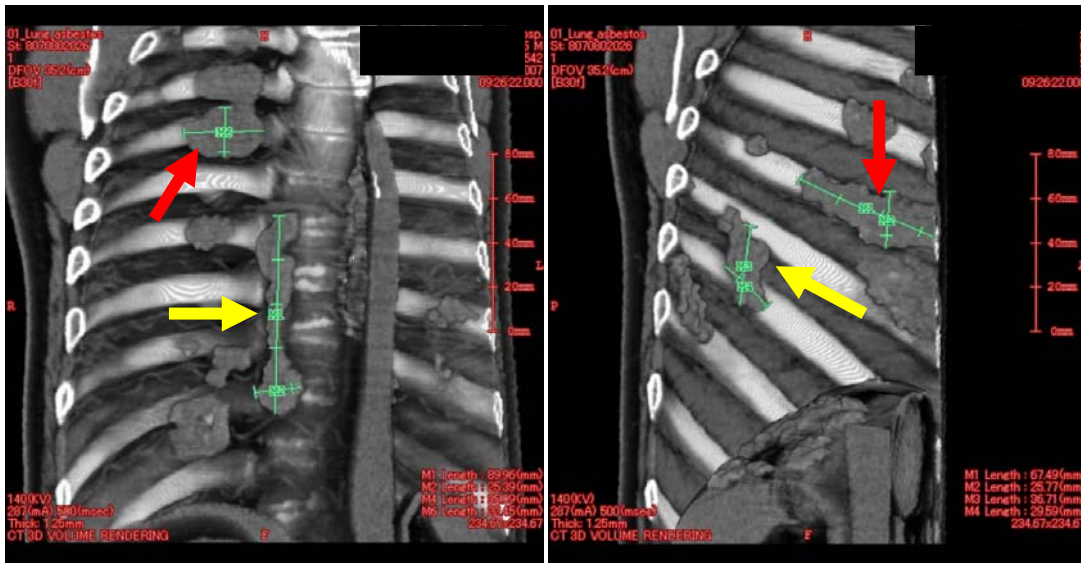


図7 胸膜プラークの測定 (左：後壁 右：側壁)

言い換えると、側胸壁に発生した胸膜プラークは肋骨に沿って進展する傾向が非常に強いと言われている。その理由は未だ明らかにされていないが、今回の我々の成績を見る限り肺の呼吸運動と強く関連していることが疑われた。

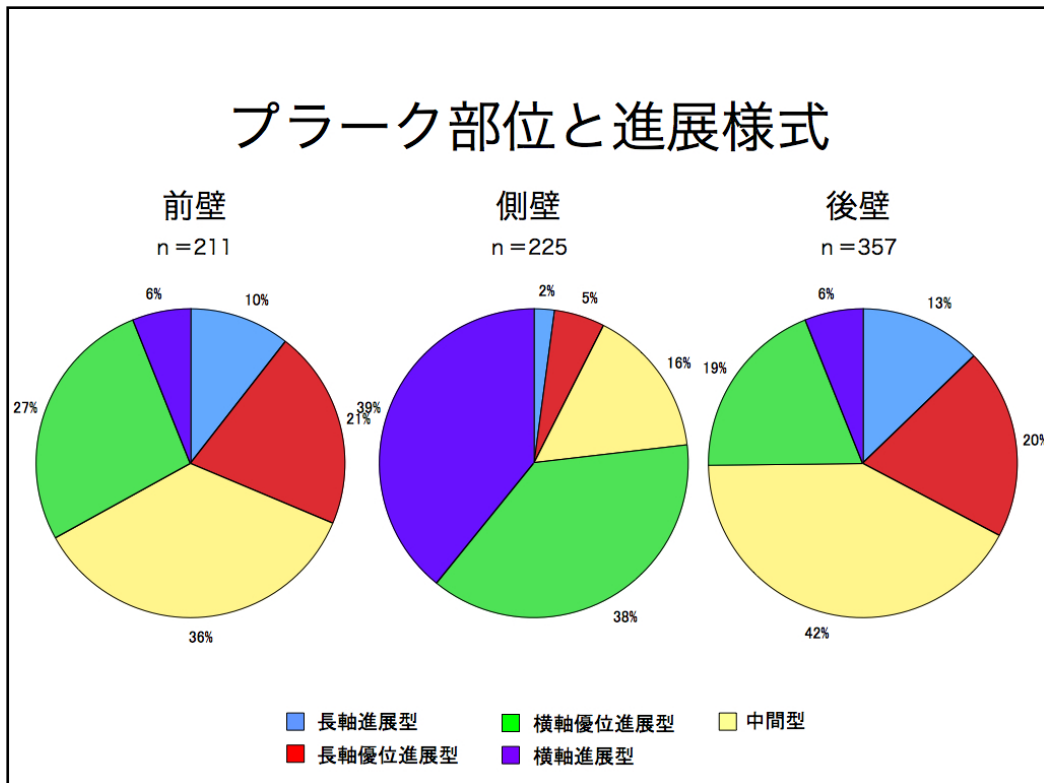


図8 壁面別プラーク進展様式の比較

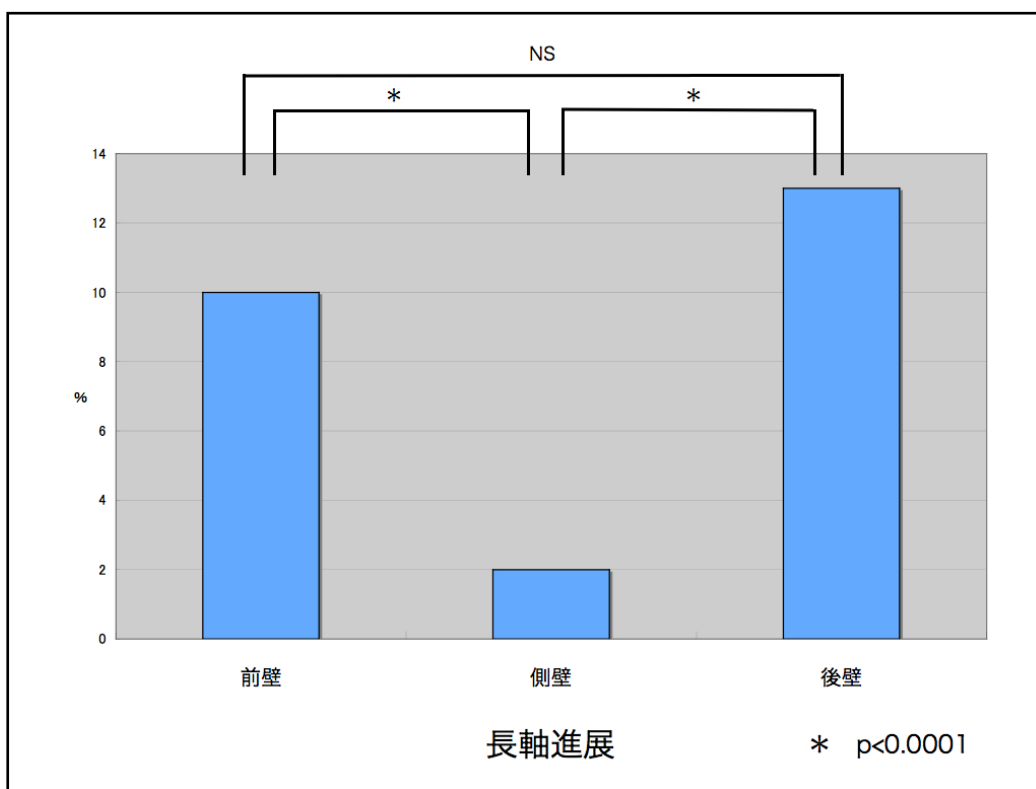


図 9 胸膜プラーク横軸進展と各壁面の関係

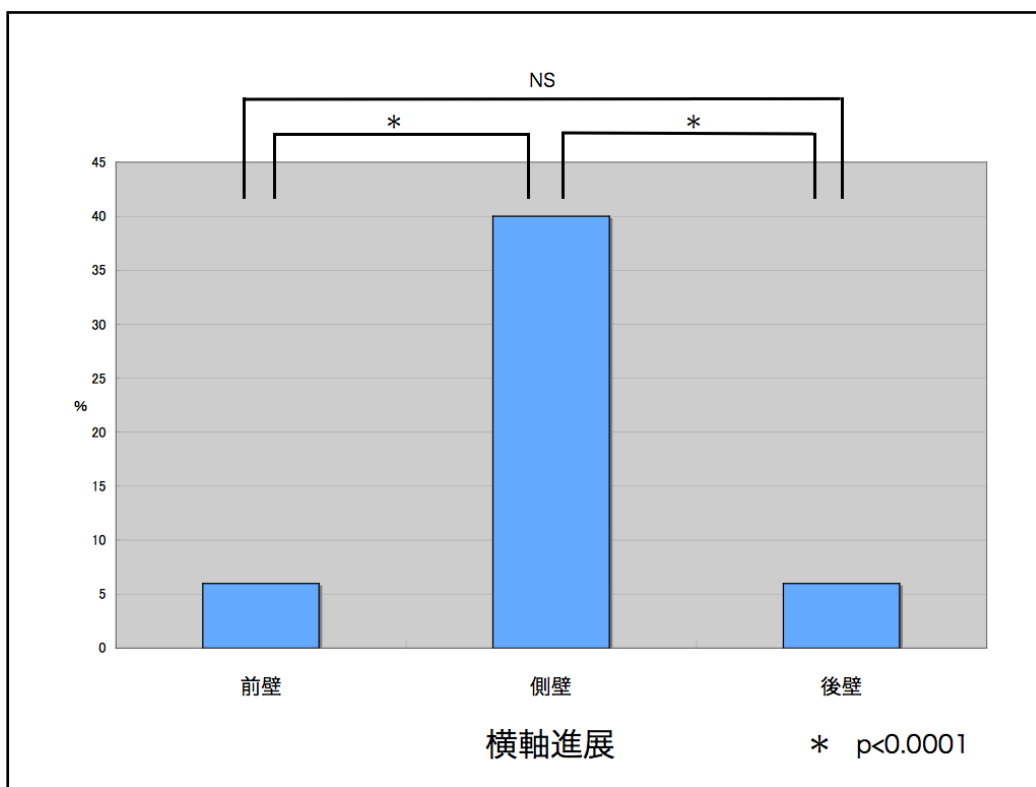


図 10 胸膜プラーク長軸進展と各壁面の関係

まとめ

- ① 当初、石綿疾患における胸膜プラークの発生は左側胸壁に多く出現するとの報告¹⁾がなされたが、最近では左右差がないと報告²⁾されている。今回の我々の検討結果も同様であり胸膜プラーク発生における左右胸壁の有意差は認められなかった。
- ② 各胸壁におけるプラーク発生頻度では、左中部後壁、左下部後壁、右中部後壁、右下部後壁の順で高く、いずれも後壁に発生頻度が高かった。また、横隔膜プラークは有所見者全体の約70%に認められた。しかし、他部位に比べ横隔膜プラークの検出は形状変化が起こるような状態になってはじめて認識できるため、初期の薄いプラークの状態ではCT上存在診断に限界がある。これは胸壁に比べ横隔膜周囲では石灰化のない胸膜プラークとのCT値の差が少なく、薄い胸膜プラークと横隔膜との鑑別ができない事に起因する。したがって、今回の検討でも横隔膜部位は胸膜プラーク発生頻度は高いが、実際はこの成績より高頻度に生じている可能性が考えられる。今後はCTだけではなく、違うモダリティでの検討も考慮しなければならない。
- ③ 胸膜プラーク進展様式に関しては、前壁、後壁に比べ側壁では横軸、すなわち肋骨方向に進展し、その割合は横軸優位進展を含めると約80%を占めた。一方、前壁と後壁に発生した胸膜プラークは側壁に比べ有意に長軸進展した。胸膜プラークの発生部位に関しては、呼吸運動の大きい部位に好発するとの報告³⁾があるが、プラークの進展についても呼吸性運動が大きく関係していることが推定される。

【参考文献】

- 1) Hu H, Beckett L, Kelsey K, et al: The left-sided predominance of asbestos-related pleural disease. Am Rev Resp Dis 148:981-984,1993
- 2) Gallego JC :Absence of left-sided predominance of asbestos-related pleural plaques: a CT study. Chest 113:1034-1036, 1998
- 3) 中野孝司:アスベスト関連疾患の画像診断、CT 検診 14 巻第 2 号:130-139 2007

本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構 労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業によりなされた。

※ 「粉じん等による呼吸器疾患」分野

テーマ：じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究・開発、普及