

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、じん肺合併
症の客観的評価法、新たな粉じんにより発症するじん肺
の診断・治療法に係る研究・開発、普及」

研究報告書

平成 2 5 年 1 2 月

独立行政法人 労働者健康福祉機構

じん肺に合併した肺がんのモデル診断法、じん肺合併症の客観的評価法、新たな粉じんにより発症
するじん肺の診断・治療法に係る研究・開発、普及
研究者一覧

主任研究者	中野 郁夫	北海道中央労災病院 内科
分担研究者	宇佐美 郁治	旭労災病院 副院長
	大西 一男	神戸労災病院 院長代理
	岸本 卓巳	岡山労災病院 副院長
	水橋 啓一	富山労災病院 アスベスト疾患センター長
	大塚 義紀	北海道中央労災病院 副院長
	五十嵐 毅	北海道中央労災病院 第2内科部長
共同研究者	坂谷 光則	精華町国民健康保険病院 顧問
	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 教授
	宮本 顕二	北海道大学大学院保健科学研究院 機能回復学分野 教授
	Vanya Delgermaa	産業医科大学環境疫学教室 助教
	横山 多佳子	旭労災病院 健康診断部医師
	坂本 浩一	神戸労災病院 呼吸器内科部長
	藤本 伸一	岡山労災病院 腫瘍内科部長
	小野 勝一郎	岡山労災病院 呼吸器内科副部長
	岡本 賢三	北海道中央労災病院 病理診断科部長
	阿波加 正弘	北海道中央労災病院 中央放射線部長
	本田 広樹	北海道中央労災病院 主任放射線技師
	研究総括責任者	木村 清延

目 次

課題 1. じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究	
(1) 現行のじん肺肺がん診断法の有効性の研究 (第 2 報)	・ ・ 1
(2) じん肺合併肺がん診断における経時サブトラクション法の有用性に関する研究	
(a) じん肺合併肺がん診断における経時サブトラクション法の有用性について	・ ・ 1 3
(b) じん肺診療における経時サブトラクション法の有用性について ―北海道中央労災病院における検討―	・ ・ 2 6
(c) 「経時サブトラクション法 症例選集」の作成と 3 労災病院における TS 法の 使用経験について	・ ・ 3 6
課題 2. じん肺合併症の現状と客観的評価法に係る研究	
(1) じん肺合併症の発生状況に関する研究	・ ・ 4 0
―労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について―	
(2) 続発性気管支炎の診断、治療法に関する研究	・ ・ 5 0
(3) じん肺における非結核性抗酸菌症の発生状況に関する研究	・ ・ 5 1
課題 3. じん肺の労災認定に係る研究	
(1) じん肺管理 4 認定における肺機能検査基準に関する研究	
―じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性についての検討―	・ ・ 5 9
(2) じん肺管理 4 認定患者の病態に関する研究	
―じん肺症における血中アディポネクチンと炎症性マーカーについての検討―	・ ・ 6 7
課題 4. 新たな粉じんにより発症するじん肺の実態調査に係る研究	
―超硬合金肺の 2 例―	・ ・ 7 4
課題 5. デジタル画像によるじん肺標準写真の作成	・ ・ 8 1
追加研究 1. じん肺のモデル医療・モデル予防法の海外への普及活動	・ ・ 8 2
追加研究 2. じん肺と自己免疫性疾患に関する文献的調査研究	
―特に ANCA 関連血管炎・腎炎を中心に―	・ ・ 8 4

課題 1. じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究

(1) 現行のじん肺肺がん診断法の有効性の研究 (第 2 報)

要旨

じん肺に合併する肺がんの早期発見のために、平成 15 年度からじん肺管理健診に導入されたヘリカル CT と喀痰細胞診の有効性について検討した。対象は平成 15 年度から平成 24 年 4 月までに労災病院でじん肺合併肺がんと診断された 180 例である。診断の契機では、じん肺管理健診が 62 例(34.4%)、じん肺管理 4 またはじん肺合併症のため療養中に実施した定期検査 (以下、労災定期検査) により発見されたのが 19 例(10.6%)、その他の契機が 98 例(54.4%)であった。全対象患者の肺がん発見時の臨床病期 I 期の割合は 45.0% と低かったが、これを診断契機別にみると、管理健診群では 54.1%、労災定期検査群では 57.9%、その他の契機群では 38.9% であり、その他の契機群に比較して管理健診群 ($P < 0.05$) と労災定期検査群 ($P < 0.01$) では臨床病期 I 期の比率は有意に高値であった。その他の契機群では、じん肺管理手帳を持っていなかったものや、管理健診を経年的に受診していなかったものが半数以上にみられた。

また診断のきっかけでは、全体では胸部 X 線写真による発見が多かったが、管理健診群や労災定期検査群では胸部 CT による発見が胸部 X 線写真より多かった。また労災定期検査群では喀痰細胞診による発見が 31.6% と多かった。治療法のうち手術に関しては、完全切除が 64 例(35.6%)、完全切除以外が 10 例(5.6%)、非手術例が 101 例(56.1%)であった。診断契機別に完全切除例の比率をみると、管理健診群では 55.7%、労災定期検査群では 21.1%、その他群では 27.7% であり、管理健診群では他の 2 群と比べ完全切除例の比率が有意に高かった ($P < 0.01$)。一方、完全切除以外の例や非手術例でその理由をみると、労災定期検査群では肺機能が悪いためだったのが 33.3% であり、管理健診群の 18.5% と比較して有意に高率であった ($P < 0.05$)。以上の結果は、従来から指摘されているようにじん肺患者では肺がんの診断がむずかしいことを示すものであったが、同時にヘリカル CT と喀痰細胞診が導入された現行のじん肺管理健診は、肺がん発見のために有用であると考えられた。また、じん肺において早期の肺がんを発見するために、じん肺有所見者に対してはじん肺管理区分申請を積極的に行い、また経年的に管理健診を受診するように勧めることが重要である。

はじめに

わが国のじん肺合併症の実態をみると、合併症として労災補償を受けているものの大半は続発性気管支炎で占められている。しかし、全国の労災病院においてじん肺合併症の発生状況を調査した結果では、毎年新たに発生するじん肺合併症の 8 割は肺がんと続発性気胸であった^{1) 2)}。続発性気管支炎については従来から労災認定方法に大きな問題があることが指摘されており、労災補償制度上の早急な改善が必要と考えられる。一方、肺がんと

続発性気胸の2疾患については、いずれもじん肺患者の予後に直接影響を与える重要な疾患であり、その早期発見や治療はじん肺診療の上で今後とも重要な課題と考えられる。特にじん肺に合併する肺がんに関しては、厚生労働省の資料によると、毎年100人前後のじん肺患者が肺がんのため新規の労災認定を受けている。わが国のじん肺肺がんに対する取り扱いは、国際がん研究機関 (IARC) によりシリカに発がん性があると評価されたこと³⁾を受け、平成15年よりじん肺合併症として労災補償の対象となり、また平成15年度からじん肺管理健診にヘリカルCTと喀痰細胞診が導入された。我々は平成16年4月から労働者健康福祉機構による13疾病医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の研究課題として、肺がん診断におけるヘリカルCTと喀痰細胞診による現行の管理健診の有効性についての研究に取り組み、すでに第1報⁴⁾を報告している。しかし、この第1期研究では十分な症例数を集めることができなかつたため、平成21年度よりスタートした第2期研究にこの課題を引き継ぐこととした。今回は検討対象を広げ全国の労災病院にアンケート調査を依頼した結果、さらに多くの肺がん症例を収集することができたのでその結果を報告する。

対象および方法

全国の労災病院において平成15年度から平成24年4月までに診断されたじん肺合併肺がん症例を対象に、アンケートにより年齢、職業歴、喫煙歴、診断時のじん肺胸部X線写真分類とじん肺管理区分、肺機能検査成績、肺がんの病理組織型、診断契機ときっかけ、臨床病期、治療法等について調査した。調査用紙は北海道中央労災病院・職業性呼吸器疾患研究センターに集められ、診断契機別の臨床病期や治療法、じん肺の定期検査以外で発見された患者の背景等について検討を行った。各群間の有意差検定にはt検定、 χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ で有意差ありと判定した。

結果

アンケート調査は32労災病院に対して行われ、このうち9施設から180症例を収集することができた(回収率28.1%)。施設別の症例数は北海道中央労災病院106例、岡山労災病院30例、旭労災病院21例、中部労災病院9例、千葉労災病院5例、神戸労災病院3例、富山労災病院3例、熊本労災病院2例、愛媛労災病院1例であった。これらの労災病院に検診あるいは診療のため1年間に受診するじん肺患者数は、じん肺管理4が約600例、管理2から管理3(ロ)が約2500例、計3100例である。今回検討対象となった患者の年齢は48才から94才まで、平均73才であった。主な職業歴は炭坑夫87例(48.3%)、窯業24例(13.3%)、隋道工事12例(6.7%)であり、粉じん作業従事期間は2年から57年、平均28年であった。喫煙歴は喫煙者47例(26.1%)、過去喫煙者109例(60.6%)、非喫煙者11例(6.1%)、不明13例(7.2%)であった。じん肺管理区分は、肺がん診断時に管理区分がなかったものが36例(20.0%)、管理1が1例(0.6%)、管理2が51例(28.3%)、

管理3（イ）が33例（18.3%）、管理3（ロ）が32例（17.8%）、管理4が25例（13.9%）、不明2例（1.1%）であった（図1）。胸部X線写真分類は1型81例（45.0%）、2型35例（19.4%）、3型13例（7.2%）、4A型17例（9.4%）、4B型14例（7.8%）、4C型17例（9.4%）、不明3例（1.7%）であった（図2）。またじん肺合併症のため療養中であったのが25例（27疾患）であり、その内訳は続発性気管支炎が19例、続発性気胸が3例、肺結核が2例であり、また1例は結核性胸膜炎、続発性気管支炎、続発性気胸の3疾患を同時に合併していた。

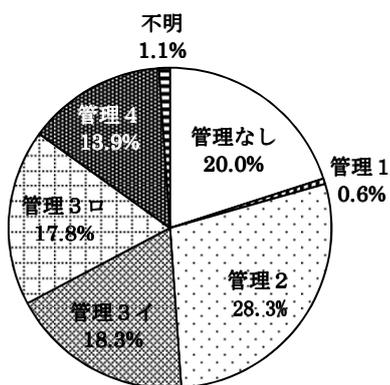


図1 じん肺管理区分の内訳

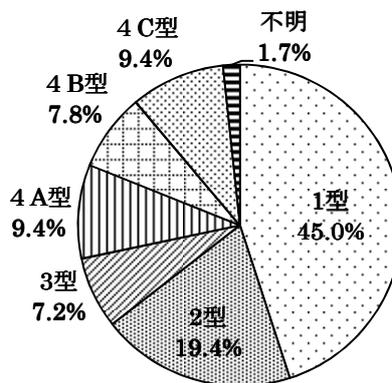


図2 胸部X線写真分類の内訳

肺がん180例の病理組織型は腺癌77例（42.8%）、扁平上皮癌65例（36.1%）、小細胞癌25例（13.9%）、大細胞癌5例（2.8%）、その他5例（2.8%）、不明3例（1.7%）であった（図3）。診断の契機はじん肺管理健診が62例（34.4%）、じん肺管理4又はじん肺合併症で療養中に実施した定期検査（以下、労災定期検査）で発見されたものが19例（10.6%）、その他の契機が98例（54.4%）、契機不明1例（0.6%）であった（図4）。この3群の平均年齢は管理健診群73才、労災定期検査群73才、その他の契機群74才であった。このうち管理健診群における受診状況をみると、経年的に受診していたのが42例（67.7%）であり、非経年が12例（19.4%）、不明8例（12.9%）であった。その他の診断契機群98例のうち他の医療機関からの紹介患者は62例（63.3%）であった。じん肺管理区分2～3（ロ）116例のうちじん肺合併症で療養中の25例を除いた91例の診断契機をみると、管理健診で発見されたのが61例（67.0%）、その他の契機で発見されたのが30例（33.0%）であった。じん肺管理4の患者25例の診断契機は、労災定期検査が15例（60.0%）、その他が10例（40.0%）であった。またじん肺合併症で療養中であった25例の診断契機は、労災定期検査が4例（16.0%）、その他の契機が19例（76.0%）、管理健診が1例（4.0%）、不明が1例（4.0%）であった。

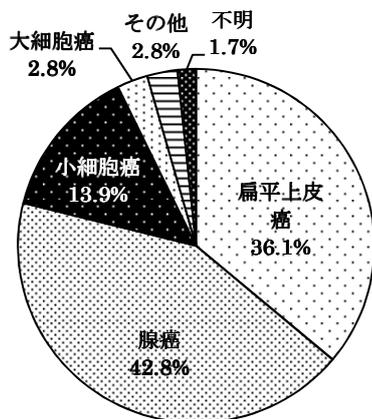


図3 病理組織型

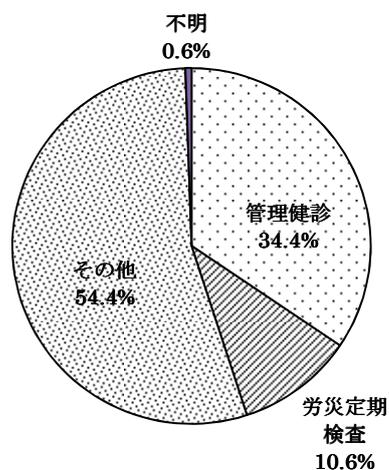


図4 診断契機の内訳

肺がん発見時に実施した肺機能検査の平均値±標準偏差は、VC 2842.8±739.1ml、%VC 89.6±19.7%、FEV₁ 1834.0±590.7ml、FEV₁% 67.5±13.7%であった。肺機能を胸部X線写真分類別にみると、1、2型77例の平均値はVC 2970.0±785.9ml、%VC 93.5±20.7%、FEV₁ 1926.6±633.5ml、FEV₁% 67.8±13.5%であり、4型31例ではVC 2624.5±615.3ml、%VC 83.9±16.9%、FEV₁ 1694.1±505.0ml、FEV₁% 67.2±15.9%であった。以上の結果より胸部X線写真分類4型の肺機能は1、2型と比較して有意に低値を示した (VC、%VC P<0.01、FEV₁ P<0.05) が、管理区分や診断契機別にみた肺機能は3群間に有意差はなかった。

肺がんの臨床病期はIA期49例(27.2%)、IB期32例(17.8%)、IIA期10例(5.6%)、IIB期8例(4.4%)、IIIA期25例(13.9%)、IIIB期11例(6.1%)、IV期41例(22.8%)、不明4例(2.2%)であった。この臨床病期を発見契機別にみると、まず管理健診群ではIA期21例(33.9%)、IB期12例(19.4%)、IIA期5例(8.1%)、IIB期4例(6.5%)、IIIA期9例(14.5%)、IIIB期2例(3.2%)、IV期8例(12.9%)、不明1例(1.6%)であった。労災定期検査群ではIA期7例(36.8%)、IB期4例(21.1%)、IIIA期4例(21.1%)、IV期4例(21.1%)であった。その他の診断契機群ではIA期21例(21.4%)、IB期16例(16.3%)、IIA期5例(5.1%)、IIB期4例(4.1%)、IIIA期11例(11.2%)、IIIB期9例(9.2%)、IV期29例(29.6%)、不明3例(3.1%)であった(図5)。このうち診断契機別に、臨床病期が不明のものを除外して臨床病期I期の比率をみると、管理健診群54.1%、労災定期検査群57.9%、その他の契機群38.9%であり、その他の契機群と比較して管理健診群(P<0.05)と労災定期検査群(P<0.01)では臨床病期I期の比率は有意に高値であった(図6)。また管理4患者、じん肺合併症患者の臨床病期I期の比率はそれぞれ44.0%(11/25)、52.0%(13/25)であり、管理4や合併症患者を除外したその他の患者の45.2%(56/124)と差はなかった。

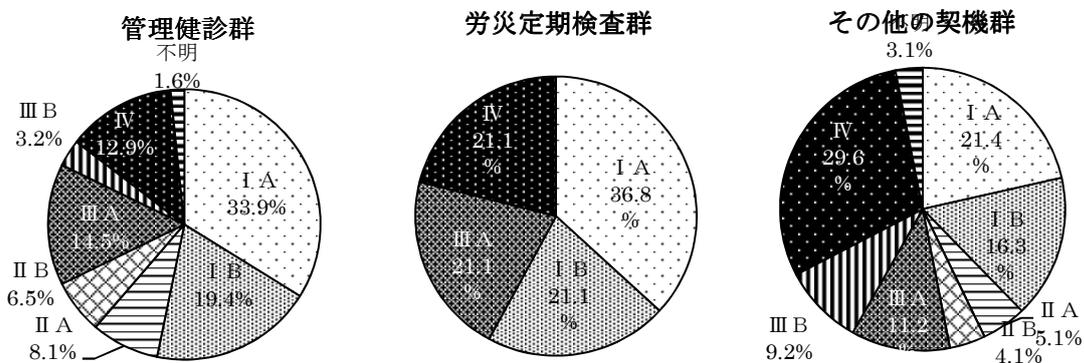


図5 診断契機別の肺がん臨床病期

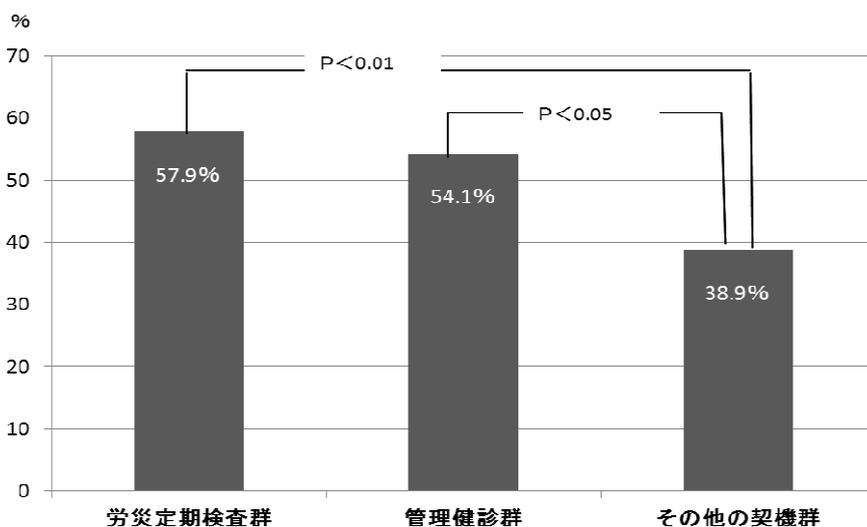


図6 診断契機別の臨床病期 I 期の比率

肺がん診断のきっかけをみると、全体では胸部X線写真の異常が 73 例(40.6%)、胸部 CT が 61 例 (33.9%)、喀痰細胞診が 15 例 (8.3%)、症状によるものが 21 例 (11.7%) であった。これを診断契機別にみると、管理健診群では胸部X線写真の異常が 24 例(38.7%)、胸部 CT が 32 例 (51.6%)、胸部 X 線写真と CT が 4 例(6.5%)、喀痰細胞診が 2 例(3.2%) であった。労災定期検査群では胸部X線写真の異常が 4 例(21.1%)、胸部 CT が 7 例(36.8%)、喀痰細胞診が 6 例 (31.6%)、胸部 X 線写真と CT が 2 例 (10.5%) であった。またその他の契機群では胸部X線写真の異常が 45 例(45.9%)、胸部 CT が 22 例 (22.4%)、胸部 X 線写真と CT が 2 例(2.0%)、喀痰細胞診が 7 例(7.1%)、症状によるものが 21 例(21.4%)、その他が 1 例 (1.0%) であった (図7)。以上の結果より管理健診群や労災定期検査群で

は、胸部 X 線写真より胸部 CT が診断のきっかけとなっている割合が多かった。また労災定期検査群では喀痰細胞診による発見が 31.6% と他の 2 群より有意に多かった ($P < 0.01$)。また診断のきっかけと臨床病期の関連性を見ると、胸部 X 線写真、胸部 CT、喀痰細胞診で発見された群の臨床病期 I 期の比率は、それぞれ 44.7%、50.0%、60.0% であり、喀痰細胞診で診断された群の I 期の比率は胸部 X 線写真で診断された群と比較して有意に高かった ($P < 0.05$)。一方、症状がきっかけで発見された群の I 期の比率は 28.6% であり、CT 等の検査により診断された 3 群と比較して有意に低かった (CT、喀痰細胞診 $P < 0.01$ 、胸部 X 線写真 $P < 0.05$)。

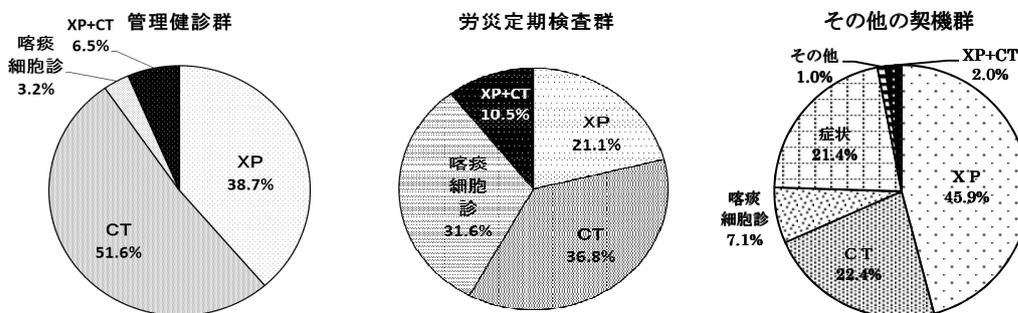


図7 診断契機別の肺がん診断のきっかけ

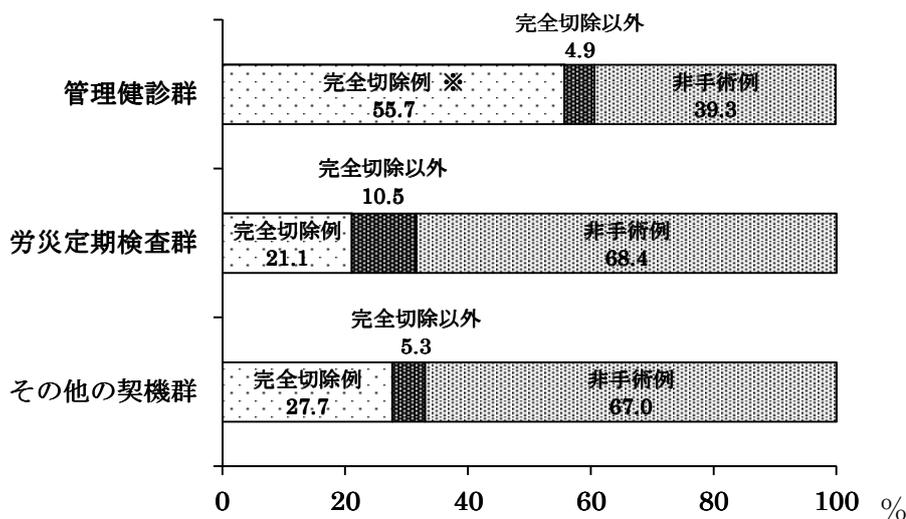


図8 診断契機別の手術の内訳 (※ $P < 0.01$)

		完全切除群 (n=64)	非完全切除群 (n=111)
平均年齢 (範囲)		70.7才 (56~84)	75.1才 (48~94)
じん肺管理区分 例 (%)	なし	12 (18.8)	23 (20.7)
	管理1	0 (0)	1 (0.9)
	管理2	25 (39.1)*	25 (22.5)*
	管理3(イ)	12 (18.8)	19 (17.1)
	管理3(ロ)	9 (14.1)	23 (20.7)
	管理4	5 (7.8)*	20 (18.0)*
	不明	1 (1.6)	0 (0)
胸部X線写真分類 例 (%)	1型	35 (54.7)*	43 (38.7)*
	2型	12 (18.8)	23 (20.7)
	3型	4 (6.3)	8 (7.2)
	4型	12 (18.8)*	35 (31.5)*
	不明	1 (1.6)	2 (1.8)
肺機能検査成績 (平均±SD)		(n=50)	(n=70)
	VC (ml)	3037.2±696.6**	2701.1±750.1**
	%VC (%)	94.4±17.1*	86.3±21.1*
	FEV ₁ (ml)	2053.8±582.3**	1691.3±557.9**
	FEV ₁ % (%)	70.1±13.0	66.1±14.1

* P<0.05 ** P<0.01

表1 完全切除群と非完全切除群の基本データと肺機能検査成績

完全切除不可の理由	管理健診群 n=27	労災定期検査群 n=15	その他の契機群 n=68
進行癌のため	14 (51.9)**	3 (20.0)** †	41 (60.3) †
全身状態が悪い	4 (14.8)	1 (6.7)	6 (8.8)
肺機能が悪い	5 (18.5)*	5 (33.3)*	16 (23.5)
その他	6 (22.2)	5 (33.3)*	13 (19.1)*
不明	1 (3.7)	1 (6.7)	0 (0)

例 (%) * P<0.05、** P<0.01、† P<0.01

表2 診断契機別の完全切除不可の理由

治療法についてみると、手術を行ったのが74例(41.2%)で、化学療法は96例(53.3%)に、放射線治療は27例(15.0%)に実施した。診断契機別に手術の内訳をみると、管理健診群では完全切除が34例(55.7%)、完全切除以外が3例(4.9%)、非手術例が24例(39.3%)であった。労災定期検査群では完全切除が4例(21.1%)、完全切除以外が2例(10.5%)、非手術例が13例(68.4%)であった。その他の契機群では完全切除が26例(27.7%)、完全切除以外が5例(5.3%)、非手術例が63例(67.0%)であった(図8)。以上の結果より、管理健

診群で完全切除を行った患者の比率が、他の2群に比べ有意に高かった ($P < 0.01$)。また、全患者を完全切除群 (64 例) と完全切除以外の手術例および非手術例 (以下、非完全切除群、111 例) の2群に分けて、それらの年齢、じん肺管理区分、胸部X線写真分類、肺機能検査成績を比較すると (表1)、完全切除群では管理2と胸部X線写真分類の1型の比率が有意に高かった ($P < 0.05$)。一方、非完全切除群では管理4と胸部X線写真分類の4型の比率が有意に高く ($P < 0.05$)、肺機能検査では完全切除群が有意に高値であった (VC、 $FEV_1 : P < 0.01$ 、 $\%VC : P < 0.05$)。診断のきっかけ別に完全切除例の割合をみると、胸部X線写真で発見された群では37.0% (27/73)、胸部CT群が41.0% (25/61)、喀痰細胞診群が33.3% (5/15)、症状による群が17.6% (3/17)であり、3つの検査による発見例の間では完全切除例の比率に有意差は見られなかったが、症状で発見された例では他の検査による発見例に比べ完全切除例の比率は有意に低かった (胸部X線写真、CT: $P < 0.01$ 、喀痰細胞診: $P < 0.05$)。非完全切除群のうち109例でその理由の記載があり、11例で2つの理由をあげていた。その内訳は、完全切除ができなかった理由の1つとして進行癌のためが59例 (54.1%)、全身状態が悪いためが11例 (10.1%)、肺機能が悪いためが26例 (23.9%)、その他の理由が24例 (22.0%)であった。これを診断契機別にみると (表2)、完全切除ができなかった理由の1つとして肺機能が悪いためだった例が労災定期検査群では33.3%と多く、管理健診群の18.5%と比較して有意に高率であった ($P < 0.05$)。

考察

わが国では平成15年より、じん肺患者に合併する肺がんの早期発見を目的として、管理健診の際にヘリカルCTと喀痰細胞診を行うことが認められた。本研究は、平成15年度以降に診断されたじん肺肺がん症例を対象として、この2つの検査法を加えた新たな管理健診が肺がんの発見に有用か否かを検討する目的で行われた。これまでわが国でも肺がん検診に関しては多くの検討がなされているが^{5) 6) 7) 8)}、それらの結果から胸部X線写真と喀痰細胞診による検診により、肺がんの死亡リスクを減らすことができることが明らかとなっている。しかし肺がんは1回の検査での見落としが治癒の機会を失わせるため、検診による死亡リスクの減少効果は12か月以内しか認められず、精度管理が不十分な検診は肺がん死亡の減少にはつながらないとも云われている⁹⁾。またわが国の胸部X線写真による検診では、臨床病期I期の肺がん発見率は40%前後と報告されている^{10) 11)}。その後低線量CTによる肺がん検診についても検討がなされるようになり^{12) 13) 14)}、これらのCT検診ではI期の肺がん発見率は80%前後と高い数値が報告されている。このように胸部CTと喀痰細胞診を加えた肺がん検診は、現時点で最も精度の高い検診方法と考えられるが、これまでわが国では胸部CTと喀痰細胞診を新たに導入したじん肺管理健診の有用性について検討した報告はない。今回我々が検討した成績では、じん肺肺がん症例の臨床病期I期の早期がんは、全体でみると45.0%と低値であった。このI期の比率を肺がん発見の契機別にみると、管理健診群では54.1%、労災定期検査群では57.9%、その他の

契機群では 38.9%であり、管理健診群と労災定期検査群ではその他の契機群に比較して臨床病期 1 期の早期がんの比率は有意に高かった。しかしながらこれらの定期検査では胸部 CT も実施されており、従来の CT を利用した検診の 80%と比べると I 期の比率は低いと云わざるを得ない。一方、管理 4 患者とじん肺合併症患者およびそれ以外の患者の 3 群について臨床病期 I 期の比率を比較してみると、それぞれ 44.0%、52.0%、45.2%であり、3 群間に差はなかった。さらには管理 4 患者の臨床病期 I 期の比率 44.0%は管理健診群の 54.1%と比較して有意差はなかったがやや低値であった。当初、管理 4 や合併症のため労災医療を行っている患者では頻りに医療機関を受診しているため、その他の患者より肺がんが早期に発見される可能性が高いものと考えていたが、この成績は予想外の結果であった。これまでも、じん肺患者には胸部 X 線写真に既存の陰影があるため、じん肺がない場合に比べじん肺胸部 X 線写真分類の 2～4 型では有意に肺がんの診断が困難であると報告されている¹⁵⁾。今回の我々の検討でも、肺がん診断後に以前の画像所見を再検討してみると、14 例(8.3%)で過去の胸部 X 線写真や胸部 CT に異常影がみられており、じん肺では新たに発生した肺がんの早期発見が難しいことを示す結果であった。また今回の症例で胸部 X 線写真分類を比較してみると、管理 4 の患者では 4 型が 76%を占めていたが、管理健診群では 1、2 型の軽症例が全体の 72.5%を占めていた。従って、毎月受診している管理 4 患者においても臨床病期 1 期の早期肺がんの比率はそれ以外の患者と差はなく、さらに管理健診群よりもやや低いという結果は、管理 4 患者におけるこのような胸部 X 線写真や CT 画像上の強い異常所見が肺がんの早期発見をより困難にしているものと考えられた。

また治療法として完全切除ができたのは、全体でみると 64 例 (35.6%) と少なかったが、管理健診群では完全切除例の比率は 55.7%で他の 2 群に比べ有意に高かった。一方、労災定期検査群では臨床病期 1 期の早期がんの比率が管理健診群と同じ程度に多かったにもかかわらず、完全切除例はわずか 21.1%と低かった。その理由をみると、労災定期検査群では肺機能が悪いため手術できなかったのが 33.3%と最も多かった。前述した通り、じん肺患者では新たに発生した肺がんの早期発見が難しいことに加え、さらには肺がんと診断されても肺機能が悪いために完全切除ができないなど、じん肺患者は二重に不利益を被っていると云われている¹⁵⁾ が、今回の成績もそれを再び裏づける結果であった。

肺がん診断のきっかけをみると、全体では胸部 X 線写真がきっかけの 1 つとなっている例が 47%と最も多かったが、管理健診群や労災定期検査群では、胸部 X 線写真より胸部 CT が診断のきっかけとなっている割合が多かった。また労災定期検査群では喀痰細胞診による発見が 31.6%と他の 2 群より有意に多かった。胸部 X 線写真、胸部 CT、喀痰細胞診で発見された例の臨床病期 I 期の比率はそれぞれ 44.7%、50.0%、60.0%であり、胸部 X 線写真と比較して喀痰細胞診で診断された群で I 期の比率は高かった (P<0.05)。また症状で発見された群の I 期の比率は 28.6%であり、検査により診断された他の 3 群と比較して有意に低かった。以上の成績から、管理健診や労災定期検査では臨床病期 I 期の早期肺がんが発見される比率が高く、これらの定期検査では胸部 CT や喀痰細胞診が診断

法として有用であると考えられた。

今回の検討で肺がんに対する診断契機の内訳をみると、じん肺管理健診が 34.4%、労災定期検査が 10.6%であるのに対し、これらの定期検査以外のその他の契機で発見された例が 54.4%と過半数を超えていた。このその他の契機群では臨床病期 I 期の比率や完全切除に至る比率が低く、肺がん患者全体の成績を押し下げる結果となっている。従ってこれらの定期検査以外で発見される患者を減らすことが、今後のじん肺肺がんに対する対策として重要と思われる。このその他の契機群についてさらに詳細に検討すると、この群の中にはこれまでじん肺健康管理手帳が交付されておらず、定期的な管理健診の対象となっていなかったものが 37 例 (37.8%) もみられた。山内ら¹⁶⁾も、珪肺労災病院におけるじん肺の肺がん検診の現況について調査した結果、今回の成績と同様に、行政による定期的な健康管理から外れたままの元粉じん労働者が少なからず存在することを報告している。さらに今回の検討で、その他の診断契機群にはじん肺管理区分が管理 2 から管理 3 (ロ) のものが 49 例含まれていたが、このうち経年的に管理健診を受診していたのは 18 例 (36.7%) であり、経年的に受診していなかったのが 18 例 (36.7%)、不明が 13 例 (26.5%) であった。以上の成績から、その他の契機で発見された群の中で、じん肺健康管理手帳を有していないか、あるいは手帳があっても管理健診を経年的に受診していなかったと思われるものの合計は 55 例 (56.1%) であり、経年受診していたかどうか不明なものの中にも非経年受診者が含まれている可能性があることから、この数値はさらに多くなる可能性がある。従って、管理健診や労災定期検査で早期の肺がんを発見するためには、じん肺有所見者に対しては積極的にじん肺管理区分申請をして、国による定期健診を受診できるようにするとともに、患者に対してじん肺管理健診は単にじん肺の病状が進行しているかどうかをみるばかりでなく、肺がんなどの合併症の早期発見にもつながることを説明し、毎年定期的な受診するように勧めることが重要と思われる。さらには、肺がん検診は精度管理も重要と云われており、じん肺に対する診断技術の向上を図ることも必要である。我々は労働者健康福祉機構による 13 疾病医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の研究課題として、これまで本研究と並行してじん肺肺がんに対する新たな診断法として経時サブトラクション法の有用性^{17) 18)} や、PET¹⁹⁾ について検討してきた。特に経時サブトラクション法は、じん肺患者の胸部 X 線写真に出現する新たな異常影に対する診断感度を上昇させ、読影時間が短縮することがわかり、一部の労災病院では日常のじん肺診療や定期健診に活用され始めている。また労働者健康福祉機構では毎年「じん肺診断技術研修」等を開催し、じん肺に対する診断技術の普及、啓蒙にも努めている。このように、じん肺肺がんの早期発見のためには、今後とも全国的な臨床研究とその知見の普及や、じん肺肺がんに対する診断精度を上げるための努力が必要と思われる。

おわりに

じん肺管理健診に胸部 CT と喀痰細胞診が新たに導入された平成 15 年度以降に、労災病院で肺がんと診断されたじん肺症例 180 例について、肺がん発見に関するじん肺管理健診の有効性について検討した。全体では肺がん発見時の臨床病期は I 期が 45.0% であり、完全切除例は 35.6% と少なく、従来から指摘されているようにじん肺における肺がんの早期発見が困難であることを示す結果であった。一方、管理健診群や労災定期検査群では臨床病期 I 期の比率がその他の診断契機群より高く、またこれらの定期検査群では肺がん診断のきっかけが胸部 X 線写真より胸部 CT の方が多いこと等から、胸部 CT や喀痰細胞診が導入された現行のじん肺管理健診が、じん肺肺がんの早期発見に有効に働いていると考えられた。しかしながら、CT 検診は肺がんの早期発見には役立つが死亡率を減少させるかどうかは証明されておらず、また放射線被ばくの問題もある。また今回の検討では、発見された肺がん患者のその後の経過まで調査することができなかった。じん肺検診の有用性を見るためには、今後患者の予後も含めたさらに詳細な検討が必要と思われる。また、じん肺肺がんは管理健診や労災定期検査以外のその他の診断契機で発見される例が多く、このことが、じん肺肺がん全体の臨床病期 I 期の比率や完全切除例の比率を下げる結果になっていると思われる。従って、じん肺合併肺がんの早期発見のためには、じん肺有所見者に対して積極的に管理区分申請を行い、また患者には毎年管理健診を受診するよう勧めることが重要と考えられた。

謝辞：本研究のアンケート調査に御協力いただいた中部労災病院呼吸器内科 町田和彦先生、千葉労災病院呼吸器内科 國友史雄先生、熊本労災病院呼吸器内科 伊藤清隆先生、愛媛労災病院放射線科 重澤俊郎先生に深謝いたします。

文献

- 1) 中野郁夫、宇佐美郁治、岸本卓巳、他：労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について。日職災医誌 61:236-242, 2013.
- 2) 中野郁夫、大塚義紀、五十嵐毅、他：北海道中央労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について。日職災医誌 60:216-221, 2012.
- 3) Wilbourn JD, McGregor DB, Partensku C, et al: IARC reevaluates silica and related substances. Environ Health Perspect 105: 756-759, 1997.
- 4) 木村清延、中野郁夫、大塚義紀、他：労働者健康福祉機構 13 分野研究「粉じん等における呼吸器疾患」－現行のじん肺肺がんの診断法の有効性の研究－。日職災医誌 57: 147-151、2009
- 5) Nishii K, Ueoka H, Kiura K, et al. A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan, Lung Cancer 34: 325-332, 2001.

- 6) Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al. Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan, Lung Cancer 25 : 77 - 85, 1999.
- 7) Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A, et al. An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: a population-based case-control study, Br J Cancer 85:1326-1331, 2001.
- 8) Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y, et al. A Case-Control Study for Evaluating the Efficacy of mass Screening Program for Lung Cancer in Miyagi Prefecture, Japan, American Cancer Society 92:588-594, 2001
- 9) 佐川元保、中山富雄、塚田裕子、他：肺がん検診の有効性の評価：厚生省藤村班での4つの症例対照研究。肺癌 41 (6) : 637-642、2001.
- 10) 日本対がん協会：平成18(2006)年度がん検診の実施状況。第40号、pp137.
- 11) 柿沼龍太郎、金子昌弘、大松広伸、他：低線量ヘリカルCTによる肺がん検診の実際。呼吸と循環 56:457-463, 2008.
- 12) Sone S, Nakayama T, Honda T, et al. Long-term follow-up study of a population-based 1996-1998 mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography, Lung Cancer 58: 329-341, 2007.
- 13) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al: Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 201: 798-802, 1996.
- 14) 関順彦、江口研二、金子昌弘、他：繰り返し検診の意義と課題。呼吸と循環 56:469-475, 2008.
- 15) じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会：じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会報告書。厚生労働省、2002、pp1-36.
- 16) 山内淑行、斉藤芳晃、佐々木孝夫：じん肺の肺がん検診に関する現況と課題。日職災医誌 54:165-169,2006.
- 17) 木村清延、中野郁夫、宇佐美郁治、他：13分野研究「粉じん等における呼吸器疾患」-経時サブトラクション法の有用性に関する研究-。日職災医誌 56 : 179-186、2008.
- 18) 中野郁夫、大塚義紀、五十嵐毅、他：じん肺診療における経時サブトラクション法の有用性について-北海道中央労災病院における検討-。日職災医誌 60:176-181, 2012
- 19) 中野郁夫、木村清延、鐘ヶ江香久子、他：じん肺におけるFDG、MET-PETの検討。日職災医誌 56 : 221-228, 2008

課題 1. じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究

(2) じん肺合併肺がん診断における経時サブトラクション法の有用性に関する研究

(a) じん肺合併肺がん診断における経時サブトラクション法の有用性について

要 旨

じん肺に合併した肺がん 44 症例を対象に TS 法の肺がん診断に対する有用性について検討した。対象患者の年齢は 53 歳から 94 歳まで、平均年齢 74.7 歳であった。粉じん作業従事歴は 5 年から 57 年、平均 28.8 年であった。胸部 X 線写真分類は 1 型 17 例 (38.6%)、2 型 6 例 (13.6%)、3 型 1 例 (2.3%)、4 A 型 4 例 (9.1%)、4 B 型 4 例 (9.1%)、4 C 型 12 例 (27.3%) であった。画像所見と腫瘍径の関係をみると、TS および CR 画像上に疑陽性以上の陽性所見がみられた症例の腫瘍径は 10~73mm であり、両者間に差はみられなかった。また TS 画像と CR 画像所見とを比較すると、TS 画像は 44 例のうち 23 例 (52.3%) において、CR 画像では読影が困難な肺がんの発見や見落とし防止に有用であった。特に TS 画像は胸部 X 線写真上にじん肺所見が強くみられる X 線写真分類の 3, 4 型や、腫瘍の発生部位が縦隔や横隔膜に重なっている例で有用性が高い傾向が見られた。

はじめに

わが国では、平成 15 年よりじん肺に合併する肺がんは労災補償の対象となり、さらに平成 15 年度からは、肺がんの早期発見のためにじん肺管理健診対象者にヘリカル CT と喀痰細胞診を行うことが認められた。しかしながらじん肺患者に発生する肺がんは、胸部 X 線写真ではじん肺による既存の陰影のため早期発見が難しい。このため労働者健康福祉機構による 13 疾病医学研究「粉じん分野」の研究課題として、我々は平成 16 年よりじん肺における新たな肺がん診断法に関する研究を開始し、じん肺診療における経時サブトラクション法 (以下 TS 法)^{1) 2)} や PET³⁾ の有用性に関する検討を行ってきた。今回は、特にじん肺に合併した肺がんを対象に、肺がん診断に対する TS 法の有用性や問題点を検討したので報告する。

対象および方法

北海道中央労災病院において胸部 CT で腫瘍が確認されじん肺合併肺がんと診断された症例のうち、診断時あるいは診断後に TS 画像を作成することができた 44 症例を対象に、肺がん診断に対する TS 法の有用性について検討した。TS 画像の作成は、その時に読影対象とした CR 画像 (以下、CR 現在画像) と、その 6 ヶ月から 1 年前に撮影した CR 過去画像を用いて富士フイルムメディカル社製胸部テンポラルサブトラクション処理ユニットを使用して作成したが、今回の研究のために使用した TS 画像の大半は、肺がんが診断された時期より後に、以前に撮影された CR 画像を用いて作成した。最初に TS 画像の有用性を検討するために、多くの TS、CR 画像の中から TS 画像または CR 画像上に最初に異

常所見がみられた時期の画像を、また両画像ともに最後まで異常所見がみられなかった例では胸部 CT で肺がんが発見された時期の画像を選び出した。これらの画像を用いて、TS 画像と CR 画像のどちらが先に異常所見がみられたか、またそれらの異常所見は容易に読影できるかどうかといった視点から、肺がんを診断する上での TS 画像の有用性を検討した。次に、腫瘍径と TS 画像や CR 画像の異常所見との関係をみるために、症例毎に TS 画像や CR 画像所見が陰性の時期から強陽性の時期までの画像を選び出した。検討対象とすることが出来た画像は、44 症例のうち 32 例は肺がんが診断された時期に撮影された 1 枚の画像だけであったが、残りの 12 例では複数の異なる時期の画像を利用することができた。その結果、合計 57 枚の TS 画像および CR 画像を用いて異常所見別に診断時の腫瘍径を調べた。また TS 画像所見別に、CR 過去画像と CR 現在画像の間に生じた腫瘍径の変化差についても検討した。TS 画像および CR 画像の読影は、じん肺外来を担当している臨床経験 30 年以上の呼吸器専門医 2 名で行ったが、CR 画像の読影は過去画像と現在画像の 2 枚を比較して変化の有無を判断した。TS 画像および CR 画像所見は、胸部 CT で肺がんが確認された部位に異常所見がみられないものを「陰性」、異常所見が疑われるものを「疑陽性」、明らかな異常所見がみられるものを「陽性」、強い異常所見がみられるものを「強陽性」と判定した。肺がんの発生部位以外の異常所見については、今回の検討から除外した。また肺がんの腫瘍径は胸部 CT 画像からその長径を測定した。有意差検定には χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ で有意差ありと判定した。

結 果

対象の年齢は 53 歳から 94 歳まで、平均 74.7 歳であった。主な職業歴は炭坑 37 例 (84.1%)、金属鉱山 2 例 (4.5%)、隧道 1 例 (2.3%)、その他 4 例 (9.1%) であり、粉じん作業従事歴は 5 年から 57 年、平均 28.8 年であった。胸部 X 線写真分類は 1 型 17 例 (38.6%)、2 型 6 例 (13.6%)、3 型 1 例 (2.3%)、4A 型 4 例 (9.1%)、4B 型 4 例 (9.1%)、4C 型 12 例 (27.3%) であった (図 1)。肺がん診断時のじん肺管理区分は、管理 2 が 10 例 (22.7%)、管理 3 (イ) が 4 例 (9.1%)、管理 3 (ロ) が 8 例 (18.2%)、管理 4 が 18 例 (40.9%) であり、肺がん診断時に管理区分の決定を受けていなかったものが 4 例 (9.1%) であった (図 2)。喫煙歴は喫煙者 8 例 (18.2%)、過去喫煙者 29 例 (65.9%)、非喫煙者 2 例 (4.5%)、不明 5 例 (11.4%) であった。肺がんの病理組織型は扁平上皮癌 21 例 (47.7%)、腺癌 13 例 (29.5%)、小細胞癌 9 例 (20.5%)、大細胞癌 1 例 (2.3%) であった (図 3)。胸部 CT 所見は 42 例が腫瘍影であったが、腺癌の 2 例はすりガラス状陰影であった。臨床病期は IA 期 11 例 (25.0%)、IB 期 7 例 (15.9%)、IIA 期 4 例 (9.1%)、IIB 期 4 例 (9.1%)、IIIA 期 8 例 (18.2%)、IIIB 期 2 例 (4.5%)、IV 期 8 例 (18.2%) であった (図 4)。

1-2-a. じん肺合併肺がん診断における TS 法の有用性

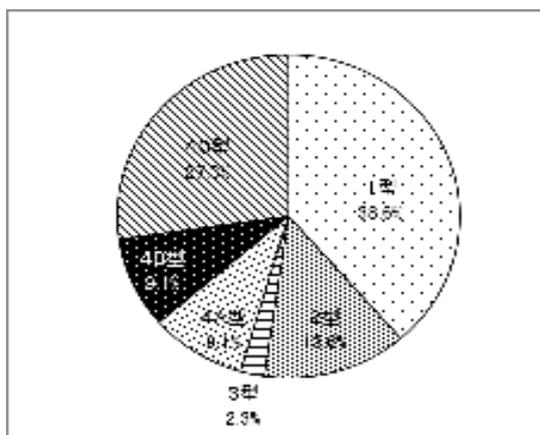


図1 対象の胸部 X線写真分類

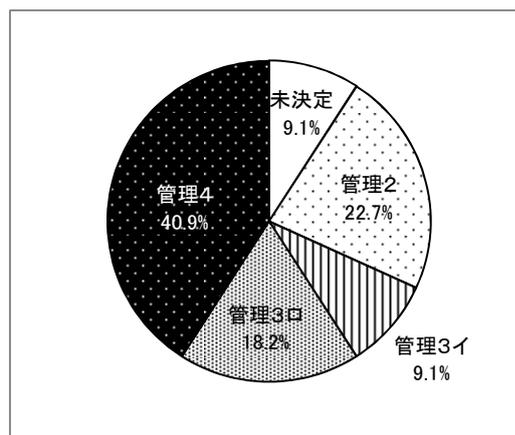


図2 対象のじん肺管理区分

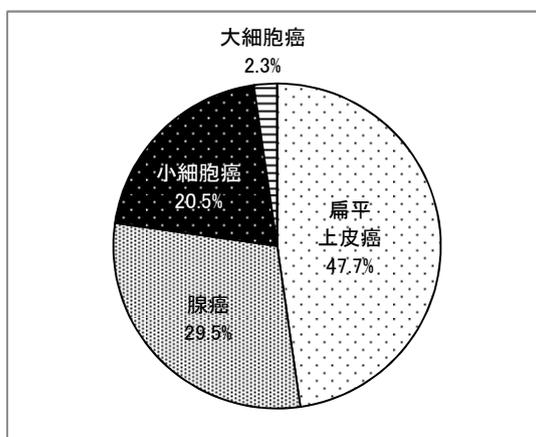


図3 肺がんの病理組織型

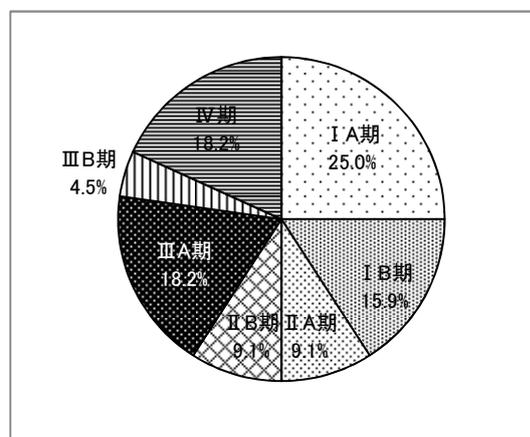


図4 肺がんの臨床病期

最初に肺がん診断において、通常行われている CR 画像を単独で読影する方法に比べ TS 画像を併用することの有用性を検討した。その結果、44 例のうち 7 例 (15.9%) では CR 画像上に異常所見がみられる前に TS 画像で陽性または疑陽性所見がみられた。これらの例では、TS 画像を用いることにより CR 画像では発見が困難な肺がんを発見することができた可能性があり、TS 画像は極めて有用と考えられた。また 16 例 (36.4%) では CR 画像、TS 画像の双方に同時期に疑陽性以上の陽性所見が見られたが、背景のじん肺所見が強かったり、あるいは腫瘍の部位が縦隔等に重なったりしているために CR 画像上では異常所見がわかりにくく、そのため TS 画像を併用することがこれらの異常所見の見落としを防止する上で有用と考えられた。以上の 2 群の合計 23 例 (52.3%) で TS 画像は肺がんの診断に有用と考えられたが、このうちの 5 例は実際の肺がん発見時期より以前に TS 画像所見が陽性となり、もし TS 画像を併用していたならより早い時期に診断できた可能性が示唆された。残りの症例のうち 13 例 (29.5%) は TS 画像、CR 画像ともに陽性所見があり、CR 画像単独でも容易に異常影が読影できるため TS 画像の有用性は低かった。また 8 例 (18.2%) では胸部 CT で肺がんが発見された時の TS 画像所見は陰性であり、

TS 画像の有用性は認められなかった (図 5)。TS 画像が陰性であった 8 例のうち 3 例では CR 画像所見は疑陽性であり 5 例は陰性であった。

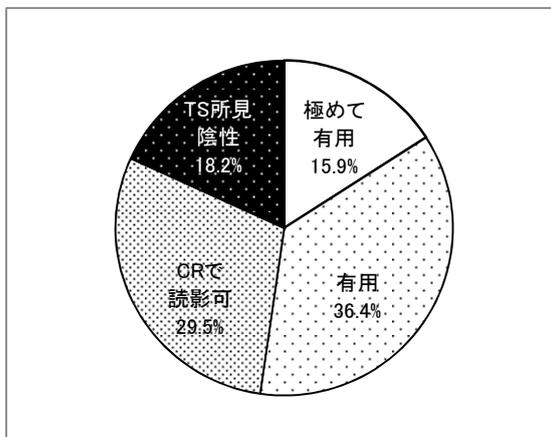


図 5 TS 画像の有用性の内訳

次に、肺がんの発生部位により TS 画像の有用性に差があるかどうか検討した。肺がんの発生部位は肺野型が 27 例、肺門部や傍椎体部、縦隔に重なるなどの非肺野型が 17 例であった。これを、前述の TS 画像有用例 (23 例) と有用性が低いかあるいは有用性がないと判断された TS 非有用例 (21 例) とに分けて比較すると、肺野型 27 例のうち TS 有用例は 10 例 (37.0%) であるのに対し TS 非有用例は 17 例 (63.0%) であった。一方、非肺野型 17 例のうち TS 有用例は 13 例 (76.5%) であるのに対し、TS 非有用例は 4 例 (23.5%) であり、TS 画像は特に非肺野型の肺がんで有意に有用性が高い傾向が見られた ($P < 0.01$)。非肺野型の中でも肺がんの部位が縦隔に重なっていた 3 例は全て TS 有用例であり、また肺門部の 7 例のうち 5 例 (71.4%) は TS 有用例であった。また胸部 X 線写真分類別に TS 画像の有用性を見ると、X 線写真分類の 1, 2 型 23 例のうち TS 有用例は 10 例 (43.5%)、非有用例は 13 例 (56.5%) であった。一方、X 線写真分類 3, 4 型 21 例のうち TS 有用例は 13 例 (61.9%)、非有用例は 8 例 (38.1%) であり、胸部 X 線写真上にじん肺所見の強い 3, 4 型で TS 有用例が有意に多い傾向が見られた ($P < 0.05$)。

次に、様々な時期の 57 枚の画像を用いて腫瘍径と TS 画像や CR 画像の異常所見との関係を検討した。これらの画像にみられた異常所見の内訳を表 1 に示す。また TS 画像及び CR 画像の異常所見別の腫瘍径は表 2、表 3 の通りであったが、両画像ともに疑陽性以上の陽性所見がみられる例の腫瘍径は 10~73mm と差はなかった。また 55 件の TS 画像について、TS 画像の作成に使用した 2 枚の CR 画像間における腫瘍径の変化差を胸部 CT から測定したが、その結果 TS 所見が陽性となるのは、腫瘍径の変化差が 5mm 以上の症例であった (表 4)。

1-2-a. じん肺合併肺がん診断における TS 法の有用性

TS 画像 所見	CR 画像所見				計(%)
	陰性	疑陽性	陽性	強陽性	
陰性	12	3	1	0	16(28.1)
疑陽性	3				3(5.3)
陽性	2	2	4	1	9(15.8)
強陽性	3	2	3	21	29(50.9)
計 (%)	20 (35.1)	7 (12.3)	8 (14.0)	22 (38.6)	57

表1 TS 画像所見と CR 画像所見

TS 画像 所見	n	腫瘍径 (mm)	平均 (mm)
陰性	16	8~30	15.7
疑陽性	3	15~18	16.0
陽性	9	12~60	24.0
強陽性	29	10~73	32.3

表2 TS 画像所見別の腫瘍径

CR 画像 所見	n	腫瘍径 (mm)	平均 (mm)
陰性	20	8~30	16.1
疑陽性	7	11~60	23.4
陽性	8	10~43	23.0
強陽性	22	13~73	35.6

表3 CR 画像所見別の腫瘍径

TS 画像 所見	n	腫瘍径変化差 (mm)	平均 (mm)
陰性	15	2~30	12.6
疑陽性	3	15~18	16.0
陽性	9	5~43	19.6
強陽性	28	6~73	28.1

表4 TS 画像所見別の腫瘍径の変化差

次に TS 画像が肺がんの診断に有用であった 2 症例を提示する。

症例 1

79 歳男性。職歴は炭坑夫 31 年、胸部 X 線写真分類は両肺に大陰影のみられる 4C 型であった。1 年半前の CR 過去画像（図 6-左）と比較すると、CR 現在画像（図 6-右）の右肺野（円内）にわずかに異常影が見られるが大陰影と重なっているためわかりにくい。胸部 CT（図 7）では右肺椎体の近く（右 S⁶）に 13mm の腫瘍影がみられるが、検査時には見落とされていた。TS 画像（図 8）では右肺野（円内）に新たな陰影が出現したことを示す黒色の陽性所見がみられる。さらに心陰影の左第 4 弓に接した部位にも陽性所見が見られるが、胸部 CT では肺内に異常影はみられず、肋骨の重なりによるアーチファクトと考えられた。肺がんはその半年後に腺癌（臨床病期 I A）と診断されたが、もしその当時 TS 画像を利用していただければ見落としは防げていた可能性がある。

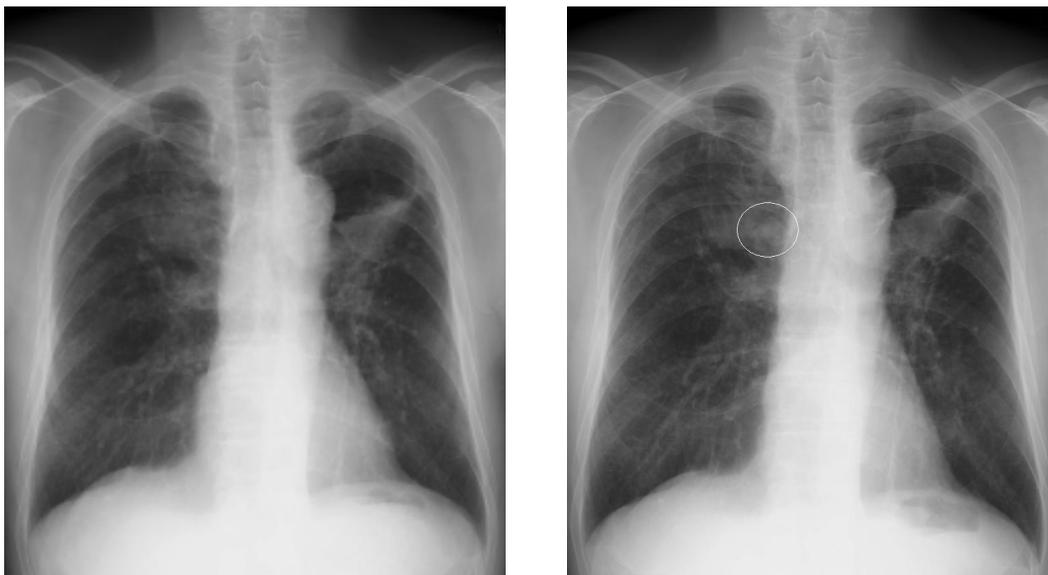


図 6 CR 過去画像（左、1 年半前）と CR 現在画像（右）
現在画像には異常影（円内）が出現しているが大陰影と重なりわかりにくい。

1-2-a. じん肺合併肺癌診断における TS 法の有用性

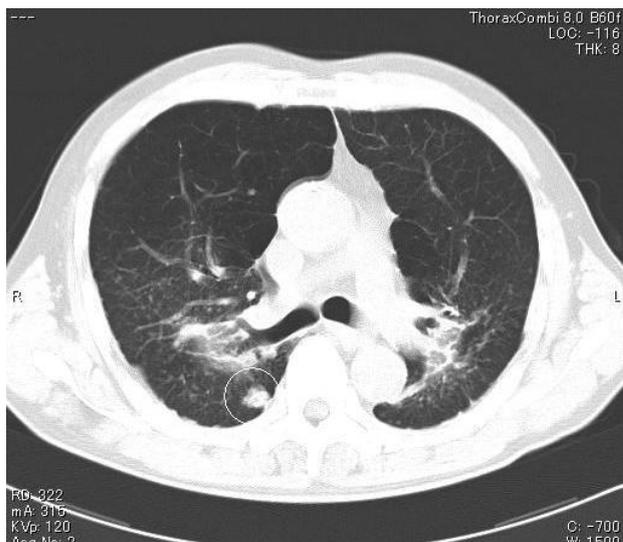


図7 胸部CT： 右S⁶に13mmの腫瘍がみられる。



図8 TS画像 円内に黒色の陽性所見がみられる。

症例 2

80 歳男性。職歴は炭坑夫 38 年、胸部 X 線写真分類は 1 型であった。1 年前の CR 過去画像（図 9-左）と比較して肺がん発見時の CR 現在画像（図 9-右）には腫瘤影（円内）が出現しているが、心陰影と重なるためわかりにくい。胸部 CT（図 10）では右 S⁶に椎体に接して 27mm の腫瘤影がみられ、診断は扁平上皮癌（臨床病期 II A）であった。TS 画像（図 11）では明らかな陽性所見（円内）がみられ見落とし防止に有用と考えられた。この患者は全身状態が悪いため、手術はできず化学療法を行った。

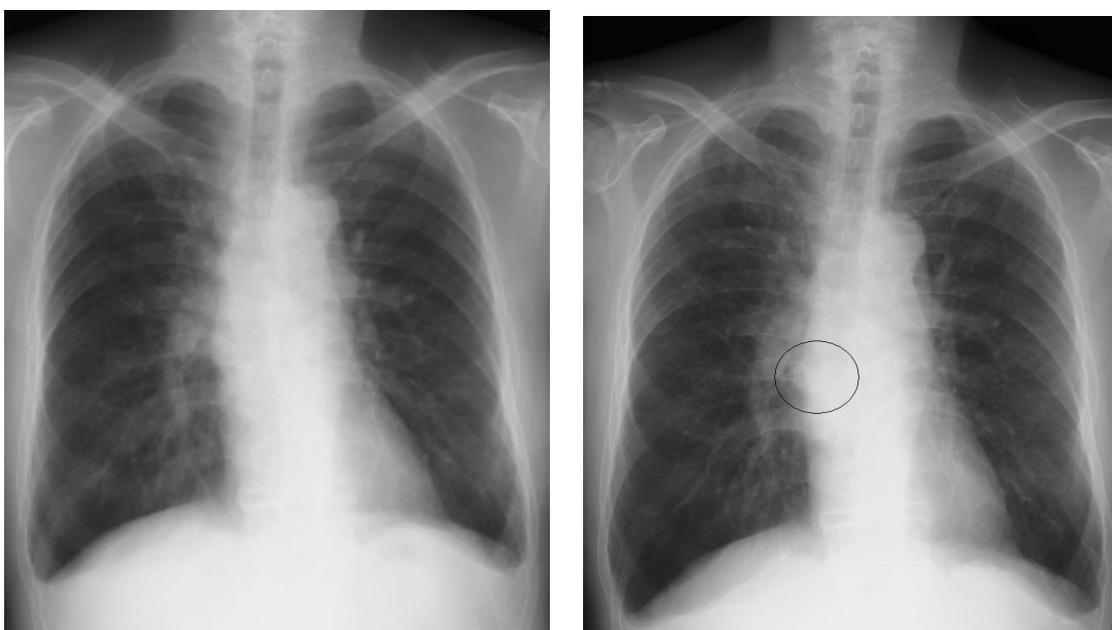


図 9 CR 過去画像（左、1 年前）と CR 現在画像（右）

現在画像には異常影（円内）が出現しているが心陰影と重なりわかりにくい。

1-2-a. じん肺合併肺癌診断における TS 法の有用性

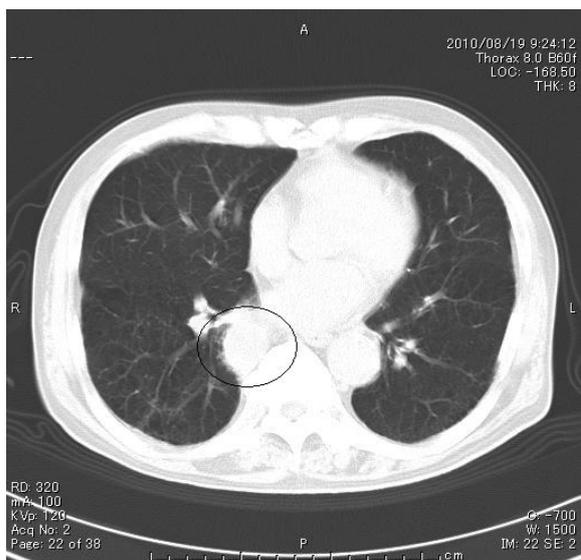


図 1 0 胸部 CT： 右 S⁶に 27mmの腫瘍影がみられる。



図 1 1 TS 画像： 心陰影と重なる部位（円内）に明らかな陽性所見がみられる。

考 察

じん肺は粉じんを吸入することにより発生する慢性の呼吸器疾患であり、その原因の多くは職業に起因し離職後も次第に病状が進行する 경우가少なくない。病状が進展した例では慢性呼吸不全に加えて呼吸器感染症、じん肺合併症等が患者の予後に大きな影響を及ぼす。特にじん肺合併症については、最近の我々の研究^{4) 5)}では続発性気胸と肺がんがじん肺合併症の8割を占めている。また我々の別の研究⁶⁾では、じん肺に合併する肺がんは胸部 X 線写真上にみられる既存の陰影のために早期発見が難しく、労災病院で発見されたじん肺肺がんにおける I 期の肺がんの比率は 45.0%と低かった。しかし、じん肺管理健診で発見される肺がんの臨床病期 I 期の比率や、完全切除ができた患者の比率は、管理健診以外で発見される例より有意に高く、じん肺管理健診がじん肺に合併する肺がんの診断に有用であることもわかった。これらの成績から、じん肺に合併する肺がんを早期に発見するためには、患者に対してじん肺管理健診を毎年受診するよう勧めることが必要と考えられた。また肺がんを早期に発見するためには、じん肺検診に加えて肺がん診断技術のさらなる向上をはかることも重要である。このため労働者健康福祉機構による 13 疾病医学研究「粉じん分野」の研究課題として、我々は平成 16 年よりじん肺における新たな肺がん診断法に関する研究を開始し、その研究の一環として、じん肺診療における TS 法や PET の有用性に関する検討を行ってきた。

TS 法は時期の異なる 2 つの CR 画像データを差分することにより、新たに出現した陰影を際立たせて発見しやすくする診断支援技術である。これまで TS 法に関する基礎的検討では読影時間の短縮や肺がん等の肺病変に対する診断感度の上昇が報告されている^{7) 8) 9)}。しかしわが国において TS 法の臨床への応用はまだ始まったばかりで、その利用状況や有用性に関する報告は少なく、わずかに TS 法を一般の検診に利用している報告¹⁰⁾や、びまん性肺疾患に合併した肺がんの検出に関する報告¹¹⁾等がある程度である。また、これまでじん肺患者を対象に TS 法の有用性を検討した報告はなく、我々の研究が初めてであった。我々は最初に、じん肺患者を対象として研修医や呼吸器専門医、じん肺専門医による TS 画像と CR 画像の読影実験¹⁾を行ったが、その結果 TS 法によりじん肺患者の胸部 X 線写真上に出現する新たな陰影を発見する感度が上昇し、診断時間も短縮することがわかった。さらには、北海道中央労災病院において TS 法を実際にじん肺診療の場に導入して検討した結果²⁾、アーチファクトの少ない良質の画像が得られ、日常のじん肺診療や検診に導入が可能であること、また新たな異常影の発見や見落とし防止にも有用であることがわかった。

以上の研究結果をふまえて、今回我々は特にじん肺合併肺がん症例を対象に肺がん診断に対する TS 法の有用性や問題点を検討した。最初に肺がんの診断に至る過程の中で、CR 画像と比較して TS 画像を併用することが有用であったかどうか検討したが、その結果 44 症例のうち 23 例 (52.3%) で TS 画像が肺がん診断に有用であった。特にこの中の 7 例では、CR 画像ではわからなかった腫瘍影を TS 画像では陽性所見として捉えることができた。

1-2-a. じん肺合併肺がん診断における TS 法の有用性

また 15 例では、CR 画像でも陽性所見がみられるが、周囲のじん肺による陰影が強かったり、あるいは縦隔に重なったりしているために新たに出現した異常影が見落としやすくなっており、その異常影の見落とし防止に TS 画像が有用であった。さらには、これらの TS 有用例のうち 5 例は、実際の肺がん診断より早い時期に TS 画像所見が陽性になっており、TS 画像を併用することによってより早い時期に肺がんを発見できた可能性も考えられた。また前述の通り、CR 画像所見が陰性の時期に TS 画像所見が陽性だったのが 7 例であったが、逆に、TS 画像所見は陰性で CR 画像所見は疑陽性だったのは 3 例と少なかった。また肺がんの発生部位別に TS 法の有用性を検討すると、肺野型に比べて腫瘍の部位が肺門部や傍椎体部、縦隔に重なるなどのために発見が困難な非肺野型肺がんでは TS 画像の有用性はより高いという成績であった。さらにじん肺胸部 X 線写真分類別に TS 有用例の比率をみると、X 線写真上にじん肺所見の少ない 1, 2 型に比べ、多数の粒状影や大陰影のみられる 3, 4 型で TS 有用例が有意に多かった。以上の結果より、TS 法はじん肺に合併する肺がんに対する診断感度を上昇させ、より早期の肺がんを診断する上で有用な診断支援技術であり、特に胸部 X 線写真上にじん肺所見が強い例や、腫瘍が縦隔や横隔膜と重なって診断が困難な例で有用性が高いと考えられた。また、TS 法はじん肺のように胸部 X 線写真上に多数の異常影がみられるびまん性肺疾患や、一般の肺がん検診でも有用性があるものと推測された。

これまで、じん肺患者では胸部 X 線写真上にじん肺による多数の陰影がみられるため、新たに出現した異常影の発見は困難であると云われている¹⁾²⁾。日常の臨床では、肺がんを発見した後に以前に撮影した胸部 X 線写真や胸部 CT を再検討してみると、異常影を見落とししていたことに気づくことがあり、時にはなぜ見落とししたのかわからないような明らかな異常所見が見られる場合もある。とりわけ多数の患者を対象としたじん肺健診では、限られた時間内に多数の胸部 CR、CT 画像を読影しなければならず、たとえ CT を用いても既存のじん肺陰影に気を取られたり、あるいは集中力が低下したりすると思わぬ見落としが起りかねない。そのため肺がん検診の胸部 X 線写真読影では見落とし防止にダブルチェックが推奨されているが、仮に読影時に TS 画像と CR 画像を併用することができたなら、複数の医師によるダブルチェックと同等あるいはそれ以上の効果が期待できる可能性も考えられる。今回の検討では、TS 画像に陽性所見があっても CR 画像にも明らかな陽性所見がみられる例は TS 有用例から除外したが、実際の臨床の場では TS 画像を併用することでこのような明らかな異常影の見落としも防止することができ、今回の検討結果の数値以上に TS 法は有用性が高いのではないかと考えられる。また、TS 法の導入は胸部 X 線写真の読影を行う医師の負担軽減にもなるものと考えられる。

TS 法を利用するためには過去の CR 画像データを保存しておくサーバーが必要であるが、TS 画像は自動的に作成するシステムによって短時間で作成が可能であり、多数のじん肺患者を経年的に検査しているじん肺管理健診には最も適していると考えられる。TS 法を活用する上で大切なことは、第一にブレの少ない良質の TS 画像を得るために、日頃

1-2-a. じん肺合併肺がん診断における TS 法の有用性

より患者の撮影体位に注意する等の基本に従って X 線写真撮影を行うことであり、第二に TS 画像にはアーチファクトがみられる場合が少なくないため、担当医師は TS 画像に習熟する必要がある。特に心陰影や肋骨、横隔膜の周囲にブレによるアーチファクトが発生しやすいが、慣れることによりその多くはアーチファクトと判断できるようになる。しかしながら、時には弱い陽性所見とアーチファクトとの区別が難しい例があるのも事実であるが、そのような例では胸部 CT でその部位を特に注意して確認することにより、異常影の見落としを防止することができると思われる。

おわりに

じん肺合併肺がん 44 症例を対象に、肺がん診断に対する TS 法の有用性について検討した。その結果、TS 法は CR 画像では診断が困難な肺がんの発見や見落としの防止に有用であり、特に胸部 X 線写真上にじん肺所見の強い例や肺門部や縦隔、横隔膜に重なる非肺野型肺がんの診断に有用であることが明らかになった。現時点では胸部 CT が肺がん診断には最も感度の良い検査方法と考えられるが、放射線被曝や医療費負担の点からも TS 法の併用により CT 検査の頻度を減らすことができないか、今後の検討課題と考えられる。また、じん肺患者では胸部 X 線写真上に肺がん以外にも炎症性変化等の異常影が出現することも多いが、今後、TS 法はそれらの異常影の発見にもどの程度の有用性があるか検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) 木村清延, 中野郁夫, 宇佐美郁治, 他: 13 分野研究「粉じん等における呼吸器疾患」—経時サブトラクション法の有用性に関する研究—. 日職災医誌 56:179-186, 2008.
- 2) 中野郁夫, 大塚義紀, 五十嵐毅, 他: じん肺診療における経時サブトラクション法の有用性について—北海道中央労災病院における検討—. 日職災医誌 60:176-181, 2012
- 3) 中野郁夫, 木村清延, 鐘ヶ江香久子, 他: じん肺における FDG、ME T-P E T の検討. 日職災医誌 56:221-228, 2008
- 4) 中野郁夫, 大塚義紀, 五十嵐毅, 他: 北海道中央労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. 日職災医誌 60:216-221, 2012.
- 5) 中野郁夫, 宇佐美郁治, 岸本卓巳, 他: 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. 日職災医誌 61:236-242, 2013.
- 6) 中野郁夫, 岸本卓巳, 宇佐美郁治, 他: 現行のじん肺肺がん診断法の有効性の研究 (第 2 報) —労災疾病等 1 3 分野医学研究 — 日職災医誌 61:2013 (投稿中)
- 7) Kano A, Doi K, MacMahon H, et al: Digital image subtraction of temporary sequential interval change. Med Phys 21: 453-461, 1994.
- 8) 小田紘弘, 桂川茂彦, 土井邦雄, 他: 胸部 CR 画像の経時的差分処理による模擬腫瘍検出の改善. 日本放射線技術学会雑誌 55:1101-1108, 1999.

1-2-a. じん肺合併肺がん診断における TS 法の有用性

9) Difazio MC, MacMahon H, Xu XW, et al: Digital chest Radiography : Effect of Temporal Subtraction Images on Detection Accuracy. Radiology 447-452, 1997.

1 0) Sasaki K, Abe K, Tabei M, et al: Clinical usefulness of temporal subtraction method in screening digital chest radiography with a mobile computed radiography system. Radiol Phys Technol 4: 84-90, 2011.

1 1)岡崎浩子, 中村克己, 中田 肇, 他: びまん性肺疾患に合併した肺癌の検出における経時サブトラクション法の有用性. 日本医放会誌 59 : 48, 1999.

1 2) じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会: じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会報告書. 厚生労働省、2002、pp1-36.

課題 1. じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究

(2) じん肺合併肺がん診断における経時サブトラクション法の有用性に関する研究

(b) じん肺診療における経時サブトラクション法の有用性について

—北海道中央労災病院における検討—

要旨

北海道中央労災病院においてじん肺診療に経時サブトラクション法（以下 TS 法）を導入してその有用性について検討した。対象は当院じん肺外来で検診あるいは診療のため胸部 CR 写真と胸部 CT 検査を実施したじん肺患 826 例である。作成した TS 画像の質は、鎖骨や横隔膜の位置ずれによるアーチファクトが少ない良質の画像が全体の 81.8% で得られた。胸部 CT から診断した新たな異常影に対する TS 法の診断感度は 70.0%、特異度は 84.3% であり、TS 法は新たな異常影の発見や見落とし防止に有用であり、実際の診療にも導入が可能と考えられた。

はじめに

じん肺患者の胸部 X 線写真にはじん肺による多彩な陰影がみられるため、肺がん等の新たに出現してくる陰影の発見がむずかしい¹⁾。また外来診療などでのじん肺患者の胸部 X 線写真や胸部 CT の読影も、一般の患者に比べ時間がかかり担当医にとって大きな負担となっている。我々はこれまでに新たなじん肺診断法の研究として経時サブトラクション法（以下 TS 法）について読影実験による検討を行った²⁾。その結果 TS 法はじん肺患者の胸部 X 線写真に出現する新たな陰影に対する診断感度を上昇させ、胸部 X 線写真の読影時間を短縮させるという結果を得た。そこで今回は、平成 21 年秋より北海道中央労災病院において実際のじん肺診療に TS 法を導入し、約 1 年半にわたってその有用性について検討したので報告する。

対象および方法

対象は平成 21 年 10 月より 23 年 3 月までにじん肺管理健診のため当院じん肺外来を受診した患者、またはすでにじん肺管理 4 に認定されているかあるいはじん肺合併症のため当院にて療養中の患者で、ほぼ同時期に胸部 CR 写真および胸部 CT 検査を実施し、以前に撮影した胸部 CR 写真から TS 画像を作成することができた 826 例である。TS 画像は富士フィルムメディカル社製胸部テンポラルサブトラクション処理ユニットを使用し、過去 1 年以内に撮影した胸部 CR 写真から TS 画像を自動的に作成した。読影はじん肺外来を担当している臨床経験 10 年以上の医師 8 名で 2 台の画像モニターを使用しておこなった。読影方法は 3 段階で行い、最初に担当医が TS 画像と当日撮影した胸部 CR 写真を同時にみて、TS 画像所見の有無を判断した。TS 画像所見は (1) 異常なし、(2) 異常あり、(3) 異常の疑いの 3 種類の診断から選択し記録用紙に記入した。異常あるいはその疑

いと判断したものについては異常の部位も記録した。また TS 画像のブレを評価するため、鎖骨および横隔膜部位を用いて (1) ぶれがないもの、(2) ブレが鎖骨の短径の半分程度で少ないもの、(3) ブレが鎖骨の短径以上で強いものの 3 段階に評価して記録した。続いて現在と過去の胸部 CR 写真を比較して変化があるかどうか読影し、最後に胸部 CT をみて新たな陰影の出現等の変化があるかどうか判断した。胸部 CT に異常が見られた例については、後日その異常影の最終診断を確認した。また胸部 CT に異常がなく TS 画像で異常ありと判断した偽陽性例については、主治医にその原因と考えられることについてもできるだけ記載してもらった。診断感度等の有意差検定は χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ で有意差ありと判定した。

結果

TS 法を利用して診療をおこなった患者 826 例の年齢は 51 歳～94 歳まで、平均 75 歳であった。検査の目的はじん肺管理健診やじん肺定期検査が 821 例 (99.4%) と大半をしめ、その他には病状変化のため臨時に検査を実施したものなどが 5 例 (0.6%) であった。胸部 X 線写真分類は 1 型 113 例 (13.7%)、2 型 91 例 (11.0%)、3 型 24 例 (2.9%)、4 A 型 189 例 (22.9%)、4 B 型 168 例 (20.3%)、4 C 型 241 例 (29.2%) であった(図 1)。

まず TS 画像の質をみるため、鎖骨と横隔膜の位置ずれによるアーチファクトについて検討したが、鎖骨のブレが「なし」は 490 例 (59.3%)、「少ない」が 235 例 (28.5%)、「強い」が 101 例 (12.2%) であった。横隔膜のぶれは「なし」が 532 例 (64.4%)、「少ない」207 例 (25.1%)、「強い」87 例 (10.5%) であった(図 2)。全体で鎖骨と横隔膜のぶれがどちらもないかあるいは少ないものの合計は 676 例 (81.8%) であった。

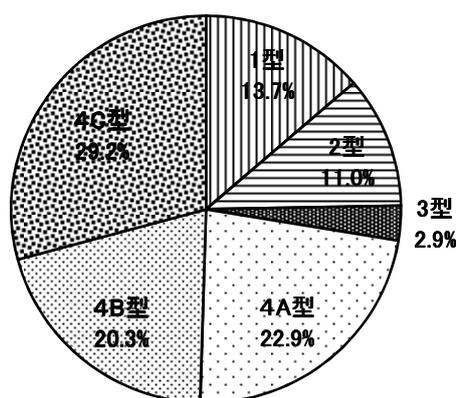


図1 胸部 X 線写真分類

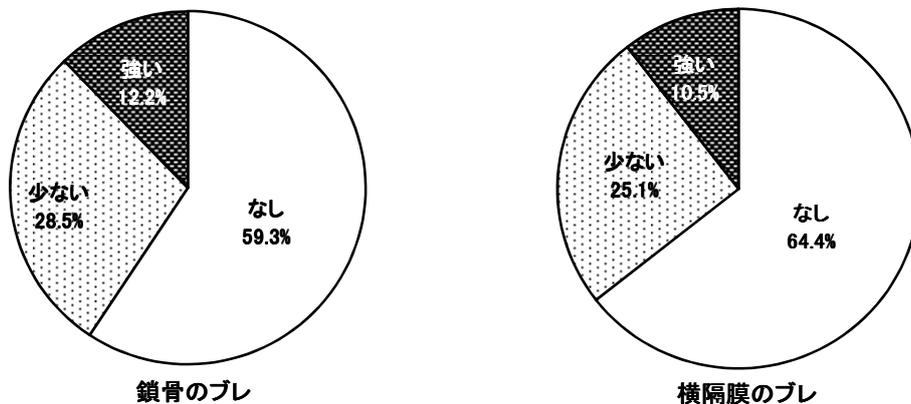


図2 鎖骨と横隔膜のブレ

TS 画像の読影結果は、「異常なし」が 668 例 (80.9%)、「異常あり」が 82 例 (9.9%)、「異常の疑い」が 76 例 (9.2%) であった。1 症例で複数の部位に「異常あり」または「異常の疑い」と診断されたものが 36 例であった。胸部 CR 画像の読影結果は、「異常なし」755 例 (91.4%)、「異常あり」56 例 (6.8%)、「異常の疑い」15 例 (1.8%) であった。また胸部 CT では、「異常なし」が 729 例 (88.3%)、「異常あり」が 97 例 (11.7%) であった。CT で 1 症例に異常が 2 ヶ所にみられたのが 13 例あり、全体では 110 部位に異常がみられた。胸部 CT で異常所見がみられた 110 部位の最終診断は、肺がん 9 件 (8.2%)、炎症性変化 29 件 (26.4%)、じん肺結節の変化 26 件 (23.6%)、胸水 24 件 (21.8%)、その他 22 件 (20.0%) であった (図 3)。

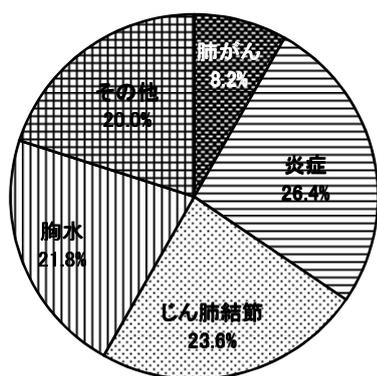


図3 胸部 CT 異常例の内訳

CT所見		TS所見(件)	CR所見(件)
異常あり 110件	異常なし	33(30.0%)	45(40.9%)
	異常あり	57(51.8%)	53(48.2%)
	異常の疑い	20(18.2%)	12(10.9%)
	計	110(100%)	110(100%)
異常なし 765件	異常なし	645(84.3%)	746(97.5%)
	異常あり	40(5.2%)	12(1.6%)
	異常の疑い	80(10.5%)	7(0.9%)
	計	765(100%)	765(100%)

表1 胸部 CT 所見と TS、CR 所見

これら胸部 CT で異常がみられた 110 部位のうち、TS 画像で「異常あり」と診断されたのが 57 件、「異常の疑い」と診断されたのが 20 件で、合計 77 件で異常所見ありと診断された。また CR 画像で「異常あり」と診断されたのが 53 件、「異常の疑い」と診断されたのが 12 件で、合計 65 件で異常所見ありと診断された。また胸部 CT で異常がなかった 765 件のうち、TS 画像でも異常所見がみられなかったのが 645 件、CR 画像で異常所見がみられなかったのが 746 件であった（表 1）。以上から TS 画像の異常影に対する感度は 70.0% (77/110)、特異度は 84.3% (645/765) であり、また CR 画像の異常影に対する感度は 59.1% (65/110)、特異度は 97.5% (746/765) であった。感度は CR 画像と TS 画像の間に有意差はみられなかったが、特異度は CR 画像が有意に高かった (P<0.01)。

TS 画像で偽陽性だったのは「異常あり」の 40 件と「異常の疑い」の 80 件の合計 120 件であった。偽陽性の原因として調査票に記載があった主なものは、じん肺による結節影や大陰影によるものが 6 件、胸水が 3 件などであった。また偽陽性所見の見られた部位は上肺野が 38 件 (28.6%)、中肺野が 29 件 (21.8%)、下肺野が 26 件 (19.5%)、肺門部 18 件 (13.5%)、縦隔 13 件 (9.8%)、胸水 8 件 (6.0%) であった。左右別に見ると、右側が 57 件、左側が 58 件、胸水などにより両側に見られたのが 5 件であり左右差はみられなかった。偽陽性所見がみられた患者 100 例の胸部 X 線写真分類は 1 型 11 例 (11.0%)、2 型 11 例 (11.0%)、3 型 1 例 (1.0%)、4 A 18 例 (18.0%)、4 B 28 例 (28.0%)、4 C 31 例 (31.0%) であり、対象患者全体の X 線写真分類の比率と大きな差はなかった。また偽陽性所見がみられた患者の TS 画像の質をみると、鎖骨や横隔膜のブレが強い TS 不良画像は 24% であった。一方胸部 CT で異常なく TS 画像でも異常なしと診断できた群の TS 不良画像は 17.1% とやや少なかったが、両者間に有意の差はみられなかった。

考察

TS 法とは時期の異なる 2 つの CR 画像データを差分することにより、新たに出現した陰影を際立たせて発見しやすくする診断補助技術である。これまで TS 法に関する基礎的検討では読影時間の短縮や肺がん等の肺病変に対する診断感度の上昇が報告されている^{3) 4) 5)}。しかしわが国において TS 法の臨床への応用に関してはまだ始まったばかりで、平成 17 年に当院へ TS 法が導入されたのがその最初の時期と一致する。その後全国の病院や検診センター等の約 50 施設に導入されつつあるが、その利用状況や有用性に関する報告は少なく、一般の検診に利用している報告⁶⁾ や、びまん性肺疾患に合併した肺がんの検出に関する報告⁷⁾ 等がある程度で、これまでじん肺患者に関する検討はなされていない。じん肺では平成 15 年より肺がんがじん肺の合併症となり労災補償の対象となった。また前述したようにじん肺では既存の病変のために肺がんの発見が難しい側面があり、じん肺の臨床の場では新たな肺がん診断法の検討が課題となっている。そこで独立行政法人労働者健康福祉機構が平成 16 年より開始した労災疾病等 13 分野医学研究の「粉じん等による呼吸器疾患」分野第 1 期研究の課題として、じん肺に対する新たな画像診断法の研究に取り組むこととなった。この第 1 期研究ではじん肺合併肺がんに対する PET の研究⁸⁾ とともにじん肺における TS 法の有用性についても検討を開始した²⁾。この研究ではじん肺専門医、呼吸器専門医、研修医の 3 群による読影実験を行ったが、その結果は胸部 CR 写真だけで診断するのに比べ TS 画像を用いることにより新たな陰影に対する診断感度が 3 群ともに 21~45% 上昇し、読影時間が 3 群ともに 30% 以上短縮するなど、TS 法の有用性を確認することができた。

今回はその研究結果をふまえて、第 2 期研究として TS 法を実際のじん肺診療の場に導入してその有用性や問題点を検討することとしたが、他の共同研究施設に先立って平成 21 年秋より最初に北海道中央労災病院において TS 法を導入し検討を開始した。研究当初はじん肺患者の胸部 CR 画像には多数の陰影が存在するため、TS 法はアーチファクトによる影響が大きく出てじん肺患者には利用できない事を危惧した。しかし第 1 期研究でも実際に TS 画像を作成してみるとブレの少ない良質の画像を得ることができる印象であった。今回の検討では、さらに鎖骨や横隔膜のブレに注目して検討した結果、ブレの少ない読影に適した画像が全体の約 82% に得られ、じん肺患者の診療に TS 法の利用が可能であることが追認された。また既存の異常陰影が多数みられるじん肺でもブレの少ない TS 画像が得られることから、他の疾患でも TS 法は利用できる可能性が大きいと考えられた。

今回の検討で、胸部異常影の有無は胸部 CT 画像から診断し、その結果に基づいて TS 画像と胸部 CR 画像の異常影に対する診断感度と特異度を検討した。TS 画像の診断は「異常あり」と「異常の疑い」を含めて異常所見ありと考えると、胸部 CT で異常と診断された 110 件のうち TS 画像で異常所見がみられたのは 77 件でその感度は 70.0% であった。また胸部 CT で異常影がみられなかった 765 件のうち TS 画像でも異常所見がみられなかったのは 645 件であり特異度は 84.3% であった。一方、胸部 CR 画像の感度は 59.1%、特

異度は 97.5%であった。以上から TS 画像の診断感度は CR 画像よりやや高値を示したが統計学的に有意差は認められなかった。今回の検討では、TS 法をできるだけ臨床の場で活用する方法に近い形で読影を実施した。そのため TS 画像の診断は CR 画像も同時に参照する形で行った。さらに CR 画像の読影は TS 画像の読影に引き続いてその直後に行ったため、2つの読影は互いに影響を受けて両者の診断感度に有意差が出ない結果となった可能性も否定できない。しかし我々の第 1 期研究の読影実験では TS 画像と CR 画像の読影を互いに分離して影響を受けない方法で実施した結果、TS 法は CR 画像の読影に比較して診断感度は有意に高値を示した。Sasaki ら⁶⁾ は肺がんに対する読影実験を行い、CR 画像のみより TS 画像を併用した方が診断感度は上昇するという、我々の研究結果に一致する成績を報告している。また今回の検討では TS 画像の新たな陰影に対する診断感度は 70.0%で特異度は 84.3%であったが、第 1 期研究の読影実験では感度は 70.8~78.4%、特異度は 60.4~74.4%であり、第 1 期研究の方が感度はやや高く特異度は低い傾向が見られた。このような差が見られた原因は、第 1 期研究では読影者の個人成績がわかる読影実験という形をとったため、読影者には見落としをできるだけ避けようとした意識が強く働き、また TS 画像への習熟度も低いため判断に迷う場合は陽性所見と診断する頻度が多かった可能性が考えられる。一方今回は実際の外来診療の場での読影であるため、より自然な形に近い状態での読影であり、また担当医の TS 画像に対する習熟度も上り特異度も上昇したものと推測される。また今回の検討では、CR 画像で異常が発見できた 65 件のうち TS 画像では発見できなかった例はわずか 5 件であったが、逆に TS 画像で異常影が発見できた 77 件のうち、CR 画像ではわからなかった例が 17 件もみられた。さらには CR 画像にも異常影はみられるが、縦隔や横隔膜と重なって見落としやすい例や、じん肺の陰影により変化がわかりにくい例でも TS 画像では陽性所見が描出されている例も見られている(図 4-6)。以上の結果から TS 画像は新たな陰影の発見や見落としの防止に有用と考えられた。

しかしながら TS 画像の特異度は CR 画像より低く偽陽性が CR 画像より多いのも事実である。今回の検討で TS 画像の偽陽性所見は 15.7% (120 件)に見られたが、その原因のほとんどが CR 撮影時の吸気位の違いや体位の変化により血管や縦隔などの既存構造がブレのために異常影にみえたものや、肺野の X 線の透過性が変化したためと考えられた。したがって偽陽性所見を減らすためには第一に胸部 CR 撮影時には患者の体位に注意し、吸気を十分にさせるなどの撮影条件の基本を忠実に守ることが重要と考えられる。第二には TS 画像を読影する担当医の TS 法に対する習熟度を上げることも必要である。前回の研究²⁾で TS 法による読影実験を実施した際にも、TS 法の特異度は読影する医師の個人差が大きく出る傾向があった。TS 画像に慣れると偽陽性所見が出やすい部位等がわかるようになり、同時に CR 画像を参照することで比較的容易に異常所見かどうか判断できるようになる。

1-2-b. じん肺診療における TS 法の有用性



図4 CR過去画像（左、6か月前）と現在画像（右）を比較しても変化はわからない。

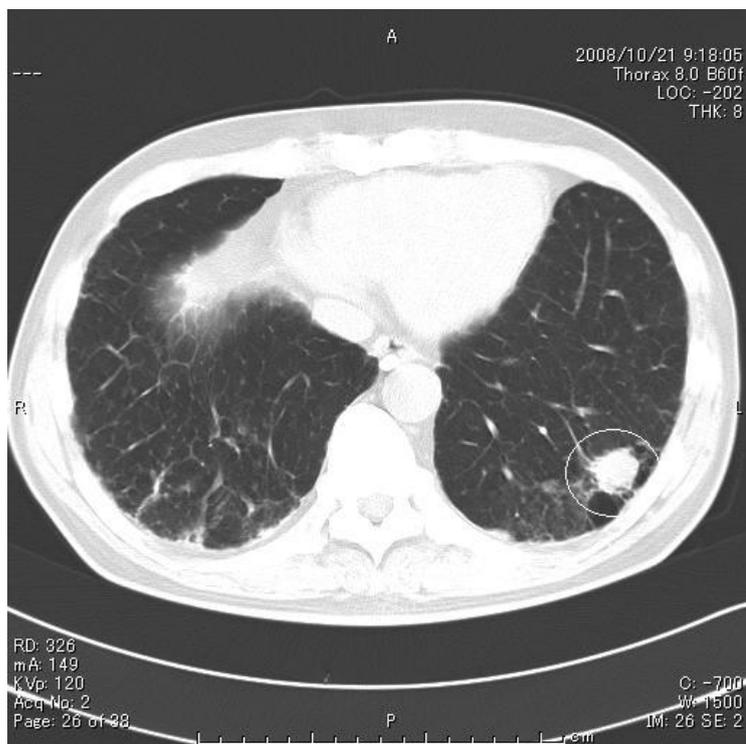


図5 胸部CTでは左肺に直径20mmの腫瘍影がみられた。診断は腺癌であった。

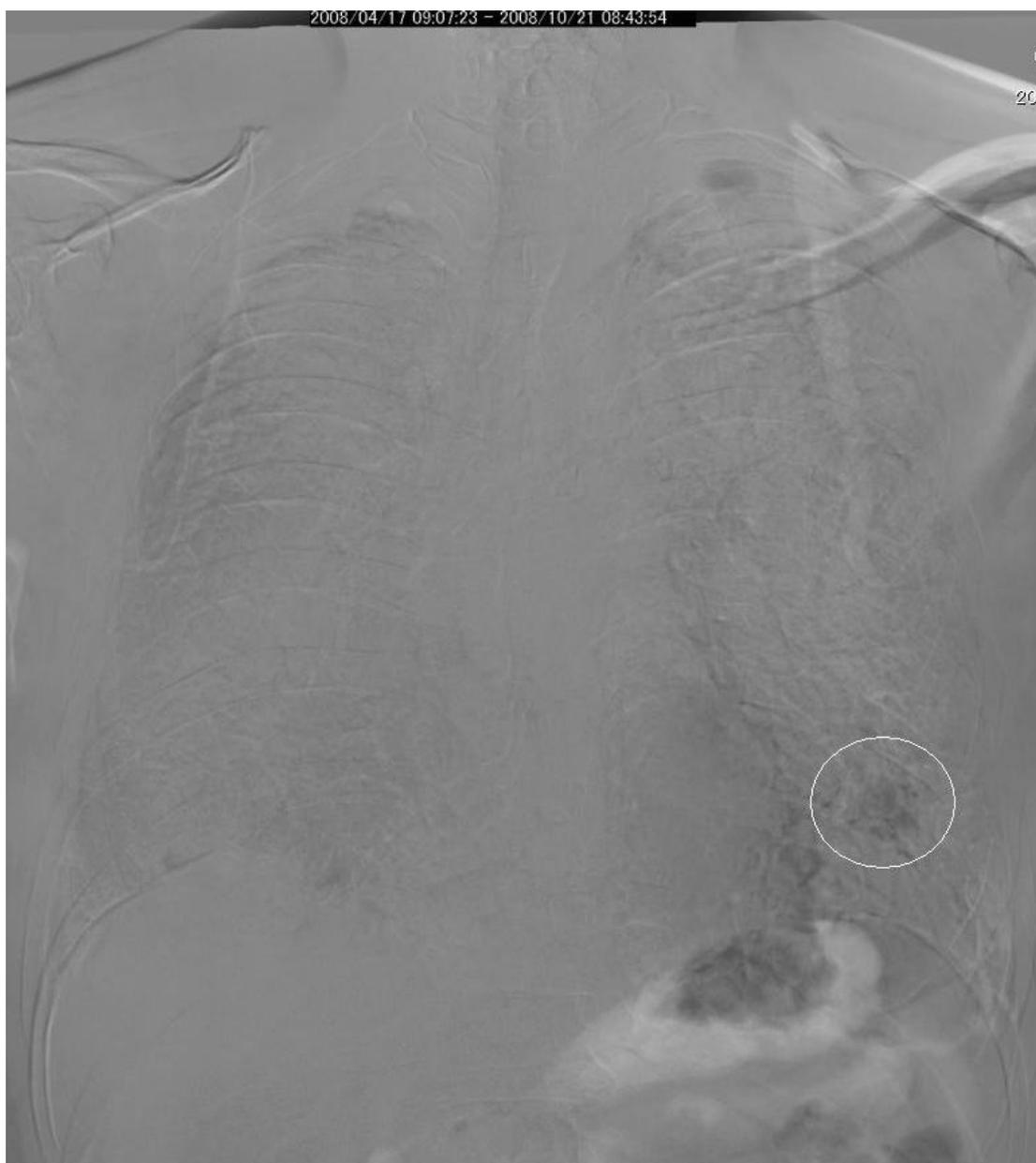


図6 TS画像：左下肺野（○印内）に陽性所見がみられる。

しかしながらこれまでの我々の経験では、直径が1 cm前後の腫瘤影はTS画像では最初陽性所見かアーチファクトか判然とせず、腫瘤が2～3 cmに増大すると明確な陽性所見となる例が多い。従って肺がんの早期例を見つけるにはアーチファクトと思われた部位も注意して読影する必要がある。TS画像ではCR画像より偽陽性所見が多少多いとしても、CT読影時にTS画像でチェックされた部分は特に注意して確認するようにすると結果的には見落とし防止に役立ち、また診療の効率化や担当医の精神的な負担の軽減にもつながると思われる。今回の検討ではTS画像の偽陽性所見は120件みられたが、肺野の部位で特に偽陽性所見が多い部位や左右差は見られなかった。また偽陽性群においてTS画像

の質が不良であったのが 24%であるのに対し、TS 画像で異常なしと正しく診断できた群では TS 不良画像は 17.1%とやや少なかったが両群間に有意差はなく、さらに TS 画像で異常所見を正しく診断できた群では、TS 不良画像は 45.5%とむしろ多かった。従って偽陽性所見の原因は上下方向のブレばかりでなく、撮影体位がわずかに斜位となっている場合や、あるいは肺内の含気量の変化など他の要因も考えなければならないと思われる。また偽陽性所見が見られた患者の胸部 X 線写真分類は全対象患者と差がなかったが、今回検討した症例の 7 割は大陰影のみられる 4 型で占められており、特に大陰影の周囲に偽陽性所見が多いかどうかは今後さらに検討が必要と思われる。

これまでじん肺診療で胸部 CR 撮影や胸部 CT 検査を実施すると、その読影のために多くの時間とエネルギーを消費していたが、今回の研究ではそれに TS 画像が加わったため、当初は担当医や放射線科技師の仕事量がさらに増加することが心配された。しかし TS 画像の作成は事前にセットしておくことにより過去の CR 画像データから自動的に作成が可能である。また胸部 CR の撮影から 15 分程度でモニター画面で TS 画像を見ることが出来るシステムになっており、診療に支障が生じることはなかった。また TS 画像を作成するために使用する過去 CR 画像の時期に幅を持たせて複数の TS 画像を作成すると、ブレの強い TS 画像を読影から除外でき、さらには時期の異なる複数の TS 画像を比較することで偽陽性所見かどうか判断する上で有用な場合もあった。一方、TS 法では過去と現在の 2 つの CR 画像から TS 画像を作成するため、大量の CR 過去画像データを記録しておくサーバーを必要とするが、同じ患者が経年的に繰り返し受診する定期検診での活用に適していると考えられた。現在じん肺の管理健診は年 1 回 CT 検査を実施している。CT の方が TS 法に比較して診断感度は高く TS 法の併用は必要ないように思われる。しかしながら、CT 検査により患者から膨大な情報が得られる一方で、多数の患者を対象とした管理健診の場合には、短時間で多くの CT 画像を丹念に読影しなければならず、集中力が低下すると見落としも起きかねない状況がある。この際、TS 法を併用することにより異常影が疑われる部位をある程度絞り込むことにより見落とし防止につながる可能性がある。また、じん肺患者は定期検査以外にも病状の変化により胸部 X 線検査を行う機会が多いが、この際にも、胸部 CT 検査なしでも TS 法を併用することにより、診断感度を上げることが出来る可能性がある。さらには CT 検査は放射線被ばくの問題もあり、TS 法の併用により CT 検査の機会を減らすことができないか等の検討も今後の課題と考えられる。また TS 法はじん肺診療以外にも、特に肺野に以前からの異常影が存在するため読影が困難なびまん性肺疾患での活用も期待できると考えられる。

おわりに

今回の研究は労働者健康福祉機構労災疾病等 1 3 分野医学研究の第 2 期研究の一環として行われた。今回の研究結果から TS 法はじん肺診療の場に導入が可能であり、肺がんやその他の異常影のスクリーニングに有用であることがわかった。また約 1 年半の試行期

間を通して実際に TS 法を使用してみて、本法は CR 画像のみで診断する場合に比べ異常影の見落としを防止でき、外来診療の効率化や臨床医の心理的側面でも負担軽減になるという実感が得られた。今後、他の分担研究施設での研究結果とも合わせて、さらに TS 法の有用性や本法で発見できる異常影の大きさや性状、部位等の診断法としての限界についても検討する予定である。

文献

- 1) じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会：
じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会報告書。厚生労働省,2002,pp1-36.
- 2) 木村清延, 中野郁夫, 宇佐美郁治, 他：13分野研究「粉じん等における呼吸器疾患」—経時サブトラクション法の有用性に関する研究—。
日職災医誌 56：179-186,2008.
- 3) Kano A, Doi K, MacMahon H, et al: Digital image subtraction of temporary sequential interval change. Med Phys 21: 453-461, 1994.
- 4) 小田紘弘, 桂川茂彦, 土井邦雄, 他：胸部CR画像の経時的差分処理による模擬腫瘍検出の改善。日本放射線技術学会雑誌 55：1101-1108, 1999.
- 5) Difazio MC, MacMahon H, Xu XW, et al: Digital chest Radiography : Effect of Temporal Subtraction Images on Detection Accuracy. Radiology 447-452, 1997.
- 6) Sasaki K, Abe K, Tabei M, et al: Clinical usefulness of temporal subtraction method in screening digital chest radiography with a mobile computed radiography system. Radiol Phys Technol 4:84-90, 2011.
- 7) 岡崎浩子, 中村克己, 中田 肇, 他：びまん性肺疾患に合併した肺癌の検出における経時サブトラクション法の有用性。日本医放会誌 59：48, 1999.
- 8) 中野郁夫, 木村清延, 鐘ヶ江香久子, 他：じん肺における FDG, MET-PET の検討。
日職災医誌 56：221-228,2008.

課題 1. じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究

(2) じん肺合併肺がん診断における経時サブトラクション法の有用性に関する研究

(c) 「経時サブトラクション法 症例選集」の作成と 3 労災病院における TS 法の使用経験について

はじめに

これまでの我々の検討¹⁾では、経時サブトラクション法（以下、TS 法）を用いることにより、じん肺患者の胸部 X 線写真上に出現する新たな異常影に対する診断感度が上昇し、読影時間も短縮されることが示唆されている。その結果をふまえて、今回我々は、実際のじん肺診療の場に TS 法を導入することが可能かどうか、また肺がんなどの新たな異常影に対する TS 法の診断感度について検討を行った。最初に平成 21 年秋から北海道中央労災病院において TS 法を導入し、その結果じん肺患者 826 例について検討した成績をすでに報告²⁾している。その後、他の 4 労災病院においても TS 法が導入されたが、そのうち 2 施設から一定の数の症例を収集することができたので、現時点でのこれら 3 施設の成績を比較検討した。またこの研究の中で北海道中央労災病院と旭労災病院で経験した新たな症例を加えて「新たな画像診断法 経時サブトラクション法 症例選集～じん肺診療の経験を中心として～」を作成した。

「経時サブトラクション法 症例選集」の作成

第一期研究において、「新たな画像診断法 経時サブトラクション法」を作成したが、今回はその改訂版として「新たな画像診断法 経時サブトラクション法 症例選集～じん肺診療の経験を中心として～」を作成した。その内容は、Ⅰ. 経時サブトラクション技術について、Ⅱ. 経時サブトラクション法の有用性に関する研究、Ⅲ. 症例提示となっている。特に症例提示では、肺がんを中心に肺炎や胸水などの新たな 16 例の症例提示を行い、TS 法が肺がん等の新たな異常影の診断に有用であることを解説した。

3 労災病院における TS 法の使用経験について

対象と方法

平成 21 年 10 月から平成 24 年 9 月までの 3 年間に、北海道中央労災病院、旭労災病院、富山労災病院において、じん肺の検診や診療に TS 法を用いた 991 例のじん肺患者を対象に、作成された TS 画像の質や、胸部 X 線写真上に新たに出現した異常影を発見する上での TS 画像の有用性について検討した。TS 画像のブレの程度は、鎖骨と横隔膜の 2 部位についてそれぞれブレが「ない」、「少ない」、「強い」の 3 段階で評価²⁾し、そのうち 2 部位ともブレがないか少ないものを読影に適した良質の TS 画像と判断した。また胸部異常影の有無は胸部 CT から診断し、それを基に TS 画像の診断感度等についても検討した。

結果

検討対象のじん肺患者の症例数は北海道中央労災病院、旭労災病院、富山労災病院（以下、3病院）でそれぞれ 826 例、96 例、69 例の合計 991 例であった。3 病院の患者の年齢はそれぞれ 51～94 歳（平均 75.4 歳）、57～87 歳（平均 74.5 歳）、61～89 歳（平均 77.3 歳）であり、3 病院全体の年齢は 51～94 歳、平均 75.3 歳であった。胸部 X 線写真分類は表 1 に示す。

胸部 X 線写真 分類	北海道中央 (%)	旭 (%)	富山 (%)
1 型	13.7	63.5	18.8
2 型	11	12.5	33.3
3 型	2.9	3.1	10.1
4A 型	22.9	11.5	17.4
4B 型	20.3	9.4	14.5
4C 型	29.2	0.0	5.8

表 1 胸部 X 線写真分類

最初に TS 画像の質について、ブレが強いかどうかといった視点から検討した。その結果、TS 画像全体の中で読影に適した良好な TS 画像が得られた比率は、3 病院でそれぞれ 81.8% (676/826)、86.4% (83/96)、73.9% (51/69) であり、3 病院全体では 81.7% (810/991) であった（表 2）。

労災病院	n	良質画像	%
北海道中央	826	676	81.8
旭	96	83	86.4
富山	69	51	73.9
3病院合計	991	810	81.7

表 2 読影に適した TS 画像の比率

労災病院	診断感度 (%)		特異度 (%)	
	TS 画像	CR 画像	TS 画像	CR 画像
北海道中央	70.0	59.1	84.3	97.5
旭	27.3	22.7	76.6	94.8
富山	25.0	56.3	77.6	100.0

表 3 TS 画像、CR 画像の診断感度、特異度

胸部 CT で新たな異常影がみられた比率は、3 病院でそれぞれ 11.7% (97/826)、35.8% (34/95)、11.5% (3/26) であった。異常影の内訳をみると、北海道中央労災病院の症例では肺がん 9 例 (8.2%)、炎症性変化 29 例 (26.4%)、じん肺結節 26 例 (23.6%) などであった。旭労災病院では肺がんの疑いが 3 例 (6.5%)、炎症性変化 14 例 (30.4%)、すりガラス陰影 7 例 (15.2%)、じん肺結節 6 例 (13.0%) などであった。また富山労災病院では肺がん 2 例 (12.5%)、じん肺結節 1 例 (6.3%) などであった。

TS 画像の異常影に対する診断感度、すなわち CT で新たな異常影がみられた例のうち、TS 画像でも陽性所見がみられた例の比率は、3 病院でそれぞれ 70.0% (77/110)、27.3% (12/44)、25.0% (4/16) と大きな差があった。CR 画像の診断感度は 3 病院でそれぞれ 59.1% (65/110)、22.7% (10/44)、56.3% (9/16) であった。また TS 画像の異常影に対する特異度、すなわち CT で異常影がみられなかった例のなかで、TS 画像でも異常所見がみられなかった例の比率は、3 病院でそれぞれ 84.3% (645/765)、76.6% (59/77)、77.6% (45/58) であり、CR 画像の特異度は 97.5% (746/765)、94.8% (73/77)、100% (58/58) であった (表 3)。

考 察

今回検討対象としたじん肺患者は合計で 991 例であったが、北海道中央労災病院以外の 2 病院の患者数は 100 例以下と少なかった。また、それぞれの病院におけるじん肺患者の胸部 X 線写真分類をみると、北海道中央労災病院では 4 型が 72.4% を占めるのに対し、旭労災病院では 1, 2 型が 76.0% と比較的軽症例が多く、患者の病状にも 3 病院間で大きな違いが見られた。

TS 画像の質に関しては、3 病院ともにブレの少ない良質な画像が 73.9~86.4% に得られており、胸部 X 線写真上に異常所見が多くみられるじん肺でも、読影可能な良質の TS 画像が作成できることが再度明らかとなった。対象患者の中で胸部 CT によって新たな異常影が発見される比率は 3 病院間で 11.7~36.3% と大きな差が見られた。また異常影の原因も、3 病院間で違いがあり、肺がんやじん肺結節などの結節状陰影は北海道中央労災病院では 31.8% であるのに対し、他の 2 病院では 18.8~19.5% とやや少なかった。一方、炎症性変化やすりガラス状陰影は北海道中央労災病院が 26.4% であるのに対し、旭労災病院では 45.6% と多かった。

TS 画像の新たな異常影に対する診断感度は 3 病院間で 25.0~70.0% と大きな差が見られた。TS 画像の異常影に対する感度については、現時点では北海道中央労災病院以外の他の 2 病院で検討した症例数がまだ十分でなく、今後さらに症例数を増やして検討する必要があると思われる。また今回の検討で胸部 CT に異常所見がみられた例は、前述の通りその異常影の性状が 3 病院でそれぞれ違っており、北海道中央労災病院では肺がんやじん肺結節が多いのに対し、旭労災病院では炎症性変化やすりガラス状陰影が多かった。TS 画像は結節状陰影と炎症性変化による淡い陰影とでは、その診断感度に差がある可能性もあ

り、TS 画像の診断感度を検討する際には、胸部異常影をその性状によって分けて検討する必要があると思われた。北海道中央労災病院では、日常のじん肺診療に TS 画像が自動的に作成され利用できるシステムになっており、その結果、CR 画像では診断が困難な異常影の発見や見落とし防止といった点でその有用性を実感しており、担当医の負担軽減にもなっている。

おわりに

3 労災病院における TS 法の使用経験についてまとめた。患者数や胸部 X 線写真分類、胸部異常影の内訳等が 3 病院間で大きく違っており、現時点では明確な結論を出すには至らなかった。しかし TS 画像は 3 病院ともに読影に適した良質の画像を得ることができており、TS 法はじん肺診療の場に導入することが可能と考えられた。今後さらに症例数を増やし、また異常影の性状別に、TS 画像の診断感度を検討する必要があると思われた。

文献

- 1) 木村清延, 中野郁夫, 宇佐美郁治, 他: 13 分野研究「粉じん等における呼吸器疾患」-経時サブトラクション法の有用性に関する研究-. 日職災医誌 56:179-186, 2008.
- 2) 中野郁夫, 大塚義紀, 五十嵐毅, 他: じん肺診療における経時サブトラクション法の有用性について-北海道中央労災病院における検討-. 日職災医誌 60:176-181, 2012

課題2. じん肺合併症の現状と客観的評価法に係る研究

(1) じん肺合併症の発生状況に関する研究

－労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について－

要旨

全国の労災病院に対し、平成20年度から22年度までの3年間のじん肺合併症の発生状況についてアンケート調査を実施し、過去の調査結果との比較および厚生労働省から公表されている全国の発生状況との差異について検討した。この3年間に新たに発生した労災病院群のじん肺合併症は合計150例であり、肺がんが62例(41.3%)、続発性気胸61例(40.7%)、肺結核14例(9.3%)、続発性気管支炎10例(6.7%)、結核性胸膜炎3例(2.0%)であった。この中で特に続発性気胸はじん肺管理4や胸部X線写真分類4型の患者に多く、じん肺の病状が進行している例で多く発生している傾向が見られた。また管理4を除外して全国のじん肺合併症の発生状況と比較すると、特に続発性気管支炎の比率が全国では76.1%であるのに対し、労災病院群では9.8%と大きな差が見られた。この結果は、現在の続発性気管支炎の労災認定の方法に問題があることを示していると思われた。

はじめに

我が国のじん肺合併症の発生状況は、昭和60年頃は続発性気管支炎と肺結核が2大合併症として合併症全体の9割以上を占めていたが、その後肺結核の比率は減少し、代わって続発性気管支炎の比率が増加し合併症の大半を占めるようになった。この続発性気管支炎に関しては、これまで現行の労災認定方法に問題があることが指摘されており、その実態についても検討が必要と考えられる。また平成15年より新たにじん肺の合併症に加わった肺がんの新規発生数は、毎年合併症全体の10～16%を占めている。肺がんや続発性気胸などの合併症はじん肺の経過にも大きく関与しており、じん肺の診療の上でも重要である。労働者健康福祉機構の労災疾病等13分野医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野第2期研究の課題の一つとして、平成21年度より労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について調査を開始した。その研究の第1報として、我々はすでに北海道中央労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について報告¹⁾しているが、今回はさらに対象を広げて全国の労災病院に対してアンケート調査を行い、労災病院群における合併症の発生状況について検討した。

対象および方法

全国の労災病院に対して、平成20年度から22年度までの3年間のじん肺合併症の発生状況についてアンケート調査を実施した。アンケートは34労災病院に送付したが、このうち多数のじん肺患者を診療している7労災病院から回答が得られた。調査内容は合併症のみられたじん肺患者の年齢や職歴、じん肺管理区分等の基礎的データと、合併症毎に

症状、検査所見、治療内容や経過等について記載してもらった。アンケート用紙は北海道中央労災病院・職業性呼吸器疾患研究センターに集められて、データの集計、分析を行った。発生頻度等の有意差検定は χ^2 検定を用い、 $P < 0.05$ で有意差ありと判定した。

結果

平成20年度からの3年間に、労災病院でじん肺合併症と診断した患者数は合計150例であった。これらの患者の年齢は56才から94才まで、平均75才であった。主な職業歴は炭坑夫90例(60.0%)、窯業20例(13.3%)、隋道工事10例(6.7%)であり、粉じん作業従事歴は2年から58年、平均27年であった。じん肺管理区分は、合併症診断時に管理区分の認定がなされていないのが14例(9.3%)、管理1が1例(0.7%)、管理2が42例(28.0%)、管理3(イ)が16例(10.7%)、管理3(ロ)が28例(18.7%)、管理4が48例(32.0%)、不明が1例(0.7%)であった(図1)。アンケート対象の7労災病院で検診又は療養しているじん肺患者の概数は、じん肺管理4が610例、管理2から管理3(ロ)までが1750例、計2360例であった。従って、この3年間のじん肺合併症発生頻度は管理4では7.9%(48/610)、管理2から3(ロ)までは4.9%(86/1750)であった。胸部X線写真分類は1型54例(36.0%)、2型19例(12.7%)、3型7例(4.7%)、4型69例(46.0%)、不明1例(0.7%)であった(図2)。

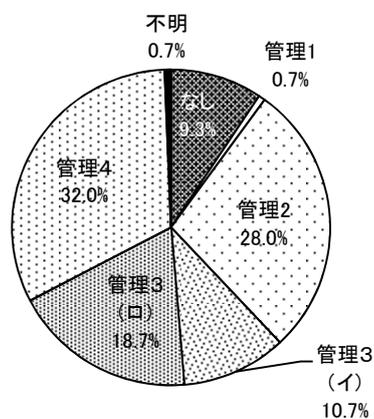


図1 労災病院群における管理4を含む
じん肺合併症患者の管理区分

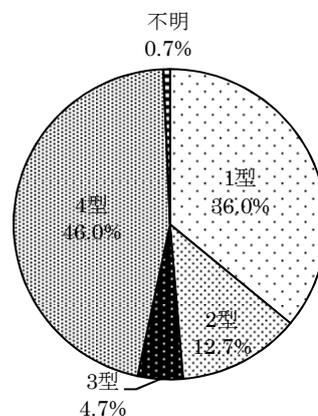


図2 労災病院群における管理4を含む
じん肺合併症患者の胸部X線写真分類

これらの患者にみられたじん肺合併症の内訳は、肺がんが最も多く62例(41.3%)、次いで続発性気胸61例(40.7%)、肺結核14例(9.3%)、続発性気管支炎10例(6.7%)、結核性胸膜炎3例(2.0%)であった(図3)。これらの合併症ごとに管理4患者が占める割合をみると、肺がんが10例(16.1%)、続発性気胸35例(57.4%)、肺結核3例(21.4%)であり、続発性気胸で管理4が占める比率が有意に高かった($P < 0.01$)。厚生労働省から

2-1. 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況

公表されているじん肺合併症の数値に管理4患者は含まれていない。そこで全国と労災病院群とのじん肺合併症の比率を比較するために今回の調査から管理4症例を除外すると、肺がんが 52 例 (51.0%)、続発性気胸 26 例 (25.5%)、続発性気管支炎 10 例 (9.8%)、肺結核 11 例 (10.8%)、結核性胸膜炎 3 例 (2.9%) であった (図4)。一方、厚生労働省による「業務上疾病の労災補償状況調査結果」²⁾ をみると、平成 20 年度から 22 年度までの3年間にみられた全国のじん肺合併症の比率は、続発性気管支炎 76.1%、肺がん 14.5%、続発性気胸 4.5%、肺結核 2.7%、結核性胸膜炎 1.1%、続発性気管支拡張症 1.2% であった (図5)。この2つのデータを比較すると、特に全国の続発性気管支炎の比率が労災病院群と比較して著しく高値であった ($P<0.01$)。

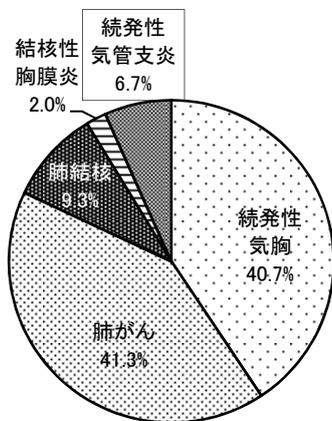


図3 労災病院群における管理4を含むじん肺合併症の比率(平成20~22年度)

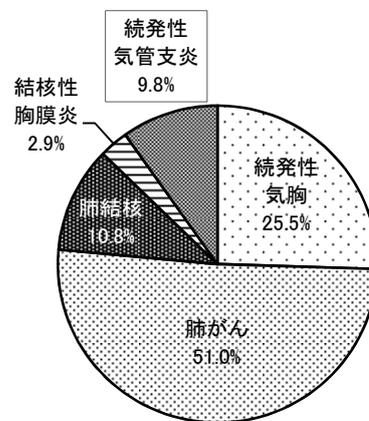


図4 労災病院群における管理4を除くじん肺合併症の比率(平成20~22年度)

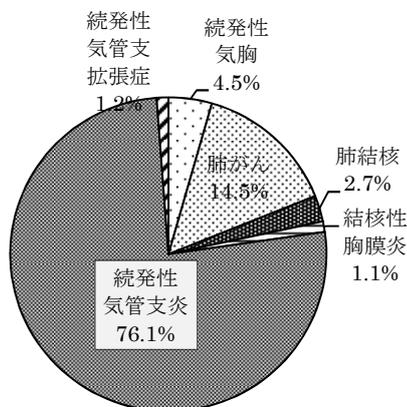


図5 全国のじん肺合併症の比率(平成20-22年度)

2-1. 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況

合併症ごとにその特徴をみると、まず肺がん 62 例の年齢は 56 歳から 94 歳、平均年齢は 76 歳であり、粉じん吸入歴は 2 年から 49 年、平均 27 年であった。喫煙歴は喫煙者 14 例 (22.6%)、過去喫煙者 42 例 (67.7%)、非喫煙者 2 例 (3.2%)、不明 4 例 (6.5%) であった。じん肺胸部 X 線写真分類は 1 型 29 例 (46.8%)、2 型 13 例 (21.0%)、3 型 3 例 (4.8%)、4 A 型 3 例 (4.8%)、4 B 型 5 例 (8.1%)、4 C 型 9 例 (14.5%) であった。管理 4 を含む全症例の病理組織型は扁平上皮癌 24 例 (38.7%)、腺癌 28 例 (45.2%)、小細胞癌 9 例 (14.5%)、その他 1 例 (1.6%) であった。臨床病期は I A 期 15 例 (24.2%)、I B 期 19 例 (30.6%)、II A 期 6 例 (9.7%)、II B 期 2 例 (3.2%)、III A 期 4 例 (6.5%)、III B 期 8 例 (12.9%)、IV 期 6 例 (9.7%)、不明 2 例 (3.2%) であった。診断の契機はじん肺管理健診が 18 例 (29.0%)、じん肺管理 4 又はじん肺合併症で療養中に定期検査で発見されたのが 6 例 (9.7%)、その他 38 例 (61.3%) であった。診断のきっかけは胸部 X 線写真の異常が 26 例 (41.9%)、胸部 CT が 25 例 (40.3%)、喀痰細胞診が 4 例 (6.5%)、症状によるものが 7 例 (11.3%) であった。治療法は根治手術ができたものが 18 例 (29.0%)、姑息的手術を実施したものが 6 例 (9.7%)、手術しなかったものが 38 例 (61.3%) であった。化学療法は 35 例 (56.5%) に、また放射線治療は 7 例 (11.3%) に実施した。

続発性気胸は 61 例であったが、年齢は 60 歳から 88 歳、平均年齢は 76 歳であり、粉じん吸入歴は 10 年から 46 年、平均 28 年であった。胸部 X 線写真分類は 1 型 14 例 (23.0%)、2 型 3 例 (4.9%)、3 型 2 例 (3.3%)、4 A 型 4 例 (6.6%)、4 B 型 9 例 (14.8%)、4 C 型 29 例 (47.5%) であった。続発性気胸では特に 4 型の比率が 68.9% を占めており、他の合併症と比較して有意に高かった ($P < 0.01$)。また、じん肺管理区分の内訳は管理 2 が 13 例 (21.3%)、管理 3 (イ) が 4 例 (6.6%)、管理 3 (ロ) が 9 例 (14.8%)、管理 4 が 35 例 (57.4%) であり、前述の通り、他の合併症と比較して管理 4 患者の比率も有意に高かった ($P < 0.01$)。このうち気胸の発症が初回だったのが 49 例 (80.3%)、再発が 12 例 (19.7%) であった。再発例では今回の気胸発症が 2 回目だったのが 7 例、3 回目が 3 例、4 回目以上が 2 例であった。気胸の治癒までの期間は 3 日から 201 日まで、平均 32 日であったが、1 例は気胸治療中に死亡した。治療法は経過観察のみが 29 例 (47.5%)、胸腔ドレナージが 31 例 (50.8%)、胸膜癒着術を実施したのが 3 例 (4.9%) で、酸素投与は 36 例 (59.0%) におこなった。最終的に手術を実施したのは 5 例 (8.2%) で、そのうち開胸手術が 1 例 (1.6%)、胸腔鏡下手術が 4 例 (6.6%) であった。

続発性気管支炎は 10 例と少なかったが、年齢は 61 歳から 77 歳、平均年齢 70 歳であり、粉じん吸入歴は 12 年から 42 年、平均 26 年であった。喫煙歴は非喫煙者 1 例、喫煙者 1 例、過去喫煙者 8 例であった。胸部 X 線写真分類は 1 型 5 例 (45.5%)、3 型 1 例 (9.1%)、4 A 型 4 例 (36.4%) であった。じん肺管理区分は管理 2 が 5 例 (50.0%)、管理 3 (ロ) が 5 例 (50.0%) であった。喀痰細菌検査で検出された菌の多くは *Acinetobacter*, *Neisseria*, α -*Streptococcus* などの常在菌であったが、*Klebsiella pneumoniae* と *Staphylococcus aureus* が各 1 例に見られた。また *Mycobacterium Kansasii* が検出された 1 例は非結核

性抗酸菌症と診断され、抗結核薬による内服治療が行われた。治療法として今回の観察期間中に投与していた薬剤は、抗生剤が6例(60.0%)、喀痰溶解剤が7例(70.0%)、気管支拡張剤が5例(50.0%)、鎮咳剤が4例(40.0%)であった。膿性痰の確認方法として肉眼所見のみが6例(60.0%)、肉眼所見に加え喀痰細胞診、喀痰細菌検査を実施したのが3例(30.0%)、喀痰細菌検査を行ったのが1例(10.0%)であった。労災認定後1年間の膿性痰の経過は、不変が4例(40.0%)、悪化と改善を繰り返したのが2例(20.0%)、膿性痰が消失したのが2例(20.0%)、膿性痰の量が減少したのが1例(10.0%)であった。

肺結核は14例であったが、年齢は65歳から88歳、平均年齢は76歳であり、粉じん吸入歴は13年から58年、平均30年であった。じん肺胸部X線写真分類は1型5例(35.7%)、2型2例(14.3%)、3型2例(14.3%)、4A型3例(21.4%)、4B型2例(14.3%)であった。じん肺管理区分は管理2が5例(35.7%)、管理3(イ)1例(7.1%)、管理3(ロ)5例(35.7%)、管理4は3例(21.4%)であった。喀痰結核菌検査で塗抹陽性が5例(35.7%)、培養陽性が9例(64.3%)であり、クオンティフェロン陽性は9例(64.3%)、(±)が1例(7.1%)であった。

結核性胸膜炎は3例であり、年齢は73歳から85歳まで、平均年齢は79歳であり、粉じん吸入歴は14年から36年、平均27年であった。胸部X線写真分類は1型、2型、4A型が各1例であり、管理区分は管理2、管理3(イ)、管理3(ロ)が各1例であった。このうち喀痰培養で結核菌が陽性だったのが1例、胸膜生検で診断したのが1例、胸水中のADAが高値などの臨床検査所見から診断したのが1例であり、胸水から結核菌が検出された例はなかった。肺結核及び結核性胸膜炎の治療は全例にINH,RFP,EBを投与し、5例にPZAを、他の1例にLVFXを併用した。治療経過は順調だったのが9例(52.9%)、副作用のため一時休薬したのが4例(23.5%)で、耐性菌のため治療が長期化した例はなかった。

考察

じん肺患者には原発性肺がん、肺結核、結核性胸膜炎、続発性気胸、続発性気管支炎、続発性気管支拡張症が合併することがあり、わが国ではこれらの6疾患はじん肺合併症として労災補償の対象になっている。これらのじん肺合併症の推移は、千代谷³⁾によると1959年頃までは珪肺症例の死因の過半数が肺結核であり、当時は肺結核に対する治療がじん肺の療養の最も重要な部分を占めていた。その後相澤ら⁴⁾は昭和60年度のじん肺管理区分実態調査について報告しているが、それによると合併症認定例が816例(延べ826例)で、その内訳は続発性気管支炎が47.3%、肺結核が45.0%とほぼ同数で全体の9割以上を占め、続いて続発性気胸3.6%、結核性胸膜炎2.7%、続発性気管支拡張症1.3%であり、肺がんはその当時はじん肺の合併症に含まれていなかった。続いて泊ら⁵⁾による平成6年度のじん肺合併症についての報告をみると、合併症認定例が710例で続発性気管支炎が77.4%とその大半を占めるようになり、肺結核は16.6%にまで減少、その他は変化なく

続発性気胸 3.8%、結核性胸膜炎 1.6%、続発性気管支拡張症 0.6%であった。その後のじん肺合併症の推移は、厚生労働省の資料²⁾によると平成11年度には続発性気管支炎と認定される患者の急激な増加があり、合併症全体の認定数も1069例と大きく増加している。平成15年度からは新たに肺がんがじん肺の合併症に加わったが合併症認定数は1045例と変化がなく、平成17年度以降はじん肺合併症の認定例は次第に減少傾向を示すようになり、平成22年度は609例にまで減少した。

昭和60年以降の我が国のじん肺合併症の推移の中で最も特徴的なことは、第一に続発性気管支炎と認定される患者の急激な変化である。続発性気管支炎は昭和60年度当時からじん肺合併症の中で最も多く391例(47.3%)であったが、平成6年度には550例(77.4%)と増加傾向を示し、さらに平成11年度は932例(87.2%)と急激に増加した。しかし平成16年度の883例(82.7%)を境にその後は減少の一途をたどっており、平成18年度は697例(79.5%)、平成22年度は451例(74.1%)と新規認定患者数はピーク時の半分以下にまで減少している(図6)。

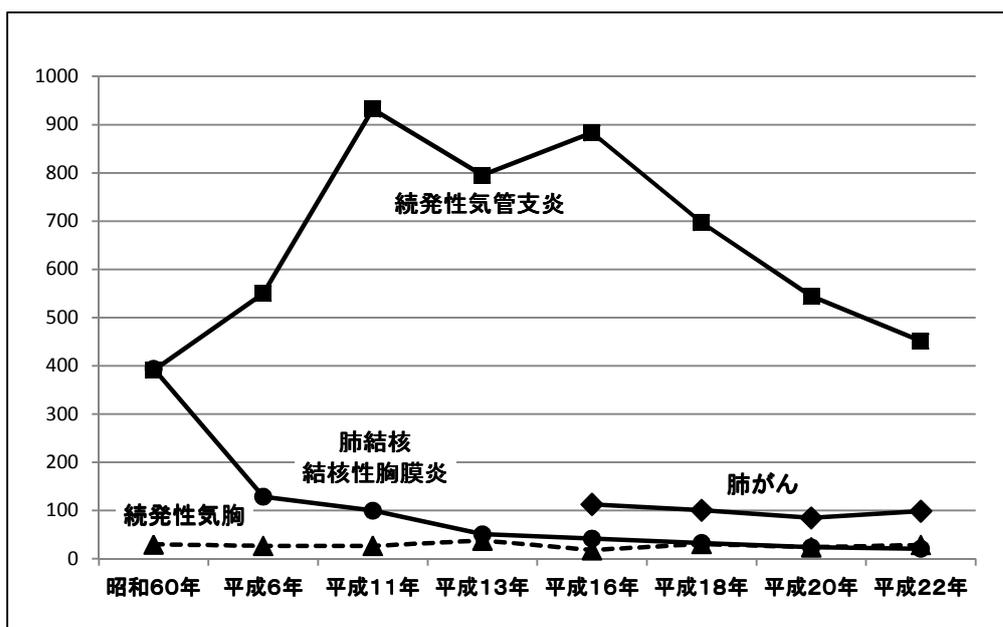


図6 全国のじん肺合併症新規認定患者数の推移

じん肺合併症の推移の中で第二に特徴的なことは結核の減少である。肺結核及び結核性胸膜炎は平成11年度には100例(9.4%)であったのが、平成16年度には42例(3.9%)、平成22年度は21例(3.4%)と明らかな減少傾向を示している。また平成15年からじん肺合併症に加わった肺がんは毎年約100例前後で、比率も10~16%で推移している。

個々のじん肺合併症について検討すると、まず続発性気胸の発生数は今回の調査では肺がんとほぼ同数の61例(40.7%)であり、管理4患者を除くと26例(25.5%)であった。これまでのじん肺患者における続発性気胸に関する報告によると、田代ら⁶⁾は9年間に診

療したじん肺患者の8.9%に、桐沢ら⁷⁾はじん肺剖検例の11%に気胸がみられたと報告している。また小西池ら⁸⁾は昭和28年から57年までの30年間に入院したじん肺患者の12.7%に続発性気胸が併発しており、年度別にみると増加傾向を示していると報告している。さらに木村ら⁹⁾は多数のじん肺症例を対象に続発性気胸の詳細な検討を行っているが、それによると対象1898例のうち気胸発生数は85例(4.5%)であり、胸部X線写真分類別にみるとじん肺症が高度になるほど発生率も増加すると報告している。最近10年間の全国の続発性気胸の新規発生数は、厚生労働省の統計によると毎年約30例前後で推移しているが、これには管理4患者が含まれていない。今回の我々の検討では管理2～3の気胸に比べ管理4の気胸は57.4%と半数以上を占めていた。先に報告した北海道中央労災病院におけるじん肺合併症の検討¹⁾でも、続発性気胸患者の67.3%が管理4であり、ほぼ同じ傾向が認められた。従って全国の続発性気胸も、厚生労働省で集計した数値の2倍以上は発生しているものと推測される。また今回の検討では、気胸患者に管理4が多い事実に加え、胸部X線写真分類の4型の患者が68.9%と多いことから、これまでの報告^{6) 7) 9)}と同様に、続発性気胸はじん肺の病状が進んだ患者で多く発生していることがわかる。さらに気胸の発症についてみると、61例中12例(19.7%)が再発であり、3回以上の再発が5例に見られた。じん肺患者では気胸を繰り返すたびに徐々に肺機能が低下していく例が多く、小西池ら⁸⁾は気胸患者の32.4%が、また木村ら⁹⁾は30.8%が直接あるいは間接的に死亡していたと報告している。従って続発性気胸は、肺がんと共にじん肺患者の予後に直接悪影響を及ぼし、また発生数も多いことから、今後ともこれらの疾患の早期発見や治療は、じん肺診療において重要な位置を占めるものと考えられる。

肺がんは62例で合併症全体の41.3%を占め、管理4を除外すると52例(51.0%)であった。病理組織型は扁平上皮癌と腺癌が8割以上を占め、一般の肺がんと差はみられなかった。根治手術ができたのは18例(29.0%)のみで、手術ができなかったのは38例(61.3%)と多かった。肺がん発見時に臨床病期が進んでいた例に加え、高齢のためやじん肺のため肺機能が悪く手術できなかった例も少なくなかった。今後とも、じん肺患者については肺がんの早期発見が臨床上の大きな課題と考えられる。現在我々は、この研究と並行して全国の労災病院に対してじん肺に合併する肺がんの診断契機やきっかけ、臨床病期等を含めたさらに詳細な調査をおこなっている。その研究では、特に肺がんの早期発見に関する現行のじん肺管理健診の有用性について検討しているので、近くその結果を報告する予定である。

次に肺結核と結核性胸膜炎は合計17例(11.3%)と少なかったが、これは結核が昭和60年頃に比べて減少傾向にあることを示す成績と考えられる。今回調査した症例の中には耐性菌により治療が困難であった症例もなく、抗結核薬の使用によりおおむね順調な経過をたどっているが、2例は治療中に呼吸不全や肺炎の合併で死亡していた。

この3年間に労災病院群で診断された続発性気管支炎はわずかに10例(6.7%)のみであり、管理4を除いた合併症の中の比率は9.8%であった。前回の我々の報告¹⁾で、北海

2-1. 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況

道中央労災病院における続発性気管支炎の比率は 5.3%であったが、今回の成績は北海道中央労災病院ばかりでなく、労災病院群全体でも続発性気管支炎の発生比率は 10%以下と低値であることが確認された。一方厚生労働省による資料²⁾では、この3年間の全国の続発性気管支炎の比率は 76.1%と高値であった。これらの数値は、労災病院群と全国との間に続発性気管支炎の発生比率に大きな乖離があることを示すものである。続発性気管支炎はじん肺合併症として労災補償の対象になっているが、これまでもその補償の実態や労災認定のための審査方法に多くの問題点が指摘されている。木村ら¹⁰⁾は、北海道における続発性気管支炎の実態調査の結果、じん肺患者を診療している医療機関によって随時申請に占めるじん肺合併症の比率が大きく違うことを報告しており、この結果から続発性気管支炎患者が特定の医療機関に集中している傾向が全国的にも存在しているものと推測している。また北海道中央労災病院では北海道労働局より依頼を受けて、他の医療機関から続発性気管支炎の合併があるとして労災申請された患者を対象に入院の上鑑別診断を実施したが、それらの患者の中で実際に続発性気管支炎の合併があると診断されたのは3割以下であった^{11) 12)}。これらの問題点の第一は、現在の続発性気管支炎に対する労災補償の審査方法にあると考えられる。すなわち、肺がんや続発性気胸などの他の合併症は、胸部 X線写真や病理学的所見などにより合併症があることを客観的に確認することができる。しかしながら続発性気管支炎については、現行の審査方法では担当医が診断書に膿性痰があり続発性気管支炎として療養が必要と記載すると、その記載内容を客観的証拠から確認することができず、自動的に労災認定されてしまう仕組みとなっている。現在、続発性気管支炎の診断は3か月以上毎日のように膿性痰が持続しており、起床後1時間の間に3m l以上の膿性痰が認められる場合に合併症ありと診断できることになっている。しかし現在の審査制度では、提出された診断書から続発性気管支炎の診断が適切に行われているかどうか確認することは不可能であり、担当医の知識不足による誤りや、あるいは仮に医師や患者の意図的な不正行為があっても防止することは困難である。影山¹³⁾もじん肺の管理区分認定に対して幅広い意見を述べている中で、客観的な所見の乏しい続発性気管支炎の判断に書面審査は無力であると述べている。続発性気管支炎に関する問題点の第二は、じん肺患者を診療している医療施設側にもあると思われる。労災病院群では、続発性気管支炎に対して特別の診断基準を設けているわけではなく、前述の診断基準に従ってできるだけ正確な診断をするよう心掛けている。従って、全国と労災病院群との間に続発性気管支炎の比率にこれだけの違いがあるのは、むしろ他の医療機関での診断が不正確で、診断基準に対する理解が不十分である例が少なからず存在しているためと推測される。続発性気管支炎の診断に当たって重要なことは、最初に膿性痰の持続期間について丁寧に問診をすることである。さらには患者からの話だけでなく、実際に3か月以上毎日のように膿性痰が持続していることを担当医が確認する必要があるが、このような経過観察を省略して短期間で続発性気管支炎の診断を下してはならない。前述の我々が実施した鑑別診断の際に、合併症ありとして申請されてきた患者の中にも、問診のみで続発性気管支炎を否定できる

例が少なくなかった。疑わしい場合には患者に短期間入院してもらい、痰の性状や量を確認することが必要な場合もある。診断に際して重要なことは、患者から提出される痰の性状について正しく判断することである。今回の労災病院における調査では、膿性痰の診断には喀痰の肉眼所見の他に、喀痰細胞診が3例に、また喀痰細菌検査が4例に実施されていた。膿性痰の判定は、医師や検査技師がMiller-Jonesの分類を参考にして正しく判定する必要があり、疑わしい場合は喀痰細胞診により提出された痰が検体として適切か、あるいは好中球の出現の程度はどうか等を確認することや、さらには必要に応じて細菌学的検査も併用して診断する必要がある。また喀痰量が多く、臨床症状から気管支喘息が疑われる例では、喀痰細胞診にて喀痰中の好酸球の有無を見るなどさらなる鑑別診断が必要である。宇垣ら¹⁴⁾も随時申請で続発性気管支炎と診断された50症例について、喀痰細菌検査を重視して再調査した結果、実際に続発性気管支炎を合併していると診断された例はわずか6例(12%)であったと報告している。先に述べたとおり、最近、続発性気管支炎の新規認定患者数は減少傾向にある。これは続発性気管支炎の診断や労災認定制度に、我々が主張してきたような問題点があることが少しずつ理解されるようになってきた可能性が考えられる。しかしながら厚生労働省の資料²⁾をみると、平成22年度末に続発性気管支炎のために1年以上の労災補償を受けている患者は全国で8119名に達している。じん肺の合併症で労災補償を受けている患者は全体で8858名であり、その91.7%を続発性気管支炎患者が占めていることになる。この数値は、続発性気管支炎の労災認定方法に問題があるばかりでなく、一旦合併症として認められた後も、労災補償を漫然と継続している可能性も疑われる。しかし、わが国ではこれまで続発性気管支炎患者の長期的な経過を詳細に検討した報告はなく、この点に関しても早急に調査する必要があると思われる。続発性気管支炎は抗生剤等による適切な治療を施すことにより、症状が改善する可逆的な疾患と考えられており、治療によって病状が改善した場合には、経過観察の後に治癒として労災補償を打ち切ることになっている。以上の現状からも、じん肺の合併症である続発性気管支炎については、労災認定の方法や療養の継続に関して補償制度全般の見直しが必要である。

おわりに

労災病院群における平成20年度からの3年間に発生したじん肺合併症について調査を行った。じん肺合併症のうち続発性気胸は、これまでその発生の実態については十分に把握されていなかったが、管理4患者などじん肺の病状が進んだ例で多く発生していることがわかった。労災病院群では続発性気胸と肺がんが合併症全体の8割以上を占めており、じん肺診療の上ではこの2疾患が最も重要な合併症と考えられる。また合併症の中の続発性気管支炎の比率をみると、労災病院群と全国との間に著しい差があることがわかった。これまで続発性気管支炎の労災認定の方法には問題があることが指摘されていたが、今回の調査結果は、その事実をさらに裏付けるものと考えられた。

謝辞：本研究のアンケート調査に御協力いただいた東北労災病院 三浦元彦先生、千葉

労災病院 國友史雄先生、愛媛労災病院 重澤俊郎先生、熊本労災病院 伊藤清隆先生に
深謝いたします。

文献

- 1) 中野郁夫, 大塚義紀、五十嵐毅, 他: 北海道中央労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. 日職災医誌 60: 216-221, 2012.
- 2) 厚生労働省労働基準局労災補償部補償課編: 業務上疾病の労災補償状況調査結果(全国計、平成22年度まで)
- 3) 千代谷慶三: じん肺 呼吸器疾患の自然歴. 呼と循 36: 955-959, 1988.
- 4) 相澤好治, 千代谷慶三, 川城丈夫, 他: じん肺管理区分実態調査報告. 日本災害医学会会誌 36: 335-346, 1988.
- 5) 泊利栄子, 新津谷真人、相澤好治, 他: じん肺健康管理区分決定の実態に関する全国調査. 日職災医誌 49: 39-46, 2001.
- 6) 田代隆良, 後藤純, 黒田芳信, 他: じん肺と続発性気胸. 日胸疾会誌 23: 776-780, 1985.
- 7) 桐沢俊夫, 岸原千秋, 渋江久, 他: けい肺症における続発性気胸の発生機転に関する考察、特にX線所見と病理所見との対比について. 日胸疾会誌 13: 494, 1975.
- 8) 小西池穰一, 山本暁, 鶴田正司, 他: じん肺症における続発性気胸の臨床的検討(続報). 日本胸部臨床 42: 732-740, 1983.
- 9) 木村清延、酒井一郎、三上洋、他: 塵肺症における続発性気胸の臨床的検討. 日本災害医学会会誌 36: 662-667, 1988.
- 10) 木村清延, 内田善一, 高田貢子, 他: じん肺症における労災認定の諸問題—続発性気管支炎について—. 日職災医誌 54: 246-251, 2006.
- 11) 木村清延, 中野郁夫, 内田善一, 他: じん肺合併症の続発性気管支炎に関する研究. 日職災医誌 55: 136-140, 2007.
- 12) 中野郁夫, 大塚義紀, 森岡崇, 他: じん肺合併症「続発性気管支炎」に対する鑑別診断について. 日職災医誌 57: 246-250, 2009.
- 13) 影山浩: じん肺症管理区分の決定をめぐって. 香川労災病院雑誌 4: 3-13, 1996.
- 14) 宇垣公晟, 白井孝一: 離職じん肺患者における喀痰の検討. 日職災医誌 38: 165-166, 1990.

課題2. じん肺合併症の現状と客観的評価法に係る研究

(2) 続発性気管支炎の診断、治療法に関する研究

我が国において、じん肺合併症の中で続発性気管支炎が最も患者数が多い。しかし、研究課題2(1)による全国のじん肺合併症の発生状況をみると、じん肺合併症の中で続発性気管支炎の発生比率は労災病院群と全国との間に著しい乖離がみられた。この成績から、現在の続発性気管支炎に対する労災認定の方法に問題があり、全国で労災認定されている続発性気管支炎患者の中には、本来の診断基準に合致しない例が含まれている可能性があり、また一旦労災認定されると、その後長期間に渡って労災補償が継続されている可能性が強く疑われた。さらに研究課題2(3)では、続発性気管支炎や続発性気管支拡張症では非結核性抗酸菌症が多くみられる実態も明らかになった。

研究課題2(2)は、この続発性気管支炎の診断や治療に関する問題点を検討する目的で計画されたが、研究を担当した労災病院では続発性気管支炎の診断基準に合致するような症例が少なかった。これまで収集できた症例は北海道中央労災病院と富山労災病院からの24例で、残念ながら今回の研究ではデータをまとめるまでには至らなかった。続発性気管支炎に関しては、その診断基準は明確であるが実際にはその理解や治療法、労災申請の運用方法に問題があるため、今後は第3期の「粉じん分野」研究に引き継ぎ、さらに症例を増やして検討を続ける予定である。

これまでの症例収集数 24例
 北海道中央労災病院 12例
 富山労災病院 12例

年齢 64～93歳、平均年齢 77.4歳

胸部X線写真分類

XP分類	例	%
1型	9	37.5
2型	3	12.5
3型	5	20.8
4A型	4	16.7
4B型	3	12.5
計	24	100

じん肺管理区分

管理区分	例	%
管理2	9	37.5
管理3イ	2	8.3
管理3ロ	12	50
不明	1	4.2
計	24	100

課題 2. じん肺合併症の現状と客観的評価法に係る研究

(3) じん肺における非結核性抗酸菌症の発生状況に関する研究

要旨

平成20年1月から24年8月までに北海道中央労災病院と岡山労災病院を受診したじん肺患者を対象に非結核性抗酸菌（以下、NTM）に関する調査を行なった。その結果、喀痰培養検査で1年間に2回以上同一菌種のNTMが検出された患者は56例であった。この中でNTM症と診断されたのは16例で、その内訳は続発性気管支炎や続発性気管支拡張症などのじん肺合併症を有していたのが10例、じん肺管理4が6例であった。以上の成績より、じん肺患者ではじん肺合併症を有する例やじん肺の病状が進んだ例でNTM症が多くみられた。じん肺に合併するNTM症については、今後肺結核と同様にじん肺の合併症として労災認定することを検討する必要があると思われた。

はじめに

現在我が国では、じん肺に肺がんや肺結核、続発性気胸などの6疾患が合併した場合、じん肺合併症として労災補償の対象となっている。これらの合併症のうち、以前は肺結核がじん肺の主要な合併症であったが、近年その発生数は次第に減少し、最近の我々の研究¹⁾では肺結核に代わって肺がんと続発性気胸が主な合併症となっている。一方、じん肺患者では喀痰細菌検査で非結核性抗酸菌（以下、NTM）がしばしば検出され、さらには続発性気管支炎や続発性気管支拡張症を有する患者では、喀痰からNTMが持続的に検出され、これらの合併症の原因菌となっていると思われる例がみられる。しかしながら、これまでじん肺患者におけるNTM症の発生状況については十分に調査されていない。今回我々は、労働者健康福祉機構による労災疾病等13分野医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の第2期研究課題の一つとして、じん肺患者におけるNTM症の発生状況について調査し、本疾患のじん肺における臨床上の重要性について検討した。

対象および方法

平成20年1月から24年8月までの間に北海道中央労災病院および岡山労災病院に診療あるいは検診のために受診したじん肺患者の中で、診療録より喀痰培養検査で同一菌種のNTMが1年間に2回以上検出されたじん肺患者（以下、NTM陽性例）を検討対象とした。これらのじん肺患者の年齢、職業歴、じん肺胸部X線写真分類、じん肺管理区分、じん肺合併症の有無、検出されたNTMの菌種等について調査した。さらにNTM症と診断された例については、NTM症に対する治療法や臨床経過等についても調査し、じん肺におけるNTM症の発生状況について検討した。

結果

NTM 陽性例は北海道中央労災病院が 52 例、岡山労災病院が 4 例の計 56 例であり、全例男性患者であった。これらの 2 施設に診療又は検診のため受診しているじん肺患者数は 1 年間に約 1400 例であり、そのじん肺管理区分の内訳は、北海道中央労災病院では管理 2 が 250 例、管理 3 が 350 例、管理 4 が 450 例、岡山労災病院では管理 2、3 が 280 例、管理 4 が 50 例であった。NTM 陽性例 56 例の年齢は 55～88 歳、平均 77.1 歳であった。主な職業歴は炭坑 44 例（78.6%）、金属鉱山 4 例（7.1%）、ずい道 2 例（3.6%）、その他 5 例（8.9%）、不明 1 例（1.8%）であった（図 1）。じん肺胸部 X 線写真分類は 1 型 8 例（14.3%）、2 型 6 例（10.7%）、3 型 3 例（5.4%）、4A 型 8 例（14.3%）、4B 型 7 例（12.5%）、4C 型 24 例（42.9%）であった（図 2）。じん肺管理区分は管理 2 が 8 例（14.3%）、管理 3（イ）が 4 例（7.1%）、管理 3（ロ）が 8 例（14.3%）、管理 4 が 36 例（64.3%）であった（図 3）。このうちじん肺合併症を有していたのが 13 例（23.2%）で、続発性気管支炎が 9 例（16.1%）、続発性気管支拡張症が 3 例（5.4%）、続発性気胸が 1 例（1.8%）であった。NTM 陽性例のうち 1 年間に NTM が検出された回数は 2 回が 34 例（60.7%）、3 回が 8 例（14.3%）、4 回が 7 例（12.7%）、5 回が 6 例（10.7%）、7 回が 1 例（1.8%）であった（図 4）。喀痰細菌検査で検出された NTM の菌種は *M.avium* 34 例（60.7%）、*M.gordonae* 12 例（21.4%）、*M.intracellulare* 3 例（5.4%）、*M.kansasii* 3 例（5.4%）、*M.avium* と *M.gordonae* が別の時期にそれぞれ 2 回以上検出されたのが 1 例（1.8%）、その他 3 例（5.4%）であった（図 5）。

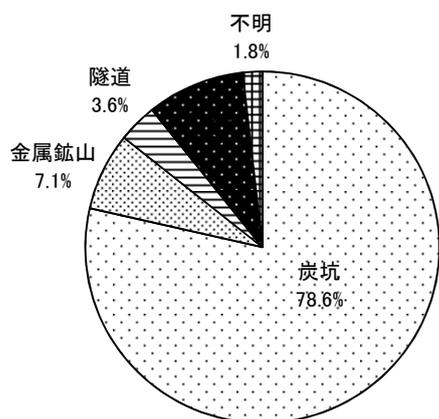


図 1 NTM 陽性例の職業歴

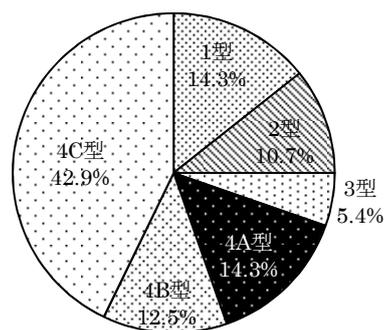


図 2 NTM 陽性例の胸部 X 線写真分類

2-3. じん肺における NTM 症の発生状況に関する研究

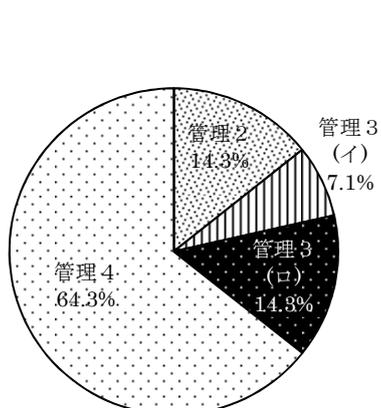


図3 NTM 陽性例のじん肺管理区分

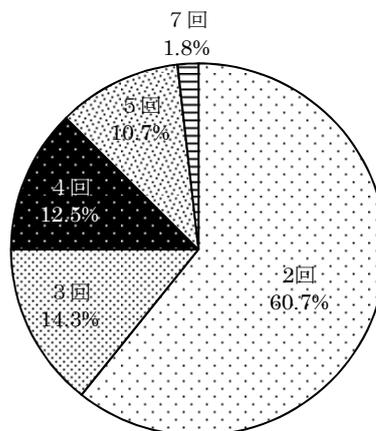


図4 NTM の検出回数

これらの症例のうち米国胸部学会 (ATS) の 2007 年 NTM 症診断基準⁷⁾ により NTM 症と診断されたものが 16 例 (28.6%)、診断基準に合致しなかったのが 39 例 (69.6%)、不明 1 例 (1.8%) であった。NTM 症と診断された 16 例についてみると (表 1)、年齢は 71 歳から 84 歳、平均 77.5 歳であり、職業歴は炭坑 11 例 (68.8%)、溶接 1 例 (6.3%)、金属鉱山 1 例 (6.3%)、窯業 1 例 (6.3%)、石材加工 1 例 (6.3%)、金属加工 1 例 (6.3%) であった。胸部 X 線写真分類は 1 型 2 例 (12.5%)、2 型 2 例 (12.5%)、3 型 3 例 (18.8%)、4 型 9 例 (56.3%) であり、じん肺管理区分は管理 2 が 2 例 (12.5%)、管理 3 (イ) が 2 例 (12.5%)、管理 3 (ロ) が 6 例 (37.5%)、管理 4 が 6 例 (37.5%) であった。NTM 症 16 例のうち 10 例 (62.5%) はじん肺合併症を有しており、続発性気管支炎が 8 例、続発性気管支拡張症が 2 例であった。また、じん肺合併症を有しない NTM 症 6 例のうち 5 例はじん肺管理 4 の患者であり、1 例が管理 2 の患者であった。NTM 症の患者に検出された菌種は、*M.avium* 10 例 (62.5%)、*M.kansasii* 3 例 (18.8%)、*M.intracellulare* 1 例 (6.3%)、その他 2 例 (12.5%) であった。また化学療法は 8 例 (50.0%) に実施されていたが、使用された抗菌薬は CAM 4 例、RFP 5 例、EB 4 例、INH 2 例、SM 1 例であり、その他に続発性気管支拡張症の 1 例に EM が使用されていた。

NTM 陽性例 56 例の過去 1 年間の臨床経過は、胸部画像所見や臨床症状に変化がみられなかったものが 47 例 (83.9%)、改善したものが 6 例 (10.7%)、悪化したものが 3 例 (5.4%) であった。このうち悪化した 3 例は全て NTM 症と診断されていた症例であり、管理 4 が 2 例、管理 3 (ロ) で続発性気管支炎を合併していたのが 1 例であった。NTM 症やじん肺合併症がみられない例では、過去 1 年間の臨床経過に変化がなく、NTM がじん肺の病状に影響を及ぼしている様子はみられなかった。

2-3. じん肺における NTM 症の発生状況に関する研究

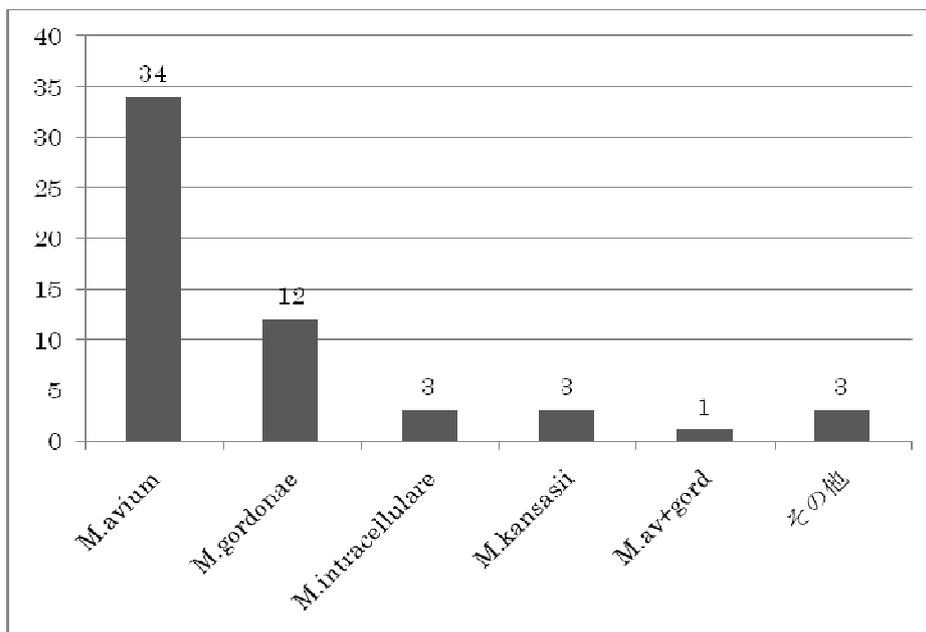


図5 菌種別の NTM 陽性例数

症例	年齢	XP分類	管理区分	職業歴	じん肺合併症	経過	NTM菌種	化学療法
1	79	1型	管理2	窯業	続発性気管支炎	改善	M.chelonae	なし
2	74	2型	管理3イ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	実施
3	80	2型	管理3イ	溶接	続発性気管支炎	改善	M.avium	なし
4	74	3型	管理3ロ	石材加工	続発性気管支炎	改善	M.peregrinum	なし
5	77	3型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	なし
6	79	3型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	変化なし	M.avium	実施
7	71	4A型	管理3ロ	金属鉱山	続発性気管支炎	改善	M.kansasii	実施
8	78	4B型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支炎	悪化	M.kansasii	実施
9	75	4B型	管理3ロ	炭坑	続発性気管支拡張症	変化なし	M.avium	実施
10	84	4A型	管理4	炭坑	続発性気管支拡張症	変化なし	M.avium	なし
11	71	1型	管理2	金属加工	なし	変化なし	M.avium	なし
12	79	4B型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.avium	実施
13	76	4C型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.kansasii	なし
14	79	4C型	管理4	炭坑	なし	変化なし	M.intracellulare	実施
15	81	4C型	管理4	炭坑	なし	悪化	M.avium	なし
16	83	4C型	管理4	炭坑	なし	悪化	M.avium	実施

表1 NTM 症 14 例の基礎データ

考察

NTM は土や水などの自然界に広く生息し、感染は自然環境から生じる。結核菌とは違ってヒトからヒトへの感染はなく、肺 NTM 症の 8 割は *M. avium complex* によると云われている²⁾。またじん肺では結核や非結核性抗酸菌による感染が起こりやすいことも報告されている³⁾。わが国では NTM 症の患者数や死亡者数も次第に増加しており、年間の発生数は約 8000 人で罹患率は 10 万人あたり 6.3 人⁴⁾、死亡者数は 2007 年には 912 人と報告されている⁵⁾。

じん肺に関しては、昭和 60 年頃までは肺結核が主要な合併症であった⁶⁾ が、その後次第に結核患者数は減少し、最近我々が行った労災病院群における調査¹⁾ では、代わって続発性気胸と肺がんが合併症全体の 8 割を占めるようになってきている。じん肺患者を診療していると、しばしば喀痰細菌検査で NTM が検出される。また、じん肺合併症である続発性気管支炎患者ではその原因菌の一つとして NTM が関与していると思われる例もみられるが、じん肺における NTM の重要性についてはこれまで十分に検討されていない。今回我々は、労働者健康福祉機構による 13 疾病医学研究「粉じん等による呼吸器疾患」分野の研究課題として、じん肺における NTM 症の発生状況について検討した。今回の調査では米国胸部疾患学会の NTM 症診断基準 (2007 年)⁷⁾ を参考に、喀痰培養検査で 1 年間に 2 回以上同一菌種の NTM が検出されるじん肺患者を検討対象としたが、その基準に合致する患者は 56 例であった。その内訳をみると、管理 2 が 8 例 (14.3%) であるのに対し管理 4 は 36 例 (64.3%) であり、またじん肺合併症を有していたものが 13 例 (23.2%) みられた。この中には管理 4 でじん肺合併症を有していた例が 1 例含まれるが、管理 4 とじん肺合併症を持つ患者の合計は 48 例で全体の 85.7% を占めていた。また管理 4 患者だけをみると、NTM 陽性例は 2 施設を受診していた管理 4 患者の約 7.2% (36/500) であった。以上の成績から、NTM が検出される患者はじん肺の病状が進んだ患者や、じん肺の合併症を持った患者に多い傾向があるように見える。しかしながらじん肺管理健診は年に 1 回の受診であり、年に 2 回以上喀痰細菌検査を受ける機会があるのは、主に管理 4 又はじん肺合併症のため労災補償を受けている患者か、すでに NTM 症と診断されている患者である。従って今回の調査では、管理 2 や管理 3 のじん肺患者の中で NTM が検出される患者が見逃されている可能性も否定できず、NTM が検出される患者の傾向について明確な結論を得るためにはさらに詳細な検討が必要と思われる。

今回の調査で NTM 症と診断された患者は 16 例であったが、この数は 2 施設を受診していたじん肺患者全体の 1.1% (16/1400) に当たる。これまで NTM 症の罹患率は人口 10 万あたり 6.3 人と言われている⁴⁾ が、この数値と比較してじん肺患者では NTM 症の罹患率は高いと考えられる。特に今回の検討では、NTM 症 16 例のうち 10 例 (62.5%) は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有しており、NTM 症と続発性気管支炎との密接な関連性が疑われた。またじん肺合併症を持たない 6 例をみると、そのうち 5 例はじん肺管理 4 の患者であり、NTM 症全体をみてもじん肺の病状が進んだ管理 3 (口) と管理 4 の患

者が 12 例で NTM 症患者全体の 75% を占めていた。またじん肺胸部 X 線写真分類についてみると、今回の検討では 2 施設を受診していたじん肺患者の X 線写真分類の詳細は不明であるが、管理区分から推定すると X 線写真分類の 1 型である管理 2 の患者は約 350~400 例 (25~29%) と考えられる。それに対して NTM 症と診断された 16 例の中で X 線写真分類が 1 型の患者はわずかに 2 例 (12.5%) と少なく、4 型は 9 例と過半数を占めていた。以上の成績から、じん肺患者においてはじん肺合併症を有する例やじん肺が進んだ患者に NTM 症が多い傾向があると考えられた。

これまでじん肺患者に NTM 症が合併した例についてはいくつかの症例報告^{8) 9)}がある。水橋ら¹⁰⁾は溶接作業従事者に発症した NTM 症の 2 例について報告し、NTM 症と鉄粉じんとの関連性に注目しているが、今回の我々の検討では NTM 症患者の大半は炭坑夫であり、溶接工は 1 例のみであった。また岸本ら¹¹⁾はじん肺に合併した続発性気管支炎患者 82 例について検討した結果、そのうち 12 例 (14.6%) が NTM 症であり、続発性気管支炎では NTM の関与が重要であると報告している。今回の我々の検討でも、前述の通り NTM 症 16 例のうち 10 例 (62.5%) は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有している患者であった。また、今回の調査期間中に北海道中央労災病院で療養中のじん肺合併症患者が 12 例 (続発性気管支炎 10 例、続発性気管支拡張症 2 例) みられたが、そのうち 4 例 (33.3%) は NTM 症を合併しており、これらの成績からも NTM 症とこれらのじん肺合併症との間には密接な関連性があると考えられた。続発性気管支炎はじん肺患者に 3 ヶ月以上毎日のように咳や膿性痰が持続する場合にじん肺合併症として労災補償の対象になるが、NTM 症はその発症原因の一つとなっている可能性も考えられる。現在我々はこの研究と平行して、じん肺における続発性気管支炎患者の病状や臨床経過についても調査を進めており、NTM 症との関連性についてもさらに症例を増やして検討する予定である。わが国では、毎年新たに労災認定を受けるじん肺合併症の中では続発性気管支炎が最も数が多い。しかしながら我々の調査⁷⁾では、平成 20 年度から 22 年度までの 3 年間に全国で発生したじん肺合併症の中で続発性気管支炎の占める比率は 76.1% と高値であったが、これに対して労災病院群における続発性気管支炎の比率はわずかに 9.8% と著しい乖離がみられた。これまで我々は、続発性気管支炎の労災認定制度には大きな問題点があることを繰り返し報告してきた^{12) 13) 14)}。そのため、現在続発性気管支炎として労災認定されている症例の中には、本来の診断基準に合致しない症例が多く含まれている可能性があり、その病状の実態も不明である。このような現状のため、わが国においてじん肺合併症である続発性気管支炎にどの程度 NTM 症が関与しているか正確に調査することは不可能であるが、今回の我々の成績からみて、続発性気管支炎の診断基準に基づいて正しく診断されている症例では、NTM が関与している例が少なくないものと推測される。NTM 症は一度発病すると治療に長期間を要し、治療が困難な例も少なくない。従って、今後 NTM 症も肺結核と同様にじん肺合併症の 1 つとして労災補償の対象とする事を検討すべきではないかと考えられる。

おわりに

じん肺における NTM 症の発生状況について検討した。その結果、NTM 症は続発性気管支炎などのじん肺合併症を有している例やじん肺の病状が進んでいる例で多くみられることがわかった。今後肺結核と同様に、NTM 症もじん肺合併症として労災認定することを検討すべきと考えられる。また続発性気管支炎については、最近では新規の労災認定患者が次第に減少して来てはいるが、本疾患に対する労災認定の審査方法に問題が有るため、今後 NTM 症との関連性をみるためには、正しく診断された症例を用いてさらに詳細な検討が必要である。

文献

- 1) 中野郁夫、宇佐美郁治、岸本卓巳、他：労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について。日職災医誌 61:236-242, 2013.
- 2) 鈴木克洋、坂谷光則：肺非結核性抗酸菌症の診断と治療の進歩。呼吸 28 : 1163-1170, 2009
- 3) Bailay WC, Brown M, Buechner HA, et al: Silico-mycobacterial disease in sandblasters. Am Rev Respir Dis 110:115-125, 1974.
- 4) 坂谷光則、倉島篤行、佐藤滋樹、他：肺非結核性抗酸菌症の診断と治療、呼吸 24 : 106-117. 2005.
- 5) 森元耕三、岩井和郎、大森正子、他：日本の非結核性抗酸菌症死亡に関する統計的分析。結核 86:547-552, 2011
- 6) 相澤好治、千代谷慶三、川城丈夫、他：じん肺管理区分実態調査報告。日本災害医学会会誌 36 : 335-346, 1988.
- 7) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al: An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Disease. AM J RsepCrit Care Med.175:367-416, 2007.
- 8) 山本泰弘、米田尚弘、友田恒一、他：珪肺症合非定型抗酸菌症の 1 剖検例。日胸 53 : 525-529, 1994.
- 9) 岸本卓巳、山口和男、土井謙司、他：石綿肺を伴う溶接工肺に発症した非定型非抗酸菌 (M.kansasii) 症の 1 例。日胸 50 : 768-772, 1991.
- 10) 水橋啓一、白石浩一、高枝正芳、他：溶接作業従事者に発症した肺非定型抗酸菌症の 2 例。日内会誌 91 : 1317-1319, 2002.
- 11) 岸本卓巳、玄馬顕一、西英行：じん肺合併続発性気管支炎における非定型抗酸菌の役割に関する検討。日職災医誌 51 : 319-323, 2003.
- 12) 木村清延、内田善一、高田貢子、他：じん肺症における労災認定の諸問題—続発性気管支炎について—。日職災医誌 54 : 246-251, 2006.
- 13) 木村清延、中野郁夫、内田善一、他：じん肺合併症の続発性気管支炎に関する研究。日

2-3. じん肺における NTM 症の発生状況に関する研究

職災医誌 55 : 136-140, 2007.

- 1 4) 中野郁夫, 大塚義紀, 森岡崇, 他 : じん肺合併症「続発性気管支炎」に対する鑑別診断について. 日職災医誌 57 : 246-250, 2009.

課題3. じん肺の労災認定に係る研究

(1) じん肺管理4認定における肺機能検査基準に関する研究

— じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性についての検討 —

要旨

平成22年に改訂されたじん肺健康診断の判定基準の妥当性を検討するために、管理3、管理4のじん肺患者593名を対象に、新基準、旧基準を用いて判定した指標を呼吸困難、SGRQを同時に測定し比較検討した。じん肺患者の%VC、%FEV1は新、旧基準でみると、%VC(旧)94±21%、%VC(新)89±18%と平均で新基準のほうが5%低かった。また%FEV1は%FEV1(旧)87±28%、%FEV1(新)71±22%と平均で新基準のほうが16%低かった。また呼吸困難との関係では旧基準のFEV1%よりも%FEV1のほうがより呼吸困難を反映していた。またV25/HTと呼吸困難との関係は乏しかった。FEV1が低下するほどSGRQの値が上昇し、特に%FEV1 50%以下になると有意に上昇していた。呼吸困難は従来のじん肺ハンドブックによる判定よりも修正MRCによる判定の方が、適切に呼吸困難を評価できた。以上より、改訂された判定基準は従来の問題点に適切に対応し、患者の呼吸困難、SGRQを反映する指標であると考えられる。

はじめに

平成22年にじん肺健康診断の肺機能検査および検査結果の判定等の見直しが行われた。この中で肺機能検査項目、「著しい肺機能障害あり」の判定基準の変更について、実際のじん肺患者を対象に、新旧診断基準に基づく相違と妥当性について検討したので報告する。

方法

北海道中央労災病院、富山労災病院、旭労災病院、神戸労災病院、岡山労災病院において、症状の安定している管理3、4の患者の中で、じん肺症の診断書における呼吸困難度および日常生活レベルを確認でき、かつ呼吸機能検査を試行することのできた症例を検討対象とした。また、Health-related quality of life (HRQL)を調査するために、COPDの疾患特異的HRQL調査方法の一つであるSt. George's Respiratory Questionnaire (以下、SGRQ)¹⁾の調査票を用いた。SGRQは基本的に自己記入方式で行ったが、必要に応じて主治医とは別の担当者が補助し記入もれをチェックし完全に記入していることを確認した。呼吸困難度は比較検討のため

3-1. じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性

ん肺ハンドブックによる呼吸困難度分類と現在広く用いられる修正British Medical Research Council dyspnea scale (以下、MRC) にて評価した。呼吸機能検査 (VC, FEV₁, FEV₁%, V̇₂₅/Ht)) は検査技師によって行われ、呼吸機能は3回行い最も良い値を採用した。VC, FEV₁は従来の診断基準で用いられていたBaldwinの肺活量(VC-B): $VC(L) = (27.63 - 0.112 \times \text{年齢}) \times \text{身長}(cm) / 1000$, Berglundの一秒量(FEV₁-B): $FEV_1(L) = 0.0344 \times \text{身長}(cm) - 0.033 \times \text{年齢} - 1.00$ を基準値とした求めた%VC-B, % FEV₁-B と新基準に採用された2001年に日本呼吸器学会が提案した予測式(VC-J, FEV₁-J) $VC(L) = 0.045 \times \text{身長}(cm) - 0.023 \times \text{年齢} - 2.258$, $FEV_1(L) = 0.036 \times \text{身長}(cm) - 0.028 \times \text{年齢} - 1.178$ を基準値として求めた%VC-J, % FEV₁-Jを計算した(今回の対象はすべて男性であるため、上記の式は男性についての式のみ)。数値は特に断りのない限り平均値±標準偏差(SD)で表記した。統計は群間の比較には分散分析を用いp < 0.05以下を有意差ありとして検討した。

結果

① 対象

呼吸機能、SGRQのデータがすべてそろっている者は593名ですべて男性であった。職歴を確認する事ができた職種の内訳は炭坑 475名、炭坑以外の鉱山 26名、隧道 13名、石工 3名、採石 4名、窯業 51名、鋳物 4名、ハツリ 3名、溶接 3名、研磨2名、その他 9名であった。平均年齢(yr)は 75.8 ± 7.0, 管理区分では管理3(イ) 142人、管理3(ロ) 219名、管理4 232名であった。呼吸機能では VC 2.93 ± 0.73(L), FVC 2.85 ± 0.72、FEV₁ 1.83 ± 0.6であった。

② %VC、%FEV₁の比較

旧基準、新基準での%VC, %FEV₁のヒストグラムを示す(図1)

いずれも正規分布を呈しているが平均でみると%VC-Bでは94 ± 21%、%VC-Jでは89 ± 18%と平均で新基準の方が5%低かった。また%FEV₁は%FEV₁-Bでは87 ± 28%、%FEV₁-Jでは71 ± 22%と平均で新基準の方が16%低下していた。

3-1. じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性

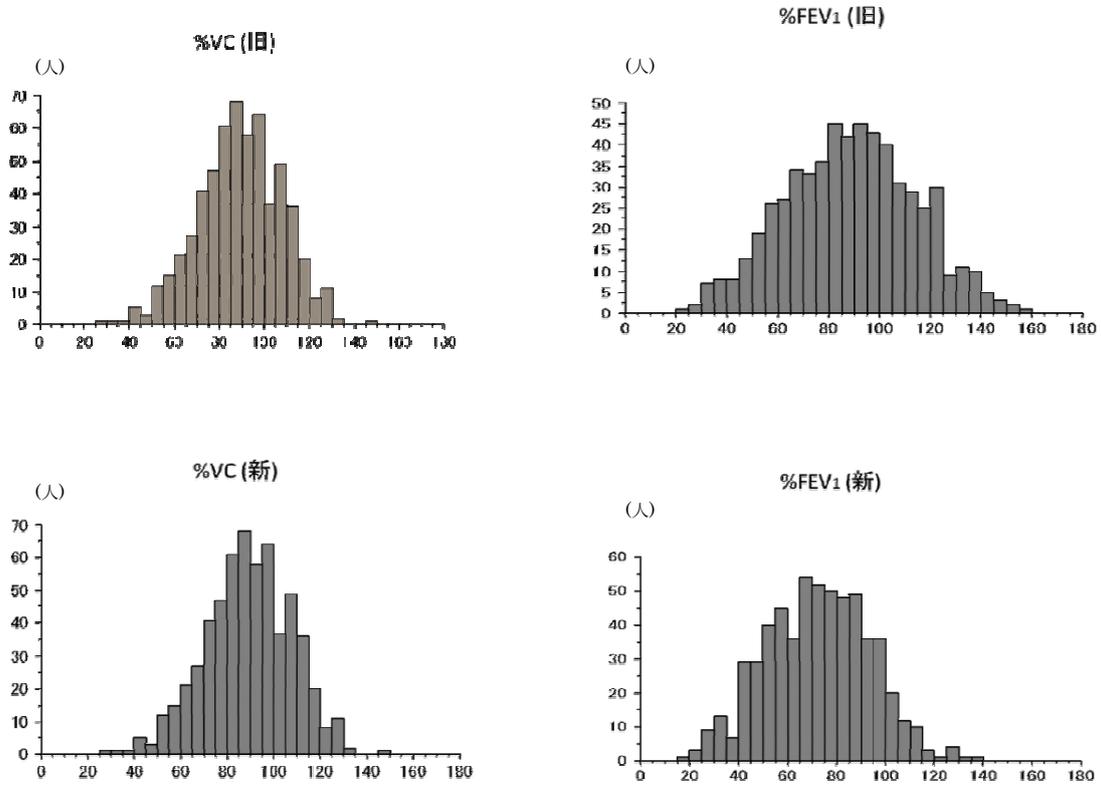


図1 %VC (旧、新) と%FEV1(旧、新)のヒストグラム

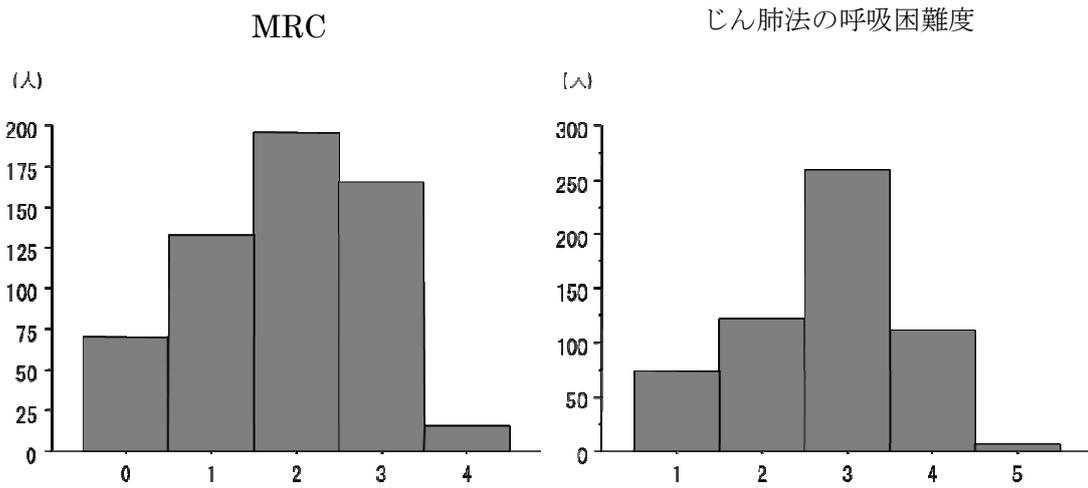


図2 呼吸困難度の分布： MRC と じん肺法の呼吸困難度

3-1. じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性

③ 呼吸困難度の比較

呼吸困難度を従来のH-J法に基づくじん肺法の呼吸困難度とMRCにて評価したヒストグラムを示す(図2)。H-J法に基づくじん肺法の呼吸困難度は明らかに3度に人数が集中している。

④ FEV1%, %FEV1と呼吸困難度(MRC)との関係

呼吸困難度(修正MRC)の程度における新基準でのFEV1%, %FEV1の平均値を示す(図3)。呼吸困難度の上昇にしたがいFEV1%, %FEV1とも減少しているが、%FEV1の方が、呼吸困難度を反映している。

⑤

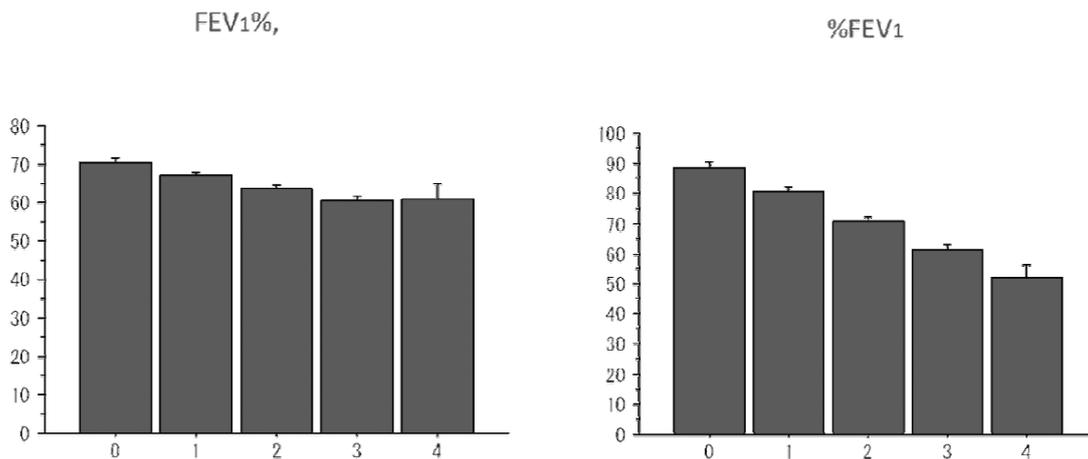


図3 呼吸困難と FEV1%, %FEV1

⑥ \dot{V}_{25}/HT と呼吸困難度(MRC)との関係

呼吸困難度(MRC)の程度における \dot{V}_{25}/HT の平均値を示す(図4)。 \dot{V}_{25}/HT は呼吸困難度を反映せず、ばらつきも大きい。

3-1. じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性

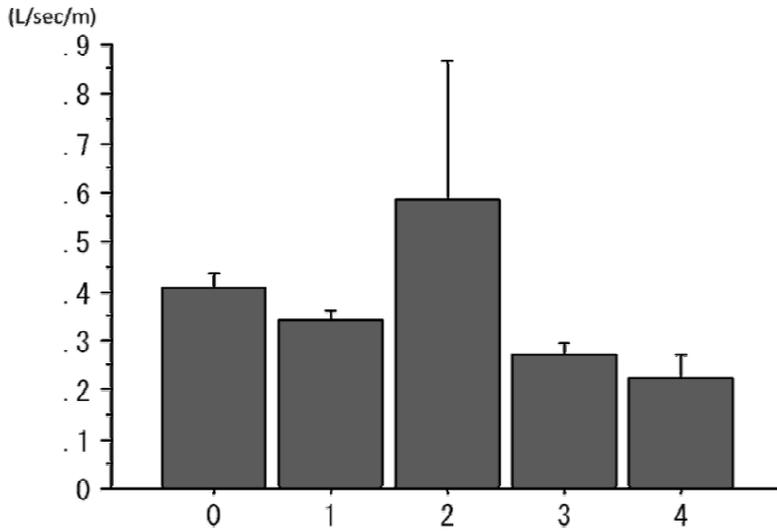


図4 呼吸困難と $\dot{V} 25/HT$

⑦ %FEV₁とSGRQの関係

%FEV₁におけるSGRQ Scoreの平均値を示す(図5)。%FEV₁の低下とともにSGRQ Scoreは上昇し、特に%FEV₁ 40% から50%のSGRQ値は、%FEV₁ 50%以上の群より有意に高かった。(P<0.01)

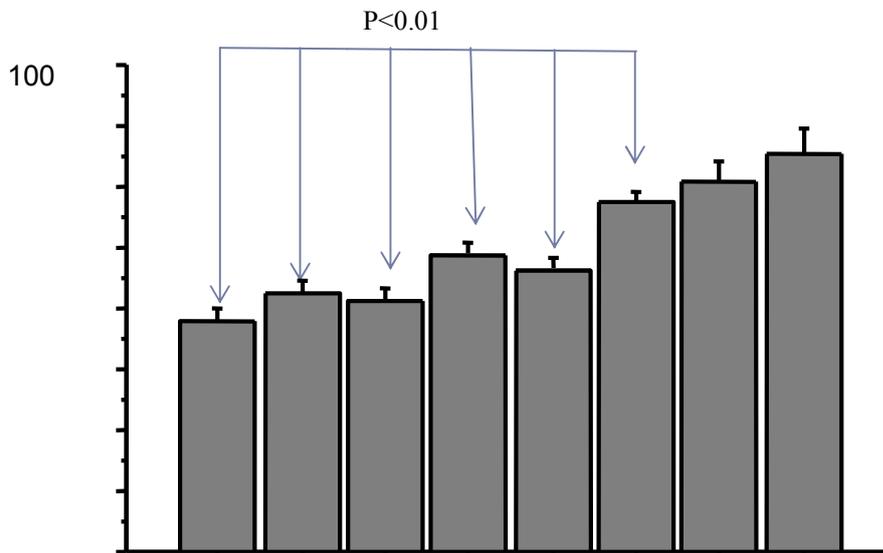


図5 SGRQと%FEV₁

考 察

以前より、従来の呼吸機能判定基準ではいくつか問題点が指摘されていた²⁾。例えば判定の基準値に日本人と体格の違う外国の標準式が用いられていること、さらにこれらの測定は臥位で測定したデータを用いており、現在の呼吸機能検査での座位あるいは立位での測定とは異なっている。また著しい呼吸機能の判定基準にFEV1%が用いられているが、FEV1%は閉塞性換気障害の重症度を示す指標としては適切でないとの指摘もあり、現在ではその代わりに例えばCOPDの重症度判定には%FEV1が用いられている。同様に著しい呼吸機能障害として \dot{V}_{25}/HT を指標としており、これはばらつきが大きいこと、また年齢による低下が大きく、日本人の年齢別 \dot{V}_{25}/HT の正常予測値でみると、60歳以上において（正常予測値-1SD）が既に旧基準の著しい肺機能障害に相当する状態であった。

平成22年にじん肺健康診断の判定基準の改定が行われた。これは、2001年に日本呼吸器学会が提案した予測式³⁾を用い、閉塞性換気障害の指標としてFEV1%および%FEV1を用いる。著しい肺機能障害の基準として%VCが60%未満であること、FEV1%が70%未満でありかつ%FEV1が50%未満であること。また、フローボリューム曲線からもとめられる \dot{V}_{25}/HT については判断項目から除外されている。

今回の実際のじん肺患者を対象に検討した%VC、%FEV1の比較では、新基準において%VCで5%、%FEV1で16%も新基準の方が低値であった。旧、新予測式より予想される相違はVCではVC-Jの方がVC-Bより全体的に高値となるが、低身長、高齢の群ではVC-Jが低値になる場合が存在する。またFEV1ではFEV1-Jの方が全般的にFEV1-Bに比べ高値となり、特に年齢が高くなるほどその差が拡大する⁴⁾。今回%FEV1において平均で16%も相違が出たことは、じん肺患者が高齢であることが大きいと考えられるが、これによって多くの著しい肺機能障害に相当する対象が増加することが予想される。実際、今回の検討した管理3に相当する対象のなかで%FEV1 < 50に相当するものは12名存在した。

今回の改定では呼吸困難の評価基準には変更がなかった。現在COPDでは病態の評価として%FEV1などの呼吸機能障害だけでは不十分であることがわかっており、症状（呼吸困難）の重要性が指摘されており、その評価として修正MRC分類が用いられている⁵⁾。現在じん肺においては、じん肺法で定める呼吸困難度の判定が用いられている。これは、いわゆる Hugh-Jones-Fletcher の呼吸困難度とほぼ同様であるが、わずかに異なる部分もあり呼吸器病の専門家は

3-1. じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性

もとよりじん肺診療を日常の業務としている医師でさえ両者を混同して判断していることが多いので注意が必要である。このじん肺の呼吸困難度は、Ⅲ度以上のものは二次検査の対象となることと関連しており、より多くの対象を検査することを目的としたものと思われる。今回の我々の検討では、従来の基準に従い呼吸困難を評価するとGrade 3に相当するものが集中し、修正MRC分類の方に呼吸困難度が広範囲に分布するため肺機能の程度をより正確に表していると思われる。

呼吸困難を修正MRC分類で、それに応じた新基準でのFEV1%, %FEV1との関係を検討すると、% FEV1の方が呼吸困難を反映する結果となった。以前よりFEV1%は閉塞性換気障害の重症度を示す指標としては適切でないとの指摘がある。特にじん肺のようにVCも低下する可能性が大きい疾患の場合はFEV1% = FEV1/VCがいつそう閉塞性障害を反映しづらいと考えられる。さらに%FEV1はCOPDにおいては予後⁶⁾と、じん肺においてはQOLと関係のある指標との報告⁷⁾もあり有用な指標であり、新基準での% FEV1の採用は適切であると考えられる。

今回の改定で、著しい肺機能障害と判断される基準値については新たに% FEV1が50%以下であることが条件となった。今回の我々の検討でも%FEV1が低下するとほぼそれに対応してSGRQが上昇している。さらに%FEV150を境にSGRQの値は有意に上昇しており、SGRQで見た場合の判断基準として妥当な値であると考えられる。

以上より、今回の新基準への改定は、これまでであった多くの問題点を解決し、より病態を反映できる指標になっていると考えられる。しかし、高齢化の進むじん肺患者においては呼吸機能検査の正確性や、そもそも検査自体が困難な場合も多く、その場合の判断を含めた新たな指標、検査項目の検討なども今後の問題点として指摘しておきたい。

文 献

- 1) Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, et al: A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation: the St. George's Respiratory Questionnaire. Am Rev Respir Dis 145: 1321-1327, 1992.
- 2) 木村 清延, 五十嵐 毅, 宇佐美郁治, 他: じん肺症における労災認定の諸問題 ―著しい呼吸機能障害の基準値について―. 日職災医誌 54: 106-112, 2006.
- 3) 佐々木英忠, 中村雅夫, 木田厚瑞, 他: 日本人のスパイログラムと動脈血流ガス分圧基準値. 日呼吸会誌 39: 巻末 1-17, 2001.

3-1. じん肺健康診断判定基準の変更における妥当性

- 4) 青木 美江、長内 忍、他：従来から使用されてきた肺活量および1秒量予測式と日本人予測式との比較検討. 日呼吸会誌 48:357 - 363, 2010.
- 5) 日本呼吸器病学会 COPD ガイドライン第3版作成委員会編 COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断のためのガイドライン, 第3版. 37-40, 2009.
- 6) Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, et al : Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am RevRespir Dis 133 : 14—20, 1986.
- 7) 五十嵐 毅、宇佐美 郁治、他：じん肺症における呼吸困難, QOL に関連する呼吸機能に関する検討. 日職災医誌 53 : 92—96, 2005.

課題3. じん肺の労災認定に係る研究

(2) じん肺管理4認定患者の病態に関する研究

じん肺症における血中アディポネクチンと炎症性マーカーについての検討

要旨

COPDでは持続する慢性炎症が病態および合併症に関与していると考えられており、いくつかの炎症性マーカーと病態との関連が報告されている。特にアディポネクチンは抗炎症作用をもつサイトカインとして知られているが、呼吸器疾患における役割は明らかではない。

方法：232名の症状の安定している管理4のじん肺患者を対象に、呼吸機能検査(VC, FEV1)、炎症性マーカー(アディポネクチン、高感度CRP, IL-6, IL-8, フィブリノーゲン)を測定した。

結果：COPDの病期分類に準じて mild (%FEV1 \geq 80%), moderate (50% \leq %FEV1 < 80%), severe (%FEV1 < 50%) 分類すると、高感度CRPはそれぞれ 0.14 \pm 0.03, 0.31 \pm 0.05, 0.50 \pm 0.10 と有意上昇していた。高感度CRPが高値(0.2mg/dl<)の群ではIL-6, フィブリノーゲンは有意に上昇していたが、IL-8は有意な相違は認められなかった。アディポネクチンとBMIは負の相関を認めた($r = -0.51$, $P < 0.01$)。またFEV1とアディポネクチンは負の相関を認めた($r = -0.18$ $P < 0.01$)。アディポネクチンとFEV1の相関は非喫煙者では認められなかった。

はじめに

じん肺は粉じんを吸入することによって生じる慢性進行性の疾患であるが、じん肺患者における呼吸困難の主因は肺気腫や閉塞性障害であり、この点においてCOPDとの共通点が多い。COPDでは持続する慢性炎症がCOPDの病態の形成、および合併症に関与していると考えられており、我々もじん肺症において高感度CRPがじん肺の病態にも関与していることを報告した¹⁾。一方、アディポネクチンは脂肪細胞から分泌される蛋白で抗炎症作用、抗動脈硬化作用をもつとされるが、人を対象とした呼吸器疾患における報告では、抗炎症作用や炎症促進作用も認められ、対象となるグループによってさまざま結果が得られており、いまだ関連は明らかになっていない²⁾。さらに、じん肺症における炎症性マーカー、特にアディポネクチンに関する検討はほとんどない。本研究はじん肺症におけるアディポネクチンの関連について、他の炎症性マーカーを含め検討した。

方法

北海道中央労災病院、富山労災病院、旭労災病院、神戸労災病院、岡山労災病院に通院しているじん肺の中から、症状の安定している管理4の患者を対象に、じん肺定期検診における呼吸機能検査が施行でき、今回の検査目的のための採血に同意を得られた患者を対象とした。通

3-2.血中アディポネクチンと炎症性マーカー

常の診療において、症状の安定しているじん肺患者に対し呼吸機能検査 (VC, FEV1, FEV1%) を行い、同時に高感度 CRP, IL-6, IL-8, フィブリノーゲン、アディポネクチンの採血を行った。IL-6, IL-8 は ELISA 法によって、アディポネクチンはラテックス免疫比濁法により測定した。結果の数字は特に断りがない限り平均±標準誤差(SE)で表記した。統計処理は stat view の分散分析にて行い、 $P < 0.05$ 以下を有意差ありと判定した。

結果

① 対象

呼吸機能、採血のデータがすべてそろっている者は 232 名ですべて男性であった。職歴を確認する事ができた職種の主な内訳は炭坑 188 名、炭坑以外の鉱山 12 名、窯業 29 名、その他 3 名 であった、平均年齢 (±SD) は 76.7 ± 6.9 (歳), BMI 22.0 ± 3.3 , VC 2.69 ± 0.68 (L), %VC 83 ± 19 (%), FEV1 1.47 ± 0.49 , %FEV1 59 ± 19 (%), FEV1% 55 ± 15 (%) であった。

② 高感度 CRP と FEV1 (図 1)

管理 4 じん肺患者 COPD の病期分類に準じて mild (%FEV1 ≥ 80 %), moderate ($50\% \leq$ %FEV1 < 80 %), severe (%FEV1 < 50 %) に分類すると、高感度 CRP はそれぞれ 0.14 ± 0.03 , 0.31 ± 0.05 , 0.50 ± 0.10 と有意に FEV1 が低下するほど高かった。

③ 高感度 CRP と他のサイトカインとの関係 (図 2)

高感度 CRP を 0.2mg/dl 以上の高値群と 0.2mg/dl 未満の低値群に分けると。IL-6 では、高値群 6.47 ± 0.61 (pg/ml)、低値群 3.90 ± 0.41 (pg/ml) と有意に高感度 CRP が高い群で上昇していた ($P < 0.01$)。同様に IL-8 では高値群 26.23 ± 7.01 (pg/ml)、低値群 15.96 ± 1.60 (pg/ml) であるが有意差は認められなかった ($P = 0.12$)。フィブリノーゲンは高値群 345.3 ± 7.3 (mg/dl)、低値群 294.7 ± 5.6 (mg/dl) と有意に高感度 CRP が高い群で上昇していた ($P < 0.01$)。

3-2.血中アディポネクチンと炎症性マーカー

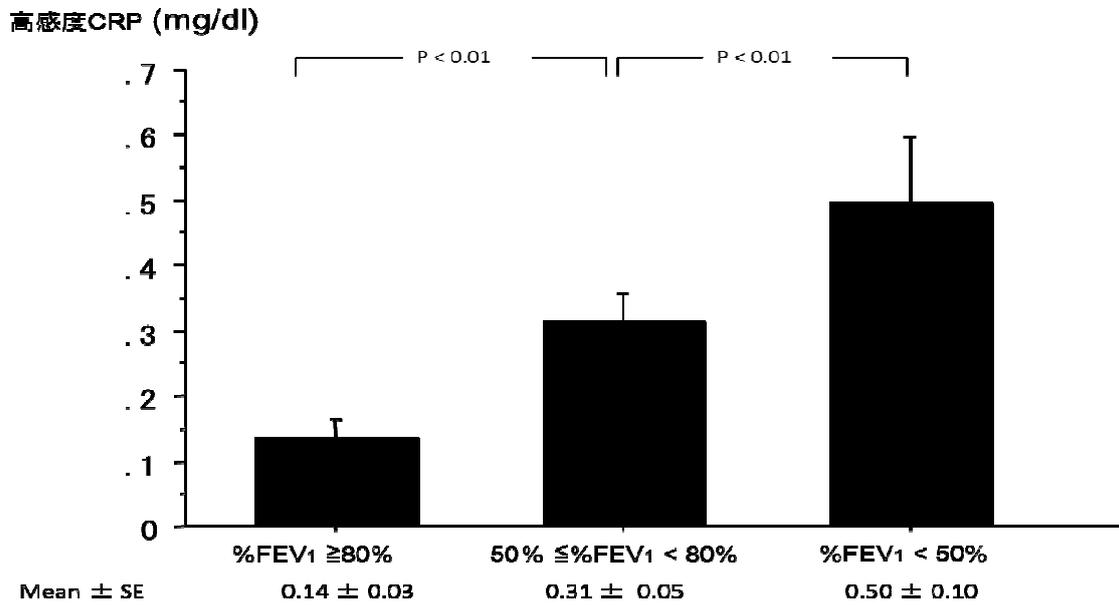


図1 高感度CRPとFEV1

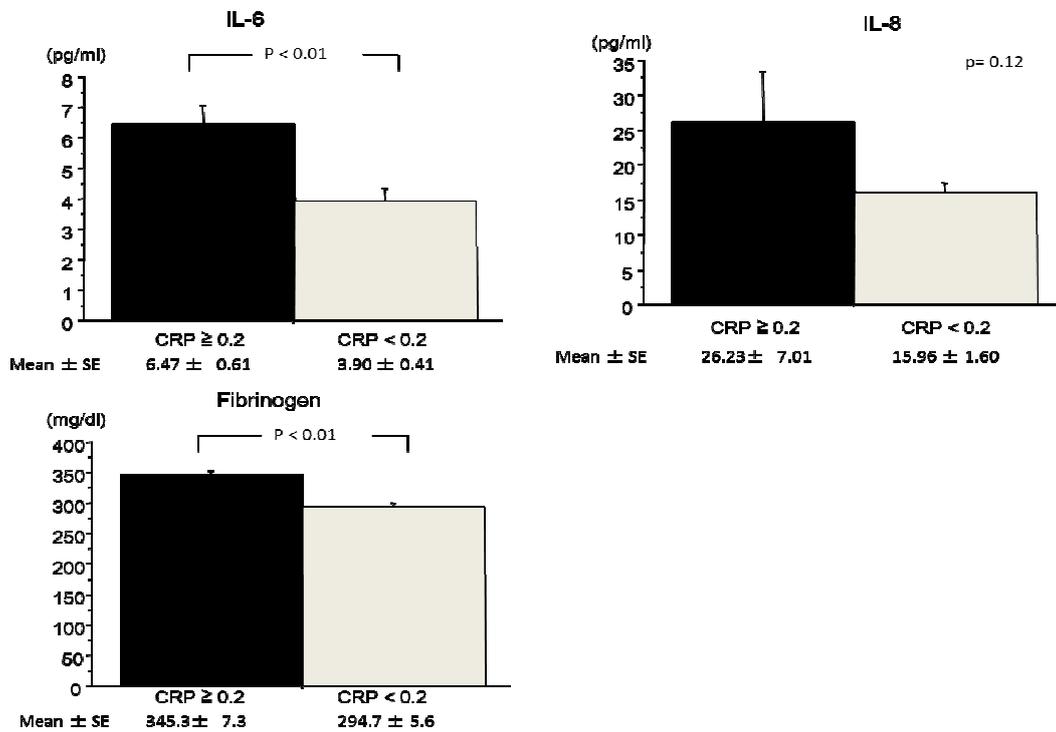


図2 高感度CRPとIL-6、IL-8、Fibrinogenの関係

④ アディポネクチンと BMI, 呼吸機能との関係 (図3、図4)

アディポネクチンと BMI は強い負の相関を認めた ($r = -0.51, P < 0.01$)。また FEV1 とアディポネクチンは弱い負の相関を認めた ($r = -0.18, P < 0.01$)。しかし FEV1 と BMI は相関を認めなかった ($r = 0.08, P = 0.48$)

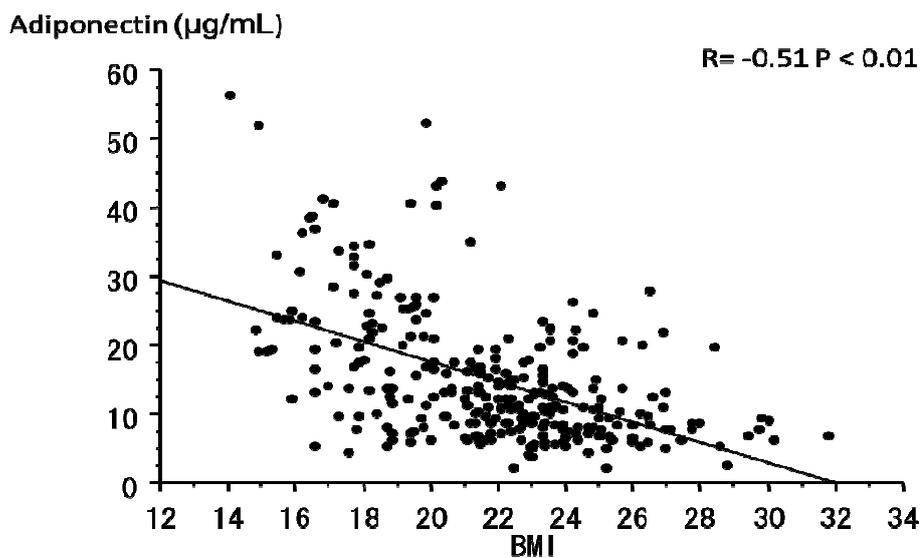


図3 アディポネクチンとBMIの関係

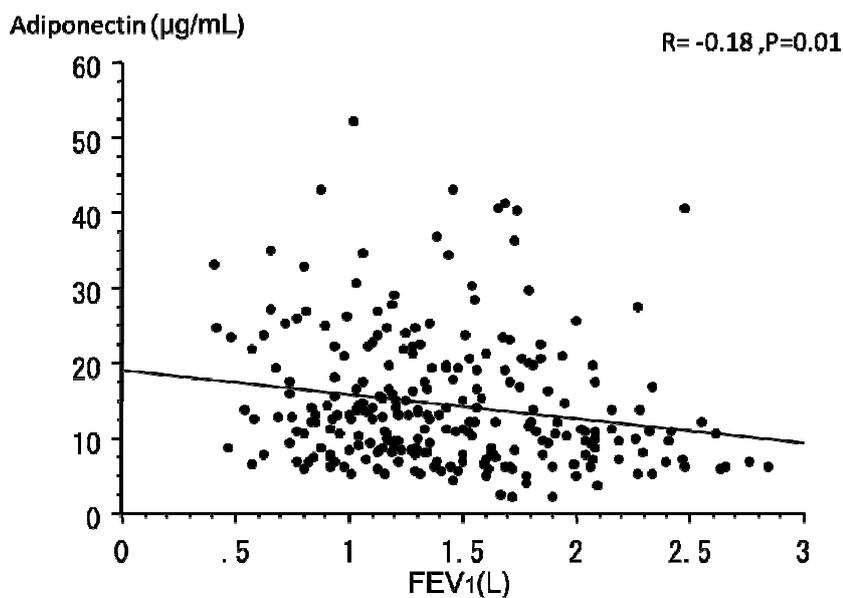


図4 アディポネクチンとFEV1の関係

⑤ 喫煙とアディポネクチンの関係 (図5)

今回の対象者で喫煙歴が確認できている者では現喫煙者は12名、過去喫煙者は170名、非喫煙者は50名であった。喫煙歴によるアディポネクチンの平均値はそれぞれ 現喫煙者は 15.2 ± 2.51 (pg/ml)、過去喫煙者は 15.7 ± 0.60 (pg/ml)、非喫煙者は 15.0 ± 0.80 (pg/dl)と有意な違いは認められなかった。FEV1とアディポネクチンの相関を非喫煙者、喫煙経験者(現喫煙者+過去喫煙者)に分けて検討すると、非喫煙者では相関は認められなかったが($r = -0.05$, $p = 0.86$)、喫煙経験者では有意な負の相関を認めた($r = -0.20$, $p = 0.01$)

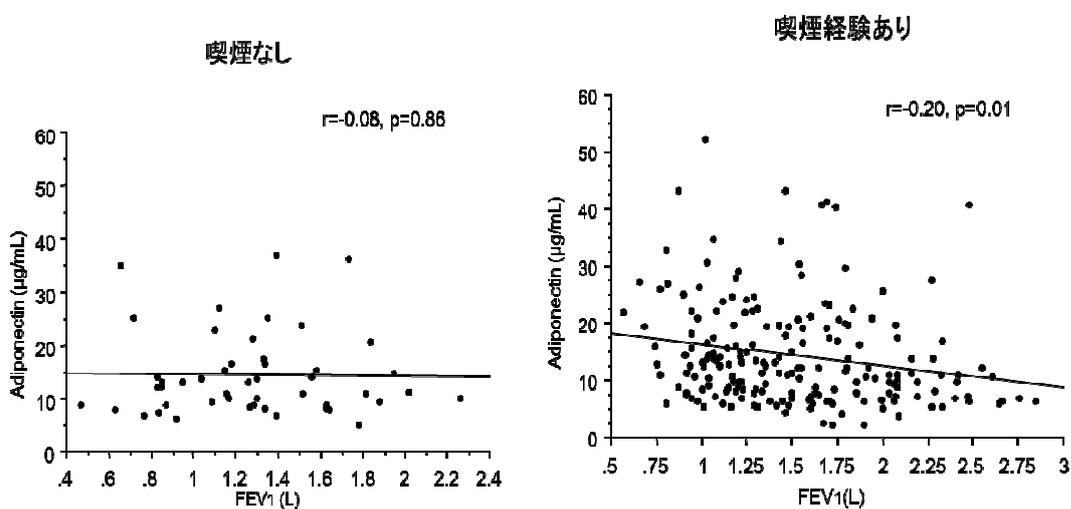


図5 喫煙とアディポネクチンの関係

考察

今回の検討では、管理4のじん肺患者において%FEV1の病期分類によって、高感度CRPが上昇すること、またIL-6、フィブリノーゲンなどの炎症性物質がCRPの上昇群において有意に増加していた。COPDでは持続する慢性炎症がCOPDの病態の形成、および合併症に関与していると考えられており、血中CRP、TNF α 、IL-6、フィブリノーゲンなどの炎症性マーカーの濃度が上昇しており、これらとCOPDの病態との関係、心血管病変、体重減少、骨粗しょう症などのリスク上昇と関係しているとされている³⁾。

我々も以前、症状の安定している59名のじん肺患者において、高感度CRPの上昇している群で有意にSGRQスコアが高かったことを報告し、じん肺においてもCOPD同様、慢性炎症が病態に関与している可能性を示した¹。今回の検討ではFEV1の病期によってCRPが上昇しているこ

3-2.血中アディポネクチンと炎症性マーカー

と、IL-6、フィブリノーゲンも高感度 CRP が高い群で上昇していた。IL-6 は肝臓に作用し CRP の産生を促すとされ、COPD の急性増悪や下肢の筋力低下と関連しているとの報告もある⁴⁾。アディポネクチンは脂肪細胞から分泌されるホルモンで抗炎症作用、高動脈硬化作用をもつとされる。Metabolic syndrome においては、低アディポネクチン血症がインスリン抵抗性の上昇、動脈硬化に関与していることが指摘されている⁵⁾。しかし、肺におけるアディポネクチンの役割についてはまだ明らかでない部分が多い。

Tomoda らは31名のCOPDの患者を対象に血中のアディポネクチンの濃度とBMIの関係を検討し、COPD患者では対象に比べアディポネクチン濃度の上昇がみられ、またCOPD患者においてもBMIの低下とアディポネクチンは相関関係にあることを報告している⁶⁾。今回の我々の結果はじん肺患者においてもBMIの低下とアディポネクチンに相関関係があることを示した初めての報告である。

一方COPDにおけるアディポネクチンの役割についてはまだ明らかではない点が多い。マウスにおいてはアディポネクチン欠損マウスでは肺気腫類似の肺胞の拡張がみられ、これに対し抗炎症作用をもつアディポネクチンを投与することで可逆的に改善するとの報告がある⁷⁾。一方、Miller らはタバコに暴露されたアディポネクチン欠損マウスでは肺の炎症、肺胞の拡大がより少なく、アディポネクチンがタバコによる肺の炎症を促進している可能性を指摘している⁸⁾。人を対象にした研究では健康な若い男性においてアディポネクチンと肺機能は正の相関を示したと報告や⁹⁾、COPD患者においてFEV1とアディポネクチンが負の相関を示したと報告もある¹⁰⁾。今回の我々の検討では管理4のじん肺患者においてアディポネクチンとFEV1は有意の負の相関を示した。これを喫煙経験者、非喫煙者に分けて検討すると、喫煙経験者ではより強い負の相関を示し、非喫煙者においては相関がみられなかった。これらの結果はアディポネクチンがタバコによる肺の炎症を促進する可能性を指摘したMillerらの考えを臨床的に支持する結果であると考えられる。アディポネクチンが高い患者においてはよりタバコの影響を強く受けることにより肺機能の低下、気腫化が進行すると考えれば今回の結果のみならず、やせている人はアディポネクチンが高く、またタバコの影響をより強く受けるために気腫化が多くなることが予想され、従来より言われていたやせ形のCOPD患者には肺気腫型が多い事実の説明のひとつと考えられるかもしれない。

今回の研究では、高感度CRP、IL-6、フィブリノーゲン、アディポネクチンなどの炎症性マーカーがじん肺の病態と関係している可能性が示された。今後も、慢性炎症がじん肺の病態に関与している可能性について検討が望まれる。

文献

- 1) 五十嵐 毅、後藤 慶, 二川原真治: じん肺における高感度 CRP の検討. 日職災医誌, 59 : 284—287, 2011
- 2) Pablo G, AKshay S: Adiponectin in pulmonary disease and critically ill patients. *Curr Med Chem* 19:5493-5500, 2012
- 3) Sin DD, Man SFP: Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 85: 141 - 147, 2007
- 4) Yende S, Waterer GW, Telley EA, et al: Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 61:10-16, 2006
- 5) Kadowaki T, Yamauchi T, et al: Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 116: 1784-1792, 2006.
- 6) Koichi Tomoda, Masanori Yoshikawa, et al: Elevated Circulating Plasma Adiponectin in Underweight Patients With COPD. *CHEST* 132:135-140, 2007
- 7) Nakanishi K, Takeda Y, Tetsumoto S, et al: Involvement of endothelial apoptosis underlying chronic obstructive pulmonary disease-like phenotype in adiponectin-null mice: implications for therapy. *Am Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 183: 1164 - 1175, 2011
- 8) Miller M, Pham A, Cho JY, et al: Adiponectin-deficient mice are protected against tobacco-induced inflammation and increased emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 299: 834 - 842, 2010.
- 9) Thyagarajan B, Jacobs DR Jr, Smith LJ, et al: Serum adiponectin is positively associated with lung function in young adults, independent of obesity: the CARDIA study. *Respir Res* 176, 2010.
- 10) Chan KH, Yeullg SC, Yao TJ, et al: Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 14:1193-1200, 2010.

課題4. 新たな粉じんにより発症するじん肺の実態調査に係る研究

背景

わが国では、従来から隧道工事や金属鉱山から発生する珪肺や炭鉱夫じん肺、窯業じん肺、溶接工肺などのじん肺が広く知られているが、その後、歯科技工士じん肺の存在も注目されるようになった。じん肺は過去の疾患と思われがちであるが、今後ともこれまで知られていなかった職種や原因物質による新しいじん肺が発生してくる可能性が考えられ、それらの疾患の診断や予防のために、新たなじん肺の発掘や調査が必要である。

今回、「粉じん分野」研究班のネットワークを活用して新たなじん肺の調査を行った結果、超硬合金肺の2例を収集することができた。いずれも北海道内の超硬合金研磨作業を行っている職場からの発生であり、2011年5月の米国胸部学会にて症例報告された。また当該事業所には労働局より立ち入り調査が行われ、職場環境に対する指導も実施された。さらには、最近その職場近くの他の事業所からも超硬合金肺が疑われる新たな症例が見つかり、現在精査を進めているところである。

今回の調査で発見された疾患は超硬合金肺の1疾患2症例のみであったが、今後ともこれまで注目されていなかった新たなじん肺の実態調査を継続していきたい。

超硬合金肺の2例

諸言

超硬合金とはコバルトと炭化タンゲステンからなる合金で、耐熱性とダイヤモンドに匹敵する硬度から、金属の加工・研磨等に広く用いられている。超硬合金肺は超硬合金粉塵吸入による気管支・肺障害で職業性肺疾患の一つであり¹⁾、その病理所見はGIPが典型的とされている。今回我々は同一環境で粉塵暴露し、細気管支周囲の線維化が主体の病理像を呈した超硬合金肺の2例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例1: 50歳，女性。

主訴：乾性咳嗽，胸部異常陰影。

職歴：平成14年より超硬合金を扱う研磨作業に従事。

現病歴：平成21年12月より乾性咳嗽出現。平成22年1月25日に近医を受診したところ画像上びまん性小粒状影を認めたため、精査目的に北海道大学医学部附属病院第一内科を紹介となり6月3日入院。

既往歴：30歳，マイコプラズマ肺炎。家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：なし。飲酒歴：機会飲酒。アレルギー歴：なし。

職業歴：42歳より超硬合金を用いる金属研磨作業に従事。

4. 新たなじん肺の実態調査

入院時現症：身長 152cm, 体重 48.8kg, 体温 36.9°C, 血圧 140/86mmHg、脈拍 68/min・整、SpO297%(室内空気下)、貧血・黄疸なし、心雑音なし、呼吸音清、四肢に浮腫なし。

入院時検査所見(Table 1):血液検査では血算・生化学に明らかな異常所見なし。KL-6 560U/1と軽度上昇あり。血液ガス分析、呼吸機能検査では明らかな異常所見なし。

胸部 X 線：両側下肺野優位にスリガラス影および小粒状影を認めた。

胸部 CT:High resolution CT (HRCT) にて小葉中心性のびまん性小粒状影および背側優位の網状影および線状影を認めた。

臨床経過：気管支肺胞洗浄(以下 BAL)では総細胞数の上昇と細胞分画でのリンパ球比率の上昇を認めた(Table1)。経気管支肺生検(以下 TBLB)を施行したが、非特異的な炎症所見を認めるのみであった。確定診断目的に右上葉および下葉より胸腔鏡下肺生検(以下 VATS 肺生検)を施行したところ、病理で細気管支領域を中心にリンパ球浸潤を伴う線維化を認めたが、超硬合金肺に典型的とされる GIP の所見は認められなかった。さらに本大学歯学部にて肺組織中の元素分析を施行したところ、蛍光 X 線分析検査にてタングステンとコバルトの存在が確認され、さらに X 線吸収微細構造(X-ray Absorption Fine Structure : XAFS)分析にて標本に含まれるタングステンが炭化タングステンであることが証明され、超硬合金の吸入が明らかとなり超硬合金肺と診断した。その後、研磨作業での作業は中止となり、完全に超硬合金の暴露から回避され、症状・画像所見いずれも改善傾向を認めている。

症例 2： 43 歳，女性。

主訴：湿性咳嗽、労作時息切れ、胸部異常陰影。

職歴：35 歳より症例 1 と同一の作業所(写真 1)にて超硬合金を扱う研磨作業に従事。



写真 1 超硬合金研磨作業



写真2 症例2の胸部X線写真： 全肺野びまん性に粒状影がみられる。

現病歴：平成18年より咳嗽、喀痰、労作時息切れが出現。平成21年11月11日の職場検診にて胸部X線でびまん性小粒状影を指摘され近医を受診、塵肺を疑われ精査目的で北海道中央労災病院内科を紹介受診、平成22年1月6日入院。

既往歴：特記すべき事項なし。家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：10本/日×12年間(18～30歳)、BI=120。 飲酒歴：機会飲酒。

アレルギー歴：なし。

4. 新たなじん肺の実態調査

入院時現症：身長 151.0cm、体重 43.0kg、発熱なし、SpO₂ 98%(室内空気下)、貧血・黄疸なし、心雑音なし、呼吸音清、四肢に浮腫なし。

入院時検査所見：血液検査(Table 2)ではKL-6 1100U/l、SP-D 270ng/ml とそれぞれ上昇を認めた。呼吸機能検査は、自覚症状が強く信頼性のある結果が得られなかった。

胸部 X 線(写真 2)：両側下肺野優位にスリガラス影を認めた。

胸部 CT(写真 3)：HRCT にて小葉中心性のびまん性小粒状影を認めた。症例 1 と比較し、小粒状影はより強かった。



写真 3 症例 2 の胸部 CT

全肺に辺縁の不鮮明な粒状、小斑状影が多数みられる。

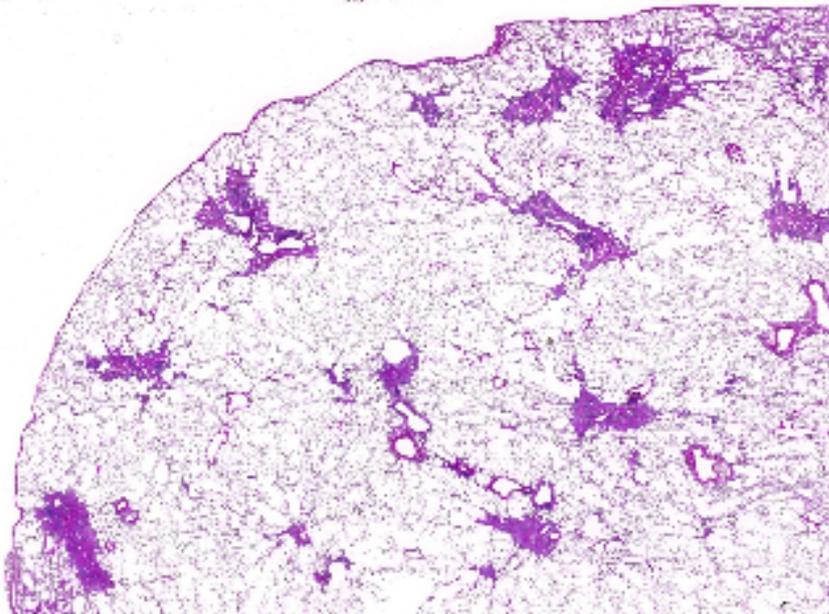


写真4 症例2の右肺下葉のルーペ像

臨床経過：確定診断目的に右上葉および下葉より VATS 肺生検を施行したところ、病理で症例1と同様に細気管支領域を中心としたリンパ球浸潤を伴う線維化とGIPが認められた(写真4)。元素分析でタングステンおよびコバルトの存在が確認され、XAFS 分析により標本中のタングステンが炭化タングステンであることが証明され、超硬合金肺の診断となった。診断後、研磨作業の中止により、症状・画像所見の改善を認めていたが、経済的理由により同作業所への勤務再開により、自覚症状、画像所見いずれも再び増悪傾向を認めている。

考察

超硬合金肺とは、1940年にJobsら¹⁾によって初めて報告された炭化タングステンとコバルトからなる超硬合金の粉塵を吸入することで発症する職業性肺疾患であり、超硬合金関連作業者の0.7～13%にみられる²⁾。発症までの期間は平均で12.6年とされている³⁾。症状は咳嗽、呼吸困難、喘鳴などが挙げられ、粉塵からの回避により改善する。Ohoriらが提唱した診断基準^{3),4),5)}では、(1)超硬合金の粉塵吸入歴、(2)息切れや咳嗽などの特徴的臨床症状、(3)画像上の間質性肺炎の所見、(4)組織学的なGIPやその他間質性肺炎の証明、(5)肺組織に超硬合金の成分を証明、が挙げられる。今回の2症例の病理組織所見では、細気管支周囲の線維化が主体の病理像を示しており、GIP像は症例1では認められず、症例2においてはわずかに確認できるのみだった。Asgharら⁶⁾は過去の超硬合金肺100症例を検討したところ、41例でGIPが認められず、そのうち3症例は細気管支周囲の線維化のみの病理所見であった。さらにAsgharらは超硬合金肺における病理所見の経過について報告しており、①Early Lesionでは細気管支周囲の線維化とその周囲のリンパ球浸潤が主であり、

②Advanced Lesion では肺胞領域まで線維化が進行して GIP・器質化肺炎・蜂巢肺に至ると述べている。このことから、症例 1 はごく早期の段階で、症例 2 はそれよりもやや進行して肺胞領域に線維化が進展した状態を見ている可能性があると考えられた。実際、症例 1 はその後の超硬合金暴露の継続により、画像上の悪化、呼吸機能検査における DLCO の低下、血清 KL-6 の上昇を認めており、その後の GIP 病変の出現も臨床的に推測される。Moriyama ら⁷⁾は、超硬合金肺の発生機序に関して、吸入された超硬合金は細気管支領域にトラップされ、CD163 陽性の単球/マクロファージがこれを貪食し、CD8 陽性の細胞傷害性 T リンパ球とともに組織を傷害し線維化を生じさせ、その線維化が肺胞領域に達すると GIP に至ると述べている。この結果は、超硬合金肺の病初期においては細気管支周囲の病変が主体であるが、その後の肺線維化の進展において早期に GIP の形成に至るか、また本症例のように GIP への進展はごく軽度で細気管支周囲のみに線維化が限局する場合もあることを示す。

今回の 2 症例は中高年女性における同一時期・同一職場での発症例であるが、詳細な検討は行っていないものの、現在のところ少なくとも临床上は他の従業員における発症は確認されていない。超硬合金吸入による生体反応には個体差があり、Potolicchio ら⁸⁾は、コバルトと HLA-DP 分子の Glutamate β 69 が結合し、細胞傷害性 T リンパ球を活性化させることで気道障害が生じるとされており、HLA-DP 分子の違いが超硬合金に対する感受性の差に関わる可能性を示している。また Lison ら⁹⁾はコバルトと炭化タングステンの接触による還元活性酸素の産生の程度が、気道障害に影響を及ぼすと報告している。

今回経験した超硬合金肺の 2 症例において病理所見にわずかな差異が生じた原因としては、症例 1 はより早期の段階であるということや、2 症例間で粉塵の吸入量や吸入期間の差異、金属種の違いなどが存在した可能性が推測された。特に今回の 2 症例では、抗原暴露からの回避により、自覚症状および画像所見の軽快がみられており、アレルギー反応が関与していることも推測された。

謝辞：症例提供にご協力を頂いた北海道大学病院第一内科の今野哲先生、照井浩也先生に深謝致します。

文 献

- 1) Jobs H, Ballhausen C, et al. The medical and technical points of view of metal ceramics as a source of dust. Vertrauensarzt und Krankenkasse 1940; 8: 142-148
- 2) Kumagai S, Kusaka Y, Goto S, et al. Cobalt exposure level and variability in the hard metal industry of japan. Am Ind Hyg Assoc J 1996; 57: 365-369
- 3) Coates EO, Watson JHL. Diffuse interstitial lung disease in tungsten carbide workers. Ann Int Med 1971; 75: 709-716

4. 新たなじん肺の実態調査

- 4) Ohori NP, Sciruba FC, Owens GR, et al. Giant-Cell interstitial pneumonia and hard-metal pneumoconiosis. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 581-587
- 5) Joseph M. Hard metal pneumoconiosis. *Aust Radiol* 1968; 12: 92-95
- 6) Asghar H, Andrew Hunt, Bryan R, et al. Pathologic Spectrum and Lung Dust Burden in Giant Cell Interstitial Pneumonia (Hard Metal Disease/Cobalt Pneumonitis): Review of 100 Cases. *Archives of Environmental & Occupational Health* 2008; 63: 51-70
- 7) Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, et al. Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 70-77
- 8) Potolicchio L, Mosconi G, Forni A, et al. Susceptibility to Hard metal lung disease is strongly associated with the presence of glutamate 69 in HLA-DP chain. *Eur J Immunol* 1997; 27: 2741-2743
- 9) Lison D, Carbonnelle P, Mollo L, et al. Physicochemical mechanism of the interaction between cobalt metal and carbide particles to generate toxic activated oxygen species. *Chem Res Toxicol* 1995; 8: 600-606
- 10) Moriyama H, Kobayashi M, Takada T, et al. Two-dimensional analysis of elements and mononuclear cells in hard metal lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 70-77

課題5. デジタル画像による新版「じん肺標準エックス線写真集」の作成

近年、胸部X線写真はCRやDRによるデジタル画像による撮影が普及しつつある。しかし、これまで使用されていた「じん肺標準写真」は昭和53年に作成されたアナログ版であり、デジタル画像による「じん肺標準写真」の作成が待たれていた。そのため、厚生労働省は「デジタル撮影によるじん肺標準エックス線画像に関する検討会」を立ち上げ、デジタル画像による「じん肺標準写真」の作成計画がスタートした。この検討会には「粉じん分野」研究班から木村研究総括責任者と岸本分担研究者が参加し、他の研究施設とも連携してじん肺標準写真の作成に協力した。胸部CR画像のうち岡山労災病院からは小陰影がみられる症例を、また北海道中央労災病院からは大陰影のみられる症例を提供した。その結果、平成23年3月にデジタル画像による新版「じん肺標準エックス線写真集」が完成し、現在は全国の医療施設等で利用されている。

追加研究 1. じん肺のモデル医療・モデル予防法の海外への普及活動

我が国では炭坑の閉山等によりじん肺の新たな発生は減少してきている。しかしながらアジアの近隣諸国ではじん肺やアスベスト関連疾患をはじめとする職業性呼吸器疾患の増加が懸念されている。13 疾病医学研究の「粉じん分野」研究グループでは、これまで職業性呼吸器疾患に関して多くの臨床経験や臨床研究を積み重ねてきており、これらの医学的知見を、国内はもとより近隣諸国へ普及することが求められている。この度、中国やモンゴル国からわが国の厚生労働省や独立行政法人国際協力機構（JICA）を通じて、これらの職業性疾患の予防や治療のための研修会に対する協力要請があり、以下のワークショップを開催することができた。いずれのワークショップにおいても、参加者が朝から夕方まで熱心に症例検討や胸部画像診断に取り組む姿がみられ、大変有意義な企画であった。

13 疾病医学研究「粉じん分野」研究グループとしても、今後ともこのような医学交流を通じて近隣諸国の職業性呼吸器疾患の予防や労働衛生の向上に貢献できることを強く願っている。

1. 炭鉱労働者のじん肺、アスベスト関連疾患の診断と治療のための実践ワークショップ

第1回ワークショップ

開催日：平成22年8月4～8月5日

開催場所：モンゴル国ウランバートル医科学大学

出席者：清水信義、木村清延、岸本卓巳

第2回ワークショップ

開催日：平成23年9月15～9月17日

開催場所：モンゴル国保健省、モンゴル国立健康科学大学

出席者：清水信義、木村清延、岸本卓巳、大塚義紀、藤本伸一、高嶋結花

2. じん肺・アスベスト関連疾患の診断と治療の向上のためのワークショップ

第1回じん肺・アスベスト関連疾患研修

開催日：平成24年2月27日～3月1日

開催場所：川崎市

研修受講者：8名

講師：新井貴博、岡本賢三、岸本卓巳、木村清延、中野郁夫、宮本顕二、森永謙二

第2回じん肺・アスベスト関連疾患研修

開催日：平成24年6月11日～6月14日

開催場所：川崎市

研修受講者：8名

講師：新井貴博、岡本賢三、岸本卓巳、木村清延、中野郁夫、宮本顕二、森永謙二

第3回ワークショップ

開催日：平成24年8月8日～8月10日

開催場所：北京、蘇州

研修受講者：8名

出席者：木村清延、岸本卓巳

プログラム

1) 講演

①日本のじん肺の現状と最近の我々の研究（木村）

②日本における石綿曝露による中皮腫および石綿肺癌の研究（岸本）

2) じん肺症例検討会

追加研究 2. じん肺と自己免疫性疾患に関する文献的調査研究

—特に ANCA 関連血管炎・腎炎を中心に—

I はじめに

じん肺は、じん肺法で定義され、「粉じん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」とされる。じん肺の形成過程で免疫異常を起こし、全身性硬化症（以下 SSC）や関節リウマチなどの自己免疫疾患を合併するとの報告がある。これらの報告の中には、けい素暴露によりじん肺を発症していなくとも、SSC との関連を示唆するものもみられる。自己免疫疾患の作用機序としては、以前からけい素のアジュバント作用が注目されて来た。近年、免疫学の発達とともに新たにじん肺症における免疫異常が詳細に検討されつつある。最近の論文を中心に、これまで検討されたじん肺症での免疫異常と自己免疫疾患、さらに特に注目を受けている ANCA 関連血管炎・腎炎の文献紹介を行う。

II 粉じん処理機構の新たな知見

粉じんの異物処理過程で新たに注目されているのは、NLRP3 (NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3) 分子の活性化によって貪食細胞内に生じる inflammasome である。粉じんの貪食に関わる lysosome での物質の処理が飽和すると、NLRP3 inflammasome が形成されて、interleukin (IL)-1 β を前駆体から切り離し、IL-1 β を活性化型とする。この過程は非活性化型 NLRP3 が oligomerization を受け、NACHT-domain と PYD (pyrin domain) を介して CARD (caspase-recruitment domain) と結合して ASC (apoptosis associated specklike protein containing CARD) とともに procaspase-1 を切断していく機構である。同じ機構が動脈硬化による結節形成、感染、痛風などでも関与することが解明されつつあり(熊谷ら 2010)、じん肺症においては、この様にして産生された IL-1 β を含めたサイトカインが線維芽細胞を遊走し膠原線維によるじん肺結節を形成していくことが知られている(LiL 1998) (Hamilton RF Jr 2008) (Thakur SA 2008)。

またこの過程以外では、処理しきれなかったけい素が所属リンパ節に運ばれ直接的に免疫担当細胞、特に T 細胞と反応する過程が研究されている(Tervaert JW 1998; Parks CG 1999; Davis GS 2001; Hamilton JA 2003; Parks CG 2005)。今後、けい素と T 細胞の反応からの免疫異常や自己免疫疾患発症のメカニズムの解明が期待される。

III Fas、Fas-ligand 系統の免疫異常

Fas (CD95) は TNF 受容体や神経成長因子受容体ファミリーに属する膜貫通型の細胞表面分子である。ほとんどの細胞に発現し、Fas の細胞外ドメインに抗 Fas 抗体や Fas ligand が結合すると、細胞内の caspase 8 を含む種々の caspase ファミリーのプロテアーゼが活性化され、最終的にアポトーシスによる細胞死が誘導される。

自己免疫疾患では soluble Fas が増加して、Fas と Fas-ligand の結合を阻害することが多いため、Otsuki らは、Fas と Fas の関連物質をじん肺患者と健康成人で比較検討した (Otsuki T 2007)。それによると、1) 血清 soluble Fas はじん肺患者で健康成人よりも高濃度であった。2) 血清 soluble Fas ligand 濃度は両者で差はなかった。3) リンパ球膜表面上 Fas 陽性細胞の割合は両者間で差はなかったが、発現の強さを示す蛍光強度はじん肺患者で健康成人に比較し弱かった。4) Fas の経路に関連した一連の遺伝子の発現を比較検討した。Decoy receptor 3 (*dcr3*) は soluble fas に似てアポトーシスを抑制する蛋白である。soluble fas mRNA はおもにじん肺症患者の末梢血単核球 (以下 PBMC) でのみ発現し健康成人の PBMC では発現しなかった。*dcr3* 遺伝子の発現はじん肺症患者の PBMC で高かった。*I-flice*, *sentrin*, *survivin*, *icad* などの細胞内抑制因子はじん肺症の PBMC で低かった。5) Alternatively spliced variants of fas and fas-ligand が多くじん肺症患者で認められ、Fas と fas-ligand の結合を阻害することになる。6) Fas と caspase-8 に対する抗体がしばしばじん肺症患者で認められる。この自己抗体は Fas 表出のリンパ球のアポトーシスを誘導する。7) In vitro で健康成人のリンパ球をけい素にばく露するとリンパ球が活性化し、活性化型リンパ球のマーカーである CD69 を表出する。

Otsuki ら (2007) は、以上の 1) - 5) の事実からじん肺症患者では Fas を介したアポトーシスが減少するが、一方では、細胞内の抑制因子の減少からはアポトーシスが增強し、また、Fas に対する自己抗体もアポトーシスを增強するかもしれないとした。健康成人のリンパ球のアポトーシスが增強も減少もしないのに比較し、じん肺症患者のリンパ球はアポトーシスを增強したり減少させたりする可能性があるとした。

じん肺症患者では Fas の表出が強い CD4+リンパ球と弱い表出のリンパ球の分画がある。弱い Fas 表出のリンパ球は、Fas 自己抗体に対して耐性がある。その結果、じん肺症患者の CD4+のリンパ球分画には Fas の表出が弱く、高濃度の soluble Fas, Dcr3, spliced variants を分泌し Fas 自己抗体に抵抗性なものが推察さ

れる。以前 Otsuki らは、Fas の発現強度を示す蛍光強度が弱い患者では抗核抗体価が高いことを報告している。自己認識のクローンがこの分画に含まれ、長く生き残り、アポトーシスにも抵抗性を示す可能性を報告している。

一方、Otsuki ら (2007) は、じん肺症患者では細胞内の抑制因子の濃度が低いいため一定の割合で Fas を介したアポトーシスは起きている可能性を報告している。じん肺症患者のリンパ球の別の分画では Fas 強く表出され、Fas 自己抗体にも過敏でアポトーシスを受ける。この分画は骨髄から出てきたばかりで、けい素またはけい酸に誘導されたアポトーシスに敏感で、結果として常に再生されアポトーシスを受ける。

しかしながら、なぜけい素にばく露することで *fas* 遺伝子の alternative splicing がおこるのか、Fas の表出が弱いことでリンパ球が十分に長く生存できて自己認識のクローンをもつことができるのかは明らかでなく、それらのメカニズムを解明する必要があるとされている。

IV 自己寛容の調節異常

自己抗体の原因としてもう一つ、自己寛容の破綻がある。自己寛容の調節に注目されているのが制御性 T 細胞である。CD4+25+ の表現形を有し、抗原刺激によって増殖した T 細胞の増殖をとめる働きが知られている。制御性 T 細胞の質または量の減弱で過剰な反応がおこり自己免疫を生じる可能性があり、逆に質や量の過剰は腫瘍免疫や宿主移植片反応の減弱をおこすと考えられる (Sakaguchi S, 2005) (Fehevari Z, et al., 2004) (Hori S, et al., 2004)。

じん肺患者の末梢血で CD4+25+ 分画 (過度な自己反応を抑制する CD4+25+FoxP3regulatory T cell が含まれる) が年齢予測値から見るとわずかに少なく、また同種混合リンパ球反応 (MLR) でもじん肺患者で弱いことが報告されている (Wu P, et al., 2006)。

その発症機序として、じん肺患者では慢性的にけい素で刺激された制御性 T リンパ球が Fas 分子を介したアポトーシスに絶えず進むため制御性 T 細胞機能が減弱するメカニズムが想定されている。

V じん肺に合併する主な自己免疫性疾患

じん肺症に合併する主な自己免疫性疾患として、関節リウマチ、Caplan' s syndrome, SSC, SLE などが知られている。Roseman K ら (1999) は、1987 年から 1995 年にかけて NIOSH のじん肺の基準をみたした 583 例中医学的記録が有用であった 463 例の患者か

ら 24 例のリウマチ関節炎、1 例の SSC、1 例の SLE を診断した。RA の発生率 5.2% 相対危険度 (以下 RR) 15.65、SSC 発生率 0.2% RR11.37、SLE の発生率 0.2% RR11.37 でいずれも一般人の予測値の 2.5~15 倍の膠原病の発生率であった。Makol A らは 1985 年~2006 年、ミシガン州のじん肺患者 1022 例中医学的記録が有用な 790 例をもとに膠原病の発生率を検討した。その結果、33 例の関節リウマチ (以下 RA (発生率 4.2%、RR2.26)、2 例に SSC (発生率 0.3%、RR28.3)、1 例に SLE (発生率 0.1%、RR2.53)、2 例に Sjogren 症候群 (発生率 0.3%、RR0.42)、6 例に ANCA 関連血管炎 (発生率 0.8%、RR25.3) を認めた。RA および SLE は 2~8 倍、SSC と ANCA 関連血管炎は 24 倍以上の発症の危険性があるとした。

アメリカ胸部疾患学会(1997)は、RA とけい素ばく露の間には関係を認めてはいるが強い関係ではないとする報告を行っている。一方、SSC に関しては、南アフリカの鉱夫で増えており、けい素ばく露との関係を認めている。SLE に関しては、急性または進行性のけい肺症においてのみ相互の関係が疑われるとしている。

また、全身症状を発症しないまでもじん肺症で種々の自己抗体が検出されることが報告されている (Zaghi G, et al., 2010). Doll NJ ら(1981)は、じん肺症の 53 人の血清を調べ、抗核抗体、RF、IgG、IgA が異常値を示し、免疫複合体も患者の 31% で検出されたことを報告している。また、SSC で検出される topoisomerase-I 抗体 (Ueki A, et al., 2001)、類天疱瘡で検出される細胞間接着因子デスモグレインに対する自己抗体 (Ueki H, et al., 2001)、アポトーシスに関与する caspase-8 に対する自己抗体 (Ueki A, et al., 2002) や Fas/CD95 分子に対する自己抗体 (Takata-Tomokuni A, et al., 2005) などじん肺症で増加することが報告されている。これらは、じん肺症には自己寛容の破綻があると考えられる。

VI 腎疾患・ANCA 関連腎炎

欧米ではけい素と関連した腎障害は古くから報告されてきた。1970 年にじん肺症にて死亡した患者の病理解剖で、糸球体基底膜の肥厚や間質の線維化を特徴とした病変が症例の約 51% にみとめられたとの報告や (Kolev K, et al., 1970)、逆に Gregorini らは腎疾患から見て急速進行性糸球体腎炎の男性患者 37 例中に 12 例 (32%) にじん肺症、もしくはけい素への明らかなばく露があった割合が高いと報告している (Gregorini G, et al., 1997)。その後、北米ミシガン州にて 1987 年から 1995 年に調査した Rosenman KD ら (2000) の報告がある。病院、医師、州の労災補償事務局、死亡証明書から症例の調査がなされた。それによると、583 例のじん肺患者中、10% に CKD (慢性腎疾患) の

記載があり、検査を受けていたじん肺患者 283 例の 33%で血清クレアチニンが 1.5mg/dl を超えていた。一方、同じ北米からの 3 つの州を調査した Steenland K ら (2002) の報告では、職歴が得られた 1328 例の追跡調査で、12 例の終末期腎障害症例を検出したが、15.6 例の期待値に比して少なく、過剰な終末期腎障害はなかったとしている。また、GM Calvert らは、US National Occupational Mortality Surveillance (NOMS) システムからの死亡診断書の記載データを用いて、いくつかの病気(じん肺、肺がん、胃がん、食道がん、COPD、肺結核、サルコイドーシス、SLE、SSC、RA、種々のタイプの腎疾患)の各々を調べた。その結果、検出可能なけい素ばく露を受けたと考えられる者は、非ばく露対照群と比較し有意にじん肺、COPD、肺結核、関節リウマチのリスクが高かったが、慢性糸球体腎炎、腎不全は関係なかったと報告している。以上のように、けい素の腎臓に対する影響は、報告により意見が分かれており確定的ではない。

そんな腎疾患の中で多くの症例報告がなされているのは、好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) 関連腎疾患である。ANCA は自己抗体の一つで有り、ANCA 関連腎炎とは ANCA 陽性の頻度が高い原発性血管炎 (ANCA 関連血管炎) に認められる腎炎をさす。ANCA 関連血管炎には、顕微鏡的多発血管炎 (Microscopic polyangiitis: MPA), 多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis: GPA), 好酸球性肉芽腫性血管炎 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: EGPA) の 3 疾患が含まれる。GPA は以前 Wegener 肉芽腫症, EGPA は Churg-Strauss 症候群と以前呼ばれていた疾患をさす。

ANCA は標的抗原により区別され、myeloperoxidase (MPO) に対する ANCA (MPO-ANCA) と、proteinase 3 (PR3) に対する抗体 (PR3-ANCA) と 2 つが主な抗体である。MPO-ANCA 関連血管炎の多くは MPA, EGPA で、PR3-ANCA 関連血管炎のほとんどは GPA である。

本邦からもじん肺症に合併した ANCA 関連腎炎がいくつか報告されている (Shibuya H 2010) (小浦方ら、1999) (中島英明ら 2001) (井上ら 2004)。

けい素が ANCA 産生に関わるメカニズムとして、以下のものが提唱されている。けい素は単球やマクロファージのアポトーシスをひきおこし組織障害をおこす。その際にたんぱく分解酵素を放出し組織を障害する。そこに好中球が遊走し活性化され、好中球から PR3 や MPO が放出される。これらが自己免疫の標的になり、ANCA 産生を誘導するとするものである (Bartunkova J, et al., 2006)。

Makol A らは、ミシガン州じん肺監視システムで確認され、医学的記録が有効であった 790 名のじん肺症患者のうち、ANCA 関連腎疾患の発症率は対照群に比し 26 倍で

あった。Pelclovaらは、61人のアスベストばく露患者（平均ばく露期間；24.6年間）と39人の非ばく露コントロールを用いてANCAとの関係を調べた。その結果、アスベストばく露患者群で21.3%、対照群の5.1%に比較して有意にANCA陽性率が高かった（ $p=0.034$ ）。アスベストの方がけい素よりも強い関係を有する可能性を報告している。一方Zuzanaらは逆にANCA関連腎疾患患者31人の粉じん吸入歴を調べて、けい素を含んだ化学物質に22.%がばく露したと報告している。この結果からANCA関連腎疾患においてけい素が病態生理学的に役割を果たしている可能性を指摘した。

本邦では注目の少なかったじん肺症におけるANCA関連血管炎・腎炎の合併に注意し、症例報告に加え今後本邦における疫学的な調査が必要であると考えられる。

VII 参考文献

American Thoracic Society (1997). "Adverse Effects of Crystalline Silica Exposure". Am J Respir Crit Care Med **155**: 761-8.

Bartunkova J, Pelclova D, Fenclova Z, Sedia A, Levedova J, Tesar V, Hladikova M, Klusackova P. (2006). "Exposure to silica and risk of ANCA-associated vasculitis." Am J Ind Med **49**: 569-76.

Calvert GM, Rice FL, Boiano JM, Sheehy JW, Sanderson WT (2003). "Occupational silica exposure and risk of various diseases: an analysis using death certificates from 27 states of the United States." Occup Environ Med **60**: 122-129.

Davis GS, Holmes CE., Pfeiffer LM, Hemenway DR (2001). "Lymphocytes, lymphokines, and silicosis." J Environ Pathol Toxicol Oncol **20**(s1): 53-65.

Doll NJ, Stankus RP, Hughes J, et al (1981). "Immune complexes and autoantibodies in silicosis" J Allergy Clin Immunol **68**:281-285.

Fehervari Z, Sakaguchi S. (2004). "Development and function of CD25+CD4+ regulatory T cells." Curr Opin Immunol **16**: 203-208.

Gregorini G, T. P., Frizza J, D'Haese PC, Elseviers MM, Nuyts G, Maiorca R, De Broe ME (1997). "ANCA-associated diseases and silica exposure." Clinical Reviews in Allergy and Immunology **15**: 21-40.

Hamilton JA (2003). "Nondisposable materials, chronic inflammation, and adjuvant action." J Leukoc Biol **73**: 702-712.

Hamilton RF Jr, Thakur S., Holian A. (2008). "Silica binding and toxicity in alveolar macrophages." Free Radic Biol Med **44**: 1246-58.

Hori S, Sakaguchi S. (2004). "Foxp3: a critical regulator of the development and

function of regulatory T cells." Microbes Infect **6**: 745-751.

Kolev K, Doitschinov D, Todorov D. (1970). "Morphologic alterations in the kidneys by silicosis." Medicina del Lavoro **61**: 205-10.

Li L, Holian A. (1998). "Acrolein: a respiratory toxin that suppresses pulmonary host defense." Rev Environ Health **13**: 99-108.

Makol A, MD, Reilly MJ, MS, and Rsenman KD, MD (2011). "Prevalence of Connective Tissue Disease in Silicosis (1985-2006) -A Report From the State of Michigan Surveillance System for Silicosis." Am J Ind Med **54**:255-262.

Otsuki T, Miura Y, Maeda M, Hayashi H, Murakami S, Dong M, Nishimura Y (2007). "Keynote lecture in the 13th Japanese Society of Immunology." Environ Health and Preventive Medicine **12**: 153-160.

Parks CG, Cooper GS. (2005). "Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus." Autoimmunity **38**: 497-506.

Parks CG, Conrad K., Cooper GS (1999). "Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease." Environ Health Perspec **107**(s5): 793-802.

Pelclova D, Bartunkova J et al (2003). "Asbestos Exposure and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody (ANCA) Positivity." Arch Environ Health **58**: 662-8.

Rosenman K, et al (1999). "Connective Tissue Disease and Silicosis." Am. J. Ind. Med **35**:375-381.

Rosenman KD et al (2000). "Kidney Disease and Silicosis." Nephron **85**:14-19.

Sakaguchi S. (2005). "Naturally arising Foxp3-expressing CD25+CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self." Nat Immunol **6**: 345-352.

Shibuya H, Sano H, Osamura K, Kujime K, Hara K, Hisada T (2010). "Microscopic polyangiitis accompanied by pleuritis as the only pulmonary manifestation of occupational silica exposure." Int Med **49**: 925-929.

Steenland K, Rosenman K, Socie ED, Valiante D (2002). "Silicosis and end-stage renal disease." Scand J Work Environ Health **28**(6):439-442.

Takata-Tomokuni A, Ueki A, Shiwa M, Isozaki Y, Hatayama T, Katsuyama H, Hyodoh F, Fujimoto W, Ueki H, Kusaka M, Arikuni H, Otsuki T (2005). "Detection, epitope-mapping, and function of anti-Fas autoantibody in patients with silicosis." Immunology **116**: 21-29.

Tervaert JW, Stegman CA, Kallenberg CG (1998). "Silicon exposure and vasculitis." Curr Opin Rheumatol **10**: 12-17.

Thakur SA, Hamilton RF, Holian A. (2008). "Role of scavenger receptor a family in

lung inflammation from exposure to environmental particles." J Immunotoxicol **5**: 151-7.

Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Ueki H, Kusaka M, Tanaka S, Otsuki T, Sakaguchi H, Hyodoh F (2001). "Different distribution of HLA-class II alleles in anti-topoisomerase I autoantibody responders between silicosis and systemic sclerosis patients, with a common distinct amino acid sequence in the HLA-DQB1 domain." Immunobiology **204**: 458-465.

Ueki A, Isozaki Y, Tomokuni A, Hatayama T, Ueki H, Takeshita T, Morimoto K (2002). "Intramolecular epitope spreading among anti-caspase-8 autoantibodies in patients with silicosis, systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus, as well as healthy individuals." Clin Exp Immunol **129**: 556-561.

Ueki H, Kohda M, Nobutoh H, Yamaguchi M, Omori K, Miyashita Y, Hashimoto T, Komai A, Tomokuni A, Ueki A (2001). "Antidesmoglein autoantibodies silicosis patients with no bullous diseases." Dermatology **202**: 16-21.

Wu P, Myodoh Y, Hyodoh F, Nishimura Y, Hatayama T, Harada S, et al. (2006). "Reduce function of CD4+25+ regulatory T cell fraction in silicosis patients." Int J Immunopathol Pharmacol **19**: 357-368.

Zaghi G, Koga F, Nishihara RM, Skare TL, Handar A, Utiyama SRR, Silva MB (2010). "Autoantibodies in silicosis patients and in silica-exposed individuals." Rheumatol Int **30**: 1071-1075.

Zuzana Rihova, M.D., Dita Maixnerova, M.D., et al (2005). "Silica and Asbestos Exposure in ANCA-Associated Vasculitis with Pulmonary Involvement" Ren Fail **27**: 605-8.

井上哲朗、田中榮作ら (2004). "肺病変改善後に腎病変が増悪した、アスベスト曝露歴を有する MPO-ANCA 関連血管炎の 1 例." 日本呼吸器学会雑誌 **42**: 496-501.

熊谷直子、西村泰光、前田恵、林宏明、大槻剛巳 (2010). "珪酸・アスベストの免疫影響." 日衛誌 **65**: 493-99.

小浦方啓代、佐伯敬子、宮村祥二、鈴木栄一、中野正明、下条文武、荒川正昭 (1999). "けい肺症経過中に発症した好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 関連疾患の 2 症例." リウマチ **39**: 841-846.

中島英明、宮崎睦雄、今井信行、横川朋子、山本茂生 (2001). "肺泡出血合併 MPO-ANCA 関連腎炎を呈した珪肺症の 1 例." 日腎会誌 **43**: 351-356.

中西雅樹、伊藤紘二、など (2011). "珪肺症に合併した顕微鏡的多発血管炎の 1 例" 日本呼吸器学会雑誌 **49**: 636-641.

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、普及事業により行われた。

※「騒音、電磁波等による感覚器障害」分野

テーマ：「じん肺に合併した肺がんのモデル診断法、じん肺合併症の客観的評価法、新たな粉じんにより発症するじん肺の診断・治療法に係る研究・開発、普及」