

労災疾病等医学研究・開発、普及事業
「労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化」領域
第4期 研究成果報告書

令和4年3月8日

【研究開発テーマ】

じん肺

【サブテーマ】

1. 続発性気管支炎・続発性気管支拡張症における膿性喀痰中エラスターゼ活性測定の研究
2. じん肺にみられる間質性肺炎の実態調査
3. 肺MRIによるじん肺大陰影と肺癌の鑑別における有用性の研究

【研究開発期間】

平成30年4月1日～令和4年3月31日

【研究代表者】

大塚 義紀 独立行政法人労働者健康安全機構北海道中央労災病院 院長

【研究分担者】

加藤 宗博 独立行政法人労働者健康安全機構旭労災病院 呼吸器内科部長

岸本 卓巳 独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院

アスベスト疾患研究・研修センター所長

芦澤 和人 国立大学法人長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学分野 教授

加藤 勝也 川崎医科大学総合放射線医学 教授

水橋 啓一 独立行政法人労働者健康安全機構富山労災病院 アスベスト疾患センター長

木村 清延 独立行政法人労働者健康安全機構北海道中央労災病院 名誉院長

【研究協力者】

宇佐美 郁治 独立行政法人労働者健康安全機構旭労災病院 院長

猪又 崇志 独立行政法人労働者健康安全機構北海道中央労災病院 第3呼吸器内科部長

藤本 伸一 独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 腫瘍内科部長

横山 多佳子 独立行政法人労働者健康安全機構旭労災病院 呼吸器内科部長

植木 進一 独立行政法人労働者健康安全機構北海道中央労災病院中央検査部 部長

木村 文治 独立行政法人労働者健康安全機構浜松労災病院中央放射線部 部長

I 続発性気管支炎・続発性気管支拡張症における膿性喀痰中エラスターゼ活性測定の研究

1. はじめに

じん肺症における合併症の1つである続発性気管支炎の労災認定について、問題点が指摘されてきた。その一つは、主治医が判定した膿性痰の性状をじん肺診査医が客観的に評価することが難しい点である。現行は早朝1時間量、および膿性痰の割合を目視で判定する（Miller&Jones分類）。この判定を裏付ける資料を添付する必要があるため客観性が乏しく、診査医がその記載を認定するしかないという問題点である。そのため、膿性痰の判定に客観性、定量性が求められてきた。

好中球エラスターゼ（以下 NE）は好中球アズール顆粒に貯留され、好中球細胞外トラップ形成時や細胞死の際に放出され、気管支拡張症を含む好中球性肺疾患患者の痰中に高濃度で見いだされ、細菌量や好中球と NE が相関することが報告されている。そのため、NE を膿性痰の客観的指標として選択し、NE のキットを用いて喀痰中 NE の測定可能性、さらに膿性痰の客観的な評価指標としての妥当性を検討した。

2. 研究の概要

【目的】 じん肺の合併症の一つである続発性気管支炎の診断には、膿性痰の性状、起床後1時間痰量の記載が必要であり、それらを実評価するための客観的な指標が求められる。NEにて膿性痰を定量的に測定可能か、またNEにてMiller&Jones分類による粘液痰と膿性痰の鑑別が可能かどうかを検討した。

【対象と方法】 対象は、書面で同意の得られたじん肺男性患者291名。平均年齢79.7歳。方法は、喀痰のMiller&Jones分類を行った後、喀痰250 μ L~4mLを試験管に分注し、N-アセチル-L-システイン50mgを添加し4 $^{\circ}$ Cで一晩放置。分注した残りの喀痰は細胞診に回した。セルパックIIにて喀痰を5~500倍希釈して測定試料とした。計算盤ならびに自動分析装置で好中球数とNEを測定し、Miller&Jones分類や好中球数との相関を検討した。

【結果】 好中球数を目視算定値と自動血球分析装置での測定値と比較してみたところ、相関係数 $r = 0.988$ と良好な相関を示した。自動計測の好中球数とNEとの検討では、概ね良好な相関($r=0.492$)を示したが、調整以前の検体による細胞診で好中球数が2+から3+を示した症例の一部でNE値と好中球数との乖離がみられた。これらの症例では、N-アセチル-L-システイン添加した後も好中球による凝固塊を作っていることが判明した。NE値は膿性痰なりの数値を示し、測定に影響はないことが判明した。

その後、Miller&Jones分類による粘液痰、膿性痰に分類した痰を用いてNE値を比較検討した。粘液痰、膿性痰のNE値の平均はそれぞれ1,106 ng/ml、15,092 ng/mlで有意差がみられた($p < 0.05$)。ROC曲線による解析では、cut off値を1625ng/mlとすると感度0.731、特異度0.803でNE値によって膿性痰と粘液痰の両者を鑑別可能と考えられた。

【結論】 NE値は膿性痰と粘液痰を鑑別する客観的指標となり得る可能性がある。

II じん肺にみられる間質性肺炎の実態調査

1. はじめに

じん肺のレントゲン所見は、おもに粒状影からなる小陰影と進行性塊状線維巣からなる大陰影からなる。これらはいずれも上中肺野に認められじん肺の基本病変とされる。それとは別に下肺野に間質性肺病変を認めることも多い。従来からじん肺に頻繁にみられる間質性肺炎について多くの報告がされており、間質性肺病変も同じ粉じんにより形成される可能性を疑わせる。

近年には間質性肺炎の代表である特発性肺線維症のガイドラインが改訂された。さらに特発性間質性肺炎まで診断されない軽微な間質性肺病変が存在しても宿主の予後に関係する事が明らかにされ、2020年には interstitial lung abnormalities (以下 ILA) の position paper が報告された。

じん肺における間質性肺病変の種類、頻度をこれらの新たな基準を基にして明らかにした報告はされていない。

2. 研究の概要

【目的】 じん肺患者で CT 撮影を行い、間質性肺炎および ILA を含む間質性肺病変の種類、頻度、背景因子、経過を検討した。

【対象と方法】 対象は、書面で同意の得られた労災またはじん肺管理手帳健診で通院中のじん肺患者 559 例。CT 画像を胸部専門の放射線科医 2 名による合議にて読影し、間質性肺炎の有無、種類および ILA を決定した。さらに CT 画像にて間質性肺病変を確認した症例のうち、詳細な粉じん吸入歴が明らかな症例 71 例において、粉じんばく露開始から間質性肺病変を確認するまでの期間を検討した。さらに経過を追うことができた症例 96 例において、最初に間質性肺病変を確認した年月日から最後に病変を確認できた年月日までの観察期間を検討した。

【結果】 559 名中 121 名 (21.6%) に画像上間質性肺病変を認めた。内訳は、特発性肺線維症確実例 46 例 (8.2%)、特発性肺線維症可能性例 17 例 (3.0%)、分類不能の特発性間質性肺炎 8 例 (1.4%)、非特異性間質性肺炎 7 例 (1.3%)、ILA 43 例 (7.7%) であった。間質性肺病変をもつじん肺とそれ以外のじん肺で、背景因子を検討し間質性肺病変あり群でじん肺のレントゲン所見 (PR 分類) が進んでいる傾向があったが、年齢、喫煙指数、肺機能においては両群で有意差はなかった。検討できた 71 例の粉じん吸入から間質性肺病変を認めるまでの期間は平均で 54.9 ± 8.6 年であった。また、過去画像が入手できた間質性肺病変の経過を検討できた 104 例 (121 例中の 86.0%) の観察期間は中央値で 47.5 ヶ月であり、急性増悪を認めなかった。

【結論】 間質性肺病変の頻度は、21.6%と高率であり、一般の特発性肺線維症の頻度よりも数倍程度高く、じん肺における間質性肺病変の成立機序に粉じん関与の可能性が想定された。

III 肺 MRI によるじん肺大陰影と肺癌の鑑別における有用性の研究

1. はじめに

近年 Ogihara らは、MRI の T2 強調画像を用いて PMF (進行性線維化塊状巣) は低吸収値を示し、一方肺癌は高吸収値を示すことで、100%の感度と 94%の特異度をもって鑑別が可能との報告をした。Zhang L らもまた、肺癌と PMF の鑑別に MRI が有用であることを報告している。その一方でじん肺特に炭坑夫じん肺 (CWP) では PMF の血管の閉塞し内部が虚血性壊死をおこして空洞化することが起こりうる事が報告され、空洞内の液状化した物質は墨汁の様相を呈するとされている。Matsumoto らは、6 例のけい肺患者において 13 ヶの PMF 中の 46%と 11 例のけい肺結核患者において 21 ヶの PMF 中 38%が T2 強調画像において内部に高信号を呈したと報告している。PMF を伴ったじん肺患者で MRI の T2 強調画像を用いても肺癌と PMF を鑑別できない可能性もある。以前の報告よりもじん肺症例を多く集めて PMF の MRI 画像を検討した。

2. 研究の概要

【はじめに】 じん肺は単純型から PMF を伴い複合型に進展する。近年 MRI 検査の T2 強調画像における PMF の低信号が肺癌との鑑別に有用と報告されている。その一方で壊死した PMF が液状化し T2 強調画像にて高信号を呈する症例が報告されている。このような背景をもとに PMF の信号

の頻度やパターンを今までの1けたの対象を基にした報告よりも多い対象者を基にしてその実態を明らかにする研究が必要である。

【目的】炭坑夫肺症例に見られたPMFのT2強調画像の信号の頻度、パターンを調べる。

【対象】PMFを有する炭坑夫肺症49名。

【方法】呼吸領域の放射線専門医2名がCTとMRI画像を相互協議のもとにレビューし診断した。T2強調画像で高信号をPMF内に確認した際にはそのパターンも検討し、びまん型、局在型、散布型に分類した。

【結果】133のPMF病変を認めた。92病変(69%)のPMFにおいてはT2強調画像で低信号であった。残りの51病変(31%)のPMFで内部に高信号を認め、13病変がびまん型、24病変が局在型、4病変が散布型を示した。

【結論】大部分のPMFは、T2強調画像で典型的な低信号を示すが、約30%は内部に液状化した壊死を反映して様々な程度に高信号を示した。炭坑夫肺のMRI検査ではこれらを考慮に入れて読影する必要がある。

IV 研究成果の社会的意義

1. 好中球エラスターゼを用いた膿性痰の判定は、じん肺の合併症である続発性気管支炎および続発性気管支拡張症の判定に必要な膿性痰の性状を客観的にすることができ、合併症の有無の判定が公正かつ迅速になりうる。
2. じん肺における間質性肺炎の研究は、従来の報告と異なり複数の病院から患者を募り、14%前後の割合で間質性肺炎がみられた。わずかな間質病変を含むと20%前後に観察された。間質性肺炎が見られた症例に急性増悪例は見られなかった。

V 主な参考文献

ー続発性気管支炎・続発性気管支拡張症における膿性喀痰中エラスターゼ活性測定の研究ー

1. 労災病院じん肺研究グループ編集委員会編、「よくわかるじん肺健康診断」.産業医学振興財団、東京、2017 pp28-29.
2. 木村清延、中野郁夫、内田善一ら. じん肺合併症の続発性気管支炎に関する研究. 日本職業・災害医学会誌 55:136-140,2007.
3. 中野郁夫、宇佐美郁治、岸本卓巳ら. 労災病院におけるじん肺合併症の発生状況について. 日本職業・災害医学会誌 61:236-242,2013.
4. Chalmers JD, Smith MP, McHugh JD, et al. Short- and long-term antibiotic treatment reduces airway and systemic inflammation in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Crit Care Med 186: 657-665,2012.
5. Yamada H, Damiano VV, Meranze DR, et al. Neutrophil degranulation in cadmium-chloride-induced acute lung inflammation. Am J Pathol 109: 145-156,1982.
6. 三上 正志. 慢性気道疾患の喀痰における好中球エラスターゼの意義とエリスロマイシンの作用機序に関する研究. 日胸疾会誌 29: 72-83, 1991.

ーじん肺にみられる間質性肺炎の実態調査ー

1. Honma K, Chiyotani K. Diffuse interstitial fibrosis in nonasbestos pneumoconiosis: a pathological

study. *Respiration* 60:120-126, 1993.

2. Arakawa H, Johkoh T, Honma K, et al. Chronic interstitial pneumonia in silicosis and mixed-dust pneumoconiosis. *Chest* 131:1870-1876, 2007.
3. McConnochie K, Green FHY, Vallyathan V, et al. Interstitial fibrosis in coal workers: experience in Wales and West Virginia. *Ann Occup Hyg* 32: S553-60, 1988.
4. Brichet A, Tonnel AB, Brambilla E, et al. Chronic interstitial pneumonia with honeycombing in coal workers. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 19: 211-219, 2002.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Crit Care Med* 198: e44-e68, 2018.
6. Hatabu H, Hunninghake GM, Richeldi L, et al. Interstitial lung abnormalities detected incidentally on CT: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 8: 726-37, 2020.
7. Arakawa H, Fujimoto K, Honma K, et al. Progression from near-normal to end-stage lungs in chronic interstitial pneumonia related to silica exposure: long-term CT observations. *AJR* 191: 1040-1045, 2008.
8. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Crit Care Med* 190:773-779, 2014.

—肺 MRI によるじん肺大陰影と肺癌の鑑別における有用性の研究—

1. Kimura K, Ohtsuka Y, Kaji H, et al. Progression of pneumoconiosis in coal miners after cessation of dust exposure: a longitudinal study based on periodic chest X-ray examinations in Hokkaido, Japan. *Internal Med* 2010;49: 1949-56.
2. Chung SY, Lee JH, Kim TH, et al. 18FDG-PET imaging of progressive massive fibrosis. *Ann Nucl Med* 2010;24:21-7.
3. Ogihara Y, Ashizawa K, Hayashi H, et al. Progressive massive fibrosis in patients with pneumoconiosis: utility of MRI in differentiating from lung cancer. *Acta Radiologica* 2018; 59:72-80.
4. Zhnag L, Wang C, Yan Q, et al. Diagnostic and clinical application value of magnetic resonance imaging (MRI) for progressive massive fibrosis of coal worker pneumoconiosis-case reports-. *Medicine* 2017; 96:20(e6890).
5. Sporn TA, Roggli VL. 26 Pneumoconioses, Mineral and vegetable. In: Dail and Hammar's Pulmonary pathology, 3rd ed. Thomashefski JF, Cagle PT, Farver CF, et al, eds. Springer, New York, 2008:911-949.
6. Matsumoto S, Mori H, Miyake H, et al. MRI signal characteristics of progressive massive fibrosis in silicosis. *Clin Radiol* 1998;53: 510-514.
7. Jung JI, Park SH, Lee JM, et al. MR characteristics of progressive massive fibrosis. *J Thoracic Imaging* 2000 15: 144-150.
8. Bergin CJ, Müller NL, Vedal S, et al. CT in silicosis: correlation with plain films and pulmonary function tests. *Am J Roentgenol* 1986;146 : 477-483.
9. Hirakata K. Pathologic-HRCT correlation of pneumoconiosis: A study on infiltration-fixed lungs. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1992; 52:35-51 (in Japanese).

VI 研究成果の主な普及状況

・雑誌論文

1. 植木進一、河村義雄、猪又崇志、岡本佳裕、五十嵐毅、木村清延、大塚義紀.
じん肺患者における膿性痰中の好中球エラスターゼ測定についての検討
日職災医誌 69:231-237,2021.
2. 大塚義紀、加藤勝也、芦澤和人、加藤宗博、岸本卓巳、水橋啓一、猪又崇志、藤本伸一、
横山多佳子、木村清延、中山 誠、木村文治
じん肺における間質性肺病変の種類と頻度
日職災医誌 69:267-273,2021.
3. Ohtsuka Y, Ashizawa K, Kato K , Kato M, Inomata T, Fujimoto N, Mizuhashi K, Yokoyama T,
Kishimoto T, Kimura K, Nakayama M, Kimura B
MRI Findings' Patterns of Progressive Massive Fibrosis in Coal Workers' Pneumoconiosis
日職災医誌 70:7-12,2022.