

201233008A

平成24年度厚生労働科学研究 労働安全衛生総合研究事業

石綿関連疾患の診断基準及び手法に関する調査研究報告書

平成25年3月

石綿関連疾患の診断基準及び手法に関する調査研究班

石綿関連疾患の診断基準及び手法に関する調査研究

研究者一覧

研究代表者	労働者健康福祉機構岡山労災病院副院長	岸本 卓巳
研究分担者	国立病院機構山口宇部医療センター統括診療部内科系診療部長 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床腫瘍学教授 獨協医科大学病院放射線科講師 労働者健康福祉機構香川労災病院内科部長 広島大学名誉教授 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部室長 労働者健康福祉機構北海道中央労災病院検査科部長 岡山大学病院放射線科講師 国立病院機構福山医療センター呼吸器内科医長 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長 労働者健康福祉機構岡山労災病院第二呼吸器内科部長 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医療科学専攻リハビリテーション科学講座医学統計学教授 労働者健康福祉機構富山労災病院アスベスト疾患センターセンター長 労働者健康福祉機構千葉労災病院院長代理	青江 啓介 芦澤 和人 荒川 浩明 荒木 雅史 井内 康輝 伊藤 秀美 岡本 賢三 加藤 勝也 玄馬 颯一 林 清二 藤本 伸一 本田 純久 水橋 啓一 由佐 俊和
研究協力者	広島大学大学院医歯薬保健学科研究院病理学 獨協医科大学病院病理学 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 労働者健康福祉機構岡山労災病院放射線科 労働者健康福祉機構岡山労災病院健康診断部 労働者健康福祉機構岡山労災病院第二外科 労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器内科 労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器内科 労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器内科 労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器内科 労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床病理科 労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床病理科 玉野三井病院内科 玉野三井病院放射線科 労働者健康福祉機構岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター 同 アスベスト関連疾患研究センター 同 アスベスト関連疾患研究センター	武島 幸男 本間 浩一 北市 正則 清水 重喜 本田 理 田端 りか 西 英行 淵本 康子 小崎 晋司 小野勝一郎 浅野美智子 藤木 正昭 妹尾 純江 筒井 英太 野口 尚美 佐藤 史織 藤村 敬子 杉元 理恵

目 次

はじめに	1
1. 低線量 CT 検診に関して		
芦澤和人	2
2. 石綿ばく露者と一般住民に対する低線量 CT 検診所見の比較検討		
加藤勝也、芦澤和人、荒川浩明、 本田 理、野口尚美、岸本卓巳	4
3. 石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした低線量 CT 検診で発見された肺がん症例についての検討 —平成 20 年から 24 年までの中間解析—		
玄馬顕一、加藤勝也、芦澤和人、荒川浩明、 本田 理、野口尚美、岸本卓巳	15
4. 石綿胸部低線量 CT 検診における中皮腫発生例に関する検討		
岸本 卓巳	25
5. 近畿中央胸部疾患センターにおける石綿肺症例の HRCT 所見		
荒川浩明、加藤勝也、芦澤和人、林 清二 岡本賢三、本間浩一、岸本卓巳	32
6. 近畿中央胸部疾患センターにおける石綿肺症例の病理組織学的検討		
岡本賢三、井内康輝、北市正則、 本間浩一、荒川浩明、加藤勝也、 芦澤和人、林 清二、岸本卓巳	43
7. 中皮腫パネル		
(1) 胸郭内巨大腫瘍と胸水ヒアルロン酸高値を呈した 1 例		
青江啓介、村田順之	54
(2) 横隔神経麻痺にて発症した肉腫型胸膜中皮腫の 1 例		
藤本伸一、岸本卓巳	67
(3) 無治療で長期生存が得られた豊富な粘液基質上皮型胸膜中皮腫の 1 例		
水橋啓一、岡本賢三	73
(4) 両側同時発症の胸膜中皮腫の 1 例		
淵本康子、浅野美智子、小野勝一郎 藤本伸一、小崎晋司、岸本卓巳	77
おわりに	83

はじめに

石綿関連疾患の診断基準及び手法に関する調査研究班では、主要なテーマとして「石綿ばく露者に対する低線量腹臥位 CT 検診の有用性、石綿肺診断のための画像と病理の総合診断及び中皮腫の鑑別診断」を取り上げ、3年の研究期間の2年が経過した。

職業性石綿ばく露者の健康診断として低線量腹臥位 CT が有用であるかどうかに関する研究では、対象症例数が 2,126 例に達した段階で肺がん発生頻度が 38 例（1.8%）と昨年よりも増加し、一般人を対象とした CT 検診における肺がん発見率に比較して高率であることが明らかとなった。肺がん発癌の危険度の高い対象に対する低線量腹臥位 CT の有用性を統計学的に検討する必要性があり、来年度の研究として取り組む予定である。対象症例における中皮腫発生例も 6 例となったのでその概要を報告書に加えた。

一方、じん肺の一種である石綿肺の診断基準については、画像上の特徴的な所見がなく、昨年度から *subpleural dots*、*curvilinear shadows* の意義について検討してきたが、今回は石綿汎用地区であった大阪府南部の症例を対象として CT 画像と病理所見の対比を行い、昨年度とは異なる新しい知見を得た。*subpleural* のみならずクリソタイル高濃度ばく露者では肺の深部にも *dots* が多数認められ、その一部はかなり大きい結節を形成することが判った。これらの結節は、石綿肺の特徴である小葉中心部からの線維化を示す病巣であり、石綿肺の診断に有用な所見であることを確認した。また、比較対照として同じけい酸塩で石綿繊維の交じるタルク肺についても検討し、石綿肺との比較検討を行うこともできた。石綿肺の病理学的特徴として、小葉中心性線維化巣が確立した所見であるが、この小葉結節所見は *subpleural* のみならず肺野全体に分布することは石綿肺の診断に有用であると提言したい。これら CT 画像に対する病理所見は、今年度もカラー版として専門医のみならず一般医にも理解しやすいような配慮を行った。

最後に、本研究班が従来より力点をおいてきた中皮腫診断について、24 年度に 2 度開催された中皮腫パネルでは、本研究班員が司会を務めるなど多大な貢献を行うとともに 4 題の診断の難しかった症例の発表を行った。*Best supportive care (BSC)* のみで 5 年間生存可能であった *myxoid type* の胸膜中皮腫女性例、画像上縦隔腫瘍との鑑別が難しかった肉腫型中皮腫例、同時多発の両側性早期中皮腫症例など論文に掲載すべき稀有な症例ばかりであった。4 例目は中皮腫パネルでも中皮腫かどうか確定できず、今後診断が持ちこされた胸膜内巨大腫瘤型悪性腫瘍であり、来年度も本研究班員が中心となって中皮腫パネルによる中皮腫の確定診断のために努力して行く予定である。

平成 25 年 3 月 29 日

平成 24 年度厚生労働科学研究

石綿関連疾患の診断基準及び手法に関する調査研究

研究代表者 岸本卓巳

1. 低線量 CT 検診に関して

芦澤 和人

1) 低線量 CT 肺がん検診の有効性

1990 年後半に、低線量 CT を用いた肺がん検診は、現行の胸部単純写真を用いた検診より高い肺がん発見率であることが複数報告¹⁾²⁾され、本邦でも肺がん検診への CT の導入が人間ドックを中心に始まった。これまでの主な低線量 CT 肺がん検診の成績をまとめた報告では、初回検診での肺がん発見率は 1.0%であり、病期 I 期は 81%である³⁾。さらに、2011 年、米国で多数の喫煙者が参加して CT 検診の有効性を検証した無作為化比較試験 (National Lung Screening Trial: NLST)の結果が発表された⁴⁾。年齢が 55~74 歳で、現在または過去に年間 30 箱(600 本/年)以上の喫煙歴を有する 53,454 人が参加したもので、10 万人年対の肺がん死亡は、低線量 CT 群 247 例に対して胸部 X 線写真群 309 例であり、20%の有意な死亡率減少効果が確認された。すなわち、CT 検診を喫煙者に対する肺がん検診に導入する根拠がはじめて立証されたわけである。今後、非喫煙者を対象とした本邦発の無作為化比較試験が行われ、解析結果が報告されることが期待される。

2) 低線量 CT による肺がん検診の対象者

低線量 CT による肺がん検診の対象者に関するコンセンサスは、未だない。米国の国立総合がんネットワーク(NCCN : National Comprehensive Cancer Network)のガイドライン⁵⁾では、以下の基準を低線量 CT の対象者として挙げている。

- 55~74 歳で 30 箱・年*以上の喫煙歴のある者
- 50 歳以上で 20 箱・年*以上の喫煙歴があり、さらに受動喫煙以外のリスクファクターを有する者

リスクファクターのなかに、ヒ素、クロム、石綿等の職業ばく露歴が含まれている。従って、NCCN のガイドラインからは、50 歳以上で 20 箱・年*以上の喫煙歴があり、かつ職業ばく露歴のある人は、低線量 CT の対象となりうると考えられる。

3) 低線量で CT 肺がん検診を行う必要性

医療放射線における「正当化」とは、医療から受ける利益(ベネフィット)が、放射線による不利益(リスク)を上回らなければならない。すなわち、CT 肺がん検診をうけることで、早期に肺がんが見つかり肺がんの死亡率が低下するという利益が、放射線による発がんという不利益を上回るという保証が重要である。従って、発がんのリスクを最小限とするために、CT 検診における X 線被ばくは最小限とする必要がある。飯沼らの利益リスク分析によると、実効線量 1.12~1.72 mSv(後述する低線量)で CT 検診を行った場合、利益がリスクを上回るのは、男性で 40~44 歳、女性で 45~49 歳である⁶⁾。

4) 低線量 CT 検診の撮像条件

線量を低下させることで、CT 画像の画質が低下するが、実効線量が 1~3mSv の低線量での撮像で、一定の診断能を保つことが可能である。この値は、通常線量で行う胸部 CT 検査よりもかなり低い値である。日本 CT 検診学会・日本放射線技術学会の合同委員会によると、管電圧：120 kV、管電流：20~50 mA が標準的な撮像条件として推奨されている。最近のマルチスライス CT を使用した低線量胸部 CT の実効線量は、0.4~1.5 mSv 程度である⁴⁾⁷⁾⁸⁾。

補足（撮像体位に関して）：

本研究では、腹臥位で撮像を行っているが、その理由は以下の通りである。

仰臥位撮像では、重力の影響で、肺の背側の換気が腹側に比べて不十分であり、加重部無気肺と呼ばれる帯状の肺野高吸収域が出現することが少なくない。一方、じん肺でも石綿による間質性変化も下肺野背側に変化がみられることが多く、加重部無気肺の存在が診断を困難にすることがある。従って、患者さんに腹臥位になってもらうことで、深吸気をしにくいというデメリットはあるが、真の異常を容易に指摘できるようになる。

文献

- 1) 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.
- 2) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz D, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354:99-105, 1999.
- 3) Pastorino U. Lung cancer screening. *Br J Cancer* 102:1681-1686, 2010.
- 4) National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 365:395-409, 2011.
- 5) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Lung cancer screening. Version 1. 2013.
- 6) 飯沼武. 検診における安全性の担保. ~原発事故から学ぶ放射線の安全性確保~. *日本がん検診・診断学会* 19:188-194, 2011.
- 7) Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 165:508-513, 2002.
- 8) 丸山雄一郎, 山本洋, 山口敏之, 他. MDCT を用いた低線量薄層 CT による胸部検診と CT 検診車を用いた低線量 CT による胸部検診の比較検討. *胸部 CT 検診*. 9:116-121, 2002.

2. 石綿ばく露者と一般住民に対する低線量CT検診所見の比較検討

加藤勝也、芦澤和人、荒川浩明、本田 理、
野口尚美、岸本卓巳

【はじめに】

平成24年度の本研究班報告書¹⁾に示したように、前回までに対象とした石綿健康管理手帳健診対象者と石綿ばく露報告書を来たす作業を行っている現役労働者に低線量CTを施行したところ、肺の間質性変化は軽微なすりガラス影から蜂窩肺まで全て含めると25.1%に認められた。間質性変化のうち、石綿ばく露に比較的特徴的なHRCT所見とされるSCLS/Dotsの所見^{2),3)}は15.1%と間質性変化を有する症例の60%に認められ、石綿ばく露と低線量CTにおける間質性変化との関連性が示唆された。そこで、この関連性を確かめることを目的として、今回一般住民を対象に施行した低線量CT検診結果について、本研究班での石綿低線量CT検診と同じ方法で評価し、SCLS/Dotsを含めた間質性変化を中心に、胸膜プラークなどその他石綿関連病変を含めて比較検討した。

【対象と方法】

対象は、石綿ばく露の職業歴を有する石綿健康管理手帳健診対象者と石綿ばく露を来たす作業を行っている現役労働者からなる石綿ばく露労働者群（以下石綿ばく露群）と厚生労働省がん臨床研究事業 **Japanese General Screening study for Asbestos-Related Diseases (JGSARD)** 研究⁴⁾ 小班の調査対象となった一般住民群である（図 1）。

まず、石綿ばく露者群は、前記のように石綿健康管理手帳健診対象者と現役労働者であり、岡山労災病院、香川労災病院、富山労災病院、千葉労災病院、北海道中央労災病院、玉野三井病院、近畿中央病院胸部疾患センター、山口宇部医療センターの計 8 施設から集めた 2,126 例である（表 1）。性別は男性 2,043 例(96%)、女性 83 例(4%)、年齢は 20 歳から 103 歳、中央値 71 歳であった。喫煙歴は 1,633 例(77%)にあり、Brinkman index の平均は 684 であった。

一般住民群は JGSARD 研究小班の許諾を得て、調査対象者のうち適切な条件で CT が撮像されていた中国中央病院、長崎原爆諫早病院の 2 施設から集めた(表 2)。全例匿名化したうえで、年齢、性別、喫煙歴など含めた臨床情報と DICOM データにて CT 画像の提供を受けた。対象症例数は 758 例で男性 643 例(85%)、女性 115 例(15%)、年齢は 44 歳から 86 歳、中央値 55 歳であった。全例喫煙歴ありで、Brinkman index の平均は 475 であった。

対 象

石綿ばく露群
2,126名

- 石綿ばく露の職業歴を有する、石綿手帳検診対象者と現役労働者
- 性別
 - 男性 2,043名 (96%)
 - 女性 83名 (4%)
- 年齢
 - 20-103歳
 - 中央値71歳
- 喫煙歴
 - あり 1,633名 (77%)
 - BI 平均 684

一般住民群
758名

- 厚労省がん臨床研究事業JGSARD研究小班の検討対象の一部
- 匿名化画像データを許諾使用
- 性別
 - 男性 643名 (85%)
 - 女性 115名 (15%)
- 年齢
 - 44～86歳
 - 中央値55歳
- 喫煙歴
 - 全員あり
 - BI 平均 475

図1 各対象群のまとめ

低線量石綿CT検診 施行症例数(施設別)

施設名	症例数
富山労災病院	196
千葉労災病院	391
近畿中央病院胸部疾患センター	313
岡山労災病院	502
玉野三井病院	365
山口宇部医療センター	96
香川労災病院	214
北海道中央労災病院	49
合計	2,126

表1 対象症例の施設ごとの内訳(石綿ばく露群)

一般住民低線量CT検診 施行症例数(施設別)

施設名	症例数
中国中央病院	535
長崎原爆諫早病院	223
合計	758

表 2 対象症例の施設ごとの内訳(一般住民群)

石綿ばく露群での低線量 CT の撮像条件はこれまでの報告書に記載したものと同等である。撮像体位は腹臥位とし、線量は 30mAs 以下とした。画像データは 5 mm 厚 5 mm 間隔の肺野条件、縦隔条件、元データから再構成した 2 mm 厚 5 mm ギャップの thin-section CT(TSCT)も作成した。一般住民群での撮像体位は背臥位で、線量は 50mAs 以下とし、撮像データは 3mm 厚 3mm 間隔の肺野条件、縦隔条件を作成した。いずれの群も匿名化したのち、DICOM 形式で保存したデータを用いてモニター診断を行った。

CT所見については、昨年までの報告書に記載したのと同じチェックシート(図2)に記入した。このうち一般住民群と対比する検討所見は、胸膜プラークと石灰化の有無、間質性変化の有無、さらに間質性変化がある場合は、胸膜下線状影/粒状影(Subpleural curvilinear shadow /Subpleural dots: SCLS/Dots)、すりガラス状陰影/小葉内網状影、牽引性気管支拡張、蜂窩肺の有無も検討した。さらに肺気腫/肺嚢胞、胸水、円形無気肺、肺がん疑い症例の有無についても検討した。この内肺がん疑い症例については、日本肺癌学会/編 「肺癌取扱い規約 第 7 版」(2010年11月10日発行)中に示された肺がん集団検診の手引きに沿って、E1; 肺がんの疑いを否定し得ない、E2; 肺がんを強く疑う、の2段階に分けた。

CT 健診 チェックシート

1	読影ID					
CT/TSGT 読影						
2	SCLS/DOTS	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
	すりガラス陰影～小葉内網状影	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
	Parenchymal band	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
	牽引性気管支・肺気管支拡張	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
	蜂窩肺	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
	肺気腫・肺嚢胞	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
	胸水	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>	ありの場合 →	右 <input type="checkbox"/> 左 <input type="checkbox"/> 両側 <input type="checkbox"/>		
	びまん性胸膜肥厚	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>	ありの場合 →	右 <input type="checkbox"/> 左 <input type="checkbox"/> 両側 <input type="checkbox"/>		
	円形無気肺	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>	ありの場合 →	右 <input type="checkbox"/> 左 <input type="checkbox"/> 両側 <input type="checkbox"/>		
	その他併症	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>	ありの場合 →	()		
3	中皮腫疑い病変	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
4	肺腫疑い病変	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>	ありの場合 →	E1 (腫れい) <input type="checkbox"/> E2 (結実) <input type="checkbox"/>		
5 プラーク						
	プラークの有無	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>	ありの場合 →	石灰化 <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/>		
			厚さ	5mm未満 <input type="checkbox"/> 5mm以上 <input type="checkbox"/>		
	程度(点数)	点	1-4点	1-2 1-2-3-4 1-4以上		
	※プラークが最も重症な領域(肺野で1-4点満、1-4-1-2、2-1-1-3)		1点	2点	3点	4点
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
6 間質性変化						
	間質性変化の有無	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
	程度(点数)		右	左		
			なし	1-4点満	1-4-1-2	1-4以上
	※左右それぞれ、気管分岐部まで、下肺静脈より肺野の5領域に分ける。それぞれの領域の両者が最も重症な領域(点数)でなし、1-4点満、1-4-1-2、2-1以上をそれぞれ1.23点とし0-13点で点数化		0点	1点	2点	3点
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	気管分岐部まで		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	下肺静脈まで		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	下肺静脈より局所		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	合計	点		点		点
7	自覚の必要性	なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/>				
8	備考					
読影年月日		平成 年 月 日	読影担当者			

読影結果 不一致の場合

- SCLS/DOTS
- すりガラス影～小葉内網状影
- parenchymal band
- 牽引性気管支拡張
- 蜂窩肺
- びまん性胸膜肥厚
- 円形無気肺
- 間質性変化の有無 → 3次読影に回す
- 中皮腫疑い、肺癌疑い
- 肺気腫/肺嚢胞、
- プラークの有無、石灰化、厚さ → 重い所見を採用
- プラークスコア
- 間質性変化スコア → 平均とする

図2 低線量 CT 検診所見チェックシート

読影に関しては、石綿ばく露群、一般住民群両群ともに、研究分担者3名と研究協力者2名の放射線科専門医合計5名で、各々独立して二重読影を行った。二重読影の結果に相違が認められた場合は、肺がん疑い病変、肺気腫/肺嚢胞の有無、プラークの有無とその石灰化の有無に関しては、重い所見を採用した。その他の所見については上述の5名のうち胸部放射線を専門とする3名の研究分担者のうち一次読影を担当していないものが二次読影を行い、一次読影の結果を踏まえて所見を決定した(図2, 3)。

これらの読影結果を石綿ばく露群と一般住民群全体で比較した。また肺気腫/嚢胞ありの症例のみでの間質性変化関連所見、10歳ずつの年齢階層別の間質性変化(IP)所見の有無についても比較検討した。

統計解析はSPSS statistics ver.19(IBM)を用い、 χ^2 二乗検定により二群間を比較した。

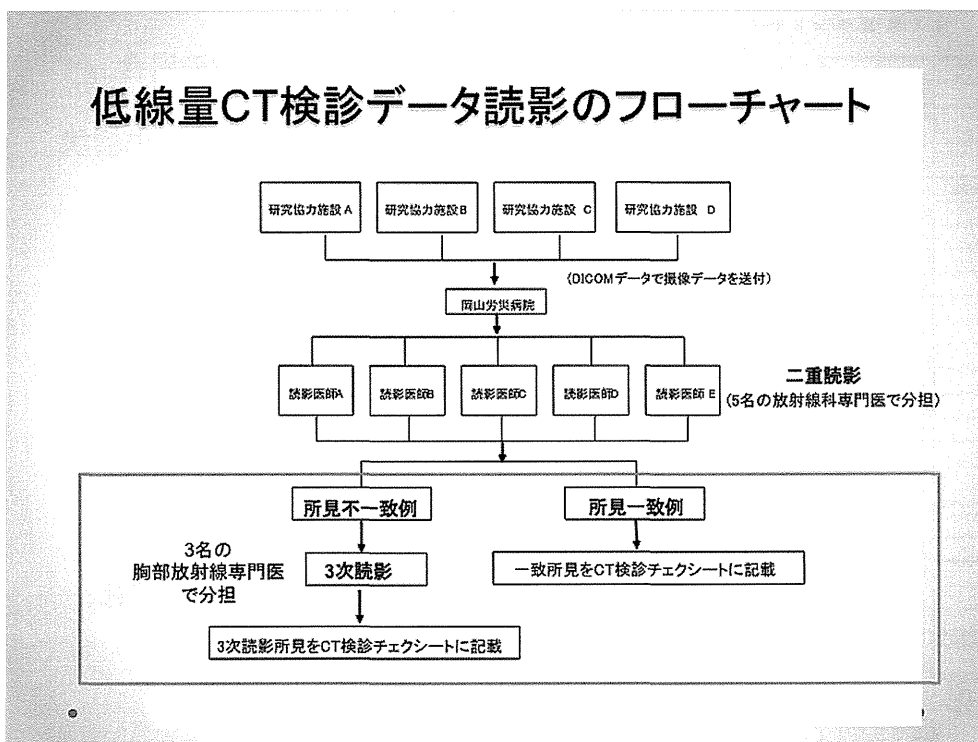


図3 CT画像データ読影の流れ

【結果】

石綿ばく露群と一般住民群のCT/TSCT所見は表3の如くであった。胸膜プラークは、89.5%と石綿ばく露群で高率に認められたが、一般住民群でも6.9%に認められた。肺の間質性変化は石綿ばく露群の26.4%に認め、一般住民群の7.7%に比し有意($P<0.001$)に高頻度であった。間質性変化の中で具体的に各所見を見ていくと、まず石綿関連肺病変に比較的特徴的とされる胸膜下粒状影/線状影(SCLS/Dots)の所見は石綿ばく露群では13.9%と一般住民群の1.6%に比し、有意($P<0.001$)に高頻度であった。特に石綿ばく露群では間質性変化を認める症例の52.7%と半数以上でSCLS/Dotsの所見を認めた。続いて石綿ばく露群と一般住民群との比較では、軽度の線維化所見であるすりガラス状陰影/小葉内網状影は22.6%と5.8%、高度線維化の所見である牽引性気管支拡張と蜂窩肺は、石綿ばく露群で8.7%と2.0%、一般住民群で1.6%と0.1%であった。石綿ばく露群では、軽微な所見から進行した所見まで、間質性変化関連の所見全てが高頻度に認められた。その他、胸水、円形無気肺も石綿ばく露群では2.4%と3.3%と低頻度ではあるが認められたのに対し、一般住民群では0.3%と0%とほとんど認められなかった。肺気腫/肺嚢胞に関しては、石綿ばく露群で45.9%、一般住民群で33.9%であったが、これも石綿ばく露群の方が有意($P<0.001$)に高頻度であった。肺がん疑い症例は、石綿ばく露群で111例(5.2%)あり、そのうちE1が99例、E2が12例であった。これに対し一般住民群では15例(2.0%)と有意($P<0.001$)に低頻度であったが、E1

が 11 例、E2 が 4 例と石綿ばく露群に比し E1 症例が少なかった。

続いて、間質性変化関連の所見を有する例における胸膜プラーク合併頻度について検討した。その結果は表 4 の如くで、石綿ばく露群、一般住民群で SCLS/Dots を認める例が 94.9%、25.0%と胸膜プラーク+SCLS/Dots が石綿ばく露群の最もよい指標となっていた。石綿ばく露群では蜂窩肺例において胸膜プラークの合併頻度が最も低かった。一般住民群ではすりガラス影/網状影を認めた症例で胸膜プラークの合併頻度が最も低く、最も高い SCLS/Dots 所見陽性例に比し半数以下の 11.4%であった。

間質性変化の成因として喫煙の影響も考察されるため、石綿ばく露群、一般住民群各々で、喫煙歴との関連性が高い肺気腫/嚢胞所見を認めた例のみを抽出して、間質性変化の合併について比較した。その結果は表 5 の如くで、間質性変化自体の頻度が石綿ばく露群では 26.4%から 33.1%、一般住民群で 7.7%から 10.9%と高くなっていた。また、全ての間質性変化関連の所見は、石綿ばく露群で高頻度に認められた。肺気腫/嚢胞を認める症例のみに限って各所見の有所見率の上昇率を見ると、石綿ばく露群においては SCLS/Dots の有所見上昇率が 18%と最も低く、いずれの群でも牽引性気管支拡張や蜂窩肺など高度線維化所見の有所見率が高くなっていた。

次に石綿ばく露群と一般住民群を 10 歳ごとに年齢階層別に分けて、間質性変化(IP)所見の有無について検討した。その結果は表 6 の如くで、石綿ばく露群の対象者数が 8 名と少ない 50 歳までと一般住民群の対象者数が 5 名と少ない 81 歳以上群では、有意差が認められなかったが、対象者数が多い 51 歳から 60 歳、61 歳から 70 歳では石綿ばく露群においてより高頻度に間質性変化を認めた。また 71 歳から 80 歳でも一般住民群の対象者数が 38 名と少なく、有意差は認めなかったが、 $p=0.07$ と石綿ばく露群に間質性変化が高頻度に認められる傾向があった。

低線量CT所見	石綿ばく露群 n=2126 (%)	一般住民群 n=758 (%)	χ ² 二乗検定
胸膜プラーク	89.5	6.9	P< 0.001
間質性変化	26.4	7.7	P< 0.001
胸膜下粒状影～線状影(SCLS/Dots)	13.9	1.6	P< 0.001
すりガラス影/小葉内網状影	22.6	5.8	P< 0.001
牽引性気管支拡張	8.7	1.6	P< 0.001
蜂窩肺	2.0	0.1	P< 0.001
胸水	2.4	0.3	P< 0.001
円形無気肺	3.3	0	P< 0.001
肺気腫/嚢胞	45.9	33.9	P< 0.001
肺がん疑い病変	5.2	2.0	P< 0.001
E1/E2 (該当者数)	99/12	11/4	---

表 3 石綿ばく露群と一般住民群における低線量 CT 所見結果と比較

間質性変化関連有所見者における 胸膜プラーク有所見率

陽性となった 低線量CT所見	石綿ばく露群 プラーク有所見率	一般住民群 プラーク有所見率
間質性変化	93.6 % (526/562)	13.4 % (7/52)
SCLS/Dots	94.9 % (281/296)	25.0 % (3/12)
すりガラス影/小葉内網状影	93.1% (448/481)	11.4 % (5/44)
牽引性気管支拡張	89.7% (166/185)	16.7 % (2/12)
蜂窩肺	81.0 % (34/42)	100 % (1/1)

表 4 間質性変化関連有所見者における胸膜プラーク有所見率

肺気腫/嚢胞あり症例のみでの検討

低線量CT所見	石綿ばく露群 N=975 有所見率(上昇率)	一般住民群 n=257 有所見率(上昇率)	χ ² 乗検定
間質性変化	33.1 (25%↑)	10.9 (12%↑)	P<0.001
SCLS/Dots	16.4 (18%↑)	2.3 (43%↑)	P<0.001
すりガラス影/小葉内網状影	29.9 (32%↑)	10.9 (88%↑)	P<0.001
牽引性気管支拡張	12.9 (48%↑)	4.3 (168%↑)	P<0.001
蜂窩肺	3.9 (95%↑)	0.4 (NA)	P<0.01

表5 肺気腫/嚢胞あり症例のみを抽出し、石綿ばく露群と一般住民群における間質性変化関連所見の比較をするとともに、全体を対象とした時との有所見率の増減を検討した。

年齢階層別の間質性変化(IP) 所見に関する検討

年齢	石綿ばく露群		一般住民群		χ ² 乗検定
	n=2126	IPあり	n=758	IPあり	
~50歳	8	13%	186	3%	NS(P=0.68)
51-60歳	93	13%	401	6%	P<0.05
61-70歳	972	23%	128	11%	P<0.01
71-80歳	888	29%	38	16%	NS(P=0.07)
81歳~	165	32%	5	0%	NS(P=0.21)

表6 年齢階層別の間質性変化 (IP) 所見に関する石綿ばく露群と一般住民群との間での比較検討

【考察】

我々は、平成 23 年度の報告書で、石綿ばく露の職業歴を有する 1,503 例に対し低線量 CT 検診を施行し検討した。その結果、軽度ではあるが何らかの間質性変化を 25.1%に認め、その 60%程度に石綿ばく露と関連性が高いとされる SCLS/Dots の所見が見られたことを報告した¹⁾。今回は、石綿ばく露例をさらに多施設から集め、検討数を増やし、SCLS/Dots 他の間質性変化に重点を置いて、石綿ばく露職業歴を有さない一般住民と比較検討した。対照とした一般住民群は、厚労省がん臨床研究事業 JGSARD 研究小班の検討データの一部を許諾を得て使用した。JGSARD 研究は、石綿ばく露歴が明らかでない一般市民を対象にして、現状での石綿関連疾患の胸部画像所見がどの程度存在するかを検討したものである。JGSARD の中間報告では胸膜プラークは 2.7%、間質性変化は極めて少数としている⁴⁾。今回の我々の検討では JGSARD 群において先の中間報告よりは若干高頻度の 6.9%に胸膜プラークを認めており、一般住民とはいえ何らかの原因で石綿ばく露歴がある住民も混在した群と考えられる。これに対し、石綿ばく露群は胸膜プラーク有所見率が 89.5%と非常に高率に認めており、今回対象とした 2 群は石綿ばく露群と一般住民群として比較検討が可能と考えられる。

石綿ばく露労働者を対象とした CT にて、6%~24%程度に間質性変化を認めたとする報告があるが⁵⁾⁷⁾、今回の我々の検討では、石綿ばく露群において 26.4%と比較的高い頻度で何らかの間質性変化を認めた。これに対し、一般住民群では 7.7%にしか間質性変化は認められず、石綿ばく露群で有意に間質性変化の頻度が高かった。この中で石綿ばく露群では、SCLS/Dots の有所見者は 13.9%と間質性変化を認めた症例の 53%程度を占めたのに対し、一般住民群では 1.6%と間質性変化有所見の 21%程度であり、石綿ばく露群でより高頻度に SCLS/Dots の所見が認められた。

また、各間質性肺炎関連所見を有する例にどの程度胸膜プラークを認めるかを検討したところ、SCLS/Dots 有所見例では、石綿ばく露群では 94.9%と全体での 26.4%よりもより高頻度に胸膜プラーク所見を認めていた。しかし、一般住民群でも全体での 7.7%に比し、25.0%と高頻度で胸膜プラークが認められている。胸膜プラーク有所見者ではその他の間質性変化関連所見についても無所見者と比較して概ね増加しており、胸膜プラークを呈する程度の石綿ばく露者においても間質性変化を来しやすき可能性が示唆された。その中でも SCLS/Dots 有所見者でのプラーク合併率が最も高く、関連性の強さがより示唆された。ただし、石綿ばく露群で、SCLS/Dots 有所見者全例に胸膜プラークを認めているわけではなく、一般住民群では、SCLS/Dots 自体の頻度が少ないがその 3/4 では胸膜プラークを認めていなかった。SCLS/Dots の所見の意義については SCLS と Dots に分けて石綿ばく露との関連について検討する必要があると思われる。また、肺がん発生例などの肺切除症例にて、SCLS/Dots 所見と実際の病理標本との対比なども今後の課題と思われる。一方、石綿ばく露群で蜂窩肺所見を認めた症例では、プラーク有所見率は 81.0%と石綿ばく露群全体の平均よりも低い結果であった。肺の線維化が高度な症例では、胸膜直下の肺実質に病

変が存在することにより、軽微なプラークを認識しづらくなることが影響しているとも考えられるが、石綿肺では特発性肺線維症（IPF）に比し所見を呈しにくいとする報告もあり²⁾、石綿ばく露群で蜂窩肺所見を認める症例を増やして、病理標本や石綿小体数も含めた検討が必要であると考えられた。

今回の対象群はいずれも喫煙率が高く、間質性変化を来たす石綿ばく露以外の主な原因としては喫煙が挙げられる⁸⁾。そこで、喫煙と強く関連している肺気腫/嚢胞の所見に、2群間で差が無ければ、ある程度喫煙の影響を除外して比較できたが、石綿ばく露群で高頻度に肺気腫/嚢胞の所見が認められた。喫煙者の割合は石綿ばく露群 77%、一般住民群 100%と一般住民群で高かったが、**Brinkman index** の平均は各々684、475 と石綿ばく露群で高かったことが影響していた可能性が示唆された。そのため、肺気腫/嚢胞所見を有する例のみに限って、石綿ばく露群と一般住民群で間質性変化関連所見の頻度を比較したところ、石綿ばく露群で 33.1%、一般住民群で 10.9%と、いずれの群でも高頻度に何らかの間質性変化を認めたが、それでも石綿ばく露群の方が高率であった。さらに、肺気腫/肺嚢胞を有する群に限って各間質性変化関連所見の有所見率の上昇率を検討したが、石綿ばく露群での **SCLS/Dots** の有所見変化率は 18 %で、表 5 で示すように他の所見の上昇率に比し低かった。すなわち、喫煙による肺気腫/嚢胞が見られるような症例において、他の間質性変化関連所見の有所見率が上がる中で、**SCLS/Dots** の所見は喫煙の影響を受けにくく、より石綿ばく露との関連性が高いとも考えられた。

また、年齢の中央値が石綿ばく露群 71 歳、一般住民群 55 歳と石綿ばく露群の方がより高齢者が多く年齢分布が 2 群間で異なることが、間質性変化の頻度に影響を与えていることも考えられるため、年齢階層別に分けた 2 群間の比較検討も行った。その結果でも対象者数が少ない、50 歳まで、81 歳以上では 2 群間に差が無かったが、51 歳から 60 歳、61 歳から 70 歳では石綿ばく露群で一般住民群に比し有意に間質性変化が高率であった。また 71 歳から 80 歳でも頻度が高い傾向があった。

これらの結果から、石綿ばく露群と一般住民群の比較検討では、年齢、喫煙歴などが完全には一致していないものの、石綿ばく露群でより高い頻度で間質性変化を来しており、その中でも特に **SCLS/Dots** の有所見率が石綿ばく露との関連性が高いと考えられた。今後、石綿ばく露群や一般住民群において **SCLS/Dots** の所見を認めるが、胸膜プラークを認めない症例に関して、**SCLS** と **Dots** を区別して個々に評価しその定量的検討も行い、これら指標と石綿ばく露との関連について検討を加えるつもりである。

【参考文献】

- 1) 加藤勝也、芦澤和人、荒川浩明 et al. 1. 低線量石綿 CT 検診についての検討 -平成 23 年度までの集計結果-. 平成 23 年度厚生労働科学研究. pp 2-20, 2012.
- 2) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y, Sakatani M. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR American journal of roentgenology*. 181(1):163-9, 2003.
- 3) Akira M, Yokoyama K, Yamamoto S, et al. Early asbestosis: evaluation with high-resolution CT. *Radiology*. 178(2):409-16, 1991.
- 4) Seki N, Eguchi K, Kusumoto M, Kaneko M, Yamaguchi T, Group JS. Potential risk of asbestos exposure among Japanese general population: Japanese General Screening study for Asbestos-Related Diseases (JGSARD). *Annals of Oncology* p. ix469-73, 2012.
- 5) Begin R, Ostiguy G, Filion R, Colman N, Bertrand P. Computed tomography in the early detection of asbestosis. *British journal of industrial medicine*. 50(8):689-98, 1993.
- 6) Paris C, Martin A, Letourneux M, Wild P. Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study. *Environmental health : a global access science source*. 7:30, 2008.
- 7) Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A, Mastora I, Zanetti C, Remy J. Asbestos-related pleuropulmonary diseases: evaluation with low-dose four-detector row spiral CT. *Radiology*. 233(1):182-90, 2004.
- 8) Neri S, Boraschi P, Antonelli A, Falaschi F, Baschieri L. Pulmonary function, smoking habits, and high resolution computed tomography (HRCT) early abnormalities of lung and pleural fibrosis in shipyard workers exposed to asbestos. *American journal of industrial medicine*. 30(5):588-95, 1996.

3. 石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした低線量 CT 検診で発見された肺がん症例についての検討 —平成 20 年から 24 年までの中間解析—

玄馬顕一、加藤勝也、芦澤和人、荒川浩明、
本田 理、野口尚美、岸本卓巳

【背景】

石綿取扱い等の業務に従事した労働者は、離職の際又は離職の後に都道府県労働局長に申請し審査を経た上で、石綿に関する健康管理手帳の交付を受ける。健康管理手帳が交付されると、指定された医療機関で年 2 回の健康診断を受けることが出来る。健康診断の項目は、一次検診が自覚症状・既往歴と胸部 X 線撮影であり、医師が必要と認めた場合には二次検診として CT 等特殊な X 線撮影・喀痰細胞診・気管支鏡検査等を行うことが定められている。一方、わが国における肺がん検診は胸部 X 線および喀痰細胞診で行われているが、低線量 CT を用いた肺がん検診を行うことでより早期で小型の肺がんが発見されるようになったと報告されている¹⁾³⁾。さらに肺がん発症リスクの高い重喫煙者を対象としてアメリカで行われた低線量 CT 検診と胸部 X 線検診の無作為化比較試験である NLST

(National Lung Screening Trial) では、CT 検診により肺がん死亡率を約 20%減少させることが報告された⁴⁾。今後、肺がんの高危険群である石綿ばく露者に対する肺がん検診として、今後は低線量 CT 検診導入の可否について検討されている。

【目的】

CT 検診を行う場合には放射線被ばくの問題、費用対効果の問題を避けて通れない。そこで、職業性石綿ばく露者の中から肺がんの高危険群を抽出し、今後 CT 検診を受診すべき症例群を明らかにすることが今回の検討の目的である。

また、CT 検診を受診した肺がん症例と通常の手帳健診のみを受診した肺がん症例を比較することにより、石綿ばく露者を対象とした CT 検診の有用性について検討した。

【対象と方法】

対象は、岡山労災病院・富山労災病院・千葉労災病院・香川労災病院・北海道中央労災病院・玉野三井病院・近畿中央胸部疾患センター・山口宇部医療センターの 8 施設における石綿健康管理手帳健診受診者および石綿ばく露歴を有する現役労働者のうち低線量 CT による検診受診に文書で同意した者である。

CT は、腹臥位で 30mAs 以下の線量で各施設の機器で撮影した。画像データは 5mm 厚 5mm 間隔の肺野条件・縦隔条件、元データから再構成した 2mm 厚 5mm ギャップの thin-section CT であり、DICOM 形式で保存したデータを用いてモニター診断を行った。なお、読影は、5 名の放射線専門医のうち 2 名が独立して二重読影を行った。

CT 所見として、肺がんまたは中皮腫疑い以外に Subpleural curvilinear shadow (SCLS) / Subpleural dots (Dots)、すりガラス状陰影～小葉内網状影、parenchymal band、牽引性気管支・細気管支拡張、蜂窩肺、肺気腫・肺嚢胞、胸水、びまん性胸膜肥厚、円形無気肺、胸膜プラークおよびその石灰化の有無について記載した。なお、胸膜プラークに関して、その範囲(最も高度な断面で点数化：0～4 点)および厚さ(5mm 未満、5mm 以上)をチェックし、間質性変化については、領域(左右を 3 領域ずつ計 6 領域に分割)毎に評価【病変が最も高度な撮像断面での病変の拡がりをもとに点数化(0～3 点)】し、その合計を間質性変化スコア(IP スコア)とした。

生検・切除標本等で組織診または細胞診で病理学的に原発性肺がんと確定診断された症例を肺がん症例とし、それ以外の症例を非肺がん症例として初回 CT 検診受診時の年齢・性別・喫煙歴・石綿ばく露の職業歴・上記の CT 所見について比較検討した。なお、作業歴から石綿ばく露濃度を推測し下記の 3 群に分類した。石綿製造業、石綿吹付け、保温・断熱作業、解体作業のいずれかの作業歴を有していた症例を高濃度ばく露群、前述の作業歴を有していない症例のうち造船所内の作業、電気工事業、配管作業、発電所内の作業のいずれかの作業歴を有していた症例を中等度ばく露群とし、高濃度および中等度ばく露に該当する作業歴がない症例を低濃度ばく露群と分類した。

次に CT 検診受診者の肺がん症例(CT 検診群)と通常石綿健康管理手帳健診を受診した肺がん症例(通常健診群)について、治療法・生存期間等の臨床的特徴について比較検討した。通常健診群は、岡山労災病院・富山労災病院・千葉労災病院・香川労災病院・玉野三井病院・山口宇部医療センター・福山医療センターの 7 施設での健康管理手帳健診の受診者である。なお、両群の生存期間は、リードタイムバイアスを避けるために本研究への登録日を起点として算出した。

なお、今回の検討は平成 20 年から平成 24 年の間に CT 検診を受診し、平成 25 年 2 月までに CT 所見が確定した症例 2,126 例を対象とした。

【結果】

平成 25 年 2 月までに CT 所見が確定した 2,126 例の施設毎の症例数は、岡山労災病院 502 例、千葉労災病院 391 例、玉野三井病院 365 例、近畿中央胸部疾患センター 313 例、香川労災病院 214 例、富山労災病院 196 例、山口宇部医療センター 96 例、北海道中央労災病院 49 例であった。

CT 検診を受診した 2,126 例のうち平成 25 年 3 月の時点で原発性肺がんであることが確定した症例は 38 例(1.8%)と高率であり、観察期間を考慮すると 10 万対 1,112.7/人年もの肺がんが発症していた。

患者背景別の肺がん発症率を表 1 に示した。男性では 2,043 人中 37 人(1.8%)に肺がんが発症しており、83 人中 1 人(1.2%)発症した女性との間に有意な差は認められなかった($p=0.690$ 、 χ^2 検定)。初回 CT 撮影時の年齢については、肺がん 38 例では平均 72.7 歳と非

肺がん症例 70.7 歳より高齢であったが、有意な差は認められなかった($p=0.069$ 、 t 検定)。また、70 歳未満の肺がん発症率は 1.5%、70 歳以上の症例では 2.1%であった($p=0.298$ 、 χ^2 検定)。喫煙歴についての検討では、現喫煙・既喫煙者では 1,633 例中 34 例(2.1%)に肺がんが発症しており、非喫煙者の 0.2%に比べて有意に高率であった($p=0.015$ 、 χ^2 検定)。また、喫煙指数 600 本・年以上の重喫煙者では 2.5%と非喫煙・軽喫煙者の 1.2%に比し肺がん発症率は有意に高率であり($p=0.041$ 、 χ^2 検定)、肺がん症例では非肺がん症例に比べて有意に喫煙指数が高値であった($p=0.022$ 、Mann-Whitney の U 検定)。

表1. 背景因子別の肺がん発症率

		CT検診受診者	肺がん症例(%)
性別	男性	2,043	37 (1.8%)
	女性	83	1 (1.2%)
年齢	70歳未満	957	14 (1.5%)
	70歳以上	1,169	24 (2.1%)
喫煙歴	現喫煙	322	3 (0.9%)
	既喫煙	1311	31 (2.4%)
	非喫煙	441	2 (0.2%)
喫煙指数 (本・年)	0	438	2 (0.2%)
	1~599	612	11 (1.8%)
	600	888	22 (2.5%)

次に石綿ばく露歴と肺がん発症率との関連性についての検討を行った(表 2)。対象と方法の項に記したように職業歴から石綿ばく露濃度を推測し、高濃度ばく露・中等度ばく露・低濃度ばく露の 3 群に分類した。高濃度・中等度・低濃度ばく露の各群における肺がん発症率はそれぞれ 1.6%、1.5%、2.0%であり、ばく露濃度の違いによる差異は認められなかった。また、肺がん症例の平均ばく露年数は 26.7 年であり、非肺がん症例の 28.6 年との間に有意差は認められなかった($p=0.483$ 、 t 検定)。表 2 のようにばく露年数を 10 年毎に区分した検討でも、肺がん発症率に一定の傾向は認められなかった。

間質性変化を示す CT 所見の有無と肺がん発症率の関連性について表 3 に示した。すりガラス状陰影～小葉内網状影が認められた 481 例では 2.5%と同所見が認められなかった症例の 1.6%より高率に肺がんが発症していたが、有意差は認められなかった($p=0.283$ 、 χ^2 検定)。SCLC / Dots が認められた 296 例では 2.0%、認められなかった症例では 1.8%、牽引性気