

201326004B

平成 23～25 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 26 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 | 青江 啓介 |
| | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科臨床腫瘍学教授 | 芦澤 和人 |
| | 獨協医科大学病院放射線科講師 | 荒川 浩明 |
| | 労働者健康福祉機構香川労災病院内科部長 | 荒木 雅史 |
| | 広島大学名誉教授 | 井内 康輝 |
| | 愛知県がんセンター研究所疫学・予防部室長 | 伊藤 秀美 |
| | 労働者健康福祉機構北海道中央労災病院検査科部長 | 岡本 賢三 |
| | 岡山大学病院放射線科講師 | 加藤 勝也 |
| | 国立病院機構福山医療センター呼吸器内科医長 | 玄馬 顕一 |
| | 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター院長 | 林 清二 |
| | 労働者健康福祉機構岡山労災病院腫瘍内科部長 | 藤本 伸一 |
| | 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 | 本田 純久 |
| | 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 | 水橋 啓一 |
| | 労働者健康福祉機構千葉労災病院副院長 | 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 | 武島 幸男 |
| | 獨協医科大学病院病理学 | 本間 浩一 |
| | 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター | 北市 正則 |
| | 奈良県立医科大学病理診断学講座 | 大林 千穂 |
| | 労働者健康福祉機構岡山労災病院放射線科 | 本田 理 |
| | 労働者健康福祉機構岡山労災病院健康診断部 | 田端 りか |
| | 労働者健康福祉機構岡山労災病院第二外科 | 西 英行 |
| | 労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床病理科 | 藤木 正昭 |
| | 労働者健康福祉機構岡山労災病院臨床病理科 | 妹尾 純江 |
| | 玉野三井病院内科 | 筒井 英太 |
| | 玉野三井病院放射線科 | 野口 尚美 |
| | 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 | 佐藤 史織 |
| | 同 アスベスト関連疾患研究センター | 杉元 理恵 |

目次

| | | |
|--|---|----|
| はじめに | | 1 |
| 1. 低線量石綿CT検診についての検討 ー平成25年度までの集計結果ー | 加藤勝也 芦澤和人 荒川浩明 本田 理 野口尚美 本田純久 岸本卓巳 | 2 |
| 2. 石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした低線量 CT についての検討 -CT 撮影により発見された肺癌・中皮腫症例を中心に | 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 | 11 |
| 3. 石綿ばく露を対象とした胸部低線量 CT 検診における中皮腫診断症例に関する検討 | 岸本卓巳 | 29 |
| 4. 岡山県建設労働者を対象とした胸部画像上の胸膜プラーク等有所見率 | 岸本卓巳 | 34 |
| 5. 組織診断に基づいた石綿肺の CT 診断：特発性間質性肺炎との鑑別 | 荒川浩明 岸本卓巳 芦澤和人 加藤勝也 井内康輝 岡本賢三 | 39 |
| 6. 石綿肺の3年間のまとめ ー病理組織学的検討を中心にー | 岡本賢三 井内康輝 本間浩一 北市正則 大林千穂 荒川浩明 加藤勝也 芦澤和人 林 清二 岸本卓巳 | 45 |
| 7. 中皮腫病理診断の問題点 | 井内康輝 | 56 |
| 8. クリソタイルの人への発がん性について | 岸本卓巳 | 66 |
| おわりに | | 77 |

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「職業性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による総合診断及び中皮腫の確定診断法」を取り上げ、3年間の研究期間が終了した。

まず、この3年間に検討した職業性石綿ばく露者の肺・胸膜病変の特徴については、胸膜プラークが89.4%と高率に認められること、肺の間質性変化が26.4%認めるとともに石綿ばく露に比較的特徴的な所見である subpleural dots, subpleural curvilinear lines が13.9%に認められたことであった。

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、画像上の間質性変化と肺気腫・肺嚢胞所見を共に有する症例での肺癌発生頻度が高く、喫煙と石綿ばく露の相乗効果によるものと推察された。中皮腫発生は7例であったが、胸膜プラークの厚みが中皮腫発生に関連している可能性が窺われた。また、石綿ばく露歴のある現役建設労働者における胸膜プラークの有所見率について検討したところ、全体の2.2%と過去のデータに比較して低率であることが判った。

一方、じん肺の一種である石綿肺の診断基準については、画像上では特異的な所見がなく、3年前から石綿肺に比較的特徴的な subpleural dots、subpleural curvilinear lines の意義について検討してきた。特に subpleural curvilinear lines は、CT 画像上石綿肺において非石綿肺に比較して有意に高頻度であった。病理学的にも石綿肺は細葉中心性の線維化が基本であり、この所見が前述の subpleural curvilinear lines に一致することも確認した。また、石綿肺と病理学的に診断できる症例では、肺内石綿小体数がほとんどすべての症例で100万本/g以上あることも明らかとした。量・反応関係のあるじん肺症としての石綿肺は真にこのような画像及び病理組織像を呈していた。そして、特発性間質性肺炎との鑑別について見解をまとめた。そのため、石綿肺の病理所見は、3年間の典型像を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。

中皮腫については、現時点での病理診断の問題点について、上皮型、肉腫型、二相型、早期上皮型、限局型及び特殊型について、免疫組織化学的染色法を用いた診断方法の要点について見解をまとめた。最後に、世界で汎用されてきたクリソタイルの肺癌及び中皮腫の発生について文献レビューを行い、過去から現在に至る疫学的データから、その発癌の信憑性についてまとめた。

平成26年3月31日

平成23～25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. 低線量石綿CT検診についての検討

—平成25年度までの集計結果—

加藤 勝也、芦澤 和人、荒川 浩明、本田 理、
野口 尚美、本田 純久、岸本 卓巳

【はじめに】

石綿ばく露歴を有する労働者について、労働安全衛生法では原則的に年2回の胸部レントゲン撮影による健康管理が行われている。一方、低線量CT肺癌検診の肺癌死亡減少に対する有用性については、従来前向き大規模コホート研究にて肯定的な報告は無かったが¹⁾²⁾、昨年、米国国立癌研究所（NCI）によって、肺癌リスクの高い重喫煙者群に対し低線量CTを用いた無作為化比較試験National Lung Screening Trial（NLST）を行い、胸部X線単純写真単独の健診に比し、肺癌死亡率が2割程度減少したとする報告がなされた³⁾。石綿は喫煙同様に肺癌発生のリスクを高めるとされており⁴⁾⁵⁾、重喫煙群と同様に低線量CT検診を施行することで、肺癌の早期発見と死亡率減少が期待できる可能性がある。これらのことを踏まえて、石綿ばく露者の健康管理における低線量CT検診導入の可否についての検討に資する事を目的として、本研究班で石綿ばく露歴を有する労働者に対し試験的に低線量CT検診を施行し、その結果について検討した。さらに今回の低線量CT検診の検討において肺癌・中皮腫の有無に加えて、胸膜プラークと線維化所見の有無とその程度についても検討し、我が国における石綿ばく露者の胸膜プラーク、線維化の実態と、肺癌・中皮腫発症との関連について評価することも目的としている。

【対象と方法】

対象は、石綿ばく露の職業歴を有する石綿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である。本基準を満たす症例を岡山労災病院、富山労災病院、千葉労災病院、近畿中央病院胸部疾患センター、玉野三井病院、山口宇部医療センター、香川労災病院、北海道中央労災病院から集めた。対象症例は表1のごとくで現時点で2,132例である。性別は男性2,050例(96.2%)、女性82例(3.8%)、年齢は51歳から101歳（平均76.1歳）であった。

| 施設名 | 症例数 |
|----------------|-------|
| 岡山労災病院 | 502 |
| 富山労災病院 | 196 |
| 千葉労災病院 | 392 |
| 近畿中央病院胸部疾患センター | 313 |
| 玉野三井病院 | 370 |
| 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 | 2,132 |

表 1 対象症例の施設ごとの内訳

低線量CTの撮像条件は一昨年 の報告書に記載したものと 同 じであるが、確認のため以下に記載する。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)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。

CT所見の検討項目としては、昨年の報告書に記載したチェックシート(図1)に記入した。検討所見は、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、円形無気肺の各所見の有無、胸膜プラークの有無とその石灰化の有無について検討した。また胸膜プラークと肺線維化を定量化するために胸膜プラークの範囲をスコア化したプラークスコアと(図2)、間質性変化の範囲をスコア化した間質性変化スコアも算出した(図3)。

肺癌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)中に示された肺癌集団検診の手引きに沿って、E1;肺癌の疑いを否定し得ない、E2;肺癌を強く疑う、の2段階に分けた。中皮腫疑い所見についてもその有無を評価した。

読影に関しては、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、中皮腫疑い病変、肺癌疑い病変、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、プラークの厚さに関しては、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。プラークスコア、間質性変化スコアに関しては2名の一次読影医のスコアを平均したものとした。

CT 健診 チェックシート

| | | | |
|----------|--|---|---|
| 1 | 読影ID | | |
| 2 | CT/TSCT所見 | | |
| | SCLS/DOTS | なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> | |
| | すりガラス状陰影～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・細気管支拡張 | 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"/> |
| その他合併症 | 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"/> | <small>所見</small> |
| 4 | 肺癌疑い病変 | なし <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> | ありの場合 → E1 (疑わしい) <input type="checkbox"/> E2 (確実) <input type="checkbox"/> |
| 5 | 胸膜プラーク | | |
| | 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 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未満 1/4～1/2 1/2～3/4 3/4以上 1点 2点 3点 4点 |
| | ※プラークが最も高度な撮像断面で1/4未満、1/4～1/2、2/1～3/4、3/4以上に分けて1～4点に点数化 | | <input type="checkbox"/> <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未満 1/4～1/2 1/2以上 なし 1/4未満 1/4～1/2 1/2以上 |
| | ※左右それぞれ、気管分岐部まで、下肺静脈まで下肺静脈より尾側の3領域に分ける。それぞれの領域の病変が最も高度な撮像断面でなし、1/4未満、1/4～1/2、2/1以上をそれぞれ1.2.3点とし0～18点で点数化 | 0点 1点 2点 3点 | 0点 1点 2点 3点 |
| | 気管分岐部まで | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <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"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 下肺静脈より尾側 | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| 合計 | 点 | 点 | 点 |
| 7 | 合議の必要性 | 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 |

図 1. 低線量 CT 検診所見チェックシート

プラーク スコア

- プラークが最も高度な断面で点数化
 - プラークなし 0 点
 - 片側胸壁の
 - 1/4未満 1 点
 - 1/4～1/2未満 2 点
 - 1/2～3/4未満 3 点
 - 3/4以上 4 点
- ※ 2人の読影のスコアが異なる場合は
平均値とする

図 2. プラークスコア

間質性変化 スコア

- 左右肺野別に点数化
 - 気管分岐部まで
 - 下肺静脈まで
 - より尾側
 の計6領域に分ける
 - それぞれの領域の病変が最も高度な撮像断面で病変の範囲を評価して点数化(0～18点)
 - 間質性変化の所見なし 0 点
 - 片側胸壁の
 - 1/4未満 1 点
 - 1/4～1/2未満 2 点
 - 半分以上 3 点
- ※ 2人の読影のスコアが異なる場合は平均値とする

図 3. 間質性変化スコア

【結果】

今回対象とした 2,132 例における CT/TSCT 所見は表 2 の如くであった。胸膜プラークは 89.4%と高率に認めた。肺の間質性変化は軽微なものも含めると 26.4%に認め、石綿関連肺病変に比較的特徴的とされる SCLS/DOTS の所見⁶⁾は 13.9%と間質性変化を認める症例の 52.8%に認めた。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%と比較的高率に認められたが、比較的高度の線維化を示す所見である牽引性気管支拡張や蜂窩肺の所見は、各々 8.7%、2.0%と低率にしか認められなかった。胸水は 2.4%にしか認めなかったが、胸水貯留後の臓側胸膜と肺実質の癒着性変化によると思われる parenchymal band とびまん性胸膜肥厚の所見は各々 13.5%と 13.7%で認めた。ただし、円形無気肺は 3.3%と低率であった。また肺気腫/肺嚢胞を 46.0%と半数弱で認めた。

表 2 CT/TSCT 所見

CT/TSCT 所見(全2,132例中)

| | | |
|--------------------|-------|-----------|
| ・ 胸膜プラーク | 1,906 | (89.4 %) |
| ・ 肺間質性変化 | 563 | (26.4 %) |
| ・ SCLS/DOTS | 297 | (13.9 %) |
| ・ すりガラス状陰影～小葉内網状影 | 482 | (22.6 %) |
| ・ 牽引性気管支拡張 | 186 | (8.7 %) |
| ・ 蜂窩肺 | 42 | (2.0 %) |
| ・ 胸水 | 52 | (2.4 %) |
| ・ parenchymal band | 287 | (13.5 %) |
| ・ びまん性胸膜肥厚 | 292 | (13.7 %) |
| ・ 円形無気肺 | 70 | (3.3 %) |
| ・ 肺気腫/肺嚢胞 | 980 | (46.0 %) |

胸膜プラークを有する 1,906 例中、石灰化は 1,409 例 (73.9%) に認め、プラークの厚さは 5mm 以上が 1,116 例 (58.6%)、5mm 未満が 790 例 (41.4%) と 5mm 以上の厚いプラークを有する例の方が若干多かった。プラークスコアの分布は図 4 の如くで、半胸郭の 1/4 未満のスコア 1 点の症例が 67.1%と最も多く明らかに 1/2 を越えるようなスコア 3 点以上の症例は 5.0%とわずかであった。

肺間質性変化を有する 563 例の間質性変化スコアは図 5 の如くで、2 点が最も多く 38.5%と 4 割弱程度を占めた。両側肺底部にのみ軽度間質性変化を認める症例は、右 1 点、左 1 点で計 2 点となり、そのような症例が間質性変化を有する症例の大多数を占めていたことによる。

プラーク スコア (胸膜プラークあり 1,906例中)

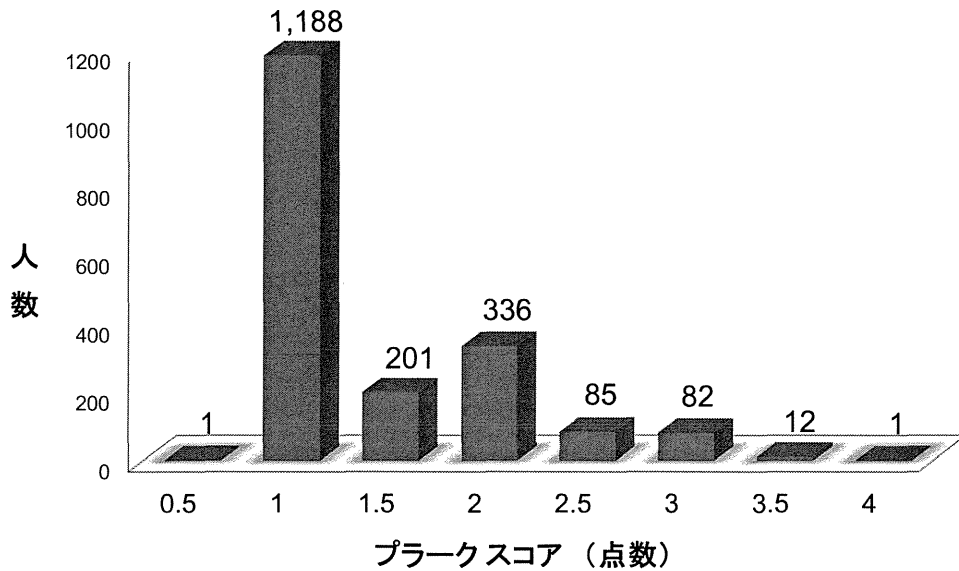


図 4. プラークスコア

間質性変化 スコア (肺間質性変化あり 563例中)

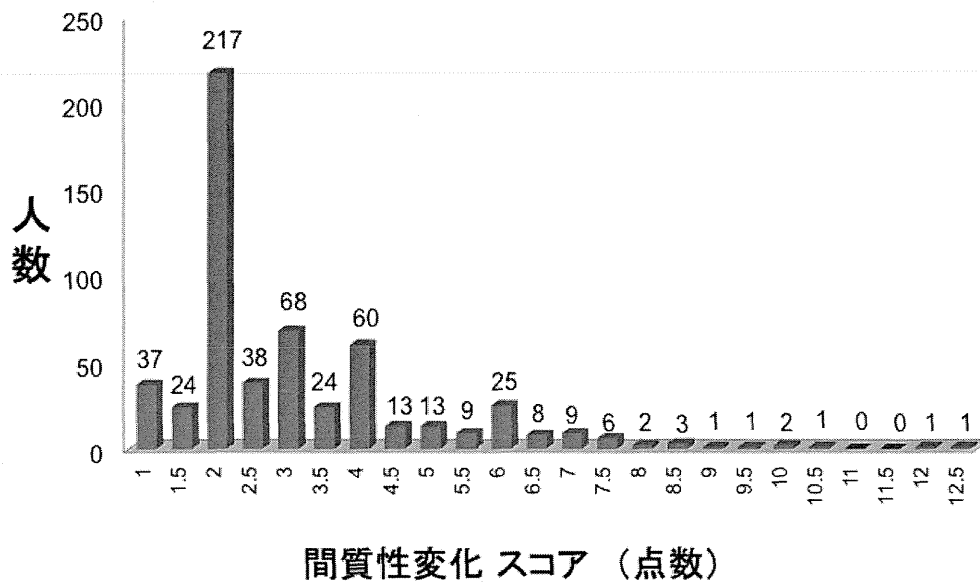


図 5. 間質性変化スコア

肺癌疑い症例は、116例（5.4%）あり、そのうちE1が101例、E2が15例であった。このうち生検、手術などで肺癌が病理組織学的に証明されたのは44例（2.1%）であった。中皮腫疑い症例は16例（0.8%）あり、組織学的に証明された胸膜中皮腫が7例（0.3%）あった。病理組織学的には4例は上皮型、2例は二相型、1例は肉腫型であった。

【考察】

石綿ばく露の職業歴を有する石綿手帳検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2,132名に対し、初回低線量CT検診を施行した。

石綿ばく露の裏付けとなる胸膜プラークは89.4%と非常に高率に認められた。プラークを認めなかった例には、比較的若年の現役労働者が含まれていた。ばく露からの期間が短いためプラークを認めなかった例が存在しているものの、胸膜プラークの高い有所見率は、石綿ばく露者で初回ばく露から一定期間経過している労働者を低線量CT検診対象群と出来ていることを裏付けるものと考えられる。他の石綿ばく露者に対するCT検診の国内外での報告では胸膜プラークの有所見率は32%~81%程度で、89.4%という高率で胸膜プラークを認める群を対象とした報告は認められなかった⁷⁻¹⁰⁾。2,132名という多数例の石綿ばく露者に対し低線量CT検診を施行し、そのCT所見を検討した貴重なデータと考えられる。

石綿ばく露労働者に対する肺の間質性変化は6%~24%であるという報告があるが^{7,9)} 今回の検討では26.4%と比較的高頻度に認められた。その大半は両側肺底部にのみ軽度間質性変化を認めるような症例であり、喫煙他の非特異的な要因による間質性変化が所見として捉えられている可能性も考えられる。ただし、その間質性変化の所見の中で、石綿ばく露に比較的特徴的とされるSCLS/DOTS⁶⁾の有所見者が13.9%と間質性変化を呈した26.4%の症例中、半数以上を占めていることから、程度としては軽いものの、石綿ばく露による間質性変化が一定数以上含まれた結果と考える。ただ石綿CT検診対象者にはかなりの喫煙者が含まれており、今回の結果においても46.0%と半数近くに肺気腫/嚢胞の所見を認めたことから、喫煙の影響は除外しえない。実際、喫煙者のCT所見の検討で、その27%程度に何らかの間質性変化を認めたとする報告もある¹¹⁾。従って、この間質性変化と石綿との直接の因果関係に関しては、間質性変化を有する肺癌手術例の検討など、病理学的な裏付けも必要となると考えられ今後の課題である。

また、本研究対象者において牽引性気管支拡張は8.7%、蜂窩肺は2.0%と高度線維化所見の有所見率は低かった。今回は胸部X線写真のPR分類についての検討を行っていないため、正確な割合は不明であるが、じん肺法で定めるPR1型相当以上の線維化所見を有する石綿肺症例は少数であると推察される。

今回の検討結果において、肺癌の発見率は44例（2.1%）であり、従来CT検診で報告されている0.3%から0.85%程度¹²⁾⁻¹⁴⁾とされる発見率に比し高率であった。石綿ばく露者では肺癌発生頻度が高いと報告されている結果を支持する結果と考えられる。石綿ばく露者を対象としたCT検診において、さらに重喫煙者を抽出した高リスク群での肺癌発見率が

4.28%との報告があるが¹⁵⁾、今回も喫煙によるリスクも加わって高い発見率を呈した可能性が考えられる。これらの背景も合わせて、石綿ばく露者は肺癌発生の高リスク群と見なした上でCT検診導入の是非について検討する必要があると考えられる。その際、どのようなCT所見が肺癌発生率と関連があるかについての検討も必要となるが、胸部X線写真では肺線維化所見合併による肺癌リスクの増加の報告はあるものの^{4),16)}、石綿ばく露者に対する低線量CT検診での線維化やプラークの程度を定量化して、石綿肺癌発生リスクを検討した報告は見当たらなかった。今回のCT検診の結果を用いた本研究における、プラークや間質性変化の程度と発癌の関係についての検討は他稿（玄馬共同研究者の報告書）にて示されている。

今回の低線量CT検診対象者においては比較的高頻度で肺癌が発生したが、中皮腫も7例(0.3%)と高頻度で発見された。これも石綿ばく露群における中皮腫発生の危険性を裏付ける結果であると考えられ、本検討のための低線量CT検診終了後も、今回対象群において引き続き中皮腫発生について十分な注意が必要と考えられる。

【文献】

- 1) Humphrey LL, Teutsch S, Johnson M. Lung cancer screening with sputum cytologic examination, chest radiography, and computed tomography: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 140:740-53, 2004.
- 2) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE et al. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology.* 235: 259-65, 2005.
- 3) 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.
- 4) Consensus Report. Asbestos, Asbestosis, and Cancer: the Helsinki Criteria for diagnosis and attribution, *Scand J Work Environ Health*, 23:311-316, 1997.
- 5) Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest*;105:144-150, 1994.
- 6) Akira M, Yamamoto S, Inoue Y et al. High-resolution CT of asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *AJR Am J Roentgenol.*181:163-169, 2003.
- 7) Paris C, Martin A, Letourneux M et al. Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study. *Environ Health.* 7:30, 2008.
- 8) Fasola G, Belvedere O, Aita M, et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial--an Alpe-adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist.* 12:1215-24, 2007.

- 9) Remy-Jardin M, Sobaszek A, Duhamel A et al. Asbestos-related Pleuropulmonary Diseases: Evaluation with Low-Dose Four-Detector Row Spiral CT. *Radiology* 233: 182-190, 2004.
- 10) 池田徹、吉田俊昭、藤澤弘之 他：造船業におけるアスベスト健康診断の検—退職者と現役職員との比較— . *日職災医誌*. 57 : 173—177, 2009.
- 11) Remy-Jardin M, Remy J, Gosselin B et al. Lung parenchymal changes secondary to cigarette smoking: pathologic-CT correlations. *Radiology* 186:3 643-651, 1993.
- 12) 北原多喜、大谷高義、曾根脩輔、他：ヘリカル CT 検診車による長野県自治体肺癌検診. *胸部 CT 検診*. 9: 154-160, 2002.
- 13) 青木孝学、野口 修、西沢延宏、他：2001 年長野厚生連らせん CT 検診車による肺がん検診の成績. *肺癌*. 42: 432, 2002.
- 14) 丸山雄一郎、山本 洋、山口敏之、他：MDCT を用いた超低線量薄層 CT による胸部検診で発見された肺癌症例. *胸部 CT 検診*. 9: 311-312, 2002.
- 15) Das M, Muhlenbruch G, Mahnken AH, et al. Asbestos Surveillance Program Aachen (ASPA): Initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol*. 17:1193-1199, 2007.
- 16) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 330: 473—90,1979.

2. 石綿健康管理手帳健診受診者を対象とした低線量 CT についての検討

—CT 撮影により発見された肺癌・中皮腫症例を中心に—

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、離職の際また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健康管理手帳の交付を受ける。そして、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、一次健診が自覚症状・既往歴の聴取と胸部 X 線撮影であり、医師が必要と認められた場合には二次健診として CT 等特殊な X 線撮影・喀痰細胞診・気管支鏡検査等を行うと定められている。一方、わが国における肺癌検診は胸部 X 線および喀痰細胞診で行われているが、低線量 CT を用いた肺癌検診を行うことでより早期で小型の肺癌が発見されるようになったと報告されている¹⁾³⁾。更に肺癌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 検診により肺癌死亡率を約 20%減少させることが報告された⁴⁾。そこで、肺癌の高危険群である石綿ばく露者に対する肺癌検診として、今後低線量 CT 検診を導入するか否についての検討が必要となっている。

【目的】

CT 検診を行うに当たって、放射線被ばくの問題および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癌の高危険群を抽出し、今後 CT 検診を受診すべき群を明らかにすることが今回の検討の目的である。また、低線量 CT を受診した肺癌症例と通常の胸部 X 線撮影のみの手帳健診を受診した肺癌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の検討も行った。

【対象と方法】

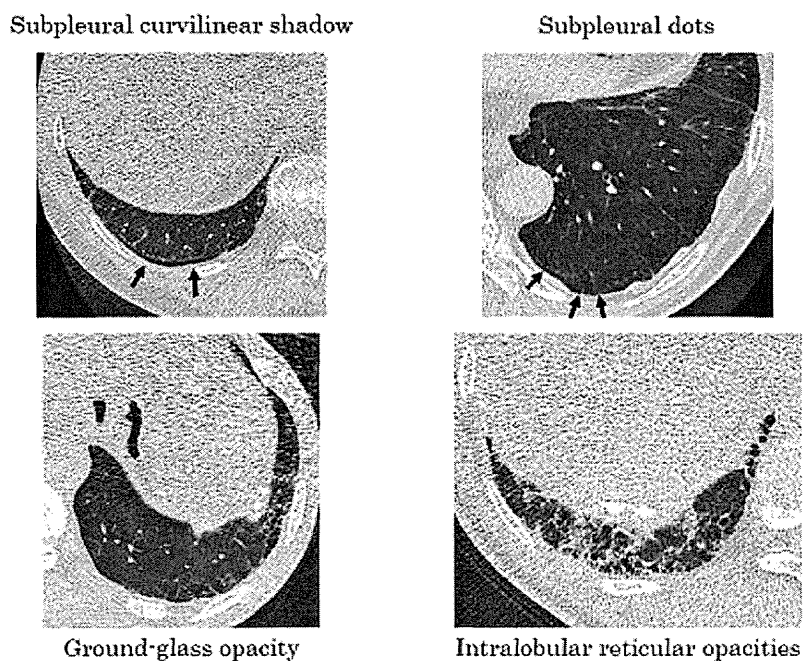
対象は、岡山労災病院・富山労災病院・千葉労災病院・香川労災病院・北海道中央労災病院・玉野三井病院・近畿中央胸部疾患センター・山口宇部医療センターの 8 施設における石綿健康管理手帳健診受診者および石綿ばく露歴を有する現役労働者のうち低線量 CT 撮影に文書で同意した者である。

CT は、肺内の軽微な間質性を評価するために腹臥位で、被ばくを最小限とするために 30mAs 以下の線量で各施設の機器を用いて、年 1 回撮影した。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、肺癌または中皮腫疑い以外に図1に示したような線維化所見を中心に subpleural curvilinear shadow (SCLS) / subpleural dots (DOTS)、すりガラス状陰影～小葉内網状影、牽引性気管支・細気管支拡張、蜂窩肺、parenchymal band、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。

図1. CT上の線維化所見



なお、間質性変化については、図2左に示した領域(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0~3点に点数化)し、その合計を間質性変化スコア(IPスコア)とした。図2右に示した症例では、 $2+1+3+0+1+2=9$ であり、IPスコア9点となる。また、胸膜プラークに関して、その範囲を最も高度な断面で評価し、図3のように0~4点に点数化(plaque score)し、厚さについては5mm未満と5mm以上に分けて評価した。

図2. 間質性変化スコア(IPスコア)

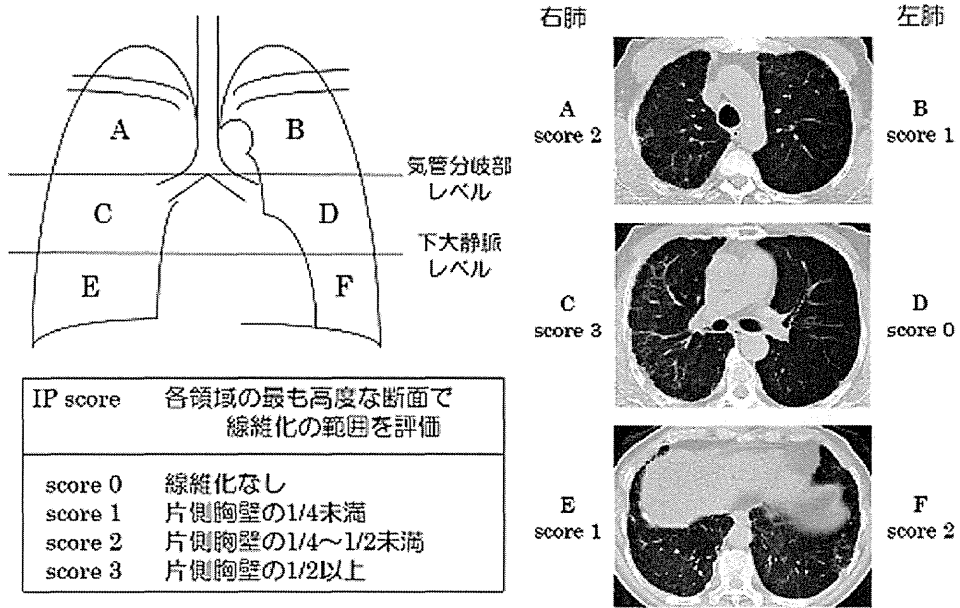
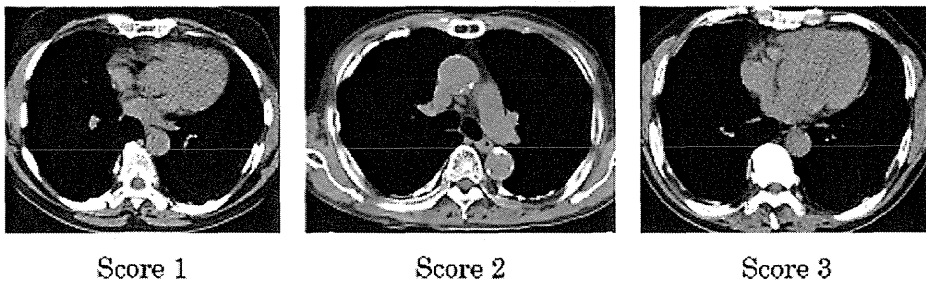


図3. 胸膜プラークの範囲 (Plaque Score)

| Plaque Score | プラークが最も高度な断面で評価 |
|--------------|-----------------|
| Score 1 | 片側胸壁の1/4未満 |
| Score 2 | 片側胸壁の1/4~1/2未満 |
| Score 3 | 片側胸壁の1/2~3/4未満 |
| Score 4 | 片側胸壁の3/4以上 |



CT 受診者のうち、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癌と確定診断された症例を肺癌群とし、それ以外の症例を対照群として初回 CT 受診時の年齢・性別・喫煙歴・石綿ばく露の作業歴・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 受診者の肺癌症例(CT 群)と通常の石綿健康管理手帳健診のみを受診した肺癌症例(通常群)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を行った。通常群は、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のうち組織診または細胞診で病理学的に原発性肺癌と確定診断された症例である。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。

【結果】

平成 22 年から平成 24 年の間に低線量 CT を撮影した症例は 2,132 例であり、施設別の症例数は、岡山労災病院 502 例、千葉労災病院 392 例、玉野三井病院 370 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。

低線量 CT を撮影した 2,132 例のうち平成 26 年 1 月の時点で原発性肺癌であることが確定した症例は 45 例(2.1%)と高率であり、観察期間を考慮すると 10 万対 551.9/人年もの肺癌が発症していた。また、7 例(0.3%)の悪性中皮腫も発症していた。

性別・年齢階層別の肺癌発症率を表 1 に示した。男性では 2,050 人中 44 人(2.1%)に肺癌が発症しており、82 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($p=0.567$ 、 χ^2 検定)。初回 CT 撮影時の年齢については、肺癌群では平均 73.4 歳と対照群 70.7 歳よりも有意に高齢であった($p=0.008$ 、 t 検定)。しかし、60 歳、65 歳、70 歳、75 歳を cut-off 値とした年齢階層別の肺癌発症率についての検討では、いずれの検討についてもより高齢者の方が肺癌発症率は高いという結果であったが、2 群間に有意な差は認められなかった。

表1. CT受診者2132例における性・年齢の肺癌発症率の関連性

| | | CT受診者 | 肺癌群(%) | 対照群 | p値 |
|----|-------|-------|-----------|------|-------|
| 性別 | 男性 | 2050 | 44 (2.1%) | 2006 | 0.567 |
| | 女性 | 82 | 1 (1.2%) | 81 | |
| 年齢 | 60歳未満 | 73 | 0 (0%) | 73 | 0.202 |
| | 60歳以上 | 2059 | 45 (2.2%) | 2014 | |
| | 65歳未満 | 350 | 6 (1.7%) | 344 | 0.573 |
| | 65歳以上 | 1782 | 39 (2.2%) | 1743 | |
| | 70歳未満 | 959 | 15 (1.6%) | 944 | 0.112 |
| | 70歳以上 | 1173 | 30 (2.6%) | 1143 | |
| | 75歳未満 | 1545 | 27 (1.7%) | 1518 | 0.058 |
| | 75歳以上 | 587 | 18 (3.1%) | 569 | |

CT受診者の喫煙歴と肺癌発症率の関連性についての検討を表2に示した。現喫煙・既喫煙を合わせた喫煙歴ありの1,653例の中から42例(2.5%)に肺癌が発症しており、非喫煙者の0.7%に比べて有意に高率に肺癌が発症していた($p=0.027$ 、 χ^2 検定)。しかし、喫煙指数についての検討でも、肺癌群は対照群に比べ有意に喫煙が高値であった($p=0.009$ 、Mann-WhitneyのU検定)。次に200、300、400、500、600、800本・年をcut-off値として肺癌発症率についての検討を行った。いずれの検討においても喫煙指数が高い症例の方が肺癌発症率は高く、cut-off値を200、300、400、500本・年とした場合には χ^2 検定で2群間に有意な差が認められた。ただし、喫煙歴のあるCT受診者のみを対象とした検討では、表3に示したように喫煙指数が高い群と低い群の間に肺癌発症率の有意な差は認められなかった。

表2. CT受診者における喫煙歴と肺癌発症率との関連性

| | | CT受診者 | 肺癌群(%) | 対照群 | p値 |
|---------------|------|-------|-----------|------|-------|
| 喫煙歴 | あり | 1653 | 42 (2.5%) | 1611 | 0.016 |
| | なし | 444 | 3 (0.7%) | 441 | |
| 喫煙指数 (本・年) | ≤200 | 654 | 7 (1.1%) | 647 | 0.013 |
| | >200 | 1311 | 37 (2.8%) | 1274 | |
| | ≤300 | 767 | 10 (1.4%) | 757 | 0.025 |
| | >300 | 1198 | 34 (2.8%) | 1164 | |
| | ≤400 | 899 | 11 (1.2%) | 888 | 0.005 |
| | >400 | 1066 | 33 (3.1%) | 1033 | |
| | ≤500 | 1015 | 13 (1.3%) | 1002 | 0.003 |
| | >500 | 950 | 31 (3.3%) | 919 | |
| | ≤600 | 1173 | 21 (1.8%) | 1152 | 0.102 |
| | >600 | 792 | 23 (2.9%) | 769 | |
| | ≤800 | 1485 | 28 (1.9%) | 1457 | 0.062 |
| | >800 | 480 | 16 (3.3%) | 464 | |

表3. 喫煙歴のあるCT受診者における喫煙指数と肺癌発症率との関連性

| | | CT受診者 | 肺癌群(%) | 対照群 | p値 |
|---------------|------|-------|-----------|------|-------|
| 喫煙指数 (本・年) | ≤200 | 209 | 4 (1.9%) | 205 | 0.452 |
| | >200 | 1311 | 37 (2.8%) | 1274 | |
| | ≤300 | 322 | 7 (2.2%) | 315 | 0.514 |
| | >300 | 1198 | 34 (2.8%) | 1164 | |
| | ≤400 | 454 | 8 (1.8%) | 446 | 0.142 |
| | >400 | 1066 | 33 (3.1%) | 1033 | |
| | ≤500 | 570 | 10 (1.8%) | 560 | 0.079 |
| | >500 | 950 | 31 (3.3%) | 919 | |
| | ≤600 | 728 | 18 (2.4%) | 710 | 0.604 |
| | >600 | 792 | 23 (2.9%) | 769 | |
| | ≤800 | 1040 | 25 (2.4%) | 1015 | 0.298 |
| | >800 | 480 | 16 (3.3%) | 464 | |

CT受診者 2,132 例の主な石綿ばく露歴について図 4 に示した。造船所内の作業が 612 例 (28.6%) と最も多く、化学製品製造業 261 例 (12.3%)、石綿製品製造業 259 例 (12.2%)、建設業 246 例 (11.6%) の順であった。また、ばく露期間についての検討では、肺癌群の平均石綿ばく露年数は 28.5 年であり、対照群の 28.1 年との間に有意差は認められなかった ($p=0.846$ 、 t 検定)。表 4 に示したようにばく露期間を 10 年毎に区分した検討でも、肺癌発症率に一定の傾向は認められなかった。「対象と方法」の項に記した方法により石綿ばく露の作業歴からばく露濃度を推測した。高濃度ばく露・中等度ばく露・低濃度ばく露の 3 群に分類したところ、表 4 に示したように低濃度・中等度・高濃度ばく露の各群における肺癌発症率はそれぞれ 1.6%、2.3%、2.1% であり、低濃度ばく露群に比べ、中等度・高濃度ばく露群の方が高かったが、その差は僅かであった。そこで、ばく露濃度とばく露期間の双方を反映する指標としてばく露指数を算出した。低濃度ばく露群に比べて中等度ばく露群では 2 倍のばく露濃度があり、中等度ばく露群に比べて高濃度ばく露群では 2 倍のばく露濃度があったと仮定した。すなわち、低濃度ばく露群ではばく露年数 $\times 1$ 、中等度ばく露群ではばく露年数 $\times 2$ 、高濃度ばく露群ではばく露年数 $\times 4$ をばく露指数とした。ばく露指数と肺癌発症率との関連について検討したところ、ばく露指数が 40 より高い症例では 60 以下の症例よりも肺癌発症率が高かったが (表 4)、両群間に有意な差は認められなかった ($p=0.188$ 、 χ^2 検定)。

図 4. CT受診者2132例における主な石綿ばく露の作業歴

