

厚生労働省科学研究費補助金（労働安全衛生総合研究事業）
分担研究報告書

2. じん肺と鑑別すべき症例に関する後ろ向き観察研究

(1) じん肺と鑑別が必要な疾患群：胸部単純写真とCTの鑑別能の比較 多施設読影実験の結果

研究分担者	野間 恵之 ¹ 、西本 優子 ² 、田口 善夫 ³ 、新田 哲久 ⁴ 、児島 克英 ⁵ 、 林 秀行 ⁶ 、本田 純久 ⁷ 、芦澤 和人 ⁸
所属 1	天理よろづ相談所病院 放射線部診断部門 放射線診断学 部長
所属 2	天理よろづ相談所病院 放射線部診断部門 放射線診断学 医員
所属 3	天理よろづ相談所病院 呼吸器内科 部長
所属 4	滋賀医科大学 放射線医学講座 准教授
所属 5	岡山大学 放射線科 助教
所属 6	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学 助教
所属 7	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 地域リハビリテーション学 教授
所属 8	長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 臨床腫瘍学 教授（研究代表者）

研究要旨 従来からじん肺健康診断には、胸部直接 X 線撮影（XP）が用いられているが、XP は陰影の重なりが多く肺実質の異常所見を捉えることに限界があることが知られている。また、CT、特に HRCT（high-resolution computed tomography）は、呼吸器疾患の診断に重要な役割を果たしており、じん肺をはじめとした呼吸器疾患の診断において XP より感度が高いことが報告されている。検診の場においては、じん肺症例の XP 分類だけでなく、じん肺と他疾患との鑑別も重要である。本研究では、じん肺とじん肺と鑑別が必要な疾患群との鑑別における XP と HRCT の診断能について比較検討を行い、じん肺診断における HRCT の有用性を明らかにすることを目的とする。

A. 背景

本邦では、作業環境の改善や予防知識の普及により、じん肺の発生率は減少傾向にある。しかし、年間に届け出される要療養認定患者数は後を絶たず、依然として重要な職業性肺疾患である。じん肺症は、じん肺法に基づいて粉塵作業従事者のじん肺健康診断が行われ、じん肺管理区分の決定により粉塵作業従事者の健康管理が行われている。

従来からじん肺健康診断には、胸部直接 X 線撮影(XP)が用いられているが XP では陰影の重なりが多く肺実質の異常所見を捉えることに限界があることは周知の事実である。

また、CT、特に HRCT（high-resolution computed tomography）は、呼吸器疾患の診断に重要な役割を果たしており、じん肺をはじめとした呼吸器疾患の診断において XP よりも感度が高いことが報告されている¹⁻³⁾。

B. 目的

実際の検診においては、じん肺症例の XP 分類を行うだけでなく、じん肺と他の疾患との鑑別も重要である。本研究では、じん肺とじん肺と鑑別が必要な疾患群との鑑別における XP と HRCT の診断能について比較検討を行い、じん肺診断における HRCT の有用

性を明らかにすることを目的とする。

C. 対象と方法

1. じん肺と鑑別を要する疾患群

じん肺と鑑別を要する疾患群として、XP で多発粒状影を呈するサルコイドーシス、抗酸菌症、粟粒結核、ランゲルハンス細胞組織球腫症 (LCH)、急性過敏性肺臓炎 (HP)、血行性肺転移、びまん性汎細気管支炎 (DPB)、びまん性誤嚥性細気管支炎 (DAB) を選択した。

2. 画像ファイルについて

長崎大学、獨協医科大学、岡山大学、滋賀医科大学、天理よろづ相談所病院の各施設から提出されたじん肺と鑑別を要する疾患群の症例の画像ファイルから 44 例を抽出した。症例の選択は、経験のある胸部放射線科医 2 名 (S.N、Y.N) の合議で行い、XP で明らかにじん肺ではないと判断できるものは除外した。疾患頻度を鑑みて、サルコイドーシス (7 例)、抗酸菌症 (6 例)、粟粒結核 (6 例)、LCH (5 例)、HP (3 例)、血行性肺転移 (6 例)、DPB (6 例)、DAB (5 例) を抽出し、これにじん肺 (6 例) を加えて、50 例とした。この 50 例の XP と HRCT の DICOM データを DVD に保存し、各施設において 3M モニターを使用して読影を行った。

HRCT については、施設や撮影時期の違いにより、スライス厚 (1mm または 2mm)、スライス間隔 (1mm~10mm) と統一されていないが、後方視的な検討であることから許容範囲とした。

3. 読影実験

胸部放射線科医、一般放射線科医、呼吸器内科医、各 5 名で読影実験を行った。年齢と臨床情報は伏せて XP のみを読影し、その後 2 週間以上の間隔を空けて HRCT の

みの読影を行った。

読影者の確信度 (confidential level) は、ラインチェック法によるアナログ式の評定尺度 (an analog continuous-rating scale with a line-check method) を用いて求めた。

実際には、疾患名の記された 9 本のライン (長さ 10cm) が引かれたスコアシートを用意し、このライン上に確信度をチェックした。チェックがラインの左側にあるほど確信度が低く、右端にあるほど確信度が高いことになる。

スコアシートの計測は独立した 2 名で行い、その平均値を求めた。

D. 検討項目

(1) 全 50 症例における全疾患に対する rating

(2) 全 50 症例におけるじん肺に対する rating

読影者ごとに ROC 解析を行い、XP と HRCT の AUC (area of under curve) 値を計算し、対応のある t 検定を用いて比較した。

(3) 正しく診断できた症例数の検討

各疾患を正しく診断できたかどうかの判定のため、読影実験結果の 4 段階順位付けを行った。

順位の設定は、ランク 1 (最も確信度が高い)、ランク 2 (2 番目に確信度が高い)、ランク 3 (3 番目に確信度が高い)、とそれ以下 (4 番目またはそれ以下) とした。読影者ごとに、XP と HRCT のランク 1 からランク 3 までの件数を求め、対応のある t 検定を用いて比較した。また、HRCT のランクが XP のランクより高ければ (たとえば XP でランク 3、HRCT でランク 1) HRCT は正しい診断に寄与したと考えられる。

反対に HRCT のランクが XP のランクより低ければ診断に不利益を与えたと判断できる

ので、読影者ごとに HRCT によりランクアップした症例数とランクダウンした症例数をカウントした。

(4) XP と HRCT の偽陽性/偽陰性例の検討

各読影者の XP と HRCT のそれぞれの偽陽性例、偽陰性例について検討した。

E. 結果

(1) 全 50 症例における全疾患に対する Rating

15 名全員で、XP と HRCT の AUC 値を対応のある t 検定で比較すると、

HRCT の AUC 値が有意に高かった (XP 0.721、CT 0.912、 $p < 0.001$) (表 1)。

サブグループごとに、XP と HRCT の AUC 値を対応のある t 検定で比較すると、胸部放射線科医 ($p = 0.001$)、一般放射線科医 ($p = 0.001$)、呼吸器内科医 ($p < 0.001$) で、いずれのグループでも CT の AUC 値が有意に高かった (表 2)。

サブグループ間で比較すると、XP では胸部放射線科医 (0.776)、一般放射線科医 (0.695)、呼吸器内科医 (0.694) で、3 群間に有意差がみられた ($p = 0.009$)。Turkey の多重比較の結果では、胸部放射線科医は、一般放射線科医および呼吸器内科医よりも AUC 値が有意に高かった。一方、CT では、胸部放射線科医 (0.930)、一般放射線科医 (0.916)、呼吸器内科医 (0.889) で、3 群間に有意差はなかった ($p = 0.135$)。

表 1: 全 50 症例における全疾患に対する Rating : 15 人全員

	XP	CT	
全員	0.721	0.912	$P < 0.001$

表 2: 全 50 症例における全疾患に対する Rating : サブグループ

	XP	CT	
胸部放	0.776	0.930	$P = 0.001$
一般放	0.695	0.916	$P = 0.001$
呼内	0.694	0.889	$P < 0.001$

(2) 全 50 症例におけるじん肺に対する rating

15 名全員で、XP と HRCT の AUC 値を対応のある t 検定で比較すると、HRCT の AUC 値が有意に高かった (XP 0.883、CT 0.961、 $p = 0.001$) (表 3)。

サブグループごとに、XP と HRCT の AUC 値を対応のある t 検定で比較すると、胸部放射線科医 ($p = 0.080$)、一般放射線科医 ($p = 0.250$) では有意な違いはなかったが、呼吸器内科医 ($p = 0.010$) では HRCT の AUC 値が有意に高かった (表 4)。

サブグループ間で比較すると、XP では胸部放射線科医 (0.909)、一般放射線科医 (0.915)、呼吸器内科医 (0.824) で、3 群間に有意差はなかった ($p = 0.141$)。HRCT でも、胸部放射線科医 (0.980)、一般放射線科医 (0.965)、呼吸器内科医 (0.936) で、3 群間に有意差はなかった ($p = 0.329$)。

表 3: 全 50 症例におけるじん肺に対する Rating : 15 人全員

	XP	CT	
全員	0.883	0.961	$P = 0.001$

表 4: 全 50 症例におけるじん肺に対する Rating : サブグループ

	XP	CT	
胸部放	0.909	0.980	$P = 0.080$
一般放	0.915	0.965	$P = 0.250$
呼内	0.824	0.936	$P = 0.001$

(3) 正しく診断できた症例数の検討

15 人全員で検討すると、ランク 1(XP19.5±4.9 件、HRCT34.2±4.3 件)、ランク 2(XP28.3±4.6 件、HRCT41.2±3.6 件)、ランク 3(XP33.3±4.3 件、HRCT45.4±2.5 件)であり、いずれのランクでも、XP より HRCT のほうが正しく診断できた件数が有意に多かった(対応のある t 検定、上側検定、自由度 14、 $t(0.95)=1.76$)(表 5)。

HRCT によりランクアップした件数は平均 25.3±4.1 件、HRCT によりランクダウンした件数は平均 6.4±2.5 件であり、HRCT のほうが正しい診断に寄与した件数が有意に多かった(ウィルコクソン符号順位和検定、 $p<0.01$)(図 1)。

表 5 : 正しく診断できた症例数

	XP(件数)	HRCT(件数)	t 値
RANK 1	19.5±4.9	34.2±4.3	11.5
RANK 2	28.3±4.6	41.2±3.6	19.5
RANK3	33.3±4.3	45.4±2.5	13.5

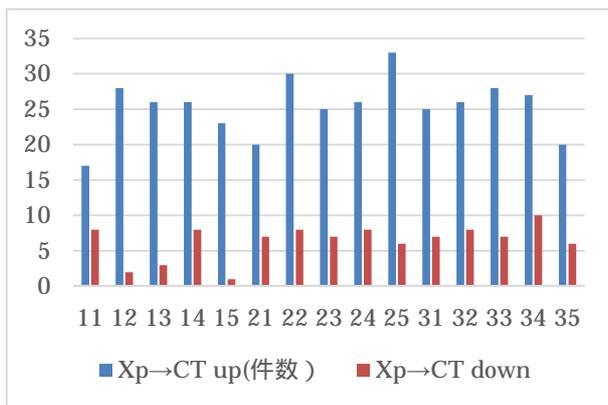


図 1 : XP と HRCT で信頼度が変わった件数

青 : HRCT によりランクアップ

赤 : HRCT によりランクダウン

横軸 : 11-15:胸部放射線科医、21-25:一般放射線科医、31-35:呼吸器内科医

縦軸 : 件数

(4) 偽陰性と偽陽性の検討

XP でじん肺をじん肺と正しく診断できなかったもの(偽陰性)

XP でじん肺全例(6 例)を正しく診断できたのは、4 名(胸部放、一般放、各 2 名)であった。残りの 11 名で、のべ 24 例の偽陰性が発生し、じん肺と鑑別を要する疾患群の全ての疾患と間違われていた。間違い件数が多いのは、サルコイドーシスと抗酸菌症(各 5 例)、粟粒結核(4 例)であった(表 6)(図 2)(図 3)。

HRCT でじん肺をじん肺と正しく診断できなかったもの(偽陰性)

放射線科医全員(胸部、一般)と呼吸器内科医 1 名が、HRCT でじん肺全例を正しく診断できたが、呼吸器内科医 4 名がのべ 7 例を他疾患と診断した(抗酸菌症 3 例、肺転移 1 例、DPB3 例)。

XP でじん肺でないのにじん肺と診断したもの(偽陽性)

15 名全員が、他の疾患を間違っじん肺と診断していた。症例数はのべ 68 例である。サルコイドーシス(9 例)、抗酸菌症(13 例)、粟粒結核(7 例)、肺転移(10 例)、LCH(6 例)、HP(2 例)、DPB(10 例) DAB(11 例)であった(表 7)。

HRCT でじん肺でないのにじん肺と診断したもの(偽陽性)

15 名全員が、他の疾患を間違っじん肺と診断していた。症例数はのべ 37 例で、サルコイドーシス(10 例)、抗酸菌症(6 例)、粟粒結核(8 例)、肺転移(10 例)、が大多数を占めていた。DPB、DAB ではじん肺と診断されたものはなく、LCH(2 例)と HP(1 例)は XP よりも減少した(表 8)(図 4)(図 5)。

表 6 : XP の偽陰性

	間違えた疾患名							
	サルコイドーシス	抗酸菌	粟粒	転移	L C H	H P	D P B	D A B
胸放	1	1	2				1	
一放	1	1		1	1	2	2	
呼内	3	3	2	1		1		1
計(件)	5	5	4	2	1	3	3	1

った。また、サブグループ間の比較では、XP では胸部放射線科医が一般放射線科医および呼吸器内科医よりも有意に成績が良かったが、HRCT では有意差はなかった。以上より、各疾患の診断において XP よりも HRCT の診断能が高いこと、および読影者の専門性が異なっても HRCT では同等の診断能を得られることが示唆された。

表 7 : XP の偽陽性

	正しい診断名							
	サルコイドーシス	抗酸菌	粟粒	転移	L C H	H P	D P B	D A B
胸放	7	6	4	5	3		5	3
一放	1	5	1	1		1	2	4
呼内	1	2	2	4	4	1	3	4
計(件)	9	13	7	10	6	2	10	10

じん肺に対する Rating の検討では、15 名全員では XP より HRCT の AUC 値が有意に高かった。サブグループでみると、胸部放射線科医と一般放射線科医では XP と HRCT に有意差はなかったが、呼吸器内科医では XP より HRCT が有意に良かった。すなわち、じん肺と他疾患との鑑別には XP よりも HRCT が有用であり、呼吸器内科医では放射線科医に比べて HRCT を用いるメリットが大きいことが示唆された。

表 8 : HRCT の偽陽性

	正しい診断名							
	サルコイドーシス	抗酸菌	粟粒	転移	L C H	H P	D P B	D A B
胸放	4	2	2	3	1			
一放	3	2	3	6				
呼内	3	2	3	1	1	1		
計(件)	10	6	8	10	2	1		

読影実験結果の 4 段階順位付けの検討でも、ランク 1~3 のすべてにおいて、XP より HRCT のほうが正しく診断できた件数が有意に多かった。HRCT が正しい診断に寄与した症例数 (HRCT によりランクアップ) も、寄与しなかった症例数 (HRCT によりランクダウン) より有意に多く、HRCT がじん肺とその他の疾患の正しい診断に寄与することが示唆された。

また、偽陰性と偽陽性の検討では、XP と HRCT のいずれにおいても、サルコイドーシス、抗酸菌症、粟粒結核、血行性肺転移との鑑別が問題となることが多かった。サルコイドーシスと抗酸菌症は、XP ではじん肺と同様に上肺野優位の多発小結節影や粒状影を呈することが多い。HRCT ではサルコイドーシスも抗酸菌症も肉芽腫の大きさにバリエーションがあ

F. 討論

(1) 結果のまとめ

全疾患に対する Rating の検討では、15 名全員およびサブグループごとの検討において、いずれも XP より HRCT の AUC 値が有意に高か

り、二次小葉内の分布において小葉中心性が広義間質病変かの判断が悩ましいこともあり、XP と HRCT のどちらにおいても鑑別が難しい症例が存在すると思われる。

DPB と DAB は、XP では偽陽性例が認められたが、HRCT では偽陽性例はなかった。HRCT では気道病変や病変分布の把握が容易であることが要因と考えられる。

(2) 討論

従来からじん肺健康診断には XP が用いられているが、XP では陰影の重なりが多いことから肺実質の異常所見を捉えることに限界があることはよく知られている。また、CT、特に HRCT は、呼吸器疾患の診断に重要な役割を果たしており、じん肺をはじめとした呼吸器疾患の診断において、XP よりも感度が高いことが報告されている。

今回の読影実験の結果でも、各疾患の診断、およびじん肺と他疾患との鑑別診断において、XP より HRCT の診断能が高いことが示された。

また HRCT では、読影者の専門性が異なっても、おおむね同等の診断能が得られることも示唆された。診断の正しさ(信頼度)の分析においても、XP より HRCT のほうがより正しい診断に寄与していることが示された。以上より、HRCT は、じん肺そのものを診断すること、およびじん肺と他疾患との鑑別においても、有用な診断ツールであると考えられる。

偽陽性、偽陰性の検討では、サルコイドーシス、抗酸菌症、粟粒結核、血行性肺転移が問題となる頻度が高かった。サルコイドーシスと抗酸菌症は、比較的疾患頻度が高く、じん肺健診の対象者と好発年齢が重なっている。また本邦におけるサルコイドーシスは呼吸器症状に乏しいことも多く、実際の健診においてじん肺との鑑別が重要な疾患と考えられる。抗酸菌につい

ては、アジアからの労働者増加に伴い外国出生者の新登録結核患者数が3年連続で1千人を超えていることや、糖尿病や腎不全など免疫低下者の増加などから、今後も抗酸菌症に遭遇する頻度は低くないと考えられ⁴⁾、じん肺との鑑別が重要と思われる。

しかし、サルコイドーシスや抗酸菌症では、XP より HRCT でじん肺と誤診された数が多い症例があった。これらの症例では、二次小葉における結節の分布(小葉中心か広義間質病か)を読み取ることが難しいことが原因と思われた(図4)。また肺結核の石灰化肉芽腫をじん肺の大結節と間違えたものもあった(図5)。HRCT は重なりが少ないため空間的解像度がXP より優れているが、時に末梢肺野の解剖学的構造と病変との関係性を評価することが難しい症例に遭遇することがある。こうした症例にはXP が補完的な役割を果たすものと考えられる。

実際のじん肺診査にはXP が用いられているが、時にCTが必要となる症例が少なからず存在する。今回の読影実験に参加した医師のじん肺経験数は様々であるが、じん肺症例の経験数が少ない医師では、豊富な医師に比べて

HRCT が診断能の向上に寄与する割合が大きと思われる。

また、経験豊富な医師であっても、個々の読影者間のXP 読影のバラツキは問題とされているが⁵⁾、HRCT を用いることでバラツキ軽減が期待される。

近年のCT装置の進歩により被曝量の少ないCTが臨床で使えるようになっており、この進歩を背景としてじん肺診査にもCTを活用する時期が来ていると考える。ただし、HRCTを健診に導入するためには、費用と被曝の問題がクリアされなければならないが、これらについては現在検討中である。

最後に、本検討の問題点は、後ろ向き読影実験であるため、各施設から集めた画像データに統一性がないことが挙げられる。ついで、集まった画像データから読影実験に使用する症例を選択する時点で、XP でじん肺と鑑別が容易なものは除外して画像ファイルを作成しており、この時点でバイアスがかかってしまっていることである。

(3) 結語

じん肺とじん肺と鑑別を有する疾患の鑑別には、XP よりも HRCT が有用である。また今回対象とした疾患群の中では、疾患頻度が比較的高く、好発年齢や症状がじん肺患者と重なるサルコイドーシスと抗酸菌症は、HRCT を用いても鑑別が難しいことがあり、重要な疾患と考えられる。

G. 文献

1. Akira M. High-resolutionCT in evaluation of occupational and environmental disease. High-resolution CT of the lung II. Radiol Clin North Am 40:43-59, 2002.
2. Savranlar A, et al. Comparison of chest radiography and high-resolution computed tomography findings in early and low-grade coal worker's pneumoconiosis. European Journal of Radiology 51:175-180, 2004.
3. Tamura T, et al. Relationships () of international classification of High resolution computed tomography for occupational and environmental respiratory disease with the ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis for parenchymal abnormalities. Industrial Health 53:260-270, 2015.
4. 公益財団法人結核予防会 結核研究所

jata.or.jp

5. 吉原信幸、他 じん肺有所見者における胸部 CT 検査の有効性 第 10 回胸部 CT 検診研究会原著論文集 10:187-193, 2004.

図2：じん肺



XP では 8/15 名、CT では 2/15 名がじん肺と診断できなかった。

図3：じん肺



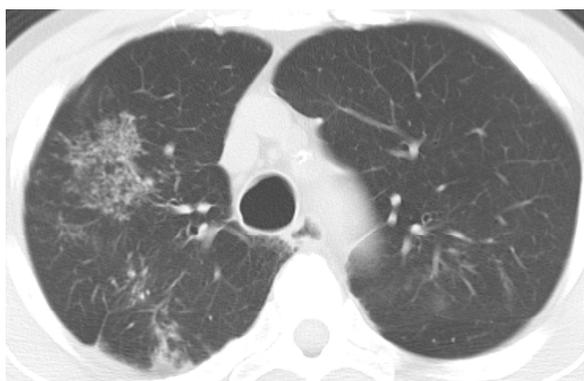
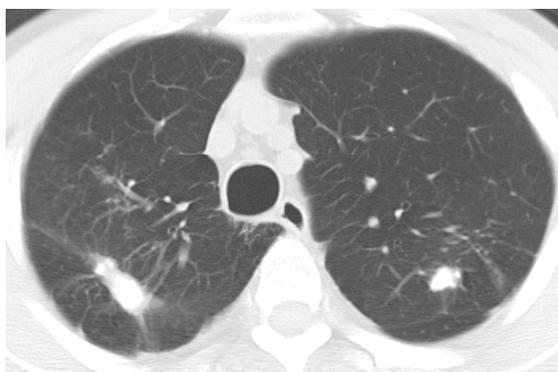
XP では 5/15 名、CT では 3/15 名がじん肺と診断できなかった。

図 4 : サルコイドーシス



XP では 3/15 名、CT では 7/15 名がじん肺と誤って診断した。

図 5 : 抗酸菌症(肺結核)



XP では 2/15 名、CT では 6/15 名がじん肺と誤って診断した。