

労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業【第2期】
(平成21年度～平成25年度)
分野名「粉じん等による呼吸器疾患」

じん肺の合併症および 管理4認定基準についての研究



独立行政法人労働者健康福祉機構
職業性呼吸器疾患研究センター

主任研究者
北海道中央労災病院 職業性呼吸器疾患研究センター長
中野 郁夫

【はじめに】

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り、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、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。

そこで、じん肺の労災認定にかかる諸問題について、下記テーマの研究を行った。

- 課題1. じん肺に合併した肺がんのモデル診断法の研究
- 課題2. じん肺合併症の現状と客観的評価法に係る研究
- 課題3. じん肺の労災認定に係る研究
- 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
- 課題5. デジタル画像によるじん肺標準写真の作成

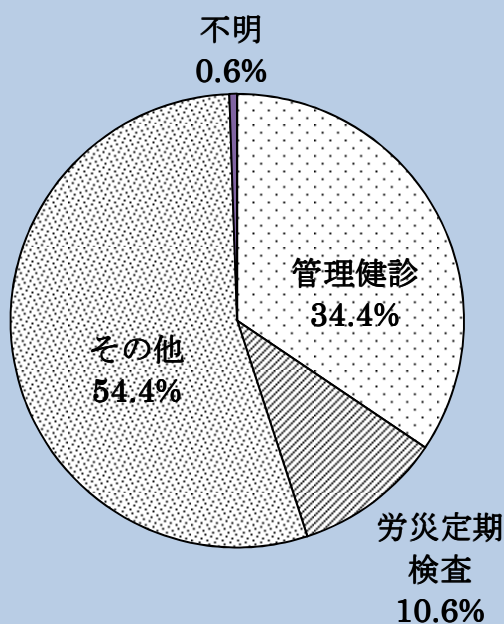
〔 課題1 じん肺に合併した肺がんの モデル診断法の研究① 〕

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。

対象と方法

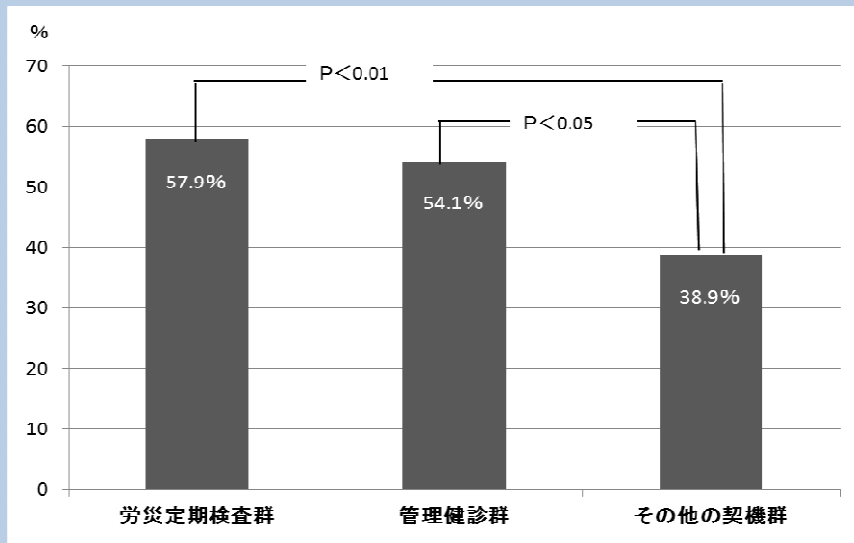
全国の労災病院において平成15年度から平成24年4月までに診断されたじん肺合併肺がん症例180例を対象に、アンケートにより年齢、職業歴、喫煙歴、診断時のじん肺胸部X線写真分類とじん肺管理区分、肺機能検査成績、肺がんの病理組織型、診断契機ときっかけ、臨床病期、治療法等について調査した。

課題1 結果； じん肺合併肺がん診断の契機



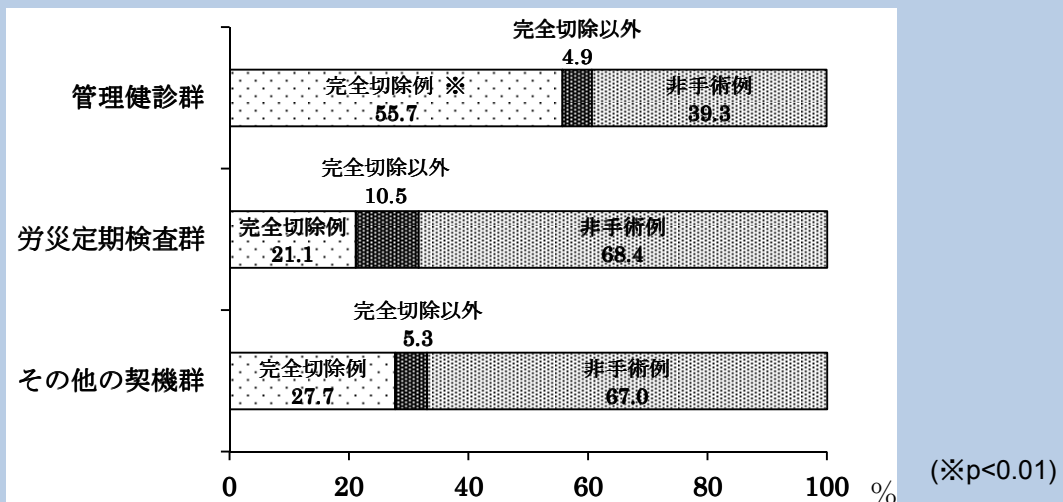
診断の契機では、じん肺管理健診が62例(34.4%)、じん肺管理4またはじん肺合併症のため療養中に実施した定期検査(以下、労災定期検査)により発見されたのが19例(10.6%)、その他の契機が98例(54.4%)であった。

課題 1 結果 ; 診断契機別の臨床病期 I 期の比率



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%と低く、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。

課題 1 結果 ; 診断契機別の手術の内訳



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)。

課題 1 結果 ; 診断契機別の完全切除不可の理由

完全切除不可の理由	管理健診群	労災定期検査群	その他の契機群
	n=27	n=15	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

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)。

課題 1 考察・まとめ

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、じん肺患者では肺がんの診断がむずかしい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の方が多きこと等から、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。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と考えられた。

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

じん肺に合併した肺がんを対象に、肺がん診断に対する経時サブトラクション (TS) 法の有用性について検討した。

経時サブトラクション (TS) 法

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。



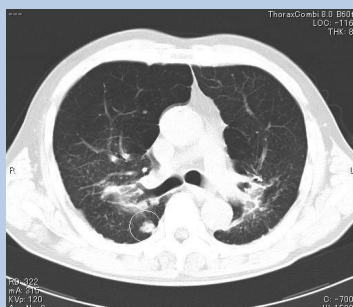
CR過去画像(1年半前)



CR現在画像



TS画像



胸部CT現在画像

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。CT画像では右S⁶に13mmの腫瘍がみられる。CR過去画像と現在画像データの差分を示すTS画像では円内に黒色の陽性所見を確認することができる。

これまで、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画像の読影実験を行った結果、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、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。

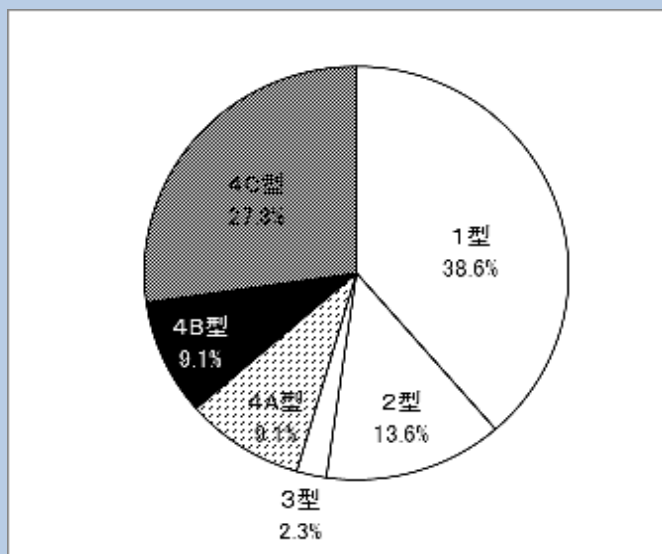
対象と方法

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。

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。さらに、異常所見別に診断時の腫瘍径を調べた。

課題 1 結果 ; 対象者の特徴と胸部X線写真分類



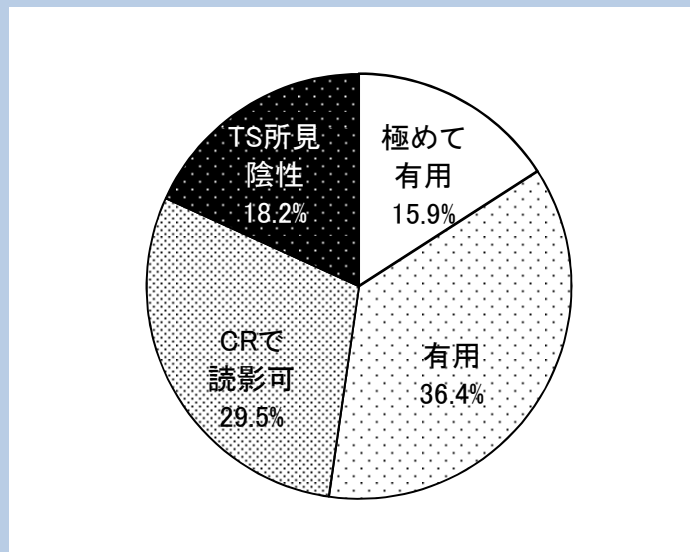
対象の年齢は53歳から94歳まで、平均74.7歳であった。主な職業歴は炭坑37例(84.1%)、金属鉱山2例(4.5%)、隧道1例(2.3%)、その他4例(9.1%)であり、粉じん作業従事歴は5年から57年、平均28.8年であった。胸部X線写真分類は1型17例(38.6%)、2型6例(13.6%)、3型1例(2.3%)、4A型4例(9.1%)、4B型4例(9.1%)、4C型12例(27.3%)であった。

課題 1 結果 ; TS画像所見とCR画像所見別の腫瘍径

TS画像所見	n	腫瘍径 (mm)	平均 (mm)	CR画像所見	n	腫瘍径 (mm)	平均 (mm)
陰性	16	8~30	15.7	陰性	20	8~30	16.1
疑陽性	3	15~18	16.0	疑陽性	7	11~60	23.4
陽性	9	12~60	24.0	陽性	8	10~43	23.0
強陽性	29	10~73	32.3	強陽性	22	13~73	35.6

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。

課題 1 結果 ; TS画像の有用性

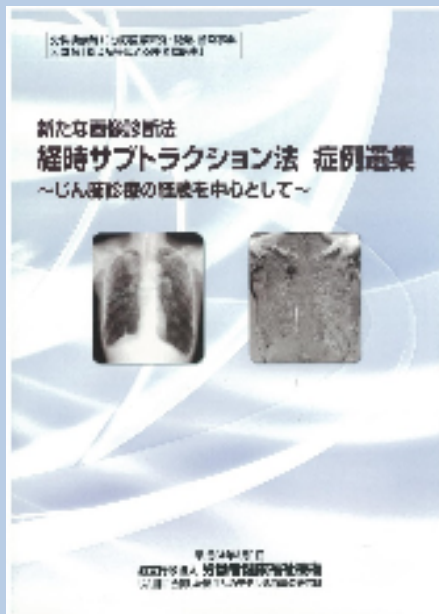


TS画像は44例のうち23例(52.3%)において、CR画像では読影が困難な肺がんの発見や見落とし防止に有用であった。特にこの中の7例では、CR画像ではわからなかった腫瘍影をTS画像では陽性所見として捉えることができた。さらに、じん肺胸部X線写真分類別にTS有用例の比率をみると、X線写真上にじん肺所見の少ない1, 2型に比べ、多数の粒状影や大陰影のみられる3, 4型でTS有用例が有意に多かった。

課題1 考察・まとめ

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。

「経時サブトラクション法 症例選集」



第1期研究において作成された「新たな画像診断法 経時サブトラクション法」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。

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ている。

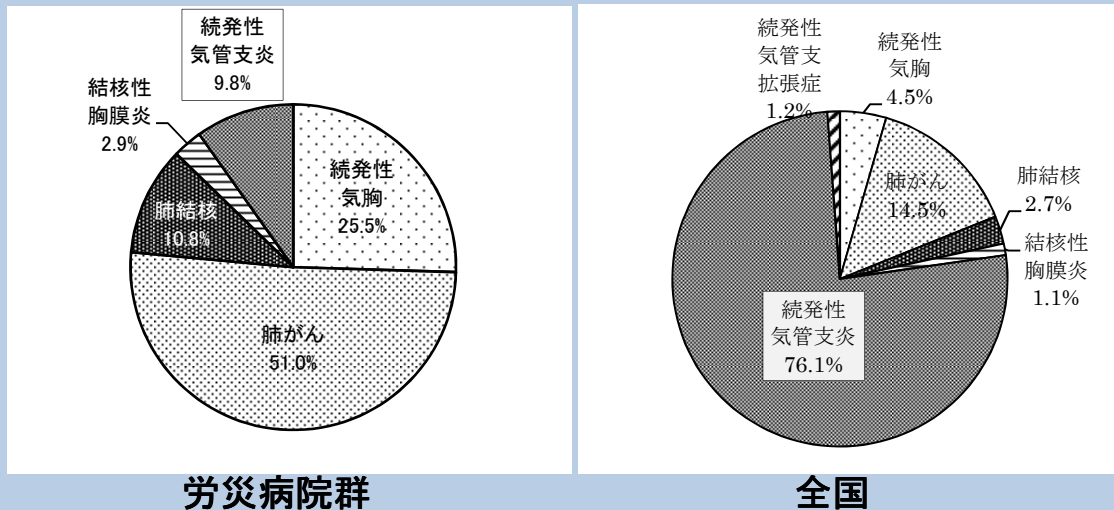
課題2 じん肺合併症の現状と客観的評価法に係る研究

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。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。今般、労災病院群における合併症の発生状況について調査し、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。

対象と方法

全国の労災病院のうち、多数のじん肺患者を診療している7労災病院から回答を得た。アンケート内容として、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調査した。

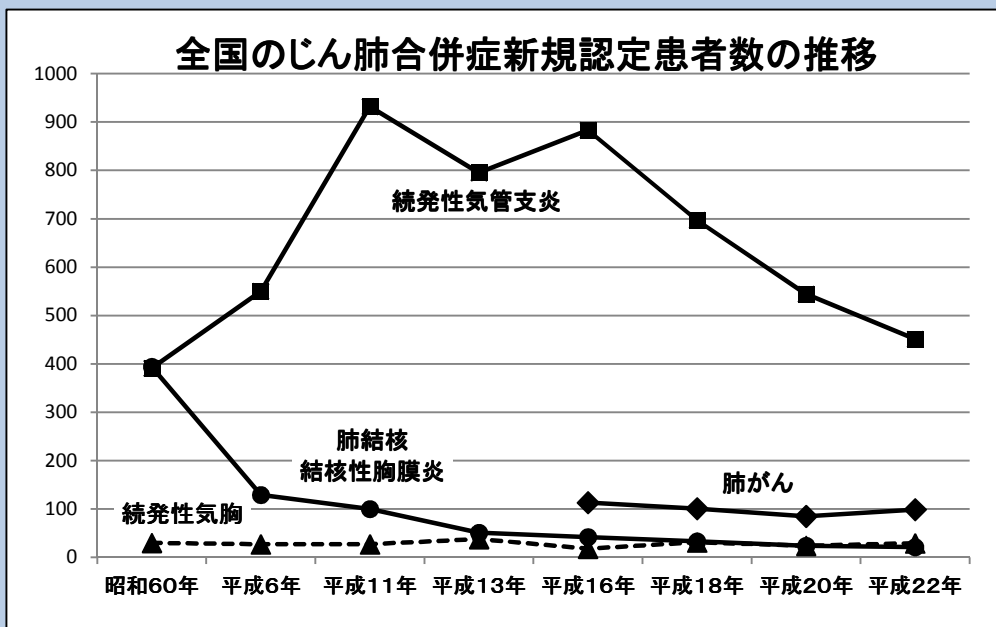
課題2 結果； 労災病院群と全国のじん肺合併症の比率



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。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。

課題2 考察・まとめ

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(下図参照)。



今般、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。

課題3 じん肺の労災認定に係る 研究①

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。

対象と方法

5労災病院のうち、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、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)の調査票を用いた。吸困難度は比較検討のためじ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): $FEV1(L) = 0.0344 \times \text{身長}(cm) - 0.033 \times \text{年齢} - 1.00$

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)

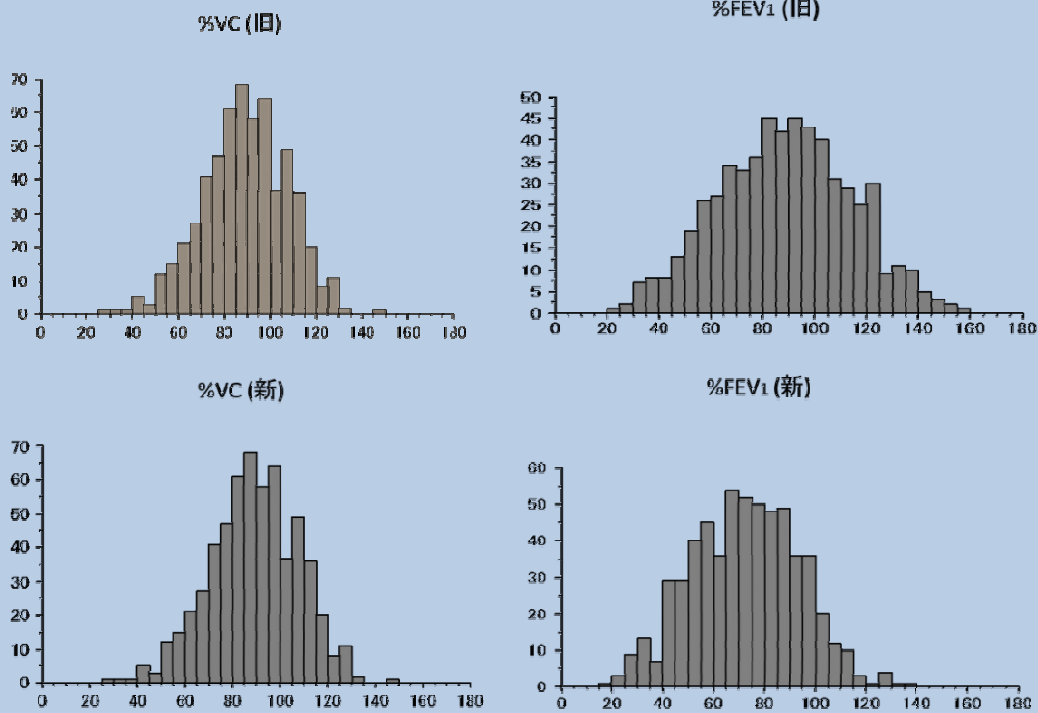
$VC(L) = 0.045 \times \text{身長}(cm) - 0.023 \times \text{年齢} - 2.258$

$FEV1(L) = 0.036 \times \text{身長}(cm) - 0.028 \times \text{年齢} - 1.178$

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)

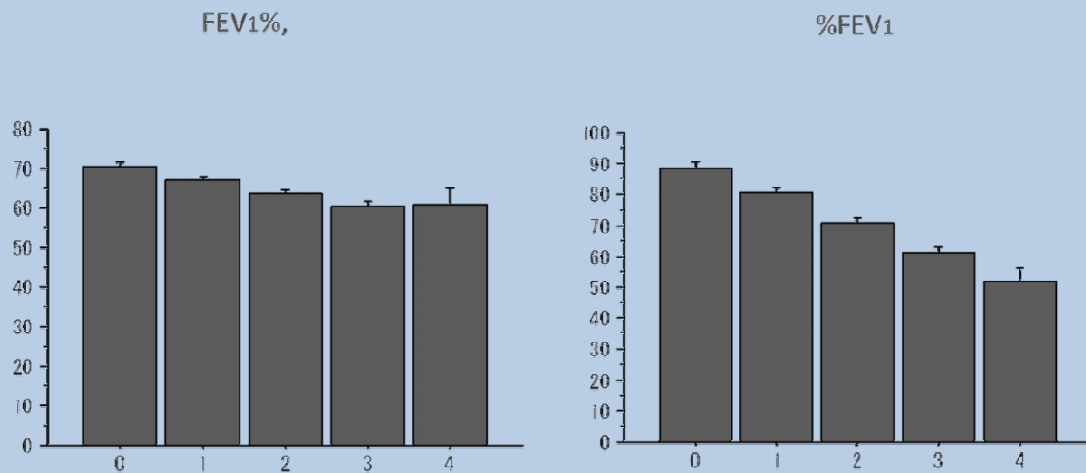
課題3結果；%VCと%FEV1の新旧基準のヒストグラムの比較



じん肺患者の%VC、%FEV1は新、旧基準で見ると、%VC(旧)94±21%、%VC(新)89±18%と平均で新基準のほうが5%低かった。

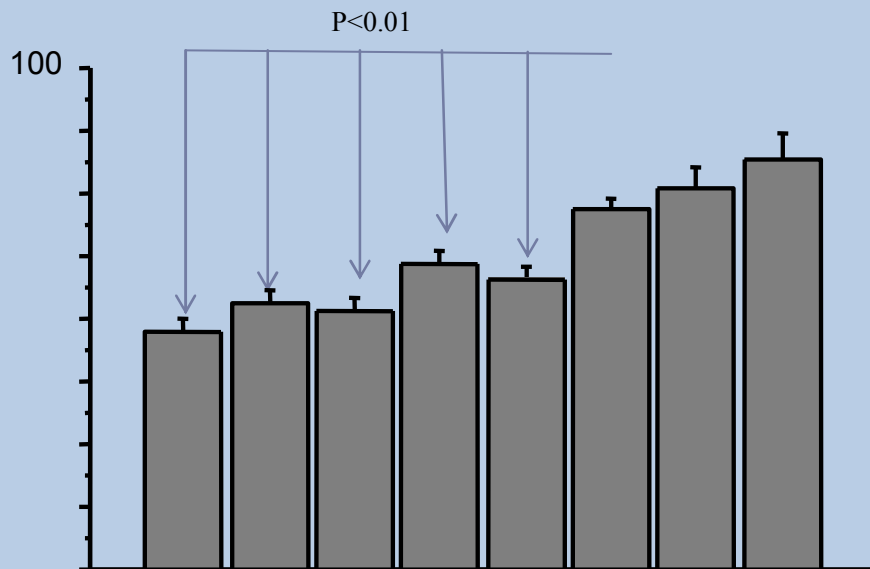
また%FEV1は%FEV1 (旧)87±28%、%FEV1(新)71±22%と平均で新基準の方が16%低かった。

課題3結果；呼吸困難とFEV1%、%FEV1



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。

課題3 結果； %FEV1とSGRQの関係



%FEV1におけるSGRQ Scoreの平均値を示すと、%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。

課題3 考察・まとめ

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。例えば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、その代わり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V25/HTを指標としているが、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V25/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、2001年に日本呼吸器学会が提案した予測式を用い、閉塞性換気障害の指標としてFEV1%および%FEV1を用いること、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V25/HTについては判断項目から除外されている。

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、患者の呼吸困難、SGRQ等、より病態を反映できる指標になっていると考えられた。

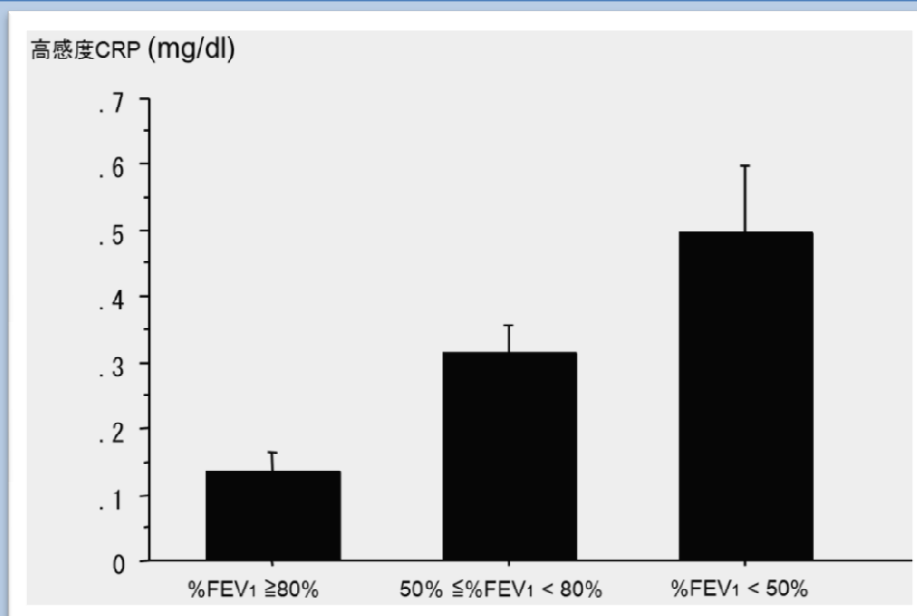
課題3 じん肺の労災認定に係る 研究②

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いる。今般、じん肺症における炎症性マーカー等に関する関連を明らかにするため、検討を行った。

対象と方法

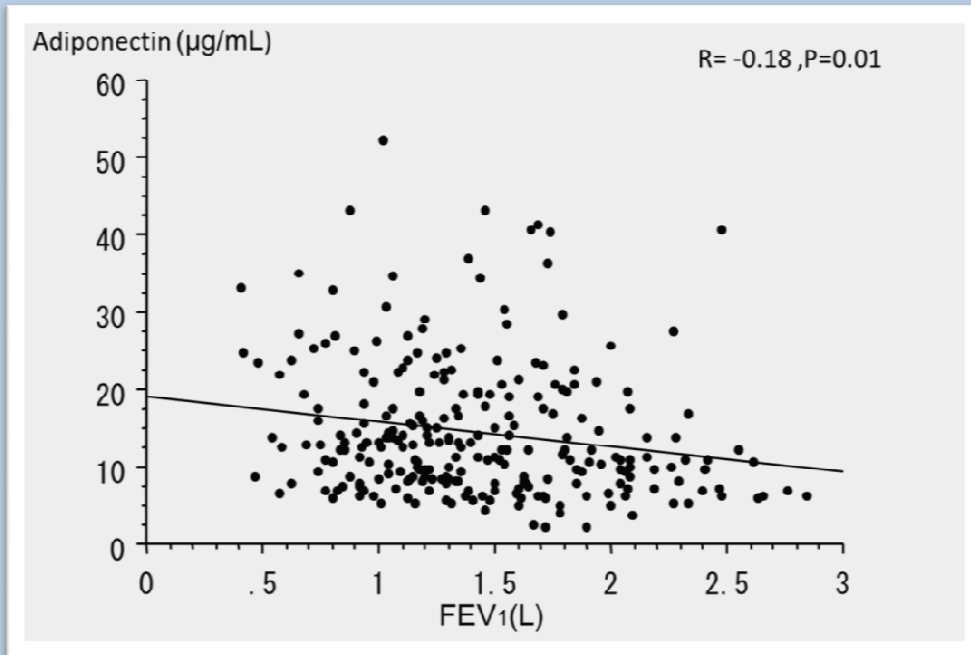
5労災病院のうち、症状の安定している管理4の患者に対し、呼吸機能検査(VC, FEV1, FEV1%)を行い、同時に高感度CRP, IL-6, IL-8, フィブリノーゲン、アディポネクチンの採血を行った。IL-6, IL-8 はELISA法によって、アディポネクチンはラテックス免疫比濁法により測定した。

課題3結果；高感度CRPとFEV1



COPDの病期分類に準じてmild (%FEV1 ≥ 80%), moderate (50% ≤ % FEV1 < 80%), severe (%FEV1 < 50%) 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 と有意上昇していた。

課題3 結果；アディポネクチンと呼吸機能(FEV1)の相関



FEV₁とアディポネクチンは弱い負の相関を認めた($r = -0.18$ $P < 0.01$)。また、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($r = -0.20$, $p = 0.01$)。

課題3 考察・まとめ

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。

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。

〔 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 〕

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。今般、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。



超硬合金肺症例の胸部X線写真(左)と胸部CT画像(上)。胸部X線写真では、全肺野びまん性に粒状影がみられ、胸部CT画像では全肺に辺縁の不鮮明な粒状、小斑状影が多数みられる。

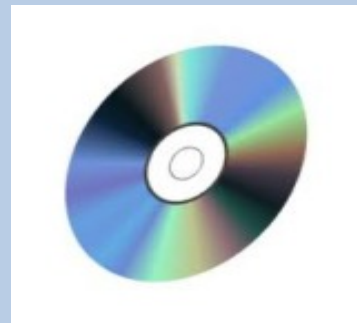
超硬合金肺とは、1940年にJobsらによって初めて報告された炭化タングステンとコバルトからなる超硬合金の粉塵を吸入することで発症する職業性肺疾患であり、超硬合金関連作業者の0.7～13%にみられる。症状は咳嗽、呼吸困難、喘鳴などが挙げられ、粉塵からの回避により改善する。超硬合金吸入による生体反応には個体差があり、アレルギー反応との関連も示唆されている。

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。

課題5 デジタル画像による じん肺標準写真の作成

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。

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。



「粉じん等による呼吸器疾患」分野 研究者一覧

中野	郁夫	北海道中央労災病院	内科
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
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
木村	清延	勤労者医療総合センター	長/北海道中央労災病院 院長

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。

※ 「粉じん等による呼吸器疾患」

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及び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