

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390154

研究課題名(和文)建設作業者集団における石綿関連疾患の罹患リスク評価

研究課題名(英文)Risk assessment of asbestos-related diseases among construction workers

研究代表者

菅沼 成文(SUGANUMA, Narufumi)

高知大学・教育研究部医療学系・教授

研究者番号：50313747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,500,000円

研究成果の概要(和文)：現在追跡中の石綿曝露者コホートの追跡継続と共に、既に、同様のプロトコルでスクリーニングを実施した集団との比較を行うことで、腫瘍性及び非腫瘍性の石綿関連疾患(ARD)を十分な頻度で捕捉し、悪性腫瘍と非腫瘍性疾患とのそれぞれをターゲットにしたスクリーニング戦略のため、職歴などの要因、生化学マーカーと胸部画像の読影結果について検討した。胸部エックス線画像2991例について、小陰影が1.2%、胸膜プラークが11.6%であった。これらと石綿吹き付け撤去などの曝露と関連しており、生化学マーカーとも頻度に相関があった。国際的に推奨される我々の開発したCT分類の活用方法はさらに検討が必要である。

研究成果の概要(英文)：We have reassessed current screening and surveillance strategy reviewing chest radiography, exposure history taking, biological markers and HRCT among asbestos-exposed construction workers' cohort in Fukuoka. NIOSH B-reader and Asian Intensive Readers of Pneumoconioses (AIR Pneumo) certified reader reviewed chest radiography. Prevalence of small opacities was 1.2% and that of pleural plaque was 11.6% among 2991 construction workers. Biological marker level, which is possible marker for mesothelioma, was interestingly correlated with prevalence of pleural plaques among this population. Ninety-seven HRCT scans and chest radiographs collected from similar construction workers showed more than two-fold frequencies of small opacities and pleural plaques. Further study is needed to implement International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases, which is recommended for international studies, for the management of these exposed population.

研究分野：産業保健

キーワード：職業性呼吸器病 画像診断 胸部エックス線 胸部CT 生化学マーカー 検診 コホート研究 石綿関連疾患

1. 研究開始当初の背景

我々は、職業性呼吸器病に対する新たな二次予防のツールとしてデジタルエックス線(DR)やCTなど最新モダリティを用いた検診システムの標準化と実用化について研究してきた。ヘルシンキで2000年に開催された「ARDのための専門家会議」では石綿曝露者に対する2つのCT検診、すなわち、石綿肺及び胸膜病変に対する高分解能(HR)CT検診と石綿曝露者の肺がんに対する低線量らせんCT検診について議論が交わされた(Tossavainenn, 2000)。その席上、じん肺の胸部X線検診を補完するHRCT分類の開発が強く推奨され、我々が主唱して職業性及び環境起因性呼吸器病の為に国際HRCT分類(ICOERD)を開発したところである(Kusaka, 2005)。開発されたICOERD分類を用いて放射線科医、呼吸器内科医、産業医による多数読影によって、このICOERDの信頼性を評価し(Suganuma, 2006)、ICOERDの典型画像をソフト上で参照しながら、症例のHRCT画像を表示し、読影結果をソフト上で記録できるビューアー(ICOERD-Viewer version 1)を富士通と共同開発した(Suganuma, RSNA2007)。

実際の運用上、胸部CTを標準的なスクリーニングツールとすることは、費用面でもハードルが高い。安価で妥当な精度を持ち、CTより被曝線量が少なく、頻りに撮影される胸部単純エックス線撮影については、近年、診療場面とともに検診でも標準的に使われるようになったデジタルエックス線撮影装置によるデータを収集し、CTをゴールドスタンダードとして胸部単純エックス線による至適表示条件を提案し(Takashima, 2007)、我が国のデジタル標準画像の抽出、米国でのデジタル画像のじん肺健診への導入に大きな影響を与えた。こうした胸部エックス線の読影については、じん肺エックス線分類に基づいて、訓練を受けた医師が読影することによって初めて検診のツールとして安定して利用可能となるが、その読影者養成も我が国、東南アジア諸国、南アメリカで実施してきている。

ARDの中で、画像による早期発見に期待が持てない悪性中皮腫については、Osteopontin、N-ERC/mesothelinなどの生化学的マーカーの有用性を検討した。その結果、N-ERC/mesothelinを有望な腫瘍マーカーとして追跡中のコホートについて、スクリーニングを実施している。

これらのツールを実際に石綿曝露集団に適用し、分担者の樋野が開発した中皮腫の生化学的マーカーであるN-ERC/mesothelinの測定を加えることで、画像と生化学マーカーとによる中皮腫の早期診断について検討を行ってきた。

2. 研究の目的

現在追跡中の石綿曝露者コホートの追跡

継続と共に、既に、同様のプロトコルでスクリーニングを実施した集団との比較を行うことで、腫瘍性及び非腫瘍性の石綿関連疾患(ARD)を十分な頻度で捕捉し、悪性腫瘍と非腫瘍性疾患とのそれぞれをターゲットにしたスクリーニング戦略を再検討し、建設作業者のこれらの疾患の罹患リスクを推定することを目的とした。

3. 研究の方法

対象となった建設コホートの胸部X線写真のうち、一次読影者は、小陰影と胸膜プラークの有無の判定のみ行い、判定困難例は“陽性疑い”とした。一次読影者はアジアじん肺読影講習(AIR Pneumo)修了者である。職歴などの要因とこれらの読影結果について、検討をおこなった。

また、読影に際して生じる読影者間のばらつきを検討のために、一次読影者と熟練している読影者との比較を行った。熟練読影者は米国じん肺上級読影医資格(NIOSH Bリーダー)を持っている。

NIOSH BリーダーはILO分類に基づく読影表を用いて読影を行った。Bリーダーによる読影結果をGold Standardとして、AIR Pneumo修了者の読影結果について感度と特異度を評価した。また、2者の読影結果の一致性をCohenのカッパ値を算出し評価した。

CT検査結果については、福岡での集団ではDICOMデータが収集できなかったため、類似の建設労働者のなかで胸部エックス線とともに収集しえた97例についての検討を行った。

4. 研究成果

対象となった福岡の建設労働者集団の胸部エックス線画像2991例について、小陰影が36例(1.2%)、胸膜プラークが346例(11.6%)であった。どちらの所見も年齢層が高くなる毎に、頻度が高くなっていた。プラークの内、石灰化していたのは44.5%であった。

石綿への曝露についての問診で情報が得られた2890例については、10年以上の石綿取り扱い者はプラーク有所見率が18.6%、吹きつけ石綿除去作業の近辺での作業経験者は17.8%、吹きつけ石綿の近辺での作業経験者は15.8%、天井裏での作業経験者は13.6%とこれらの作業が石綿関連所見の有所見率を高めていることが分かった。職種として、最も多いものが、大工、以下、電気工事、左官、配管工と続いた。

NIOSH Bリーダーを含めて2名の読影結果のある1310例については、小陰影の有所見者は11名(1.2%)、内1型5名、2型4名、3型2名、粒状影2名、不整形影9名、胸膜プラークの有所見者は120名(9.2%)、内石灰化プラークを有する者は40名であった。

Bリーダーによる読影結果を Gold Standard とした場合、AIR Pneumo 修了者の読影結果は、小陰影の感度 90.9% (疑い例と合わせ 100%)、特異度 98.3% (同 96.3%)、胸膜プラークの感度 63.3% (疑い例と合わせ 88.3%)、特異度 96.4% (同 89.3%) であった。1310 例中、読影した順序で前半 (430 例)、中盤 (426 例)、後半 (454 例) に分けると、中盤、後半では胸膜プラークの特異度の改善を認められた (それぞれ 89.8%、99.7%、99.3%)。石灰化のある胸膜プラークでは、石灰化のないものと比べて高い感度が得られた (それぞれ 82.5%、53.8%)。また、小陰影のカップ値 = 0.46、胸膜プラークのカップ値 = 0.60 と、2 者の読影結果に中等度の一致度があるものと評価された。医学的な検査として曝露評価に用いられる胸膜プラークの指摘について、AIR Pneumo 修了者の読影結果は胸膜プラークの感度はやや低いものの特異度が十分に高く、NIOSH Bリーダーと同等の読影結果であったと考えられた。

また、N-ERC Mesothelin については、現時点では本研究の対象集団の高値群からの中皮腫は確認されていないが、低値 (4ng/ml 以下)、中程度 (4-8ng/ml)、高値 (8ng/ml 以上) の三群に分けて胸膜プラークの所見の程度を比較したところ、高値になるに従って有意に胸膜プラークの有所見率が高く、広がりも大きく、且つ、石灰化したプラークが多く存在していた。

一方で、胸部 CT の収集しえた 97 例については、胸部放射線科医と ICOERD の開発者の一人である NIOSH B reader との読影結果によって所見を決定したところ、線状網状影が 9.3%、すりガラス影が 1%、気腫が 18.5%、蜂巣肺が 1% であり、胸膜プラークは 45.4% に見られた。また、肺がんが 2 例指摘された。胸膜プラークについては ICOERD に基づき、極小のものもプラークと判断すれば指摘している。

この結果と胸部エックス線との読影結果の比較からは、線状網状影については、0/1 以上を有所見としても、CT の半数程度しか指摘することができなかった。一方、胸膜プラークの指摘は 40% を切っており、10% 程度の指摘率の読影者もいた。胸部エックス線を用いた石綿関連疾患のスクリーニング及びサーベイランスには一定の教育と経験が必須であることが示唆された。また、それ以降にモダリティーの違いによって、有所見率の差が大きいことが確認された。

現在、ICOERD を公的な評価基準として、石綿曝露者に対して適用しているのは、ドイツのみである。ドイツにおいても、スクリーニングとしては実施しておらず、初回の検査について、ドイツの B reader が指示したものについては HRCT が撮られる。2014 年 2 月に行われた石綿関連疾患に関するヘルシンキ会議ではこの ICOERD が非悪性腫瘍については標準的な分類として、国際比較の際には特

に推奨された。

悪性腫瘍については、今回の CT 検査で指摘された 2 例については、1 例についてはかろうじて胸部エックス線で指摘が可能であったが、1 例は全く指摘できなかった。米国の RCT の結果を参考にヘルシンキ会議では肺がんについての CT スクリーニングを研究的な体制で実施することは条件的に推奨した。なお、中皮腫に関わる生化学マーカーについては、現時点では推奨されなかった。

低線量 CT を用いた肺がん検診については、米国の I-ELCAP が膨大なデータを蓄積しており、肺がん以外の所見の記載に我々の ICOERD を活用したいとの申し出があり、意見交換を行った。肺がん検診参加者における石綿肺、胸膜プラークなどの粉じん曝露による所見が見つかれば、本研究とは異なるアプローチでリスク評価が可能となる。

2015 年 6 月ソウルにおいて行われた国際労働衛生会議において、じん肺の CT 分類についての特別セッションが開催され、ICOERD の応用については、ドイツの実施例を参考に、胸部エックス線を標準的なツールとした上で、補完的に活用することが期待される。その際に、コンピュータ支援診断を活用して実施することが望ましいとの議論がなされた。国内で収集されている CT 画像に留まらず、国際的な枠組みでの症例収集とその分析が期待される。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

T Tamura, N Suganuma, KG Hering, T Vehmas, H Itoh, M Akira, Y Takashima, H Hirano, Y Kusaka. Relationships (I) of International Classification of High-resolution Computed Tomography for Occupational and Environmental Respiratory Diseases with the ILO International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis for parenchymal abnormalities. *Industrial Health* 2015; 53(3):260-270. 査読有 DOI:10.2486/indhealth.2014.0073

T Tamura, N Suganuma, KG Hering, T Vehmas, H Itoh, M Akira, Y Takashima, H Hirano, Y Kusaka. Relationships (I) of International Classification of High-resolution Computed Tomography for Occupational and Environmental Respiratory Diseases with ventilatory functions indices for parenchymal abnormalities. *Industrial Health* 2015; 53(3):271-279. 査読有 DOI:10.2486/indhealth.2014.0072

M Akira, N Suganuma. Acute and Subacute

Chemical-Induced Lung Injuries: HRCT findings. *European Journal of Radiology* 2014; 83(8):1461-9 査読有
DOI:10.1016/j.ejrad.2014.04.024

Narongpon Dumavibhat, Tomomi Matsui, Eri Hoshino, Sasivimol Rattanasiri, Dittapol Muntham, Ryoji Hirota, Masamitsu Eitoku, Momo Imanaka, Basilua Andre Muzembo, Nlandu Roger Ngatu, Shinichi Kondo, Norihiko Hamada, Narufumi Suganuma. Radiographic Progression of Silicosis among Japanese Tunnel Workers in Kochi. *Journal of Occupational Health*.03/2013;55(3)142-8 (IF=1.55)査読有

Wei ZHAO, Rui XU, Yasushi HIRANO, Rie TACHIBANA, Shoji KIDO, Narufumi SUGANUMA. Classification of Pneumoconiosis on HRCT Images for Computer-Aided Diagnosis. *IEICE Transactions on Information and Systems* (impact factor: 0.18). 04/2013; E96-D(4):836-844. 査読有

Huashi Zhou, Taro Tamura, Yukinori Kusaka, Narufumi Suganuma, Ponglada Subhannachart, Chomphunut Vijitsanguan, Weeraya Noisiri, Kurt G Hering, Masanori Akira, Harumi Itoh, Hiroaki Arakawa, Yuichi Ishikawa, Shinji Kumagai, Norio Kurumatani. Evaluation of the efficacy of the guideline on reading CT images of malignant pleural mesothelioma with reference CT films for improving the proficiency of radiologists. *European Journal of Radiology*. 2013;82(1); 169-176 (IF=2.65) 査読有
DOI:10.1016/j.ejrad.2012.05.022

Basilua Andre Muzembo, Narongpon Dumavibhat, Nlandu Roger Ngatu, Masamitsu Eitoku, Ryoji Hirota, Shinichi Kondo, Yoji Deguchi, Yoshiro Saito, Kazuhiko Takahashi, Narufumi Suganuma. Serum selenium and selenoprotein P in patients with silicosis. *Journal of trace elements in medicine and biology : organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*. 07/2012; (IF=1.68)査読有
DOI:10.1016/j.jtemb.2012.05.003

Huashi Zhou, Taro Tamura, Yukinori Kusaka, Narufumi Suganuma, Ponglada Subhannachart, Chomphunut Vijitsanguan, Weeraya Noisiri, Kurt G Hering, Masanori Akira, Harumi Itoh, Hiroaki Arakawa, Yuichi Ishikawa, Shinji Kumagai, Norio

Kurumatani. Development of a guideline on reading CT images of malignant pleural mesothelioma and selection of the reference CT films. *European Journal of Radiology*. 2012;81(12): 4203-4210 (IF=2.65)査読有

DOI:10.1016/j.ejrad.2012.08.008

H Zhou, Y Kusaka, T Tamura, N SUGANUMA, et al.: "Proficiency in reading pneumoconiosis radiographs examined by the 60-film set with 4-factor structuring 8-index." *Industrial Health* 50(2). 142-146 (2012), 査読有
<http://doi.org/10.2486/indhealth.MS1316>

H Zhou, Y Kusaka, T Tamura, N SUGANUMA, et al.: "The 60-film set with 8-index for examining physicians proficiency in reading pneumoconiosis chest X-rays." *Industrial Health* 50(2). 84-94 (2012), 査読有

<http://doi.org/10.2486/indhealth.MS1315>

[学会発表](計10件)

松井 智美, Ashif Bhatti Sabah, 船越 光彦, 田村 昭彦, Basilua Andre Muzembo, 今中 桃, 栄徳 勝光, 弘田 量二, 菅沼 成文. 建設労働者コホートにおける胸部単純エックス線写真所見の分析. 第 87 回日本産業衛生学会、2014 年 5 月 21 日-24 日、岡山コンベンションセンター(岡山県)

野上 祥子, 松井 智美, Roger Ngatu Nlandu, J.P. Nan Awn, 田村 太郎, 日下 幸則, 菅沼 成文. 建設作業における高分解能 CT による職業性・環境性呼吸器疾患の有所見率、および胸部単純写真所見との診断能比較. 第 87 回日本産業衛生学会、2014 年 5 月 21 日-24 日、岡山コンベンションセンター(岡山県)

菅沼 成文. アスベスト問題 予防・診断・治療を科学する アスベスト関連肺癌の国際動向. 第 87 回日本産業衛生学会、2014 年 5 月 21 日-24 日、岡山コンベンションセンター(岡山県)(招待講演)

田村 太郎, 日下 幸則, 菅沼 成文, 熊谷 信二, 車谷 典男. 悪性胸膜中皮腫の CT 画像の読影ガイドライン. 第 86 回日本産業衛生学会、2013 年 5 月 15 日-17 日、ひめぎんホール(愛媛県)

松井智美、栄徳勝光、弘田量二、舟越光彦、田村昭彦、Muzembo Basilua Andre、Bhatti Sabah Asif、菅沼成文. AIR Pneumo 修了者のじん肺健診胸部 X 線写真の読影習熟度の評価-NIOSH B リーダーとの比較から. 第 86 回日本産業衛生学会、2013 年 5 月 15 日-17 日、ひめぎんホール(愛媛県)

N Suganuma, M Akira, K Suzuki, T Tamura, S Nogami, T Matsui, Y Kusaka. International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases: describing non-malignant and malignant asbestos related diseases. The International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases 2014, 2014年2月11日-13日, Hanasaari Cultural Center, Espoo (Finland)

Narufumi Suganuma. International Classification of Occupational and Environmental Respiratory Diseases and its application. The 29th International Conference on Screening for Lung Cancer, 2013年10月12日-13日, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York (USA) (招待講演)

松井 智美: "じん肺健診 X線写真評価における NIOSH Bリーダーと AIR Pneumo 修了者の2者間の一致" 第56回中国四国合同産業衛生学会. (20121209). 岡山大学創立五十周年記念館(岡山県)

Bhatti Sabah Asif: "石綿曝露作業者におけるメソセリン診断能" 第85回日本産業衛生学会. (20120602). 名古屋国際会議場(愛知県)

Bhatti Sabah Asif: "N-ERC/Mesothelin Measurement and Comparison of Mesothelin Level and Pleural Plaques: A Cohort Study" 第56回中国四国合同産業衛生学会. (20121209). 岡山大学創立五十周年記念館(岡山県)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅沼 成文 (SUGANUMA, Narufumi)
高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号: 50313747

(2) 研究分担者

横山 彰仁 (YOKOYAMA, Akihito)
高知大学・教育研究部医療学系・教授
研究者番号: 30191513

濱田 典彦 (HAMADA, Norihiko)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号: 50423471

審良 正則 (AKIRA, Masanori)
独立行政法人国立病院機構
(近畿中央胸部疾患センター臨床研究セン

ター) その他部局等・その他
研究者番号: 20393267

樋野 興夫 (HINO, Okio)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号: 90127910

近藤 格 (KONDO, Tadashi)
独立行政法人国立がんセンター・がん研究所・部長
研究者番号: 30284061

弘田 量二 (HIROTA, Ryoji)
高知大学・教育研究部医療学系・講師
研究者番号: 20448385

栄徳 勝光 (EITOKU, Masamitsu)
高知大学・教育研究部医療学系・助教
研究者番号: 50552733