

平成 21 年 5 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17390168
 研究課題名 (和文) 北陸地域での建設作業員の石綿関連呼吸器疾患と呼吸器悪性疾患に関するコホート調査
 研究課題名 (英文) Cohort Study of construction workers in Hokuriku Area regarding non-malignant and malignant asbestos related lung diseases
 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

研究成果の概要：

我々が国際共同開発した職業・環境性呼吸器病のための HRCT 分類 (ICOERD) を疫学ツールとして用いて、福井県を中心に石綿曝露者である建設作業員 3000 人の集団を対象にコホートを立上げ、胸部単純 X 線検査、希望者に対する低線量 MDCT による胸部 CT 肺癌検診、血清・血漿を採取しての腫瘍マーカー検索を行った。この 4 年間に 6 例の肺がん患者と 1 例の中皮腫患者を発見するに至った。胸部単純では、胸膜プラークは 7-10%、不整形陰影は 1%未満であった。胸部 X 線と CT を比較すると CT は約二倍の有所見率であった。腫瘍マーカーの石綿曝露者の健診における有効性は現在検討中である。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
17 年度	5,000,000	0	5,000,000
18 年度	3,300,000	0	3,300,000
19 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
20 年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
年度			
総計	15,100,000	2,040,000	17,140,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：石綿関連疾患、悪性腫瘍、胸部単純エックス線、胸部 CT、国際分類、スクリーニング

1. 研究開始当初の背景

2000 年にヘルシンキで行われた石綿関連疾患のスクリーニングに関する専門家会議において、石綿関連非悪性疾患に対して、HRCT による分類の開発が合意され、これを契機として職業・環境性呼吸器疾患のための国際

HRCT 分類 (ICOERD) が我々のグループにより共同開発された。また、同じ会議において石綿曝露者に対するらせん CT による悪性腫瘍のスクリーニングの有用性に対する期待が高まった。

わが国では石綿の原則使用禁止が決定し、平成 16 年 10 月からは 1%以上含有の建材、ブレーキ等の使用が禁止された。このように石綿への新規曝露は建築物の解体を除きほぼなくなった状況である。

建設労働は、他の石綿曝露集団に比べ、小規模事業場が多い、作業現場が一時的である、労働者が建設業に長期間留まっていることは少ないなどの特徴があり、この集団における曝露状況の把握は十分になされていない。このため米国 OSHA では、建設労働に対して通常の石綿製品取り扱いとは異なる基準での作業管理を求めている。また、粉じん職場や石綿使用職場に当てはまらず、直接撮影による検診を受けていない石綿曝露作業も多く存在すると考えられる。

Kishimoto らによると、2,951 名の建設労働者を検診し、168 名 (5.7%) が胸部単純 X 線により胸膜肥厚や肺線維化所見を認めた。また、毛利、久永らは建設労働者の建設現場での石綿曝露が高濃度であり、肺がんによる SMR が通常の 3 倍であることを示している。また、建設労働者の石綿関連胸部 X 線所見の頻度は地域によってかなり差があることが示唆されている。

2. 研究の目的

これらの経緯を踏まえて、北陸地域の建設労働者のコホートを設定し、建設労働者の石綿関連性呼吸器疾患と呼吸器悪性腫瘍の頻度を明らかにすることを目的とする。コホート設定時に石綿曝露の可能性について、詳細な調査を行い、曝露の程度によりコホートを群わけする。曝露の状況については、経時的に追跡し、変化を考慮する。石綿曝露の明らかな集団に対しては、①既に欧州で行なわれている薄層 CT と厚層 CT を併用した検診システムの導入による二次予防的介入、②肺癌、

悪性中皮腫の腫瘍マーカーに関する分子生物学的検討を行った。肺癌と悪性中皮腫は石綿曝露労働者の死因の重要なものである今後、このコホート内において、予後不良とされる悪性中皮腫の治療効果を含めた悪性中皮腫登録の雛型をつくり、悪性中皮腫の日本における現状も示すことを目指した。

3. 研究の方法

3000 人の会員を有する建築組合の協力を得て健康診断に際して、胸部単純直接撮影の導入と希望者への胸部 CT 健診受診勧奨を行なった。胸部単純写真の読影は米国 CDC/NIOSH 認定のじん肺上級読影医 B reader が行い、必要に応じて CT による精密検査を行った。

また、健診時に採取した血清を保存し悪性中皮腫に対する腫瘍マーカーの検索の可能性を模索し、オステオポンチン及び N-Erc メゾテリンの測定を行なった。

CT 検診については、希望者を募って、被爆による健康リスクを説明した上で行った。初年度は施設型の 16 列の多検出器型 (MD)CT を用いて CT 検診を行い低線量撮影に関する検討をおこなった。また、二年目以降は車載型 8 列 MDCT を用いて CT 検診を実施した。

4. 研究成果

問診の結果、約半数が石綿への曝露を認識していた。木造建築作業者がほとんどであったため、石綿は扱っていないという認識の者も多かったが、新建材として使われたケイカル板という天井材には石綿が使われており、一戸建築する際には必ずある作業だとの意見もあった。

平成 17 年度は 1012 例中 21 例が小陰影あり、126 例に胸膜プラークを認めるなど、胸部単純エックス線でも明瞭に指摘できる胸

膜プラークが年度によりやや変動があるものの、7%から10%に見られた。問診による石綿曝露の自覚の有無と小陰影の有無とは関連があったが、胸膜プラークの出現率との間には関連がなかった。

MDCTの登場と普及により薄層CTと厚層CTの撮影は、一度に低線量で行うことも可能となった。福井大学病院の16列MDCTを用いて石綿曝露者健診用に用いた撮影条件は25mAsでcollimation 2mmで撮影したデータを石綿による肺線維症などの非悪性疾患については2mmで、悪性腫瘍のスクリーニングには7mmに再構成しなおして読影を行った。車載型8列MDCT検診では同様に25mAsで撮影し、3mmのスライス厚で撮影、観察を行った。

胸部単純でのILO分類と胸部CTのICOERD分類を疫学ツールとして用いて、福井県において石綿曝露者である3000人の集団を対象にコホートを立上げ、胸部単純X線検査、希望者に対する胸部CT肺がん検診、血清・血漿を採取しての腫瘍マーカー検索を開始したところであり、平成17年には100名中経過観察を必要とする小結節影が6例あり、そのうち3例は肺がんであった。平成18、19年度にそれぞれ189例、112例の参加者を得た。その結果それぞれ59例、28例に胸膜プラークを、また、8例、3例の精査あるいは再検査を必要とする小結節影を認めた。結果として、この4年間に6例の肺がん患者と1例の中皮腫患者を発見するに至った。胸部単純では、胸膜プラークは7-10%、不整形陰影は1%未満であった。胸部X線とCTを比較するとCTは約二倍の有所見率であった。

腫瘍マーカーの有効性を検討するために検診時に保存した血清および血漿を用いてオステオポンチンおよびN-Ercメゾテリン（順天堂大・樋野興夫教授ご提供）をELISA法で測定し、画像診断との比較を行ったが、

現時点で確かめられていない。このマーカーに関する検討は首都圏の事業場において産業医および検診を担当する労働衛生機関の協力により、経年的な経過とともに検討を進めており、この結果のフィードバックにより、より大きな対象での検査体制や精密検査の手順の検討を行っている。また、これらの腫瘍マーカーについては血漿と血清の測定値間に凝集反応による対象タンパクの減少が理由と思われる差異がかなり生じることが判明した。

表. 胸部画像と腫瘍マーカーの関係

	N-Erc/mesothelin				osteopontin			
	Plasma (ng/ml)		Serum (ng/ml)		Plasma (ng/ml)		Serum (ng/ml)	
	mean±SD	N	mean±SD	N	mean±SD	N	mean±SD (N)	
A	5.7±2.2	92	4.3±2.6	92	288.9±52.0	31	104.2±23.9	31
B1	5.9±1.8	8	4.4±1.8	8	303.8±45.3	2	120.2±0.8	2
B2	6.1±2.5	10	5.0±2.5	9	257.3±19.8	3	101.6±18.1	3
0/0	5.7±2.2	97	4.3±2.7	96	285.4±51.2	33	104.6±23.3	33
0/1	7.1±3.3	3	5.5±1.0	3	310.7±0	1	83.3±0	1
1/0	5.2±0.1	2	5.6±3.2	2		0		0
Plq(-)	5.7±2.2	93	4.3±2.7	93	288.9±51.9	31	104.2±23.9	31
Plq(+)	6.3±2.5	9	5.4±2.3	8	257.3±19.8	3	101.6±18.1	3
Total	5.7±2.2	110	4.4±2.6	109	287.1±49.9	36	104.9±22.8	36

A正常、B1石綿関連疾患、B2石綿関連疑い、Plqプラーク

今回の研究では対象とするコホートが3000名からあまり増加せず、非悪性疾患としての胸膜プラーク、石綿肺などはある程度発見することができたが、100万人に数人程度の中皮腫の発生は十分数検出できなかった。このことから、コホートを数倍に拡大して過去にさかのぼるなどの工夫をして、十分数の悪性疾患を確保する必要がある。

コホートは福井を拠点とした北陸、首都圏の事業体、高知を拠点とした四国、福岡を拠点とした九州と漸次拡大をしつつあり、福井での健診方法を雛形として共通プロトコルで健診を進めるとともに、建築作業者の疾病罹患と死亡について石綿関連疾患の有無を今後も継続して調べていく。この一連の研究の中で、現在の石綿曝露者に対する健診の項目の妥当性について検討し、費用対効果と

しても適切な健診項目を提案していく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG, Vehmas T, Kraus T, Arakawa H, Parker JE, Kivisaari L, Letourneux M, Gevenois PA, Tuengerthal S, Crane MD, Shida H, Akira M, Henry DA, Nakajima Y, Hiraga Y, Itoh H, Hosoda Y. Reliability of the International Classification of High-Resolution Computed Tomography for Occupational and Environmental Respiratory Diseases. *J Occup Health* 2009;51(3)(published online before print)
- ② Takashima Y, Suganuma N, Sakurazawa H, Itoh H, Hirano H, Shida H and Kusaka Y. A flat-panel detector digital radiography and a storage phosphor computed radiography: screening for pneumoconiosis. *J Occup Health* 2007;49(1): 39-45.
- ③ Suganuma N, Kusaka Y, Hering KG, Vehmas T, Kraus T, Parker JE, Shida H. Selection of Reference films and reliability of a proposed Classification of HRCT for Pneumoconioses. *Int Arch Occup Environ Health* 2006;79:472-6.
- ④ Suganuma N, Kusaka Y, Itoh H. Is CT screening for asbestos-related diseases rational? *Occup Environ Dis J* 2006(1);9-16.

[学会発表] (計 15 件)

- ① 松本純子, 中西久, 弘田量二, 藤島清太郎, 梅村朋弘, 目下幸則, 菅沼成文. 石綿曝露者の腫瘍マーカーによる中皮腫スクリーニングの可能性の検討. 第82回日本産業衛生学会、2009.5、福岡市
- ② 菅沼成文, 濱田典彦, 窪田哲也, 森田賢. モニター診断における解像度の差による読影結果への影響の検討. 第82回日本産業衛生学会、2009.5、福岡市
- ③ Nlandu N, Suzuki S, Hirota R, Kusaka Y, Suganuma N. Assessing and Improving Physician's skill in reading Pneumoconioses CXR. 第82回日本産業衛生学会、2009.5、福岡市
- ④ Suganuma N, Kusaka Y, Arakawa H, Akira M, Onda H, Murao K, Matsumoto T, Itoh H. International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases (ICOERD): Viewer. *International Congress of Occupational Health* 2009, Mar, Cape Town
- ⑤ Nlandu N, Suzuki S, Hirota R, Kusaka Y,

Suganuma N. Assessing and Improving Physician's skill in reading Pneumoconioses CXR. *International Congress of Occupational Health* 2009, Mar, Cape Town

- ⑥ Suganuma N, Kusaka Y, Itoh H, Tamura T, Hirano H, Takashima Y. Validity of International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases on the basis of ILO 2000 International Classification of Radiograph of Pneumoconioses. 23rd International Congress of Occupational Health, p 526, Cape Town, 2009, 3.
- ⑦ Kusaka Y, Suganuma N, Tamura T, Kumagai S, Akira M, Arakawa H, Itoh H. A Supplement to International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases on Malignant Mesothelioma. 23rd International Congress of Occupational Health, p 525, Cape Town, 2009, 3.
- ⑧ Suganuma N, Kusaka Y, Arakawa H, Akira M, Onda H, Murao K, Matsumoto T, Itoh H. International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases (ICOERD): Viewer. *Radiologic Society of North America* 2007, Nov, Chicago
- ⑨ 中西久, 菅沼成文, 玉地義弘, 目下幸則. アスベスト関連疾患の胸部レントゲン写真の比較読影: 従来法とデジタルエックス線写真. 第50回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会総会、2007. 11、金沢市.
- ⑩ Suganuma N, Kusaka Y, Horiguchi S. Serum osteopontin level among carpenters in Fukui, Japan. *American Thoracic Society* 2007, May, San Francisco
- ⑪ Suganuma N, Kusaka Y, Itoh H: Early asbestosis in medical screening of asbestos exposed workers by HRCT. 28th International Congress on Occupational Health, 2006, Jun, Milan
- ⑫ Suganuma N, Kusaka Y, Itoh H, Ishizaki T, Tanaka T: Prevalence of radiographic asbestos-related diseases among construction workers in Fukui, Japan. 28th International Congress on Occupational Health, 2006, Jun, Milan
- ⑬ 菅沼成文: 石綿曝露者のCT検診は正当化されるか? 第79回日本産業衛生学会, 2006, 5, 仙台.
- ⑭ 目下幸則, 菅沼成文: 第13回日本CT検診学会, 「環境起因性および職業性呼吸器疾患のための国際HRCT基準: アスベスト胸部CT検診への応用」, 2006, 2, 千葉.
- ⑮ Suganuma N: Merit and Limitation of the HRCT-Classification, 10th International Conference on Occupational Respiratory Diseases (ICORD), 2005, Beijing

〔図書〕（計 1 件）

Kusaka Y, Hering KG, Parker JE(eds).
International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases. Tokyo: Springer, 2005.

〔その他〕

①菅沼成文：福井県の建設作業者の石綿肺・胸膜肥厚と肺癌・悪性中皮腫に関する横断調査. 平成 16 年度産業保健調査研究報告書. 401-404, 2005, 3.

②Suganuma N.

<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2008-139/pdfs/Manuscript-Suganuma-ImageParameters.pdf>

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

日下 幸則 (KUSAKA YUKINORI)
福井大学・医学部・教授
研究者番号 70135680
伊藤 春海 (ITOH HARUMI)
福井大学・副学長
研究者番号 40026943
石崎 武志 (ISHIZAKI TAKESHI)
福井大学・医学部・教授
研究者番号 80151364
村田 喜代志 (MURATA KIYOSHI)
滋賀医科大学・医学部・教授
研究者番号 20127038
久永 直見 (HISANAGA NAOMI)
愛知教育大学・保健環境センター・教授
研究者番号 90111856

研究協力者

田畑 正司 (TABATA MASAJI)
石川県予防医学協会

中西 久 (NAKANISHI YUTAKA)
パブリックヘルス診療所

藤島清太郎 (FUJISHIMA SEITAROU)
慶應義塾大学・医学部・講師