

研究種目：基盤研究（C）  
研究期間：2007～2009  
課題番号：19590583  
研究課題名（和文） 国際 HRCT 分類（改）を用いた環境起因性悪性胸膜中皮腫の特異的早期 CT 所見の検討  
研究課題名（英文） Characteristic CT findings of environmental malignant Mesothelioma at early stage by using the revised International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases (ICOERD)  
研究代表者  
日下 幸則（KUSAKA YUKINORI）  
福井大学・医学部・教授  
研究者番号：70135680

研究成果の概要（和文）：我々が2005年に開発した職業性環境起因性呼吸器疾患のための国際 HRCT分類(ICOERD)で悪性胸膜中皮腫は付加記号として扱われているのみである。悪性胸膜中皮腫の特異的早期所見を記載できるようにICOERDを改訂することを目的とした。尼崎市住民に集積する環境起因性悪性胸膜中皮腫と臨床的に診断された40例のCT画像を得て、肺がんその他と臨床的に診断された16例も加えて、国際的エキスパートよりも多数読影をブラインドで行った。正否の確診度の一致度はかなり高く、悪性胸膜中皮腫の典型的な所見である片側性胸水、結節性胸膜肥厚、葉間胸膜の肥厚、縦隔側の胸膜肥厚、腫瘍による箱詰肺(Tumoral encasement of lung)、石灰化プラーク貪食像(Calcified plaque engulfment)、浸潤、肺の減少、片側性の胸郭狭小化、胸膜腫瘤(分布も記載)などの一致も勝れていた。次いで病理組織学的ならびに免疫組織染色的に悪性胸膜中皮腫の確定診断が得られている22例の読影結果に基づき、典型的所見毎に参照画像を抽出した。さらに総合的重症度・確信度の項目も追加し、これらの所見、項目を系統的に記載できる読影票と報告票を開発した。これらを含め悪性胸膜中皮腫のガイドラインとした。ガイドラインの有効性につき、二名のタイ国放射線科医師がガイドライン熟読の前後に教材CTフィルムを読影した結果を比較解析中である。

研究成果の概要（英文）： Occurrence of malignant mesothelioma (MME) has increased among usual inhabitants in Japan. Computed tomography (CT) is a good tool for diagnosis of the disease. We have developed the International Classification of High Resolution CT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases ICOERD-HRCT, in which MME is referred to as ME in the additional symbol column alone. The purpose of the present study was to revise the ICOERD-HRCT so that CT findings specific to MME at its early stage can be recorded accurately and appropriately. As many as 40 cases of MME, who were clinically diagnosed of, and epidemiologically judged to be of environmental nature, were collected from Amagasaki City residents. In addition, 16 cases with other malignancy in the thoracic including primary lung cancer were also subjected. These cases were read independently by international experts according to ICOERD-HRCT supplemented with the structured reading sheet including description of MME specific CT findings and probability of the disease. MME specific CT findings, such as unilateral pleural effusion, nodular pleural thickening, Calcified plaque engulfment, invasion, decrease in lung volume, unilateral narrowness of thoracic case, pleural nodule with reference to distributions, were in two digits, cited from the literature, and the probability was in 4 category according to verbal ideology. The

probability and the findings were shown to concord quite well among the readers. Pleural thickening in the mediastinum and unilateral pleural effusion were most often seen and by contrast, the pleural plaque were most rarely seen. From the 22 MME cases with histopathologically and immunochemically definite diagnosis, CT reference images were chosen in correspondence to each of the specific findings. Severity of the disease and the probability for the disease were also included as items in the structured reading sheet with the MME specific findings. The guideline booklet has been develop for a purpose of description of the findings and the severity/probability and explanation of the use with the reference CT images and the reading sheets. In order to examine the usefulness of the guideline, a pilot study was done in which reading results of teaching CT films of the MME cases by two Thailand radiologists before and after referring to the guideline with the CT reference CT images were compared for analysis. The analysis is being made and seems to be productive for evaluation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：産業医学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：悪性胸膜中皮腫、アスベスト、高分解能コンピューター断層画像、HRCT、国際分類

### 1. 研究開始当初の背景

アスベストによる健康障害は良性疾患である石綿肺、壁側および臓側の胸膜病変、良性石綿胸水、円形無気肺などと、悪性疾患である石綿関連肺がんおよび悪性中皮腫がある。石綿肺や石綿関連肺がんが一定濃度の石綿曝露を受けて発症することが多いのに対して悪性中皮腫の肺内石綿線維濃度は健康成人のそれと重なる部分が多く環境曝露による悪性中皮腫の集積が重大な問題となっている。

アスベスト関連疾患の国際的エキスパートが1997年と2000年にヘルシンキにおいて、画像診断によるスクリーニング・サーベイランスについて公表した2つの合意文書(Anonymous 1997, Tossavainen 2000)によると、アスベスト関連悪性腫瘍の早期発見についてCTが有用である可能性があり、また、アスベスト肺や胸膜肥厚などの非悪性疾患についてはILO国際じん肺エックス線分類(ILO/ICRP)のように標準化された分類方法が必要であるとされた。

このヘルシンキ会議出席者を核に、申請者

を班長とする研究班が形成され(文部省科研(B)(2)1169425)、既に7カ国と共同で職業性及び環境起因性呼吸器病のための国際HRCT分類(ICOERD)を開発し、参照イメージと比較することにより、半定量的に肺と胸膜のびまん性陰影を分類し、肺がんや悪性中皮腫といった悪性腫瘍の指摘も可能なスキームを提唱している(Kusaka 2005)。これは多数読影によって読影の一致した画像を参照画像として標準的な記載を可能にする読影票を示したものであり(Suganuma 2006)、今後ILO/ICRPを補完する標準的なCT分類として既にドイツでは国家的なスクリーニングツールとして用いられており(Hering 2002)、世界中での利用が期待される。また、富士通と共に共同開発したこの分類のためのDICOMビューアー(ICOERD-Viewer)を用いることにより、症例CTイメージと参照イメージを同一画面に同時に表示し、且つ、CT分類のための読影票を画面上に表示しコンピュータ入力可能にしたことにより、分類作業の効率化と教育システムの確立を図っている

(Kusaka 2006)。

このような中で、2005年の兵庫県における職業曝露のない悪性中皮腫の集積があり、疫学的な検討により、石綿製品製造工場からの石綿繊維の飛散によって引き起こされた環境曝露による集積であることが明らかになった(車谷 2006)。これらの症例の多くについて、胸部エックス線写真や胸部CT検査のフィルムが収集されており、各症例についての詳細な検討が可能となっている。

## 2. 研究の目的

(1) 尼崎市の石綿工場周辺において地域住民の胸膜中皮腫の時間的・空間的集積が認められ現在調査が行われている。この中皮腫患者についてカルテ開示請求により収集された胸部画像について放射線医学的検討を加え、その所見の特徴をまとめた。

(2) 職業性環境起因性呼吸器疾患のための国際 HRCT 分類 (ICOERD) として職業性環境起因性呼吸器疾患の典型参照画像による標準的な読影法を既に 2005 年に出版しているが、この中には悪性胸膜中皮腫に関する典型参照画像は収録されていない。だが悪性胸膜中皮腫は今後も本邦でも 2030 年ごろをピークに増加していくと予測されており、悪性胸膜中皮腫に関しては疫学的・社会的にも注目を集めているところであり、そのスクリーニング・サーベイランスのために読影についての標準化が必要と考え、ガイドラインの作成を行った。

## 3. 研究の方法

(1) カルテ開示によって得られた胸部画像について胸部の CT が得られた 56 例につき、最も早い画像について 3 名の胸部を専門とする放射線科医により読影実験を行った。この際、中皮腫を疑う所見について、その確信度 (definite, probable, possible, negative) と中皮腫に特徴的な所見の有無について改変した職業環境性呼吸器病の国際 CT 分類コード票により読影結果を記録した。加えた所見は所見がびまん性か孤立性か、片側胸水、腫瘍性肥厚、葉間胸膜肥厚、縦隔側胸膜肥厚、全周性肥厚、石灰化プラーク取り込み像、胸郭縮小、浸潤である。

(2) 日独の胸部画像の専門家により、病理組織学的ならびに免疫組織染色的に悪性胸膜中皮種の確定診断が得られている 22 例につき、独立読影を行った。独立読影の結果、各人の読影結果を踏まえ、典型的な画像所見を合意に基づくエキスパートオピニオンによって選別し、典型所見毎に参照画像としてまとめた。その結果、片側性胸水、結節性胸膜肥厚、葉間胸膜の肥厚、縦隔側の胸膜肥厚、腫瘍による箱詰肺 (Tumoral encasement of lung)、石灰化プラーク貪食像 (Calcified plaque engulfment)、浸潤、肺の減少、片側性の胸郭狭小化、胸膜腫瘍などが選別され、参照画像としてまとめられた。同時に 1.CT 読影の意義、2. 典型所見の叙述・分類、3. 典型所見の参照画像、4. 腫瘍性陰影の分布、5. 総合的重症度・確信度、6. 読影票と報告票から成る悪性胸膜中皮腫のガイドラインを作成した。

## 4. 研究成果

(1) 56 例中 40 例が中皮腫との臨床診断を得ていたが、そのうち 33 例が病理学的に診断され、9 例が細胞診のみであった。6 例は病理および細胞診とも陽性であった。三名の放射線科医の中皮腫疑い所見の確信度は 2 値化した場合 78.6-89.3% ( $\kappa=0.55-0.75$ ) の一致度を示した。31-41 例が probable 以上とされた。臨床診断で中皮腫とされた 40 例中、38 例についての画像所見を表 2 にまとめた。最も多い所見は縦隔側胸膜肥厚 (78.95%) で、片側胸水 (73.68%) がそれに続いた。プラーク合併は 23.68% であった。

表 1 中皮腫確信度の一致度

	一致度	$\kappa$	SE	P 値
R1-R2	82.14%	0.63	0.13	<0.0001
R1-R3	89.29%	0.75	0.13	<0.0001
R2-R3	78.57%	0.55	0.12	<0.0001

表 2 中皮腫例の CT 所見

CT 所見	N	%
-------	---	---

全周性肥厚	5	13.16
プラーク取込像	1	2.63
<石綿関連所見>		
すりガラス影	0	0
蜂窩肺	0	0
不整形影	1	2.63
肺気腫	4	10.53
小粒状影	0	0
プラーク	9	23.68
<中皮腫疑い所見>		
びまん性	32/34	94.12
片側胸水	28	73.68
腫瘍性肥厚	17	44.74
葉間胸膜肥厚	12	31.58
縦隔側胸膜肥厚	30	78.95

(2) 典型的所見として、片側性胸水、結節性胸膜肥厚、葉間胸膜の肥厚、縦隔側の胸膜肥厚、腫瘍による箱詰肺 (Tumoral encasement of lung)、石灰化プラーク貪食像 (Calcified plaque engulfment)、浸潤、肺の減少、片側性の胸郭狭小化、胸膜腫瘍などが選出された。それぞれについて典型症例画像を抽出した。それ以外の特徴的な所見として、プラークや転移性肺内結節影などについても典型的症例画像を提示している。

ガイドラインとしては、前述の典型参照画像と比較しながら、各所見の有無について評価することとした。その上で、それらの所見を元にその症例の悪性胸膜中皮腫としての確信度を判断することとした。そして、症例の分布(限局性・びまん性)と重症度について記載するようにした。

## 5. 考察

悪性胸膜中皮腫については社会的にも注目

胸郭縮小	5	13.16
浸潤	5	13.16

されているところである。今回提示したガイドラインと典型参照画像を使用することにより、一般内科医や産業医など呼吸器専門外の医師でも悪性胸膜中皮腫のスクリーニングに役立つと考えられる。今後、その他の症例画像なども用い、悪性胸膜中皮腫を中心とした胸膜病変の教育画像集についても取りまとめてみたい。

【謝辞】ワークショップへの参加・ご協力につき、坂谷光則病院長、北市正則先生、井上義一先生、林清二先生(近畿中央胸部疾患センター)、石川雄一((財)癌研究会癌研究所)、浜田典彦(高知大学)に謝辞を献じさせていただきます。

## 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6件)

①平賀洋明, 四十坊典晴, 細田裕, 志田寿夫, 目下幸則, 笹川澄子, 田村太朗, 山口哲生, 菅沼成文. 胸膜斑のX線診断学(第4回) 胸膜斑の長期観察症例と好発部位. 日本胸部臨床. 2010;69: 61-66.

②細田裕, 志田寿夫, 平賀洋明, 笹川澄子, 目下幸則, 田村太朗, 四十坊典晴. 胸膜斑のX線診断学(第3回) 胸膜斑の疫学. 日本胸部臨床, 2009;68: 1170-1174.

③田村太朗, 目下幸則, 志田寿夫, 細田裕, 笹川澄子, 平賀洋明, 四十坊典晴, 山口哲夫, 菅沼成文. 胸膜斑のX線診断学(第2回) 胸膜斑 X線写真分類. 日本胸部臨床, 2009;68:1069-1072.

④笹川澄子, 細田裕, 平賀洋明, 志田寿夫, 目下幸則, 田村太朗, 四十坊典晴, 山口哲夫. 胸膜斑のX線診断学(第1回) 古くて新しい胸膜斑学. 日本胸部臨床, 2009;68:958-963

⑤Narufumi Suganuma, Yukinori Kusaka, et al. Reliability of the International Classification of

High-Resolution Computed Tomography. J Occup Health. 2009; 3:210-222.

〔学会発表〕（計5件）

① 日下幸則, 田村太朗, 周華仕, 菅沼成文, 車谷典男, 熊谷信治. 環境起因性悪性胸膜中皮腫CT画像の特徴. 第82回日本産業衛生学会, 2009.05.21, 博多.

② 田村太朗, 周華仕, 高嶋吉浩, 平野治和, 菅沼成文, 日下幸則. ICOERDによる塵肺所見読影の妥当性に関する研究. 第82回日本産業衛生学会, 2009.05.21, 博多.

③ Y. Kusaka, T. Tamura, N. Suganuma et al. A Supplement to International Classification of HRCT for Occupational and Environmental Respiratory Diseases on Malignant Mesothelioma. 29th ICOH International Congress on Occupational Health. 2009.03. 24, Cape town, South Africa , Cape town.

④ 菅沼成文, 日下幸則, 車谷典男, 熊谷信二, 伊藤春海. 尼崎に集積した胸膜中皮腫の症例集に関する放射線医学的検討. 第81回日本産業衛生学会, 2008.06.25, 札幌.

⑤ 田村太朗, 日下幸則, 車谷典男, 菅沼成文, 熊谷信二. 環境起因性悪性胸膜中皮腫事例の胸部画像所見. 第81回産業衛生学会, 2008.06. 25, 札幌.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

日下 幸則 (KUSAKA YUKINORI)  
福井大学・医学部・教授  
研究者番号：70135680

### (2) 研究分担者

菅沼 成文 (SUGANUMA NARUFUMI)  
高知大学・医学部・教授  
研究者番号：50313747  
(平成20年度～連携研究者)  
伊藤 春海 (ITO HARUMI)  
福井大学・医学部・特任教授  
研究者番号：40026943  
車谷 典男 (KURUMATANI NORIO)  
奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：10124877

(平成20年度～連携研究者)

荒川 浩明 (ARAKAWA HIROAKI)  
獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：60288131

(平成20年度～連携研究者)

審良 正則 (AKIRA MASANORI)  
(独) 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・放射線科医長

研究者番号：20393267

(平成20年度～連携研究者)

田村 太朗 (TAMURA TARO)

福井大学・医学部・助教

研究者番号：90509291

### (3) 研究協力者

Dr. Kurt G. Hering, ドイツ鉦夫共済病院、

Dr. Chomphunut Vijitsanguan, Ponglada Subhannachart, タイ王立胸部疾患研究所、