

原 著

労働者健康福祉機構 13 分野研究「粉じん等における呼吸器疾患」

— 現行のじん肺肺がんの診断法の有効性の研究 —

木村 清延¹⁾²⁾, 中野 郁夫¹⁾²⁾, 大塚 義紀¹⁾²⁾, 宇佐美郁治³⁾
 大西 一男⁴⁾, 岸本 卓巳⁵⁾, 玄馬 顕一⁶⁾, 水橋 啓一⁷⁾
 坂谷 光則⁸⁾, 加地 浩¹⁾

¹⁾北海道中央労災病院内科

²⁾職業性呼吸器疾患研究センター

³⁾旭労災病院内科

⁴⁾神戸労災病院内科

⁵⁾岡山労災病院内科

⁶⁾岡山労災病院呼吸器科

⁷⁾富山労災病院アスベスト疾患センター

⁸⁾近畿中央胸部疾患センター

(平成 21 年 3 月 24 日受付)

要旨：じん肺に合併する肺がん診断として、平成 15 年から新たに導入されたヘリカル CT と喀痰細胞診による肺がん検診の有効性を検討した。対象は平成 15 年度から平成 20 年 8 月までの期間に、我々の施設においてじん肺管理健診を受けた症例中肺がんと診断された 21 例である。診断の動機では、胸部 X 線写真が 16 例 (76%)、CT が 3 例 (14%)、喀痰細胞診が 2 例 (10%) であった。臨床病期は IA が 6 例 (28%)、IB が 5 例 (24%)、IIA が 1 例 (5%)、IIIA が 4 例 (19%)、IIIB が 2 例 (10%)、IV が 3 例 (14%) であった。診断動機と肺がん臨床病期との関連を比較すると、胸部 X 線写真が診断動機となった 16 例では IIB までの早期肺がんが 10 例 (63%) で、6 例 (38%) は IIIA 以上の進行がんであった。一方 CT ないしは喀痰細胞診が診断動機となった 5 例では IIB までの早期肺がんは 2 例 (40%)、IIIA 以上の進行がんは 3 例 (60%) であり、診断動機が胸部 X 線写真の群と、CT ないしは喀痰細胞診の群では肺がんの臨床病期に差はなかった。肺がん診断時腫瘍径は平均 27.7 ± 13.1 mm (平均 \pm SD: 中央値 27.5mm) であった。診断動機と診断時腫瘍径を比較すると、診断動機が胸部 X 線写真の群の腫瘍径は 27.0 ± 12.9 mm (中央値 27.5mm)、CT ないしは喀痰細胞診の群では 30.0 ± 15.6 mm (中央値 27.5mm) で有意の差はなかった。さらにじん肺胸部 X 線写真分類と診断時腫瘍径との関連では、PR1 群では 28.9 ± 11.4 mm (中央値 30mm)、PR2+PR3 群では 21.7 ± 11.9 mm (中央値 15mm)、4A+4B 群では 33.3 ± 15.4 mm (中央値 30mm) であり、大陰影を有する例の腫瘍径が大きい傾向が疑われたが、有意の差はなかった。肺がんの 21 例中 5 例では、ヘリカル CT 上 1 年前の管理健診で肺がんの存在を遡ることが可能であった。今回の成績は、ヘリカル CT を加えた検診を行っても、じん肺に合併する肺がんを早期に診断することは、困難であることを示唆したものと思われた。

(日職災医誌, 57: 147—151, 2009)

— キーワード —

じん肺, 肺がん, 検診

はじめに

じん肺有所見者の肺がんは、従来からの肺結核、結核

性胸膜炎、続発性気胸、続発性気管支炎、続発性気管支拡張症の五つに加えて、平成 15 年に新たに認定された重要な合併症である。じん肺患者は画像診断上多彩な既存

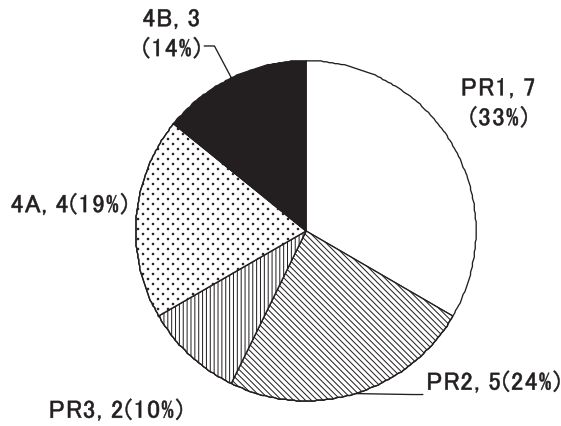


図1 胸部XP分類

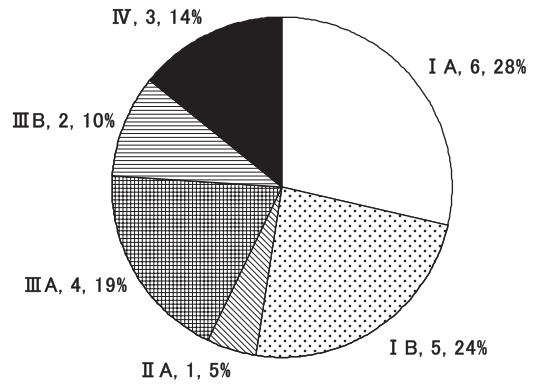


図3 臨床病期

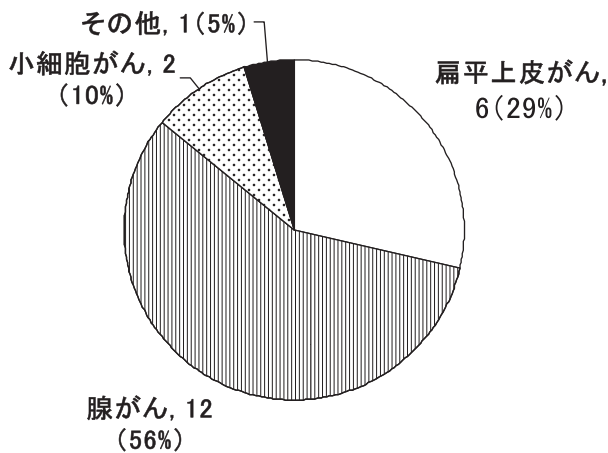


図2 肺がんの組織型

病変があるために早期診断が困難とされ、また低肺機能例も多いことから、肺がんとして診断されても手術による根治治療が困難な例が認められることは周知の事実である¹⁾。したがって可能な限り早期に診断する必要性がある。一方平成15年度から導入されたヘリカルCTと喀痰細胞診による診断は、一般の人を対象とした検診成績から、現時点では肺がんの有無を早期に診断する最も有力な検査法と考えられる^{2)~8)}。以上から本研究では、新たに導入されたヘリカルCTと喀痰細胞診によるじん肺に合併する肺がん診断法の有効性を検討する。同様の研究報告はいまだみられず、多くのじん肺例の診療実績を有する本研究班でこそ担える独創的な研究と考える。

対象および方法

平成15年度から平成20年8月までの期間に、我々の施設で管理健診対象者の肺がんとして集積された症例は39例であった。その中他院からの紹介例や管理健診以外で肺がんとして診断された18例を対象から除外した。したがって最終的に、じん肺管理健診を受けた症例中肺がんとして診断された症例で、本研究に対して協力の同意を得られた21例を研究対象とした。対象の年齢は73.6±7.0歳

(平均±SD以下同様に記載)、男性19例、女性2例であった。粉じん職種は炭坑が最も多く11例(52%)、窯業が3例(14%)、金属鉱山・碎石・鋳物が各1例(5%)、その他が4例であった。粉じん作業の従事年数は30.9±10.0年であった。喫煙歴は喫煙者が8例、過去喫煙者が9例、非喫煙者が3例、不明が1例であった。胸部X線写真分類ではPR1型が7例(PR1/0が5例、PR1/1が2例)、PR2型が5例(PR2/1が2例、PR2/2が2例、PR2/3が1例)、PR3型が2例(PR3/3が1例、PR3/+が1例)、4A型が4例、4B型が3例であった(図1)。方法は対象の診断の動機、組織型、発生部位、臨床病期、診断時腫瘍径、切除率等を検討して、新たに管理健診として導入された喀痰細胞診やヘリカルCTが、早期診断に寄与しているか否か、さらにじん肺に合併する肺がん診断の問題点を明らかにしようとした。

成績

肺がん診断の動機では、胸部X線写真が16例(76%)、CTが3例(14%)、喀痰細胞診が2例(10%)であった。胸部X線写真が診断動機となった16例は、全例CTでも異常を指摘されていた。一方CTが診断動機となった3例は全例、胸部X線写真では異常を指摘出来なかった例であった。喀痰細胞診が診断動機となった2例は、管理健診時の胸部X線写真やCTでは異常を指摘することが出来ず、喀痰細胞診のみが肺がん発見のきっかけとなった例であった。肺がんの組織型は、扁平上皮がん6例(29%)、腺がん12例(57%)、小細胞がん2例(10%)、その他1例(5%)であった(図2)。がんの発生部位では右側が14例、左側は7例で右側に多い傾向がみられた。肺門、肺野型の分類では、右肺野が12例、右肺門が2例、左肺野が7例であった。21例の臨床病期はIAが6例(28%)、IBが5例(24%)、IIAが1例(5%)、IIIAが4例(19%)、IIIBが2例(10%)、IVが3例(14%)であった(図3)。診断動機と肺がん臨床病期との関連を比較すると、胸部X線写真が診断動機となった16例ではIIBまでの早期肺がんが10例(63%)で、6例(38%)は

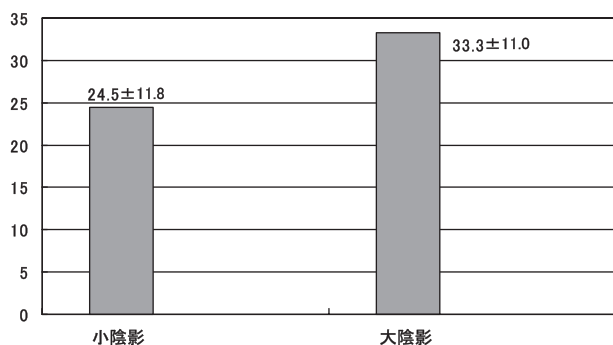


図4 胸部XP分類と腫瘍径(全39例)($p < 0.05$)

IIIA以上の進行がんであった。一方CTないしは喀痰細胞診が診断動機となった5例ではIIBまでの早期肺がんは2例(40%)、IIIA以上の進行がんは3例(60%)であり、診断動機が胸部X線写真の群と、CTないしは喀痰細胞診の群では肺がんの臨床病期に差はなかった。肺がん診断時腫瘍径は平均 27.7 ± 13.1 mm(10mm~60mm:中央値27.5mm)であった。診断動機と診断時腫瘍径を比較すると、診断動機が胸部X線写真の群の腫瘍径は 27.0 ± 12.9 mm(中央値27.5mm)、CTないしは喀痰細胞診の群では 30.0 ± 15.6 mm(中央値27.5mm)で有意の差はなかった。さらにじん肺胸部X線写真分類と診断時腫瘍径との関連をみるために、症例数が少ないことから対象をPR1群と、PR2+PR3群、PR4AとPR4B群の3群に分けて比較した。PR1群では 28.9 ± 11.4 mm(中央値30mm)、PR2+PR3群では 21.7 ± 11.9 mm(中央値15mm)、4A+4B群では 33.3 ± 15.4 mm(中央値30mm)であり、大陰影を有する例の腫瘍径が大きい傾向が疑われたが、有意の差はなかった。また治療内容(複数回答)では、根治手術が11例(52%)、化学療法実施が11例(52%)、放射線治療が3(14%)例、対症療法に止まった例が1(5%)例であった。

考 案

シリカの発がん性がIARCにより指摘された⁹⁾ことを受けて、我が国では平成15年から肺がんがじん肺の合併症と定められた。同時に肺がんの早期診断を目的として、管理健診対象者に喀痰細胞診とヘリカルCTを行うことが認められた。我が国の対がん協会の胸部X線写真による検診では、臨床病期I期の肺がん発見率は42%と報告されている¹⁰⁾。これまでの報告では喀痰細胞診と胸部X線写真による肺がん検診は、毎年受診することにより肺がん死亡率を有意に低下することが確認されたものの、その効果は1年を超えては持続しないことも明らかになった¹¹⁾。またこの方法による検診では、厳格な精度管理が必要で、全国的なレベルでは肺がんの死亡率の減少を達成しているとは言えない現状にある¹¹⁾。

一方CTを含めた肺がん検診は、I期の肺がん発見率

は80%前後と高率であり^{2)~8)}、検診によって診断された肺がんの予測10年生存率は80%とする報告もなされている⁸⁾。肺がん検診の有用性は確立されているとは言えないものの、CTを用いた検診は確実に早期肺がんの発見率を高めるとの成績は多く、現時点では最も有力な検診方法と考えられる。一方じん肺患者は多彩な既存病変があるために画像による早期診断が困難とされ、また低肺機能例も多いことから、肺がんと診断されても手術による根治治療が困難な例も多い¹⁾。本研究は、一般の人を対象にした研究では最も有力と考えられるヘリカルCTと喀痰細胞診を含めた肺がん検診が、じん肺症例の肺がん検診でも有用か否かを検討した。

注目していた診断の動機では胸部X線写真が16例(76%)であった。他の5例はCTが3例、喀痰細胞診で2例が発見の動機となっていた。今回の成績では、胸部X線写真が診断の動機となった群とCTないしは喀痰細胞診が診断の動機となった群では、臨床病期や診断時腫瘍径では、有意の差は認められなかった。記述したようにCTを含めた検診では早期肺がんを検出することが可能であり、またSobue等は診断時の腫瘍径の中央値も初回検診では19.8mm、その後の年2回の検診では14.6mmであったと報告している²⁾。検診における種々のバイアスを考慮しても、径の小さな腫瘍を発見することが予後の向上に結びつくことは明らかである。今回の我々の肺がん診断時の腫瘍径の中央値は全体で27.5mmであり、Sobue等の成績と比較してあまりにも大きかった。診断時の腫瘍径にこのような差の生じた原因として、じん肺症例では既存の複雑な陰影を有していることが、肺がん診断を困難にしていることが考えられる。じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会(座長:佐々木孝夫)の成績では、胸部X線写真診断上、じん肺の無い場合に比べてPR2、PR3、PR4では有意に正診が困難であったが、PR1ではじん肺の無い場合に比べて差はなかったと報告している¹⁾。管理健診以外の健診例や有症状で病院受診した症例で本研究では対象外とした18例を加えた合計39例の腫瘍径をみると、大陰影を有する例では 33.3 ± 11.0 mm、小陰影のみの例では 24.5 ± 11.8 mmと、大陰影を有する例の腫瘍径が有意に大きかった(図4)。管理健診受診者のみを対象とした今回研究成績では、症例数が少なかったことから有意の差は得られなかったものの、大陰影を有する例では小陰影のみの症例に比して、肺がん診断がより困難である可能性が示唆されたものと考えられる。

本研究で肺がんと診断された21例を詳細に検討した結果、5例ではヘリカルCT上1年前の管理健診で肺がんの存在を遡ることが可能であった。この5例の肺がん診断された時点での臨床病期はIBが2例、IIIAが2例、IIBが1例で、じん肺胸部X線写真分類では小陰影例(PR1)が2例、大陰影例が3例であった。これらの例

を1年前に精査の対象としていたと仮定すると、3例の進行がん例をより早期に診断し得た可能性がある。

肺がんの組織型では一般人にみられる肺がんと同様でクロム肺がんのように小細胞がんと扁平上皮がんが多いなどの特徴はなかった。

以上の我々の管理健診における肺がん診断成績を評価すると、従来の胸部X線写真検査のみでは発見できなかった例が、今回導入されたCTと喀痰細胞診検査により5例診断することが可能となった。また臨床病期I期の肺がん発見率は、胸部X線写真のみで行われる肺がん検診に比較するとやや高率であった。したがって肺がんを早期に診断する目的で、管理健診にヘリカルCTと喀痰細胞診を加えたことは、一定の成果があったと考えられる。しかしながら近年のCTを加えた肺がん検診の成績と比べると、早期肺がんの発見率は極めて低い値であったと言わざるを得ない。さらに今回の研究で発見された肺がんの24%が、1年以上前にCTではすでに異常が認められていたにも関わらず、それを異常陰影として指摘することが出来なかった。その原因は、肺がん発見には現在最も有力とされるCTを検診に用いても、既に述べたように、じん肺例では胸部X線写真上背景に複雑で多彩な陰影を有していることから、多くのスライス画像をより詳細に読影することが必要であり、ここに一般人を対象とする検診との際立った違いがあると思われる。また肺がん検診を実施するに当たっては、肺がん診断の制度管理が重要であることは多くの研究者が指摘していることであり、この点に関しても一層の留意が必要であると思われる。現在画像のCRデータから過去画像のCRデータを差分して、新たに生じた陰影を際立たせて描出して、診断を容易にする経時サブトラクション技術は、肺がんの診断の新たな技術として注目されている¹²⁾¹³⁾。我々のじん肺患者を対象とした研究では、経時サブトラクション技術を用いることにより、新たな陰影に対する診断感度を高め、また診断に要する時間を短縮させるなどの興味深い成績を得ている¹⁴⁾。肺がんの早期診断での有用性について、今後の研究の成果に期待したい。最後に今回の対象例の21例中3例(14%)、今回の研究対象から除外した18例を加えた全39例中では13例(33%)が、経年的な検診を受けていなかった。肺がん検診の成績を高めるには、経年受診が重要で、1年以上の間隔があくとそれまでの受診効果はなくなるとの報告もある¹²⁾。肺がんがじん肺の合併症になり、肺がん検診を管理健診として無料で受けられるシステムとなったことを、一層周知・啓蒙していく必要があると考えられた。

まとめ

今回の研究は、労働者健康福祉機構13分野研究の一つとして行われたが、研究開始時に同時に行った石綿関連疾患の調査研究に勢力を傾注することとなったことか

ら、取り組みが遅れ、十分な症例数を収集することができなかった。しかしながら今回の成績は、肺がん診断の精度管理を高める必要があること、またたとえヘリカルCTを加えた検診を行っても、じん肺に合併する肺がんを早期に診断することは困難であることを示唆したものである。将来的には経時サブトラクション法など、新たな肺がん診断の技術にも期待したい。また患者には経年的に管理健診受診を勧めることも、重要であると考えられた。

文献

- 1) じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会：じん肺有所見者の肺がんに係る医療実践上の不利益に関する専門検討会報告書。厚生労働省，2002，pp 1—36.
- 2) Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al: Peripheral lung cancer: Screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 201: 798—802, 1996.
- 3) Sone S, Takashima S, Li F, et al: Mass screening for lung cancer with mobile computed tomography scanner. *Lancet* 351: 1242—1245, 1998.
- 4) Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al: Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354 (9173): 99—105, 1999.
- 5) Sobue T, Moriyama N, Kaneko M, et al: Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* 20: 911—920, 2002.
- 6) Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122 (1): 15—20, 2002.
- 7) Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al: Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 226 (3): 756—761, 2003.
- 8) The international early cancer action program investigators: Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 355: 1763—1771, 2006.
- 9) Wilbourn JD, McGregor DB, Partensku C, et al: IARC re-evaluates silica and related substances. *Environ Health Perspect* 105: 756—759, 1997.
- 10) 日本対がん協会：平成18(2006)年度がん検診の実施状況。第40号，pp 137.
- 11) 佐川元保，中山富雄，塚田裕子，他：肺がん検診の有効性の評価：厚生省藤村班での4つの症例対照研究。肺癌 41 (6)：637—642, 2001.
- 12) 小田毅弘，桂川茂彦，土井邦雄，他：胸部CR画像の経時的差分処理による模擬腫瘍検出の改善。日本放射線技術学会雑誌 55：1101—1108, 1999.
- 13) 岡崎浩子，中村克己，中田 肇，他：びまん性肺疾患に合併した肺がんの検出における経時的サブトラクション法の有用性。日本医放会誌 59：48, 1999.
- 14) 木村清延，中野郁夫，宇佐美郁治，他：13分野研究「粉じん等における呼吸器疾患」—経時サブトラクション法の有用性に関する研究—。日職災医誌 56：179—186, 2008.

別刷請求先 〒068-0004 岩見沢市 4 条東 16-5
北海道中央労災病院
木村 清延

Reprint request:

Kiyonobu Kimura
Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4-jo Higashi, 16-5, Iwamizawa City, Hokkaido, 068-0004, Japan

An Investigation on the Efficacy of the Present Procedure in the Diagnosis of Lung Cancer Complicated Pneumoconiotics

Kiyonobu Kimura^{1,2)}, Ikuo Nakano^{1,2)}, Yoshinori Ohtsuka^{1,2)}, Ikuji Usami³⁾, Kazuo Onishi⁴⁾, Takumi Kishimoto⁵⁾, Kenichi Genma⁶⁾, Keiichi Mizuhashi⁷⁾, Mitsunori Sakatani⁸⁾ and Hiroshi Kaji¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Clinical Research Center for Occupational Respiratory Diseases

³⁾Department of Internal Medicine, Asahi Rosai Hospital

⁴⁾Department of Internal Medicine, Kobe Rosai Hospital

⁵⁾Department of Internal Medicine, Okayama Rosai Hospital

⁶⁾Division of Respiratory, Okayama Rosai Hospital

⁷⁾Center of Asbestos Disease, Toyama Rosai Hospital

⁸⁾Kinki-Chuo Chest Medical Center

Background: We examined the efficiency of screening pneumoconiotics for lung cancer by newly introduced helical CT and sputum cytology from 2002 to 2008.

Method: A total of 21 cases were diagnosed as lung cancer when they took medical examination under the pneumoconiosis law. Clinical stages and tumor size were compared between two groups; chest X-ray group vs. helical CT and sputum cytology group.

Result: The motives of diagnosis of lung cancer were as follows; 16 cases (76%) by chest X-ray, 3 cases (14%) by CT, 2 cases (10%) by sputum cytology. The clinical stages of diagnosed lung cancer were, 6 cases (28%) in IA, 5 cases (24%) in IB, 1 case (5%) in IIA, 4 cases (19%) in IIIA, 2 cases (10%) in IIIB, 3 cases (14%) in IV. In 16 cases diagnosed by chest x-ray, the number of operable cases (from IA to IIB) was 10 (63%), inoperable cases (from IIIA to IV) were 6 (38%), respectively. On the other hand, in 5 cases diagnosed by helical CT and sputum cytology, the numbers of operable cases were 2 (40%), inoperable cases were 3 (60%). There were no differences in the clinical stage of lung cancer between the two motive groups. The average diameter of all the tumors were 27.7 ± 13.1 mm (mean \pm SD, median 27.5mm). There was no difference between the two motive groups; 27.0 ± 12.9 mm vs. 30.0 ± 15.6 mm. There was no significant trend in the diameter of tumor among the pneumoconiotic backgrounds; 28.9 ± 11.4 mm in PR1, 21.7 ± 11.9 mm in PR2 and PR3, 33.3 ± 15.4 mm in PR4A and PR4B. In 5 cases, it was possible to trace back the presence of tumors in one year previous helical CT.

Conclusion: These results suggest that in the pneumoconiotics it might be difficult to diagnose early stage lung cancer even if helical CT and sputum cytology were added to the screening of lung cancer.

(JJOMT, 57: 147—151, 2009)