

原 著

アスベスト（石綿）曝露者における各種検査所見の検討

—KL-6 とアスベスト関連肺疾患の関係を中心に—

尾下 豪人, 櫻井 穰司, 上綱 雅一, 平本 博文
西田 千夏, 宮本真太郎, 安武 美紀

中国労災病院呼吸器内科

(平成 21 年 3 月 6 日受付)

要旨：目的：アスベスト健康診断（以下、健診）受診者を対象として胸部画像所見と各種検査結果を比較し、アスベスト関連肺疾患の診断や経過観察に適した検査項目を明らかにする。

対象と方法：2005 年 9 月から 2006 年 12 月までに中国労災病院呼吸器内科にアスベスト健診を受診し、アスベストの職業性曝露が明らかであった 35 歳以上の受診者を対象とした。受診者に対しては曝露歴、自覚症状の聴取、胸部単純写真、胸部 CT、血液検査、肺機能検査を行った。胸部 CT 所見により、1) 無所見群、2) 胸膜病変群（胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚、アスベスト胸膜炎、円形無気肺）、3) 肺病変群（アスベスト肺）に分類し、検査結果を比較した。

結果：106 人について検討した（男性 98 人、女性 8 人、平均年齢 69.1 歳 ± 8.9、平均曝露期間 27.8 年 ± 14.1）。胸部 CT でアスベスト関連肺疾患を認めたのは 60 人。内訳は胸膜プラークが 54 人、びまん性胸膜肥厚 4 人、アスベスト胸膜炎 5 人、円型無気肺 4 人、アスベスト肺 19 人（以上重複あり）。CT 所見に基づいて、1) 無所見群（46 人）、2) 胸膜病変群（41 人）、3) 肺病変群（19 人）に分類し、各種検査結果を比較したところ、KL-6、CEA、%DLCO（Diffusing capacity for carbon monoxide）で有意差を認めた（ $p < 0.001$, $p = 0.014$, $p = 0.03$ ）。KL-6 は喫煙の有無で有意差はなかったが、CEA は喫煙者で有意に高値、%DLCO は喫煙者で有意に低値だった。Receiver operating characteristic 曲線分析ではアスベスト関連肺疾患およびアスベスト肺の診断において KL-6 は CEA、%DLCO より高い診断能を示した。

結論：アスベスト健診者における画像所見と各種検査所見の比較、検討を行った。KL-6 はアスベスト曝露に起因する肺や胸膜の線維化をよく反映していると考えられた。

(日職災医誌, 57: 297—303, 2009)

—キーワード—

アスベスト関連肺疾患, KL-6, 血清線維化マーカー

緒 言

アスベスト（石綿）は深刻な健康被害を及ぼすことがすでに知られているが、本邦におけるアスベストによる健康被害のピークは 2020 年以降になると予測され、長期フォローアップを含めた曝露者に対する診療はさらに重要性を増すと考えられる¹⁾。アスベスト曝露被害に対する社会的関心の高まりに対応するため、本邦では 2005 年 9 月から当院を含む全国 22（現在は 24）の労災病院にアスベスト疾患センターが設置され、アスベスト曝露による健康被害の把握、アスベスト肺や中皮腫などの重篤な障害を持つ患者のスクリーニングが行われている²⁾。当院のアスベスト疾患センターでも 2005 年 9 月から健康診断

（以下、健診）を開始し、アスベスト曝露歴のある希望者に対して各種検査を施行している。当院が担当する医療圏は戦前・戦後を通じ造船を中心とした工業で栄えてきた歴史もあって³⁾、明らかな曝露歴を有する患者が当センターに多数受診しており、アスベスト曝露が明らかな場合には健康管理手帳などの申請を適宜行っている。

アスベストによる健康被害は疾患を発症するまでの潜伏期間が長いことが特徴であり、慎重な観察が必要である。これまでアスベスト曝露患者に対する大規模な調査が各国で行われており、その医学的所見、予後、経過などについて多くの報告がなされてきた⁴⁾⁵⁾。しかしアスベスト曝露と血清マーカーの関連についての報告は少数を認めるのみである⁶⁾⁷⁾。我々はアスベスト健診を受診した

表1 受診者の基本データ

	全体	所見無	胸膜病変群	肺病変群	p 値
症例数	106	46	41	19	
年齢 (歳 ± SD)	69.1 ± 8.9	65.2 ± 9.2	71.5 ± 7.3	73.3 ± 7.8	$p < 0.001$
男性 (%)	98 (92.5)	43 (93.5)	38 (92.7)	17 (89.5)	$p = 0.63$
喫煙者 (%)	73 (68.9)	29 (63.0)	28 (68.3)	16 (84.2)	$p = 0.13$
Brinkman index (± SD)	682 ± 498	591 ± 363	651 ± 508	900 ± 642	$p = 0.13$
曝露期間 (年 ± SD)	27.8 ± 14.1	27.2 ± 13.8	30.1 ± 14.8	24.7 ± 13.2	$p = 0.36$
職種					
造船業	29	9	14	6	
建設・解体	19	9	7	3	
ボイラー・電気・配管	18	7	7	4	
鉄工・溶接	10	7	3	0	
アスベスト吹きつけ・塗装	8	4	2	2	
車両製造・修理	6	4	2	0	
その他	16	6	6	4	
CT 所見					
胸膜プラーク	54	0	40	14	
びまん性胸膜肥厚	4	0	3	1	
アスベスト胸膜炎	5	0	5	0	
円形無気肺	4	0	4	0	
アスベスト肺	19	0	0	19	

男性比率, 喫煙者率は Wilcoxon の順位和検定で比較した. その他は One-way ANOVA (一元配置分散分析法) で比較し, 平均値 ± 標準偏差 (SD: Standard deviation) で示した.

患者において血清線維化マーカーである KL-6 を含む各種検査結果とアスベストに起因する CT 所見を比較, 検討した.

対象と方法

2005 年 9 月から 2006 年 12 月までに当院呼吸器内科にアスベスト健診目的で受診し, 職業性曝露が明らかであった 35 歳以上の患者を対象とした. 対象者全員から文書によるインフォームド・コンセントを得た上でアスベスト曝露歴や自覚症状の聴取, 胸部単純写真, 血液検査 (KL-6, LDH, 腫瘍マーカーを含む), 精密肺機能検査が行われた. 精密肺機能検査では, 肺活量, 一秒量, 一酸化炭素肺拡散能力 (Diffusing capacity for carbon monoxide: DLCO) などを測定した. 肺活量の予測値は Baldwin の式を, DLCO の予測値は Burrows の式を使って算出した.

胸部 CT は GE 社製のマルチスライス CT (4 列), HiSpeed Advantage QX/i を用いてスライス厚 5mm, 間隔 5mm で撮影し, 必要に応じて Thin スライス撮影を追加した. CT 所見は放射線専門医と呼吸器内科専門医による二重チェックで判定した. 胸部 CT 所見により, 1) 無所見群, 2) 胸膜病変群 (胸膜プラーク, びまん性胸膜肥厚, アスベスト胸膜炎, 円形無気肺, 胸膜中皮種), 3) 肺病変群 (アスベスト肺, 肺癌) に分類し, 検査結果を比較した. なおアスベスト肺とは本来胸部単純レントゲン写真において PR1 型以上の所見を認めるものを指すが, 今回の検討ではレントゲン写真で PR1 型に満たなくても胸部 CT でアスベスト曝露に起因すると思われる肺実

質の線維化病変を認めるものもアスベスト肺として扱い, 肺病変群に分類した. また, 壁側胸膜の病変である胸膜プラークと臓側胸膜の病変であるびまん性胸膜肥厚を同じ「胸膜病変群」として検査結果, 特に肺機能検査結果を比較することにはやや問題があると考えられたが, 今回の検討の主目的は血清マーカーの比較であるため便宜上同じ群として扱った.

3 群間での検査結果の比較には One-way ANOVA 検定 (一元配置分散分析法) を使用した. 3 群間で有意差を認めた検査項目について喫煙の影響を調べるため全対象者を喫煙者群と非喫煙者群とに分けてスチューデントの t 検定で比較した. さらに同項目について Receiver operating characteristic (ROC) 曲線分析によってアスベスト関連肺疾患および肺病変 (アスベスト肺) の診断能を調べた. $p < 0.05$ をもって統計学的な有意差とした. 統計処理には MedCalc 10.0 for Windows (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) を使用した.

結 果

受診者

対象期間中に受診した 106 人について検討した (表 1). 男性 98 人, 女性 8 人, 平均年齢 69.1 歳 ± 8.9 だった. 平均曝露期間は 27.8 年 ± 14.1 で, 職種は造船業が 29 人, 建設・解体業が 19 人, ボイラー・電気・配管が 18 人, 鉄工・溶接が 10 人, 吹きつけ・塗装が 8 人, 車両製造・修理が 6 人, その他が 16 人だった.

胸部 CT 所見

胸部 CT でアスベスト関連肺疾患を認めたのは 60 人.

表2 各群の検査結果

	全体	所見無	胸膜病変群	肺病変群	p 値
症例数	106	46	41	19	
血液検査					
KL-6 (U/ml ± SD)	331.7 ± 188.4	246.3 ± 98.8	318.8 ± 147.0	566.0 ± 240.3	p < 0.001
LDH (IU/ml ± SD)	191.5 ± 39.1	192.7 ± 44.4	187.7 ± 30.2	196.6 ± 43.7	p = 0.69
CEA (ng/ml ± SD)	3.0 ± 2.0	2.6 ± 1.6	2.9 ± 1.8	4.1 ± 2.8	p = 0.014
CYFRA (ng/ml ± SD)	1.3 ± 1.0	1.0 ± 0.8	1.4 ± 1.2	1.6 ± 1.1	p = 0.052
ProGRP (pg/ml ± SD)	22.6 ± 8.0	21.1 ± 7.3	24.7 ± 8.2	21.6 ± 8.7	p = 0.093
肺機能検査					
%VC (% ± SD)	91.1 ± 17.7	93.9 ± 18.6	91.1 ± 15.4	84.5 ± 19.1	p = 0.15
%FEV1.0 (% ± SD)	79.0 ± 16.4	78.6 ± 17.1	79.3 ± 14.0	79.1 ± 19.9	p = 0.98
%DLCO (% ± SD)	68.5 ± 24.3	75.6 ± 22.8	64.1 ± 24.6	60.4 ± 23.7	p = 0.033
V25/HT	0.45 ± 0.25	0.51 ± 0.29	0.41 ± 0.21	0.39 ± 0.20	p = 0.093
血液ガス分析(room air)					
PaO ₂ (mmHg ± SD)	85.1 ± 12.2	85.1 ± 11.8	87.8 ± 10.7	80.1 ± 14.8	p = 0.11
PaCO ₂ (mmHg ± SD)	39.0 ± 3.9	39.1 ± 3.9	38.2 ± 3.1	40.0 ± 5.2	p = 0.30

3群の検査結果をOne-way ANOVA（一元配置分散分析法）で比較し、平均値±標準偏差（SD:Standard deviation）で示した。

内訳は胸膜プラークが54人、びまん性胸膜肥厚4人、アスベスト胸膜炎5人、円型無気肺4人、アスベスト肺19人（以上重複あり）。対象者に胸膜中皮腫、肺癌は認めなかった。CT所見に基づいて、1)無所見群(46人)、2)胸膜病変群(41人)、3)肺病変群(19人)に分類した。肺病変群のうち12例は胸部単純レントゲン写真でPR1型以上の所見を認めた。

アスベスト曝露期間に有意差はなかったが、平均年齢は無所見群が胸膜病変群、肺病変群と比べて有意に低かった。喫煙者の割合、Brinkman indexには有意差はないものの、肺病変群で高い傾向にあった。

検査結果

血液検査、血液ガス分析、肺機能検査の結果をANOVA検定により3群間で比較したところ、KL-6、CEA、%DLCOで有意差を認めた(表2)。KL-6は3群間すべてで有意差があったが、CEAは胸膜病変群と肺病変群の間でのみ、%DLCOは無所見と胸膜病変群の間でのみ有意差があった(図1)。

喫煙との関連

喫煙歴の有無により2群に分けてKL-6、CEA、%DLCOをスチューデントのt検定で比較した(図2)。CEAは喫煙群で有意に高値、%DLCOは喫煙群で有意に低値だった。KL-6は両群で有意差はなかった。

ROC曲線分析

3群間で有意差を認めたKL-6、CEA、%DLCOについてROC曲線分析を行った(図3)。まずアスベスト関連肺疾患(胸膜病変および肺病変)の診断におけるROC曲線を作成したところ有意差はないもののKL-6の曲線下面積が%DLCO、CEAよりも大きかった。さらに肺病変(アスベスト肺)の診断におけるROC曲線では有意差をもってKL-6の曲線下面積が大きかった。

考 察

アスベスト曝露に起因する胸膜、肺の疾患はアスベスト関連肺疾患と総称され、非腫瘍性のアスベスト肺、アスベスト関連気道疾患、アスベスト胸膜炎、胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚、腫瘍性のアスベスト肺癌、悪性中皮腫に分類されている¹⁾。また病変部位からは胸膜プラークなどの胸膜病変とアスベスト肺、アスベスト肺癌などの肺病変に大別される。今回我々はCT所見によって無所見群、胸膜病変群、肺病変群に分類して検討した。胸膜病変の多くを占めた胸膜プラークは病理学的にはアスベスト繊維によって生じた壁側胸膜の線維化病変であり、それ自体に病的意義は乏しいものの過去のアスベスト曝露を裏付ける重要な所見である⁸⁾⁹⁾。一般画像検査によるプラークの検出には限界があり、CTの場合は60~95%と報告されている^{10)~12)}。今回の検討でもすべての胸膜病変をCTによって拾い上げることは困難だったと思われるが、由佐らの検討ではCTで所見を有する患者はCT所見のない対象者と比べてアスベスト小体数が多く認められ、曝露量が多いと推測されている¹²⁾。一方、アスベスト肺はアスベストによる肺実質の線維化であり、より高濃度のアスベスト曝露を示唆している。以上の見解から我々は肺病変群、胸膜病変群、無所見群の順にアスベスト曝露量が多く、それによる線維化の程度も強いと推定し、各群を比較した。

3群を比較すると就業期間には有意差はなかったが、対象者の年齢は無所見群で有意に低かった。これはアスベストによる障害が曝露期間に必ずしも比例せず、曝露から長い期間を経るほど多く発生するという特徴と合致する。つまり現時点でCT上病変が指摘できなかった対象者においても今後病変が発生してくる可能性があり、定期的な健診など、慎重な経過観察を指導すべきと考え

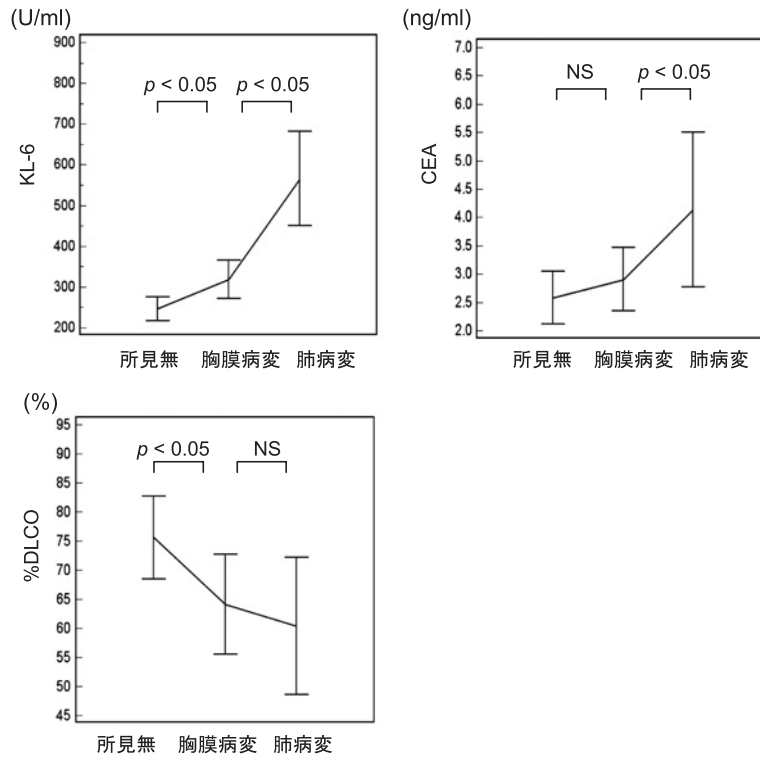


図1 KL-6, CEA, %DLCOの3群比較
各群の平均値と95%信頼区間を示す。
NS : Not significant.

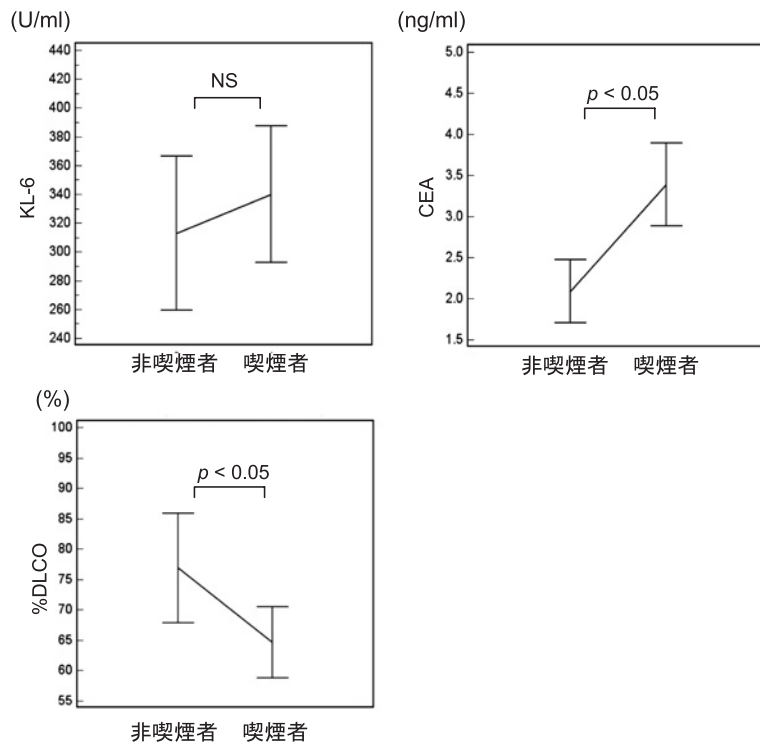


図2 喫煙との関連

KL-6, CEA, %DLCOを喫煙者群と非喫煙者群に分け, スチューデントのt検定で比較した。平均値と95%信頼区間を示す。

NS : Not significant.

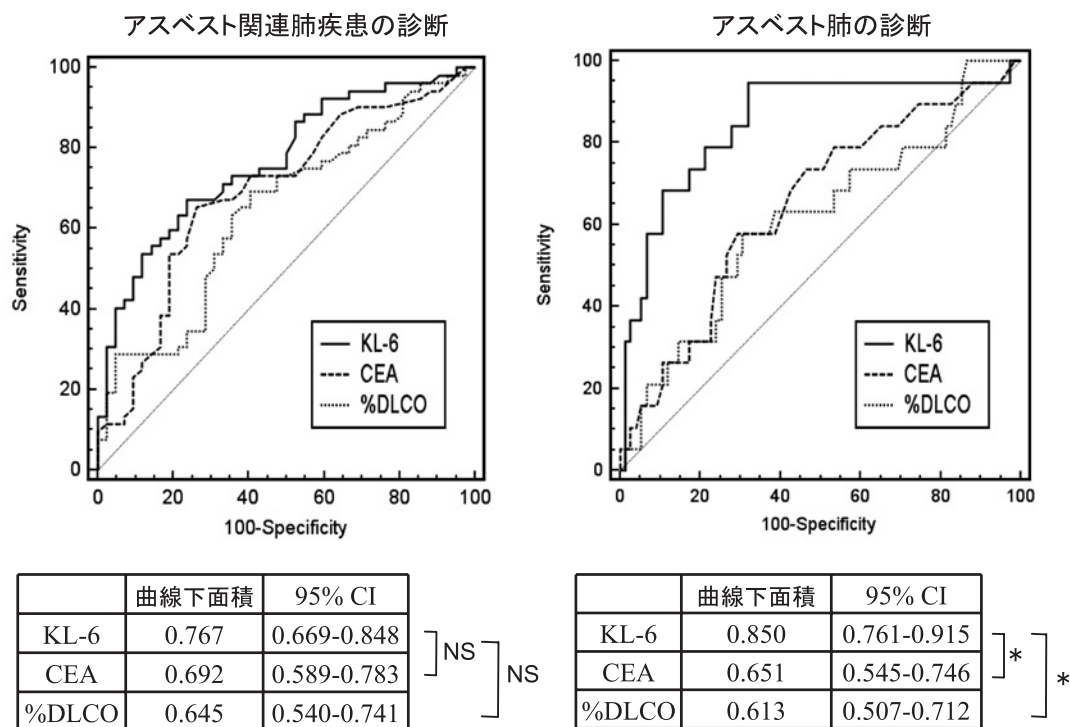


図3 Receiver operating characteristic (ROC) 曲線

アスベスト関連肺疾患(左)およびアスベスト肺(右)の診断におけるKL-6, CEA, %DLCOのROC曲線を示す。

CI: Confidence interval; NS: Not significant.

* $p < 0.05$

る。

検査結果の3群比較においてはKL-6, CEA, %DLCOが有意差を示した。特にKL-6は3群間すべてで有意差を示し、またCEA, %DLCOと違って喫煙の有無に影響を受けなかった。KL-6は膜貫通型の非分泌型ムチンであるMUC1ムチンに属する巨大分子である¹³⁾。特に肺線維症などの間質性肺炎では増生したII型肺胞上皮細胞に強く発現し、血中でも高値を示すためその診断や経過観察に有用なマーカーとして知られている。アスベスト関連肺疾患との関連についてはまだ十分に検討されていないが、胸膜プラークやアスベスト肺は組織の線維化を生じる病態であり、KL-6のような血清線維化マーカーによって過去のアスベスト曝露の程度を簡便かつ定量的に把握できればスクリーニングや長期フォローアップにおける補助診断として有用と考えられる。今回の検討でKL-6はCT所見から推測されるアスベスト曝露の強さ、線維化の程度と相関して高値を示しており、ROC曲線分析でもKL-6はアスベスト関連肺疾患、なかでもアスベスト肺の診断において比較的高い診断能を示した。またアスベスト関連肺疾患患者の大半はKL-6が一般的な基準値(500U/ml)以下であったことを考えると、KL-6はたとえ正常域内であっても生体の線維化反応を鋭敏に表現していることが示唆され、カットオフ値に関係なく低値での推移を経過観察することにも臨床的意義があると思われる。

CEAは肺癌、消化器癌、乳癌など多くの悪性腫瘍で陽性となる腫瘍マーカーだが、加齢、糖尿病、喫煙、慢性肺疾患(肺結核、肺線維症、慢性気管支炎など)でも上昇することが知られている¹⁴⁾。今回の検討でCEAが肺病変群で有意に高値を示したが、過去の報告ではアスベスト曝露の有無とCEA値の間に関連性は乏しいとされている¹⁵⁾。また今回の検討でCEAが喫煙者群で有意に高値を示したように喫煙の影響を強く受けることが知られている。肺病変群において喫煙者割合、平均年齢がともに高いことを考えると喫煙や年齢の影響で高値となった可能性が高く、CEAのアスベスト診療における有用性は低いと考えている。

DLCOは肺の拡散能力を表し、肺気腫や肺線維症などの肺胞一毛細管表面積の喪失を伴う肺実質の破壊を示す疾患で減少する。過去にもアスベスト曝露患者におけるDLCO低下についての報告があり、Whitehouseらはアスベスト曝露患者において3.3%/yearのDLCO低下が観察されたことを報告している¹⁶⁾。またアスベスト曝露者において肺活量や1秒量の低下も報告されているが¹⁷⁾、今回の検討ではDLCO以外の肺機能検査項目では有意差を認めなかった。DLCOもCEAと同様に喫煙者で低値を示しており肺気腫との鑑別に注意を要するものの、アスベストによる呼吸障害を非侵襲的に把握するのに有用な検査と考えられ、アスベスト関連肺疾患のスクリーニングやフォローアップに取り入れるべきである。

まとめ

アスベスト健診者における画像所見と各種検査所見の比較検討を行った。アスベスト関連疾患の検出において、血液検査ではKL-6、肺機能検査ではDLCOの有用性が示唆され、特にKL-6の診断能が高かった。しかしその診断能はアスベスト関連肺疾患に対する単一指標としては不十分であり、他のマーカーと組み合わせることで有用性が増す可能性がある。そのためにはSP-A、SP-D、IV型コラーゲン、ヒアルロン酸など、KL-6以外の線維化マーカーについてもアスベスト曝露との関連をさらに検討する必要がある。アスベスト関連肺疾患は今後ますます増加し、一般診療で対応すべき状況も増えてくると予想される。専門を問わず多くの臨床医がより効率よくアスベスト曝露の程度を把握することのできる検査法を明らかにすることが必要である。

文献

- 1) 中野孝司：アスベスト肺疾患。呼と循 54：519—525, 2006.
- 2) 石綿（アスベスト）関連疾患健康診断の実施結果—平成17年9月1日～平成18年3月31日—, 労働者健康福祉機構, 2006.
- 3) 呉海軍工廠：呉海軍工廠造船部沿革誌（復刻版）。広島, あき書房, 1981.
- 4) Cristaudo A, Foddis R, Buselli R, et al: Medical surveillance of workers previously exposed to asbestos. *Med Lav* 97: 475—481, 2006.
- 5) Hosoda Y, Hiraga Y, Sasagawa S: Railways and asbestos in Japan (1928-1987)—epidemiology of pleural plaques, malignancies and pneumoconioses—. *J Occup Health* 50: 297—307, 2008.
- 6) 阿部徹哉, 小田純一, 滝沢陽子, 他：アスベスト曝露者における血清中の線維化マーカーについての検討。日呼吸会誌 46：875—879, 2008.
- 7) Lesur O, Bernard AM, Bégin RO: Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A (SP-A) in asbestos-exposed workers. *Chest* 109: 467—474, 1996.
- 8) Cugell DW, Kamp DW: Asbestos and the pleura: a review. *Chest* 125: 1103—1117, 2004.
- 9) Hourihane DO, Lessof L, Richardson PC: Hyaline and Calcified Pleural Plaques as an Index of Exposure to Asbestos. *Br Med J* 1: 1069—1074, 1966.
- 10) Van Cleemput J, De Raevé H, Verschakelen JA, et al: Surface of localized pleural plaques quantitated by computed tomography scanning: no relation with cumulative asbestos exposure and no effect on lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 705—710, 2001.
- 11) al Jarad N, Poulakis N, Pearson MC, et al: Assessment of asbestos-induced pleural disease by computed tomography—correlation with chest radiograph and lung function. *Respir Med* 85: 203—208, 1991.
- 12) 由佐俊和, 安川朋久, 守屋康充, 他：胸部画像検査による胸膜プラークの検出能に関する検討—手術所見で胸膜プラークを認めた症例を対象として—。日職災医誌 56：215—220, 2008.
- 13) Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, et al: New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest* 96: 68—73, 1989.
- 14) 六車博昭, 矢野聖二, 曾根三郎：肺癌の腫瘍マーカーの読み方。臨床と研究 82：20—24, 2005.
- 15) Nash DR, Fortson NG, McLarty JW, Hurst GA: Serum protein concentrations and respiratory tract abnormalities following short-term exposure to amosite: a comparison between former asbestos workers and unexposed controls. *J Toxicol Environ Health* 7: 733—744, 1981.
- 16) Whitehouse AC: Asbestos-related pleural disease due to tremolite associated with progressive loss of lung function: serial observations in 123 miners, family members, and residents of Libby, Montana. *Am J Ind Med* 46: 219—225, 2004.
- 17) Vathesatogkit P, Harkin TJ, Addrizzo-Harris DJ, et al: Clinical correlation of asbestos bodies in BAL fluid. *Chest* 126: 966—971, 2004.

別刷請求先 〒737-0193 広島県呉市広多賀谷1-5-1
中国労災病院呼吸器内科
尾下 豪人

Reprint request:

Hideto Oshita
Department of Respiratory Medicine, Chugoku Rosai General Hospital, 1-5-1, Hiro-Tagaya, Kure-shi, Hiroshima, 737-0193, Japan

Evaluation of Laboratory Examinations in Asbestos-exposed Patients with Special Reference to the Relation between KL-6 and Asbestos-related Lung Disease

Hideto Oshita, Joji Sakurai, Masakazu Kamitsuna, Hakubun Hiramoto, Chinatsu Nishida,
Shintaro Miyamoto and Miki Yasutake
Department of Respiratory Medicine, Chugoku Rosai General Hospital

Purpose: To investigate the usefulness of various tests for the diagnosis of asbestos-related lung diseases, we analyzed laboratory findings of persons who underwent medical checkup for asbestos-exposure.

Methods: We reviewed the medical records of persons who underwent the medical checkup for asbestos-exposure at the Department of Respiratory Medicine, Chugoku Rosai General Hospital between September 2005 and December 2006. We reviewed data from blood and biochemical tests, chest X-ray, chest CT, and pulmonary function test of each subject. Subjects younger than 35 years without occupational asbestos-exposure were excluded.

Results: Among 106 subjects, 60 cases were diagnosed as having asbestos-related lung disease. Fifty-four had pleural plaque, 4 had diffuse pleural thickening, 5 had benign asbestos pleural effusion, 4 had rounded atelectasis, and 19 had asbestosis. Based on the results of chest CT scan, subjects were categorized into three groups: 1) 46 subjects without abnormal findings due to asbestos, 2) 41 subjects with pleural lesion, and 3) 19 with pulmonary lesion. Laboratory examinations were compared between three groups. KL-6, CEA and % diffusing capacity for carbon monoxide (%DLCO) were significantly different between the three groups ($p < 0.001$, $p = 0.01$ and $p = 0.03$). CEA and %DLCO were significantly different between smokers and non-smokers but KL-6 did not show any significant difference. Receiver operator curve analysis showed that KL-6 had a higher diagnostic value for asbestos-related lung diseases and asbestosis than CEA and %DLCO.

Conclusion: KL-6, which is not influenced by smoking, was thought to closely reflect fibrotic changes due to asbestos-exposure.

(JJOMT, 57: 297—303, 2009)