

じん肺合併原発性肺癌 79 症例の臨床的検討

横内 浩¹⁾, 大塚 義紀¹⁾²⁾, 五十嵐 毅¹⁾, 中野 郁夫¹⁾²⁾
 朝田 政克³⁾, 鈴木 雅行³⁾, 岡本 賢三⁴⁾, 加地 浩¹⁾
 木村 清延¹⁾²⁾

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⁾北海道中央労災病院外科

⁴⁾北海道中央労災病院病理科

(平成 24 年 3 月 6 日受付)

要旨：【背景】現在その多くが炭鉱夫肺で占められる我が国のじん肺患者数は、産業構造の変化、健康管理の改善などにより年々減少傾向にあるが、療養を要する重症例(管理 4 および合併症)の減少は認められず、特に予後に影響を及ぼす肺癌の合併率も高い。そのため合併症の中でじん肺合併肺癌症例の臨床的検討を行うことは重要と思われる。

【目的】じん肺合併肺癌患者の臨床的特徴を解析し、有効な診断法や治療法を探索する。

【対象】2001 年 4 月より 2006 年 3 月までの間に当科にて診断したじん肺合併原発性肺癌症例 79 例 81 病変とした。

【方法】肺癌診断時の年齢、粉塵職歴、呼吸機能、PR 分類、管理区分、発生部位、組織型、臨床病期、治療内容及び予後など各臨床項目について後方視的に検討した。

【結果】平均年齢は 73.8 歳、炭山従事者が 66 例で、潜伏期間中央値は 55 年であった。喫煙指数中央値は 675、1 秒量の中央値は 1.815L、1 秒率は 67% であった。当科による定期診療にて発見した割合は 63.3% で、組織型では扁平上皮癌が 36 病変 (44.4%) と最も多く、発生部位は末梢が多かった (68 病変, 84%)。診断時臨床病期で進行癌 (IIIB 期+IV 期) は 29.6% であった。治療では手術療法が 33 例 (40.7%) と最も多く、Best supportive care (BSC) も 23 例 (28.4%) と多くを占めた。またゲフィチニブも 12 例で行われた。ゲフィチニブの奏効率は 25%、病勢コントロール率は 66.7% であった。2 例で肺障害を認め、うち 1 例は死亡した。臨床病期 IA、IB 期の早期においても生存期間中央値はそれぞれ 30.0 カ月、25.4 カ月と短かった。PR 区分および管理区分生存曲線では、群間で有意差を認めなかった。

【結論】じん肺合併肺癌の発見に、定期的な外来診療は有用である。一方で同患者群の予後は肺癌早期診断例や管理 2 の患者においても不良であり、治療上の不利益が大きい。呼吸機能、胸部画像における線維化の程度などを慎重に検討しながら、じん肺非合併肺癌患者に準じた集学的治療を考慮することが重要である。

(日職災医誌, 60 : 342—347, 2012)

—キーワード—

じん肺, 肺癌, ゲフィチニブ

はじめに

産業構造の変化、健康管理の改善などにより、わが国の新規じん肺有所見患者数は、年々減少傾向にあるが、療養を要する管理 4 および合併症患者数の減少は認められていない¹⁾。特に合併症の中でも肺癌は、じん肺患者の

予後に大きな影響を及ぼす。

わが国では 1978 年の労働基準法施行規則第 35 条改正以降、じん肺と肺癌の因果関係は医学的に確認できないものの、じん肺管理区分 4 で療養中の患者が原発性肺癌を合併した際、医療上の不利益を被るとの認識から業務上疾病に認定されている。その後、じん肺肺癌の発症を

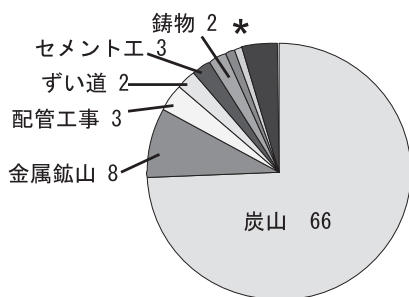


図1 粉塵職歴 (例, 重複あり) * 碎石1例, 溶接1例, その他4例

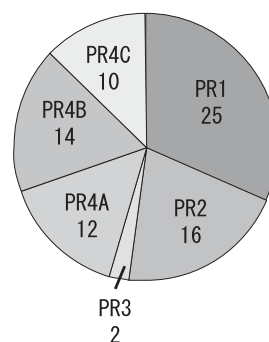


図2 PR区分 (例)

表1 粉塵曝露期間と肺癌発症との関係

粉じん曝露期間	29年8カ月 (2年～53年5カ月)
曝露開始から肺癌発症までの期間	55年 (32年11カ月～71年4カ月)
曝露終了から肺癌発症までの期間	21年2カ月 (3年2カ月～51年9カ月)

[中央値 (最小値～最大値)]

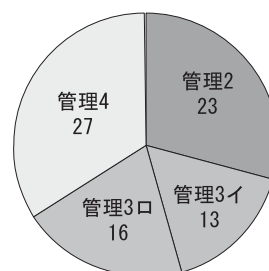


図3 管理区分 (例)

ラットで証明した報告²⁾や、疫学的な報告^{3)~6)}などを受け、1997年に国際癌研究機関 (IARC) はシリカの発がん性を認定した⁷⁾。これを契機に、労働省は新たに専門検討会を作り、再度因果関係を検討した⁸⁾。解析結果からは、管理区分3でも明らかな医療実践上の不利益が存在すると判断され、2002年3月には管理区分3、2003年4月からは管理区分2に対しても労災補償の対象が拡大している。

一方で2000年以降、ゲフィチニブを含む新たな治療薬が開発され、肺癌治療戦略の進展が認められる。そのため、じん肺合併肺癌患者の治療上の不利益の有無を最近のデータに照らし合わせて確認すること、そのデータに基づき今後のじん肺合併肺癌患者に対する診断、治療戦略を検討することは意義あるものと考えられ、本研究を行った。

対象および方法

2001年4月から2006年3月までの間に当科にて診断したじん肺合併原発性肺癌症例79例81病変について、年齢、粉塵職歴、呼吸機能、PR分類、管理区分、発生部位、組織型、臨床病期、治療内容の各項目について後方視的に解析した。また臨床病期別、PR分類別あるいは管理区分別の生存曲線をKaplan-Meier法にて作成し、PR分類、管理区分については群間の有意差検定をLogrank検定にて行った。

結 果

79症例全員が男性で、平均年齢は73.8歳 (51～87歳)であった。粉塵職歴は一部重複があり、炭山が66例と最も多く、次いで金属鉱山8例、配管工事3例などであっ

表2 呼吸機能検査及び動脈血ガス分析

呼吸機能 (70例)	
VC	2875 (1.55～4.29) L
%VC	91.2 (51.7～142.1) %
FEV ₁₀	1.815 (0.53～2.9) L
FEV ₁₀ /FVC	67.0 (35.6～95.6) %
動脈血ガス分析 (57例)	
PaO ₂	78.9 (51～106.7) torr
PaCO ₂	40.1 (30.6～53.1) torr
AaDO ₂	22.8 (-10.33～57.8) torr
SaO ₂	95.4 (87.2～97.5) %

[中央値 (最小値～最大値)]

た(図1)。粉塵曝露期間中央値は29年8カ月で、曝露開始から肺癌発症までの期間中央値は55年、曝露終了から肺癌発症までの期間中央値は21年2カ月であった(表1)。PR区分別割合(図2)は、PR1、PR2がそれぞれ25例(31.6%)、16例(20.3%)と多く、以下PR4B、PR4A、PR4C、PR3の順であった。管理区分別割合(図3)は、管理2が23例(29.1%)、管理3イが13例(16.5%)、管理3ロが16例(20.3%)、管理4が27例(34.2%)であった。非喫煙者は3例、現喫煙者が39例、過去の喫煙歴を有する患者は37例で、喫煙指数は中央値で675 (0～3,420)と高値であった。また70例で呼吸機能検査を、57例で室内気の動脈血液ガス分析を行っており、1秒量は1.815L、1秒率は67.0%と低下を認め、肺泡気動脈酸素分圧較差 (AaDO₂) は22.8torrと開大を認めた(表2)。問診によるじん肺の呼吸困難度はIが11例、IIが30例、III

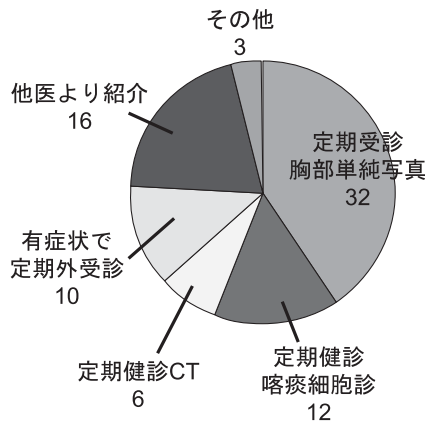


図4 発見動機 (例)

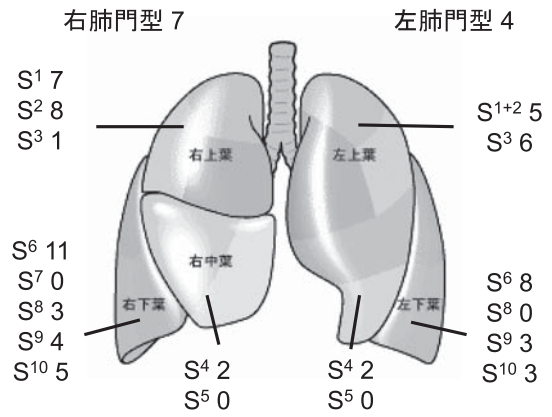


図7 発生部位 (病変 Txが2病変)

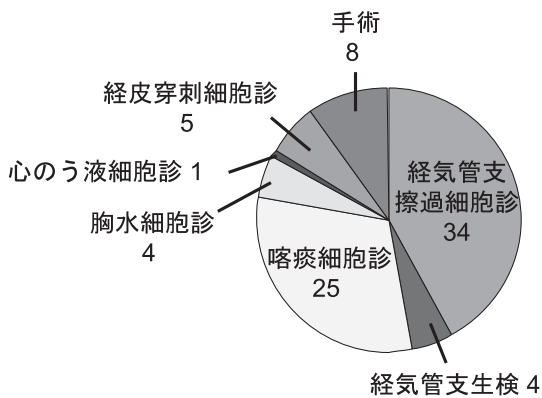


図5 診断方法 (病変)

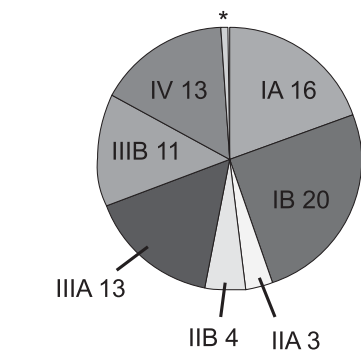


図8 臨床病期 (病変 *Occult ca 1病変)

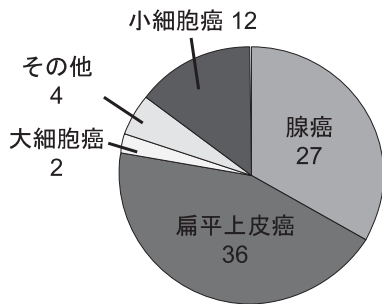


図6 組織型 (病変)

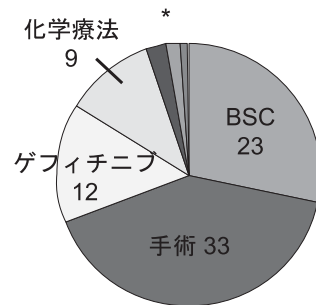


図9 治療内容 (病変 *化学放射線療法2病変, 放射線療法単独1病変, 追跡不可能1病変, BSC: best supportive care)

が36例, IVが2例であった。肺癌の発見動機は, 当科外来での定期的な診療の際, 撮影された胸部単純写真が最も多く, 32例(40.5%)であった。定期健診での喀痰細胞診(12例, 15.2%)ならびにCT(6例, 7.6%)と併せると, 当科での定期的な外来診療による発見率は63.3%であった(図4)。また診断方法は, 経気管支擦過細胞診が34病変(42%)と最も多く, 次いで喀痰細胞診が25病変(30.9%)であった(図5)。組織型では扁平上皮癌が36例(44.4%)と最も多く(図6), 発生部位では肺門型が11病変に対して, 末梢発生が68病変と末梢病変が多かった(喀痰細胞診のみが陽性のTxが2例)。発生部位

において特定の部位はなかった(図7)。臨床病期(TNM ver.6)はIA期16病変(19.8%), IB期20病変(24.7%)と比較的早期が多かった(図8)。治療内容では, 手術が33例(40.7%)と高率である一方で, Best supportive care(BSC)も23例(28.4%)と多かった(図9)。また家族, 本人に対する十分なリスクを伝えた上でゲフィチニブを使用した症例が12例あり, RECISTガイドライン(ver.1.0)に基づいた効果の内訳は, PR3例, SD5例, PD3例, NE1例で奏効率は25%, 病勢制御率は66.7%であった。ゲフィチニブによる肺障害は2例あり, それぞれ投与9日目および25日目に認められ, ステロイドパル

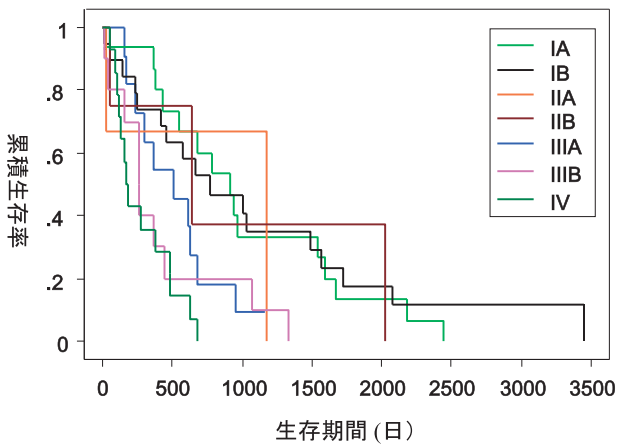


図 10 臨床病期別生存曲線

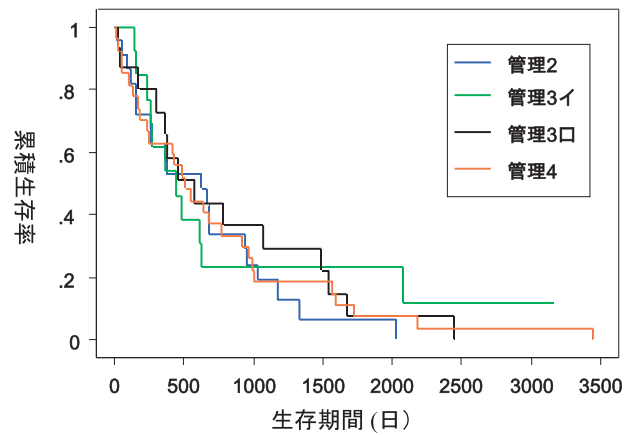


図 12 管理区分別生存曲線

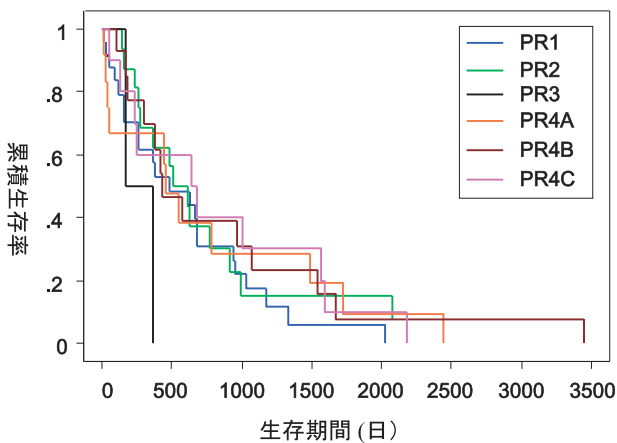


図 11 PR 分類別生存曲線

ス療法を行って前者では改善したが、後者ではゲフィチニブ投与 44 日目に死亡した。

79 例に対して 2011 年 12 月まで追跡し、観察期間中央値は 15.2 カ月 (0.43 カ月～113.5 カ月) であった。臨床病期別生存期間中央値は、IA 期/IB 期/IIA 期/IIB 期/IIIA 期/IIIB 期/IV 期がそれぞれ 30.0 カ月、25.4 カ月、38.5 カ月、21.2 カ月、16.7 カ月、8.6 カ月、5.6 カ月と IA、IB 期の早期癌の予後は短かった(図 10)。また PR 分類別生存期間中央値は、PR1/2/3/4A/4B/4C がそれぞれ 15.8 カ月、16.7 カ月、5.6 カ月、15.2 カ月、14.0 カ月、21.2 カ月であった(図 11)。PR3 では生存期間が他の群に比べて短い、患者数が少ないため(n=2)、統計学的には群間で有意差を認めなかった。また、管理区分別生存期間中央値は、管理 2/管理 3 イ/管理 3 ロ/管理 4 でそれぞれ 20.4 カ月、14.7 カ月、18.8 カ月、16.7 カ月であった(図 12)。群間に明らかな有意差は認められなかった。

考 察

本研究においても既報⁹⁾通り、末梢型扁平上皮癌が高率

に認められた。びまん性間質性線維化病変(diffuse interstitial fibrosis : DIF) が、その温床となっていることを我々は報告している¹⁰⁾。

じん肺合併肺癌患者の平均年齢、喫煙歴や呼吸機能検査から、本集団の一部は慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者に合併した高齢者肺癌患者の特徴を有している可能性も否定できない。年齢、性別、喫煙歴、呼吸機能、組織型を一致させたじん肺非合併肺癌集団との比較検討を行い、真にじん肺が独立した予後因子であるかを検討することが重要と思われる。しかし当科症例の予後は明らかに厳しい。理由として、①じん肺疾患そのものによる呼吸不全の進行、②発見時低肺機能および全身状態の低下による BSC の選択、③線維化病変が放射線治療や化学療法を選択肢を狭めている点、④複雑な画像所見に伴う病期の過小評価の可能性、⑤手術の難度および術後の合併症、等が挙げられる。実際、当科における臨床病期 IA から IIB までの早期肺癌 43 症例では、低肺機能により 12 症例で手術が回避された。また術後病理病期で IIIA が 2 症例、IIIB が 2 症例認められ、術前の正確な N 因子あるいは肺内転移病変の分析が困難であった。

当科で定期的な外来診療中に発見した割合は 63.3% であり、診断時臨床病期で進行癌(IIIB 期+IV 期)は 29.6% に留まっていることから、定期的な外来診療が重要な役割を果たしていることが示唆された。一方で我々の既報¹¹⁾通り、管理手帳検診(胸部 CT+喀痰細胞診)のみでは発見率の向上に不十分であることも再度明らかになった。我々は継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の向上と診断時間の短縮を得ており¹²⁾、その有用性が期待される。また肺癌とじん肺結節との鑑別における¹⁸fluoro-deoxy-d-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET) や¹¹C-methionine (MET)-PET の有用性も我々は示した¹³⁾。縦隔、肺門リンパ節評価についても解析を進め、適切なカットオフ値を設定することが可能であれば、PET による正

確な病期決定や適切な治療選択も期待できる。

「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」の中で、管理3患者が医療上の不利益を被っている根拠として、①管理3患者の手術割合の減少、②外科手術が考慮される stage II までの非小細胞肺癌で75歳未満の手術割合の減少、を挙げている。同検討会で、①については管理2/管理3イ/管理3ロ/管理4=46.4%/31.4%/24.0%/12.2%であり、②は100%/75%/50%/36.8%と報告され、その結果管理3患者の不利益が認定された。当院での研究結果では、①が管理2/管理3イ/管理3ロ/管理4=39.1%/53.9%/43.8%/29.6%と管理2患者は管理3患者よりも低率であった。②では100%/100%/100%/50%と管理2, 3患者で手術率は高くなっているが、本研究では75歳未満の非小細胞肺癌患者の中で、stage II 以下の割合すなわち早期発見率が管理2, 管理3患者で低く(管理2: 11人中3人=27.3%, 管理3: 11人中6人=54.5%, 管理4: 14人中12人=85.7%), 手術適応患者が管理2, 管理3では限られている。さらに管理区分別の予後曲線において、管理2および3は図12で示した通り、管理4患者と同様の予後であった。以上より本研究においては、管理3患者のみならず、管理2患者においても治療上の不利益があると想定され、現在の肺癌合併じん肺患者の労災補償が妥当であることが示唆された。

昨今のゲフィチニブなど分子標的薬剤の開発により、進行肺癌治療は新たな展開を見せている。じん肺合併例にゲフィチニブを使用した場合、肺障害のリスクが高いことが示された。そのため本薬剤を使用するにあたっては、じん肺病変が限局的かつ、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子の感受性変異陽性例でのみ、リスクを十分に説明の上、慎重に使用することが重要と思われる。本薬剤は、使用前にEGFR遺伝子変異陽性を確認することが2011年11月に保険適応上の条件となったが、同じEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるエルロチニブの使用にあたっては、じん肺合併患者に対しては、変異陽性を確認すべきと考える。また今後肺癌に適応となることが予想される各種分子標的薬剤についても、薬剤感受性マーカーや危険因子データ等がじん肺非合併例にて十分蓄積された段階で、投与対象患者を慎重に見極め、使用していくことが肝要と思われる。

謝辞: この研究は労働者健康福祉機構13分野研究「粉じん等による呼吸器疾患」の一部として行われた。

文 献

- 1) 佐々木孝夫, 志田寿夫, 斎藤芳晃: わが国のじん肺症の動向. 呼吸 22: 727—737, 2003.
- 2) IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans which met in Lyon, editor: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Geneva, IARC Press, 1997, Vol. 68.
- 3) Amandus HE, Shy C, Castellan RM, et al: Silicosis and lung cancer among workers in North Carolina dusty trades. Scand J Work Environ Health 21 (Suppl 2): 81—83, 1995.
- 4) Gudbergsson H, Kurppa K, Koskinen H, Vasama M: Proceedings of VIth international pneumoconiosis conference. Geneva, Bochum International Labour Office, 1983, pp 212—216.
- 5) Kurppa K, Gudbergsson H, Hannunkari I, et al: Silica, silicosis, and cancer. Controversy in occupational medicine. Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, editors. New York, Praeger, 1986, pp 311—319.
- 6) Partanen T, Pukkala E, Bainio H, et al: Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. J Occup Med 36: 616—622, 1994.
- 7) Wilbourn JD, McGregor DB, Partensku C, et al: IARC re-evaluates silica and related substances. Environ Health Perspect 105: 756—759, 1997.
- 8) 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.
- 9) 田代隆良, 山崎 透, 永井寛之, 他: 珪肺合併肺癌50症例の臨床病理学的研究. 日胸疾会誌 27: 784—788, 1989.
- 10) Katabami M, Dosaka-Akita H, Honma K, et al: Pneumoconiosis-related lung cancers: Preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type pneumoconiosis. Am J Respir Crit Care Med 162: 295—300, 2000.
- 11) 木村清延, 中野郁夫, 大塚義紀, 他: 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—. 日職災医誌 57: 147—151, 2009.
- 12) 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」—継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.
- 13) 中野郁夫, 木村清延, 鐘ヶ江香久子, 加地 浩: じん肺におけるFDG, MET-PETの検討. 日職災医誌 56: 221—228, 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内科
大塚 義紀

Reprint request:

Yoshinori Ohtsuka
Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital, 4 Jo East 16-5, Iwamizawa, Hokkaido, 068-0004, Japan

Clinical Features of the 79 Patients with Primary Lung Cancer Complicated by Pneumoconiosis

Hiroshi Yokouchi¹⁾, Yoshinori Ohtsuka^{1,2)}, Takeshi Igarashi¹⁾, Ikuo Nakano^{1,2)}, Masakatsu Asada³⁾, Takayuki Suzuki³⁾, Kenzo Okamoto⁴⁾, Hiroshi Kaji¹⁾ and Kiyonobu Kimura^{1,2)}

¹⁾Department of Internal Medicine, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

²⁾Clinical Research Center for Occupational Respiratory Diseases

³⁾Department of Surgery, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Hokkaido Chuo Rosai Hospital

(Background) It has been demonstrated that the number of the Japanese patients with pneumoconiosis mostly consisted of coal miners, is decreasing due to alteration of industrial structure and improvement of industrial hygiene level. However, the number of the severe patients requiring compensation is increasing. Higher complication rate of lung cancer is another issue. Thus, it is of crucial importance to analyze the clinical data of those patients.

(Objective) To seek for effective diagnostic strategies and treatments by analyzing clinical features of the lung cancer patients with pneumoconiosis.

(Subjects) 79 patients with 81 lesions diagnosed in our institute from April 2001, through March 2006.

(Methods) We retrospectively studied the data of the patients' age, kind of inhaled dust, pulmonary function, PR classification (modified International Labour Organization classification on chest image), administrative class (an indicator of health management for the patients with pneumoconiosis adopted by Japan Ministry of Health, Labour and Welfare), disease site, histology, clinical stage, and treatment. In addition we statistically evaluated the prognosis of those patients stratified by clinical stage, PR classification, and administrative class using Kaplan-Meier's method and subsequent Logrank test.

(Results) Average age was 73.8 years old. 66 patients were coal mine workers. Median latent period was 55 years. Median smoking index was 675, median forced expiratory volume in 1 second (FEV_{1.0}) was 1.815 L, and FEV_{1.0}% was 67%. Regular examination in our hospital revealed 63.3% patients were complicated with lung cancer. Major histology was squamous cell carcinoma (36 patients, 44.4%) most of which was arising from peripheral lung. Patients with clinical stage IIIB or IV were observed in 29.6%. 33 patients (40.7%) underwent surgery, while 23 patients (28.4%) selected best supportive care. Fifteen patients received gefitinib. The response rate was 25%, and the disease control rate was 66.7%. Lung injury was seen in 2 patients, which one of them had died. Median survival time of the patients with clinical stage IA and IB was 30.0 months and 25.4 months, respectively. There was no statistical difference in the survival of the patients among PR classifications and administrative classes.

(Conclusion) Regular outpatient care plays a critical role in detection of lung cancer for the patients with pneumoconiosis. However, prognosis of those patients was poor because of the difficulty of the treatment. It is important to evaluate the individual pulmonary function and the degree of fibrosis on chest images in the treatment of lung cancer with reference to the multidisciplinary approach being used for lung cancer patients without pneumoconiosis.

(JJOMT, 60: 342—347, 2012)