

労災疾病等医学研究・開発、普及事業
労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化」領域

第3期労災疾病等医学研究
「労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化に係る
研究・開発、普及」

研究報告書【じん肺】

平成30年3月

独立行政法人 労働者健康安全機構

「労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化」【じん肺】

研究者一覧

研究代表者

労働者健康安全機構北海道中央労災病院副院長 大塚 義紀

研究分担者

労働者健康安全機構旭労災病院副院長 宇佐美 郁治

労働者健康安全機構富山労災病院アスベスト疾患センター長 水橋 啓一

労働者健康安全機構岡山労災病院副院長 岸本 卓巳

労働者健康安全機構神戸労災病院呼吸器内科部長 坂本 浩一

労働者健康安全機構北海道中央労災病院名誉院長 木村 清延

研究協力者

労働者健康安全機構北海道中央労災病院(前副院長) 中野 郁夫

労働者健康安全機構岡山労災病院腫瘍内科部長 藤本 伸一

労働者健康安全機構旭労災病院呼吸器科部長 加藤 宗博

労働者健康安全機構旭労災病院健康診断部長 横山多佳子

豊川市民病院 呼吸器内科部長 太田 千晴

目 次

I 本邦におけるじん肺における膠原病、腎症特に ANCA 関連腎疾患の合併頻度に関する調査研究	
1 じん肺患者における MPO-ANCA、PR3-ANCA 陽性率の検討 —多施設共同横断的研究— 1
2 病職歴データベースによるじん肺患者における ANCA 関連血管炎・腎疾患発症 頻度の検討 10
II じん肺ハンドブックの作成に関する研究・開発 19
III じん肺続発性気管支炎の診断、治療法に関する研究 19

I 本邦におけるじん肺における膠原病、腎症特に ANCA 関連腎疾患の合併頻度に関する調査研究

1 じん肺患者における MPO-ANCA、PR3-ANCA 陽性率の検討 —多施設共同横断的研究—

大塚義紀¹、宇佐美郁治²、水橋啓一³、岸本卓巳⁴、坂本浩一⁵、宮本顕二¹、
木村清延¹、藤本伸一⁴、加藤宗博²、横山多佳子²、太田千晴²

1 北海道中央労災病院内科

2 旭労災病院呼吸器科

3 富山労災病院アスベスト疾患センター

4 岡山労災病院内科

5 神戸労災病院呼吸器科

【はじめに】

じん肺にはカプラン症候群をはじめ、関節リウマチやその他の膠原病の合併が知られており、近年では好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; 以下 ANCA)に関連した血管炎や腎炎の合併じん肺患者に見られるとの報告もある¹⁾。

ANCA は自己抗体の一つで、1982 年に pauci-immune glomerulonephritis と呼ばれる免疫複合体沈着を伴わない糸球体腎炎に発見されて以来¹⁾、その後の研究で、肉芽腫性多発血管炎 (Granulomatosis with polyangitis :GPA)、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis :以下 MPA)、腎限局性血管炎との関連が確立された^{2) 3)}。活動性の GPA や MPA の 90%が ANCA 陽性とされ⁴⁾、さらに好酸球性肉芽腫性血管炎の約 40%に ANCA が陽性になることが明らかにされている⁵⁾。

ANCA の検査法には、蛍光抗体法と ELISA 法があり、蛍光抗体法の方が感度は高いが ELISA 法の方が特異度が高いと言われ、より定量的な ELISA 法が現在では一般的になっている。血管炎では、好中球のアズール顆粒や単球のペルオキシダーゼ陽性ライソゾームに存在するそれぞれ PR3 (proteinase-3) と MPO (myeloperoxidase) の 2 つの抗原が標的になっており、これらに対する抗体が PR3-ANCA、MPO-ANCA である⁶⁾。

本邦においてもじん肺患者における ANCA 関連腎疾患の症例報告はあるが、その頻度は明らかではない。そこでじん肺患者を多くかかえる 5 労災病院に通院中であるじん肺患者とじん肺以外の患者または健常人における MPO-ANCA、PR3-ANCA の陽性率の比較検討をおこなった。

【対象と方法】

○対象

2014年11月1日から2017年1月14日の期間中に5つの研究協力病院を受診したじん肺管理区分（以下「管理」という。）3以上の男性患者455名（うち2名取り下げ希望）およびじん肺以外の男性患者（経口ステロイド使用者および担癌患者は除く）またはボランティアの成人（経口ステロイド使用者および担癌患者は除く）併せて447名を対象とした。今回の検討では、粉じん吸入歴の有無が問題となるため、対照群として募集した高齢者において、基礎疾患がない対象者を募集することが極めて困難であり、じん肺以外の疾患で通院している者とボランティアと称しても研究参加病院以外に通院している対象者も多く、それらを一緒にして非じん肺群として検討を行った。

○方法

検査をする前に書面にて同意書を取得後、採血を行った。5つの病院からの検体は、同一の検査会社BMLで行い、抗核抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA、抗CCP(cyclic citrulinated peptide)抗体、RF(rheumatoid cfactor)、BUN、クレアチニンを測定した。それぞれの検査項目の基準値もBML社の基準値を用いた。MPO-ANCA、PR3-ANCAについては、ともに ≥ 3.5 を陽性とした。その他、抗CCP抗体は、4.5未満を、RFについては15以下を基準値として採用した。なお、抗核抗体については、高齢者では特に非特異的陽性例が増えることから独自に80倍未満を基準値とした。さらにeGFRについては、日本腎臓病学会にて用いられている $eGFR (ml/min/1.73m^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$ の計算式を採用して計算した⁷⁾。

統計は、じん肺患者群とそれ以外の群の比率をIBM SPSS Statistics Base, version 24を用いてカイ二乗検定にて検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。なお、表中セルの期待度数が5よりも小さいときには、Fisherの直接法による計算値を用いた。

なお、この研究は、労働者健康安全機構本部ならびに参加5施設の倫理審査委員会にて承認されて実施している。

【結果】

じん肺群 453 名、じん肺以外群 447 名が集積された。じん肺患者の主な職歴は、炭山 367 名 (81.0%)、窯業 22 名 (4.9%)、隧道 12 名 (2.6%)、金属鉱山 10 名 (2.2%)、溶接 6 名(1.3%)、石材加工 5 名(1.1%)、石綿 3 名(0.7%)、鋳物 3 名(0.7%)、その他 25 名(5.5%)であった。また、平均的な粉塵職業従事年数は、 28.0 ± 9.3 SD 年であった。じん肺群の背景をみると、管理 3 (ロ) が 45%、管理 4 が 55%を占めた。じん肺の画像所見では、小陰影の密度である Profusion Rate (以下 PR) 1 の症例が 5%、PR2 の症例 5%、PR3 の症例が 2%、PR4A24%、PR4B35%、PR4C29%であった。つまり大陰影を持つ者が 88%を占めた。背景因子の比較では、平均年齢がじん肺患者群で 78.6 ± 6.4 (SD) 歳、それ以外の群で 75.2 ± 6.3 歳でじん肺群が有意に高齢であった (表 1)。

(表 1) じん肺群および非じん肺群における年齢および各種抗体陽性率

	じん肺	じん肺以外	P
N	453	447	P
年齢(歳) \pm SD (範囲)	78.6 ± 6.4 (57~92)	75.2 ± 6.3 (60~92)	<0.001
MPO-ANCA 陽性者(人)	6 (N=447)	3 (N=443)	NS
PR3 -ANCA 陽性者(人)	13 (N=447)	11 (N=443)	NS
抗 CCP 抗体陽性者(人)	14 (N=439)	4 (N=440)	<0.05
ANA 陽性者(人)	59 (N=390)	26 (N=416)	<0.001
RF 陽性者(人)	58 (N=355)	29 (N=417)	<0.001
e GFR(ml/min) \pm SD	65.6 ± 17.6	65.0 ± 15.4	NS

計算された糸球体ろ過率 eGFR はじん肺群で 65.6 ± 17.5 SDml/min、非じん肺群で 65.1 ± 15.4 ml/min と有意差はなかった。両群で ANCA 関連血管炎を発症していた者は、じん肺以外の患者群で GPA 症例 1 例 (PR3-ANCA 33.1) のみでじん肺群に発症者はなかった。抗体の陽性率を比較すると、MPO-ANCA の陽性者はじん肺群で 6 例 (1.3%)、じん肺以外群で 3 例 (0.7%) であった。PR3-ANCA の陽性者は、それぞれじん肺群で 13 例(2.8%)とじん肺以外群で 11 例(2.5%)、いずれも両群で有意差はなかった。ちなみに、ANCA 陽性者中尿蛋白陽性者の数は、じん肺群で 5 名、非じん肺群で 1 名であった。Cr が >1.1 の者は、各群で 2 名ずつであった。また、じん肺群の中で、抗体陽性者と抗体陰性者において、年齢 ($78.9 \pm 5.4 : 78.6 \pm 6.4$) および粉じん職従事年数 ($27.5 \pm 8.0 : 28.1 \pm 9.3$) に有意差はなかった。

その他の自己抗体の陽性率の比較では、抗 CCP 抗体はじん肺群で 14 例(3.2%)、非じん肺群で 4 例(0.9%)とじん肺群で有意に比率が高かった ($p < 0.05$)。いずれの群でも関節リウマチの発症はなかった。抗核抗体、RF もじん肺群でいずれも 59 例(15.1%)、58 例(15.1%)と非じん肺群のそれぞれ 26 例(6.3%)、29 例(7.0%)に比較し有意に陽性率が高かった (いずれも $p < 0.001$)。各抗体の陽性者に複数の抗体の重複は少なく、他の抗体によって ANCA 関連抗体陽性の予測は難しい。例えば、MPO-ANCA と PR3-ANCA では 1 例のみであった。

【考察】

今回の検討になったじん肺患者群は、参加研究施設にてじん肺管理手帳ならびに合併症や管理 4 で定期検査を受けているほぼ全ての患者が対象である。多少の困難をおしても定期検査を受けている患者も多く、そのため対照群となる非じん肺群の年齢よりも高齢となったものと考え。その対象者をもとに検討を行った。その結果、発症者は非じん肺群でのみ GPA 症例が存在し、じん肺群での発症者はいなかった。また、じん肺群で平均年齢が 3 歳ほど高いものの、両群で MPO-ANCA および PR3-ANCA の陽性率に有意差はなかった。しかしながら、それ以外の自己抗体である RF、ANA、抗 CCP 抗体はじん肺群で有意に陽性率が高かった。

Beaudreuil らの検討では、聴き取り調査で粉じん吸入歴がある方が 2.6 倍の ANCA 陽性の危険性があり、シリカに職業的なばく露を受けている人では更に高い 3.4 倍の ANCA 陽性の危険性があると報告している⁸⁾。今回の我々の検討した対象の 88%が大陰影を有したじん肺患者であり、その群をもってしても ANCA 陽性率は高くはなかった。じん肺で見られる小陰影ならびに大陰影の成立には、シリカの存在が必要であり、今回検討したじん肺群は粉じん吸入職従事年

数が 28 年と長期にわたり、管理 3 以上とシリカを含む粉じんを高度に吸入した群を対象にしている。そのため、シリカ吸入に関しては十分な対象者と考える。それにも関わらず、以前の報告とは異なる結果であった。

じん肺群で非じん肺群と比較して年齢が 3 歳ほど有意に高齢であった。そのため、早期に ANCA 関連腎疾患・血管炎に罹患したものが除かれてしまうバイアスがかかる危険性がある。しかしながら、今回の非じん肺群における ANCA 陽性率は、c-ANCA 陽性率が異なるものの、以前報告された一般フランス人高齢者の MPO-ANCA 陽性率 0.73% とほぼ同等の陽性率であった⁹⁾。その報告では c-ANCA は 0% に対し、今回の対照群の PR3-ANCA 陽性率は 2.5% であり、この点は異なる。その報告では、我々の検討よりもさらに HIV 感染や直近に輸血をした対象者を除外している点が異なるのかもしれない。

また、Fujimoto らの宮崎県の ANCA 関連腎疾患患者の平均年齢をみると 70.4 ± 10.9SD 歳に対し、今回検討した非じん肺群の平均年齢は 75.2 ± 6.3 (範囲 60 ~ 92) 歳であり、ほぼ好発年齢をカバーしていると考えられる¹⁰⁾。今回の検討でのじん肺群は、各病院のじん肺患者のほぼ全員のデータであり、その意味では本邦のじん肺患者の現状を表していると考ええる。ANCA 関連腎疾患・血管炎は高齢者に発症することが多く、さらにじん肺患者群も高齢化していることで、非じん肺群も高齢者を中心に募集する必要があり難しかった。

その一方で、ANCA 以外の自己抗体である RF、ANA、抗 CCP 抗体については、じん肺群で有意に陽性率が高値であった。Zaghi らの報告でも、実際の関節リウマチはないが珪肺症患者で RF の陽性率が高く、年齢や喫煙歴には関係なかったとしている¹¹⁾。今回の我々の検討でもじん肺患者で RF 陽性者は有意に非じん肺群よりも多く、またじん肺患者群で RF 陽性 58 名 (>15IU/ml) 中、抗 CCP 抗体陽性者 (>4.5U/ml) は 9 名であった。また、非じん肺群で RF 陽性者 29 名中、抗 CCP 抗体陽性者は 3 名であった。いずれの群も問診票で、NSAID の使用歴はなく、関節リウマチの診断は受けていない。じん肺は RF 抗体および CCP 抗体陽性にも働く要因にもなっている可能性がある。これらの結果は、今までのじん肺における結果と同様であり、普遍性のあるじん肺患者であるといえよう。その意味で、今回の研究はじん肺が ANCA 陽性率に無関係であることを支持しているものと考ええる。

シリカを含む粉じん自己抗体が陽性になることが言われているが、その機序として、シリカの adjuvant 効果や制御性 T 細胞の免疫寛容などの自己免疫原性がこれらの陽性率に関与している可能性が想定されている¹²⁾¹³⁾。今回の検討で、じん肺群における ANCA とそれ以外の自己抗体の陽性率が異なることは、じん肺の存在と ANCA 陽性率が無関係である可能性と ANCA が陽性となる機序が他

の自己抗体が陽性となる機序と異なる可能性の二つが考えられるため、今後の研究が期待される。

今回の検討の限界として、じん肺対象者が少ないことが挙げられる。ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症率を検討することが望ましいが、ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症率は 10 万人に 20 人前後であり、対照群を併せて 20 万人相当の対象者が必要であろう。そのため、今回は ANCA 陽性率を両群間で比較した。さらに今回の研究は横断的研究であり、じん肺が ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症に寄与するかどうかを判断するためには、数万人規模のじん肺または粉じんを吸入した対象者を数年にわたって経時的に観察する必要があるだろう。ただし、今回の対象者でも今までに報告された入院患者における ANCA 陽性率と同様な陽性率を有し¹³⁾、ANCA 以外の自己抗体の陽性率が得られており、今回の検討は妥当な対象の集団で検討していることが窺われた。

最後に、今回の検討ではじん肺患者で ANCA 陽性率が有意差をもって高いということは無かった。ただし、膠原病の発症はないものの、他の自己抗体である ANA、RF、抗 CCP 抗体がじん肺患者で非じん肺群に比較して有意に陽性率が高い結果であった。

【謝辞】

貴重なアドバイスをいただきました愛知医科大学腎臓リウマチ膠原病内科 坂野章吾教授、対照群の収集にご尽力いただきました北海道中央労災病院循環器科医師酒井寛人先生、高野英行先生、今寿先生ならびに当研究グループ参加病院の外来医師、看護師、検査科技師、医師事務作業補助者の皆様のご協力に深謝します。

【参考文献】

1) Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costenbader KH. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: Systematic review and metanalysis. *Autoimmune Rev* 12: 1129-1135, 2013,

2) Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody: possible arbovirus aetiology? *Br Med J (Clin Res Ed)* 285: 606,1982..

2) Falk RJ, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies with specificity for myeloperoxidase in patients with systemic vasculitis and idiopathic necrotizing and crescentic glomerulonephritis. *N Engl J Med* 318:1651,1988.

3) Tervaert JW, Goldschmeding R, Elema JD, et al. Autoantibodies against myeloid lysosomal enzymes in crescentic glomerulonephritis. *Kid Int* 37:799, 1990.

4) GuillevinL, Durand-Gasselín B, Cevallos R, et al. Microscopic angitis : clinical and laboratory findings in 85 patients. *Arthritis Rheum* 42: 421, 1999.

5) Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 143: 632, 2005.

6) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業、難治性血管炎に関する調査研究班、進行性腎障害に関する調査研究班編. 第2章 疾患概念. ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン 2014年改訂版, 東京, 2014, PP7-17.

<http://www.vas-mhlw.org/pdf/results/aav-guideline.pdf> (参照 : 2017.07.20)

7) 日本腎臓病学会編. 6-1 腎機能の評価法 : 成人. CKD 診療ガイド 2012.東京、東京医学社、2012, 18-21. <https://cdn.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf> (2017.07.20.参照)

8) Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, et al. occupational exposure in ANCA-positive patients: a case-control study. *Kidney International* 76:1961-1966, 2005,

9) Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez Mdel P, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld' s syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol* 9: 961-73, 2013.

10) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin J Am Soc Nephrol* 1:

1016-1022, 2006.

11) Zaghi G, Koga F, Nisihara RM, et.al. Autoantibodies in silicosis patients and in silica-exposed individuals. *Rheumatol Int* 30:1071, 2010.

12) Lee S, Matsuzaki H, Kumagai-Takei N, et al. Silica exposure and altered regulation of autoimmunity. *Environ health Prev Med* 19: 322-329, 2014.

13) Maillerfert JF, Pfitzenmeyer P, Thenet M, et al. Prevalence of ANCA in a hospitalized elderly French population. *Clin Exp Rheumatol* 15: 603-607, 1997.

2 病職歴データベースによるじん肺患者における ANCA（好中球細胞質抗体） 関連血管炎・腎疾患発症頻度の検討

大塚義紀¹、宇佐美郁治²、水橋啓一³、岸本卓巳⁴、坂本浩一⁵、宮本顕二¹、
木村清延¹、藤本伸一⁴、加藤宗博²、横山多佳子²、太田千晴²

1北海道中央労災病院内科

2旭労災病院呼吸器科、

3富山労災病院アスベスト疾患センター

4岡山労災病院内科、

5神戸労災病院呼吸器科

【はじめに】

ANCA（抗好中球細胞質抗体：anti-neutrophil cytoplasmic antibody）関連血管炎は、小型血管炎に分類され比較的稀な疾患であり、免疫複合体が関与しない血管炎に含まれる。さらに、壊死性糸球体腎炎を伴うことが多く、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangitis; MPA）がその代表である。ANCA 関連血管炎には、その他気道の肉芽腫性炎症も伴う、肉芽腫性多発血管炎（granulomatous polyangitis; GPA）、好酸球浸潤を伴う気道の肉芽腫性炎症を示すアレルギー性肉芽腫性血管炎（allergic granulomatous angiitis; AGA）が含まれる。

ANCA 関連血管炎の原因はいまだに不明であるが、原因の一つとして環境因子としてのシリカまたは抗甲状腺薬プロピルチオウラシルの関与が報告されている¹⁾²⁾。さらに、石綿ばく露患者で非ばく露患者と比較し ANCA 陽性率が高いことも報告されている³⁾。本邦でも、シリカの関与が疑われた ANCA 関連血管炎の症例報告が散見されるが、じん肺における ANCA 関連血管炎または腎疾患の頻度を調べた報告はない。そこで我々は、後方視的に約 10 年間に労災病院群に入院した患者群で、ANCA 関連血管炎または腎疾患の頻度を調査した。

【対象と方法】

○対象

事前の調査でじん肺患者の中で ANCA 関連腎疾患・血管炎を発症した患者がすべて男性であったため、すべての対象者を男性に限定した。対象は、2005 年 4 月 1 日から 2014 年 9 月 19 日までに全国の 34 労災病院に入院し、この間の重複を避けたじん肺男性患者 3,593 名と非じん肺男性患者 523,541 名である(表 1)。

(表 1) 対象者【単位：人】

	じん肺群	非じん肺群
仮総数	3,593	523,541
4つのキーワードでソートされた人数	9	285
破棄されていた症例	0	15
検討後追加症例(非じん肺群より)	4	0
検討後除外例	1	161
最終 ANCA 関連腎疾患・血管炎例	12	119
最終的総数	3,597	523,537

*4 つの ICD-10 キーワード：M300「結節性多発(性)動脈炎」、M301「肺の併発症を伴う多発(性)動脈炎(チャウグ・シュトラウス)」、M310「過敏性血管炎」、N019「急速進行性腎炎症候群 詳細不明」

全入院患者の第 1 から第 7 病名までを国際疾病分類第 10 版(以下「ICD-10」という。)コードの J60 から J64 にてソートし、石綿肺を含むじん肺患者をじん肺患者群とした。それ以外の入院患者を非じん肺群とした。両群を 4 つのコード、つまり M300「結節性多発(性)動脈炎」、M301「肺の併発症を伴う多発(性)動脈炎(チャウグ・シュトラウス)」、M310「過敏性血管炎」、N019「急速進行性腎炎症候群 詳細不明」にて再度 ANCA 関連腎疾患・血管炎症例として絞り込んだ。また、じん肺の発症には、多くの場合粉じん職歴が 10 年以上必要であり、じん肺群の中でシリカが関与しないベリリウム肺患者 2 人を除くと対象者が 32 歳以上であったため、非じん肺群も年齢 32 歳以上を対象とした。

○方法

上記でソートして絞り込んだ患者の退院時要約書のコピーを回収し ANCA 関連腎疾患・血管炎に合致するかどうかを検討した上で、最終的にそれぞれの群の ANCA 関連腎疾患・血管炎症例とした。その際に、非じん肺群で退院時要約にアスベス

トーシスの記載があった2例、石綿プラークの記載があった1例、石綿肺の記載があった1例の4例をじん肺群とした。じん肺患者群と非じん肺患者群の年齢構成が異なるため、年齢を標準化した標準化罹患比を検討した。統計は、検討母数をさらに調査年数で除して10万人あたりの発症率として表記し χ^2 二乗検定にて比較検討し、 $p < 0.05$ を有意とした。

【結果】

今回検索したじん肺男性患者数は総数3,597人、平均年齢 76.1 ± 0.1 SE歳。そのうちANCA関連血管炎患者は12人であった。一方、非じん肺男性患者群は、523,537人で、平均年齢 65.3 ± 0.0 歳。ANCA関連腎疾患・血管炎患者数は119人であった。それぞれの群でANCA関連腎疾患・血管炎患者の背景を(表2)に示す。

(表2) ANCA関連腎疾患・血管炎患者の背景因子

	じん肺群	非じん肺男性群
N	12	119
年齢(歳) \pm SE	76.1 ± 0.1	71.7 ± 0.8
年齢範囲	65 ~ 94	34 ~ 93
年齢 中央値	72.5	72
MPO-ANCA (U)/ml)	529 ± 281	316 ± 52
MPA/RPGN/GPA/EPGA/ その他 (症例数)	10/2/0/0/0	63/28/3/19/6

非じん肺患者男性群の ANCA 関連腎疾患・血管炎患者 2 名は 26 歳と 28 歳であったため、ANCA 関連腎疾患・血管炎対象患者から除外した。年齢中央値に両群で差は無かった。血管炎群での内訳は、じん肺群で MPA, RPGN が占めたのに対し、非じん肺群では MPA, RPGN 以外の GPA, EPGA がみられた。

年間 100 万人あたりの発症数は、じん肺男性群は 352.3 人/年になる。非じん肺男性患者群では 100 万人あたり 24.0 人/年であった。両者を比較すると、有意にじん肺患者群で頻度が高かった ($p < 0.01$)。また、じん肺患者の症例の年齢階層毎の発症率をもとに非じん肺群で、各年齢階層の人数を掛けて非じん肺群で期待される罹患数を計算すると、1,468.2 人になる。実際の罹患数は 119 人であり、標準化罹患比 = $119 \times 100 / 1468.2 = 8.11\%$ (95%信頼区間 ; 8.09~8.12) で 100%をまたがないことから有意な差があると考えられた(表 3)。

(表 3) 年齢調整罹患率

年齢階級	じん肺 ANCA 患者数	じん肺 階級別患者数	非じん肺(男性) 階級別患者数	期待される ANCA 患者数
65~69 歳	6	385	65,819	1025.7
70~74 歳	0	689	71,758	0
75~79 歳	2	959	68,378	142.6
80~84 歳	2	808	50,619	125.3
85~89 歳	1	364	26,805	73.6
90~94 歳	1	91	9,182	100.9
95~ 歳	0	16	1,830	0
計	12	3,312	294,391	1,468.2

じん肺患者群でみられた ANCA 関連血管炎 12 例を（表 4）に示す。12 例中 9 例が石綿関連肺疾患であった。

（表 4）じん肺に見られた ANCA 関連血管炎症例の内訳

症例	年齢	MPO-ANCA	診断	背景の基礎疾患
1	85	3130	MPA-P	じん肺
2	68	68	MPA-P	じん肺
3	68	186	RPGN	じん肺
4	76	不詳	MPA-P	石綿肺
5	65	188	ANCA 陽性 IP	石綿関連肺疾患
6	68	60	MPA-P	石綿肺
7	80	561	MPA-P	石綿肺
8	69	182	MPA、RPGN	石綿肺
9	84	185	MPA-P	石綿関連肺疾患
10	79	561	MPA-P	びまん性胸膜肥厚
11	67	87	MPA-P	石綿関連肺疾患
12	94	169	MPA	石綿肺

MPA : microscopic polyangitis,

MPA-P: MPA with pulmonary involvement

RPGN: rapidly progressive glomerular nephritis

GPA: granulomatosis with polyangitis

EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangitis

IP: pulmonary interstitial pneumonia, PN: polyarteritis nodosum

【考察】

約 10 年間における全国の労災病院に入院した患者データをもとに、じん肺男性群と非じん肺男性群で ANCA 関連腎疾患・血管炎発症頻度を調査した。その結果、平均年齢が有意にじん肺群で高いものの、ANCA 関連腎疾患・血管炎は有意にじん肺群で発症率が高率であった。また、年齢を調整した ANCA 関連腎疾患・血管炎罹患比を計算してもじん肺群で高かった。じん肺群で発症した ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の背景をみると 9 例が石綿関連肺疾患であった。シリカが関与するとされるものは 3 例であった。この 3 例を元に両群での発症率を比較し、 χ^2 二乗検定を行っても、じん肺群で有意に高率であった ($p < 0.001$)。

じん肺群では、じん肺法に則りじん肺手帳健診にて年に 1 回から 2 回各労災病院を定期受診している。そのため、非じん肺患者群に比較して、ANCA 関連腎疾患・血管炎が発症した際に比較的労災病院を受診しやすい傾向が考えられる。そのため、多くのじん肺患者が集まり ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症率を高めている可能性も考えられる。

年齢については、じん肺群で対照群よりも高齢であった。じん肺の発症には少なくとも濃厚な粉じん職歴が 10 年以上とされている。じん肺を発症してからじん肺患者群に加わるため、非じん肺群に比べて年齢が高くなるのは必然であると思われる。今回のじん肺群の平均年齢 76.1 ± 8.3 SD 歳は、宮崎県で発症した ANCA 関連腎疾患・血管炎患者の平均年齢 70.4 ± 10.9 SD 歳より高齢であり⁴⁾、発症のピークを過ぎた一群の経過をみている危険性も考えられ、少なく見積もる可能性がある。実際には、じん肺群で高率に ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症がみられており、年齢差は問題無いと思われる。

今回じん肺患者群で ANCA 関連腎疾患・血管炎患者 12 例の粉じん職歴を見ると 9 例が石綿関連肺疾患であった。9 例中 5 例は石綿肺であるが、その他は石綿関連肺疾患であった。石綿肺の診断は難しく、石綿関連肺疾患を石綿肺と診断している可能性があるためである。今回の統計では母胎となる集団がじん肺患者群であるため、今回の本研究では石綿関連肺疾患群で ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症が多く見られるかどうかは結論が出せないため、改めて石綿健康管理手帳をもった群での検討が必要であろう。

一方、非じん肺群においては、労災病院の設立場所（都市部や過疎地）やその労災病院に腎臓内科等の専門科がある場合は、より ANCA 血管炎症例が集中しやすい傾向があるなど、必ずしもその地域の有病率を反映しない可能性がある。今回の非じん肺患者群の 100 万人あたりの発症率 24.0 人/年は、宮崎県で調査された ANCA 関連腎疾患・血管炎の発症率 22.6 人/年と非常に近い値であり、それほど偏った数字では無いと考える⁵⁾。そのため、34 病院のデータを集めることで均一化

され、良い対照群と考える。

また、研究1と研究2で異なる結果を得た。研究2では、ANCA関連腎疾患・血管炎を発症した者のうち石綿肺患者や石綿関連肺疾患が12名中9名と多く含まれた。先に述べたように、じん肺群の母数の中に石綿関連肺疾患が含まれていないため、ANCA関連腎疾患・血管炎発症者のみを取り上げられ、じん肺群における発症率を見かけ上高くしている可能性もある。その一方で、研究1の対象者453名中石綿の職歴を持つ者は3名(0.7%)であった。そのために、研究1で発症者や抗体陽性者が少なかった可能性がある。いずれにしても、石綿手帳をもつ対象者でのANCA陽性率やANCA関連腎疾患・血管炎患者の発症率検討が必要であろう。

以上、今回の研究が後方視的な研究であるため、じん肺患者群でよりANCA関連腎疾患・血管炎患者が集積しやすい傾向は否めないが、石綿関連肺疾患を除くじん肺のみとしても、ANCA関連血管炎が3名となり、対照群と比較して有意に頻度が高く、じん肺はANCA関連血管炎発症を増加させる要因である可能性があるかもしれない。

【謝辞】

様々な面でご教授くださいました労働者健康安全機構臨床研究監 加藤賢朗先生、データ調査ならびに統計処理をしていただいた労働者健康安全機構本部病職歴専門員 荒木亮子氏、同課システムエンジニア 砂山藤広氏、サマリー回収等当院事務長 高橋幸三氏、診療情報管理士 佐藤由美子氏、全国労災病院事務局局長ならびに診療情報管理士の皆様方に感謝申し上げます。この研究の一部を、平成28年日本職業災害学会学術大会(仙台)および平成29年アメリカ胸部疾患学会総会で報告いたしました。利益相反基準に該当なし。

【参考文献】

- 1) Gomez-Puerta JA, Gedmintas L, Costebader KH, et al. The association between silica exposure and development of ANCA-associated vasculitis: systemic review and meta-analysis. *Autoimmune Rev* 12: 1129-1135, 2013.
- 2) Beaudreuil S, Lasfargues G, Laueriere L, et al. Occupational exposure in ANCA-positive patients: A case-control study. *Kidney International* 76:1961-1966, 2005.
- 3) Pelclova D, Bartunkova J, Fenclova Z, et al. Asbestos exposure and antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positivity. *AEOH* 58:662-668, 2010.
- 4) Fujimoto S, Uezono S, Hisanaga S, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture: the first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. *Clin Am Soc Nephrol* 1:1016-1022, 2006.
- 5) Fujimoto S, Watts RA, Kobayashi S, et al. Comparison of the epidemiology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated

II じん肺ハンドブックの作成に関する研究・開発

平成29年5月、別添「よくわかる じん肺健康診断」を発刊

III じん肺続発性気管支炎の診断、治療法に関する研究

平成29年3月、別添「じん肺の合併症 続発性気管支炎・続発性気管支拡張症の診断・治療と症例」を発刊

本研究は、独立行政法人 労働者健康安全機構 労災疾病等医学研究・開発、普及事業により行われた。

「労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化」領域

テーマ:「じん肺」