

論文内容要旨

Long-term pulmonary complications of chemical weapons exposure in former poison gas factory workers

(旧毒ガス工場労働者における化学兵器曝露の長期肺合併症)

Inhalation Toxicology, 2016, in press.

主指導教員：木原 康樹 教授
(応用生命科学部門 循環器内科学)

副指導教員：田中 純子教授
(統合健康科学部門 疫学・疾病制御学)

副指導教員：服部 登 准教授
(応用生命科学部門 分子内科学)

西村 好史
(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

【背景】サルファマスタードやルイサイトはびらん性化学兵器として知られており、曝露することにより眼、皮膚、呼吸器への直接傷害作用を有する。水疱やびらんなどの急性皮膚傷害はびらん性化学兵器への曝露による特徴的な所見と考えられている。さらにサルファマスタードへの曝露は致死的な呼吸器障害の原因となり得るが、長期生存者においては慢性肺合併症を認めることが報告されている。イラン・イラク戦争におけるサルファマスタード等の化学兵器の長期生存者の肺 CT 所見の検討では肺気腫、閉塞性細気管支炎、気管支拡張、間質性肺疾患などが認められたことが報告されている。

広島県の大久野島にある毒ガス工場では 1929 年から 1945 年にかけて、サルファマスタードを主として、ルイサイト、ジフェニルシアンアルシン、クロロアセトフェノン、青酸、ホスゲンといった化学兵器が製造されていた。大久野島毒ガス工場の旧労働者（以下：毒ガス傷害者）は防御服の不備や工場内の換気不良などの原因により繰り返し毒ガスに曝露し、皮膚傷害も高頻度に認めていたことが記録されている。我々のグループはこれまでに、毒ガス傷害者は慢性気管支炎や肺癌などの呼吸器合併症を高率に発症することを報告してきた。今回の研究の目的は毒ガス傷害者の長期生存者における胸部 CT 上の所見を明らかにすることである。

【方法】2009 年から 2012 年にかけて忠海病院で胸部 CT を撮影された毒ガス傷害者を対象とした。急性期呼吸器疾患、膠原病、免疫疾患、心疾患、臓器移植を含めた肺病変と関連する疾患のある患者を解析対象から除外した。胸部 CT の読影は放射線診断医 2 名が行い、意見が異なった所見については呼吸器専門医 1 名を加えた 3 名でコンセンサスを得た。所見としては肺気腫、気管支拡張、気管支壁肥厚、浸潤影、すりガラス影、網状影、小葉中心性粒状影、subpleural curvilinear shadow、蜂巣肺、小葉間中隔肥厚について、その有無を評価した。毒ガス工場に就労していた期間に生じた皮膚病変の既往をサルファマスタードおよびルイサイトを含めたびらん性化学兵器への曝露の指標として用いた。

【結果】346 人の対象のうち、53 人(15%)が工場での労働中に皮膚病変を経験していた。サルファマスタードを製造していた 9 人のうち 5 人(56%)、直接従事していなかった 337 人のうち 48 人(14%)に皮膚病変の既往があった。胸部 CT では 179 人(52%)に何らかの異常所見が認められた。最も頻度の高かった所見は肺気腫であり、75 人(22%)に認められた。蜂巣肺は 8 人(2%)に認められた。皮膚病変の既往のある者では皮膚病変の既往のない者と比較して肺気腫(43% vs. 18%; $p < 0.001$)、蜂巣肺(8% vs. 1%; $p = 0.022$)が有意に多く認められた。サルファマスタード製造に直接従事していた者では従事していなかった者と比

較して肺気腫が有意に多く認められた(56% vs. 21%; $p = 0.026$)。肺気腫についての単変量ロジスティック回帰では性別、喫煙歴、サルファマスタードの製造、皮膚病変が有意に関連する因子であった。多変量ロジスティック回帰では皮膚病変が肺気腫と有意に関連する因子であった(オッズ比 2.54; $p = 0.008$)。喫煙の影響を除外するために、喫煙歴のない対象に限定して検討した結果、皮膚病変のある者では皮膚病変のない者と比較して肺気腫が有意に多く認められた(35% vs. 7%; $p < 0.001$)。

【結論】毒ガス傷害者の長期生存者において、肺気腫は最も頻度の高い CT 所見であった。毒ガス工場内での急性期皮膚傷害の既往を有する長期生存者においては、たとえ非喫煙者 (never smoker) であっても、肺気腫をより高頻度に認めた。これらの結果より肺気腫が化学兵器への曝露の長期合併症であることが示唆された。