

## II 石綿関連疾患と石綿ばく露との関係

石綿を吸入することによって生じる疾患としては、中皮腫、肺がん、石綿肺、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚が知られている。

### 1 中皮腫

#### (1) 成因、診断等

##### ア 病像

中皮腫は、胸腔、心嚢腔、腹腔、精巣鞘膜腔において体腔表面を覆う中皮細胞から発生する。初期には、壁側・臓側の体腔表面を発育進展し、内腔にはしばしば滲出液が貯留する。両者はやがて癒合し、液体の貯留する腔の容積は減少する。また、肺や腸管等の臓器の動きは制限される。一方、腫瘍は浸潤性にも発育し、周囲組織を含んで腫瘤を形成してくる。検査のための穿刺部位に播種しやすく、後に胸壁や腹壁等に皮下腫瘤が出現することも多い。リンパ節転移や、血行性転移もまれではない。

一つの体腔に発生した中皮腫は、病期の進行とともに隣接する他の体腔にも進展した場合は、原発部位の決定に困難を伴う場合もある。

なお、WHO（世界保健機関）の肺及び胸膜腫瘍組織分類における中皮細胞由来の腫瘍の分類が1999年に改訂され、我が国の肺がん取扱い規約でも2003年11月の改訂によって、この分類に準拠した分類が用いられることになった。従来、良性中皮腫、良性線維性中皮腫、肺の線維腫などとよばれてきた良性腫瘍は、現在、localized (solitary) fibrous tumor という独立した腫瘍疾患名で呼ばれるものであり、現在でいう中皮腫とは異なるものである。

##### イ 病因（石綿ばく露との関係）

ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)では、大部分(great majority)の中皮腫が石綿ばく露によるものであり、中皮腫症例の約8割は何らかの職業上の石綿ばく露によるものであるとしている。また、国際中皮腫パネルの代表者である Garateau-Salle(2006)は、“Pathology of Malignant Mesothelioma”の中で、男性の中皮腫患者の約90%にアスベストばく露歴があるとしている。国内においても、三浦(2005)がまとめた横須賀共済病院のデータでは、中皮腫患者の96%に何らかの石綿ばく露歴が認められたと報告している。

石綿以外の原因としては、戦時中まで使用されていたドロトラスト（放射性造影剤）によるもの、放射線によるもの、人工気胸術、ウィルムス腫瘍の治療（化学療法投与、放射線照射）によるものなどが報告されているが、いずれも報告数は少ない。また、中皮腫のがん細胞にSV40ウイルスのゲノムの一部が証明されることや、かつてポリオワクチンの中にSV40ウイルスが

混入していたことが指摘され、SV40ウイルスが中皮腫の原因として疑われていたが、現在では否定的である。

以上のことから、中皮腫は、そのほとんどが石綿を原因とするものであり、中皮腫の診断の確からしさが担保されれば、当該中皮腫は石綿を原因とするものと考えて差し支えないと考える。

## ウ 確定診断

厚生労働省がん研究助成金による研究班(2005)では、全国の病理医へのアンケート調査を実施し、1995年から2002年の間に診断された中皮腫837例のうち組織ブロックの提供のあった127例について免疫組織化学的染色を追加して検討した結果、11例(8.7%)は中皮腫という診断は妥当ではなく、うち4例は胸膜炎と診断すべきであったと報告している。

胸膜中皮腫以外のまれな部位の中皮腫(心膜、腹膜、精巣鞘膜)については、欧米に比べて我が国に報告例が多いことが指摘されているが、この原因として、中皮腫以外の腫瘍が中皮腫と誤診されている可能性も少なくないと考えられる。

中皮腫は診断が困難な疾病であるが、臨床検査だけで判断することなく、病理組織学的に診断を行うことが重要である。その内容は、中皮腫であることと、組織型(上皮型、肉腫型、二相型)を決めることであり、その方法としては、手術(摘出術)、内視鏡下生検、経皮穿刺生検、細胞診がある。

このうち、細胞診については、上皮型では、パパニコラ染色のみのような細胞診では診断が困難な場合も多く、免疫組織化学的染色や電子顕微鏡などを用いて診断を行うよう努力すべきである。

確定診断の方法としては、患者の状態によっては困難な場合もあるが、病理組織学的診断が望まれる。ただし、検査組織を得るためにはCTや超音波ガイド下の穿刺や胸腔鏡による観察が必要である。

このように、中皮腫の病理診断は必ずしも容易ではないことから、病理診断の精度を向上させるためには、病理医の研修及びコンサルテーションシステムの確立が必要である。また、今後、病理診断が困難な症例については、全国レベルで病理医、臨床医、疫学者による中皮腫パネル(症例検討会)を開いて診断を確定していくことが望まれる。

## エ 鑑別

中皮腫の確定診断には他疾患との鑑別が必要となるが、主な鑑別対象疾患は次のとおりである。

### (ア) 肺がん、その他のがん

上皮型中皮腫については、胸膜中皮腫では肺末梢に生じた腺がん、あるいは肺に転移した他臓器の腺がん、腹膜中皮腫では卵巣などに発生した腺

がんととの鑑別、肉腫型中皮腫については、胸膜中皮腫では肺実質、胸膜、胸壁などから、腹膜中皮腫でも腹膜や腹壁の軟部組織から生じた真の肉腫との鑑別、二相型中皮腫については、腺がん様組織像と肉腫様組織像の混在からなる他の腫瘍との鑑別がそれぞれ必要となる。これらの鑑別には病理組織の免疫組織化学的染色を含めた検討が必須である。

#### (イ) 結核性胸膜炎、その他の炎症性胸水

結核性胸水の特徴は、①胸水中に、発症後2週間は好中球が多いが、その後は小リンパ球が増え50%以上になること、②胸水 ADA (アデノシンデアミナーゼ) 高値 (70ng/ml 以上の時は診断可能)、③胸水インターフェロン $\gamma$  高値 (200pg/ml 以上の時は診断可能)、④胸水中の中皮細胞が5%以下、などである。ただし、日本人の ADA 値は低い傾向にあり、②の基準を満たす症例は多くない。逆に胸膜中皮腫の一部には総 ADA が40~50ng/ml 程度の高値を示すものがあり、注意を要する。③は我が国ではほとんど行われない。なお、胸水中から結核菌が検出されるのは稀で、PCR 法 (ポリメラーゼ連鎖反応法) による結核菌の検出も陽性率が低い割には偽陽性もある。

その他の鑑別対象疾患としては、慢性関節リウマチを初めとした膠原病による胸腹水、薬剤性胸腹水、急性ウイルス感染によるもの等がある。なお、ウイルス性ものは経過が比較的短く、かつ治った後に胸膜肥厚を残しにくいので鑑別は比較的容易である。

#### オ 潜伏期間

中皮腫の潜伏期間は、ばく露量が多いほど短くなる。中皮腫の平均潜伏期間は、一般に肺がんより長く、また肺がんとは異なり、石綿ばく露開始からの年数を経るほど発生リスクが高くなる。

Bianchi ら (2001) による557例の中皮腫調査のように、死亡時年齢が32~93歳 (中央値69歳)、潜伏期間が14~75年、平均48.8年、中央値51年と長いものもある。また、横須賀共済病院において1972年から2000年までに診断された中皮腫41例の発症時年齢は30~89歳、平均65.4歳、中央値67歳で、潜伏期間は12~68年、平均42.6年、中央値43年であり、Bianchi らの報告と同様の傾向を示している。

なお、我が国での平成11年度から13年度までの3年間に労災認定された中皮腫症例 (胸膜70例、腹膜23例、全て男性) のそれは平均値38.0年、中央値39.5年 (最小11.5年) であった。

#### カ 予後

中皮腫は、非常に予後の悪い疾患である。上皮型中皮腫の予後は12か月、肉腫型中皮腫が6か月であるといわれている。中皮腫の2年生存率は30%で

あるとされている。平均余命の中央値は15か月であり、平均値は21か月である。手術しても同じぐらいの成績に過ぎない。ただ、上皮型でI期である例では手術にうまく摘出すればまだ予後がよい。抗がん剤については、これまでは著効する例は少なく、その延命効果は小さかった。現在、葉酸拮抗剤のpemetrexed（商品名：Alimta）とシスプラチンの併用療法の治験が我が国でも行われている。

## (2) 石綿が原因であることを判断する際の考え方

すでに論じたとおり、中皮腫は、そのほとんどが石綿を原因とするものであり、中皮腫の診断の確からしさが担保されれば、石綿を原因とするものと考えて差し支えない。

石綿ばく露量と発症との関係については、主に職業ばく露によって発症するが、IPCS（国際化学物質安全計画）（1986）も鉱山や工場周辺における近隣ばく露により中皮腫発症リスクが増加するとしており、また、家庭内ばく露による発症も報告されているなど、石綿の低濃度ばく露によっても発症する。ただし、ヘルシンキ国際会議において、Tossavainen（1997）は、大気中の石綿繊維0.01本/ml以下の一般環境ばく露ではほとんど問題にならないと報告しており、一般環境ばく露程度では発症リスクは増加しないと考えられる。

職業ばく露とみなすために必要なばく露期間については、Bianchiら（2001）は、造船業を主とする石綿ばく露作業歴を有する胸膜中皮腫症例で、石綿ばく露作業従事年数が明らかな男性325例のうち322例は1年以上のばく露期間が認められたと報告しており、概ね1年以上の職業による石綿ばく露は、中皮腫発症の重要な要因といえる。ただし、作業環境管理が十分行われていなかった時代に吹付作業、原料投入作業等の石綿飛散が著しい作業に従事した場合については、石綿ばく露作業従事期間が1年に満たない場合でも、中皮腫発症を否定できない。また、じん肺法に定める第1型以上の石綿肺所見を有する場合も同様である。

ばく露開始から発症までの期間については、各研究が指摘しているように、中皮腫は、最初のばく露から30年から40年以上のちに発病することから、職業ばく露由来か否かを明らかにするためには、職業歴・居住歴を詳細に確認する必要がある。また、30歳以下の若年発症例については、居住歴と潜伏期間をも考慮に入れた石綿ばく露の可能性及び中皮腫の診断精度を確認する必要がある。

## 2 肺がん

### (1) 成因、診断等

#### ア 病因

##### (ア) 石綿ばく露との関係

肺がん（原発性）は、石綿に特異的な疾患である中皮腫と異なり、喫煙

をはじめ、石綿以外に発症原因が多く存在する疾患であり、石綿よりも喫煙の影響の方が大きいといわれている。WHO/IARC（国際がん研究機関）は、World Cancer Report(2003)で男性の80%、女性はそれより低く、全世界では45%、北ヨーロッパに限れば70%が喫煙によるものだと報告している。

なお、肺がん発症における喫煙と石綿の関係は、相加的よりも相乗的に作用すると考えられており、IPCS(1999)は、喫煙歴も石綿ばく露歴も無い人の発がんリスクを1とすると、喫煙歴があつて石綿ばく露歴がない人では10.85倍、喫煙歴が無く石綿ばく露歴がある人では5.17倍、喫煙歴も石綿ばく露歴もある人は53.24倍になるとしている。

このように、喫煙は、石綿による肺がんの発症リスクを極めて高くすることから、石綿による肺がん発症を予防する観点からは、禁煙することが望ましい。

これまでの研究から、石綿のばく露量と肺がんの発症率との間には、累積ばく露量が増えれば発症リスクが上がるという直線的な量-反応関係があることが判明している。IPCS(1986)、日本産業衛生学会(2000)は、石綿の許容濃度を提案するに当たり、石綿のばく露濃度(本/ml)とばく露年数(年)を掛けた値(本/ml×年)と肺がんの発症率の間には比例関係があるとするモデルを採用している。

#### (イ) 石綿が原因であるとみなす考え方

石綿による肺がんの発症には量-反応関係があるが、肺がんの発症リスクがどの程度あれば石綿が原因であると考えてよいかという問題がある。

ある要因と健康障害との因果関係の程度を表現する疫学指標として、寄与危険度割合が一般的に用いられる。寄与危険度割合は、 $\{( \text{相対リスク} - 1 / \text{相対リスク} )\} \times 100$ で計算される。

どのような考え方に基づき原因物質であるとみなすべきかの意思決定に用いられる根拠のレベルとしては様々なものがあり得るが、和田ら(2003)は、寄与危険度割合が50%（相対リスク2倍）以上を採用する場合や80%（相対リスク5倍）以上を採用する場合があることを紹介している。

浜島(1994)によれば、“Preponderance of evidence”（証拠の優越）を民事訴訟の基礎とする米国では、寄与危険度割合50%（相対リスク2倍）を因果関係有無の峻別の境界値としている。その理由は、真の寄与危険度割合が50%以下の場合には、その要因のばく露を受けた後に発生した健康障害から1名を無作為抽出すれば、その者の健康障害の原因は当該要因である可能性よりも当該要因以外の要因である可能性の方が大きいからである。イギリス雇用年金省の機関であるHAC（労働傷害諮問会）(2004)においても、ある職業又は作用物質が疾病発症の原因であるとするには、相対リ

スクが2以上を示す一貫性のある堅固な疫学的証拠が必要だとしている。

ある物質にばく露されることとがん発生の関係について、相対リスクが1倍を超えれば当該物質にばく露されることの発がんリスクが高いということになるが、例えば相対リスクが1.2の場合、寄与危険度割合は $(1.2-1)/1.2=1/6$ となり、統計的に有意な1人を特定するために当該有害物質へのばく露とは関係のない発症者5人も同時に捕捉してしまうことになる。他方、相対リスクが2.0の場合、寄与危険度割合は $(2.0-1)/2.0=1/2$ となり、2人のうち1人は当該物質を原因物質として見なしてもよいことになる。

したがって、肺がんの原因は石綿以外にも多くあるが、石綿以外の原因による肺がんを医学的に区別できない以上、肺がんの発症リスクを2倍以上に高める石綿ばく露があった場合をもって、石綿に起因するものとみなすことが妥当である。

#### (4) 肺がん発症リスクが2倍となるばく露量の程度

肺がんの寄与危険度割合が50%、すなわち相対リスクが2倍となる石綿ばく露量がどの程度かについては、ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)では、石綿繊維25本/ml ×年の石綿ばく露によって肺がんの発症リスクが2倍になるとしている。

また、Henderson ら(2005)によれば、リスクを2倍にするばく露量として、石綿セメント製造業では、21~303本/ml ×年、石綿紡織業では、24~132本/ml ×年、アスベスト断熱作業では、22~50本/ml ×年であるとし、幅があるが、リスクを2倍にするためのばく露量として最低レベルのばく露量で判断すれば、各業種とも概ね25本/ml ×年に一致するものである。

したがって、25本/ml ×年は、リスクを2倍にするばく露量としては、妥当と考える。

25本/ml ×年に相当する指標としては、胸膜プラーク画像所見等、肺内石綿繊維数、石綿肺所見、石綿ばく露作業従事期間があり、それぞれ次のように考えられる。

#### ① 胸膜プラーク画像所見等を指標とする考え方

胸膜プラークは、ばく露開始から年数が経過することによって発生し、低濃度のばく露でも発生することもある。画像上の胸膜プラークがある場合は肺がんの発症リスクが高まるといえるが、画像上の胸膜プラークがある人の肺がんの発症リスクは、これまでの疫学調査では1.3倍~3.7倍と幅がある(Hillerdal ら, 1997)。調査対象集団が最も大きい Hillerdal(1994)のコホート調査の結果では1.4倍であるとしている。したがって、胸膜プラークがあることだけをもって肺がん発症リスクが2倍になる石綿ばく露

があったとはいえない。

ただし、Hillerdal(1994)によれば、胸部エックス線写真で明確な胸膜プラーク所見がある集団のうち、経過観察の中で肺の線維化の所見が出現した群(1/10以上)では、肺がんのリスクは2.3倍であったことが報告されている。このことから、胸部エックス線写真又はCT画像で明らかな胸膜プラーク所見がある場合で、胸部エックス線写真で1/10以上(じん肺法上の第1型以上)相当の所見があつて、かつ、CT画像で肺の線維化所見が認められるものについては、肺がんの発症リスクが2倍以上になるといえる。

## ② 肺内石綿繊維数を指標とする考え方

ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)では、肺がんの発症リスクを2倍にする医学的所見について取りまとめている。すなわち、25本/ml×年に相当するものとして、

a 乾燥肺重量1g当たりの石綿繊維200万本(5 $\mu$ m超)又は500万本(2 $\mu$ m超)

b 乾燥肺重量1g当たりの石綿小体5,000~15,000本

(但し、乾燥肺重量1g当たりの石綿小体数が10,000本以下の時にはaによる確認が推奨される。)

c 気管支肺胞洗浄液(BALF)1ml中の石綿小体5~15本

という知見が示されている。

Rödelspergerら(1996)は、25本/ml×年に相当するものとして、透過電子顕微鏡で5 $\mu$ m以上の石綿繊維数を測定したものでは、乾燥肺重量1g当たりの石綿繊維数(角閃石)が200万本、湿肺重量1g当たりの石綿小体が1,500本であったと報告している。湿肺重量から乾燥肺重量への変換としては、概ね10倍することが適当とされているので、乾燥肺重量1g当たりの石綿小体数としては15,000本に相当するものと考えられる。一方、Thimpointら(1997)の報告によれば、乾燥肺重量1g当たり5,000本あれば、石綿による肺がんをみなすべきであるとしている。

以上のとおり、25本/ml×年のリスクに相当する石綿小体数は、乾燥肺重量1g当たり5,000本から15,000本までという幅のある値であるが、当検討会としては、最少本数を採用し、乾燥肺重量1g当たりの石綿小体数を5,000本とするのが妥当と考える。また、気管支肺胞洗浄液中の石綿小体数についても、Karjalainenら(1996)の報告があり、その知見を考慮すると、25本/ml×年のリスクに相当する指標として、気管支肺胞洗浄液1ml当たり5本以上が妥当である。

## ③ 石綿肺所見を指標とする考え方

Roggli ら(2000)は、234例の肺がん症例のうち、職業歴をもとに病理学的に石綿肺を伴うと診断された70例の肺内石綿繊維(5 $\mu$ m超)量の中央値は湿肺重量1g当たり25.3万本(乾燥肺重量1g当たりでは253万本に相当)であったと報告している。これは、ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)で示された乾燥肺重量1g当たり石綿繊維200万本(5 $\mu$ m超、2 $\mu$ m超なら500万本)とほぼ同水準である。Wilkinson(1995)は、原発性肺がん患者271人の症例対照研究で、1/0以上の石綿肺の肺がんリスク(OR)は2.03倍、0/1以下の石綿肺の肺がんリスク(OR)は1.56倍であったと報告している。

我が国の石綿肺認定患者を対象とした疫学調査でも、肺がんのリスクは非常に高い結果であったこと(男性15.47倍、女性4.82倍)が報告されている(Morinaga ら, 1993)。

したがって、石綿ばく露作業従事歴のある者の石綿肺(じん肺法上の第1型以上)は、肺がんリスクを2倍以上に高める所見であると判断して差し支えない。

#### ④ 石綿ばく露作業従事期間を指標とする考え方

本/ml $\times$ 年を単位とする石綿累積ばく露量を算定するには、ばく露濃度とそのばく露期間の情報が必要である。ドイツにおいては、1972年から1991年の間、ドイツ災害保険研究所(BIA)は業種別(石綿紡織、石綿ボード、石綿パッキン、石綿セメント、石綿摩擦材の製造等)、職業別(石綿吹付工、自動車修理工)、作業別(断熱作業、研磨作業、切断作業、建材の穴明け・撤去、ブレーキ・クラッチの修理)の石綿ばく露データ約27,000を収集し(BK-Report 1/94, 1994, BK-Report 1/97, 1997)、これにより労災請求者の累積ばく露量を求め、認定している(Baur ら, 1998)。

このように、ドイツでは職業別、作業別及び年代別にばく露濃度の程度を数値化しているが、わが国においては、昭和50年の特定化学物質等障害予防規則改正により作業環境濃度の測定結果の保存義務が30年に延長される以前のデータはないものと思われることから、職業別等のばく露濃度の程度を数値化することはできない。

ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)では、25本/ml $\times$ 年程度の累積ばく露となるためには、高濃度ばく露(石綿製品製造作業、断熱工事作業、石綿吹付作業)1年、中濃度ばく露(造船作業、建設作業)5~10年であるとしている。

一方、フランスでは、アスベスト製造業、絶縁材作業、石綿除去作業、建築・造船業に10年以上従事したこと(Hindry, 1998)、フィンランドでは、高濃度ばく露作業に1年以上、中等度ばく露作業に10年以上従事したこと(Tossavainen, 1997)、ベルギーでは、石綿作業に10年以上従事したこと