「石綿による健康被害に係る医学的判断に関する考え方」報告書

平成18年2月

石綿による健康被害に係る医学的判断に関する検討会

石綿による健康被害に係る医学的判断に関する検討会
参集者名簿（五十音順）

	審良　正則	独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター放射線科医長
	井内　康輝	広島大学医学部長 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学教授
	岸本　卓巳	独立行政法人労働者健康福祉機構岡山労災病院副院長
	神山　宣彦	東洋大学経済学部経済学科自然科学研究室教授
	三浦溥太郎	社団法人地域医療振興協会横須賀市立うわまち病院副院長
◎	森永　謙二	独立行政法人産業医学総合研究所作業環境計測研究部部長

◎：座長

目　　次

はじめに　……　1

Ⅰ　石綿ばく露に関連する医学的所見　……　3
　1　胸膜プラーク　……　3
　2　石綿小体及び石綿繊維　……　3
　3　石綿肺　……　5

Ⅱ　石綿関連疾患と石綿ばく露との関係　……　6
　1　中皮腫　……　6
　(1)　成因、診断等　……　6
　(2)　石綿が原因であることを判断する際の考え方　……　9
　2　肺がん　……　9
　(1)　成因、診断等　……　9
　(2)　石綿が原因であることを判断する際の考え方　……　15
　3　石綿肺　……　17
　(1)　成因、診断等　……　17
　(2)　石綿が原因であることを判断する際の考え方　……　18
　4　良性石綿胸水　……　18
　(1)　成因、診断等　……　19
　(2)　石綿が原因であることを判断する際の考え方　……　20
　5　びまん性胸膜肥厚　……　21
　(1)　成因、診断等　……　21
　(2)　石綿が原因であることを判断する際の考え方　……　23
　6　その他の疾患　……　23
　(1)　円形無気肺　……　23
　(2)　その他の部位のがん　……　23

Ⅲ　まとめ　……　28
　1　中皮腫について　……　28
　2　肺がんについて　……　28
　3　石綿肺について　……　29
　4　良性石綿胸水について　……　29
　5　びまん性胸膜肥厚について　……　30
　6　石綿関連疾患の周知徹底について　……　30

はじめに

1　背景

平成17年６月29日、(株)クボタは、兵庫県尼崎市の旧神崎工場周辺住民が、中皮腫に罹患していることを公表した。この公表後、職業上の石綿ばく露による中皮腫、肺がん患者が多数発生し労災認定を受けていることを、企業、業界団体等が相次いで公表、石綿による中皮腫、肺がんの発生が社会的問題となった。

政府は、平成17年７月29日、第一回アスベスト問題に関する関係閣僚による会合を開催して「アスベスト問題への当面の対応」を取りまとめ、8月26日の第二回会合においてこれを改訂、さらに、9月29日の第三回会合において再改訂し、過去の被害への対応について具体的方針を明らかにした。そして、11月29日の第四回会合において、「石綿による健康被害の救済に関する法律(仮称)案大綱」を取りまとめ、労災補償の対象とならない工場周辺住民、労働者の家族、一人親方、中小企業事業主等を隙間なく救済する新法を制定することとした。また、労災補償を受けずに死亡した労働者(特別加入者を含む。)の遺族であって、時効により労災保険法に基づく遺族補償給付の支給を受ける権利が消滅したものについても救済することとした。

この新法の施行に当たり、具体的に石綿関連疾患をどのような基準で救済するかの基準づくりが必要となった。一方、労災補償においては、(株)クボタの公表以降、労災請求件数が急増し、一層の迅速・適正処理が求められている。石綿関連疾患については、平成15年９月、労災認定基準が改正された際、中皮腫については詳細な検討が行われ、また、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚を対象疾病に追加するなどの検討が行われた。しかし、この検討は石綿の職業ばく露を受けたことの明らかな労働者の労災認定のためのものであって、石綿工場周辺の住民等、職業ばく露に比較して低レベルでのばく露の影響については検討が行われておらず、今回検討を加えた。また、平成15年の労災認定基準改正において実質的検討が行われなかった石綿による肺がんについては、今回新たに累積ばく露量と肺がん発症の関係等の医学的知見から、基準の再検討をすることとした。

2　検討状況

上記の状況のなかで、本検討会では、石綿関連疾患の範囲及び当該疾患が石綿を原因とするものであるとするための医学的判断について、平成17年11月16日の第１回検討会から５回にわたって検討した。

検討に当たっては、平成14年度から15年度にかけての労災認定基準改正のための検討成果の上に、環境ばく露という新たな視点及び最新の医学情報を踏まえた検討を行った。

検討会開催状況は以下のとおり。

第１回　　平成１７年１１月１６日

第２回　　平成１７年１２月２１日
第３回　　平成１８年　１月１１日
第４回　　平成１８年　１月２４日
第５回　　平成１８年　２月　２日

Ⅰ　石綿ばく露に関連する医学的所見

石綿ばく露の指標となる医学的所見としては、胸膜プラーク、石綿小体、石綿繊維、石綿肺があげられる。

1　胸膜プラーク

胸膜プラークは胸膜肥厚斑あるいは限局性胸膜肥厚ともいわれる。胸膜プラークは石綿ばく露と極めて関係の深い医学的所見であり、現在のわが国においては、石綿ばく露によってのみ発生すると考えてよい。

胸膜プラークは、肉眼的には表面に光沢のある白色ないし薄いクリーム色を呈し、凹凸を有する平板状の隆起として認められる。刷毛で掃いたような薄いものから10mm 以上の厚さを有するものまで存在する。石灰化すると硬くなり、厚いものでは胸腔穿刺時等に針が通らないこともある。

好発部位は、後外側胸壁の下半分、前胸壁の気管分岐部あたりの高さから上方にかけて、傍脊椎領域下部、横隔膜ドーム等であり、進行例では心嚢にも見られる。胸部エックス線画像では、肺尖部や肋骨横隔膜角には通常みられない。胸壁では肋骨の走行に沿い、進行とともにそれらが融合し、時には一側胸壁のほとんど全体に及ぶこともある。しかし、びまん性胸膜肥厚と異なり、臓側胸膜との癒着は見られない。

原則として非対称性に両側の胸膜に認められるが、癒着を伴う先行性病変があるときには、一側性のこともある。

胸膜プラークは、石綿ばく露開始直後には認められず、年余をかけて徐々に成長し、ばく露後少なくとも10年以上、おおむね15年から30年で出現することが知られている。また経過とともに石灰化する。ばく露開始から20年以内に石灰化胸膜プラークが出現することはまれである。

胸膜プラークの発生は、職業的高濃度石綿ばく露者ばかりでなく、職業的低濃度ばく露者、石綿作業労働者の家族、石綿工場周辺の住民にも見られる。Hillerdal(1994)によるスウェーデンのウプサラにおける40歳以上の住民調査では、胸部エックス線写真上胸膜プラークが認められた1596人のうち88%は職業的石綿ばく露者であった。

2　石綿小体及び石綿繊維

人の呼吸器官には侵入してくる異物を排除する機能が備わっているので、普通の粉じん粒子はその粒径に依存して鼻腔、咽頭、喉頭、気管、気管支の各箇所で捕捉され排出され、肺胞には数μm以下の極めて微細な粒子の一部のみが到達し得る。しかし、石綿繊維の場合は吸入された数十μmといった比較的長い繊維も直径が極めて細いので肺胞にまで到達することができる。また、長い石綿繊維はマクロファージ等の貪食作用は機能せずにそのまま長期間滞留する。そうした石

綿繊維の一部は、石綿繊維表面に鉄蛋白（フェリチンやヘモシデリンなど）が付着して亜鈴状になった、いわゆる石綿小体を形成する。

一般に人の試料を用いた石綿ばく露量の評価には、電子顕微鏡を用いて肺組織中の石綿繊維の種類、量及びサイズ分布などを計測する方法と、位相差光学顕微鏡を用いて肺組織中の石綿小体を計測する方法のほか、気管支肺胞洗浄液（BALF）中の石綿小体を計測する方法がある。

石綿小体数と石綿繊維数を比べた場合、石綿繊維数の方がより正確にばく露量を反映するので、電子顕微鏡を用いて石綿繊維数を測定するのが最も望ましい。しかしながら、電子顕微鏡による石綿繊維数の測定は、高度な技術を要するため、測定者によって測定結果にバラツキがあることが多い。一方、位相差光学顕微鏡による石綿小体の測定は、比較的容易な方法であり、トレーニングにより測定者によるバラツキはそれほど大きくならないと考えられる。

また、肺組織中の石綿小体、石綿繊維数を測定する場合には、肺組織を採取しなければならないが、肺組織の採取には手術等が必要であり、患者への侵襲性があるが、一方、BAL 法は気管支鏡があればよく、患者への侵襲も少ない。しかしながら、BAL 法については、相当以前に石綿ばく露があった場合には、石綿小体が肺胞間質に移行して適切に採取できない場合があることや、石綿繊維が蓄積されやすいと考えられる下葉での採取は技術的に難しく、かつ注入液の回収率の問題もあることなどから、採取部位（中葉がよい）を推奨するなど全国的に統一された技術基準を設けるべきであろう。

いずれにしても、石綿小体、石綿繊維の計測に関する信頼性の高いデータを得るためには、一定の設備を備え、かつ、トレーニングを受けたスタッフのいる専門の施設で実施する必要がある。ベルギーでは、石綿小体や石綿繊維の本数などを数える際には、熟練した専門家が実施している。今後、労働者健康福祉機構が運営する労災病院に設置されたアスベスト疾患センターなどの技術的に標準化された施設で、石綿小体等の計測を行っていく体制を整えることが期待される。

また、石綿小体は、角閃石族石綿（クロシドライト、アモサイト）については、ばく露の良い指標であるが、一方、クリソタイル（白石綿）は角閃石族石綿と比べ、石綿小体が形成されにくいなどの性質を持っており、実際のばく露量とずれを生じる可能性がある。また、石綿繊維は、下肺野により多く集積する傾向が認められるので、石綿小体、石綿繊維を計測するに当たっては、ばく露した石綿の種類、肺組織採取部位等について考慮する必要があり、測定方法の標準化を行うことが望まれる。

なお、わが国では、かつては肺組織の湿重量５ｇ当たりの石綿小体数をもって、石綿ばく露の程度を評価していた報告が多いが、肺組織の正確な湿重量の測定や湿肺組織中の肺実質の占める量(割合)を一定にすることなどが難しいので、110℃前後で乾燥させた肺の重量を測定して求めた１ｇ乾燥肺当たりの石綿小体や石綿繊維の数で表現すべきである。

3　石綿肺

石綿肺はじん肺の一種であり、石綿粉じんを吸入することによって起こる肺のびまん性間質性肺線維症である。我が国では、胸部エックス線所見で下肺野の線状影を主とする異常陰影を不整形陰影と定義し、職業上の石綿ばく露歴があり、じん肺法による胸部エックス線の像の型の区分が第１型以上のものを石綿肺として、肺機能検査と組み合わせて健康管理の措置を講じている。

したがって、じん肺法で定めるところの石綿肺は、高濃度の石綿ばく露によって発生する疾患でもあり、同時に、石綿ばく露の重要な医学的所見の１つでもある。

なお、胸部エックス線の像の型の区分については、標準エックス線フィルムによることとし、12階尺度(0/-, 0/0, 0/1, 1/0, 1/1, 1/2, 2/1, 2/2, 2/3, 3/2, 3/3, 3/+)を用いて、それぞれに対応する標準エックス線フィルムを用いて区分する。１型(両肺野に不整形陰影があるが少数のもの)は1/0～1/2であり、２型(両肺野に不整形陰影が多数あるもの)は2/1～2/3、３型(両肺野に不整形陰影が極めて多数あるもの)は3/2～3/+に該当する。

引用文献

(1) 厚生労働省労働基準局：石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会 (2004) 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会報告書.

(2) 三浦溥太郎、審良正則 (2005) 第4章第1節 胸膜プラーク. 改訂新版 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患－基礎知識と労災補償－、pp61-78、三信図書

(3) Hillerdal G (1994) Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. Chest 105:144-149

(4) 神山宣彦 (2005) 第4章第2節 石綿小体. 改訂新版 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患－基礎知識と労災補償－、pp79-101、三信図書、東京

(5) 厚生労働省安全衛生部労働衛生課編 (1978) じん肺診査ハンドブック. 中央労働災害防止協会

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トロトラスト（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γ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りには偽陽性もある。

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、ウイルス性の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