（肺癌．2009;49:78-82）

The 23rd Lung Cancer Mass Screening Seminar

良性アスベスト関連疾患の胸部画像所見は中皮腫高罹患リスクの指標か？

中野孝司[1]

Are Asbestos-induced Benign Radiographic Findings Important Determinants of a Risk of Developing Malignant Mesothelioma ?

Takashi Nakano[1]

[1]*Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Japan.*

ABSTRACT —— Environmental exposure to asbestos can cause malignant mesothelioma, and remains a major public health problem in many industrialized countries. Residents in the location of asbestos factories have a relatively high risk for mesothelioma, and an asbestos-related cancer screening program is conducted in Japan. Benign asbestos-related pleural diseases (pleural plaque, diffuse pleural thickening, and asbestos pleurisy) and asbestosis (pulmonary fibrosis) are common radiographic abnormalities in people who had been exposed to asbestos. Several studies showed no association between the presence of radiographic findings of benign asbestos-induced diseases and an increased risk of mesothelioma, whereas some did show such an increased risk. It would be very important to clarify the contradictory results of asbestos-related benign radiographic findings for the evaluation of asbestos-exposed persons. Recently, it has been reported that diffuse pleural thickening and asbestosis were associated with increased risk of malignant peritoneal mesothelioma, and that the presence of any benign asbestos-related radiographic findings were not associated with an increased risk of malignant pleural mesothelioma in the cohort of former Wittenoom workers and residents in Australia. Further scientific evaluation for the increased risk of mesothelioma is essential in those having asbestos-related benign diseases.

(*JJLC.* 2009;49:78-82)

KEY WORDS —— Mesothelioma, Asbestos, Pleural plaque, Screening, Asbestosis

Reprints: Takashi Nakano, Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, 1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, Japan.

要旨 —— 中皮腫はアスベストの低濃度環境曝露でも発生し，アスベスト工場周辺住民の中皮腫相対危険率が高いことが示され，先進諸国では大きな社会問題になっている．一般住民を対象にアスベスト検診が始まっているが，検診の第一の目的は胸膜中皮腫とアスベスト肺癌の発見である．アスベスト曝露者には，胸膜プラーク，びまん性胸膜肥厚などの良性アスベスト関連所見が認められるが，このような良性のアスベスト関連所見を認める症例は，中皮腫高罹患群であるとする報告とそうではないとする報告の相反する結果がある．胸膜プラークなどの良性所見は，アスベスト曝露を受けた明らかな証拠となり，アスベスト検診での位置付けは高い．最近，西オーストラリア Wittenoom の青石綿工場の元従事者と元住民に対する癌化学予防のコホート調査で，どのようなアスベスト関連所見が中皮腫につながるかが検討された．その結果，胸膜中皮腫に関しては，胸膜プラークを含む何れのアスベスト関連所見も関連性はなく，石綿肺とびまん性胸膜肥厚が腹膜中皮腫の罹患リスクに関係していることが示されている．良性アスベスト関連所見の今後の科学的な評価は極めて重要である．

索引用語 —— 中皮腫，アスベスト，胸膜プラーク，スクリーニング，石綿肺

[1]兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科．〒663-8501　兵庫県西宮市武庫川町 1-1.
別刷請求先：中野孝司，兵庫医科大学内科学呼吸器 RCU 科，

はじめに

石綿（アスベスト）関連疾患には石綿肺，良性石綿胸水（胸膜炎），胸膜肥厚斑（胸膜プラーク），びまん性胸膜肥厚，悪性腫瘍（肺癌・中皮腫）がある（Table 1）．胸膜プラークは無症状であり，肺機能への影響がないので，“疾患”とするには多少の抵抗があるが，本稿では胸膜プラークを含めて“アスベスト関連病態”と呼ぶことにする．この胸膜プラークの解釈は極めて重要である．現行のアスベスト検診は，アスベスト関連胸部X線所見の発見に努めることであり，胸膜プラークの位置付けは高い．その理由は，プラークがアスベスト曝露を受けた明らかな証拠になるからであり，頻度が最も高いからである．中皮腫やアスベスト肺癌の胸部画像には，同時に胸膜プラークなどの良性アスベスト関連所見がしばしば認められる．そこで胸膜プラークなどの良性アスベスト関連所見があれば，中皮腫発生の予測因子となり，検診対象者の絞込みが可能との考えにつながるのである．アスベスト検診の primary endpoint はアスベスト関連発癌の早期発見である．つまり，アスベスト検診は“がん検診”に他ならないのである．胸膜プラークなどの良性のアスベスト関連病態が，果たして中皮腫の指標になり得るのか否か，その点の理解を深める必要がある．両者の関係は単にアスベスト曝露を受けた事実だけであり，両者の病態形成は全く独立し，関係がないとしてよいのかどうか，良性アスベスト関連所見の扱いは微妙であり，科学的な根拠をもとに整理する必要がある．一般住民が受ける低濃度曝露で発生する胸膜中皮腫の75%には胸膜プラークなどの良性のアスベスト関連所見が認められないのである．

現在の中皮腫の急増は，我が国が経済成長にあった1960年代の大量のアスベスト消費が原因である．アスベスト検診に対しては既に曝露を受けた国民の期待が大であり，科学的な根拠に基づく検診制度の構築が必要である．我が国と同様のアスベスト災禍は，諸外国でも発生し，講じられた対策の結果も出ている．それらを参考に我が国での効果的なアスベスト検診を構築する必要がある．

アスベスト集団検診の対象者

アスベスト検診の対象者の選別で問題となるのは，アスベストまたはその含有製品を扱う職業歴のある国民ではなく，一般環境での低濃度アスベスト曝露を受けた可能性のある国民である．低濃度曝露でもアスベストは癌化を起こすが，一般家庭での indoor exposure を含めると，曝露を受けた国民の数は計り知れない．この集団から初回アスベスト検診以降の逐年検診対象者の選別が必要になる．選別に極めて重要なのは詳細な問診である．中皮腫の発生とアスベスト曝露量には dose-response relation があり，肺組織に含まれるアスベスト繊維量が多い程，中皮腫の罹患リスクが高くなる．中皮腫は胸膜発生が最も多く，次が腹膜である．後者のアスベスト曝露歴を有する頻度は15～30%であり，前者の頻度よりも明らかに少ないが，曝露形態は高濃度である．従って，高濃度曝露の可能性が明らかな場合は，腹部超音波検査も考慮する必要がある．アスベストを直接扱う工場では腹膜中皮腫の発生が多い．これはアスベスト繊維を飲み込んで起こるのではない．その理由は，ニューヨーク・ウッドストックの水道水アスベスト汚染事例（1985年）の疫学調査で，その可能性が否定されたからである．つまり，アスベストセメントパイプを原因とする水道水アスベスト汚染が1950年頃からあったことが明らかになり，住民の疫学調査の結果，発癌率は他の地域とかわらないことが示され，アスベストは飲んでも発癌率は高くならないとの結論が出されたからである．[1] 腹膜中皮腫を含む全てのアスベスト発癌は経気道的曝露で発生するのである．アスベスト工場周辺住民の集団検診に際しては，工場における発癌性の高いクロシドライト（青石綿）の使用状況の資料が重要である．

アスベスト肺癌は，高濃度曝露で引き起こされる石綿肺（肺線維症）に続発する．つまり，アスベストが引き起こす肺線維症を先行病変とし，その延長線上に発癌したものである．ところが最近，石綿肺がなくても，つまりアスベストによる肺の線維化がなくても，アスベスト肺癌が発生することが示され，混乱を来している．気道・肺胞系に発生する肺癌は，喫煙などの影響を直接受け，アスベストが原因とする肺癌を科学的にどのように定義付けるかは検討を進める必要がある．職業性曝露に関しては，粉じん作業従事者に対するじん肺健康診断により，疾病管理が行われてきたが，じん肺管理区分の管理2，管

Table 1. Non-neoplastic and Neoplastic Diseases Caused by Asbestos Exposure

Non-neoplastic disease
Pulmonary manifestations
asbestosis
asbestos airway disease
round atelectasis
Pleural manifestations
benign asbestos-related pleural effusion
pleural plaque
diffuse pleural fibrosis
Neoplastic disease
asbestos-related lung cancer
mesothelioma

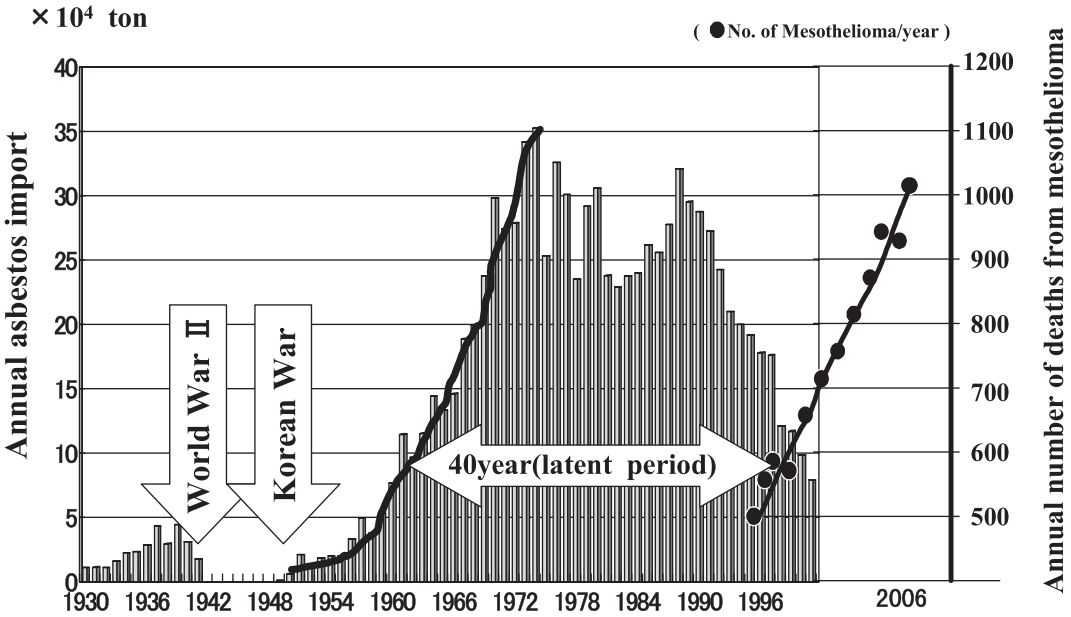

Figure 1. Asbestos imports and the number of deaths from mesothelioma in Japan.

理3の者を対象とする肺癌検診では，2003年には4.5%（26名/583名），2004年2.3%（25名/1084名），2005年2.6%（34名/1313名）に癌が発見され，石綿肺に肺癌が合併しやすいことは明らかである．肺の線維化所見が初回検診時に認められた場合，低濃度環境曝露を受けた住民は，定期検診の対象者にする必要がある．

東京オリンピック（1964年）から大阪万博（1970年）にかけて就労を始めた男性の中皮腫罹患リスクは高い

アスベスト関連疾患の多くは，職業上の曝露を受け，各々の潜伏期間を経て画像で認められるようになる．一般環境の低濃度曝露でも中皮腫は発生するが，その範囲は工場などのアスベスト発生源の状況に左右される．アスベスト曝露の中皮腫罹患リスクは，発癌性の強い青石綿の使用量とその規制内容に応じて異なってくる．欧州では，1945年から1950年に生まれた男性の中皮腫罹患リスクが非常に高く，150人に1人が中皮腫で死亡する可能性が指摘されている．[2] 最近の報告でも，1940年前後に誕生した男性のリスクが高いことが強調されている．[3] その理由は，これらの世代が仕事を始めた1960年代は，アスベストに対する危険認識がなく，発癌するのに十分な曝露を無防備に受けてしまったからである．これは欧州だけの問題ではなく，我が国にも当てはまる．我が国の輸入統計は青・白石綿の区別がない．総輸入量は，1960年初頭は10万トン/年であったが，経済成長に伴って増加し，1970年代半ばには30万トン前後になり，1974年には35万トンを超える大量のアスベストが輸入されている．アスベスト輸入量の増加と中皮腫死亡数の増加は，40年の隔たりを持って平行に推移しているが，この40年は，まさに中皮腫の潜伏期間である（Figure 1）．大手アスベスト企業が環境省に提出した年次別青石綿使用量が公開されているので，これをもとに全日本の使用状況を推測する．当該企業の1970年代のアスベスト使用量は我が国の総輸入量の10～15%に相当し，青石綿の使用は1957年に始まり，1964年から1970年には年間6000～7000トンを使用し，1975年には使用を止めている（Figure 2）．これから推測すると，我が国では東京オリンピック（1964年）から大阪万国博覧会（1970年）にかけて青石綿の使用量が最も多かったと考えられる．この経済成長期に就労を始めた労働者が，青石綿の曝露を受けた可能性が大であり，中皮腫罹患リスクが高いと考えられる．18歳で就労を開始したとすると，1939年から1952年に生まれた男性のリスクが高い．しかし，当該企業の操業開始前から，他企業は既に操業していた事実があるので，1939年以前の誕生の男性もリスクが高い可能性がある．全世界的なアスベスト消費とアスベスト関連疾患の解析により，1960～1969年の消費量が最近の中皮腫死亡に関係が深いことが示されている．[4] 当該企業の青石綿の使用は1973年から急速に減少し，1974年は往時の20%となり，1975年には使用を終えている．これを全日本に当てはめると，我が国では1967年から1974年の8年間に，工場周辺住民は青石綿の環境曝露を受けた可能性があり，1975年以降にはその機会は少ないと考えられる．

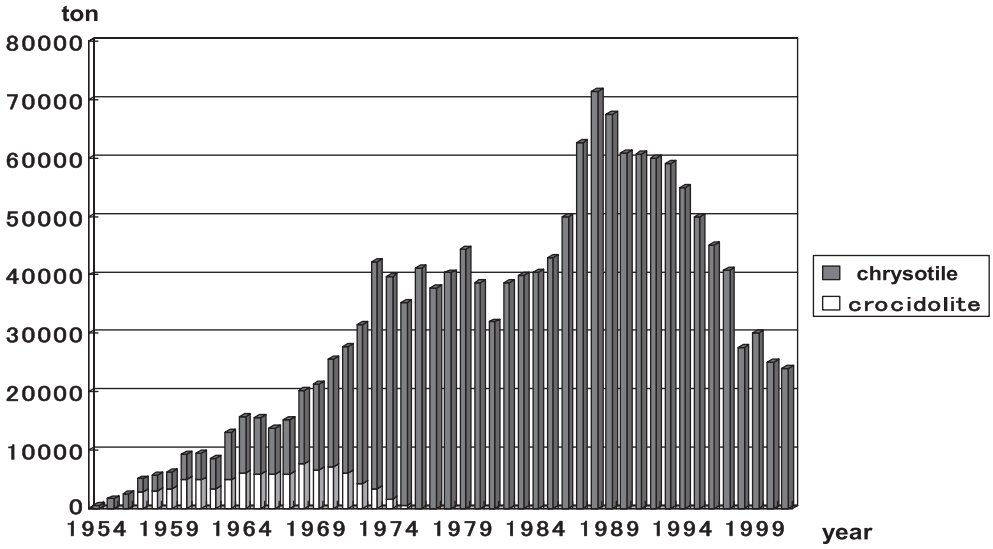

Figure 2. Asbestos consumptions in the Japanese asbestos factory (■: chrysotile, □: crocidolite).

アスベスト検診は肺癌検診と同じか？

アスベスト検診は“がん検診”であり，基本的には通常の肺癌検診と同じ手法であるが，異なる点も多い．アスベスト検診の目標癌種は肺癌と胸膜中皮腫であり，後者に多くの比重を置いている．また，検診を通して受診者のリスク評価が強く求められる．中皮腫の最も早期の画像上の変化は胸水貯留であるが，胸膜が癌化してから臨床的に胸水が確認できるまでの期間は非常に短い．

胸膜プラーク

胸膜プラークは最も多いアスベスト関連X線所見である．限局性に増生した中皮下層結合組織が，正常の中皮細胞で被覆されているため，胸膜癒着はなく，無症状であり肺機能への影響はほとんどない．胸膜プラークは発癌性の低い白石綿の曝露で形成されることが多いが，その存在はアスベスト検診では重要であり，曝露の明らかな証拠となる．しかし，プラークのみの所見を呈するプラークキャリアーに発癌リスクが高いとする明らかな証拠はなく，検診で発見されるプラークには石綿肺所見（肺線維症）を認めないことが多い．プラークの存在は，明らかなアスベスト曝露を意味することより，当然，発癌リスクも高いと思われがちである．しかし，肺癌リスクが高いとの報告がある一方で，健常人とかわらないとの報告も多い．[5] 中皮腫罹患リスクに関しても，高いとの報告と差がないとの報告がある．[6] 胸膜プラークを中皮腫罹患リスクが高いと評価することには慎重さが必要である．

良性アスベスト関連画像所見はアスベスト発癌の指標になるか？—豪州 Wittenoom の癌化学予防前向き試験の結果から—

アスベスト肺癌や胸膜中皮腫に，プラークなどの良性のアスベスト関連所見が併存していることは稀ではないが，75％の胸膜中皮腫には他のアスベスト関連所見が認められない．胸膜プラークの原因がアスベスト曝露であることに異論はないが，アスベスト関連病態で最も多いプラークのみの所見を有するプラークキャリアーを，中皮腫高危険群として厳重に経過を追うことの妥当性について，西オーストラリア Wittenoom で行われた青石綿工場の癌化学予防前向き試験の結果[7] から考察する．

Wittenoom は西オーストラリアの都市パースから北東 1100 km に位置し，アスベスト鉱山，アスベスト工場で栄え，アスベスト関連発癌で多くの作業者や住民が死亡し，廃墟となり，今は地図からも抹消された町である．Wittenoom での産業悲劇は，オーストラリアに移民を多く出した白人先進諸国では良く知られているが，我が国ではほとんど知られていない．大きな社会問題となり，1990 年からベータカロチンとレチノールによる癌化学予防プログラムが始まっている．1988 名の Wittenoom 元住民と元作業者が参加し，2002 年までにこのプログラムから胸膜中皮腫 56 名，腹膜中皮腫 20 名が発生している．プログラム参加時の全員の胸部X線，つまり中皮腫発症直前の胸部X線が揃っていて，どのようなアスベスト関連所見が中皮腫につながるかが検討された．その結果，びまん性胸膜肥厚，肋横角の鈍化，胸膜プラーク，葉間胸膜肥厚，石綿肺の何れかのアスベスト関連所見が

ある群とない群には，胸膜中皮腫の罹患率に差のないことが明らかになり，唯一，方向性が見られたのは，石綿肺所見とびまん性胸膜肥厚であり，しかも胸膜中皮腫ではなく，腹膜中皮腫との関連性が示されたのである．このコホート調査において，胸膜中皮腫の発生とこれらの良性アスベスト関連所見に関連がなかった事実が，今後の我が国のアスベスト検診の方向性に与える影響は少なくない．腹膜中皮腫が高濃度曝露で発生するアスベスト関連所見に関係することは，腹膜中皮腫のアスベスト曝露は胸膜よりも高濃度であることと符合する．

喫　煙

喫煙がアスベスト肺癌の発生に関連することは示されているが，中皮腫に関しては，明らかな関係は示されていない．喫煙と直接的な関係ではないが，1952 年から 1956 年の間に製造された“KENT”のフィルターには，1 フィルター当たり 10 mg の青石綿が含有され，主流煙に青石綿繊維が存在することが確認されている．[8] 我が国での使用はないとのことであるが，青石綿をフィルターに含めたのは，タールやニコチンを青石綿繊維が吸着するためであったが，1 日 1 箱を 1 年間続けると，13100 万本の青石綿繊維を吸入することになり，この結果，胸膜中皮腫になった例もある．しかし，この事例で中皮腫が多発しているとの報告はなく，中皮腫と喫煙の関連性は明らかではない．慢性閉塞性肺疾患の主因である煙草への政府の対策は極めて不十分であるが，社会倫理上の問題になっていない．その理由は，喫煙は嗜好の問題で，吸う，吸わないは個人の意思で行うからである．アスベストは全く異なり，吸いたくて吸った人は誰もいない．

おわりに

アスベスト関連疾患である中皮腫は先進諸国では明らかに増加し，2020 年頃にピークを迎える．我が国の中皮腫の急増は，戦後の産業の復興とそれに続く経済成長の負の遺産であり，1960 年代に無防備にアスベスト曝露を受けた多くの国民に，40 年の長いアスベスト発癌の潜伏期間が終了した現在，癌化の時期が迫っている．効果的なアスベスト検診制度を国民に提供することは我が国の責務である．

REFERENCES

1. Browne ML, Varadarajulu D, Lewis-Michl EL, Fitzgerald EF. Cancer incidence and asbestos in drinking water, Town of Woodstock, New York, 1980-1998. *Environ Res.* 2005;98:224-232.
2. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer.* 1999;79:666-672.
3. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer.* 2005;92:587-593.
4. Lin RT, Takahashi K, Karjalainen A, Hoshuyama T, Wilson D, Kameda T, et al. Ecological association between asbestos-related diseases and historical asbestos consumption: an international analysis. *Lancet.* 2007;369:844-849.
5. Weiss W. Asbestos-related pleural plaques and lung cancer. *Chest.* 1993;103:1854-1859.
6. Koskinen K, Pukkala E, Martikainen R, Reijula K, Karjalainen A. Different measures of asbestos exposure in estimating risk of lung cancer and mesothelioma among construction workers. *J Occup Environ Med.* 2002;44:1190-1196.
7. Reid A, de Klerk N, Ambrosini G, Olsen N, Pang SC, Musk AW. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med.* 2005;62:665-669.
8. Longo WE, Rigler MW, Slade J. Crocidolite asbestos fibers in smoke from original Kent cigarettes. *Cancer Res.* 1995;55:2232-2235.