

ORIGINAL ARTICLE

アスベスト関連肺癌の検討

西 英行¹・鷺尾一浩¹・藤本伸一¹・玄馬顕一¹・
岸本卓巳¹・清水信義¹・鈴木勇史²

Evaluation of Asbestos-related Lung Cancer

Hideyuki Nishi¹; Kazuhiro Washio¹; Nobukazu Fujimoto¹; Kenichi Gemba¹;
Takumi Kishimoto¹; Nobuyoshi Shimizu¹; Yuji Suzuki²

¹Main Center of Asbestos-related Disease for Diagnosis and Treatment, Okayama Rosai Hospital, Japan; ²Division of Epidemiology and Prevention, Aichi Cancer Center Research Institute, Japan.

ABSTRACT — **Object.** Characteristics and prognosis of patients with asbestos-related lung cancer were evaluated. **Methods.** We evaluated 98 patients with asbestos-related lung cancer treated in the period 1998-2007 in Okayama Rosai Hospital. **Results.** The patients consisted of 92 men and 6 women. The mean age, the age of first exposure to asbestos, the period of exposure to asbestos, the latent periods of asbestos-related lung cancer were respectively 71.4 years, 23.5 years, 31.4 years, and 49.3 years. It is suggested that asbestos-related lung cancer patients had been heavily exposed to asbestos because of complicated with asbestosis and the number of asbestos bodies. Statistically, significant differences in clinical pathological factors were recognized regarding age, gender, detection due to symptoms, performance status, pathology and clinical stage between asbestos-related lung cancer and other lung cancer case (431 patients with lung cancer except for pneumoconiosis-related lung cancer) in Okayama Rosai Hospital. The median survival of asbestos-related lung cancer was 20.4 months; 5-year survival rate was 17.2%. However for on other lung cancer cases, the median survival and 5-year survival rate were 18.0 months and 18.5%. Significant differences in survival were recognized between asbestos-related lung cancer and other lung cancer case ($p = 0.881$). A multivariate analysis of all lung cancer cases revealed that age, gender, performance status, detection due to symptoms, stage were significant prognostic factors. But exposure to asbestos was not prognostic factor. The subgroup analysis according to age, gender, performance status, detection due to symptoms, smoking index, stage and pathological type suggested that exposure to asbestos was not a significant prognostic factor. **Conclusion.** The prognoses of asbestos-related lung cancer affirm to be as poor as that of other lung cancers.

(JJLC. 2009;49:167-173)

KEY WORDS — Asbestos-related lung cancer, Prognosis

Reprints: Hideyuki Nishi, Main Center of Asbestos-related Disease for Diagnosis and Treatment, Okayama Rosai Hospital, 1-10-25 Chikkomidorimachi, Okayama 702-8055, Japan.

Received March 11, 2008; accepted December 17, 2008.

要旨 — **目的.** アスベスト関連肺癌（以下、石綿肺癌）の患者背景および予後について検討した。**対象と方法.** 1998～2007年に診断・治療した98例の石綿肺癌について検討した。**結果.** 男性が92例、女性が6例であった。発症年齢、初回石綿ばく露年齢、ばく露期間、潜伏期間の検討では、各々平均71.4歳、23.5歳、31.4年、49.3年であった。石綿肺合併や石綿小体数より高濃度ばく露が

多いことが示唆された。石綿肺癌とその他肺癌（当院における同時期のじん肺肺癌を除いた肺癌症例431例）の臨床病理学的比較において、性別、年齢、症状発見、performance status (PS)、組織型、臨床病期と治療法に有意差を認めた。石綿肺癌およびその他の肺癌の予後は、生存期間中央値は20.4ヶ月、18.0ヶ月で、5年生存率は17.2%、18.5%で、有意差は認めなかった($P = 0.881$)。全

¹岡山労災病院アスベスト疾患ブロックセンター；²愛知県がんセンター研究所・疫学予防部。
別刷請求先：西 英行，岡山労災病院アスベスト疾患ブロック

センター，〒702-8055 岡山市築港緑町1-10-25。
受付日：2008年3月11日，採択日：2008年12月17日。

症例の予後を多変量解析すると年齢、性別、PS、症状発見、臨床病期は有意な予後因子であったが、石綿ばく露歴は予後因子でなかった。年齢、性別、症状発見、喫煙指数、PS、組織型、病期の層別解析においても、石綿ば

く露は予後因子でなかった。**結語**。石綿肺腫は一般的な肺腫と同等に予後不良であると考えられた。

索引用語——アスベスト関連肺腫、予後

はじめに

2005年6月のクボタ旧神崎工場周辺における中皮腫の発生が職業性石綿ばく露ではなく、会社から周辺への近隣ばく露である可能性が示されて以降、石綿による疾病が社会問題化した。石綿ばく露によって中皮腫が発生することは周知のごとくであるが、肺腫に関しては、喫煙をはじめとしてさまざまな因子が指摘されており、現在のところ石綿を原因とするものとみなせるのは、肺腫の発症リスクを2倍以上に高める量の石綿ばく露があった場合とされている。^{1,2}

一般的にアスベスト関連肺腫（以下、石綿肺腫）は予後不良とされているが、その検討結果についての報告はわが国では少ない。そこで今回我々は、当院における石綿肺腫の臨床像と予後について検討したので報告する。

対象と方法

1998～2007年までに当院において診断・治療され、労災補償をうけた石綿肺腫98例を対象とした。労災補償された症例とは、胸部X線上、じん肺第1型以上の石綿肺が認められた場合と職業性石綿ばく露期間が10年以上で石綿小体が認められた場合、あるいは胸膜プラークを認める場合を意味するが、各労働局または厚生労働省により石綿肺腫と認定された症例も含めた。³

臨床病理学的には、性別、年齢、症状発見、喫煙、Performance status (PS)、組織型、臨床病期、主な治療内容について検討した。組織分類、病期分類は肺腫取扱規約（第6版）の組織分類およびTNM分類に従った。⁴ 職業性石綿ばく露については、石綿初回ばく露年齢、ばく露期間、および肺腫発症までの潜伏期間を検討した。また、胸部画像上における石綿肺、胸膜プラーク、円形無気肺、びまん性胸膜肥厚および胸水の有無についても検討した。さらに、手術あるいは剖検が可能であり肺組織が得られた35例については神山変法⁵を用いて、肺内石綿小体数を算定し、乾燥肺重量1gあたりの数値で表現した。

比較対照としては、石綿肺腫と同期間に診断・治療したじん肺肺腫を除く肺腫431例（以下、その他の肺腫）とした。

それぞれの生存率は診断時を起点として2007年12月

31日現在での転帰を調査し、Kaplan-Meier法を用いて算出し、有意差検定にはlog-rank testを用いた。石綿肺腫およびその他の肺腫症例の検討は、t検定および χ^2 検定を用いた。予後因子の解析にはCoxの比例ハザードモデルを用いた。いずれの検定も $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

結果

上述の定義を満たした石綿肺腫症例は、98例であった。性別内訳は男性92例、女性6例で、発症年齢は平均71.4歳であった。診断動機では、自覚症状で受診した人が48例（49.0%）であった。主訴別では、咳16例、呼吸困難6例、胸痛6例、血痰4例、発熱3例などであった。また、無症状50例中22例が健康診断、10例がアスベスト検診、5例がじん肺検診で胸部異常陰影を指摘されていた。その他、13例が他疾患治療中に発見された。喫煙に関しては、喫煙者は81例（82.7%）であった。喫煙指数は、1000以上の重喫煙者が34人（34.7%）であった。PSは、0から1の症例が79例（80.6%）であった。組織型では、腺癌56例（57.1%）、扁平上皮癌29例（29.6%）、小細胞癌10例（10.2%）であった。臨床病期では、I期症例が44例（44.9%）と早期症例の占める割合が高かった。主な治療方法は、手術療法が39例（肺葉切除28例、区域切除5例、部分切除6例）、化学療法が39例、化学+放射線療法が8例であった。その他の治療では、放射線療法単独が3例、ラジオ波が1例であった。支持療法は8例であった（Table 1）。特に、石綿肺腫IA期の手術症例は21例あり、そのうち4例は高齢（平均年齢76歳）および低肺機能（平均%VC 63%、FEV_{1.0} 980 ml）のため縮小手術が行われた。

予後は、全症例の生存期間中央値は20.4ヶ月で5年生存率は17.2%であった（Figure 1）。主な治療別の生存率は、手術療法で生存期間中央値は54.0ヶ月、5年生存率は28.8%、化学療法で生存期間中央値は16.8ヶ月であり有意差を認めた（ $P < 0.001$, Figure 2）。また、石綿肺腫切除後の2例に胸膜中皮腫の発症を認めた。

石綿ばく露については98例全例が職業性ばく露であり、職種別では造船業43例、建設業31例、ボイラー・配管作業6例、電気工事6例などであった。初回石綿ばく露年齢は14～50歳、中央値20歳、平均23.5±7.9歳で、

Table 1. Characteristics of Asbestos-related Lung Cancer and Other Lung Cancers

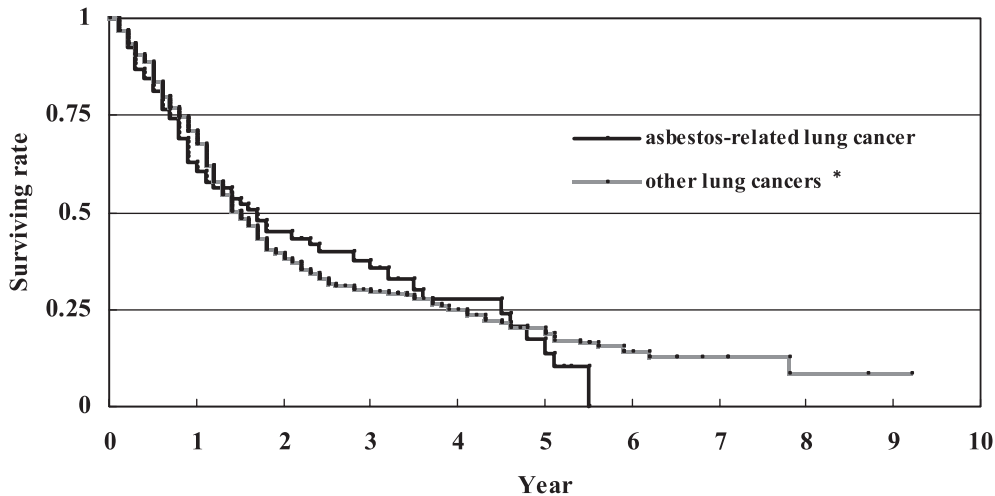
	Asbestos-related lung cancer (n = 98) N. (%)	Other lung cancers (n = 431) N. (%)	P-value
Gender			
Male	92 (93.9)	311 (72.2)	
Female	6 (6.1)	120 (27.8)	< 0.01
Age			
< 50	1 (1.0)	25 (5.8)	
50-59	9 (9.2)	70 (16.2)	
60-69	27 (27.6)	110 (25.5)	
70-79	42 (42.9)	153 (35.5)	
≥ 80	19 (19.4)	73 (16.9)	0.09
Mean age ± SD	71.4 ± 8.8	68.8 ± 11.4	0.03
Symptom			
Absent	50 (51.0)	172 (39.9)	
Present	48 (49.0)	259 (60.1)	< 0.01
Smoking habit			
Never smoker	17 (17.3)	88 (20.4)	
Smoker (BI) *	81 (82.7)	343 (79.6)	
0-999	47 (48.0)	210 (48.7)	
≥ 1000	34 (34.7)	133 (30.9)	0.68
Performance status (PS)			
0 or 1	79 (80.6)	305 (70.8)	
2	17 (17.3)	70 (16.2)	
3	2 (2.0)	44 (10.2)	
4	0 (0)	12 (2.8)	0.02
Pathology			
Adenocarcinoma	56 (57.1)	238 (55.2)	
Squamous cell carcinoma	29 (29.6)	86 (20.0)	
Small cell carcinoma	10 (10.2)	72 (16.7)	
Others	3 (3.1)	35 (8.1)	0.04
Stage			
IA	29 (29.6)	68 (15.8)	
IB	15 (15.3)	30 (7.0)	
IIA	1 (1.0)	3 (0.7)	
IIB	4 (4.1)	20 (4.6)	
IIIA	3 (3.1)	33 (7.7)	
IIIB	21 (21.4)	123 (28.5)	
IV	25 (25.5)	154 (35.7)	< 0.01
Treatment			
Operation	39 (39.8)	100 (23.2)	
Chemotherapy	39 (39.8)	187 (43.4)	
Chemotherapy + Radiotherapy	8 (8.2)	67 (15.5)	
Others	4 (4.1)	25 (5.8)	
No therapy	8 (8.2)	52 (12.1)	0.01

Other lung cancers: lung cancer group excluding pneumoconiosis-related lung cancer.

*BI: Brinkmann Index (no. of cigarettes/day times years smoked).

石綿ばく露期間は2~60年, 中央値33年, 平均31.4±12.3年であった。初回ばく露からの潜伏期間は30~71年, 中央値50年, 平均49.3±8.4年であった。胸部X線画像上, じん肺第1型以上を示す石綿肺の合併が24例(24.5%)に認められた。また, 胸膜プラークは74例(75.5%)に認められ, そのうち38例には石灰化が見

られた。また, 26例には胸水(26.5%)を認めた。その他円形無気肺が3例(3.1%), びまん性胸膜肥厚が1例(1.0%)に認められた。検討可能であった35例の肺内石綿小体数は0~240万本(86089±368190)/1gで, 8例(22.9%)は1000本/1g未満で, 9例(25.7%)は1000~4999本/1g, 18例(51.4%)は5000本/1g以上であった



*lung cancer group excluding pneumoconiosis-related lung cancer

Figure 1. Kaplan-Meier survival curves according to other lung cancers and asbestos-related lung cancer.

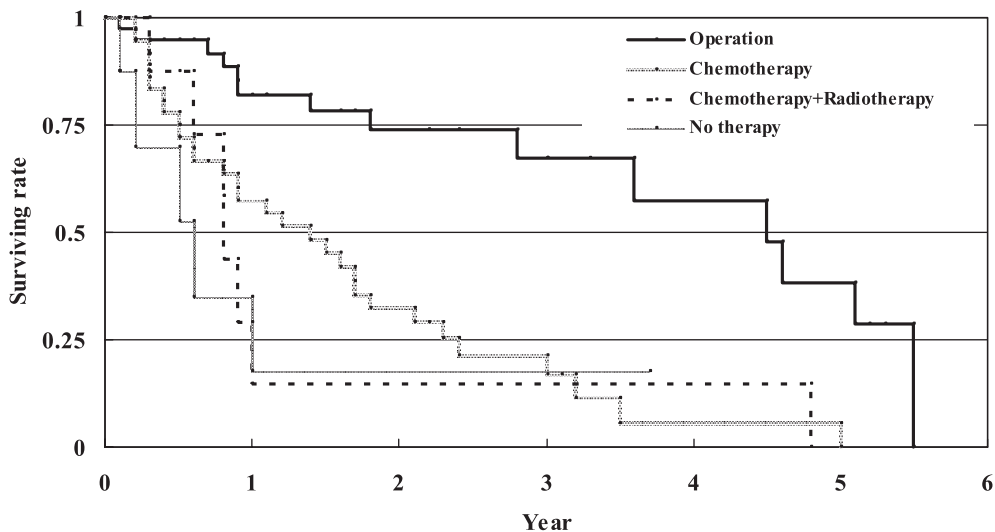


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves according to treatment of asbestos-related lung cancer.

(Table 2).

比較対照のその他の肺癌症例は431例であった。性別内訳は男性311例、女性120例で、発症年齢は平均68.8歳であった。喫煙者は343例(79.6%)であった。石綿肺癌との臨床・病理学的検討では、性別、年齢、症状発見、PS、組織型、臨床病期、治療法において有意差を認めなかった(Table 1)。生存期間の検討では、その他の肺癌の予後は、生存期間中央値は18.0ヶ月、5年生存率は18.5%であり、石綿肺癌と有意差を認めなかった($P=0.881$, Figure 1)。

全症例を対象としたCoxの比例ハザードモデルによる多変量解析では、年齢、性別、PS、症状発見、臨床病

期は予後因子であったが、石綿ばく露歴は予後因子でなかった(Table 3)。さらに石綿ばく露の生存率に及ぼす影響を知るために、年齢、性別、症状発見、喫煙指数、PS、組織型、病期の諸因子別に層別解析(subgroup analysis)を行った。その結果石綿ばく露は有意な予後規定因子ではなかった(Table 4)。

考 察

石綿ばく露によって発症する疾患として、じん肺症である石綿肺、悪性腫瘍である中皮腫と肺癌、非悪性の胸膜病変である良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚、そして円形無気肺がある。これらの疾患は何らかの健康障害を

Table 2. Characteristics of Asbestos-related Lung Cancer Patients

	Asbestos-related lung cancer (n = 98)
The age of first asbestos exposure (years)	23.5 ± 7.9
The period of asbestos exposure (years)	31.4 ± 12.3
Latent period (years)	49.3 ± 8.4
Asbestos-related complication	
Asbestosis	24 (24.5%)
Pleural plaque	74 (75.5%)
Pleural effusion	26 (26.5%)
Round atelectasis	3 (3.1%)
Diffuse pleural thickenings	1 (1.0%)
The counts of asbestos bodies*	
<1/1 g	8 (22.9%)
1000-4999/1 g	9 (25.7%)
5000-/1 g	18 (51.4%)

* Asbestos bodies were counted for 35 cases performed operation and autopsy.

Table 3. Hazard Ratio for All Lung Cancer Deaths at Our Hospital

	Hazard ratio	95% confidence interval	P-value
Age			
risk of increase according to age	1.02	1.00-1.03	0.01
Gender			
Male	1.00		
Female	0.68	1.00-1.03	0.01
Performance status (PS)			
0-2	1.00		
3-4	1.68	1.19-2.39	< 0.01
Symptom			
Absent	1.00		
Present	1.54	1.24-3.29	< 0.01
Exposures to asbestos			
Yes	1.00		
No	1.06	0.77-1.46	0.70
Smoking habit			
Never smoker	1.00		
Smoker	1.10	0.80-1.51	0.56
Stage			
I	1.00		
II	1.23	0.68-2.20	0.50
III	2.77	1.97-3.91	< 0.01
IV	3.12	2.17-4.49	< 0.01
Pathology			
Non-small cell carcinoma	1.00		
Small cell carcinoma	1.03	0.76-1.39	0.87

きたすことが知られており、その中でも中皮腫および肺癌は予後が著しく不良である。

今回の我々の検討結果から、石綿肺癌の49.0%は自覚症状にて発見されており、石綿ばく露者に対する胸部画像による検診の必要性を支持する結果であった。

石綿肺癌の82.7%は喫煙者であり、石綿による肺癌発

症における喫煙の関連が大きいとする従来からの報告⁶を示唆する結果と考えられた。また、組織型別では、腺癌が扁平上皮癌のほぼ2倍であり、一般的な肺癌症例と同様であるとする報告^{7,8}に一致した。

石綿ばく露をきたした職業では、造船所内での艀装、配管などが最も多く、ついで建設業と、岸本らの報告⁹

Table 4. Hazard Ratio for Asbestos-related Lung Cancer Death Compared with Other Lung Cancers According to Subgroup Analysis

	Univariate hazard ratio (95% confidence interval)	P-value	Multivariate hazard ratio (95% confidence interval)	P-value
All subjects	0.93 (0.69-1.26)	0.657	1.16 (0.84-1.59)	0.355
Subgroup analysis				
Age				
< 70	0.76 (0.45-1.26)	0.284	1.11 (0.63-1.97)	0.713
≥ 70	1.01 (0.70-1.47)	0.950	1.09 (0.73-1.62)	0.680
Gender				
Male	0.88 (0.65-1.20)	0.430	1.16 (0.84-1.60)	0.382
Female	0.48 (0.12-1.95)	0.301	1.67 (0.36-7.74)	0.514
Symptom				
Absent	0.53 (0.78-3.93)	0.084	0.70 (0.32-1.48)	0.295
Present	1.18 (0.64-1.65)	0.294	1.32 (0.79-2.34)	0.268
Smoking habit				
Never smoker	0.44 (0.19-1.04)	0.062	0.60 (0.22-1.62)	0.315
Smoker (BI)				
0-999	0.97 (0.63-1.50)	0.906	1.32 (0.83-2.10)	0.248
≥ 1000	1.24 (0.77-1.98)	0.380	1.27 (0.74-2.18)	0.380
Performance status				
0-2	1.02 (0.75-1.39)	0.902	1.16 (0.84-1.60)	0.270
3-4	1.28 (0.30-5.38)	0.738	1.08 (0.20-5.76)	0.501
Pathology				
Small cell carcinoma	1.52 (0.71-3.22)	0.279	1.62 (0.69-3.84)	0.270
Non-small cell carcinoma	0.92 (0.67-1.28)	0.632	1.13 (0.80-1.59)	0.501
Stage				
I or II	0.99 (0.55-1.79)	0.968	0.87 (0.47-1.63)	0.664
III	1.21 (0.74-2.00)	0.450	1.31 (0.78-2.21)	0.310
IV	1.42 (0.87-2.31)	0.164	1.34 (0.76-2.36)	0.305

と同様の職種頻度であった。今回の検討で、肺癌の労災補償の対象となる職業従事期間が10年以上を満たさない症例が12例あり、その職種は石綿吹き付けや石綿製品製造などの石綿高濃度ばく露をきたす作業であり、必ずしも長期間のばく露年数を必要としないことが窺われた。潜伏期間および発症年齢より、退職後の検診などの重要性が窺われた。

胸部画像上における石綿関連合併病変の合併率では、石綿肺の合併が24.5%であった。以前は石綿肺に発生した肺癌のみを石綿肺癌と定義していたが、現在の石綿肺癌の労災認定基準では、石綿肺を合併した症例が少数であることが判明した。一方、胸膜プラークの合併は75.5%であり、岸本らの報告と同様に、胸膜プラークを有する症例が多く、高濃度の石綿ばく露者が多いことが示唆された。⁹⁻¹¹ 日常の肺癌診療において、胸膜プラークおよび肺の線維化に留意しておく必要があると考えられた。¹²

肺内石綿小体数では、ヘルシンキクライテリア¹の職業性石綿ばく露の基準である1000本/1g肺乾燥重量以上あった症例が27例(77.1%)であったが、肺癌発生率

を2倍にする基準である5000本/1gを超えた症例は18例(51.4%)のみであり、8例(22.9%)では一般人レベルであった。しかし、肺内石綿小体数では日本で汎用されていたクリソタイルのばく露評価ができず、1000本未満/1gの場合でも、必ずしも石綿ばく露量が少ないとは判断できないと考えられる。透過型電子顕微鏡を用いた石綿繊維数の検討も行う必要があると考える。労災認定上、石綿肺や胸膜プラークの合併がなく、肺内石綿小体が5000本以下の場合には認定されにくい⁹が、現在の石綿肺癌の診断基準は石綿健康被害救済法の主旨からすると厳しくなっており、今後の見直しも考慮しておく必要があると思われる。

予後に関しては、WHO/IARC (International Agency for Research on Cancer) は、肺癌は非常に予後の悪い疾患であり、World Cancer Report (2003年)の中で、効果的治療はなく、5年生存率は15%と述べている。¹³ また、石綿肺癌の予後としては、岸本らは135例の検討で生存期間中央値17ヶ月、5年生存率18%と報告している。⁹ 石綿肺癌の予後に関する報告が少ない理由のひとつに、

石綿肺癌の定義が、あくまでも労災補償、社会施策を進めるための基準であり、社会情勢により改訂されており、予後の検討が煩雑化していることが考えられる。石綿ばく露により肺癌のリスクが5~50倍となり、¹⁴ 長い潜伏期間のため高齢発症し、肺の線維化や肺気腫による低肺機能を合併することが、一般的に予後不良と考えられている要因のひとつと推察される。

おわりに

石綿肺癌は一般的な肺癌と同等に予後不良であると考えられた。

REFERENCES

1. Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23:311-316.
2. Henderson DW, Rödelsperger K, Woitowitz HJ, Leigh J. After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004. *Pathology*. 2004;36:517-550.
3. 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考え方」報告書。厚生労働省労働基準局労災補償課；2006。
4. 日本肺癌学会。臨床・病理 肺癌取扱い規約。改訂第6版。東京：金原出版；2003。
5. 神山宣彦。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—。東京：三信図書；1995:79-101。
6. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci*. 1979;330:473-490.
7. Churg A. Lung cancer cell type and asbestos exposure. *JAMA*. 1985;253:2984-2985.
8. Lee BW, Wain JC, Kelsey KT, Wiencke JK, Christiani DC. Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:748-755.
9. 岸本卓巳, 木村清延, 宇佐美郁治, 井内康輝, 森永謙二, 玄馬頭一。我が国における石綿ばく露による肺がんの調査研究。労働者健康福祉機構労災疾病等13分野医学研究・開発, 普及事業 分野名「アスベスト関連疾患」。2008:1-6。
10. Kishimoto T, Ohnishi K, Saito Y. Clinical study of asbestos-related lung cancer. *Ind Health*. 2003;41:94-100.
11. 岸本卓巳, 青江啓介, 井内康輝, 大西一男, 加藤勝也, 木下博之, 他。中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究。平成17年度厚生労働科学特別研究報告書。2006:13-26。
12. 加藤勝也。アスベストばく露によっておこる医学的所見。独立行政法人労働者健康福祉機構, 編集。アスベスト関連疾患日常診療ガイド—アスベスト関連疾患を見逃さないために—。増補改定版。東京：労働調査会；2006:27-31。
13. Lung cancer. In: Stewart BW, Kleihues P, eds. *World Cancer Report*. Lyon: IARC Press; 2003:182-187.
14. 中野孝司。アスベスト肺癌(石綿肺癌)。成人病と生活習慣病。2006;36:740-744。