

ORIGINAL ARTICLE

石綿関連肺癌の頻度と臨床像に関する検討
—原発性肺癌の連続 479 手術例を対象として—

由佐俊和¹・安川朋久¹・塩田広宣¹・
千代雅子¹・佐田諭己¹・廣島健三²

The Frequency and Clinical Features of Asbestos-related Lung Cancer
in 479 Consecutive Surgically-treated Primary Lung Cancer Patients

Toshikazu Yusa¹; Tomohisa Yasukawa¹; Hironobu Shiota¹;
Masako Chiyo¹; Yuki Sata¹; Kenzo Hiroshima²

¹Department of General Thoracic Surgery and Asbestos Disease Center, Chiba Rosai Hospital, Japan; ²Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Objective.** The purpose of this study was to clarify the frequency and clinical features of lung cancer caused by exposure to asbestos. **Subjects and Methods.** The subjects included 479 consecutive patients (327 men, 152 women) who were surgically treated for primary lung cancer at a single medical facility. We defined asbestos-related lung cancer as lung cancer associated with medical findings that were indicative of asbestos exposure that increased the risk of lung cancer by 2-fold or more. The type of lung cancer described in the present study is considered to have been caused by asbestos exposure. We studied the frequency of occurrence, the asbestos exposure history and the clinical features of patients with asbestos-related lung cancer. **Results.** Based on the medical findings that we defined, we diagnosed 45 out of 479 patients (9.4%) with asbestos-related lung cancer. The patients with asbestos-related lung cancer were all male and comprised 13.8% of the male patient population. All of these patients had a history of occupational asbestos exposure. The mean period from exposure to surgery was 47.8 years. The mean age of the patients with asbestos-related lung cancer at the time of surgery was 71.8 years. In contrast, the patients in the control group, which was composed of male lung cancer patients with no asbestos exposure, were significantly younger (mean age, 66.9 years). Although there was no significant difference between the asbestos-related lung cancer group and the control group in terms of the smoking index, the majority of the patients in both groups were heavy smokers. There were no significant differences between the two groups in the frequency of the different histological types of lung cancer or in the site lung cancer onset. **Conclusion.** There was an appreciable frequency of asbestos-related lung cancer among the patients in the present study. The typical patient profile is a man with a history of occupational asbestos exposure, a history of heavy smoking and a clinical course of 30 years or more between the first asbestos exposure and the onset of lung cancer. When treating patients with lung cancer, doctors should pay due attention to the presence or absence of a history of asbestos exposure and medical findings that are indicative of asbestos exposure.

(JLCC. 2016;56:90-97)

KEY WORDS — Asbestos, Asbestos-related lung cancer, Pleural plaque, Asbestos body, Smoking index

Reprints: Toshikazu Yusa, Department of General Thoracic Surgery and Asbestos Disease Center, Chiba Rosai Hospital, 2-16 Tatsumidai-higashi, Ichihara, Chiba 290-0003, Japan (e-mail: toshikazu_yusa@chibah.johas.go.jp).

Received October 9, 2015; accepted February 20, 2016.

要旨 — **目的.** 石綿による肺癌の頻度と臨床像を明らかにする。 **対象と方法.** 単一施設における原発性肺癌の

連続 479 手術例 (男性 327 例, 女性 152 例) を対象とした。肺癌発生リスクを 2 倍以上に高める石綿曝露を示す

¹千葉労災病院呼吸器外科・アスベスト疾患センター; ²東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科。

別刷請求先: 由佐俊和, 千葉労災病院呼吸器外科・アスベスト

疾患センター, 〒290-0003 千葉県市原市辰巳台東 2-16 (e-mail: toshikazu_yusa@chibah.johas.go.jp)。

受付日: 2015 年 10 月 9 日, 採択日: 2016 年 2 月 20 日。

医学的所見を認める肺癌を、石綿による肺癌とみなして石綿関連肺癌と定義し、その頻度、石綿曝露歴、臨床像を検討した。結果、われわれが設定した基準により、45例(9.4%)を石綿関連肺癌と判定した。全例男性で、男性例の13.8%を占めていた。全例に職業性曝露歴があり、曝露開始から手術までの期間は平均47.8年であった。石綿関連肺癌群の年齢は平均71.8歳で、対照群(石綿曝露がない男性肺癌例)のそれ(66.9歳)との間に有意差があった。喫煙指数に有意差はなかったが、両群とも

にほとんどの患者が重喫煙者であった。肺癌の発生部位および組織型別頻度では両群間に有意差はなかった。結論、石綿による肺癌の頻度は低くない。その代表的な患者像は、職業性曝露歴があり、曝露開始後30年以上経過した重喫煙歴のある男性であった。医師は、肺癌の診療に当たっては、石綿曝露歴や石綿曝露を示す医学的所見の有無に留意すべきである。

索引用語——石綿、石綿関連肺癌、胸膜プラーク、石綿小体、喫煙指数

はじめに

石綿(アスベスト)に起因する肺癌は、石綿曝露から長時間を経て発生することから、過去に大量の石綿を使用してきたわが国では、今後さらに増加すると考えられる。しかし、わが国におけるその実態は未だ明らかではない。

石綿による肺癌の発生リスクは石綿曝露の量依存性に増大する。しかし、石綿に起因する肺癌は、その形態や発生部位に特有の所見を認めない。このため、個々の肺癌例において石綿に起因するものか否かを区別することはできない。¹

わが国の補償・救済制度においては、寄与危険度割合の考え方によって、肺癌の発生リスクを2倍以上に高める石綿曝露があった場合に石綿による肺癌とみなす考え方が取り入れられている。この条件を満たす肺癌は、その発生原因に対する石綿の寄与率が50%以上と考えられるからである。²

肺癌の発生リスクが2倍となるのは、25繊維-年の石綿累積曝露があった場合とされている。³ここで、繊維-年とは、作業環境での石綿繊維濃度(空気1ml当りの石綿繊維数)と作業期間(年)の積で表わされる。

わが国では、過去の作業環境における石綿繊維濃度がほとんど測定されていないために、種々の石綿曝露作業について石綿累積曝露量を評価するのは困難である。そこで、石綿による健康被害に対するわが国の補償・救済制度では、肺癌発生リスクを2倍以上に高める石綿曝露があったことを示す医学的所見を認定要件として取り入れている。

われわれは、発生リスクを2倍以上に高める石綿曝露を示す医学的所見を認める原発性肺癌を、石綿による肺癌とみなして、石綿関連肺癌と定義した。本研究は、われわれの単一施設における原発性肺癌の連続手術例を対象として、石綿関連肺癌と判定した患者について、その頻度、石綿曝露歴および臨床的特徴を明らかにすること

を目的とした。

対象と方法

われわれの属する単一医療施設において、2005年9月から2014年3月までに連続して切除手術を行った原発性肺癌479例(男性327例、女性152例)を対象とした。

対象について以下の方法で石綿曝露歴の有無を調査した。原発性肺癌の手術を目的に入院した患者に対して、自記式の質問用紙によって、職業歴、居住歴、喫煙歴などに関する問診を行った。担当医は、その回答内容から石綿曝露の可能性のある患者を抽出した。抽出に当たっては、「石綿ばく露歴把握のための手引」(厚生労働省)⁴を参考にした。石綿曝露を受けた可能性があるかと判断した患者に対して、担当医が「石綿曝露歴に関する調査票」⁴を用いた問診によって、曝露歴の有無を調査した。曝露歴があると判定した場合には、曝露業務の内容、曝露業務開始時期などについて聞き取りを行った。

対象について、手術時に胸腔鏡で術側胸腔内を観察し、肉眼的所見による胸膜プラークの有無を検索した。

本研究では、石綿曝露歴があるか、または手術所見により肉眼的に胸膜プラークを認めた患者を石綿曝露群とした。石綿曝露群以外の患者を対照群とした。ただし、石綿曝露歴が不明であった患者は対照群から除いた。

本研究では、石綿による健康被害の救済制度における認定基準⁵に基づいて、以下の(1)、(2)または(3)のいずれかを認める場合を石綿関連肺癌と判定した。(1)胸部画像で胸膜プラークを認め、かつ、胸部X線写真でじん肺法に定める第1型以上と同様の肺線維化所見があって、胸部CTにおいても肺線維化所見を認めること。(2)胸部画像上、広範な胸膜プラークを認めること。広範な胸膜プラークとは、以下の①または②のいずれかである。①胸部正面X線写真により胸膜プラークと判断できる明らかな陰影が認められ、かつ、胸部CTにより当該陰影が胸膜プラークとして確認されるもの。②胸部CTで胸

Table 1. The Number of Patients with a History of Asbestos Exposure and Macroscopic Pleural Plaques

		Men				Women				Total
		History of asbestos exposure				History of asbestos exposure				
		Yes	No	Unknown	Subtotal	Yes	No	Unknown	Subtotal	
Macroscopic pleural plaques	Yes	107	8	2	117	1	0	1	2	119
	No	17	183	10	210	1	145	4	150	360
Total		124	191	12	327	2	145	5	152	479

膜プラークを認め、左右いずれか一侧の胸部 CT の画像上、胸膜プラークが最も広範囲に描出されたスライスで、その広がり胸壁内側の 4 分の 1 以上のもの。(3) 肺内石綿小体濃度が乾燥肺 1 g 当り 5,000 本以上であること。

胸部画像については、手術前 2 ヶ月以内に撮影された胸部 X 線写真および胸部 CT を読影に供した。画像所見については、4 人の呼吸器専門医が読影し、合議によって判定した。判定に当っては、「石綿による疾病の認定基準に関する検討会報告書」⁶に記載された読影における留意点に沿って読影した。

肺内石綿小体濃度は、石綿曝露群の患者（十分な材料が得られなかった例などを除く）および対照群の一部の患者について、切除標本の腫瘍部分を含まない肺組織を材料とし、Smith 法（神山変法）^{7,8}で、「石綿小体計測マニュアル（第 2 版）」⁹に記載された方法に則って、熟練した検査技師が計測した。計測結果から乾燥肺 1 g 当りの石綿小体数（本/g 乾燥肺）を算出して、肺内石綿小体濃度とした。

上述の医学的所見より石綿関連肺癌と判定した群と対照群との間で、性別、年齢、喫煙指数、肺癌の発生部位および病理組織型を比較した。肺癌の病理組織学的分類は「肺癌取扱い規約（第 7 版）」（日本肺癌学会編、2010 年 11 月）に基づいた。

統計学的有意差検定は t 検定、 χ^2 検定により行った。いずれの検定も危険率 5% 以下を有意差ありと判定した。

本研究については、当該医療施設における倫理委員会において承認を受けた。

結 果

対象症例数は 479 例（男性 327 例、女性 152 例）で、重複癌のため 2 回の手術を施行した例が 8 例（男性 7 例、女性 1 例）であったため、全手術件数は 487 件であった。2 重複癌が 10 例（男性 7 例、女性 3 例）、3 重複癌が 2 例（男性のみ）にみられた。このため、切除した肺癌原発巣の総数は 493 個（男性 338 個、女性 155 個）であった。

石綿曝露歴の有無を確認できた症例数は、記憶が不十分などのために詳細な問診が困難であった 17 例を除く 462 例（男性 315 例、女性 147 例）であった。確認できた症例のうち 126 例（男性 124 例、女性 2 例）に石綿曝露歴があると判定した。術中所見による肉眼的胸膜プラークは 119 例（男性 117 例、女性 2 例）に認めた。石綿曝露歴があり、または肉眼的胸膜プラークを認めた症例（石綿曝露群）は 137 例（男性 134 例、女性 3 例）であった。石綿曝露群以外の症例から曝露歴不明の 14 例を除いた対照群は 328 例（男性 183 例、女性 145 例）であった（Table 1）。

石綿曝露歴のある 126 例は、全例が職業曝露によるものであった。石綿曝露に関わる業務は、建設現場の作業、金属精錬所における作業、造船所における作業、ガラス製品製造に関わる作業、化学工場における作業などであった（Table 2）。

全対象例のうち、胸部画像所見で胸膜プラークを認めたのは 73 例（すべて男性）であった。胸膜プラークと肺線維化所見を認め医学的所見の (1) に該当した症例は 17 例であった。広範な胸膜プラークを認め、医学的所見の (2) に該当した症例は 32 例であった。このうち、①（胸部正面 X 線写真で明らかな胸膜プラーク）を満たす症例は 13 例、②（胸部 CT で広がり胸壁内側の 4 分の 1 以上の胸膜プラーク）を満たす症例は 31 例で、両者の重複を 12 例に認めた。

石綿曝露群のうち 123 例、対照群のうち 13 例の切除肺について肺内石綿小体濃度を計測した。石綿曝露群の乾燥肺 1 g 当りの石綿小体数の中央値は 1,335 本であった。肺内石綿小体濃度が 5,000 本/g 乾燥肺以上で医学的所見の (3) を満たす例は 30 例であった。対照群で計測し得た 13 例の肺内石綿小体濃度の中央値は 165 本/g 乾燥肺で、いずれも 1,000 本/g 乾燥肺未満であった（Table 3）。

医学的所見の (1)、(2) および (3) を認める症例群間の関係を Figure 1 に示した。石綿関連肺癌の要件を満たす症例の総数は 45 例で、すべて男性であった。全対象者に対する石綿関連肺癌患者の頻度は 9.4%、対象の全男性患者に対する頻度は 13.8% であった。

Table 2. The Patients with a History of Asbestos Exposure According to Occupation

Work type	N
Work at construction sites	27 (11)*
Work at metal refineries	17 (8)
Work at shipyards	14 (6)
Work involving glass manufacturing	9 (2)
Work at chemical plants	9 (3)
Electrical insulation work	8 (0)
Pipework	7 (5)
Work involving the repair and maintenance of automobiles	6 (1)
Transportation work	5 (1)
Work involving electronics manufacturing	4 (0)
Demolition work	4 (3)
Work in buildings with sprayed-on asbestos	3 (0)
Welding work	3 (1)
Work involving asbestos product manufacturing	2 (1)
Heat insulation work	2 (2)
Work at power plants	2 (1)
Work at laundry	2 (0)
Work involving firebrick manufacturing	1 (0)
Work involving the use of heat-resistant clothing and gloves	1 (0)
Total	126 (45)

N, number of patients.

*Among the patients with a history of asbestos exposure, the numbers of asbestos-related lung cancer patients are presented in parentheses. We defined asbestos-related lung cancer as lung cancer associated with medical findings that were indicative of asbestos exposure, which increases the risk of lung cancer by 2-fold or more.

石綿関連肺癌の全例に職業性石綿曝露歴があった。曝露開始時の年齢は平均 23.6 歳 (標準偏差 (SD) : 8.7 歳)、曝露期間は最短 2 年、最長 50 年で平均 28.3 年 (SD : 11.9 年) であった。曝露開始から手術 (2 回手術例では 1 回目の手術) までの期間は、26 年から 67 年、平均 47.8 年 (SD : 9.8 年) で、ほとんどの症例 (45 例中 43 例) が 30 年以上であった。

石綿関連肺癌患者の石綿曝露に関わる作業内容は、建設現場の作業、金属精錬所における作業、造船所における作業、配管作業などであった (Table 2)。

石綿関連肺癌患者はすべて男性であったので、対照群のうちの男性のみ (183 例、肺癌原発巣 191 個) を新たな対照群として、以下の検討を行った。手術時年齢は、石綿関連肺癌群は平均 71.8 歳、対照群は平均 66.9 歳で、両群間に統計学的有意差がみられた。喫煙指数では両群間に有意差はなかったが、両群ともに指数 600 以上の重喫煙者が 80% 以上を占めていた (Table 4)。

肺癌の原発巣について、発生部位別、組織型別に両群

Table 3. The PABC Levels of the Patients in the Asbestos Exposure Group* and the Control Group†

PABC (AB/g dry lung)	Asbestos exposure group	Control group
0-999	52	13
1,000-4,999	41	0
5,000-49,999	20	0
50,000-499,999	7	0
500,000-4,999,999	3	0
Not determined	14	315
Total	137	328

PABC, pulmonary asbestos body concentration; AB, asbestos body.

*The group consisted of patients with a history of asbestos exposure or macroscopic pleural plaques. †The group consisted of patients who do not belong to the asbestos exposure group. The patients whose history of asbestos exposure was unknown were excluded from the group.

間を比較した。これらの因子では両群間に有意差を認めなかった (Table 5)。

考 察

わが国では、業務上の石綿曝露に起因する原発性肺癌は労災補償の対象となる。また、労災補償が受けられない場合は、2006 年に「石綿による健康被害の救済に関する法律」(石綿健康被害救済法) が施行され、この救済制度の対象となっている。石綿健康被害救済法では、石綿小体・繊維や胸膜プラークなどの石綿曝露を示す医学的所見が一定の基準を満たす場合を石綿による肺癌の認定要件としている。

石綿小体は肺内に吸引された石綿繊維が、マクロファージなどの貪食作用の結果、鉄含有タンパクで被覆されたものである。肺内石綿小体濃度が、乾燥肺 1 g 当たり 1,000 本未満では一般人レベル、1,000 本から 5,000 本では職業曝露が疑われるレベル、5,000 本以上では職業曝露が推定されるレベルとされている。¹⁰ 肺内に石綿小体が認められれば、石綿繊維はさらに多数存在するが、光学顕微鏡での検出は困難で、特殊な電子顕微鏡 (透過分析型電子顕微鏡) による検索が必要となる。

25 繊維-年の石綿累積曝露によって肺内に残留する 5 μm 以上の角閃石系石綿繊維は、乾燥肺 1 g 当たり 200 万本 (1 μm 以上では 500 万本) となる。これは、乾燥肺 1 g 当たりではおよそ 5,000 本から 15,000 本、肺胞洗浄液 1 ml 当たりでは 5 本の石綿小体に相当するとされている。³

胸膜プラークは、石綿、エリオナイトなどの繊維状鉱

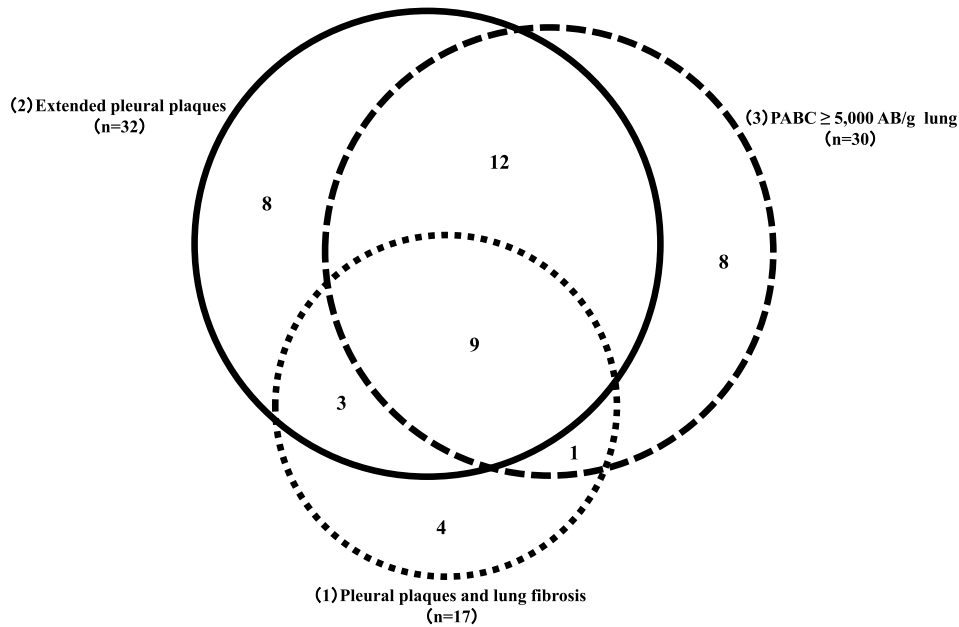


Figure 1. The number of patients with asbestos-related lung cancer, classified on the basis of medical findings that were indicative of asbestos exposure that increased the risk of lung cancer by 2-fold or more. Each group is shown using a circle, and the relationships between the two groups are shown using a Venn diagram. (1) The dotted circle shows the patients (n = 17) who were observed to have pleural plaques and lung fibrosis on chest images. (2) The solid circle shows the patients (n = 32) who were observed to have extended pleural plaques on chest images. (3) The dashed circle shows the patients (n = 30) with a pulmonary asbestos body concentration (PABC) of $\geq 5,000$ bodies per 1 g of dry lung. The number within each circle shows the number of patients.

物の曝露によって形成される胸膜の変化である。わが国では、石綿以外に胸膜プラークの原因はないとよく、胸膜プラークがあれば過去に石綿曝露があったことを示す。胸膜プラークは胸部画像で特有の所見を示すが、広がりや肥厚の程度が小さなものでは画像では検出できず、開胸手術や胸腔鏡によって肉眼的に確認できる場合もある。¹¹

Hillerdal は、スウェーデンの一般男性を対象とした前向きコホート調査の結果から、胸部 X 線写真で胸膜プラークと石綿肺の両者を認めた男性の肺癌発生リスクは 2.3 倍であったと報告している。¹²

胸部画像所見における胸膜プラークの広がり、肺内石綿小体濃度と有意の関連を示し、広範な胸膜プラークを伴う肺癌患者の大多数の肺内石綿小体濃度は乾燥肺 1 g 当り 5,000 本以上であることが報告されている。¹³

以上の研究結果を踏まえ、石綿健康被害救済法では石綿による肺癌の認定要件として、今回採用した 3 つの医学的所見のいずれか、または以下のうちいずれかを認める場合としている。a) 石綿繊維が乾燥肺 1 g 当り 200 万本以上 (5 μm 以上の場合) または 500 万本以上 (1 μm 以上の場合)、b) 石綿小体が肺胞洗浄液 1 ml 当り 5 本以

上、c) 肺組織薄切切片中の石綿小体。⁵

上記 a) については特殊な機器を必要とするために計測可能な施設が限られていること、また、b) および c) については肺内石綿小体濃度とほぼ同意義と考えられることから、本研究では検討しなかった。また、石綿曝露群の少数例と対照群のほとんどの症例で肺内石綿小体濃度の計測は行っていない (ただし、対照群で計測し得た全例で石綿小体濃度は 1,000 本/g 乾燥肺未満であった)。これらのことから、われわれが石綿関連肺癌と判定しなかった症例の中に上記の認定基準を満たす例がいくらか含まれている可能性は否定できない。

肺癌の発生リスクを 2 倍以上に高める石綿曝露を示す医学的所見としては、上記以外に石綿肺およびびまん性胸膜肥厚が挙げられる。^{14,15} しかし、われわれの対象例にはじん肺法の管理区分で管理 2 以上の石綿肺症例や、びまん性胸膜肥厚の症例はなかった。

石綿に関連した肺癌の頻度について、Henderson らのレビューでは、肺癌の 4~12% またはそれ以上と述べられている。¹ わが国における石綿に関連した肺癌の頻度については、これまでに以下の報告がみられる。北川らの報告では、剖検例と手術例を合わせた肺癌 570 例のう

Table 4. The Characteristics of the Patients in the Asbestos-related Lung Cancer Group* and the Control Group†

	Asbestos-related lung cancer group	Control group	P-value‡
No. of patients	45	183	
Age (years)			
30-39	0	3	
40-49	0	7	
50-59	2	25	
60-69	15	76	
70-79	23	53	
80-89	5	19	
Mean age (SD)	71.8 (6.2)	66.9 (9.9)	0.0017
Smoking index			
0-199	3	19	
200-399	1	5	
400-599	3	11	
600-799	5	32	
800-999	5	39	
1,000-1,499	20	35	
1,500-1,999	3	23	
2,000-2,499	3	5	
2,500-2,999	0	5	
3,000-3,999	2	4	
Unknown	0	5	
Mean smoking index (SD)	1,137.0 (722.8)	1,021.67 (709.7)	0.3331

SD, standard deviation.

*The group consisted of patients with medical findings indicative of asbestos exposure that increased the risk of lung cancer by 2-fold or more. †The group consisted of only male patients who did not belong to the asbestos exposure group (see Table 3). Patients whose history of asbestos exposure was unknown were excluded from the group. ‡The values were calculated by an unpaired *t*-test.

ち、肺内石綿小体数が肺湿重量 5 g 当り 151 本以上の高曝露群は 59 例 (10.4%) であった。このうち男性は 53 例で、男性肺癌 (414 例) に占める頻度は 12.8% であった。¹⁶ 立山らは、肺癌手術 84 例について検討し、北川らと同様の基準による高曝露群であって病理組織学的に石綿肺の所見があるものは、全例男性で、男性肺癌 66 例中 7 例 (10.6%) であったと報告している。¹⁷ 出射らは、肺癌の 24 剖検例の検討で、乾燥肺 1 g 当りの石綿小体濃度が 5,000 本以上であった例は全例男性で、男性肺癌 18 例中 2 例 (11.1%) にみられたとしている。¹⁸

われわれの検討では、石綿関連肺癌の頻度は男性手術例の 13.8% であった。石綿に関連した肺癌の定義が異なるので一概には比較できないが、石綿関連肺癌の頻度に関するわれわれの結果は、わが国におけるこれらの報告とほぼ同程度であると考えられる。

ただし、われわれの施設は石油化学工業地帯を医療圏としていることから、対象例に建設業や製造業など石綿を取り扱う業種に従事歴のある患者が多くみられた。このことから、われわれの施設の石綿による肺癌の頻度は、建設業や製造業などに従事した労働者が少ない地域を医療圏とする施設のそれに比べ高いと推定される。

われわれの対象にみられた石綿関連肺癌患者は、石綿曝露開始年齢 (平均 23.6 歳) と曝露期間 (平均 28.3 年) から、その多くは 1960 年代から 1980 年代のわが国の高度経済成長期 (わが国ではこの期間に大量の石綿が輸入・使用された) に石綿曝露作業に従事していたものと推定される。そして、ほとんどの例が石綿曝露開始後 30 年以上経過後に肺癌を発症していた。

石綿による肺癌に対する労災補償および石綿健康被害救済法の両制度によって認定された肺癌の合計件数は、2009 年から 2013 年までの各年度にそれぞれ 629 件、552 件、514 件、518 件、537 件と、年間 1,000 件に満たない (厚生労働省および環境省の資料による)。これらの認定件数は、わが国における前述の報告や、われわれの結果から推定される石綿による肺癌患者数に比べはるかに少ないものと考えられる。

その原因として、石綿曝露に関する患者自身の記憶や認識が十分でない場合があることも考えられるが、診療に当る医師の石綿関連疾患に関する認識が十分ではない場合があることも一因と推定される。医師は、肺癌の診療に当っては、石綿による肺癌の可能性を念頭に置いて、石綿曝露歴に関する注意深い問診とともに、石綿小体や胸膜プラークなど過去に石綿曝露があったことを示す医学的所見の有無に注意すべきである。

今回は検討していないが、肺組織薄切片中の石綿小体の検索は、肺内石綿小体濃度の計測に比べ簡易な方法であり、病理医との連携のもとに積極的に検索すべきである。切除材料が得られない場合には、気管支肺胞洗浄液中の石綿小体計測も有用であり、考慮すべき方法である。¹⁹ 石綿による肺癌と考えられる場合には、労災補償や石綿健康被害救済法による補償・救済制度について患者に情報提供すべきである。

石綿関連肺癌群と対照群の比較では、手術時年齢に有意差がみられた。今回の検討結果からその理由を明らかにすることは困難である。対象が切除例だけであり、今後、非切除例を含めた多くの石綿関連肺癌での検討が必要と考える。

石綿による肺癌の発生部位および組織型については、最近の Nielsen らによる文献レビューによると、対照群との間には差がないとされている。²⁰ われわれの結果は、手術例のみを対象としたものであるが、発生部位および組織型については対象群との間に差を認めず、

Table 5. The Tumor Characteristics of the Patients in the Asbestos-related Lung Cancer Group* and the Control Group†

	Asbestos-related lung cancer group	Control group	P-value‡
No. of primary tumors	45	191	
No. of primary tumors according to site			
upper lobe	15	59	
right lung middle lobe	2	8	
lower lobe	10	44	0.9819
left lung upper lobe	10	50	
lower lobe	8	30	
No. of primary tumors according to histologic type			
Adenocarcinoma	24	117	
Squamous cell carcinoma	17	48	
Small cell carcinoma	3	6	0.1687
Large cell carcinoma	0	7	
Pleomorphic carcinoma	0	10	
Others§	1	3	

*The group consisted of patients with medical findings indicative of asbestos exposure that increased the risk of lung cancer by 2-fold or more. †The group consisted of only male patients who did not belong to the asbestos exposure group (see Table 3). Patients whose history of asbestos exposure was unknown were excluded from the group. ‡The values were calculated by the chi-squared test for independence. §Other tumors included giant cell carcinoma, carcinoid tumor, mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma.

Nielsen らの報告と同様の結果であった。

喫煙および石綿による肺癌の発生リスクは、両者によって相乗的に増大するとの報告がみられる。^{21,22} その後の研究結果を踏まえた上述の Nielsen らのレビューによると、喫煙と石綿曝露による肺癌発生リスクの増加は、相加的増加以上であるが相乗的増加以下であると述べられている。²⁰ 今回の研究では、石綿関連肺癌群の喫煙指数は対照群と同様に高く、重喫煙者が多数を占めていた。この結果は、石綿による肺癌の発生要因として、喫煙も重要な因子として関与していることを支持する。

本研究では、以下の限界点が挙げられる。1) 単一施設の手術例のみを対象としていること。2) 肺内石綿小体濃度の計測は、全対象例には行っていないこと。また、石綿繊維の計測は行っていないこと。

結論として、石油化学工業地帯を医療圏とする単一施設の手術例を対象とした検討で、石綿関連肺癌患者は男性の 13.8% に認められた。その代表的な患者像として、わが国の高度経済成長期に建設業、製造業などで石綿曝露に関わる業務に従事し、石綿曝露開始後 30 年以上が経過した重喫煙歴のある男性であることが示された。石綿曝露のない男性肺癌例に比べ平均年齢が高かったが、他の臨床病理学的因子には検索した限りでは特徴的所見は認めなかった。

肺癌の診療に当っては、石綿による肺癌が少なくないことを念頭に、石綿曝露歴や過去に石綿曝露があったこ

とを示す医学的所見の有無に留意すべきである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：石綿小体の計測について、岸本卓巳（岡山労災病院アスベスト関連疾患研究センター長）、大西一男（元神戸労災病院アスベスト疾患センター長）の両先生のご協力に感謝します。

本研究は、財団法人喫煙科学研究財団、独立行政法人労働者福祉機構「労災疾病等 13 分野医学研究・開発・普及事業」の助成を受けた。

REFERENCES

- 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.
- 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。平成 18 年 2 月。http://www.mhlw.go.jp/hingi/2006/02/s0207-4.html
- Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. *Scand J Work Environ Health*. 1997;23:311-316.
- 厚生労働省労働基準局安全衛生部。「石綿ばく露歴把握のための手引」。平成 18 年 11 月 2 日。http://www.jaish.gr.jp/information/mhlw/sekimen/h18_tebiki.html

5. 中央環境審議会石綿健康被害判定小委員会. 医学的判定に係る資料に関する留意事項. 平成 26 年 6 月 24 日. <http://www.env.go.jp/council/05hoken/r059-01/r059-01.pdf>
6. 石綿による疾病の認定基準に関する検討会. 石綿による疾病の認定基準に関する検討会報告書. 平成 24 年 2 月. <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002366y.html>
7. Smith MJ, Naylor B. A method for extracting ferruginous bodies from sputum and pulmonary tissue. *Am J Clin Pathol.* 1972;58:250-254.
8. Kohyama N, Suzuki Y. Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. *Ann NY Acad Sci.* 1991;643:27-52.
9. 石綿小体計測マニュアル(第2版). 神山宣彦, 森永謙二, 監修. 篠原也寸志, 編集. 独立行政法人労働者健康福祉機構・環境再生保全機構; 2011.
10. 神山宣彦. 石綿ばく露の医学的所見 第3節 石綿小体と石綿繊維. 森永謙二, 編集. [増補新装版]職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と補償・救済—. 東京: 三信図書; 2008:69-87.
11. 由佐俊和, 安川朋久, 守屋康充, 宗 知子, 国友史雄, 山本 司, 他. 胸部画像検査による胸膜プラークの検出能に関する検討—手術所見で胸膜プラークを認めた症例を対象として—. 日職災医学会誌. 2008;56:215-220.
12. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest.* 1994;105:144-150.
13. Yusa T, Hiroshima K, Sakai F, Kishimoto T, Ohnishi K, Usami I, et al. Significant relationship between the extent of pleural plaques and pulmonary asbestos body concentration in lung cancer patients with occupational asbestos exposure. *Am J Ind Med.* 2015;58:444-455.
14. Roggli VL, Sanders LL. Asbestos content of lung tissue and carcinoma of the lung: a clinicopathologic correlation and mineral fiber analysis of 234 cases. *Ann Occup Hyg.* 2000;44:109-117.
15. Gibbs AR, Stephens M, Griffiths DM, Blight BJN, Pooley FD. Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. *Br J Ind Med.* 1991;48:762-770.
16. 北川正信, 村井壽寛. 一特異な悪性腫瘍—石綿肺癌. *Geriatr Med.* 1989;27:1303-1306.
17. 立山義朗, 井内康輝, 米原修治, 武島幸男, 西阪 隆, 由田康弘. アスベスト曝露と肺癌との相関—手術摘出肺を用いた病理学的検討—. *病理と臨床.* 1993;8:967-973.
18. 出射由香, 釜田里江, 松本省司, 大西一男, 北澤理子, 北澤莊平. 肺癌剖検症例に対する肺内アスベスト小体濃度についての検討. *日職災医学会誌.* 2007;55:156-171.
19. 河原邦光, 川澄浩美, 永野輝明, 笹田真滋, 岡本紀雄. 光学顕微鏡を用いた気管支肺胞洗浄液中の石綿小体の簡便な計量方法について: 肺癌を含めた肺腫瘍 35 症例での検討. *臨床病理.* 2008;56:290-296.
20. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer—a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health.* 2014;69:191-206.
21. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann NY Acad Sci.* 1979;330:473-490.
22. Morinaga K, Yokoyama K, Sakatani M, Yamamoto S, Sera Y. Lung cancer mortality among the asbestosis by smoking habit. In: Hurych J, Lesage M, David A, eds. *Proceedings of VIIIth International Conference on Occupational Lung Diseases.* Geneva: ILO; 1993:372-376.