

200500129A

平成 17 年度厚生労働科学特別研究

中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究報告書

平成 18 年 3 月

中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究班

主任研究者 岸本 卓巳

中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究

研究者一覧

主任研究者 労働者健康福祉機構岡山労災病院副院長 岸本 卓巳

分担研究者 国立病院機構山陽病院呼吸器科医長 青江 啓介

広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学研究室教授 井内 康輝

労働者健康福祉機構神戸労災病院副院長 大西 一男

岡山大学医学部・歯学部附属病院放射線科講師(病院) 加藤 勝也

産業医科大学医学部呼吸器病学教授 城戸 優光

労働者健康福祉機構岡山労災病院呼吸器科部長 玄馬 顕一

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

臨床研究センター肺癌研究部長 高田 實

奈良厚生会病院名誉院長 成田 亘啓

千葉県がんセンター研究局疫学研究部部長 三上 春夫

研究協力者 広島大学大学院医歯薬学総合研究科病理学研究室助教授 武島 幸男

労働者健康福祉機構関西労災病院内科副部長 後藤 浩之

住友別子病院内科部長 亀井 治人

労働者健康福祉機構岡山労災病院庶務課長 西川 智久

同 医事課長 谷口 譲

同 会計課契約係 今井田 浩和

同 検査科主任 赤木 裕子

岡山大学医歯学総合研究科公衆衛生分野事務補佐員 今井 睦

神奈川県立がんセンター臨床研究所専門研究員 岡本 直幸

目次

はじめに 1
1. 人口動態死亡票に基づく調査結果 2
岸本 卓巳 青江 啓介	
2. 遺族からの同意が得られた症例の調査結果	
(1) 臨床データに基づく解析 13
玄馬 顕一 岸本 卓巳	
(2) レントゲン及び CT 画像からの解析 27
加藤 勝也	
(3) 病理組織学的な解析 33
井内 康輝	
(4) 疫学的な手法による解析 35
三上 春夫	
3. 現在治療中の中皮腫症例の調査結果 41
青江 啓介	
おわりに 47

はじめに

中皮腫が石綿ばく露によって発生することは既知の事実ではあったが、日本においては従来中皮腫の発生頻度が低く、労災認定される件数もそれほど多くはなかった。

平成 17 年 6 月に、青石綿を大量に使用していたクボタ旧神崎工場周辺住民に中皮腫が多発していることが判明し、クボタがこれらの患者に見舞金を支払ったことが明らかになった。これ以降、日本における石綿ばく露と中皮腫の発生に関する因果関係を明らかにすることが社会から求められるようになった。

そこで、石綿とその関連疾患の専門家を招集して、過去症例の追跡調査を行うことで、日本の中皮腫症例と石綿ばく露との関連を明らかにする調査を開始した。

方法としては目的外使用申請を行い総務大臣の承認を得て、平成 15 年に中皮腫で死亡した者の人口動態調査死亡票を使用した。そして、遺族の同意を得た後、石綿ばく露の有無をカルテあるいはレントゲン所見から検討するとともに中皮腫の診断方法あるいは治療方法と予後についても詳細に検討した。

また、職業歴をより明らかにするため、現在治療中である中皮腫症例についても石綿ばく露との関連について調査した。研究開始は平成 17 年 10 月からで、中皮腫と石綿ばく露の関連についての全国横断的な最初の調査であったが、その因果関係については一定の結果が得られたものと考えられる。

平成 18 年 3 月 31 日

平成 17 年度厚生労働科学特別研究
中皮腫と職業性石綿ばく露に関する研究班
主任研究者 岸本 卓巳

1. 人口動態死亡票に基づく調査結果

岸本卓巳 青江啓介

【目的】

平成 17 年 6 月に明らかとなった兵庫県尼崎市のクボタ旧神崎工場周辺住民における中皮腫の多数発生は神崎工場における青石綿(クロシドライト)使用の近隣ばく露が原因になった可能性があるとのことで、会社が周辺の中皮腫患者に見舞金を支払ったことから、石綿ばく露による健康被害が一気に社会問題化した。ヘルシンキクライテリア¹⁾では中皮腫の 80%は石綿ばく露によって発生すると報告しているが、日本における中皮腫と石綿ばく露に関する多数例の検討は岸本ら²⁾が 2004 年に報告した瀬戸内海沿岸地方におけるデータがある程度で日本全国を対象とした大規模な調査研究はなかった。

また、日本における中皮腫と石綿ばく露の関連を示す資料は、中皮腫症例が労災補償を受けたこと以外には存在しなかった。平成 15 年には 878 例が中皮腫で死亡しているが、平成 15 年度に労災認定された例は 85 件であった。一方、平成 15 年の厚生労働省の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の報告書³⁾において、中皮腫は石綿初回ばく露から平均 38 年を経て発生することが報告されている。そのため、詳細な調査を行わなければ石綿ばく露の機会を把握することが難しいとも言われている。

今回、総務大臣に目的外使用申請を行って承認を得ることで、人口動態調査死亡票を使用して平成 15 年に死亡した中皮腫 878 例の追跡調査を行い、これら症例が石綿ばく露により発症したかどうかを調査した。死亡例の住所を手がかりとして遺族に同意書を送り、アンケートによって石綿ばく露歴の調査を行う方法を採用することを意図したため、死亡票を得ることのできる直近の平成 15 年の死亡例を対象とした。しかし、遺族からのアンケートでは詳細な職業歴等を聞き取ることができないという欠点も想定された。

一方、中皮腫の確定診断については胸腔鏡を用いて腫瘍組織を採取し、病理組織学的診断確率が 98%以上であると報告され⁴⁾推奨されているが、必ずしも一般的に行われているわけではない。また、組織診断についても免疫組織化学的な手法を用いてもなお診断そのものが難しいため、多数の中皮腫症例を診断した経験のある病理学専門家でもなお診断不可能な症例も存在する。そのため、中皮腫パネルの設置も必要であるとの意見も多い。

また、治療方法についても、全世界で手術療法あるいは化学療法について様々な方法が採られてきたが、推奨される治療手段がないため、中心となる標準的な治療法がないのが現状である。

そこで、今回の研究では、日本の実地医家が行っている診断方法あるいは治療法について調査し、これらの中から有意義な方法を見出すことができるか等についても検討することとした。

その手段として 878 例または現在治療中患者の診療内容、画像所見、あるいは病理組織学的な見地から調査を開始した。各症例の石綿ばく露歴については、診療に当たった病院の聞き取りのみならず、遺族への石綿ばく露に対するアンケート調査にてより詳細な情報が得られると考えた。

以上の研究内容はすべて岡山労災病院倫理審査委員会にて承認を受けた。

【対象】

平成15年1月1日から同年12月31日の人口動態調査で、原死因符号が「C45(中皮腫)」に分類されている878例について調査した。

【人口動態調査死亡票からの取得情報】

死亡票から、亡くなった人の氏名、住所、死亡の原因、(死亡時の医療)施設の所在地、医師の氏名、施設の名称を書き取った。

【方法】

人口動態調査死亡票から転記した対象症例の原発部位、年齢分布、性別について検討した。一方、遺族に対して、本研究の趣旨を説明した文書、研究に対する同意書、及び亡くなった人の石綿ばく露歴に関する石綿(アスベスト)質問票(別紙1)を送付した。宛て先は死亡例の死亡当時の住所とした。遺族には、同意の可否を記入した同意書、及び遺族が本研究に対して理解を示した場合に、石綿質問票を返送するように依頼した。研究に対する同意の確認が取れた後、死亡票に記載されていた病院に対して、診断に関わった診療録、レントゲンフィルム、細胞診又は病理組織標本あるいは腫瘍組織のブロックおよび腫瘍浸潤のない肺組織(石綿小体の検索を行うため使用するため)の送付を依頼した。

遺族に同意を拒否された場合、遺族からの同意に対する返事が得られなかった、又は宛て先が不明で遺族と連絡を取ることができず、同意を得ることができなかった場合には、調査をこの時点で終了した。

また、病院の同意は得られたが、カルテを病院外に出すことができない場合に対しては研究者が病院に出向くか、調査票(別紙2)を送付して、主治医に直接調査票に記載してもらい返送してもらった。なお、現在治療中患者に対する調査方法については第3章にて述べる。

《調査項目》

- ① 症例の生年月日、診断時年齢、性別
- ② 職業歴、特に石綿関連業務の有無、有りの場合は詳細なばく露歴。不明の場合はその旨を記載。職業歴については、遺族に対してのアンケート調査を採用する。
- ③ 症例の住所と事業場を特定し、労働環境のばく露とその他のばく露要因について検討する。
- ④ 症状の発現(発見のきっかけ)から、病院受診(初診)日、検査所見、中皮腫の診断を受けるまでの病歴
- ⑤ 診断時の病期分類(IMIG分類によるTNM分類)
- ⑥ 実施した治療内容(手術療法、化学療法、放射線療法、対症療法など)とその経過、生存期間
- ⑦ 石綿健康管理手帳交付の有無
- ⑧ 労災補償の有無
- ⑨ 上記症例の、胸部レントゲン・CT、における石綿ばく露に関する所見の有無。
- ⑩ 健常肺組織内の石綿小体数(肺乾燥1gあたり)

⑪ 病理組織標本の提出を受け、中皮腫の診断の是非を再検討する。

【結果】

(1)症例の背景

死亡票 878 例のうち、原発部位は胸膜 566 例、腹膜 85 例、心膜 4 例で、平成 15 年の死亡例に精巣鞘膜中皮腫は認められなかった。部位不明が 205 例であった。原発部位別に年齢分布をみると中皮腫全体では 71～80 歳でピークを呈したが男性では 61～70 歳でピークを示した(表1・図1)。男 655 例、女 223 例、中皮腫全体で男が女の約 3 倍であったが、原発部位別の男女構成比をみると腹膜、心膜の中皮腫では胸膜に比し女性の割合が高かった(図2)。

表1 中皮腫症例の性別、年齢

年齢	男	女	合計(人)	男	女	合計(%)
～40	6	6	12	0.9	2.7	1.4
41～50	26	7	33	4.0	3.1	3.8
51～60	125	22	147	19.1	9.9	16.7
61～70	205	48	253	31.3	21.5	28.8
71～80	201	76	277	30.7	34.1	31.5
81～	92	64	156	14.0	28.7	17.8
合計	655	223	878	100.0	100.0	100.0

(2)遺族の同意と情報提供

平成 15 年に死亡した中皮腫 878 例中遺族の同意が得られた症例は 454 例(51.7%)であった。一方、遺族から調査の拒否があった症例は 58 例(6.6%)であった。また、遺族からの同意に対する返事が得られなかった、又は遺族と連絡を取ることができず、同意を得ることができなかった症例は 366 例(41.7%)であった。その内訳は遺族の返答がなかった症例が 256 例(29.2%)、遺族の宛て先が不明であった症例が 110 例(12.5%)であった。(表2, 図3)

図1 中皮腫症例の性別、年齢

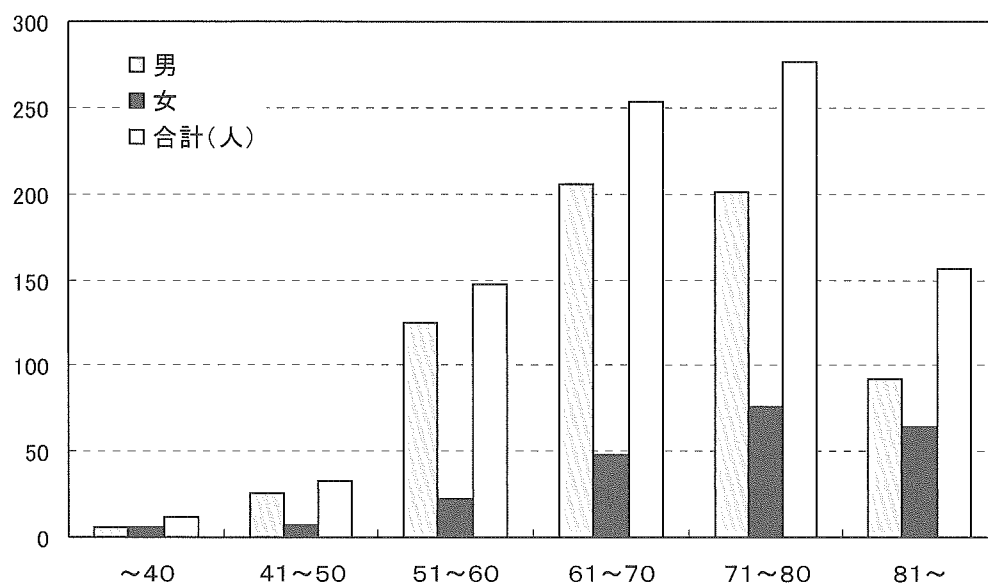


図2 中皮腫症例の発生部位別性差頻度

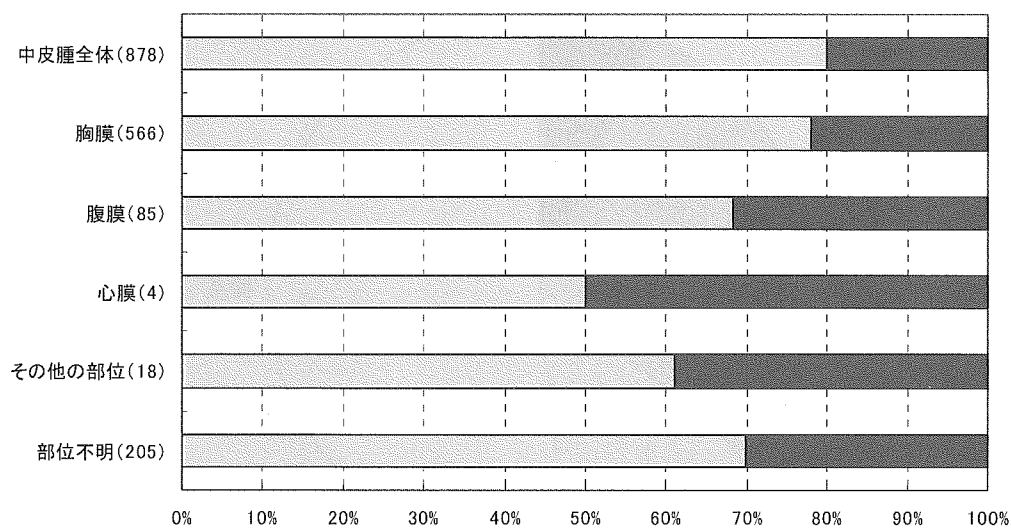


表2 遺族からの返答状況

	症例数	%
同意	454	51.7%
宛先不明	110	12.5%
返答なし※	256	29.2%
拒否	58	6.6%
合計	878	100.0%

※ 平成 18 年 3 月 8 日時点

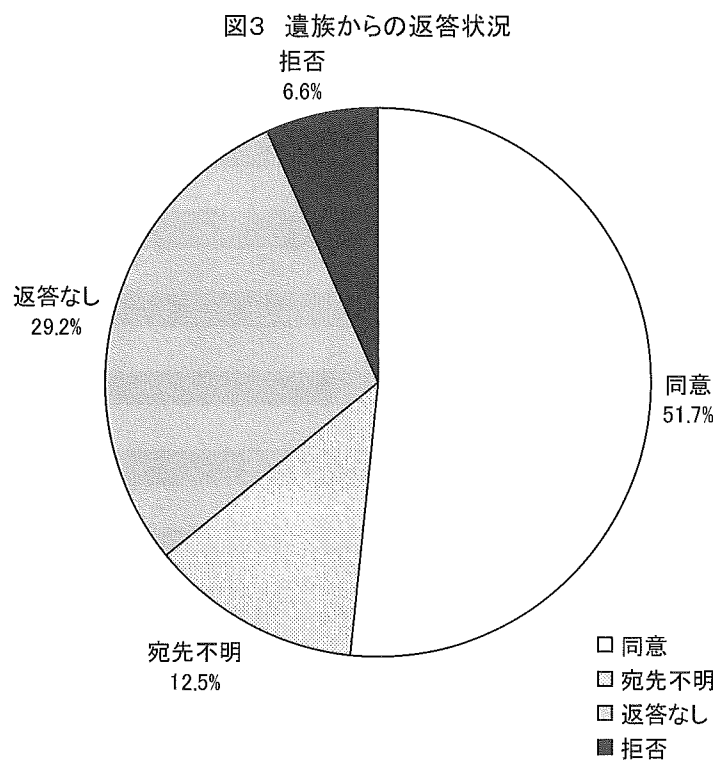
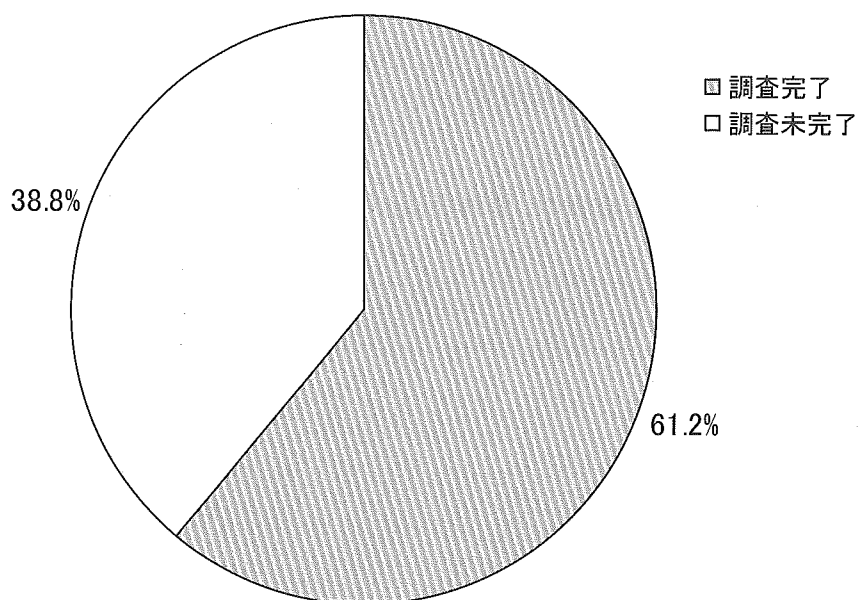


表3 症例調査状況

	症例数	%
調査完了	278	61.2%
調査未完了	176	38.8%
合計	454	100.0%

図4 症例調査状況



遺族の同意が得られた症例中、医療情報の提供を依頼した病院から、カルテの医療記録が得られた症例は 278 例、中皮腫診断時のレントゲン写真および CT 画像が得られた症例は 263 例、細胞診あるいは病理組織標本を検討できた症例は 132 例、肺実質より石綿小体数を検討できた症例は 16 であった。この中には研究者が実際に病院を訪問して調査した症例 12 例が含まれる。(表3・4、図4・5)

一方、病院からの返答がなかった症例が 160 例で、調査拒否した病院が 16 例あった。

カルテ等の提供を受けた 278 例の症例数ではその他の公立病院が 101 例と最も多く、次に個人病院が 93 例と多く、第 3 番目が大学病院の 31 例で、旧国公立病院が 22 例であった(表5)。

表4 遺族から同意を得た 454 例中、各病院からの回答状況 ※

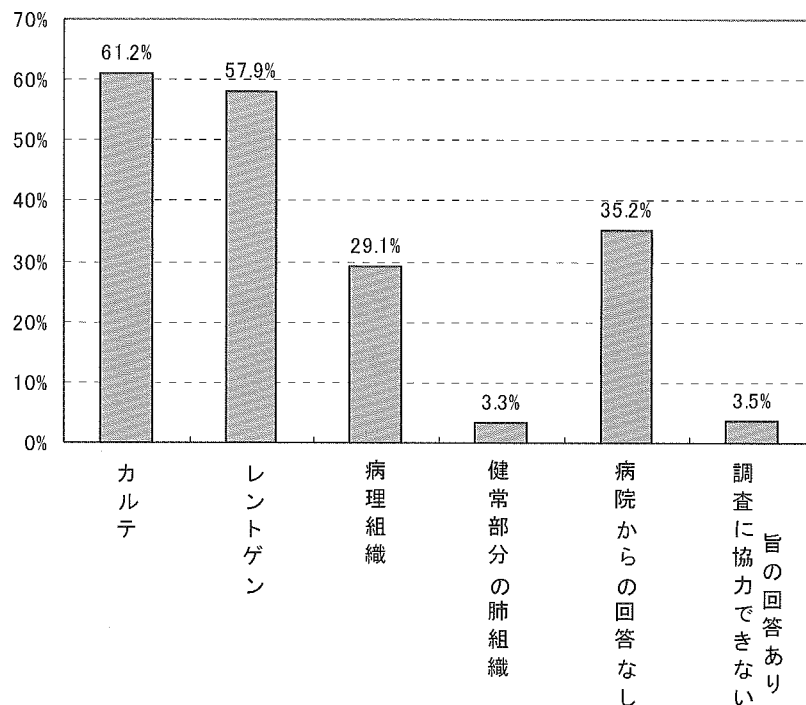
回答状況	症例数	%
調査に同意する回答とともに資料の提供あり	278	61.2%
カルテ	278	61.2%
レントゲン	263	57.9%
病理組織	132	29.1%
健常部分の肺組織	16	3.5%
病院から回答無し	160	35.2%
調査に協力できない旨の回答あり	16	3.5%
計	454	100.0%

※平成 18 年 3 月 8 日の時点

表5 遺族の同意を得た症例中、資料提供があった病院とその割合

病院の種類	資料提供数
①労災病院	10
②大学病院	31
③がんセンター	8
④旧国公立病院	22
⑤その他の公的病院	101
⑥小規模病院	0
⑦個人病院	93
⑧その他	11
⑨在宅死亡	2
合計	278

図5 各病院からの資料提供状況



【考察】

日本における中皮腫の全国横断的疫学調査として、本研究ははじめてのものである。今回の調査で、中皮腫の診療に関わる施設が分散していることがあきらかとなった。様々な医療機関で、確定診断が困難といわれている本疾患がこれだけ分散して診療されていることから、診断および治療方法にはばらつきが生ずることが予想される。レトロスペクティブであれ、プロスペクティブであれ、各施設でなされた診断の正当性については十分吟味する必要があると考えられる。

【文献】

- 1) Consensus report: Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health, 23:311-316,1997.
- 2) Kishimoto T, Ozaki S, Kato K, Nishi H, Genba K: Malignant pleural mesothelioma in parts of Japan relationship to asbestos exposure. Ind Health 42:435-439,2004.
- 3) 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 pp12,2003.
- 4) Boutin C, Rey F.: Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. Cancer 72:389-393, 1993.

記入者のお名前 _____ 電話番号 _____

I. 中皮腫で亡くなられた方と、あなたのご関係をお教え下さい。

例：私の夫、義理の兄など

[_____]

II. 中皮腫で亡くなられた方は、どのようなお仕事（作業）をしていましたか。アルバイトなどの短期間の作業も含め、知っている範囲で□にレ印をつけてください。また、どれくらいの期間、その作業をしていたのかわかれば、年数をお書き下さい。

していない していた

- 1 石綿製品製造に関わる作業 → 年 月
- 2 造船所内での作業 → 年 月
- 3 食料品等製造に係る作業 → 年 月
- 4 建設作業 → 年 月
- 5 繊維製品製造に関わる作業 → 年 月
- 6 配管作業 → 年 月
- 7 鉄鋼製品等製造に関わる作業 → 年 月
- 8 解体作業 → 年 月
- 9 自動車製造または補修作業 → 年 月
- 10 倉庫内の作業 → 年 月
- 11 電気工事に関わる作業 → 年 月
- 12 化学工場内での作業 → 年 月
- 13 セメントあるいはセメント製品製造に関わる作業 → 年 月
- 14 金属製品製造に関わる作業 → 年 月
- 15 ガラス・ガラス製品製造に関わる作業 → 年 月
- 16 レンガ、陶磁器製造に関わる諸作業 → 年 月
- 17 機械器具等製品の製造に関わる作業 → 年 月
- 18 廃棄物の回収に関わる作業 → 年 月
- 19 その他（ ） → 年 月
- 20 仕事（作業）をしたことがない はい
- 21 よくわからない はい

→質問票2枚目へ続く

Ⅲ. 亡くなられた方は、1度でも下記のようなことはありましたか。当てはまる□にレ印をつけてください。また、2, 3, 4 で「はい」にレ印をつけたかたは、[]内の該当するものに○をつけてください。

1 一緒にお住まいの方に、石綿作業に関わっていた人がいた。

いいえ□ はい □→ [具体的に：夫、妻、祖父など]

2 家庭で修理・修繕をしていた。

いいえ□ はい □→ [絶縁物・暖房炉セメント・断熱材・カルミシン(天井・壁などに塗る水性塗料)・石綿製品]

3 タルク・パウダーを使っていた。 ※タルクとは天花粉のことです。

いいえ□ はい □→ [ボディー用タルク・顔用タルク]

4 石綿製品を家庭で使っていた。

いいえ□ はい □→ [アイロン板のカバー・耐熱手袋]

5 石綿工場の近くに住んでいた(ことがある)。 いいえ□ はい □

6 造船所の近くに住んでいた(ことがある)。 いいえ□ はい □

7 建材物置場の近くに住んでいた(ことがある)。 いいえ□ はい □

8 ブレーキ修理工場の近くに住んでいた(ことがある)。 いいえ□ はい □

9 そのようなことは無かった。 はい □

10 よくわからない。 はい □

Ⅳ. 以上、Ⅱの1~19、Ⅲの5~8のいずれかの「はい」にレ印をつけられた方で、勤めていた(あるいは近所にあった) 会社名、工場名等が具体的にわかれば、下記に記入して下さい。

例：○○造船、△△製鉄□□工場

[]

ありがとうございました。

別紙2

悪性中皮腫調査票【厚生労働科学特別研究】

病院名	①労災病院 ②大病院 ③がんセンター ④旧国公立病院 ⑤その他の公的病院										
病棟の種類	⑥小規模病棟 ⑦個人病棟 ⑧その他										
症例番号	症例番号(No.) () 患者ID()										
氏名	明治・大正・昭和 年 月 日 歳										
生年月日	昭和・平成 年 月 日										
診断時年齢	昭和・平成 年 月 日										
性別	①男 ②女										
症状出現日	昭和・平成 年 月 日										
初診日	昭和・平成 年 月 日										
診断日	昭和・平成 年 月 日										
治療開始日	昭和・平成 年 月 日										
最終確認日	平成 年 月 日										
発見契機	転帰：死亡(①原病死・②他病死)・転医										
発見契機	①自覚症状(主訴) ②職場の一般健診 ③職場の特殊健診 ④地域の健診										
初診時自覚症状	⑤健診(詳細不明) ⑥他疾患のフォロー中 ⑦その他() ⑧不明										
初診時自覚症状	①胸痛 ②呼吸困難 ③咳 ④発熱 ⑤背部痛 ⑥腹痛										
初診時自覚症状	⑦腹部膨満感 ⑧無症状 ⑨その他() ⑩不明										
喫煙歴	有合計 年×本/日 ②無 ③不明										
生存期間	ヶ月										
職業歴・居住歴	職業歴 年 居住歴 年										
ばく露経路(合計・年数)	合計 年(職業歴年数+居住歴年数)										
石綿初回ばく露年齢	① 歳 ②不明										
中皮腫発生までの潜伏期間	年 ヶ月										
発生部位	①胸膜 ②腹膜 ③心臓 ④精巣鞘膜 ⑤その他() ⑥不明										
石綿部レントゲン・CT所見(※診断時に一番近いフィルムを基に下記項目を記入して下さい。)											
石綿肺	①有	②無	PR	/	有の場合	石灰化	①有	②無	XP上	①有	②無
胸膜プラーク	①有	②無									
円形無気肺	①有	②無									
びまん性胸膜肥厚	①有	②無									
胸水	①有	②無									
肺乾燥重量1g	本/g										
石綿小体数	①なし~1,000 ②中間1,001~5,000 ③有意5,001~10,000 ④濃厚10,001~50,000 ⑤超濃厚50,001~										

胸膜中皮腫については診断時の臨床病分類を記載する

原発腫瘍	T	1 臓器胸膜腫瘍の有無により区分	T2 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
所属リンパ節	2	同側胸膜(葉間および肺動脈)に腫瘍があり、遠隔転移が石記のもの	T3 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	3	高野運行状態であるが切除可能なもので、すべての臓器胸膜に腫瘍が認められ、右記のい	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	4	切除不能高野運行状態で、すべての臓器胸膜に腫瘍が確認し、右記のい	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	N 0	所属リンパ節に転移がない	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
遠隔転移	1	同側気管支周囲または同側肺門リンパ節転移	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	2	気管分岐部、同側縦隔、または同側内胸リンパ節転移	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	3	対側縦隔、対側内胸リンパ節、同側または対側鎖骨上リンパ節転移	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
病期	M 0	遠隔転移がない	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	1	遠隔転移がある	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	Ia	T1a N0 M0	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	Ib	T1b N0 M0	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
診断根拠及び診断	II	T2 N0 M0	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	III	T3 N0-2 M0, T1-3 N1/2 M0	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	IV	T4 N0-3 M0-1, T1-4 N3 M0-1, T1-4 N0-3 M1	T4 ・胸膜肺腺腫 ・胸膜癌(大葉性胸膜を含む) ・胸膜癌 下野委員
	最終診断	①悪性中皮腫 ②その他の疾患 a.肺がん b.転移性腫瘍 c.感染症 d.胸腺がん e.その他()	
診断方法	10	手術・閉胸生検	組織診断・HEのみ
	20	胸腔鏡下生検	11 12
	30	針生検	21 22 32
	40	剖検	41 42
組織型	50	細胞診 60.画像診断(CT・MR) 70.画像・検査所見 80.その他 90.不明	
	中皮腫→	①上皮型 ②二相性 ③肉腫型 ④分類不能	
治療内容(複数回答可)	中皮腫以外→ ⑩原発性肺がん ⑪転移性胸膜腫瘍 ⑫感染性胸膜炎 ⑬胸腺がん ⑭その他 ⑮診断困難 ⑯組織がないため不明		
健康管理者	①外科治療 ②化学療法 ③放射線治療 ④胸腔鏡手術 ⑤その他()		
労災認定有無	①有 ②無 ③不明		
調査年月日	平成 年 月 日	調査担当者名()	
調査環境等	1-910の番号に○をつけて下さい。(複数回答可)		
1 石綿製品製造に関わる作業	12 化学工場内での作業	51 家庭で修理・修繕作業	
2 造船所内での作業	13 セメントあるいはセメント製品製造に関わる作業	52 タルク・ババダ一を使用	
3 食料品等製造に関わる作業	14 金属製品製造に関わる作業	53 家庭の石綿製品を使用	
4 建設作業	15 ガラス・ガラス製品製造に関わる作業	60 石綿工場近隣に居住	
5 繊維製品製造に関わる作業	16 レンガ・陶磁器製品に関わる作業	61 造船所近隣に居住	
6 配管作業	17 構造物等製品の製造に関わる作業	62 建材物置き場近隣に居住	
7 鉄鋼製品等製造に関わる作業	18 廃棄物の回収に関わる作業	63 プレーキ工場近隣に居住	
8 解体作業	20 その他石綿関連作業	90 記載なし	
9 自動車製造または補修作業	30 その他非石綿関連作業	91 無職(昔のことは不明)	
10 倉庫内の作業	50 同居者に石綿作業者がいた		

2. 遺族からの同意が得られた症例の調査結果

(1) 臨床データに基づく解析

玄馬 顕一 岸本 卓巳

【背景】

厚生労働省人口動態統計では死因別統計をまとめているが、死因の分類は、世界各国と同様に、WHO の勧告に準拠して適用している。平成 6 年以前は WHO の勧告が中皮腫と他の死因を合わせた区分になっているため中皮腫のみの統計はなかったが、WHO の勧告により平成 7 年以降は中皮腫のみの統計がとられるようになった。平成 7 年から中皮腫の死亡例を把握しているが、平成 7 年には 500 例の死亡であったものが、平成 11 年には 647 例、平成 15 年には 878 例と増加してきている。中皮腫の 8 割は石綿ばく露が原因と言われているが、実際に石綿に係る中皮腫のため平成 15 年度に労災認定を受けたのは 85 件である。このような人口動態統計による死亡数と労災認定件数の間の乖離の原因について明らかにする必要がある。しかし、現在まで中皮腫と職業性石綿ばく露との関連について全国規模での調査研究は行われていない。

【目的】

本研究では、人口動態統計で把握された平成 15 年の中皮腫死亡例 878 例に関して調査を行い、中皮腫と診断された症例の石綿ばく露歴等についての詳細な情報を得ることにより、臨床現場における中皮腫の全体像について明らかにする。

【対象と方法】

平成 15 年人口動態統計で把握された中皮腫による死亡例 878 例のうち、遺族の同意が得られた 454 例を対象とした。

病理検査所見を含むカルテの記載および X 線・CT・MRI などの画像から臨床情報を得るとともに細胞診や病理組織学的な中皮腫の診断についても再検討を行った。画像における石綿ばく露所見の有無あるいは胸膜中皮腫の病期分類については、放射線科医 1 名、呼吸器内科医 2 名の計 3 名により再検討を行った。なお、医療機関から細胞診あるいは病理組織が提供された症例は 132 例であったためバイアスを避けるため、分担研究者が下した病理検査の最終結果についてはこの検討には反映させなかった。

職業歴・居住歴等については、カルテ上の記載以外に、遺族に対して行ったアンケート調査(アスペスト質問票)の結果も参考として石綿ばく露の有無を判定した。また、生存期間については診断確定時から死亡時までとした。

医療機関より切除肺または剖検肺が提供された症例においては、岡山労災病院にて正常肺内の石綿小体数を計測した。肺 1~2 g を 100°C で乾燥し、乾燥重量 1 g を正確に計量した後に細切した。そして、次亜塩素酸ナトリウムを用いて完全に溶解したことを確認した。そして、10,000 rpm、10 分で遠心沈殿後、50 ml に定容化した。0.45 μm のミリポアフィルターで吸引濾過し、石

綿小体をフィルター上に捕集した後、アセトン固定したフィルターメンブレンを鏡検し、石綿小体数を計測した。

この研究においては、平均値の差の検定には t 検定を用い、2 群間の比較には χ^2 検定を用いた。また、生存期間は Kaplan-Meier 法で算出し、生存期間の比較には Log-Rank 検定を用いた。

【結果と考察】

遺族の同意が得られた 454 例のうち、死亡診断書を作成した医療機関等からカルテ等医療情報の提供が平成 18 年 3 月 6 日時点で得られた症例は 235 例(51.8%)であった。235 例の最終診断結果を表 1 に示す。組織診または細胞診による確定診断が得られていた症例は、182 例(77.4%)に過ぎず、26 例(11.1%)は画像、胸水ヒアルロン酸値などのデータから推測された臨床診断のみで、病理組織学的な確定診断が行われていなかったため「中皮腫疑い」とした。発生部位は、胸膜が中皮腫確定例 158 例、疑い例 24 例の計 182 例、腹膜は確定例 23 例、疑い例 2 例の 25 例、心膜中皮腫は確定例が 1 例であった。一方、27 例(11.5%)は、肺癌など中皮腫以外の疾患であると判断した。27 例のうち 8 例では医療機関において実施された剖検を含めた組織診・細胞診所見より肺癌と診断した。また、画像所見、腫瘍マーカー等の結果から総合的に判断して、中皮腫より肺癌が疑われた 14 例を「肺癌疑い」とした。他の 5 例は各々孤立性線維性腫瘍、膝癌胸膜転移、直腸癌胸膜転移、膀胱癌胸膜転移、びまん性胸膜肥厚と診断した(表1)。

表1. カルテ・画像検査から得られた最終診断

対象症例	235例
中皮腫	182例 (77.4%)
胸膜中皮腫	158例
腹膜中皮腫	23例
心膜中皮腫	1例
中皮腫の疑い	26例 (11.1%)
胸膜中皮腫の疑い	24例
腹膜中皮腫の疑い	2例
その他	27例 (11.5%)
肺癌	8例
肺癌の疑い	14例
孤立性線維性腫瘍	
膝癌 直腸癌 膀胱癌	
びまん性胸膜肥厚	各1例

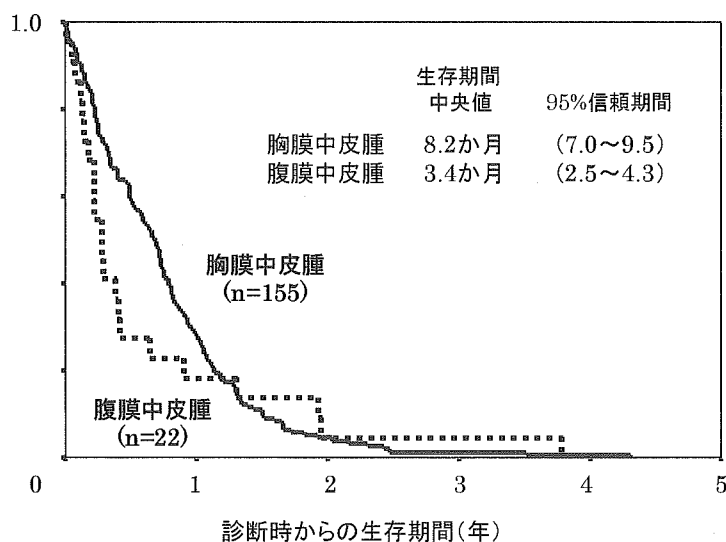
(1)年齢・性別

中皮腫と中皮腫疑い症例の背景因子を比較したところ、中皮腫症例では平均年齢が 66.4 歳であるのに比べ、中皮腫疑い症例では 79.4 歳と高齢であり($p<0.001$)、中皮腫症例の性別が男性 157 例、女性 25 例であったのに対し、「中皮腫疑い」例では男性 16 例、女性 10 例と女性の占める割合が有意に高かった($p=0.002$)。確定診断に至らなかった理由として、疾患の進行が急速で精密検査ができなかった症例もあったが、主治医が中皮腫を疑い確定診断に必要な検査を勧めたが、本人および家族が高齢を理由に侵襲的な検査を希望しなかった症例が大部分を占めていた。

(2)生存期間

胸膜・腹膜中皮腫と診断された 182 例のうち診断日が確認できた 177 例の生存曲線を図 1 に示した。診断時からの生存期間中央値は胸膜中皮腫で 8.2 か月、腹膜中皮腫で 3.4 か月といずれも予後不良であった。(図1)

図1. 胸膜および腹膜中皮腫の生存曲線



(3)職業歴等の石綿ばく露歴

中皮腫と確定診断された 182 例における石綿ばく露の可能性について検討した。カルテおよび遺族からのアンケート調査で職業歴の有無が調査できた症例は 173 例(95.1%)であり、うち 128 例(74.0%)で間接ばく露も含めた石綿ばく露が疑われる職業歴を有していた。また、遺族からのアンケートより、尼崎市クボタ旧神崎工場周辺での居住歴がある 5 例、造船所近くの居住歴がある 2 例、家族に石綿ばく露の職業歴のある 1 例では近隣ばく露または家庭内ばく露の可能性が疑われた。なお、これらの 8 例中 2 例では職業性ばく露も疑われているため、石綿ばく露が疑われた症例は全体で 134 例(73.6%)であると判断した。職業歴の多くは遺族からのアンケート調査により把握できたものであり、主治医による職業歴の記載は少なかった。すなわち、中皮腫という診断がなされ

ていたにも拘わらず、臨床医が詳細な職業歴を聴取していないことが、今回の調査で判明した。

職業性石綿ばく露が疑われた 128 例の職業歴を表 2 に示す。石綿ばく露の可能性のある複数の職業に従事していた症例については最も長期間従事した職業とした。建設作業が 26 例と最も多く、16 例が造船所内での作業、12 例が電気工事作業および鉄鋼製品製造業、10 例が配管作業、9 例が自動車製造または補修作業および石綿製品製造業、8 例に解体作業に従事した職業歴を有しており、以下セメント・セメント製品製造業、機械器具製品製造業、金属製品製造業、ガラス・ガラス製品製造業、レンガ・陶磁器製造業、倉庫内の作業、化学工場内での作業の順であった。

表2. 職業性石綿ばく露が疑われる症例における職種別頻度

	胸膜	腹膜	心膜	計
建設作業	24	2		26
造船所内での作業	15	1		16
鉄鋼製品等製造業	12			12
電気工事業	11	1		12
配管作業	7	2	1	10
自動車製造または補修作業	9			9
石綿製品製造業	5	4		9
解体作業	8			8
セメント・セメント製品製造業	4			4
機械器具製品製造業	3	1		4
金属製品製造業	3			3
ガラス・ガラス製品製造業	2			2
レンガ・陶磁器製造業	2			2
倉庫内の作業	1	1		2
化学工場内での作業	1			1
その他石綿関連作業	7	1		8
計	114	13	1	128

(4)ばく露期間と潜伏期間

職業性石綿ばく露が疑われた 128 例についてばく露期間、診断時年齢、潜伏期間について検討した(表 3)。ばく露期間及び潜伏期間については、カルテ記載があった症例と遺族からの回答があった症例のみについて検討した。ばく露期間は、腹膜中皮腫では中央値 24 年、平均値 23.4 年であり、平成 15 年に報告された、平成 11 年度から平成 13 年度の 3 年間の労災認定事例の報告りと同様であったのに対し、胸膜中皮腫では中央値 30 年、平均値 27.6 年と長い傾向にあった。石綿初回ばく露から中皮腫発症までの潜伏期間は胸膜中皮腫では中央値が 43 年で、平均値が 44 年、腹膜中皮腫では中央値が 40 年で、平均値が 44.5 年であった。そして、中皮腫全体では中央値は 43 年、平均値は 44.0 年であり、初回ばく露から 40 年以上を経て発生していることが判明した。

表3. 石綿ばく露が疑われる症例におけるばく露期間・年齢・潜伏期間

部位	調査項目	症例数	中央値	範囲	平均値	標準偏差
胸膜	ばく露期間(年)	108	30	0.3-55	27.6	14.9
	診断時年齢	114	66.5	45-90	66.7	9.3
	潜伏期間(年)	58	43	25-65	44.0	10.4
腹膜	ばく露期間(年)	11	24	4-48	23.4	15.0
	診断時年齢	13	62	25-89	62.4	16.1
	潜伏期間(年)	6	40	35-73	44.5	14.4
計*	ばく露期間(年)	120	30	0.3-55	27.0	15.0
	診断時年齢	128	66	25-90	66.3	10.2
	潜伏期間(年)	64	43	25-73	44.0	10.7

*: 心膜中皮腫の1例を含む。

(5)石綿ばく露の画像所見

中皮腫が確定診断された182例のうち医療機関より胸部X線および胸部CTが提供された158例について石綿ばく露に関する所見の有無を検討した(表4)。石綿肺が認められたのは9例(5.7%)であり、69例(43.7%)では石綿ばく露に特異的な所見とされる胸膜プラークが認められた。69例のうち31例(44.9%)では石灰化を伴う胸膜プラークが認められた。胸膜プラークが認められた頻度は、胸膜中皮腫では45.2%、腹膜中皮腫では36.4%であり、中皮腫の発生部位による差は認められなかった。また、158例のうち職業性石綿ばく露が疑われたのは116例であり、116例中画像上胸膜プラークが認められたのは61例(52.6%)であったが、158例のうち職業性石綿ばく露が明らかでない34例中7例(20.5%)でも胸膜プラークが認められた。非職業性の石綿ばく露(近隣ばく露・家庭内ばく露)が疑われた4例のうち、長男が空調配管工事を行っていた1例で胸膜プラークが認められた。なお、今回検討した中皮腫症例には胸部画像上円形無気肺やびまん性胸膜肥厚を伴っていた症例はなかった。