

これらについて、予後の差をみた研究がいくつか報告されているが^{1),2)}、分化度の低い例は予後が悪いことが示されている(図4)。また、化学療法の効果についても一般に、高分化例ほど有効である傾向がある。これらの事実をふまえて、こうした亜分類をとりあげるか否かが今後の検討の対象となる。

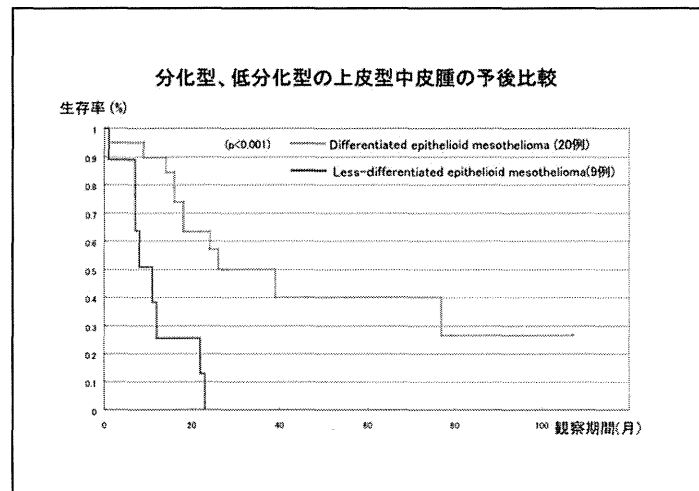


図 4

(2) 肉腫型 sarcomatoid type

肉腫型は本来、紡錘形細胞腫瘍の形態をとる、と考えてきたが、前述した上皮型の中で低分化な例あるいは細胞の多形性が顕著な例は、その予後の点からみると肉腫型とすべき、という議論がある。この点については、病理医間で診断のコンセンサスに乏しいのが現状で、この事実が中皮腫全体の組織型別の割合の施設間、病理医間での差異となって表れているのかもしれない。

肉腫型中皮腫の鑑別診断としては、真の肉腫と肺原発の肉腫様癌(多形癌)との区別が重要である。真の肉腫との鑑別には、中皮腫としての陽性マーカーである *cytokeratin* と、中皮腫としては陰性マーカーとなるそれぞれの肉腫において特異的な抗体の陽性像(たとえば横紋筋肉腫の *myoglobin* や *myoD1* など、平滑筋肉腫の *desmin* や *h-caldesmon* など、悪性神経鞘腫の *S-100p*、*PNET* や *Ewing* 肉腫の *CD99* など)をみることがあげられる³⁾。

より鑑別が困難なのは、肺原発の肉腫様癌である。この場合、*cytokeratin* は鑑別的手段とはならない⁴⁾。従って、画像上での特徴などを総合的に判断することが求められる。また画像上、中皮腫様の拡がりを示す例では、*cytokeratin* が陰性であっても肉腫型中皮腫とせざるをえない例もある。

異所性組織(*heterologous element*)が混在する例、たとえば骨肉腫や軟骨肉腫の像が含まれる場合も、*cytokeratin* の陽性像に加えて画像上の拡がり重視して肉腫型中皮腫の診断が下されている⁵⁾。こうした異所性分化を含む例は、通常の肉腫型中皮腫に比べてさらに予後が悪いと考えられる。

(3) 二相型 biphasic type

従来は上皮型、肉腫型の一方向の成分が腫瘍の 10%以上混在する例を二相型としてきたが、いくつかの問題点がある。ひとつは、上皮型中皮腫の間質成分として異型的な紡錘形細胞の増殖をみることがあり、これを肉腫型中皮腫とみるか否かで判断が分れる。Cytokeratin 及び他の中皮細胞マーカーの陽性像も参考にした判断が求められる。

二相型中皮腫の予後は一般に、上皮型と肉腫型の間とみなされているが、肉腫型成分の占める割合によって予後に差がでることが予想される。切除材料を用いた多数例での検討が今後求められる。

(4) 特殊型

高分化乳頭状中皮腫(well differentiated papillary mesothelioma, WDPM)については予後がきわめてよいと考えられるので、特徴的な組織像を示す例に限ってこの用語が用いられるべきである(図 5)。類似した組織像を示す高分化な上皮型中皮腫もあり、浸潤が伴われる例は WDPM とはすべきではない。

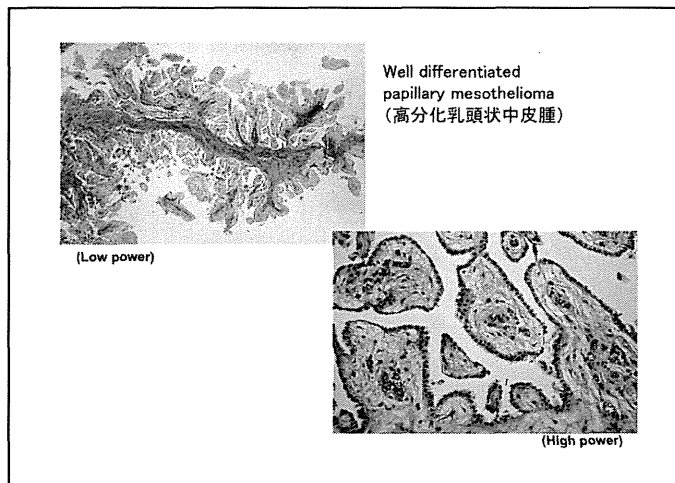


図 5

リンパ組織球様中皮腫(lymphohistiocytoid mesothelioma)は限局性の腫瘍を形成することが多く、患者の予後もよい(図 6)。これらの点から、低分化な上皮型中皮腫で間質に顕著なリンパ球浸潤を伴う例とする意見がよい。

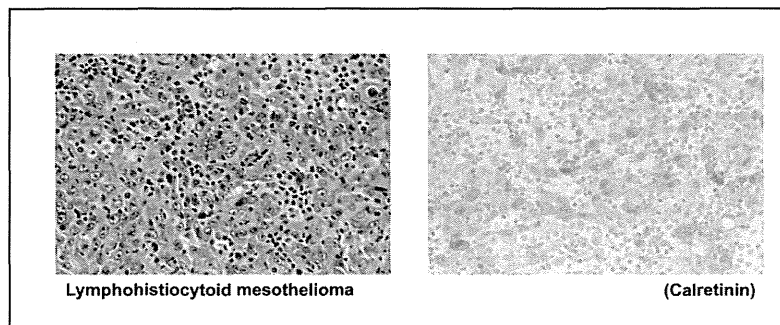


図 6

(5) 早期上皮型中皮腫

画像上は中皮腫に特徴的な漿膜の腫瘍性肥厚がなく、胸腹水の貯留のみがみられ、生検によって漿膜表面のみに異型的な中皮細胞の増殖がみられる例がある。これを浸潤を伴わない上皮型中皮腫(mesothelioma-in-situ)と診断すべきか否かについては、従来議論が分れてきたところである。欧米の病理医の多くは、こうした例は異型の中皮細胞増生(atypical mesothelial proliferation)とよんで、中皮腫の確定診断を避ける傾向がある。

近年、p16 遺伝子のホモ欠失(homozygous deletion)を FISH 法にて検討する(免疫組織化学的染色の信頼性は低い)ことが、中皮腫か否かの判断の有力な指標となりつつある⁶⁾。ある報告(personal communication)によれば、mesothelioma-in-situ では p16 のホモ欠失は 100%認められるのに対して、atypical mesothelial proliferation では 18%とされているが、後者についてはどのような組織像を示す例を対象とするかによって結果が異なると予想され、今後の検討が必要である。

また、従来、鑑別が困難とされてきた線維性胸膜炎と肉腫型中皮腫の鑑別に p16 遺伝子のホモ欠失をみるのが有用とされている⁷⁾。これは前述した二相型中皮腫か、異型を伴う紡錘形細胞からなる間質をもつ上皮型中皮腫か、の鑑別にも用いることができる。

(6) 限局型中皮腫

中皮腫は、早期から漿膜に沿ってびまん性に進展すると考えられてきたが、中皮腫の中で数%の症例は、限局性の腫瘤を形成する(図 7)。この場合、他の腫瘍との鑑別がより重要であり、組織像及び免疫組織化学的染色の所見が中皮腫としての定型的なものである必要がある(図 8、図 9)。

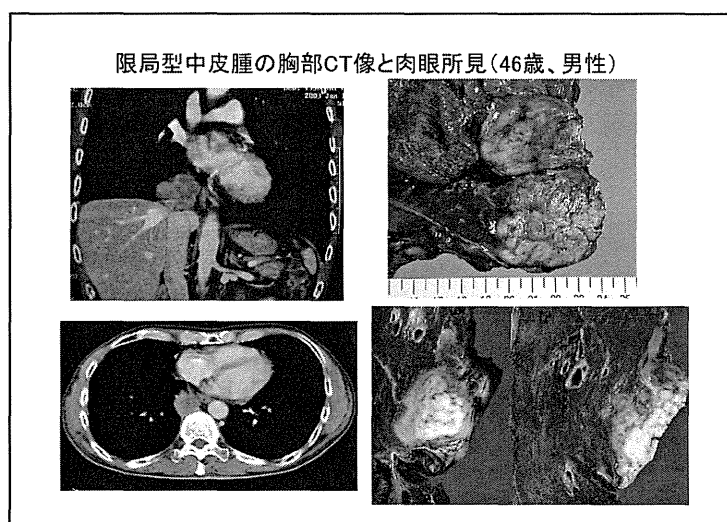


図 7

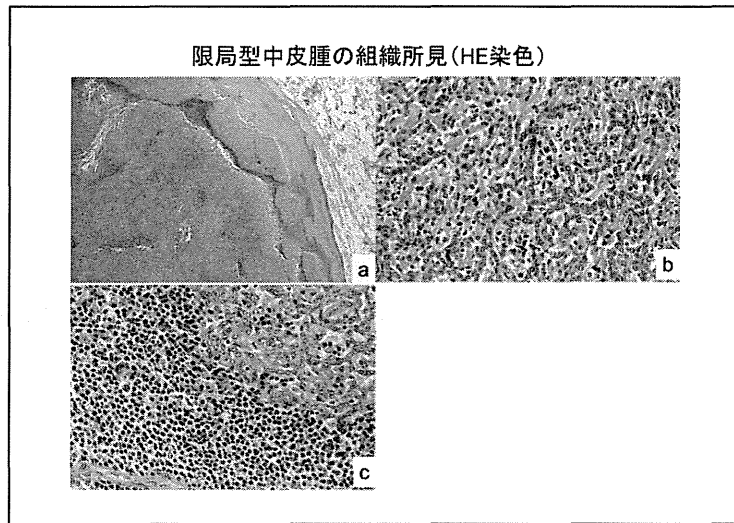


図 8

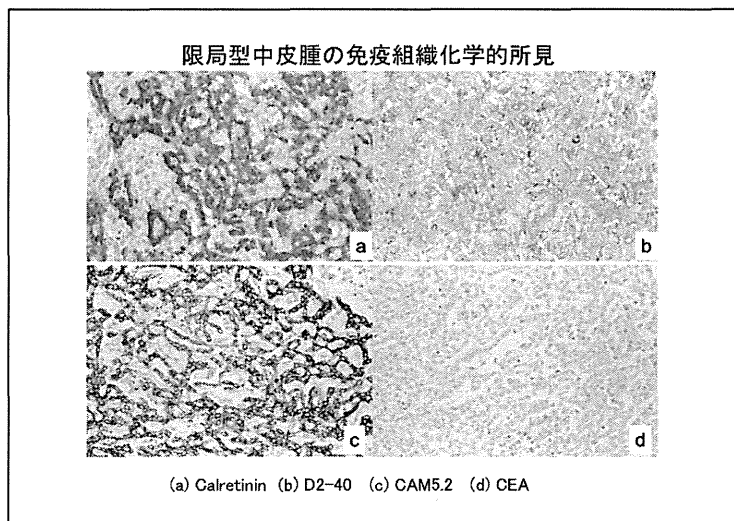


図 9

3. 中皮腫診断における免疫組織化学的染色の進歩

(1) 早期上皮型中皮腫と反応性中皮細胞過形成との鑑別

従来、この両者の鑑別には、desmin、EMA、p53 の免疫組織化学的染色の結果の総合判断が有用とされてきたが⁸⁾、近年、新たに Glut-1⁹⁾、IMP-3^{10),11)}、CD146¹²⁾などが良悪性の鑑別に応用されつつある(図 10、図 11)。

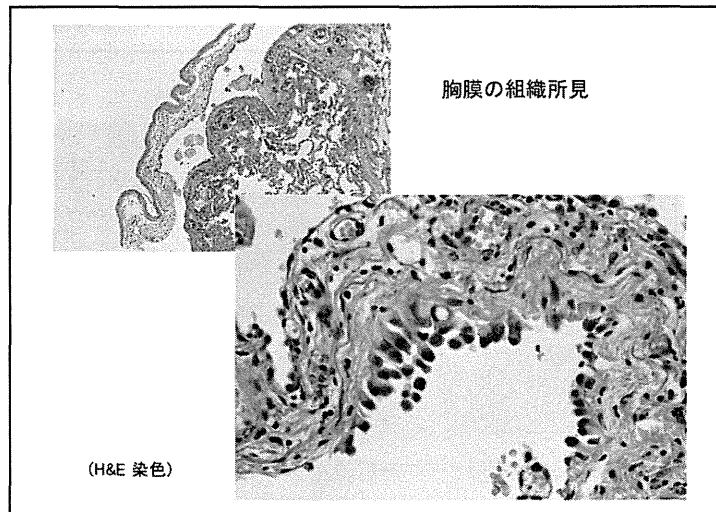


図 10

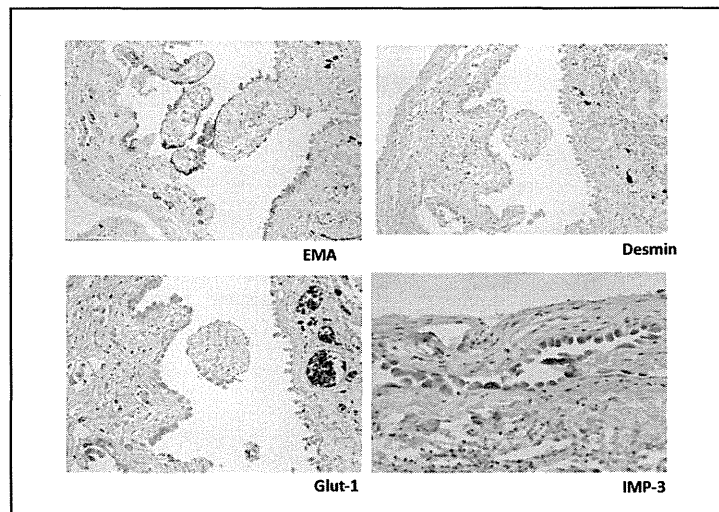


図 11

これらはいずれも、単独では良悪性の絶対的な判断基準にはならないので、いくつかの染色結果を組み合わせた総合的判断が求められる。

さらに前述した如く、p16 遺伝子のホモ欠失(homozygous deletion)をみることで鑑別に有用である。FISH 法の技術的な改良によって結果に安定性を求めることと、p16 遺伝子の変化が通常、normal pattern、ヘテロ欠失(heterozygous deletion)とホモ欠失の 3 者に分れることから、中皮腫とすることができるホモ欠失を示す細胞の割合の判断が重要となる(図 12)。

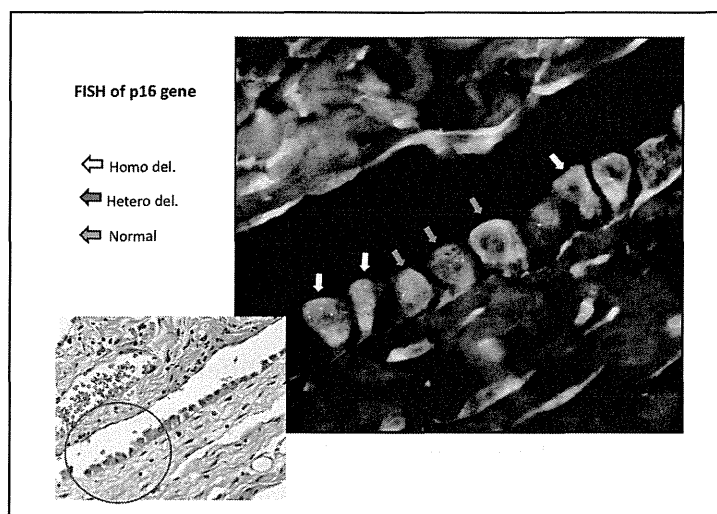


図 12

(2) 抗体の“General Marker”と“Specific Marker”とに分けて扱う考え方

肺癌と中皮腫については、今なお鑑別が困難な例は多い。肺癌としての陽性マーカーとしては、従来、CEA、NapsinA、TTF-1 などを用いてきたが、これらは主として肺腺癌の診断に有用である。一方近年、p40 が扁平上皮癌のマーカーとして有用であることが明らかとされつつあり、中皮腫では全く陰性であることをあわせて考えると、鑑別に用いることができる。扁平上皮癌におけるp40 は他臓器の扁平上皮癌でも陽性であるので、“General marker”とよぶことができる。Glaudin-4 は腺癌のマーカーとして有用な“General marker”である^{13,14}。CDX2 は消化器癌での陽性率が高い。PAX-8 は、大腸癌の他、女性生殖器官の腺癌、腎細胞癌での陽性率が高い¹⁵。これらはある特定の臓器に生じる癌のマーカーでとなりうるものであり、これらは“(Organ-)Specific Marker”とよびたい。従来、BerEP-4 や MOC-31 を中皮腫の陰性マーカーとしてきたが、より特異性の高いマーカーが出現しつつある。

腹膜に生じた中皮腫と卵巣癌、とくに漿液性腺癌との鑑別は難しい。組織像での鑑別はある程度可能であるが、エストロゲンレセプター(ER)とプロゲステロンレセプター(PgR)は、卵巣癌のみに陽性となり、鑑別に有用なマーカーとなる¹⁶。

4. おわりに

2014年2月11日～13日にかけてフィンランドのヘルシンキで開催された“アスベスト関連疾患国際会議”(International Conference on Monitoring and Surveillance of Asbestos-Related Diseases、いわゆるヘルシンキ会議)では、新たなアスベスト関連疾患を加えるか否かなどを含めて、1997年のヘルシンキ会議以来の議論が行われた。会議の中でArea4として“Pathology and Biomarker”についても議論されたが、中皮腫の診断については、上記と同様の問題点があげられたにとどまった。

病理としては、Asbestosis(石綿肺)の診断基準や、アスベスト関連肺がんの診断基準についても未だ多くの問題点があることも浮き彫りとなり、今後の検討の必要性が強調された。

【文献】

- 1) Kadota K., Suzuki K., Sima C.S. et al: Pleomorphic epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma. A clinicopathological review and conceptual proposal to reclassify as biphasic or sarcomatoid mesothelioma. *J Thorac Oncol* 6:896-904, 2011.
- 2) 井内康輝, 武島幸男, 石川雄一他: 平成 21 年度被認定者等に関する医学的所見に係る解析調査業務報告書-中皮腫の病理診断に関する調査編. 平成 22 年 3 月 31 日, 広島大学 (平成 21 年度環境省請負業務)
- 3) Kushitani K., Takeshima Y., Inai K., et al: Differential diagnosis of sarcomatoid mesothelioma from true sarcoma and sarcomatoid carcinoma using immunohistochemistry. *Pathol Inter* 58: 75-83, 2008.
- 4) Takeshima Y., Amartya V.J., Inai K., et al: Value of immunohistochemistry in the differential diagnosis of pleural sarcomatoid mesothelioma from lung sarcomatoid carcinoma. *Histopathology* 54:667-76, 2009.
- 5) Klebe S., Mahar A., Henderson D.W. et al: Malignant mesothelioma with heterologous elements: clinicopathological correlation of 27 cases and literature review. *Mod Pathol* 21:1084-94, 2008.
- 6) Tsujimura T., Torii I., Sato A., et al: Pathological and molecular biological approaches to early mesothelioma. *Int J Clin Oncol* 17:40-47, 2012.
- 7) Wu D, Hiroshima K., Matsumoto S., et al: Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am J Clin Pathol* 139:39-46, 2013.
- 8) Tsukiji H., Takeshima Y., Inai K., et al: Myogenic antigen expression is useful for differentiation between epithelioid mesothelioma and non-neoplastic mesothelial cells. *Histopathology* 56: 968-82, 2010.
- 9) Kato Y., Tsuta K., Seki K. et al: Immunohistochemical detection of Glut-1 can discriminate between reactive mesothelium and malignant mesothelioma. *Mod Pathol* 20:215-20, 2007.
- 10) Shin M., Fraire A.E., Chu P. et al: Oncofetal protein IMP3, a new diagnostic biomarker to distinguish malignant mesothelioma from reactive mesothelial proliferation. *Am J Surg Pathol* 35: 878-82, 2011.
- 11) Lee A.F., Gown A.M., Churg A.: IMP3 and GLUT-1 immunohistochemistry for distinguishing benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 37: 421-26, 2013.
- 12) Sato A., Torii I., Tujimura T., et al: Immunohistochemistry of CD146 is useful to discriminate malignant pleural mesothelioma and reactive mesothelioma. *Mod Pathol* 23:1458-66, 2010.
- 13) Ohta Y., Sasaki Y., Saito M. et al: Claudin-4 as a marker for distinguishing malignant mesothelioma from lung carcinoma and serous adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol* 21:493-501, 2013.
- 14) Ordónes N.G.: Value of Claudin-4 immunostaining in the diagnosis of mesothelioma.

Am J Clin Pathol 139:611-19, 2013.

- 15) Ordónes N.G.: Value of PAX8, PAX2, napsin A, carbonic anhydrase IX, and claudin-4 immunostaining in distinguishing pleural epithelioid mesothelioma from metastatic renal cell carcinoma. Mod Pathol 26:1132-43, 2013.
- 16) Takeshima Y, Amatya V.J., Inai K., et al: A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. Am J Clin Pathol 130:771-79, 2008.

8. クリソタイルの人への発がん性について

岸本卓巳

1979年から2013年までの人間に対するクリソタイルの発がん性に関する50論文を検討した。

その内容から大きく分類するとクリソタイルに発がん性ありとする論文が21（文献番号15,16,19,28,29,31,33,35~45,47~49）、なしあるいはクロシドライト等（夾雑物）による発がん性に由来する論文が26（文献番号1~14,17,18,20~22,24~27,30,46,50）、発がん性に関しては不明とする論文が3（文献番号23,32,34）であった。

研究対象として選択した石綿ばく露作業内容の特徴では1980年代の論文はアスベストセメント製造作業、海軍造船所内作業、摩擦材製造業者を対象とした論文が主体で、続いて1990年代はケベックのクリソタイル鉱山での鉱山夫や製粉作業員を対象とした論文、2000年からは自動車のブレーキ製造作業員、クリソタイル織物作業員が主たる対象者である。最近の論文ではロシアや中国のクリソタイル鉱山作業員のデータも散見できるようになってきた。

2006年頃までのクリソタイルの発がん性に関しては、クリソタイル単独使用が少なかった1990年代以前の疫学調査結果から、肺がんや中皮腫発がんに関して混合使用されていたクロシドライトやアモサイトあるいはクリソタイルの夾雑物として知られたトレモライトによる発がん性が主張されており、クリソタイルの発がん性はないか極めて少ないと報告されていた。2007年までに発表された論文でクリソタイルによる発がん性があると述べられている論文は、文献番号15,16,19のみであった。しかし、2008年からクリソタイルが単独使用された時代の疫学調査結果が報告されるようになりクリソタイルの発がん性が明らかとなっていった。そして、現在では少なくともクリソタイルの肺がん発がん性は明らかとなったと考えてよい。

日本では欧米と異なり、人間に対する発がん性が明らかとなっていなかったクリソタイルの使用については2006年まで容認されていた。しかし、2006年9月には代替のない一部製品を除き全面禁止とし、現在はすべての石綿が禁止となっている。今回の文献レビュー結果から妥当な対応であったと思われる。

一方、中皮腫発がんに対しては、肺泡マクロファージの処理による酸性変化を来しやすい肺内環境下ではクリソタイルは1 μ m程度の細かい粒子に分解されやすいため、リンパ流に乗って臓側胸膜から胸膜腔を経て壁側胸膜に達して、胸膜中皮腫を発生させるかどうかについて確認されていない。また、大きな対象者を基にした疫学調査からの中皮腫の発がん性についても確認できていない。すなわち、中皮腫に対する発がん性を主張する論文では症例報告あるいはたとえ対象者が多くても、わずかな数の中皮腫発生を基にした結果が大半である。

クリソタイルの体内での動態は以下の如くである。クリソタイルの体内沈着は

dose-dependent である。クリソタイルは人間でのターンオーバーが速いが、体内蓄積はタバコ喫煙で増加する。。しかし、クロシドライト、トレモライトではターンオーバーはゆっくりで半減期は 20 年以上である。この長期間にわたる生体内への滞留ががん化に関係している。その点ではクリソタイルが長期間体内に残存して、肺がんや中皮腫を発生させるかどうかが問題である。

2000 年以前の疫学調査報告結果では石綿ばく露によって発生した中皮腫及び肺がん症例ではアスベストばく露量で対照群と比較して 100 倍以上のアンヒボールを認めたが、クリソタイルはコントロールと同等であった。一方、石綿肺の重症度とクリソタイル繊維量は相関関係があり、クリソタイルにより発生する石綿肺では量 - 反応関係がある。また、クリソタイルによる胸膜プラークの発現作用はあるが、強くはないことも明らかにされている。

1980 年代のアスベストセメント製造作業者を対象とした調査ではクリソタイル単独ばく露 (10~20 繊維・年/ml) 程度の低濃度ばく露では有意な肺がん発生は認められなかった。また、中皮腫や石綿肺の過剰死亡も認められなかった。アスベストセメント製造作業者では中等度~高度ばく露者において死亡率の上昇があったが、クリソタイル単独よりクリソタイル+クロシドライトの混合ばく露の方がハイリスクであった。一方、アスベスト摩擦材製造作業場における中皮腫死亡に関係があるのはクロシドライトであり、クリソタイル単独使用の作業場では中皮腫の有意な発症はなかった。

ケベックのクリソタイル鉱山の鉱山夫及び製粉業 8,009 人で肺がん 657 人、中皮腫 38 人の発生があった。1,000 繊維・年/ml 以下のばく露量の吸入が示唆されたが、特に関連のある腫瘍はなく、中皮腫と石綿肺の発生にやや関連ありという結果であった。

(I) クリソタイルの肺がんに対する発がん性

2008 年からの肺がん発がんに関する論文では、肺がんの発がん性が明らかである論文が主体を占めるようになっている。

以下の 3 論文はクリソタイルによる肺がん発生が明らかとする論文である

29) Stayner L, Kuempel E, Gilbert S, Hein M, Dement J An epidemiological study of the role of chrysotile asbestos fibre dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers.

Occup Environ Med. 65(9):613-9, 2008.

3,072 名のクリソタイル紡績作業者を対象として肺内石綿繊維の種類とその繊維の細さと長さを TEM にて観察した。その結果、0.25 μ m より細く、10 μ m 以上の長さを持つクリソタイル繊維は、肺がん発がん性が最も多い。石綿肺発生リスクも同様である。

39) Elliott L, Loomis D, Dement J, Hein MJ, Richardson D, Stayner L

Lung cancer mortality in North Carolina and South Carolina chrysotile asbestos

textile workers.

Occup Environ Med. 69(6):385-90, 2012.

ノースカロライナと サウスカロライナ におけるクリソタイル石綿紡績作業者の肺がん死亡について検討した。作業後 30 日以上経過した 6,136 労働者の 218,631 人 / 年の 3,356 死亡についてコホート調査を行った。100 繊維・年/ml では、0 繊維・年/ml の 1.11 倍であり、ノースカロライナコホートでは Relative Risk=1.10、サウスカロライナコホートは Relative Risk=1.67 であった。クリソタイルのばく露量が多くなれば肺がんの発生も多くなる。

49) Wang X, Yano E, Lin S, Yu IT, Lan Y, Tse LA, Qiu H, Christiani DC

Cancer Mortality in Chinese Chrysotile Asbestos Miners: Exposure-Response Relationships.

PLoS One. 8(8): e71899, 2013.

クリソタイル鉱山における 10 年未満の労働者に対して、作業歴が 10 年以上の労働者は 3.5 倍、20 年以上では 5.3 倍の肺がん発生率がある。肺がん死亡は喫煙者に多く、SMR は喫煙者がわずかに高い。20 繊維・年/ml 以下では肺がん過剰死亡はないが、20 繊維・年/ml 以上の喫煙者では有意に死亡率が高く、100 繊維・年/ml であれば非喫煙者でも肺がん発生が有意に高くなる。

この結果から、クリソタイルのみによる肺がん発生のリスクは 0.1%であり、多く見積もっても 0.5%である。肺がん発生リスクはクリソタイル：アモサイト：クロシドライト、1：10：50 である。

(II) クリソタイルの中皮腫に対する発がん性

中皮腫に対する発がん性について、中皮腫の発がん性はないとは言えないが、確実性があるとは確信できないとの見解が大半を占めていた。

各国における中皮腫発生に関する結果を以下に記載する。

1) クリソタイルによる中皮腫発生の可能性があるとする報告

1. アメリカ

- ① イリノイ州では 1968～1984 年までに中皮腫 32 例の発生があり、職業性ばく露または近隣ばく露が 32 例中 30 例であった。2 つの大きなクリソタイル製造工場があったためと考えられる。
- ② アメリカ鉄道の汽車の機関部で 1920～1929 年までに働いていた 181 人のコホートで 14 例の中皮腫が発生した。1,000 人死亡の中 88.1 は過去最高の中皮腫発生率を示す報告の 1 つである。

- ③ ニュージャージー州のプラスチック製造
1946～1967年に同工場働いていた1,859人死亡中9例が中皮腫であり、その平均潜伏期間は33.4年である。
- ④ クリソタイルブレーキ修理労働者
55歳の1例が中皮腫で死亡したが、剖検肺から検出されたクリソタイルは10 μ mを超える長さのものが多かった。
- ⑤ コネチカットクリソタイル摩擦材工場
1940～1980年代の労働者のうち6例の中皮腫が発生した。
- ⑥ ペンシルベニアの紡績作業
1940～1965年までに55例の石綿肺と5例の中皮腫が確認された。潜伏期間は20～40年である。5人中3人はクリソタイルを使用する工場働いていたことをO'Donnellが確認した。
- ⑦ カリフォルニアの中皮腫
カリフォルニア発がん登録において、2,908例の中皮腫症例と同数の膀胱がん症例と比較したところ、非職業性ばく露であってもカリフォルニアのクリソタイル岩盤のために中皮腫が発生したものと考えられる。

2. カナダ

- ① ケベックでは1959～1967年間に165例の中皮腫（胸膜113例、腹膜45例、胸・腹膜3例、心膜4例）があった。クリソタイルによるものと考えられる。
- ② カナダにおける症例報告ではトレモライトを含まないクリソタイル鉱山の製粉作業で2010年に1例、腹膜中皮腫が診断されている。その他31才と3才の若い中皮腫ケースもクリソタイルのみにばく露していることが確認できている。
- ③ ケベッククリソタイル鉱山では1970～1989年までに鉱山や製粉作業を行っていない817例の女性を調査し10例の中皮腫症例があったことを報告している。これら症例はクリソタイル環境ばく露であると思われる。

3. メキシコ

メキシコではカナダ産のクリソタイルを輸入している。職業性石綿ばく露のため119例の胸膜中皮腫が発生していた。これはコントロールに対するオッズ比は3.7であった。

4. イタリア

- ① Balangeroの99%クリソタイル鉱山において、2例の中皮腫症例が認められた。いずれも少なくとも20年前にクリソタイルにばく露されたものと思われる。その後Piraは4例の中皮腫の存在を明らかにし、0.9の期待値に対してSMRが4.67であると報

告している。

- ② Piedmont ではクリソタイル鉱山の blue collar に 4 例、white collar に 3 例の中皮腫が認められた。その他臨時職員に 5 例の中皮腫が確認された。また、10 例の近隣ばく露による中皮腫も確認された。14 例中 13 例は鉱山外での近隣ばく露であるとしている。このクリソタイルにはトレモライトは含まれていなかった。
- ③ イタリアのクリソタイル紡績工場における労働者 1,653 のコホートでは、男性 3,322 人中の 4 例、女性 13,248 人中 10 例の中皮腫が認められた。

5. 東ドイツ

ロシアのクリソタイルを輸入していた東ドイツでは、1970～1988 年まで職業病として 812 例の中皮腫が認定された。481 例は職業性石綿ばく露が明らかで、67 例がクリソタイルであると判断された。

6. リトアニア

リトアニアではロシア産（カナダ産に比べてトレモライトの率が少ない）のクリソタイルで 1978～2000 年まで 1 例の中皮腫が診断されている。2003～2005 年までには 298 例の肺がんと 4 例の中皮腫が診断されている。中皮腫 3 例の男性平均は 60.7 才で、女性の 1 例は 43 才である。そのうち 1 例はクリソタイルのばく露が明らかであった。

7. エジプト

エジプトのクリソタイルプラントの近隣ばく露者 2,913 人の 83 例（2.8%）の中皮腫と職業性ばく露 487 例中 4 例（0.8%）はコントロールの 979 例中 1 例（0.1%）に比較して 26 倍のリスクがあった。

8. ジンバブエ

ジンバブエのクリソタイル鉱山において労災補償の対象となった 300 例のうち 2 例の中皮腫と 18 例の石綿肺があった。

9. オーストラリア

オーストラリアの 221 例の中皮腫のうち（207 例の胸膜中皮腫、14 例の腹膜中皮腫）の肺内石綿繊維の分析から、25 例はクリソタイルばく露であった。2 例はクリソタイル単独、11 例はクリソタイルと混合石綿、その他は職業歴が判らなかった。肺内のクリソタイル繊維濃度が増加するほど、中皮腫の発生頻度が高かった。

10. 中国

Chongquin 地区における 1972～1996 年までのクリソタイル鉱山における調査で 2 例の中皮腫（胸膜、腹膜、各 1 例）があった。1 例は 35 才で 4 年間の石綿紡績作業を行なったのみである。

11. ニューカレドニア

1996～2005 年の中皮腫の発生頻度は 10 万人対 4.6 であり、女性は 3.1 である。1984～2002 年までに 68 例の胸膜中皮腫を認めた。クリソタイルばく露地区の OR は 20.667 であり、トレモライト・アクチノライトばく露地区の 1.714 に比較して、頻度が極めて高かった。

2) クリソタイルによる中皮腫発生がないか不明とする報告

- ① チャールストンにあるクリソタイル紡績工場は 1896 年に開業し、1909～1978 年まで可動していた。クリソタイルはケベックから輸入されていた。2,000 ポンドのクロシドライトに対して 600～800 万ポンドのクリソタイルが使用されていた。3,072 人の労働者のうち 2 人が中皮腫となった。各々 34、37 年の潜伏期間である。第 3 の中皮腫は 1995 年に 50 年近い潜伏期間で発生していた。クリソタイルかクロシドライトによるものかは不明である。
- ② ノースカロライナのクリソタイル紡績工場
1950～1973 年までに 4 工場勤務していた 5,770 人のコホートで 90%がカナダ産のクリソタイルである。そのうち、8 例の中皮腫が発生した。胸膜及び腹膜が各 4 例で、SMR は 0.37 であった。
- ③ McDonald はケベック市の 9,780 のコホートの中、中皮腫 33 例が発生したと報告した。ケベックのクリソタイル鉱山夫と製粉作業員であり、そのうち 21 例の肺組織内のうち 14 例ではトレモライトがクリソタイルの 8 倍検出されたとしている。また 5 例では 1.7 倍であった。このデータがトレモライト発がん説の基となった。しかし、これら作業員が使用したアスベストの組成は 99%がクリソタイルで 1%がトレモライトである。
- ④ イギリスのガスマスク製造における 757 例の女性において、5 例が中皮腫が発生したが、4 例はクロシドライト、1 例はクリソタイルにより中皮腫が発生している。

以上である。信憑性の高い報告もあれば、必ずしもそうでない報告もありまちまちである。

【まとめ】

- クリソタイルによる石綿肺あるいは胸膜プラーク発生に関しては、アンヒボール系石綿に比較して、線維源性作用は弱いが発生することは間違いない。
- 発がんに関しては、1990年代のケベック鉱山や紡績工場でのデータによると中皮腫発生はクリソタイルの夾雑物であるトレモライトの混入による発がんであると報告されていた。
- クリソタイルは長い繊維を含めて、肺泡マクロファージによる酸性環境では短い繊維へと分解されるため、早期に肺内からクリアランスされる。そのため、胸腔へ運ばれて壁側胸膜等に線維化及び腫瘍化等を起こす作用がないと考えられてきた。そのため肺がん発生はあるが、中皮腫の発生はないと考えられた。最近のノースカロライナ、サウスカロライナ、中国からのデータ等からも、長くて細いクリソタイル繊維が最も肺がん発がん性が高いことは間違いない。
- 肺がん発生リスクはクリソタイル：アモサイト：クロシドライト、1：10：50であると報告されている。また、クリソタイルの肺がん発生についてはアンヒボール系石綿と遜色ないとの報告もある。また、肺がん発生についても同様に長くて細いクリソタイルはそうでないものより発がん性が強く、また石綿肺の発生頻度も高いと結論されている。
- 中皮腫発生リスクについては肺がん発生頻度よりもその他の石綿に比較してリスクが低いと考えられる。以下のような発がん性が妥当を思われる。
中皮腫のリスクはクロシドライトが0.5、アモサイトが0.1、クリソタイルが0.01以下、作業内容ではクリソタイル紡績が0.01であるが、クリソタイル鉱山では0.001である。
すなわち、クリソタイルの中皮腫発がん性を1とすれば、アモサイトは100～1,000倍、クロシドライトは500～5,000倍ということになる。

【文献】

- 1) Weill H, Hughes J, and Waggenspack C: Influence of dose and fiber type on respiratory malignancy risk in asbestos cement manufacturing. *Am Rev Respir Dis* 120:345-354, 1979.
- 2) Wagner JC, Pooley FD, Berry G, Seal RME, Munday DE, Morgan J, Clark NJ: A pathological and mineralogical study of asbestos-related deaths in the United Kingdom in 1977. *Ann occup Hyg* 26:423-431, 1982.
- 3) Churg A: Asbestos Fibers and Pleural Plaques in a General Autopsy Population *AJP* 109:88-96, 1982.
- 4) Thomas HF, Benjamin IT, Elwood PC, Sweetnam PM: Further follow-up study of workers from an asbestos cement factory. *Brit J Ind Med* 39:273-276, 1982.
- 5) Berry G, Newhouse ML: Mortality of workers manufacturing friction materials using asbestos. *Brit J Ind Med* 40:1-7, 1983.
- 6) Ohlson CG, Hogstedt C: Lung cancer among asbestos cement workers. A Swedish cohort study and a review. *Brit J Ind Med* 42:397-402, 1985.
- 7) Churg A: Malignant Mesothelioma in British Columbia in 1982. *Cancer* 55:672-674, 1985.
- 8) Wagner JC, Moncrieff, CB Coles R, Griffiths DM, Munday DE: Correlation between fibre content of the lungs and disease in naval dockyard workers. *Brit J Ind Med* 43:391-395, 1986.
- 9) Wagner JC, Pooley FD: Mineral fibres and mesothelioma. *Thorax* 41:161-166, 1986.
- 10) Gardner MJ, Winter PD, Pannett B, Powell CA: Follow up study of workers manufacturing chrysotile asbestos cement product. *Brit J Ind Med* 43:726-732, 1986.
- 11) Churg A: Lung Asbestos Content in Long-Term Residents of a Chrysotile Mining Town. *Am Rev Respir Dis* 134:125-127, 1986.
- 12) Newhouse ML, Sullivan, KR: A mortality study of workers manufacturing friction materials: 1941-86. *Brit J Ind Med* 46:176-179, 1989.
- 13) Albin M, Pooley FD, Stromberg U, Attewell R, Mitha R, Johansson L, Welinder H: Retention patterns of asbestos fibres in lung tissue among asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 51:205-211, 1994.
- 14) Dufresne A, Harrigan M, Massé S, Bégin R: Fibers in lung tissues of mesothelioma cases among miners and millers of the township of Asbestos, Quebec. *Am J Ind Med.* 27(4):581-592, 1995.

- 15) Stayner LT, Dankovic DA, Lemen RA.: Occupational exposure to chrysotile asbestos and cancer risk: a review of the amphibole hypothesis. *Am J Public Health.* 86(2):179-186, 1996.
- 16) Smith AH, Wright CC.: Chrysotile asbestos is the main cause of pleural mesothelioma. *Am J Ind Med.* 30(3):252-266, 1996.
- 17) McDonald JC, McDonald AD: The epidemiology of mesothelioma in historical context. *Eur Respir J* 9:1932-1942, 1996.
- 18) Liddell FDK, McDonald AD, McDonald JC: The 1891-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: Development from 1904 and mortality to 1992. *Ann. Occup. Hyg* 41:13-36, 1997.
- 19) Hodgson JT, Darnton A : The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann. Occup. Hyg,* 44:565-601, 2000.
- 20) Butnor KJ, Sporn TA, Roggli VL: Exposure to brake dust and malignant mesothelioma: a study of 10 cases with mineral fiber analyses. *Ann Occup Hyg.* 47(4):325-330, 2003.
- 21) Laden F, Stampfer MJ, Walker AM: Lung cancer and mesothelioma among male automobile mechanics: a review. *Rev Environ Health.* 19(1):39-61, 2004.
- 22) Charles M: Chrysotile as a Cause of Mesothelioma: An Assessment Based on Epidemiology. *Critical Reviews in Toxicology* 36:165-187, 2006.
- 23) Carl M, Katherine C, Amy M, and Dennis P: An exposure study of bystanders and workers during the installation and removal of asbestos gaskets and packing. *J Occupa Environ Hygiene* 3:87-98, 2006.
- 24) Rafael C, Ann CO, David Z, Neonila S-D, Peter R, Jolanta L, Eleonora F, Adrian C, Dana M, Vladimir B, Lenka F, Vladimir J, Joelle F, Tony F, Andrea M, Paul B, Paolo B : Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibres and risk of lung cancer: a multicentre case-control study in Europe. *Occup Environ Med* 64:502-508, 2007.
- 25) Neil W, Gill N, Jill M: South African experience with asbestos related environmental mesothelioma: Is asbestos fiber type important? *Regul Toxicol Pharmacol* 52:92-96, 2008.
- 26) Pierce JS, Mckinley MA, Paustenbach DJ, Finley BL.: An evaluation of reported no-effect chrysotile asbestos exposures for lung cancer and mesothelioma. *Crit Rev Toxicol.* 38(3):191-214, 2008.
- 27) Berman DW, Crump KS.: Update of potency factors for asbestos-related lung

- cancer and mesothelioma. *Crit Rev Toxicol.* 38 Suppl 1:1-47, 2008.
- 28) Berman DW, Crump KS : A meta-analysis of asbestos-related cancer risk that addresses fiber size and mineral type. *Crit Rev Toxicol.* 38 Suppl 1:49-73, 2008.
 - 29) Stayner L, Kuempel E, Gilbert S, Hein M, Dement J.: An epidemiological study of the role of chrysotile asbestos fibre dimensions in determining respiratory disease risk in exposed workers. *Occup Environ Med.* 65(9):613-619, 2008.
 - 30) Sichletidis L, Chloros D, Spyrtos D, Haidich AB, Fourkiotou I, Kakoura M, Patakas D: Mortality from Occupational Exposure to Relatively Pure Chrysotile: A 39-Year Study. *Respiration* 78:63-68, 2009.
 - 31) Hodgson JT, Darnton A: Mesothelioma risk from chrysotile. *Occup Environ Med* June 67(6):432, 2010.
 - 32) Berman DW : Comparing milled fiber, Quebec ore, and textile factory dust: has another piece of the asbestos puzzle fallen into place? *Crit Rev Toxicol.* 40(2):151-188, 2010.
 - 33) Loomis D, Demet J, Richardson D, Wolf S: Asbestos fibre dimensions and lung cancer mortality among workers exposed to chrysotile. *Occup Environ Med.* 67:580-584, 2010.
 - 34) Marsh GM, Youk AO, Roggli VL : Asbestos fiber concentrations in the lungs of brake repair workers: commercial amphiboles levels are predictive of chrysotile levels. *Inhal Toxicol.* 23(12):681-688, 2011.
 - 35) Kanarek MS : Mesothelioma from chrysotile asbestos: Update. *Ann Epidemiol.* 21(9):688-697, 2011.
 - 36) Ameille J, Rosenberg N, Matrat M, Descatha A, Mompoin D, Hamzi L, Atassi C, Vasile M, Garnier R, Pairon JC : Asbestos-related diseases in automobile mechanics. *Ann Occup Hyg.* 56(1):55-60, 2012.
 - 37) Spyrtos D, Chloros D, Haidich B, Dagdilelis L, Markou S, Sichletidis L : Chest imaging and lung function impairment after long-term occupational exposure to low concentrations of chrysotile. *Arch Environ Occup Health.* 67(2):84-90, 2012.
 - 38) McCormack V, Peto J, Byrnes G, Straif K, Boffetta P: Estimating the asbestos-related lung cancer burden from mesothelioma mortality. *Br J Cancer.* 106:575-584, 2012.
 - 39) Elliott L, Loomis D, Dement J, Hein MJ, Richardson D, Stayner L : Lung cancer mortality in North Carolina and South Carolina chrysotile asbestos textile workers. *Occup Environ Med.* 69(6):385-390, 2012.

- 40) Loomis D, Dement JM, Elliott L, Richardson D, Kuempel ED, Stayner L: Increased lung cancer mortality among chrysotile asbestos textile workers is more strongly associated with exposure to long thin fibres. *Occup Environ Med.* 69:564-568, 2012.
- 41) Freeman MD, Kohles SS : Assessing specific causation of mesothelioma following exposure to chrysotile asbestos-containing brake dust. *Int J Occup Environ health.* 18(4):329-336, 2012.
- 42) Wang X, Lin S, Yu I, Qiu H, Lan Y, Yano E : Cause-specific mortality in a Chinese chrysotile textile worker cohort. *Cancer Sci.* 104(2):245-249, 2013.
- 43) Bernstein D, Dunnigan J, Hesterberg T, Brown R, Velasco JA, Barrera R, Hoskins J, Gibbs A : Health risk of chrysotile revisited. *Crit Rev Toxicol.*43(2):154-183, 2013.
- 44) Zurbriggen R, Capone L : Pulmonary disease due to asbestos in steel industry workers. *Medicina(B Aires).* 73(3):224-230, 2013.
- 45) Adib G, Labrèche F, De Guire L, Dion C, Dufresne A.: Short, fine and WHO asbestos fibers in the lungs of Quebec workers with an asbestos-related disease. *Am J Ind Med.* 56:1001-1014, 2013.
- 46) Schüz J, Schonfeld SJ, Kromhout H, Straif K, Kashanskiy SV, Kovalevskiy EV, Bukhtiyarov IV, McCormack V : A retrospective cohort study of cancer mortality in employees of a Russian Chrysotile asbestos mine and mills: Study rationale and key features. *Cancer Epidemiol.* 37:440-445, 2013.
- 47) Meisenkothen C : Malignant mesothelioma. Airborne asbestos, and the need for accuracy in chrysotile risk assessments. *New Solut* 23:389-405, 2013.
- 48) Cole SR, Richardson DB, Chu H, Naimi AI : Analysis of occupational asbestos exposure and lung cancer mortality using the G formula. *Am J Epidemiol* (in press).
- 49) Wang X, Yano E, Lin S, Yu IT, Lan Y, Tse LA, Qiu H, Christiani DC: Cancer Mortality in Chinese Chrysotile Asbestos Miners: Exposure-Response Relationships. *PLoS One.* 8(8): e71899, 2013.
- 50) Goodman JE, Peterson MK, Bailey LA, Kerper LE, Dodge DG.: Electricians' chrysotile asbestos exposure from electrical products and risks of mesothelioma and lung cancer. *68(1):8-15,* 2013.

おわりに

本研究の趣旨をご理解いただき、この3年間に低線量腹臥位CT検診及び石綿肺あるいは中皮腫パネルでの検討に協力いただいた職業性石綿ばく露労働者の皆様に深謝します。

肺癌、中皮腫の早期診断のための低線量腹臥位CTの件数は過去3年間に合計2,132例に達し、肺癌発生が44例、中皮腫発生が7例を確認した。特に肺癌発生には石綿ばく露とともに喫煙の関与が大きいことが確認された。胸部CT画像の読影に関しては、加藤勝也、荒川浩明、芦澤和人と研究協力者である本田理先生と野口尚美先生が担当した。また、この3年間に本CT検診対象者に発生した肺癌についての臨床及び画像所見のまとめとCTを使用しない対照者との比較検討を玄馬顕一が、中皮腫については岸本卓巳が症例の概要についてまとめた。

岡山労災病院、近畿胸部疾患センター、奈良県立医科大学の石綿肺症例の職業歴、臨床経過は岸本卓巳、林清二が、画像所見は加藤勝也、荒川浩明、芦澤和人が、また、病理は岡本賢三、井内康輝と研究協力者の大林千穂先生、本間浩一先生が担当し、画像及び病理組織所見をバーチャルスライドにして、担当者全員が一同に会して石綿肺と診断してよいかどうかについて討論を行った。画像所見のうち、subpleural dots、subpleural curvilinear linesについては、石綿肺診断上重要な所見であることを確認した。また、典型的な石綿肺症例の肺内石綿小体数については100万本/g以上の莫大な吸入量が必要であることも明らかにした。今後は、肺内石綿繊維の種類と数についても検討すべきであると思われる。石綿肺の画像のまとめを荒川浩明が、病理のまとめを岡本賢三が行った。

中皮腫パネルの開催には研究協力者の武島幸男先生が中心となり、労働者健康福祉機構の後援を受けた。本研究班からは過去3年間に岸本卓巳、青江啓介、由佐俊和、岡本賢三、水橋啓一、藤本伸一が症例呈示を行い、岸本卓巳、青江啓介、岡本賢三が司会を担当して討論の中心的役割を果たした。

今後も中皮腫についてはより正確な診断が求められるため、中皮腫パネルを中心とした全国レベルの確定診断会議が開かれることが望まれる。

アメリカ(NSLT)では、55～75歳までの重喫煙者における肺癌検診において低線量CTを行うことで肺癌の生存期間を延長するとして推奨している。今回の我々の調査結果から職業性石綿ばく露歴がある現在・過去の喫煙者における肺癌発生頻度が高いこと、また、中皮腫の発生についても同様に高率に診断されることから、職業性石綿ばく露を有する労働者、特に喫煙者に対する低線量CTの普及について努力して行くつもりである。