

瀬戸内海沿岸地区における石綿曝露と中皮腫の発生状況

岸本 卓巳, 玄馬 顕一, 西 英行

岡山労災病院アスベストブロックセンター

(平成18年2月28日受付)

要約: 瀬戸内海沿岸地方で経験した中皮腫136例を対象として、石綿曝露との関連にて検討したところ、81%にあたる110例には石綿曝露歴があった。男性では88%にあたる106例が石綿曝露者であり、ヘルシンキクライテリアが述べている如く、中皮腫の石綿曝露率は80%を超えていた。中皮腫症例に対して詳細な職業歴を聴取すれば、石綿曝露との関連が認められることが証明された。また、石綿曝露がある症例が胸水貯留を来したした場合、早期に胸腔鏡検査を行い、組織診により確定診断し、胸膜肺合併切除術を行えば、4年生存も可能であった。

(日職災医誌, 54: 160—164, 2006)

—キーワード—

中皮腫, 石綿曝露, 瀬戸内海沿岸地区

1. はじめに

兵庫県尼崎市の旧クボタ神崎工場から環境への石綿飛散による中皮腫発生問題が社会問題化しているが、瀬戸内海沿岸地方では歴史的に造船や石綿管製造他の業種でも石綿が大量に使用されていた社会的な背景があり、我々も以前から石綿曝露によって発生した中皮腫あるいは石綿肺癌の発生状況について報告してきた^{1) 2)}。今回は、1990年以降に岡山労災病院他瀬戸内海沿岸地方の病院において経験した中皮腫症例の職業性石綿曝露の有無について、職業歴と胸部レントゲン上の胸膜プラークあるいは石綿肺の存在および肺内石綿小体数の定量から検討した。一方、1999年以降岡山労災病院において、診断・治療を行った胸膜中皮腫49例について、組織型あるいは治療の内容と生存期間の関係についても検討した。

2. 対象と方法

1990年以降、岡山労災病院、呉共済病院、屋島総合病院、住友別子病院、国立福山病院、神戸労災病院等において入院し、岡山労災病院に診断・治療および労災認定についてコンサルテーションがあった中皮腫症例136例を対象とした。

調査項目は性別、年齢、原発部位と組織型、初診時の自覚症状(主訴)、石綿曝露歴として職業内容、職業年

数、中皮腫発生までの潜伏期間および胸部レントゲンあるいはCT上の石綿肺および胸膜プラークの有無について検討した。また、肺組織を得ることができた74例については、神山変法³⁾により、乾燥肺重量1gを次亜塩素酸ソーダにより溶解した後、ミリオアフィルター(0.45 μ m)でろ過して、光学顕微鏡下に200倍で観察しフィルター上の石綿小体数を算定した。

また、岡山労災病院にて1999年から治療した49例については、治療方法と組織型別に生存期間について検討した。治療法としては、International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類⁴⁾のstage IIIまでの症例で年齢が70歳以下の場合、performance status (PS) が0か1の症例で手術可能であると判断した症例には胸膜肺全摘術を行った。

また、化学療法は第一選択としてビノレルビン+ゲムシタビンの併用療法を行った。ビノレルビン20mg/m²+ゲムシタビン800mg/m²を可能な限り1週間毎行い、白血球数減少などの副作用で施行できない場合には2~3週間毎にした。第二選択ではCDDPあるいはCPT-11を使用した。また、放射線療法は60Gyを目標に3例に施行した。その他では胸膜癒着術を含むBest Supportive Careを行った。

3. 結果

対象は男性121例、女性15例の136例で、男女比率は8.1:1で圧倒的に男性が多かった。年齢別では38歳から93歳で中央値は65歳、平均年齢は66.1 \pm 9.8歳であり、

比較的高齢者が多い傾向にあった（表1）。原発部位では胸膜が125例、腹膜が10例、心膜が1例であり、胸膜中皮腫が92%と大半を占めた。組織型別では上皮型が69例、二相性が26例、肉腫型は17例、desmoplastic型は5例で、その他の17例は細胞診のみであるか組織診断が行われていても標本が小さすぎて型別診断ができていなかった。

初診時の主訴別では胸痛が58例、呼吸困難が24例、腹部膨満感が6例、咳が3例、発熱が2例であった。一方、無症状で健康診断時に胸水を指摘され、精密検査目的で紹介をされた症例が8例あった。その他の自覚症状では、体重減少、腹痛、嘔声、背部痛などが各1例あった。

職業性石綿曝露歴がある症例は110例で、男性が106例、女性は4例であった。職業歴を認めなかったのは男性15例で、女性が11例であった。職業別では、造船が53例、石綿パイプ製造が16例、建設業が13例、汽車あるいは自動車製造・修理が5例、製鋼所が4例、石綿吹きつけが3例、ボイラー、電気工、築炉、鋳造が各2例であった。職業性曝露が特定できなかった職業としては、教師、運輸事務、農業、主婦、事務員などであったが、住居や生活歴については詳しく聞いていなかった。また、石綿関連疾患および病態としての胸膜プラークを認めたのは合わせて83例であった。その内訳では胸膜プラークが71例、石綿肺が5例あった。石綿肺症例では胸膜プラークを合併していた。良性石綿胸水との診断にて経過観察を行っていたが、中皮腫であったあるいは胸水が消失した後に中皮腫が発生した症例が12例あった。

石綿職業性曝露期間は検討可能であった106例では、

表1 悪性中皮腫症例の年齢分布

年齢	症例数
～49歳	6
50～59歳	29
60～69歳	52
70～79歳	37
80歳～	12
合計	136

表2 悪性中皮腫の石綿曝露期間

曝露期間	症例数
～10年	26
11～20年	28
21～30年	17
31～40年	21
41年～	14
合計	106

中央値が28年で、平均値 26.5 ± 12.3 年であった（表2）。また、石綿初回曝露から中皮腫の発生までの潜伏期間は検討可能であった109例では中央値が42年で、平均値は 41.5 ± 11.8 年であった（表3）。

肺内石綿小体を算定できた74例中明らかな職業性石綿曝露と考えられる5,000本/1g肺乾燥重量以上を検出できた症例は62例で、1,001～5,000本が10例で、1,000本以下の症例はわずか2例のみであった（表4）。

岡山労災病院において治療した49例の治療方法では、胸膜肺全摘出術を行った症例が12例、化学療法が22例、放射線照射が3例、Best Supportive Careが12例であった。

一方、49例の生存期間では、手術を施行できた12症例では、4年生存が4例あり、中央値はまだ計算できていない。化学療法を行った22症例では11.4カ月、放射線療法を行った3症例では5.4カ月であり、胸膜癒着術他の対症療法のみを行った12症例の7.6カ月より良くなかった。一方、組織型別では上皮型が27例で16.6カ月と最もよく、二相性は7例で、12.3カ月であり、肉腫型は15例で5.7カ月と最もよくなかった。図1にはビノレルビン+ゲムシタピンの併用療法により効果のあった78歳女性例の治療前後の胸部CT像を示す。本症例は治療開始後3年の現在も生存中である。上皮型の中皮腫症例の中には本症例のごとく化学療法が奏効して予後の良い症例もある。CDDPを使用せず、副作用の軽度な本化学療法は施行する価値があると思われる。一方、病期別では、I期は生存例が多く予後がよく、IIあるいはIII

表3 初回曝露から中皮腫発生までの潜伏期間

年数	症例数
～20年	3
21～30年	17
31～40年	34
41～50年	37
51年～	18
合計	109

表4 中皮腫症例の肺内石綿小体数（肺溶解法による）

石綿小体数（肺乾燥1g）	症例数
～1,000	2
1,001～5,000	10
5,001～10,000	23
10,001～50,000	23
50,001～	15
合計	74



図1a 胸膜中皮腫症例のCT写真

左胸膜に多数の腫瘤像が認められ、腫瘍生検にて悪性胸膜中皮腫上皮型と診断された。

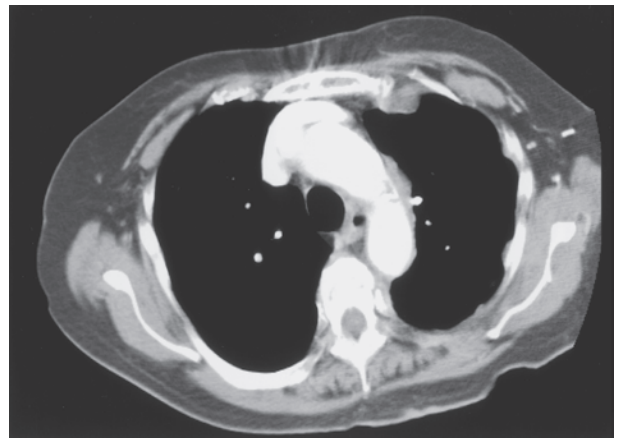


図1b ビノレルビン+ゲムシタピン併用療法6クール後の胸部CT写真

腫瘍の著明な縮小効果が認められる。本症例はこの後治療を加えていないが、初回治療から3年後の現在も病状の進展はなく、健在である

期は13.2カ月で、IV期が5.4カ月で予後が悪かった。

4. 考 察

中皮腫は石棉曝露によって発生する悪性腫瘍であるが、その発生頻度は石棉高濃度曝露者では10万人あたり366人、中・低濃度曝露者では67人、女性では200万人あたり2人と頻度が少ないことが報告⁵⁾されている。発症要因として、ヘルシンキクライテリアでは80%が石棉曝露であると報告されているが、我々の結果では136例中110例に石棉曝露が関与しており、全体の81%を占めていた。特に男性では石棉職業性曝露が原因であった症例が88%あった。一方、女性では15例中4例で27%であり、石棉曝露との関連が認められない症例が多かった。今回の検討では男女比が8.1:1と男性が全症例の89%を占めていたことが影響しているものと思われる。また、通常80%程度を占める胸膜原発が136例中125例で92%と大部分を占めていた点では背景のバイアスが示唆された。年齢別では、38歳から93歳で平均66歳であり、石棉曝露との関連がないと言われる30歳以下の症例はなかった。

一方、石棉近隣曝露や家庭内曝露については、子供の頃に造船所内で遊んでいたあるいは1年だけ造船所勤務の夫の作業着を洗濯していたといった症例があったが、石棉曝露との関連を胸部画像や肺内石棉小体数など医学的に検討することはできなかった。しかし、近隣曝露や家庭内曝露の可能性もあることから、石棉曝露の可能性ありとして症例を追加して検討するべきであったとも考えられる。一方、中皮腫の石棉以外の原因として知られているのは悪性リンパ腫等に対する放射線治療後⁶⁾、慢性胸膜炎⁷⁾、発癌性化学物質⁸⁾が挙げられているが、今回の検討症例ではこれらが原因であったと確認できた症例はいなかった。また、SV-40ウイルス⁹⁾が発現していた症例もいなかった。組織型別では上皮型が50%、肉

腫型が16%、二相型が34%であると報告¹⁰⁾されているが、我々の結果では肉腫型がやや多く、二相性がやや少なかったが、大きな腫瘍組織を検討できた症例が必ずしも多くなかったため、二相型と診断できなかった可能性も示唆された。

主訴別では、胸膜中皮腫は胸痛および呼吸困難が大半で、腹膜中皮腫では腹部膨満感が主体であり、従来から報告されている比率とほぼ同様であった¹¹⁾。

職業性石棉曝露作業では以前の報告^{1) 2)}のように造船所での曝露が最も多かったが、クロシドライトを使用した石棉管製造やクリソタイルを使用した建設業者が多く、車両製造、製鋼所における断熱作業、配管工や電気工事などの典型的な石棉曝露業者が多かった。そして、職業性石棉曝露期間では中央値が28年、石棉初回曝露から中皮腫の発生までの潜伏期間は中央値が42年であり、平成15年の厚生労働省労災補償課の報告書にある平成11年から13年までの労災認定を受けた中皮腫93例のデータとほぼ同様であった。しかし、上述の報告書での中皮腫発生までの潜伏期間は38年であったが、今回の結果では42年と4年長くなっていた。

また、肺内石棉小体を検討できた症例では職業性石棉曝露を示唆する肺乾燥重量1gあたり、5,000本以上を検出した症例が、74例中62例と84%あり、職業歴があった症例では、石棉小体数も職業性石棉曝露を示唆するデータであった。そして、1,000本以下の症例がわずか2例のみであったことは石棉曝露と関連がない症例の方が少ないことを示唆するものと考えられる。

また、中皮腫の生存期間は平均4~12カ月で平均9カ月と報告されている^{12) 13)}。今回の我々の結果では手術例では4年生存例が4例と多く、まだ生存の中央値は計算できないくらい良い結果を得ていた。早期診断が行われ

た70歳以下の症例では、胸膜肺全摘出術が行われ、予後が改善されていた。Sugarbakerら¹⁴⁾は胸膜肺全摘出術に放射線および化学療法を併用すると5年生存率が22%得られたと報告しているが、今回の結果では手術のみで放射線や化学療法を併用しなくても再発がなく予後が改善されていた。一方、化学療法を行った上皮型の症例では効果がよく、2年生存が可能であった症例を含めて16.6カ月と良い結果を得ることができた。ビノレルビン+ゲムシタビンの併用療法はともに単剤で中皮腫に対して20%以上の奏効率を持つ薬剤であり、上皮型の中皮腫症例の中には今回症例提示をした高年齢の女性例のごとく化学療法が奏効して予後の良い症例もある。CDDPを使用せず、副作用の少ない本併用療法は施行する価値があると思われる。

一方、欧米で有意に良好な効果が認められているシスプラチンとペメトレキセドの併用療法¹⁵⁾を我々の施設では平成17年8月から治験で行うことが可能となった。その結果では、5例中4例が奏効していることから、更なる臨床及び延命効果が期待される。組織型別では、上皮型の予後がよいことが報告されているが、今回の結果でも明らかに上皮型の予後がよく、肉腫型では化学療法の効果も少なく、予後が最も悪かった。しかし、予後に関しては病期が最大の問題であり、I期症例では胸膜肺全摘出術他により、予後が良かったが、IV期例では治療の如何にかかわらず、5.4カ月と悪かった。また、患者側のperformance status (PS) の状況も治療に大きく関わる事が明らかであった。

5. 結 論

瀬戸内海沿岸地区の中皮腫症例は石綿曝露によって発生した症例が81%と多かった。今回の対象症例が造船業、石綿管製造、建設業など症例が限定されているためのバイアスも予想されるため、さらなる症例数を増やして検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Kishimoto T, Ohnishi K, Saito Y : Clinical study of asbestos-related lung cancer. *Ind Health* 41 : 94—100, 2003.
- 2) Kishimoto T, Ozaki S, Kato K, et al : Malignant pleural mesothelioma in parts of Japan relationship to asbestos exposure. *Ind Health* 42 : 435—439, 2004.
- 3) 神山宣彦 : 中皮腫における石綿曝露状況の分析法. *病理と臨床* 22 : 667—6674, 2004.
- 4) Rusch VW : A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the

International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 108 : 1122—1128, 1995.

- 5) McDonald JC, Sebastien P, McDonald AD, et al : Case B : epidemiological observations on mesothelioma and their implications for non-occupational exposure. *IARC Sci Publ* 90 : 42—427, 1989.
- 6) Kramer G, Grans S, Rijnder A, et al : Long term survival of a patient with malignant pleural mesothelioma as a late complication of radiotherapy for Hodgkin's disease treated with 90yttrium-silicate. *Lung cancer* 27 : 205—208, 2000.
- 7) Hillerdal G, Berg J : Malignant mesothelioma secondary to chronic inflammation and old scars : two new cases and review of the literature. *Cancer* 55 : 1968—1972, 1985.
- 8) Jackson JH, Schranfstatte IU, Hyslop PA, et al : Role of oxidants in DNA damage : hydroxyl radical mediates the synergistic DNA damaging effects of asbestos and cigarette smoke. *J Clin Invest* 80 : 1090—1095, 1987.
- 9) Bocchetta M, Di Resta I, Powers A, et al : Human mesothelial cells are unusually susceptible to simian virus 40-mediated transformation and asbestos cocarcinogenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 97 : 10214—10219, 1999.
- 10) Hillerdal G : Malignant mesothelioma 1982 : review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 77 : 321—343, 1983.
- 11) 岸本卓巳 : 中皮腫の臨床診断と治療の現状. *病理と臨床* 22 : 675—680, 2004.
- 12) Calavrezos A, Koschel G, Husselman H, et al : Malignant mesothelioma of the pleura : a prospective study of 132 patients from 1981-1985. *Klin Wochenschr* 66 : 607—613, 1988.
- 13) Ruffie P, Feld R, Minkin S, et al : Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec : a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 7 : 1157—1168, 1989.
- 14) Sugarbaker DJ, Aschcroft T, Richards WG, et al : Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg* 224 : 288—296, 1996.
- 15) Volgelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 21 : 2636—2644, 2003.

(原稿受付 平成18. 2. 28)

別刷請求先 〒702-8055 岡山市築港緑町1-10-25
岡山労災病院アスベストブロックセンター長
岸本 卓巳

Reprint request:

Takumi Kishimoto
Asbestos brock center of Okayama Rosai Hospital, 1-10-25
Chikkomidorimachi Okayama, 702-8055, Japan

RELATIONSHIP BETWEEN ASBESTOS EXPOSURE AND MALIGNANT MESOTHELIOMA AROUND INLAND
SEA OF SETO AREA, JAPAN

Takumi KISHIMOTO, Kennichi GENBA and Hideyuki NISHI

Asbestos brock center of Okayama Rosai Hospital

One hundred and ten cases of malignant mesothelioma had occupational exposure to asbetstos of 136 cases in the residents of Inland Sea of Seto. This percentage shows 81% of the total cases. For male case, 106 cases (88%) had histories of asbestos exposure. This value exceeded to 80% which Helsinki criteria shows the percentage of malignant mesothelioma induced by asbestos exposure. Precise inquiry of occupational histories of asbestos exposure indicates the relationship between malignant mesothelioma and asbestos exposure. Vide-assisted thoracic-sugery enabled to do the early diagnosis of malignant mesothelioma for the asbestos exposed cases with pleural ef-fusions and 4 years survival was capable by the pleuropneumonectomy for the early stage cases of malignant pleur-al mesothelioma.
