

我が国における中皮腫，石綿肺がんの臨床像

宇佐美郁治¹⁾，岸本 卓巳²⁾，木村 清延³⁾，中野 郁夫³⁾
水橋 啓一⁴⁾，大西 一男⁵⁾，玄馬 顕一²⁾，藤本 伸一²⁾

¹⁾旭労災病院

²⁾岡山労災病院

³⁾北海道中央労災病院

⁴⁾富山労災病院

⁵⁾神戸労災病院

(平成 21 年 3 月 9 日受付)

要旨：平成 12 年以降，平成 20 年 1 月までに全国労災病院で診断，治療した中皮腫 221 例，石綿肺がん 135 例の臨床像を検討した。方法は，労災補償制度に精通した呼吸器専門医が各労災病院を訪問して症例を収集した。中皮腫 221 例のうち胸膜中皮腫は 83.3%，腹膜中皮腫は 13.1% であった。胸膜中皮腫症例で石綿ばく露を疑う職歴は 85.4% にみられ，その職種は造船所内の作業，建設作業，配管作業，断熱作業などであった。平均年齢は 66.9 歳で男性が 85.9% であった。組織型は上皮型 52%，肉腫型 28%，二相形 14% であり，生存期間中央値は全症例では 7.3 カ月，手術例では 11.1 カ月であった。石綿ばく露に関連する画像所見は胸水が 82.2% にみられ，胸水中のヒアルロン酸値が 100,000ng/ml 以上であったのは 39.4% であった。石綿肺がん症例の平均年齢は 71.1 歳で，男性が 97.0% であった。組織型は腺がん 57.5%，扁平上皮がん 29.1%，小細胞がん 12.6% であり，生存期間中央値は 9.7 カ月，5 年生存率は 18.0% で一般の肺がんと同様の傾向であった。石綿肺がん症例の方が，中皮腫症例に比べ，石綿肺所見，胸膜プラークの比率が高く，また，石綿ばく露期間が長いことより，石綿肺がん症例は中皮腫症例に比べ職業性石綿ばく露が高濃度であることが示唆された。両疾患とも予後が悪く，現状では早期発見による手術症例を増やすことが重要である。

(日職災医誌，57：190—195，2009)

—キーワード—

中皮腫，石綿肺がん，臨床像

はじめに

平成 16 年度から労働者健康福祉機構の労災病院の我々のグループは石綿粉じんを含む粉じんばく露による肺がんの研究を開始した。平成 16 年 6 月，クボタ旧神崎工場周辺の住民に中皮腫が多発し，見舞金が支払われたとの報道がなされて以来，石綿による疾病が社会問題化し，平成 18 年 4 月には石綿関連の研究を独立させ体制の強化をはかった。その研究の一環で「石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫例の調査研究」を行い，我が国における中皮腫，石綿肺がんの臨床像を明らかにしたので報告する。

対象と方法

中皮腫は，平成 12 年以降，平成 20 年 1 月までに全国 27 労災病院で臨床または病理学的に中皮腫と診断された症例を対象とした。石綿肺がんは同時期に石綿肺がんとして労災補償された症例，または石綿健康被害救済法で救済された症例を対象とした。方法は，労災補償制度に精通した呼吸器専門医が全国労災病院を訪問し，カルテ，画像，病理標本などを調査し，その資料を岡山労災病院に送付して検討した。調査項目は，年齢，性別，転帰，発見契機，職歴，発生部位，組織型，画像所見，石綿小体数，胸水中ヒアルロン酸値，病期分類，診断方法，治療方法などであり，中皮腫の病期分類は 1995 年の International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 分類¹⁾を

表1 中皮腫症例の背景因子

| 部位 | 胸膜 | 腹膜 | 心膜 | 精巣鞘膜 | 計 |
|------------|----------------|---------------|-------------|-------------|------|
| 症例数 (%) | 184 (83.3%) | 29 (13.1%) | 4 (1.8%) | 2 (0.9%) | 219* |
| 年齢： | | | | | |
| 平均値 | 66.9 | 63.0 | 58.8 | 51.5 | 66.1 |
| 標準偏差 | 10.0 | 12.0 | | | 10.5 |
| 中央値 | 67 | 67 | | | 67 |
| 最小値 | 38 | 30 | | | 30 |
| 最大値 | 92 | 80 | | | 92 |
| 性別： | | | | | |
| 男性 | 158 | 22 | 1 | 2 | 183 |
| 女性 | 26 | 7 | 3 | 0 | 36 |

*: 部位不明2例を除く

表2 胸膜中皮腫症例の発見契機および自覚症状

| 発見契機 | 症例数 (%) |
|----------|-------------|
| 症状発見 | 135 (73.4%) |
| 胸痛・背部痛 | 55 |
| 呼吸困難 | 53 |
| 咳嗽 | 24 |
| 発熱 | 12 |
| その他 | 9 |
| 健診発見 | 27 (14.7%) |
| 他疾患治療中など | 22 (12.0%) |

症状には重複あり

用いた。

職業性石綿ばく露については、作業内容、初回ばく露年齢、ばく露期間、および、初回ばく露から中皮腫または肺がん発生までの潜伏期間を検討した。石綿ばく露の客観的指標として、胸部画像における石綿肺、胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚、円形無気肺の所見の有無につき検討した。所見は呼吸器内科医2名と放射線科医1名の合計3名の合議制で決定した。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症例については、神山変法²⁾を用いて肺内石綿小体数を測定した。

結 果

中皮腫の臨床像

収集された症例数は221例であった。胸膜中皮腫は184例で、男性158例、女性26例、年齢中央値は67歳であった(表1)。発見契機は症状発見135例、健診発見27例、他疾患治療中22例であり、自覚症状は胸痛、呼吸困難などであった(表2)。組織診が168例になされ、その方法は開胸術、VATS、局所麻酔下胸腔鏡、針生検などであった(表3)。組織型は上皮型91例、肉腫型49例、二相形25例であり、10例は分類不能であった。胸水中ヒアルロン酸値は100,000ng/mlをカットオフ値とした場合、94例中37例(39.4%)が陽性であった。病期分類は、Stage I 40例、Stage II 13例、Stage III 64例、Stage IV 62例で

表3 胸膜中皮腫の診断方法

| 診断方法 | 症例数 |
|----------|-----|
| 組織診 | 168 |
| 開胸術 | 28 |
| VATS | 58 |
| 局所麻酔下胸腔鏡 | 35 |
| 針生検 | 31 |
| Cope 針 | 7 |
| 剖検 | 4 |
| 不明 | 5 |
| 細胞診 | 11 |
| 不明 | 5 |

表4 胸膜中皮腫のStage分類

| | Stage I | Stage II | Stage III | Stage IV | 計 |
|------|---------|----------|-----------|----------|-----|
| 症例数 | 40 | 13 | 64 | 62 | 179 |
| 治療法： | | | | | |
| 切除術 | 18 | 6 | 19 | 1 | 44 |
| 化学療法 | 3 | 3 | 30 | 37 | 73 |
| 対症療法 | 15 | 4 | 13 | 24 | 56 |
| 不明 | 4 | 0 | 2 | 0 | 6 |

Stage分類不明の5例を除く

あり、治療法は、切除術44例、化学療法73例、対症療法56例、不明6例であった(表4)。生存期間中央値は7.3カ月であり(図1)、手術例と非手術例の比較ではそれぞれ11.1カ月、8.0カ月で両者の生存率に有意差を認めた($p < 0.05$)(図2)。

石綿ばく露が疑われる職歴は85.4%に聴取され、その内訳は造船所内の作業、建設作業、配管作業、断熱作業などであった(表5)。初回ばく露年齢、期間、潜伏期間の中央値はそれぞれ21歳、30年、43年であった(表6)。画像所見は胸水貯留148例、胸膜プラーク92例などであった(表7)。石綿小体は45例で測定され、乾燥肺1gあたりの本数別の内訳は1,000本未満10例、1,000本~4,999本10例、5,000本以上25例であった(表8)。

石綿肺がんの臨床像

対象症例は135例であった。男性131例、女性4例で、平均年齢71.1歳±9.0歳、中央値72歳であった。発見契機は症状発見59例、健診発見50例、他疾患治療中18例であり、症状は呼吸困難19例、咳12例などであった。喫煙指数は、非喫煙者12例、喫煙者113例であり、そのうち600以上の重喫煙者が93例であった。組織型は、腺がん73例、扁平上皮がん37例、小細胞がん16例、大細胞がん1例であり、治療内容は切除術50例、化学療法44例、放射線療法7例、化学療法および放射線療法14例、対症療法17例であった。生存期間の中央値は9.7カ月であり(図3)、治療法別の中央値は、外科手術17.5カ月、化学療法7.7カ月、放射線療法8.0カ月、化学療法および放射線療法9.6カ月、対症療法3.2カ月であった(図4)。職業歴の内訳は中皮腫と同様であり、初回ばく露年齢、

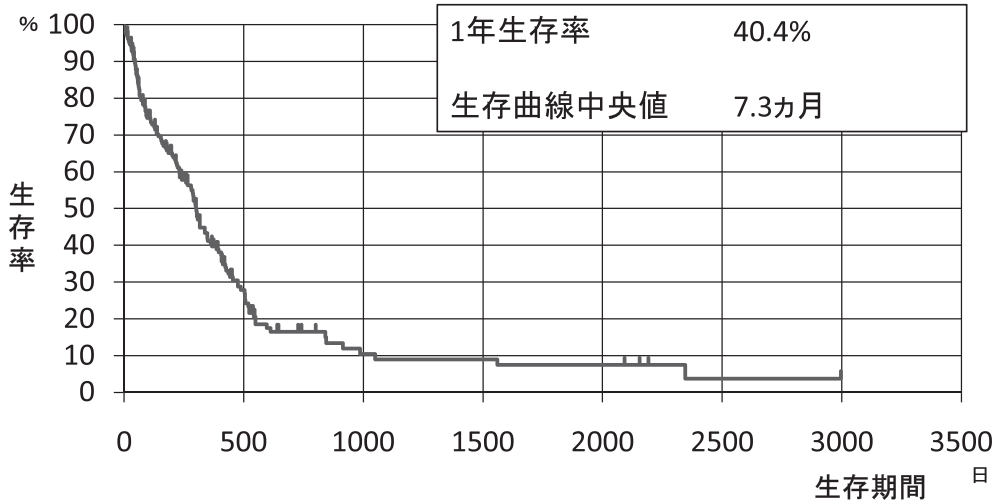


図1 胸膜中皮腫症例の生存曲線

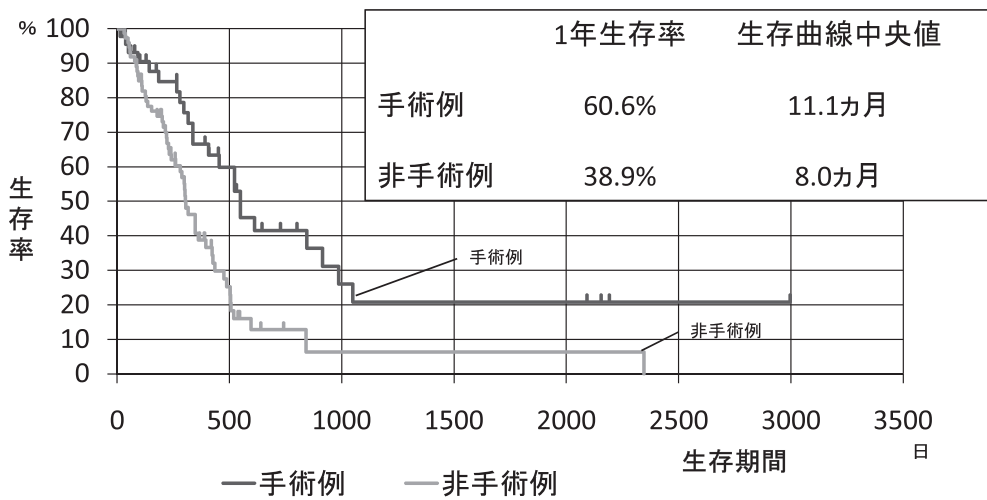


図2 胸膜中皮腫症例の生存曲線

表5 職業性ばく露が疑われる症例における職種別頻度

| | |
|------------|-------------|
| 職業歴調査症例 | 171 |
| 造船所内の作業 | 34 |
| 建設作業 | 20 |
| 配管作業 | 15 |
| 断熱作業 | 12 |
| 電気工業作業 | 12 |
| 石綿製品製造業 | 10 |
| 機械器具製品製造業 | 10 |
| 運転手 | 6 |
| 車両製造業 | 5 |
| 解体作業 | 4 |
| 倉庫内の作業 | 4 |
| 自動車製造・補修業 | 3 |
| 板金作業 | 3 |
| その他の石綿関連作業 | 8 |
| 計 | 146 (85.4%) |

表6 石綿ばく露が疑われる初回ばく露年齢・期間・潜伏期間

| 調査項目 | 中央値 | 範囲 | 平均値 | 標準偏差 |
|-------------|------|---------|------|------|
| 胸膜中皮腫 | | | | |
| 初回ばく露年齢 | 21.0 | 15 ~ 50 | 23.7 | 8.0 |
| 石綿ばく露期間 (年) | 30.0 | 1 ~ 55 | 27.3 | 14.8 |
| 潜伏期間 (年) | 43.0 | 14 ~ 64 | 42.6 | 9.5 |
| 肺がん | | | | |
| 初回ばく露年齢 | 20.0 | 14 ~ 50 | 24.0 | 7.9 |
| 石綿ばく露期間 (年) | 34.0 | 2 ~ 60 | 31.6 | 12.7 |
| 潜伏期間 (年) | 48.5 | 18 ~ 71 | 47.2 | 10.6 |

綿肺 46 例などであった (表 7)。石綿小体は 61 例で測定され、乾燥肺 1g あたりの石綿小体数は 1,000 本未満 13 例、1,000~4,999 本 12 例、5,000 本以上 36 例であった。

考 案

期間、潜伏期間の中央値はそれぞれ 20 歳、34 年、48.5 年であった (表 6)。画像所見は胸膜プラーク 105 例、石

中皮腫による死亡者が増加し、石綿による疾病が社会問題化した中で我々は全国労災病院の中皮腫症例を中間

表7 石綿ばく露に関連する画像所見

| 所見 | 胸膜中皮腫 (%) | 肺がん (%) |
|----------|-------------|-------------|
| 症例数 | 180 | 135 |
| 石綿肺 | 4 (2.2%) | 46 (34.6%) |
| 胸膜プラーク | 92 (51.1%) | 105 (78.9%) |
| 石灰化 | 38 | 68 |
| 円形無気肺 | 2 (1.1%) | 6 (4.5%) |
| びまん性胸膜肥厚 | 6 (3.3%) | 3 (2.3%) |
| 胸水貯留 | 148 (82.2%) | 30 (22.6%) |

表8 肺内石綿小体数* (胸膜中皮腫)

| 胸膜プラーク | あり | なし | 計 |
|-------------|------------|-----------|------------|
| 計測症例 | 30 | 15 | 45 |
| 平均 | 62,223 | 5,687 | 43,378 |
| 標準偏差 | 121,458 | 10,114 | 102,381 |
| 最大 | 526,082 | 30,500 | 526,082 |
| 最小 | 79 | 239 | 79 |
| 1,000未満 | 5 (16.7%) | 5 (33.3%) | 10 (22.2%) |
| 1,000～4,999 | 3 (10%) | 7 (46.7%) | 10 (22.2%) |
| 5,000以上 | 22 (73.3%) | 3 (25%) | 25 (55.6%) |

*)乾燥肺 1gあたりの本数

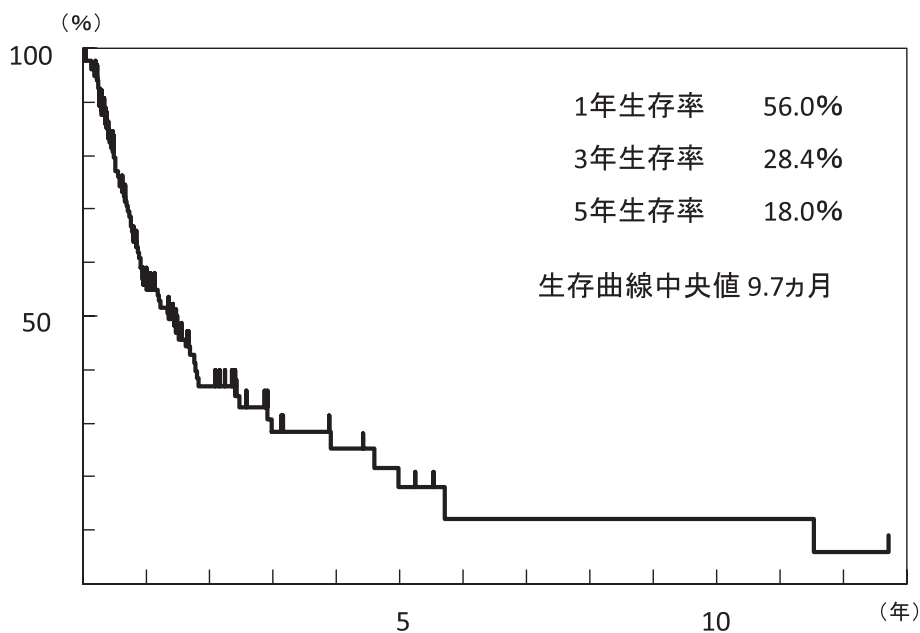


図3 石綿肺がん症例の生存曲線

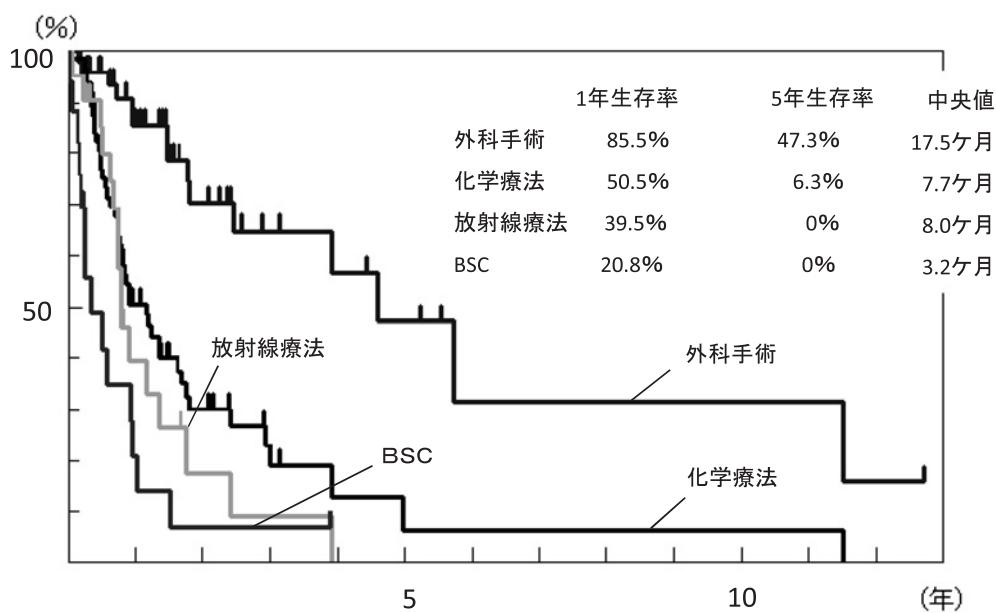


図4 石綿肺がん症例の治療法別生存曲線

報告としてまとめ³⁾, 今回, 症例を追加して検討した. 性別では男女比が5.1:1であり, 厚生労働省人口動態統計に⁴⁾よる報告に比較して男性が多い傾向を示した. 年齢の中央値は67歳であり岸本ら⁵⁾が報告した瀬戸内海沿岸地方での報告と同様であったが, 厚生労働省の報告書⁶⁾の61歳に比べ高い傾向であった. 厚生労働省の症例はすべてが労災認定されている症例であり, 職業性ばく露がみられる症例の方が若く発症する可能性が示唆された. 原発部位は, Hillerdal⁷⁾や佐々木ら⁸⁾の報告と同様であった. 診断は組織診が行われる比率, 局所麻酔下の胸腔鏡が施行される比率が中間報告³⁾と比べ高くなっており, 診断する医師が中皮腫を念頭に検査を行っているためと思われる. 胸水中ヒアルロン酸値の陽性率は39.4%であり陰性であった場合でも中皮腫を否定できないことが確認された. 胸膜中皮腫の組織型は肉腫型が28%と通常の報告と比べ肉腫型の比率が高かった⁷⁾が分類不能例もあり, 十分な検体が採取できる胸腔鏡などを用いた生検が望まれる. 生存曲線を検討すると現時点では手術適応となる早期診断例を増やすことが重要と思われる. 胸膜プラークは石綿ばく露の良い指標であるが胸膜プラークがみられない症例でもヘルシンキクライテリア⁹⁾で職業性石綿ばく露と考えられる乾燥肺1gあたり1,000本以上の症例もみられた. 胸水が82.2%にみられ, 胸水症例では詳細な職歴調査を行い, 胸膜プラークがみられない場合でも中皮腫を疑うことが重要である.

石綿肺がん135例の検討では, 健診で発見された症例が50例あり健診が重要な位置をしめる. 健康管理手帳の発行は, 平成19年10月からは胸部レントゲンに石綿による所見がなくとも一定以上の従事歴で健康管理手帳が取得でき, また, 平成21年4月からは間接ばく露労働者にも胸部レントゲンで所見がみられれば健康管理手帳が取得できるなど健康管理手帳の取得範囲がひろがり, 石綿肺がんの早期発見例が増えることが期待できる. 組織型は, 症例数が少ない場合扁平上皮がんが多いとする報告¹⁰⁾¹¹⁾が多かったが, 症例数が多くなるほど組織型は一般肺がんと同様に腺がんが多いとする報告¹²⁾と同じであった. 生存曲線は一般肺がんと同様の傾向であり, 手術症例の予後は他の治療法を受けた症例の予後に比べて良好であった.

肺がん症例の方が石綿肺, 胸膜プラークの所見が多く見られ, また, 職種が同じにもかかわらず職業性石綿ばく露の期間も長かった. これらのことは肺がん症例の方が石綿の高濃度ばく露であることを示唆するものと考えられる.

結 語

両者とも予後の悪い疾患であり, 現状では手術適応になる早期発見症例を増やすことが重要である.

本研究は, 独立行政法人労働者健康福祉機構のプロジェクト研究「アスベストばく露によって発生する中皮腫等の診断・治療・予防法の研究・開発, 普及」の一環として行われたものである. なお, 本研究の要旨は平成20年11月第56回日本職業・災害医学会学術大会にて報告した.

謝辞: 著者らとともに直接病院を訪問して調査をしていただいた千葉労災病院 由作俊和先生, 東京労災病院 戸島洋一先生, 国立病院機構山口宇部医療センター 青江啓介先生に深謝します.

文 献

- 1) Rucsh VW: A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group Chest 108: 1112—1128, 1995.
- 2) 神山宣彦: 中皮腫における石綿ばく露状況の分析法. 病理と臨床 22: 667—674, 2004.
- 3) 岸本卓巳, 木村清延, 宇佐美郁治, 他: 「石綿ばく露による肺がんおよび悪性中皮腫例の調査研究」中間報告書. 独立行政法人労働者健康福祉機構, 平成18年5月
- 4) 森永謙二: 中皮腫 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—改訂新版 pp129, 三信図書 2004, 東京 (厚生労働省の人口動態統計)
- 5) 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.
- 6) 森永謙二: 中皮腫 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—改訂新版 pp135—140, 三信図書 2004, 東京 (厚生労働省平成15年の報告)
- 7) Hillerdal G: Malignant mesothelioma 1982: Review of 4710 published cases. Br J Dis Chest 77: 321—336, 1983.
- 8) 佐々木正道, 北川正信, 森永謙二: びまん性胸膜中皮腫の病理—大阪中皮腫パネル117例の検討. 病理と臨床 17: 1111—1116, 1999.
- 9) Consensus report: Asbestos, asbestosis, and cancer: the Helsinki criteria for diagnosis and attribution. Scand J Work Environ Health 23: 311—316, 1997.
- 10) 山本 暁: 肺がん, 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と労災補償—. 森永謙二編. 東京, 三信図書, 2002, pp 121—131.
- 11) Kishimoto T, Ohnishi K, Saito Y: Clinical study of asbestos-related lung cancer. Ind Health 41: 94—100, 2003.
- 12) Churg A: Lung cancer cell type and asbestos exposure. JAMA 253: 2984—2985, 1985.

別刷請求先 〒488-8585 愛知県尾張旭市平子町北 61
旭労災病院
宇佐美郁治

Reprint request:

Ikuji Usami
Asahi Rosai Hospital, 61, Hirakochokita, Owariasahi City,
Aichi Pref, 488-8585, Japan

Clinical Characteristics of Mesothelioma and Asbestos-related Lung Cancer in Japan

Ikuji Usami¹⁾, Takumi Kishimoto²⁾, Kiyonobu Kimura³⁾, Ikuo Nakano³⁾, Keiichi Mizuhashi⁴⁾,
Kazuo Oonishi⁵⁾, Kenichi Genba²⁾ and Nobukazu Fujimoto²⁾

¹⁾Asahi Rosai Hospital

²⁾Okayama Rosai Hospital

³⁾Hokkaido Chuo Rosai Hospital

⁴⁾Toyama Rosai Hospital

⁵⁾Kobe Rosai Hospital

We reviewed the clinical characteristics of 221 cases of mesothelioma and 135 cases of asbestos related lung cancer that were diagnosed and treated from January 2000 to January 2008 at 27 Rosai Hospitals. Specialized chest physicians who were knowledgeable about the compensation system for industrial accidents visited each hospital to collect the cases. Within the total of 221 cases, 83.3% were diagnosed with pleural mesothelioma, and 13.1% with peritoneal mesothelioma. Among pleural mesothelioma cases, 85.4% were considered to be associated with occupational asbestos exposure. The occupations were shipyard work, construction, plumbing, insulation and so on. The mean age was 66.9 years old, and 85.9% of the cases were male; 52% were epitheloid type, 28% were sarcomatoid type and 14% were biphasic type. The median survival time was 7.3 months for the total cases of pleural mesothelioma, and 11.1 months for surgical cases. As for the radiographical findings of asbestos related changes, pleural effusion was noted in many cases accounting for 82.2% of the cases. Hyaluronic acid concentration was over 100,000 ng/ml in 39.4% cases. The mean age of the asbestos related lung cancer was 71.1 years old, and 97% of the cases were male; 57.5% were adenocarcinoma, 29.1% were squamous cell carcinoma and 12.6% were small cell carcinoma. The median survival time was 9.7 months for the cases of asbestos related lung cancer. The tendency of histological type and survival curve were similar to that of the general lung cancer.

Comparing asbestos related lung cancer and mesothelioma cases, we found that the density of occupational asbestos exposure was higher in lung cancer cases. The ratio of asbestosis and pleural plaque were higher and the duration of occupational asbestos exposure was longer in asbestos related lung cancer cases. In both diseases, the prognosis is poor. Therefore, early detection and the increase of surgical cases are most important.

(JJOMT, 57: 190—195, 2009)