

石綿肺がん患者における肺内石綿小体・繊維に関する研究

岸本 卓巳¹⁾, 妹尾 純江¹⁾, 宮原 基平¹⁾
藤木 正昭²⁾, 藤本 伸一¹⁾

¹⁾アスベスト疾患研究・研修センター

²⁾九州労災病院検査科中央検査部

(2019年1月15日受付)

要旨：肺内石綿小体・石綿繊維数は石綿肺がん認定のための重要な検査方法であるが、石綿小体数と繊維数の関係については必ずしも明らかとなっていない。そこで、肺内石綿小体数と繊維数を測定することで、日本の石綿肺がん認定上で何らかの新たな事実が判るかどうかにについて検討した。

方法としては石綿肺がん認定のために肺内石綿小体数を測定した後、肺内石綿繊維数を測定した201例について、同一症例の石綿小体と石綿繊維(1 μ m以上と5 μ m以上の長さに分けて)の関連性について検討した。

その結果、肺内石綿小体数と繊維数の間には正の相関関係が認められた。石綿肺がんの認定基準から見ると石綿小体数5,000本未満で、1 μ m以上の石綿繊維数も500万本未満が大半であった。しかし、石綿小体数が5,000本未満であっても1 μ m以上の短い石綿繊維数が500万本以上の症例が21例あった。これら21例の主体となる石綿繊維の種類ではクロシドライト10例、クリソタイル6例、トレモライト/アクチノライト4例、アモサイト1例であった。一方、5 μ m以上の比較的長い石綿繊維数が200万本/gを超える症例は4例しかなく、いずれも1 μ m以上の石綿繊維数が500万本以上あった。

現在の石綿肺がん認定基準では、アモサイトは石綿小体を作りやすいため、繊維の測定までの必要性が少ないが、その他の繊維では1 μ m以上の短い繊維まで測定すべき症例がある。そのため、石綿小体5,000本/g未満の症例であっても、石綿繊維の測定が必要な症例があることから、どのような症例の石綿繊維数を測定するべきか、対象とすべき症例の過去の職業歴や住居環境等について検討してゆく必要があると思われる。

(日職災医誌, 67: 307—312, 2019)

—キーワード—

石綿肺がん, 石綿小体, 石綿繊維

目 的

1997年のヘルシンキクライテリア¹⁾によれば石綿による肺がん発生頻度を2倍にする肺内石綿小体数は5,000~15,000/g肺乾燥重量であり、石綿繊維数は短い繊維である1 μ m以上は500万本/g肺乾燥重量、比較的長い5 μ m以上は200万本/g肺乾燥重量と規定されている。環境省石綿健康被害救済法ではこの基準を石綿肺がんの認定基準として採用している。しかし、肺内石綿小体数と繊維数に相関性が存在するかどうかについては記載されていない。

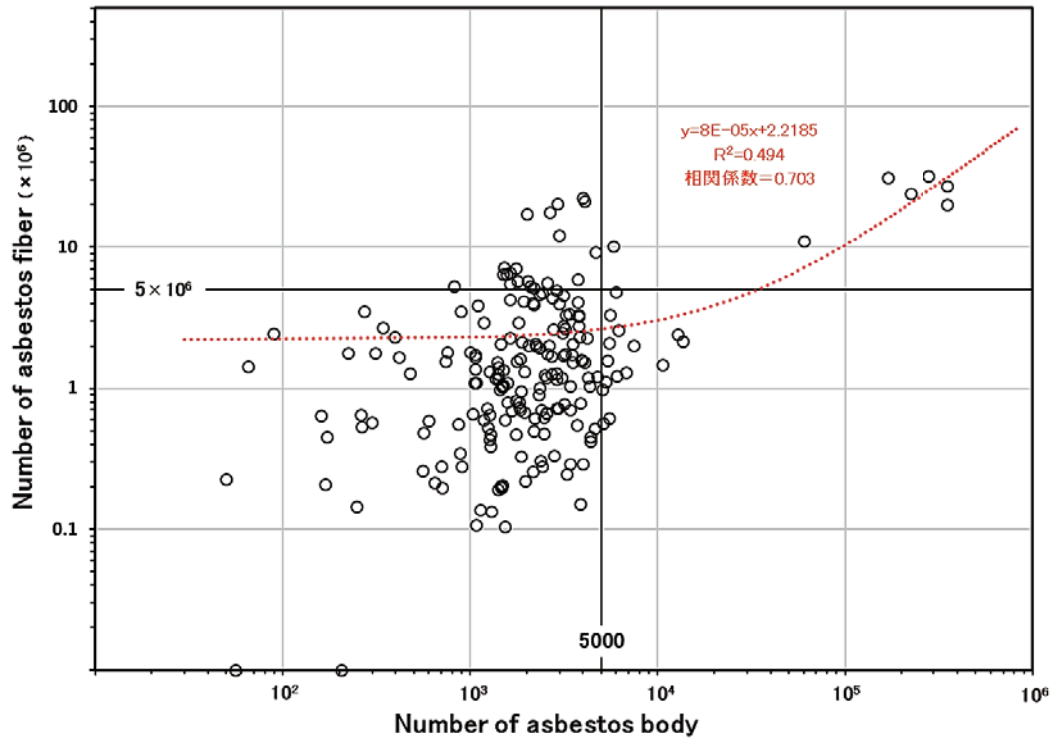
そこで、肺内石綿小体数と繊維数の相関性を検討し、

肺内石綿小体数が5,000本/g未満の症例で肺内石綿繊維数が認定基準を満たす症例がどの程度あるか、また、そのような症例はどのような長さで、どのような種類の石綿であるかについて検討した。

対 象

石綿肺がんとして申請された症例のうち岡山労災病院あるいは安全衛生総合研究所において、肺内石綿小体数を測定した後、さらに肺内石綿繊維数の測定を依頼された201例を対象とした。

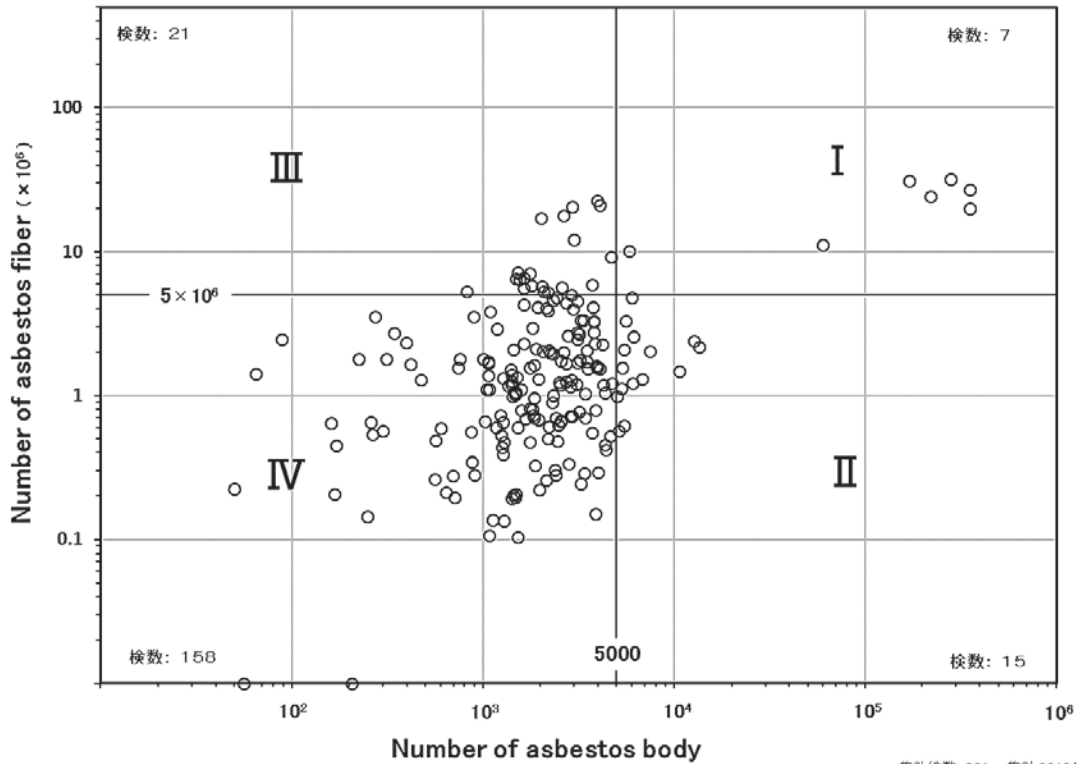
肺内石綿小体の測定方法は神山変法²⁾を用いて、細切された後、乾燥された肺組織を次亜塩素酸ソーダにて溶解



集計件数 201 集計 2018/10/4

図1 対象とした201例の肺内石綿小体数と石綿繊維(1μm以上)の相関性を検討した。その結果、 $r=0.703$ の強い正の相関を認めた。

4つのエリアに分割(I~IV)



集計件数 201 集計 2018/10/4

図2 石綿小体数と1μm以上の石綿繊維について4分画に分けて検討した。その結果、158例は石綿小体数5,000本未満で、500万本未満の石綿繊維数であった。しかし、石綿小体数が5,000本未満であっても繊維数が500万本以上の症例が21例、石綿小体数は5,000本以上であっても石綿繊維数が500万本に満たない症例も15例あった。また、石綿小体数が5,000本以上の症例では7例すべてが石綿繊維数も500万本以上あった。

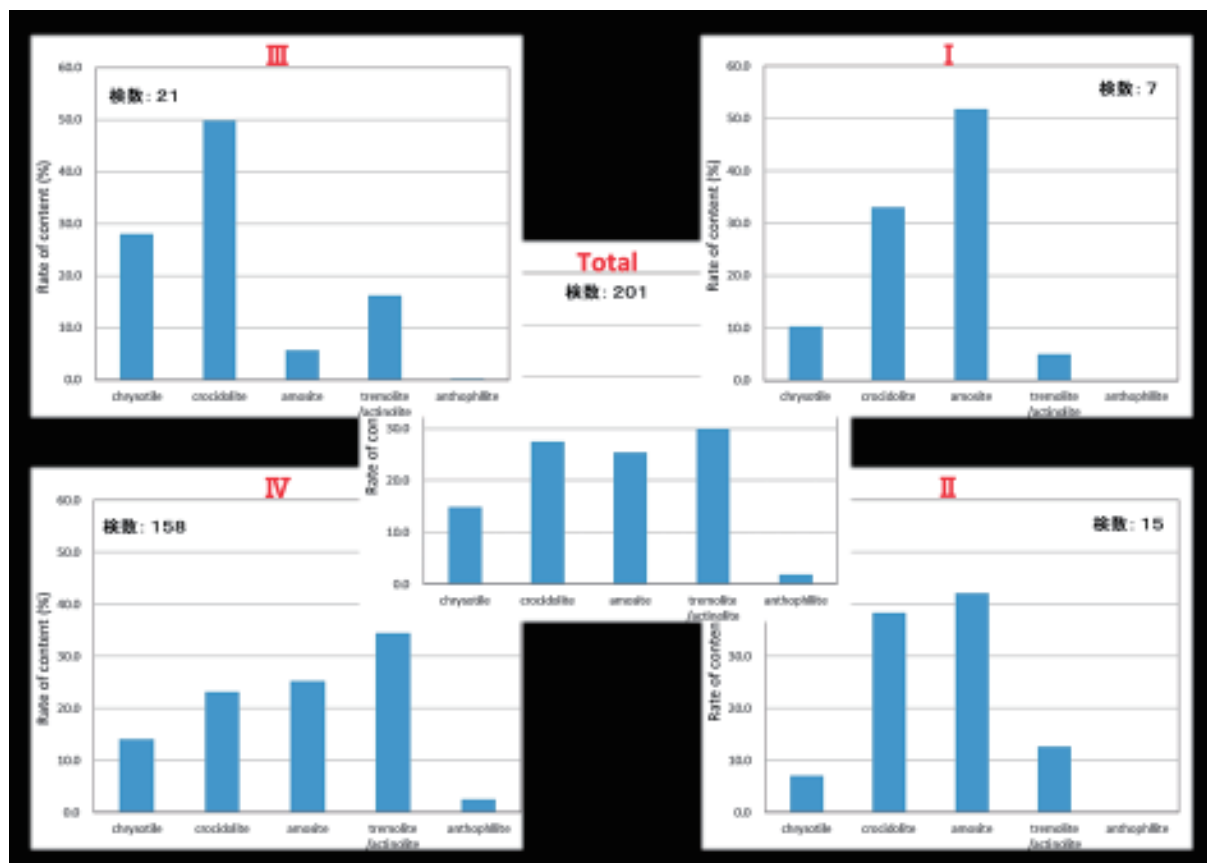


図3 4分画に分けて検討したところ、石綿小体数が5,000本未満であっても繊維数が500万本以上の症例ではクロシドライト及びクリソタイトが大半で、石綿小体数は5,000本以上であっても石綿繊維数が500万本に満たない症例ではクロシドライトとアモサイトが大半を占めた。

しミリポアフィルター上をろ過して、位相差顕微鏡を用いてる過面を観察し、肺内石綿小体数/乾燥肺重量1gを測定した。

一方、同じ溶液を用いて透過型電子顕微鏡標本を作製した。透過型電子顕微鏡標本の作製の詳細は平成29年度環境省委託研究の報告書に記載されている方法³⁾によって作製した。透過型電子顕微鏡下に観察したすべての繊維状物質はX線回折装置を用いて金属成分の組成を測定し、石綿繊維かどうかを判断して、肺内石綿繊維数を算出した。また、金属分析結果から石綿繊維の種類を同定して、1 μ m以上、5 μ m以上の長さの石綿繊維数の割合を石綿の種類別に検討した。Kohyamaらは1990年代から本方法を用いて肺内石綿繊維数を算定してその実績を報告している⁴⁾。

結 果

今回対象とした201例の肺内石綿小体数を石綿肺がん認定基準である石綿小体数では5,000本、石綿繊維数1 μ m以上500万本を境界として示した結果を図1に示す。石綿小体数と繊維数は相関係数($r=0.703$)で正の相関を示した。

石綿肺がんの認定基準から見ると石綿小体5,000本未

満でかつ1 μ m以上の石綿繊維も500万本未満が大半の158例(78.6%)であった。しかし、石綿小体が5,000本未満であっても1 μ m以上の石綿繊維が500万本以上の症例が21例(10.4%)あった。一方、石綿小体は5,000本以上であっても1 μ m以上の石綿繊維が500万本に満たない症例も15例(7.5%)あった。また、石綿小体が5,000本以上の症例では7例(4.5%)全例が1 μ m以上の石綿繊維も500万本以上あった(図2)。

石綿繊維数の種類別(図3)ではアモサイトでは肺内石綿小体数が5,000本/g未満であって、1 μ m以上の石綿繊維数が500万本/gを超える症例はわずか1例のみであった。一方、クリソタイト、クロシドライト、トレモライト/アクチノライトでは5,000本/g未満でも1 μ m以上の石綿繊維が500万本/g以上の症例が認められた。主体となる石綿繊維の種類ではクロシドライト10例、クリソタイト6例、トレモライト/アクチノライト4例であった。

また、対象とした201例の肺内石綿小体数と5 μ m以上の比較的長い石綿繊維との相関性を検討した。その結果、1 μ m以上と同様、正の相関性；相関係数($r=0.769$)を認めた。5 μ m以上の長さの石綿繊維について、1 μ m以上の石綿繊維との関連性を検討したが、5 μ m以上の石綿繊維

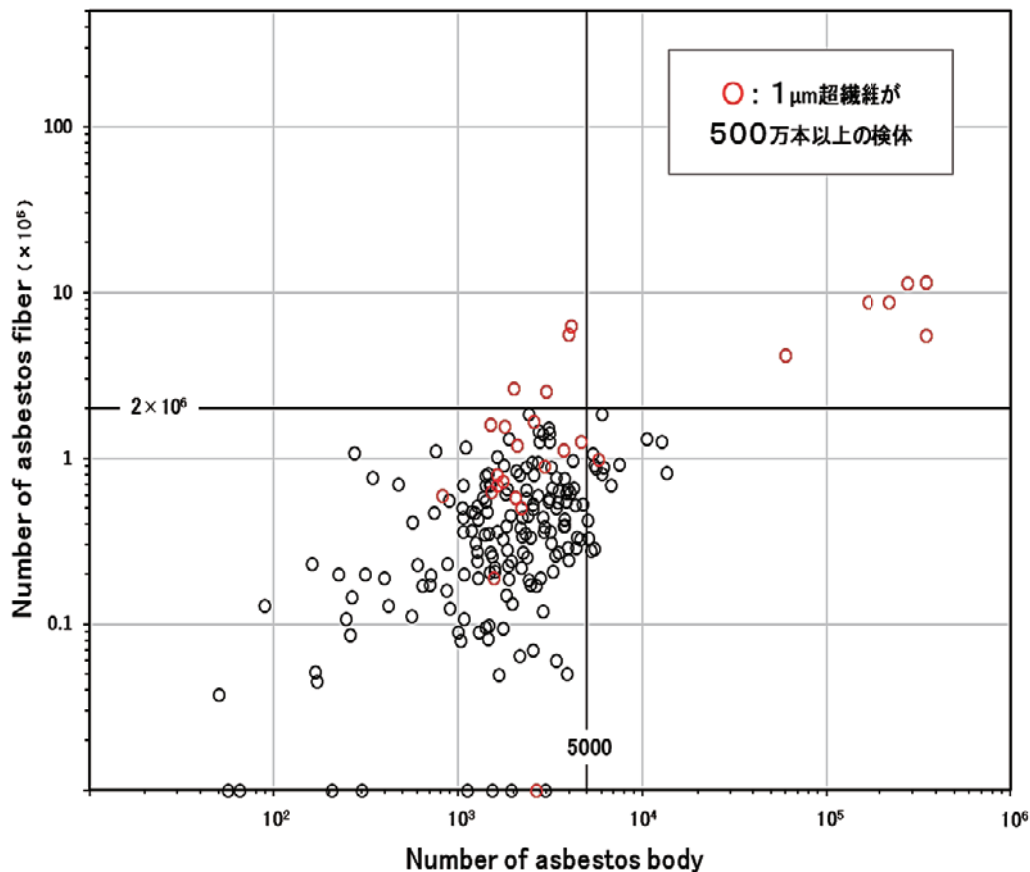


図4 対象とした201例の肺内石綿小体数と比較的長い石綿繊維(5 μ m以上)の相関性を検討した。その結果、1 μ m以上の短い繊維と同様の相関係数($r=0.769$)で正の相関性を認めた。5 μ m以上の長い石綿繊維について、1 μ m以上の短い繊維との関連性を検討したが、1 μ m以上の短い繊維が500万本以上あった4症例のみが5 μ m以上の比較的長い繊維も200万本以上あることが判った。

が200万本/gを超えた4例はいずれも1 μ m以上の短い石綿繊維が500万本/g以上あった症例であった(図4)。また、その石綿の種類別では3例がクロシドライトで、1例がトレモライト/アクチノライトが主体であった。

考 察

日本では石綿ばく露の医学的な所見として、胸膜プラークと肺内石綿小体が重要視されている。しかし、Kishimotoら⁵⁾は日本の石綿肺がん認定基準では、胸膜プラークの存在が大きく、肺内石綿小体数で認定された症例は極めて少ないと報告している。その要因として、労災認定基準では肉眼的に胸膜プラークが確認されても、胸部CT画像上で検出できる胸膜プラークと同じように扱われるため、HRCTにても観察できないような薄い胸膜プラークでは肉眼的な観察が認定上有用であるからである。Yusaら⁶⁾は肺内石綿小体数と画像上の胸膜プラークの関連性を検討し、胸部レントゲンで胸膜プラークを認めるか、胸部CT上で一側胸郭の4分の1以上の広範囲にわたる胸膜プラークのある症例は肺内石綿小体数が5,000本/g肺乾燥重量以上であると考えてよいと報告しており、2012年の日本の石綿肺がん認定基準の変更に寄

与した。

石綿小体は光学的顕微鏡で算定できるため比較的容易に算定ができるが、微妙な数値の石綿小体数である場合には石綿繊維数の測定が要求されることがある。石綿繊維は通常光学顕微鏡によっては観察できないため電子顕微鏡による観察が必要である。1 μ m程度の短い石綿繊維まで観察するには通常1万倍以上の拡大が要求されるため、走査型電子顕微鏡ではなく、透過型電子顕微鏡を用いることが一般的である。

肺内石綿小体数は労災認定の際には5,000本/g肺乾燥重量以上あれば、職業性石綿ばく露期間が10年から1年に短縮される。また、環境省の石綿健康被害救済法では、職業歴等の如何に関わらず、この数値が認定基準になるため救済される。石綿小体数が5,000本以上は石綿繊維数に換算すると、1 μ m以上の短い繊維であれば500万本以上、5 μ m以上の比較的長い繊維であれば200万本以上が同じ基準になっており、石綿小体数が5,000本未満であっても、石綿繊維を計測する必要がある場合も想定される。

神山ら⁷⁾は紫蘇輝石普通輝石石英斑糲岩の採石場で働き、肺がんが発生した男性患者の肺内石綿小体及び繊維

を計測し、肺内石綿小体数が3,964/g乾燥肺重量でありながら、石綿繊維数は5 μ m以上の比較的長い繊維が5.60 $\times 10^6$ 本/g乾燥肺重量、さらに1 μ m以上の短い繊維が22.5 $\times 10^6$ 本/g乾燥肺重量で、その大半がトレモライト/アクチノライトであったと報告しており、短いトレモライト/アクチノライトであっても肺がん発生に關与する可能性があるとしている。

そこで、今回我々は肺内石綿小体数と繊維数を同時に計測した。その結果、肺内石綿小体数と繊維数(1 μ m以上の短い繊維及び5 μ m以上の長い繊維)には強い正の相関関係があることを確認した。しかし、肺内石綿小体数が5,000本未満であっても1 μ m以上の短い石綿繊維数は500万本以上あった症例が21例あることが判った。この21例中の石綿繊維の種類別ではクロシドライトが最も多く、次いでクリソタイルであった。一方、アモサイトは長い繊維が多いためわずか1例のみであった。また、神山ら⁷⁾が報告したトレモライト/アクチノライトも3例と少数であった。クロシドライトは発癌性が最も高く、繊維は細かくかつ細くなることが知られている。一方、クリソタイルは石綿小体の形成が少なく、石綿による肺がん発生の認定に際して石綿小体数では評価できないと報告されている石綿繊維である¹⁾。そのため、発癌性の評価には石綿繊維数を測定すべき石綿であることは言うまでもない。

一方、10 μ m以上の長い繊維の場合には石綿小体を形成しやすいため、石綿小体の算定により認定基準を評価することで十分ではないかと思われる。今回検討した201例においても5 μ m以上の長さの比較的長い石綿繊維で認定基準を満たしていた4例ではいずれも1 μ m以上の短い石綿繊維の認定基準を満たしており、果たして5 μ m以上の比較的長い繊維まで分けて計測する必要があるかどうか検討が必要である。今回の検討は201例であったが、ヘルシンキクライテリアの評価を変更できるほどの件数を検討したわけではなく、評価をよりよくするためには更なる検討が必要となる。

石綿繊維を測定するためには多大な時間と労力が必要となる。今後は今回の結果を参考として、過去に石綿が使用された職業や環境を十分把握した上で、石綿繊維数

の測定を行ってゆくべき対象症例を吟味してゆく必要があると思われた。

謝辞：石綿繊維の計測については、(独)労働者健康安全機構篠原也寸志先生のご協力を得た。本原稿を執筆するにあたり謝辞を述べる。

利益相反：利益相反基準に該当無し

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) 神山宣彦：石綿曝露の医学的所見 第3節 石綿小体と石綿繊維、石綿ばく露と石綿関連疾患—基礎知識と補償・救済—。増補新装版。森永謙二編。東京、三信図書、2008、pp 69—87.
- 3) 平成29年度環境省請負業務 平成29年度肺内石綿繊維計測精度管理等業務報告書 石綿繊維計測精度管理等業務作業手順書。改訂2版。労働者健康安全機構、2018、pp 103—138.
- 4) Kohyama N, Suzuki Y: Analysis of asbestos fibers in lung parenchyma, pleural plaques, and mesothelioma tissues of North American insulation workers. Ann N Y Acad Sci 643: 27—52, 1991.
- 5) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, et al: Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history. Cancer Sci 101: 1194—1198, 2010.
- 6) Yusa T, Hiroshima K, Sakai F, 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 58: 444—455, 2015.
- 7) Kohyama N, Fujiki M, Kishimoto T, Morinaga K: Lung cancer in a patient with predominantly short tremolite fibers in his lung. Am J Ind Med 60: 831—838, 2017.

別刷請求先 〒702-8055 岡山市南区築港緑町1-10-25
アスベスト疾患研究・研修センター
岸本 卓巳

Reprint request:

Takumi Kishimoto, M.D., PhD
Department of Research and Training Center for Asbestos-related Diseases, 1-10-25, Chikkou Midorimachi, Minami-ku, Okayama, 702-8055, Japan

Study for Asbestos Bodies and Fibers in Asbestos-related Lung Cancer Patients

Takumi Kishimoto¹⁾, Sumie Senoo¹⁾, Kihei Miyahara¹⁾, Masaaki Fujiki²⁾ and Nobukazu Fujimoto¹⁾

¹⁾Research and Training Center for Asbestos-related Diseases

²⁾Department of central examination, Kyushu Rosai Hospital

Counting asbestos bodies and fibers from lung tissues is important for the acknowledgement of asbestos-related lung cancer in Japan. But the relationship between the number of asbestos bodies and fibers is not clarified. Therefore, we try to count the number of asbestos bodies and fibers simultaneously and the significance for counting these bodies and fibers is discussed.

We examined 201 patients with lung cancer for the acknowledgement of asbestos-related lung cancer by counting asbestos bodies and fibers and investigated the relationship. The number of asbestos fibers were counted each $\geq 1 \mu\text{m}$ and $\geq 5 \mu\text{m}$ fibers dividedly and determined the kind of asbestos fibers using transmission electron-microscope and metal analyzer.

As the result, the relationship between asbestos bodies and fibers are positive. Almost all asbestos bodies are less than 5 thousand and fibers are less than 5million for $\geq 1 \mu\text{m}$ fibers. There are 21 patients whose asbestos bodies are less than 5 thousand, but $\geq 1 \mu\text{m}$ asbestos fibers are more than 5 million. For 21 patients, major components of asbestos fibers for 10 patients is crocidolite, 6 chrysotile, 4 tremolite/actinolite and one amosite. On the other hand, for $\geq 5 \mu\text{m}$ asbestos fibers, there are 4 patients whose asbestos fibers are more than 2 million. But these 4 patients had more than 5million $\geq 1 \mu\text{m}$ asbestos fibers also.

In Japanese criteria for the acknowledgement of asbestos-related lung cancer, there are some patients whose asbestos fibers should be counted if those asbestos bodies are less than 5 thousand. We will determine past occupational or environmental histories of asbestos exposure for lung cancer patients who should be checked the number of asbestos fibers in spite of less than 5 thousand asbestos bodies in the lung.

(JJOMT, 67: 307—312, 2019)

—Key words—

asbestos-related lung cancer, asbestos body, asbestos fiber