

石綿による肺障害とその対応

産業医科大学 森本泰夫・田中勇武・東 敏昭

最近、石綿関連企業の周辺住民に悪性中皮種を認めたという報道から、石綿による肺障害が注目されるようになった。また、海外でも俳優のステイブ・マックイン、生物学者であるスティーブン・ジェイ・グールドが罹患したことより知られるようになった。業務上疾病と認定されている石綿関連疾患は、石綿肺とその合併症、肺がん、悪性中皮種、びまん性胸膜肥厚、良性胸水である。本稿では、これらの石綿による肺障害、健康管理を中心に解説する。

石綿肺（じん肺）^{1),2)} (図1)

じん肺は、粉じんにより線維化つまりコラーゲンの大量沈着をもたらし、肺の重要な機能である酸素と二酸化炭素の交換が障害される疾患である。じん肺のうち、石綿が原因とされる場合を石綿肺と呼んでいる。石綿肺は、通常のじん肺（結晶質シリカでひきおこされるけい肺）と病変の部位が

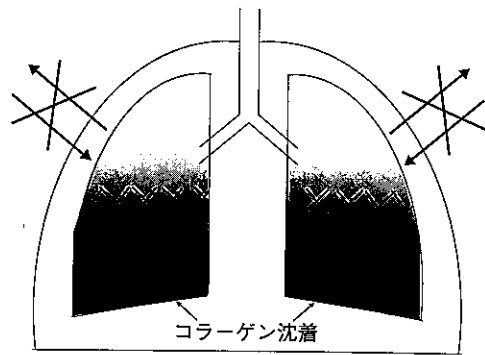


図1 石綿肺

異なる。じん肺は、上肺野を中心とした粒状の線維化病変を形成するのに対し、石綿肺では、下肺野を中心とした不規則な線維化病変を形成し、進行すれば上肺野にも進展する。

主症状としては、労作時の息切れと乾性咳嗽（空咳）である。気管支炎を伴うと湿性咳嗽（痰を伴う咳）となる。胸部レントゲン写真上、両下肺野から中肺野にかけて線網状影を呈する。石綿肺の重症度は、線網状陰影の密度により決定され、1型（軽度石綿肺）から3型（重症石綿肺）の3分類される。さらに、石綿肺では、しばしば、胸膜の病変、つまり胸膜の線維化である胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚を伴う。但し、石綿肺は、石綿曝露10年以内に発症することはほとんどない。

肺機能としては、線維化により肺の伸縮が不良となり拘束性障害が早期よりあらわれる。肺の可動が不良のため、肺内の空気を取り込みが悪く、体内の酸素不足となる。これらの機能障害が進行すれば、呼吸困難となり、最終的には呼吸不全に至り、酸素を吸入するようになる。

肺がん (図2)^{1),2)} (表1)³⁾

気道または気管支内腔の表面の細胞（上皮細胞）が悪性化した気管支原性がんであり、通称肺がんと呼ばれている。肺がんの組織型は、主に、腺がん、扁平上皮がん、小細胞がん、大細胞がんの4種類に分類される。これらの組織型の内、通常の肺がんでは腺がんが圧倒的に多いが、石綿曝露による肺がんでは、扁平上皮がん、または小細

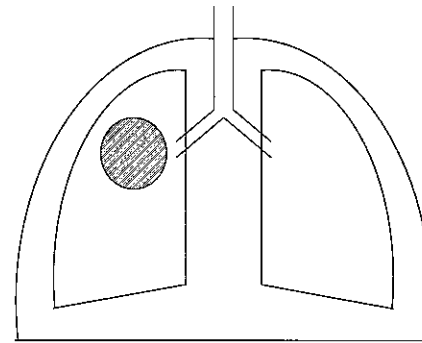


図2 肺がん

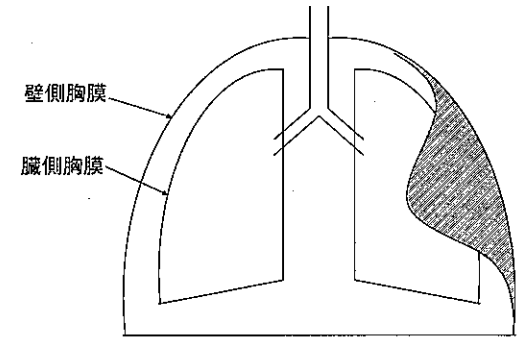


図3 悪性中皮腫

表1 石綿による肺がんの認定基準

- 石綿肺合併肺がん
X線写真で1型以上の石綿曝露者
- 石綿肺の所見がない肺がん（1と2の条件を満たす）
 - 1) 石綿曝露歴が10年以上
 - 2) アカイの医学的所見がある
 - (ア) 胸部エックス線検査、胸部CT検査、胸腔鏡検査、開胸手術または剖検により胸膜プラーク（胸膜肥厚斑）が認められること
 - (イ) 肺組織内の石綿繊維や石綿小体が認められること
- 上記以外の肺がん（1や2に該当する場合は本省で協議）
 - 1.上記2)の(ア)及び(イ)に掲げる医学的所見がある事案
 - 2.石綿曝露作業の従事期間が10年以上ある事案

表2 石綿による中皮腫の認定基準

- 中皮腫：胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜
- 石綿肺合併中皮腫
X線写真で1型以上の石綿曝露者
 - 石綿肺の所見がない中皮腫（1と2の条件を満たす）
 - 1) 石綿曝露歴が1年以上
 - 2) アカイの医学的所見がある
 - (ア) 胸部エックス線検査、胸部CT検査、胸腔鏡検査、開胸手術または剖検により胸膜プラーク（胸膜肥厚斑）が認められること
 - (イ) 肺組織内の石綿繊維や石綿小体が認められること
 - 上記以外の中皮腫（1や2に該当する場合は本省で協議）
 - 1.上記2)の(ア)及び(イ)に掲げる医学的所見がある事案
 - 2.石綿曝露作業の従事期間が1年以上ある事案

胞がんが多いとする報告もあり、一定の見解がない。潜伏期間は20-40年と考えられている。

石綿の発がんにおける役割⁴⁾は、発がん作用（イニシエーター作用）は認められるも、あまり著明なものではなく、むしろ、がんを活性化（プロモーター作用）させる発がん促進物質として作用することが考えられる。

治療は、通常の肺がんと同様である。根治療法は、外科的切除術であるが、これは早期発見例には有効である。化学療法や放射線療法は、小細胞がんでは一時的に反応はあるも、基本的には反応

は良くない。転移は、肺、肝、脳に生じやすく、予後不良である。

悪性中皮種 (図3)^{1),2)} (表2)³⁾

主に肺を覆う胸腔には2つの胸膜が存在する。ひとつは胸壁側の胸膜、もう一つは肺側の胸膜であり、前者を壁側胸膜、後者を臓側胸膜という。悪性中皮種は、壁側胸膜の表面にある細胞、中皮細胞が悪性化しており、胸壁の壁表面に進展、または正常な中皮層の下に潜り込んで進展し腫瘤を

形成し、通常直径が5 cm以上となる。しかし、肺への直接浸潤は最小限に留まる。早期でも隣接臓器、胸壁、心膜、横隔膜、葉間裂に浸潤する。血行転移は、通常よく見られ、肝臓、肺、骨、副腎にみられる。予後の悪い疾患であり、通常、診断されて平均生存期間は6-18ヵ月である。

中皮腫は、高度な石綿肺や肺がんと比較すると平均潜伏期間が30-40年と長い。また、肺がんと異なり、年数を経るほどに発症頻度は高くなる。

胸膜中皮種、腹膜中皮種、心膜中皮種、精巣鞘膜中皮種の4種類があり、このうち胸膜が60-90%と大半を占め、以下腹膜が10%前後、心膜、精巣鞘膜の順である。症状は発症部位により異なってくる。胸膜中皮種の初発症状は、息切れ、胸痛、咳が主で、無症状にて胸写異常で発見されることも15%くらいある。腹膜中皮種では、腹痛、腹部膨満感などが主症状である。中皮腫は、胸痛や腹痛のように疼痛症状が認められやすいが、癌性胸膜炎や腹膜炎では伴わないことが多く、鑑別の時に参考となる。心膜中皮種では、心嚢水が貯留して心不全症状、つまり、呼吸困難、頻脈、浮腫などが見られやすい。精巣鞘膜中皮種では、精巣の腫大を認める。

石綿以外の中皮腫の誘因となるファクター⁴⁾として考えられているのが、ウイルス、他の鉱物繊維、放射線、慢性炎症である。SV40は、アカゲザルのポリオマウイルスであり、マウスに腫瘍を引き起こす発がんウイルスである。このウイルスは、1955年から1963年までポリオワクチンに混入して、米国、ロシア、日本、イギリスなど幅広く使用されていた。NIHにおいて48例の中皮腫の内60%、また国際中皮腫グループでは中皮腫の83%にSV40のDNAを検出したことが報告されている。SV40 (large T抗原)は、がん抑制遺伝子であるretinoblastoma geneやP53を不活性化することが報告され、腫瘍形成の機能を有する。二酸化トリウムコロイドを主剤とする造影剤、トロトラストなどの放射線被曝、肺結核の虚脱療法後に中皮腫が発生した報告がある。いずれのファクターに関しても因果関係は解明されていない。

確定診断は、十分な組織が必要なため、胸腔鏡下生検、経皮穿刺生検を行う。但し、悪性中皮種の病理学的診断は、がんの転移などと鑑別が困難であるため、特殊染色(免疫染色法)を行う。中皮種に特異的に染色されるマーカー(Calretinin, サイトケラチン5/6, ウィルムス腫瘍1 (WT1), D2-40,)と腺がんに特異的に染色されるマーカー(CEA, MOC-31, Ber-EP4, BG-8, B72.3)を用いて染色し、総合的に判断する。

●治療●

現在行われている治療法は、外科的切除術、胸膜癒着術、放射線治療、化学療法であるが、有効な治療法とまでは至っていない。

■拡大胸膜肺切除術(外科的切除術)

胸膜と肺を切除する術式で、腫瘍を物理的に完全排除する唯一の方法である。平均生存期間は2年以下で、5年生存率は10-20%である。

■胸膜切除術(外科的切除術)

胸膜を除去することにより、胸水貯留を防止し、息切れなどの症状を改善させる目的である。胸膜癒着術より成功率が高い。

■放射線療法

悪性中皮腫の腫瘍細胞は、一般的には、肺がんの小細胞がんより放射線の感受性は良くないが、非小細胞がん(扁平上皮がん、腺がん、大細胞がんなど)よりは、感度がよい。多くの報告では、生存率の増加を認めていない。

■化学療法

標準治療法はない。抗がん剤の併用治療は、反応性(腫瘍の縮小度)は認めるが、平均生存率は増加しない。ゲムシタピンとカルボプラチンは、反応性が良く、日本では用いられている。海外での報告では、化学療法のファーストラインとして、シスプラチンとペメトレキセド(葉酸拮抗剤)が用いられ、反応率の改善を認めている。

新たな治療として、胸腔内免疫療法や遺伝子治療が報告されているが、長期に生存した症例を認めるも、一定の見解を得ていない。

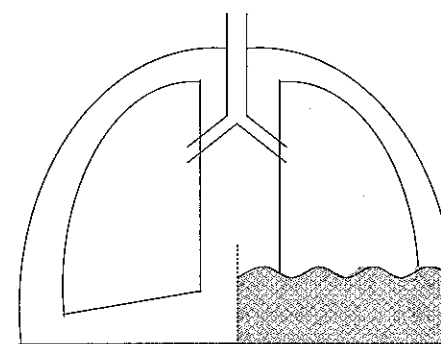


図4 良性胸水

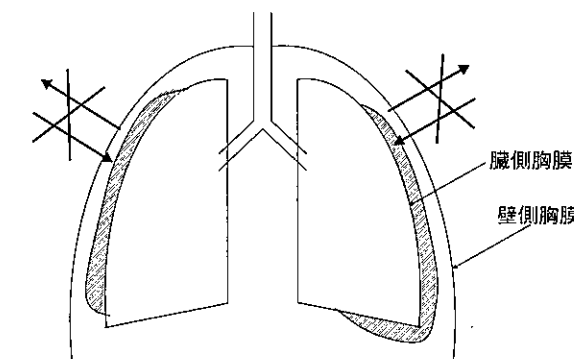


図5 びまん性胸膜肥厚

良性胸水(図4)^{1),2)}(表3)³⁾

石綿曝露による胸腔内に液性成分が貯留する。この胸水は、石綿以外にもがん、膠原病などで認められやすいため、以下の4項目を満たすこととされている。石綿曝露歴があること、胸部レントゲン写真あるいは胸水穿刺で胸水の存在が確認されること、石綿曝露以外に胸水の原因がないこと、胸水確認後3年以内に悪性腫瘍を認めないことである。

胸水の性状としては、半数が血性で、通常はリンパ球有意であるが、好酸球、好中球が多く認められることがある。症状としては、無症状のことが多く、胸痛、発熱、咳嗽、呼吸困難が見られることもある。平均の潜伏期間は、25-30年である。びまん性胸膜肥厚に移行したり、時に悪性中皮腫と合併することもある。

びまん性胸膜肥厚(図5)^{1),2)}(表4)³⁾

びまん性胸膜肥厚は、肺側の胸膜(臓側胸膜)が線維化を起こし、肺を覆うため、肺の伸縮を制限し肺機能障害を引き起こす。臓側胸膜に限局することは極めてまれで、通常は壁側胸膜にも病変が存在し、両者は癒着することが多い。胸膜肥厚に関して、日本では、定義はないが、イギリスでは、胸膜が最も厚いところで5 mm以上、広がりとして片肺ならば、側胸壁の1/2以上、両側で

表3 良性石綿胸水の特徴

- ・石綿曝露歴がある
- ・胸写あるいは胸水穿刺等で胸水の存在を確認
- ・胸水確認後3年以内に悪性腫瘍を認めないこと
- ・石綿曝露以外に胸水の原因がないこと
- 業務上疾病の認定は、石綿曝露作業の内容及び従事歴、医学的所見、必要な療養の内容等を調査の上、本省にて協議する

表4 びまん性胸膜肥厚の特徴

- ・一定の定義はない(イギリスの基準)
- 厚さ:最も厚いところで5 mm以上
- 広がり:片肺胸壁の1/2以上
両肺胸壁の1/4以上
- 業務上疾病の認定は、石綿曝露作業の内容及び従事歴、医学的所見、必要な療養の内容等を調査の上、本省にて協議する

あれば、1/4以上となっている。胸膜直下の肺実質も線維化に及ぶが、肺実質病変は深さが1 cmを越えることはない。胸膜プラーク(図6)とは異なり、息切れや肺機能の低下(拘束性障害)をもたらす。臨床症状としては、咳・痰、呼吸困難、喘鳴、反復性の胸痛などがある。悪性中皮腫と合併することもある。

石綿曝露の所見⁵⁾

上記の疾患で、国が提示する石綿作業の職歴がある場合、業務上疾病の認定はむずかしいもので

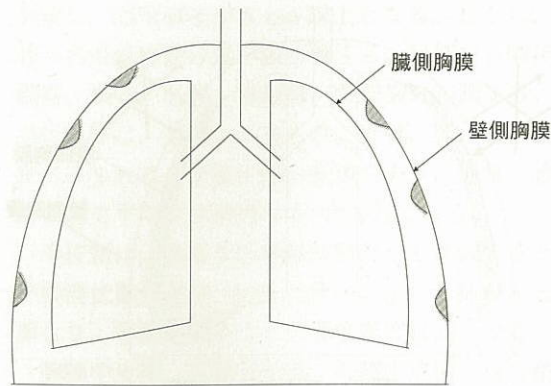


図6 胸膜斑

はないが、知らずに曝露されていることや、本人が他界し、身内が石綿の曝露機会があったかどうか不明な場合も多い。神山らは、一般住民の肺組織を灰化して、電子顕微鏡を用いて石綿を算定し、石綿曝露評価レベルの基準を作成した(表5)。肺組織乾燥重量あたり1000本/g以下ならば：一般住民レベル、1000—5000本：職業性曝露の可能性が強い疑い、5000本以上ならば：職業性曝露があったと推定した。このような直接評価は、石綿曝露認定に関する裁判等を含めた労働補償行政に

表5 石綿の職業性曝露の基準

肺組織中の石綿小体濃度 (石綿小体数 AB/g(dry lung))	石綿曝露レベル
<1000	一般住民レベル (職業曝露の可能性は低い)
1000~5000	職業曝露の可能性が強く疑われるレベル
>5000	職業曝露があったと推定できる

神山ら：職業性石綿ばく露と石綿関連疾患

貢献している。

健診と事後処置^{6),7)}

石綿作業者は、じん肺健診と石綿健診をともに受けなければならない。じん肺健診は、対象疾患がじん肺とその合併症(肺結核、結核性胸膜炎、続発性気管支拡張症、続発性気胸、続発性気管支炎、原発性肺がん)であり、じん肺の早期発見が目的である。この定期健診は、1~3年以内に行い、項目は表6に示す。胸部レントゲン写真で、石綿肺の重症度を、陰影の密度により第1型から

表6 石綿作業者についての健康診断

法的規制	石綿障害予防規則	じん肺法
健康診断	第一次	1. 粉じん作業歴の調査 2. 胸部X線直接撮影による検査 3. 胸部臨床検査 ① 既往歴 ② 自覚症状 ③ 他覚所見 4. 合併症に関する検査 ① 結核菌検査 ② ツベルクリン反応 ③ 動脈血ガス測定 肺がんを疑う場合は喀痰細胞診、らせんCT
	第二次	1. 作業条件の調査 2. 胸部のX線直接撮影による検査の結果、異常な陰影(石綿肺による線維増殖性の変化によるものを除く)がある場合、医師の必要と認めるときは、特殊なX線撮影による検査、喀痰細胞診又は気管支鏡検査
健康診断回数	6月以内に1回	3年に1回：常時粉じん作業に従事している労働者で管理1の者および、現在粉じん作業についていない管理2のもの。但し、毎年的一般検診の結果も参考にする。 1年に1回：管理2及び3で常時粉じん作業に従事している労働者および現在粉じん作業についていない管理3のもの。
その他	イ. 雇入れ時健康診断 ロ. 当該業務への配置替え時健康診断 ハ. 定期健康診断(現業者、当該業務よりの配置転換者)	イ. 就業時健康診断 ロ. 定期健康診断(現業者、離職者) ハ. 定期外健康診断 ニ. 離職時健康診断

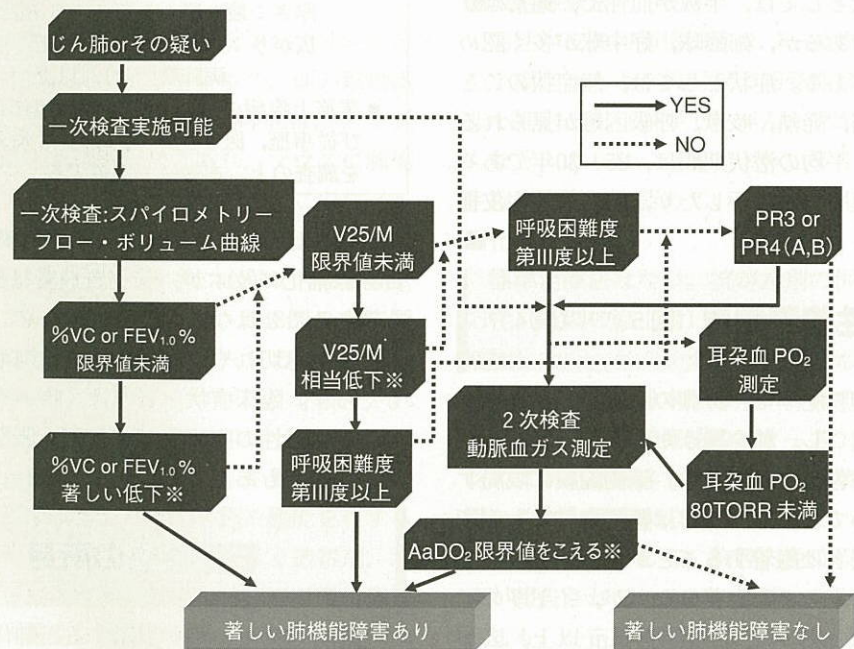


図7 肺機能検査のフローチャート

表7 じん肺管理区分

管理区分	じん肺検診の結果
管理1	じん肺の所見がない
管理2	第1型で著しい肺機能の障害がない
管理3のイ	第2型で著しい肺機能障害がない
管理3のロ	第3型もしくは第4B型以下(大陰影が一側肺の1/3以下)で著しい肺機能障害がない
管理4	第4C型以下(大陰影が一側肺の1/3以上)または第1, 2, 3, 4A, 4B型で著しい肺機能障害が認められる

3型に分類する。肺機能障害では、スパイロメーターや動脈血ガス分析を行い、チャートを用いて機能障害の有無を判定する(図7)。レントゲン写真と肺機能障害により、管理区分が決定(表7)され、それを基に事後処置が行われる(図8)。特にじん肺と診断された場合、肺がんを疑う場合は、らせんCTや喀痰細胞診を行う。退職者は、管理区分2以上つまり、じん肺と診断された作業者はすべて、健康管理手帳を交付され、年に1回無料でじん肺健診を受診することができる。

一方、石綿健診では、対象疾患が、石綿肺、肺がん、悪性中皮種、良性胸水、びまん性胸膜肥厚である。年に2回健診行い、健診項目は、表6に示すが、ほぼじん肺健診項目に含まれる。健診の結果の事後処置として、異常があると診断された

労働者において健診実施日から3ヵ月以内に医師の意見聴取を行わなければならない。迅速な対応が迫られる。また、同時に、医師の意見を個人票に記載、30年間保存しなければならない。退職後、

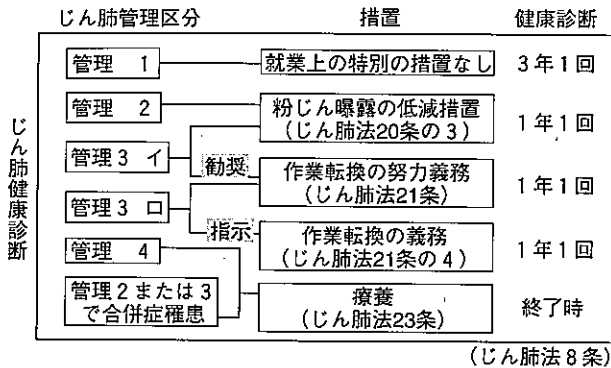


図8 健康管理のための体系

健康管理手帳を交付された場合は、年2回石綿健診が無料で行うことが出来る。但し、新たに制定された石綿障害予防規則には、管理手帳に関する規定がない。登録者数が少ないのが一因と思われ、今後は、これに関する検討がなされると思われる。

●上記の事後処置以外の対応●

上記の健診の中に含まれる事後処置以外の対応を示す。

■作業環境管理と作業管理の徹底

特に解体業などでは、石綿が含まれているか事前調査、作業計画、マニュアルの作成、局所排気装置やプッシュプル型換気装置等の除じん装置の設置、粉じん飛散抑制剤の吹き付けや散水設備の設置、室内負圧維持管理、保護具の着用など徹底した粉じんの管理が必要である。職場巡視等を通して、作業環境のチェックを徹底し、環境改善指導、保護具の使用のしかたや状況の把握などを徹底させる。

現在では、石綿関連企業は基準を遵守していると思われるが、以前の曝露が企業内外でどの程度あったのか精査することが必要である。これらを明確にすることによって、よりの確かな石綿関連企業の周辺住民への対応や退職者への今後の対応などが可能になると考えられる。

■禁煙の励行

石綿と喫煙により肺がんのリスクは相乗的に増加することが報告されている。石綿単独では肺がんの発生が5倍、タバコでは10倍、両方そろると

肺がん死亡率が50倍以上にもなることが報告されている。石綿作業者のさらなる肺がんのリスクを回避するため、禁煙を促すよう指導する。具体的には、ニコチン代替療法を含めた禁煙サポートを行ったり、禁煙専門外来受診を指導する。

■健康状況の把握

健診以外にも健康状況を把握するように努める。例えば、必要な知識を付与するための特別教育を行い、作業者の石綿関連症状の周知を徹底し、産業保健スタッフとの

面談の機会を積極的に設ける。治療に反応せず、原因が特定できない臨床症状、特に呼吸器症状(咳、痰、息切れ、呼吸困難、胸痛など)、腹部症状(腹痛、腹部膨満感など)を認める場合は、専門医を受診するよう指導する。

■健診に胸部CT導入

これに関しては、今後の課題とも言えることである。胸部レントゲン写真は、肺病変を早期に発見する上で限界を伴う場合がある。胸部CTを健診に導入すると、肺がんの検出率が胸部レントゲン写真よりはるかに高く、かつ80%前後が、手術可能な早期病変であることが報告されている。よって、石綿による胸部異常所見を早期に発見することから考えると、定期的ではないにしろ健診へのCT導入が望ましいと考える。但し、放射線被曝の問題があり、低被曝モード(スクリーニングモード)の撮影等が推奨される。

参考文献

- 1) 森永 謙二, 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—石綿関連疾患の医学的解説—, 三信図書 73-220, 2002
- 2) 産業保健ハンドブック 石綿関連疾患—第II章 石綿関連疾患—, 産業医学振興財団 p39-p111, 2004
- 3) 厚生労働省, 石綿による疾病の認定基準について, 平成15年9月19日基発第0919001号
- 4) Advances in the diagnosis, evaluation, and management of malignant pleural mesothelioma, *Respirology* 10, p266-p283, 2005
- 5) 森永 謙二, 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患—石綿ばく露の医学的所見—, 三信図書 p47-p69, 2002
- 6) 石綿障害予防規則
- 7) じん肺法