

**労災疾病等医学研究・開発、普及事業**  
**「労災保険給付に係る決定等の迅速・適正化」領域**  
**アスベスト 研究成果報告書**

令和5年3月8日現在

**【研究開発テーマ】**

アスベスト

**【サブテーマ】**

- I. 良性石綿胸水診断基準策定のための臨床研究
- II. 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

**【研究開発期間】**

平成30年7月1日～令和4年3月31日

**【研究代表者】**

岸本 卓巳 独立行政法人労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センター 所長

**【研究分担者】**

藤本 伸一 独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 腫瘍内科部長  
和田 佐恵 独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 呼吸器内科医師  
淵本 康子 独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 第三呼吸器内科部長  
水橋 啓一 独立行政法人労働者健康安全機構富山労災病院 アスベスト疾患センター長  
妹尾 純江 独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 中央検査部  
岩佐 貴仁 独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 中央検査部  
三浦 元彦 独立行政法人労働者健康安全機構東北労災病院 副院長  
小澤 聡子 独立行政法人労働者健康安全機構横浜労災病院 アスベスト疾患ブロックセンター長

**【研究協力者】**

宮原 基平 独立行政法人労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センター 研修部  
児島 葉子 独立行政法人労働者健康安全機構岡山労災病院 中央検査部  
佐藤 史織 独立行政法人労働者健康安全機構アスベスト疾患研究・研修センター 研修部  
片岡 浩巳 川崎医療福祉大学 医療技術学部臨床検査科 教授  
加藤 勝也 川崎医科大学 総合放射線医学教授  
飯島佐知子 独立行政法人労働者健康安全機構横浜労災病院 中央検査部臨床検査技師

## I. 良性石綿胸水診断基準策定のための臨床研究

### 1 はじめに

職業性石綿ばく露によって発症する良性石綿胸水は 2003 年に労災補償の対象疾病となったものの、現在でもなおその認定基準は示されていない。そこで、我々は過去に全国労災病院で診断した良性石綿胸水 105 例について後方視的に調査した。そのために良性石綿胸水チェックシートを作成し、各項目について YES か NO と記載して除外された場合を良性石綿胸水とした。この作業を行うことで良性石綿胸水の診断基準を作成し、その精度と問題点について J Occupational Health 2020<sup>1)</sup>に掲載した。

### 2 研究概要

【目的】良性石綿胸水のさらに精度の高い簡略化した診断基準を作成するために前向き研究を計画した。

【対象と方法】岡山、横浜、富山、東北労災病院の 4 病院において 2019 年から 2022 年 3 月までに良性石綿胸水と診断された 33 例を対象とした。調査項目は年齢、石綿ばく露の職業歴とその期間、初回ばく露年齢と良性石綿胸水発症までの期間である。また、胸水の検査データは滲出性胸水であることと細胞診及び画像診断において悪性所見を認めないことを確認した。検査データでは胸水中の ADA、CEA、ヒアルロン酸が一定範囲内で、白血球分類でリンパ球が優位で中皮細胞が 5%未満であることとした。その他に膠原病の胸水等を除外できることも確認した。

【結果】今回検討した 33 例は全例男性で、年齢は中央値 79 歳と高齢であった。職業歴では建設作業、配管、造船、電気工事が主体で石綿ばく露期間の中央値は 30 年であった。また、初回ばく露年齢は中央値 19 歳、潜伏期間の中央値は 58.5 年であった。

胸水検査項目で診断基準を超えたのは細胞診で Class IIIa、ADA67 IU/L、ヒアルロン酸 858,000 ng/mL、リンパ球 32%の各 1 例であった。その他はすべて範囲内であった。異常値を示した 4 例について経過観察をしたところ、ヒアルロン酸高値の 1 例が胸膜生検により原発性肺癌と診断されたが、その他の 32 例は良性石綿胸水と診断した。

【考察】良性石綿胸水は 1982 年の前向き研究<sup>2)</sup>から①石綿ばく露歴がある、②胸水貯留がある、③石綿ばく露以外に原因がない、④3 年間悪性腫瘍が発生しないの 4 項目を満たすである。1987 年には胸部 CT で慎重に経過観察をすれば 1 年でよいとの報告<sup>3)</sup>のみである。その後、現在までに診断基準は明らかにされてい

ない。現在では早期の胸膜中皮腫との鑑別のため胸膜生検を行うべきとされている。本疾患の診断基準を明確にすることは難しく、105例を対象とした後ろ向き研究によって、除外項目のうち漏出性胸水と画像上の腫瘍性変化が重要であることを報告した<sup>4)</sup>。今回はこれらを考慮して前向き研究を行った。その結果、胸水ヒアルロン酸が高値を示した1例以外には他疾患による胸水はなく、良性石綿胸水であるとした。この成果を考慮して、新たな診断基準を作成して前向き研究を行ない、基準をより良いものにするつもりである。

【結論】 良性石綿胸水の基準を簡略化して、新たな基準案を以下の如く（表1）作成した。この基準により、症例を収集して妥当な基準かどうかさらに検討する予定である。

表 1. 良性石綿胸水診断基準（新案）

<b>良性石綿胸水診断基準（新案）</b>	
以下の①～⑥に該当する場合には留意事項も考慮し、良性石綿胸水と診断する。	
①	職業性石綿ばく露歴がある
②	胸腔穿刺により胸水の存在が確認されている
③	滲出性胸水であること
④	胸水細胞診が陰性であること
⑤	胸部CTで悪性腫瘍が疑われるような胸膜病変を認めないこと
⑥	以下の1)又は2)のいずれかに該当すること
1)	胸腔鏡による胸膜病変の観察及び胸膜生検にて他疾患を否定でき、以下のデータに矛盾しない胸水である。
2)	胸腔鏡検査が出来ていない症例では画像上胸膜プラークを認め、以下の検査データに矛盾しない胸水である。
	（検査データ）
	(a) 胸水ADA値 50 IU/L未滿
	(b) 胸水CEA値が血清正常値未滿
	(c) 胸水ヒアルロン酸値が 100,000 ng/mL未滿
	(d) 胸水細胞分画でリンパ球優位
留意事項	
・ IgG4関連および膠原病による胸膜炎との鑑別に留意すること	
追記	
⑥の2)の検査データのみ要件を満たさない症例については、再検査あるいは3か月程度の経過観察を行って再評価する。（画像上胸膜プラークを認めない又は再検査においても⑥2)の検査データ基準を満たさない症例は個別事案とする。）	

### 3 研究成果の社会的意義

良性石綿胸水の申請件数は増加しているが、本疾患は全例厚生労働省での協議となっており認定されるまで1年以上を要している。この基準を基に他疾患同様地方での認定決定がなされるなら、患者の皆様にとって福音である。

### 4 主な参考文献

- 1) Kishimoto T, Fujimoto N, Mizuhashi K, Kozawa S, Miura M. Retrospective investigation on diagnostic process for benign asbestos pleural

- effusion (BAPE) using checklist. J Occup Health. 2020; 62(1):e12182.
- 2) Epler GR, McCloud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population. J Am Med Assoc. 1982; 247:617-622.
  - 3) Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exudates in 60 patients. Eur J Respir Dis. 1987; 71(2):113-21.
  - 4) Kishimoto T, Kojima Y, Fujimoto N. Significance of secretory leukocyte peptidase inhibitor in pleural fluid for the diagnosis of benign asbestos pleural effusion. Sci Rep. 2021; 21:11(1):12965.

## 5 研究成果の主な普及状況

### 雑誌論文

- 1) Kishimoto T, Fujimoto N, Mizuhashi K, Kozawa S, Miura M. Retrospective investigation on diagnostic process for benign asbestos pleural effusion (BAPE) using checklist. J Occup Health. 2020; 62(1):e12182.

### 学会発表

- 1) 岸本卓巳, 藤本伸一, 水橋啓一, 三浦元彦, 小澤聡子, 加藤勝也. 良性石綿胸水の認定基準に関する研究—前向き調査結果について—. 第70回日本職業・災害医学会学術大会. 2022年

## II. 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

### 1 はじめに

石綿ばく露による肺癌の労災認定基準において、肺内石綿小体数が 5,000 本/g 以上あれば職業性石綿ばく露歴は 1 年以上でよいことになっている。この基準は石綿繊維数では  $1\mu\text{m}$  超 500 万本/g、 $5\mu\text{m}$  超 200 万本/g 以上であるが、石綿小体数と繊維数について正の相関があると述べている文献はない。そのため、石綿小体数が 5,000 本/g 未満であっても石綿繊維数が上述の基準を上まわる症例が存在する。我々は石綿小体数が 5,000 本/g 未満の症例に対して石綿繊維数の測定を行うこととした。

### 2 研究概要

【目的】石綿ばく露によって肺癌発症頻度を 2 倍にする石綿小体数は 5,000 本/g 以上であるが、5,000 本/g 未満であっても石綿繊維数が  $1\mu\text{m}$  超 500 万本/g、 $5\mu\text{m}$  超 200 万本/g 以上であれば 2 倍にする基準を満たす<sup>1)</sup>。石綿小体が 5,000 本/g 未満で石綿繊維数がこの基準を満たす症例の検討を行った。

【対象と方法】肺内石綿小体数が 5,000 本/g 未満であった原発性肺癌 221 例を対象とした。手術あるいは剖検肺を神山変法を用いて<sup>2)</sup> 次亜塩素酸ソーダで溶解してミリポアフィルターでろ過した後、透過型電顕下に X 線解析装置を用いて金属分析を行い石綿繊維と確定し、その数を算定した。これら症例の年齢、性別、発生部位、職業歴、居住歴、石綿繊維の種類とその肺内分布について検討した。

#### 【結果】

- ①  $1\mu\text{m}$  超の石綿繊維数が 500 万本/g 以上あった症例は 23 例 (10.4%) であった。
- ② 上述の 23 例の肺内分布を左右の肺葉別で検討したところ、左上葉が最も多く、次に右上葉であった。上・中・下葉別で石綿繊維を計測した 221 例の各肺葉別の分布では上・下葉でそれほど変わりはないが、上葉において 500 万本/g 以上の症例が多いことが判った。
- ③ 性別は男性 20 例、女性 3 例で年齢は中央値 68 歳、肺癌発生部位別では上葉が 15 例 (65%) であった。
- ④ 職業歴では、鉄工業、建設業が各 3 例、解体作業 2 例等 20 例で、職業性ばく露以外では石綿近隣ばく露が 2 例と家庭内ばく露が 1 例であった。
- ⑤ 石綿の種類別ではほぼ全例において同一種類の石綿繊維で構成され、クロシドライト主体が 13 例、クリソタイルが 4 例、トレモライトが 5 例、その他の 1 例では 4 種類が均等に検出された。
- ⑥  $5\mu\text{m}$  超の石綿繊維が 200 万本/g 以上検出された症例は 8 例 (3.6%) で、すべてが  $1\mu\text{m}$  超の石綿繊維数が 500 万本/g を超えていた。

【考察】肺内石綿小体数が 5,000 本/g 未満の 221 例に対し石綿繊維計測を行った結果、10.4%において 1 $\mu$ m 超の石綿繊維が 500 万本/g 以上を検出した。1 $\mu$ m 超の石綿繊維の 69.5%が上葉に認められ、特に左上葉に集積が多いことが明らかになったが、過去の我々の石綿小体数の肺内分布に関する研究では一定の傾向はなかった。

石綿繊維の種類について検討したところ、クロシドライトが 57%と大半であり、クリソタイルが 17%、トレモライトが 22%であった。職業内容別では特徴は認められなかった。

【結論】石綿小体数が 5,000 本/g 未満であって、1 $\mu$ m 超の石綿繊維数が 500 万本を超える場合、石綿繊維の種類別ではクロシドライトが過半数以上であった。また、肺内石綿繊維数を計測すべき職業を特定することはできなかった。

### 3 研究成果の社会的意義

肺内石綿小体数のみでは認定に至らない肺がん症例も、石綿繊維の計測によって認定される例が 10.4%あったため、石綿繊維を計測する意義はある。

### 4 主な参考文献

- 1) Consensus Report. Asbestos, Asbestosis, and Cancer : the Helsinki Criteria for diagnosis and attribution : Scand J Work Environ Health 1997; 23: P311-316
- 2) 石綿小体計測マニュアル (第 2 版). 神山宣彦, 森永謙二, 監修. 篠原也寸志, 編集. 独立行政法人労働者健康福祉機構・環境再生保全機構; 2011.

### 5 研究成果の主な普及状況

学会発表

- 1) 岸本卓巳, 宮原基平, 妹尾純江. 石綿肺がん認定のための肺内石綿繊維計測の意義. 第 63 回日本肺癌学会学術集会. 2022 年