

3 「アスベスト関連疾患」分野

独立行政法人労働者健康福祉機構 岡山労災病院 副院長 岸本 卓巳

(1) 第 1 期研究のアウトライン

本分野では、第 1 期研究において「日本における石綿ばく露による中皮腫の調査研究」に取り組んだ。

平成 17 年 6 月アスベストばく露の問題が大きな社会問題となったが、この分野では直ちに、全国 27 の労災病院で中皮腫と診断された自験症例について調査を開始し、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜の中皮腫 221 例について、わが国の臨床像を明らかにした^{1) 2) 3) 4)}。

労災病院では、入院患者について職業歴調査を実施しているので、これらの症例について、職業性石綿ばく露の可能性を検討したところ、84.1%と欧米並みの石綿ばく露率であることが明らかとなった(表 1)。労災病院で実践している職業歴調査がわが国における中皮腫症例の職業性石綿ばく露率の算定に役立った。

また、早期診断による根治手術が最も予後良好であることも明らかになったが、問題点として、根治手術可能な Stage I と Stage II での発見率が 29.6%と低く、約 70%の症例が手遅れとなっていることが指摘された(図 1)。

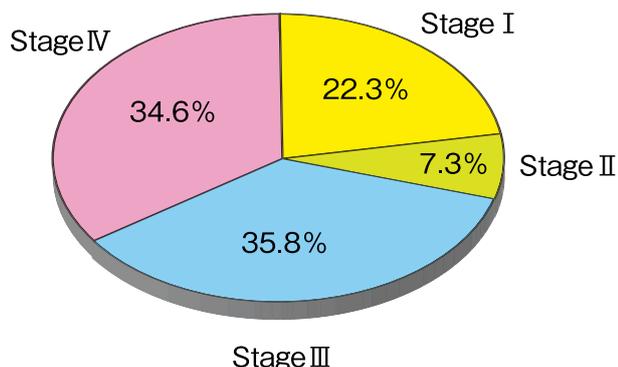


図 1 わが国における胸膜中皮腫症例の発見時の病期分類

これに対応するため、医療の最前線の実地医家の先生方にアスベスト関連疾患について知っていただき、早期発見に協力していただくための診療ガイドを出版した⁵⁾。現在まで 16,200 部を発行し、アスベスト関連疾患の診療に欠かせない基礎的知識の普及が進んだ。さらに、早期発見例(図 2)をまとめた『アスベスト関連疾患 早期発見・診断の手引き』⁶⁾及び呼吸器内科医、呼吸器外科医を対象にした『胸膜中皮腫診療ハンドブック』⁷⁾も発行している。

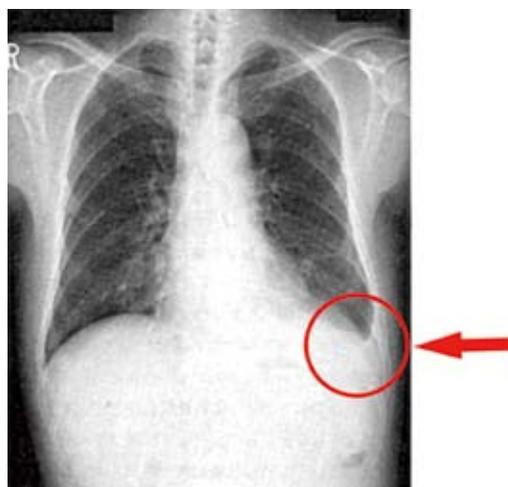


図 2 Stage I での発見された胸膜中皮腫例 左に少量の胸水貯留を認める。

さらに、中皮腫の早期診断法を確立するため、胸水中の癌抑制遺伝子のメチル化に注目し、研究を重ねた結果、アスベストばく露によって発症する胸膜中皮腫や良性石綿胸水と肺がん(腺癌)、結核性胸膜炎との鑑別を可能とする新たな早期診断法を開発した¹¹⁾。

今回の症例研究では、石綿ばく露から中皮腫発症までの潜伏期間が約 40 年であることも明らかになった(表 2)。

また、中皮腫に続いて、石綿ばく露により発症した肺がん^{8) 9)} 及び良性石綿胸水¹⁰⁾ のわが国における臨床像も明らかにした。

わが国のこれまでの石綿輸入量の推移を検討してみると、1970年代から1990年にかけて、輸入量のピークがある。これは、石綿ばく露による中皮腫の発症数が、40年後の2010年から2030年にかけてさらに増加する可能性があることを示している。わが国でこれから増加する中皮腫の患者さん方の早期発見例を増やし、救命率を高めてゆくことが、この分野が解決しなければならない大きな研究課題である。

表1 職業性石綿ばく露が疑われる症例の職種別頻度

	胸膜中皮腫	腹膜中皮腫	計	
職業歴調査実施症例数	171	24	201*	
造船所内の作業	34	3	37	
建設作業	20	2	22	
断熱作業	12	4	19*	
配管作業	15	0	15	
石綿製品製造業	10	5	15	
ばく露が疑われる職種	電気工業作業	12	1	13
機械器具製品製造業	10	0	11*	
運転手	6	1	7	
車両製造業	5	0	5	
解体作業	4	1	5	
倉庫内の作業	4	0	4	
自動車製造・補修業	3	0	3	
板金作業	3	0	3	
その他の石綿関連作業	8	2	10	
計	146 (85.4%)	19 (79.2%)	169 (84.1%)	

*心膜中皮腫4例、精巣鞘膜中皮腫2例を含む

表2 中皮腫発症までの潜伏期間

	胸膜中皮腫	腹膜中皮腫	合計*
潜伏期間 (年)	42.6 ± 9.5	43.4 ± 8.8	42.5 ± 9.5
(平均±SD)	(n=143)	(n=17)	(n=162)

*精巣鞘膜、部位不明の中皮腫各1例を含む。

(2) 第1期研究から得られた特筆すべきポイント

① 中皮腫の臨床像^{3) 4)}

当機構の全国の労災病院で診断あるいは治療を行った221例の中皮腫症例を対象として研究を行っており、現在までの研究結果は以下のとおりである。

原発部位別では胸膜が83.3%と最も多く、次に

腹膜が13.1%であったが、心膜が1.8%、精巣鞘膜原発も0.9%あった。性別では、男性185例、女性36例で5:1であった。年齢別では中央値66.1歳であり、アスベスト肺がん症例より若い症例が多い結果となった。胸痛、呼吸困難などの自覚症状をきっかけに診断された症例が73.4%であったが、健康診断が契機となり、自覚症状がなかった症例も14.7%あった。

確定診断の方法としては胸腔鏡下胸膜生検等による組織診での診断が88.6%と大半を占めていたため、誤診率は少ない状態であった。中皮腫の組織型別では上皮型が54.1%、肉腫型が25.1%、二相型が14.5%、分類不能が3.3%あった。

治療別では胸膜肺全摘出術が25.0%、CDDP + GEMなどの化学療法施行例が41.8%、その他が33.2%であり、Best supportive careの占める割合も多いという状況であった。診断及び治療に難渋する症例が多く、生存期間も中央値で10か月であった。

一方、職業性アスベストばく露歴を認めた症例は84.1%あった。他のアスベスト関連疾患の合併では、アスベスト肺が4.3%で、胸膜プラークが50.2%であった。アスベストばく露期間は1~55年で中央値30年と長く、初回ばく露から中皮腫発生までの潜伏期間は14~64年(中央値43年)であった。

② アスベスト肺がんの臨床像^{9) 11)}

アスベストばく露によって発生したアスベスト肺がん152例について、その臨床像の特徴についてCancer Scienceに英語論文を掲載した。

論文の内容は以下のとおりである。

対象症例の年齢は50~91歳で、中央値は72歳であった。男性例が96.1%と圧倒的に多く、90.1%が喫煙者であり、アスベストによる肺がん発生には喫煙が大きく関わりと報告されていることを裏づけていた。大半の症例に職業性アスベストばく露歴があり、職業は、造船作業、建設業、アスベスト製品製造業が多いという結果になった。

また、ばく露期間の中央値は31年間と長期間ばく露者が多く、石綿初回ばく露から肺がん発生までの潜伏期間中央値は46年であった。ヘルシンキクライテリアの肺がん発生頻度を2倍にするばく露

濃度である、肺内アスベスト小体数が 5,000 本 /g 以上を検出した症例は、73 例中 63.0% の 46 人であった。

原発性肺がんがアスベスト肺に合併した症例は 34.0% と約 3 分の 1 であったが、81.3% には胸膜プラークの合併を認めた。また、7 例は肺内アスベスト小体数が 5,000 本 /g 以上検出されたためにアスベスト肺がんであると認定されていた。

アスベスト肺がんの定義としては、アスベスト肺に合併した原発性肺がんであるが、日本におけるアスベスト肺がんの認定基準である 1978 年の労働省の石綿による労災認定の定義を満たすアスベスト肺がん患者を対象とした、初めての英語論文となっている。

③ 癌抑制遺伝子のメチル化の研究から得られた最新の知見

胸膜中皮腫はその約 70% の症例において、発症時に胸水貯留を呈す。一般臨床において石綿ばく露歴のある患者が胸水貯留をきたした場合、胸膜中皮腫を念頭に置く必要があるが、良性石綿胸水あるいは肺がんとの鑑別が非常に重要となる。

これらの鑑別には、通常胸水による細胞診を行うが、細胞診にて中皮腫の診断確定にいたるのは 30% 以下に過ぎない。メソセリン関連蛋白 (SMRP) や、オステオポンチンなどの分子マーカーが中皮腫の診断に有用であるとの報告があるが、実臨床での応用には至っていない状況である。

我々は胸水を用いた中皮腫の早期診断法の確立を目的とし、その 1 つの手段として胸水中の DNA を用いた癌抑制遺伝子のメチル化の解析に着目した。

これまでの検討では、*O*⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), *p16*^{INK4a}, *ras* association domain family 1A (RASSF1A) などの癌抑制遺伝子のメチル化について解析を行った。その結果、RASSF1A、*p16*^{INK4a}、RARβ のメチル化は胸膜中皮腫 39 例中それぞれ 12 例 (30.8%)、3 例 (7.7%)、11 例 (28.2%) に、また肺癌 46 例中 22 例 (47.8%)、14 例 (30.4%)、24 例 (52.2%) において検出された。これら 3 種類の遺伝子のメチル化は中皮腫に比べ肺がんにお

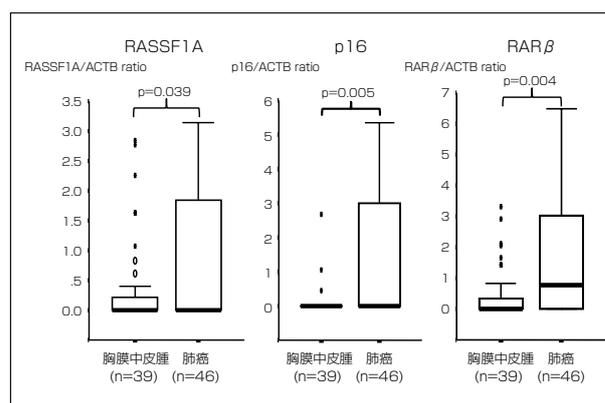


図 3

いて高頻度で認められた (図 3)。

少なくとも 1 つ以上の遺伝子においてメチル化が検出された場合、肺がんを有するオッズ比は胸膜中皮腫に対し 3.51 (95% CI, 1.09-11.34) であった。このようにメチル化のプロファイルは中皮腫と肺がんにおいて大きく異なっており、胸水中の DNA を用いた癌抑制遺伝子のメチル化の解析は、胸膜中皮腫と肺がんの鑑別に有用である可能性が示唆された。

今後は、胸膜中皮腫においてさらに特異的にメチル化をきたしている遺伝子を特定していくことで、胸膜中皮腫の早期診断への大きなステップとなりうると考えている。

④ 啓発活動

前項までで紹介したアスベスト関連疾患に関する研究成果については、冊子やホームページ上での広報・啓発活動はもとより、出版社からの出版企画提案に基づき、書籍として刊行した。

まず『増補改訂版アスベスト関連疾患日常診療ガイド』⁵⁾ は、各症例について胸部 X 線や CT 画像など図版を多用し解説を加えるとともに、アスベストに関する基本知識や病理面の解説も収録している。また、病理の専門家も交え、当機構の専門医師がさまざまな面からアスベスト関連疾患を論じた座談会も収録している。さらに、本書に掲載した全画像を CD-ROM に収録し、集団でのカンファレンスや独習に生かしていただけるよう配慮した。

当時アスベスト禍が大きく報じられた直後で、

国民的関心が高まっていたこともあり、本書は多くの医師に受け入れられ、16,200部が発行された。

続いて『アスベスト関連疾患 早期発見・診断の手引』⁶⁾を刊行した。本としての造りは前書を踏襲しつつ、本書では“早期発見”に焦点を当て、特に「胸水を見たら中皮腫を疑え」をコンセプトに、

実地医家の先生方が、アスベスト関連疾患を早期に発見し、治療へと結びつけていただくための手引書とした。

当機構においても、上記2書をテキストとして、アスベスト関連疾患に関する研修会を継続的に行っているところである。

参考文献

- 1) 岸本卓巳他：「石綿ばく露による肺がん及び悪性中皮腫例の調査研究」中間報告書、産業医学ジャーナル 29：7-22、2006.
- 2) 独立行政法人労働者健康福祉機構編：冊子、我が国における中皮腫の臨床像—労働者健康福祉機構・労災病院グループ自験症例132例のまとめ—、独立行政法人労働者健康福祉機構、2006.
- 3) 宇佐美郁治：冊子、我が国における石綿ばく露による中皮腫の調査研究—労災病院グループ自験症例221例の臨床像—（第2報）、独立行政法人労働者健康福祉機構、アスベスト関連疾患研究センター、2008.
- 4) 岸本卓巳他：「アスベスト曝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」研究報告書、独立行政法人労働者健康福祉機構、アスベスト関連疾患研究センター、2008.
- 5) 独立行政法人労働者健康福祉機構編：増補改訂版アスベスト関連疾患日常診療ガイド—アスベスト関連疾患を見逃さないために—労働調査会、東京、2006.
- 6) 岸本卓巳他：アスベスト関連疾患 早期発見・診断の手引—中皮腫の早期発見率の向上をめざして—日本労務研究会、東京、2008.
- 7) 岸本卓巳他：胸膜中皮腫診療ハンドブック、中外医学社、東京、2007.
- 8) 岸本卓巳：冊子、我が国における石綿ばく露による肺がんの調査研究—労災病院グループ自験症例66例の臨床像—、独立行政法人労働者健康福祉機構、アスベスト関連疾患研究センター、2007.
- 9) 岸本卓巳：冊子、我が国における石綿ばく露による肺がんの調査研究—労災病院グループ自験症例135例の臨床像—（第2報）、独立行政法人労働者健康福祉機構、アスベスト関連疾患研究センター、2008.
- 10) 玄馬頭一：冊子、我が国における良性石綿胸水の診断と治療に関する調査研究—労災病院グループ自験症例45例の臨床像—、独立行政法人労働者健康福祉機構、アスベスト関連疾患研究センター、2007.
- 11) Kishimoto T, Gemba K, Fujimoto N, Onishi K, Usami I, Mizuhashi K, Kimura K : Clinical study of asbestos-related lung cancer in Japan with special reference to occupational history. Cancer science 101 : 1194-1198, 2010.

*文献4) は労災疾病等13分野研究普及サイト：<http://www.research12.jp/h13/index2.html>を参照。

*文献3) 9) 10) は労災疾病等13分野研究普及サイト：<http://www.research12.jp/h13/index.html>を参照。