

## 2. クリソタイルとトレモライト

### 抄録 『中皮腫に罹ったクリソタイル労働者における肺の石綿含有量』

Churg, Andrew, Wiggs, Barry, Depaoli, Lisa, Kampe, Brigitte & Stevens  
American Review of Respiratory Disease, 130(6), 1984 December : 1042-1045

ヒトの中皮腫発生におけるクリソタイルの役割が論争されている。われわれは胸膜中皮腫に罹った長年のクリソタイル鉱夫と工場主6名の肺の石綿含有量を分析した。5名の患者ではクリソタイル鉱石の成分（クリソタイルとトレモライト、アクチノライト、アンソフィライト型の角閃石石綿）だけが見つかったが、6番目の患者では、クリソタイルの成分と、石綿の型のひとつで、採掘の過程で派生したのではないアモサイトがみつかった。クリソタイル鉱石の成分のみを含有する5名の中皮腫患者の肺乾燥重量1g当たりの纖維本数の平均（クリソタイル（ $64 \pm 65$ ） $\times 10^6$ ★、トレモライト群（ $540 \pm 840$ ） $\times 10^6$ ★）は、長年のクリソタイル鉱夫で石綿関連疾患のない対照群（クリソタイル $23 \times 10^6$ ★、トレモライト群 $58 \times 10^6$ ★）より高かったが、何人かの中皮腫患者では対照群の平均に近かった。中皮腫群の纖維の大きさとアスペクト比は、対照群とお及そ同じであり、纖維の分布の分析では、肺末梢での選択的局在はなかった。しかし中皮腫例と対照例のトレモライトの濃度比は9.3で、クリソタイルでは2.8に過ぎなかった。われわれの所見は、クリソタイル鉱山の粉塵（クリソタイルと角閃石成分）は、ヒトの中皮腫を惹起しうることを示しており、中皮腫患者でトレモライトグループの角閃石が相対的に多く存在することは、これらの纖維が腫瘍の病理発生に重要である可能性を示している。

★訳注：原論文により抄録の誤植を訂正した。

3. 一般人肺切片上における石綿小体の数

抄録『石綿関連疾患の肺組織内の石綿含有量』：110例の検討

V.L. Roggli, P.C. Pratt & A.R. Brody  
British Journal of Industrial Medicine, 43, 1986 : 18-28

石綿曝露に関連した疾患は、石綿肺、悪性中皮腫、肺癌そして壁側胸膜肥厚斑である。この研究で、肺組織の石綿含有量は、これら疾患を呈する症例の群と、非職業性の特発性肺纖維症の数例とで測定された。石綿曝露の特徴である石綿小体は、実際一般人の誰の肺にも存在し、石綿関連疾患の人では高いレベルにあつた。石綿肺の患者で石綿小体数がもっとも多く、その全員が肺湿重量1g当たり2,000本以上の石綿小体を持っていた。石綿小体の含有量がg当たり100,000本かそれ以上の全例が石綿肺である。悪性中皮腫の患者では中等度のレベルで、壁側胸膜肥厚斑の患者で最も低いレベルであった。石綿肺患者の肺の石綿含有量と、特発性肺纖維症の石綿含有量とはオーバーラップしない。肺癌は石綿肺の患者の半分にみられ、組織型の分布は、石綿肺を伴わない肺癌患者と変わらない。肺癌患者の石綿小体含有量には非常に幅があった。対照例は、以前われわれが設定した正常範囲（石綿纖維0-20本/g）におさまっていた。光学顕微鏡で計数した石綿小体数と、走査型電子顕微鏡で計数した非被覆纖維との間に統計学的に有意な（ $p < 0.001$ ）相関が見られた。ヒトの組織から分離された石綿小体の大半は角閃石の鉱石であるという、以前の観察が確認された。

#### 4. 切片中の石綿小体の数から湿性肺1グラム中の石綿小体への換算

抄録『肺組織消化物中の石綿小体に関連した鉄染色切片中の石綿小体数』

Roggli,L.Victor & Pratt, C.Philip  
Santa Ana and Burbank, USA  
Human Pathology, 14 (4) ,1983 : 355-361

組織消化法の利用により、職業的に石綿曝露を受けた人の肺の中に多数の石綿小体が存在し、また、曝露を確認できない圧倒的多数の人にも少数の石綿小体が存在することが示された。異なる研究者間の研究結果の大きなバラつきのため、最近は光学顕微鏡でひとつ以上の石綿小体の存在が、(細気管支周囲の纖維化と共に) 石綿肺の組織診断の形態的な必要条件として推奨されている。しかし、パラフィン包埋組織切片の石綿小体出現と組織消化法による石綿小体の定量化とを関係づける資料はまだ得られていない。著者らは、鉄染色された肺組織の多くのパラフィン包埋切片を計数し、6例の石綿肺または石綿関連新生物の、ホルマリン固定され湿った肺の塩酸塩消化で決定された石綿小体数と比較した。組織切断と、過程での切片の収縮及び肺湿重量への換算とを調整したとき、2つの方法は素晴らしい一致した。 $(r=0.98, p<0.001)$  2cm四方 ( $4\text{cm}^2$ ) の鉄染色組織切片5ミクロン厚は、及そ固定肺組織湿重量1g当たり200個の石綿小体に相当する。

5. 発電所と石綿関連疾患に関する文献

抄録『火力発電所労働者における癌死亡率』

Giuseppe Cammarano

Health Service, National Board of Electricity, Turbigo Power plant, Milan, Italy

Paolo Crosignani, Franco Borrino

Epidemiology Unit, National Cancer Institute, Milan, Italy

Giogio Berra

Local Health Unit No.71, Castano Primo, Italy

Scand. J. Work. Environ. Health, 10(4), 1984 Aug. : 259-261

Turbigo (イタリア・ミラノ) にある火力発電所において、多環芳香族炭化水素、アスベスト、ヒドラジン、PCB、クロム、ニッケル、ベリリウムのいくつかの発癌物質の曝露の疫学研究が行われた。労働者への検出された曝露の影響を測定するために、当集団の癌死病率を最も近くの町の対応するデータ及び近接県からの癌登録データと比較検討された。従事期間10年以上の就労者に過剰死亡が見られ、潜伏期の中央値は20年だった。

キーワード：発癌性物質

Turbigo (イタリア・ミラノ) にある火力発電所で、多環芳香族炭水化物、アスベスト、PCB、クロム、ニッケル、ベリリウムの数種発癌物質曝露の技術過程分析により明らかになった。プラントは1928年の創立。現在、年間106トン以上の石油ナフサが使われている。1956年から1960年の間に技術革新があり、1951年から今日まで発電量は35MWから1964年145MW、さらに1970年には1,385MWに高くなっている。

操作工程は以下のようにまとめられる。水 (脱イオン化と脱気された) がボイラーのパイプへ送られる。そして、燃料オイルの燃焼によって熱せられる。蒸気が過熱され、タービンへ入り、発電機を回す。その蒸気は吸引濃縮され、得られた水が再利用される。

この工程は、1951年以降一定と思われる。発電力アップの間を除けば、1968年

以来の換気装置によるボイラーで生まれる陽圧のため、蒸気の排気はまさに受動的である。

この研究の目的は、(発電所内の) 発癌物質曝露の影響を評価することであった。対象と方法曝露 多環芳香族炭化水素 (2) は、プラント内の燃料オイルに含まれ、燃焼時產生する。曝露は、燃料オイルとの接触、ボイラーから定期的に取り出される灰との接触、ボイラー内陽圧のための作業スペースへの煙の侵入に起因している。

パビア大学産業保健学部で実施された燃料オイルの分析結果は、phenanthrene ( $64\mu\text{g/g}$ )、anthracene ( $5.4\mu\text{g/g}$ )、fluoranthrene ( $5.4\mu\text{g/g}$ )、pyrene ( $14.4\mu\text{g/g}$ )、benz (a) anthracene ( $7.1\mu\text{g/g}$ )、crusere+triphenylene ( $8.5\mu\text{g/g}$ )、benzo (a) phrene ( $9.4\mu\text{g/g}$ )、benza (e) pyrene ( $6.7\mu\text{g/g}$ )、perylene ( $5.2\mu\text{g/g}$ )；ボイラーの灰の分析から、70ppbのbenz (a) pyrene、66ppbのbenza (e) pyrene、さらに、50ppbのperyleneが認められた。多環芳香族炭化水素は汚染大気の直接測定ではないが、高レベルのSO<sub>2</sub>とnitrous gases (5mg/m<sup>3</sup>かそれ以上のSO<sub>2</sub> provincial laboratory of Hygiene and prophalaxis of Milanoで測定された) が、しばしば記録されている。多環芳香族炭化水素を含んだ煙がボイラーから漏れている指標になると考えられた。アスベスト (amosite amphibole) (5) は、タービン、ボイラーや配管まわりの断熱材として使用されたり、オイルタンク周囲の防火壁として使用されている。労働者は定期的メンテナンス時の取り外しの際、曝露をうける。

15% Hydrazine溶液 (3) は、水—水蒸気行程での気泡抜き剤と防腐剤として使われ、労働者は定期的メンテナンス時の除去の際に曝露をうける。PCB (6) は、主にhexa-and hepta chorobiphenyls混合物として、poly chlorobenzeneの存在下に、dielectric in trans として圧力計として使われる。労働者はメンテナンス操作のいくつかの行程において、あるいは補充の際に曝露をうける。

クロム、ニッケルとベリリウム (4, 7) はボイラーの灰の中にあり、労働者はハンマーとピックで取り除く際、曝露をうける。濃度は上記の産業保健学部と National Board of Electricity 中央研究所で測定されている。クロムで痕跡程度から1.35重量%、ニッケルで0.18から13.22重量%、さらに1回のベリリウム測定結果は0.01重量%であった。対象 1960年1月1日現在、あるいは当研究期間を含む少なくとも6か月以上プラントで就労した、1969年12月31日までに雇用された270名全員

の労働者、集団への追跡調査が十全になされ、198★年12月31日までの会社名簿と労働者の住む地域の人口調査データが検討された。26名の労働者が死亡となった。方法 死因は、死亡地の役所での死亡登録から確認し、情報が詳細不明の時はいつも近親者からの聞き取りと臨床記録の照合をしている。Varese Provinceの南端から5kmに位置するTurbigo市（労働者のほとんどが住んでいた）の1965年から1979年の間の死亡登録を入手し、1976年から1977年の間に対応するVarese Province（Lombardy Cancer Registry）のCancer Registerの両者の癌死亡率を検討した。Person-year法により、この集団の死亡推計は計算されている対象として2群が選ばれた。小数のTurbigo男性（1971年人口調査の3,225名）に対応して、Lombardy Cancer Registryの376,128名の男性住民に対して死亡推計がなされた。Varese Provinceにおける1976年から1977年の間の悪性新生物以外の死因は、National Institute of Healthを参考にした。

これらは公式のItalian Institute of Statisticsの死亡データに基づいている。

## 結果

結果 研究期間中に労働者のうち15名が癌死した。表1は、Lombardy Cancer Registryからのデータによる推定値と部位別死亡数を示す。全部位の癌による全標準死亡率（SMR）は、95%信頼限界（CL）で198、Poisson分布で111～326であった。

Turbigo市における死亡統計による癌死亡の推定値は7.98、標準死亡率（SMR）188であった。

いくつかの発癌物質（アスベスト、多環芳香族炭化水素）は、一般に労働環境にもまた存在した。多くのメンバーはしばしば他職にも就いていたので、曝露を評価できる適切な指標はその期間であった。集団の職歴を2群に分類した。一群は10年未満、他群は10年以上の曝露である。後者で最初の10年の雇用を除いたもので（9）person-yearsが計算された。過度の危険が最も曝露を受けたグループにのみ認められた。Lombardy Cancer Registry（95% CL143-482）のデータ比較で標準死亡率276であり、Turbigoデータとの比較で260であった。より少量曝露のグループの癌死亡率は、一般と同等で推計値3.35に対し、3名の死亡であった（Turbigoデータでは3.35）。曝露開始から癌死までの中央値は19年であった。

## 考察

結果から、この研究対象とした火力発電所での長期間（10年以上の）雇用者の中で、全ての部位の癌で2~3倍高い癌死亡率が認められた。部位特異性をみた数字（表1）からは、何れか特異な器官への集中は考えられなかった。いくつかの発癌物質（いくつかの既知のあるいは推定標的器官のある）が存在し、集団の数が少ないために、最も有意な影響示標となるのは全部位癌死亡率と思われた。

実数と推計値の差が生じるかどうか確認することは、対象集団の死因のペターな確証となるかは疑問となるかもしれない。われわれの検討では臨床記録の照合と近親者の聞き取りから一つのケースで“悪性新生物”的一つと修正分類した例は“死因特定なし”的例であった。

Lombardy Cancer Registryによる死亡データに加えて死亡診断書と臨床記録の照合によっている。われわれは、それゆえ、対象集団のフォローマップに用いた方法に対して認められた過大か別の死因である可能性を除外できる。

喫煙習慣の全集団への（考慮は）適当でない。プラント内の雇用者の習慣であったけれども。対象集団と1980年にVarese Province南部で実施された疫学研究（10）にみられる集団と比較検討した。年齢をマッチさせて比較したところ、プラントでの労働者は非喫煙者の割合が高く（推計値24%に対し34%）、ヘビースモーカー（一日20本以上）の割合が低かった（推計値38%に対し33%）。したがって、癌の多発をたばこ消費量の差によるとみると不適当と思われた。

悪性新生物以外の死亡の比較検討がなされた。Varese Provinceの人口調査による死亡率を用いると、推計値32.54に対し、11名の死亡だった。この結果は、よく知られている“健康労働者効果”による比較に適した階層の欠陥によるものかもしれない（11）。

表1にみられるように、差が10年曝露に至る前に特に著明である。それ以後は縮小している。このような強い影響は、集団の雇用時年齢（中央値28.5）が高いことで説明されるかもしれない。対象集団は特別健康な人が選ばれたようにみえるので曝露影響は真の値よりもおそらく低く測定されている。なぜなら過度のリスクは被曝露集団との比較においてだけでなく、曝露集団と同様対象との比較からも。

われわれは、火力発電所の形態についていくつかの示唆が得られたものと結論する。これらの対策が、悪性新生物の疾病予防の条件であると思われた。

## 『石綿曝露性中皮腫と石綿非曝露性中皮腫の特徴』

A.Hirsch, P.Brochard, H.De Cremoux,L.Erkan, P.Sebastien,  
L.Di Menza and J.Bignon

呼吸器及び環境病理診療所,INSERM、インターニュナル病院センター、(フランス)

Erkan博士の現住所：ハセチーブ医学校 胸部疾患科（アンカラ・トルコ）

American Journal of Industrial Medicine, 3, 1982, pp.413-422

### 抄録

胸膜及び腹膜中皮腫が組織学的に確定した36例が、53か月の期間中に、胸部病棟で観察された。石綿曝露歴は、統一された問診票で全例について評価され、石綿の肺への蓄積は、肺関連の検体（痰、気管支肺洗浄液、肺組織）の鉱物学的分析を用いて28例において測定された。これらの2つの方法の結果はよく一致した。石綿曝露歴は17例において明確に関係づけられ、10例において確実に除外された。他の例では結果は決定的ではなかった。分析された臨床的、生物学的、病理学的及び予後の特徴により、明らかな石綿曝露群と石綿非曝露群とは異なっている。石綿曝露歴のない例では、それ以外に可能性のある原因物質もない。若年ならびに男女類似の発生から、環境あるいは自然な疾病が示唆される。

キーワード：中皮腫、石綿、グラスファイバー、パラフィン、放射線診断的撮影、  
石綿非曝露

### はじめに

中皮腫は稀な腫瘍であるが、過去における石綿への職業的曝露に関連することが重要である。[1974年グリーンバーグとロイド・デービス、1976年セリコフ] さらに最近、トルコで中皮腫とエリオナイト-ゼオライト（沸石）との関連が強く示唆されている。[1979年アートヴィニーとパリス] 様々な国での中皮腫の記載で、石綿曝露歴のある例の比率に（20%から72%まで）大きな開きがあることがわかった。しかし、これらの研究すべてにおいて、職業性石綿曝露歴が確実に除外される、組織学的に確定した中皮腫がかなりの比率になる。そこで、(1) 統一された問診票で石綿に関連した中皮腫の百分率を調べるため、(2) 石綿関連及び石綿非関連の中皮腫の痰と肺組織標本の両方あるいはいずれかの中の被覆された石綿

繊維の数を比較するため、(3) 石綿に関連しない中皮腫症例で、他の職業性の有害物質と関連する可能性を見つけるため、(4) 臨床的、放射線医学的、組織学的及び疫学的資料を基礎にして、石綿関連及び石綿非関連の中皮腫を比較するため、フランス・ヴァルドゥマール地方（住民1,200万人）の胸部病棟に関係した継続的症例が観察された。

## 材料と方法

1976年の10月から1981年の2月まで36例の中皮腫（胸膜中皮腫34例、腹膜中皮腫2例）が観察された。診断は、全例で病理学的標本をもとにした。ツベルクリン反応 [1964年デックとガルド] が検査された。胸部X線写真（後前方向、側面、45度斜位）[1970年マッケンジーとハリース] は、1980年の国際じん肺分類 [1979年ヒルシュ] に従って、2人の読影者（ディメンザとヒルシュ）によって分類された。胸水は、ヒアルロン酸の含有量の測定 [1980年ベルスマラ] も含め細胞学的ならびに生化学的に分析された。胸膜の病理学的標本は、1回あるいは反復的針生検と、1979年の6月以後は局所麻酔あるいは全身麻酔下での胸腔鏡 [1980年ブーチンとヴィアラ] によって得られた。この手技によって、壁側及び臓側胸膜がよく見え、組織の大きな標本を得ることができるようになった。数例で開胸胸膜切除と開腹腹膜切除が必要であった。組織標本は、光学顕微鏡と必要時に電子顕微鏡 [1979年ステブネルら] を用いて病理学的診断をフランス中皮腫登録の病理学者により調べられた。

次の資料が、原因物質を調査するための設計で統一された問診票によって集められた。それは胸部疾患の既往とレントゲン診断用胸部撮影、喫煙習慣（箱/年で表わす）、欧州委員会 [1977ツイールホイ] が提案した診断基準に従った職業性、準職業性 (paraoccupational)、環境性または家庭内での石綿曝露歴、他の職業性有害物質を探れるよう設計された統一問診票を用いた完全な職歴であり、問診表はLディメンザから直接患者に渡された。（注：問診票の見本は雑誌の編集者から入手できる。）28例で、痰と気管支肺胞洗浄液の両方あるいはいずれかの被覆された繊維（光学顕微鏡）及び肺組織内の被覆された繊維（消化マイクロ濾過法）[1974年ピッグノン、1979年ゴーディヒエットら、1980年1982年セバスチャン] の様々な生物学的標本で石綿繊維が測定された。

結果はスチューデントのt検定とカイ2乗近似値を用いて分析された。0.05以下の確率（p値）で有意とした。

## 結果

### 病理学的及び臨床的データ

53か月の研究期間中、45例からの病理学的標本が全国中皮腫登録委員会に提出され、36例が組織学的に中皮腫と確認された。組織型は、30例が上皮型、紡錘型（訳注：肉腫型）2例、混合型4例であった。他の9例は除外されたが、それは3例で材料が不十分であり、5例が転移性胸膜腺癌に分類され、1例は胸膜肉腫であったからである。病理学的診断は、6例で1回の針生検で可能であり、3例では2、3回の針生検で、9例は胸腔鏡下生検により、14例は開胸生検、1例で縦隔鏡下生検、1例で腹腔鏡下生検により診断された。2例では剖検時に診断された。

36例の確定例で、主訴は労作時の息切れ（47%）と胸痛（37%）であった。2例（第12例と第19例）で、通常の胸部レントゲン写真で胸膜陰影を示した。96%の症例で最初の胸水は滲出性であり、その67%の例では透明、30%が血性、3%が不透明であった。胸水の細胞学的検査では異常は認めなかった。

### 疫学的データ

石綿の統一問診票をもとに、36の中皮腫は次の4つの群に分けられた。（1）確実な、高度の石綿曝露歴の7例、（2）確実な、中等度の石綿曝露歴の10例、（3）確実に石綿曝露歴がない10例、（4）問診票ではっきりしない9例、である。7人の確実な高濃度石綿曝露歴のある中皮腫（表1）では、すべての患者が男で、腫瘍は57%が上皮型で、実施したすべての鉱物学的分析は陽性で、71%に反対側に石綿による胸膜あるいは実質のレントゲン異常があった。10人の確実な中等度の石綿曝露歴のある中皮腫（表2）では、2人の患者が女であり、1人は家庭での接触（第8例）であるが、石綿曝露期間（ $30.3 \pm 8.2$ 年）は確実な高濃度石綿曝露歴群（ $11.4 \pm 9.5$ 年）より有意（ $p < 0.001$ ）に長く、腫瘍は80%が上皮型で、鉱物学的分析は全員陽性であり、反対側の石綿による胸膜あるいは実質のレントゲン異常は80%に認め

られた。10人の石綿非関連の中皮腫（表3）では、4人の患者が女で、すべての腫瘍が上皮型であった。鉱物学的分析は測定をした6例中3例で、石綿小体が陽性で、第27症例で乾燥肺組織gあたり6,903本の被覆纖維が見つかったのを除いて、石綿小体は非常に少なかった。石綿関連のレントゲン異常は1例に見つかった。9人のはっきりしない症例（表4）で、5人の患者が女で腫瘍の89%は上皮型であった。鉱物学的分析は測定をした7例中6例で陽性で、症例の44%で石綿による胸膜あるいは実質のレントゲン異常がみられた。

### 高度ならびに中等度に石綿と関連が確実にある中皮腫と石綿に関連しない中皮腫との臨床的、組織学的、放射線医学的及び生物学的指標の比較

いくつかの指標は石綿関連と石綿非関連中皮腫との間で異なっている（表5）。石綿非関連群では、（1）患者がより若く、（2）彼らの平均生存期間がより長く、（3）ツベルクリン反応の直径がより大きく、（4）中皮腫と反対側の胸部レントゲン写真には石綿関連の異常はなく、（5）男女の性比は非曝露例で1.5、曝露例で7であり、（6）曝露例の腫瘍は様々な組織型だが、非曝露例では上皮型のみであった。石綿非関連中皮腫では50%が、石綿関連中皮腫では35%が、開胸胸膜生検で診断がつけられた。

### 考察

もしわれわれが問診票だけで石綿曝露を評価すると、曝露者の百分率（47%）は、他の研究者が認めた曝露者の百分率（プランテトウ [1979年] の72%、グリーンバーグら [1974年] の68%、マクドナルド [1979年] のカナダでの66%、マクドナルドとマクドナルド [1980年] の合衆国での72%、ビッグノンら [1979年b] のフランス全国中皮腫登録の77%）と比較して非常に低くなる。われわれは、肺の生体標本の被覆纖維及び非被覆纖維の測定に利点があることを以前から認めている。[1979年aビッグノンら] 問診票と測定の両方の方法の使用により、石綿曝露歴のより良い評価ができる。[1980年ディメンザラ] これらの2つの方法を用いて、われわれは、問診票ではっきりしない9例のうちから6例見つけて追加し、問診票

で曝露歴のない10例のうちから3例の曝露例を見つけた。その1例（第27例）は革製品製造者で、おそらく石綿曝露歴がある。（靴屋の中皮腫が1例報告されている。[1980年デカッフル]）われわれは非典型的石綿曝露を2例観察した。1例目は、数年前に石綿セメントを用いていくつかの鶏小屋を作っていた農夫である。類似の曝露例をアシュクロフト [1973年] が発表している。2例目は宝石商で、この職業はコクレインとウェブスター [1978年] の症例で記述されている。石綿暴露は、男性では職業性であるが、家庭や準職業性 (paraoccupational) 曝露が女性で認められる。性差に関する曝露様式はすでに記述されている。[1977年ハサンら、1978年ヴィアンナとボラン、1979年マクドナルド] 石綿曝露の長さ、潜伏期、平均年齢、性比及び胸膜または腹膜の局在に関するわれわれの所見は、以前に報告されたものと類似している。[1976年セリコフ、1974年グリーンバーグとロイド・デービス、1974年ヒンズ、1978年プランテトゥ、1979年マクドナルド]

多数の物質は、実験的に胸腔あるいは腹腔に注入されると胸膜あるいは腹膜の腫瘍を惹き起す。これに関して、グラスファイバーとガラス粉末 [1973年ワーゲナーら] や、アルデヒド木リグニン成分 [1972年シェンタルとギッバード]、1-ニトロソ5, 6-ダイドロウラシル [1975年ペルフレンとガルシア]、ステリグマトシスチン [1978年寺尾]、メチル (アクティクソキシメチル) ニトロソアミン [1979年ベルマンとライス]、除草剤 [1980年ドナラ] により動物に中皮腫が誘発されている。一方、次にあげるいくつかの物質は石綿と共同して発癌性を示す；放射線照射 [1980年ラヒューマラ]、放射線照射と3-メチルコラントレン [1981年ウォレンら]、N-メチル-N-ニトロソウレタン [1979年河合]、そしてジメチルベンツアントラセン [1980年トッピングとネティシャイム] である。石綿非曝露例の完璧な職歴（表3）は、これらの実験資料に関して考察されるべき疫学的要素を仮説的に示す。2人の患者（第32例と第33例）は、こわれた電球のガラスの破壊をしていてガラス粉じんに曝露した。1人の患者（第28例）は、右肋横角に（26年間で累積9.5ラド）X線照射を受け、同じ部分に中皮腫を発生し、そこにレントゲン写真上異常陰影を呈したホワイトカラーの労働者である。これは、肺結核のための虚脱療法後に観察された、われわれのうちの1人（Jビッグノン）の症例に似ている。[1968年クレーチンら] もう1人の患者（第29例）は溶かしたパラフィンを使っていた。こ

の所見は、規則的に灯油を摂取してできたパラフィン肺肉芽腫に極めて隣接して発生した胸膜中皮腫の最近あった症例と比較すべきである。[1980年メイニアードら] 石綿曝露群の特徴、特にわれわれが肺に見つかった多量の被覆纖維から第28例が過去に曝露していたと考えるならば（表3）、その特徴と、石綿非曝露症例群は有意に異なるいくつかの特徴を呈する。それらの特徴の中で、年齢と性比については、ピートら [1981年] のロサンゼルス州で診断された中皮腫の中の石綿非曝露例の研究と以下のとく極めて類似している。（1）非曝露例は曝露例より（及そ10歳）若い。（2）曝露群では男性の発生が優位であるのに対し、男性（6例）と女性（4例）の発生数が似かよっている。ペトら [1981年、1982年] は、曝露例では、中皮腫の発生率は最初の曝露からの時間に相関するが、非曝露例では発生率は年齢に相関する。このことは、「非曝露」例は、トルコの例で考えられたように、子供の時からの石綿纖維の環境曝露のためか（注）、あるいは別の原因物質か、を示唆している。（3）患側の反対側の石綿に関連したレントゲン所見は、石綿曝露17例のうち13例にみられたが、石綿非曝露10例のうち9例にみられなかった。（4）石綿曝露17例中、上皮型中皮腫は12例に、混合型は3例に、紡錘型は2例にみられた。石綿非曝露10例中、中皮腫はもっぱら上皮型であった。ピートら [1981年] は、これらの例は中皮腫ではあり得ない！と示唆した。しかし、われわれの症例において、中皮腫委員会全体の合意があった。（59非曝露例の診断後の生存率は、曝露例に比べ有意（2の因子によって）に長い；われわれはこの差について説明できないが。

注）この論文を証明するため、われわれは確かに曝露のない2例を追加して観察した：1例は（表3の）第36例の妹で44歳、哲学の教師として働いていた。2人の兄妹は、汚い接着剤工場の近所で幼少を過ごした。もう1例は57歳の男で軍人で、生まれてから19歳までギロンデ造船所の（500m未満の）近所に住んでいた。

#### 謝辞

病理標本を検査して下さったP.ランクレ先生とM.ネビュ先生、フランス中皮腫委員会の病理学者のみなさん及び批評と有益な助言を下さったJ.ピートさんに深く感謝します。

## 第二部 悪性中皮腫とはどんな病気か

表1 高度な石綿曝露が確実な7症例の臨床的、鉱物学的特徴

職業	番号	性	年齢	組織型	石綿曝露 (問診表)		被覆石綿纖維数 洗浄液中(ml)	乾燥肺中(g)	反対側 X線 異常
					期間 (年)	潜伏 期(年)			
石綿セメント 鶴小屋建築工	1	男	56	上皮型	13	15			—
バッテリー ボックス製作工	2	男	66	混合型	5	32	16	1,441	+
蒸気機関組立工	3	男	72	紡錘型	1	36		1,183	—
機関車保温工	4	男	69	上皮型	12	55	3		+
ボイラー製造工	5	男	55	上皮型	16	35			+
石綿ジョイント 切断工	6	男	62	上皮型	2	26	3	1,430	+
石綿吹き付け工	7	男	59	混合型	31	31			+

表2 中等度の石綿曝露が確実な10症例の臨床的、鉱物学的特徴

職業	番号	性	年齢	組織型	石綿曝露 (問診表)		被覆石綿纖維数 洗浄液中(ml)	乾燥肺中(g)	反対側 X線 異常
					期間 (年)	潜伏 期(年)			
蒸気機関組立工 の妻	8	女	57	上皮型	30	30	2		+
ダストシート 工場事務員	9	女	45	上皮型	20	20	2.7		+
発電所運転員	10	男	51	上皮型	26	26	0.2	1,040	+
鉄道職工	11	男	72	上皮型	33	40	3		—
鉄道保線工	12	男	68	上皮型	30	43	1.6		—
アルミニウム炉工	13	男	58	混合型	25	25	0.8	2,000	+
宝石商	14	男	89	上皮型	31	40	0.2	60,000	+
電子(医療機器) 組立	15	男	76	紡錘型	50	60		2,400	
化学工場石工	16	男	74	上皮型	23	31	2.1		+
駅保守係	17	男	62	上皮型	35	44	2.2	1,000	+

表3 石綿非曝露が確実な10症例の臨床的、鉱物学的特徴

職業	番号	性	年齢	組織型	痰中	被覆石綿纖維数 洗浄液中(ml) 乾燥肺中(g)			反対側 X線 異常
革製品製造工	27	男	75	上皮型	0		6,903		—
文学教師	28	男	57	上皮型	0				—
印刷工(シルク スクリーン)	29	男	56	上皮型	0				—

事務員	30	女	56	上皮型		+
事務員	31	女	45	上皮型	39	-
電球検査官	32	女	59	上皮型	0	-
ガラス検査官	33	女	64	上皮型		-
植字工	34	男	41	上皮型	0.15	-
郵便振り分け係	35	男	67	上皮型		-
家主	36	男	48	上皮型		-

表4 問診票で石綿曝露がはっきりしない9症例の臨床的、鉱物学的特徴

職業	番号	性	年齢	組織型	痰中 被覆石綿纖維数	反対側 X線異常	
アイロン工	18	女	68	上皮型		-	
宝石商の娘	19	女	35	上皮型		-	
自動車修理工の妻	20	女	68	混合型	560	+	
石綿吹き付けビル の向かいの住人	21	女	73	上皮型	0.7	+	
石綿吹き付けた部屋 での簿記	22	女	67	上皮型	2.3	-	
旋盤工／コイル巻き工	23	男	71	上皮型	93,600	+	
自動車修理工	24	男	70	上皮型	0	-	
建設鉄筋工	25	男	70	上皮型	1	2,000	+
車両室内装飾	26	男	64	上皮型	0.9	-	

表5 問診票がはっきりしている27例の中皮腫の臨床的、組織学的、放射線医学的及び生物学的特徴

指標	石綿曝露例 (問診票+) 例数17	石綿非曝露例 (問診票-) 例数10	p値
平均年齢	64.1±10.7	56.8±10.3	有意差なし
平均生存期間（月）	11.9±4.6	31±12.6	< 0.01
ツベルクリン反応（直径mm）	5.3	12.2	< 0.05
反対側レントゲン異常（百分率）	76	10	<0.001
男性（百分率）	88	60	有意差なし
組織型（百分率）			
上皮型	70	100	有意差なし
紡錘型	12		
混合型	18		
開胸胸膜切除（百分率）	35	50	有意差なし

## 『イングランド東南部における悪性中皮腫：272症例の臨床病理学的報告』

D.H.Yates,P.N.Stidolph, K.Browne

呼吸器疾患医学審査センター（MBC）（ロンドン・イギリス）

B.Corrin

帝国医科大学附属王立ブロンプトン病院病理学教室（ロンドン・イギリス）

Thorax, 52, 1997, pp.507-512

### 抄録

**背景：**悪性中皮腫は石綿曝露に関連する稀な胸膜腫瘍である。石綿曝露に関連しない悪性中皮腫の割合はどのくらいか、また、石綿曝露群と非曝露群との間に何か特徴の違いがあるかは、まだ十分に記録されていない。この調査は、イングランド東南部から集めた多数の悪性中皮腫の職業的、臨床的、病理学的特徴の報告である。

**方法：**この地域からの全272症例は、生存中から、もしくは死後に剖検で悪性中皮腫が示唆されてから調査された。職歴、臨床経過、死の状況に関してさらに詳細な情報が集められた。剖検は98%の症例に施行された。診断を確定し、腫瘍の組織型を確定し、石綿肺や石綿小体の有無を確認するために、肺組織が組織学的に検査された。

**結果：**87%の症例で石綿曝露が証明され、残りは石綿曝露が認められないか、石綿小体が見出されなかつた。94.5%が胸膜に、5.1%が腹膜に、0.4%が心膜に生じていた。右側に生じたものの方が、左側に生じたものより多かった（比は1.6:1）。患者はたいがい息切れと胸痛を呈したが、33%は胸痛はないが胸水の滲出を呈した。最初の石綿曝露から発症までの平均期間は40年（標準偏差SD±12年）で、発症から死亡までの生存期間の中央値は14か月（四分位数間領域IQR±12か月）であった。肉腫細胞型、上皮細胞型、混合細胞型の生存期間の中央値は、それぞれ、9.4か月（IQR±10か月）、12.5か月（IQR±18か月）、11か月（IQR±14か月）であった。偶然発見された症例の方が、生存期間が長かった。石綿関連性の中皮腫も、石綿非関連性の中皮腫も、臨床的特徴は同様であった。

**結論：**イングランド東南部では、悪性中皮腫症例のほとんどは石綿曝露に結びついている。石綿関連性のものも非関連性のものも、臨床的特徴は同様であった。

## キーワード：中皮腫、石綿、胸膜腫瘍

### はじめに

悪性中皮腫は、普通石綿曝露に起因する稀な腫瘍で、英国内で発生率が次第に上昇している。1 悪性中皮腫の臨床的、病理学的特徴は、これまで十分に記述されてきている。2-4 しかしながら、これまで公表されてきた一連の調査では、母集団が小さく、臨床的、職業的、病理学的な詳細を完全に得ることは難しかった。石綿非関連性腫瘍の割合や、組織型による生存期間の違いや、石綿非関連性腫瘍の特徴は、同様に不確かであった。今回の報告は、イングランド東南部という限られた地理的領域の中で、1987年の1年間に、悪性中皮腫が原因で死亡した、272症例の完全な記録を提供するものである。

英国では、職業性肺疾患に対する補償のシステムが1931年から存続しており<sup>5</sup>、生存中ないしは死後の請求を、じん肺審査会（Pneumoconiosis Panels（現在では医学審査センター（MBCs : Medical Boarding Centres）と呼ばれる））の地域ネットワークが査定している。ロンドンMBCは、産業地帯のイングランド東南部の全域を扱っている。

イングランドでは、産業性疾患（industrial disease）によると疑われる死者は、全員検死官に報告され、剖検が施行されなければならない。1988年4月までは、悪性中皮腫の全症例を、肺の特殊検査のためにMBCにまわすことが検死官に命ぜられていた。死因と職業性肺疾患の有無に関する専門医の報告が、こうして検死官に提出された。

産業との因果関係（industrial causation）を疑われて法的に検死官への報告を要請された症例はごくわずかで、実際には—補償の問題のため—悪性中皮腫と診断されたほとんど全症例が差し向けられてきた。しかしながら、石綿曝露の可能性が極度に少なううだつたために、未報告にとどまってしまった症例も少しはあるかもしれない。臨床上の情報は、石綿の職業性曝露の立証により補完された。それは官庁が石綿曝露の可能性を注意深く立証するのと同様にして行われた。このシステムは、この地方の悪性中皮腫の全症例に関する完全な情報を収集する結果となったが、産業死に対する給付（industrial death benefit）が廃止されたことで、このシステムも終了した。1987年はそのため、石綿が原因しているという疑いがわ

すかでもあった悪性中皮腫の全症例の完全な記録が行えた最後の年であった。

## 方法

### 症例収集：

1987年に悪性中皮腫で死亡した全症例が調査された。症例には、産業障害給付(industrial disablement benefit)のためにあるいは訴訟のために、生存中に検査されていた患者も、この診断名が生存中から考えられていたり、死後見つけられた患者も、また、剖検で確認された患者も含まれる。

### 職歴：

職歴は複数の情報源から得られた。補償のための請求があった場合は、詳細な雇用歴が入手できた。請求がなかった場合は、職歴の詳細は、遺族から、病院のカルテから、検死審問での検死官の報告から、得られた。各症例で、入手された職歴を経験のある職業性呼吸器内科医が調査し、石綿との接触をもたらしたと思われる雇用に関しては、ひとつずつどんなものでも、さらに詳細が得られた。石綿との接触を伴いやすいこれらの仕事は、イングランド東南地方では、30年以上の長きにわたって、以前からMBCによって記録されてきた。石綿製造業や他の産業への定期的な石綿調査の結果の照合により、また石綿関連疾患の補償請求により、記録されてきたのである。石綿曝露歴が得られなかった場合でも、これらの記録が参照された。加えて、雇用記録が搜し出された。当該の人物が当該の雇用で働いていたことを、日付も含めて、以前の雇用主や同僚や親族に文書上で裏書きしてもらうかたちで、地方自治体職員が職歴の詳細を立証し、石綿との接触を確認した。

症例は、職歴と組織学的所見をもとに、4群に分類された：(1) 明確に曝露していたもの、(2) おそらく曝露していたもの、(3) 非職業性の曝露、(4) どんな曝露もなかったもの。こうすると例えば、職歴はほとんど得られなかつたが、剖検材料の組織学的検査で石綿小体が容易に見つかった症例は、石綿曝露群に分類される。石綿小体は認められなかつたが、故人が石綿曝露のありそうな職場で働いていた場合、症例はおそらく石綿曝露していた群に分類される。個人が働いた職場は曝露可能性が少なううだが、一般には曝露性が高いと認知されている産業

であった場合は、石綿小体が全くあるいはほとんど見られなくても、同様におそらく曝露していた群として記録された。非職業性曝露は職場以外での曝露歴を持つものを含む。曝露なしの群には、石綿小体が全く認められず、全職歴を調べても石綿曝露がありそうもない場合にのみ、入れられた。この分類基準は、他よりも石綿曝露群と分類されやすい結果となった。

#### 臨床的特徴：

臨床的特徴は、生存中にMBCで行われた一般検査と、病院の記録、胸部X線、検死官の審問記録、剖検記録から確認された。

#### 組織病理学的検査：

肺は肉眼的に検査され、また、腫瘍部及び非浸潤部の両方からそれぞれ3片が取られた。組織学的検査は、著者のひとり（B. Corrin）が、事前に職歴を知ることなく行った。腺様構造のみが明らかな場合、通常のヘマトキシリニーエオジン染色の上に、粘液性物質の証明のためにジアスターーゼ-PAS（過ヨウ素酸シッフ）染色及びアルシンブルー染色が、ヒアルロニダーゼ消化で対象をとって補われ、また、CEA（癌胎児性抗原）の免疫細胞化学的検査が補足で行われた。石綿小体を確認するために、対側肺から $30\mu\text{m}$ 厚の未染色の3片が取られ、全体を精査された。石綿小体の数は、なし、まれ、少ない、見られやすい、多数、というように記録され、石綿肺の診断は、多数の石綿小体に間質の纖維症が伴っていたときにのみ下された。2症例では、組織学的所見が疑わしく、臨床所見やX線所見を注意深く考慮してから一連の症例に加えられた。

#### データの分析：

各群の割合の差はカイ（ $\chi$ ）二乗検定され、年齢の差はスチューデントt検定された。計算はすべて1台のDell-PCとNCSS統計ソフトで行われた。結果は、平均値と標準偏差（SD）をもって報告され、生存期間のデータは中央値と四分位数間領域（IQR）をもって報告された。

## 結果

### 年齢、性別の分布と喫煙習慣との関係：

MBCに差し向けられた計285症例のうち、272症例（うち男性は252症例）が悪性中皮腫として認められた。死亡年齢は、平均65.2歳（SD±9.5歳）で、39歳から92歳にまでわたっていた（図1）。男性（平均65歳（SD±10歳））と女性（平均66歳（SD±9.6歳））との間には有意差はなかった。

発症からの生存期間の中央値は14か月（IQR±4か月）で、0~91か月にまでわたり、女性と男性との間に有意差はなかった。ほとんどの患者は9か月も生存できず、40か月を越える生存は非常に稀であった（4%）。腹膜中皮腫では、生存期間は有意に短かった（7か月（IQR±4か月））。喫煙は、中皮腫の危険因子ではないので、喫煙習慣は分析されなかった。<sup>6</sup>

### 職業性石綿曝露：

2症例以外の全症例で詳細な職歴が得られた。10症例では、石綿曝露歴は否定されるか確認できなかったにもかかわらず、多数の石綿小体が見出され、これらは石綿曝露群に分類された。

石綿の職業性曝露は全症例の86.8%に認められた（212症例は明確に、24症例はおそらく曝露した群；表1）。30症例は石綿曝露歴が引き出されず、石綿小体も全く認められなかった。4症例（2症例は石綿労働者の親族で、1症例は自宅で台所の改装中に石綿板を切断したことがあり、残り1症例は石綿工場の近くに住んでいた）は、石綿小体は認められなかつたが、非職業性曝露があった可能性があると、検死官によって容認された（表2）。2症例は情報が不十分なため、明確な分類が下せなかつた。

168症例（61.8%）は、最初の曝露の日時が十分立証された一すなわち、最初の曝露の正確な日付が、患者自身や親族や同僚の想起からではなく、雇用記録のような客観的な記録によって、証明された。全症例の潜伏期間（最初の曝露から死亡までの間隔と定義される）は、平均41.4年（SD±11.7年）で、15年から67年にわたりていた。胸膜腫瘍症例では、潜伏期間は有意に長く、46.7年（SD±11.3年）であった（p<0.05）。潜伏期間の度数分布を図2に示した。曝露期間に関する情報は

166症例（61%）で入手できた。石綿の種類を同定するのは難しいが、英國では混合曝露が一般的である。その166症例の曝露期間は、平均19年（SD±13年）で、3か月から53年にわたっていた。腹膜腫瘍症例の曝露期間は、胸膜腫瘍症例に比べて有意差はなかった（17.3年（SD±14年）対19年（SD±13年））が、腹膜腫瘍では、曝露期間の情報が得られたのが9症例のみであったため、この計算の信頼性には疑問の余地がある。34症例では石綿曝露の職歴もなく、石綿小体も認められなかった。

#### 腫瘍の位置：

腫瘍の位置は、臨床上、X線上、剖検上のデータから決定された。胸膜腫瘍が両側にあった場合、腫瘍の位置は、最初の症状を発した側か、最初のX線上の異状があった側に分類された。同様に、胸膜腫瘍も腹膜腫瘍もあった場合は、最初の腫瘍の位置は、全面に出た臨床所見から判断された。

257症例で胸膜腫瘍が発生し、右側優位であった（右側157症例、左側99症例、比は1.6：1）。1症例は胸膜腫瘍の起源の側が決められなかった。腹膜腫瘍は14症例（5.1%）で発生し、心膜腫瘍は1症例であった。

#### 病理学的所見：

剖検は267症例（98.1%）で行われ、265症例（97.4%）で組織学的に中皮腫が確定された。2症例は組織学的所見は特殊染色をしてもあいまいであったが、臨床上、X線上の根拠から、中皮腫の診断が認められた。残り5症例は、残された生検材料から組織学的確定が得られた。

転移（対側肺や胸膜への、あるいはそれ以上の距離の二次的な拡散と定義される）は、150症例（55.1%）で見られた。石綿肺は、症例数は少なかったが、胸膜腫瘍より腹膜腫瘍でより多く見られた—腹膜腫瘍5症例（35.7%）：胸膜腫瘍10症例（3.9%）（ $p<0.01$ ）。石綿小体は125症例（46%）に存在し、プラークは剖検上またはX線上、78例（28.7%）に認められた。

悪性中皮腫の組織型への分類を表3に示す。剖検は267症例で施されたが、組織型への分類は250症例でのみ得られた。組織が不十分であったり、保存状態が悪かったり、といった技術的因子があったためである。肉腫細胞型が83症例、上皮細

胞型が81症例、混合細胞型が84症例、そして2症例が組織学的構造が決められなかった。肉腫細胞型と上皮細胞型の成分が双方とも明らかにあれば、少ない方の成分がどんなに少なかろうと混合細胞型と診断された。平均生存期間は、上皮細胞型16.2か月（SD±13か月）、混合細胞型14.7か月（SD±13.5か月）、肉腫細胞型10.1か月（SD±7.5か月）で、肉腫細胞型は優位に低かった（ $p<0.05$ ；図3）。生存期間の中央値はそれぞれ、上皮細胞型12.5か月（IQR±18か月）、混合細胞型11か月（IQR±14か月）、肉腫細胞型9.4か月（IQR±10か月）であった。組織型と転移度を比較すると、各組織型の間で有意差は見られなかった。

#### 臨床所見：

ほとんどの患者は頭痛と息切れを呈した。他の所見には、疲労感、体重減少、盜汗、気胸、胸壁の腫瘍があった。息切れはあるが胸痛はなく、胸水の滲出を伴うというのが90症例（33%）で呈された所見であった。胸水の滲出は104例（38%）で存在した。55症例（20%）は他の症状を呈していた。これには腹膜腫瘍症例（腹部不快感、腹満、腹水）、偶然発見された症例（n=10症例）、胸壁の腫瘍を呈した症例（n=11症例）が含まれる。23症例は呈した所見が不明であった。

滲出液を呈する症例の平均生存期間は、胸水の滲出を伴う症例（15か月（SD±11か月））と、胸痛を伴う症例（13か月（SD±9か月））とでは有意差はなかった。10症例は、他の理由からルーチン胸部X線を撮った後に診断が得られたのだが、胸部症状は1例ももっていなかった。これら無症候群の生存期間の中央値は21か月（IQR±4か月）と、優位に長かった（ $p<0.05$ ）。これらの症例では、6症例で胸膜の異常が胸水の滲出であらわれ、その後平均12か月で胸痛に発展した。

#### 職業性曝露のない中皮腫症例：

職業性曝露のない34症例が認められた。これらの症例での男女比は1.35：1であり、全症例での比（12.6：1）と比べて有意に差があった。これは、Hirschら7、Petoら8、Lawら9、の非石綿関連症例の記録を裏書きするものである。平均死亡年齢は石綿関連症例と比べて有意に低く（非石綿症例63.0歳（SD±10.2か月）対石綿症例65.4歳）、平均生存期間は石綿関連症例（13か月（SD±12か月））と比べて短

かったが、これらの差は統計上有意なものではなかった。この中には、胸膜腫瘍33症例（右側20症例）、腹膜腫瘍1症例が含まれていた。

生存期間中曝露が想起されず、石綿小体も剖検上見られなかつた症例のうち、6症例の職業は、ある曝露を伴う可能性があった。しかし、もしこれらの症例を非曝露群から除いても、平均死亡年齢と平均生存期間は有意に変化しなかつた。

## 考察

石綿に曝露した労働者における悪性中皮腫による死亡率の継続的な増加は、この稀な腫瘍が次第に増え一般的になりつつあることを暗示している。1 今回の調査は、1976年以来3、英国から最大の悪性中皮腫症例数を報告し、その臨床的、職業的特徴を明らかにした。これは、この腫瘍の初期診断に役立つことになるだろう。石綿に関連して死亡したと疑われる全症例をルーチンにMBCに差し向けるシステムは、1987年にはまだ稼働しており、これはじん肺調査報告で起こりがちな職歴による選択のバイアスを少なくしたと思われる。もちろんこうしたバイアスはなかなか減らせないものなのだが。剖検組織の高い入手率は、組織学的根拠に基づく診断をより確かにし、職歴は多種類の情報源から得られ、多数の方法によって曝露可能性が注意深く審査された。

今回の調査は、石綿曝露が悪性中皮腫の主な原因であり、非職業性起源の中皮腫はわずかであることを示した。これは以前の調査結果と同様だが10-11、石綿曝露歴がわかれれば、剖検につながり、悪性中皮腫の病理学的診断に結実する見込みが非常に高いので、これは職業情報源選択の問題を反映しているのかもしれない。10 造船作業で曝露した症例が多いが、これは劣悪な衛生状態で過去に曝露した典型的症例である。しかし、全症例の37%が大工、電気技師、調査労働者、建設労働者、海軍の技術労働者であり、曝露予防が適切でなかつたのだろうということがわかつたことは、特記すべきことである。石綿曝露を疑う指標の高さと、注意深い職歴の聴取は、悪性中皮腫の診断のために、こうしていまだに第一の重要性をもつている。

悪性中皮腫は一般的に中年後期の疾患であり、今回の調査での平均死亡年齢（65歳）は、これまでの一連の調査<sup>14</sup>と比べていくぶん高い。これは粉じんレベル

の改善を反映しているのかもしれないが、しかし、発症年齢の分布曲線は幅広い年齢の幅を示している（30代から90代まで）。平均潜伏期間は約40年で、他の報告での最小潜伏期間は15年であったから14、これはまた比較に値する。腹膜中皮腫症例の方が潜伏期間が長かったが、これは以前の一調査15で示されたとおりであった。

中皮腫における胸膜腫瘍の割合の高さは、英國でのほとんどの研究と同様だが、逆の結果がいくつかのコホート研究では示されており、これは主に米国のものである。興味深い一所見は、はっきりした右側優位で、右側と左側との比は1.6：1であった。このことは以前ある評論16で示され、ドイツでのある一連の調査17でも記載されたが、これらの観察は母集団の小ささのため確実性に限界があったのである。この可能な説明としては、左右肺で纖維沈着性が違う、右側の方が胸膜の表面積が大きい、リンパ流通性が違う、等があげられる。

今回の調査での臨床的特徴には、石綿関連症例と非石綿関連症例との比較が含まれる。胸痛、呼吸困難、息切れが前景所見となることは、これまでにも十分に認識されていた3,16が、石綿曝露歴の違いで区別されてはこなかった。胸痛は中皮腫で一般的に呈される所見であるが、今回の症例のうち38%が胸水滲出を呈し、これらのうち弱い胸痛を伴うだけのものが散見された。これは、胸水滲出のある症例では、すべて中皮腫が考慮されるべきであることを示唆するものである。

今回の調査では、剖検が非常に高率で施行された（98%）。剖検で適当な組織標本が得られ、初発の腫瘍の位置や転移の位置の正確な説明につながった。248症例（91%）で組織型が決定でき、これと臨床経過を相関できた。以前は各組織型の発生率に関して、報告間の矛盾があった。ある報告は上皮型細胞の優位を示し2,18,19、他の報告は発生率に有意差を認めなかった4,15,20。これは母集団の小ささと、採用された収集方法の違いを反映しているのかもしれない。今回の一連の調査は剖検例に基づいており、幅広く腫瘍の収集ができた。今回の調査では、各組織型で発生率は同様で、肉腫細胞型の生存期間が短いことが確かめられた。混合細胞型と上皮細胞型の間で生存期間に有意差は認められなかった。また、各組織型の間で転移性に差はなかった。

今回の調査では、非職業関連性中皮腫の調査に特に关心が持たれたが、それは、これまでの調査ではその生存期間がまちまちに報告されてきたからであった。今

回の調査では、非石綿曝露症例の選択基準は曝露症例よりも厳しく、曝露症例と異なる性比（1.35：1）は、これらがおそらく純粹に非職業性起源の中皮腫であることを確認するもののように思われる。非曝露症例は平均して全体より少し若く、これは他の研究<sup>7,8</sup>と同様であるが、有意差はなかった。以前の報告には、非石綿関連症例の生存期間は、石綿関連症例よりも短いことを示すものがあったが、今回の調査ではこれは確認されなかった。同様に、腫瘍発生位置や左右差に関しても有意差は認められず、臨床経過にも差はなかった。このように、石綿関連症例を非石綿症例から区別する所見は何も見出されなかった。

この調査は、治療を評価することを企図したものではない。予防や治療の新方式がいまも開発中であるが、重大な困難のひとつは、悪性中皮腫は一般的に発症が遅いことである。今回の一連の調査では、10例の患者が、他の疾患の精査のためのルーチン胸部X線検査で、偶然異状が発見された。これら無症候性の患者の生存期間は全体に比べて長く、わずかな胸壁異状感が胸水滲出や胸痛よりも先行していた。これは、悪性中皮腫は、発症まで時には1年近くも存在することもあることを示唆している。これらの所見は、早期発見一例えば危険性の高い集団をスクリーニングすることで一により、将来、まだ限局している腫瘍に適切な治療を施すことで、予後を変えることができるか、という問題を提出するものである。

#### 謝辞

Kate O'Dwyerに対し、この原稿の準備を様々に手伝ってくれたことに関して謝辞を申し上げる。また、Owen Egginton社会保障省医務部長に対し、今回の結果を公表することを認可していくことに関して謝辞を申し上げる。表明された見解は著者らのもので、社会保障省の見解を代表するものではない。

\*以下の図が添付されている。

図1：悪性中皮腫の死亡年齢分布（n=272人）

図2：悪性中皮腫の潜伏期間の分布（n=168人：石綿の職業性曝露期間が確認できたもの）

図3：悪性中皮腫の各組織型の生存期間曲線（n=250人）肉腫細胞型と他の組織型の生存期間の中央値においてp<0.05の有意差が認められた。

## 第二部 悪性中皮腫とはどんな病気か

表1 悪性中皮腫事例における石綿曝露 (n=272)

	事例数	%
<b>職業性曝露</b>		
明確な曝露	212	(77.9)
おそらく曝露	24	(8.8)
非職業性曝露の可能性	4	(1.5)
曝露なし	30	(11)
不詳	2	(0.7)
<b>合計</b>	<b>272</b>	<b>(100)</b>

表2 悪性中皮腫事例における石綿の職業性曝露 (n=272)

	事例数	%
<b>明確なまたはおそらくの職業性曝露：</b>		
造船及び船舶修繕工	42	(15.4)
ボイラー・配管・暖房工	40	(14.7)
大工	30	(11.0)
電気工	27	(9.9)
建設・解体工	23	(8.5)
石綿製品製造・販売労働者	14	(5.1)
断熱作業・保温工	13	(4.8)
発電所労働者	11	(4.0)
港湾労働者	6	(2.2)
鉄道車両製造工	6	(2.2)
研究所・調査労働者	7	(2.6)
海軍水兵	3	(1.1)
その他	14	(5.9)
<b>非職業性曝露の可能性</b>		
職業性曝露労働者の親族	2	(0.7)
(1件は妻、1件は子)	1	(0.4)
自宅改装のため石綿板を切断	1	(0.4)
石綿工場近隣に居住		
曝露なし		
事務所・学校労働者	8	(2.9)
家事・室内清掃労働者	4	(1.5)
郵便物分類・配達労働者	2	(0.7)
工場労働者・職人	1	(0.4)
その他	12	(4.4)
不詳	2	(0.7)
<b>合計</b>	<b>272</b>	<b>(100)</b>

表3 各組織型の生存期間と転移度 (n=250)

組織学的タイプ	件 数 (%)	転 移 (%)	生存期間 (月)
上皮細胞型	81 (32)	50 (62)	16.2 (13)
混合細胞型	84 (34)	48 (57)	14.7 (13.5)
肉腫細胞型	83 (33)	43 (52)	10.1 (7.5)
分類不能	2 (1)	— —	

### 短報『イタリアの熱電力発電所労働者における悪性中皮腫』

P.Crosgnani,F.Forastiere,G.Petreili,E.Merler,E.Chellini,N.Pupp,

S.Donelli,G.Magarotto,E.Rotondo,C.Perucci and F.Berrino

American Journal of Industrial Medicine, 27, 1995, pp.573-576

石綿はイタリアの電力発電所で広く使用されてきたため、様々な職種での労働者への曝露の実例が知られてきている。予防的手段は1970年代後半になり初めて講じられた。われわれは、今回コホート調査が実施された3か所のイタリアの発電所労働者の中での4例の中皮腫を、また、トスカニ地区で悪性中皮腫に関して行われた総合調査による3例とを併せて報告する。コホート調査のデータを合わせると、肺癌の過剰死亡もまた明らかである。曝露に関する量的な評価なしでも、今回の報告は電力発電所での石綿のリスクの重要性を示している。リスクは何らかの特定の職種の作業者に限定されたものではないようである。

キーワード：発電所、熱電力、中皮腫、肺腫瘍、石綿、職業性リスク

### はじめに

電機産業に関連した癌のリスクが最近報告されている。[Boffettaら,1991] 量的なリスク評価は十分でない場合ですら、石炭、石油、原子力の一群は、癌の危険から無関係なものではない。伝統的な石油や石炭による火力発電所では、様々な既知の発癌物質や発癌が疑われる物質の曝露が起きている。石綿、多環性芳香族炭化水素、ヒドロジン、PCB、クロム、ニッケル、ベリリウム、[Cammaranoら,1984] 特に石綿は高温蒸気（ボイラー、パイプ、タービン）に接する面や、電

気のワイヤーの束の耐火隔壁の断熱材として広く使用されてきた。(通常12-18か月毎の)定期点検や故障例の際に曝露がおきる。調節したり修理しなければならない装置へ近づくには、断熱製品を除去しなければならない。いくつかの予防手段がとられた1970年代後半まで、石綿含有製品の除去作業は湿式化や真空掃除機の使用なしで、ハンマーやベンチを用いた手作業で行われていた。個人保護具はまれにしか使用されなかった。作業の実施領域が隔離されたり、封印されることはないかった。同じ作業場所で、しばしば発電所の労働者が日常の業務にあたっていたのである。

こうした場面における石綿による健康への危険に関する証拠は多くはない。1975年にBonnelらは、発電施設で労働していた断熱工と断熱補助員に8例の中皮腫が起きたことを報告した。Hirschらは、フランスの発電所の労働者に石綿曝露によると思われる臨床的な変化を報告している [1979]。これらの変化は、断熱作業に関係する労働者に限定されたものではなかった。Lermanらは、イスラエルの発電所で、2名の中皮腫が(事務員と断熱工に)生じたと報告した [1990]。

1991年、発電所の労働者の中皮腫の1例を、われわれのひとり [Paolo Crosignani] が報告した。この点に関して、さらに情報を得るために、他の中皮腫例を調査することは価値のあることであった。この目的で、われわれはコホート研究をすでに行った3か所のイタリアの発電所の臨床医と共に調査をした。[Cammaranoら,1984、1986、Forastiereら,1989、Petrelliら,1989] トスカニ地方で実施された中皮腫の調査 [Chelliniら,1992] もまた参考にした。

### 症例報告

4例を、発電所の臨床医が把握していた。発電所の過去の従業員の他の3例は、トスカニ地方の調査のファイルで発見された。

表1に、各人の概要を示した。全例が顕微鏡で診断をされていた。第3例を除いたすべてが、直接イタリア国立電気局 (ENEL) に雇用されていた。

全例に石綿曝露の可能性があった。第1例は、断熱目的で被覆物や他の石綿製品を扱っていた。第2、4、5例は、断熱材の除去に関してしばしば補修作業に従事していた。第3例は、直接断熱工として働いていた。第6例は、石綿で汚染された作

業環境で清掃工として働いていた。事務員である第7例は、直接石綿含有製品を扱うことはなかった。しかし、発電所の汚染区域で作業時間の一部を過ごしていた。今回報告した7例は、発電所の様々な作業に従事していた。今回の報告は、石綿の危険は断熱工のように直接従事した労働者に限定されずに、発電所のほぼすべての労働者に関係していることを示している。

過剰危険度の推定は、1,577名の個人からなる既に報告した2つのコホート [Cammaranoら,1984、1986、Petrelliら,1989] に属する2例（第1例と第2例）の検討から得ることが可能である。もし1992年末まで、これらの人の追跡が死亡や脱落なく継続されたとすると、初曝露から20年以上経過した労働者の中での中皮腫の期待値は、0.15であるのに対して観察値は2例であるからである [LanphearとBuncher,1992]。期待値の評価に、われわれは1976年から1987年までのロンバルディ癌登録（LCR）の死亡率を用いた [LCR；Crosignaniら,1992]。LCRは発電所のひとつがある近くの工業化地域を含んだものである。LCRの中皮腫の死亡データが特に信頼できると思われる原因是、80%以上の例が顕微鏡で確定診断をされており、全例が臨床的（診断的）注意を払われていると考えられるからである。

## 討論

今回記録された7例の臨床的診断と発電所における初雇用の時期との関係は、石綿による中皮腫の潜伏期間と合致するものである [LanphearとBuncher,1992]。今回の例の前歴を表1に示した。おそらく第4例を除いて、他における石綿の職業性曝露の証拠はない。このように今回の全例が、発電所の作業に起因するものと思われる。

今回報告した4例は、労働人口の健康問題として注意を払ってきた発電所に雇用されていたために発見された。追加の3例は、トスカニ地方での全中皮腫を包括する調査システムにより発見された [Chelliniら,1992]。今回の症例報告がすべてを明らかにしたものではなく、他の発電所で働いてきた人における他の中皮腫例が予測される。

今回、肺癌のリスクの増加もまた示された。Cammaranoらによる [1984、1986] のコホート調査において、有意とは言えない肺癌の過剰がみられた（期待値2.83に

## 第二部 悪性中皮腫とはどんな病気か

対し観察値5)。Forastiereらによるコホート踏査 [1989] で、有意とは言えない肺癌の過剰の危険が観察された（期待値4.50に対して肺癌死8）。Petrelliらが研究したコホート調査 [1989] では、期待値4.39に対して6名の肺癌死がみられた。この3つのコホート調査は、すべてENELに雇用されているものである。観察期間や作業環境や予防手段は類似のものである。もし肺癌に関して、この3か所のイタリアでの研究の結果をあわせるとすると（11.72の期待値で19の肺癌死亡の観察値）、全体での標準化死亡率の増加は職業性呼吸器発癌物質の曝露との関連を疑わすものとなる。（SMR;1.6290%C.I. 1.06-2.38）

今回の環境が、多環性の芳香族炭化水素のような [Cammaranoら,1989] 他の呼吸器発癌物質の曝露環境にもあることは記録に値する。

イスラエルの発電所の過去の従業員に胸膜中皮腫が報告され [Lermanら,1990]、今回の石綿曝露の関係が示唆されてきている [Hirschら,1979]。肺癌の危険の増加の証拠とともに、胸膜腫瘍の報告もある今回の場合、伝統的な発電所の各種の作業の労働者は石綿曝露により深刻な健康上のリスクを有することを示唆している。

表1 胸膜中皮腫例の各人の概要

症例番号	診断年	年齢	初曝露から期間	曝露期間	発電所での業務	過去の業務	調査
1	1985	60	39	21	倉庫	パン製造、電気工	A
2	1991	59	35	27	オペレーター タービン運転	細工やプレスをする 板金工	A
3	1991	66	31	26	煉瓦積み工、断熱工	なし	A
4	1992	46	30	30	電気工	農業、煉瓦積み工	A
5	1984	69	55	40	オペレーター、溶接工	なし	T
6	1990	57	32	32	清掃、石油灰管理	リグナイト鉱山鉱夫	T
7	1992	69	37	21	事務員	茶(brown) 炭坑事務員	T

A:4か所のイタリア発電所に以前従事していた職員の調査

T:イタリア、トスカニ地方の悪性胸膜中皮腫調査

## 『火力発電所におけるアスベスト曝露』

G.Scansetti, E.Pira, G.C.Botta, M.Turbiglio and G.Piolatto

Turin大学労働衛生研究所（イタリア）

American Occupational Hygiene, Vol.37, No.6, 1993, pp.645-653

### 要旨

古い混焼火力発電所でのアスベストの危険性に関する研究を実施した。大量のアスベスト含有物質（アスベスト断熱パイプ20km）の存在にも関わらず、正常な作業条件下ではアスベストの平均気中濃度は1.55纖維/l（SD 2.05）の低さであった。保守と修理作業中には明らかにはるかに高濃度となるだろう。人造鉱物纖維（MMMF）はいくつかのサンプル中に時折にのみ検出された。

研究対象の全521人の労働者の連続していない3回分の喀痰サンプルを集めた。：3.1%にはアスベスト小体があったが、喀痰g当たり4以上のアスベスト小体のある例はなかった。

大半の例で、不整形あるいは混合型の小さな陰影が470人のX線写真のうち15(3.1%)に認められる質で存在した。

これらの例にはアスベスト小体は認められなかった。胸膜の変化はあまり共通してはいなかった（10例、2.1%）。：両側性の5例のうち2例は喀痰中にアスベスト小体を有していた。

低アスベスト曝露の微候の検出では、伝統的なレントゲン写真での後前（PA）像による胸膜異常の検索よりも、喀痰中のアスベスト小体の反復的な計数が有効だったと結論づけられる。

### 序

タービンと蒸気パイプからの熱放出を減らすために、火力発電所はかなりの量の断熱物質を必要とするが、そこにはかつてアスベスト含有物質が広範に用いられていた。その結果、いくつかのアスベストに関する健康影響についての意識が、新しい発電所の建設においてアスベストを含まない断熱材の使用を促した。

これにも関わらず、古い発電所では定期的な保守作業がかなりの量のアスベスト纖維を空中に放ち、放出される纖維が対流する空気の動きで気中に拡散され続

けた。したがって、いくつかの火力発電所では低いアスベストの危険性がいまだに持続していることが示唆されうる。

それゆえに、イタリアの混焼火力発電所でのこの問題の程度と特徴を調査した。現在の曝露レベルを周囲の気中アスベスト纖維の測定により評価した。纖維の保存を研究するために、まだ雇用されている労働者の喀痰中のアスベスト小体の計数を実施した。これらの小体は、肺の中で被覆されるアスベストよりも、纖維性鉱物において形成されうることをGROSSら（1967）は指摘し、こうして含鉄小体として記述されうることを示唆した。しかし、CHURGとWARNOCK（1977）は、アメリカの一般住民の構成員の肺から分離される含鉄小体の大多数は、アンフィボールアスベスト纖維を含むことを示した。

吸い込んだ纖維の一部分だけがアスベスト小体になる。：これは、肺で被覆されない纖維の総量は何桁かだけ高いはずであることを示している。結果として、喀痰中のアスベスト小体が少しでも存在すれば、以前のアスベスト曝露のよい指標として考えられうる。

肺の影響は標準的な放射線学的方法で調査した。

### 対象と方法

研究対象の発電所は1960年に運転を開始した。そこでは4つの圧縮蒸気タービン発電ユニットが作動し、それぞれ名目上320MWの出力をもつ。全体は蒸気再発生器で開放系サイクルで運転し、固形あるいは液体燃料のいずれをも燃焼することができる。；2つは気体状燃料を利用する。

現在の労働者数は521人で、1960年以降の異なった時点で初めて雇われている。

発電所全体に分布し、アスベストを含むことが疑われる種々の保温材から採取されたサンプルを調査することにより、アスベストの存在する程度をあらかじめ評価した。36のサンプルのうち、16は水、蒸気、ナフサパイプから、20はヒーター、タンク、フィルターなどから採取した。サンプルはその後、Philips X線回折計（XRD）（1300/00型）を使用して分析した。

以前の調査から得られる纖維濃度データと、労働者が集まる区域について経験のある労働者による指摘を考慮して空気採取地点を選んだ。

静的な気中ダストのサンプルは定常流ポンプ（Dual Zambelli）を使用し、Milliporeフィルター（直径37mm、孔サイズ $0.8\mu\text{m}$ ）で採取した。流速は2l/分で120分間採取した。

フィルターはその後N-メチル-2-ピロリドン（脱イオン水中70%）を2、3滴加えて、80°Cで20分間恒温オープンに入れて洗浄した。それから、WaltonBeckett接眼レンズレチクルを使用し、光学顕微鏡（OM）で伝統的なAIA（1979年）計数規則にしたがって纖維を測定し、数を数えた。

4個のサンプルもまた、電子顕微鏡（EM）で調査した。金で被覆された両面テープを用いて、使い残したフィルターに直接移した後、OMに使用されたフィルターの一部について、走査型電子顕微鏡（SEM）での観察を実施した。SEM装置は元素分析のため、エネルギー分散X線解析（EDXA）を備えたPhilips 515であった。

クリソタイルは別として、アンフィボール纖維が気中ダスト中に存在するかどうかを評価することにわれわれは関心があったので、いくつかのサンプル上での纖維の同定をするためだけにEMを使用し、纖維の計数は意図しなかった。したがって、結果の項で報告される気中纖維濃度はOMによるものである。

任意の連続していない3日間の早朝に、あらかじめ重量を測定した広口のプラスチックカップを用いて、各被験者から喀痰のサンプルを採取した。：個人の粘液-線毛クリアランスのための喀痰量の周期的变化を考慮して、連続していない日が選ばれた。

再び重量を量った後、サンプルを50-60mlの洗濯用漂白剤（Cl<sub>2</sub>≥7%）で分解した。カップを数分間振り、完全にきれいになるまで（48-72時間）恒温オープン内で40°Cに保った。：必要があれば過酸化水素を数滴加えた。

分解されたものをそれからMillipore膜フィルター（セルロースの混合エステル：直径25mm、孔サイズ $0.8\mu\text{m}$ ）を通じて真空濾過した。フィルターはその後乾燥させ、アセトン蒸気で洗浄した。

観察と計数は、洗浄した膜全体の上で光学顕微鏡（×400倍、位相差）により行った。：結果を喀痰g当たりの小体数で表した。

胸部レントゲン写真を吸気時のPA像で撮影し、3人の熟練した産業健康医が別々に、ILO1980年分類にしたがって読影した。結果は3人の各々の読影の平均として表した。

## 結果

保温材には、クリソタイルがアモサイトよりも高い頻度で、より多くの量が存在することが分かった（表1）。

表2は、アスベスト纖維濃度の増加にしたがって挙げられた41の環境空气中サンプルの粒子サイズの分布を示している。アスベスト纖維濃度は、われわれの例のように、気中纖維数が低い環境サンプリングによく用いられる単位である、纖維/リットル (ff/l) で表す。実際、サンプルの大半 (83%) で纖維濃度は2ff/l以下であった。：1サンプルだけが6ff/lを越え、実際のレベルは12ff/lであった（すなわち、観察された最高濃度であった）。4ff/lを越える濃度はタービン部門だけで見られた。

電子顕微鏡 (EM) で調べられた纖維の大半はクリソタイルであったが、まれにいくつかの典型的なアモサイト纖維が観察された。 MMMF (鉱物性ウールまたはセラミック) はときどきにのみいくつかのサンプルで観察された。

アスベスト小体が16人の労働者 (3.1%) の喀痰に認められた。：4人は、調査した発電所か以前の仕事での保温作業で明らかにアスベスト曝露があった。：さらに3人は、配管工として携わっており、おそらくアスベストに曝露されていたと考えられた。しかし、アスベスト小体の数は少なかった。：g当たり4アスベスト小体を越えた例はなかった（表3）。

主な放射線学的検査所見を表4に報告する。521のX線写真のうち、470 (90.2%) が分類可能と考えられた（1980年ILO分類による技術的質等級1-3）。1/0以上の尺度の 小陰影をもつ割合は3.2% (15例/470例) であり、大半は不整形 (8例/15例) でいくつかは粒状影 (3例/15例) か混合型 (4例/15例) であった。2例 (ILOのじん肺分類にしたがって、それぞれ、尺度 1/l; s/t; p/s型) には、調査した発電所内で、または以前の仕事で、配管工として直接曝露した可能性があった。しかし、15例のどの喀痰サンプル中にもアスベスト小体は認められなかった。

胸膜異常が10例 (2.1%) に認められ、内5例は両側性であった。3人の被験者は保温工として、内2人は調査した発電所で、あと1人は以前の仕事で、明らかに曝露されていた。；他の2人はその発電所で配管工であったので、このように、おそらく曝露された（上に報告したように）と分類された。両側性の肥厚をもつ3例の内の2例にアスベスト小体が認められたことは注目すべきである。

## 討論

調査対象の発電所内のアスベスト断熱パイプの全長は20km以上である。このことは、かなりの量のアスベストの存在を単に示唆するだけであり、正常な状態では大量の空気汚染を結果するものではない（平均纖維濃度1.55ff/l, SD 2.05）。アスベスト含有物質から纖維の放出する保守や修理作業の間には、周囲の空気では、明らかにはるかに高いアスベスト濃度となりうる。比較の基礎となっている文献に存在するデータは不十分で、主に過去の経験について言及している。

保温作業後24時間で、HIRSCHら（1979）は、対照とした自動車工場で1ng/m<sup>3</sup>のクリソタイルと検出できない量のアンフィボールを認めたのに対し、2-40ng/m<sup>3</sup>のクリソタイルと1-90ng/m<sup>3</sup>のアンフィボールを発電プラントで認めた。しかし、これらのデータをわれわれの所見との比較のために用いることは困難である。全体濃度から纖維数濃度に変換するために受け入れられる要素はひとつもないからである。例えば、NRC（1984）とアメリカ環境保護庁（1986）により、EM分析を用いて提案されている値は、HIRSCHら（1979）の例のようにそれぞれ、1f/mlに対して0.5μg/m<sup>3</sup>と、1f/mlに対して30μg/m<sup>3</sup>である。さらに、変換要素は異なる条件下で得られるサンプルには適用することができない。

アメリカ環境保護庁の公共建造物の調査は、損傷したアスベスト含有物質のある建造物内で最高濃度を示した（0.73±0.72ff/l）（CHESSONら,1990）。したがって、上述のわれわれの発電所で観察された平均濃度は、CHESSONら（1990）により認められた平均値の約2倍の高さである。

0.1から1.5ff/lの濃度が、吹き付けアスベスト（主にクロシドライト）で断熱されたドイツの学校やスポーツセンターで認められた（MARFELSら,1984）。

この調査では、喀痰中に認められたアスベスト小体をもつ例の割合（3.1%）は、ありうる、または弱い曝露レベルに関連した文献によって示された値に近い。表5は、ひとつの曝露カテゴリーから次に低いカテゴリーに移るにつれ、アスベスト小体の平均保有率が約一桁小さくなることを示している。：「明らかな、深刻な曝露」の38.4%であり、「曝露がありうる、または弱い曝露」の2.9%と、「アスベスト曝露なし」の0.1%であった。最後の値は、一般住民に対する「一般的な合意」により示される0.3%の有病率と矛盾しない（MEETING REPORT, 1993）。今まで

の研究を基礎としては定量化をすることは困難であるが、このように、「ありうる、または弱い」と分類される曝露と関連する3%の有病率は、いくぶん高い曝露レベルを示している。

火力発電所ではそうであるように、クリソタイルとアモサイトの両方もまた調査した発電所で検出された。MCDONALDら（1992）が最近指摘したように、両方のタイプのアスペストの曝露は喀痰中のアスペスト小体をもつ例の率を倍加しうる。

放射線学的所見は説明がより困難である。：実質または胸膜異常をもつ全25例があり（すなわち調査した労働者数の5.3%）、肺実質の陰影の数（8例で不整形）は胸膜の変化のそれより高かった。

もし、最初の曝露から十分な期間が経過していたならば、低いアスペストレベルにおいてすら胸膜ブラークの存在が期待されるが、たいてい肺実質の陰影はより重度の曝露と関連がある。おそらく過去に起こったピーク濃度が、この調査で認められる平均濃度を基礎として推定されるよりも、累積曝露量を高くしたのならば、それがこの研究における真相であるのかもしれない。

比較に利用できるデータは研究によって大きく異なる結果を示している。Harvard研究グループ（OLIVERら、1991）は、ILOカテゴリー1/0以内の尺度をもつ不整形陰影が「外部でのアスペスト曝露のない」学校用務員の3人だけ（2.5%）に認められたものの、彼らの21%に胸膜ブラークが発見されたことを最近報告した。ボストンにある大規模な大学の研究室、保守、用地係の職員で、大学におけるアスペスト曝露の不明な717人からなる集団に関するEPLERら（1982）のデータを比較のために用いた。この集団では胸膜ブラークの有病率は全部で1.8%であった（以前に職業上の曝露のあった者を除くと0.7%）。：OLIVERら（1991）はその後、学校用務員の胸膜ブラークの発生は過剰であったと結論づけた。さらなる研究（CASEとOLIVER、1992）で、83人のボストンの用務員労働者の集団から得られる十分な喀痰サンプル中（45サンプル、返却率66%）にはアスペスト小体は認められなかった。

われわれの研究は発電所の労働者の、PA像だけを利用する日常的な放射線学的検査に基づいたが、OLIVERら（1991）は4つのX線写真像（すなわち後前（PA）、側面と両斜位）を評価している。それら著者は、斜位像の寄与を検討したが、そ

こでは3.8から40%と異なるアスペストに関する胸膜変化の検出の増加を示している。それゆえに、われわれがPA像だけを用いたという事実が胸膜異常の実際の有病率の過小評価を導いていたのかも知れないと、われわれは感じた。

アスペスト小体の計数は、個人の曝露評価のための利用には、感度が低過ぎるが(MEETING REPORT, 1993)、「喀痰中に典型的なアスペスト小体を一つでも発見すれば職業上のアスペスト曝露を示唆する」という点で高い特異性が報告されている。

われわれの結果に従うと、喀痰サンプル中の反復的なアスペスト小体計数により、個人のアスペスト曝露の検出の可能性は、増加するだろう。

## 結論

この調査は火力発電所で実施されたいくつかの研究のひとつを代表している。今回測定されたように曝露レベルは大変低く、すなわち、大都市に住む一般住民に対するいくつかの研究で報告されているのと同程度だが、ピーク濃度は保守作業の間に起こりうる。過去のこれらの作業の不十分な処置は曝露レベルをより高くしてきたかもしれない。

それゆえ、現在の測定は、過去における実際の曝露を表わすことができていないうだろ。そうすると、個人の累積曝露は現在の値から期待されるよりも高くなるだろう。この事実とアモサイトの存在は、アスペスト小体と実質の放射線学的異常の観察される有病率に責任がありそうである。文献に従うと、アスペスト小体保有率(約3%)はたいてい、この調査で認められる値よりも幾分高い平均纖維濃度で期待されうる。

## 謝辞

この研究を可能してくれたENEL SPA(国立電気会社)の援助に謝意を表す。

表1 X線回折により調査された保温材中のアスペスト内容物

アスペストのタイプ	サンプル数	量(%)
クリソタイルのみ	16	9-96
アモサイトのみ	11	11-15
両方	9	15-33

## 第二部 悪性中皮腫とはどんな病気か

表2 アスベスト濃度にしたがって分類した環境空气中サンプル（光学顕微鏡で決定）

サンプル数	繊維数 (ff/l)				
	<1 本数 (%)	≥1<2 本数 (%)	≥2<4 本数 (%)	≥4<6 本数 (%)	≥6 本数 (%)
ボイラー 20	9 (45)	10 (50)	1 (5)	—	—
タービン 21	8 (38)	7 (33)	3 (14.5)	2 (9.5)	1 (5)
合計 41	17 (41.5)	17 (41.5)	4 (10)	2 (5)	1 (2)

表3 喘痰サンプル中のアスベスト小体 (AB)

例数 (%)	平均年齢と範囲 (歳)	平均雇用期間と範囲 (年)	AB数 (g当たり)		
			<1	≥1<2	≥2
陽性 16 (3.1)	47.3 (35-58)	21.2 (8-30)	8	5	3
陰性 505 (96.9)					
合計 521 (100)	38.8 (21-63)	13.6 (1-33)			

表4 放射線学的所見 喘痰中のアスベスト小体とアスベスト曝露歴

肺実質の異常数(%)	尺度	タイプ	喀痰中AB		
			アスベスト曝露*		
15 (3.2)	1/0	粒状 不整形 混合型	2 6 1		
全陽性数(%) 25 (5.3)	1/1	粒状 不整形 混合型	1 2 0	2 (p)	
胸膜異常数 (%)			3 2 3		
10 (2.1)		両側性びまん性肥厚 両側性プラーク 両側性石灰化 片側性プラーク 片側性石灰化	3 1 1 4 1	2 0 0 0 0	1 (d) : 1 (p) 2 (d) : 1 (p)

\*曝露：d. 明らかな：p. ありうる

表5 諸研究で報告されている喀痰中アスベスト小体の存在

	アスベスト曝露 明らか 重大な			ありうるまたは弱い			ない		
	N	N*	%*	N	N*	%*	N	N*	%*
BIGNONら (1973)	47	27	57.4	54	9	17.6	49	0	0.0
HUSKONENら (1978)	114a	49	43.0						
GUPTAとFROSTら (1981)	554b	183	33.0	102	8	7.3	5,226	15	0.3
MODINら (1982)				682	6	0.9	11,000	5	0.05
SEBASTIENら (1984)	34d	14	41.2	34e	2	5.9			
SEBASTIENら (1988)	170f	128	75.3						
MCDONALDら (1992)	207	29	14.0						
	151h	61	40.4						
	1277	491	38.4	869	25	2.9	16,275	20	0.1

注：N=被験者総数：N\*=アスベスト小体を有する被験者数：%\*=アスベスト小体を有する被験者の割合

## 『原子力発電所のエンジニアの悪性胸膜中皮腫』

M.Huncharek, Canadian Tumor Reference Centre

K.Smith, National Institute of Canada

R.Milatou, Yale University School of Medicine, and Department of Biosafety,  
Yale University Health Service, USA

British Journal of Industrial Medicine, 45, 1988, pp.498-499

職業的にアスベスト曝露をしている群における死因の大きな部分を悪性胸膜中皮腫が占める<sup>1</sup>。以前は、中皮腫への低危険群と考えられていた職業群においても、最近はハイリスクであるという報告がとくに関心をよんでいる<sup>2</sup>。この報告では、原子力発電所のエンジニアの「間接曝露者（bystander）」のアスベスト曝露に関する胸膜中皮腫の一例を示す。われわれの知る限り、仕事に関連したアスベスト曝露のあとでこの職業群での中皮腫の発生の報告は初めてである。

### 症例報告

以前は健康だった49歳の男性が、急性の軽い右胸痛となり、1979年2月に入院。胸部X線フィルムは胸水を示した。胸腔穿刺が行われ、胸水は良性と判明。患者は

退院して、基本的に外来でフォローされた。

胸部X線フィルムは、胸水を示し続けた（1979年3～5月）。1979年6月の2度目の胸腔穿刺は、悪性と出たが、病因ははっきりしなかった。8月に、透視で数個の1～3mmの側壁胸膜のプラークを認めた。胸膜生検では多数のpsammoma（psammoma、石灰沈着）小体を持つ悪性新生物で、腺癌か悪性中皮腫に合致した。肺以外には、原発巣の証拠はなかった。1979年10月、右胸膜-肺切除術が行われ、縦隔と横隔膜面で下部胸壁の壁側胸膜に及んでいた。顕微鏡では、右肺の切除は、乳頭産生を示す上皮様の悪性細胞の増殖で特徴づけられる多巣性の胸膜のプロセスを示した。肺には病変はなかった。ムチンを染めるPAS染色は陰性（他の組織化学染色は実施せず）、細胞学・組織学的な形態は悪性胸膜中皮腫に合致した。手術後に、患者は化学療法、放射線療法を受けた。（1979年11月～1980年1月）

患者は1980年12月まで元気で行動的であったが、息切れが増して発熱した。入院して、心膜炎と奇脈、クスマウル徵候、中等度の心のう水を示した。心のう穿刺を試みたがうまくいかず、心のう切開を行い、心のう膜生検をした。生検で悪性中皮腫を認めた。

退院後、息切れはどんどんひどくなり、熱は続き、夜間の呼吸困難になった。1981年1月に再入院し、緩和ケアを受け、1981年1月の遅くに死亡した。剖検では、上皮型の悪性中皮腫が、縦隔、横隔膜、心膜から心筋に浸潤しているのが示された。

この患者は、27年間、原子力の研究エンジニアとして雇われ、原子力反応物質のデザインと発展に、もっと特殊に言えば、Na冷却原発のデザインに携わってきた。興味深いことに、中皮腫を診断し治療している間に、医師にはアスペスト曝露はなかったと言っている。彼は、直接はアスペストを扱わなかつたので、これは理解できる。以前の職業歴には、大工の助手を1950年に4か月（20歳）しているが、明らかなアスペストの曝露はなかった。

同僚へのくわしい質問で、彼が働いていたナトリウム冷却反応物質は、アスペストで被覆されていた。被覆物は、型状のパイプのカバー、アスペストのバルブ・パッキング、壊された被覆の修理用に「泥」状にして使われる粉のアスペストである。同僚の一人は、Na冷却反応物質のテストの間に、アスペストの被覆をのこぎりで切って、多くのほこりが出たと言った。彼によれば、研究エンジニア

たちは、この患者も含めて、反応物質の機能を観察している間に、このような工程に居合わせた。

さらにもう一人の同僚は、反応物質の建物内の粉塵は、とてもひどくて、「建物の向こうまで見通せなかった」と言っていた。建物の床にもアスベスト繊維がたえずあったとも述べられた。患者が働いたテストシステムはいつも修正を受けたので、アスベスト繊維による職場の汚染はありふれたものだった。

興味深いことに、3人目の同僚は、聞くところによれば、5年間患者と同じサイトで働いていて、Na反応物質のテスト設備を建築していた。彼は、アスベストで被覆されたパイプ、付属品、バルブ、バルブの集合体を、再度機械にする仕事に携わっていた。加工する前に、被覆をはがして除く必要があった。初めてアスベストに曝露してから20年後に、彼は胸膜中皮腫になり、診断後1年以内に死亡した。

## 考察

職業的あるいは非職業的な状況での悪性中皮腫の疫学的解析の主な問題は、アスベスト曝露の可能性の十分な証拠を入手することである。「家庭」や近隣（環境中）の状況においては、アスベスト曝露はしばしば認識されておらず、積極的な質問や調査を通じてのみ曝露歴が明らかにされる。「非直接的」（2次的）なアスベスト製品に曝露される職業集団においても、同様なことが起こり得ることがいまや明らかとなった。

アスベスト曝露と中皮腫との関係は、1960年<sup>6</sup>には記載され、幾多の職業群がアスベスト曝露によりこの腫瘍になる「危険がある」と認識されてきたが、最近では、多くの職業群も（以前は高危険群ではないと思われていた）中皮腫になる危険が示されている。例えば、Schenkerらは、アメリカの鉄道労働者における中皮腫による死亡の症例コントロール研究を報告している<sup>5</sup>。鉄道の退職者委員会（the railroad retirement board）の報告によると、15,059例の死亡診断書の分析で、アスベスト曝露の職業カテゴリーと強く関連した中皮腫20例がみつかった。この著者も指摘するように、研究の重要性は、従来は研究されていない職業群における中皮腫のリスクの「特徴づけと定量化」にある。Schenkerの分析は、死亡診断書の病名にだけ依存しているので、この群の中皮腫の症例の実数はおそらくもっと多いと

いう事実は、とくに興味深い。

さらに、予期されなかつたアスベスト曝露と中皮腫の頻度との関係に焦点を当てた最近の研究が2つある。Paciらによるひとつ目の研究は、1979年から1984年にかけてFlorence大学の病理で悪性中皮腫の疑いとされた例の組織標本を再検している。確認された13例中6例が繊維産業で、rag sorters（ボロ縫い）として働いていた。彼らの誰も、アスベストへの曝露については呼び起こせなかった。

Quinnらによるイタリアの再生繊維産業の第2報は、肺癌と中皮腫のリスクが過剰であることを示唆している<sup>2</sup>。追跡調査では、かつてアスベストを入れていたボリプロピレンのバッグが、調べられた13のテキスタイル再生工場のうち2か所で使われていた<sup>7</sup>。これらのバッグは切断されて、世界中に出荷される前に、ボロの包みを覆うのに使われた。これらのバッグを扱っている間にアスベスト繊維に曝露していたとつきとめられたのである。これは、アスベストのない産業の労働者の間にも、「2次的」なアスベストへの曝露による癌のリスクが存在しいうことを示している。

ここに示した胸膜中皮腫の原発エンジニアでは、彼の職歴中に間欠的に2次的にアスベストに曝露したことがはっきりした。同僚からの情報で、高濃度のアスベス粉じんが周期的に存在したことが確認されたので、「傍観者（bystander）」の曝露の状況下にある原発のエンジニアは、実質上は中皮腫になるリスクが増していくと言えよう。

Dr.WTE McCaugheyに深く感謝します。

### 『発電所労働者におけるアスベストに関する健康障害』

Y.Lerman,A.Finkelstein, Y.Levo,M.Tupilsky, Mimi Baratz, A.Solomon  
Israel Defence Forces, Medical Corps, Ichilov Medical Centre, Tel Aviv, Israel  
G.Sackstein  
Israel Electric Company, Medical Division, Tel Aviv, Israel  
pp. 404-405

アスベストで絶縁する労働者の研究では、悪性中皮腫による予測死亡率より高い死亡率が明らかにされている<sup>1</sup>。蒸気パイプとタービンの温度の絶縁用に発電所

では、アスベストが広く使われてきたが、発電所労働者におけるアスベストに関する健康への影響は、稀にしか報告されていない<sup>2</sup>。（及び、J Bonnellら,XVIII,International Conference on Occupational Health,Brighton,1975）われわれは、電気発電所の現場監督（clerk）と断熱工の悪性胸膜中皮腫の2例を報告する。

### 症例報告1

72才の男性が、左胸膜痛、乾性咳、息切れ、進行するだるさのために入院した。既往歴と家族歴は役に立たなかった。家族歴では、2人の兄弟姉妹に骨腫瘍と乳癌を認めた。入院の7年前まで、患者は発電所で31年間退職するまで働いた。その前は5年間建築労働者であり、9年間は、材木産業（the wood industry）の支配人をしていた。発電所以外では、アスベストへの曝露歴はなかった。

身体検査では、患者は栄養失調で軽い肺の苦痛を示した。胸壁の圧痛はなく、腫瘍は触れられなかつた。叩くと左肺野は濁り、呼吸音はかなり衰弱していた。胸部レントゲンは、左の胸膜肥厚と胸水を認めたが、右肺は正常だった。胸水穿刺で、800ccの出血性の浸出液が出、組織学的な検査では多数のリンパ球と組織球に比べ、中皮細胞はほとんどなかつた。

胸部のCTは、右肺に比べて左肺が小さくなっていた。左肺は周囲を円く鋸歯状に胸膜で器（うつわ）され、左肺底部に胸水があった。随伴する胸水よりも、不規則に肥厚した胸膜の方が、減水が著しかつた。疑われた診断は、広汎な胸膜中皮腫であった。右背部胸膜面の石灰化した胸膜ブラークの存在は、遠い過去のアスベスト曝露を示していた。（図1）

胸膜生検は、過形成の中皮細胞と纖維索（フィブリン）に部分的に覆われた厚く纖維性の胸膜を示した。纖維の多い間質の中には、紡錘型細胞の束がみられ、あるものは、大きな過染色性の核を有していた。これらの所見は細胞纖維性の中皮腫に合うと解釈された。（図2）患者は、呼吸不全によって7か月後に死亡した。

### 症例報告2

54歳の男性が繰り返す胸水で入院した。彼は31年間断熱工として働き、症例1と同じ発電所にいた。彼にはアスベストへの曝露歴はなかつた。身体検査では、患

者の栄養状態は良好で、呼吸不全はなかった。左胸の膨張は減弱していた。左肺は打診にて濁で、胸部で呼吸音は減弱していた。胸部レントゲンは大量の左胸水を示し、胸腔鏡では、1500ccの緑色浸出液と、臓側胸膜下3分の1と横隔膜と心のうをとりまくゼラチン状の固まりを認めた。胸膜腫瘍の生検では、多くのシャウマン小体を伴う悪性上皮性中皮腫を認めた。患者は胸腔内へのナイトロジエンマスター、サイオテーパ、イットリウムの治療と経静脈的なアドリアマイシンの治療を受けた。4か月後の腹水穿刺では、悪性中皮腫細胞を認めた。彼は、12か月後に呼吸不全で死亡した。

### 考察

熱発電所は発電機で電気エネルギーを產生する。発電機は、ボイラーとタービンという2つの基本的なユニットからなる。タービンとスチームパイプから発生する熱は、発電所のいくつかの健康障害要因（health hazards）のうちのひとつで<sup>3</sup>、基本的に熱の絶縁を必要とする。

アスペストが、この目的のために広く用いられてきた<sup>4</sup>。発電所内外の大気中のアスペストの測定では少ない纖維数を示したが<sup>5</sup>、アスペストが貯蔵され、取り扱われる貯蔵室においては、高濃度認められた<sup>2</sup>。発電所でのアスペストに関連した健康へのリスクは、発電所労働者の喀痰中の含鉄小体の存在で確認してきた<sup>2</sup>。

断熱工の間のアスペストに関連した健康被害はよく記載されているが<sup>1</sup>、発電所の労働者でのそれは、ほんのわずかしか記載がない<sup>2</sup>。（及びJ Bonnell,1975） Bonnelは、ロンドンのひとつの発電所の77人の絶縁労働者の間でのアスペスト関連疾患の報告をしているが、8例の中皮腫が記載されている。フランスのフルタイムの発電所労働者55人の調査では、アスペスト曝露のリスクは、被覆の作業に限られてはいない。含鉄小体と主に胸膜肥厚と石灰化というアスペストに関連した異常が、他の職種の労働者の間にも存在した<sup>2</sup>。最近のレビューでは、Commaranoらは、イタリアの火力発電所の労働者の間での臓器に特異的な死亡について報告している<sup>8</sup>。32の期待値に比べて、18例の新生物の患者が観察された。肺癌が50（期待値2.83）だったが、中皮腫はいなかった。

ここに報告した一例目の患者の曝露の性質は、低レベル長期曝露型である。数

人の著者は、補修労働者（「間接（bystander）」曝露）や近隣者や家族のようにごく少量の曝露でも悪性中皮腫を起こりうることを示唆している<sup>6,7</sup>。この型の曝露によるアスベスト肺の危険性はほとんどない。このような低レベル曝露の状態の下では、中皮腫の例が健康破壊の指標となる。この文献での症例報告は、発電所労働者の間でのリスクを正確に評価するために、大規模な疫学調査が必要なことを強調している。

\*以下の図が添付されている。

図1 胸部CTは、胸水をともなった厚い胸膜腫瘍が左肺を覆っていることを示す。

右後方の胸膜表面に石灰化した胸膜のプラークが見られる。

図2 繊維の多い間質の中の紡錘型細胞の束（ヘマトキシリン-エオジン染色、×100）