

石綿による健康被害に係る医学的判断に関する考え方(案)

I 石綿ばく露に関連する医学的所見

石綿ばく露の指標となる医学的所見としては、胸膜プラーク、石綿小体、石綿繊維、石綿肺があげられる。

1 胸膜プラーク

胸膜プラークは胸膜肥厚斑あるいは限局性胸膜肥厚ともいわれる。胸膜プラークは石綿ばく露と極めて関係の深い医学的所見であり、現在のわが国においては、石綿ばく露によってのみ発生すると考えてよい。

胸膜プラークは、肉眼的には表面に光沢のある白色ないし薄いクリーム色を呈し、凹凸を有する平板状の隆起として認められる。刷毛で掃いたような薄いものから10mm以上の厚さを有するものまで存在する。石灰化すると硬くなり、厚いものでは胸腔穿刺時等に針が通らないこともある。

好発部位は、後外側胸壁の下半分、前胸壁の気管分岐部あたりの高さから上方にかけて、傍脊椎領域下部、横隔膜ドーム等であり、進行例では心嚢にも見られる。胸部エックス線画像では、肺尖部や肋骨横隔膜角には通常みられない。胸壁では肋骨の走行に沿い、進行とともにそれらが融合し、時には一側胸壁のほとんど全体に及ぶこともある。しかし、びまん性胸膜肥厚と異なり、臓側胸膜との癒着は見られない。

原則として非対称性に両側の胸膜に認められるが、癒着を伴う先行性病変があるときには、一側性のこともある。

胸膜プラークは、石綿ばく露開始直後には認められず、年余をかけて徐々に成長し、ばく露後少なくとも10年以上、おおむね15年から30年で出現することが知られている。また経過とともに石灰化する。ばく露開始から20年以内に石灰化胸膜プラークが出現することはまれである。

胸膜プラークの発生は、職業的高濃度石綿ばく露者ばかりでなく、職業的低濃度ばく露者、石綿作業労働者の家族、石綿工場周辺の住民にも見られる。Hillerdal (1994) によるスウェーデンのウプサラにおける40歳以上の住民調査では、胸部エックス線写真上胸膜プラークが認められた1596人のうち88%は職業的石綿ばく露者であった。

2 石綿小体及び石綿繊維

人の呼吸器官には侵入してくる異物を排除する機能が備わっているため、普通の粉じん粒子はその粒径に依存して鼻腔、咽頭、喉頭、気管、気管支の各箇所

捕獲され排出され、肺胞には数 μm 以下の極めて微細な粒子の一部のみが到達し得る。しかし、石綿繊維の場合は吸入された数十 μm といった比較的長い繊維も直径が極めて細いので肺胞にまで到達することができる。また、長い石綿繊維はマクロファージ等の貪食作用は機能せずにそのまま長期間滞留する。そうした石綿繊維の一部は、石綿繊維表面に鉄蛋白（フェリチンやヘモシデリンなど）が付着して垂鈴状になった、いわゆる石綿小体を形成する。

一般に人の試料を用いた石綿ばく露量の評価には、電子顕微鏡を用いて肺組織中の石綿繊維の種類、量及びサイズ分布などを計測する方法と、位相差光学顕微鏡を用いて肺組織中の石綿小体を計測する方法のほか、気管支肺胞洗浄液（BALF）中の石綿小体を計測する方法がある。

石綿小体数と石綿繊維数を比べた場合、石綿繊維数の方がより正確にばく露量を反映するので、電子顕微鏡を用いて石綿繊維数を測定するのが最も望ましい。しかしながら、電子顕微鏡による石綿繊維数の測定は、高度な技術を要するため、測定者によって測定結果にバラツキがあることが多い。一方、位相差光学顕微鏡による石綿小体の測定は、比較的容易な方法であり、トレーニングにより測定者によるバラツキはそれほど大きくなると考えられる。

また、肺組織中の石綿小体、石綿繊維数を測定する場合には、肺組織を採取しなければならないが、肺組織の採取には手術等が必要で侵襲性があり、患者への負担があるが、一方、BAL法は気管支鏡があればよく、患者への侵襲も少ない。しかしながら、BAL法については、相当以前に石綿ばく露があった場合には、石綿小体が肺胞間質に移行して適切に採取できない場合があることや、石綿繊維が蓄積されやすいと考えられる下葉での採取は技術的に難しく、かつ注入液の回収率の問題もあることなどから、採取部位（中葉がよい）を推奨するなど全国的に統一された技術基準を設けるべきであろう。

いずれにしても、石綿小体、石綿繊維の計測に関する信頼性の高いデータを得るためには、一定の設備を備え、かつ、トレーニングを受けたスタッフのいる専門の施設で実施する必要がある。ベルギーでは、石綿小体や石綿繊維の本数などを数える際には、熟練した専門家が実施している。今後、労働者健康福祉機構が運営する労災病院に設置されたアスベスト疾患センターなどの技術的に標準化された施設で、石綿小体等の計測を行っていく体制を整えることが期待される。

また、石綿小体は、角閃石系石綿（クロシドライト、アモサイト）については、ばく露の良い指標であるが、一方、クリソタイル（白石綿）は角閃石系石綿と比べ、石綿小体が形成されにくいなどの性質を持っており、実際のばく露量とずれを生じる可能性がある。また、石綿繊維は、下肺野により多く集積する傾向が認められるので、石綿小体、石綿繊維を計測するに当たっては、ばく露した石綿の種類、肺組織採取部位等について考慮する必要があり、測定方法の標準化を行うことが望まれる。

なお、わが国では、かつては肺組織の湿重量5g当たりの石綿小体数をもって、

石綿ばく露の程度を評価していた報告が多いが、肺組織の正確な湿重量の測定や湿肺組織中の肺実質の占める量(割合)を一定にすることなどが難しいので、110℃前後で乾燥させた肺の重量を測定して求めた1g乾燥肺当たりの石綿小体や石綿繊維の数で表現すべきである。

3 石綿肺

石綿肺はじん肺の一種であり、石綿粉じんを吸入することによって起こる肺のびまん性間質性肺線維症である。我が国では、胸部エックス線所見で下肺野の線状影を主とする異常陰影を不整形陰影と定義し、職業上の石綿ばく露歴があり、じん肺法による胸部エックス線の像の型の区分が第1型以上のものを石綿肺として、肺機能検査と組み合わせて健康管理の措置を講じている。

したがって、じん肺法で定めるところの石綿肺は、高濃度の石綿ばく露によって発生する疾患でもあり、同時に、石綿ばく露の重要な医学的所見の1つでもある。

なお、胸部エックス線の像の型の区分については、標準エックス線フィルムによることとし、12階尺度(0/-, 0/0, 0/1, 1/0, 1/1, 1/2, 2/1, 2/2, 2/3, 3/2, 3/3, 3/+)を用いて、それぞれに対応する標準エックス線フィルムを用いて区分する。1型(両肺野に不整形陰影があるが少数のもの)は1/0～1/2であり、2型(両肺野に不整形陰影が多数あるもの)は2/1～2/3、3型(両肺野に不整形陰影が極めて多数あるもの)は3/2～3/+に該当する。

引用文献

- (1) 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会 (2004) 石綿ばく露労働者に発生した疾病の認定基準に関する検討会報告書。
- (2) 三浦溥太郎、審良正則 (2005) 第4章第1節 胸膜プラーク。改訂新版 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患－基礎知識と労災補償－、pp61-78、三信図書
- (3) Hillerdal G (1994) Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. Chest 105:144-149
- (4) 神山宣彦 (2005) 第4章第2節 石綿小体。改訂新版 職業性石綿ばく露と石綿関連疾患－基礎知識と労災補償－、pp79-101、三信図書、東京
- (5) 厚生労働省安全衛生部労働衛生課編 (1978) じん肺診査ハンドブック。中央労働災害防止協会

II 石綿関連疾患と石綿ばく露との関係

石綿を吸入することによって生じる疾患としては、中皮腫、肺がん、石綿肺、良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚が知られている。

1 中皮腫

(1) 成因、診断等

ア 病像

中皮腫は、胸腔、心嚢腔、腹腔、精巣鞘膜腔において体腔表面を覆う中皮細胞から発生する。初期には、壁側・臓側の体腔表面を発育進展し、内腔にはしばしば滲出液が貯留する。両者はやがて癒合し、液体の貯留する腔の容積は減少する。また、肺や腸管等の臓器の動きは制限される。一方、腫瘍は浸潤性にも発育し、周囲組織を含んで腫瘍を形成してくる。検査のための穿刺部位に播種しやすく、後に胸壁や腹壁等に皮下腫瘍が出現することも多い。リンパ節転移や、血行性転移もまれではない。

一つの体腔に発生した中皮腫は、病期の進行とともに隣接する他の体腔にも進展した場合は、原発部位の決定に困難を伴う場合もある。

なお、WHOの肺及び胸膜腫瘍組織分類における中皮細胞由来の腫瘍の分類が1999年に改訂され、我が国の肺がん取扱い規約でも2003年11月の改訂によって、この分類に準拠した分類が用いられることになった。従来、良性中皮腫、良性線維性中皮腫、肺の線維腫などとよばれてきた良性腫瘍は、現在、localized (solitary) fibrous tumor という独立した腫瘍疾患名で呼ばれるものであり、現在でいう中皮腫とは異なるものである。

イ 病因（石綿ばく露との関係）

ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)では、大部分(Great Majority)の中皮腫が石綿ばく露によるものであり、中皮腫症例の約8割は何らかの職業上の石綿ばく露によるものであるとしている。また、国際中皮腫パネルの代表者である Garateau-Salle(2006)は、” Pathology of Malignant Mesothelioma” の中で、男性の中皮腫患者の約90%がアスベストばく露歴があるとしている。国内においても、三浦(2005)がまとめた横須賀共済病院のデータでは中皮腫患者の96%に何らかの石綿ばく露歴が認められたと報告している。

石綿以外の原因としては、戦時中まで使用されていたトロトラスト(放射性造影剤)によるもの、放射線によるもの、人工気胸術、ウィルムス腫瘍の治療(化学療法投与、放射線照射)によるものなどが報告されているが、い

ずれも報告数は少ない。また、中皮腫のがん細胞にSV40ウイルスのゲノムの一部が証明されることや、かつてポリオワクチンの中にSV40ウイルスが混入していたことが指摘され、SV40ウイルスが中皮腫の原因として疑われたが、現在では否定的である。

以上のことから、中皮腫は、そのほとんどが石綿を原因とするものであり、中皮腫の診断の確かさが担保されれば、当該中皮腫は石綿を原因とするものと考えて差し支えないと考える。

ウ 確定診断

厚生労働省がん研究助成金による研究班(2005)では、全国の病理医へのアンケート調査を実施し、1995年から2002年の間に診断された中皮腫837例のうち組織ブロックの提供のあった127例について免疫組織化学的染色を追加して検討した結果、11例は中皮腫という診断は妥当ではなく、うち4例は胸膜炎と診断すべきであったと報告している。

胸膜中皮腫以外のまれな部位の中皮腫(心膜、腹膜、精巣鞘膜)については、欧米に比べて我が国に報告例が多いことが指摘されているが、この原因として、中皮腫以外の腫瘍が中皮腫と誤診されている可能性も少なくないと考えられる。

中皮腫は診断が困難な疾病であるが、臨床検査だけで判断することなく、病理学的に診断を行うことが重要である。その内容は、中皮腫であることと、組織型(上皮型、肉腫型、二相型)を決めることであり、その方法としては、手術(摘出術)、内視鏡下生検、経皮穿刺生検、細胞診がある。

このうち、細胞診については、上皮型では、パパニコラ染色のみのような細胞診では診断が困難な場合も多く、免疫組織化学的染色や電子顕微鏡などを用いて診断を行うよう努力すべきである。

確定診断の方法としては、病理組織を用いた診断が望まれる。ただし、組織を得るためにはCTや超音波ガイド下の穿刺や胸腔鏡による観察が必要であり、患者の状態によっては困難な場合もある。

このように、中皮腫の病理診断は必ずしも容易ではないことから、病理診断の精度を向上させるためには、病理医の研修及びコンサルテーションシステムの確立が必要である。また、今後、病理診断が困難な症例については、全国レベルで病理医、臨床医、疫学者による中皮腫パネル(症例検討会)を開いて診断を確定していくことが望まれる。

エ 鑑別

中皮腫の確定診断には他疾患との鑑別が必要となるが、主な鑑別対象疾患は次のとおりである。

(ア) 肺がん、その他のがん

上皮型中皮腫については、胸膜中皮腫では肺末梢に生じた腺がん、あるいは肺に転移した他臓器の腺がん、腹膜中皮腫では卵巣などに発生した腺がんとの鑑別、肉腫型中皮腫については、胸膜中皮腫では肺実質、胸膜、胸壁などから、腹膜中皮腫でも腹膜や腹壁の軟部組織から生じた真の肉腫との鑑別、二相型中皮腫については、腺がん様組織像と肉腫様組織像の混在からなる他の腫瘍との鑑別がそれぞれ必要となる。これらの鑑別には病理組織の免疫組織化学的染色を含めた検討が必須である。

(i) 結核性胸膜炎、その他の炎症性胸水

結核性胸水の特徴は、①胸水中に、発症後2週間は好中球が多いが、その後は小リンパ球が増え50%以上になること、②胸水ADA高値(70ng/ml以上の時は診断可能)、③胸水インターフェロン γ 高値(200pg/ml以上の時は診断可能)、④胸水中の中皮細胞が5%以下、などである。ただし、日本人のADA値は低い傾向にあり、②の基準を満たす症例は多くない。逆に胸膜中皮腫の一部には総ADAが40~50ng/ml程度の高値を示すものがあり、注意を要する。③は我が国ではほとんど行われない。なお、胸水中から結核菌が検出されるのは稀で、PCRも陽性率が低い割には偽陽性もある。

その他の鑑別対象疾患としては、慢性関節リウマチを初めとした膠原病による胸腹水、薬剤性胸腹水、急性ウイルス感染によるもの等がある。なお、ウイルス性のものは経過が比較的短く、かつ治った後に胸膜肥厚を残しにくいので鑑別は比較的容易である。

オ 潜伏期間

中皮腫の潜伏期間は、ばく露量が多いほど短くなる。中皮腫の平均潜伏期間は、一般に肺がんより長く、また肺がんとは異なり、石綿ばく露開始からの年数を経るほど発生リスクが高くなる。

Bianchiら(2001)による557例の中皮腫調査のように、死亡時年齢が32~93歳(中央値69歳)、潜伏期間が14~75年、平均48.8年、中央値51年と長いものもある。また、横須賀共済病院において1972年から2000年までに診断された中皮腫41例の発症時年齢は30~89歳、平均65.4歳、中央値67歳で、潜伏期間は12~68年、平均42.6年、中央値43年であり、Bianchiらの報告と同様の傾向を示している。

なお、我が国での平成11年度から13年度までの3年間に労災認定された中皮腫症例(胸膜70例、腹膜23例、全て男性)のそれは平均値38.0年、中央値39.5年(最小11.5年)であった。

カ 予後

中皮腫は、非常に予後の悪い疾患である。上皮型中皮腫の予後は12か月、

肉腫型中皮腫が6か月であるといわれている。中皮腫の2年生存率は30パーセントであるとされている。平均余命の中央値は15か月であり、平均値は21か月である。手術しても同じぐらいの成績に過ぎない。上皮型でI期である例では手術にてうまく摘出すればまだ予後がよい。抗がん剤については、これまでは著効する例は少なく、その延命効果は小さかった。現在、葉酸拮抗剤の pemetrexed (商品名: Alimta) とシスプラチンの併用療法の治験が我が国でも行われており、効果が期待されている。

(2) 石綿が原因であることを判断する際の考え方

すでに論じたとおり、中皮腫は、そのほとんどが石綿を原因とするものであり、中皮腫の診断の確かさが担保されれば、石綿を原因とするものと考えて差し支えない。

石綿ばく露量と発症との関係については、主に職業ばく露によって発症するが、ICPS (1986) も鉱山や工場周辺における近隣ばく露により中皮腫発症リスクが増加するとしており、また、家庭内ばく露による発症も報告されているなど、石綿の低濃度ばく露によっても発症する。ただし、ヘルシンキ国際会議において、Antti Tossavainen (1997) は、大気中の石綿繊維0.01本/ml以下の一般環境ばく露ではほとんど問題にならないと報告しており、一般環境ばく露程度では発症リスクは増加しないと考えられる。

職業ばく露とみなすために必要なばく露期間については、Bianchi ら (2001) は、造船業を主とする石綿ばく露作業歴を有する胸膜中皮腫症例で、石綿ばく露作業従事年数が明らかな男性325例のうち322例は1年以上のばく露期間が認められたと報告しており、概ね1年以上の職業による石綿ばく露は、中皮腫発症の重要な要因の一つといえる。ただし、作業環境管理が十分行われていなかった時代に吹付作業、混入作業等の石綿飛散が著しい作業に従事した場合については、石綿ばく露作業従事期間が1年に満たない場合でも、職業ばく露によることは否定できない。また、石綿肺所見 (PR 区分1/0以上) を有する場合も同様である。

ばく露開始から発症までの期間については、各研究が指摘しているように、中皮腫は、最初のばく露から30年から40年以上かかって発病することから、職業ばく露由来か否かを明らかにするためには、職業歴・居住歴を詳細に確認する必要がある。また、30歳以下の若年発症例については、居住歴と潜伏期間をも考慮に入れた石綿ばく露の可能性及び中皮腫の診断精度を確認する必要がある。

2 肺がん

(1) 成因、診断等

ア 病因

(7) 石綿ばく露との関係

肺がん（原発性）は、石綿に特異的な疾患である中皮腫と異なり、喫煙をはじめ、石綿以外に発症原因が多く存在する疾患であり、石綿よりも喫煙の影響の方が大きいといわれている。WHO/IARC は、World Cancer Report (2003) で男性の80%、女性はそれより低く、全世界では45%、北ヨーロッパに限れば70%が喫煙によるものだと報告している。

なお、肺がん発症における喫煙と石綿の関係は、相加的よりも相乗的に作用すると考えられており、ICPS (1999) は、喫煙歴も石綿ばく露歴も無い人の発がんリスクを1とすると、喫煙歴があって石綿ばく露歴がない人では10.85倍、喫煙歴が無く石綿ばく露歴がある人では5.17倍、喫煙歴も石綿ばく露歴もある人は53.24倍になるとしている。

これまでの研究から、石綿のばく露量と肺がんの発症率との間には、累積ばく露量が増えれば発症リスクが上がるという直線的な量-反応関係があることが判明している。ICPS (1986)、日本産業衛生学会は、石綿の許容濃度を提案するに当たり、石綿のばく露濃度（本/ml）とばく露年数（年）を掛けた値（本/ml × 年）と肺がんの発症率の間には比例関係があるとするモデルを採用し、日本産業衛生学会 (2000) は、日本の肺がん死亡率を用いて許容濃度の評価基準を示している。

(4) 石綿が原因であるとみなす考え方

石綿による肺がんの発症には量-反応関係があるが、では、肺がんの発症リスクがどの程度あれば石綿が原因であると考えてよいかという問題が生じる。

ある要因と健康障害との因果関係の程度を表現する疫学指標として、寄与危険度割合が一般的に用いられる。寄与危険度割合は、 $\{(\text{相対リスク} - 1 / \text{相対リスク})\} \times 100$ で計算される。

どのような考え方に基づき原因物質であるとみなすべきかの意思決定に用いられる根拠のレベルとしては様々なものがあり得るが、和田ら (2003) は、寄与危険度割合が50%（相対リスク2倍）以上を採用する場合や80%（相対リスク5倍）以上を採用する場合があることを紹介している。

浜島 (1994) によれば、“Preponderance of evidence”（証拠の優越）を民事訴訟の基礎とする米国では、寄与危険度割合50%（相対リスク2倍）を因果関係有無の峻別の境界値としている。その理由は、真の寄与危険度割合が50%以下の場合には、その要因のばく露を受けた後に発生した健康障害から1名を無作為抽出すれば、その者の健康障害の原因は当該要因である可能性よりも当該要因以外の要因である可能性の方が大きいからである。イギリスの労働機関であるI I A C（労働傷害諮問会）(2004)においても、ある職業又は作用物質が疾病発症の原因であるとするには、相対リスクが

2以上を示す一貫性のある堅固な疫学的証拠が必要だとしている。

ある物質にばく露されることとがん発生の関係について、相対リスクが1倍を超えれば当該物質にばく露されることの発がんリスクが高いということになるが、例えば相対リスクが1.2の場合、寄与危険度割合は $(1.2-1)/1.2=1/6$ となり、統計的に有意な1人を特定するために当該有害物質へのばく露とは関係のない発症者5人も同時に捕捉してしまうことになる。他方、相対リスクが2.0の場合、寄与危険度割合は $(2.0-1)/2.0=1/2$ となり、2人のうち1人は当該物質を原因物質として見なしてもよいことになる。

肺がんの原因は石綿以外にも多くあるが、石綿以外の原因による肺がんを医学的に区別できない以上、肺がんの発症リスクを2倍以上に高める石綿ばく露があった場合をもって、石綿に起因するものとみなすことが妥当である。

(ウ) 肺がん発症リスクが2倍となるばく露量の程度

肺がんの寄与危険度割合が50%、すなわち相対リスクが2倍となる石綿ばく露量がどの程度かについては、ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)では、石綿繊維25本/ml ×年の石綿ばく露によって肺がんの発症リスクが2倍になるとしている。

また、Hendersonら(2005)によれば、リスクを2倍にするばく露量として、石綿セメント製造業では、21~303本/ml ×年、石綿紡織業では、24~132本/ml ×年、アスベスト断熱作業では、22~50本/ml ×年であるとし、幅があるが、リスクを2倍にするためのばく露量として最低レベルのばく露量で判断すれば、各業種とも概ね25本/ml ×年に一致するものである。

したがって、25本/ml ×年は、リスクを2倍にするばく露量としては、妥当と考える。

25本/ml ×年に相当する指標としては、胸膜プラーク画像所見等、肺内蓄積石綿繊維数、石綿肺所見、石綿ばく露作業従事期間があり、それぞれ次のように考えられる。

① 胸膜プラーク画像所見等を指標とする考え方

胸膜プラークは、ばく露開始から年数が経過することによって発生し、低濃度のばく露でも発生することもある。画像上の胸膜プラークがある場合は肺がんの発症リスクが高まるといえるが、画像上の胸膜プラークがある人の肺がんの発症リスクは、これまでの疫学調査では1.3倍~3.7倍と幅がある。調査対象集団が最も大きい Hillerdal(1994)のコホート調査の結果では1.4倍であるとしている。したがって、胸膜プラークがあることだけをもって肺がん発症リスクが2倍になる石綿ばく露があったとはいえない。

ただし、Hillerdal (1994) によれば、胸部エックス線写真で明確な胸膜プラーク所見がある集団のうち、経過観察の中で肺の線維化の所見が出現した群 (PR 区分1/0以上) では、肺がんのリスクは2.3倍であったことが報告されている。このことから、胸部エックス線写真又はCT画像で明らかな胸膜プラーク所見がある場合で、胸部エックス線写真でPR区分1/0以上相当の所見があつて、かつ、CT画像で肺の線維化所見が認められるものについては、肺がんの発症リスクが2倍以上になるといえる。

② 肺内蓄積石綿繊維数を指標とする考え方

ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート (1997) では、肺がんの発症リスクを2倍にする医学的所見について取りまとめている。すなわち、25本/ml ×年に相当するものとして、

- a 乾燥肺重量1 g 当たりの石綿繊維200万本 (5 μ m 超) 又は500万本 (2 μ m 超)
- b 乾燥肺重量1 g 当たりの石綿小体5,000~15,000本
(但し、乾燥肺重量1 g 当たりの石綿小体数が10,000本以下の時には a による確認が推奨される。)
- c 気管支肺胞洗浄液 (BALF) 1 ml 中5~15本
という知見が示されている。

Rödelsperger ら (1996) は、25本/ml ×年に相当するものとして、透過電子顕微鏡で5 μ m以上の石綿繊維数を測定したものでは、乾燥肺重量1 g 当たりの石綿繊維数 (角閃石) が200万本、湿肺重量1 g 当たりの石綿小体が1,500本であったと報告している。湿肺重量から乾燥肺重量への変換としては、概ね10倍することが適当とされているので、乾燥肺重量1 g 当たりの石綿小体数としては15,000本に相当するものと考えられる。一方、Thimpont ら (1997) の報告によれば、乾燥肺重量1 g 当たり5,000本あれば、石綿による肺がんともみなすべきであるとしている。

以上のとおり、25本/ml ×年のリスクに相当する石綿小体数は、乾燥肺重量1 g 当たり5,000本から15,000本までという幅のある値となっているが、当検討会としては、最少本数を採用し、乾燥肺重量1 g 当たりの石綿小体数を5,000本とするのが妥当と考える。また、気管支肺胞洗浄液中の石綿小体数についても、karjalainen ら (1996) の報告があり、その知見を考慮すると、25本/ml ×年のリスクに相当する指標として、気管支肺胞洗浄液1ml 当たり5本以上が妥当である。

③ 石綿肺所見を指標とする考え方

石綿肺の肺内繊維量に関する研究において、Roggli ら (2000) は、石綿肺患者の肺内石綿繊維量の平均は、乾燥肺重量1 g 当たり253万本 (5 μ m

超)であったと報告している。これは、ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)で示された乾燥肺重量1g当たり石綿繊維200万本(5 μ m超。2 μ m超なら500万本)と同水準である。Wilkinson(1995)は、原発性肺がん患者271人の症例対照研究で、PR区分1/0以上の石綿肺の肺がんリスク(OR)は2.03倍、PR区分0/1以下の石綿肺の肺がんリスク(OR)は1.56倍であったと報告している。

我が国の石綿肺認定患者を対象とした疫学調査でも、肺がんのリスクは非常に高い結果であったこと(男性15.47倍、女性4.82倍)が報告されている。

したがって、石綿ばく露作業従事歴のある者の石綿肺(PR区分1/0以上)は、肺がんリスクを2倍以上に高める所見であると判断して差し支えない。

④ 石綿ばく露作業従事期間を指標とする考え方

本/ml \times 年を単位とする石綿累積ばく露量を算定するには、ばく露濃度とそのばく露期間の情報が必要である。ドイツにおいては、1972年から1991年の間、ドイツ災害保険研究所(BIA)に業種別(石綿紡織、石綿ボード、石綿パッキン、石綿セメント、石綿摩擦材の製造等)、職業別(石綿吹付工、自動車修理工)、作業別(断熱作業、研磨作業、切断作業、建材の穴明け・撤去、ブレーキ・クラッチの修理)の石綿ばく露データ約27,000を収集し、これにより労災請求者の累積ばく露量を求め、認定している。

このように、ドイツでは職業別、作業別及び年代別にばく露濃度の程度を数値化しているが、わが国においては、昭和50年の特定化学物質等障害予防規則改正により作業環境濃度の測定結果の保存義務が30年に延長される以前のデータはないものと思われることから、職業別等のばく露濃度の程度を数値化することはできない。

ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート(1997)では、25本/ml \times 年程度の累積ばく露となるためには、高濃度ばく露(石綿製品製造作業、断熱工事作業、石綿吹付作業)1年、中濃度ばく露(造船作業、建設作業)5~10年であるとしている。

一方、フランスでは、アスベスト製造業、絶縁材作業、石綿除去作業、建築・造船業に10年以上従事したこと、フィンランドでは、高濃度ばく露作業に1年以上、中等度ばく露作業に10年以上従事したこと、ベルギーでは、石綿作業に10年以上従事したことを石綿肺がんの認定要件としている。

このような諸外国の状況を踏まえ、現行労災認定基準で示されている原則として概ね10年以上のばく露期間をもって肺がんリスクを2倍に高める指標とみなすことが妥当である。もちろん、従事期間だけを判断指標とす

ることは、石綿作業の内容、頻度、程度によっては、必ずしも25本/ml × 年を満たすとは限らないことから、胸膜プラーク、石綿小体又は石綿繊維の医学的所見を併せて評価することが必要である。

なお、わが国における1960年代の測定データはないが、1980年代から90年代にかけて約160の石綿作業類型ごとに石綿の飛散濃度について測定したデータを中央労働災害防止協会が取りまとめている。これによると概ね現在の職場の作業環境濃度基準（0.15本/ml）と同水準であったといえる。Higashi ら（1997）は、日本石綿協会が1994年以降、職場環境中の石綿濃度を測定したところ、測定値の97%は1.0本/ml を下回っており、唯一石綿紡織業だけがそうではなかったと報告している。

現在石綿肺がんとして労災認定されている患者のほとんどが、石綿を発がん物質として法的規制が強化された1975年以前に最初のばく露を受けた者であるが、規制が行われるようになって作業環境中の石綿の濃度は低下してきており、確実に改善されてきていると言えることから、今後、わが国においてもドイツのようなデータベースの構築が望まれる。

(イ) 一般環境ばく露と肺がん発症リスク

IPCS（1986）は一般環境下での石綿ばく露による肺がんのリスクは検出できない程度に低い（undetectably low）、と述べている。ICPS（1986）は、ドイツの第二次世界大戦前の石綿工場周辺では雪のように石綿が降っていたような状況があったことを例として、過去の石綿工場周辺では現在よりもはるかに高い環境中石綿濃度であったことに留意すべきである、と述べている。その後のICPS（1998）の報告書でもEnvironmental Health Criteria 53（1986）以降クリソタイルをばく露源とする周辺への住民の罹患・死亡に関するデータは得られていない、と述べている。

石綿関連施設や石綿鉱山の周囲における環境中の石綿濃度は現在よりも高かった可能性がるものの、現時点の知見では、このような周辺住民に2倍以上のリスクをもって肺がんの発症が観察されたという知見はない。今後、さらに情報を収集していく必要がある。

なお、環境省が設定している敷地境界基準値である10本/1（0.01本/ml）の濃度では、25本/ml × 年に達するには2000年以上のばく露期間が必要であることから、実際の一般環境ばく露のみによって肺がんのリスクが2倍になることは現時点ではまずないと考える。職業上の石綿ばく露歴が明確に確認できない症例については、石綿ばく露の可能性を十分に検討するなど、石綿を原因とするか否かについて慎重に評価すべきである。

イ 診断

石綿ばく露者の肺がんと石綿ばく露を受けていない者にみられる肺がんと

に違いはない。肺の末梢にも中枢側にも生じる。石綿ばく露者においても病理組織型に特徴はないとされる。ただ、石綿ばく露者の肺がんではどちらかと言えば下葉に優位に生じることが報告されている。

肺がんの胸部エックス線像としては、閉塞性肺炎、無気肺、肺野過膨張所見、粘液栓塞像、気管支壁肥厚像、結節影（3 cm以下）、腫瘤影（3 cm以上）、空洞性病変など、発生部位によって陰影の性状は多様であるが、石綿肺合併肺がんでは、下肺野末梢の辺縁の不鮮明な結節ないし腫瘤影が多い。肺の線維化や高度の胸膜病変の存在は肺がんを分かりにくくする。CTは、著明な胸膜や肺の線維化に隠された腫瘤の検出に有用である。

ウ 鑑別

石綿粉じんばく露者にみられる疾患には瘤状の線維化、円形無気肺などもあり、肺がんとは鑑別されねばならない。

腫瘤の発育速度は、その良悪の鑑別に有用である。ある報告では、doubling time（直径で25%の増加）が7日以内はすべて悪性、465日以上はほとんど良性であった。2年以上にわたって変化しない結節ないし腫瘤は良性と考えられる。以前の胸部エックス線写真やCTとの比較が重要である。

エ 潜伏期間

従来より、石綿による肺がんは高濃度の石綿ばく露によって発生し、20年以上の潜伏期間を経て発症すると報告されてきた。最近の我が国での報告では、Kishimotoら（2003）は造船業や建設業を中心とした70例の石綿肺がんの潜伏期間は15～60年（中央値43年）、濱田ら（1996）の石綿加工業者の石綿肺がん22例のそれは平均31.8年で、石綿ばく露開始から40年以上経過して発生する事例もあると報告している。

以上のように、石綿による肺がんは、その多くがばく露開始から発症までが30年から40年程度といった、潜伏期間の長い疾患であるといえる。

オ 予後

肺がんは、一般に非常に予後の悪い疾患である。

WHO/IARCは、World Cancer Report（2003）の中で、肺がんについては、効果的な治療はなく、5年生存率は15%である、と述べている。

(2) 石綿が原因であることを判断する際の考え方

肺がんは、喫煙との関係が大きい疾患である。石綿ばく露量と発症との関係については、一般に高濃度あるいは中濃度の職業性ばく露が関係しているもので、通常の一般環境ばく露では、石綿によって肺がんの発症リスクが2倍になることは考えられない。

現在ある様々な医学的知見を総合すると、石綿が原因である肺がんであることを判断するための考え方としては、肺がんの発症リスクを2倍に高める石綿ばく露量であるとする考えが妥当である。その指標としては、25本/ml ×年以上の累積ばく露量がこれに該当し、これを示す医学的所見は、石綿肺（PR区分1/0以上）、乾燥肺重量1g当たり石綿小体5000本以上、BALF 1 ml 中石綿小体5本以上又は乾燥肺重量1g当たり石綿繊維200万本以上（5 μ m超）とするのが妥当と考える。

なお、石綿ばく露の医学的所見として認められる胸膜プラークについては、石綿作業労働者の家族、石綿工場の周辺住民にもみられる。胸膜プラークの存在が、肺がんリスクを2倍に高める指標となるとの知見はこれまでのところ得られていない。このため、胸膜プラークの存在は石綿ばく露を受けたことの証明ではあるが、このことのみをもって直ちに肺がんのリスクを2倍に高める指標とすることはできない。しかしながら、前述の Hillerdal の研究によれば、胸部エックス線写真で明確な胸膜プラーク所見がある集団のうち、胸部エックス線写真でPR区分1/0以上の肺の線維化がある集団の肺がんリスクは2.3倍であったことが報告されており、このことから、胸膜プラーク所見がある場合で、胸部エックス線写真でPR区分1/0以上相当の所見があって、CT画像で肺の線維化所見が認められるものについては、肺がん発症リスクが2倍を超える指標とみてよいと考える。

一方、ばく露期間に関しては、ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポート（1997）クライテリアでは、25本/ml ×年に相当するものとして、石綿製品製造業、断熱工事業、石綿吹付作業などの高濃度ばく露では1年、造船作業、建設作業などの中濃度ばく露では5～10年としているが、我が国では、業種別・職種別にばく露の程度は明らかではなく、また、同じ業種・職種でも作業内容やその頻度によってばく露の程度に差があることから、わが国では業種・職種をもって高濃度ばく露あるいは中濃度ばく露と評価することはできないと考える。

これらのことから、ヘルシンキ国際会議のコンセンサスレポートに示された業種別・作業別のばく露期間をそのまま採用することは困難であり、職業ばく露とみなすために必要なばく露期間に関しては、諸外国での取扱いを踏まえ、胸膜プラーク等の石綿ばく露所見が認められ、原則として石綿ばく露作業に概ね10年以上従事したことを肺がんリスクを2倍に高める指標とすることが妥当である。

なお、特定化学物質等障害予防規則の規制により作業環境測定記録が保存されている場合には、本/ml ×年の考え方から累積ばく露量を算出し、これを参考に肺がんリスクが2倍以上に高まっていたかについて検討されるべきである。

3 石綿肺

(1) 成因、診断等

ア 病因（石綿ばく露との関係）

石綿肺は、石綿を大量に吸入することによって発生する職業性の疾患であり、一般環境下における発症例はこれまでに報告されていない。IPCS (1986) は一般環境下でのばく露によって石綿肺が発症することを示す疫学的な証拠はない、と述べている。

石綿肺の所見は、一般に、ばく露後10年以上経過して所見が現れる。石綿セメント等の石綿製品製造作業においては5年程度のばく露で、石綿吹付け、石綿紡織では1年程度のばく露でも所見がみられることがある。

なお、一部に胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚をあわせて胸膜アスベストosis (pleural asbestosis) と呼称する者もいるが、アスベストosis (石綿肺) は肺実質の線維化のみに用いられる用語であって、胸膜アスベストosis という用語は用いるべきではない (American Thoracic Society, 1986)。胸膜の線維化は胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚とに峻別して使用すべきである。

イ 診断

石綿肺の診断は、石綿ばく露作業歴の確認と、胸部エックス線所見及び肺機能検査成績に基づいて行われる。

また、石綿肺は肺線維症の一種であって、職業ばく露歴に関する客観的な情報がない場合、胸部エックス線等の画像所見だけでは他の原因による肺線維症と区別して石綿肺と診断することは難しい。特に、胸部エックス線写真上石綿肺と類似の線維化像を示す特発性肺線維症 (IPF/UIP) との鑑別が問題になるからである。すなわち、石綿肺と、やはり肺線維症の一種で他の原因で発症する「間質性肺炎」は、ともに肺下葉に好発することから、胸部エックス線写真上では区別がつかず、職業ばく露歴の客観的な情報が確認できなければ、その画像所見だけから石綿肺であると診断することは難しい。

石綿肺の胸部エックス線所見はけい肺症とは異なり、下肺野に不整形陰影が出現する。しばしば胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚を伴う。なお、重喫煙者や吸気不良の胸部エックス線写真では軽い不整形陰影像を呈することがあり注意を要する。また、石綿肺における肺機能障害の基本は、びまん性の間質の線維化に伴う拘束性障害と細気管支・肺泡領域の障害によるガス拡散障害であり、努力性肺活量FVCや拡散能DLcoは早期に低下するが、肺機能検査の異常だけでは石綿肺の診断はできない。

なお、石綿肺は、職業ばく露歴を確認の上で、都道府県労働局長から管理区分の決定がなされており、管理2 (PR区分1/0~1/2) だけでは労災補償の対象とはならず、管理4あるいは管理2以上の合併症が労災補償の対象とされている。