

昭和47年度環境庁公害調査研究委託事業

課題「人肺の病理組織学的研究」

調査研究主任研究者

財団法人 癌研究会 癌研究所

所長 吉田 富三

47-2

人肺の病理組織学的研究

研究目的:

本研究班の目的は

- 1) 大気汚染の人肺に及ぼす影響を病理及び分析化学的に検索し、汚染又は環境因子と人肺傷害の関連を研究することならびに
- 2) 我國の人体のアスベスト汚染の実態を調査研究することにある。

研究組織:

調査研究
主任研究員
分担研究者

吉田 三	富 徹	癌研究所	所 長
藤井 芳	一	大阪府公害監視セン ター	主 幹
橋本 雄	次	慶応大工	師 長
平 山 来	龍	国立がんセンター	部 長
宝 岩 崎	合	奈良医大	教 授
河 瀬 清	好	結核研究所	所 長
瀬 菅 良	晴	労 研	所 長
菅 高 山	昭	国立療養所近畿中央 病院	長
武 田 進	夫	癌研究所	長
竹 本 和	夫	癌研究所	長
渡 山 本	漸	三重大医	教 授
山 中 晃	正	東医歯大	助教授
高 山 昭	三	国立がんセンター	部 長
		東京大	教 授
		聖ルカ病院	部 長
		癌研究所	部 長

経理・連絡事務
担当責任者

目次

我が国はアスベストを発掘する鉱山もないが、アスベストの消費国としてはアメリカに次いで最大であり、且つ先進工業国でありその用途は多岐をわめである。従って我々はその影響については当然大きな関心を持っていないわけではなく、残念ながら我が国では研究者のみならず一般にその関心の程度が極めて低く、従来この方面の情報について極めて不足していた事は誠に残念であった。

すべてのコマーシャルタイプのアスベストが肺がんの原因となるか否かが検討されたが、動物実験ですべてのタイプのアスベストが肺がんの原因となる事が明かにされた。然し人間に於ける疫学的調査ではセシイの種類と汚染の性質により明瞭な差異がある事が知られてきた。

アスベストへの低レベルでの曝露により、例えば都市に於ける市民全体に於いて、肺がんへの危険率がたかまわっているかという、過去の調査では職業的アスベストへの曝露が低い場合には肺がんが増えるかどうかを察知する事がむづかしい事が知られている。この職業的の低曝露は一般公衆が大気のアスベスト汚染により受ける曝露より甚だ高い事は陸々確実であり、従ってかかる低レベルでの公衆への影響はその探知は甚だ難しいものと考えられる。

1964年以後にアスベストへの曝露と中皮腫の発現との間には全固に於てその後精細な疫学的調査研究が行なわれ、両者の因果関係がより強くなってきた。anthophylliteを除きすべてのコマーシャルタイプのアスベストが中皮腫の発生に関係がある事が知られてきたし、また従事の職種が異なることとアスベストのタイプによる差異があることの証拠も多くなってきた。

Crocidoliteでこの危険が最も高くAmosite及びchrysotileでは少ないようである。この後の二者については鉱夫や粉採に従事する工夫よりはアスベストの加工作業の方が危険であるようだ。また中皮腫の中にはアスベ

トと全く無関係のものもあるようだ。

前述した肺がんと同じように低レベルでの曝露、即ち都市の一般市民への場合での中皮腫の発生への影響があるかと言つと、crocidolite鉱山の近く各種アスベストの混合物を使用している工場の近くで大気汚染により中皮腫が増えていることが知られてきた。chrysotile及びamositeではこの事実はない。中皮腫の発現率は都市と田舎とでは違ふようだがその原因ははつきりしていない。従って一般住民に於ける中皮腫の発現の危険性に対する証拠はまだ挙っていない。

紙巻き煙草の吸飲は肺がんの発現には男女ともにアスベスト従事職工に於いて甚大な因子となつていて、アスベスト工員はその健康保持のためにはタバコを吸うことを中止せねばならない。中皮腫についてはタバコとの関係はない。

ワックス及び油は動物実験では関係がないようだ。またtrace elementsも関係がないようである。

肺がんと中皮腫以外にアスベストと関係のある新生物は消化管のそれであるが前者より危険度は低い。卵巣がんについては第1回の大掛りの調査では関係があると考えられなかった。

飲料水、野菜その他の食品、医薬の投与に使用される液体中に於けるアスベストのセシイの存在によつてがんの発生率が増えているかという、そういう事実はない。

都市の一般住民にアスベストの低レベルでの吸入で肺センシ症が増えている。

肺腫のplaqueの形成はすべてのアスベストのコマーシャルタイプのもので過去の吸入が関係している、しかしこれには他の成因も加わっている。ま

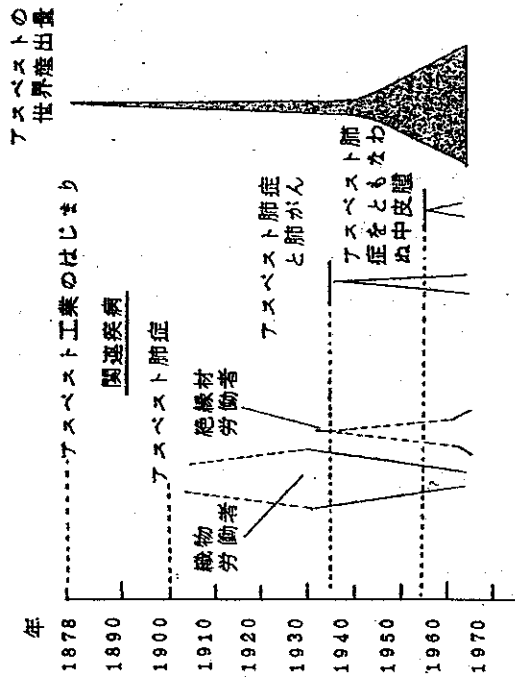
また最初にアスベストの危険性が確認され、英国で法規制 (Asbestos Industry Regulation, 1931年) の対象となったアスベスト繊維工業での使用量は、全使用量のわずか2%程度となり、大部分のアスベストはアスベストセメント製品、床タイル、アスベストペーパーなどの製造に使用されるようになったのは興味深い。このことは、アスベストの使用分野が急速にふえつつあることと、アスベスト暴露の危険性のある職場がふえつつあることを示唆するように思われる。

なお、アスベスト暴露の危険性ある人々として、(a)アスベストをふくむ製品の製造業に関係ある人々のほか、(b)アスベスト鉱山労働者および運送関係者、(c)アスベスト製品の使用労働者 (たとえば Insulation Worker)、(d)アスベストを採取し労働者の家族、(e)アスベスト工場周辺の居住者、および(f)大都市の住民があげられる。

(a)~(c)に属する人は当然としても、(d)、(e)に属する人にも胸膜の上皮腫が検出されていることは、アスベストの危険性を如実にあらわしているように思われる。また大都市の空気は、ごく低濃度であるがアスベストで汚染されているといういくつかの証拠がある。

〔図-1〕は、アスベスト工業の発展とそれに伴う疾病の歴史的変遷を模式的に示したものである。

図-1・アスベスト工業の発展とこれに関連する疾病の変遷



3. アスベストの発がん性

(疫学的研究を中心として)

U.I.C.C. の地理病理委員会により召集された Working Group の報告によれば、「アスベスト粉じん暴露と関係のある悪性腫瘍は、(a)肺がん、(b)胸膜および腹膜のびまん性上皮腫であるとし、さらに(c)胃および腸管のがん、そしてたばこ、卵巣がんにもその関連が示唆される」としている。

1) 肺がん

アスベスト暴露と肺がん発生との関係は、次の三つの観点、すなわち、アスベスト肺症とその肺がん併発率との関係の追求、臨床病理学的所見からの考察、および疫学的研究により追求されてきた。

アスベスト肺症に肺がんの併発例を最初に認めめたのは Lynch(1935)年で

ある。当時アスベスト肺症も肺がんも比較的珍しい病気であったので、両者のあいだに病因論的關係があるかもしれないと考えられた。〔表-3〕は多くの研究者からの値をまとめたものであるが、剖検例からみたアスベスト肺症の肺がん併発率は8~71%で、多くは20%前後の値をあたえていることがわかる。この数字は平均死亡年齢61歳、20歳以上の剖検別からえた

表-3・剖検によるアスベスト肺症と肺がんの併発率

研究者	性別	アスベスト肺症の剖検数	肺がん数	肺がん併発率(%)	文献
Merewether	男	222	48	22	6
	女	143	17	12	
Wyers		115	17	14.8	6
Gloyne		121	17	13.2	6
O'Donnell & Lynch		40	20	50	6
Becker		40	5	8.3	6
Wedler		—	—	14~15	6
Boehme	男	92	13	16	6
	女	17	12	71	6
Knox & Nakamura		14	2	14	7
		44	12	27.3	
Lieben		18	2	11.1	8
Williams		68	13	19.1	9
Smither		52	10	19.2	10
		71	28	39.5	11
Buchanan	男(1961~1963)	77	42	54.5	12
	男(1924~1963)	392	121	30.9	
	女(1961~1963)	18	4	22.2	
	女(1924~1963)	192	25	13.0	
O'Donnell & Jacob	男	55	28	51	13
	女	65	16	24.6	14
		37	12	32.4	
McVittie		57	23	40	15

肺がんの率が4%であったというBeckerの報告⁽¹⁰⁾や珪肺症の剖検よりえられた肺がん併発率3.6%⁽¹¹⁾、1.32%⁽¹²⁾、1.8%⁽¹³⁾とくらべて異常に高い。

このアスベスト肺症における肺がん併発率の異常高値は、アスベストが肺がん発生と何らかのかかわり合いをもつことを示唆する。そしてこのことは、臨床病理学的所見からさらに確かみられた。

すなわちHuoper⁽¹⁾によると、アスベスト肺がんは、(a)一般肺がんと比べて下葉での発生頻度は上葉に比して53:7であった、(b)多中心的発がんを呈する症例が多い、(c)一般肺がんに比べて腺がんが多い、などの特徴を有している。そしてこれらは、アスベスト肺症の特徴、すなわち、病変は一般に下葉に強く、かつ典型腺癌様増殖が気管支末梢を中心として各所に認められるということとよい対応をなすという。

疫学的手法により、アスベスト暴露労働者に肺がんが多発することなどを最初に明らかにしたのはDoll⁽¹⁰⁾である。彼は英国のアスベスト職物工場労働者で、1935~1952年に死んだ105例を解析し、18例に肺がんを認めるとともに、この18例中の15例にアスベスト肺症を認めている。また、1922~1953年末までのうち、少なくとも20年以上働いていた労働者113名を疫学的に追跡した結果、労働者の死亡率は対照群の2.5倍、肺がん死亡率にいたっては13.7倍の高率であったことを明らかにした。

このアスベスト職物工場に対する疫学調査はその後も続けられており^(10,11)、1966年6月現在で27例の肺および胸膜のがんを認めている。また

Asbestos Industry Regulation 施行以前にアスベストに暴露した期間が長いほど、肺がん発生の危険率が増大することを明らかにした。

このような疫学的調査は、英国をはじめ、米国、南アフリカ、ドイツ、カナダで

表一4・アスベスト粉塵に20年以上さらされたアスベスト
作業員632名に対する死因別期待値と観測値
(Selikoff et al.)

死 亡 原 因	1943 ～ 1947	1948 ～ 1952	1953 ～ 1957	1958 ～ 1962	1963 ～ 1967	合計 1943～ 1967
全 死 数						
期 待 値	39.7	50.8	56.6	54.4	47.5	251
観 測 値	28	54	85	88	94	349
全がん(全部位)						
期 待 値	5.7	8.1	13.0	9.7	8.6	45.1
観 測 値	13	17	26	39	49	144
肺、気管、胸膜のがん						
期 待 値	0.8	1.4	2.0	2.4	2.3	8.9
観 測 値	6	8	13	18	27	72
胃、大腸、直腸のがん						
期 待 値	2.0	2.5	2.6	2.3	1.8	11.2
観 測 値	4	4	7	14	8	37
その他の部位のがん						
期 待 値	2.9	4.2	8.4	5.0	4.5	25
観 測 値	3	5	6	7	14	35
アスベスト症						
期 待 値	0	0	0	0	0	0
観 測 値	0	1	4	7	15	27
その他の死因						
期 待 値	34.0	42.7	43.6	44.7	38.9	205.9
観 測 値	15	36	55	42	30	178

期間が非常に長いことがあげられる。Selikoffらは¹⁾、アスベスト暴露の軽度な Insulation Worker についても、暴露のひどいアスベスト工場労働者についても、同様に潜伏期間は 24～52 年と長いことを示している。
またわが国で発生した2名のアスベスト肺がん患者の職歴も、ともに35年

行なわれており、一、二の例をのぞくと、すべてアスベスト暴露により肺がん発生率が増大することを認めている。また業種別にみると、アスベスト織物工場^{1), 2), 3)}、アスベスト・シートおよびパイプ被覆製造工場⁴⁾、アスベスト Brake Lining 工場⁵⁾、Insulation Work^{6), 7)}、アスベスト工業⁸⁾、アスベスト鉱山^{9), 10)} などについての調査報告がある。

〔表一4〕は、Selikoffらがアスベスト暴露歴20年以上の Insulation Worker 632名について、1943年から1967年まで追跡した結果を示したものである。これから肺、気管および胸膜のがん発生の観測値は期待値を大きく上回っていることがわかる。また Mancuso ら¹¹⁾は、Brake Lining 工場労働者1,945名を1940～1960年にわたって調査し、肺がん発生率は、一般住民と比べて、白人男性で2.7倍、白人女性で2.2倍の高率であったことを示した。

アスベスト鉱山労働者に対する疫学調査としては、南アとカナダの例がある。南アフリカの調査では¹²⁾、North-Western Capeのクロンドライト鉱山労働者の肺がん発生率は、対照群の3倍の値をあらえたが、東部および北部のクリンタイルとアモサイト鉱山労働者の肺がん発生率は、対照群とのあいだに有意の差を認めなかった。このことは、クロンドライトが他のアスベストより、より有害であることを示唆するが、さらに厳密な疫学的研究結果が出るまで結論をくだすべきでない、と Harrington は言っている¹³⁾。

なお、クリンタイルを産出するカナダ、Quebec地方の鉱山労働者に対する最近の報告¹⁴⁾によると、労働者の肺がん発生率は、対照群のそれをわずかながら上回るにすぎないが、アスベスト粉じん暴露係数や作業年数がふえるにつれて肺がん発生率が増加するという。

疫学的研究により明らかになったアスベスト肺がんの特徴の一つに、潜伏

と長期にわたっている。

近年、アスベスト暴露労働者に肺がんの多発が問題となるようになった理由として、Gilson¹⁾やSelikoff²⁾らは、作業環境の改善などにもなつてアスベスト肺症患者の平均生存年数がのびたことと、アスベスト肺がんの潜伏期が長いことが関係していると考えている。

たとえば、アスベスト肺症をはじめ見て見いだした1907年当時のアスベスト患者の平均寿命は30歳代であった³⁾。これが1924～1940年には49.3歳、1941～1950年には55.9歳、1951～1960年には58.1歳、1961～1963年には60.4歳と着実にのびてきている⁴⁾。これらのことから、アスベスト労働者は、昔は肺がんにかかるまえにひどいアスベスト肺症で若年で死んでいたが、今日では生存年数がのびたため、肺がんにより死亡するようになったと考えられている。これを裏づけるように、英国におけるアスベスト肺症と肺がんの併発率は、1931～1940年では19.7%であったものが、1941～1950年には22.8%、1951～1960年には31.3%、1961～1963年には54.5%と年々増加しているという⁵⁾。

なお、タバコ喫煙はアスベスト労働者の肺がん発生率を異常に増大させるという報告は、注目すべきかと思う。Selikoff⁶⁾によると、ニューヨーク州のタバコ喫煙習慣のあるInsulation Workerの肺がん発生率は、タバコを吸わず、かつアスベストにも暴露されていない群のそれの92倍にも達するという。

2) 中皮腫

アスベスト暴露と中皮腫の関係については、Welder⁷⁾が1943年、胸膜の中皮腫について、Leichter⁸⁾が1954年、腹膜の中皮腫について報告したのが最初のように思われる。しかし、発生頻度のまれな中皮腫に対し

て強い関心がよせられるようになったのは、1960年のWagner⁹⁾の報告以来である。彼らは南アフリカのCape Provinceで、33例という多数の胸膜中皮腫の発生例を報告した。しかもその発生は、クロソドライト鉱山労働者、鉱山付近の住民、およびクロソドライトを運搬する道路に面する居住者にかぎられていた。さらに注目すべきことは、職業性のアスベスト暴露歴患者は16名で、残りの17名は一般住民であったということである。

この報告以後、胸膜および腹膜の中皮腫に関する疫学的研究が、英国、南アフリカ、米国、カナダ、イタリーおよびドイツなどから続々と発表された。そして、これらの報告から次のことがい知ることができるといえる。

その第一は、中皮腫の発生とアスベスト暴露とは密接な関係にあるということである^{10, 11, 12, 13)}。たとえばSelikoff¹⁴⁾は、Insulation Worker 325例の連続剖検から、胸膜および腹膜の中皮腫を17例見いだした。この約5%の中皮腫発生率は、当時の一般住民に対する発生率(0.01%程度)に比して著しく高い。

第二は、アスベスト肺症と中皮腫発生とのあいだに規則的關係はなく、アスベスト肺症と又縁的に診断しない患者に中皮腫発生のあることである^{15, 16)}。

第三は、非職業性アスベスト暴露群にも発生することである。この例としては、前述のWagnerの南アフリカでの経験のほか、英国^{17, 18)}ならびに米国¹⁹⁾にも経験例がある。Newhouse²⁰⁾は、83名の中皮腫患者の職業、生活環境を追跡し、76名について記録を得、これを解析した。これによると、アスベスト職場で働いた経験があったのは76名中わずか31名であった。残りの45名中9名はアスベスト労働者の家族であり、11名はア

スベスト工場から1/2マイル以内の地域の居住者であったという。Liebenらのも米国でこれと類似する結果をえている。

第四は潜伏期間が非常に長いということである^{11,12,13}。アスベスト暴露から中皮腫発生まで20年以下というのは少なく、通常30年以上である。このことと関連して、Dresdenでの経験は興味深い。Jacobら¹⁴によると、肺性心による早期死亡が一般的であった時期には、中皮腫は認められなかった。しかし、環境改善等が進み、ひどいアスベスト肺がかけをひそめた時期になったとき、胸膜中皮腫が全胸腔がんの19.4%も占めるようになったという。

これらの事柄は、比較的低濃度のアスベスト暴露であっても、長年月たてばじゅうぶんに中皮腫発生の危険があることを示唆する。これと関連して、Tabershawら¹⁵がInsulation Workerを疫学的に調査した一つの結論として、アスベスト粉じん規制に言及しているのは注目値する。彼らはアスベストに対する安全基準動告値をもっと引き下げるべきであり、またそれは全粉じん量を規制するものでなく、繊維状アスベストを規制するためのものでなければならぬといっている。さらに彼らは、平均暴露のほか、短時間高濃度暴露の規制にも留意すべきであるといっている。

3) その他の悪性腫瘍

アスベスト暴露により発生するがんは、肺がんおよび胸膜と腹膜の中皮腫である。しかし前出〔表4〕にみられるように、Insulation Workerの胃と腸のがんの発生率は、対照群より3.4倍(1943~1967年)高い。またMancusoは¹⁶、上記がんの発生率がアスベストBrake Lining工場労働者でも対照群より高いことを見いだしている。またHammondらは、1943~1964年のあいだ、ニューヨーク州のInsulation Worker 307

例の逆統制検において、34例(11.1%)の胃および腸がんの発生を認めている。このほか、卵巣がんがアスベストによっでおこったのではないかと考えられた症例の報告もある(前出〔図1〕参照)^{11,17}。

4. アスベストによる発がん実験

アスベストにより肺がんを発生させる実験的研究は、経気道暴露実験^{18,19}と気管内注入実験²⁰の両方法により行なわれてきた。前者の方法は実験的にアスベスト肺を発生させるのに古くから成功していたが、肺がん発生では不成功に終わることが多かった。しかし最近、Grossら²¹は、白色ラットをクリソタイル粉じんに長期間暴露させることにより、高率に肺がんを発生させることに成功した。また荷性ソーダの気管内注入処理により肺の粉塵排除能力を低下させたラットは、未処理ラットに比して肺がん発生率が2倍も増加することを認めている(がん発生率:16週以上生きたラットの48%)。

さらに興味あることは、ハンマー・ミルによるアスベスト粉砕処理によりニッケル、コバルト、クロムの含量がそれぞれ85%、145%、34%増加したということである。Grossらは、アスベストの発がん作用にこれら重金属の関与があるのではないかと疑っている。

アスベストは比較的強い吸着力をもつことや、微量の発がん性炭化水素をふくむ^{22,23}ことを考慮に入れて、Millerら²⁴は、アスベストにベンジドレンを加えた時の作用を気管内注入法により調べた。その結果、ベンジドレンの発がん活性はクリソタイルにより助長されることなどを明らかにした。

中皮腫の発生実験において、Wagnerら²⁵は、クロソドライト、蛭油処理したクロソドライト、アモサイト、クリソタイル、シリカおよび食塩水を、各群100匹ずつ、ラット胸腔内に注入し、18ヵ月後に45例の中皮腫の発生をみた。その発生分布は上記粉じん順に、12、6、2、18、7および0

四であった。Smithら¹⁰⁾は、モルモットの胸腔にあらいクリンタイルまたはアモサイトを注入すると中皮腫の発生を認めるが、軟かいクリンタイルでは発生を認めなかった。またPaacockら¹¹⁾は、白色レグホンの気嚢にアモサイトとクロソンドライトを注入し、それぞれ腫瘍を発生させている。

1969年、Stantonら¹²⁾は、アスベストによる発がん実験法に種々検討を加え、胸膜の中皮腫を高率に発生させる方法を見いだした。これはアスベストを含ませたガラス繊維ガーゼで胸膜をおおう方法である。彼らは、ガラス繊維ガーゼだけの群の発がん率は0であったのに対して、クロソンドライト40mg含有ガーゼを用いた群では、74%の高率で中皮肉腫が発生することとを認めた。

現在までに得られた発がん実験結果には、種々不備な点がある。しかし、アスベストが人間に対して発がん性を有しているだけでなく、種々の動物に対しても有していることは疑い余地はないように思われる。またアスベストの種類と発がん活性との関係、発がん因子、発がん機構などが、今後の発がん実験を通じて明らかになっていくことが期待される。

5. アスベスト発がんに関連する諸因子

アスベストの発がん因子としては、従来種々のものが考えられてきたが、決定的証拠にとぼしく、不明な点が多い。いま多くの研究者の報告をもとにして発がん因子を分類すると、(a)アスベスト自身の発がん性、(b)アスベストに不純物として含まれるものの発がん性、(c)アスベストとともに使われる物質の発がん性、(d)アスベストと独立に肺内に侵入する物質の発がん性、および(e)その他に大別できるように思われる。

(a)に対して想定されている発がん物質は、鉄または他の金属の高分子錯体である^{13,14)}。これは鉄——デキストラランが発がん性物質であるということ

からの連想である。またHarringtonら¹⁵⁾は、アスベスト内の2価鉄と3価鉄の比が問題で、3価鉄の多いほうが発がん性が大いといっている。

(b)に対応するものとして、(1)アスベストに付着する天然鉱油、ジュート油、および3,4-ベンゾピレンなどの発がん性炭化水素、(2)痕跡量の発がん性重金属、(3)放射能、および(4)これらの共同作用が考えられている^{16,17)}。

アスベスト中のベンゾピレンの分析は、最初Harringtonら¹⁸⁾によってなされ、最近Reimschuessel^{19,20)}により追試された。その含有はアスベストの種類などにより異なるが、だいたい0~50ppbの値をとる。またベンゾピレンは存在しないのではないかと考えられていたカナダ産クリンタイルにも、微量ながら存在することが著者らにより明らかにされた²¹⁾。アスベスト中の発がん性重金属としてはニッケルとクロムがあげられる。これらは特にクリンタイルに多い²²⁾。またアスベストの放射能は非常に弱いので、発がんへの寄与は非常に小さいと考えられている²³⁾。なお、アスベストそのものは、これらの発がん性物質が肺の深部にまで到達し、そこに長時間とどまることを助長する働きをすると考えられている。

(c) アスベストは吸着力が比較的強いので、いろいろな発がん性物質を含んだ材料をアスベストとともに使用する時は、この危険性がある。Stockinger²⁴⁾によると、ある種のアスベストセメントパイプには、アスベストがはがれるのを防ぐためにアスファルトをぬるといふ。また1945年以前には、Brake Linings などを作るとき、コールタルやビッチを使用していたといふ。Liebnerによると、1945年以降、これらのタルは樹脂におきかえられたが、パッキング材には現在でもタルやビッチが少量使用されているという。アスファルト、タルおよびビッチには多量のベンゾピレンなどの発がん性炭化水素が含まれているから、このように職場でのアスベスト暴