

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：13902

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590654

研究課題名（和文）

肺内石綿・非石綿無機繊維濃度が低い中皮腫患者の増加とその意味

研究課題名（英文）

Increased number of mesothelioma patients with low pulmonary asbestos and nonasbestos mineral fiber concentrations and its significance

研究代表者

久永 直見（HISANAGA NAOMI）

愛知教育大学・保健環境センター・特別教授

研究者番号：90111856

研究成果の概要：近年、肺内石綿・非石綿無機繊維濃度が低い中皮腫患者の増加が認められたことから、その理由を研究した。その結果、肺に吸入された繊維のクリアランスだけでなく、職場環境の改善や曝露年数の短縮によるそれらの繊維の累積曝露量の減少が寄与していることが示唆された。石綿曝露量が少ない労働者についても、中皮腫の発生への十分な注意と、新たな石綿曝露の防止が重要と考えられる。

This study aimed to elucidate the reason why the number of mesothelioma patients with low pulmonary asbestos and nonasbestos mineral fiber concentrations had increased recently. The results of the study suggested that it was derived from not only the clearance of inhaled fibers but also the decrease of cumulative exposure amounts of fibers due to the improvement of working place environments and shortening of exposed years. It would be very important to pay attention to early detection of mesothelioma among workers exposed to relatively small amount of asbestos and to prevent further asbestos exposure in working places.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2010年度	400,000	120,000	520,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,900,000	1,170,000	5,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学・衛生学

キーワード：産業衛生

## 1. 研究開始当初の背景

筆者らが肺内の石綿とそれ以外の無機繊維（以下、非石綿繊維）を分析した中皮腫の症例について、繊維の濃度を経年的に較べたところ、どの時期でも非石綿繊維のほうが高濃度であり、かつ石綿、非石綿繊維とも著明

に減少していた。筆者らの知る範囲では、非石綿繊維濃度の経年変化については他に報告がなく、石綿については米国からの報告1編のみであった。筆者らが得た結果は、①減少理由、②中皮腫が少量の石綿曝露でも多く発生する可能性、ならびに③非石綿繊維が中

皮腫発生に関与する可能性の究明が重要なことを示すと考えられた。

## 2. 研究の目的

本研究は、下記の解明を目的とした。

- (1) 中皮腫患者について、職業歴、喫煙歴、肺内の石綿と非石綿繊維の種類別の濃度、長さ、太さとそれらの経年的変化を明らかにする。
- (2) 非石綿疾患患者について、中皮腫患者と同じ事項を明らかにする。
- (3) 石綿濃度と非石綿繊維濃度との関係を調べ、経年変化が、石綿と同様または異なる非石綿繊維の種類を明らかにする。
- (4) 中皮腫患者と非石綿疾患患者の石綿、非石綿繊維の種類別の濃度、長さ、太さの差を明らかにする。
- (5) 中皮腫患者の肺内石綿濃度の経年的減少の理由を考察し、肺内石綿・非石綿繊維濃度が低い中皮腫患者の増加とその理由を解明する。

## 3. 研究の方法

- (1) 本研究の全過程において研究倫理を厳守する。
- (2) 中皮腫患者と非石綿疾患患者の肺試料を収集する。
- (3) 職業的・非職業的な石綿及び他の粉じん曝露歴、喫煙歴等を患者、家族、主治医などからの聞き取りにより調査する、
- (4) 肺試料は、必要に応じ脱パラフィン等をした後、乾燥、秤量、低温灰化、蒸留水への懸濁、ニュークリポアフィルターを用いた吸引ろ過、フィルターへのカーボン蒸着、電顕グリッドへの転載の手順で処理する。エネルギー分散型X線分析装置付き透過型電子顕微鏡により石綿・非石綿繊維の同定、計数、長さ・太さの計測を行う（方法の詳細は、Sakai K et al. Cancer, 73:1825-1835, 1994 を参照）。
- (5) それらのデータに既存のデータを合わせて、(a) 石綿濃度と非石綿繊維濃度との関係、(b) 中皮腫患者と非石綿疾患患者との間での、肺内石綿・非石綿繊維の濃度・長さ・直径の経年的な比較、(c) 中皮腫患者における肺内石綿濃度の経年的低下の理由を追究する。
- (6) 個々の患者の分析結果は、本人・家族、主治医に報告する。

## 4. 研究成果

- (1) 収集した肺試料は、中皮腫 19 例、非石綿疾患 21 例で、現在までに肺内石綿・非石綿繊維濃度・長さ・直径の測定と職歴等の調査

が完了したものは中皮腫 17 例、非石綿疾患 13 例である。

### (2) 中皮腫の患者について

筆者らが今回の研究の開始時点で既に保有していた中皮腫 46 例と今回の研究で新規に分析した中皮腫 17 例とを合わせた 63 例（胸膜中皮腫 58 例、腹膜中皮腫 5 例、男 48 例、女 15 例）について述べると下記のとおりである。これらは、肺内石綿・非石綿繊維のデータとともに、石綿関連職歴を推定できる情報、累積曝露年数、曝露終了後経過年数のデータがそろっている。年代間の平均値の差の検定は Kruskal-Wallis 法で行った。表 1 に肺組織採取年によって分類した年代別の中皮腫患者の年齢、石綿曝露年数、石綿曝露終了後の経過年数、石綿・非石綿繊維濃度・長さ・直径を示した。石綿曝露年数の平均値は年代の推移とともに 2000 年代前半まで減少したが、2000 年代後半は増加傾向にあった（非有意）。逆に曝露終了後経過年数は年代の推移とともに 2000 年代前半まで増加したが、2000 年代後半は減少傾向にあった（非有意）。

中皮腫患者の主な石綿関連職種は、保温・断熱、建築、電気、石綿製品製造など多岐にわたっていたが、特定の年代に特定の職種が偏ることはなかった。

全石綿、クリソタイル（白石綿）、角閃石系石綿の各濃度の幾何平均値は年代の推移とともに 2000 年代前半まで減少していたが、全石綿と角閃石系石綿の各濃度は 2000 年代後半には増加に転じていた（いずれも有意）。非石綿繊維は、減少傾向だが 2000 年代前半に 1990 年代より僅かに増加し、2000 年代後半には減少した（一部有意）。

全石綿、クリソタイルおよび角閃石系石綿の繊維長さの平均値は年代の推移とともに長くなる傾向にあった（全石綿は有意）。非石綿繊維は、年代間に増減があったが、2000 年代後半が最も長かった（一部有意）。

全石綿、角閃石系石綿および非石綿繊維の直径の平均値は 1980 年代以前より 1990 年代以降に大きくなる傾向にあった（いずれも非有意）。クリソタイルは一定の傾向を示さなかった。

1970 年代から 2000 年代前半にかけての石綿濃度の経年的な減少傾向の主な理由としては、曝露年数の短縮と職場における粉じん対策の進展による累積曝露量の減少ならびに曝露終了後経過年数の延長による肺からの石綿消失量の増加が考えられた。2000 年代後半に石綿濃度が若干増加した理由としては、曝露年数の増加が寄与した可能性がある

表. 中皮腫患者の肺試料採取年代別にみた肺内の石綿・非石綿繊維の濃度・長さ・直径					
年代	1970-	1980-	1990-	2000-	2005-
患者数	3	21	11	14	14
年齢	63 ±3	63 ±13	59 ±9	63 ±8	65 ±4
石綿曝露年数	34 ±14	25 ±17	24 ±12	19 ±15	29 ±14
曝露終了後年数	0.3± 0.6	13 ± 16	11 ± 12	20 ± 16	13 ± 16
石綿濃度	73.2 ±1.6	16 ±5.2	2.0 ±7.3	1.0 ±6.8	2.6 ±5.9
クリソタイル	23.0 ±3.2	4.0± 4.5	0.7± 5.1	0.3± 5.5	0.4± 5.6
角閃石系石綿	11.9 ± 14.6	8.0± 6.8	0.9± 11.1	0.6± 6.8	1.9± 5.8
非石綿濃度	324 ±2.1	76.5 ±2.9	16.8 ±3.5	18.4 ±2.3	16.4 ±2.6
石綿長さ	1.5 ±1.4	1.5 ±0.7	1.7 ±0.8	2.0 ±0.9	2.4 ±1.1
クリソタイル	0.7± 0.4	1.0± 0.4	1.2± 0.9	1.4± 0.5	1.3± 0.6
角閃石系石綿	1.8± 1.1	1.9± 0.7	1.9± 0.8	2.1± 0.9	3.0± 1.1
非石綿長さ	1.0 ±0.4	0.8 ±0.1	0.8 ±0.3	0.9 ±0.2	1.2 ±0.3
石綿直径	0.08 ± 0.04	0.08 ± 0.03	0.09 ± 0.07	0.13 ± 0.08	0.11 ± 0.08
クリソタイル	0.06 ± 0.03	0.06 ± 0.07	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0. 04 ± 0.03
角閃石系石綿	0.11 ± 0.02	0.11 ± 0.03	0.12 ± 0.08	0.16 ± 0.10	0.17 ± 0.10
非石綿直径	0.08 ± 0.01	0.08 ± 0.01	0.15 ± 0.18	0.11 ± 0.02	0.12 ± 0.02
単位：濃度は百万本／乾燥 g、長さとは直径は μm。濃度は幾何平均と幾何標準偏差。他は算術平均と算術標準偏差。					

思われた。また、微細な繊維は大型の繊維より肺から消失しやすいとされていることから、石綿の繊維長さの経年的な増加傾向は曝露終了後経過年数の延長で説明できる可能性があると考えられた。

#### (3) 非石綿疾患の患者について

本研究開始時点で筆者らが既に保有していた 1980 年代に肺試料分析 36 例の肺内石綿・非石綿濃度と今回の研究で肺試料を入手し分析が終わっている 13 例を比べると、石綿、クリソタイル、角閃石系石綿、非石綿繊維の濃度の幾何平均値は、いずれも 10 分の 1 以下に低下していた。これは、一般生活環境における石綿曝露量の減少や非石綿疾患患者の潜在的な職業的曝露量の減少による可能性があると考えられた。

#### (4) 肺内石綿濃度が低い中皮腫の増加の意味

肺内石綿濃度からその患者の過去における石綿曝露量を推測する場合、累積曝露量の多寡と肺内に吸入された石綿のマクロファージによる肺からの排除や溶解などを考慮することが必要である。今回の研究結果において、両者それぞれの寄与の程度は明確にはなしていない。しかし、ヒトの肺内の角閃石系石綿濃度の半減期をデ・クラークら (1996) が 7.7 年、ベリーら (2009) が 9.2 年と報告していることからみて、今回明らかになった年代ごとの肺内石綿濃度の減少幅の大きさは、肺からの石綿の排除だけでは説明できないと思われる。肺内石綿濃度の低い中皮腫の増加は、累積石綿曝露量の少ない中皮腫の増加を示唆していると考えられる。

今後、肺内繊維濃度・長さ・太さの測定と職歴等の調査が未終了の例の測定・調査をし、全体の結果を原著論文として国際誌に発表する予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① 酒井潔、久永直見、榊原洋子、ひる石および吹付けひる石に含まれる石綿分析、名古屋市衛生研究所報、査読無、57 号、2011、1-4.
- ② 榊原洋子、酒井潔、久永直見、ひる石吹付け材が使われた校舎における石綿曝露リスク管理方式に関する研究、環境と安全、査読有、2 巻、2011、39-49.
- ③ Momen Elshazley, Eiji Shibata, Naomi Hisanaga, Gaku Ichihara, Ashraf A. Ewis, Michihiro Kamijima, Sahoko Ichihara, Kiyoshi Sakai, Mitsuo Sato, Masashi

- Kondo, Yoshinori Hasegawa. Pleural plaque profiles on the chest radiographs and CT scans of asbestos-exposed Japanese construction workers. *Industrial Health*, 査読有, Vol.49, 2011, 626-633
- ④ Min Chaul Moon, Jung Duck Park, Byung Soon Choi, So Young Park, Dong Won Kim, Yong Hyun Chung, Naomi Hisanaga, Il Je Yu. Risk Assessment of Baby Powder Exposure through Inhalation, *Toxicological Research*, 査読有, Vol.27, 2011, 137-141.
- ⑤ 久永直見, 労働環境衛生対策の過去・現在・未来－石綿を例として－, 学術の動向, 査読無, 15 巻, 2010, 24-27
- ⑥ 久永直見, 榊原洋子, 柴田英治, 溶接工肺, *日本胸部臨床*, 査読無, 68 巻増刊, 2009, S88-S94.
- ⑦ Park JS, Hisanaga N, Kim YH. Transfer of occupational health problems from a developed to developing country: Lessons from the Japan-South Korea experience. *Am J Ind Med*, 査読有, 52, 2009, 625-632
- ⑧ Han JH, Park JD, Sakai K, Hisanaga N, Il Je Yu. Comparison of lung asbestos fiber content in cancer subjects with healthy individuals with no known history of occupational asbestos exposure in Korea. *J Toxicol Environ Health, Part A*, 査読有, 72, 2009, 1292-1295.

[学会発表] (計 16 件)

- ① 鈴木隆佳, 榊原洋子, 久永直見ら, 含鉄小体濃度と石綿・非石綿繊維の長さ・濃度との関係, 2011 年度日本産業衛生学会東海地方会学会, 2011 年, 名古屋
- ② 酒井潔, 久永直見ら, 建設業従事肺がん患者における胸膜肥厚斑の有無と肺内石綿・非石綿繊維濃度, 2011 年度日本産業衛生学会東海地方会学会, 2011 年, 名古屋
- ③ 平工雄介, 酒井潔, 柴田英治, 上島通浩, 久永直見, 村田真理子, ヒト肺組織における酸化・ニトロ化 DNA 損傷と石綿曝露との関連, 2011 年度日本産業衛生学会, 2011 年, 東京
- ④ 鈴木隆佳, 榊原洋子, 酒井潔, 柴田英治, 久永直見, 岸孝彦, 後藤峰弘, 小林章雄. 肺内含鉄小体濃度と石綿・非石綿繊維濃度との関連に関する検討－第 1 報－, 2011 年度日本産業衛生学会, 2011 年, 東京
- ⑤ 酒井潔, 久永直見, 柴田英治, 上島通浩, 市原学, 那須民江, 肺内石綿分析からクリソタイル起因と推測された中皮腫症

- 例, 2011 年度日本産業衛生学会, 2011 年, 東京
- ⑥ 久永直見, 柴田英治, 酒井潔, 上島通浩, 久保田均, 毛利一平, 石綿肺がん労災認定基準を満たす建築業従事者 36 例の石綿曝露歴, 2011 年度日本産業衛生学会, 2011 年, 東京
- ⑦ Naomi Hisanaga, Kiyoshi Sakai, Eiji Shibata, Michihiro Kamijima, Hisao Naito, Gaku Ichihara. Are nonasbestos nanofibers detected in human lung tissue in Japan mesotheliomagenic? Nano-biomedicine Symposium, 2011, Nagoya
- ⑧ Yusuke Hiraku, Kiyoshi Sakai, Eiji Shibata, Naomi Hisanaga, Mariko Murata. Formation of 8-nitroguanine, a DNA lesion in the lung of asbestos-exposed mice in relation to inflammation-related carcinogenesis. The 10<sup>th</sup> International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, 2010, Kyoto
- ⑨ Kiyoshi Sakai, Naomi Hisanaga, Eiji Shibata, Michihiro Kamijima, Gaku Ichihara, Yasuhiro Takeuchi, Tamie Nakajima. Trends in asbestos and nonasbestos fiber concentrations in the lung tissues of Japanese patients with mesothelioma. The 10<sup>th</sup> International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, 2010, Kyoto
- ⑩ Naomi Hisanaga, Kiyoshi Sakai, Eiji Shibata, Yoko Sakakibara, Michihiro Kamijima, Gaku Ichihara. Nonasbestos fibers in the lung tissue of patients with mesothelioma give a hint for mesotheliomagenicity of nanofibers. The 10<sup>th</sup> International Conference of the International Mesothelioma Interest Group, 2010, Kyoto
- ⑪ 久永直見, 酒井潔, 榊原洋子, 柴田英治, 蛇紋岩分布地で働く人および蛇紋岩使用者の石綿曝露, 2010 年度日本産業衛生学会東海地方会学会, 2010 年, 浜松
- ⑫ 酒井潔, 榊原洋子, 久永直見, ひる石ならびに吹付けひる石中の石綿, 2010 年度日本産業衛生学会東海地方会学会, 2010 年, 浜松
- ⑬ 酒井潔, 久永直見, 柴田英治, 上島通浩, 市原学, 那須民江, 肺がん患者における職業的 stone 曝露と肺内石綿濃度, 2010 年度日本産業衛生学会, 2010 年, 福井
- ⑭ 久永直見, 榊原洋子, 酒井潔, 柴田英治, 学生アルバイト起因が疑われた胸膜肥厚斑および中皮腫, 2009 年度日本産業衛生

- 学会東海地方会学会、2009年、名古屋
- ⑮ 酒井潔、久永直見、柴田英治、上島通浩、市原学、那須民江. ヒト肺内のナノレベル直径の無機繊維とその健康影響、2009年度日本産業衛生学会、2009、福岡
- ⑯ Hisanaga N. Coping with asbestos incident in Japan. 韓国毒性学会 2009年度春季毒性学専門教育・ワークショップ、2009年、Seoul

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

久永 直見 (HISANAGA NAOMI)  
愛知教育大学・保健環境センター・特別教授  
研究者番号：90111856

### (2) 研究分担者

榊原 洋子 (SAKAKIBARA YOKO)  
愛知教育大学・保健環境センター・講師  
研究者番号：90242891

### (3) 連携研究者

上島 通浩 (KAMIJIMA MICHIHIRO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：80281070

### (4) 研究協力者

酒井 潔 (SAKAI KIYOSHI)  
名古屋市衛生研究所・生活環境部・主任研究員