

アスベストと悪性胸膜中皮腫の外科

岡部 和 倫

IRYO Vol. 63 No. 7 (415-420) 2009

要 旨

アスベスト問題が大きく再燃した。アスベスト被害は、職業曝露^{ばくろ}のみならず、アスベストを使用していた工場の周辺住民にも発生し、社会問題化している。アスベストは天然の繊維性ケイ酸塩鉱物で、安価な上に断熱性や耐火性などの優れた特性を有しているので幅広く使用されてきた。最近のアスベスト使用量は激減しているが、潜伏期間^{じやっつき}が長いので、アスベストが原因の患者数は、今後さらに増加すると報告されている。アスベストが惹起する代表的な疾患は、悪性中皮腫、肺癌、アスベスト肺などである。肺に含まれるアスベスト小体は、アスベスト曝露の重要な指標とされている。当院の検査では、アスベストを扱う職業の悪性胸膜中皮腫や肺癌患者の切除肺に、多数のアスベスト小体が存在する症例を認めた。発病の原因を推定できるとともに、肺癌患者の労災補償や石綿新法による救済に役立っている。悪性胸膜中皮腫は予後がきわめて不良で、生存期間中央値が5カ月から18カ月の報告が多い。治療は外科療法、化学療法、放射線療法が中心だが、確立された治療方法はない。Sugarbakerらは、胸膜外肺全摘術の術後に化学放射線療法を加え、上皮型、切除断端陰性、胸膜外リンパ節転移陰性の患者群において、生存期間中央値51カ月、5年生存率46%というきわめて良好な成績を報告した。早期の症例は集学的治療によるよい予後が期待できるので、適切な胸腔鏡下胸膜生検による早期診断が強く望まれる。手術適応のある症例に対しては、数々の工夫を駆使して高いレベルの胸膜外肺全摘術を行い、集学的治療を円滑に実施しなければならない。著しい治療効果が期待できる優れた治療法の開発が待たれる。

キーワード 石綿（アスベスト）、石綿小体（アスベスト小体）、悪性胸膜中皮腫、胸膜生検、胸膜外肺全摘術

はじめに

2005年6月に兵庫県尼崎市でのアスベスト被害が報道されて以来、アスベスト問題が大きく再燃した。職業曝露のみならず、アスベストを使用していた工

場の周辺住民にも患者が発生し、公害としても社会問題化している。2008年12月の新聞紙上では、アスベストの労災認定を受けた事業所が全国で2500カ所以上にも及ぶと報じられた。今後もアスベストに起因する患者数の増加が予想され、大いに注目されて

国立病院機構山口宇部医療センター 呼吸器外科 外科

別刷請求先：岡部和倫 国立病院機構山口宇部医療センター 外科系診療部長 〒755-0241 山口県宇部市東岐波685
(平成20年12月26日受付，平成21年4月10日受理)

Asbestos and Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma

Kazunori Okabe, NHO Yamaguchi Ube Medical Center

Key Words :asbestos, asbestos body, malignant pleural mesothelioma, pleural biopsy, extrapleural pneumonectomy

いる¹⁾。本稿では、アスベストについて解説した後、アスベストが主な発症原因の悪性胸膜中皮腫に対する外科について述べる。

アスベストの特性

アスベストは天然の繊維性ケイ酸塩鉱物で、蛇紋石族のクリソタイル（白石綿）と角閃石族のアモサイト（茶石綿）、クロシドライト（青石綿）、アクチノライト、トレモライト、アンソフィライトに分類される²⁾。世界保健機関（WHO）は、長さが5μmより長く、長さとの幅の比（アスペクト比）が3以上のものを繊維と定義している。アスベストは安価な上に断熱性、耐火性、絶縁性、防音性などの優れた特性を有しているので、断熱や防音のための吹きつけ材、ボイラーなどの保温材、建築材、ブレーキライニング、絶縁材などに幅広く使用されてきた。したがって、多くの職場や家庭でアスベストに曝露された可能性はきわめて高い。アスベスト被害の危険性が高い職業として、鉱工業、造船業、建築業、自動車修理業、紡績業などが指摘されてきた。2007年4月にハーバード大学が主催したアスベスト疾患に関するセミナーでは、パン職人、宝石細工人、教師や俳優などもアスベスト曝露の危険性が高いと報告された。

アスベストの輸入量と患者数予想

アスベストの主要な産出国は、カナダ、南アフリカ、ロシア、中国などである²⁾。現在まで世界中で使用されたアスベストの9割以上がクリソタイル（白石綿）とされている。日本のアスベストの輸入量は、1950年ごろから次第に増加し、1970年から1990年の期間は毎年30万トン前後を輸入していた。しかし、1990年以降は急速に減少して、2002年には約4万トンまで減少した。最近のアスベスト使用量は激減しているが、アスベスト曝露開始から疾患が発生するまでの潜伏期間は長く平均30-40年とされているので、アスベストが原因の胸膜中皮腫や肺癌などの患者数は、さらに増加すると考えられている。Murayama ら³⁾は、今後40年間の日本人男性の悪性胸膜中皮腫による死亡数が10万人に達すると予測している。

アスベストがおこす疾患

アスベストが肺に起こす健康被害は、悪性中皮腫、肺癌、アスベスト肺、胸膜肥厚、良性石綿胸水などが代表的である。潜伏期間が10年から70年と長いので、職業歴や居住歴などのアスベスト曝露の可能性を尋ねる時には、長期にわたって詳細に質問しなければならない。Okabe ら³⁾は、吸入された繊維状物質の約23%が肺に沈着するとハーバード大学での動物実験で明らかにした。肺に沈着したアスベストに起因するこれらの疾患の発病機序は、依然として不明である。悪性胸膜中皮腫の大部分はアスベストが発症原因であり、壁側胸膜の中皮から発生する腫瘍とされている⁴⁾⁵⁾。肺内に沈着したアスベストが、臓側胸膜と胸腔を越えて、壁側胸膜に中皮腫を発病させるメカニズムは非常に興味深い。Darnton ら⁶⁾は英国男性の肺癌死の2-3%が、アスベスト関連肺癌によると報告している。アスベストに起因する肺癌において、注目すべき点は喫煙との相乗作用である。Hammond ら⁷⁾は、アスベスト非曝露かつ非喫煙者の肺癌のリスクを1とすると、アスベスト曝露者は5倍、喫煙者は10倍、アスベスト曝露かつ喫煙者は50倍と報告している。

アスベスト小体

2006年2月には「石綿による健康被害の救済に関する法律」が公布され、中皮腫やアスベストを原因とする肺癌患者の救済制度が創設された。中皮腫やアスベストが原因と判断される肺癌などの患者を診療した医師は、石綿健康被害救済制度や労災補償について、患者や家族に助言すべきである。国立病院機構山口宇部医療センターでは、2006年8月から悪性胸膜中皮腫や肺癌などの切除肺や気管支肺胞洗浄液に含まれるアスベスト小体の計数を開始した。肺内のアスベストにフェリチンやヘモジデリンなどが付着して形成されるアスベスト小体は、アスベスト曝露の重要な指標である。発病の原因を推定できるとともに、肺癌患者の労災補償や石綿新法による救済に役立っている。理想的には、全患者のアスベスト小体を計数すべきである。しかし、財政的補助がまったくないので、悪性胸膜中皮腫患者、明らかな職業曝露を有する肺癌患者、明らかな胸膜プラークを有する肺癌患者やアスベスト小体の計数を希望する患者などを中心に計数している。

表1 悪性胸膜中皮腫患者の肺に含まれるアスベスト小体数
(2006年8月～2008年3月)

年齢, 性	職業	診断	石綿小体数 (本/g dry)	手術
63, 男	スレート製造	中皮腫, 二相型	319,696	胸腔鏡下生検, (病理解剖)
59, 男	鉄道車両製造	中皮腫, 特殊型	16,556	右胸膜外肺全摘術
57, 男	建設解体	中皮腫, 上皮型	7,706	左胸膜外肺全摘術
59, 男	大工	中皮腫, 肉腫型	7,209	右胸膜外肺全摘術
50, 男	工場	中皮腫, 上皮型腺癌	377	胸腔鏡下生検, 右上葉切除
57, 男	化学工場	中皮腫, 上皮型	検出未満	左胸膜外肺全摘術
65, 女	工場 (断熱材)	中皮腫, 二相型	443,571	右胸膜外肺全摘術
65, 男	砕石	中皮腫, 二相型	7,882	左胸膜外肺全摘術
67, 男	外装工事	中皮腫, 上皮型	1,772	左胸膜外肺全摘術
51, 女	近隣曝露	中皮腫, 上皮型	4,027	左胸膜外肺全摘術
42, 女	教師	中皮腫, 上皮型	検出未満	左胸膜外肺全摘術
74, 男	大工	中皮腫, 上皮型	7,862	左胸膜外肺全摘術
61, 男	教師	中皮腫, 二相型	711	左胸膜外肺全摘術

2006年8月から2008年3月までの1年8カ月間に、悪性胸膜中皮腫患者13人(表1)と肺癌患者40人(表2, 表3)の肺内に含まれるアスベスト小体数を計測した⁸⁾。アスベスト小体の計数は、Smithら⁹⁾の方法に準じて行った。悪性胸膜中皮腫患者の乾燥肺1gに含まれるアスベスト小体数の中央値は、7,209本/g dry lung (検出下限値未満-443,571)であった。肺癌患者の乾燥肺1gに含まれるアスベスト小体数の中央値は、976本/g dry lung (検出下限値未満-359,659)であった。アスベストを扱う職業の悪性胸膜中皮腫や肺癌患者の切除肺に、多数のアスベスト小体が存在する症例を認めた。悪性胸膜中皮腫患者の切除肺にもかかわらず、アスベスト小体が少数の症例が存在した。Okabeら¹⁰⁾がハーバード大学公衆衛生大学院のGodleskiらと行っているアメリカの悪性胸膜中皮腫患者の摘出肺に関する研究でも、同様の結果が得られている。アスベストが悪性胸膜中皮腫や肺癌を発生させるメカニズムはいまだ不明であり、肺内に含まれるアスベスト小体数と疾患の関係も明らかにされていない。

悪性胸膜中皮腫

悪性胸膜中皮腫の主な発症原因は、アスベストの肺への吸入とされている⁴⁾¹¹⁾¹²⁾。最近の本邦における悪性胸膜中皮腫患者の発症は、1年間に約1000人である。急速に増加していて、2020-30年ごろにピークを迎えると推定されている。診断時の平均年齢

は50-70歳で、男性が3-5倍多い。悪性胸膜中皮腫は、病理学的に上皮型、肉腫型、二相型に分類される。胸水の細胞診や経皮的な穿刺組織診では、十分な検体が得られないので、悪性胸膜中皮腫の確定診断は難しい。このため症状の出現から確定診断まで、数カ月以上を要することもある。胸水や胸膜肥厚の患者を診察した際、職業歴やアスベストの曝露歴を問診し、悪性胸膜中皮腫を疑うことが重要である。早期の症例は集学的治療によるよい予後が期待できるので、早い段階での胸腔鏡下胸膜生検術が強く望まれる。

悪性胸膜中皮腫の予後は不良で、中間生存期間は5カ月から18カ月の報告が多い⁴⁾¹²⁾。治療は、外科療法、化学療法、放射線療法が中心である。しかし、予後は厳しく、各々単独では長期に生存期間を延長できていない。2004年に米国FDA(食品医薬品局)が認可したpemetrexedは、cisplatinとの併用により生存期間中央値が12.1カ月であり、cisplatin単独の9.3カ月よりも有意に延長した¹³⁾。胸膜外肺全摘後に、放射線療法と抗癌剤を追加した集学的治療の有効性が指摘されている。Sugarbakerら¹⁴⁾の集学的治療では、上皮型、切除断端陰性、胸膜外リンパ節転移陰性の患者群において、生存期間中央値51カ月、5年生存率46%という良好な成績も報告された。近年、導入化学療法後に胸膜外肺全摘術を行い、さらに患側全胸郭に放射線療法を加える治療法の有用性が、Wederら¹⁵⁾やFloresら¹⁶⁾により報告され注目を集めた。2006年10月のシカゴでのIMIG (Inter-

表2 肺腺癌患者の肺に含まれるアスベスト小体数
(2006年8月～2008年3月)

年齢, 性	職業	診断	石綿小体数 (本/g dry)
69, 男	自動車修理	腺癌	検出未満
73, 男	鉄道員	腺癌	652
67, 男	会社員	腺癌	1,492
50, 男	工場	中皮腫, 上皮型腺癌	377
75, 男	ボイラーマン	腺癌	70,740
59, 男	造船所	腺癌	483
37, 男	鉄工所	腺癌	1,009
62, 男	紡績会社	腺癌	93
71, 男	建設業	腺癌	27,086
70, 男	造船所	腺癌	118,095
70, 女	断熱材パート 夫: 鉄工	腺癌	214
64, 男	セメントタンカー船員	腺癌	769
74, 男	雑貨屋	腺癌	1,389
76, 男	大工	腺癌	886
76, 男	鉄工所, 電気配線	腺癌	945
62, 男	港湾建設業	腺癌	検出未満
75, 男	農業	腺癌	128
87, 男	土建業	腺癌	2,469
58, 男	陶芸	腺癌	576
66, 男	港湾	腺癌	323
63, 男	薬品分析	腺癌	690
66, 男	船員	腺癌	2,320
81, 男	板金業	腺癌	359,659
72, 男	船員	腺癌	226
70, 男	建築	腺癌	7,682
71, 男	建築	腺癌	1,275
50, 男	建材製造	腺癌, 扁平上皮癌	検出未満
77, 女	石綿工場, 2年間	腺癌	1,314

national Mesothelioma Interest Group) 会議では, Weder らが症例を重ねて72例の経験を報告した. 経験の豊富な Weder らの施設でも, 膿胸18%, 気管支断端瘻9%という高い合併症の発生率が報告され, 注意が喚起された. 2007年6月にシカゴで開催された ASCO (American Society of Clinical Oncology) 学会では, アメリカにおける導入化学療法, 胸膜外肺全摘術, 放射線療法の多施設共同研究が報告された¹⁷⁾. 実行可能な治療方法であると結論されているが, 登録された77人の患者中61%の47人にのみ胸膜外肺全摘術を実施できたに過ぎない. さらに, 解析時点での生存率は, 既に報告されている単一施設からの胸膜外肺全摘術を受けた患者の生存率よりも低い. 2008年9月のアムステルダムでの IMIG 会

表3 腺癌以外の肺癌患者の肺に含まれるアスベスト小体数 (2006年8月～2008年3月)

年齢, 性	職業	診断	石綿小体数 (本/g dry)
65, 男	造船所	扁平上皮癌	1,007
54, 男	機工	扁平上皮癌	7,183
70, 男	建材製造	腺扁平上皮癌	780
44, 男	電気工事	大細胞癌	検出未満
82, 男	鉄工所	多型癌	3,246
62, 男	鉄工所	扁平上皮癌	1,065
57, 男	トラック運転手	扁平上皮癌	227
84, 男	国鉄駅員	腺扁平上皮癌	検出未満
73, 男	溶接業	扁平上皮癌	79,424
85, 男	鉄筋工	大細胞癌	11,810
83, 男	国鉄	扁平上皮癌	106
68, 男	設計	小細胞癌	10,256
50, 男	建材製造	扁平上皮癌, 腺癌	検出未満

議で Weder らの結果が報告され, 導入化学療法を開始した139例中の93例 (67%) にのみ胸膜外肺全摘術が実施されていた. このような理由などから, 悪性胸膜中皮腫に対して導入化学療法, 胸膜外肺全摘術, 放射線療法を順に行う治療法には各施設間で温度差があり, 現在 Sugarbaker らは行っていないが, Flores らは IMIG 分類¹⁸⁾の stage III にのみ行い, Weder らは手術可能と判断される全症例に導入化学療法を行っている.

悪性胸膜中皮腫に対する外科

悪性胸膜中皮腫の外科としては, 胸腔鏡下胸膜生検, 胸膜癒着術, 胸膜切除剥皮術, 胸膜外肺全摘術が行われている. 胸膜癒着術は, 胸水の産生を抑制するため, 胸水を除去した後, 胸腔内に塩酸ミノサイクリン, OK-432, タルクなどの胸膜癒着剤を散布する. 胸膜切除剥皮術は, 壁側胸膜と臓側胸膜を切除する. 心膜や横隔膜を切除し, 再建する場合もある. 腫瘍の可及的切除, 胸水貯留の防止, 患側肺の再膨張が目的である. 患側肺全摘術に耐えられない症例にも施行できるが, 肺が残存するため術後放射線療法は難しい. 胸膜外肺全摘術は, 後側方皮膚切開後, 第6肋骨を切除し, 壁側胸膜, 臓側胸膜および横隔膜, 心膜, 肺を切除し, 横隔膜と心膜は再建する. IMIG 分類¹⁸⁾の Stage III までに本術式が考慮される. 当院で行っている胸腔鏡下胸膜生検術と胸膜外肺全摘術を紹介する.

胸腔鏡下胸膜生検術

悪性胸膜中皮腫は生検創へ浸潤する傾向が強いので、ワンポートでの胸腔鏡下胸膜生検が望ましい。全身麻酔下に、胸膜外肺全摘術を想定した皮膚切開線上に、1カ所のみ約2cmの皮膚切開をおく。ポート挿入部の壁側胸膜を約1.5cm×1.5cm切除し、病理に提出する。次に、胸腔鏡の周囲から大きな生検鉗子を挿入して、進行例は腫瘍を大きく生検する。1cm大の検体を数個採取している。早期例の場合は、壁側胸膜の病変部位を大きく深く剥ぎ取るように生検する。大きさは約2cm×2cmで、深さは壁側胸膜外の脂肪組織が露出する程度が適切である。確実な診断のためには多数の検体採取が望ましいが、壁側胸膜の欠損は腫瘍の伸展を助長するので注意を要する。

胸膜外肺全摘術

食道の位置を確認するためと術直後の誤嚥を防止するために胃管を挿入する。第6肋骨に沿った肋骨弓に至る長い後側方切開を行う。胸膜中皮腫は、生検創への浸潤傾向が強いので、胸膜生検時の創を切除する。第6肋骨をほぼ全長にわたり切除し、第6肋骨切除部から頭側および尾側に胸膜外剥離を行う。胸膜外剥離部からの出血を軽減するため、低血圧麻酔や希釈エピネフリン生理食塩水を使用する。横隔膜や心膜再建のためのゴアテックスシート®を抗生物質入りの生食に浸漬しておく。横隔膜の再建時、結紮糸を可能な限り胸郭外で結紮する。横隔膜切除、心膜切離、肺血管切離、気管支切離の順に行えば、腹腔病巣や心嚢内病巣を発見した場合に撤退が可能である。右側の場合は、乳糜胸防止のため、胸管を横隔膜直上で結紮する。ドレーンは、開胸創から挿入する。Sugarbakerら¹⁰⁾が報告しているように、合併症の予防、早期発見、適切なコントロールが重要である。集学的治療を円滑に実施するためには、数々の工夫を駆使して高いレベルの胸膜外肺全摘術を行わねばならない。著者らは、手術可能な悪性胸膜中皮腫に対して、胸膜外肺全摘術、患側全胸郭への放射線療法、化学療法の順に治療を実施している。

結語

アスベスト被害は、職業曝露のみならず、公害と

しても社会問題化し、大きく再燃した。アスベストが原因の悪性胸膜中皮腫や肺癌などの患者数は、今後さらに増加すると推定されている。アスベストが主な発症原因の悪性胸膜中皮腫は予後がきわめて不良で、生存期間中央値が5カ月から18カ月の報告が多い。治療は外科療法、化学療法、放射線療法が中心だが、確立された治療方法はない。著しい治療効果が期待できる有効な治療法の開発が待たれる。

【文献】

- 1) Murayama T, Takahashi K, Natori Y et al. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med* 2006; 49: 1-7.
- 2) 森永謙二. 第I章石綿の基礎(知識). In: 石綿関連疾患. 東京: 財団法人産業医学振興財団; 2004: p11-38.
- 3) Okabe K, Krishna Murthy GG, Vallarino JA et al. Deposition efficiency of inhaled fibers in the hamster lung. *Inhal Toxicol* 1997; 9: 85-98.
- 4) Churg A. Neoplastic asbestos-induced disease. In *Pathology of occupational lung disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998: p339-91.
- 5) Robinson BWS, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353: 1591-603.
- 6) Darnton AJ, McElvenny DM, Hodgson JT. Estimating the number of asbestos-related lung cancer deaths in Great Britain from 1980 to 2000. *Ann Occup Hyg* 2006; 50: 29-38.
- 7) Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 1979; 330: 473-90.
- 8) 岡部和倫, 杉和郎, 青江啓介ほか. 肺癌と悪性胸膜中皮腫の切除肺に含まれるアスベスト小体数の検討. *日呼吸会誌* 2008; 46: 289.
- 9) Smith MJ, Naylor B. A method for extracting ferruginous bodies from sputum and pulmonary tissue. *Am J Clin Pathol* 1972; 58: 250-4.
- 10) Okabe K, Godleski JJ, Katler MR et al. Asbestos quantification in patients with malignant pleural mesothelioma. *Proceedings of the ATS* 2005; A539.
- 11) Godleski JJ. Role of asbestos in etiology of malign-

- nant pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004 ; 14 : 479-87.
- 12) Zellos L, Christiani DC. Epidemiology, biologic behavior, and natural history of mesothelioma. *Thorac Surg Clin* 2004 ; 14 : 469-77.
 - 13) Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of Pemetrexed in combination with Cisplatin versus Cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2636-44.
 - 14) Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 54-65.
 - 15) Weder W, Kestenholz P, Taverna C et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3451-7.
 - 16) Flores RM, Krug LM, Rosenzweig KE et al. Induction chemotherapy, extrapleural pneumonectomy, and postoperative high-dose radiotherapy for locally advanced malignant pleural mesothelioma: a phase II trial. *J Thorac Oncol* 2006 ; 1 : 289-95.
 - 17) Krug LM, Pass H, Rusch VW et al. A multicenter U. S. trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and hemithoracic radiation for stage I-III malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 399s.
 - 18) Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995 ; 108 : 1122-8.
 - 19) Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R et al. Prevention, early detection, and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004 ; 128 : 138-46.