
原 著

剖検諸臓器における石綿小体の定量的研究

—特に基礎疾患との関係について—

新潟大学医学部第二病理学教室（主任：大西義久教授）

張 維 銘

A Quantitative Study on Asbestos Exposure
to the Extrapulmonary Organs

—With special reference to the extrapulmonary
effect of asbestos—

Wei-Ming ZHANG

2nd Department of pathology, Niigata

University School of Medicine

(Director: Prof. Yoshihisa Ohnishi)

The author made a quantitative study on asbestos exposure to the extrapulmonary organs and examined the relationship between the exposure and the effect on the extrapulmonary organs. Thirty-seven cases were selected out of 1,674 autopsied cases and divided into three groups according to the counts of asbestos bodies (ABs) in their lungs: group I (10 cases) had more than 101 ABs, group II had 11–100 ABs, group III had no ABs. By KOH digestion method, the author examined these cases on the number of ABs in the 13 organs including the esophagus, stomach, small and large intestines, spleen, pancreas, liver, heart, kidney, urinary bladder, bone marrow, thyroid gland and adrenal gland. One and more ABs were detected in 57.5%, 29.2% of extrapulmonary organs in group I, II, respectively. However, group III had no ABs. The number of ABs in the esophagus was larger than that in the other 10 organs in group I. The incidence of ABs of the esophagus in group I was higher than that in group II and III. Moreover, the higher incidence of esophageal carcinoma was found in the cases who had more than eleven ABs in their lungs than those less than ten ABs. So the extrapulmonary organs often exposed to asbestos and the esophagus was the most

Reprint requests to: Wei-ming Zhang,
2nd Department of Pathology, Niigata
University school of Medicine, Niigata
city, 951 JAPAN

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第二病理学教室

張 維 銘

preferential site of exposure among the examined organs. Moreover, certain relationship between asbestos exposure and esophageal carcinoma was supposed.

Key ward: KOH digestion method, asbestos body, asbestos exposure to extrapulmonary organs, carcinoma of the digestive canals, esophageal cancer.

水酸化カリウム溶解法, 石綿小体, 肺以外の臓器の石綿曝露, 消化管の癌腫, 食道癌.

これまで石綿が人体に与える影響としては石綿肺, 中皮腫および肺癌がよく知られている. そのほとんどは職業性の曝露に限られていたと言っても過言ではあるまい. 一方, 石綿労働者に消化器系悪性腫瘍の発生が高いとする報告^{1) 5) 6) 7)}や, 石綿症に合併した造血器腫瘍(多発性骨髄腫^{22) 23)}, マクログロブリン血症²³⁾, 慢性リンパ性白血病³⁷⁾, IBL²⁴⁾, 自己免疫疾患^{25) 26) 27) 28)}(RA, 抗糸球体毛細血管基底膜型腎炎)などがある. この事実は石綿が単に肺のみならず種々の臓器に影響を与えることを意味するものと理解できる.

他方, 石綿が全身諸臓器に分布することが剖検例で確認されており^{19) 20)}, 実験的にも皮下や腹腔に投与された石綿が全身諸臓器で見出されている²¹⁾. しかし, 全身諸臓器における疾患と石綿との因果関係は不明な点が多い.

そこで著者はこの因果関係を解く第一歩として石綿曝露量と疾患の関係を無選択的に剖検材料の定量を行って検討を加えたので, その結果を記載する.

材料と方法

1955~1985年の新潟大学医学部における5年ごとの40才以上無作為剖検肺1674例について石綿小体 asbestos body (AB) の抽出と定量を行った. 抽出方法の概略は既報³¹⁾の如くである. すなわち, 各剖検例の右肺下葉から0.5gを切り出し, これを細切し, 40ml用ガラス製遠心管に入れ, この中に約10mlの40% KOH溶液を加え, 100°C恒温槽中で組織を溶解したのち, 20分間1,700r.p.mで遠心した. 遠心上, 上清を除き, 沈渣を集めたが, この間すべて一本の遠心管で操作した. フィルターは東洋濾紙TM-80G型を用いた. この上に試料をのせ, さらにカバーガラスで封入してAB数を全視野にわたって検索した. 観察したAB数を2倍にし, 肺湿重量1gあたりのAB数に換算した.

この定量結果から肺AB数が101本以上の症例を中等度曝露群, 100~11本の症例を軽度曝露群とした. 陰性の症例を対照群として取り扱った. これら3群について(女性571例を除く)男性1,103例のうち中等度曝露群

10例と軽度曝露群17例のほか対照群から10例を選んだ. これら計37症例については心, 肝, 脾, 膵, 腎, 膀胱, 甲状腺, 副腎, 食道, 胃, 小腸, 大腸および骨髄など計13臓器のホルマリン固定材料から各5gずつを採取し, 肺と同様な処理を行ってAB数を数え, 各臓器5gあたりの本数を表記した. 骨髄はトリクロール酢酸で脱灰してから同様の操作を行ってAB数を算出した. なお, 女性571剖検例では中等度曝露群が1例もなかったので, 全身臓器のAB分布の研究対象からはずした.

ABは芯が無色透明なもののみを石綿小体として数え, 芯が黒色, 褐色の小体は偽石綿小体³³⁾(pseudasbestos

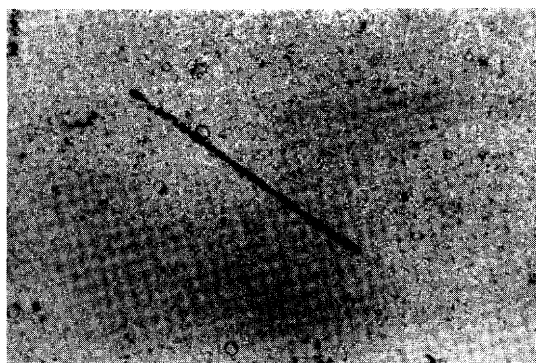


写真1 石綿小体, ×350

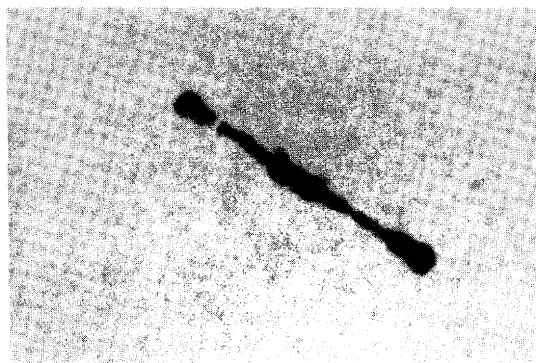


写真2 石綿小体, ×350

body)としてとらえ、破片状、小片状の小体も石綿小体としては数えなかった(写真1, 2).

結 果

1,674症例の肺内 AB 数の分布を図1に示した。全体としてみると陽性率は33.7%で、このうち男性は39.2%、女性23.1%であった。図1から明らかなように AB 数の増加に従って症例数は減少し、さらに AB 数50本をこえると症例数は急激に減少した。一方、性別でみると、AB 陰性例1~5本の症例では男女差はほとんどみられないが、6本を越えると図1に示すように差が認められるようになり、AB 数が101本以上の症例はすべて男性例のみであった。1955年から1985年にわたる5年ごとの AB 陽性率の推移を図2に示した。全体的には石綿小体保有者は漸増傾向があるが男性例ではすでに1955年に30.8%の陽性率を示しており、1980年度とはほぼ同様の数値であった。一方、女性は1955年度には0%で、これが1985年には30.0%と明らかに上昇していた。

次に検索した中等度曝露群、軽度曝露群および対照群の臓器に1本でも AB を確認した陽性臓器数を表1に示した。AB を確認できた臓器数は中等度曝露群が軽度曝

露群より多く、軽度曝露群が対照群より多く(対照群の検索諸臓器は全例陰性)、統計的にも $P < 0.001$ で有意差を示した。したがって肺内に AB 数が多くなるにつれて全身諸臓器に AB を見出す機会が増加した。肺が AB 陰性の症例では全身臓器でも AB を見出し得なかった。

さて、各群の13臓器における AB 数の分布状態を一括して表2に示した。各臓器の AB 検出率を各群で比較すると、各臓器いずれも中等度曝露群が軽度曝露に比し高率であった。中等度曝露群では AB 数の多い臓器はまず食道であって、これは膀胱と副腎を除く10臓器との間に有意差がみられた($P < 0.01$ or 0.05)。また、その検出率は、肝、心、腎、副腎に比し有意の高値を示した。しかし、軽度曝露群では食道の AB 数が他臓器に較べてやや多い傾向があるが、AB 検出率とともに他臓器との間には推計学的な有意差はなかった。食道の AB 数は中等度曝露群と軽度曝露群の間で有意差をみた($P < 0.05$)。検出率では中等度曝露群~軽度曝露群、中等度曝露群~対照群、軽度曝露群~対照群のいずれの間でも有意差が認められた($P < 0.01$ or $P < 0.05$)。したがって、肺内 AB 数が多いほど食道では AB 検出率が高く、AB 数も多くなることを指摘し得た。

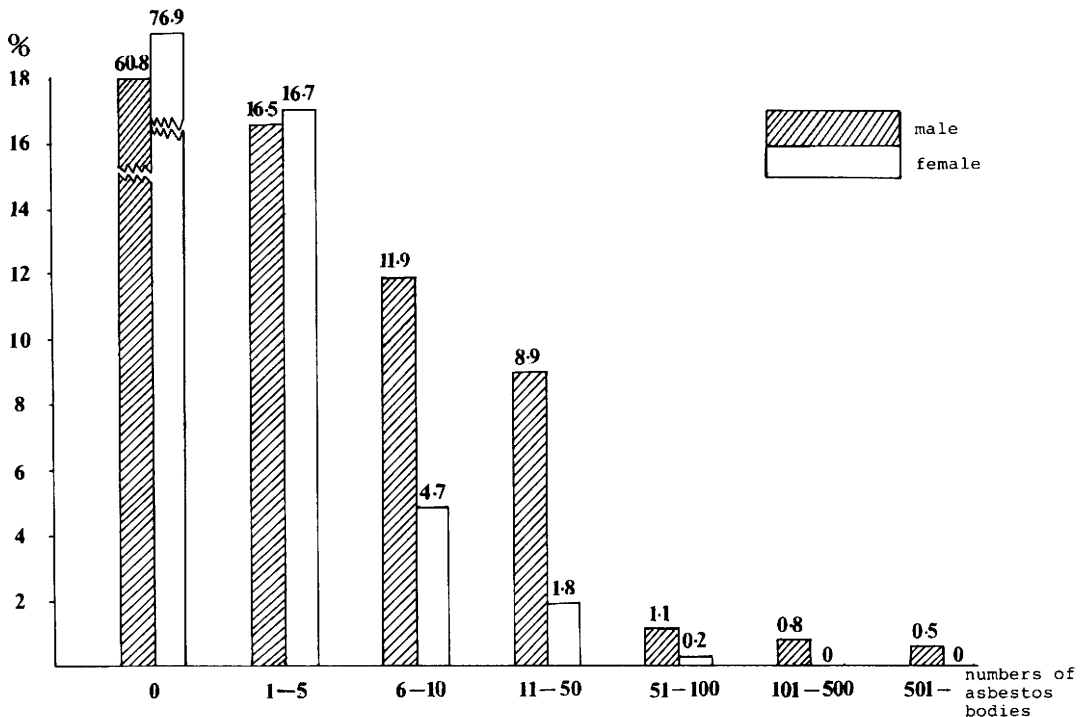


Fig. 1 Distribution of asbestos bodies per gram lung (Wet weight)

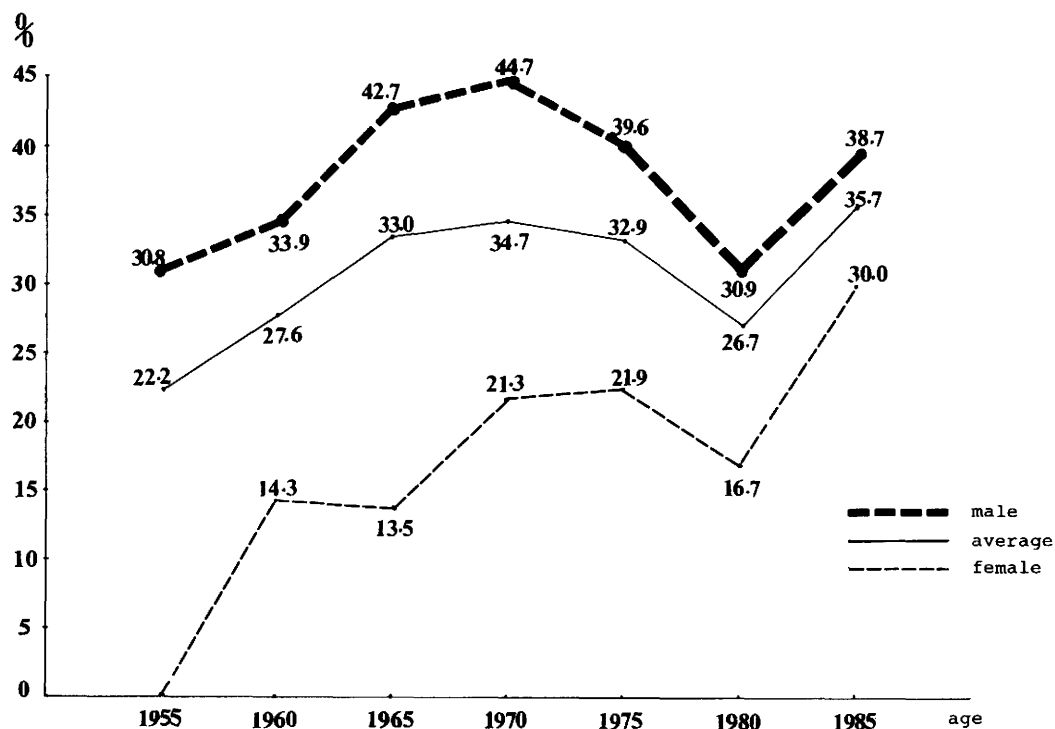


Fig. 2 Chronological rate of detection of asbestos bodies in the lung

表 1 Detection of asbestos bodies in extrapulmonary organs

group	number of organ (NO)	NO with more than 1 asbestos bodies (A)	NO with no asbestos bodies (B)	total number of examined organs (C) ($\frac{A}{C} \times 100\%$)
group with middle exposure		69	51	120 (57.5%)
group with low exposure		62	150	212 (29.2%)
control group		0	130	130 (0%)

表2 Distribution of asbestos bodies in various organs

organ group	lung	esophagus	stomach	small intestine	large intestine	spleen	pancreas	liver	heart	kidney	urinary bladder	bone marrow	thyroid gland	adrenal gland	
I	a	563.0	12.3	1.5	1.0	1.3	4.9	9.3	0.5	0.4	1.0	2.1	2.8	2.7	15.1
	b	321.8	9.0	1.1	0.9	1.5	5.7	12.8	1.2	0.5	1.3	3.4	3.8	3.1	42.0
	c	10	8	10	9	10	10	9	10	10	10	8	8	9	9
	d	100	100	80.0	55.5	60.0	90.0	66.6	20.0	40.0	40.0	50.0	62.5	66.7	33.3
II	a	44.5	2.9	1.4	0.5	1.1	1.0	0.5	0.5	0.5	0.1	0.4	0.6	0.3	0.4
	b	16.1	8.9	2.0	0.7	2.4	1.1	0.9	1.9	1.9	0.3	1.2	1.3	0.7	0.9
	c	17	17	17	15	17	17	17	17	17	17	17	16	14	14
	d	100	35.3	58.8	40.0	35.3	52.9	35.3	11.8	11.8	11.8	17.6	31.3	14.3	21.4
III	a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	b	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	c	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	d	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

I : group with middle exposure II : group with low exposure III : control group

a : mean number of asbestos body b : standard deviation c : number of examined cases d : rate of detection

食道以外の消化管についてみると、胃のAB数は多くないが、中等度曝露群と軽度曝露群のAB検出率が各々80%、58.8%と高い。胃のAB検出率は中等度曝露群で肝臓、軽度曝露群では肝、心、腎、膀胱、甲状腺、副腎との間に有意差を認めた ($P<0.05$)。また、小腸や大腸でもAB数こそ多くないが、中等度曝露群と軽度曝露群それぞれで検出率が肝、心、腎などの臓器にくらべて高い傾向にあった。胃と小腸、大腸のAB検出率は中等度曝露群と対照群、軽度曝露群と対照群の間で統計的に有意の差を認めたが、肝、心、腎、膀胱、骨髄などのAB検出率は中等度曝露群と対照群の間でのみ有意差を認めた。したがって少量であっても肺内でABを検出できた場合には脾と膵を除き、消化管は他臓器に比しABを検出できる機会が多いことになる。

その他の臓器のうち脾臓は中等度曝露群でAB数が多く、中等度曝露群、軽度曝露群ともにAB検出率が高い傾向が認められた。さらに中等度曝露群では脾臓のAB数は肝および心との間に有意差があり ($P<0.05$)、検出率でも中等度曝露群において肝との間に差を認め ($P<0.05$)、さらに軽度曝露群では肝、心、腎の間にも有意差が確認できた ($P<0.05$)。膵臓では中等度曝露群のAB数が多く、AB検出率は中等度曝露群と軽度曝露群

のいずれでも高い傾向を示した。しかし、統計的に他臓器との間で明らかな差を見出し得なかった。なお、脾臓と膵臓のAB検出率は消化管と同様に中等度曝露群と対照群、軽度曝露群と対照群ともに有意差が確認された。骨髄や甲状腺ではAB検出率は中等度曝露群と対照群の間で有意差があった ($P<0.01$) がAB数では有意差はみられなかった。

次に肺内AB数を11本以上と10本以下の二つのグループに分け、さらに男女別にグループごとの基礎疾患を示した(表3)。男性症例で、消化器系悪性腫瘍は肺内11本以上のグループが10本以下のグループに比し明らかに高率であった ($P<0.05$)。さらに男性例では造血系悪性腫瘍が11本以上のグループでやや高い傾向があるが、今回の検討では統計的な有意差はみられなかった。女性では基礎疾患に有意差が認められなかった。

問題となる男性消化器系悪性腫瘍の内訳をみると表5のごとくである。食道癌はAB11本以上のグループ115例中14例(12.2%)、10本以下のグループ988例中44例(4.5%)で、前者は後者の三倍の発生率であり、統計的に $P<0.01$ と有意差を認めた。胃癌は11本以上のグループが9.6%、10本以下が7.5%で両者の間には有意の差は認められなかった。なお中皮腫は今回の検索例では僅

表 3 Primary diseases and asbestos counts in the lung

final diagnosis of autopsy subjects		Carcinoma of lung	malignant tumors of digestive system	malignant tumors of hemopoietic system	other malignancies	non-neoplastic disease
less than 10 asbestos bodies (1548 cases)	male (988 cases)	138 (14.0%)	141 (14.3%)	140 (14.2%)	230 (23.3%)	339 (34.3%)
	female (560 cases)	22 (3.9%)	50 (8.9%)	85 (15.2%)	185 (33.0%)	217 (38.6%)
more than 11 asbestos bodies (126 cases)	male (115 cases)	17 (14.8%)	27 (23.5%)	22 (19.1%)	18 (15.7%)	31 (26.9%)
	female (11 cases)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	3 (27.3%)	3 (27.3%)

表 4 Malignant tumor of digestive system and asbestos counts in the lung

final diagnosis of autopsy subjects	esophageal ca.	gastric ca.	colonic ca.	pancreatic ca.
less 10 asbestos bodies (988 cases)	44	74	22	28
	4.5%	7.5%	2.2%	2.8%
more than 11 asbestos bodies (115 cases)	14	11	2	1
	12.2%	9.2%	1.8%	0.9%

ca. : carcinoma

か5例にすぎず、その他の悪性腫瘍として一括して取り扱った。中皮腫5症例の肺内AB数はすべて10本以下であり、その内訳は男性が3例（いずれも腹膜中皮腫）、女性が2例（いずれも胸膜中皮腫）であった。

考 案

著者はこの研究で石綿小体の全身臓器分布およびその全身臓器への影響を主目的として検討した。

まず石綿の検出にアンチホルミン法によらず、40% KOH法⁴⁰⁾を選んだ。その理由は溶解時間が速く、多数の検体の処理に便利なこと、実験の始めから最後まで一本の遠心管で処理を行うため、アンチホルミン法¹⁶⁾のようにABの逸失する危険が少ないことに基づいている。事実、アンチホルミン法では炭粉除去過程でクロロホルムとエタノールの中間層から多数の石綿線維が失われるとの報告がある³⁶⁾。

次に、肺の検索重量を0.5gとした理由は材料の処理が容易で、またメンブレンフィルター上に同時に集められる炭粉に邪魔されずにABを観察できる利点がある。

これまで肺内AB検出の研究は多くがアンチホルミン法による5g量の検索成績であり^{13) 14) 16) 17)}、今回の検索は10分の1量の0.5gで量的に少なすぎるとの危惧があると思われる。確かに著者の肺内AB検出率が他の報告に比し少ないのは事実であった^{12) 13) 14) 17)}。したがって一般住民の肺内AB検出率のみを集団比較する場合には検索重量が多いほど一層正確な結果が期待されよう。事実、著者は0.5gでAB陰性であった10例につき、改めて肺5gを採取して同様の方法で抽出を試みたところ30%ほどの症例にABを見いだした。しかし、その数はいずれも数本以下に止った（未発表資料）。病理学的には陽性率よりもその程度が問題になる筈である。この観点から100本以上の症例につき改めて0.5gで数カ所の肺を検索したが、AB数の変動は略んどみられなかった。したがって肺内のAB数に基づく症例の曝露程度の推定、すなわち多数剖検肺から軽～高度曝露例のふり分けを目的とする場合には、0.5g肺は簡単かつ迅速に行える方法として推奨したい。

肺AB抽出率の年次の推移は図2に示したように、女

性のみ増加傾向があり、全体および男性は横ばい状態であった。年次推移を検討した報告^{14) 15)}では、全体として検出率の増加を認めるが、特に上昇率が著しいのは1940年代から1950年代にかけてであった。そして、1970年頃からは検出率は5g肺で90%前後と高く、推移直線は漸増ないし横ばいの傾向を示しているという^{14) 15)}。著者の検索は1955年以後なので、急激な上昇を示す時代に検討が及んでおらず、漸増ないし横ばいの時代のみを反映しているのかもしれない。一方、女性の検出率増加の傾向は、他の報告例¹⁵⁾でも男性に較べて顕著であった。この原因として戦後における女性の産業社会への進出が一因として取り上げられよう。しかし、検出率に関して著者の方法は従来の検出率に較べて劣るので、この点については改めて精細な検討が必要である。ただ、最近では人体肺を十分量用いて検索すれば、大部分の症例から多少のABは検出され^{14) 15) 17)}、検出率はすでに飽和状態に達していると推定される。したがって今後の研究は、検出率よりも曝露量の定量から石綿が人体に与える質的变化の研究に重点を置く必要がある。

Churgら³²⁾は職業的曝露と非職業的曝露の境界を肺内ABの定量から、100本/lg肺湿重量とした。著者の検討では図1に示したごとく、100本以上の症例はすべて男性例であった。これらの症例は鉄工所や造船所の労働者、溶接工、配管工など所謂ブルーカラーとして石綿の曝露を職場内で受けた可能性が強く、肺の光顕標本でABが確認され一部の症例では軽度～中等度の線維化を認めた³⁰⁾。一方、これらの症例は直接には石綿の加工、製造に従事しておらず、肺内のAB数も1,000本を越えるのは1例もなかった。ちなみに中等度～高度の石綿症例または高度石綿曝露例に関する他の報告⁸⁾では肺内AB数が1,000～10,000本以上の症例が大部分であった。したがって著者はAB数101～1,000本の症例を職場内で二次的に石綿曝露をうけた中等度曝露群とし、AB数11～100本の症例を軽度曝露群として取り扱った。一方、今回の検索で大部分を占めたAB数0本および1～5本の症例は、男女の比率ではほぼ同等かむしろ女性が多く、家庭や事務、頭脳労働、農業など比較的汚染の少ない環境にあったと推定される。なお、6～10本の症例は男性が女性のはば2倍で軽度曝露群に入れるべきであったかもしれない。しかし、11～100本の症例は男女差が約5倍と男女差はさらに明瞭であった。従来の報告では一つの区切りとしてAB数10本で線を引く報告が多い^{13) 15)}。したがってAB数11本～100本の症例を軽度曝露群とすることにした。

文献上、全身臓器小体の存在が確認されることから、石綿の全身臓器への移動が問題として取り上げられ、第一の曝露部位として最も考えられるのは肺と消化管であるという³⁵⁾。事実、著者の成績ではいずれの症例でも肺のAB数が他臓器よりも多かった。さらに肺にABを認めない症例では他臓器にもこれを全く認めなかった。したがって、著者は石綿の第一曝露部位は肺であると考えた。しかし、対照群が僅か10例でしかないので、水や食物による消化管汚染については今後、さらに注意深く検討する必要がある。

先に述べたように石綿の全身への分布^{19) 29)}と肺以外の他臓器疾患の合併の報告^{22) - 28)}、消化管腫瘍が高率に発生するという疫学的報告^{1) 2) 4) 5) 18)}は以前から存在する。しかし、全身臓器における石綿の曝露に関する系統的、定量的研究はほとんどなく、著者の知る限りではAuerbachら¹⁹⁾と小林ら²⁹⁾の報告しかみられない。Auerbachの報告は著者の報告と異なり、症例の多くが高度の石綿症例であり、すべてがパラフィン包埋材料を対象としており、脳や前立腺は検討しているが、消化管、骨髄が検索材料に含まれていない。著者の成績で、まず注目されるのは食道が中等度曝露群に於いてABの本数に關し、脾と副腎を除く他の10臓器との間に有意差があり、かつ全例に石綿小体を認め、その検出率でも肝、心、腎などの主要臓器との間に差が認められたことである。軽度曝露群では本数の変動が大きく有意差はないが、他臓器に較べるとその本数が多い傾向にあった。したがって肺以外の他臓器のなかで、食道は極めて石綿曝露をうけやすい臓器と考えた。また、胃はAB本数が食道に較べると明らかに少数であるが、検出率は全身臓器の中で高く、中等度曝露群では肝臓、軽度曝露群では肝のはか心、腎、甲状腺、膀胱などと有意差があった。小腸と大腸は本数で他臓器との間に差はないが、その検出率が肝、腎、心などに較べ高い傾向がみられた。さらに肝、心、腎、膀胱、骨髄、甲状腺などが中等度曝露群と対照群の間で始めて検出率に有意差が見られるのに対し、食道、胃、小腸、大腸は、すでに軽度曝露と対照群で有意差が認められた。この事実は軽度の肺曝露でもすでに石綿が消化管へ移動しやすいことを示唆する事実と判断した。

このほか、脾臓および膵臓が消化管以外の臓器で高い検出率、本数が認められる傾向にあった。特に脾臓は中等度曝露群で肝、心との間に本数で有意差があり、胃、小腸、大腸、腎などとも有意差はないもののP値が0.1以下でやや大きい傾向があった。また、軽度曝露群では本数は多くないが、陽性率が高く、肝、心、腎との間に有

意差が認められた。したがって脾臓は消化管と同様に他の全身臓器に比し、石綿が移動しやすい臓器と考えられた。なお、脾臓について著者と同様の結果を Auerbach¹⁹⁾ が報告していることを付け加えておく。脾臓は脾臓と同様の傾向が本数や陽性率でみられるようであるが一定の結論は得られなかった。

次に、石綿の全身臓器への移動径路について考察したい。まず、消化管への移動径路について考えてみると消化管は石綿の移動しやすい臓器と考えられたが、特に食道にその本数が多いこと、しかも他臓器と異なり、食道、胃、小腸、大腸はすべての臓器について軽度曝露群と対照群との間で検出率に差が認められた。この事実は消化管への径路が他臓器とは異なることを推定させる。この解釈にあたって著者は消化管への径路として喀痰の飲み込みを考えてみたい。すなわち、一度肺に入った石綿が粘液とともに線毛のエスカレーター運動によって口腔内に入り、これを嚥下することにより消化管へ石綿が移動する径路である。少量の喀痰が食道内を通るには食物や水の移動とは異なり、長時間を要する可能性が考えられている³⁵⁾。したがって石綿と食道との接触の時間が長く、食道でとらえられる機会が多くなることが予想される。また石綿曝露者が喫煙者であるとすれば、排出される喀痰の量も多く、これとともに石綿が消化管へ入る頻度と量が多くなることが予想される。しかし、消化管への移動にはこの径路のほか、血行性^{20) 23)}、リンパ行性^{20) 23) 24)}、あるいは直接性³⁴⁾の径路も一応考慮に入れる必要がある。ただ血行性転移は例えあるにしても著者の結果では血流量の多い肝、心、腎などに較べて消化管で石綿小体が高率であることから直ちに支持するわけにはいかない。またリンパ行性あるいは直接の移動は消化管への径路として著者の仮説とともに充分考慮する必要がある。すなわち、解剖学的に食道は気管のすぐ後方に位置することや肺靱帯を経るリンパ流の存在を考慮する必要がある。ところで男性例で肺内 AB 数が 11 本以上の症例では 10 本以下の症例に比し、明らかに消化器系悪性腫瘍が多く、なかでも食道癌が特に高率である事実が今回の検索で確認された。これまで、疫学的調査から石綿工場従事者に消化器系の悪性腫瘍が高いことが報告されていたが、著者の知る限りではそれらはいずれも石綿の高度曝露者を対象としており、今回のような通常の剖検例を対象にした報告例ではない。また、従来の報告では消化器癌の中で胃癌や大腸癌^{1) 4) 6) 10)}、学者によっては喉頭癌の発生頻度が高いと報告している³⁹⁾ が諸臓器の曝露量と疾患の関連を示した報告もない。

さて、食道癌と石綿曝露の関連について考察を加えてみたい。著者の検討結果から、肺の AB 数が多くなるにつれて食道の AB 検出率および AB 数が上昇し、食道の AB 数は他の全身諸臓器より多い結果が得られた。食道の AB 検出率と本数の検討結果から石綿と食道癌の間に量と反応関係が推定される。すなわち、自験例の軽度曝露群と中等度曝露群の検出率および AB 数の差、さらに、これら二群と対照群との間の検出率の差があることを考えると、石綿と食道癌の間に関連があると推定しうるからである。

食道癌の発生は石綿曝露との関連があるとするならば食道にくらべ明らかに石綿曝露量が大い肺でなぜ肺癌の発生が軽・中等度曝露群で高率にならないのかが疑問として残る。従来の報告をみると^{1) 2) 3) 4) 5)}、石綿症や高濃度曝露者では肺癌と石綿曝露の因果関係はほぼ確実であるが中等度曝露においては肺癌の発生に関してあきらかに肯定も否定もできないのが実状である^{36) 38)}。著者の検討対象にも高濃度曝露症例は 1 例も含まれておらず、今回の検討によっても軽度～中等度の曝露者に肺癌の発生が多いとの結論は出なかった。では何故肺癌の発生が高くない程度の曝露量で食道癌が発生するのであろうか。この問題の直接的な証明は難しいが、肺癌と中皮腫の問題を取り上げて一つの説明を試みたい。中皮腫とくに腹膜中皮腫例では従来の報告¹¹⁾によると、肺内の AB 数や線維数は職業曝露の結果おこる石綿症例と環境曝露による一般対照との中間に位置している。また、中皮腫組織には石綿症肺とは異なり、AB 数や石綿線維は決して多くはない^{3) 9)}。したがって腹膜中皮腫の発生は石綿の曝露量や移動径路の問題からみると食道癌に似ていると見做すことができよう。こうしてみると、石綿と発癌の仮説として各臓器または組織によって石綿に対する感受性の差あるいは発癌の閾値が異なることと推定できる。さらに軽～中等度曝露により生ずる疾患の潜伏期が長い（事実、中皮腫ではこの指摘がなされている³⁴⁾）とすれば、危険度の競合の概念から石綿曝露者にはまず石綿症や肺癌が発生し、幸いこれをまぬがれた石綿曝露者には他の疾患が発生することになるのかもしれない。しかし、石綿曝露と他の臓器疾患の問題は報告が極めて少なく、その量・反応関係を示す系統的研究は皆無に等しいのが現状で、改めて今後の研究にまづ必要がある。

結 語

新潟大学医学部における 1955 年以後 5 年ごとの無作為剖検例 1,674 例の肺 0.5g を用いて石綿小体の抽出と定量

を行なった。その際 0.5g 肺湿重量が 5g 肺に較べて容易であることを述べ、肺内石綿小体数の男女別、経年別、肺内曝露量と基礎疾患の関連を検討した。次に肺内石綿小体数により区分した三群の全身13臓器内 AB 分布の検索を加えて統計処理を行って検討した。その結果：

1) 本学では中等度曝露群はすべて男性例で、軽度曝露群でも男性が女性に比し多かった。

2) 経年的にみると男性は特に著増しているとは言えないが、女性では1955年年代と現在を較べると明らかに増加しており、環境曝露の可能性について論じた。

3) 前述の三群について臓器別に平均石綿小体数、検出率、標準偏差を算出した結果、消化管、特に食道が石綿の曝露を受け易いことが判明した。

4) 一方、肺内の石綿小体数が10本以下の1,548例と11本以上126例について基礎疾患との関係を見ると男性例の消化器系悪性腫瘍に有意差があることがわかった。さらに消化器系悪性腫瘍では石綿小体11本以上の症例で10本以下の症例との間に食道癌が有意差を示した。そこで石綿小体の移送経路と、石綿が食道癌の要因になりうるか否かを考察した。

本論文を終えるにあたり、終始御指導と御校閲を賜りました大西義久教授に深く感謝いたします。また、御助言・御協力をいただきました病理学教室の小林寛博士ほか諸先生ならびに長谷川富淑、百崎進各技官に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Elmes, P.C. and Simpson, M.J.C.: Insulation workers in belfast. 3. mortality 1940~66, *Brit. J. industr. Med.*, 28: 226~236, 1971.
- 2) Enterline, P.E., et al.: Asbestos-dust exposures at various levels and mortality. *Arch. Environ. Health*, 15: 181~186, 1967.
- 3) Whitwell, F., Scott, J., and Grimshaw, M.: Relationship between occupation and asbestos-fibre content of the lungs in patients with pleural mesothelioma, lung cancer, and other diseases. *Thorax*, 32: 377~386, 1977.
- 4) Selikoff, I.J., Hammond, E.C. and Churg, J.: Carcinogenicity of amosite asbestos. *Arch. Environ. Health*, 25: 183~186, 1972.
- 5) McDonald, J.C., et al.: The Health of chrysotile asbestos mine and mill workers of quebec. *Arch. Environ. Health*, 28: 61~68, 1974.
- 6) Selikoff, I.J., Churg, J., et al.: Asbestos exposure and neoplasia. *JAMA*, 6: 142~146, 1964.
- 7) McDonald, A.D., Harper, A., et al.: Epidemiology of primary malignant mesothelial tumors in CANADA. *Cancer*, 26: 914~919, 1970.
- 8) Roggli, V.L., Greenberg, S.D., et al.: Pulmonary fibrosis, carcinoma and ferruginous body counts in amosite asbestos workers. *A.J.C.P.*, 73: 496~503, 1980.
- 9) Heppleston, A.G.: Correlation between the tissue response and asbestos fiber content. *Environ. Health Perspect.*, 9: 295~296, 1974.
- 10) Doniach, I., Swettenham, K.V., et al.: Prevalence of asbestos bodies in a necropsy series in east London: association with disease, occupation, and domiciliary address. *Brit. J. Indust. Med.*, 32: 16~30, 1975.
- 11) Roggli, V.L., McGavran, M.H., et al.: Pulmonary asbestos body counts and electron probe analysis of asbestos body cores in patients with mesothelioma. *Cancer*, 50: 2423~2432, 1982.
- 12) Churg, A. and Warnok, M.L.: Correlation of quantitative asbestos body counts and occupation in urban patients. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 101: 629~634, 1977.
- 13) 村井嘉寛, 北川正信: 北陸地区剖検肺における石綿小体の検出頻度. *肺癌*, 24: 239~247, 1984.
- 14) 穴戸真司, 塚越兼吉, 他: 肺の石綿汚染に関する研究. *日胸疾会誌*, 14: 728~735, 1976.
- 15) Bhagavan, B.S. and Koss, L.G.: Secular trends in prevalence and concentration of pulmonary asbestos bodies-1940 to 1972. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 100: 539~541, 1976.
- 16) Smith, M.J., et al.: A method for extracting ferruginous bodies from sputum and pulmonary tissue. *Am. J. Clin. Pathol.*, 58: 250~254, 1972.
- 17) 君塚五郎, 林 豊: 都市および農村住民におけ

- る含鉄小体, 大気汚染学会誌, 18: 127~131, 1983.
- 18) Langer, A.M.: Inorganic particles in human tissues and their association with neoplastic disease. *Environ. Health perspect.*, 9: 229~233, 1974.
- 19) Auerbach, O., et al.: Presence of asbestos bodies in organs other than the lung. *Chest*, 77: 133~137, 1980.
- 20) Lee, K.P., Barras, C.E., et al.: Pulmonary response and transmigration of inorganic fibers by inhalation exposure. *Am. J. Pathol.*, 102: 314~323, 1981.
- 21) Kanazawa, K., Birbeck, M.S.C., et al.: Migration of asbestos fibres from subcutaneous injection sites in mice. *Br. J. Cancer*, 24: 96~106, 1970.
- 22) 高山加寿子, 高橋正知, 他: 石綿肺に合併した多発性骨髄腫の1例. *臨床血液*, 24: 1398~1402, 1983.
- 23) Gerber, M.A.: Asbestosis and neoplastic disorders of the hematopoietic system. *Am. J. Clin. Pathol.*, 53: 204~208, 1970.
- 24) Maguire, F.W., Mills, R.C., et al.: Immunoblastic lymphadenopathy and asbestosis. *Cancer*, 47: 791~797, 1981.
- 25) 成田亘啓, 三上理一郎, 他: 石綿肺に合併した自己免疫疾患の3症例. *日胸*, 43: 495~520, 1984.
- 26) 成田亘啓, 上野美智代, 他: リウマチ様関節炎症状と続発性気管支炎症状を伴った石綿肺の1剖検例. *日胸疾会誌*, 21: 1000~1006, 1983.
- 27) 中野 博, 三上理一郎, 他: 浸出性胸膜炎と重篤な糸球体腎炎を合併した石綿肺の1例. *日胸疾会誌*, 22: 229~234, 1984.
- 28) Kobayashi, H., et al.: Generalized fibrosis associated with pulmonary asbestosis. *Acta. Pathol. Jpn.*, 33: 1223~1231, 1983.
- 29) Kobayashi, H., et al.: A quantitative study on the distribution of asbestos bodies in extrapulmonary organs. *Acta. Pathol. Jpn.* 37:(3) (in press).
- 30) Kobayashi, H., et al.: A quantitative and histological study on pulmonary effects of asbestos exposure in general autopsied lungs. *Acta. Pathol. Jpn.* 36:(12) 1781~1791, 1986.
- 31) 大西義久, 他: 剖検諸臓器における石綿の検出, *医学のあゆみ*, 134: 179~180, 1985.
- 32) Churg, A. and Warnock, M.L.: Asbestos fibers in the general population. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 122: 669~678, 1980.
- 33) Crouch, E. and Churg, A.: Ferruginous bodies and the histologic evaluation of dust exposure. *Am. J. Surg. Pathol.*, 8: 109~116, 1984.
- 34) 日本科学技術情報センター編: 環境庁委託業務結果報告書. 大気汚染物質レビュー, 石綿. 39~40, 45, 1984.
- 35) Selikoff, I.J. and Lee, D.H.K.: Asbestos and disease, 345~375, Academic press. New York, San Francisco, London 1978.
- 36) Warnock, M.L. and Churg, A.M.: Association of asbestos and bronchogenic carcinoma in population with low asbestos exposure. *Cancer*, 35: 1236~1242, 1975.
- 37) Kagan, E., et al.: Asbestos-associated neoplasms of B cell lineage, *Am. J. Med.*, 67: 325~330, 1979.
- 38) Brit. Med. J.: Asbestos Hazard. Editorial. *Brit. Med. J.*, 4: 312, 1973.
- 39) Stell, P.M. and McGill, T.: Asbestos and laryngeal Carcinoma. *Lancet*, 2: 416~417, 1973.
- 40) Ashcroft, T. and Heppleston, A.G.: The optical and electron microscopic determination of pulmonary asbestos fibre concentration and its relation to the human pathological reaction. *J. Clin. Pathol.*, 26: 224~234, 1973.

(昭和61年11月4日受付)