

第87回日本産業衛生学会/第84回日本衛生学会学術集会

アスベスト問題の解決, 再発防止に向けて

アスベスト(石綿)問題は、2005年夏にいわゆるクボタショックとして広く国民にも知られるようになった。当時ほどではないが、現在でもこの問題は社会的な関心を集めている。第87回日本産業衛生学会(5月21~24日、学会長=岡山大学大学院公衆衛生学分野教授・萩野景規氏)と第84回日本衛生学会学術集会(5月25~27日、学会長=川崎医科大学衛生学教授・大

槻剛巳氏)による2学会合同シンポジウム「アスベスト問題: 予防・診断・治療を科学する」では、アスベスト関連肺がんの国内における症例検討や国際動向、また悪性胸膜中皮腫(MPM)におけるマーカーとしてのマイクロRNA(miRNA)のメチル化異常など、アスベスト問題の解決、再発防止の礎とすべき報告がなされた。

アスベスト関連肺がんでは胸膜プラーク陽性の喫煙者が多い

岡山労災病院副院長の岸本卓巳氏は、労災認定基準でアスベスト関連肺がんとして認定された症例を対象に検討を行い、「国内のアスベスト関連肺がん症例では胸膜プラークの存在が重要で、90%以上が喫煙者であることが分かった」と報告した。

禁煙指導も重要

アスベスト関連肺がんの認定基準は国により異なるが、1978年に定められたわが国の労災認定基準は、2006年の改正を経て、2012年にはこれまでの基準に新たな救済基準が加わり、一定の基準を満たせば曝露歴が10年に満たなくても認定されるこ

とになった。

岸本氏は、2000~13年に全国18労災病院でアスベスト関連肺がんとして認定された342例(男性336例、年齢50~91歳)を対象に、予後や病態、画像所見などについて調査した。

アスベスト関連肺がん認定の過程を見ると、石綿肺を合併した肺がん症例は342例中78例(22%)であるが、胸膜プラーク陽性かつ10年以上の職業性アスベスト曝露歴があった症例(図)は244例と非常に多かった。その他の12例には、肺組織中5,000本/g以上または気管支肺胞洗浄(BAL)中5本以上のアスベスト小体が認められた。314例(95.2%)が喫煙者であ

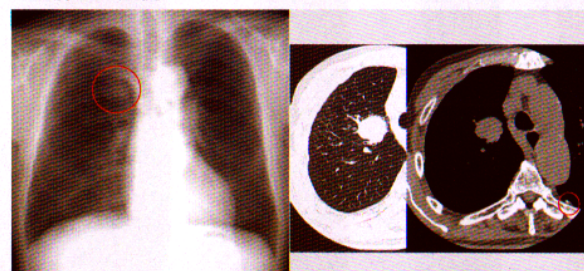
り、非喫煙者はわずか16例であった。

受診動機としては、自覚症状を認めて受診した者は121例(35.7%)だったが、定期健診160例(47.2%)、他の疾患を治療中偶然に指摘された者が58例(17.1%)と、無自覚で診断を受けた者が218例(64.3%)を占めた。肺がんの組織型別の内訳は、腺がんが55.5%、扁平上皮がん29.3%、小細胞がん13.1%と、一般人の肺がん組織型別とほぼ同様であった。

アスベスト曝露期間は1~60年(中央値30年)、初回曝露年齢は14~54歳(中央値20歳)、潜伏期間は4~74年(中央値50年)で、若年のうちに曝露し、曝露期間も潜伏期間も長いことが明らかになった。

同氏は「日本のアスベスト関連肺がんでは、胸膜プラーク陽性の喫煙者が85%以上を占めるため、胸膜プラークを有するアスベスト曝露者には禁煙指導が重要であると思われる。また、生存期間については、早期発見例が多いことから有意差はないものの、予後が一般的な肺がんより良好な傾向にあった」とまとめた。

【図】胸膜プラークと10年以上の職業性アスベスト曝露歴のある肺がん症例



(岸本卓巳氏提供)

アスベスト関連疾患には発症予防とガイドラインに基づいた診断を

世界的なアスベスト禁止の潮流の中、わが国も2006年に全面禁止を果たしたが、依然アスベスト関連疾患(ARD)の患者は多い。高知大学教育研究部医療学系医学部部門教授の菅沼成文氏は、ヘルシンキ会議の内容などARDの国際動向について報告し、「ARDには一次(発症)予防が最も重要であり、診断はガイドラインに基づいて行うべき」と述べた。

中皮腫のスクリーニングは困難

1997年に開かれた最初の「アスベスト関連疾患のスクリーニングおよびサーベイランスのための国際会議

(ヘルシンキ会議)」で、石綿肺およびアスベスト関連肺がんの診断基準として、乾燥肺1g当たり5,000本以上の石綿小体の存在がリスク比2倍とし、アスベスト曝露者における肺がんの取り扱いに大きな影響を与えた。

これに続く2000年の会議では、胸部X線撮影によるスクリーニングの限界が指摘された。菅沼氏は、同会議で、非腫瘍性ARDに関する国際労働機関(ILO)分類様のCT分類として、ヘリカルCT(HRCT)による分類の開発を提案。2005年には、職業性呼吸器病のためのHRCT分類(ICOERD)を発表した。

同氏は、国際労働衛生委員会(ICOH)が2012年に発表したARDの予防指針を紹介。一次予防が最も重要であるとし、①環境中のアスベスト測定と国際的な基準に準拠した曝露限界遵守②呼吸保護具の適切な着用③解体作業の認可制④解体現場と住宅地との境界におけるアスベスト濃度の測定⑤アスベストを含む廃棄物の適切な処理⑥アスベスト曝露者への禁煙指導-を挙げた。

二次予防については①健康管理②中皮腫の効果的な二次予防はまだない③アスベスト曝露者の肺がん検診の評価④早期石綿肺には、増悪予防のための配置転換⑤ARDの診断については米国胸部学会(ATS)2004のガイドライン、1997年のヘルシンキライテリアに基づく-とまとめた。中

皮腫のスクリーニングは非常に困難だと世界中で認識されているという。

三次予防としては①ARD進展の防止、医学的治療と公衆衛生サービス②ARDおよびその合併症に対する治療、リハビリテーション(呼吸器感染症に対する予防接種も含む)③障害に対する適切な保障-などを行っていくことが重要であるという。

同氏は最後に今年(2014年)開かれたヘルシンキ会議の内容に触れ、「今年の会議では、アスベスト取り扱い解体作業従事者の保護などの環境整備、医師・産業保健専門家に対するARDの予防・診断に関する教育機会の提供、肺がんに対する低線量ヘリカルCT(LDCT)の推奨(ただし、肺がん死亡率の評価可能なプログラムとして)などが提唱された」と述べた。

miR-34b/cのメチル化が悪性胸膜中皮腫のマーカーに

岡山大学臨床遺伝子医療学分野教授の豊岡伸一氏は、MPMの分子病態機構の解明と早期発見に結びつくバイオマーカーの開発に取り組み、「MPMの発症にmiR-34b/cのメチル化が関与しており、miR-34b/cメチル化検出による血液スクリーニング法がMPM診断の一助となる可能性がある」と報告した。

MPMではメチル化が高頻度で検出

MPMは発見時には手術不能例が多く、薬物療法や放射線療法にも抵抗性を示す予後不良の疾患である。

早期には完全切除が可能で治療も期待できるが、再発することも多い。MPMの治療成績向上のためには、新規治療法の開発と早期発見が重要な課題である。

MPMではTP53遺伝子変異がまれであり、分子異常プロファイルは他の固形がんと比べて不明な点が多い。miRNAは多くの標的遺伝子を持ち、その翻訳を抑制するが、近年悪性腫瘍との関連が報告されている。豊岡氏は「miRNAの中でもmiR-34はp53により発現が制御されており、p53の持つ腫瘍抑制機能の一役

を担っていると考えられる」と述べた。miR-34は大腸がんなどにおいて、メチル化により発現が抑制されていることが報告されている。

同氏が細胞株、臨床検体を用いてmiR-34のメチル化の頻度と発現について調べたところ、MPMでは特にmiR-34b/cのメチル化異常が高頻度に認められ(臨床検体で85.1%、細胞株で100%)、発現も低下していた。正常中皮細胞ではメチル化異常は認められず、発現の低下も見られなかった。

また、miR-34b/c遺伝子導入により、MPM細胞の増殖抑制効果(in vivo, in vitroともに)、浸潤能の抑制効果、G1アレスト(細胞周期の休止)およびアポトーシスの誘導が認め

られた。

正常中皮細胞におけるmiR-34b/c発現抑制の効果についての検討の結果、細胞増殖能・浸潤能の増大、抗アポトーシス効果などの腫瘍化促進効果が認められた。

同氏は、MPMにおいてmiR-34b/cが高い頻度でメチル化を示したことから、miR-34b/cがMPMのマーカーになるのではないかと考え、末梢血スクリーニング法について検討を行った。その結果、Digital PCR法を用いて血中遊離DNAのmiR-34b/cメチル化を検出することが可能であることが分かった。同氏は「今回のmiR-34b/cメチル化検出法は、感度は良好であるが特異度が低く、今後の課題である」と述べた。