

〔臨床報告〕

アスベスト塵の高度の肺内沈着を認めた
肝膿瘍の1剖検例について

東京女子医科大学第2病理学教室 (主任: 梶田 昭教授)

梶 田 昭・南澤千鶴子
カシ タ アキラ ミナミ サワ チ ス コ金 井 孝 夫・林 慶 姫
カナ イ タカ オ イム キヨシ ヒ

東京女子医科大学外科学教室 (主任: 織畑秀夫教授)

太 田 八 重 子・中 野 達 也
オオ タ ヤ エ コ ナカ ノ タツ ヤ

秋田大学鉱山学部付属地下資源研究施設 (主任: 林 久人教授)

林 久 人
ハヤシ ヒサ ト

(受付 昭和53年4月1日)

I はじめに

著者らは、胆嚢・胆管炎に始まり、結局全身的な敗血症性変化をひきおこして死亡した55歳男子の剖検例で、肺内に、アスベスト塵の大量沈着をみた例を経験した。生前に臨床的な塵肺症としては気づかれなかつたもので、組織学的にも肺の線維化反応は比較的軽微であつて、もちろん悪性腫瘍を誘発するといった二次反応もみられない。ただその沈着の度合いが、一般の剖検例におけるものと比べて格段に高度であることに関心をもち、職歴を調査したところ、過去においてアスベスト塵に職業的に曝露されたことがあることが判明した。ここに職歴、臨床経過、剖検所見、肺内粉塵の鉱物組成にかんする検索結果をまとめて報告し

ておきたい。

II 臨床経過

症例 (SN 3463) 大正2年3月7日出生、昭和43年11月27日に死亡した。すなわち死亡時55歳の男性である。職業については後に詳述する。

既往歴：45歳のとき、交通事故によつて鎖骨骨折をおこしたことがあるが、その他には特記すべき事項がない。

現症の経過：47~48歳のころからと思われるが、心窩部痛が出現し、当初は年に2回程、とくに季節の変わり目におこるといふ程度であつたが、次第に心窩部痛が腹部全体にひろがり、さらに腰部にも放散するようになった。43年10月末、心窩部痛の発作にたいして医師の加療をうけたが、全治に至らず、11月3日、女子医大病院に入院した。

Akira KAJITA, Chizuko MINAMIZAWA, Takao KANAI and Kyung Hi RIM The Second Department of Pathology (Director: Prof. Akira KAJITA) Yaeko OHTA and Tatsuya NAKANO Department of Surgery (Director: Prof. Hideo ORIHATA), Tokyo Women's Medical College. Hisato HAYASHI Research Institute of Underground Resources (Director: Prof. Hisato HAYASHI) Mining College, Akita University: An autopsied case with liver abscess complicated by marked deposition of asbestos dust in the lung.

入院時所見

入院時、皮膚および眼球結膜に黄疸が認められると共に、心窩部の強い圧痛が証明され、肝は2横指触知される。尿中タンパクおよびビリルビン、いずれも陽性。血清総タンパク量6.3g/dl、A/G比0.7、総ビリルビン6.8mg/dl（直接型4.2、間接型2.6mg/dl）、黄疸指数28、GOT 68単位、GPT 83単位、アルカリ・ホスファターゼ22、総コレステロール158mg/dl、尿素窒素30mg/dlであった。その他の検査成績は省略する。

胸部については、なんらかの異常を示唆する所見があつたという記録は残っていない。

手術ならびに術後経過

11月6日、胆石症の診断のもとに開腹手術。胆嚢周囲の炎症性癒着、総胆管結石、胆管炎などの所見が認められ、胆嚢切除、総胆管切開ならびに総胆管ドレナージが行われた。術後、不良な経過を辿り、癒着性イレウス、胆汁性腹膜炎などの合併が疑われた。11月19日以降、循環不全の徴候（血圧下降、頻脈、不整脈）も出現、11月27日に至つて死亡した。

III 病理解剖・組織学的所見

1. 全般的事項

剖検所見の主要なものとしては、(1) 胆管炎および胆管炎性肝膿瘍、胆嚢・十二指腸瘻（胆嚢切除後）および空腸穿孔、(2) 敗血症性変化（心筋、腎、甲状腺などにおける化膿性炎ないし微小膿瘍、感染脾）、(3) 下部食道炎および胃・十二指腸潰瘍などがあげられる。肺には、軽度の気管支肺炎像と共に、後述のように、アスベスト塵の著しい沈着が認められたのである。なお左側の胸腔は上野で部分的、右側はほぼ全的に線維性癒着がみられる。

2. 肺の肉眼的所見

肺重量は左右共、各490g。肋膜は一般に菲薄であるが、右側横隔膜面や縦隔面などでは軽度の肥厚がみられる。両肺とも容積、硬度の増加はあまり目立たない。割面では巣状の炭症が著明で、小葉の中心部に相当して粟粒大前後の炭粉沈着が各葉ほぼ同等にみられる（図1、2）。しかしこれら

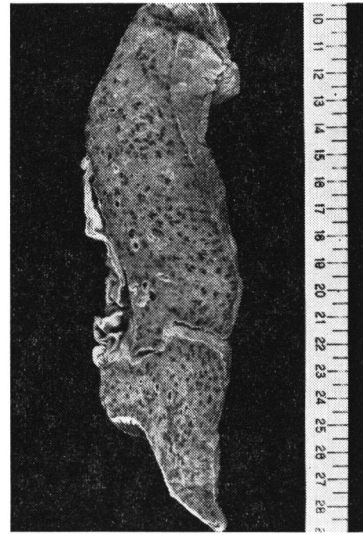


図1 本例の肺の割面。肋膜の軽度の肥厚、肺内の巣状の炭症。

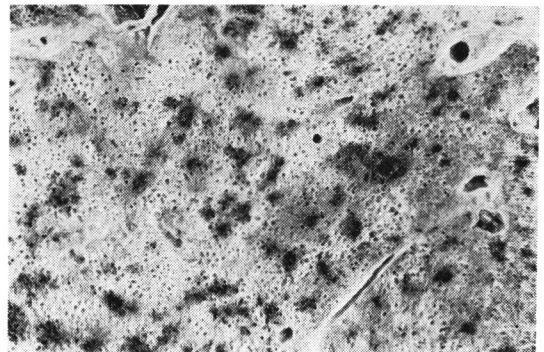


図2 肺の拡大写真。黒色調の dust macule の散在を示す。

の炭粉沈着部に硬さの増加はない。小葉間の結合組織が多少目立つところもある。気管支腔および気管支粘膜は一般に正常で、気管支系の著しい変形はないが、ところによつて軽度の拡張がみられる。肺門リンパ節の炭症も著しいが、腫大はほとんどみられない。

3. 肺の組織学的所見

新しい変化としては、小規模の肺炎巣の散在、浮腫、気管支腔内の滲出、小血管内の新鮮血栓などがみられる。

肺内には、気管支壁を中心に線維成分の不規則

な増加がみられ、線維症にとり入れられた末梢気道壁の上皮の増生、ときに軽度の扁平上皮化生などが認められる。気管支壁から末梢気道壁にかけてみられる線維症は、多くの場合に著明な炭症を伴っている。

肺間質内あるいは気道・腔内に、黄褐色調の、小球状、こん棒状、珠数状などの形態を示す特異な小体が多数、しばしば集簇性に認められる。その色調や形からアスベスト小体であることが強く疑われた(図3)。気腔内に存在するものは遊離状のものが多いが、中には食細胞にとられているものもある。この小体を容れているのは、小葉中心部や小葉周辺、肋膜下などの気道・腔とその壁に多く、このようなところでは、しばしば気道・腔壁の線維症を伴っているが、その所見はかならずしも一定しない。一般に間質内に存在するものよりも、気腔内にあるものの方が、長さや太さからみて、線維としての成長度が大きいように思われる。

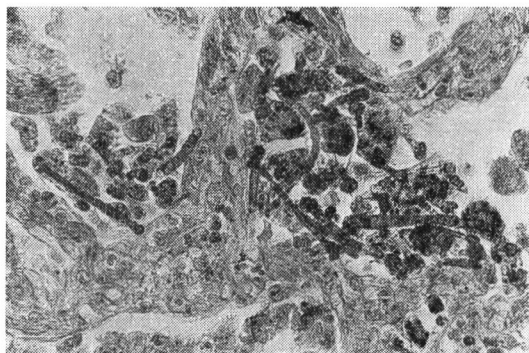


図3 気道末端の主として内腔に集積する含鉄小体。

鉄染色を施すと(図4)、これらの小体は、大部分が鉄成分によつて被覆されており、通常の標本で黄褐色調に見えるのは、鉄成分による被覆のためということが判る(含鉄小体 ferruginous body)、この被覆を欠く部分は、細針状の線維構造をとり、特有の色調を欠くためにしばしば見逃されやすい。

鉄染色標本で、含鉄小体の周囲にしばしば鉄染色弱陽性の物質がフィラメント状あるいは細顆

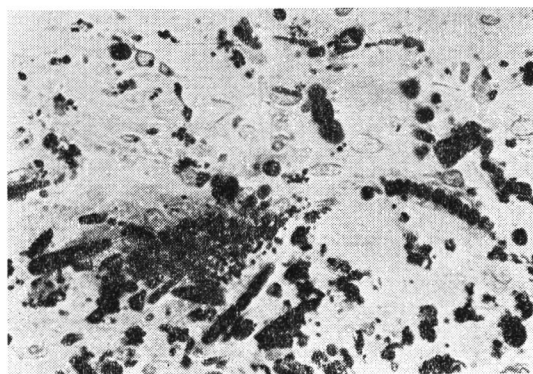


図4 鉄染色標本、アスベスト繊維と思われる構造の周囲は鉄で被覆され、こん棒状、団子状などの形態を示す。

粒状などの形で周囲の組織隙や細胞表面にまつわりつくように認められ、あたかも、小体を被覆している鉄が周囲に溶け出して、組織要素に沈着したようにみえる。

肋膜肥厚部を見ると、主として硝子様膠原織の増生からなり、これは少量の小動静脈を含み、ところにより円形細胞の巣状浸潤や肥大平滑筋束の封入などがみられるが、組織要素の腫瘍性増殖の徴候はない。肥厚肋膜組織に接する肺組織には、しばしば巣状の線維症がみられる。

肺門リンパ節には、炭症に伴つて細網線維の増加がみられるところもある。含鉄小体も少数みられるがその数は多くはない。

IV 肺内粉塵の鉱物組成

1. Bulk 試料から抽出した肺内粉塵の鉱物組成

肺組織からの肺内粉塵の抽出は、Hayashi¹⁾とGold²⁾の方法に基づいて、過酸化水素法と水酸化カリウム法の2つの抽出法により行なつた。光学顕微鏡観察によつて病理標本のなかに多数の含鉄小体が認められ、各種のアスベストの存在が予想されたので、過酸化水素処理後、肺内粉塵の周囲に付着している無機塩類を除く過程で、1N塩酸のかわりに、冷0.1N塩酸を用いた。

過酸化水素法によつて湿潤重量88gの肺組織(乾燥重量:8.4g)より0.2gの肺内粉塵を得た。また水酸化カリウム法では、湿潤重量43.4gの肺

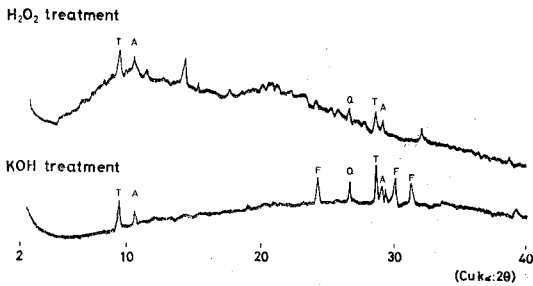


図5 肺内粉塵のX線回折像．過酸化水素法ならびに水酸化カリウム法．

組織（乾燥重量：5.7g）より0.15gの肺内粉塵を抽出できた．これら2つの方法によつて得た肺内粉塵のX線回折像を図5に示す．

過酸化水素法によつて抽出した肺内粉塵は、無機塩類を完全に除去することができず、そのX線回折像は全体としてブロードであり、鉱物に由来する回折線以外に、 6.23\AA を示す鋭い回折線が存在する．この回折線は、試料を 250°C に加熱すると消失することから、過酸化水素法により完全に除去できずに肺内粉塵の周囲に残存した有機物であると考えられる． 9.4\AA と 3.11\AA の回折線はタルクによる回折線と、 8.4\AA 、 3.08\AA と 4.46\AA の回折線はアモサイトの回折線に、また 3.34\AA の回折線は石英の回折線に一致する．この試料を 900°C に加熱すると、タルクとアモサイトの回折線の強度が著しく弱くなり、赤鉄鉱の回折線である 3.70\AA 、 2.70\AA 、 2.52\AA の回折線が出現し、 1100°C まで加熱するとこれらの回折線の強度はさらに強くなる．この回折線の熱的挙動は、Hodgson et al.³⁾とHayashi et al.⁴⁾による、加熱処理によるアモサイトの相変化の結果とよく一致することから、肺内粉塵中のアモサイトの存在が支持される．

水酸化カリウム法によつて抽出された肺内粉塵のX線回折像は、過酸化水素法により抽出されたものと比較すると、肺内粉塵の各回折線が鋭く、肺内粉塵の周囲に付着した無機塩類や有機物の存在が少ないことを示す．その鉱物組成は、過酸化水素法による抽出物に認められたタルク、アモサイト、石英以外に、 3.66\AA 、 2.96\AA 、 2.84\AA の回

折線の存在により長石類が、 3.03\AA と 2.28\AA の回折線の存在により方解石の存在が認められる．方解石が過酸化水素法による抽出物中に認められず、水酸化カリウム法による抽出物にだけ認められることは、後者の肺内粉塵が塩酸の影響を受けていないことを示している．しかしながら、このような方法によつても、酸に弱いクリソタイルは肺内粉塵中に確認できなかった．

2. 個々の肺内粉塵の鉱物組成

肺組織内に沈着している微粒子や微小な繊維の鉱物組成を調べるために、カーボン・エックストラクション法(Pooley, Langer et al.)によつて試料を作製し、分析電子顕微鏡により個々の粒子や繊維の形態観察、電子線回折を行ない、結晶相を同定すると同時に、同一対象物について、分析機器を変えることなしに、それらの化学組成を定量した．

次に、肺内粉塵の分析電子顕微鏡による観察結果を述べよう．

図6は、2本のアスベスト小体の透過電子顕微鏡写真である．串団子の串に相当するアスベスト小体の中心に存在する繊維の電子線回折は、角閃石に特有な回折像を示し、E.D. スペクトルにはSiとFeが認められる．串団子の団子に相当する部分は、Suzuki and Churg⁷⁾により、アスベストと肺胞食細胞との相互作用の結果形成された鉄を含むタンパク質であると報告されたように、多量のFeが存在する他、P、ClやSiからなる．

図7は、同一のアスベスト小体とアスベスト繊維の走査透過電子顕微鏡像(STEM像)と走査電子顕微鏡像(SEM像)である．STEM像によつて、アスベスト小体の立体的な形態が観察できる．

図8は、多数の肺内粉塵の集まっている部分のSTEM像である．その中から3つの物質を選び、それらのE.D. スペクトルをとつた．STEM像中の試料番号は、表1のものと対応している．試料番号2は太い繊維状、試料番号3は非常に細い繊維状をなし、角閃石質アスベストの形態の特長を示している．それらのE.D. スペクトルには、

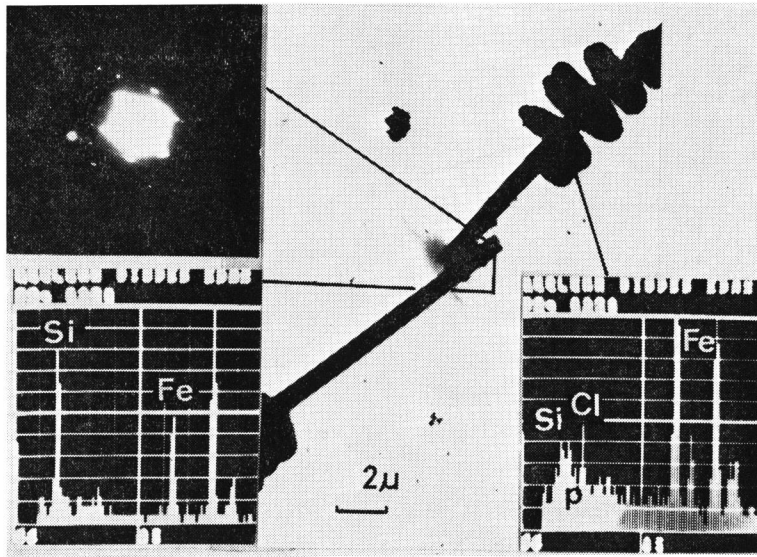


図6 アスベスト小体の透過電子顕微鏡写真．E.D. スペクトルと電子線回折像．

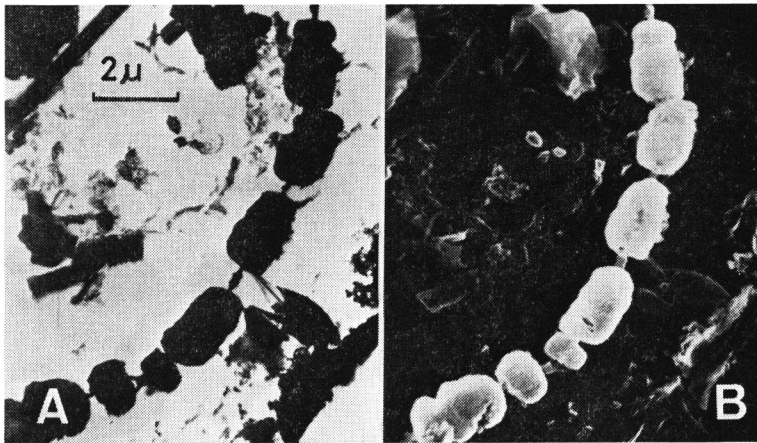


図7 アスベスト小体とアスベスト繊維の走査透過電子顕微鏡像 (A) と走査電子顕微鏡像 (B)．

Mg, Si と Fe のピークが認められ、アモサイトと同定される．試料番号10の平板状物質の E.D. スペクトルには、非常に大きな Si のピークの他に、小さな Al, K, Fe, Ca が認められ、珪質物質と考えられる．

図9は、アスベスト繊維の STEM 像と E.D. スペクトルである．Mg, Si と Fe のピークが認められる．Si と Fe のピークの強度が同程度であることから、この繊維は鉄を含むタンパク質で覆

われていないものと考えられる．

図10をみると、アスベスト繊維の外形が直線ではなく、またその E.D. スペクトルに、Si, Al, Mg のピーク以外に P のピークと大きな Fe のピークが存在することから、アスベスト小体を形成しているものと考えられる．

図11に示す2つの鉍物の E.D. スペクトルには、Mg と Si のピークが検出されるものと、Al, Si と K のピークが検出されるものがある．これらの

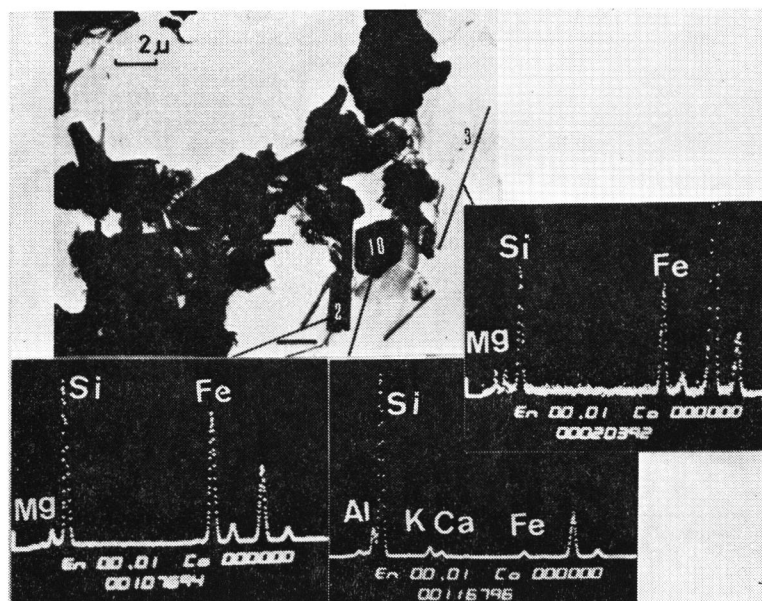


図8 肺内粉塵の走査透過電子顕微鏡像と E.D. スペクトル (図8～図11の試料番号は表1中の試料番号と対応している)。

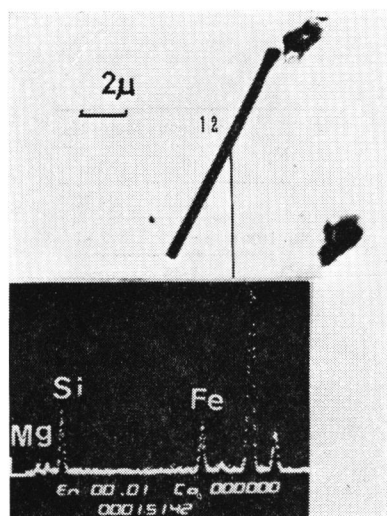


図9 アスベスト繊維の走査透過電子顕微鏡像と E.D. スペクトル。

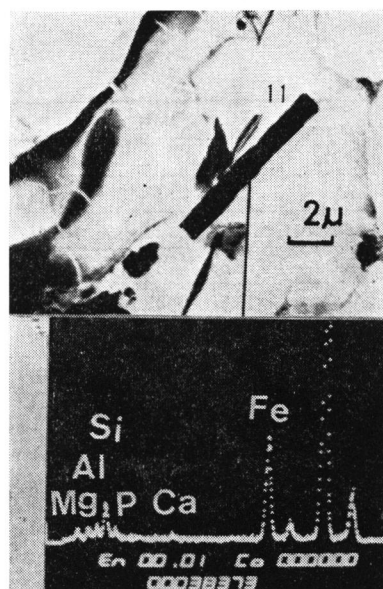


図10 アスベスト小体の走査透過電子顕微鏡像と E.D. スペクトル。

表1 肺内粉塵の E.D. 分析による化学分析値.

Specimen No.	Amosite					Mean for 19 specimens
	2	3	12	1	Average	
SiO ₂	50.18	51.76	52.36	53.44	51.94	50.24
total Iron	41.49	40.49	36.45	37.23	38.91	38.29
MgO	5.87	5.28	8.73	6.87	6.69	6.30
Others						2.71
Total	97.54	97.53	97.54	97.54	97.54	97.54
H ₂ O(+)						2.63
H ₂ O(-)						0.14
CO ₂						0.17
Total						100.48

Specimen No.	Coated Fibers		
	11	6	Average
SiO ₂	19.18	23.07	21.12
total Iron	56.24	65.73	60.99
MgO	5.21	5.01	5.11
P ₂ O ₅	8.57	6.17	7.37
Al ₂ O ₃	6.33		3.17
CaO	4.47		2.24
Total	100.00	99.98	100.00

Specimen No.	Talc		Specimen No.	Muscovite	
	7	Ideal Composition		8	Ideal Composition
SiO ₂	64.24	63.5	SiO ₂	46.50	45.2
MgO	30.95	31.7	Al ₂ O ₃	37.37	38.2
			K ₂ O	11.62	11.8
Total	95.19	95.2	Total	95.49	95.5
H ₂ O		4.8	H ₂ O		4.5
Total		100.0	Total		100.0

Specimen No.	Mixture		
	4	5	Average
SiO ₂	53.14	53.12	53.13
total Iron	19.38	11.56	15.47
MgO	9.58	11.51	10.55
Al ₂ O ₃	10.51	15.24	12.88
K ₂ O	4.36	8.55	6.45
CaO	3.00	—	1.50
Total	99.97	99.98	99.99

Specimen No.	Siliceous Materials	
	9	10
SiO ₂	82.52	79.77
total Iron	—	2.81
MgO	7.48	—
Al ₂ O ₃		12.35
K ₂ O	2.49	5.06
CaO	7.48	
Total	99.97	99.99

形態と E.D. スペクトルの結果から、前者はタルク、後者はイライトであると判定される。

図8から図11までに示した肺内粉塵を含めて、12個の肺内粉塵について同様の実験を行ない、Hayashi et al.⁸⁾の方法により、それらの化学組成を簡易定量した。タルクとイライトの含水量はタルクとイライトの理論値から、アモサイトの含水

量はアモサイトとグリュネライトの分析値19個の平均値^{3,4,9,10)}から求めた。求めた含水量をそれぞれの鉱物の化学組成の合計値から差し引いた値をSiO₂, Al₂O₃, total iron, MgOなどの合計値とした。これら合計値は、タルクで95.2、イライトで95.5、アモサイトで97.54となつた。各肺内粉塵の鉱物種を同定した後に、E.D. スペクトルに表

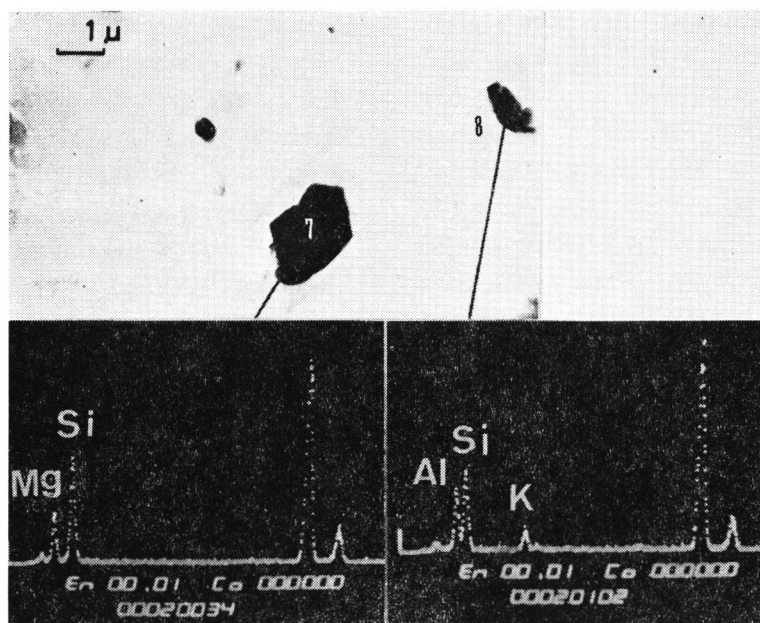


図11 タルクとイライトの走査透過電子顕微鏡像と E.D. スペクトル。

われた各スペクトルの強度の総計をこれらの値として、各元素のスペクトルの強度に基づいて各元素の量を求めた。またアスベスト小体、珪質物質や混合物と考えられる物質の含水量は算出できないので、測定された元素の酸化物の総量を100として、それらの比率を示した。このようにして求めた各鉱物の化学組成を表1に示した。

4 試料のアモサイト、タルクおよびイライトの化学組成は、すでに公表されているアモサイト19試料の化学組成の平均値や、タルク、イライトの理論値とよく一致する。このことは、肺内粉塵の個々の微小粒子の鉱物組成や化学組成の定量に、分析電子顕微鏡による研究が有効であることを示すと同時に、アモサイト、タルクやイライトは、肺内で変質し難いことを示している。反対に、アスベストの使用量の9割を占めているといわれているクリソタイルは、多くの電子顕微鏡の視野を注意深く観察したが見出せなかつた。後述のように、患者のアスベスト曝露がおよそ30年以前に終わっているので、この期間に、酸に弱いクリソタイルが変質したことが考えられる。

V 本例の職歴について

第2病理学教室で経験した約2,500例の剖検例の中で、いわば routine の臓器検索の範囲で肺内のアスベスト塵沈着に気づいたのは本例のみである。著者が属する大学の付属病院における解剖例は、もちろん性別、年齢、居住地、職業歴などの点できわめてまちまちではあるが、大まかな特徴づけが許されるならば、一般市民集団に由来する症例とみなして大きな誤まりはないであろう。こういう症例でも、肺に灰化処理を施して相当な組織量を検索すれば、かなりの率に無機繊維や含鉄小体を発見できるものであり、梶田、林（久人）によつて報告の子定であるが、それにしても本例は、格段の濃度にアスベストの沈着がみられるのであつて、職歴の上でなんらかの特殊な発塵源への曝露があつたのではないかということがつよく想定されたのである。

職歴に関する調査によつて明らかになつたことを要約すると、およそ次のようになる。

本人は、1929年（16歳）のころ上京して大森のM石綿工業に勤め、数年間（おそらく6～7年）勤続している。当時この工場は軍需工場で保温材

などを作っていたが、「ホコリで目の前が見えなくなるくらいのこともあつた」(現在職者の談話による)という発塵作業であつたらしい。本人はこの間に「皮膚病にかかり、かゆくてたまらなかつたので温泉へ行つて療養した」(家族の談話による)が、その後退職し、1937年(24歳)のころT計器にうつり(倉庫係)、終戦で再び退職、1948年(35歳)ごろからは姻戚関係のあるM産業(自転車商)につとめた。ここでの仕事は、荷造りや事務であつた。この勤務は今回の発病までつづいている。

M石綿での作業や製品についての詳しい資料はえられなかつたが、ここでアスベスト塵への曝露がおこつたとみてよいであろう。その後の職場(T計器およびM産業)や都市環境における塵埃吸入の影響ももちろん否定はできないが、アスベストという、特徴をもつた鉱物の大量沈着にかんしては、M石綿での職歴をもつとも重視すべきであろう。そうすると、肺内のアスベスト塵は、死亡に先立つおよそ35年も以前の作業に由来することになり、こういう長い期間にわたつてアスベストが肺内に多量に滞留していた、という事実がきわめて興味あることに思われるのである。

VI まとめ

著者らは、胆管炎性肝膿瘍を主病変として致命的な経過を辿り、死後剖検しえた55歳の男性例の検索に当つて、肺内に大量のアスベスト塵の沈着を認めた。この沈着の度合は、一般市民集団においてみられるレベルをはるかに越えているものであり、なんらかの職業的な素因がつよく疑われたために、職歴を調査したところ、およそ16歳から23歳前後(死亡のおよそ35年前)にかけての作業環境が肺内アスベスト塵の由来としてもつとも疑わしいものと思われた。

肺内粉塵の鉱物組成をX線回折像、カーボン・エックストラクション法によつて作製した試料についての分析電子顕微鏡観察によつて調べたところ、肺内アスベストはアモサイトの形で認められ、過去、現在を通じて産業上の利用が圧倒的に多いクリソタイトの存在は確認できなかつた。長い年月の間に、生体組織の中でクリソタイトが変質・消失し、比較的安定度の大きいアモサイトの

みが残つたという可能性もありうるであろう。

アスベスト塵は、肺間質内にあるものもあるが、末梢気道や気腔内にも多く存在する。こういう場合、肺小葉の中心部や周辺など、解剖学的に入れかえの悪い部分や、線維症によつて換気の不良になつた部分に滞留がおこっているものと解釈される。肺および肋膜組織の線維症は軽度であり、subclinicalなアスベスト肺症として経過し、少なくとも死亡の時点までは、なんらかの組織要素の悪性増殖をきたすということもなかつたのである。

本例の剖検に関しては牛山孝樹博士のご協力をえた。また職歴、臨床歴の調査については、白倉悦子博士にご助力頂き、また関係企業の人事担当者の方々からも好意的なご協力をうることができた。これらの方々には厚く謝意を表したい。

文 献

- 1) **Hayashi, H.:** Procedure of mineral analysis of dust in the lung by X-ray and infrared studies. *Industrial Health* **1** 37 (1963)
- 2) **Gold, C.:** A simple method for detecting asbestos in tissue. *J Clin Path* **20** 674 (1967)
- 3) **Hodgson, A.A. et al.:** The thermal decomposition of amosite. *Min Mag* **35** 445 (1965)
- 4) **Hayashi, H. et al.:** Structural changes of fibrous mineral—*asbestos, sepiolite and palygorskite*—on heat treatment and their effect on toxicity to the cells. *Proc. Intern. Clay Cof. Tokyo, 1969, Vol. 1.* pp. 903~913, Israel Univ. Press (1969)
- 5) **Pooley, F.D.:** Electron microscope characteristics of inhaled chrysotile asbestos fibre. *Brit J Industr Med* **29** 146 (1972)
- 6) **Langer, A.M. et al.:** Identification of asbestos in human tissues. *J Occup Med* **15** 287 (1973)
- 7) **Suzuki, Y. and J. Churg:** Structure and development of the asbestos body. *Amer J Path* **55** 79 (1969)
- 8) **Hayashi, H. et al.:** Semi-quantitative chemical analysis of asbestos fibers and clay minerals with analytical electron microscope. *Clays and Clay minerals* **23** in press (1978)
- 9) **Deer, W.A. et al.:** Rock-forming minerals. Vol. 2, Chain Silicates. pp. 238—239, Longmans, London (1963)
- 10) **Hodgson, A.A.:** Fibrous silicates. The Royal Institute of Chemistry, Lecture series No. 4, pp 1~46 (1965)