

石綿関連肺がんの認定基準に関する意見書

2012(平成 24)年 1月 20日

ひらの亀戸ひまわり診療所 医師 名取雄司

1. 石綿関連肺がん認定基準改定 に関する 総論的意見

(1) 石綿肺がんの労災認定の基準ごとのデータを検討し、現在補償されていない可能性が高い石綿肺がんのケースを推定し、基準を緩和的改善する項目を十分検討すること

石綿関連肺がんの労災認定基準(2006年基発 第0209001)は、(1)第1型以上の石綿肺(管理2相当)所見、または(2)10年以上の石綿ばく露作業従事暦 + 胸膜肥厚斑、または(3)10年以上の石綿ばく露作業従事暦 + 石綿小体または石綿繊維、または(4)石綿小体数5000本以上/乾燥肺1g、気管支鏡の石綿小体数、一定数の電子顕微鏡での石綿繊維が認められれば10年未満でも可、(5)石綿ばく露作業が10年未満の場合の本省協議、等の基準であった。

現在臨床的には、原発性肺がん患者の30%前後は手術を受け、残りの70%前後の方は進行して発見、もしくは組織型や薬剤感受性から診断後に抗がん剤による化学療法等の治療を受け手術は受けないとされる。石綿小体や石綿繊維は一部の内視鏡を除き手術・解剖時にしか測定できない基準で、そもそも原発性肺がんの30%の方しか補償できない。70%の手術を受けない原発性肺がん患者は、石綿肺管理2以上もしくはCT等による胸膜肥厚斑基準で補償を受けていると推定される。

現在の日本の石綿関連肺がんの労災補償基準で最も補償されていない方は、石綿繊維を25繊維・年数以上ばく露されているが、石綿小体の検査ができない方、石綿小体が生じにくいクリソタイル中心のばく露の方、胸膜肥厚斑ができていない方と推定される。現在こうした方は、肺がんの労災申請自体を控える傾向もあり問題である。クリソタイルばく露者の場合詳細な石綿ばく露聴取を推奨するのがヘルシンキ・クライテリアの考え方の一つである。現行の日本の認定基準は、クリソタイルばく露が主な職種(建設職種の一部、他)の肺がんで、胸膜肥厚斑がない(もしくは厚さ等が大変薄くCTで認識できない)事例が、最も補償されていないと推定される(表1)。こうしたことを十分考慮した改訂が望まれる。

今回厚生労働省労災補償課に、認定基準の妥当性問題点を把握した上で提言を行うため、石綿による肺がん労災保険給付の請求事案で平成18年2月9日～平成22(2010)年11月30日までに決定した事案3008件(支給2475件、不支給533件)が、石綿肺所見、胸膜プラーク所見、石綿小体の有無等のどの基準による支給不支給か、特に産業毎職種毎の「資料7」の元データの提出を要望した。補償課事務局から元データは提出されず、その検討ができなかったことは遺憾であり、今後補償の改善のため産業職種ごとの石綿肺がんの支給・不支給のデータを十分検討すべきであると考えます。

（２）石綿ばく露年数の基準を今後維持し、既に厚生労働省「石綿に係る疾病の業務上外に関する検討会」で参考とし疫学的科学性との関連を明確とし石綿の累積ばく露量基準「25 繊維・年数/ml」等を基準化すること

石綿肺がんは、石綿ばく露濃度とばく露年数を乗じた石綿繊維の累積ばく露量によって決定されるのが疫学の基本的考え方であり、西ドイツやフランス等の欧米諸国は同様の考え方に立っている。諸外国の労災認定基準をみると、一定期間の職業曝露歴のみで労災を認め、胸膜プラークや石綿小体の存在を要件としない国が多数派なのである。例えば、オーストラリア、ベルギー、デンマーク、ドイツ、フィンランド、フランス、イタリア、ルクセンブルグ、ポルトガルである。

石綿関連肺がんは、過去の石綿の累積ばく露量 25 繊維・年数/ml で、一般人口の肺がんの約 2 倍の肺がんが発症するとされている。25 繊維・年/ml の石綿の累積曝露量で、肺ガンに対する寄与危険度が 50%となると考えられるため、司法的な考え方とも合致する。石綿小体、石綿繊維、石綿肺等の基準は、石綿の累積ばく露量と一定程度関連することが判明した知見を元にしたものであり、個体の有害な石綿に対する生体の防御反応等を指標化したものにすぎない。これでは生体の防御反応が少ない方は補償されなくなってしまう。

日本で肺がんの業務上外認定を決定する、厚生労働省の「石綿に係る疾病の業務上外に関する検討会」では、既に西ドイツの肺がんの労災認定の基準となる BK 報告 1997 版等を参考として、日本の肺がんの労災認定が既に行われている。日本の肺がんの労災認定方法の現状の参考に、一例であるが平成 19 年 12 月 25 日第 30 回石綿に係る疾病の業務上外に関する検討会の議事録を紹介する。航空機会社の溶接工の石綿濃度が問題となった事例で、「(西ドイツの肺がんの認定基準の) BK レポートで溶接はどう書いてあった？ 7 の 20(7 章 20 節)鋳物溶接は 90%値で 4 ファイバー作業直平均値 (ママ) ですが、14 年間に何回 (作業) したのか？」(石綿濃度 4 繊維/ml の作業を 14 年で何回) という検討が行われている。

日本の諸産業の石綿濃度は過去に十分測定されていない側面もあるのだが、先遣的に測定された石綿濃度を企業が公表していない側面もあるので、日本の過去の諸産業の石綿濃度をまず収集する必要がある。日本の累積石綿使用量は米国に次いで大量であり、石綿消費量と現在の日本の中皮腫の発症の傾向からも、過去の日本の石綿濃度が欧米諸国と比較して明らかに低かったとする根拠はない。

日本でも他の職業性肺がん(クロム肺がん、砒素肺癌等)は疫学調査を元とし、労災の認定基準として原発性肺ガン以外に医学的所見は必要なく、当該物質のばく露歴数年のみで労災認定が行われており、喫煙要件も関係させていない。石綿肺がんも石綿の累積ばく露量で労災認定することを骨格とすべきで、石綿ばく露年数や石綿の累積ばく露量の考え方を認定の基本に据えるべきであり、労災基準から外すべきではない。

各種石綿繊維による肺がんのリスクについては論議が続いており今後の検討が必要である。Hodgson と Darnton (2000) 論文はクリソタイルと角閃石系繊維で異なるとした。一

方オランダ健康審議会は、肺癌における過去の論文は石綿ばく露に関する精度が問題で、十分な精度のある論文に限定して分析すると、クリソタイルと角閃系繊維では肺癌をおこすリスクに相違がないと報告している。同審議会は、中皮腫については、クリソタイルと角閃石系石綿繊維で最大 50 倍の差があると報告している。Hodgson と Darnton (2000) 論文については、各コホートの平均的アスベスト曝露の推定値で各コホートの肺癌と中皮腫の死亡率の上昇について計算した手法の限界と、異なる時代に異なる国で行われていたコホートを用いて肺癌の多原因（アスベスト、喫煙、その他の発がん性物質への職業的曝露、食生活）の相対的寄与の調査を行った問題点が、指摘されている（オランダ健康審議会議「アスベスト：環境・職業曝露のリスク」(The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/10、p1-110)。また第 9 回検討会資料 2-1 の After Helsinki 論文で 2002 年 Gustavsson らは、使用石綿のほとんどがクリソタイルのストックホルム男性の症例—対照研究で喫煙、排ガス、ラドンの影響を調整し 4 本/ml×年が肺癌リスク約 2 倍に相当と報告 (Am J Epidemiol, 2002;155:1016-1022) し今後の検討も必要と考える。

日本における各産業の石綿ばくろ濃度・年数の研究が不在である点が大きな課題であり、今後詳細な日本の石綿ばくろ歴推定の研究が早急に必要である。2012 年に検討が予定されているヘルシンキ・クライテリアの改正、今までの石綿関連肺癌の論文の疫学的検討を委員会で十分実施すべきと考える。なお肺癌が 2 倍となる、石綿の累積ばく露量に関しては、国際的知見の進展に応じて今後絶えず変更させる必要がある。

(3) 石綿関連肺癌の労災認定数を中皮腫の 2 倍とする認定基準の改善が必要である。

労災保険に基づく石綿肺ガンの保険支給決定数は、平成 20 年度 503 名（中皮腫 559 名）、平成 21 年度 480 名（中皮腫 536 名）、平成 22 年度 424 名（中皮腫 498 名）で、平成 20 年度以降減少傾向がみられている。石綿関連の肺癌は、中皮腫の 2 倍以上とされるが日本の労災認定状況は明らかに少なすぎる。日本の石綿肺がんの認定数として、中皮腫の 2 倍程度となることを今回の改訂の目標値として掲げるべきで、労災認定の少ない都道府県での石綿関連肺癌に関する周知を十分はかること、肺癌の労災認定基準は現状でも限定的であり、今後現在 25 繊維・年数に達しながら労災認定されていない人を中心に認定基準の改善が必要である。

(4) まとめ

今回の石綿関連肺癌に関する認定基準の変更は更に検討が必要で、早急な結論をだすことは避けるべきである。日本における過去の労災認定データを公検討し、科学的知見を 1～2 年かけ十分収集し、日本産業衛生学会等の関連する専門家と十分検討を行なった上で、ヘルシンキ基準改定等の国際的動向を加味し、2013 年以降に日本の石綿関連肺癌の認定基準を緩和的方向で抜本的に改善すべきである。石綿肺がんに関し臨床医間でも十分検討がなされない状態での労災認定基準の改正は労災認定業務に著しい混乱を招き、今後被災者から批判を招くことに十分注意すべきと考える。

2. 現在の肺がん認定基準の改訂に関する 個別提案

- (1) 石綿累積ばく露量 25 繊維・年数/ml 単独 の新設 または
- (2) ばく露歴平均 10 年単独基準(中等度ばく露の場合として平均 10 年、高濃度 1 年、低濃度ばくろ産業・職種については今後産業職種ごとに判断) の新設 または
- (3) 第 1 型以上の石綿肺所見 (現行通り) または
- (4) 10 年以上の石綿ばく露作業従事暦+胸膜プラーク肥厚斑 (現行通り) または
- (5) 石綿小体、石綿繊維基準 (今後検討必要) または
- (6) それ以外の場合は、本省協議とする。

(1) 25 繊維・年/ml 等の石綿累積ばく露年数相当の新規基準の設定、石綿ばく露歴検討専門小委員会の新規設置

欧米でも、日本でも、高濃度 1 年、中等度（造船・建築）10 年ばく露、低濃度数十年ばく露で肺がんの労災認定が行われている場合が多いが、それは諸外国の各産業での過去の石綿濃度と一定の一致が見られるからである。石綿製造業・吹付け石綿作業、建設解体作業の 25 繊維/ml 以上とされ、造船や建築で平均的に 2.5 繊維/ml の場合も多いし、低濃度石綿曝露の作業で平均 1 繊維/ml と推定されれば 25 年の曝露年数、平均 0.5 繊維/ml と推定されれば 50 年の曝露年数があることが証明されればよいからである。

厚生労働省の石綿に係る疾病の業務上外に関する検討会で協議する以外に、今後石綿ばく露歴検討専門小委員会を設置する運用が必要である。臨床医、放射線科医、病理診断、細胞診等の委託検討も行われているが、石綿に係る疾病の業務上外に関する検討会から「ばく露歴検討専門家委員会で検討、再度結果を提出」と指示する制度設計をおこなえばよい。現在日本の石綿関連肺がんでも最も労災補償されていない方は、クリソタイルが主なばく露で当然石綿小体も少なく胸膜肥厚斑がでにくい人である。作業環境測定士、衛生工学、臨床医、公衆衛生関係者等から構成される詳細な石綿ばく露歴の専門家による検討制度を設け、欧米にならった労災補償体制の制度化が望まれる。

「累積石綿ばく露量が 25 繊維・年数/ml に達する可能性もあるが、胸膜肥厚斑、石綿小体、石綿繊維の存在が確認できない原発性肺がんは本省協議とする。石綿関連医学的所見はあるが石綿ばく露歴が少ないと考えられる場合も本省協議とする。厚生労働省に、石綿ばく露歴検討専門小委員会を設け、25 繊維・年数等に相当するか検討する。」と追加する。

(2) ばく露歴平均 10 年 基準新設 (中等度ばく露の平均として 10 年、高濃度 1 年、低濃度ばくろ産業・職種については今後産業職種ごとに判断)

石綿ばくろ歴の簡易的基準として、高濃度ばく露 1 年のばく露、中等度（造船・建築等）10 年ばく露歴、低濃度ばく露では数十年ばく露等の単独基準を設ける。運用としては同一企業・同一職種の胸膜肥厚斑、中皮腫、石綿健康管理手帳取得等を参考に認定する。

(3) 第1型以上の石綿肺

現行基準の維持

現行の運用で問題は少ないと考えるが、本来の25繊維・年数に対応するのは捻髪音である。石綿肺と考えられる0/1の不整型陰影、平均10年の石綿ばく露、捻髪音の存在、捻髪音をおこす他疾患の否定の上での労災認定も可能とするよう考慮すべきである。

(4) 石綿ばく露10年+胸膜肥厚斑

現行基準を維持し、検討を継続すること

胸膜肥厚斑は数年～10年単位で厚さも大きさも増加することは、胸膜肥厚斑に詳しい臨床医が一致するところである。胸膜肥厚斑は、顕微鏡でのみ把握できる病理所見のみの時期に始まり、胸腔鏡や外科手術や解剖時に肉眼で把握できる薄い時期を経て、胸部CT写真で検出できる時期から胸部X線写真で検出できる数mm以上の厚さの時期となり徐々に厚く大きく石灰化しやすい時期となる。過去に数名の学者や臨床医が胸部X線写真や胸部CT写真の胸膜肥厚斑の定義を試みたが一般に使用される〇〇の定義として流布しない背景に胸膜肥厚斑が絶えず成長変化し大きさや厚さの定義が困難であったことがある。また胸膜肥厚斑は、石綿の低濃度短期ばく露量でも生じる医学的所見であり量化が困難であった。

平成22年度環境省請負業務「平成22年度病理組織標本における石綿小体計測及び胸腔鏡所見の評価に関する調査業務報告書」では、胸部CTの一定の撮影条件、胸膜肥厚斑を診断する厚さ、大きさ、横隔膜上の胸膜肥厚斑の判断等の基準が不明で、肺のどの部分を何スライス検討気管分岐部に累積するか明示が不十分である。SUGANUMA等CT論文は、肥厚斑を肺野3か所以上で測定気管分岐部の高さで3か所を加算し、厚さ大きさ基準は決めないことを明記してある?? (N. Saganuma et. al, J. Occup. Health, 2009, 51, 210-222)。今回の報告書等の方法と、菅沼論文の方法との同一、相違点を十分明記し検討していただきたい。同研究は石綿の累積ばく露量との関連が検討されていないため肺がんリスク2倍との関連が不明で、累積ばく露量の検討をすべきである。石綿の累積ばく露量が仮に75繊維・年数/mlで一般人口の3倍に肺がんリスクが増加した集団で石綿小体と胸膜肥厚斑の関連を見ても同研究類似の結果をきたす。特にクリソタイルばく露を主とした事例の胸膜肥厚斑と石綿小体の関連を検討すべきである。同研究は臨床医からの批判が続出する研究段階にあると考えられ、今回この論文を根拠に認定基準を改正せず、今後追加検討をすべきである。

2008年にPARISは、1011名中474名(46.9%)に胸膜肥厚斑、61名(6.0%)にCTで石綿肺を認めた研究で、石綿の初暴露からの期間($p<0.0001$)と累積ばく露もしくは平均ばく露が胸膜肥厚斑に関連するとした。石綿の累積ばく露量と胸膜肥厚斑の関連に関する興味深い知見が得られ始めており、他の追試的知見の集積が待たれる時期にあると考えられる。

諸外国と比較して胸部CTが普及し大変利用しやすい日本においては、石綿関連疾患における胸膜肥厚斑の位置づけは異なっており良いと考える。胸膜肥厚斑の診断自体2005年以前大変難しかったが、2012年現在放射線科医・胸部外科医・呼吸器内科医により普及しつ

つある。しかし日本各地の読影に伺うと、病院の放射線科医の半数程度は胸膜肥厚斑の CT 診断の理解が不十分で今後数年以上理解の促進が必要な状態と考える。診断と理解が容易な胸膜肥厚斑に、十分な検討前に一定の基準を設けるべきではない。現行でも石綿肺がんの認定が少ない日本の現状を考慮すると、現基準で運用することに問題はなく、現在の石綿ばく露 10 年+胸膜肥厚斑の認定基準を維持すべきである。低濃度×数年等の累積石綿ばく露量が明らかに少ない事例は、石綿ばく露歴検討専門委員会の創設で解決すべきである。

(5) 石綿小体・線織数 今後検討、特にクリソタイルばく露が主な人の聴取の改善

石綿小体は中心が角閃石系石綿繊維で作られていることが多いため、ヘルシンキ・クライテリアでもクリソタイルばく露の指標としないよう促されている。石綿小体数は、従事産業や企業の使用石綿種類で変化するので、企業の石綿消費量中の角閃石石綿の使用量を明示し判断するため角閃石石綿使用比率を記載する論文が増えている。石綿小体での判断の前提には、まず監督署等で再聴取する使用石綿種類の記入票の作成が必須となる。

日本では角閃石系鉱山も熊本県の一部等限定され、角閃石系石綿のみばく露の石綿製造業自体が極めて稀と考えられる。日本の石綿ばく露は、混合ばく露（白石綿 80~95%等、角閃石系 5~20%等）と白石綿ばく露（角閃石系比率 1%以下を記載、オランダ）を主に検討することが必要であるが、産業毎の使用石綿製品中の角閃石使用比率のデータが日本では十分整っていない状態にあり、早急にこの分野の研究を行う必要がある。この検討が不十分であったことが、石綿小体や石綿繊維の判断に影響を与えた可能性が高い。

理解のため、中等度石綿作業を 30 年行った作業員 1（角閃石系 10%、クリソタイル 90% 使用、平均ばく露濃度 3 繊維/ml）、中等度石綿作業を 30 年行った作業員 2（角閃石系 1%、クリソタイル 99% 使用、平均ばく露濃度 3 繊維/ml）を想定する。累積石綿ばく露量は、3 繊維/ml で 30 年ばく露であるから 90 繊維・年数/ml で、石綿肺がんである。作業員 1 の石綿小体を仮に 1 万本/乾燥肺 1g とすると、作業員 2 の石綿小体は千本/乾燥肺 1g となる。委員会の資料「作業別の石綿小体 5 千本到達年数」は、過去の認定肺がん事例を元に石綿小体が 5000 本に到達した年数で基準を検討している。同資料は、従事年数と石綿小体数の明示がなくまず記載方法を変更することが望ましい。次に石綿小体 5000 本到達基準で検討するなら、産業毎の角閃石使用比率等を検討しないと次の検討ができない。各産業の石綿小体測定者が 3~9 名と少ない問題もある。新規基準の導入で、認定者が増加するか不支給事例等を元に検討を追加すべきである。石綿小体を元にした判断では角閃石系石綿の使用調査が欠かせないため、「作業別の石綿小体 5 千本到達年数」は大変興味深い発想であるが、現時点では不十分な点も多く判断ができない。ばく露情報の精査が望まれる。

労働基準局労災補償課長通達（2007 年基労補発第 0314001 号）の通達以降、石綿小体 5000 本以下の肺がん事例に同基準を機械的にあてはめる運用が多発し問題となった。仮に肺内石綿小体数 5000 本/乾燥肺 1g の基準を今後維持するなら、石綿小体数 5000 本の指標で石綿肺がんを否定する時は、曝露した石綿が角閃石系石綿であること、使用製品名と年代等

について監督署署員等に十分聴取する内容の指導を本省から再度行い、十分な調査後に業務外の判断を行うことを指示するべきである。5000 本基準の機械的適応に十分注意を喚起させ、同通達を廃止することが望ましい。

クリソタイルばく露者は、肺内石綿小体も作りやすく、電子顕微鏡の石綿繊維も残存しにくい。そのためクリソタイルばく露が主な人は、25 繊維・年数/m³ 基準や職歴年数の基準で補償すべきである。クリソタイル繊維の累積石綿ばく露量と、肺内クリソタイル石綿繊維数の相関を示す論文は過去にないと思われる。ヘルシンキ・クライテリアで、電子顕微鏡で算定の基準としているのは角閃石系石綿繊維のみであり、現行の「200 万本以 (5 μ 超) または 500 万本以上 (1 μ 超) の石綿繊維」の認定基準は、「200 万本以 (5 μ 超) または 500 万本以上 (1 μ 超) の角閃石系石綿繊維」と変更すべきである。

クリソタイル繊維が大量に肺内に残存する稀な事例の多くは、北米の保温工等 25 繊維・年数/m³ を大きく超えるばく露を受けた集団と考えられる。それ以外のばく露でクリソタイルばく露単独による職歴でクリソタイル繊維が現行の肺内基準を満たす事例があるなら、そうした事例報告を十分な職歴の聴取と共に委員会で症例報告し検討することが望ましい。石綿小体数、石綿繊維に関しては、現在の運用に改善が必要で、今後石綿ばく露歴の専門家の委員会登用が望まれる。

(6) 非喫煙、喫煙歴がわずかな、原発性肺癌の方 制度の弾力的運用

申請事例の中で、特に非喫煙事例、喫煙本数×年数 400 未満の喫煙歴のわずかな肺がん事例があることを把握する。石綿による寄与が高いことに留意する意味で、情報を審査する医師に十分注意喚起すべきである。

3. 参考文献、知見

3-1. 石綿繊維の種類とリスクに関する文献、知見

日本産業衛生学会は2001年、クリソタイル（白石綿）単独ばく露の4の疫学論文、白石綿以外の石綿繊維を含むばく露10の疫学論文を元にリスクアセスメントを行った。16-65歳まで50年間、1日8時間、潜伏期10年で、1繊維/mlの石綿ばく露があると、推定過剰死亡数は白石綿の肺癌3.0/千人、白石綿の中皮腫3.6人/千人で合計6.5人/千人、白石綿以外の肺がん12.1人/千人、白石綿以外の中皮腫14.7人/千人で合計26.8人/千人だった。この結果から、白石綿により中皮腫と肺癌の死亡者が1000人に一人生じる濃度は0.153f/ml、角閃石属を含む繊維では0.037f/mlとなる（日本産業衛生学会許容濃度等に関する委員会(2000)、発がん物質の過剰発がん生涯リスクレベルに対応する評価暫定値(2000)の提案理由、産業衛生誌、42,177-186、日本産業衛生学会 2001、許容濃度の勧告(2001)、産業衛生誌、43.95-104）。

日本産業衛生学会のリスク評価をもとに、厚生労働省はその後クリソタイル0.15f/ml、その他の石綿0.03f/mlの評価値が石綿の規制基準とした。クリソタイルとそれ以外の石綿繊維でリスク約4倍と見積もっていることになる。クリソタイル石綿鉱山のある産出国カナダと石綿製造業と関連団体が、1970年以降クリソタイルのリスクはアモサイトやクロシドライトと比べ大変低いとする意見を30年近く主張してきた。2004年日本政府は全ての石綿を「原則禁止」とした。

オランダ健康審議会「アスベスト：環境・職業曝露のリスク」(The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/10)は、肺がんにおける過去の論文は、石綿ばく露に関する精度が問題で、十分な精度のある論文に限定して分析すると、クリソタイルと角閃系繊維が肺癌をおこすリスクに相違がないと報告している。同審議会は、中皮腫については、クリソタイルと角閃石系石綿繊維で最大50倍の差があると報告した。同論文の抜粋をしめす。

特定のリスクレベルに対応する濃度は、リスク分析という手法を用いて計算される。リスク分析は、20世紀に職業曝露を経験した人々の集団に関するデータに基づき行われる。アスベスト曝露と肺がん又は中皮腫の発生率の間に観察された関連性に基づいて、いわゆる K_L 値（肺がんの場合）と K_M 値（中皮腫の場合）が計算される。これらの数値は曝露単位当たりのリスクの増加を表すものである。本報告書において、当委員会は、すべての研究がリスク分析のデータ源として等しく適しているわけではないとの結論を裏付ける詳細な論拠を示す。たとえば、曝露をどのように特徴付けるかによって、相当の測定誤差が生じることが多い。利用可能な疫学データの質は、他の点においても大きく変動する可能性がある。したがって当委員会は、肺がんと中皮腫の両方について、(以下の4点の)既定の基

準に基づいて選定した研究からのデータのみを用いてメタ分析を実施することが不可欠だと考えた。この方法ならば、最良の点推定値を得ることができる。また不確実性を排除することはできないが、できる限り軽減することはできる。

1 他の研究との適切な比較を可能にするだけの十分な有用性及び明晰性が曝露の記録に備わっている。 公表された研究のメタ分析を基に限界値を計算するには、研究下のコホートにおけるアスベスト曝露に関して適正な情報を提供する研究だけを含めることが重要である。適正な情報とは、測定数、曝露をした異なる分野の労働者間における石綿曝露のばらつきの記録及び労働者の職業歴の品質と包括性である。多くの場合、平均濃度のみが記録されており、平均の基になった測定数は不明である。また、測定法や測定計画の詳細は、要約においてのみ説明されるか、全く説明されていない。検討された7つの研究（表9の研究2、3、12、13、14、16、17）では、曝露に関して提供されている情報がわずかしくなく、曝露の共通指標という観点からの説明がない。1つの研究では、順序尺度によって曝露を推定した後、量的推計を加えるために回帰分析を用いていた。この分析は正確さにかけるため、問題の研究（研究7）はメタ分析から除外した。他の2つの研究（研究8、18）は、研究の母集団を含まないデータに基づいて累積曝露を算出していたため、除外した。曝露のパターンは職場間で大きく異なるため、この手法では容認し難い曝露の誤分類を生じさせる可能性がある。

2 異なる測定法で得たデータについて、内部（研究独自）の換算係数を用いて粒子数/体積で表された濃度を繊維数/mlに換算している

研究の大半において母集団の曝露は1964年以前から始まっているため、正確な推定を行うには、1立方フィート当たり何百万の粒子が存在するか（mppcf）で表される初期の粒子測定を、空気中の繊維数/mlで表される推定繊維濃度に変換する必要があった。こうした換算係数の研究から、換算係数は常に一定ではなく、関係する生産過程の性質に大きく影響され、同じ会社でも部門が違えば大きく異なることがわかっている。したがって、曝露をなるべく正確に推定するには、用いる換算係数が同じ研究の中の対を成す、又は対照的な測定（異なる測定技術を用いている）に由来していること、言い換えれば、「内部的な」換算係数を用いていることが重要である。一部の研究では、他の研究から採用した「外部的な」換算係数を用いていた。外部的な換算係数にのみ頼った場合、曝露を誤分類する余地がかなり多く残される。検討した3つの研究（表9の9、17、19）で、外部的な換算係数を用いていたか、用いた換算係数を特定していなかった。

3 測定データが対象者の職業歴を十分に反映している この基準は、労働者の職業生活における職種又は職務の変更（同一の会社内又は異なる会社間における）に関して、十分な情報が記録されており、労働者を特定の曝露集団に配置できるようになっている

かどうかを確認するために適用された。この基準を満たすには、適切な場所で測定が行われていたことも求められる。したがって、測定が他の会社、他の時間、他の環境で行われていた研究は、この基準に基づいて除外された。研究 1、14、15 では、職業履歴が不完全であるか、対象者が様々な場所で働いていたか、大きく異なる労働者グループを合わせて単一に分類していた。これらの欠陥は、誤分類に容易につながり得る。この基準に対する評価の結果、4 つの研究（表 9 の 5、10、20、21）が検討対象として残った。

4 追跡期間の半分以上の期間にわたって曝露の測定が行われている

曝露の影響に関するコホート研究では、追跡期間は最初の曝露の瞬間からの全期間である。提示されたデータがこの期間の一部（又は分かれた複数の部分）のみに関するものである場合、累積曝露の正確な定量化が妨げられる。測定数が多く追跡期間が長い程、期間中の変化の様子を評価・検討することができる。従って、曝露の測定期間が追跡期間の 50%未滿の研究は、メタ分析から除外した。雇用者が曝露の軽減措置をとった場合、長い間にアスベストの曝露水準はかなり変化することがわかっているというのがこの論拠である。この基準を適用する目的は主に、1 回の測定のみ行われたコホートと、長期にわたり測定が行われたコホートを区別することである。この基準の適用により、研究 1、2、8、9、15、16、17、18 が除外されたが、手順 3 の結果に関して変更はない。従って、研究 5、10、20、21 が検討対象として残った。

肺がんのメタ分析については、利用可能な 18 件のコホート研究から選択を行った。当委員会の選定基準に基づき検討したところ、4 件の研究を分析に含めるのが適切と判断された。これらの研究から得たデータを用いて計算した K_L 値については、アスベストの種類（クリソタイルか角閃石系か）による違いはなかった。すべて種類のアスベストと関連する肺がんの最終的な K_L 値を決定するための基礎として、選択した 4 件の研究による K_L 値の加重平均（いわゆる「合併 K_L 値（pooled K_L value）」となる）を用いている。

中皮腫に関しては、クリソタイルアスベストと角閃石系で、発がん可能性に明確な差が認められた。したがって、これらの一般的な 2 種類のアスベストについては、 K_M 値を別々に計算した。中皮腫のメタ分析については、利用可能な 12 件のコホート研究から選択を行った。当委員会の選定基準を適用したところ、分析に含めるのが適切と判断されたのはわずか 2 件であった。うち 1 件は、クリソタイルアスベストへの曝露のみを扱ったものだった。もう 1 件は、アモサイトとクリソタイルアスベストの混合物（後者が主となる）への曝露を扱っていた。当委員会は、これらの研究による K_M 値を利用して、クリソタイルアスベストに関する単一の数値と、クリソタイルアスベストに角閃石系アスベストを最大 20% 加えた混合物の曝露に関する単一の数値を計算した。しかし、オランダでは、角閃石系アスベスト単独への曝露が発生しうるさまざまな状況が考えられる。したがって当委員会

は、角閃石系のみならず絞って調査した2件の利用可能な研究から、角閃石系アスベストの K_M 値を計算した。ただし、それら2件の研究は、メタ分析に含めるための基準を満たさなかった。当委員会が用いた K_M 値は、角閃石系の発がん可能性がクリソタイルアスベストに比べ50倍にもなることを示唆している。

最近の2つのメタ分析、HodgsonとDarnton(2000)²⁷、BermanとCrump^{23,33}(2003,2008)において、職業的にアスベストに曝露したコホートに関する膨大な研究の調査結果が考察・分析された。HodgsonとDarntonの研究は英国衛生安全委員会事務局から、BermanとCrumpの研究(2003)²³は米国環境保護庁(EPA)からの依頼で行われた。BermanとCrumpの2008年の分析³³は、2003年の分析の追跡調査である。2つのチームは異なる分析技術を用いている。

HodgsonとDarntonは、各コホートの平均的なアスベスト曝露及び各コホートの肺がんと中皮腫を原因とする死亡率の上昇について計算した。²⁷全コホートにおいて集成的に見た曝露量反応関係は、個々のコホートの点推定値に基づいている。この手法は、コホートの平均的な曝露(推定値)に関する情報しか必要としないため、平均的な曝露の推定のみ可能なコホートも含めることができた。また、HodgsonとDarntonは、曝露と疾病の間に観察された関係に最も合うモデルについても調査した。²⁷BermanとCrumpは、各コホートの曝露量反応関係について個別に分析し、その後メタ分析を行って様々な K_L 値を求めた。BermanとCrumpは、直線的な曝露量反応関係についてのみ考察した。²³

すべてのメタ分析は、その他の発がんリスク要因は混乱させるような影響を持たないと仮定している。中皮腫に関しては、胸膜中皮腫の原因として唯一知られているのはアスベスト曝露であるため、この仮定は有効である可能性が高い。だが肺がんに関しては、主要因として喫煙があるため、他の要因からの干渉も除外できない。干渉の度合いが低くても、アスベストと肺がんの関係に誤った特徴づけをしてしまう要因になりうる。HodgsonとDarnton²⁷が行った分析では、異なる平均的曝露を有する異なるコホート間の死亡率を比較しているため、このような干渉を受けている可能性が特に高いと思われる。しかも、対象のコホート研究は、異なる時代に異なる国で行われていた。肺がんのさまざまな原因(アスベスト、喫煙、その他の発がん性物質への職業的曝露、食生活)の相対的寄与が、20世紀を通じてこれらすべての国で同じだったと仮定できる理由はない。HodgsonとDarntonの分析には、一般的に「生態学的解析」と表現される要素が含まれている。この種の分析では、個人レベルで他の要因からの干渉を調整することは不可能である。したがって、肺がんについて調べる場合、アスベストの曝露量反応関係が各コホート内で研究される分析の方が好ましい(つまりこの場合は、BermanとCrumpが行った分析の方がHodgsonとDarntonが行った研究よりも好ましい)。

3-2 石綿の累積消費量の蓄積量 衆議院資料(早稲田大学理工学部 村山武彦 教授)

米国地質調査所の資料をもとに、主要国における1920年以降の消費量を累積して表したものである。欧米の先進国では、英、米、ドイツを中心とした国々では戦前から消費が進んできたが、1970年代から1980年代にかけて消費量が減少してきた。これに対し、わが国では最近まで消費量が増加し、1990年代には累積量がドイツを抜き、アメリカに次いで世界第2位となっていることがわかる。ただし、あくまで1920年以降の累積であり、それ以前の消費量は考慮されていないが、同資料によれば1900年からの20年間に生産されたアスベストは約190万トンであり、そのうち7割から8割はアメリカで消費されていると推定される。

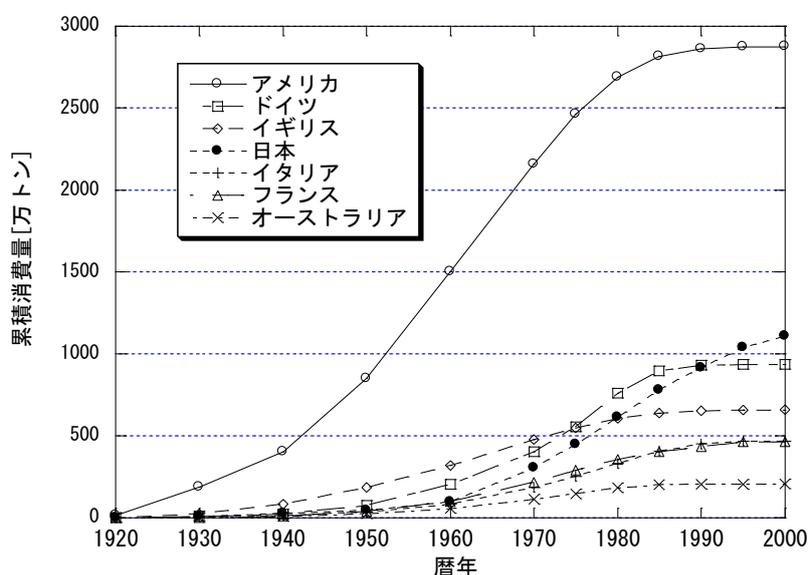


図1 1920年以降の蓄積量 (出典: USGS¹⁾ より筆者作成)

2) アスベスト使用による影響

こうしたアスベストの使用増大の一方で、アスベスト肺、肺がん、悪性中皮腫といった

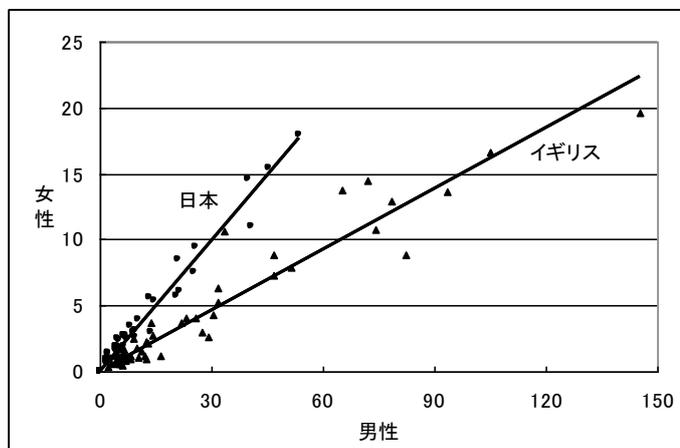


図2 日英における男女別中皮腫患者数の比較 (出典: 日本³⁾、イギリス⁴⁾より筆者作成)

疾病が発生することが明らかになってきている。アスベストへの曝露によって特徴的に現れるといわれる悪性中皮腫のうち、胸膜に発生する罹患による過去の死亡者数をもとに、統計的な条件を仮定した上で、将来の死亡者数を推定したところ、2000年からの40年間でこの疾病により死亡する男性は、約10万人に上ると考えられる²⁾。ただし、ここで用いたモデルでは、あくまで過去の死亡者数の推移を考慮しており、アスベストの使用量との関係を直接的な変数として採用していない。

また、日英間の中皮腫による死亡者数の年間平均を男女別に示したのが、図2である。ここで用いたのは、わが国においては中皮腫が国の統計として採用された1995年から10年間のデータであり、イギリスは1981年からの20年間のデータである。イギリスでは、この疾病による死亡がわが国より早く表れているため、死亡数が多くなっているが、年間平均で比較する限り、わが国における男性に対する女性の死亡者数の割合は、イギリスに比べて2倍程度になっている。より詳細に検討するためには、2国間の統計方法や年齢階層別の構成人数の違いなどを考慮する必要があるが、わが国における死亡者数のうち、女性の割合が多い可能性が示唆される。

これらのことから、次のことが指摘できる。

第一に、これまでのアスベストの使用から生じる被害が今後増加する傾向にあること、第二に男性に対する女性の罹患数が多い傾向が明確にあるとすれば、わが国特有の稠密な人口密度や住工が隣接した土地利用などの影響から、職業に関連したアスベスト曝露以外の影響が他の国に比べて多い可能性が否定できないこと、第三に、他国に比べて相対的に小さなわが国の国土面積を考慮すれば、これまでに累積したアスベストの量は、他国に比べて相当程度多く、今後の対策が極めて重要であることが挙げられる。

文献等一覧

- 1) USGS (2003): Worldwide Asbestos Supply and Consumption Trends from 1900 to 2000, 59pp.
- 2) Murayama, Takahashi, Natori, and Kurumatani (2006), "Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model" American Journal of Industrial Medicine, 49(1), pp.1-7
- 3) 厚生省(1996～1999)、厚生労働省(2000～2005)：人口動態統計
- 4) UKHSE: Mesothelioma mortality in Great Britain: an analysis by geographical area, 1981-2000, 67pp.

3-3 石綿小体 石綿繊維についての論文、知見

石綿小体の代表的な研究者である V.L.Roggli は、著書で以下のように述べている。石綿小体は石綿繊維が吸入され肺実質の様々な個所で沈着して形成される。肺内にある石綿繊維の一部が、石綿小体を形成する。個々の石綿繊維が肺内でタンパク等に包まれ、鉄がタンパク質に沈着し茶色の石綿小体の形成に至るまでには多くの要因がある (p36)。その要因には吸入した粉じんの特性と宿主に関する特性の両方が関係する。吸入した粉じんの特性としては、繊維の特性が石綿小体形成の重要な要因である (p38)。Morgan と Holmes は、人間において長さ 20 μm 以下の石綿繊維は稀にしか石綿小体として被覆されず、80 μm 以上の石綿繊維の全てが石綿小体として被覆されることを報告している (p38~39)。石綿繊維の直径も重要な要因で、太い石綿繊維は細い石綿繊維と比べて石綿小体を形成しやすいとされます。Dodson 等は、石綿繊維の表面がなめらかな場合は石綿繊維のままであるのに対し、エッチング、折れ、ほぐれ、細繊維構造の表面性状の石綿繊維は石綿小体を形成する被覆過程に影響を与えると報告しています。石綿繊維の種類も重要な要因で、人の肺から検出される石綿小体の大多数は、角閃石系石綿を芯として形成されている (p39)。石綿小体は通常長さ 20~50 μm で、長さの平均は 35 μm とされる。しかし 200 μm を超す長さで、いくつかの事例では 500 μm のものも報告されている。石綿小体の直径は通常 2~5 μm ですが、V.L.Roggli 等は走査電子顕微鏡により直径 0.5 μm の石綿小体も稀に観察している (p36)。

人の肺から検出される石綿小体の大多数が、角閃石系石綿を芯としたものである (p53)。石綿工場労働者と一般人口の男性は、その肺内の石綿小体の芯を形成している石綿繊維としてクロシドライト、アモサイトの角閃石系石綿繊維を持つ場合が通常である。一方、一般人口の女性では肺内の石綿小体の芯を形成している石綿繊維は非商業性石綿である、トレモライトやアンソフィライトである場合がより多くみられる (p53)。女性の場合の所見は、トレモライトやアンソフィライトが商業タルク粉末に含まれていることと関連するとされている。角閃石系石綿繊維が石綿小体の芯として多い傾向は、商業的に使用されている石綿繊維としてクリソタイルが多いことを考えると、興味深いと考えられる。クリソタイルを芯とした石綿小体は、V.L.Roggli 等の研究室では検出される石綿小体の約 2%に認められており、他の研究者も同様の報告をしている (p54)。Moulin 等は、石綿ばく露を受けた労働者の肺から検出された石綿小体の約 10%がクリソタイルによる石綿小体で、ベルギーの郊外の一般人口の石綿小体の約 3%がクリソタイルによる石綿小体だったと報告している。石綿紡績工場やクリソタイル鉱山採掘等の長いクリソタイル繊維にばく露された個人では、石綿小体はより形成されやすいとされている。紡績工場やクリソタイル鉱山等の労働者では、肺内から検出された石綿小体の芯はクリソタイルが大多数となる。太い石綿繊維は細い石綿繊維より、石綿小体を形成しやすいとされている。クリソタイルを芯とした石綿小体が稀である理由は、クリソタイルが短い細繊維に分離しやすい性質に明らかにも由来している。石綿小体は 20 μm 以上の長さの石綿繊維にのみ形成されるという事実にも由来している。こうした結果により石綿小体は、肺内のクリソタイル繊維の負荷を反映しない指標とされている。一方、肺内の石綿小体数は 5 μm 以上の長さの石綿繊維量をよく相関するとされている (図 3-18)。職業的に石綿ばく露を受けた個人において、この長さの範囲で検出される繊維は角閃石系である。石綿小体の芯がほとんど角閃石系石綿繊維という事実の明確な例外としては、クリソタイルにのみばく露された石綿労働者のうちの数%に認められている (Asbestos-Associated Diseases, Second Edition, V.L.Roggli, et al:Springer:2004、

p35-40、p53-54)。

角閃石石綿繊維が肺内に残存しやすい理由は完全に解明されたわけではないが、クリソタイルが消失しやすい一番重要な要因はクリソタイルが長さの縦の方向で個々の細繊維に裂ける傾向をもっていることは疑いないといえる。Roggli と Brody は、1 時間のクリソタイル吸入後に時間経過とともに石綿繊維の直径の平均値が徐々に減少することを報告し、他の多数の研究者も同様の報告をしている。一方で角閃石系石綿繊維では、直径の変化は吸入後の時間経過で認められませんので、肺内に長く残存する。クリソタイル繊維が縦方向で分離すれば、大変細い直径の細繊維を生じる。この分離の過程で長さの短い繊維も生じますが長さの短い繊維は肺から消失し、長く細いクリソタイル繊維のみが肺内に残留することになる。角閃石系の石綿繊維も肺内で時間の経過とともに消失していきませんが、クリソタイルの繊維は角閃石系の石綿繊維と比較してより一層消失しやすいといわれている (Asbestos-Associated Diseases, Second Edition, V.L.Roggli, et al.: Springer: 2004 p257-258, p260-265)。

クロシドライトおよびアモサイト繊維が肺内から消失する半減期について報告した論文は大変少なく過去に一論文ずつ報告されている。一般的に多数の論文がなく一人の研究者による論文しかない場合はその分野における定説が確立した状態にはなく、参考程度に考えておいた方がよい。そうした限定のもとクロシドライトに関して、de Klerk NH 等が Am J Ind Med 30: 579-587(1994)において、Comparison of measures of exposure to asbestos in former crocidolite workers from Wittenoom Gorge, W. Australia. との論文を書いている。この論文は、オーストラリアのクロシドライト鉱山関係者の肺内クロシドライトを検討したもので、クロシドライト繊維の肺内での半減期は約 7-8 年と推定している。

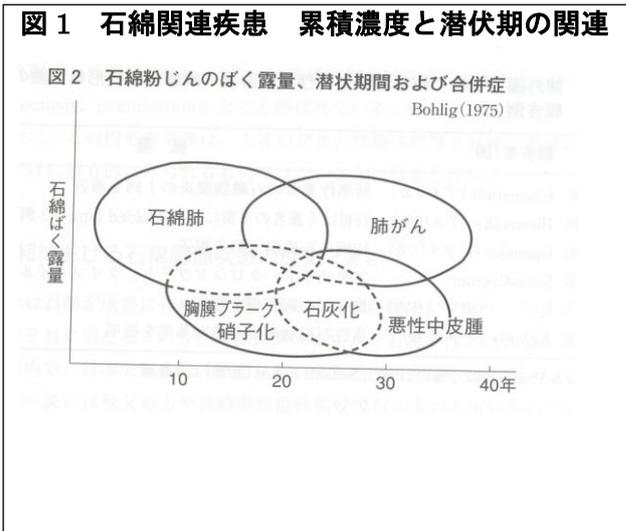
アモサイトとクリソタイルばく露が共にある場合で Churg A et al. が、Fiber burden and Patterns of asbestos-related disease in workers with heavy mixed Amosite and Chrysotile. Am J Resp Crit Care Med 150: 663-669(1994) という論文を報告している。この論文における石綿曝露はアモサイトとクリソタイルで、アモサイトの半減期を約 20 年と推定しているが、クリソタイルは明確でなかった。Churg A 等によると、カナダの太平洋西北のオレゴン、ワシントン、ブリテイッシュコロンビア地域の配管工、造船労働者、石綿断熱工として働き 1981 年～1991 年に剖検をした方、男性 134 名、女性 10 名の 144 名を対象とし、年齢は 66 ± 9.8 (37 才～86 才) であった。石綿ばく露期間は 20 ± 15 (1～50) 年、初ばく露からの潜伏期は 43 ± 7.8 (20～64) 年、最終ばく露からの経過年数は 25 ± 15 (1～47) 年、石綿肺 23 名、気管繊維化 16 名、中皮腫 83 名、肺がん 32 名、胸膜肥厚斑 103 名、石綿関連疾患なし 8 名であった (重複あり)。電子顕微鏡により $0.5 \mu\text{m}$ 以上の長さの石綿繊維を算定した結果 (直径および倍率の明示は論文中にない) は以下の通りであった。石綿肺 23 名で、乾燥肺 1g 中の肺内アモサイト繊維は 1 千万本、クリソタイル繊維は 5 千本、トレモライト繊維は 3.4 万本であった。中皮腫 83 名で、乾燥肺 1g 中の肺内アモサイト繊維は 86 万本、クリソタイル繊維は 4 千本、トレモライト繊維は 5.1 万本であった。肺がん 32 名で、乾燥肺 1g 中の肺内アモサイト繊維は 110 万本、クリソタイル繊維は 3 万 1 千本、トレモライト繊維は 21 万本であった。胸膜肥厚斑 103 名で、乾燥肺 1g 中の肺内アモサイト繊維は 140 万本、クリソタイル繊維は 4 千本、トレモライト繊維は 4.9 万本であった。アモサイトと比べクリソタイルが肺内に著しく少ないことが示される結果であり、石綿肺ではアモサイトばく露量と肺内アモサイト繊維に統計学的優位の相関がみられた。クリソタイルばく露も相当量あるにもかかわらず、クリソタイル曝露と肺内クリソタイル量との相関はなかった (Churg A et al. Fiber burden and Patterns of asbestos-related disease in workers with heavy mixed Amosite and Chrysotile. Am J Resp Crit Care Med 150: 663-669, 1994)。

3-4. 胸膜肥厚斑と石綿の累積ばく露量に関する論文, 知見

石綿に関しては、石綿濃度測定と工場従業員の死亡原因を調査した複数の疫学調査が今まで報告されてきた。石綿紡績工場、石綿セメント製造工場、石綿断熱材工場等での石綿肺や石綿肺癌等になった方の長年の調査結果が公表されてきた。そうした結果を元に石綿関連疾患の潜伏期と石綿の累積曝露濃度との関連を概念として巧みにまとめたのが次ページのBOHLIGの図1である。石綿を吸入したのちの潜伏期では、胸膜肥厚斑や石綿肺が先に出現し、その後に肺癌や中皮腫が出現する。石綿肺と肺癌は中等度以上の累積曝露濃度に多く見られ、胸膜肥厚斑や中皮腫は低濃度の累積曝露濃度でも起こることがわかる。石綿の場合中皮腫や胸膜肥厚斑等が典型であるが、住民等の低濃度ばく露の人においても健康障害が生じることが明確である。

石綿関連疾患の頻度 石綿ばく露を高濃度から低濃度で長年うけた労働者の集団の報告では、胸膜肥厚斑、石綿肺は集団全体の数十～数%の方に出現する一般的な疾患とされる。中皮腫や肺癌の頻度は、石綿ばく露量や種類等でも異なるが一般的には石綿肺や胸膜肥厚斑より少ない場合が多く、ヘルシンキ・クライテリアは石綿関連肺癌と肺癌の2分の1の中皮腫が発症する場合を推定している。環境曝露では濃度に応じて一定の比率で胸膜肥厚斑が出現し、石綿肺は少数ながら発症が見られ、中皮腫も発症する。石綿の高濃度ばく露では中皮腫の中でも腹膜中皮腫が増加する傾向が見られる。

胸膜肥厚斑は1931年イギリスのSparksが石綿労働者の下肺野に石灰沈着を報告、1955年ドイツのJacobが5543人の石綿労働者の約5%に胸膜石灰化が生じると報告し関連は明確となり、1960年フィンランドのKivilutoが鉱山近隣住民の胸膜肥厚斑を報告した。環境ばく露等低濃度曝露や2週程度の短期曝露でも発症することが特徴である。胸部X線写真より空間分解能が良いため、胸部CTで傍脊椎部や肋骨近傍含めた胸膜肥厚斑の判断が可能とされる。病理所見は壁側胸膜の一層の中皮細胞下に形成される膠原繊維の繊維性肥厚と石灰化とされる。治療は不要で年数回の健康診断の対象で、肺癌等の早期発見や石綿肺の進行のチェックが目的となる。



Hillerdal は、スウェーデン・ウプサラ州（人口 25 万人、造船所なく小さな 1 石綿工場、建設業等が職業性石綿曝露の 46.4%、その他あり）で胸膜肥厚斑の研究を行った。同州では 40 歳から 70 歳の方は 2~3 年毎に集団健診を受診し小サイズの X 線フィルムで撮影され、胸膜肥厚斑が疑われると病院によれば大角フィルムで撮影することとなっており、大角フィルムで胸膜肥厚斑が基準を満たした年を attack year と呼んでいる。胸部 X 線の読影は、石綿肺が ILO スケール、胸膜肥厚斑は、両側変化、厚さ 5mm 以上（石灰化有無含む）、辺縁明瞭、胸膜炎がなく肋横角鋭角、の独自基準を用いた。1970 年から 1985 年で 1596 名の男性に胸膜肥厚斑が確認され、40 歳以上の男性人口の 2.7%であった。1588 名から職歴が聴取され、1408 名 (88.7%) に石綿曝露職歴があり、14 名が非職業性石綿ばく露で、166 名 (10.5%) は石綿吸入を否定した。15 年間に 50 名が原発性肺がん、9 名が中皮腫を発症した。原発性肺がんとなった人は、胸膜肥厚斑のある人で一般人口の 1.4 倍、石綿肺+胸膜肥厚斑のある人で一般人口の 2.3 倍となった (Hillerdal G, Pleural plaques and risks for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study, Chest 1994;105, 144-150)。

2008 年に PARIS 等は、1011 名の患者さんから 474 名 (46.9%) が胸膜肥厚斑を、61 名 (6.0%) が CT で石綿肺と合致する間質性変化を認めた。石綿の初曝露からの期間 ($p < 0.0001$) と累積ばく露もしくは平均ばく露が、胸膜肥厚斑、および石綿肺の発症率、胸膜肥厚斑の罹病率、と独立して関連を認めた。胸膜肥厚斑の発症率のモデルとして、平均 1 繊維/年数の石綿ばく露で、毎年 0.8%から 2.4%の肥厚斑の増加をみとめた。PARIS 等は、石綿関連疾患では石綿ばく露期間でなく、潜伏期、および石綿ばく露量が役割を果たすことを確信する結果としている (Paris C, Martin A, Letourneux M, Wild P, Modeling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: A cross-sectional study. Environ Health 2008;7, 30-)。

2009 年に PARIS は、5545 名の対象を分析し、胸膜肥厚斑の発症率に、潜伏期（石綿の初曝露からの期間）が ($P < 0.001$) と累積石綿ばく露量 ($P = 0.02$ 、もしくは使用したモデルによる) が独立して関与するとした。石綿肺とは、石綿の累積ばく露量 ($p < 0.001$) と石綿のばく露レベル ($P = 0.02$) のみが顕著に関与していた。胸膜肥厚斑には、時間-反応関係、量-反応関係の双方が関与しており、石綿肺は量-反応関係のみ関与していた (Paris C, Thierry S, Brochard P, Letourneux M, Schorle E, Stoufflet A et al. Pleural plaques and asbestosis: dose- and time-response relationships based on HRCT data, Eur Respir J 2009;34:72-79)。