

## 報告書（素案：一部）

石綿ばく露によって石綿肺が発症し、石綿肺にはしばしばびまん性胸膜肥厚を伴うことは知られていた。

1966年にElmsが胸膜肥厚 pleural thickening を胸膜プラーク pleural plaque と、びまん性胸膜肥厚 diffuse pleural thickening とを峻別したことから、疾患の概念が理解されやすくなるとともに、石綿肺を伴わないびまん性胸膜肥厚が石綿ばく露によるひとつの疾患として徐々に理解されるようになり、今では石綿関連疾患のひとつとして確立している疾病である。しかし、画像での所見の”胸膜肥厚”と、疾患としての”びまん性胸膜肥厚”とは異なるものの、医療の現場では、しばしば混同され、そのことが誤解を生じる原因にもなっている可能性がある。

石綿ばく露によって生じる非腫瘍性胸膜疾患には、壁側胸膜に生じる限局性の胸膜肥厚と、臓側胸膜がびまん性に肥厚する、びまん性胸膜肥厚とに大別され、前者を平成15年の検討会以降、胸膜プラークと呼んでいる。

今回、検討課題として取り上げられている疾患は、びまん性胸膜肥厚であって、単なる“胸膜肥厚”ではなく、また胸膜プラーク（限局性胸膜肥厚、胸膜肥厚斑）ではない。また、胸部レントゲンで“びまん性胸膜肥厚”の所見は必ずしも全てが石綿による陰影ではないことに留意する必要がある。

## (1) びまん性胸膜肥厚の画像所見

びまん性胸膜肥厚についてはレントゲン学的にさまざまな定義がある。胸部 X 線写真では McCloud らの定義、CT では Lynch らの定義がよく引用されている。胸部単純 X 線写真においては、しばしば肋骨横隔膜角の消失を伴う、少なくとも胸壁の 4 分の 1 以上に広がる平滑な連続した胸膜の肥厚像（比較的滑らかな厚みのある濃度上昇）と定義される (McCloud TC et al, 1985)。Lynch らは、CT 上、びまん性胸膜肥厚を厚みが 3 mm 以上、幅が 5 cm 以上、頭尾方向に 8 cm 以上にわたって広がる連続した胸膜肥厚像と定義している (Lynch DA, et al, 1989)。

胸部 X 線写真上のびまん性胸膜肥厚を少なくとも胸壁の 25 % 以上におよぶ片側ないし両側性の胸膜肥厚で厚みをもっとも厚いところで 5 mm 以上に及ぶものと定義しているもの (Industrial Injuries Advisory Council, 1996) もあれば、第 4 肋間以下で、1 mm 以上の胸膜の肥厚像と定義しているものもある (Sargent EN, et al, 1978)。厚み 3 mm 以上を用いれば真の胸膜肥厚を正しく同定でき、正常者で時々みられる胸膜の線を除外することができるが、軽度のものを見逃すことになる。反対に、1 mm を用いれば正常者や胸膜肥厚以外のものが含まれることになる。すなわち、胸部 X 線写真でのびまん性胸

膜肥厚の診断は正確でないといえる。CT では解剖学的位置関係により、また、胸膜外脂肪組織とは濃度の違いにより、1 mm の肥厚像も正しく診断できる。

Ameille らは、びまん性胸膜肥厚を厚みが5 mm 以上、胸壁の4分の1以上にわたって広がる連続した胸膜肥厚像で、肋骨横隔膜角の消失はあってもなくてもよいという定義 (dimension criteria) と、拡がりや厚みに関係なく、肋骨横隔膜角の消失を伴うものという定義とを比較した論文では、肋骨横隔膜角の消失が dimension criteria よりびまん性胸膜肥厚の診断に信頼性があることを示している (Ameille J, et al, 2004)。

Lynch らは、CT 上、びまん性胸膜肥厚を厚みが3 mm 以上を定義しているが、これに対して、3 mm 以下のびまん性胸膜肥厚は肺機能的に問題でないかもしれないが、CT においては、それほど厳密でない定義が適切であろうとの意見もみられる (Peacock C, et al, 2000)。びまん性胸膜肥厚は限局性胸膜肥厚である胸膜プラークとは画像上区別されるが、限局性の臓側胸膜肥厚とは、拡がりでしか区別されない。

#### 参考文献

McLoud TC, Woods BO, Carrington CB, et al. Diffuse pleural thickening in an asbestos-exposed population: prevalence and causes. AJR 1985; 144: 9-18.

Lynch DA, Gamsu G, Aberle DR. Conventional and high-resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related diseases. Radiographics 1989; 9:523-551.

Sargent EN, Gordonson J, Jacobson G, et al. Bilateral pleural thickening: a manifestation of asbestos dust exposure. AJR 1978; 131:519-585.

Ameille J, Matrat M, Paris C, et al. Asbestos-related pleural diseases: dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques. Am J Ind Med 2004; 45:289-296.

Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. Clin Radiol 2000; 55:422-432.

#### (2) 疫学

McMillan ら (1980) は2つの英国海軍造船所の労働者 (非軍人) を対象に、胸部レントゲン撮影を含む10%サンプル調査を1966年と1968年の2回にわたって実施し、その後1977年に再度胸部レントゲン調査を実施した成績を報告している。1977年の胸部レントゲンの異常所見率は、両造船所あわせて1,731人で、非石灰化胸膜プラーク128人(7.3%)、石灰化胸膜プラーク56人(3.2%)、びまん性胸膜肥厚29人(1.6%)、肺実質の線維化18人(1.0%)であり、石綿肺よりもびまん性胸膜肥厚の所見が上回っていた。喫煙経験別にみると、びまん性胸膜肥厚の有所見率は非喫煙者で0.2%(1/385)であったのに対し、現喫煙者では2.5%(21/839)、過去喫煙者で1.3%(7/507)であった。

McMillan ら(1982)は上述と同じ対象集団で 1966 年の時にびまん性胸膜肥厚の所見のあった 23 人のうち 2 人(8.3%)は 10 年の後 1977 年の胸部レントゲンで肺線維化の所見(1/1 以上)を認めたと報告している。

Hillerdal(1982)は 1970-79 年の 10 年間のスウェーデンのウプサラ市住民約 25 万人の 15 歳以上の健診胸部フィルムの中から、胸膜プラーク、胸膜プラークを伴う胸水貯留(有意な石綿ばく露歴があり、3 年間の経過観察期間に悪性新生物は発症していななど、他の原因を除外)、進行性胸膜線維化 progressive pleural fibrosis の症例を報告している。これらのなかで最も多かったのは胸膜プラークで 827 人、石綿ばく露開始からレントゲンでの基準が満たされる所見が確認されるまでの期間は 30 年であった。次に胸水貯留は 22 人見られ、うち 4 例はその後進行性胸膜線維化に進展した。平均潜伏期間は 30 年であったが、最小 9 年から最大 46 年とその幅は広い。進行性胸膜線維化は 27 人、全例で肋横角消失の所見があった。数年のうちに進行する場合もあるが、その進行の速度は幅があり、たとえば最初は片側であっても、いずれは両側に所見が広がる、と述べている。16 人は初めは胸膜プラークの所見のみ見られ、その後片側に胸膜線維化が見られ、両側の肋横角が鈍化し、最終的には広範囲な胸膜の肥厚が見られた。4 人は胸膜の線維化の過程で石灰化胸膜プラークが認められるようになった。潜伏期間は約 34 年で、ばく露程度は他の胸膜異常所見(胸膜プラーク、胸水)に比べて高かったと述べている。この著者がこの論文で報告している進行性胸膜線維化とは、呼吸機能障害を伴う石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚と同義である。

Finkelstein ら(1984)は青及び白石綿を使用し石綿セメント管及びボードの製造工場従業員 181 人(全て男性)を対象とし、累積石綿ばく露量と肺野の不整形陰影及び両側胸膜肥厚の量反応関係を検討した結果を報告している。1/1 以上の不整形陰影は 28%に、カテゴリ A 以上の両側胸膜肥厚(訳注: 1971 年版の ILO 分類では、厚さは Category A,B,C の分類ではなく、Grade a,b,c の誤りと思われる。なお、Grade a は厚さが最も分厚い箇所 5mm 以下で、この調査では片側がこの基準を満たした両側胸膜肥厚を有所見としている。)は 22%にみられ、両異常所見ともに喫煙者は非喫煙者(過去喫煙者を含む)と比較して有意にリスクが高く、不整形陰影で 3.0 倍( $p<0.01$ )、胸膜肥厚で 2.9 倍( $p<0.05$ )であったが、量反応関係は、不整形陰影では曝露が多くなるほどそのリスクも高くなる傾向は有意に認められたものの、胸膜肥厚ではその関係は不整形陰影ほどは明瞭には認められなかったと述べている。この論文の胸膜肥厚所見は 1971 年版 ILO 分類に従ったものであることに留意する必要がある。

McLoud ら(1985)は石綿ばく露労働者を 1965 年以降継続して胸部レントゲン等でフォローしている 1135 人のうち、びまん性胸膜肥厚の有所見者 110 人(9.6%)の原因を調べた結果を報告している。びまん性胸膜肥厚の定義は、肋横角の消失の有無にかかわらず、少なくとも胸壁の 4 分の 1 以上の滑らかで胸膜の濃度が連続している陰影を呈する所見としている。110 例にびまん性胸膜肥厚の所見が確認され、うち 34 例は過去のフィルムのチェックから良性胸水の後遺症と診断された。36 例は胸膜プラークの融合像、4 例は悪性

腫瘍による陰影、17例は感染や外傷によるもの、3例は肥満による疑似肥厚像、石綿肺を合併するものは9例で、7例は原因不明であった。彼らの報告によると石綿肺を伴わない、石綿によるびまん性胸膜肥厚の有所見率は2.9%(34/1135)になる。石綿肺を伴わないびまん性胸膜肥厚の有所見者で画像上過去に胸水貯留があった16例の平均FVCとDLsb(single breath diffusing capacity)は81.0%、89.6%で正常範囲内であったものの、有意に低かった。

Nemethら(1986)は、1981-2年に実施されたレントゲン直接撮影を受けた635人の白石綿のばく露労働者のうち過去5年間に継続してばく露を受けていた141人(男67、女74)と非曝露者で性年齢をあわせた対照141人の胸部レントゲンを読影した成績を報告している。肺線維症の有所見率はばく露群で男38.8%、女25.6%、対照群では男8.9%、女4.1%で、鋭敏度(sensitivity)は48.39%、特異度(specificity)は93.62%であった。胸膜プラークの有所見率はばく露群で男26.9%、女16.2%、対照群では男5.9%、女0%で、鋭敏度(sensitivity)は32.26%、特異度(specificity)は97.16%であった。びまん性胸膜肥厚の有所見率はばく露群で男37.3%、女12.2%、対照群では男22.4%、女1.4%で、鋭敏度(sensitivity)は36.56%、特異度(specificity)は88.65%であった。著者らはびまん性胸膜肥厚の所見はばく露群の方が対照群に比べて男女計で約2倍の頻度が高かったものの、鑑別診断の観点からは重要性は限られていると述べている。肺線維症とびまん性胸膜肥厚の両所見を有する場合には鋭敏度は16.13%と低いものの、特異度は98.58%と非常に高くなることも述べている。

Bohligら(1987)はびまん性胸膜肥厚所見の出現部位を胸壁の上部、中部、下部に分けて、石綿ばく露群1204人(男1093、女111)と非ばく露群622人(男382、女240)の胸部レントゲンの異常所見(片側の胸膜肥厚、肋横角の消失、胸膜プラーク、1/0以上の不整形陰影)を検討した結果、胸膜プラークと不整形陰影の異常所見はばく露群で17.8%(215例)、13.8%(167例)、非ばく露群で0.6%(4例)、1.1%(7例)でともに有意の差( $p < 0.001$ )が認められたが、片側の胸膜肥厚、肋横角の消失はばく露群で4.8%(58例)、1.9%(24例)、非ばく露群で7.8%(49例)、2.4%(15例)で有意の差は認められなかったものの、胸膜肥厚の出現部位を側胸壁の上、中、下の3部位に分けて観察し、少なくとも両側の2つの領域に連続して出現した胸膜肥厚所見の認められた例は、ばく露群で54%(652例)であったのに対し、非ばく露群で14%(86例)と有意の差が認められた、と述べ、1980年版ILO分類の修正を提案している。

de Klerkら(1989)はオーストラリアのWittenoom青石綿鉱山に働いていた労働者で、1948年から1982年間に石綿肺の労災補償を求めてクリニックを受診した384人の男性のうち、ばく露開始から2~38年間のフォローができた306人の胸部単純エックス線フィルムを読影し、累積石綿ばく露量、曝露開始年代、曝露期間、ばく露濃度、粉碎現場への勤務の有無、レントゲン撮影時の年齢を各要因として、胸膜肥厚の所見を解析しているが、この集団ではびまん性胸膜肥厚の有所見率の方が胸膜プラーク有所見率を上回っていた、と述べている。ただし、これらの数字は文中には記載されていない。また厚さが5mm未満の胸膜肥厚の所見のとり方については2人の読影者ではかなりの差があったとも述べている。

厚さが 5mm 未満の胸膜肥厚の所見の取り方については、読影者間で大きな差があることは、Rossiter ら(1988)が国際石綿協会(Asbestos International Association)が作成した 100 枚の胸部単純エックス線フィルム 100 枚を 12 人の経験ある読影者が読影した結果、大きな違いがあったことが報告されている。

Bourbeau ら(1988, 1990)も、融合した胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚との鑑別は困難であるとし、胸部単純レントゲンフィルムで肥厚の厚さが 2mm 以上を所見としてとりあげ、35 歳以上の建築関係の断熱作業員 110 人の胸膜異常所見を調べた結果、胸壁で胸膜プラーク有所見率は 44.5%、び慢性の肥厚所見は 5.5%、肋横角の消失は 5.5%で、肺野の 1/0 以上の有所見率は 10.0%であったと報告している。

Fishbein ら(1991)がニューヨーク市及び周辺都市の鉄骨組立て職人組合加盟の労働者 869 人を対象に断面調査を実施している。肋骨骨折後の胸膜異常所見者 9 人を除く、なんらかの胸膜異常(胸膜肥厚、横隔膜プラーク、肋横角鈍化、胸膜石灰化)有所見者は 329(38.3%)にのぼった。両側の胸膜肥厚は 17.0%、片側の胸膜肥厚は 16.8%、肋横角鈍化は 65 人(7.6%)で、うち 25 人には両側の胸膜異常、26 人には片側の胸膜異常が認められた。しかし 16 例のみが肋横角と関連のある胸膜肥厚がみられ、これらがびまん性胸膜肥厚と定義される例であり、これら以外の胸膜異常所見とは大半が胸膜プラークであったと述べている。残念ながら、ばく露期間や潜伏期間別の解析は胸膜肥厚(胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚の両者を含む)としての解析結果しか示されていなかった。なお、肺野の異常陰影は 1/0 45(5.3%)、1/1 14(1.6%)、1/2 1(0.1%)、2/3 1(0.1%)、3/2 1(0.1%)であったと報告している。読影は 1980 年版 ILO 分類によっている。

#### 参考文献

McMillan GHG, Pettybridge RJ, Sheers G (1980) Effect of smoking on attack rates of pulmonary and pleural lesions related to exposure to asbestos dust. *Br J Ind Med* 37:268-72.

McMillan GHG, Rossiter CE (1982) Development of radiological and clinical evidence of parenchymal fibrosis in men with non-malignant asbestos-related pleural lesions. *Br J Ind Med* 39:54-9.

Hillerdal G (1982) Non-malignant asbestos pleural disease. *Thorax* 36:669-75.

Finkelstein MM, Vingilis JJ (1984) Radiographic abnormalities among asbestos-cement workers. An exposure-response study. *A, Rev Respir Dis* 129:17-22

Preger L (1978) Asbestos-Related Disease. pp227-238, Grune & Stratton, London.

McLoud TC, Woods BO, Carrington CB, Epler GR, Gaensler EA (1985) Diffuse pleural thickening in an asbestos-exposed population: Prevalence and causes. *Am J Roentgen* 144:9-18.

Nemeth L, Tolnai K, Hovanyi E, Egervary M, Vincze E, Gyori S (1986) Frequency, sensitivity and specificity of roentgenographic features of slight and moderate asbestos-related respiratory diseases. *Fortschr Rontgenstr* 144: 9-16.

Bohlig H, Calavrezos A (1987) Development, radiological zone patterns, and importance of diffuse pleural thickening in relation to occupational exposure to asbestos. *Br J Ind Med* 44:673-81.

De Klerk NH, Cookson WO, Nusk AW, Armstrong BK, Glancy JJ (1989) Natural history of pleural thickening after exposure to crocidolite. *Br J Ind Med* 46:461-7.

Rossiter CE, Browne K, Gilson JC (1988) International classification trial of AIA set of 100 radiographs of asbestos workers. *Br J Ind Med* 45:538-43.

Bourbeau J, Ernst P (1988) Between and within reader variability in the assessment of asbestos-related pleural disease using the ILO 1980 international classification of radiographs of pneumoconioses. *Am J Ind Med* 14:537-43.

Bourbeau J, Ernst P, Chrome J, Armstrong B, Becklake MR (1988) The relationship between respiratory impairment and asbestos-related pleural abnormality in an active work force. *Am Rev Respir Dis* 142:837-42.

Fishbein A, Luo J-CJ, Rosenfeld S, Lacher M, Miller A, Rosenbaum A (1991) Respiratory findings among ironworkers: results from a clinical survey in the New York metropolitan area and identification of health hazards from asbestos in place at work. *Br J Ind Med* 48:404-11.

### (3) 呼吸機能障害

びまん性胸膜肥厚における呼吸機能障害について、すでに第一次答申で、主たる障害は拘束性換気障害であることを我が国の実態調査と文献レビューをもとに報告した(引用)。これについては肺実質を肥厚した胸膜が覆うことによる全肺気量の低下(当然、二次的に肺活量の低下)が起こることが容易に理解できる(引用)。また、胸部X線写真で肺野に異常陰影を認めなくとも(～0/1)肺の線維化病変、すわなち石綿肺の合併がある(Shih, *Chest* 1994)ことも報告されている。石綿肺の主な呼吸機能障害も拘束性換気障害であるため、両者の合併はともに拘束性換気障害を進行させる。石綿が気道を介して胸膜に到達し、胸膜病変を起こすことから、末梢気道周囲に胸部X線写真で検出できない肺実質の線維化病変を伴う可能性も報告されている(引用)。肺の線維化病変は拘束性換気障害をおこすこともよく知られた事実である(引用)。このように石綿吸引によるびまん性胸膜

肥厚の呼吸機能障害は主に拘束性換気障害を呈することは一般に認められていることである。

ところで、第 1 次答申では閉塞性換気障害の合併の有無については結論が出ていないと報告した。そこで、第 2 次答申では閉塞性換気障害の合併の有無に絞ってさらに文献的考察を行った。

#### 1) 石綿関連肺疾患と COPD 合併に関する報告

Miller A (1992) らは石綿を扱う同系列の工場に長年勤務していた 2611 名の労働者の胸部 X 線写真と呼吸機能検査所見から、72% に胸膜肥厚を認めた。ILO 分類それぞれについて、胸膜肥厚の有無で努力性肺活量を比較したが、いずれの群でも病期が進行するにしたがって努力性肺活量が低下すること、胸膜肥厚あり群でのほうが、なし群よりも努力性肺活量が有意に低下していた。この関係は胸部 X 線写真で肺野に異常を認めない 0 型を含んでいる。また、胸膜肥厚の有無に関係なく、どの病期でも予測 1 秒量は 90 % 以上であった。ただし、興味深い点は、予測 1 秒量は正常であるが、1 秒率でみると、どの病期でも平均は 0.7 台であった。このことは、閉塞性換気障害の定義にあてはまる症例がすくなくならず存在していることを意味している。

Fridriksson HV らは (1981) 胸部 X 線写真で胸膜病変を除き異常がない 45 名の石綿作業員 (男性、平均 39 年の暴露歴、67 % が現または既喫煙者) の呼吸機能を検討した。胸膜肥厚の程度が強いほど、食道内圧でみた肺コンプライアンスは低下、static elastic lung recoil (Pst(max)) は増加、全肺気量は低下した。全肺気量の減少に連動して 1 秒量は低下したが、気道狭窄 (閉塞) の指標である、MVV (呼吸数 40 回/分のとき) は低下し、1 秒率もわずかであるが、有意に低下した。また、これら呼吸機能障害に対する喫煙の影響だけではなかった。したがって、アスベストによる胸膜病変は、胸部 X 線写真で異常を認めなくても、なんらかの気流制限を伴っていると考察した。

Barnhart ら (Chest, 1988) は石綿肺に COPD 合併例は、石綿肺単独に比べて、全肺気量が維持されていること (石綿肺による TLC 減少と COPD による TLC 増加が相反した結果)、A a D O<sub>2</sub> がより開大、DLCO がより低下、などを報告している。

このように、びまん性胸膜肥厚には気流制限、すなわち閉塞性換気障害を伴うことがあるという報告が多い (引用)。閉塞性換気障害を引き起こす原因は、アスベスト吸引そのものによる可能性があるが、喫煙の影響も無視できない。

#### 2) 喫煙の影響

長期アスベスト吸入歴のある労働者のうちの喫煙者については、その影響は無視できない。長期間の重喫煙者の 10 ~ 15 % に COPD が発症することが知られている (引用)。アスベスト吸引によるびまん性胸膜肥厚を起こす場合、暴露歴は 20 ~ 30 年以上といわれ、その間の喫煙の影響は無視できない。Kilburn ら (Chest, 1990) はアスベスト吸入歴があり、胸部 X 線写真でじん肺に伴う肺野の異常陰影はないが横隔膜上の胸膜プラークのある 738 名、年齢を一致させ胸部 X 線写真でまったく異常のないアスベスト暴露のある 738 名、およびアスベスト吸入歴のない 228 名を対象に、喫煙者、非喫煙者について、それぞれ呼吸機能を検討した。主旨は胸部 X 線写真上、胸膜プラークのみの場合であっても、呼吸機能障害が引き起こされ、胸部 X 線写真では検出できない肺の線維化 (石綿肺)

がすでに存在する可能性を述べているが、その中で、非喫煙者において、胸膜病変に伴う拘束性換気障害だけでなく、気流制限（1秒量の低下と1秒率の低下）も伴い、かつ、これらの障害は喫煙者でより強いと記載している。

Kilburn らは(Thorax 1991) , 1298名を対象に胸膜病変（プラークとびまん性胸膜肥厚）がある者を、石綿肺の合併の有無で、喫煙の影響も同時に検討した。非喫煙者で胸膜病変のみの者では、全肺気量は正常にもかかわらず、肺活量、1秒量、呼気流速、1秒率の軽度の低下があることを報告している。

一方、石綿肺における喫煙の影響についてはいくつかの報告がある。Nakadate は (Occup Envir Med,1995) は石綿肺での1秒量の経年的減少を規定する因子に暴露歴だけでなく、喫煙をあげている。しかし、Miller ら (Chest 1994) は2611名の長期アスベスト暴露者の検討で、非喫煙者 515名の31%に拘束性換気障害（FVCの低下と1秒率正常）を認めたと、閉塞性換気障害（1秒率の低下、呼気延長（FET25-75%）、FVC正常）は3.3%、混合性換気障害は2.7%と閉塞性換気障害は極めて少なかった。当然ながら現喫煙者2096名では、閉塞性換気障害の頻度は11.4%と非喫煙者の約3.5倍に増えていた。このことから、石綿吸入による呼吸機能障害は喫煙による呼吸機能障害の影響があると述べている。

### 3) まとめ

これらの報告をまとめると、アスベストによるびまん性胸膜肥厚に伴う呼吸機能障害は拘束性換気障害が主で、閉塞性換気障害はあっても軽度である。しかし、喫煙が加わると閉塞性換気障害の程度が強くなる。しかし、非喫煙者の中にも数は少ないが閉塞性換気障害の者が存在することも報告されており、びまん性胸膜肥厚の労災認定基準において閉塞性換気障害を呼吸機能障害の一部として認めていることは妥当と考える。