

石綿によるびまん性胸膜肥厚

1. 疫学

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（実際は、壁側胸膜の肥厚も一緒に伴う）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。

よって、以下のレビューは、胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚を一緒にした“胸膜肥厚”としている論文は対象外とした。なお、1971 年版 ILO じん肺分類、及びその増補版であり 1980 年版 ILO じん肺分類も、胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚を分類していないことから、ILO 分類のみを用いた読影結果しか報告していない論文は、本レビューの趣旨にあわないことから一部のものをのぞき対象外とした。

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 (1981) 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なかから、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いなど、他の原因を除外）、進行性胸膜線維化 progressive pleural fibrosis の症例数を報告している。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区順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合わせた対照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Witenoom青石綿鉱山に働いていた労働者で、1948年から1982年の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%、びまん性の肥厚所見は 5.5%、肋横角の消失は 5.5%で、肺や野の 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いかった。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。

Broderick ら(1992)はアメリカ 12 地区の板金労働組合に少なくとも 25 年以上加盟歴のある 2643 名のうち、アイオワ大学が提供した健康診査に参加した 1,223 人のうち、胸部レントゲン検査を受けた 1,211 人の結果を報告している。1980 年 ILO 分類で 1 型以上の所見があったのは 205 例(16.9%)、限局性プラーク所見者 260 例(21.5%)、びまん性胸膜肥厚 74 例(6.1%)、片側の肋横角鈍 52(4.3%)、両側の肋横角鈍 28 例(2.3%)であった。この断面調査ではびまん性胸膜肥厚の有所見率は胸膜プラークのおよそ 30%弱であるが、胸膜異常所見はともに胸部レントゲンのみによる判定であることから、ともに overdiagnosis の可能性がある。

Zitting ら(1995)はフィンランド住民の 30 歳以上の住民 7095 人(男 3274、女 3811)の質問票とインタビューによる職歴等の聞き取りと胸部レントゲン(原寸大)検査を実施している。対象者は Mini-Finland Health Survey の一部として、30 歳以上住民

を代表する標本として抽出しており偏りはないものと推測される。読影は1980年ILO分類に加え、癒着のない厚さ5mm以上の側胸部の限局性肥厚、及び横隔膜部の石灰化を胸膜プラーク所見とし、横隔膜部の不整及び肋横角の消失、葉間肋膜の肥厚の所見もチェックしている。石綿ばく露歴を生涯職歴から probable, possible, unlikely の3分類とした。肺野の1/0以上の有所見率は、男で probable 群 21.4%(94/439)、possible 群 15.3%(265/1734)、unlikely 群 13.4%(147/1101)、女で probable 群 31.0%(9/29)、possible 群 9.9%(138/1389)、unlikely 群 10.9%(261/2393)、両側の胸膜プラークを示す所見については、男で probable 群 13.0%(57)、possible 群 6.5%(113)、unlikely 群 4.6%(51)、女で probable 群 10.3%(3)、possible 群 2.7%(38)、unlikely 群 1.5%(37)、片側も含む胸膜プラークを示す所見については、男で probable 群 21.2%(93)、possible 群 12.6%(219)、unlikely 群 8.7%(96)、女で probable 群 2.1%(6)、possible 群 4.8%(66)、unlikely 群 2.8%(67)、肋横角消失の所見(ILO基準片側のみも含む)は、男で probable 群 6.2%(27)、possible 群 4.3%(75)、unlikely 群 4.8%(53)、女で probable 群 3.4%(1)、possible 群 2.3%(32)、unlikely 群 1.3%(31)、葉間肋膜肥厚の所見は、男で probable 群 7.7%(34)、possible 群 4.5%(78)、unlikely 群 4.6%(51)、女で probable 群 6.9%(2)、possible 群 5.3%(73)、unlikely 群 3.8%(91)で、いずれも石綿ばく露群でこれらの異常所見のリスクは高くなったが、葉間肋膜肥厚以外の増速胸膜の異常所見のリスクは石綿ばく露群で有意に他覚はなかった、と述べている。

Jakobsson ら(1995)はスウェーデンの石綿セメント工場(1907年から1977年まで操業。クリソタイルを使用するも、1966年までは少量のクロシドライトとアモサイトも使用。)に少なくとも10年以上働いたことがあり、1900年以降の誕生で1978年初頭現在生存している元労働者249人の約60%に相当する174人の現場労働者と24人の事務職労働者の最も過去に撮影された胸部レントゲンフィルムを個人の累積石綿ばく露量等との関連で検討した。なお、能だった現場労働者124人の退職後のフィルムも同時に読影している。

1/0以上の肺野の以上所見は現場労働者で20%(36/174)にみられ、うち18例は確実な胸壁肥厚(definite chest wall thickening; 厚さが5mm以上で胸壁の1/4以上の拡がりがあるか、横隔膜プラーク)の所見を伴い、1例は肋横角消失の所見を伴っていた。

胸膜病変については、何らかの肥厚所見のある者は現場労働者の48%(84)にみられ、両側性の有所見は30%にみられた。そのうち、67%は限局性肥厚、15%はびまん慢性胸膜肥厚、のみ、19%が両方の所見を有していた。肺野の以上所見はロジスティック解析で年齢、喫煙を調整後のオッズ比は従業開始からの年数が最も良く関連し7.3(90%CI:1.9-29)、次いで従事期間の3.4(同:1.3-8.9)、累積石綿ばく露量の2.8(同:1.2-6.7)で、これらはお互いに相関があった。確実な胸壁肥厚の所見は、喫煙歴とは関連がみられず、肺野の以上と同様、年齢を調整後のオッズ比は従業開始か

らの年数が最も良く相関し 4.6 (1.7-12)、累積石綿ばく露量の 3.6 (1.6-8.2)、従事期間の 2.8 (1.2-6.8)であった。確実な胸膜プラークのみの所見も、年齢及び喫煙を調整後、従業開始からの年数が最も良く相関し 3.4 (1.1-10)、累積石綿ばく露量の 2.8 (1.1-7.2)、従事期間の 1.8 (0.67-4.6)であった。しかし、いずれかのびまん性胸膜肥厚の所見は上述のばく露因子との相関は認められないか、あっても弱かった。肋横角消失の所見は現場労働者で 8% (14) に認められたが、事務労働者には認められなかった。この有所見者のうち 2 例は両側、10 例は同側に側胸部肥厚の所見があった。1 例は 1/0 以上肺野の所見を伴っていた。この肋横角消失の所見者の 1 人は、所見が現れた 15 年後中皮腫の診断をされているが、肺がんの発症はない。従って著者らはこの肋横角消失の所見は全て良性石綿胸水後の所見である、と推測している。読影者はこの 14 例の全てについて結核の疑いや肋骨骨折のコメントは述べて折らず、1 例だけ心拡大の指摘があった。肋横角消失の所見は、年齢調整後の解析結果は、従事期間や十字架医師からの期間との相関はみられなかったものの、平均ばく露濃度が $\leq 1\text{f/ml}$ 群を 1 とした時の高濃度ばく露群 ($>2\text{f/ml}$) のオッズ比は 4.5 (90%CI: 1.3-15)、中程度ばく露群 2.1 (同: 0.68-6.2) と高濃度群で有意に高く、喫煙歴の影響はなかった。更に 65 歳未満の 116 人のフィルムを読影した結果、うち 9 例に肋横角消失の所見を認めたのに対し、退職後の 45 例のフィルムを読影した結果、1 例のみ同所見を認めた。

胸膜ストランド (pleural strand; 胸膜から肺野に放射線状に伸びる線状影、crow' s feet と同義) の所見は現場労働者の 9% (15)、うち 13 例は他の胸膜異常所見を伴い、9 例は 1/0 以上の肺野の所見を伴っていた。事務労働者では僅か 1 例 (3%) に認められた。円形無気肺の所見は 1 例もなかった。従事期間、従事開始からの期間との相関はみられなかった。この肋横角消失の有所見者 14 例の 1 例以外は全員、クロシドライトかアモサイトの使用時期に働いていたが、これら角閃石族の石綿が使用されなくなって以降に従事したクリソタイルだけのばく露労働者数は非常に少ないので、クリソタイルのみのばく露の影響を評価するのは残念ながらできない、と述べている。

Koskinen ら (1996) はフィンランドで国立職業保健研究所の石綿プログラムの一部として 1990-92 年に実施された石綿関連疾患のスクリーニングの結果を報告している。対象は建設被雇用者基金に加盟し、1962-90 年の間の 10 年 (少なくとも 1 年に 6 ケ月以上) 以上働き、かつ 1980 年以前に働き始めた 70 歳未満の男性、電気技師労働組合に 10 年以上加盟していた現役労働者、建設組合抽出した、1950-60 年生まれの鉛管工あるいは配管断熱工、フィンランド板金組合加盟労働者、35-70 歳の中央建設技師組合加盟労働者、1976 年以前にヘルシンキの造船業に 1 年以上従事したことのある者、1981 年以前に石綿製造業に 1 年以上従事したことのある者、その他 (石綿鉱山及び石綿工場近隣居住者) に胸部レントゲン検査と約 30 分の看護師によるインタビュウによるスクリーニングを 54,409 人に呼びかけ、応じた 11,529 人である。こ

の調査の主目的は石綿関連疾患のリスクのある建設・造船・石綿業界でばく露を受けた労働者の石綿肝炎職業病を診断し、フォロー体制を組織することである。その他の目的としては、スクリーニングを受けた人々に対して石綿関連の健康障害のリスクを小さくするために情報を提供し訓練する；喫煙を止めさせる、もしくは減らせる；石綿ばく露労働者を登録する；調査集団の石綿関連がんの予防の可能性を評価することである。職種別にみると大工が 4,664 人(24.6%)、次いで電気技師が 2,337 人(12.3%)であった。

レントゲン読影結果で陽性（異常所見有り）の基準は、(1) 肺野の異常所見は ILO じん肺分類で 1/1 以上、(2) 1/0 かつ胸膜プラーク（片側、両側を問わず）に一致する所見、(3) 著しい増速胸膜の異常所見として、胸膜肥厚の有無に関係なく肋横角の消失もしくは他の明らかな感染症によって引き起こされた以外の癒着の所見、(4) 両側胸膜プラークに一致する所見、としている。

この異常所見率は高年齢ほど高く、65-69 歳 42.1%(1079/2563)、60-64 歳 36.7%(1064/2903)、55-59 歳 28.3(889/3146)、50-54 歳 19.7%(644/3271)、45-49 歳 12.4%(331/2661)、40-44 歳 6.1%(133/2166)の淳であった。職種別、異常所見別の成績は示されていないが、この報告の方法論、特に胸部レントゲンの異常所見の分類方法は参考になる。

南フランス Carmaux にある硝酸塩肥料製造工場で働いていたことのある労働者に中皮腫患者が 1 人発症した。この工場は 1945 年に建造され、蒸留器を備えたサイロは大半が石綿で断熱されていた。工場は毎年 2 週間作業を中断し、ほとんどの労働者は蒸留器のメンテナンス（石綿を引きはがし、屋外で乾燥させ、再びこの石綿で断熱させる）に従事していた。この時にはほとんどが石綿のばく露を受けた。1971 年にこの工場は閉鎖となり、1975 年の取り壊され、全ての記録は消失したが、退職者組合の協力で過去に働いていた 350 人のリストが作成された。過去に石綿ばく露を受けた可能性があり、生存している 224 人が同定され、うち 170 人を、Soulat ら(1999)は臨床検査、呼吸機能検査、胸部レントゲン及びCTの断面調査を行った。調査時の対象者の平均年齢は 65.2 ± 0.6 歳で、この工場で働き始めた時の年齢は 26.3 ± 0.5 歳、従事期間は平均 12.9 ± 0.6 年、ばく露開始から調査時までの潜伏期間は平均 38.9 ± 0.5 年である。170 人のうち 10 人(5.9%)は石綿のばく露歴はなく、6 人(3.5%)はばく露不明であった。ばく露濃度が高かったと推測されるのは 112 人(65.9%)、中程度 21 人(12.3%)、低濃度 21 人(12.3%)で、ほとんどの者は呼吸用保護具は着用していなかった。170 人のうち、53 人は炭坑の従事歴もある。胸部レントゲンでは胸膜肥厚が 56 例(32.9%)に認められ、両側が 34 例、片側は 22 例であった。この 56 人の内びまん性胸膜肥厚は僅か 1 例で、他は全て胸膜プラークであった。胸水貯留有所見者はいなかった。肺野の所見で 1980 年 ILO 分類で 1/0 以上は 9 例(5.3%)であった。HRCT では 111 例(66.5%)に胸膜プラークを認め、81 例(71.7%)は石灰化の所見があった。肺野の以上所見は 35 例(20.6%)に認め、胸膜直下の微粒状影及び小葉間隔壁線状影を全

例に認め、6 例に非小葉間隔壁直線状影/胸膜下曲線様陰影/小葉間隔壁非直線状陰影が 6 例に、蜂窩肺が 1 例に認められた。胸膜プラーク近くに crow' s feet を含む限局性肺や病変は 4 例に認められた。これら肺野病変だけが認められた例は僅か 6 例だけであった。

この元労働者で胸膜プラーク有所見者の肺胞洗浄液からはクリソタイルとクロシドライトが検出されている。著者らは、簡潔ばく露は肺野病変よりも胸膜病変を起こしやすいとする見解を支持するものである、と述べている。この小さな断面調査からは、年 2 週間程度の 10 回程度の高濃度ばく露では、胸膜プラークの発症が最も多く、次いで H R C T で見られるような軽い肺野の繊維化所見を引き起こし、びまん性胸膜肥厚の発症頻度は低い (1/170) といえる。

Amelle ら (2004) はフランスでの 287 人の胸膜線維化の所見の疑いのある者に対し、胸部 H R C T 検査を実施、肋横角消失を伴うとともに連続性の胸膜のある所見 (定義 1) と、胸膜肥厚の厚さについては最も厚いところが概ね 5 mm 以上有り、頭尾方向の広がり (水平方向の広がりでない) については、片側の概ね 1 / 4 以上ある所見 (定義 2) に分けて検討した結果を報告している。上述のびまん性胸膜肥厚の定義に合致しない肥厚は全て胸膜プラークとした。定義 1 に従えば、胸膜プラークは 252 例、びまん性胸膜肥厚は 34 例、定義 2 に従えば、胸膜プラークは 185 例、びまん性胸膜肥厚は 102 例に分類された。3 人の読影者の全員一致度は、定義 1 では 87. 1%、定義 2 では 54. 4%であった。定義 1 でも定義 2 でもともに、胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚の、平均年齢、喫煙経験 (非喫煙/現在喫煙/過去喫煙)、ばく露期間 (<10 年/10-19 年/20 年以上)、潜伏期間 (<30 年/30-39 年/40 年以上)、平均累積ばく露量 (f/ml 年) で有意の差は見られなかった。

対象者から肺実質の線維化所見を除いた解析結果でも、胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚の平均年齢、喫煙経験、ばく露期間、潜伏期間、平均累積ばく露量 (f/ml 年) で有意の差は見られなかった。肺繊維化をとまなう者は、定義 1 では胸膜プラーク群 48 人 (19. 0%, 48/253)、びまん性胸膜肥厚群 11 人 (32. 4%, 11/34)、定義 2 では胸膜プラーク群 48 人、びまん性胸膜肥厚群 32 人 (17. 3%, 32/185)、定義 2 では 27 人 (26. 5%, 27/102) であったことになる。より信頼性の高い定義 1 の分類では、びまん性胸膜肥厚の肺繊維化有所見率は胸膜プラークに比べて高かったことになる。肺繊維化有所見者を除いた解析結果で、慢性咳、慢性痰、慢性気管支炎、動作時息切れ、胸痛の症状はいずれも両群で有意差はなかったが、FVC、FEV、TLC では両群で有意差が認められた。

Matrat ら (2004) はもろい石綿含有建材のある建物で、メンテナンスや管理する労働者 (パリ、カエン、リヨン) 277 人を対象とし、コントロールとして職業性石綿ばく露歴のない公的病院に働く労働者 87 人、石綿ばく露歴、喫煙歴のインタビュー等と胸部レントゲン撮影を行い、少なくとも 2 名の読影者が 1980 年版 ILO 分類で肋横角消失を伴う胸膜肥厚をびまん性胸膜肥厚、ともなわない肥厚を胸膜プラークと定義

した。その結果、対象群では胸膜プラークの有所見率は 13.4%(37)、びまん性胸膜肥厚のそれは 1.1%(3)、コントロール群ではそれぞれ 10.3%(9)、2.3%(29)であった。対象群の平均石綿累積ばく露量は 4f/ml 年と低く、この調査からは、このような低濃度ばく露群では、石綿によるびまん性胸膜肥厚を引きおこす可能性はあまりなさそうであると推測される。

Metintas ら(2005)はトルコの Eskisehir で石綿を含有する土壌を使用してきた 10 村落の 30 歳以上 991 人の村民を対象に、ミニチュア胸部レントゲンを含む断面調査を実施した成績を報告している。肋横角消失を伴わない側胸部の厚さが 5mm 以上の限局した胸膜肥厚を胸膜プラーク、肋横角消失を伴う少なくとも側胸壁 1/4 以上に広がるスムーズな胸膜肥厚をびまん性胸膜肥厚と定義している。なお、石綿肺の診断は、全員胸部 CT を実施し、septal thickening, parenchymal linear densities, curvilinear subpleural lines and/or subpleural dependent densities predominantly in the basal zones of the parenchyma, with or without honeycomb appearances and/or visceral pleural thickening の所見があった場合と定義している。

943 人(95%)の村民が参加した。この 10 の村落のうち 7 村落にはアクチノライト/トレモライトが、3 村落にはアンソフィライトとクリソタイルが検出されている。読影者の意見が一しなかった 20 人を除く 923 人のうち、胸膜プラークは 133 人(14.4%)、びまん性胸膜肥厚は 96 人(10.4%)、石綿肺は 4 人(0.4%)であった。胸膜プラークは男女差で有意の差の有所見率(男 19.0%, 女 10.2%)であったが、びまん性胸膜肥厚の有所見率は男女差(男 9.5%, 女 11.3%)が見られなかった。胸膜プラークの有所見率は、アクチノライト/トレモライト群でばく露期間 30-39 年 8.3%(男 11.5%、女 5.9%)、40-49 年 13.3%(男 18.6%、女 10.0%)、50 年以上 27.7%(男 34.7%、女 19.4%)、アンソフィライトとクリソタイルの群では、ばく露期間 30-39 年 1.6%(女 3.3%)、40-49 年 2.9%(男 6.3%、女 10.0%)、50 年以上 10.4%(男 12.5%、女 8.6%)であり、アクチノライト/トレモライト群の方がアンソフィライトとクリソタイルの群よりも高かった。びまん性胸膜肥厚の有所見率は、アクチノライト/トレモライト群でばく露期間 30-39 年 2.5%(男 1.9%、女 2.9%)、40-49 年 12.4%(男 16.3%、女 10.0%)、50 年以上 13.7%(男 9.5%、女 18.5%)、アンソフィライトとクリソタイルの群では、ばく露期間 30-39 年 4.8%(男 6.1%、女 3.3%)、40-49 年 5.9%(男 3.1%、女 8.3%)、50 年以上 12.2%(男 12.5%、女 11.8%)で、石綿の種類別の差はなかったが、ばく露期間が長いほど所見率は高かった。

大気中石綿濃度(位相差顕微鏡で 5 μ 以上の長さの繊維を 10 ヶ所計測)は、屋内では平均値 0.089f/ml (0.009~0.28)、屋外では 0.013f/ml (0.004~0.030)であり、累積曝露量を推定すると、0.19~14.61f/cc・年となった。この地域の中皮腫罹患率は対 10 万人で男 114.8、女 159.8 と高い。著者らは胸膜プラークの有所見率は年齢とともに高くなるが、推定石綿累積曝露量とは相関しないのに対し、びまん性胸膜肥厚は相関すると結論づけている。

Ameille ら(2007)はパリの輸送労働者で直接職業上石綿ばく露があり、ばく露開始から 30 年以上たった 50 歳以上の 269 人を対象に、胸部 C T を実施、3 人の経験ある読影者で胸膜及び肺内の異常所見を調査した。この調査は同時に 3 人の経験ある読影者の有所見一致率も検討している。対象となった輸送労働者の職業ばく露は、熱よけ用石綿ついたての清掃や石綿導火線の荷積/荷解の在庫管理作業、車のブレーキ/クラッチ、排気管、モーターの防御板の確認と清掃作業、建物、トンネル、鉄路のメンテナンス作業である。これら労働者は全員クリソタイルのばく露であったが、なかには 1980 年までは角閃石族の石綿も使用されていた。

詳細な職歴調査から推定されたこの集団の平均石綿累積曝露量は 1.7f/ml・年(0.003~15.3)と低い。平均年齢は 54 歳(50~65)で、平均ばく露年数は 16.1 年(1~37)、ばく露開始からの潜伏期間は平均 34.3 年(30~43)であった。3 人(1.2%)にびまん性胸膜肥厚が認められた。26 人(9.7%)に胸膜プラークに相当する胸膜肥厚所見が認められたが、診断の確からしさは、ほぼ確実(high probability)は 2 例、中程度(moderate)が 9 例、低 15 例で、潜伏期間や累積曝露量との相関はみられなかった。なお、読影者間の胸膜プラークの一致率(κ)は 0.23~0.31 で fair と判断された。胸膜プラークの診断に際して最も納得させることのひとつは、両側に所見があることと、幾つかの場所に所見が認められることであるが、今回の長では両側に限局性の肥厚を認めたのは 35%であり、一側のみ所見は厚さが 2mm 以下のものが 50%以上、拡がり数 mm から 1 cm 以内であった。低濃度ばく露者を対象とした場合、非常に小さな胸膜/肺野の異常所見を同定し解釈することはとりわけ難しく、詳細なクライテリアがそれ故欠かせない、と述べている。

Rohs ら(2008)はモンタナ州リビーにある蛭石(Vermiculite)鉱山に働いていた労働者の胸部エックス線での調査結果を報告している。この鉱山は 1920 年代から 1990 年まで操業していた。但し、製造は 1980 年で中止している。この蛭石は 0.1%~26%の角閃石族の石綿を含有することで知られている。最近の鉱物学では化学組成が大きく異なる同一の種類の線維は winchite, richterite, tremolite に分類される。1980 年にここで働く労働者 513 人のうち、2004-05 年に再度データを集め、298 人が今回の調査に参加した。うち 280 人について完全なインタビューと胸部レントゲンを行うことができた。97.9%(274 人)は白人である。1963 年から 1980 年までの従事期間と従事職種から、累積ばく露量を推測している。胸部レントゲンの所見分類は 1980 年版 ILO 分類を採用するも、胸膜プラークについては肋横角消失を伴わないもの、びまん性胸膜肥厚は肋横角消失を伴うものを条件に加えている。肺野の所見は 1/0 以上とした。

280 人の対象者のうち、胸膜プラークのみは 64 人、びまん性胸膜肥厚のみは 10 人、肺実質の変化を伴う胸膜プラーク有所見者は 4 人、肺実質の変化を伴うびまん性胸膜肥厚有所見者は 2 人であった。胸膜変化を伴う群(80 人)の平均潜伏期間は 36.8 年

(SD4.9)、胸膜変化を伴わない群のそれは 32.1 (SD5.5) 年であった。胸膜プラークのみの所見を有し、商業用石綿へのばく露のない群の累積曝露量は 3.45f/cc・年 (SD4.95) で曝露量が高くなるほど有所見率は高くなった。胸膜の所見もなく、商業用石綿へのばく露もない群は 1.55 f/cc・年 (SD2.89) であった。びまん性胸膜肥厚の有所見は 12 例、うち片側は 8 例、両側は 4 例で、うち 2 例は肺実質の変化を伴っていた。これらの累積曝露量は 8.99f/cc・年 (SD5.16) で、胸膜プラークのみの有所見者群の 3.37f/cc・年 (SD4.84) に比べて有意に高かった ($p<0.001$)。肺野の変化は 8 人 (うち 6 人は喫煙歴あり、平均 41.1 パック・年) に認められた。肺野の有所見は 1/0 1、1/1 3、2/1 1、2/2 1、2/3 1 で、うち 2 例はびまん性胸膜肥厚を、うち 4 例は胸膜プラークを伴い、1 例は商業用石綿へのばく露があった。累積ばく露量は 11.86f/cc・年 (SD6.46) で、異常所見無し群及び胸膜プラーク群に比べて有意に高かった。

著者らは推定累積曝露量が低いにもかかわらず、胸膜病変が発症していることを主張している。しかし、同時に用いた推定曝露量が、1972 年以前の曝露量が含まれていないこと、超過勤務があったと主張する労働者のインタビュー結果を累積曝露量に反映させていないことなどから、実際の累積ばく露量よりも低いことが十分に推測される。

文献リスト

- (1) Elms PC. The epidemiology and clinical features of asbestosis and related diseases. *Postgrad Med J* 1966; 42:623-35.
- (2) McMillan GHG, Pettybridge RJ, Sheers G. Effect of smoking on attack rates of pulmonary and pleural lesions related to exposure to asbestos dust. *Br J Ind Med* 1980; 37:268-72.
- (3) McMillan GHG, Rossiter CE. Development of radiological and clinical evidence of parenchymal fibrosis in men with non-malignant asbestos-related pleural lesions. *Br J Ind Med* 1982; 39:54-9.
- (4) Hillerdal G. Non-malignant asbestos pleural disease. *Thorax* 1981; 36:669-75.
- (5) Finkelstein MM, Vingilis JJ. Radiographic abnormalities among asbestos-cement workers. An exposure-response study. *A, Rev Respir Dis* 1984; 129:17-22
- (6) McLoud TC, Woods BO, Carrington CB, Epler GR, Gaensler EA. Diffuse pleural thickening in an asbestos-exposed population: Prevalence and causes. *Am J Roentgen* 1985; 144:9-18.
- (7) Nemeth L, Tolnai K, Hovanyi E, Egervary M, Vincze E, Gyori S. Frequency, sensitivity and specificity of roentgenographic features of slight and moderate asbestos-related respiratory diseases. *Fortschr Rontgenstr* 1986; 144: 9-16.
- (8) Bohlig H, Calavrezos A. Development, radiological zone patterns, and importance of diffuse pleural thickening in relation to occupational exposure to asbestos. *Br J Ind Med* 1987; 44:673-81.
- (9) De Klerk NH, Cookson WO, Nusk AW, Armstrong BK, Glancy JJ. Natural history of

pleural thickening after exposure to crocidolite. *Br J Ind Med* 1989; 46:461-7.

- (10) Rossiter CE, Browne K, Gilson JC. International classification trial of AIA set of 100 radiographs of asbestos workers. *Br J Ind Med* 1988; 45:538-43.
- (11) Bourbeau J, Ernst P. 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* 1988; 14:537-43.
- (12) Bourbeau J, Ernst P, Chrome J, Armstrong B, Becklake MR. The relationship between respiratory impairment and asbestos-related pleural abnormality in an active work force. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:837-42.
- (13) Fishbein A, Luo J-CJ, Rosenfeld S, Lacher M, Miller A, Rosenbaum A. 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* 1991; 48:404-11.
- (14) Broderick A, Fuortes LJ, Merchant JA, Galvin JR, Schwartz DA. Pleural determinants of restrictive lung function and respiratory symptoms in an asbestos-exposed population. *Chest* 1992; 101:684-91.
- (15) Zitting AJ, Karjalainen A, Impivaara O, Tossavainen A, Kuusela T, Maki J, Huuskonen MS. Radiographic small lung opacities and pleural abnormalities as a consequence of asbestos exposure in an adult population. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21:470-7.
- (16) Jakobsson K, Stromberg U, Albin M, Welinder H, Hagmar L. Radiological changes in asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 1995; 52:20-7.
- (17) Soulat JM, Lauque D, Esquirol Y, Depres M, Giron J, Claudel R, Carles P. High-resolution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust. *Am J Ind Med* 1999; 36:593-601.
- (18) Amelle J, Matrat M, Paris C, Joly N, Raffaelli C, Brochard P, Iwatsubo Y, Pairon JC, Letourneux M. Asbestos-related pleural diseases: Dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffuse pleural thickening from pleural plaques. *Am J Ind Med* 2004; 45:289-96.
- (19) Matrat M, Pairon J-C, Paolillo A-G, Joly N, Iwatsubo Y, Orłowski E, Letourneux M, Amelle J. Asbestos exposure and radiological abnormalities among maintenance and custodian workers in buildings with friable asbestos-containing materials. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77:307-312.
- (20) Metintas M, Metintas S, Hillerdal G, Ucgun I, Erginel S, Alatas F, Yildirim H. Nonmalignant pleural lesions due to environmental exposure to asbestos: a field-based, cross-sectional study. *Eur Respir J* 2005; 26:875-880.
- (21) Amelle J, Matrat M, Joly N, Laurent F, Letourneux M, Paris C, Clement A, Chamming S, Conso F, Pairon J-C. Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11:1352-1357.

- (22) Rohs AM, Lockey JE, Dunning KK, Shukla R, Fan H, Hilbert T, Borton E, Wiot J, Meyer C, Shipley RT, LeMasters GK, Kapil V. Low-level fiber-induced radiographic changes caused by Libby vermiculite. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:630-637.

2. 画像

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り、特に定まったものはない。胸部X線写真ではMcLoudらの定義1)がよく引用されている。McLoudらは、胸部単純X線写真において、びまん性胸膜肥厚を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）と定義している。

Sargentらは2)、第4肋間以下で、1mm以上の胸膜の肥厚像と定義している。また、びまん性胸膜肥厚を肋横角消失が認められ、かつそれに引き続く幅3mm以上の胸膜肥厚陰影が、同側の横隔膜の最上点より側胸部に対して引いた水平線より上方にまで続いているものと定義しているものもある3)。イギリスにおける補償対象の基準では、胸部X線写真上のびまん性胸膜肥厚を少なくとも側胸壁の25%以上におよぶ片側（片側にのみ肥厚がある場合は側胸壁の1/2以上）ないし両側性の胸膜肥厚で厚みがもっとも厚いところで5mm以上に及ぶものと定義していた。イギリスでは、その後に同基準を改定し、肋横角の消失を伴う片側性もしくは両側性のびまん性胸膜肥厚としている4)。

厚みを厚くすれば胸膜肥厚を同定しやすくなり、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、1mm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5)。胸部X線正面写真で壁側胸膜と臓側胸膜の折り返し部分である縦隔の前接合線が正常で1から3mmで認められる6)。胸部X線写真では、肥満者やステロイドの長期使用者でびまん性胸膜肥厚に似た像を呈するが、胸膜外脂肪沈着によるものである7)。

胸部X線写真では胸膜プラークとの鑑別も難しくなる。Fletcherらは8)、次のような胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚の鑑別点を挙げている。

- (1) 胸膜プラークは肋横角や肺尖には及ばない。
- (2) びまん性胸膜肥厚は石灰化することはまれである。
- (3) びまん性胸膜肥厚はすべての方向から不明瞭で不整であるが、胸膜プラークはしばしば明瞭である。
- (4) 胸膜プラークはもし融合しなければ4肋間以上に及ぶことはまれである。

胸部X線写真では、胸膜プラーク以上にびまん性胸膜肥厚の診断は難しいが、葉間裂の肥厚の所見はびまん性胸膜肥厚の診断に役立つ9, 10)。

Ameilleらは11)、胸部X線斜位像をびまん性胸膜肥厚の診断のgold standardとしての高分解能CTと比較した結果、右前斜位撮影を加えたびまん性胸膜肥厚のpositive predictive valueは13 - 26%にすぎないことを報告している。偽陽性診断の多くは胸膜外脂肪組織であった。

胸膜肥厚と体重との関係をみた文献がある12)。その報告では、石綿曝露のない患者で、胸壁の2/3以上に広がる3mm以上の胸膜肥厚の頻度は標準体重以下の人で0%、標準体重の人で0.9%、軽度の肥満において6.9%、中等度から高度の肥満者で

20.6%であった。Lee らも 13)、肥満が胸部 X 線写真上の全周性の胸膜肥厚に関連するかどうかを検討し、BMI が 30kg/m 以上の肥満者は胸部 X 線写真上明らかに全周性の胸膜肥厚に関連していたことを報告している。特に 10mm 以下で、側胸壁の 25～50%に広がる時に関連が強かった。

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、広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 Ameillee らの論文 14) 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。彼らは、びまん性胸膜肥厚のふたつのレントゲン学的診断基準の適切さを評価した。ふたつの診断基準は、広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 (定義 1) と、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 dimension criteria と呼ばれる定義 (定義 2) である。石綿関連胸膜肥厚を伴う 287 名を対象とし、定義 1 では、34 例 (11.8%) がびまん性胸膜肥厚と分類された。このびまん性胸膜肥厚の群は、胸膜プラークの群より FEV1, FVC, TLC が有意に低かった。定義 2 では、102 例 (36.6%) がびまん性胸膜肥厚と診断された。びまん性胸膜肥厚の群と胸膜プラークの群の間に呼吸器症状や呼吸機能に差が認められなかった。また、診断の一致率は定義 1 の時に有意に高かった。彼らは、びまん性胸膜肥厚の診断には肋骨横隔膜角の消失が dimension criteria と比べ、より信頼性のある診断基準であると結論した。また、彼らはすべての対象に HRCT を施行し、肺の線維化と胸膜肥厚の診断の Gold standard としたことを記載している 14)。この文献が、イギリスの基準の改定 4) に影響したと考えられる。

しかし、肋骨横隔膜角の消失を定義に含めることは、肋骨横隔膜角の消失を伴わないびまん性胸膜肥厚の例を除外するであろうと Sargent らは指摘している 2)。また、Kee らも 15)、肋骨横隔膜角の消失にもとづくびまん性胸膜肥厚の胸部 X 線学的診断はびまん性胸膜肥厚の診断率を低くするであろうと述べている。

McLoud ら 1) は、びまん性胸膜肥厚を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という定義をもちいて、1373 名の石綿曝露者と 717 名のコントロール群の胸部 X 線写真を解析している。胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚の検出率はそれぞれ 16.5%と 13.5%であった。びまん性胸膜肥厚が認められた 185 名 (13.5%) のうち、胸水の残存 (以前の良性石綿胸水の後遺症) によるものが 58 名 (31.4%) で最も多く、次いで胸膜プラークの融合によるものが 47 名 (25.4%) であった。24 名 (13%) は悪性疾患によるものであった。良性石綿胸水の後遺症の 58 名中 52 名 (89.7%) は肋横角の消失を伴っていた。彼女らは、胸膜プラークの融合をびまん性胸膜肥厚に含めている。

Yates らは 16)、びまん性胸膜肥厚の程度を評価するため、胸膜肥厚の厚みと広がり、肋横角の消失を 3 段階のグレードでスコア化している。厚み: 5 mm 以下 (スコア 1)、5 - 10 mm (スコア 2)、10 mm 以上 (スコア 3); 広がり: 胸壁の 4

分の1以下(スコアー1)、4分の1から2分の1(スコアー2)、2分の1以上(スコアー3);肋横角の消失:軽度(スコアー1)、中等度(スコアー2)、高度(スコアー3)。

Greene らは 17)、検出できる最小の胸膜肥厚と 2 mm以上を胸膜肥厚とした場合を比較して、石綿関連病変のスクリーニング・サーベイでは明瞭な最小の閾値を採用すべきであると述べている。石綿曝露のハイリスクグループと低いリスクグループを対象として、2mm 厚以上のクライテリアから検出できうる最小の胸膜肥厚のクライテリアへ変えると胸膜所見が増加するとともに、読影者間の一致率が向上し、リスクグループ間の差と斜位撮影で新たに加わる検出率が減少した。異なった厚みでの定義は石綿関連疾患のスクリーニング・サーベイにおいてさまざまな結果を生じることを指摘している 17)。

ILO (2000) 分類では、costophrenic angle obliteration はびまん性胸膜肥厚がなくても起こりうることを指摘しており、びまん性胸膜肥厚は costophrenic angle obliteration があり、それに連続する胸膜肥厚が認められる時のみ記載し、in-profile において最低約 3mm の厚みが必要と記載されている 18)。しかしながら、胸部 X 線像の解釈における読影者間のばらつきは重要な問題となっている 19)。Bourbeau らは 20)、ILO の分類をもちいた胸膜病変の厚みの評価において、厚みを増加すると読影者内の診断の一致率が向上するが、読影者間の一致率は不十分なものとなった。また、肋横角の消失と胸膜の石灰化の一致率は極めて高かったことを報告している。Hillerdal は 21)、ILO のじん肺胸部 X 線分類は疫学的手法として重要であるが、その分類は胸膜病変に対しては不正確であることを指摘している。ILO 分類ではびまん性胸膜肥厚と胸膜外脂肪とを区別することができないし、びまん性胸膜肥厚と広範な胸膜プラークと区別することもできないと述べている。拡がりや厚みの分類を破棄すべきであると述べている。

Hoyle らは 22)、Currie らの総説に関して、びまん性胸膜肥厚の定義が変わってきたことを指摘している。Currie らが 23)、胸部 X 線写真上のびまん性胸膜肥厚を costophrenic angle obliteration を伴うかあるいは伴わない少なくとも側胸壁の 25%以上におよぶ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)と定義したことに対して、Hoyle らは、現在のびまん性胸膜肥厚の定義は costophrenic angle obliteration を伴う片側性ないし両側性の胸膜肥厚像に変わったことを指摘している 22)。

臓側胸膜肥厚は、軟部組織濃度の胸膜肥厚であり、厚さや範囲はさまざまである。Beigelman-Aubry らは 24)、臓側胸膜肥厚はびまん性胸膜肥厚と呼ばれることがあるが、この用語はかなり混乱を招きやすいことを指摘している。

CT では、胸膜肥厚は厚く肺を取り巻く胸膜線として認められる 25)。しばしば肥厚した胸膜より肺内へ線条影が認められる。CT 上、肋間では壁側胸膜と胸内筋膜および最内肋間筋が重なって、1-2mmの線状構造として認められる。肋骨下には、胸膜、胸膜外脂肪層および胸内筋膜のみが存在し、縦隔条件ではこれらは同定できない。したがって、肋骨下に線状の構造物がみられる時は胸膜肥厚と同定できる 26)。

CTは胸部X線写真よりびまん性胸膜肥厚の診断に有用である。特に胸膜外脂肪組織との鑑別は容易である27)。CTでは1-2mm厚の早期の胸膜肥厚を検出する28) - 31)。Al Jaradらは32)、CTでは検討したすべての症例でびまん性肥厚が認められたが、胸部X線写真では70%しか認められなかったと述べている。

Friedmanらは33)、胸膜プラークと同様に、びまん性胸膜肥厚もHRCTが有用であると述べている。一方、Aberleらは通常のCTで認められた4例(14%)のびまん性胸膜肥厚のうち2例(7%)しかHRCTでは検出されなかったことを記載している34)。HRCTでも、胸膜下水腫はびまん性胸膜肥厚との鑑別が困難であるが、そのような症例はまれである27)。石綿関連良性疾患のコンピューター断層撮影図解集において、胸膜プラークの基準にも臓側胸膜肥厚の基準にも合わない像に対して、“不確定な胸膜肥厚”という用語を用いている24)。

Lynchらは、CT上、びまん性胸膜肥厚を厚みが3mm以上、幅が5cm以上、頭尾方向に8cm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35)。これに対して、3mm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27)。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、拡がりでは区別されない。Geftterらは36)、びまん性という定義においては肋骨横隔膜角の消失を含めることは有用であるかもしれないと述べている。

HRCT上でびまん性胸膜肥厚に関連してしばしば認められるいくつかの所見がある。肺実質内帯状像 parenchymal band と円形無気肺である。小さな parenchymal band は“crow's feet”として知られている37)。これらの所見がみられる時は、胸膜肥厚が臓側胸膜に関連していることを示唆している。びまん性胸膜肥厚に伴ってしばしば胸膜外脂肪の増加が認められる38)。

いくつかの文献で、HRCTは石綿関連疾患の診断において、簡単で、信頼性があり、再現性のよい手法であることが示されており、国際分類の一部としてそれを使用することは可能であろうと述べられている37)39)40)。石綿曝露を受けた患者の臨床医学的な管理方法に関するフランスのコンセンサス会議審査委員会は、胸部CT検査による石綿関連疾患の検出が感度や特異性の点で優れていることを確認し、1999年以降、胸部CT検査の実施を強く推奨している24)。

Pricらは40)、ILOの胸部X線写真分類による肺野の線維化やびまん性胸膜肥厚の評価は読影者間の診断の一致率が悪いとため、HRCTを国際分類に用いることを推奨している。Ameilleらは41)、HRCTでも石綿低濃度曝露者における軽度の胸膜病変の評価では読影者間の診断の一致率が悪いことを指摘している。

文献リスト

- (1) McLoud TC, Woods BO, Carrington CB, Epler GR, Gaensler EA. Diffuse pleural thickening in an asbestos-exposed population: prevalence and causes. AJR 1985; 144: 9-18.

- (2) Sargent EN, Gordonson J, Jacobson G, Birnbaum W, Shaub M. Bilateral pleural thickening: a manifestation of asbestos dust exposure. *AJR* 1978; 131:519-585.
- (3) 田村猛夏：非腫瘍性石綿関連胸膜病変に関する研究 第3篇 びまん性胸膜肥厚の経時的変化について. *奈医誌* 1988; 39:89-98.
- (4) Report by the Industrial Injuries Advisory Council in accordance with Section 171 of the Social Security Administration Act 1992; asbestos related diseases. London, United Kingdom; Her Majesty's Stationary Office, 1996.
- (5) Rosenstock L, Hudson LD. The pleural manifestations of asbestos exposure. *Occupational Medicine* 1987; 2:383-407.
- (6) Solomon A. Radiological features of asbestos-related visceral pleural changes. *Am J Ind Med* 1991; 19:339-355.
- (7) Maffessanti M, Bortolotto P, Grotto M. Imaging of pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:138-144.
- (8) Fletcher DE, Edge JR. The early radiological changes in pulmonary and pleural asbestosis. *Clin Radiol* 1970; 21:355-365.
- (9) Hillerdal G. Non-malignant asbestos pleural disease. *Thorax* 1981; 36:669-675.
- (10) Rockoff SD, Kagan E, Schwartz A, Kriebel D, Hix W, Rohatgi P. Visceral pleural thickening in asbestos exposure: the occurrence and implications of thickened interlobar fissures. *J Thorac Imag* 1987; 2:58-66.
- (11) Ameille J, Brochard P, Brechot JM, Pascno T, Cherin A, Raix A, Fredy M, Bignon J. Pleural thickening: a comparison of oblique chest radiographs and high-resolution computed tomography in subjects exposed to low levels of asbestos pollution. *Int Arch Occup Environ Health* 1993; 64:545-548.
- (12) Hosoda Y, Saito N, Hashiya J, Chida Y, Chikauchi Y. Differential diagnosis of asbestos-induced pleural thickening using computer tomography: a preliminary study, in *Biological Effects of Mineral Fibres*, Wagner JC ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1980, 527.
- (13) Lee YC, Runnion CK, Pang SC, de Klerk NH, Musk AW. Increased body mass index is related to apparent circumscribed pleural thickening on plain chest radiographs. *Am J Ind Med* 2001; 39:112-116.
- (14) Ameille J, Matrat M, Paris C, Joly N, Raffaelli C, Brochard P, Iwatsubo Y, Pairon JC, Letourneux M. 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.
- (15) Kee ST, Gamsu G, Blanc P. Causes of pulmonary impairment in asbestos-exposed individuals with diffuse pleural thickening. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:789-793.
- (16) Yates DH, Browne K, Stidolph PN, Neville E. Asbestos-related bilateral diffuse pleural thickening: natural history of radiographic and lung function abnormalities. *Am J Respir*

Crit Care Med 1996; 153:301-306.

- (17) Greene R, Boggis C, Jantsch H. Asbestos-related pleural thickening: effect of threshold criteria on interpretation. *Radiology* 1984; 152:569-573.
- (18) International Labor Office International Classification of Radiographs of Pneumoconioses. Geneva, Switzerland: International Labour Organization; 2003.
- (19) Miller A. Radiographic readings for asbestosis: misuse of science – validation of the ILO classification. *Am J Ind Med* 2007; 50:63-67.
- (20) Bourbeau J, Ernst P. Between- and within-reader variability in the assessment of pleural abnormality using the ILO 1980 international classification of pneumoconioses. *Am J Ind Med* 1988; 14:537-543.
- (21) Hillerdal G. Pleural lesions and the ILO classification: the need for a revision. *Am J Ind Med* 1991; 19:125-130.
- (22) Hoyle JL, Walker JKR. New definition of diffuse pleural thickening for industrial injuries benefits claims. *BMJ* 2009;339:b3953.
- (23) Currie GP, Watt SJ, Makell NA. An overview of how asbestos exposure affects the lung. *BMJ* 2009; 339:b3209 doi:10. 1136/bmj.b3209.
- (24) Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Mompoin D, Ameille J, Letourneux M, Friji J. Laurent F. Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de l'amiante. *J Radiol* 2007; 88:845-862.
- (25) Solomon A. Radiological features of asbestos-related visceral pleural changes. *Am J Ind Med* 1991; 19:339-355.
- (26) Im J-G, Webb WR, Rosen A, Gamsu G. Costal pleura: appearances at high-resolution CT. *Radiology* 1989; 171:125-131.
- (27) Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. *Clin Radiol* 2000; 55:422-432.
- (28) Schwartz DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. *Chest* 1991; 99:191-198.
- (29) Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, Chabat F, Sheehan RE, Musk AW, Hansell DM. Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology* 2001; 220:237-243.
- (30) Tiitola M, Kivisaari L, Zitting A, Huuskonen MS, Kaleva S, Tossavainen A, Vehmas T. Computed tomography of asbestos-related pleural abnormalities. *Int Arch Occup Environ Health* 2002; 75:224-228.
- (31) Miles SE, Sandrini A, Johnson AR, Yates DH. Clinical consequences of asbestos-related diffuse pleural thickening: a review. *J Occup Med and Toxicol* 2008; 3:20
- (32) Al Jarad N, Poulakis N, Pearson MC, Rubens MB, Rudd RM. Assessment of asbestos-induced pleural disease by computed tomography: correlation with chest radiograph and lung function. *Respir Med* 1991; 85:203-208.

- (33) Friedman AC, Fiel SB, Fisher MS, Radecki PD, Lev-Toaff AS, Caroline DF. Asbestos-related pleural disease and asbestosis: a comparison of CT and chest radiography. *AJR* 1988; 150:269-275.
- (34) Aberle DR, Gamsu G, Ray CS, Feuerstein IM. Asbestos-related pleural and perenchymal fibrosis: detection with high-resolution CT. *Radiology* 1988; 166:729-734.
- (35) Lynch DA, Gamsu G, Aberle DR. Conventional and high-resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related diseases. *Radiographics* 1989; 9:523-551.
- (36) Geftter WB, Epstein DM, Miller WT. Radiographic evaluation of asbestos-related chest disorders. *CRC Critical Reviews in Diagnostic Imaging*. Volume 21, Issue 2. 1984 p. 133-181.
- (37) Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, Winant C, Sergeant G, De Vuyst P. Asbestosis, pleural plaques and diffuse pleural thickening: three distinct benign responses to asbestos exposure. *Eur Respir J* 1998, 11:1021-1027.
- (38) Aberle DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. *Clinics in Chest Medicine* 1991; 12:115-131.
- (39) American Thoracic Society (ATS). Medical Section of the American Lung Association: the diagnosis of nonmalignant diseases to asbestos. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:363-368.
- (40) Peric I, Novak K, Barisic I, Mise K, Vuckovic M, Jankovic S, Tocilj J. Interobserver variations in diagnosing asbestosis according to the ILO classification. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009; 60:191-195.
- (41) Ameille J, Mattel N, Laurent F, Letourneux M, Paris C, Clement A, Chamming S, Conso F, Pairon J-C. Computed tomography findings in urban transportation workers with low cumulative asbestos exposure. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11(12):1352-1357.

3. 呼吸機能

びまん性胸膜肥厚では胸膜プラークと異なり、胸郭の臓側胸膜と壁側胸膜が癒着するために、呼吸運動の伴う肺の動きが制限される。この影響は吸気相、特に深吸気相の肺容量増加に大きく関与する肺底部、すなわち横隔膜側でより大となる。その結果、全肺気量(TLC)、肺活量(VC)、努力肺活量(FVC)の減少が引き起こされ、拘束性換気障害を呈する。また、肺拡散能(D_{LCO})も低下するが、びまん性胸膜肥厚による肺容量の減少が原因で、肺気量(V_A)で補正した D_{LCO}/V_A はほぼ正常に保たれているか、あるいは高いと報告されている。しかし、石綿肺を伴うとTLC, VC, FVCの減少はより強くなり、 D_{LCO} も D_{LCO}/V_A も低下する。

なお、石綿粉じん吸入者は石綿以外の粉じんを吸入していることも多く、さらに喫煙者が多いこともあり、呼吸機能障害は拘束性換気障害単独ではない。

本項では石綿粉じん暴露によるびまん性胸膜肥厚を中心に呼吸機能障害について、論文をレビューする。

本項で使用する呼吸機能検査に関する略字

TLC: 全肺気量	%TLC: 予測 TLC に対する%
VC: 肺活量	%VC: 予測 VC に対する%
FVC: 努力肺活量	RV: 残気量
RV/TLC: 残気率	V_A : 肺胞気量
FEV ₁ : 1 秒量	%FEV ₁ : 予測 1 秒量に対する%
FEV ₁ /FVC: 1 秒率	D_{LCO} : 肺拡散能
FEV ₂₅₋₇₅ : 肺活量の 25%-75%の気速	FEV ₇₅₋₈₅ : 肺活量の 75%-85%の気速

(1) 拘束性換気障害

胸膜肥厚と TLC や VC 低下の関係については多くの報告がある。なお、報告者の多くは VC の代わりに FVC を使っている。

Cotes と King 1 (1988) は 172 名のアスベスト関連疾患および疑い例（びまん性胸膜肥厚は 110 名）の胸部 X 線写真と呼吸機能検査所見から、年齢、身長、喫煙歴を考慮しても、びまん性胸膜肥厚の程度（広がり）が強いほど、最大吸気量、予備呼気量、最大呼気流量が減少すると報告した。また、FVC と FEV₁ も低下するが、閉塞性換気障害の指標である 1 秒率は低下しないと報告している。

Schwartz ら 2 (1990) も 1,211 名の板金加工従事者の検討で、限局性胸膜肥厚で FVC は予測値の 4%、びまん性胸膜肥厚で 10%低下していたと報告している。

Miller ら 3 (1992) は 2,611 名の石綿粉じん暴露者を調査し、胸部 X 線写真で肺野に異常影を認めない 0 型で、胸膜肥厚所見のない群の %FVC は 89.8%(0/-)、89.9%(0/0)であったのに対し、限局性胸膜肥厚の群で 86.8%、83.9%、びまん性胸膜肥厚群で 77.0%、72.9%と、びまん性胸膜肥厚を伴う場合、FVC は予測値よりも 23~27%も減少している

ことを示した。

Yates ら4 (1996)は64名のびまん性胸膜肥厚患者の自覚症状、呼吸機能、画像所見を検討し、 D_{LCO}/V_A を除き予測値に対する FEV_1 、FVC、TLC、RVはすべて低下していた。また、36名については8～9年にわたって観察したが、予測値に対する FEV_1 とFVCだけが経年的に減少した。 FEV_1/FVC は変化しなかった。また、画像からみた胸膜肥厚の程度も悪化したが、呼吸機能の変化とは関連しなかった。

胸膜肥厚の程度とFVCの減少との関係について、CTを用いた検討もされている。

AlJard ら5 (1991)は胸部CTで確認したびまん性胸膜肥厚患者20例を検討し、胸膜病変の検出には従来の胸部X線写真よりも胸部CTのほうが優れていたと報告しているが、あわせて、胸部CTで得られた胸膜病変のスコアは胸部X線写真でえられてスコア同様に FEV_1 、FVC、TLC、FRCと負の相関を示し、拘束性換気障害が胸膜病変の程度と相関することを示した。

Schwartz ら6 (1993)は石綿粉じん暴露歴のある60人（胸部X線写真で異常なし(28.4%)、石綿肺(13.3%)、胸膜線維化(40%)、石綿肺＋胸膜線維化(18.3%)）を対象に呼吸機能を比較し、高分解能CTで求めた胸膜肥厚の体積とTLCとは負の相関を示した。

Copley ら7 (2001)は50人のびまん性胸膜肥厚患者を対象に、胸膜肥厚の広がりや従来胸部X線写真に加えて、CTを使用した4つの異なる方法で求め（①主観的単純評価、②主観的包括的評価、③トレーシングペーパーを使った従量法による胸膜肥厚の面積測定、④半自動解析プログラムをつかった胸膜肥厚の面積測定）、呼吸機能(FEV_1 、FVC、TLC、RV、 RV/TLC 、 D_{LCO}/V_A)と比較した。いずれの方法も画像評価と呼吸機能の相関係数には大きな差はなく、びまん性胸膜肥厚の程度が強いほど FEV_1 、FVC、TLCが低下した。興味あることに、高度の解析プログラムをつかって胸膜肥厚を測定しても、あるいは、トレーシングペーパーを使った従量法による胸膜肥厚の面積測定をおこなっても、呼吸機能検査との相関をみるかぎり従来の主観的CT評価法と大きな差はなかった。

(2) 閉塞性換気障害

びまん性胸膜肥厚に閉塞性換気障害を伴うかどうかについては議論がおおい。石綿粉じん暴露者にかぎらずじん肺患者には喫煙者が多いことも、呼吸機能の解釈を難しくしている。

Cotes と King 1 (1988)は胸膜肥厚はFVCと FEV_1 の低下を伴うが、閉塞性換気障害の指標である1秒率は関連しないと報告した。しかし、対象者の1秒率が平均で65.3%と正常下限の70%より低く、閉塞性換気障害を合併した者が対象に多く含まれている事は解釈にあたって注意が必要であろう。

Schwartz ら6 (1993)も暴露歴のある60人を対象に、胸部X線所見から、異常所見なし、石綿肺、胸膜線維化、石綿肺＋胸膜線維化の4群で呼吸機能を比較した。胸膜

線維化は拘束性換気障害が有意であるが、1秒率は4群で差を認めなかったと述べている。しかし、対象の多くは喫煙者であり、かつ、胸膜線維化のみと診断した群の1秒率は平均68.0%であり、閉塞性換気障害の者が対象に多く含まれていたことを意味している。

また、AlJard ら5 (1991)は1秒率 $\geq 70\%$ でかつ胸部CTで胸膜病変のみを確認した症例で呼吸機能検査を行い、FVCやTLCの低下、すなわち拘束性換気障害が胸膜病変の程度と相関することを示した。

Yates ら4 (1996)はびまん性胸膜肥厚で8~9年間経過観察した36名の検討では1秒率は変化はなかった。

その一方で、石綿はむしろ閉塞性換気障害を引き起こすとした報告もある。

KilburnとWarshaw8 (1991)は石綿粉じん暴露による異なる肺病変と呼吸機能との関係を調べた。対象は胸部X線写真で診断した、胸膜プラークかびまん性胸膜肥厚のみ310名、石綿肺のみ596名、両者合併322名の計1298名。胸膜病変のみで非喫煙者108名の呼吸機能は気道閉塞を示す FEV_{25-75} が予測値の80.6%、 FEV_{75-85} が予測値の69.6%、 FEV_1 が予測値の89%と低下していたのに対し、FVCは予測値の95%、TLCは104%であり、胸膜病変の呼吸機能障害は拘束性ではなく閉塞性換気障害であった。また、軽度の石綿肺（1型）でも呼吸機能は閉塞性換気障害であった。

なお、閉塞性換気障害（閉塞性気道病変）との関係については喫煙の影響を無視して議論できない。そのため、本項の喫煙に関するレビューも参照していただきたい。

（3）肺拡散能 (D_{LCO})

びまん性胸膜肥厚のみの場合、肺拡散能は低下するが、 V_A で補正すると(D_{LCO}/V_A)正常に保たれている。

CotesとKing1 (1988)はびまん性胸膜肥厚に加え肺野に小陰影があると D_{LCO} が低下したと報告。また喫煙者と短期過去喫煙者は非喫煙者と長期過去喫煙者に比べて1秒率が低下しているだけでなく、 D_{LCO} と D_{LCO}/V_A の両方とも低下していたと報告している。

AlJard ら5 (1991)もびまん性胸膜肥厚の症例について、胸部CTおよび胸部X線写真で得られた胸膜肥厚の程度と、 D_{LCO} は負の相関を示したが、 D_{LCO}/V_A とは相関がなかったと報告している。

Copley ら7 (2001)は石綿粉じん暴露者21名を含む50名の胸膜肥厚症例を検討し D_{LCO} は $71.6 \pm 20.2\%$ に低下していたが、 D_{LCO}/V_A は $103.1 \pm 25.2\%$ と保持されていた。また同じ著者ら9 (2007)は石綿粉じん吸入の133例を対象に胸部CT所見で、①肺の線維化の程度、②気腫化の程度、③びまん性胸膜肥厚の程度をそれぞれ独立変数として、TLC、 D_{LCO} を求める重回帰式を発表したが、その報告の中でも、びまん性胸膜肥厚の程度と D_{LCO} は負の相関を、 D_{LCO}/V_A とは相関関係なしとなっている。

一方で D_{LCO} は胸部X線写真で肺野に異常がなくても、それでは検出できない線維化

病変（石綿肺）があるために、 D_{LCO} が低下した可能性も指摘されている。

Dujic ら¹⁰（1992）は石綿粉じん暴露による肺病変を早期にとらえる手段としての D_{LCO} に着目し、詳細に検討している。彼らは石綿粉じん暴露者 14 名を毎年 1 回、9 年間観察した。観察開始時は全例 0/0 型で、9 年後には 3 例のみが 0/1 型へ、残りは 0/0 型のままであった。当初 D_{LCO} は上昇していたが、その後正常になった。また、抗炎症効果を期待してインドメサシンを投与すると D_{LCO} と D_{LCO} の膜成分が正常になった。あわせて、後半の 2 年間は高分解能 CT で肺野の線維化病変を調べ、胸部 X 線写真では 0/0、0/1 型であっても肺野に線維化病変があることを示した。これらから、石綿粉じん吸入は当初は肺野の炎症性変化がおこり、その結果 D_{LCO} が上昇（ D_{LCO} の膜成分の上昇）が起こっており、炎症が収まることで D_{LCO} が正常化したと考察している。これらを考慮すると、びまん性胸膜肥厚があり、胸部 X 線写真で肺野は 0/0、0/1 型と判断しても軽度の肺の線維化病変（石綿肺）を合併している可能性があり、 D_{LCO} の低下はびまん性胸膜肥厚による肺容量の減少だけでなく、肺の線維化による拡散障害も加わっている可能性がある。

（4）肋骨横隔膜角（肋横角）の鈍化との関係

Cotes と King¹（1988）はびまん性胸膜肥厚に肋骨横隔膜角の消失がある場合は、ない場合に比べて最大吸気量の減少がより強かったと報告している。

Bourbeau ら¹²（1990）は 110 名の石綿粉じん暴露者を調べ、胸部 X 線写真で 44.5% にプラーク、5.5% にびまん性胸膜肥厚を認めた。これらで胸膜肥厚の厚さの程度、肋横角の消失の有無、横隔膜プラークの有無について、呼吸機能との関係は、肋横角の消失の有無が FEV_1 、FVC や運動時の換気量の変化と有意の相関を示した。

Kilburn と Warshaw⁸（1991）も報告の中で、びまん性胸膜肥厚のみ（129 名）と、びまん性胸膜肥厚に肋横角の消失をともなったもの（61 名）を比較し、FVC は 88.8% と 84.8%， FEV_1 は 86.2% と 79.4%， FEV_{25-75} は 75.9% と 66.3% で、肋横角の消失を伴ったほうが有意に低下していた。1 秒率は 72.4% と 68.4% で、肋横角の消失を伴うとより低下していたが有意差はなかった。また、TLC は 102.9% と 106.6% で有意差はなかった。

以上より、びまん性胸膜肥厚に肋横角の消失を伴うと、気道閉塞がより強くなるとしている（レビュー担当者注：調べた範囲で気道閉塞（閉塞性換気障害）を強調しているのは彼らだけである）。

Broderick ら¹³（1992）は 1211 名の石綿粉じん暴露者を検討した（0 型が 83.1%，1 型が 16.2%，2 型が 0.7%，プラークのみが 21.5%，びまん性胸膜肥厚が 6.1%）。これらについて、肋横角の消失の有無、横隔膜上のプラークの有無、胸膜肥厚の厚さと長さ、プラークの石灰化の有無、胸膜肥厚の型（限局性、びまん性）と、FVC と自覚症状を検討した。肋横角の消失の有無、胸膜肥厚の厚さと長さ、肥厚の型（限局性、びまん性）がそれぞれ独立して FVC に低下に関与しており、横隔膜上のプラークの有無やプラークの石灰化の有無は関係していなかった。また、労作時の呼吸困難は 45.6% の 552

名に認めたが、胸膜肥厚の厚さと長さに対してのみ相関（傾向のみ）をみとめた

Singh ら14 (1999) はアスベスト被爆者で石綿肺を伴わない 26 人（胸部 X 線写真で異常なし 7 人，プラークのみ 12 人，びまん性胸膜肥厚 7 人）を検討した．その結果，最大呼気から最大吸気位の肺気量の増加は下部胸郭の動きによるところが大であることから，横隔膜と胸膜が肥厚し癒着することで，吸気相後半から終末期にかけての胸郭の拡大が制限され肺活量が低下すると報告した．あわせて，横隔膜の解剖学的特徴からも肥厚癒着している部位は腱中心ではなく，横隔膜の筋肉部であることも横隔膜の運動制限をより強くしている．

肋横角の消失があるということは，換気に重要な横隔膜の動きが強く制限されることを意味しており，びまん性胸膜肥厚に肋横角の消失を伴うと，換気障害はより強くなる．

（５）呼吸困難

びまん性胸膜肥厚患者は呼吸困難を訴えることが多い．

Bourbeau ら 11 (1990) は胸膜プラークあるいはびまん性胸膜肥厚のある患者のほう
が，ないものよりも呼吸困難の頻度が高いと報告した (34.4% vs 28.3%)．

Yates ら 4 (1996) は 64 名のびまん性胸膜肥厚患者の 95% が呼吸困難を，半数以上が胸痛と訴えていたと報告．あわせて呼吸困難の程度を 4 段階（呼吸困難なし，軽度，中等度，重度）で検討したが，63% が中等度で，体動にともなう呼吸困難は 22% にすぎず，呼吸困難の頻度は高いものの，その程度は比較的軽い．

Miller ら15 (1993) は呼吸機能検査が正常か軽度異常であるにもかかわらず呼吸困難を訴える患者が石綿による胸膜肥厚症例に多い理由を調べる目的で以下の研究をおこなった．対象は 23 名の石綿粉じん暴露者で，胸部 X 線写真は全員 0/0～0/1 型（びまん性胸膜肥厚 10 人，限局性肥厚 13 人）．これらを呼吸機能検査から 3 群に分類した [呼吸機能検査が正常群，軽度拘束性換気障害群 ($64\% < \%FVC < 79\%$)，軽度閉塞性換気障害群 ($60\% < FEV_1/FVC < 69\%$)]．全員に漸増運動負荷を行なったところ，まず 3 群とも運動に伴う換気の亢進が大で，軽度拘束性および軽度閉塞性換気障害の群 (11 名) では正常群に比べて運動にともなう死腔換気率の増大が大であった．また，11 名中 3 名で PaO_2 が低下した．以上より，運動に伴う換気の亢進と死腔換気率の増大が，呼吸困難を訴える背景であると報告した．

（６）胸膜肥厚と石綿肺の合併による呼吸機能障害

胸部 X 線写真からは肺野に石綿肺を疑う所見がないにもかかわらず，呼吸機能検査所見からは石綿肺を疑う例が多いことが報告されている．

Kilburn と Warshaw 16 (1990) は 4,572 名の石綿粉じん暴露者の中で胸部 X 線写真から横隔膜の胸膜プラークのみ認めた 79 名（非喫煙者 21 名，喫煙者 43 名）の呼吸機能を検討した．非喫煙者，喫煙者ともに FEV_1 ， FEV_{75-85} ， FEV_1/FVC は低下した．一方で胸部 X 線写真からもとめた TLC と RV/TLC は増加していた．これらから，胸部 X 線写真

で胸膜プラークのみで肺野に異常を認めなくても石綿肺を合併している可能性がある
と報告している。

Miller ら 3 (1992) も 2611 名の石綿粉じん吸入歴のある者の検討で、肺野にびまん
性小陰影のあるものはその程度が大きいほど、びまん性胸膜肥厚に伴う VC の低下が強
いと報告している。胸部 X 線写真でびまん性胸膜肥厚にいわゆる 1 型や 2 型と判定す
るものが多くいることも論文中の表をみるとわかる。

(7) 喫煙

石綿粉じん暴露者に限らずじん肺申請者には喫煙者が多い。一般に喫煙による呼吸
器疾患の代表が COPD である。重喫煙者の約 1/4 が COPD を発症し、COPD は肺の過膨張
と閉塞性換気障害を呈する。当然ながら喫煙による肺障害が石綿による呼吸機能障害
を一層複雑にする。

Wollmer ら 17 (1987) は 137 名のアスベストセメントの暴露者と 49 名の健常者を
対象に、喫煙者と非喫煙者で、安静時と運動時の呼吸機能を比較した。暴露者は程度
の差はあれ、COPD あるいは石綿肺あるいは両方が存在したが、重回帰分析の結果、石
綿粉じん暴露は線維化病変に、喫煙は閉塞性気道病変に関係していた。また、運動能
力（運動耐容能）の低下は喫煙と気道閉塞障害に関係していた。また、運動能力の低
下と石綿粉じん暴露とは有意な相関が無かったことから、石綿粉じん暴露者における
喫煙が気道閉塞（COPD）を引き起こし、それが運動耐容能の低下に結びついている可
能性を指摘している。

Begin ら 18 (1995) はシリカ暴露あるいは石綿粉じん暴露者で、ILO 区分で 0 型と 1
型の 207 名を対象に CT で肺気腫の比率を比較した。非喫煙者では 0 型で 5%（20 名
中 1 名のみ）、1 型で 73%（11 名中 8 名）に CT で肺気腫を認めた。一方、喫煙者では、
シリカ暴露者の 55% に、石綿粉じん暴露者の 29% に CT で肺気腫を認めた ($p < 0.04$)。
以上より、石綿粉じん暴露のほうがシリカ暴露よりも喫煙による肺気腫（COPD）の合
併は少ないと報告している。

Alfonso ら 19 (2004) は石綿粉じん暴露者（石綿作業従事者 819 名と工場近辺の住民
573 名）の呼吸機能（FEV₁, FVC, FEV₁/FVC）を 3.3～5.7 年経過観察した。石綿吸入歴
が長いほど、石綿肺があるものほど FEV₁, FVC, FEV₁/FVC が減少していた。また、現喫
煙者のほうが非喫煙者に比べて、これらの低下はより強く、かつ、経年的低下の程度
もより大であった。しかし、呼吸機能の悪化に、石綿粉じん暴露の程度と喫煙との間
に関係はなかった。このことは石綿肺の進行に喫煙は関係していないことを示唆して
いる。

一方、下記の論文では胸膜病変を中心に喫煙との関係を言及している。

Andrion ら 20 (1984) は石綿粉じん吸入歴のある 86 名（50 歳以上、男性）の剖検肺
の検討から、胸膜プラークの出現率は、喫煙者は 68 名中 42 名と高率であったのに対

し、非喫煙者では18名中4名と低率であったことから、胸膜プラークの発生に喫煙の関係を示唆した。

しかし、以下の報告はいずれも喫煙の関係を否定するものである。

春日ら²¹ (1987) は石綿粉じん暴露10年以上の184名を調べ、胸膜病変のあった者は、非喫煙者31名中9名、中等度喫煙者(Brinkman index<400)53名中20名、重喫煙者(Brinkman index $\geq$ 400)100名中40名であったが、胸膜病変の出現頻度は3群間で有意差はなく、喫煙と胸膜病変との関連を示せなかった(ただし、肺野病変の出現については、非喫煙者、中等度喫煙者、重喫煙者の順に1型以上の肺野所見を有する者が有意に多かった)

Yano ら²² (1993) も我が国のブレーキ製造業従事者134名(非喫煙者20名、過去喫煙者29名、現喫煙者78名)を1978年から1990年まで観察し、胸部X線写真から胸膜肥厚の最大値を求め、その数値の経年変化と喫煙との関係を調べたが、胸膜肥厚は経年的に増加したが、その増加は喫煙者と非喫煙者で有意差がなかった。

文献リスト

- (1) Cotes JE, King B. Relationship of lung function to radiographic reading (ILO) in patients with asbestos related lung disease. *Thorax* 1988; 43:777-783.
- (2) Schwartz DA, Fuortes LJ, Galvin JR, Burmeister LF, Schmidt LE, Leistikow BN, Lamarte FP, Merchant JA. Asbestos-induced pleural fibrosis and impaired lung function. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:321-26.
- (3) Miller A, Lilis R, Godbold J, Chan E, Selikoff IJ. Relationship of pulmonary function to radiographic interstitial fibrosis in 2,611 long-term asbestos insulators: an assessment of the ILO profusion score. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:263-70.
- (4) Yates DH, Browne K, Stidolph PN, Neville E. Asbestos-related bilateral diffuse thickening: natural history of radiographic and lung function abnormalities. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:301-306.
- (5) AlJarad N, Poulakis N, Pearson MC, Rubens MB, Rudd RM. Assessment of asbestos-induced pleural disease by computed tomography -correlation with chest radiograph and lung function. *Respir Med* 1991; 85:203-208.
- (6) Schwartz DA, Galvin JF, Yagla SJ, Speakman SB, Merchant JA, Hunninghake GW. Restrictive lung function and asbestos-induced pleural fibrosis. *J Clin Invest* 1993; 91:2685-2692.
- (7) Copley SJ, Wells AU, Rubens MB, Chabat F, Sheehan RE, Musk AW, Hansell DM. Functional consequences of pleural disease evaluated with chest radiography and CT. *Radiology* 2001; 220:237-2443.
- (8) Kilburn KH, Warshaw RH. Abnormal lung function associated with asbestos disease of pleura, the lung, and both: a comparative analysis. *Thorax* 1991; 46:33-38.

- (9) Copley SJ, Lee YCG, Hansell DM, Sivakumaran P, Rubens MB, Taylor AJN, Rudd RM, Musk AW, Wells AU. Asbestos-induced and smoking related disease: apportioning pulmonary function deficit by using thin-section CT. *Radiology* 2007; 242:258-266.
- (10) Dujic Z, Tocilj J, Boschi S, Saric M, Eterovic D. Biphasic lung diffusing capacity: detection of early asbestos induced changes in lung function. *Brit J Ind Med* 1992;49:260-267.
- (11) Bourbeau J, Ernst P, Chrome J, Armstrong B, Becklake MR. The relationship between respiratory impairment and asbestos-related pleural abnormality in an active work force. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:837-842.
- (12) Broderick A, Fuortes LJ, Merchant JA, Galvin JR, Schwartz DA. Pleural determinants of restrictive lung function and respiratory symptoms in an asbestos-exposed population. *Chest* 1992; 101:684-691.
- (13) Singh B, Eastwood PR, Finucane KE, Panizza JA, Musk AW. Effect of asbestos-related pleural fibrosis on excursion of the lower chest wall and diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1507-1515.
- (14) Miller A, Bhuptani A, Sloane MF, Brown LK, Teirstein AS. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with asbestos-related pleural thickening and normal or slightly abnormal lung function. *Chest* 1993; 103:1045-1050.
- (15) Kilburn KH, Warshaw RH. Abnormal pulmonary function associated with diaphragmatic pleural plaque due to exposure to asbestos. *Brit J Ind Med* 1990; 47:611-614.
- (16) Wollmer P, Eriksson L, Jonson B, Jakobsson K, Albin M, Skerfving S, Welinder H. Relation between lung function, exercise capacity, and exposure to asbestos cement. *Brit J Ind Med* 1987; 44:542-549.
- (17) Begin R, Filion R, Ostiguy G. Emphysema in silica- and asbestos-exposed workers seeking compensation. *Chest* 1995; 108:647-655.
- (18) Alfonso HS, Fritschi L, de Klerk NH, Olsen N, Sleith J, Musk AW. Effects of asbestos and smoking on the levels and rates of changes of lung function in a crocidolite exposed cohort in western Australia. *Thorax* 2004; 59:1052-1056.
- (19) Andrion A, Pira E, Mollo F. Pleural plaques at autopsy, smoking habits, and asbestos exposure. *Eur J Respir Dis* 1984; 65:125-30.
- (20) 春日宏友, 三上理一郎, 田村猛夏, 宮崎隆治, 成田亘啓. 石綿曝露に由来する肺野・胸膜病変に対する喫煙の影響. *産業医学* 1987; 29:191-195.
- (21) Yano E, Tanaka K, Funaki M, Maeda K, Matsunaga C, Yamaoka K. Effect of smoking on pleural thickening in asbestos workers. *Brit J Ind Med* 1993;50:898-901.

4. 石綿計測

びまん性胸膜肥厚に係る肺内アスベストの鉱物学的分析が行われた報告として、Gibbs らのグループによる分析透過型電子顕微鏡 (ATEM) による肺内アスベスト繊維の定量分析、De Vuyst らの症例報告中の ATEM による BALF 中アスベスト繊維分析、Voisin らの石綿小体分析が主なものであった。

Gibbs と Pooley (1996) は、アスベスト関連疾患と肺内アスベスト繊維量の関係の傾向として、石綿肺と肺がんで最も高濃度であり、中皮腫とびまん性胸膜肥厚はこれより濃度は低く、胸膜プラークでは低濃度であると述べている。

(1) 肺内アスベスト繊維の定量的分析

びまん性胸膜肥厚症例の肺内アスベスト繊維数の定量的評価は、Pooley の ATEM 分析に基づくものが多い。Pooley によるアスベスト繊維分析試料の作製法と計測法の概要は以下のものである (Gibbs ら (1991))。

分析する組織を 2 分割し、半分は 80℃ で乾燥し、乾湿重量の秤量を行う。残りの半分は 40% の水酸化カリウムで消化し、水洗した後、350℃ で 3 時間の灰化を酸素雰囲気で行う。これら処理後の残渣を蒸留水に懸濁させ、一定量を分取し、ニュークリポアフィルターでろ過し、回収する。残渣を保持したニュークリポアフィルターにカーボン蒸着を施し、クロロホルムでフィルターを溶解した後に残るカーボン膜を金の電顕グリッドに回収し、分析試料とする。ATEM 計測は 200 本以上の繊維状物質について行い、EDS による化学分析で繊維状物質の種類の同定を行い、同時に 100～200 本の繊維状物質の長さや幅のサイズ計測も行う。結果は 1g 乾燥肺重量あたりの繊維本数で表す。

Stephens ら (1987) は、びまん性胸膜肥厚症例の剖検肺 7 例について、光学顕微鏡と ATEM による肺内鉱物性繊維の分析と検討を行っている。これら 7 例は男性で、アスベストばく露職歴が 2～25 年認められている。5 例の光学顕微鏡分析では、2.913 万～37.8 万本/g 乾燥肺の鉱物性繊維が検出されており、一般人の 2 万本未満レベル、胸膜プラーク有所見例の 1～5 万本レベルよりも高濃度にある傾向が認められる。

ATEM による鉱物性繊維の分析では、アスベストとしてクロシドライト・アモサイト・クリソタイル (その他に 1 例でアクチノライト) が検出され、その他にムライト・ルチル (酸化チタン)・酸化鉄などの鉱物性繊維が多く検出されている。6 例では角閃石系アスベスト繊維数は 2.4～28 百万本/g 乾燥肺で、一般人の 2 百万本未満レベルを超えている。残りの 1 例は、角閃石系アスベスト繊維数が少なく、クリソタイルが 14.4 百万本/g 乾燥肺となっている。職歴は軍需品工場勤務であるが、クリソタイルが多い理由の言及はない。また、4 例では、アスベスト繊維よりムライト繊維が高濃度で検出されているが、この事実とびまん性胸膜肥厚との関係については不明としている。

Gibbs ら (1991) は、びまん性胸膜肥厚症例 13 例 (男性、47～80 歳) について、その

肺内アスベスト繊維の ATEM による分析結果を示している。この内の 4 例は、上述の Stephens ら (1987) と同一症例の再検討であり、他に Davies ら (1991) の症例報告 (3 例) にある 2 例も含まれるとみられる。なお 13 例の内、アスベストばく露を原因とするびまん性胸膜肥厚は 11 例としている。

アスベスト繊維計測は、剖検肺から得られた胸膜下の上下葉端部・下葉底部の肺実質 (subpleural), 上下葉中央部の肺実質 (central), 胸膜 (pleural) の 3 か所それぞれでプールした組織を対象に行われた。13 例について、クロシドライト, アモサイト, クリソタイルの各部位における繊維数濃度 (1g 乾燥組織あたり) が示されている。なお、13 例の内 1 例については、他例より高濃度であるため、異常値として、統計的検討からは除外している。また、表 (Table2) に示されている、この除外例の数値は小数点の位どりに誤りがみられ、数字の取扱いに注意が必要である。

アスベスト繊維数は、3 百万本台から 3 億本台のレベルに至るまで、事例により様々な結果が得られている。部位別でみると、胸膜では角閃石系アスベスト繊維の濃度が低く、クリソタイルの濃度が高い傾向が認められている。しかし、肺中心部に対して端部でアスベスト繊維数が著しく増加する傾向は認められていない。分散分析によると、アスベスト繊維種と繊維サイズ (長さ・幅) について、またアスベスト繊維の長さと存在部位について有意の関係が認められている。個別のアスベスト繊維のサイズについては、長さについて各々、アモサイト > クロシドライト > クリソタイルの順の関係にある。部位に関して、胸膜には肺実質に比べて短い繊維が存在しているが、肺実質内の部位でサイズの違いは認められていない。職業性ばく露の無いコントロール群 55 例の肺内繊維に関する平均データも示されており、コントロール群では角閃石系アスベスト繊維が少ない特徴がみられるとしている。

これらの結果から、アスベストばく露が原因のびまん性胸膜肥厚症例の肺内アスベスト繊維数は、角閃石系アスベストに関して、職業性ばく露の無いコントロール群より高く、この濃度レベルは、胸膜プラーク症例、軽い石綿肺、中皮腫などでの濃度と同等と考えている。

角閃石系アスベストは長い繊維が多い傾向にあり、 $10\mu\text{m}$ を超える繊維が 9%, $4\mu\text{m}$ を超える繊維が 45% を占める一方、でクリソタイルは、それぞれ 2%, 9% となっている。幅が $0.25\mu\text{m}$ 未満の繊維でみると、角閃石系アスベストの 37% が $4\mu\text{m}$ を超えるのに対して、クリソタイルで $4\mu\text{m}$ を超えるのは 9% にとどまるとしている。このような違いが生じる理由として、クリソタイルは屈曲しやすく 3 次元的な塊のように振る舞い気道の分岐点に留まりやすいのに対して、角閃石系アスベストは直線状の 1 次元的な繊維として挙動し、気道の奥深くまで侵入する点から考察している。

Pooley と Wagner (1988) は、選択的に滞留する長くて細い角閃石系アスベストが病因との関係で最も重要と指摘しているが、Gibbs らも繊維サイズの詳細な分析例がまだ少なく、各アスベスト関連疾患についてサイズ分布との関係を検討することが必要と述べている。

以上、びまん性胸膜肥厚症例の詳細な肺内アスベスト分析 (種類, サイズ, 分布)

の結論として、長くて細い角閃石系アスベストがクリソタイルより多数肺内に残存していること、また分布の不均一性として、胸膜中のアスベスト濃度が低く、クリソタイルに富むことをあげている。

(2) 石綿小体分析

De Vuyst と Dumortier ら (1983) は、トルコ・アナトリアの Karakalar で生まれ、その後ベルギーに 23 年の居住歴がある 57 歳女性の BALF の鉱物学的分析を行っている。この女性にアスベストばく露職歴はなく、喫煙、呼吸器疾患の既往歴もないが、両側性の石灰化を伴う胸膜肥厚が認められた。

25ml の BALF を漂白処理した後、光学顕微鏡分析で、117 本/mL の石綿小体が検出されている。ATEM 分析で石綿小体の核となる繊維ならびにアスベスト繊維を調べた結果ではトレモライト繊維 (FeO として 10%を含有) であり、エリオナイトは検出されなかった。女性にばく露職歴がない一方で、生誕地の Karakalar では土壌中のトレモライト含有が知られており、ここでの環境ばく露を示す一例と考えられる。

Voisin ら (1995) は、23 例の円形無気肺症例中の計 20 例で、BALF 中あるいは肺実質中の石綿小体計測を行っている (計測方法は, Sebastien らの方法を採用している)。この 20 例中の 9 例で、びまん性胸膜肥厚の所見を認めており、7 例では BALF 中の石綿小体数が 1 本/ml 以上であり、10 本/ml を超える例も 1~2 みられる。また肺実質中の石綿小体計測実施の 6 例中の 3 例にびまん性胸膜肥厚の所見があり、石綿小体数は 1000 本/g 乾燥肺以上であり、1 例は 1 万本/g 乾燥肺を超えることを示している。

文献リスト

- (1) Gibbs AR, Pooley FD : Analysis and interpretation of inorganic mineral particles in “lung” tissues. Thorax 1996; 51 : 327-34.
- (2) Stephens M, Gibbs, AR, Pooley, FD, Wagner, JC : Asbestos induced diffuse pleural fibrosis: pathology and mineralogy. Thorax 1987; 42 : 583-8.
- (3) Gibbs AR, Stephens M, Griffiths DM, Blight BJN, Pooley FD : Fibre distribution in the lungs and pleura of subjects with asbestos related diffuse pleural fibrosis. Br J Ind Med. 1991; 48 : 762-70.
- (4) Davies D, Andrews MIJ, Jones JSP : Asbestos induced pericardial effusion and constrictive pericarditis. Thorax 1991; 46 : 429-32.
- (5) Pooley FD, Wagner JC : The significance of the selective retention of mineral dust. Inhaled particles VI 1988 :187-94.
- (6) De Vuyst P, Mairesse M, Gaudichet A, Dumortier P, Jedwab J, Yernault JC : Mineralogical analysis of bronchoalveolar lavage fluid as an aid to diagnosis of “imported” pleural asbestosis. Thorax 1983; 38 : 628-9.

(7) Voisin C, Fisekci F, Voisin-Saltiel S, Ameille J, Borchard P, Paireon J-C : Asbestos-related rounded atelectasis. -Radiologic and mineralogic data in 23 cases. Chest 1995; 107 : 477-81.
