

石綿による疾病の認定基準に関する検討会

報告書（びまん性胸膜肥厚関係）案

平成23年〇月

石綿による疾病の認定基準に関する検討会

目 次

I	びまん性胸膜肥厚に係る医学的知見の整理	1
1	疫学及び症例報告（本邦）	1
(1)	疫学調査	1
(2)	我が国における症例報告	9
2	画像診断	10
(1)	胸部 X 線写真	10
(2)	胸部 CT 画像	12
3	呼吸機能	15
(1)	拘束性換気障害	15
(2)	閉塞性換気障害	16
(3)	肺拡散能 (D_{LCO})	17
(4)	肋横角の消失との関係	18
(5)	呼吸困難	19
(6)	胸膜肥厚と石綿肺の合併による呼吸機能障害	20
4	石綿繊維・小体計測	21
(1)	肺内石綿繊維の計測	21
(2)	石綿小体の計測	23
5	文献リスト	24
II	びまん性胸膜肥厚の診断及び補償に対する考え方について	31
1	外国の例	31
(1)	イギリス	31
(2)	ベルギー	31
2	びまん性胸膜肥厚の診断について	31
(1)	画像診断	32
(2)	胸水が持続貯留し被包化された症例の診断について	33
3	びまん性胸膜肥厚を労災補償の対象とする要件	33
(1)	石綿ばく露によるものとの判断要件	33
(2)	呼吸機能障害に関する要件	34

I びまん性胸膜肥厚に係る医学的知見の整理

びまん性胸膜肥厚は、1966年にElmsが⁽¹⁾、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、当検討会では、石綿によるびまん性胸膜肥厚に係る認定基準について検討するに当たり、びまん性胸膜肥厚に関する文献を収集し、疫学、画像診断、呼吸機能及び石綿小体・繊維計測に分類・整理してレビューを行い、以下のとおりまとめた。

1 疫学及び症例報告(本邦)

(1) 疫学調査

McMillanら(1980)は⁽²⁾、造船所の労働者を対象に、胸部レントゲン調査を実施した成績を報告している。異常所見者1,731人のうち、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)であったと報告している。なお、McMillanら(1982)は⁽³⁾、上述と同じ対象集団で1966年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%)について、10年後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⁽⁴⁾、スウェーデンのウプサラ市民約25万人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、進行性胸膜線維化(編注：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。)の症例数を報告している。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人みられ、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みられ、その後片側に胸膜線維化がみられ、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みられた。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。

Finkelstein ら(1984)は⁶⁾、青及び白石綿を使用して石綿セメント管及びボードの製造を行う工場の従業員 181 人を対象とし、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、カテゴリー A (編注：著者が依拠している 1971 年版の ILO 分類によれば、Grade a(厚さが最も厚い箇所 5 mm 以下)の誤りと思われる。)以上の両側胸膜肥厚は 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、胸膜肥厚で 2.9 倍であった。量反応関係は、不整形陰影ではばく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。

McLoud ら(1985)は⁶⁾、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石綿ばく露労働者 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。びまん性胸膜肥厚の有所見 110 例のうち 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⁷⁾、過去 5 年間に継続して白石綿ばく露を受けていた 141 人(男 67 人、女 74 人)と非ばく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 26 人

(38.8%)、女 19 人(25.6%)、対照群では男 6 人(8.9%)、女 3 人(4.1%)であった。胸膜プラークの有所見率は、ばく露群で男 18 人(26.9%)、女 12 人(16.2%)、対照群では男 4 人(5.9%)、女 0 人(0%)であった。びまん性胸膜肥厚の有所見率は、ばく露群で男 25 人(37.3%)、女 9 人(12.2%)、対照群では男 15 人(22.4%)、女 1 人(1.4%)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。

Bohlig ら(1987)は⁽⁸⁾、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 人、女 111 人)と非ばく露群 622 人(男 382 人、女 240 人)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としている。しかしながら、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して、1980 年版 ILO 分類の修正を提案している。

de Klerk ら(1989)は⁽⁹⁾、オーストラリアの Witenoon 青石綿鉱山に働いていた労働者で、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 X 線フィルムを読影し、累積石綿ばく露量、ばく露開始年代、ばく露期間、ばく露濃度、粉砕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の有所見率を上回っていたと述べている。また、厚さが 5mm 未満の胸膜肥厚の所見の取り方については、2 人の読影者ではかなりの差があったとも述べている。

Rossiter ら(1988)は⁽¹⁰⁾、国際石綿協会(Asbestos International Association)が作成した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として、厚さが 5mm 未満の胸膜肥厚の所見の取り方に大きな違いがあったことを報告している。

Bourbeau ら(1988, 1990)も⁽¹¹⁾⁽¹²⁾、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 以上を所見として取り上げ、35 歳以上の建築関係の断熱作業者 110 人の胸膜異常所見を調べた結果、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、肺野の 1/3 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⁽¹³⁾、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 人(38.3%)にのぼった。両側の胸膜肥厚は 146 人(17.0%)、片側の胸膜肥厚は 145 人(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 例のみに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の大半は胸膜プラークであったと述べている。

Broderick ら(1992)は⁽¹⁴⁾、アメリカの板金労働組合に少なくとも 25 年以上加盟歴があり、胸部レントゲン検査を受けた 1,211 人の検査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 例(4.3%)、両側の肋横角鈍 28 例(2.3%)であった。

Zitting ら(1995)は⁽¹⁵⁾、フィンランドの 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及び胸部レントゲン検査を実施している。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 1/3 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臓側胸膜の異常所見のリスクは、石綿ばく露群で有意に高くはなかったとしている。

Jakobsson ら(1995)は⁽¹⁶⁾、スウェーデンの石綿セメント工場に少なくとも 10 年以上働いたことがある元労働者 174 人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。1/0 以上の肺野の異常所見は 20%(36/174)にみられ、うち 18 例は確実な胸壁肥厚(厚さが 5mm 以上で胸壁の 1/4 以上の広がりがあるか、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 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%はびまん性慢性胸膜肥厚のみ、19%が両方の所見を有していた。確実な胸壁肥厚の所見は、喫煙歴とは関連がみられず、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 8%(14)に認められた。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。肋横角消失の所見は、年齢調整後の解析結果として、従事期間や従事開始からの期間との相関はみられなかったものの、オッズ比は高濃度ばく露群で有意に高く、喫煙歴の影響はなかったとしている。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。円形無気肺の所見は 1 例もなかった。

Koskinen ら(1996)は⁽¹⁷⁾、フィンランド国立職業保健研究所による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加盟労働者、電気技師労働組合加盟労働者、建設組合が抽出した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、中央建設技師組合加盟労働者、造船業に 1 年以上従事したことのある者、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)のうち、胸部レントゲン検査と看護師によるインタビューによるスクリーニングに応じた 11,529 人である。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)著しい臓側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)の順であった。

Soulat ら(1999)は⁽¹⁸⁾、南フランスの硝酸塩肥料製造工場で働いていたことのある労働者 170 人について、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。この工場では毎年 2 週間作業を中断し、ほとんどの労働者が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。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%)は石綿のばく露歴がなく、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%)であった。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 例のうち、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。肺野の所見として 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。肺野の異常所見は 35 例(20.6%)に認められたが、肺野病変だけが認められた例は僅か 6 例だけであった。著者らは、間歇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。

このような年 2 週間、計 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 HRCT 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かった(1/170)ということになる。

Ameille ら(2004)は⁽¹⁹⁾、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 HRCT 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 5mm 以上あり、頭尾方向の広がりについては、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)で有意な差は見られなかった。肺繊維化を伴う者は、定義 1 では胸膜プラーク群 48 人(19.0%, 48/252)、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 32 人(17.3%, 32/185)、びまん性胸膜肥厚群 27 人(26.5%, 27/102)であった。

Matrat ら(2004)は⁽²⁰⁾、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 277 人を対象とし、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 分類に基づき肋横角消失を伴う胸膜肥厚をびまん性胸膜肥厚、伴わない肥厚を胸膜プラークと定義した。その結果、胸膜プラークの有所見率は 13.4%(37 人)、びまん性胸膜肥厚の有所見率は 1.1%(3 人)であった。この調査対象者の平均石綿累積ばく露量は 4f/ml 年と低く、このレベルの低濃度ばく露群では、石綿によるびまん性胸膜肥厚の発症頻度は非常に低いと推測される。

Metintas ら(2005)は⁽²¹⁾、トルコで石綿を含有する土壌を使用してきた 10 村落 943 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。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。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、読影者の意見が一致しなかった 20 人を除く 923 人のうち、胸膜プラークの有所見者は 133 人(14.4%)、びまん性胸膜肥厚の有所見者は 96 人(10.4%)、石綿肺の有所見者は 4 人(0.4%)であった。胸膜プラークの有所見率は男女間で有意な差(男 19.0%、女 10.2%)がみられたが、びまん性胸膜肥厚の有所見率は男女差(男 9.5%、女 11.3%)がみられなかった。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有所見率は高かった。

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、推定累積ばく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述べている。

Ameille ら(2007)は⁽²²⁾、パリの輸送労働者で直接職業上の石綿ばく露があり、ばく露開始から 30 年以上たった 269 人を対象に胸部 CT 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。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 $1.7\text{f/ml} \cdot \text{年}$ (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、潜伏期間や累積ばく露量との相関はみられなかった。

Rohs ら(2008)は⁽²³⁾、米国モンタナ州にある蛭石 (Vermiculite 0.1% ~ 26%の角閃石族の石綿を含有する) 鉱山に働いていた労働者の胸部 X 線での調査結果を報告している。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。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 以上としている。280 人の対象者のうち、胸膜プラークのみの有所見者は 64 人、びまん性胸膜肥厚のみの有所見者は 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ばく露量は $3.45\text{f/cc} \cdot \text{年}$ (SD4.95) でばく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 $1.55 \text{ f/cc} \cdot \text{年}$ (SD2.89) であった。びまん性胸膜肥厚の有所見は 12 例 (片側 8 例、両側 4 例)、うち 2 例は肺実質の変化

を伴っていた。これらの累積ばく露量は $8.99\text{f/cc} \cdot \text{年}$ (SD5.16) で、胸膜プラークのみの有所見者群の $3.37\text{f/cc} \cdot \text{年}$ (SD4.84) に比べて有意に高かった。肺野の変化は 8 人(うち 6 人は喫煙歴あり)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 例は商業用石綿のばく露があった。累積ばく露量は $11.86\text{f/cc} \cdot \text{年}$ (SD6.46) で、異常所見なし群及び胸膜プラーク群に比べて有意に高かったとしている。

なお、著者らは推定累積ばく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が、同時に用いた推定ばく露量に 1972 年以前のばく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ばく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。

(2) 我が国における症例報告

我が国では、佐田ら(1980)が⁽²⁴⁾、吹付け石綿作業に 22 歳から 33 歳まで従事した 45 歳の石綿肺に合併したびまん性胸膜肥厚症例を報告している。

その後、石綿によるびまん性胸膜肥厚の症例報告が散見されるものの、20 以上の症例をとりまとめて検討している報告は以下の 2 つがある。

三浦ら(2008)らは⁽²⁵⁾、びまん性胸膜肥厚の臨床例 28 例について検討を行った結果、高濃度ばく露群 8 人(石綿製品製造、石綿保温、石綿吹付)、相対的低濃度ばく露群(高濃度ばく露群以外の職種)、造船群のそれぞれの発症年齢は 53 歳(38-74)、63 歳(43-63)、77 歳(67-86)、潜伏期間はそれぞれ 29.6 年(23-39)、38.5 年(22-50)、52 年(37-61)であった。

岸本ら(2011)の報告によれば⁽²⁶⁾、石綿ばく露歴を有するびまん性胸膜肥厚の臨床例 57 例の石綿ばく露期間は $25.9 \text{ 年} \pm 15.4 \text{ 年}$ 、中央値は 26.0 年であった。石綿初回ばく露からびまん性胸膜肥厚発症までの潜伏期間は $46.2 \text{ 年} \pm 10.9 \text{ 年}$ 、中央値は 46.1 年であった。57 例の CT 画像所見の検討では、胸膜プラークの合併率は 86.0%(49/57)、繊維化所見は 45.6%(26/57)、円形無気肺は 70.2%(32/57)であった。胸膜プラークは 89.8%(44/49)とほとんどが石灰化していた。気腫化の所見も約半数(32/57)に認められた。

2 画像診断

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かった。

(1) 胸部 X 線写真

1980 年 ILO 国際じん肺標準写真の分類では⁽²⁷⁾、胸膜異常所見を限局性 (localized) とびまん性 (diffuse) の肥厚に分類したが、厚さは a. 3-5mm、b 5-10mm、c >10mm に分類、拡がり は側胸壁の $< 1/4$ 、 $1/4-1/2$ 、 $> 1/2$ に分類することを提唱していた。

2000 年 ILO 国際じん肺標準写真の分類では⁽²⁸⁾、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している。

肋横角消失とそれに続くびまん性胸膜肥厚を定義に含める意見とそれに反対する意見がある。

Geffer ら (1984) は⁽²⁹⁾、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。

McLoud ら (1985) は⁽³⁰⁾、胸部単純 X 線写真において、しばしば肋横角の消失を伴う、少なくとも胸壁の 4 分の 1 以上に拡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。

田村 (1988) も⁽³¹⁾、肋横角消失が認められ、かつそれに引き続く幅 3mm 以上の胸膜肥厚の陰影が、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。

Yates ら (1996) は⁽³²⁾、びまん性胸膜肥厚の程度を評価するため、胸膜肥厚の厚みと拡がり、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：5mm 以下 (スコア 1)、5-10mm (スコア 2)、10mm 以上 (スコア 3)；拡がり：胸壁の 4 分の 1 以下 (スコア 1)、4 分の 1 から 2 分の 1 (スコア 2)、2 分の 1 以上 (スコア 3)；肋横角の消失：軽度 (スコア 1)、中等度 (スコア 2)、高度 (スコア 3)。

他方、Sargent ら (1978) は⁽³³⁾、第 4 肋間以下で、1mm 以上の胸膜の肥厚像と定義し、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例を除外するであろうと指摘している。Kee ら (1996) も⁽³⁴⁾、肋骨横隔膜角の消失に基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。

しかし、Rosenstock ら (1987) は⁽³⁵⁾、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としている。

Hosoda ら(1980)も⁽⁶⁶⁾、石綿ばく露のない患者で、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 %であったと報告している。Lee ら(2001)も⁽⁶⁷⁾、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/m² 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と述べている。Ameille ら(1993)は⁽⁶⁸⁾、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 %にすぎず、偽陽性診断の多くは胸膜外脂肪組織であったと報告している。Maffessanti ら(1996)も⁽⁶⁹⁾、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としている。

Bourbeau ら(1988)は⁽⁴⁰⁾、ILO の分類を用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り、他方、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。Miller(2007)は⁽⁴¹⁾、胸部 X 線像での胸膜肥厚所見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と述べている。

Greene ら(1984)は⁽⁴²⁾、検出できる最小の胸膜肥厚と 2mm 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。石綿ばく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。

びまん性胸膜肥厚と融合した胸膜プラークの鑑別が問題となる。

Hillerdal(1991)は⁽⁴³⁾、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

厚みの分類を破棄すべきであるとも述べている。

ところで、Fletcher ら(1996)は⁽⁴⁴⁾、胸膜プラークとびまん性胸膜肥厚の鑑別点を以下に挙げている。

- 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。

Hillerdal(1981)⁽⁴⁵⁾、Rockoff ら(1987)は⁽⁴⁶⁾、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としている。

Ameille ら(2004)は⁽⁴⁷⁾、びまん性胸膜肥厚の二つのレントゲン学的診断基準の適切さを評価した。二つの診断基準は、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(定義1)と、厚みが5mm以上、胸壁の4分の1以上にわたって拡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。

Hoyle ら(2009)は⁽⁴⁸⁾、Currie ら(2009)が⁽⁴⁹⁾、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%以上に及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、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。

(2) 胸部CT画像

1980年代後半になって、石綿ばく露者の胸部CT画像に関する論文が報告され

るようになった。

Friedman ら(1988)は⁽⁵⁰⁾、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。

Im ら(1989)は⁽⁵¹⁾、肋骨下には、胸膜、胸膜外脂肪層及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ことから、肋骨下に線状の構造物がみられるときは、胸膜肥厚と同定できるとしている。

Lynch ら(1989)は⁽⁵²⁾、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。

Solomon(1991)は⁽⁵³⁾、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としている。

Al Jarad ら(1991)は⁽⁵⁴⁾、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。

Peacock ら(2000)は⁽⁵⁵⁾、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り、特に胸膜外脂肪組織との鑑別は容易であるとしている。

Schwartz ら(1991)⁽⁵⁶⁾、Copley ら(2001)⁽⁵⁷⁾、Tiitola⁽⁵⁸⁾、Miles ら(2008)は⁽⁵⁹⁾、CT では 1-2mm 厚の早期の胸膜肥厚を検出しようとしている。

Peacock ら(2000)は⁽⁵⁵⁾、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としている。

Gevenois ら(1998)によれば⁽⁶⁰⁾、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。

Abere ら(1991)によれば⁽⁶¹⁾、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。

Gevenois ら(1998)⁽⁶⁰⁾、Peric ら(2009)⁽⁶²⁾、American Thoracic Society (ATS)(1986)⁽⁶³⁾は、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としており、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ている。

Beigelman-Aubry ら(2007)によれば⁽⁶⁴⁾、石綿ばく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。

Pric ら(2009)も⁽⁶²⁾、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いため、HRCT を国際分類に用いることを推奨している。

ただ、Ameille ら(2007)は⁽⁶⁵⁾、HRCT でも石綿低濃度ばく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。

岸本ら(2011)は⁽⁶⁶⁾、びまん性胸膜肥厚の臨床例 57 例について、胸部 X 線像と胸部 CT 像を 2 班で読影し、読影所見について 2 班の一致率を求めた。水平方向の広がりや胸膜の厚みなど CT 像での評価に比し、X 線像での厚み、肥厚の広がりについては所見の一致率が不良であり、画像評価に X 線像を用いた場合、客観性が保ちづらい。これに対し、肋横角の消失については、比較的良好な一致が得られており、X 線像での評価項目として、厚みや広がりには客観性を保ちやすいと結論している。

3 呼吸機能

(1) 拘束性換気障害

Cotes と King (1988) は⁽⁶⁷⁾、びまん性胸膜肥厚有所見者 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ている。また、努力肺活量(FVC)と 1 秒量(FEV₁)も低下するが、閉塞性換気障害の指標である 1 秒率(FEV₁/FVC)は低下しないと報告している。

Schwartz ら (1990) は⁽⁶⁸⁾、1,211 名の板金加工従事者の検討で、胸膜プラーク有所見者の努力肺活量(FVC)は予測値の 4 %、びまん性胸膜肥厚有所見者のそれは 10 %低下していたと報告している。

Miller ら (1992) は⁽⁶⁹⁾、2,611 名の石綿ばく露者を調査し、肺野に異常影を認めない 0 型でびまん性胸膜肥厚有所見者群の%努力肺活量(%FVC)は 77.0%(0/-), 72.9%(0/0)と、予測値よりも 23 ~ 27%も減少していることを示した。

Yates ら (1996) は⁽⁷⁰⁾、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 1 秒量(FEV₁)、努力肺活量(FVC)、全肺気量(TLC)、残気量(RV)はすべて低下していたと報告している。このうち 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 1 秒量(FEV₁)と努力肺活量(FVC)だけが経年的に減少したとしている。1 秒率(FEV₁/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、呼吸機能の変化とは関連しなかったとしている。

AlJard ら (1991) は⁽⁷¹⁾、胸部 CT 画像で確認したびまん性胸膜肥厚患者 20 例を検討し、胸部 CT 画像で得られた胸膜病変のスコアは、胸部 X 線写真で得られたスコア同様に 1 秒量(FEV₁)、努力肺活量(FVC)、全肺気量(TLC)、機能的残気量(FRC)と負の相関がみられ、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 (1993) は⁽⁷²⁾、石綿ばく露歴のある 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た結果、高分解能 CT で求めた胸膜肥厚の体積と全肺気量(TLC)とは負の相関を示したとしている。

Copley ら (2001) は⁽⁷³⁾、50 人のびまん性胸膜肥厚患者を対象に、胸膜肥厚の広が

りを従来の胸部 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 1 秒量(FEV_1)、努力肺活量(FVC)、全肺気量(TLC)が低下した。なお、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行っても、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としている。

岸本ら(2011)は⁽⁷⁴⁾、日本における 57 名の臨床例について、呼吸機能を解析した結果を報告している。自覚症状、呼吸機能検査、胸部 X 線所見、胸部 CT 所見より得られた諸指標の中で、びまん性胸膜肥厚に伴う拘束性換気障害、すなわち肺活量の低下に最も強く関与したものは、呼吸困難の程度(MRC 分類)であった。胸部 X 線像や胸部 CT 像から得られたびまん性胸膜肥厚の程度(厚さ、広がり(垂直、水平)、胸水の有無)と肺活量は弱い負の相関を示すにすぎず、これらの検査項目単独で呼吸機能障害を論ずることの困難さを示していると述べている。

(2) 閉塞性換気障害

Cotes と King(1988)は⁽⁶⁷⁾、びまん性胸膜肥厚は、閉塞性換気障害の指標である 1 秒率(FEV_1/FVC)に関連しないと報告している。しかし、対象者の 1 秒率(FEV_1/FVC)は平均で 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多く含まれていることに留意する必要がある。

Schwartz ら(1993)も⁽⁷²⁾、ばく露歴のある 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(FEV_1/FVC)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%であることから、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。)

AlJard ら(1991)は⁽⁷¹⁾、1 秒率 $\geq 70\%$ 、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、努力肺活量(FVC)や全肺気量(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(1996)は⁽⁷⁰⁾、びまん性胸膜肥厚有所見者 36 名について、8～9 年間経過観察した結果として、1 秒率(FEV_1/FVC)に変化はなかったと報告している。

Kilburn と Warshaw (1991) は⁽⁷⁵⁾、石綿ばく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 1 秒率(FEV_1/FVC)が 75.2%、 FEF_{25-75} が予測値の 80.6%、 FEF_{75-85} が予測値の 69.6%、1 秒量(FEV_1)が予測値の 89%と軽度低下していたのに対し、努力肺活量(FVC)は予測値の 95%、全肺気量(TLC)は 104%と正常であり、胸膜病変の呼吸機能障害は拘束性ではなく軽度の閉塞性換気障害であったと報告している。

岸本ら(2011)は⁽⁷⁴⁾、前述した 57 名の臨床例について、閉塞性換気障害(1 秒率<70%)のみは 1 名(1.8%)、拘束性換気障害($\%VC<80\%$)のみは 38 名(66.7%)に対し、混合性換気障害は 16 名(28.1%)と、拘束性換気障害だけでなく、閉塞性換気障害を伴ったものも多かった。それらは喫煙だけでは説明ができないことから、石綿以外の粉じん吸入の影響も関与していると思われるとしている。

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多い。対象者に喫煙者が多く、喫煙の影響が呼吸機能の解釈を難しくしている。

(3) 肺拡散能(D_{Lco})

Cotes と King(1988) は⁽⁶⁷⁾、びまん性胸膜肥厚に加え肺野に小陰影があると肺拡散能(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(FEV_1/FVC)が低下しているだけでなく、肺拡散能(D_{Lco})と肺拡散能/肺泡気量(D_{Lco}/V_A)の両方とも低下していたと報告している。

AlJard ら(1991)は⁽⁷¹⁾、びまん性胸膜肥厚の症例について、胸部 CT 画像及び胸部 X 線写真で得られた胸膜肥厚の程度と、肺拡散能(D_{Lco})は負の相関を示したが、肺拡散能/肺泡気量(D_{Lco}/V_A)とは相関がなかったと報告している。

Copley ら(2001)は⁽⁷³⁾、50 名のびまん性胸膜肥厚症例を検討し、肺拡散能(D_{Lco})は $71.6 \pm 20.2\%$ に低下していたが、肺拡散能/肺泡気量(D_{Lco}/V_A)は $103.1 \pm 25.2\%$ と保持されていたとしている。また、同じ著者ら(2007)は⁽⁷⁶⁾、石綿ばく露による

びまん性胸膜肥厚 133 例について、びまん性胸膜肥厚の程度と肺拡散能 (D_{Lco}) は負の相関を、肺拡散能/肺泡気量 (D_{Lco}/V_A) とは相関関係なしと報告している。

Dujic ら (1992) は⁽⁷⁷⁾、石綿ばく露による肺病変を早期にとらえる手段としての肺拡散能 (D_{Lco}) に着目し、詳細に検討している。彼らは石綿ばく露者 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。当初肺拡散能 (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肺拡散能 (D_{Lco}) と肺拡散能 (D_{Lco}) の膜成分が正常になった。併せて、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、石綿粉じん吸入により当初は肺野の炎症性変化が起こり、その結果、肺拡散能 (D_{Lco}) の上昇 (肺拡散能 (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肺拡散能 (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る場合、胸部 X 線写真で肺野は 0/0、0/1 型と判断され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、肺拡散能 (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) の消失との関係

Cotes と King (1988) は⁽⁶⁷⁾、びまん性胸膜肥厚に肋横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 (1990) は⁽⁷⁸⁾、びまん性胸膜肥厚有所見者について、肋横角の消失の有無が、1 秒量 (FEV_1)、努力肺活量 (FVC) や運動時の換気量の変化と有意の相関を示したと報告している。

Kilburn と Warshaw (1991) も報告の中で⁽⁷⁵⁾、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伴ったもの (61 名) を比較し、肋横角の消失を伴った方が、努力肺活量 (FVC) と 1 秒量 (FEV_1)、1 秒率 (FEV_1/FVC) が有意に低下していた。また、全肺気量 (TLC) には差がないにもかかわらず、残気率 (RV/TLC) が有意に上昇していた。さらに、びまん性胸膜肥厚に石綿肺を合併した症例でも同じように検討し、同様の結果であった。以上から、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。

Broderick ら(1992)は⁽⁷⁹⁾、1211 名の石綿ばく露者を検討した(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、努力肺活量(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努力肺活量(FVC)の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)を認めたとしている。

Singh ら(1999)は⁽⁸⁰⁾、石綿ばく露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(VC)が低下すると報告している。併せて、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と報告している。

しかし、前述した岸本ら(2011)は⁽⁷⁴⁾、左右の肋横角の消失の程度と肺活量の関係を調べ、肋横角消失の程度が強いほど肺活量と 1 秒率は低下したが、統計的有意差はなかったと報告している。

(5) 呼吸困難

Bourbeau ら(1990)は⁽⁷⁸⁾、胸膜プラークあるいはびまん性胸膜肥厚有所見者の方が、所見のない者よりも呼吸困難の頻度が高いと報告している(34.4 % vs 28.3 %)。

Yates ら(1996)は⁽⁷⁰⁾、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。併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)で検討したところ、63 %が中等度で、体動に伴う呼吸困難は 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と報告している。

Miller ら(1993)は⁽⁸¹⁾、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た。対象は 23 名の石綿ばく露者で、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)で、全員に漸増運動負荷を行った結果、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ている。

岸本ら(2011)によると⁽⁷⁴⁾、57 名のびまん性胸膜肥厚症例中、55 名(96%)が呼吸困難を訴えていたが、MRC 分類で 2 度以下が 39 名(68%)と比較的軽度の者が多かった。その一方で、肺活量と MRC 分類とは強い負の相関を示し、呼吸困難の程度が強いものほど肺活量は低下していた。

(6) 胸膜肥厚と石綿肺の合併による呼吸機能障害

Kilburn と Warshaw(1990)は⁽⁸²⁾、4,572 名の石綿ばく露者の中で、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 1 秒量(FEV_1)、 FEF_{75-85} 、1 秒率(FEV_1/FVC)は低下した。一方で胸部 X 線写真から求めた全肺気量(TLC)と残気率(RV/TLC)は増加していた。これらから、胸部 X 線写真において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(1992)も⁽⁶⁹⁾、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肺活量(VC)の低下が強いと報告している。

石綿ばく露者には喫煙者が多い。一般に、喫煙による呼吸機能への影響の代表は気道閉塞(COPD)である。重喫煙者の約 1/4 が気道閉塞(COPD)を発症し、気道閉塞(COPD)は肺の過膨張と閉塞性換気障害を呈する。喫煙による呼吸機能への影響が石綿による呼吸機能障害を一層複雑にしている。

4 石綿小体・繊維計測

(1) 肺内石綿繊維の計測

びまん性胸膜肥厚症例の肺内石綿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 による石綿繊維分析試料の作製法と計測法の概要は以下のようなものである(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下で行う。これら処理後の残渣を蒸留水に懸濁させ、一定量を分取、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う。同時に100～200本の繊維状物質の長さ、幅のサイズ計測も行う。結果は1g乾燥肺重量当たりの繊維本数で表す。

Stephens ら(1987)は⁽⁸³⁾、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、石綿ばく露職歴が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、石綿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例では角閃石系石綿繊維数は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、角閃石系石綿繊維数が少なく、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、石綿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⁽⁸⁴⁾、びまん性胸膜肥厚症例13例(男性、47～80歳)について、その肺内石綿繊維の ATEM による分析結果を示している。13例のうち、石綿ばく露を原因とするびまん性胸膜肥厚は11例である。石綿繊維計測は、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 乾燥組織当たり)が示されている。なお、13 例のうちの 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。石綿繊維数は、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、胸膜では角閃石系石綿繊維の濃度が低く、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石綿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、石綿繊維種と繊維サイズ(長さ・幅)について、また、石綿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。個別の石綿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。職業性ばく露のないコントロール群 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石綿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、石綿ばく露が原因のびまん性胸膜肥厚症例の肺内石綿繊維数は、角閃石系石綿に関して、職業性ばく露のな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。角閃石系石綿は長い繊維が多い傾向にあり、10 μm を超える繊維が 9%、4 μm 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 μm 未満の繊維でみると、角閃石系石綿の 37% が 4 μm を超えるのに対して、クリソタイルで 4 μm 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、角閃石系石綿は直線状の 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⁽⁸⁵⁾、選択的に滞留する長くて細い角閃石系石綿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、各石綿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。

Gibbs と Pooley(1996)は⁽⁸⁶⁾、石綿関連疾患と肺内石綿繊維量の関係の傾向として、石綿肺と肺がんが最も高濃度であり、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。

さらに、Gibbs と Pooley(2008)は⁽⁸⁷⁾、彼らのグループのこれまでに発表した成績をとりまとめて、びまん性胸膜肥厚の肺内石綿繊維濃度は、商業性角閃石族(クロシドライト、アモサイト)が対照群に比べて高く、一般に胸膜プラークよりも

高い、と述べている。

(2) 石綿小体計測

De Vuyst と Dumortier ら(1983)は⁽⁸⁸⁾、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。この女性に石綿ばく露職歴はなく、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石綿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。

Voisin ら(1995)は⁽⁸⁹⁾、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。

5 文献リスト

- (1) Elms PC. The epidemiology and clinical features of asbestosis and related diseases. *Post-grad Med J* 1966; 42:623-35.
- (2) McMillan GHG, Petthybridge 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. radiographiv small lung opacities and pleural abnormalities as a consequence of as-bestos 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. *Occp Environ Med* 1995; 52:20-7.
 - (17) Koskinen K, Rinne J-P, Zitting A, Tossavainen A, Kivekas J, Reijula K, Toto P, Huuskonen MS. Screening for asbestos-induced diseases in Finland. *Am J Ind Med* 1996; 30:241-251.
 - (18) Soulat JM, Lauque D, Esquirol Y, Depres M, Giron J, Claudel R, Carles P. High-reso-lution computed tomography abnormalities in ex-insulators annually exposed to asbestos dust. *Am J Ind Med* 1999; 36:593-601.
 - (19) Ameille J, Matrat M, Paris C, Joly N, Raffaelli C, Brochard P, Iwatsubo Y, Pairon JC, Letourneux M. Asbeswtos-related pleural diseases: Dimensional criteria are not appropriate to differentiate diffusepleural thickening from pleural plaques. *Am J Ind Med* 2004;45: 289-96.
 - (20) Matrat M, Paion J-C, Paolillo A-G, Joly N, Iwatsubo Y, Orłowski E, Letourneux M, Ameille J. Asbestos exposure and radiological abnormalities among maintenance and custo-dian workers in buildings with friable asbestos-containing materials. *Int Arch Occup Envi-ron Health* 2004; 77:307-312.
 - (21) Metintas M, Metintas S, Hillerdal G, Ucgun I, Erginel S, Alatas F, Yildirim H. Nonmalig-nant pleural lesions due to environmental exposure to asbestos: a field-based, cross-sectional study. *Eur Respir J* 2005; 26:875-880.
 - (22) 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; 11:1352-1357.
 - (23) 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.
 - (24) 佐田和夫、三上理一郎、岡田静雄：石綿肺における胸膜肥厚所見。 *クリニカ* 1980; 928-935.
 - (25) 三浦溥太郎、岸本卓巳、審良正則、田村猛夏、井内康輝、青江啓介、高田礼子、森永謙二：平成 19 年度石綿による疾病に係る臨床・病理・疫学等に関する調査研究報告書 労働安全衛生総合研究所 2008; 25-32.
 - (26) 岸本卓巳、加藤勝也、酒井文和、宮本顕二、宇佐美郁治、玄馬顕一、徳山猛：平成 22 年度

びまん性胸膜肥厚に関する調査業務報告書 労働者健康福祉機構 2011; 1-75.

- (27) Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumothoraces. Revised edition, 1980. Occupational Safety and Health Series No 22, ILO, Geneva
- (28) Guidelines for the use of ILO International Classification of Radiographs of Pneumothoraces 2000 edition, 2002. Occupational Safety and Health Series No 22, ILO, Geneva
- (29) Gefter 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.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) 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.
- (33) Sargent EN, Gordonson J, Jacobson G, Birnbaum W, Shaub M. Bilateral pleural thickening: a manifestation of asbestos dust exposure. AJR 1978; 131:519-585.
- (34) 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.
- (35) Rosenstock L, Hudson LD. The pleural manifestations of asbestos exposure. Occupational Medicine 1987; 2:383-407.
- (36) 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.
- (37) 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.
- (38) 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.

- (39) Maffessanti M, Bortolotto P, Grotto M. Imaging of pleural diseases. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:138-144.
- (40) 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.
- (41) Miller A. Radiographic readings for asbestosis: misuse of science - validation of the ILO classification. *Am J Ind Med* 2007; 50:63-67.
- (42) Greene R, Boggis C, Jantsch H. Asbestos-related pleural thickening: effect of threshold criteria on interpretation. *Radiology* 1984; 152:569-573.
- (43) Hillerdal G. Pleural lesions and the ILO classification: the need for a revision. *Am J Ind Med* 1991; 19:125-130.
- (44) Fletcher DE, Edge JR. The early radiological changes in pulmonary and pleural asbestosis. *Clin Radiol* 1970; 21:355-365.
- (45) Hillerdal G. Non-malignant asbestos pleural disease. *Thorax* 1981; 36:669-675.
- (46) 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.
- (47) 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.
- (48) Hoyle JL, Walker JKR. New definition of diffuse pleural thickening for industrial injuries benefits claims. *BMJ* 2009;339:b3953.
- (49) Currie GP, Watt SJ, Makell NA. An overview of how asbestos exposure affects the lung. *BMJ* 2009; 339:b3209 doi:10. 1136/bmj.b3209.
- (50) 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.
- (51) Im J-G, Webb WR, Rosen A, Gamsu G. Costal pleura: appearances at high-resolution CT. *Radiology* 1989; 171:125-131.
- (52) Lynch DA, Gamsu G, Aberle DR. Conventional and high-resolution computed tomography in the diagnosis of asbestos-related diseases. *Radiographics* 1989;9:523-551.
- (53) Solomon A. Radiological features of asbestos-related visceral pleural changes. *Am J Ind Med* 1991; 19:339-355.
- (54) 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.
- (55) Peacock C, Copley SJ, Hansell DM. Asbestos-related benign pleural disease. *Clin Radiol* 2000; 55:422-432.
- (56) Schwartz DA. New developments in asbestos-induced pleural disease. *Chest* 1991;99:191-198.
- (57) 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.
- (58) 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.
- (59) 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
- (60) Gevenois PA, de Maertelaer V, Madani A, Winant C, Sergent 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.
- (61) Abern DR, Balmes JR. Computed tomography of asbestos-related pulmonary parenchymal and pleural diseases. *Clinics in Chest Medicine* 1991; 12:115-131.
- (62) 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.
- (63) 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.
- (64) Beigelman-Aubry C, Ferretti G, Mompoin D, Ameille J, Letourneux M, Friji J. Laurent F. Atlas iconographique tomodensitométrique des pathologies bénignes de lamiante. *J Radiol* 2007; 88:845-862.
- (65) 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.
- (66) 岸本卓巳,加藤勝也,酒井文和,宮本顕二,宇佐美郁治,玄馬顕一,徳山猛：平成 22 年度びまん性胸膜肥厚に関する調査業務報告書 労働者健康福祉機構 2011; 1-88.
- (67) Cotes JE, King B. Relationship of lung function to radiographic reading (ILO) in patients with asbestos related lung disease. *Thorax* 1988; 43:777-783.

- (68) 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.
- (69) 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.
- (70) 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.
- (71) 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.
- (72) Schwartz DA, Galvin JF, Yagla SJ, Speakman SB, Merchant JA, Hunninghake GW. Re-strictive lung function and asbestos-induced pleural fibrosis. *J Clin Invest* 1993; 91:2685-2692.
- (73) 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.
- (74) 岸本卓巳,加藤勝也,酒井文和,宮本顕二,宇佐美郁治,玄馬顕一,徳山猛 : 平成 22 年度びまん性胸膜肥厚に関する調査業務報告書 労働者健康福祉機構 2011; 1-75.
- (75) 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.
- (76) 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.
- (77) 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.
- (78) 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.
- (79) 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.
- (80) 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.

- (81) 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.
- (82) 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.
- (83) Stephens M, Gibbs AR, Pooley FD, Wagner JC : Asbestos induced diffuse pleural fibro-sis: pathology and mineralogy. Thorax 1987; 42 : 583-8.
- (84) 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.
- (85) Pooley FD, Wagner JC : The significance of the selective retention of mineral dust. Inhaled particles VI 1988 :187-94.
- (86) Gibbs AR, Pooley FD : Analysis and interpretation of inorganic mineral particles in “lung” tissues. Thorax 1996; 51 : 327-34.
- (87) Gibbs AR, Pooley F: Mineral Fiber Analysis and Asbestos-related Diseases. In Asbestos and Its Diseases (Craighead JE & Gibbs AR, eds), pp299-316, 2008, Oxford University Press, New York.
- (88) 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.
- (89) 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.

Ⅱ びまん性胸膜肥厚の診断及び補償に対する考え方について

1 外国の例

石綿によるびまん性胸膜肥厚を補償の対象としている外国の例として、イギリス、ベルギーがある。

(1) イギリス

イギリスでは 1985 年に労災補償の対象となる石綿関連疾患のひとつとして、びまん性胸膜肥厚(PD D9)が職業病リストに掲載された。当時の認定基準は両側にびまん性の胸膜肥厚の所見があり、肥厚の厚さは 5mm 以上、拡がりは一側 2/3 以上というものであった⁽¹⁾。しかし、1996 年の報告書で⁽²⁾、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 %以上に及ぶ片側(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。その後、同基準を 2005 年に改定し⁽³⁾、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。

(2) ベルギー

ベルギーでは⁽⁴⁾、2004 年に、それまで職業病リストには、石綿肺(1.301.21)、肺結核に関連する石綿肺(1.301.22)、肺がんに関連する石綿肺(1.301.23)、石綿による中皮腫(9.307)として掲載されていたのを改正し、石綿肺(1.301.21)、石綿による中皮腫(9.307)、石綿による肺がん(9.308)、石綿による胸膜及び心膜の軽い疾患(9.301.20)としている。

石綿による胸膜及び心膜の軽い疾患(9.301.20)とは、滲出性胸膜炎、胸膜プラーク、びまん性胸膜肥厚、滲出性心膜炎及び心膜肥厚斑(プラーク)をあげ、補償基準としてはびまん性胸膜肥厚については、総肺気量及び肺活量が 85%未満を対象とし、呼吸機能障害レベルに応じて補償額を決めている。

なお、滲出性胸膜炎については、一時的労働不能を引き起こす可能性があり、その旨の診断が下されれば、一時的労働不能は補償対象となりうる(その際には 15 日以上続くことが条件となる)。当該疾患が呼吸機能への影響(拘束性の機能低下かつまたは拡散障害)を伴うびまん性胸膜肥厚を引き起こす場合にのみ、永続的労働不能が認められる可能性がある、としている。石綿による心膜疾患は稀であり、例外的に一時的あるいは永続的な労働不能を引き起こす場合にのみ対象とするが、例外的状況のために特別な基準を設ける必要はない、としている。胸膜プラークについては一般に呼吸機能に一切影響を与えないという事実から補償の対象とはしていない。

2 びまん性胸膜肥厚の診断について

びまん性胸膜肥厚は、外傷や炎症、とりわけ長期間の結核性胸膜炎や膿胸の後遺

症として発症することはよく知られており、石綿との因果関係は、胸膜プラークと比べてはるかに非特異的な関係であると言える。その他の要因として、リウマチや自己免疫疾患、種々の薬剤もあげられており、臨床上、これらの要因との鑑別がなされ、かつ石綿の職業ばく露歴が確認された上での画像診断が求められる。

(1) 画像診断

びまん性胸膜肥厚と確定診断する方法については、画像診断以外に有効な検査等がない実情にあり、専ら胸部 X 線写真、胸部 CT 画像の読影によることとなる。

① 胸部 X 線写真

びまん性胸膜肥厚は、レントゲン学的にさまざまな定義が試みられているが、国際的に統一されたものはない。2000 年の ILO 国際じん肺標準フィルムによるびまん性胸膜肥厚の定義は、厚さが 3mm 以上としている。しかし、厚さや広がりだけで、びまん性胸膜肥厚と、胸膜外脂肪組織との鑑別ができないのも事実である。また、融合した胸膜プラークとの鑑別もできない。

他方、肋横角の消失とそれに続く一定程度以上の厚みをもった胸膜肥厚像をびまん性胸膜肥厚の所見と定義することは、肋横角消失を伴わない非常に稀な石綿によるびまん性胸膜肥厚例を除外することにはなるものの、読影者間のばらつきの大きさを少なくするには極めて有用である。また、胸部 CT 画像所見に基づく精査を踏まえた結果として、肋横角の消失による定義の方が一定の厚みと広がりによる定義よりも信頼性が高いとされており、胸部 X 線写真上の定義としては、肋横角の消失が世界的にも主流になっている。イギリスにおける補償対象の基準の改定も、この流れに則したものと考えられる。

後述する胸部 CT 画像と組み合わせることにより、診断精度も向上することが期待される。

なお、従来の、胸部 X 線写真における、厚さ 5mm 以上、広がりが片側の場合 1/2 以上、両側の場合に 1/4 以上というこれまでの診断基準は、厚さや広がりを厳密に測定することの困難さにより読影者間での不一致がみられていることから、今後は目安として記録するだけにとどめておくものと理解するのがよいと思われる。

② 胸部 CT 画像

多くの諸家の意見を取りまとめると、胸部 X 線写真と比べて、CT 画像は胸膜プラークやびまん性胸膜肥厚の所見、さらには軽度の肺繊維化の所見を検出し、胸膜外脂肪との鑑別にはるかに有用であることは明らかである。我が国で

の CT 機器の普及を考慮すると、胸部 CT 画像でのびまん性胸膜肥厚の所見の確認は十分可能であると言える。

なお、胸部 CT 画像によれば、1~2 mm 厚の早期の胸膜肥厚を検出することも可能であり、CT 画像による診断においては、胸膜肥厚の厚みに関する厳密な定義は必要でなく、びまん性胸膜肥厚が確認されることで足りるものとする。

胸部 X 線写真において肋横角の消失がみられない一部のびまん性胸膜肥厚についても、胸部 CT 画像によって所見が確認されることから、診断精度の向上に有用である。

(2) 胸水が持続貯留し被包化された症例の診断について

石綿によるびまん性胸膜肥厚の少なくとも 1/3 から 1/2 は良性石綿胸水後に発症したものであることが種々の疫学調査で報告されている。逆に良性石綿胸水の側から観察した場合、多くの場合は数ヶ月以内に胸膜癒着を残さずに自然消失するものもあれば、肋横角が消失し、びまん性胸膜肥厚を来す例や、少量の胸水が残存したままの例がある。また、稀にはあるが、胸水が持続貯留し被包化され、肺の再膨張が不可能となり、呼吸機能の低下を来す場合がある。

このような、胸水が貯留した状態のまま著しい呼吸機能障害を来すような症例については、Parkes(1994)の"Occupational Lung Disorders, Third edition"⁽⁵⁾や Morgan & Seaton (1995)の"Occupational Lung Diseases, Third edition"⁽⁶⁾といった、世界的なじん肺の教科書には記載がなく、Light(2007)の"Pleural Diseases, Fifth edition"⁽⁷⁾や Craighead & Gibbs(2008)の"Asbestos and Its Diseases"⁽⁸⁾にも記載はない。それ以外の文献でもそのような病態の診断名として、良性石綿胸水とするかびまん性胸膜肥厚とするかに関して記述したものは、調べた範囲ではみられず、確立した見解が未だ得られていないものとする。

3 びまん性胸膜肥厚を労災補償の対象とする要件

(1) 石綿ばく露によるものとの判断要件

① ばく露量に関する要件

びまん性胸膜肥厚の有所見率と石綿のばく露濃度や累積ばく露量との関係では、低濃度ばく露では有所見率は低く、胸膜プラークと比較して有所見者の累積ばく露量は高く、石綿肺と比較して累積ばく露量は低く、両者の中間であろうと考えられる。今回収集した文献によれば、有所見率は累積ばく露量と相関関係にあるとするものもみられたが、これについては未だ定見は得られていないものとする。

また、業務上のばく露によるものとのみなすために必要なばく露期間の考え方としては、平成 15 年 8 月の本検討会報告書及びそれを踏まえた平成 18 年 2

月の本検討会報告書の内容、すなわち「概ね 3 年以上の職業による石綿ばく露年数が目安になると考える。」を変更すべき知見は得られていないことから、現時点においてこれを変更すべき理由は認められない。

なお、この「概ね 3 年以上」の 3 年については、推定累積ばく露量が、ある一定のレベルに達することを意味するものではなく、あくまでも把握した過去の症例のうち、ばく露期間が最も短かったものを目安として引用したものであることに留意する必要がある、引き続き知見の収集に努めるべきであると考え

② 潜伏期間に関する要件

石綿の初回ばく露からびまん性胸膜肥厚発症までの平均潜伏期間については多くが 30 年を超え、少なくとも 20 年以上と考えるのが妥当であると思われるが、現時点において、潜伏期間を要件として確立できるまでの医学的知見は得られていない。

③ 鑑別に関する要件

びまん性胸膜肥厚は、石綿ばく露以外にもさまざまな原因で発症する疾患であり、石綿ばく露による原因とそれ以外の原因を峻別することが重要である。しかしながら、胸部 X 線写真上あるいは胸部 CT 画像上だけでは、石綿ばく露によるびまん性胸膜肥厚であるかそれ以外の原因によるものであるかを区別することは困難であることから、石綿ばく露によるものであるか否かの判断に当たっては、石綿ばく露歴の確認のほか、診断の根拠となった臨床所見、臨床経過、臨床検査結果等により、他疾患によるものとの鑑別が重要であることに変化はない。

なお、石綿肺や胸膜プラークの存在は、石綿ばく露の客観的指標であり、そのためにも胸部 CT の活用が望まれる。

(2) 呼吸機能障害に関する要件

びまん性胸膜肥厚では、胸郭の臓側胸膜と壁側胸膜が癒着するために、呼吸運動に伴う肺の動きが制限される。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。

この拘束性換気障害の程度は、胸膜病変の程度と相関するとされており、胸膜病変の程度が軽度である初期においては、拘束性換気障害の程度も軽度にとどまり、無症状か軽い労作時呼吸困難を呈するのみであることが多い。

しかしながら、胸膜病変が進行すると慢性呼吸不全状態となり、在宅酸素療法の適応となって、継続的な治療を要することとなる。

これまで、労災保険においては、慢性呼吸不全状態となり、継続的な治療を要するびまん性胸膜肥厚について、労災補償の対象とされ、胸膜病変の程度が軽度である初期のびまん性胸膜肥厚については、特段の治療の適応もないことから対象とはされていない。

今回、びまん性胸膜肥厚に係る文献を整理した結果、慢性呼吸不全を来さないびまん性胸膜肥厚は労災補償の対象としないという考え方について変更を要する知見は認められなかった。また、この具体的な要件として、現行の認定基準においては、“著しい呼吸機能障害を伴うもの”とし、当該著しい呼吸機能障害の程度についてパーセント肺活量等の値を掲げているが、これらの値についての報告書(平成22年6月)の内容を変更すべき知見も認められなかった。

なお、胸水が持続貯留し被包化された症例については、良性石綿胸水又はびまん性胸膜肥厚のいずれの診断名であっても、著しい呼吸機能障害を呈するものは労災補償の対象になることに留意する必要がある。

参考文献

- (1) Advisory Council (1982) Asbestos-Related Diseases without Asbestosis. Cmnd.8750, HMSO
- (2) Industrial Injuries Advisory Council: Asbestos Related Diseases. 1996, Cm 3467, HMSO, London.
- (3) Industrial Injuries Advisory Council: Asbestos-related diseases. 2005, Cm 6553, TSO, Norwich.
- (4) Fonds Des Maladies Professionnelles: Maladies Professionnelles Provoquees Par L'amiante. 2004, FMP, Bruxellws.
- (5) Brown K: asbestos-related disorders. In Occupational Lung Disorders, Third edition (Parkes Wr, ed), pp411-504, 1994, Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford.
- (6) Morgan WKC, Gee JBL: Asbestos-related Diseases. In Occupational Lung Diseases, Third edition (Morgan WHKC & Seaton A, eds), pp308-373, 1995, WB Saunders, Philadelphia.
- (7) Light EW: Pleural Diseases, Fifth edition, pp294-295, 2007, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- (8) Craighead JE: Benign Pleural and parenchymal Diseases Associated with Asbestos Exposure. In Asbestos and Its Diseases (Craighead JE & Gibbs AR, eds), pp139-171, 2008, Oxford University Press, New York.
- (9) 岸本卓巳：良性石綿胸水. 産業保健ハンドブック I 石綿関連疾患 -予防・診断・労災補償- 第4版森永謙二編 pp111-120, 2006. 産業医学振興財団、東京.

