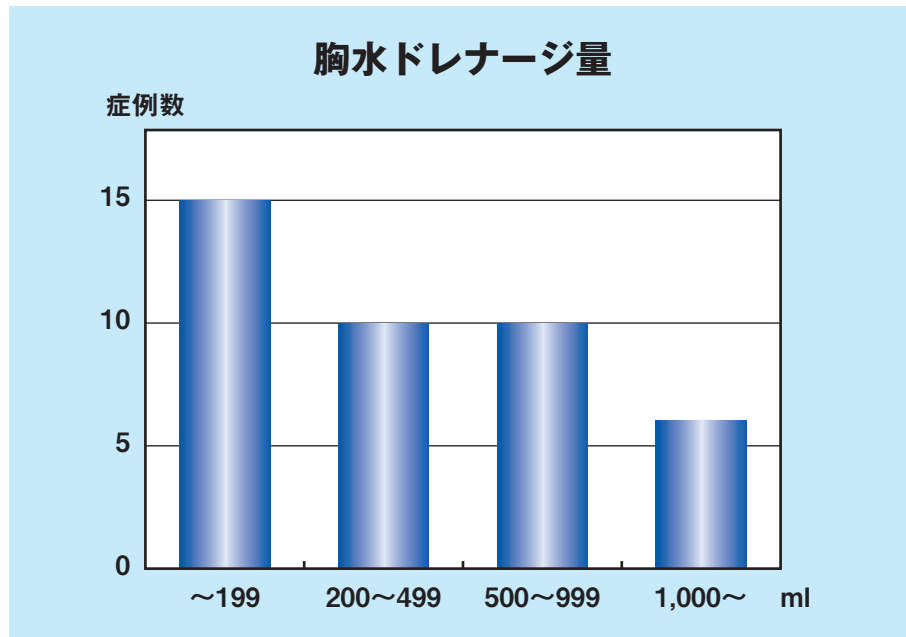


労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業  
分野名「アスベスト関連疾患」

# 我が国における良性石綿胸水の診断と 治療に関する調査研究

— 労災病院グループ自験症例45例の臨床像 —

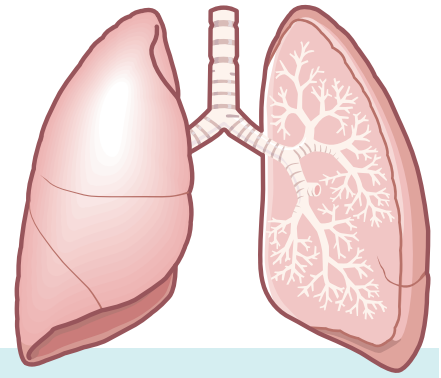


独立行政法人 労働者健康福祉機構  
アスベスト関連疾患研究センター

岡山労災病院 呼吸器科部長

玄馬 顕一

# 良性石綿胸水の診断と治療に関する調査研究



## 【背景】

良性石綿胸水とは、アスベストばく露によって生じる非悪性の胸水貯留を来す疾患であり、アスベスト胸膜炎とも呼ばれる。Eplerらによる診断基準は、①石綿ばく露歴がある、②胸部X線あるいは胸水穿刺で胸水の存在が確認される、③石綿ばく露以外に胸水貯留の原因がない、④胸水確認後3年以内に悪性腫瘍を認めないという4点である<sup>1)</sup>（表1）。

表1. 良性石綿胸水の診断基準

Eplerの診断基準（1982）
① 石綿曝露歴がある。
② 胸部X線あるいは胸水穿刺で胸水の存在が確認される。
③ 石綿曝露以外に胸水貯留の原因がない。
④ 胸水確認後3年以内に悪性腫瘍を認めない。
Hillerdalの基準（1987）
胸部CTなどの画像診断で詳細な臨床経過を観察した場合には、発症後1年の経過観察でよい。

Hillerdalら<sup>2)</sup>は、胸部CTなどの画像診断で詳細な臨床経過を観察した場合には、発症後1年の経過観察で良いとしているが、その診断基準が確立されているとは言い難い。

平成15年に改正された石綿に関わる労災保険に係る認定基準で、良性石綿胸水も石綿肺、原発性肺癌、胸膜・腹膜・心膜・精巣鞘膜の中皮腫、びまん性胸膜肥厚と共に労災補償の対象疾患となったが、その認定基準は示されておらず、現在でもなお全例本省協議によって決定されている。また、わが国における良性石綿胸水は、田村<sup>5)</sup>、岸本ら<sup>6)</sup>による比較的少数例の報告しかないため、その頻度・臨床像等が明らかにされていないのが現状である。

## 【目 的】

良性石綿胸水と診断された症例の臨床経過とともに石綿ばく露に関するデータを集積し、診断および治療の指針を作成する目的で今回の調査研究を行った。

## 【対象と方法】

1988年4月～2006年9月の間に岡山労災病院等の全国の労災病院で良性石綿胸水と診断された45例を対象として、カルテおよびX線、CT等の画像を用いたretrospectiveな検討を行った。これらの症例の一部では、3年間の経過観察ができておらず、概ね1年間の経過観察が胸部CT等詳細な経過観察された症例をも含んでいる。検討項目としては、年齢、性別、主訴、喫煙歴、胸水の貯留部位と性状であった。

胸水中のヒアルロン酸値については、岡山労災病院において組織学的に確定診断された胸膜中皮腫49例を対照として比較検討した。一部の症例では胸膜中皮腫早期病変との鑑別目的で胸腔鏡を行い、その内視鏡所見について検討した。また、石綿ばく露については、職業歴、石綿初回ばく露年齢、ばく露期間、初回ばく露から良性石綿胸水発生までの潜伏期間と石綿関連疾患の合併について検討した。一方、治療内容と結果、臨床経過についても検討した。

## 【結 果】

表2に示すように患者背景では45例の発症時年齢は、36～92歳（中央値73歳）と比較的高齢者に多く、全例男性であった。発症時の主訴は、労作時呼吸困難が21例（46.7%）と最も多く、次いで咳嗽、胸痛等が挙げられるが、12例（26.7%）では、健診時の無症状での発見であった（表3）。

喫煙歴では、検討可能であった42例中非喫煙者が6例（14.3%）で、喫煙者が36（85.7%）例であった。そのうち、重喫煙者が24例（66.7%）と大半を占めた（表4）。

**表2. 良性石綿胸水45例のプロフィール**

症 例 数 :	45例		
観 察 期 間 :	1988年4月～2006年9月		
性 別 :	男性	45例	
	女性	0例	
発 症 時 年 齢 :	範囲	36～92	歳
	中央値	73	歳
	平均値	72.2	歳
胸水貯留部位 :	右	23例	(51.1%)
	左	13例	(28.9%)
	両側	9例	(20.0%)

**表3. 発症時主訴**

症 例 数	45例	
労 作 時 呼 吸 困 難	21例	(46.7%)
咳 嗽	5例	(11.1%)
胸 痛	4例	( 8.9%)
胸 部 違 和 感	1例	( 2.2%)
発 熱	1例	( 2.2%)
食 欲 低 下	1例	( 2.2%)
無 症 状	12例	(26.7%)
偶 然 発 見	6例	
健 診 発 見	6例	

表4. 喫煙歴

症 例 数	42例	
非 喫 煙 者	6例	(14.3%)
喫 煙 者	36例	(85.7%)
喫 煙 指 数	～599	12例
	600～999	14例
	1,000～	10例



胸水貯留部位は、右23例（51.1%）、左13例（28.9%）であり、9例（20.0%）では発症時に両側胸水貯留が認められた（表2）。

胸水の性状がカルテに記載されていた29例の検討では、20例（69.0%）が血性であった（図1）。また表5に示すように、胸水中の細胞分類が明らかであった38例の検討では、リンパ球が5.0～97.5%（中央値83.3%、平均値73.6%）と大部分の症例でリンパ球有意であったが、6例（15.8%）の症例では10%以上の好酸球増多が認められた（図2）。

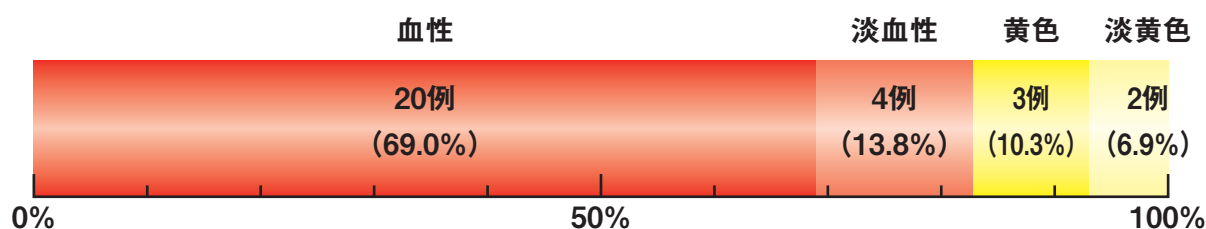


図1. 胸水の外見 (n=29)

表5. 胸水中の細胞分類 (n=38)

	中央値	範 囲	平均値±標準偏差
リンパ球	83.3%	5.0-97.5	73.6±25.8%
マクロファージ	4.3%	0-65.5	9.3±13.5%
好中球	3.0%	0-49.0	9.1±12.5%
好酸球	2.0%	0-85.0	7.5±15.9%

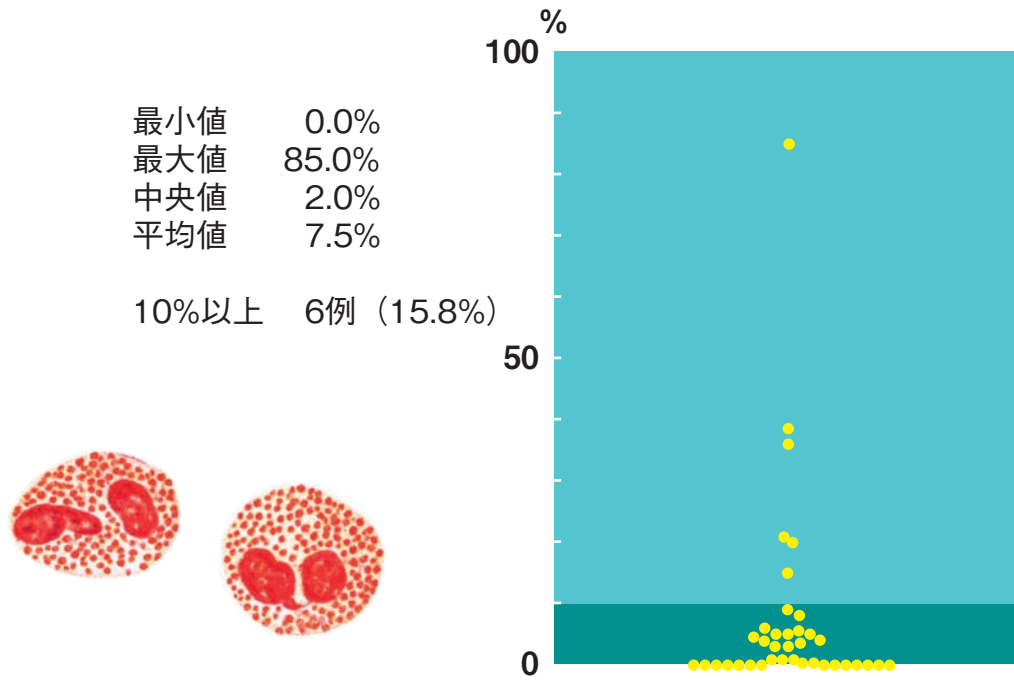


図2. 胸水中の好酸球 (n=38)

一方、胸水の生化学検査では、LDH値および総蛋白値で浸出液であることが確認されたが、(図3)、ADA値は全例50 IU/l未満であった(図4)。

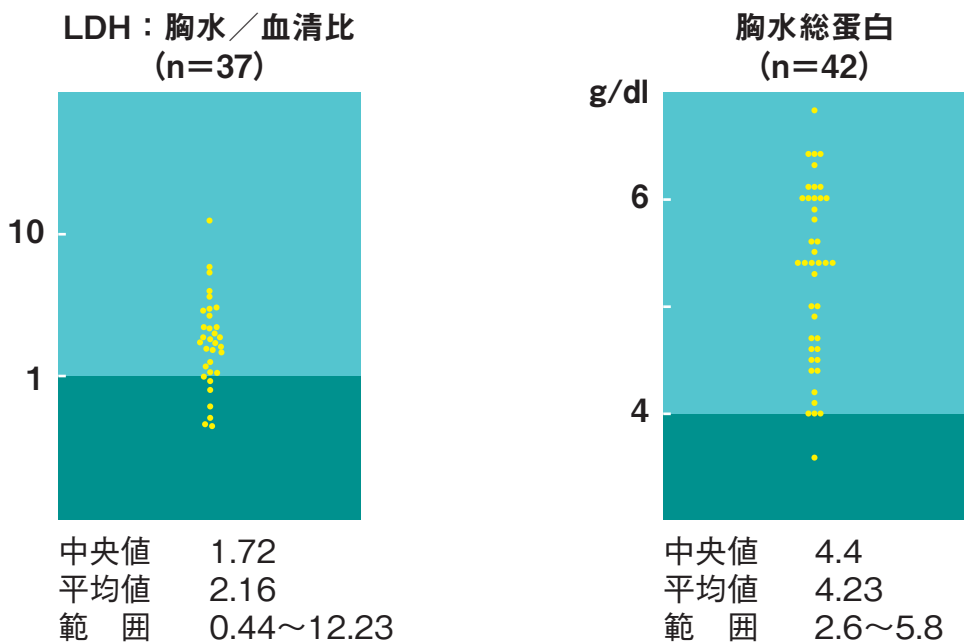


図3. 胸水の生化学検査 (LDH、総蛋白)

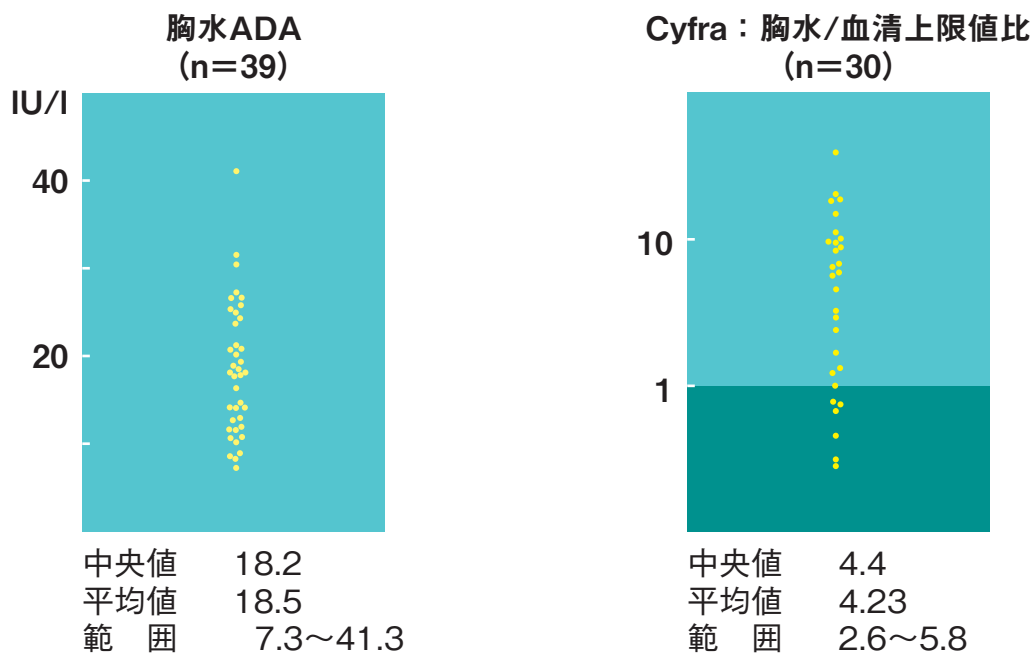
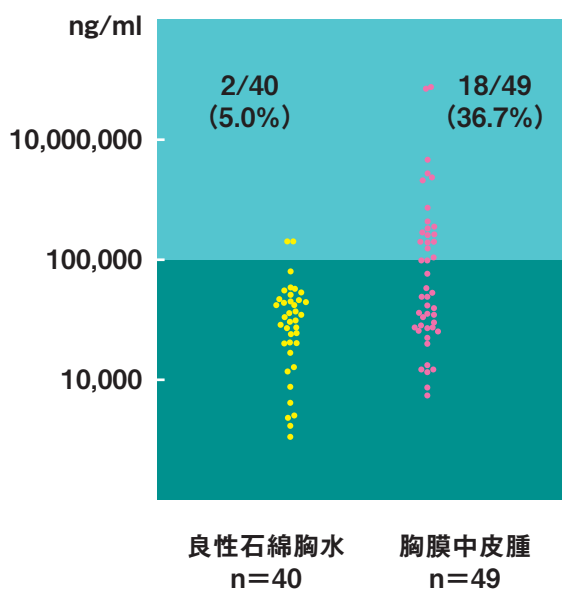


図4. 胸水の生化学検査 (ADA、Cyfra21-1)

胸水ヒアルロン酸値は胸膜中皮腫と比較して有意に低値であり、胸膜中皮腫との鑑別に有用とされているcut-off値である10万ng/ml以上であった症例は、胸膜中皮腫では49例中18例(36.7%)であったのに対し、良性石綿胸水40例では2例(5%)のみであった(図5)。しかも、この2例は経過観察中に胸膜中皮腫を合併した。



	良性石綿胸水	胸膜中皮腫
中央値	31,750	50,100
平均値	37,481	207,427
最小値	3,370	7,450
最大値	140,000	2,550,000

図5. 胸水の生化学検査 (ヒアルロン酸)

— 胸膜中皮腫との比較 —

**表6. 胸腔鏡所見**

胸腔鏡施行症例	26例	
胸膜プラーク	23例	(88.5%)
胸膜肥厚	21例	(80.8%)
胸膜発赤	16例	(61.5%)
フィブリン網により観察不良	5例	(19.2%)

胸腔鏡検査における内視鏡所見検討では、検討できた26例中23例（88.5%）で胸膜プラークが認められ、また、結節様の変化こそ認められなかったものの胸膜肥厚が21例（80.8%）に、発赤が16例（61.5%）に認められており、比較的早期の胸膜中皮腫を内視鏡的に鑑別することは困難と考えられた（表6）。

**表7. 良性石綿胸水症例の職業歴**

造船所内の作業	21例
建設作業	8例
断熱作業	3例
石綿製品製造業	2例
海運業	2例
配管作業	1例
解体業	1例
煉瓦・陶磁器製品製造業	1例
発電所内の作業	1例
セメント製品製造業	1例
機械器具製品製造業	1例
金属製品製造業	1例
石綿曝露の職業歴不詳	2例



石綿ばく露の職業歴は、45例中43例（95.6%）で明らかであり、表7に示すように造船所内での作業が21例と約半数を占めた。次いで建設作業が8例であり、他は断熱作業、石綿製品製造業、海運業、配管作業、解体業、煉瓦・陶磁器製品製造業、発電所内での作業、セメント製品製造業、機械器具製品製造業、金属製品製造業での石綿ばく露であった。残る2例については、胸部画像上明らかな胸膜プラークが認められたが、詳細な職業歴が不明であった。しかし、臨床検査データと臨床経過が良性石綿胸水と考えられるため、検討対象症例とした。また、石綿ばく露期間が明らかであった42例での検討では、初回ばく露年齢は14～58歳（中央値20歳、平均値24.3歳）、ばく露期間は1～46年（中央値32年、平均値28.5年）であり、初回ばく露から発症までの潜伏期間は、18～69年（中央値50.5年、平均値48.1年）であった（表8）。

石綿関連疾患の合併は、胸膜中皮腫が3例、肺癌が1例、円形無気肺が14例、石綿肺が6例、びまん性胸膜肥厚が3例に認められた（図6）。なお、胸膜中皮腫3例およびびまん性胸膜肥厚の3例は、良性石綿胸水経過観察中に出現していた。また、40例中38例（95%）の症例で石綿ばく露の医学的所見の1つである胸膜プラークが確認されたが、CT等の画像検査では検出できなかった胸膜プラークを胸腔鏡で確認した症例も5例存在した（図7）。

表8. 石綿曝露が疑われる症例における初回曝露年齢・曝露期間・潜伏期間

	症例数	中央値	範囲	平均値
初回曝露年齢（歳）	42	20	14～58	24.3
曝露期間（年）	42	32	1～46	28.5
潜伏期間				
初回曝露～発症（年）	42	50.5	18～69	48.1
最終曝露～発症（年）	42	17.5	0～62	19.6

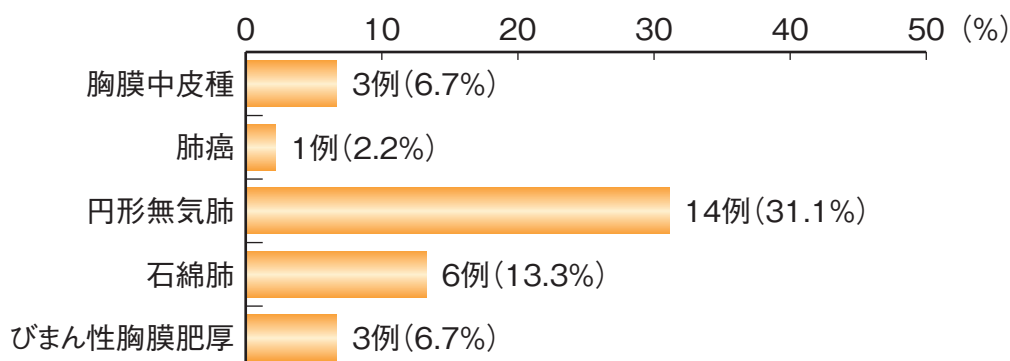


図6. 石綿関連疾患の合併

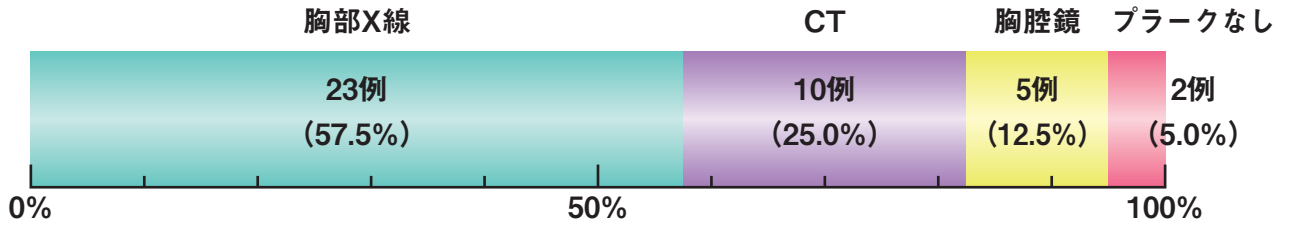


図7. 胸膜プラーク

経過観察中にびまん性胸膜肥厚から慢性呼吸不全を来たして死亡に至った症例が3例あった。治療として、33例では胸水ドレナージのみで、胸水がコントロールされていた。ドレナージの回数は、1回のみから多い症例では5回のドレナージが行われていた。胸水のドレナージ量は、200～3,500mlであったが、うち6例では1,000ml以上の大量の胸水をドレナージしていた。一方、8例ではステロイド剤（プレドニゾン20mg/日）が投与されており、5例では奏効していた。また、1例では胸水ドレナージだけでは胸水コントロールが難しいため胸膜癒着術が行われていた。（図8）経過観察の期間が一定していないが、45例中12例（26.7%）で胸水の再貯留を来しており、再貯留までの期間の中央値は37.2か月であった（図9）。

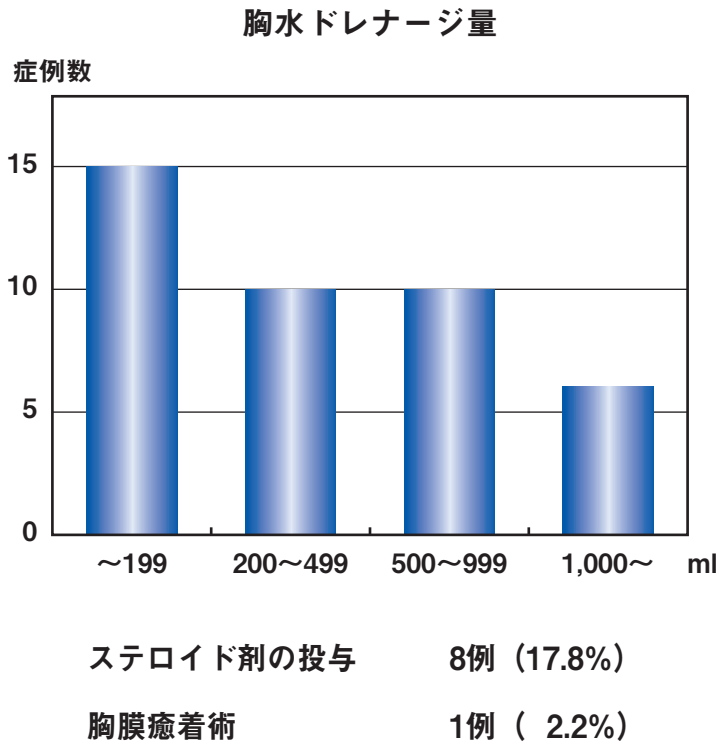


図8. 良性石綿胸水の治療

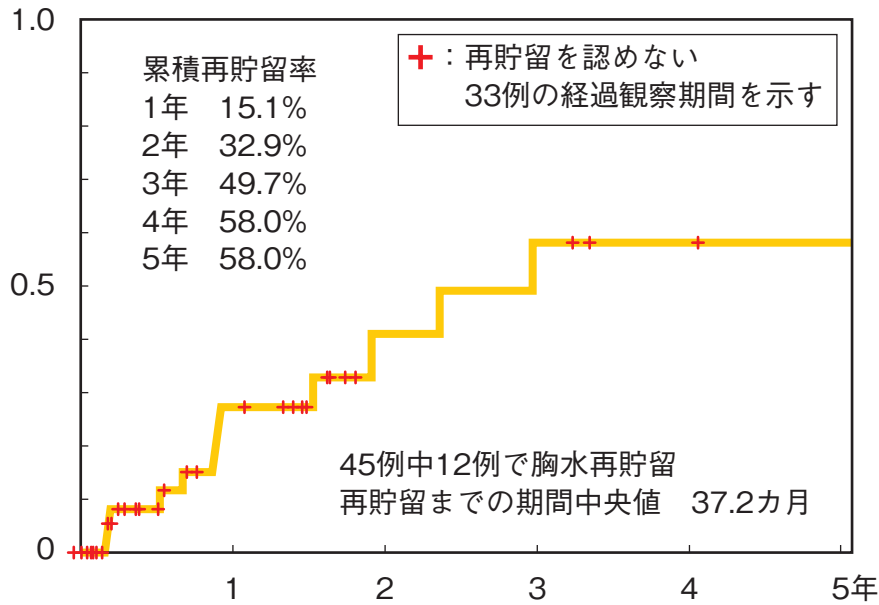


図9. 良性石綿胸水における胸水再貯留率

## 【考 察】

良性石綿胸水は、石綿による非悪性の胸膜病変であり、その原因は明らかになっていない。この病態の定義は1982年のEplerら<sup>1)</sup>の提唱により石綿ばく露がある症例に原因不明の胸水が貯留し、3年間胸膜中皮腫等の悪性腫瘍が出現しないことと定義されており、非常に漠然としている。しかし、この提唱以降にはHillerdalら<sup>2)</sup>の胸部CTなど詳細な経過観察があれば1年の観察でよいとした基準があるのみである。この両基準のいずれかを満たす症例を全国労災病院において調査した。

今回、以上のような基準を満たした症例は45例あり、全てが男性であり70歳以上の高齢者に多かった。自覚症状を主訴として診断が行われた症例は33例（73.3%）であり、労作時呼吸困難が21例（46.7%）と最も多く、胸膜中皮腫症例の初発症状に類似していたが、胸痛を訴えた症例は、4例（8.9%）と胸膜中皮腫に比べ少なかった<sup>3) 4)</sup>。一方、無症状で健診等により診断された症例は12例（26.7%）のみであった。欧米では健診発見が多く、日本ではむしろ自覚症状で診断される症例が多いと報告されているが、まさに今回の結果も日本での以前の報告<sup>5) 6)</sup>と同様であった。

一方、胸水の性状については20例（69.0%）では血性であった。胸水中のヒアルロン酸値については、2例で10万ng/ml以上であったが、このいずれもが良性石綿胸水と診断された後に胸膜中皮腫であると診断されており、ヒアルロン酸が高値を示していた際にはすでに胸膜中皮腫であって、良性石綿胸水であると誤診した可能性も示唆された。胸水中ヒアルロン酸値については、10万ng/ml以下の場合でも胸膜中皮腫である可能性を

否定できないが、10万ng/ml以上<sup>7)</sup>の際には中皮腫であることを十分考慮して胸腔鏡下胸膜生検などを使用した精査が必要である。

一方、細胞成分では好酸球増多が特徴であるとする報告<sup>1)</sup>もあるが、好酸球が増加した症例はわずか6例のみで、今回の結果ではむしろリンパ球増多の方が特徴であった。結核性胸膜炎で上昇するADAが50 IU/lを超えた症例はなく、平均18.2 IU/lであった。また、胸水細菌検査で結核菌の検出、培養はすべて陰性であった。臨床経過からも結核性胸膜炎を否定することが可能であった。診断に際して、胸部CT上では胸膜中皮腫のような高度不整を伴う胸膜肥厚は認められなかったが、中皮腫を除外するためには胸腔鏡による観察と生検が不可欠と思われる。今回の胸腔鏡所見の検討では胸膜肥厚が26例中21例、胸膜発赤が16例に認められた。胸腔鏡下に本疾患では隆起性病変を認めないことと、生検による病理学的な診断が重要である。今回検討した症例では全てに生検を行っているが、胸膜中皮腫と診断された症例はなかった。胸膜中皮腫の生検による診断の際には胸膜の全層性の生検材料が必要である。その理由として、良性石綿胸水による線維性胸膜炎とdesmoplastic型中皮腫の鑑別が病理組織学的に難しいからである。両者はともに胸膜中皮腫特有の顆粒状隆起病変ではなく、表層が平滑な肥厚型を呈する場合が多いからである<sup>8)</sup>。鑑別においてこの要点は留意しておく必要がある。

本疾患の診断に不可欠な石綿ばく露が明らかであった症例は45例中43例であり、造船に従事していた症例が最も多かった。その他の職業歴も我々が以前報告した石綿ばく露によって発生した悪性中皮腫症例と類似の職業歴を有していた<sup>3) 4)</sup>。しかし、2例では職業歴が明らかでなく、胸部画像上で胸膜プラークと確認できたため良性石綿胸水と診断した。この2例は高濃度ばく露ではなく、比較的低濃度ばく露によって発生した良性石綿胸水である可能性も示唆された。一方、職業性石綿ばく露の期間は平均28.5年であり、初回ばく露からの潜伏期間は平均48.1年と長く、中皮腫発生<sup>3) 4)</sup>よりも長いことが判明した。この結果は過去の田村<sup>5)</sup>、岸本<sup>6)</sup>の報告よりも長く、鑑別診断の難しい胸膜中皮腫症例のばく露期間および潜伏期間に類似していた。

本疾患と他の石綿関連疾患との合併率について検討したところ、石綿肺の合併が13.3%にあり、一部症例では石綿高濃度ばく露によって発生していることが示唆された。また、良性石綿胸水の後にびまん性胸膜肥厚をきたして、呼吸不全に至った症例も3例あり、石綿関連の非悪性胸膜病変の両疾患の関連性が大きいことが窺われた<sup>9)</sup>。この関連については従来報告されており、良性石綿胸水がびまん性胸膜肥厚を引き起こし、呼吸不全によって死亡した症例もあり、本疾患が決して予後が良性でないことを示唆することも明らかとなった。

最後に治療であるが、大半の症例には胸水ドレナージが必要で、6例では1,000mlの胸水ドレナージが必要であった。通常良性石綿胸水の胸水貯留量は500ml以下の少量胸水である場合が多いと報告<sup>1)</sup>されているが、症例によって異なることが示唆された。一方、

プレドニゾン20mg／日を2週間使用した8症例では5例で奏効したが無効の例も3例あり必ずしも有効ではないものと考えられた。また、45例中12例（26.7%）では、現在までの経過観察で、胸水の再貯留が認められた。再貯留の際に3例で胸膜中皮腫と診断されているので、その際には精査が必要である。

以上の如く、良性石綿胸水の臨床経過については、中皮腫や肺がんの発生あるいはびまん性胸膜肥厚への移行などを意識して慎重な経過観察が必要であると思われる。

### 【参考文献】

- 1) Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA. Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusions in a working population. J Am Med Assoc 247: 617-622, 1982.
- 2) Hillerdal G, Ozesmi M. Benign asbestos pleural effusion: 73 exdates in 60 patients. Eur J Respir Dis 71: 113-121, 1987.
- 3) 岸本卓巳、木村清延、宇佐美郁治 他. 石綿ばく露による肺がん及び悪性中皮腫例の調査研究 労働者健康福祉機構労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業 分野名「粉じん等による呼吸器疾患」中間報告書 2006, p1-16.
- 4) 独立行政法人労働者健康福祉機構. 我が国における中皮腫の臨床像—労働者健康福祉機構・労災病院グループ自験症例132例のまとめ— 2006, p1-13.
- 5) 田村猛夏、春日宏友、堅田均、成田亘啓、宮崎隆治、三上理一郎. 石綿性胸膜炎の臨床的ならびに文献的考察. 日胸疾会誌 28: 1182-1194, 1990.
- 6) 岸本卓巳、岡原正幸、近森研一、小崎晋司、青江啓介、大家政志、藤岡英樹、木村和陽、米井敏郎. 良性石綿胸水の臨床的検討. 日呼吸会誌 36:18-22, 1998.
- 7) Petterson T, Froseth B, Riska H, et al. Concentration of hyaluronic acid in pleural fluid as a diagnostic aid for malignant mesothelioma. Chest 94: 1037-1039, 1988.
- 8) 高部和彦、清水孝、高際淳、平山稔、中山杜人他. 悪性胸膜中皮腫9例の胸腔鏡所見、組織学的所見と臨床所見の関連についての検討. 肺癌 37: 335-345, 1997.
- 9) Miller A, Teirstein AS, Selikoff IJ. Ventilatory failure due to asbestos pleurisy. Am J Med 75: 911-919, 1983.

## 「アスベスト関連疾患」分野 研究者一覧

○岸 本 卓 巳	岡山労災病院 アスベスト関連疾患研究センター長
青 江 啓 介	国立病院機構山陽病院 第二腫瘍内科医長
井 内 康 輝	広島大学大学院 医歯薬総合研究科病理学研究室教授
宇佐美 郁 治	旭労災病院 副院長
大 西 一 男	神戸労災病院 副院長
岡 本 賢 三	岩美労災病院 病理科部長
加 藤 勝 也	岡山大学医学部・歯学部付属病院 放射線科助教
加 藤 幸 成	産業技術総合研究所 糖鎖医工学研究センター特別研究員
木 村 清 延	岩見沢労災病院 副院長
木 村 伯 子	国立病院機構函館病院 臨床検査科長・臨床研究部病因病態研究室長
玄 馬 顕 一	岡山労災病院 呼吸器科部長
後 藤 浩 之	関西労災病院 内科副部長
坂 谷 光 則	国立病院近畿中央胸部疾患センター 院長
田 口 孝 爾	岡山労災病院 検査科医師
武 内 浩一郎	富山労災病院 第二呼吸器科部長
戸 島 洋 一	東京労災病院 呼吸器内科部長
豊 岡 伸 一	岡山大学医学部・歯学部付属病院 呼吸器外科学助教
中 野 郁 夫	岩見沢労災病院 内科部長
平 木 章 夫	愛知県がんセンター研究所 疫学予防部がん予防研究室長
廣 島 健 三	千葉大学大学院 診断病理学准教授
藤 本 伸 一	岡山労災病院 呼吸器科副部長
水 橋 啓 一	富山労災病院 呼吸器科部長
森 永 謙 二	労働安全衛生総合研究所 健康障害予防研究グループ部長
由 佐 俊 和	千葉労災病院 呼吸器外科部長

\*○印は主任研究者（以下研究者五十音順）

本研究は、独立行政法人労働者健康福祉機構 労災疾病等13分野医学研究・開発、普及事業によりなされた。

※ 「アスベスト関連疾患」分野

テーマ：アスベスト曝露によって発生する中皮腫等の診断・治療・  
予防法の研究・開発、普及