

原 著

良性石綿胸水の臨床的検討

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

要旨：良性石綿胸水症例 17 例は全例男性で，60 歳以上が 13 例と高齢者が多かった．15 例は胸痛，呼吸困難の自覚症状で発症していたが，2 例は無症状であった．胸水は右側に貯留した例が 15 例（両側性の 4 例を含む）と圧倒的に多く，再発例は 6 例，5 回繰り返した例が 1 例あった．職業歴では 10 例が造船業，5 例が建設業にて石綿曝露を受けており，曝露期間が 30 年以上また初回曝露から 30 年以上を経て発症した例が多い．合併症としてびまん性胸膜肥厚斑を来した症例が 6 例で，そのうち 1 例は呼吸不全を来した．また，悪性腫瘍を合併した症例が 2 例あった．胸水の性状では 17 例中 14 例が血性で浸出液，細胞成分ではリンパ球が優位であった．ヒアルロン酸は平均 29.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で，悪性胸膜中皮腫に比較して，有意 ($p < 0.05$) に低値を示した．末梢血白血球数が 10,000/ mm^3 以上血清 CRP が 10 mg/ml 以上を示した症例もあったが，大半は CRP は弱陽性に留まっていた．

キーワード：良性石綿胸水，石綿曝露，びまん性胸膜肥厚斑，円形無気肺，ヒアルロン酸

Benign asbestos pleurisy, Asbestos exposure, Diffuse pleural thickening, Rounded atelectasis, Hyaluronic acid

緒 言

良性石綿胸水は石綿曝露後 1 から 50 年の潜伏期間で発症する疾患で，Hillerdal らによるその診断基準は①石綿曝露歴がある②胸水の原因となる基礎疾患がない③胸水発症後 3 年間悪性腫瘍の発症がないの 3 点である¹⁾が，その診断基準は未だ一般的には受け入れられていないとは言えない．今回我々は岡山労災病院で過去 5 年間に経験した上記の診断基準に合致する良性石綿胸水症例 17 例についてその臨床的特徴につき検討したのでここに報告する．

対象と方法

1992 年 1 月から 5 年間に岡山労災病院で良性石綿胸水と確定診断された 17 例を対象とした．臨床的検討としては性別，年齢，主訴，職業歴，石綿曝露年数と初回曝露から胸水発症までの期間，胸水の貯留部位と貯留回数，胸水の性状，蛋白量，細胞成分，細胞診，ADA，LDH，CEA とヒアルロン酸さらには胸水発症時の末梢血白血球数と好中球数，好酸球数，血清 CRP 値についても検討した．なお，胸水中ヒアルロン酸については悪性胸膜

中皮腫症例 8 例でも測定し，比較検討した．また，17 例はすべて最低 1 年以上（1～9 年）経過観察を行い，経過中に出現した合併症および死亡した症例では死因についても検討を加えた．

結 果

性別では 17 例全例が男性であった．年齢別では 50 歳未満は 1 例のみで 61 歳から 70 歳が 8 例と最も多く，次いで 71 歳以上が 5 例で，中央値は 66 歳であった．主訴は胸痛が 7 例，呼吸困難が 6 例，発熱，咳嗽が各 1 例であったが，残る 2 例では無症状であり，検診にて胸部異常陰影を指摘されて当院を受診した．胸水の貯留部位は右のみが 11 例と多く，左のみは 2 例であった．また 4 例では両側性に胸水を認めたと，同時期に貯留した症例は 1 例のみであった．胸水の出現回数は 1 回のみ症例が 11 例と大半であったが，4 年間に 5 回胸水の出現を繰り返した症例もあった．職業歴では Table 1 に示すごとく造船関連の職業歴を有する症例が 10 例と最も多くついで建設業者が 5 例であった．他の 2 例の石綿曝露歴は耐火煉瓦工場での焼成と石綿製品製造であった．石綿曝露期間では Table 2 のごとく 31 年以上と長い曝露歴を有する症例が多く，また初回曝露後 10 年未満で発症した症例はなくやはり大半が 21 年以上そのうちでも 12 例は 31 年以上と長い潜伏期間を経て発症した症例が

Table 1 Occupational histories of cases of benign asbestos pleurisy

Occupational history	No. of cases
Shipyard	
Rigging	4
Piping	3
Arc welder	1
Engine construction	1
Sales	1
Building	
Building	2
Scrap	3
Firebrick	
Furnace	1
Production of asbestos goods	1

Table 2 Duration of asbestos exposure and the appearance of benign asbestos pleurisy after the first exposure to asbestos

Duration of asbestos exposure	No. of cases
10 years	2
11 20	1
21 30	6
31	8
The appearance of benign asbestos pleurisy after the first exposure to asbestos	
10 years	0
11 20	1
21 30	4
31	12

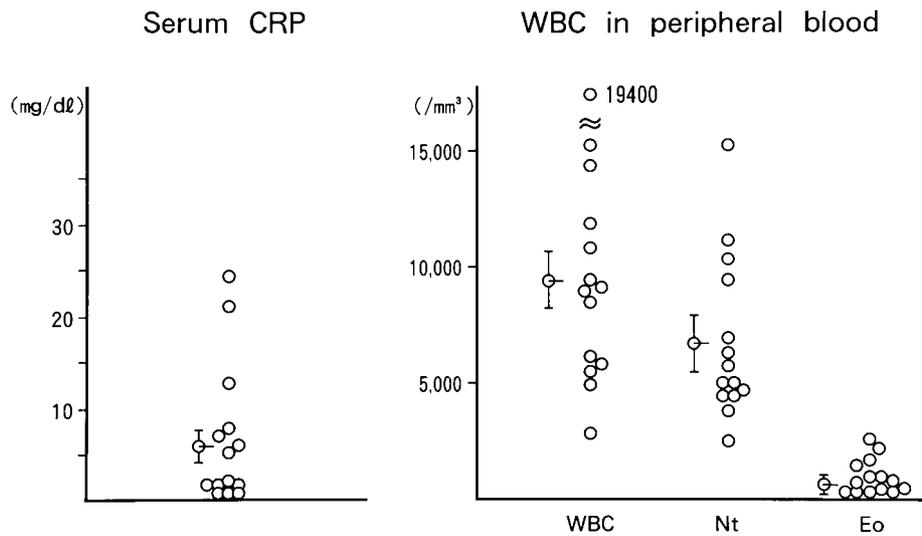


Fig . 1 The serum CRP level and white blood cell, neutrophil and eosinophil counts in peripheral blood at the first visit for 14 cases of benign asbestos pleurisy. CRP is 6.9 ± 2.8 mg/dl. Leukocytosis and neutrophilia was observed in half of the cases.

多い。合併症として、石綿肺に伴って発症した症例が3例、良性石綿胸水貯溜後に円形無気肺を来した症例が3例、円形無気肺で経過中に胸水を来した症例が2例あった。悪性腫瘍を合併したのは悪性胸膜中皮腫と胃癌、肝臓癌と急性骨髄性白血病の2重癌を来した症例が各1例あったがそれぞれ胸水発症後1年目と1.5年目の合併である。また、びまん性胸膜肥厚を来した症例は6例あり、そのうちの1例では胸水貯溜後6カ月後に慢性呼吸不全を来し、在宅酸素療法を導入した。5年間に死亡した症例は3例である。うち2例は上述の悪性腫瘍合併による腫瘍死であり、剖検により確認している。他の1例は胸水の再貯溜による急性呼吸不全で死亡した。

14例で測定された胸水出現時の血清CRP値、末梢白血球数はFig. 1のごとくである。CRPは6.9 ± 2.8 mg

Table 3 Various laboratory data for pleural effusion

Pleural effusion	Bloody 14/17 (82%)
Total protein	4.79 ± 0.19 g/dl
ADA	20.5 ± 1.1 IU/l
CEA	2.1 ± 0.4 ng/ml
LDH	391 ± 167 IU/l
Cytology	Class I 11 (64%) Class II 6 (36%)
Tbc	Negative

/dlであるが、10 mg/dlを超える例が3例あった。白血球数の平均は9,860/mm³であったが白血球分類では好中球増多を示した症例が多かった。うち5例では10,000/mm³以上の白血球増多を示し、これらの症例では、CRP

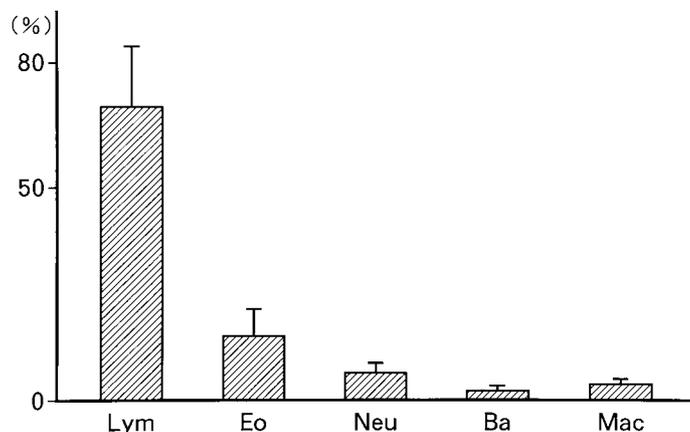


Fig. 2 The cellular population in 15 pleural fluid specimens of benign asbestos pleurisy is shown in this figure. Lymphocytes and eosinophils were the main components.

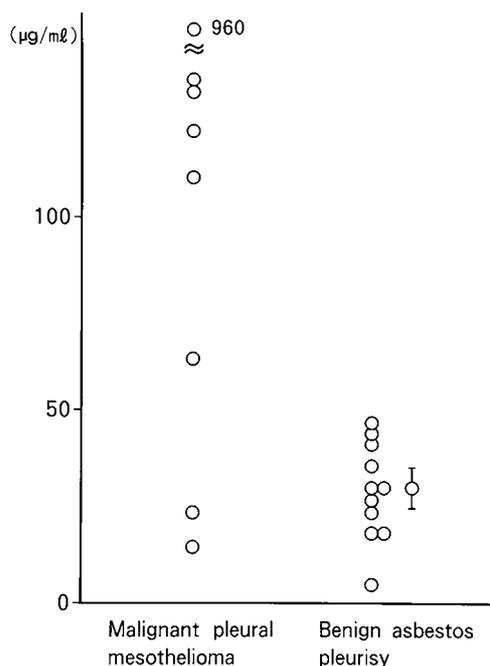


Fig. 3 Hyaluronic acid levels in pleural fluid from 8 cases of malignant pleural mesothelioma were significantly ($p < 0.05$) higher than those from 12 case of benign asbestos pleurisy.

も強陽性で、炎症所見が強かった。また、これらの症例では胸痛など強い臨床症状を伴って発症していた。一方、大多数の症例では白血球増多もなくCRPも弱陽性を示したのみであるが、これらの症例では臨床症状も軽微であった。同一症例で胸水を繰り返した場合でも、これらの検査データは必ずしも一定しなかったが、臨床症状の程度とは相関していた。胸水の性状は、Table 3のごとく17例中14例では血性であり、合計28回の胸水貯溜の中で血性胸水の頻度も24回(86%)であった。また、

総蛋白量は 4.79 ± 0.19 g/dlと全例浸出液であったが、ADA, CEAは正常範囲内で、結核菌その他の一般細菌は認められなかった。また、細胞診でも大半はClass Iであった。15例の胸水で検査した細胞分類ではFig. 2に示すごとくリンパ球が69.8%と優位であったが、好酸球も14.8%と増多を示す症例もあり、本疾患の発生機序を示唆する所見と思われた。胸水中ヒアルロン酸ではFig. 3に示すごとく5~50 µg/ml(11例での平均29.5 µg/ml)の濃度の中におさまっており、悪性胸膜中皮腫8症例の176 µg/mlに比較して有意($p < 0.05$)に低値を示した。

考 案

良性石綿胸水は一般に石綿初回曝露から10~20年で発生すると言われており²⁾、石綿曝露によって起こる疾患としてはその潜伏期間が最も短い疾患とされている。しかし、今回の我々のデータからは石綿初回曝露から30年以上を経てあるいは曝露期間も20年以上の症例が大半を占めていた。そのため、17例全例が男性で年齢も60歳以上の高齢者が多かった。石綿曝露量が多いほど、本症を発生する頻度が高く、潜伏期間も短いとされており、今回の症例においては曝露量が少なかったことも考慮されるべきであろう。職業歴では造船あるいは建設業における曝露者が大半を占めており、石綿のときほぐし、あるいは石綿糸ほか石綿製品製造業者に比較して、曝露量は少ないと推測できる。石綿高濃度曝露によって発生する石綿肺を伴う症例は3例のみであったこともこの推測を支持する。臨床症状としては約半数は無症状で胸水も自然消退すると言われている³⁾。しかし、今回の我々の調査では無症状の症例も2例あったが、胸痛、呼吸困難、発熱等の症状を有する症例の方が多かった。少数例ではあるが、胸痛を主訴とする炎症所見の強い症例では

血清 CRP 値が 10 mg/dl 以上と高く、白血球数が 10,000 /mm³ 以上になる症例があった。しかし、大半の症例では血清 CRP 値は低値で白血球増多は軽度であった。胸水の再発率は 25～40% と報告⁴⁾されているが、我々のデータでは 17 例中 6 例で 42% であった。この中には 5 回繰り返した症例もあり経過は慎重に follow up すべき疾患であると思われた。胸水に伴い円形無気肺を合併した症例が 6 例あり、これらの症例では肺癌との鑑別を要した。6 例ではびまん性胸膜肥厚斑を来し、1 例では胸水貯留を契機として慢性呼吸不全を来した。本疾患から生ずるびまん性胸膜肥厚斑は肺機能障害、特に拘束性機能障害を来すことも稀ではないと報告^{3,5)}されていることから、胸水貯留が消退しない場合には Pleurectomy 等の外科的処置⁶⁾も考慮する必要があるだろう。さらに、1 例では 1 年後に悪性胸膜中皮腫を合併し死亡するに至った。良性石綿胸水と悪性胸膜中皮腫の鑑別は重要である。胸水中のヒアルロン酸値は悪性胸膜中皮腫で高値を示し、50 µg/dl 以上、特に 100 µg/dl 以上の場合には悪性胸膜中皮腫を強く疑うべきである⁷⁾。

本症の発生機序としては石綿繊維の機械的刺激あるいは胸膜の線維化により壁側胸膜のリンパ排出孔が閉塞する説がある^{8,9)}。しかし、本症は胸膜プラークと異なり、壁側胸膜のみならず臓側胸膜にも線維化病変が及んでいることから壁側胸膜の障害だけでは説明がつかない。その他の説としては石綿繊維の adjuvant 効果による自己免疫機序が想定されている。良性石綿胸水では胸水中の細胞成分として、リンパ球が最も多く認められることから、リンパ球による炎症であることが窺われる。さらには、今回の症例群でも見られたように、末梢血中の好酸球が増加している例が少なからず存在する。好酸球増多は他の報告でも 20% 程度は存在するとされている。石綿繊維に体蛋白が結合することによって生じる免疫アレルギー的機序も関与している可能性もあると思われる。

以上良性石綿胸水について臨床的検討を加えた。現状では、良性石綿胸水の診断基準とは①石綿曝露歴がある②胸水の原因となる基礎疾患がない③胸水発症後 3 年間悪性腫瘍の発症がないの 3 点による単純なものである。今回我々が検討した 17 例中 2 例では経過中に悪性腫瘍を合併しており、特に 1 例では経過中悪性胸膜中皮腫を合併したため、最終的には良性石綿胸水としない方が良くいかもしれない。1997 年 8 月現在、3 年未満の経過観察

者は 3 例あり、今後も慎重な経過観察が必要であると考えている。呼吸器疾患診療の場で、原因不明の胸膜炎に遭遇することは稀ではなく、その中に本疾患が隠れている可能性は決して少なくはないと思われる。そのような症例では本疾患の可能性も考えて、職業歴や生活歴を詳細に聴取することが重要である。著者らの検索した範囲では本邦における良性石綿胸水症例の報告は散見される程度^{10,11)}であるが、今後症例を重ねて検討し、本疾患の検査データあるいは臨床所見を解析することにより本疾患の診断基準をもっと詳細で明確なものにしていく必要があると思われる。

文 献

- 1) Hillerdal G, Ozesmi M: Benign asbestos pleural effusion: 73 exdates in 60 patients. *Eur J Respir Dis* 1987; 71: 113-121.
- 2) 田村猛夏, 成田巨啓: 石綿性胸膜炎. *日本臨床* 1994; suppl 3: 746-768.
- 3) 三浦溥太郎, 木村雄二: アスベストosis (良性石綿胸水) *Medicina*, 1992; 29: 1465-1467.
- 4) 三浦溥太郎, 赤羽久昌, 木村雄二, 他: アスベストによる胸水. *日本臨床* 1994; suppl 3: 742-765.
- 5) Miller A: Pulmonary function in asbestosis and asbestos-related pleural disease. *Environ Res*, 1993; 61: 1-18.
- 6) Fielging DI, McKeon JL, Oliver WA, et al: Pleurectomy for persistent pain in benign asbestos-related pleural disease *Thorax* 1995; 50: 181-183.
- 7) Martensson G, Thylen A, Lindqvist U, et al: The sensitivity of hyaluronan analysis of pleural fluid from patients with malignant mesothelioma and a comparison of different methods. *Cancer* 1994; 73: 1406-1410.
- 8) Robinson BWS, Musk TC: Benign asbestos pleural effusion: diagnosis and course. *Thorax* 1981; 36: 896-900.
- 9) Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA: Prevalence and incidence of benign asbestos pleural effusion in a working population *JAMA* 1982; 247: 617-622.
- 10) 岸本卓巳, 佐藤利雄, 小野哲也: 良性石綿胸水症の 1 例. *日胸* 1992; 51: 84-87.
- 11) 荒木高明, 牛尾耕一, 坂井公, 他: 健診で発見された良性石綿胸水の 1 例. *日胸* 1994; 53: 89-93.

Abstract

Clinical Evaluation of Benign Asbestos Pleurisy

Takumi Kishimoto, Masayuki Okahara, Kennichi Chikamori, Shinji Ozaki,
Keisuke Aoe, Masashi Ohke, Hideki Fujioka,
Kazuhi Kimura and Toshirou Yonei

Department of Internal Medicine, Okayama Rousai Hospital, Okayama, Japan

Seventeen cases of benign asbestos pleurisy were evaluated clinically. All cases were male and almost all cases were more than 60 years-old. Most cases presented with chief complaints of chest pain and dyspnea, but 2 cases had no complaints. Pleural effusion appeared predominantly in the right side. Six cases had 2 or 3 episodes of pleural effusion, and 1 case had 5. Ten cases had an occupational history of asbestos exposure in shipyards and 5 other cases had a history in building construction. Almost all cases had more than 30 years of exposure to asbestos and benign asbestos pleurisy appeared after more than 30 years from the first exposure to asbestos. Among the patients, 6 cases had diffuse pleural thickening and 2 cases had malignancies. Pleural fluid was bloody in 14 of 17 cases (82%) and all pleural fluid showed an exudate. Lymphocytes represented 70% and eosinophils 15% of the cellular population of the pleural fluid. Hyaluronic acid in pleural fluid in cases of benign asbestos pleurisy averaged 29.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, which was significantly ($p < 0.05$) lower than in malignant pleural mesothelioma. Leukocytosis in peripheral blood and a high CRP value were uncommon in benign asbestos pleurisy.